

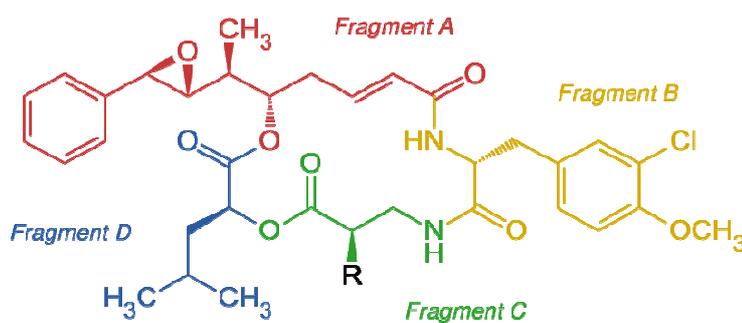
Chapitre 1

Recherche bibliographique

Introduction générale :

Selon l’OMS, en 2014, le cancer était à l’origine de 8,2 millions de décès dans le monde, soit 13 % de la mortalité mondiale. D’ici à 2030, le nombre de décès par cancer devrait poursuivre sa progression et atteindre 12 millions de personnes. Le milieu naturel a toujours été une source très importante de molécules à activité biologique et 60% des anticancéreux utilisés à l’heure actuelle ont pour origine un produit naturel. Le monde marin est l’écosystème qui présente la plus grande diversité, avec de nombreux organismes sans équivalent terrestre. Par conséquent, chercher de nouveaux traitements dans le milieu naturel et en particulier dans le monde marin laisse entrevoir de nombreuses perspectives de réussite.

Les cryptophycines, représentées dans la figure ci-dessous, constituent un motif chimique sujet à de nombreuses études depuis l’isolation de la cryptophycine-1 des extraits de l’algue bleu-vert du genre *Nostoc* en 1990. Les espoirs étaient grands qu’un de ces produits naturels pourrait être converti en drogue anticancéreuse utile. A ce jour quelques 20 produits naturels de cette famille, dotés d’activités antibiotiques et antitumorales variables, ont été isolés. Étant donné le potentiel clinique de ce groupe de produits, il est sensé de s’attendre à ce que de nouvelles synthèses améliorées des cryptophycines et de ses analogues continuent à être développées dans les années à venir.



1/ C'est quoi un cancer :

Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment. Le cancer est une maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante¹, et qui va se traduire par la croissance de la masse tumorale qui devient cliniquement détectable.²

Le cancer peut être causé par plusieurs facteurs, parmi eux (l'excès d'alcools, mauvaises alimentations, irradiations, maladie qui s'accompagne d'un risque élevé de cancer, et les médicaments cancérigènes).

Pour enlever une tumeur ou éliminer des cellules cancéreuses, les médecins utilisent plusieurs traitements :

- La chirurgie
- La chimiothérapie
- La radiothérapie
- L'hormonothérapie
- L'immunothérapie
- Autre thérapie (iode radioactif, thérapies cellulaires, etc.)

2/ Les molécules naturelles dans le traitement du cancer :

a) Composés phénoliques ou aromatiques

Les phénols sont des composés chimiques aromatiques portant une fonction hydroxyle (OH).

On connaît actuellement plusieurs milliers de composés phénoliques, un nombre qui augmente sans cesse et qui en fait un groupe chimique particulièrement important. La plupart d'entre eux sont caractéristiques des végétaux. Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées³.

L'un des rôles de ces composés phénoliques est la protection de l'homme vis-à-vis de certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leur propriétés antioxydantes.

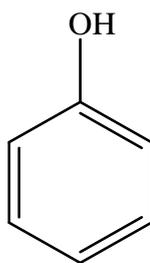


Figure 1 : Structure d'un phénol

Il existe quatre principales familles de composés phénoliques se distinguant : les acides-phénols, les flavones, les anthocyanes, les tanins.

a-1) Les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent les polyphénols les plus distribués dans la nature et sont présents dans tout le règne végétal, à l'exception des algues et des champignons. Leur structure moléculaire est caractérisée par un squelette carboné de type diphényle 1,3-propane qui comprend 15 atomes de carbone répartis en deux cycles benzéniques notés A et B reliés entre eux par la structure chromane à trois carbones (C). Elles sont omniprésentes dans les fruits, les légumes, les graines, les boissons tels le thé et le vin rouge et d'autres parties de la plante. Ils jouent un rôle très important dans le traitement du diabète (inhibant l'aldose réductase), de la goutte (inhibant la xanthine oxydase), des inflammations (inhibant la lipoxygénase, la phospholipase et la cyclooxygénase), des hépatites, des tumeurs, de l'hypertension (quercétine), des thromboses (flavonols).

On va prendre comme exemples des flavonoïdes à effet anticancéreux : la chalcone, elle a une activité anti-proliférative des tumeurs de l'utérus, des ovaires et des poumons.

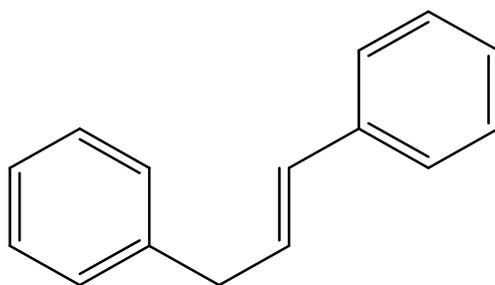


Figure 2 : Structure d'une chalcone

a-2) Acide phénolique

Le terme d'acide phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique.

Ces source sont d'origines végétales et parmi eux : romarin, basilic, mélilot, myrtille, sarriette, reine des prés, aronia.

Les acides phénoliques sont des composés qui ont des propriétés antioxydantes. Ils peuvent contribuer à prévenir l'apparition de plusieurs maladies (cancers, maladies cardiovasculaires et maladies liées au vieillissement) en neutralisant les radicaux libres de l'organisme.

Exemples d'acides phénoliques au pouvoir anticancéreuse : l'acide gallique.

L'acide gallique possède une activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses (leucémie, cancer de la prostate, du poumon etc). Une culture de cellules de l'adénocarcinome pulmonaire exposée à l'acide gallique voit sa croissance diminuer en fonction du temps et de la dose.⁴

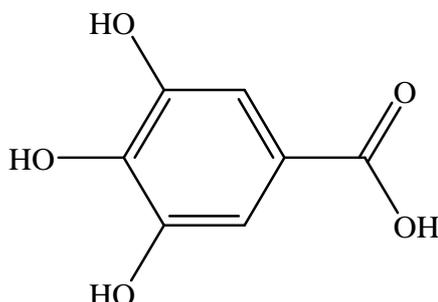


Figure 3 : Structure de l'acide gallique

a-3) Stilbènes

Les membres de cette famille possèdent la structure C6-C2-C6 comme les flavonoïdes, ce sont des phytoalexines, composés produits par les plantes en réponse à l'attaque par les microbes pathogènes fongiques, bactériens et viraux. Les sources principales des stilbènes sont les raisins, les vins, le soja et les arachides.

Stilbènes ou resveratrol s'est révélé être une molécule bénéfique, non seulement pour la plante mais aussi pour l'homme. Ces nombreuses propriétés thérapeutiques ont suscité et

suscitent toujours un grand nombre d'études⁵. Cette molécule est utilisée dans le traitement du cancer du sein à cause de son pouvoir inhibiteur de la protéine ABCG2.

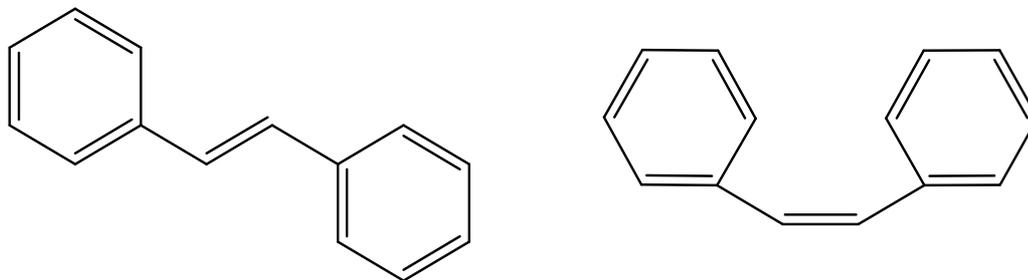


Figure 4 : Structures de stilbènes (cis et trans)

b) Composés terpéniques :

Dans le règne végétal, les terpènes sont classés dans la catégorie des métabolites secondaires. Leur classification est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène (à 5 atomes de carbone).⁶

A ce jour, avec plus de 30 000 molécules identifiées, les terpènes constituent l'une des plus polymorphes et des plus grandes familles de composés naturels: hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tetraterpènes (C40) et polyterpènes.

Ils sont beaucoup utilisés en raison de leurs qualités aromatiques. Ils jouent un rôle dans les traitements en herboristerie traditionnelle et font l'objet de recherche pour découvrir des effets antibactériens, antinéoplasiques ou autres effets pharmaceutiques. Comme exemple de terpène : les saponines qui sont des molécules naturellement produites par des plantes. Des saponines extraites d'un gypsophile (*Gypsophila paniculata*) se montrent capables de fortement augmenter la cytotoxicité d'immunotoxines et d'autres toxines qu'on pense pouvoir utiliser contre les cancers.

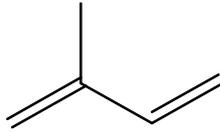


Figure 5 : Structure d'isoprène

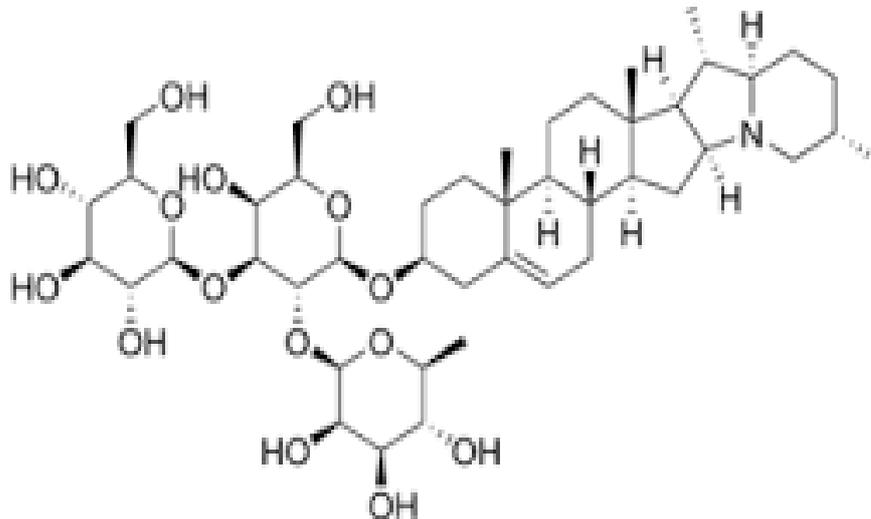


Figure 6 : Structure de la solanine (une saponine)

c) Alcaloïdes :

Les alcaloïdes représentent un ensemble de molécules d'origine naturelle, renfermant du carbone, de l'hydrogène et, plus spécialement, de l'azote. La plupart possèdent une activité biologique marquée qui a suscité de longue date un intérêt thérapeutique. Les alcaloïdes sont efficaces contre les douleurs, contre le paludisme et contre le cancer. Cependant, on peut aussi les trouver dans des drogues, comme la cocaïne, ou dans certains poisons, comme la strychnine. On trouve aussi des alcaloïdes dans le thé ou le café.

La vincristine (Oncovin) est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) utilisé comme traitement de chimiothérapie. Elle est prescrite dans le traitement des cancers de l'enfant, des hémopathies malignes comme la leucémie aiguë lymphoïde, des lymphomes et de la maladie de Hodgkin.

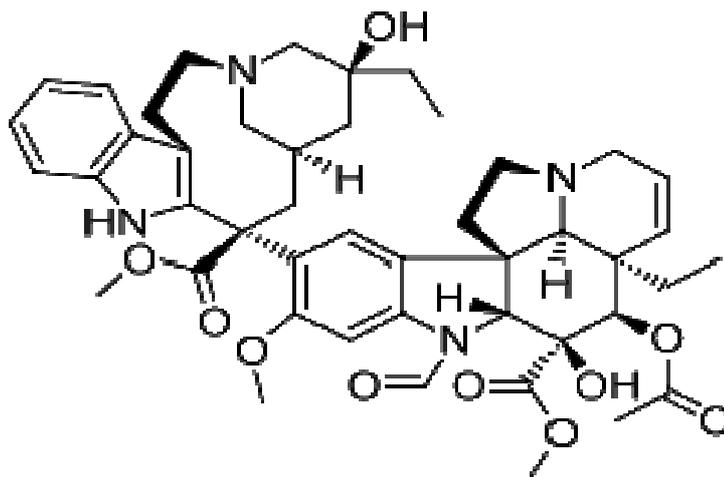


Figure 7 : Structure de la vincristine

3/ Les molécules marines :

La mer et les océans couvrent plus 70% de la surface terrestre⁷, et représentent le plus grand écosystème mais aussi le plus ancien, cela est pour les scientifiques une source importante pour la découverte de nouvelles molécules tête de série et il est reconnu comme la source de molécules à activité biologique qui présentent le potentiel le plus élevé par leurs métabolites secondaires qui sont susceptibles de conduire à nouveaux agents anticancéreux⁸.

Le milieu marin est un réservoir alimentaire pour l'homme avec les poissons, les crustacés, et surtout les algues.⁹ Qui font l'objet de notre étude.

L'écosystème hydrothermal sous-marin profond, dufait des conditions extrêmes qu'il subit, suscite des travaux dans des domaines très variés.

L'intérêt de ces substances naturelles, c'est qu'une fois isolées elles se caractérisent par la présence d'éléments chimiques ou structures presque introuvable dans la flore terrestre, à cause de l'eau de mer qui a une composition chimique différente. Les molécules marines contiennent des atomes comme le chlore, le soufre, le brome, le bore, le silicium, l'iode et l'arsenic, éléments peu présents dans les métabolites des organismes terrestres.¹⁰

Mais la difficulté c'est que les quantités produites par l'organisme marin sont faibles. Le problème d'approvisionnement est un problème majeur, comme avec tous les produits d'origine naturelle. Par exemple, l'halichondrine, qui est un antitumoral potentiel, nécessiterait la récolte d'environ 10 000 tonnes d'éponges *Lissodendoryx* pour obtenir 5 kg de ce produit, ce qui entraînerait la disparition de l'espèce. C'est pour cela qu'on utilise la synthèse organique.

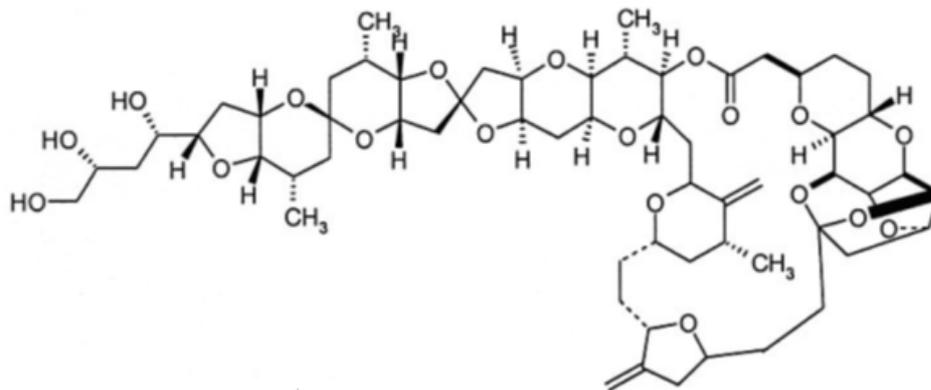


Figure 8 : Structure de l'Halichondrine B

a) Premières découverte d'un composé bioactif

En 1948, les céphalosporines sont isolées par Brotzu d'un champignon microscopique marin (*Cephalosporium acremonium*). Ces composés sont des antibiotiques encore couramment utilisés de nos jours.

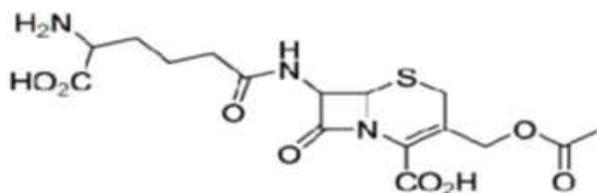


Figure 9 : Structure de la céphalosporine C

1951, c'est la date de la découverte du premier composé biologiquement actif. Une éponge, *Cryptotethia crypta*, qui est un anticancéreux puissant¹¹. Découverte dans les lagons du sud de la Floride, contient des nucléosides comme la spongothymidine, que les chimistes ont su copier pour donner entre autre l'Ara-A, qui est un antiviral, et la cytarabine ou Ara-C, efficace contre certaines formes de leucémies.

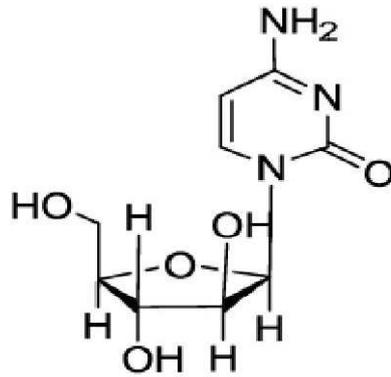


Figure 10 : Structure de l'ARA C

Le nombre de molécules anticancéreuses d'origine marine découvertes est passé de 35 en 1998 à 136 en 2008.

Les organismes marins susceptibles de fournir des composés aux structures chimiques originales sont essentiellement les invertébrés, les dinoflagellés et les bactéries. Parmi les invertébrés, nous pouvons mentionner les éponges, les tuniciers, les vers marins, les anémones, les gorgones, les mollusques, les coraux mous, les échinodermes et les bryozoaires.

b) Molécules anticancéreuses

Actuellement il existe plusieurs molécules anticancéreuses d'origine marine approuvées ou en cours de développement clinique. Voilà quelques exemples.

- La trabectedine (ET-743), qui est un alcaloïde provenant de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata*.¹² Elle a un effet antiprolifératif des cellules.

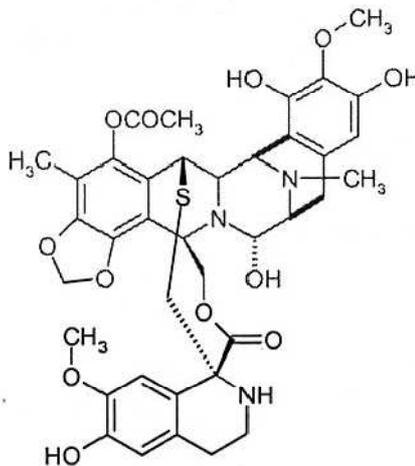


Figure 11 : Structure de la trabectedine

- Le E7974 est un tripeptide issu d'éponges du genre *Auleta*, il provoque l'inhibition de la mitose et donc de la prolifération cellulaire.

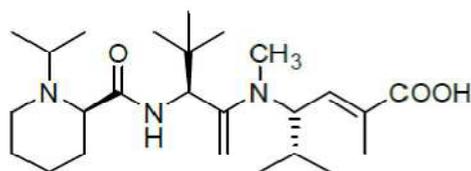


Figure 12 : Structure de E7974

- Le kahalalide F est un tridecapeptide isolé du mollusque *Elysia rufescens*, la source naturelle, cette molécule est cytotoxique sur de nombreuses cellules cancéreuses.

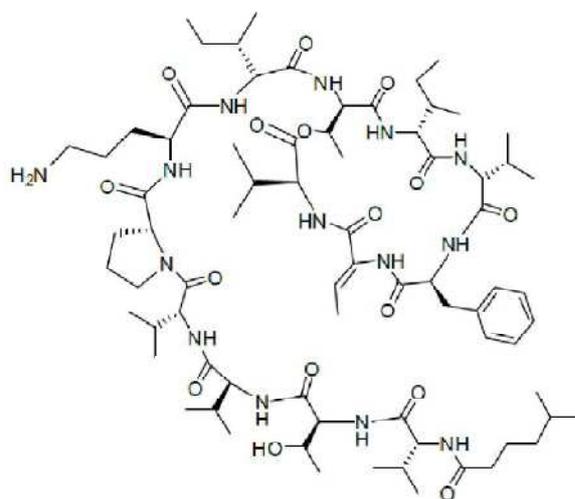


Figure 13 : Structure du kahalalide F

- La bryostatine-1 est une des lactones macrocycliques isolées du bryzoaire *Bugula neritina*¹³, des animaux de 4mm de longueur qui vivent en colonies sur des zones calcaires sur le golf de Californie et ont une vie similaire à celle des coraux. Son action se traduit par une augmentation de la population des globules rouges, un renforcement des défenses immunitaires et un mort des cellules cancéreuses. On l'utilisait dans le traitement du cancer de l'œsophage et elle est actuellement en essai clinique.

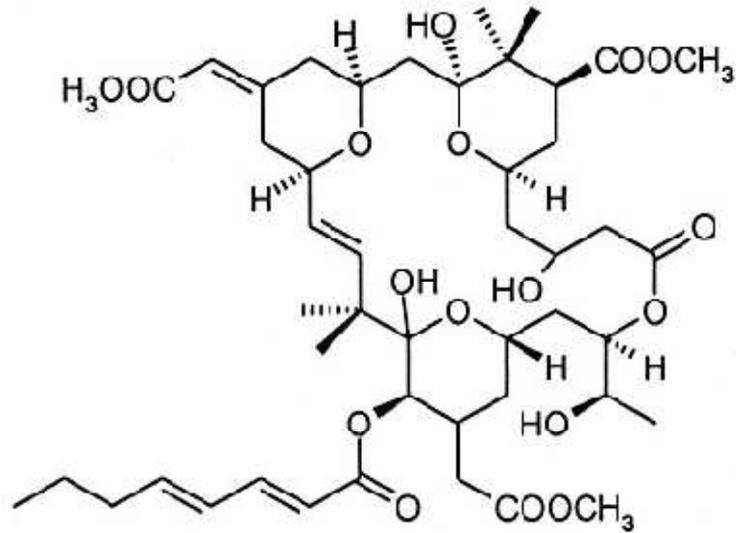


Figure 14 : Structure de la bryostatine-1

- Le péluroside A est un macrolide isolé en 2000 par Northcote à partir d'une éponge de Nouvelle-Zélande, *Mycale hentscheli*, inhibe la croissance de diverses lignées cellulaires cancéreuses à des concentrations nanomolaires.

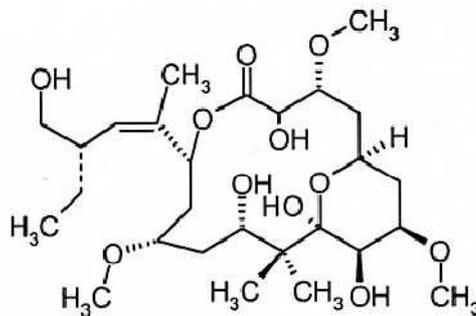


Figure 15 : Structure du péluroside A

- Le discodermolide est obtenu à partir d'une éponge, *Discodermia dissoluta*. Il est très efficace contre le rejet de greffe chez l'animal, et actif sur la prolifération cellulaire (stade G2/M).

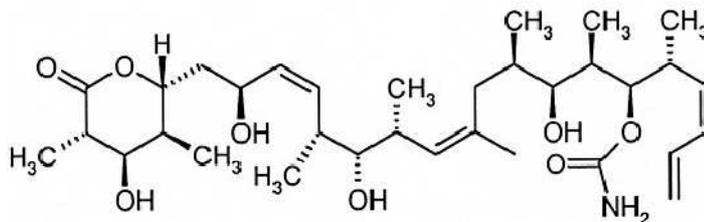


Figure 16 : Structure du discodermolide

- Certains des composés isolés sont des médicaments connus pour leurs propriétés thérapeutiques précises. C'est le cas du Malevamide D et Jamaicamide A, isolés de *Lyngbya* marins et qui sont hautement cytotoxiques.¹⁴

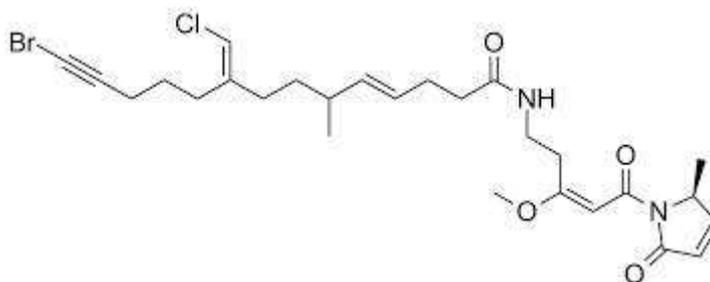


Figure 17 : Structure du Jamaicamide A

c)Cryptophycine

Les cryptophycines, une famille unique de 16 chaînons macrolides, sont des métabolites secondaires de la classe des macrocycles depsipeptidiques, produits par les cyanobactéries du genre *Nostoc*⁹⁴¹⁵. Le premier membre de cette famille est la cryptophycine-1. Elle a été isolée à partir de l'algue bleu-vert. Son analogue, L'arenastatin A est biologiquement et structurellement équivalente à la cryptophycine-24. Elle a été isolée de l'éponge marine¹⁶.

Les cryptophycines sont considérées parmi les meilleurs exemples récents dans la recherche de thérapies anticancéreuses¹⁷, c'est à cause de ces propriétés qui inhibent : la prolifération cellulaire et des métastases du cancer, la croissance et de l'invasion (*in vitro*) de l'organisme par les cellules tumorales, et aussi de la formation de tumeurs micrométastases dans des organes éloignés¹⁸.

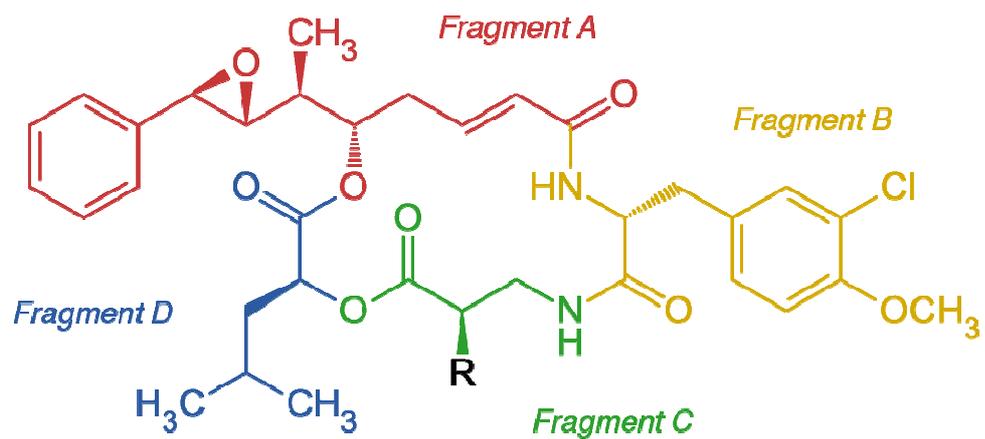


Figure 18 : Structure de la cryptophycine

Chapitre2

La cryptophycine

1) les cryptophycines :

a) Quelques généralités sur les cryptophycines

- Elles ont été découvertes en 1990 dans les algues bleu-vert du genre *Nostoc*.
- Elles montrent une excellente activité contre les lignées cellulaires des cancers multiresistants et sont particulièrement actives contre les tumeurs mammaires.¹⁹
- La protéine tubuline est la cible thérapeutique moléculaire des cryptophycine.
- Elle donne accès à des approches très convergentes de synthèse totale à cause de la présence de plusieurs fonctions amides et des liaisons ester.
- La cryptophycine-52 a été synthétisée par le groupe Eli Lilly.²⁰
- La cryptophycine-1 présente une activité plus importante que la vinblastine, la colchicine et le paclitaxel, les cryptophycines-1 présente une sensibilité réduite a résistance multiple aux médicaments P-glycoprotéine.²¹

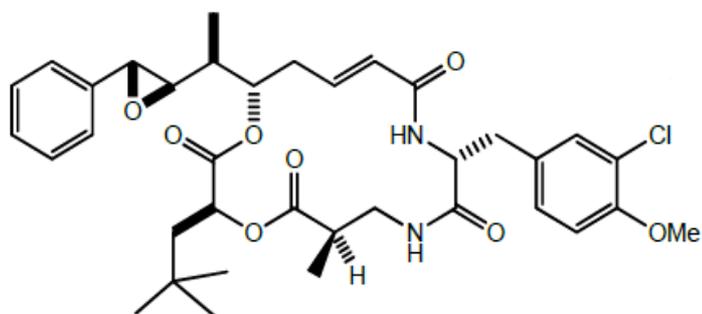
b) Les différents types des cryptophycine

Il existe plusieurs types de cryptophycines portant une fonction différente sur l'unité A.

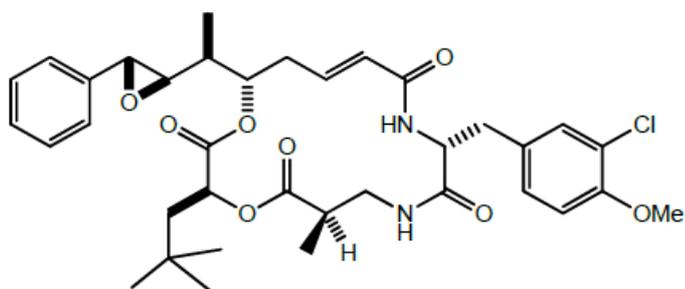
b-1) Cryptophycines avec une fonction époxyde sur l'unité A

La cryptophycine-1 est le premier représentant de cette classe de molécules qui a été isolé en 1990 du cyanobacterium d'algues bleu-vert. Elle est décrite comme agent antifongique²².

Une autre structure qui ressemble à la cryptophycine-1 est la cryptophycine-24(arenastatin A), elle a été isolée de l'éponge marine *Okinawa arenaria Dysidea*²³. Ce composé est un puissant inhibiteur de la polymérisation de la tubuline, par contre les cryptophycines-1 et -52 ont des propriétés anticancéreuses.²⁴



R1 = CH3, R2 = H, Cryptophycine-1 ou A
 R1 = CH3, R2 = CH3, Cryptophycine-52

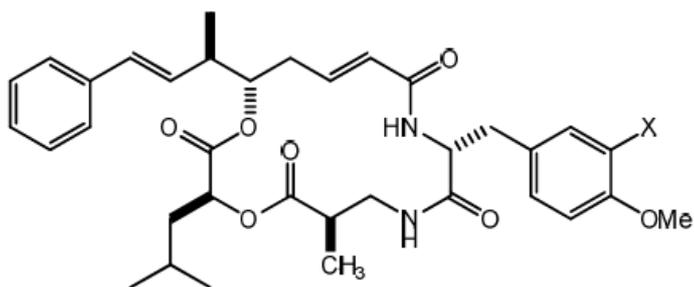


Cryptophycine-24 ou Arenastatine A

Figure 19 : Structure des cryptophycine-1, 52,24

b-2) Cryptophycines avec une insaturation sur l'unité A

Ces molécules se caractérisent par une insaturation sur l'unité A au lieu d'une fonction époxyde²⁵, parmi elles les cryptophycine-3 ou C, -4 ou D possédant une activité antitumorale.



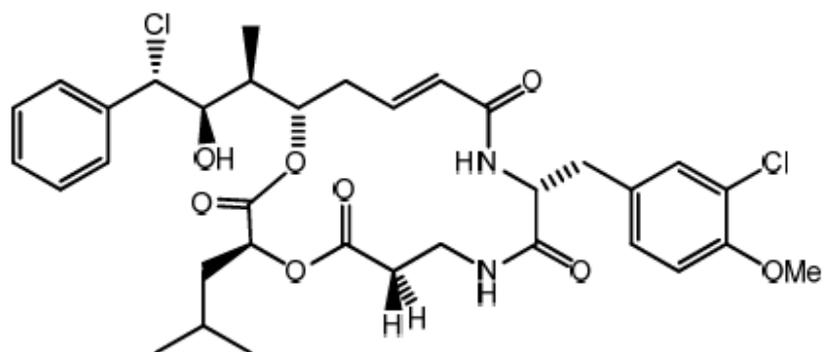
X=H, Cryptophycin D ou -4

X=Cl, Cryptophycin C ou -3

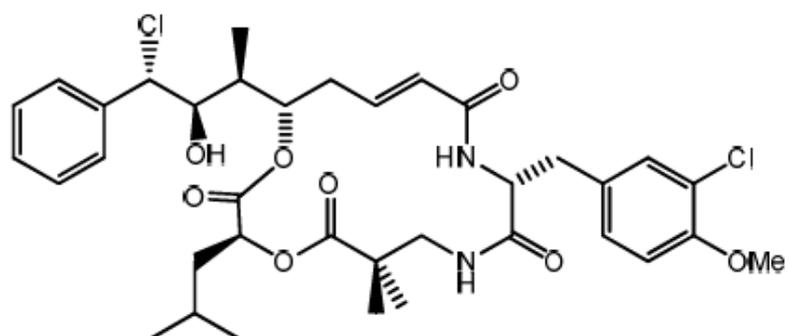
Figure 20 : Structure des cryptophycine-3 et 4

b-3) Cryptophycines avec une fonction chlorhydrine sur l'unité A

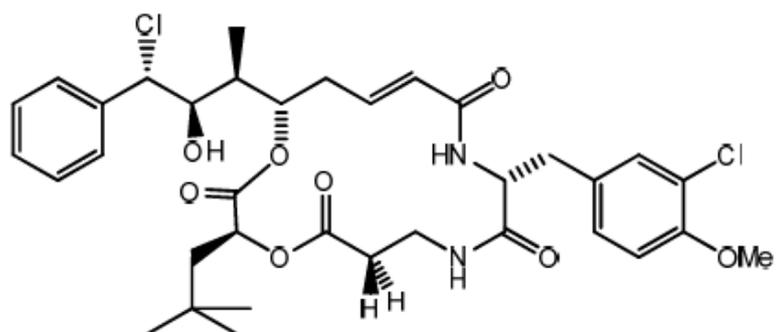
Elles se différencient par rapport aux autres classes par une fonction chlorhydrine sur l'unité A à la place de la fonction époxyde ou l'insaturation²⁶. La cryptophycine-55, une prodrogue (elle est métabolisée in vivo) de la cryptophycine-52 est très active mais n'est pas stable en solution, comme les cryptophycine-8, -249, -296.²⁷



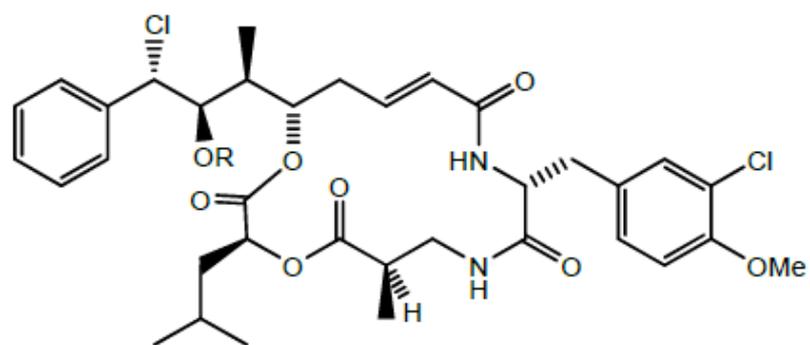
Cryptophycin-8



Cryptophycin-55



Cryptophycin-296

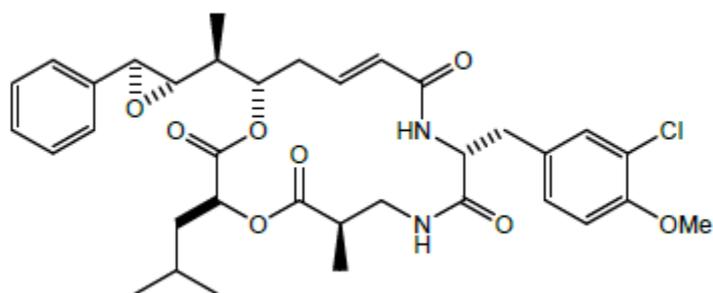


Cryptophycin-249

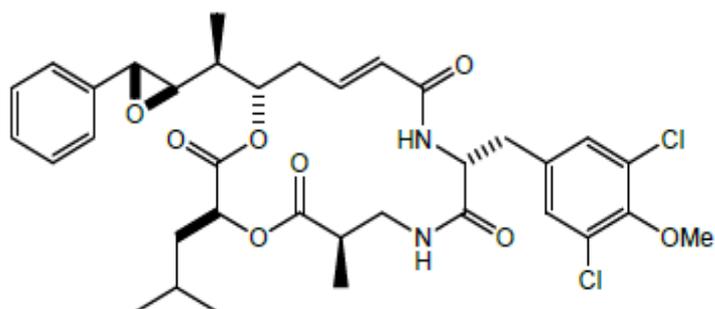
Figure 21 : Structure des cryptophycine-8, 55, 296, 249

b-4) Autre cryptophycines

Les cryptophycines-38 et -326 sont de nouvelles substances isolées à partir des mêmes algues (*nostoc*). La cryptophycine-38 est un stéréoisomère de la cryptophycine-1 et elle possède naturellement un époxyde de configuration (*S,S*) dans l'unité A. La cryptophycine-326, elle contient deux atomes de chlore en ortho par rapport au méthoxy dans l'unité B.



Cryptophycin-38



Cryptophycin-326

Figure 22 : Structure des cryptophycine-38, 326

2) Les analogues glucidiques des fragments de la cryptophycine

Plusieurs analogues glucidiques des fragments de la cryptophycine ont été déjà synthétisés dans notre laboratoire comme le montre la figure 23.

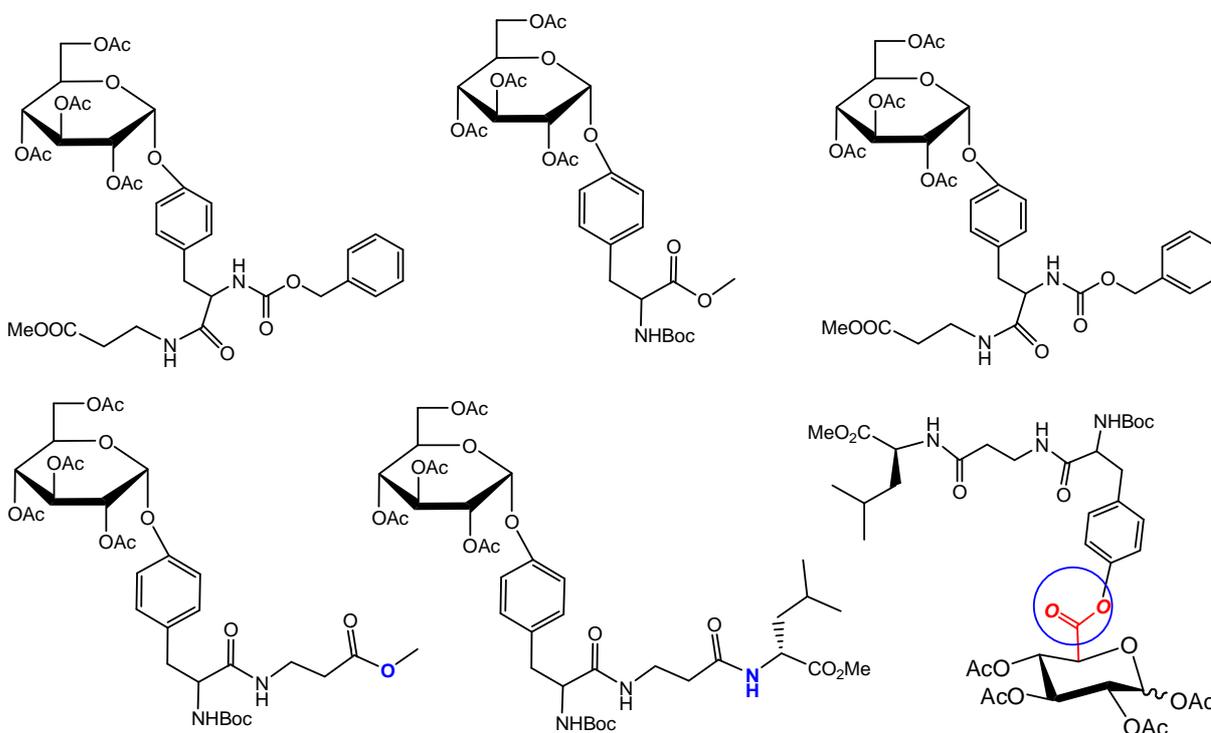


Figure 23 : Structure de quelques analogues glucidiques de fragment de la cryptophycine

Le sucre a été greffé au fragment B de la cryptophycine, parce qu'il constitue la base de conception de nombreuses stratégies thérapeutiques et diagnostiques, ce qui fait des hybrides glycosylés des cibles synthétiques parmi les plus prometteurs, et il est présent dans de nombreux composés bioactifs.²⁸

Les sucres sont aussi utilisés dans le développement des vaccins.²⁹

C'est pourquoi, nous avons pensé que la présence d'un fragment sucre dans une cible pourrait apporter une contribution positive aux propriétés de reconnaissance moléculaire supplémentaires de ce composé. En effet, nous supposons que l'incorporation de ces unités dans des composés thérapeutiques connus ou potentiels pourrait ouvrir la voie à la mise au point de nouveaux médicaments et / ou de nouveaux outils de diagnostic médical.

Présentation de travail

1) Objectif de travail

Vinod F. Patel et collaborateurs ont synthétisé des analogues de la Cryptophycine possédant une bonne activité cytotoxique en modifiant leur unité B. La figure ci-dessous indique l'examen retrosynthétique décrit par ce groupe.

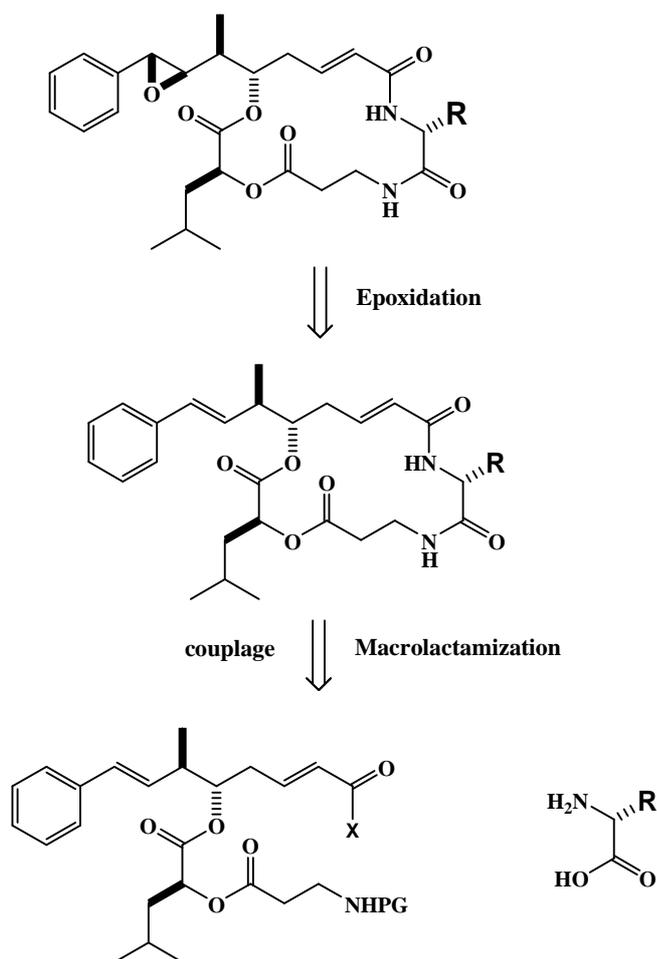


Figure 24 : schéma retrosynthétique de Vinod et collaborateur

En nous basant sur le travail du groupe de Vinod F. Patel, et d'autres nous nous sommes proposés de synthétiser d'autres dérivés glucidiques de fragments de la cryptophycine.

2) Examens retrosynthétiques

Il existe plusieurs méthodes pour préparer des analogues glucidiques de la cryptophycine : La première méthode consiste à préparer des analogues glucidiques du fragment B, comme le montre le schéma retrosynthétique suivant :

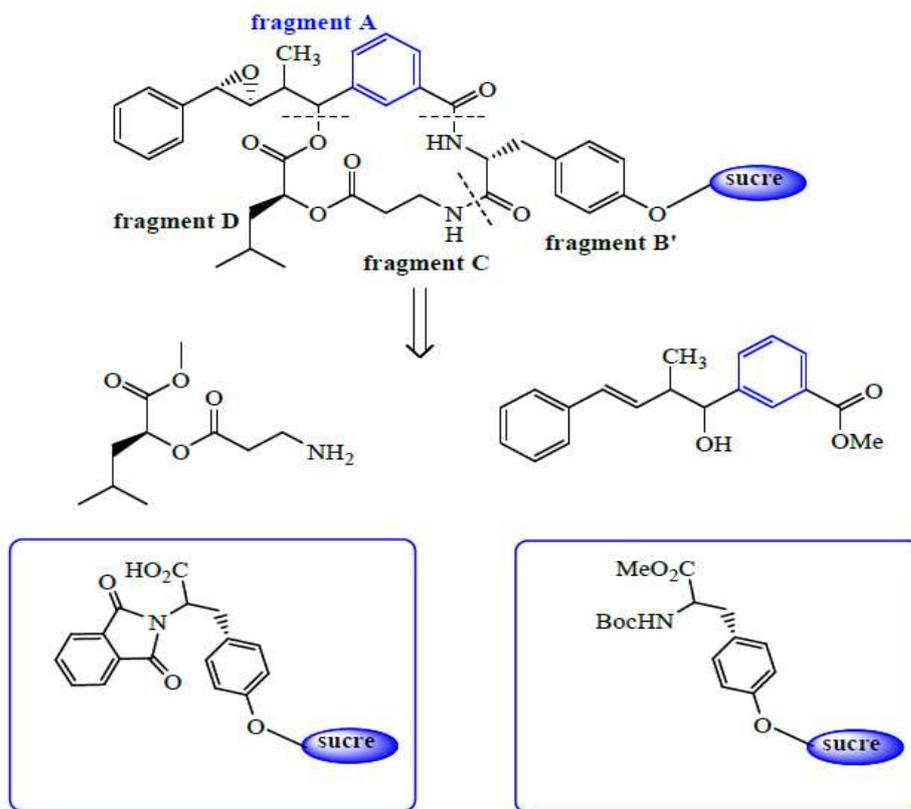


Figure 25 : examen retrosynthétique

La deuxième méthode consiste à préparer des analogues glucidiques du fragment (B-C-D) :

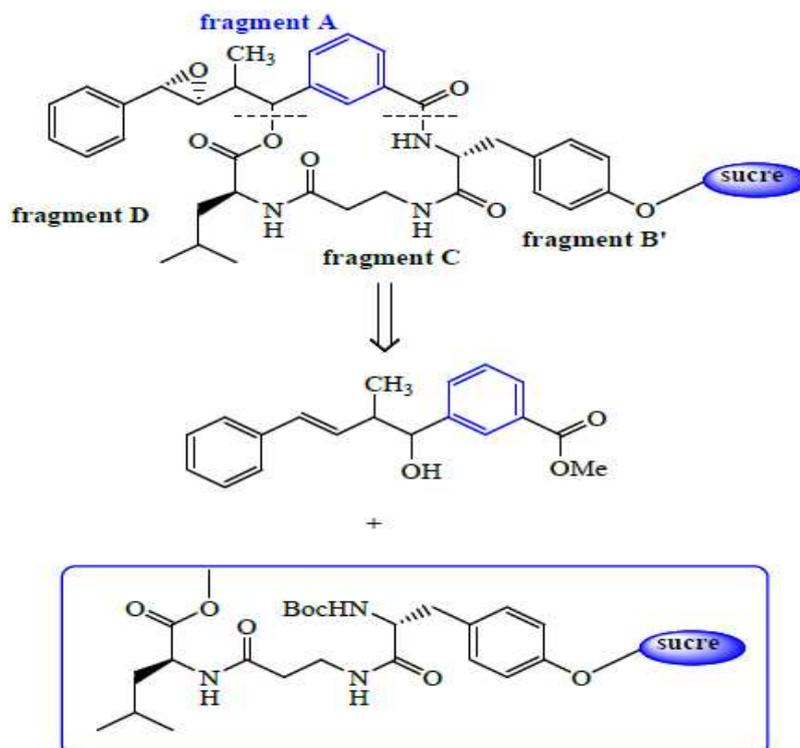


Figure 26 : examen retrosynthétique

La troisième méthode de rétrosynthèse consiste à préparer des analogues glucidiques du fragment (B-C) de la cryptophycine selon l'examen rétrosynthétique suivant :

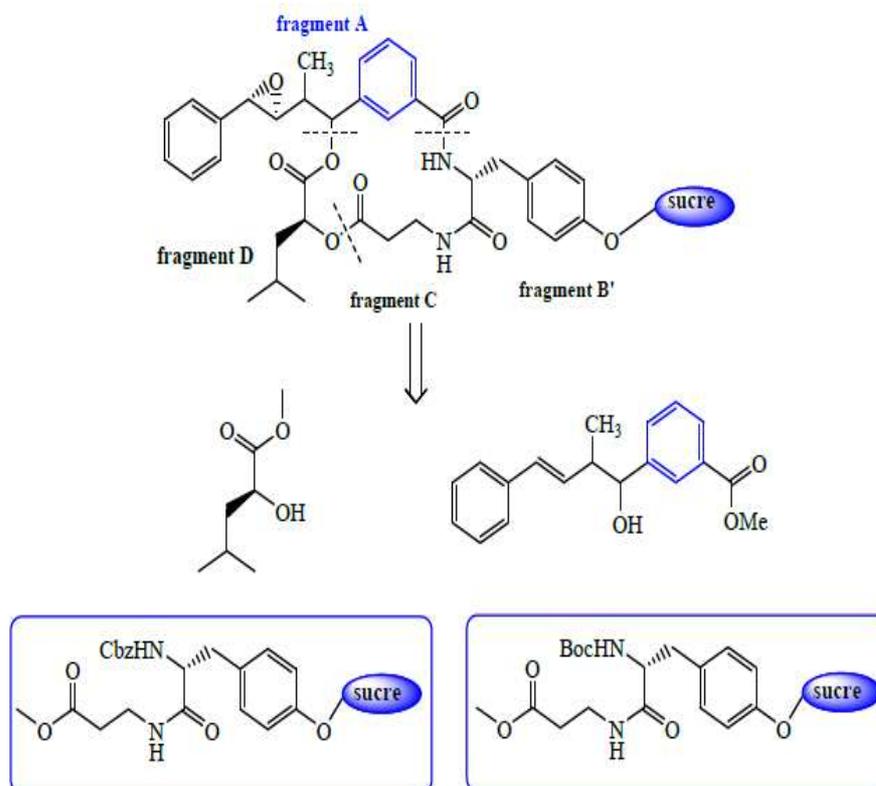


Figure 27 : examen rétrosynthétique

3) méthodes de synthèses

a) généralités sur les acides aminé

Les acides aminés sont des composés qui possèdent une fonction amine (basique) et une fonction acide carboxylique (acide).

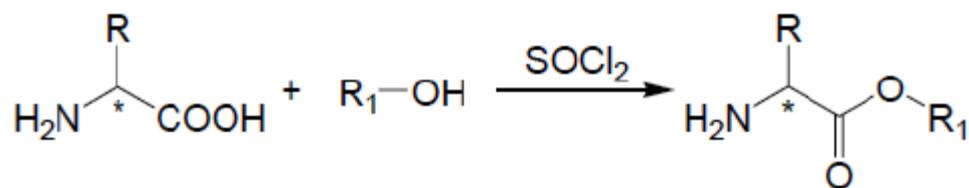
Les amino-acides sont fondamentaux en chimie thérapeutique, biochimie et en biologie, car c'est à partir eux que sont formés les protéines et plusieurs molécules naturelles biologiquement actives ou à potentiel thérapeutique.

b) Protection des acides aminés

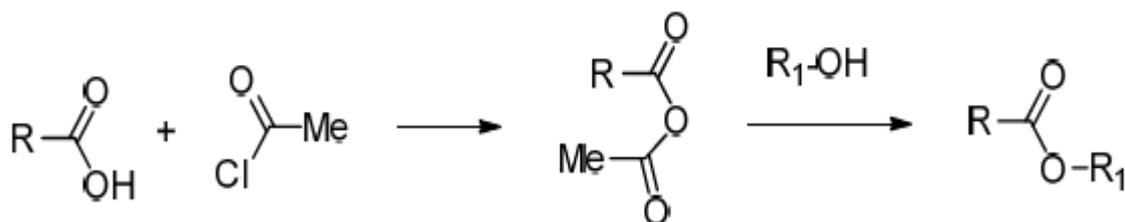
b-1) la protection de la fonction acide

A cause de la présence simultanée des fonctions acide et amine sur les amino-acides, il est souvent nécessaire de protéger au préalable la fonction acide carboxylique lorsqu'on souhaite effectuer des transformations ou des synthèses à partir du groupe amine.

- On peut protéger la fonction acide par une méthode qui consiste à traiter l'acide aminé plus l'alcool avec du chlorure de thionyle (SOCL₂) pour donner des ester.



- Une méthode plus douce et qu'on utilise souvent consiste à traiter l'acide aminé avec le chlorure d'acétyle en présence de l'alcool.



- L'estérification de la béta-alanine a été effectuée conformément à ce dernier procédé et les rendements de la réaction sont élevés.

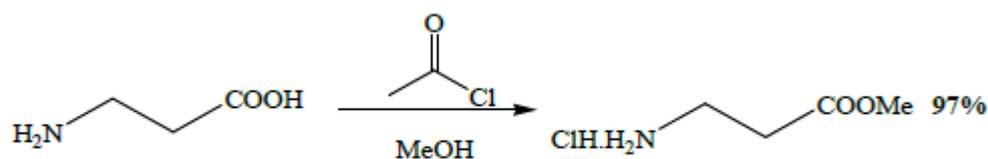


Figure 28 : l'estérification de la béta-alanine

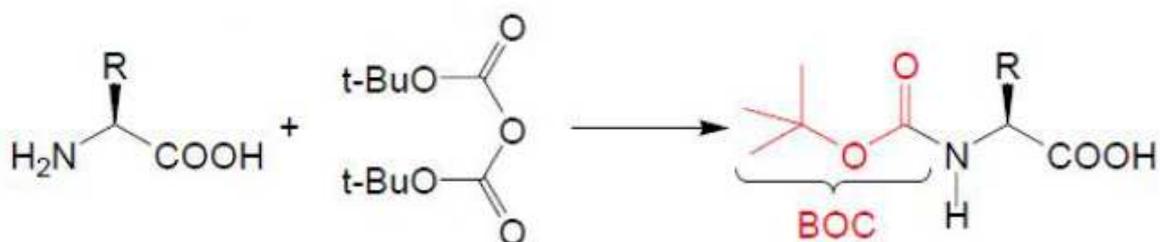
b-2) La protection de la fonction amine

Il existe plusieurs groupements protecteurs, avec ces avantages et ces inconvénients :

- Le tertibutyloxycarbonyl (Boc) est un bon groupe protecteur des amines, il est stable vis-à-vis d'une hydrogénation catalytique, du sodium dans l'ammoniac liquide, des bases et de l'hydrazine³⁰. L'avantage c'est que le clivage peut se faire facilement avec de l'acide doux.

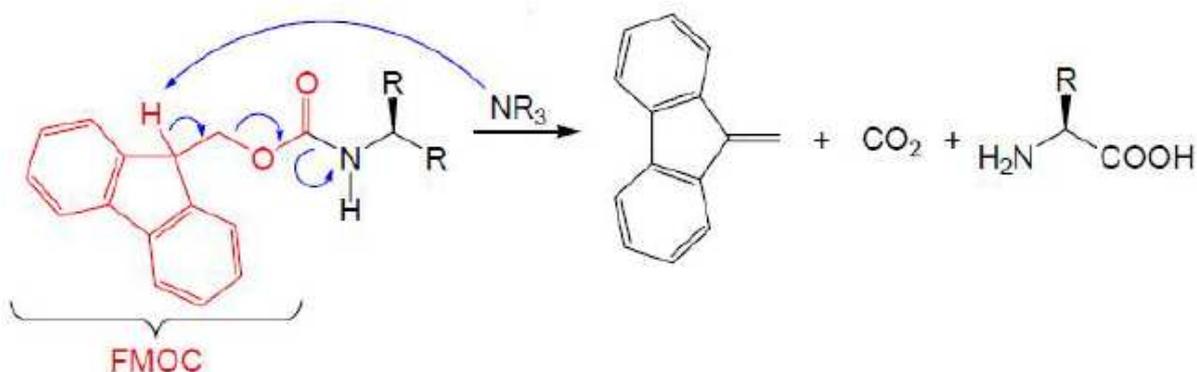
La déprotection de groupe Boc se fait dans les conditions opératoires impliquant l'utilisation de l'eau, l'acide trifluoroacétique (TFA) et l'acide bromhydrique dans le dichlorométhane.

Le schéma ci-dessous représente la protection des amines par le Boc.



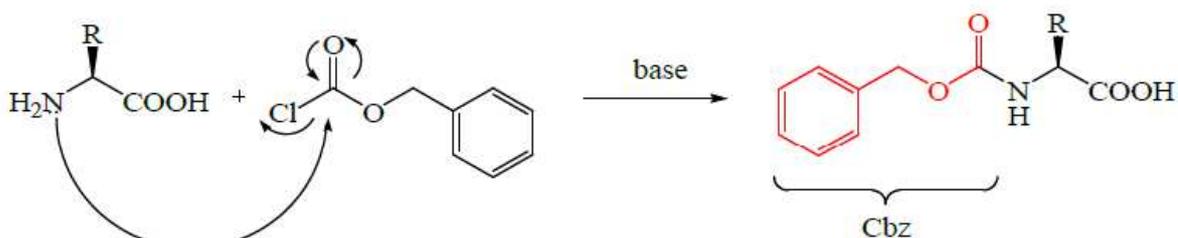
- Pour le Fmoc on utilise fluorenylméthoxycarbonyl ; il peut être enlevé très rapidement par une solution de pipéridine dans le DMF dans des conditions douces³¹. Cette stratégie est la plus souvent employée et elle donne entière satisfaction.

La déprotection du Fmoc se fait de la manière suivante :



- Le benzyloxycarbonyl (Cbz) c'est le groupe le plus utilisé actuellement pour la fonction amine. La protection est réalisée par l'addition à l'amine d'un équivalent de chloroformiate de benzyle et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N, suivi d'un reflux³².

Le groupement Cbz peut être facilement enlevé par hydrogénation catalytique.



- L'anhydride phtalique est utilisé dans la protection des amines pour deux raisons, parce qu'il est disponible et pas couteux et aussi présente une bonne stabilité.

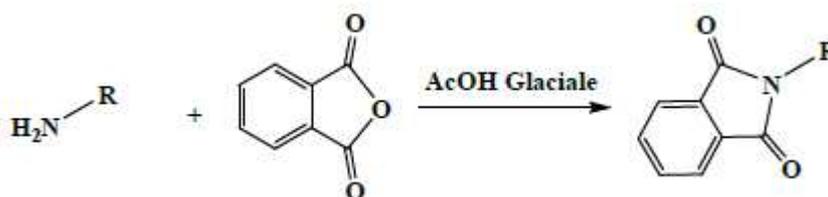


Figure 29 : protection de la fonction amine le l'anhydride phtalique

b-3) Conditions de travaux

Dans notre cas nous avons besoin de protéger la fonction amine de la L-tyrosine ; le tableau suivant résume les conditions opératoires de protections effectuées.

N-phthalimido-L-tyrosine		Anhydride phtalique, AcOH, -reflux 24h	Recristallisation : mélange eau-éthanol (3 : 1)	Produit 1
N-acétyl-L-tyrosine		Anhydride acétique, AcOH, -reflux 2h	Recristallisation : mélange eau-éthanol (4 : 1)	Produit 2

Figure 30 : les différentes protections de la fonction amine de la L-tyrosine

4) Couplages peptidiques

Une réaction de couplage peptidique est une réaction de synthèse à partir de dérivés d'acide aminés.

Les réactifs n'ayant pas la même sélectivité que les mécanismes naturels, des protections de fonctions sont nécessaires. Les acides aminés sont rajoutés les uns à la suite des autres, mais après chaque ajout une déprotection est nécessaire. Afin de limiter les risques de racémisation, le couplage se fait généralement sur l'extrémité N-terminale du peptide. Un réactif de couplage peptidique est utilisé pour permettre la formation de la liaison amide.

Les aminoacides sont utilisés lors de la synthèse peptidique dont ils sont les "monomères".

Lors d'une réaction de couplage peptidique, il est nécessaire de rajouter un agent de couplage. L'EDC est un bon exemple d'un tel agent, mais d'autres composés comme le dicyclohexycarbodiimide (DCC) sont aussi utilisés.

Comme exemple on va prendre la synthèse de 2-(3-*N*-phtalimido-propanamido)-4-méthylpentanoate de méthyle :

Le couplage de la *N*-phtalimido-β-alanine avec le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-leucine dans le dichlorométhane en utilisant le DCC et la triméthylamine pour libérer la fonction amine, conduit au dipeptide. Cette manière de procéder évite l'isolation de l'ester avec la fonction amine libre, pour la condenser ensuite avec le groupe carboxyle de la phtalimido alanine.

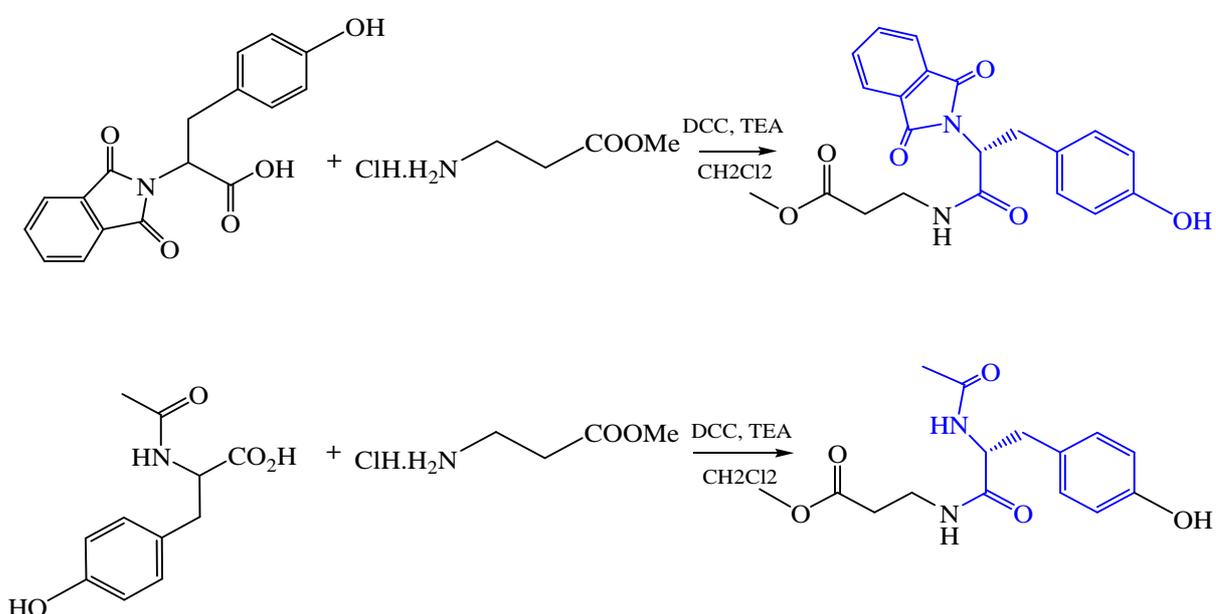


Figure 31 : couplage peptidique

5) Couplage entre un sucre et un peptide

Les recherches centrées sur les glycoconjugués composés de peptides ont été entamées dans les dernières années. Les glycopeptidomimétiques sont depuis constamment modifiés de façon à imiter le mieux possible les composés naturels tout en améliorant leurs activités biologiques. L'utilisation d'un sucre dans une structure peptidique pourrait permettre d'augmenter la stabilité physiologique du composé³³ et les propriétés des peptides pourraient être accentuées³⁴.

Pour bien comprendre cette partie on va prendre comme exemple, le couplage de l'ester méthylique de la L-leucine (fragment D) de la cryptophycine avec l'anhydride glucuronique.

La réaction se déroule durant 24h sous agitation dans le DiChloroMéthane(DCM).
(Regarderle schéma ci-dessous).

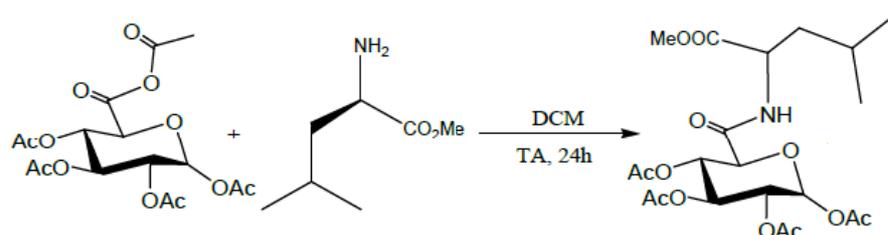


Figure 32 : couplage entre un sucre et un amino-acide

L'importance des glycoprotéines dans beaucoup de processus biologiques comme le cancer est bien établie. La dernière étape de notre travail consiste à préparer des analogues glucidiques de fragments de la cryptophycine :

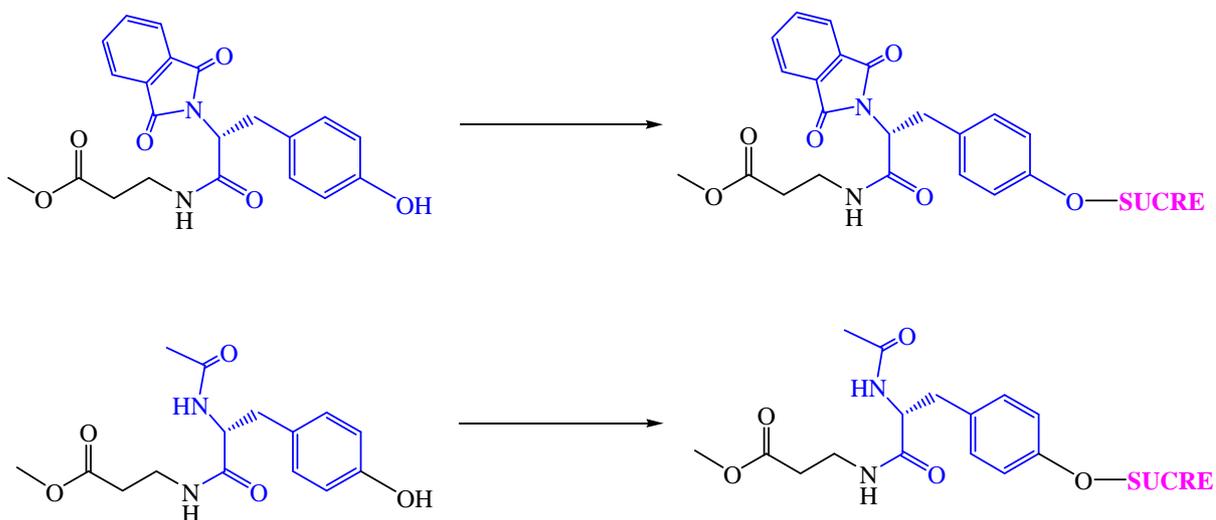


Figure 33 : greffage d'un sucre sur un peptide

Résultats et discussions

1) Protections des acides aminés

a) protection de la fonction acide

Il est nécessaire de protéger la fonction acide d'un amino-acide lorsqu'on souhaite faire des modifications ou des synthèses à partir du groupe amine. Le schéma suivant montre l'estérification de la L-leucine et la *bêta*-alanine :

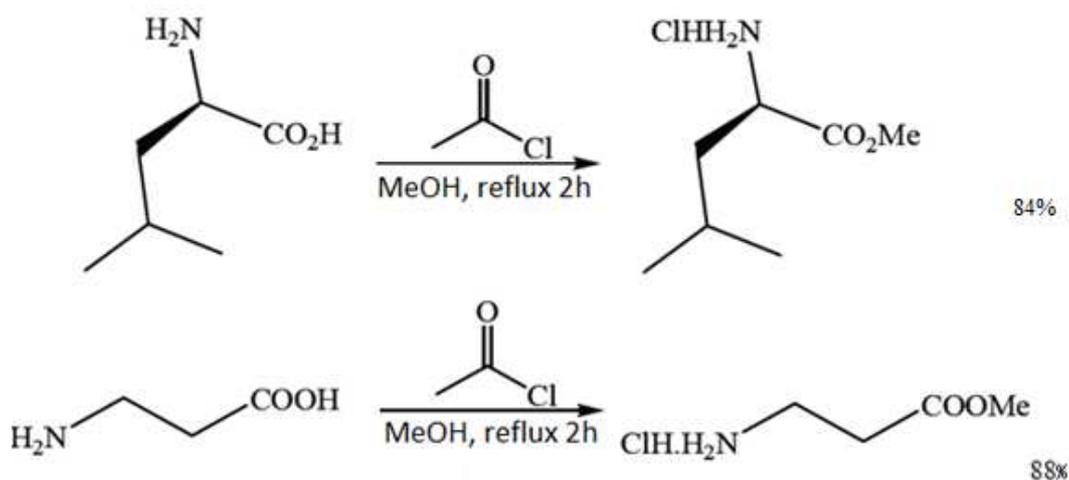


Schéma 1 : Esterification de la L-leucine et la β -alanine

b) Protection de la fonction amine

Il existe plusieurs groupements protecteurs avec des avantages et des inconvénients, mais dans notre cas nous avons utilisé l'anhydride phtalique selon le schéma suivant.

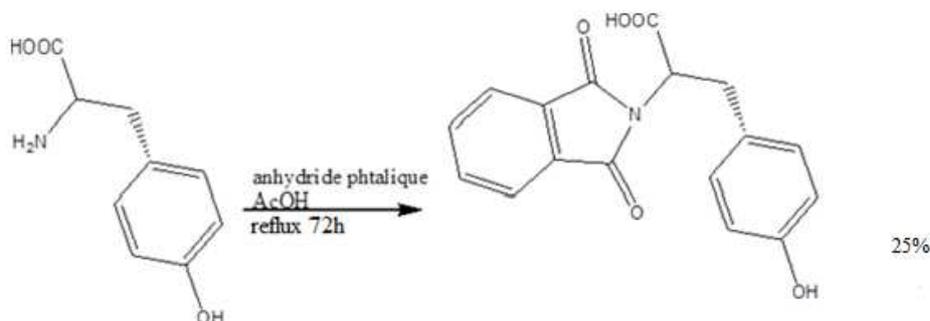


Schéma 2 : Protection de la fonction amine de la L-tyrosine

2) Protections des sucres

a) Synthèse de l'anhydride galacturonique

Concrètement, nous avons procédé de la manière suivante : l'action de l'anhydride acétique en présence d'iode sur l'acide galacturonique permet d'arriver au produit avec un bon rendement (schéma 3). Il s'agit d'une réaction classique d'acétylation des alcools et des acides carboxyliques avec l'anhydride acétique.

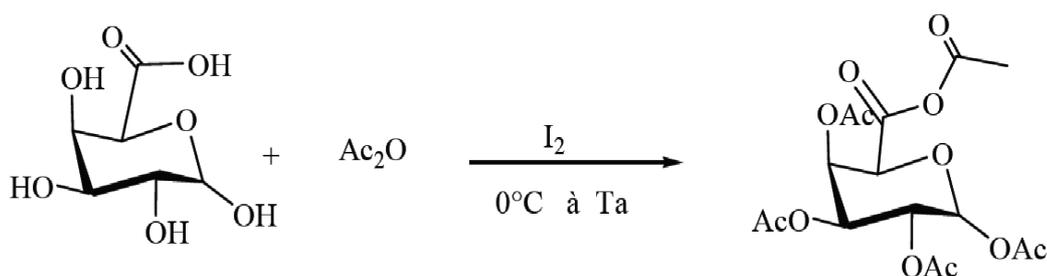


Schéma 3 : Synthèse de l'anhydride galacturonique

3) Couplages peptidiques

Les aminoacides sont les principaux acteurs du couplage peptidique dont ils sont les monomères. Il est obligatoire d'utiliser un agent de couplage comme le dicyclohexycarbodiimide (DCC). Voici un schéma explicatif du mécanisme de couplage en utilisant le DCC.

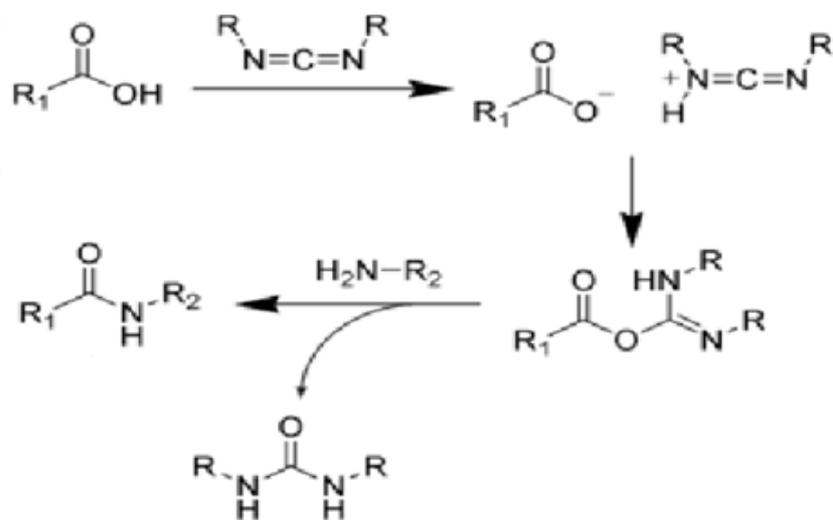


Schéma 4 : Mécanisme de couplage peptidique

a) Couplage entre la N-ftalimido-L-tyrosine avec l'ester méthylique de β -alanine

Le couplage de la N-ftalimido-L-tyrosine avec le chlorhydrate de l'ester méthylique de la β -alanine dans les conditions de couplage décrites dans le schéma suivant conduit au dipeptide avec un rendement de 10% (schéma 5).

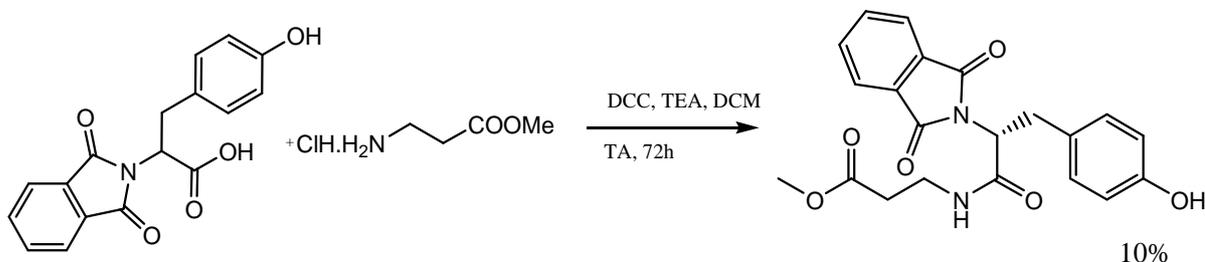


Schéma 5 : couplage entre la L-tyrosine et la β -alanine

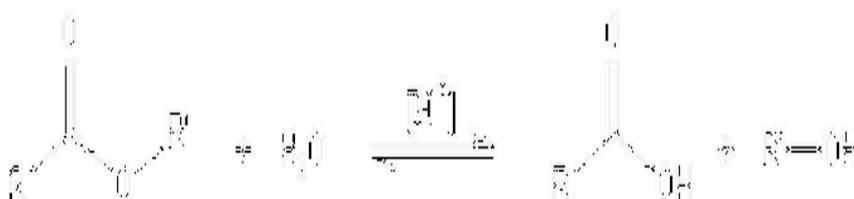
b) synthèse de fragment B-C-D de la cryptophycine

Pour effectuer la synthèse du tripeptide, il faut d'abord déprotéger une des fonctions de l'acide aminé. Dans notre cas, on a déprotégé la fonction ester du dipeptide cela avec une hydrolyse pour qu'elle devienne une fonction acide.

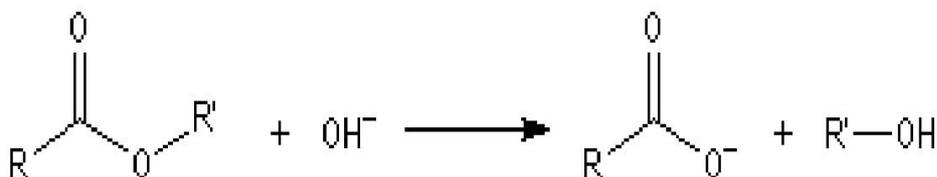
b-1) L'hydrolyse de la fonction ester

L'hydrolyse d'un ester est la réaction inverse de l'estérification de Fischer. Elle conduit un à acide carboxylique.

En milieu acide, on obtient l'acide carboxylique. La transformation conduit à un équilibre :



En milieu basique, le produit final est l'ion carboxylate. Les ions OH^- ne sont pas des catalyseurs car ils sont consommés dans la réaction. La transformation est totale :



Dans notre cas on a utilisés l'hydrolyse en milieu basique, un traitement de dipeptide avec une solution aqueuse 0,2M de LiOH dans un mélange THF/eau (2/1) permet d'arriver à l'acide correspondant avec un rendement de 95% (schéma 6).

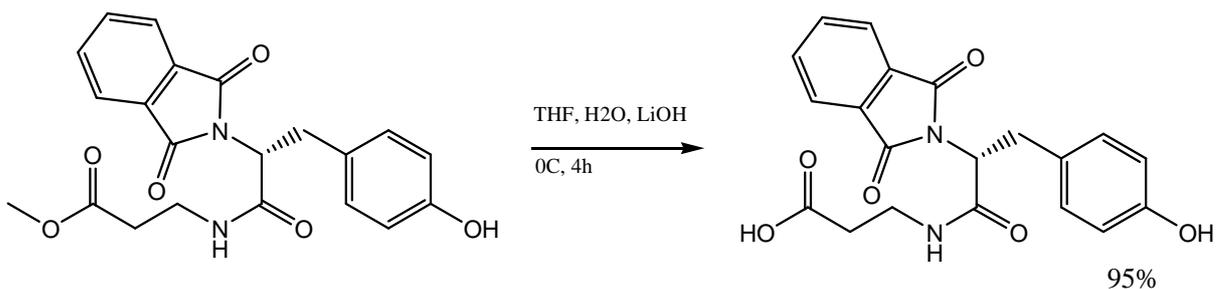


Schéma 6 : L'hydrolyse de la fonction ester

b-2) Synthèse de fragment B-C-D

Le couplage du dipeptide déprotégé avec le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-leucine dans les mêmes conditions de couplage décrites pour le produit précédent conduit au tripeptide avec un bon rendement (schéma 7).

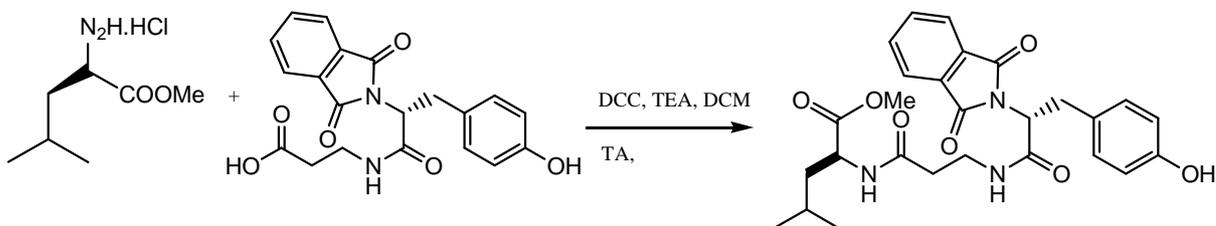


Schéma 7 : synthèse de fragment B-C-D

4) Greffage du sucre

La réaction de l'anhydride galacturonique avec le dipeptide protégé dans le DCM conduit au produit cible après purification avec une recristallisation dans un mélange AcOEt-cyclohexane (1:9) avec un rendement de 13%, sous forme d'un solide blanc (schéma 8).

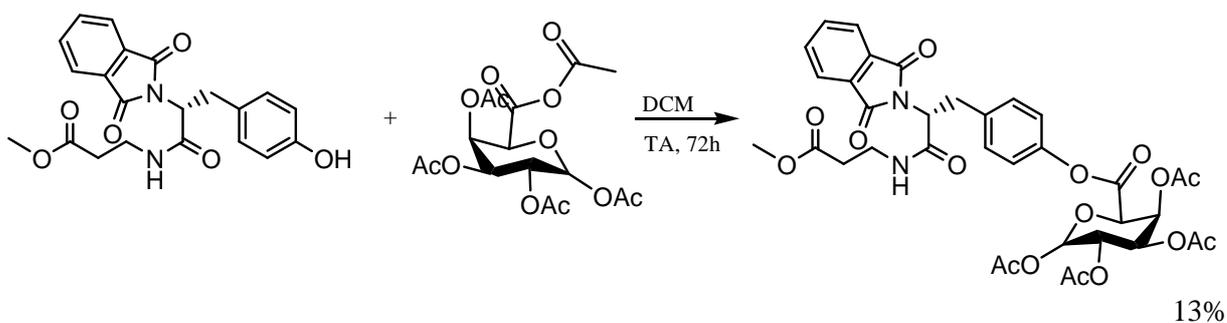


Schéma 8 : greffage d'un sucre sur un dipeptide

La réaction de l'anhydride galacturonique avec le dipeptide déprotégé dans le DCM conduit au produit cible après purification avec une recristallisation dans un mélange AcOEt-cyclohexane (1:1) avec un rendement de 29%, sous forme d'un solide blanc (schéma 9).

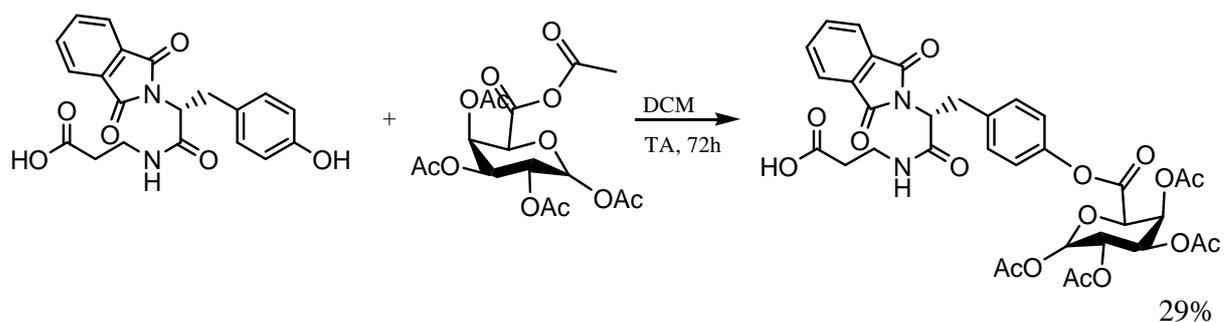


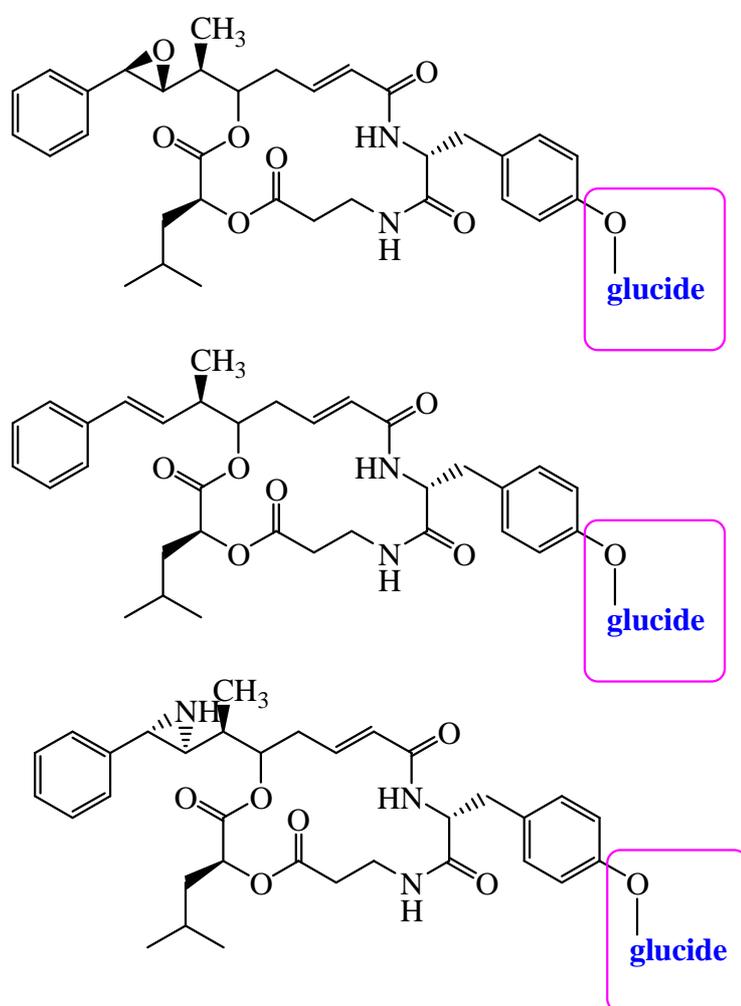
Schéma 9 : greffage d'un sucre sur un dipeptide hydrolysé

Conclusions et perspectives

Les efforts actuels de recherche dans le traitement des cancers se tournent vers les thérapies ciblées. L'objectif de ces thérapies est d'agir plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses afin de limiter la toxicité des médicaments et de palier les phénomènes de résistance apparaissant lors des traitements en chimiothérapie.

Les cryptophycines sont des composés initialement identifiés en 1990 dans des extraits de l'algue bleu-vert du genre *Nostoc*, elles constituent l'un des meilleurs exemples récents dans la recherche de thérapies anticancéreuses,

L'objectif de notre travail est la synthèse des dérivés glucidiques de fragment (B-C), de la cryptophycine. L'objectif consistait à coupler ces fragments avec le fragment A de la cryptophycine, afin d'aboutir à une nouvelle cryptophycine portant des motifs sucres.



Notre objectif est d'avoir d'autres analogues dans l'espoir d'aboutir à des molécules originales dont l'activité dans le domaine de la thérapie anticancéreuse serait modulée dans un sens que nous espérons positif.

Partie expérimentale

1)Introduction

On a précédemment vu dans notre partie bibliographique, que la cryptophycine représente un très grand espoir dans la lutte contre le cancer après leur découverte en 1990, Leur cible thérapeutique moléculaire est la protéine tubuline dont elles suppriment puissamment la dynamique de formation.

Au cours de notre partie expérimentale, nous verrons les différentes synthèses effectuées pour obtenir un ou plusieurs fragments de la cryptophycine en passant par la protection et la déprotection des différents fonctions des acides aminés, afin de les coupler pour obtenir le fragment voulu, et à la fin greffer le sucre qui est l'intérêt de notre étude, et nous discuterons ensemble les résultats obtenus après la purification et l'analyse.

- Purification des solvants et synthèse de quelques réactifs :

Il est primordial de purifier les solvants avant leur utilisation. Nous verrons ici les méthodes de purification des solvants utilisés

Purification du MeOH

Purification du dichlorométhane

Purification de l'anhydride acétique

2)Matériel utilisé, et méthodes

Il faut savoir qu'au cours de notre travail, les manipulations et analyses ont été réalisées dans le laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA), l'Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen.

a)Produits chimiques et solvants

Les réactifs et les solvants de réaction proviennent de Sigma-Aldrich. Ils ont été utilisés sans traitement spécifique. Les solvants nécessitant une utilisation dans des conditions anhydres sont distillés. Les solvants ou réactifs utilisés au cours des différentes réactions ont été distillés à pression atmosphérique et séchés selon le cas.

b)Chromatographie

Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

Chromatographie sur colonne

Chromatographie échangeuse d'ions

c) Infra rouge et points de fusion

c-1) Infra-Rouge

Les analyses dans l'infrarouge (IR) ont été effectuées au centre de mesures du laboratoire LASNABIO. Les échantillons étaient traités soit en solution dans le chloroforme, ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm^{-1}).

c-2) Points de fusion

Les points de fusion sont déterminés sur un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal au laboratoire (COSNA).

3) Purifications des solvants

Les solvants anhydres sont préparés soit par distillation, en présence d'un desséchant juste avant l'emploi, soit par conservation après purification sur tamis moléculaire. Pour d'autres solvants, la distillation s'effectue sous atmosphère inerte, ou sous pression réduite le CH_2Cl_2 est distillé sur CaH_2 .

a) Purification du méthanol (MeOH)

On introduit 1g d'iode dans un ballon de 1L, on ajoute 7g de magnésium puis 150ml de méthanol, tous cela sous reflux. Après la disparition de la couleur marron brun on arrête le reflux et on refroidit légèrement, le reste du méthanol (850ml) est ajouté et le tout est distillé dans un milieu anhydre.

b) Purification du dichlorométhane

On remplit le 1/3 d'un ballon de 2L par de l'oxyde de phosphore (P_2O_5) en présence de pierre ponce et sous milieu anhydre, après un reflux de 2h on distille.

c) Purification de l'anhydride acétique

L'anhydride acétique se purifie avec une simple distillation en présence de pierre ponce et sous milieu anhydre.

d) Purification de l'anhydride phtalique

On introduit dans un ballon de 1L, 100g de l'anhydride phtalique et on le remplit avec de l'anhydride acétique. Après reflux on filtre à froid et on recristallise.

On a obtenu un rendement de 75,79%.

4) Préparation des solutions

a) Solution de LiOH

1eq de LiOH $\rightarrow n=C.V \rightarrow V = n/C$ (volume de LiOH à prendre)

Pour préparer cette solution on utilise le mode opératoire suivant :

$$N=m/M=CV \rightarrow C = 1=N/m/MV$$

$$\rightarrow m=NMV=1 \times 41,96 \times 0,1$$

$$\rightarrow m=4,196 \text{ g (la masse à dissoudre dans 100ml d'eau)}$$

b) Solution de HCl(1N)

HCl : $d=1190 \text{ g/l}$

HCl a 37% \rightarrow contient $0,37 \times 1190 = 440 \text{ g d'HCl pur}$

$$N=1=C=mV/M \rightarrow m=CVM=3,65 \text{ g}$$

$$1\text{L} \rightarrow 440 \text{ g}$$

$$? V \rightarrow 3,65 \text{ g}$$

$$\rightarrow V=8,28 \text{ ml (volume d'HCl à ajouter dans une fiole de 100ml)}$$

c) Solution de 5% de carbonate de sodium

Dans une fiole graduée de 100ml, on introduit 5g de carbonate de sodium et on remplit la fiole avec de l'eau jusqu'au trait de jauge.

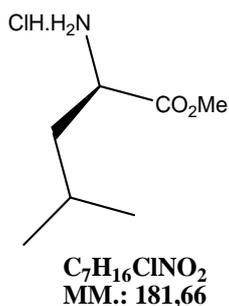
d) Solution saturée de NaCl

On prend une fiole remplie d'eau et on ajoute du NaCl jusqu'au moment où il ne se dissout pas.

5) Mode opératoire

a) Partie expérimentale relative à la protection des amino-acides

H-L-Leucine-OMe.HCl (1)



Solide blanc, Pf = 153 °C ;

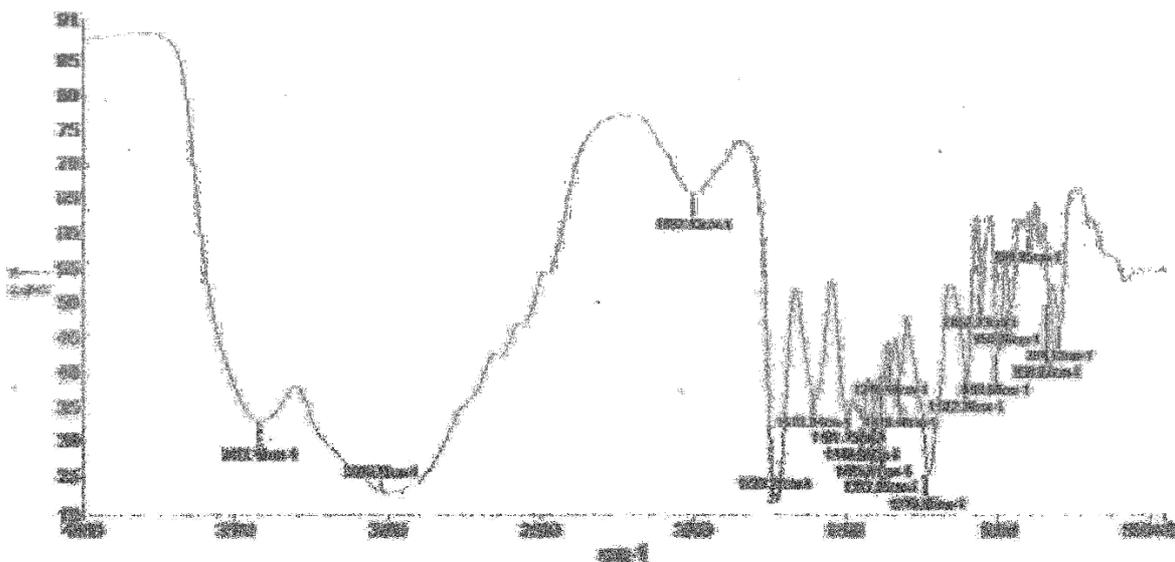
Litt.⁶⁶ : Pf = 151-153 °C.

$[\alpha]^{22}_D +13^\circ$, c = 2 dans H₂O.

CAS : 7517-19-3

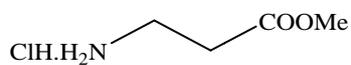
Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit du méthanol (31,38ml) ; la solution est refroidie à 0°C. On y ajoute goutte à goutte du chlorure d'acétyle (3,08ml). La solution est agitée 5 min. Ensuite, la L-leucine (2g, 15,25mmol) est ajoutée en une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2h. On laisse refroidir à température ambiante, et le solvant est chassé sous pression réduite. 2,20g (84%) du composé 1 sont obtenus après évaporation et séchage.

$IR_{v_{max}}$ (KBr) cm^{-1} : 1728,61; 2872,52; 2923,49; 2958,13; 3466,37.



Spectre IR de la L-leucine-OMe.HCl (1)

H-β-alanine -OMe.HCl (2)



$C_4H_{10}ClNO_2$
MM: 139,58g.mol⁻¹

Solide blanc, Pf = 104-106 °C.

litt. : Pf = 103-105°C.

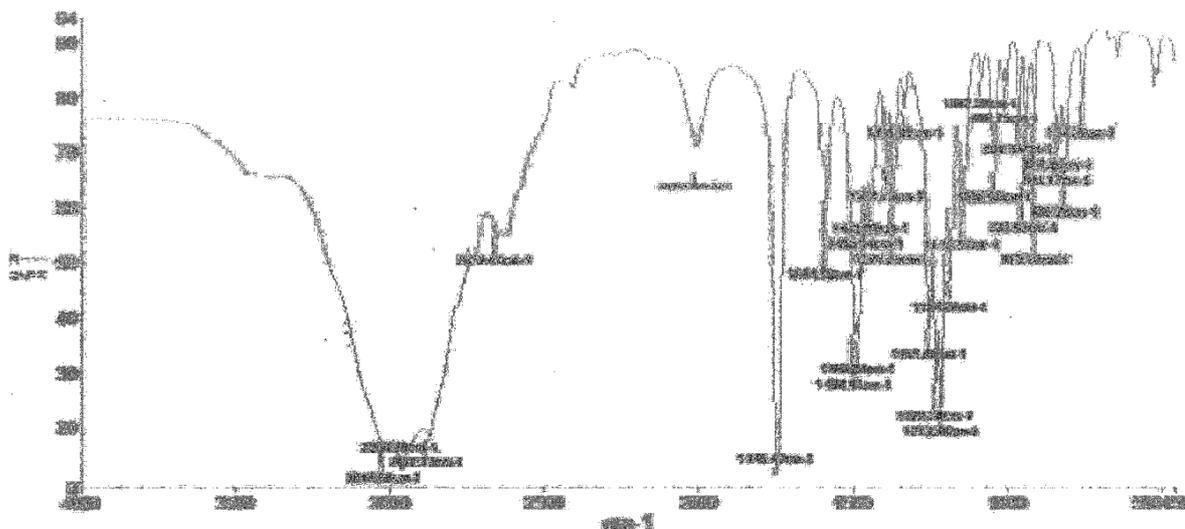
CAS : 3196-73-4

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs :

Méthanol : 45 ml ; Chlorure d'acétyle : 7,00 ml, β-alanine : 3g (33,67 mmol).

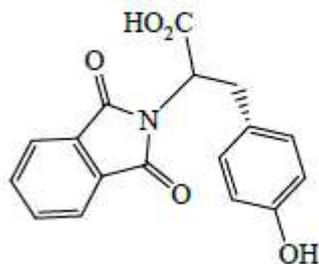
Après séchage et évaporation finale du solvant, on obtient 4.12g (88%) du composé 2.

IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 1745.47, 2873.57, 2922.19, 2958.46, 3465.31.



Spectre IR de la β-alanine-OMe.HCl (2)

N-phtalimido-L-tyrosine (3)

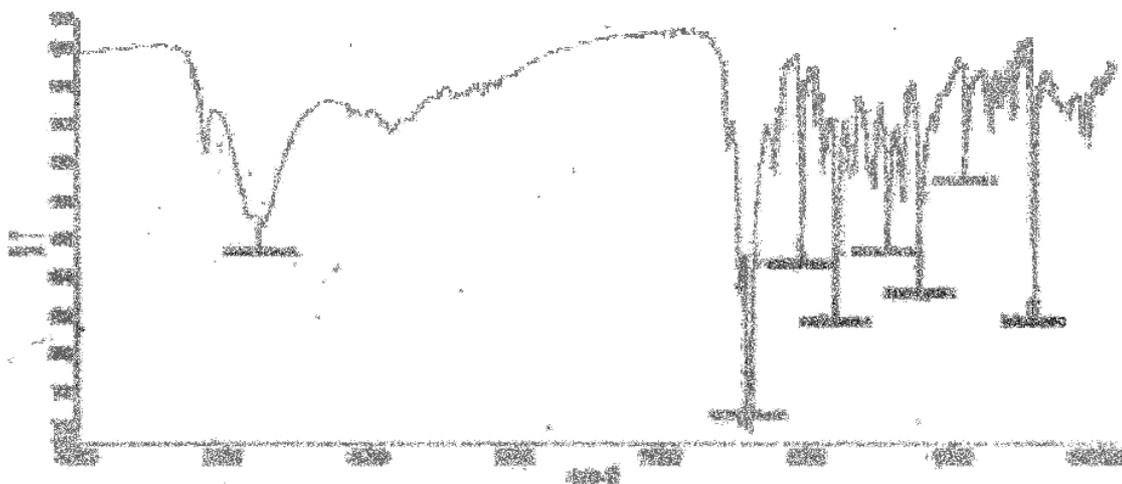


Solide blanc;
Pf = 176 °C;
MM : 311,28g/mol

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit la L-tyrosine (3g, 16,55mmol), l'anhydride phtalique (2,42g, 16,55mmol) dans l'acide acétique glacial (35ml), et on porte à reflux pendant 72 (le reflux s'arrête au moment où la L-tyrosine se dissout).

On chasse le solvant sous vide. Ensuite, on porte à ébullition le produit dans 50ml d'eau (un trouble se produit), puis on ajoute goutte à goutte l'éthanol à chaud jusqu'à ce que toute la L-Ft tyrosine passe en solution, puis on filtre à chaud. On laisse se déposer le solide et on filtre à froid. Une recrystallisation dans un mélange eau-éthanol (3-1) permet d'isoler 1,25g (25%) du composé 3.

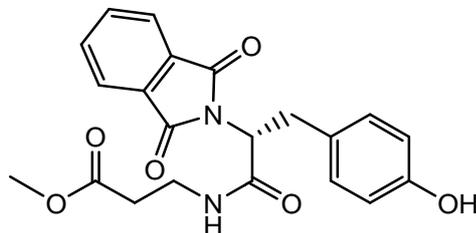
IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1063.85, 1712.67, 1770.67, 3205.87.



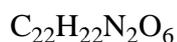
Spectre IR de la L-tyrosine-N-phtalimido (3)

b) Partie expérimentale relative au couplage peptidique

Dipeptide protégé (4)



Solide blanc Pf = 104-106 °C.
MM: 396,13g/mol

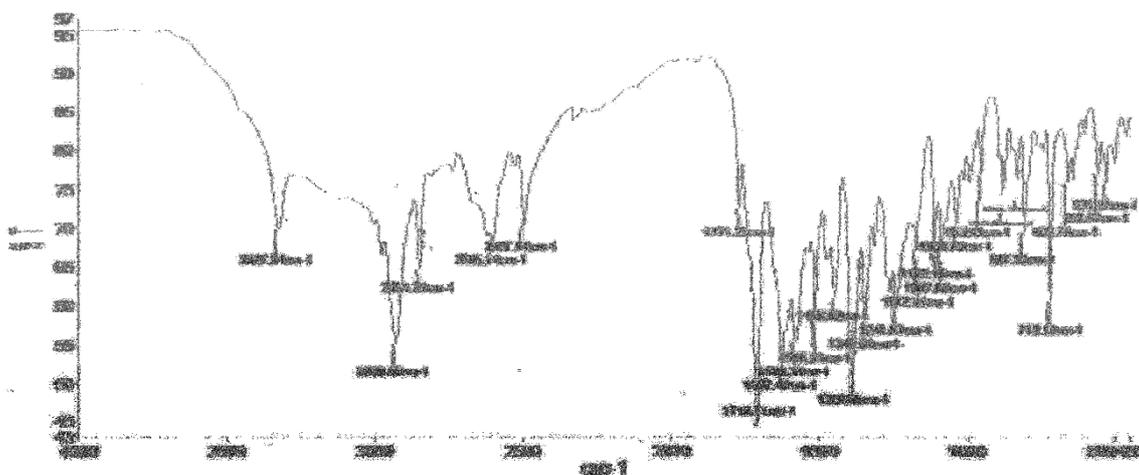


Synthèse à partir des composés 2 et 3

Après dissolution de la N-phthalimido-L-tyrosine (0,72g ; 2,32mmol ; 1 équivalent) et de (0,32g ; 2,32mmol ; 1 équivalent) de chlorhydrate de l'ester méthylique de β -alanine dans 5ml de DCM, on ajoute 5 équivalent de TEA (1,56 ml ; 11,6mmol). Après 10min d'agitation à 0°C, (0,48g ; 2,32mmol ; 1 équivalent) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 30min, puis 10h à température ambiante.

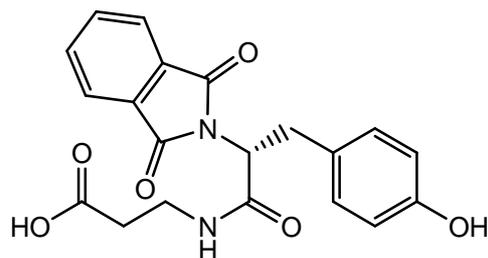
Evaporation et recristallisation dans eau-méthanol [1-3], après filtration à chaud puis à froid, on obtient 0,04g (10%) du produit 4.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1063.85, 1718.11, 1771.23, 3322.24.



Spectre IR du dipeptide protégé (4)

Dipeptide deprotégé (5)



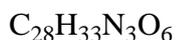
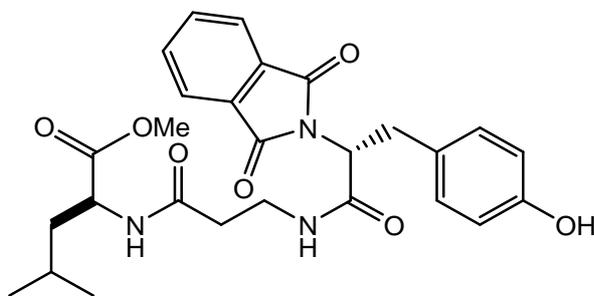
Solide blanc Pf = 128 °C.
MM : 382,37g/mol

Synthèse à partir du composé 4

Dans un ballon rempli de 22,5ml de THF-H₂O [2 : 1] et a 0 °C, on ajoute le dipeptide (0,027g, 0,068mmol) puis 0,58ml d'une solution de LiOH goutte a goutte. On laisse réagir pendant 4h.

Après on fait un lavage avec 2×15ml d'acétate d'éthyle, puis on acidifie la phase aqueuse avec une solution de HCl (1N), ensuite extraction avec 3×10ml d'acétate d'éthyle et lavage de la phase organique avec une solution saturée de NaCl. A la fin séchage sur CaSO₃, filtration et évaporation, on obtient 0,02g (95%) du produit 5.

Fragment B-C-D (6)



Solide blanc Pf = 114 °C.
MM : 507,24g/mol

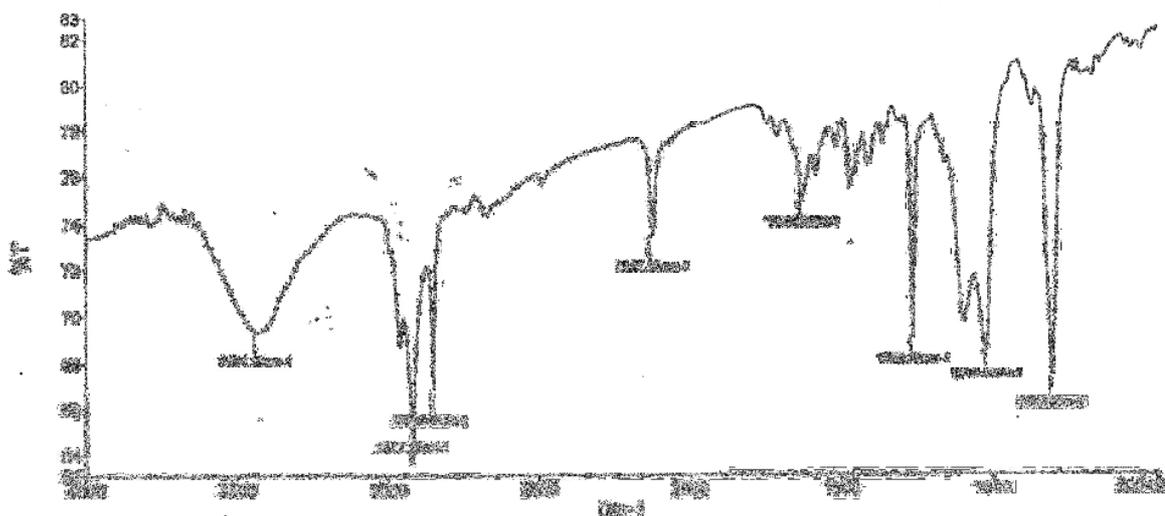
Synthèse à partir des composés 5 et 1

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse du composé 4, mais avec les proportions suivantes de réactifs :

Composé 5 : (0,02g ; 0,052mmol ; 1 équivalent) ; composé 1 : (0,01g ; 0,052mmol ; 1 équivalent) ; DCM : 0,07ml ; TEA : 0,035ml ; DCC : 0,011g.

On a rien obtenue du composé 6, parce que le temps était insuffisant.

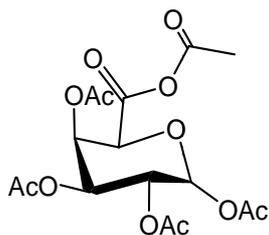
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1625.14, 2917.20, 3334.15



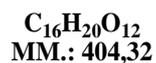
Spectre IR du fragment B-C-D (6)

c)Partie expérimentale relative au greffage du sucre

Anhydride galacturonique (7)



Pâteux.

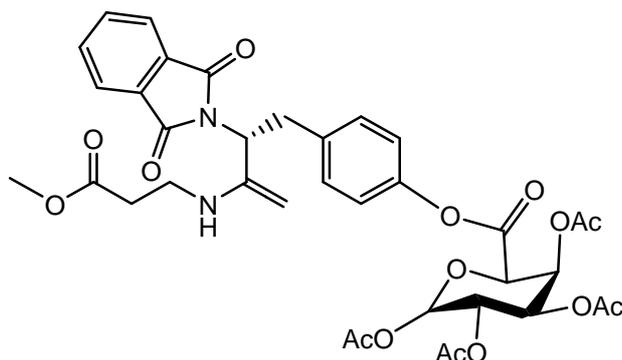


Dans un ballon et sous courant d'argon, on introduit 5.26 ml d' Ac_2O et on ajoute 0.065g d' I_2 et 1 g de l'acide galacturonique (5.15 mmol); la solution est ensuite refroidie à $0^{\circ}C$ dans un bain de sel-glace. Le milieu est agité à $0^{\circ}C$ pendant 2heures, puis on laisse refroidir à température ambiante. On chauffe à $60^{\circ}C$ pendant 3 h puis on laisse agité à TA toute la nuit.

Le milieu est ensuite séché au rotavap, puis le mélange réactionnel est dissous dans le CH_2Cl_2 , lavé avec une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ (2x100ml), puis avec une solution saturée de $NaCl$.

Séché sur Na_2SO_4 , filtré et évaporé. Obtention de 1.7 g (82%) du composé **7**.

fragment cible (8)



Solide blanc Pf = 102°C.

MM : 738,23g/mol

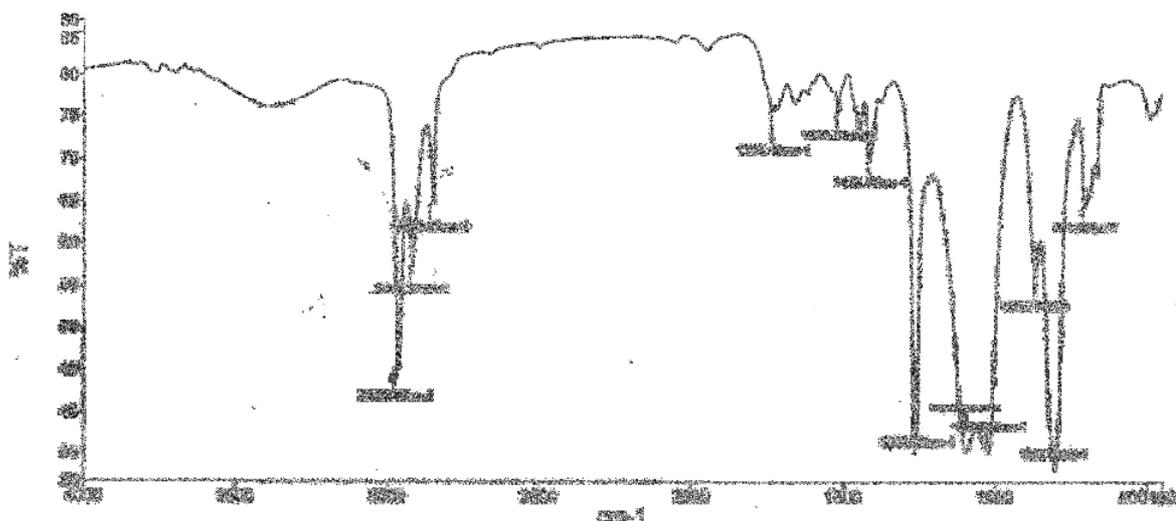


Synthèse à partir des composés 4 et 7

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit (0,039g ; 0,099mmol ; 1 équivalent) du composé 4 et (0,04g ; 0,099mmol ; 1 équivalent) du composé 7 dans 25ml de DCM. On laisse la réaction à température ambiante pendant plusieurs jours. Après on fait un lavage avec une solution de 5% de carbonate de sodium (3 fois), ensuite on récupère la phase organique et on fait un lavage avec une solution saturée de NaCl. Après séchage, filtration et évaporation.

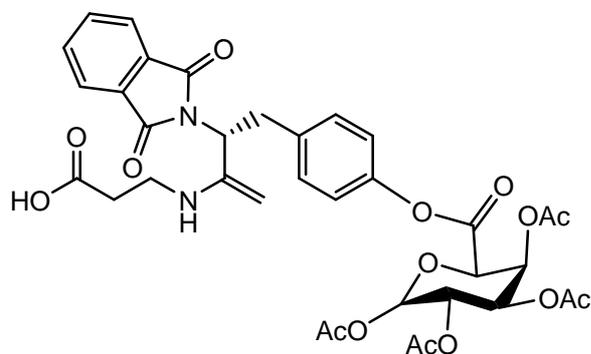
On obtient 0,01g (13%) du composé 8 après recristallisation dans cyclohexane et l'acétate d'éthyle[1-1].

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1516.58, 1728.46, 2963.53.

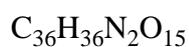


Spectre IR du fragment cible (8)

fragment cible (9)



Solide blanc Pf = 106 °C.
MM : 724,66g/mol



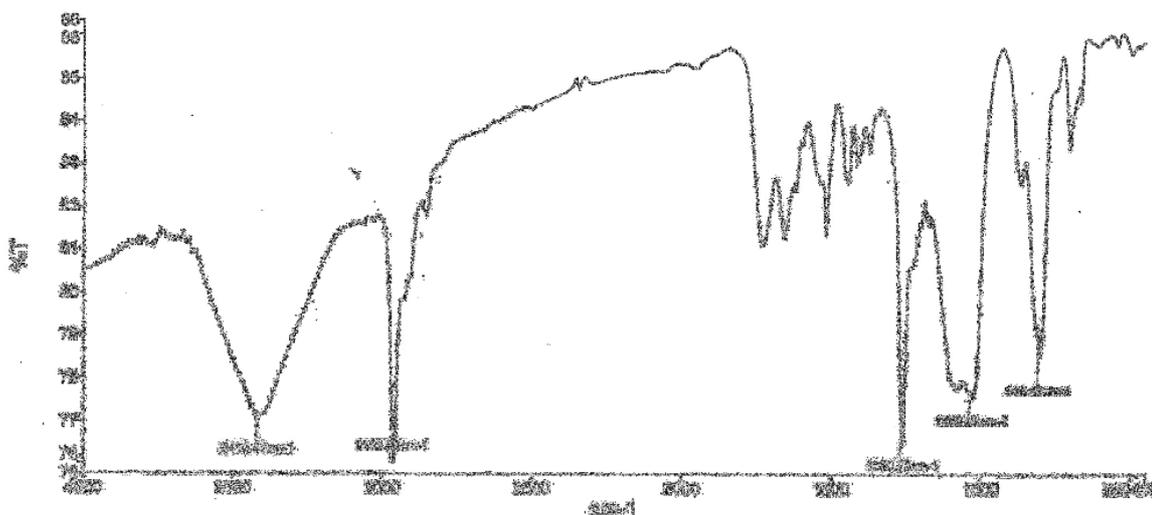
Synthèse à partir des composés 5 et 7

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse du composé 8, mais avec les proportions suivantes de réactifs :

Composé 5 : (0,35g ; 0,92mmol ; 1 équivalent) ; composé 7 : (0,37g ; 0,92mmol ; 1 équivalent) ; DCM : 25ml.

On obtient 0,21g (29%) du composé 9 après les mêmes méthodes de purification que le composé 8.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 1516.58, 1665.11, 1728.46, 2963.56, 3413.47.



Spectre IR du fragment cible (9)

Références :

- ¹ Larousse médicale **2006**
- ² V. Costes, S. Guyétant, Histoire naturelle du cancer, **Mai 2005**
- ³ J-J. Macheix, A. Fleuriet, C. Jay-Allemand, les composés phénoliques des végétaux, Biologie, **2005**.
- ⁴ Bo Ra You, Woo Hyun Park, Gallic acid-induced lung cancer cell death is related to glutathione depletion as well as reactive oxygen species increase, *Toxicology in Vitro*, **2010**, 24,1356-1362.
- ⁵ Bharat B. Aggarwal (Éd.), Shishir Shishodia (Éd.), Resveratrol in Health and Disease, CRC Press, **2005**, 712.
- ⁶ Bruneton J. (**1999**) : Pharmacognosie -Phytochimie, Plantes Médicinales, 3ème édition, Ed. Tec et Doc Lavoisier, 1120, Paris.
- ⁷ B., Haefner *Drug Discovery Today*, **2003**, 8(12), 536.
- ⁸ Ali A. El Gamal. *Biological importance of marine algae*. **2010**, 18, 1.
- ⁹ J.v.Mérour, la mer, source de molécules bioactives, science, **2004**
- ¹⁰ J.-M. Kornprobst, Substances naturelles d'origine marine. Chimiodiversité. Pharmacodiversité. Biotechnologies, Généralités. Micro-organismes. Algues. Paris: Lavoisier. **2005**.
- ¹¹ D.J. Newman, G.M. Cragg, C.N., Battershill, *Diving and Hyperbaric Medicine*, **2009**, 39(4), 216.
- ¹² A.E. Wright, D.A. Forleo, G.P. Gunawardana, S.P. Gunasekera, F.E. Koehn, O.J. McConnell, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55(15), 4508.
- ¹³ G. R. Pettit, Y. Fujii, J. A. Hasler, J. M. Schmidt *J. Nat. Products*, **1982**, 45(3), 272.
- ¹⁴ L.T. Tan, *Phytochemistry* **2007**, 68, 954.
- ¹⁵ M. A. Jordan, L. Wilson *Nat Rev Cancer*. **2004**, 4(4):253.
- ¹⁶ M. A. Khanfar et al. *Bioorg. Med. Chem*, **2009**, 17:6032.
- ¹⁷ R. Vidya, MJ. Eggen, G. I. Georg, R. H. Himes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 757.
- ¹⁸ M. Schumacher et al. / *Biotechnology Advances* **2011**, 29: 531.
- ¹⁹ MJ. Eggen, G. I. Georg *Med. Res. Rev.*, **2002**, 22, 85.
- ²⁰ J.D. White, J. Hong, L.A. Robarge, A concise synthesis of the cytotoxic depsipeptide arenastatine A, **1998**.
- ²¹ W. Lu Liu, J.C Zhang, F. Q. Jiang Lei Fu, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **2009**, 342, 577 – 583.
- ²² R. E. Schwartz, C. F. Hirsch, D. F. Sesin, J. E. Flor, M. Chartrain, R. E. Fromtling, G. H. Harris, M. J. Salvatore, J. M. Liesch, K. Yudin *J. Ind. Microbiol*. **1990**, 5, 113.
- ²³ M. Kobayashi, S. Aoki, N. Ohyabu, M. Kuroso, W. Wang, I. Kitagawa *Tetrahedron Lett*. **1994**, 35, 7969.
- ²⁴ M. Margaret, C. D. Wagner, P. Chuan Shih, M. A. Jordan, L. W. Daniel, C. William *Cancer Chemother Pharmacol* , **1999**, 43, 115.
- ²⁵ J-M. de Muys, R. Rej, D. Nguyen, B. Go, S. Fortin, J-F. Lavallée. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6(10), 1111.
- ²⁶ R. R. Bionpally, L. Polin, S. L. Zhou, B. R. Jasti, R. A. Wiegand, K. White, J. Kushner, J. P. Horwitz, T. H. Corbett, R. E. Parchment *Cancer Chemother. Pharmacol*. **2003**, 52, 25.
- ²⁷ J. Liang, R. E. Moore, E. D. Moher, J. E. Munroe, R. S. Al-awar, D. A. Hay, D. L. Varie, T. Y. Zhang, J. A. Aikins, M. J. Martinelli, C. Shih, J. E. Ray, L. L. Gibson, V. Vasudevan, L. Polin, K. White, J. Kushner, C. Simpson, S. Pugh, T. H. Corbett *Invest. New Drugs*, **2005**, 23, 213.

-
- ²⁸ (a) J. A. Singh, C-X. Xu, X. Xu, L. M. West, A. Wilines, A. Chan, E. Hamel, J. H. Miller, P. T. Northcote, A. K. Ghosh *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2; (b) J. G. Swoboda, E. Mylonakis, B. J. Wilkinson, S. Walker *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 106; (c) T. J. Boltje, T. Buskas, G-J.Boons *Nature Chemistry*, **2009**, *1*, 611.
- ²⁹ G. J. L. Bermudes, B. Castagner, P. H. Seeberg *ACS Chem Biol.* 2009, *4*, 703.
- ³⁰ M. Bodanszky, Y. S. Klausner, A. M. Ondentti, *Peptide synthesis*. Wiley, New York, **1976**, 26.
- ³¹ E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
- ³² E. H. Carter, L. R. Franc, W. H. Johnston *Organic Synthesis*. **1955**, *3*, 167.
- ³³ Gruner, S.A., Kéri, G., Schwab, R., Venetianer, A., Kessler, H., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3723-3725.
- ³⁴ Kessler, H. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2000**, *39*, 2761 -2764.

Résumé

Les cryptophycines sont une famille de substances anticancéreuses isolées des algues marines. Elles sont constituées de plusieurs fragments qui ont fait l'objet de nos travaux par le biais de la synthèse de nombreux analogues. C'est ainsi que nous avons synthétisé différents fragments qui se caractérisent par la présence d'un motif aziridinyle, un carbonyle insaturé, dont l'insaturation est insérée dans un motif aromatique afin de conférer à l'ensemble une certaine rigidité, et enfin des fragments peptidiques diversifiés. Quelques-uns des fragments ont été assemblés pour obtenir de nouvelles cryptophycines originales, identifiés, comme leurs fragments précurseurs, par toutes les techniques disponibles. Mots clés : Anticancer, aziridine, cryptophycines, cyclopeptides, cytotoxicité.

Abstract

Cryptophycins constitute a large group of anti-cancer compounds that are isolated from marine sources. They are made up with various fragments that serve us as models for the synthesis of a number of analogues. Therefore, we have synthesized aziridinyl, unsaturated carbonyl derivatives and peptides analogues that were finally coupled to yield new cryptophycins.

All new fragments and cryptophycins were entirely identified and characterized by means of available identification tools. Keywords: Anticancer, aziridine, cryptophycins, cyclopeptides, cytotoxicity.

ملخص

الكريبتوفيسين عائلة من المواد المضادة للسرطان مستخرجة من طحالب البحر وتتكون من عدة قطع، هذا ما أعطانا الفكرة لصناعة العديد من النظائر المشابهة لها. وبالتالي فإننا قمنا بصناعة مختلف القطع التي تتميز بوجود نمطازيريدين، الكربونيل غير المشبع، والتي تم إدارتها في نمط مدور لإعطاء الصلابة للكريبتوفيسين و عدة قطع أخرى ببتيدية، متنوعة. وقمنا بتجميع بعض القطع للحصول على الكريبتوفيسين الأصلي، وتعرفنا عليها وعلى مختلف القطع بالتقنيات المتعددة الموجودة. الكلمات المفتاحية: مضاد السرطان، الكريبتوفيسين، أزيريدين

