



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID, TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

M^{elle} BENZERFA Manal

Sur le thème

Synthèse d'un dérivé de SANSALVAMIDE, Adjuvant dans le traitement du cancer

Soutenu publiquement le 15 Juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme MERAD Noria	Professeur	Université de Tlemcen	présidente
Dr MEZRAI Abdelmoumin	MCB	ESGEE Oran	Encadrant
Pr ZIANI CHERIF Chewki	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur

Année universitaire : 2021-2022

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A l'être le plus cher de ma vie :

Ma tante Fatna.

Et mes chers parents :

MOHAMED et Makchiche FATIMA

*Pour leur amour, leur compréhension, leur sacrifice et soutien qu'ils m'ont
donné pendant tous les moments de ma vie.*

A mes chères sœurs :

IKRAM, BAYA et ZOULIKHA.

*A tous mes amis de la promotion de 2^{ème} année master en chimie
pharmaceutique plus particulière Zehor*

A toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

A tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom

BENZERAFA,

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.

Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de « Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses (COSNA), Université Aboubekr Belkaid Tlemcen.

Je remercie l'équipe de Laboratoire COSNA pour leur intérêt et leurs bons conseils, et Un merci tout particulier à docteur Assia KENICHE pour leur intérêt, ses aides, ses conseils, et sa très grande disponibilité.

Je remercie au Monsieur le docteur Abdelmoumin Mezrai le directeur de mon sujet pour la qualité de son encadrement.

Je remercie également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à ma recherche en acceptant d'examiner ce travail.

De plus, je remercie, les doctorantes ABOURA Amina, SOLTANI Yasmine et BELBACHIR Fatima Zohra pour ces aides.

Je remercie, l'équipe de l'analyse du laboratoire de LASNABIO pour tous les spectres IR.

Un énorme MERCI à mes parents et ma tante ...

Sommaire

Liste des figures.

Liste des schémas.

Liste des abréviations.

Introduction générale01

Bibliographique

Chapitre 1 : Généralité sur le cancer

Introduction02

1. biologie du cancer02

2. Les produits naturels utilisés pour traiter le cancer03

3. Les produits marins utilisés pour traiter le cancer04

➤ Composés inhibiteurs l'angiogenèse04

➤ Composés cytotoxiques05

➤ Composés promoteurs de tumeurs06

Conclusion06

Chapitre 2 : Sansalvamide

Introduction07

1. Définition du sansalvamide07

2. Biosynthèse du sansalvamide08

3. Synthèse en phase solide08

Résultats et discussion

1. Objectif du travail10

2. Stratégies de synthèse11

Chapitre 3 : Généralité sur les acides aminés

1. Définition12

2. Protection de la fonction amine des acides aminés13

a. Protection par le t- butoxycarbonyle (Boc)13

b. Protection par le 9-Fluorenylméthoxycarbonyle (Fmoc)14

c. Protection par le benzyloxycarbonyle (Cbz)15

d. Protection par l'anhydride phtalique et l'anhydride acétique16

3. Protection de la fonction acide des acides aminés17

a. Protection par l'ester méthylique17

b. Protection par l'ester benzylique (Bzl)18

c. Protection par l'ester tertio butylique	19
4. Protection effectue	19
a. Protection de la fonction amine	19
b. Protection de la fonction acide carboxylique	20
5. Couplage peptidique	22
Conclusions et perspectives	26
Partie expérimental	27
Les références	35
Les résultats d'analyse pour infra-rouge	37

Liste des figures

Figure 1 : le cycle cellulaire	02
Figure 2 : la biosynthèse du sansalvamide	08
Figure 3 : synthèse en phase solide de sansalvamide (conditions et réactifs)	09

Liste des schémas

Schéma 1 : structure chimique du podophyllotoxine(1), du vindoline(2), du paclitaxel(3), du comptothécine(4)	03
Schéma 2 : structure chimique de la squalamine	04
Schéma 3 : structure chimique de Curacin A(5), Lyngbyatoxin(6), E7974(7)	05
Schéma 4 : structure chimique de dihydroteleocidin	06
Schéma 5 : présentation chimique du sansalvamide	07
Schéma 6 : analogues synthétisés et testés par Shouxin Liu et ses collègues	10
Schéma 7 : un analogue du Sansalvamide	10
Schéma 8 : examen de la retrosynthèse du sansalvamide	11
Schéma 9 : l'examen retrosynthétique du L-leucine L-leucine	11
Schéma 10 : Structures chimiques des acides aminés α (1) et β (2)	12
Schéma 11 : structure chimique des isomères optiques d'acides aminés	12
Schéma 12 : protection de la fonction amine par le Boc	13
Schéma 13 : Le mécanisme de la protection de l'amine	13
Schéma 14 : la déprotection du groupe Boc	14
Schéma 15 : protection de la fonction amine par Fmoc	14
Schéma 16 : la déprotection du groupe Fmoc	15
Schéma 17 : protection de la fonction amine par Cbz	15
Schéma 18 : la déprotection du groupe Cbz	16
Schéma 19 : protection de la fonction amine par l'anhydride phtalique	16
Schéma 20 : protection de la fonction amine par l'anhydride acétique	16
Schéma 21 : la déprotection du groupement phtalimido.....	17
Schéma 22 : protection de la fonction acide par $\text{CO}(\text{CH}_3)\text{Cl}$	17

Schéma 23 : déprotection du groupe ester méthylique	18
Schéma 24 : protection de la fonction acide par groupement benzylique	18
Schéma 25 : déprotection du groupe benzyl	18
Schéma 26 : protection de la fonction acide par groupement tertibutyl	19
Schéma 27 : déprotection du groupe tertibutyl	19
Schéma 28 : protection de la fonction amine du L-leucine par l'anhydride acétique	20
Schéma 29 : protection de la fonction amine du L-tyrosine par l'anhydride acétique	20
Schéma 30 : protection de la fonction acide du L-leucine par chlorure d'acétyle	21
Schéma 31 : protection de la fonction acide de L-tyrosine par chlorure d'acétyle	21
Schéma 32 : protection de la fonction acide du L-phénylalanine par chlorure d'acétyle	21
Schéma 33 : Structure chimique des quelques agents de couplage	22
Schéma 34 : couplage peptidique de deux acides aminés	23
Schéma 35 : synthèse de N-ac-leu-leu-OMe (1)	23
Schéma 36 : hydrolyse de la fonction acide du dipeptide N-ac-leu-leu-OMe (2)	23
Schéma 37 : hydrolyse de la fonction amine du dipeptide N-ac-leu-leu-OMe (3)	24
Schéma 38 : synthèse de N-ac-leu-leu-ph ala-OMe (4)	24
Schéma 39 : hydrolyse de tripeptide N-ac-leu-leu-ph ala-OMe (5)	24
Schéma 40 : synthèse de N-ac-leu-leu-ph ala-leu-leu-OMe (6)	25
Schéma 41 : hydrolyse de la fonction acide de pentapeptide (7)	25
Schéma 42 : hydrolyse de la fonction amine et cyclisation de pentapeptide (8)	25
Schéma 43 : analogues du sansalvamide	26

Liste des abréviations

AcOH : Acide acétique.

Boc : t-butoxycarbone.

Cbz : le benzyloxycarbone.

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide.

DCM : Dichlorométhane.

DCU : Dicyclohexylurée.

EDC : 1-éthyl-3-(3' diméthylaminopropyl) carbodiimides.

Eq : Equivalent.

EtOH : Ethanol.

Fmoc : 9- fluorenylméthoxycarbone.

Ft : l'anhydride phtalique.

HCl : Acide chlorhydrique.

HOAt : Hydroxyazabenzotriazole.

HOBt : Hydroxybenzotriazole.

BOP : Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-Phosphonium.

AOP : Hexafluorophosphate de tris diméthylamino(3H-1,2,3-triazol(4,5-b)pyridin-3-yl-oxy) phosphore.

HBTU : O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tétraméthyluronium hexafluorophosphate.

TBTU : O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tétraméthyluronium tétrafluoroborate.

IR : Infrarouge.

Leu : Leucine.

LiOH : Hydroxyde de lithium.

MeOH : Méthanol.

N-acé- : N- acétyl.

NH₂-NH₂ : Hydrazine.

Pf : Point de fusion.

TEA : Triéthylamine.

TFA : Acide trifluoroacétique.

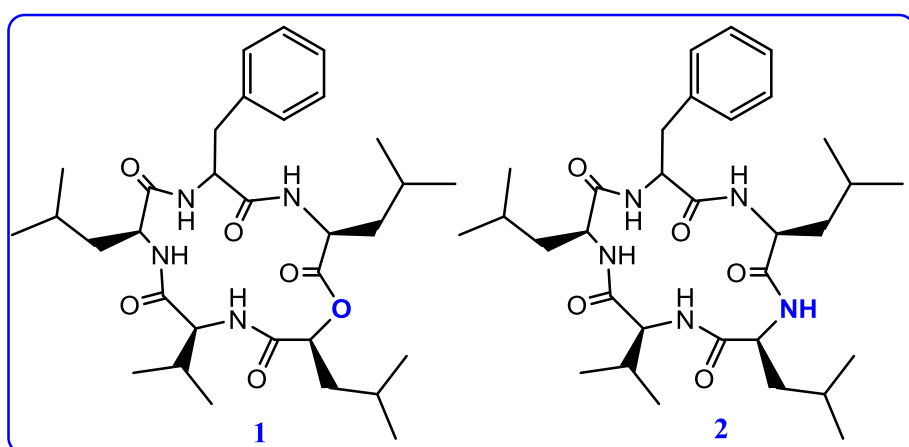
THF : Tétrahydrofurane.

Tyr : Tyrosine.

Phe : phénylalanine

Introduction générale

Le contrôle, les traitements et la lutte contre le cancer occupent une place importante dans la recherche thérapeutique mondiale. Dans de nombreux domaines de recherche, pleines des molécules naturelles sont extraites, synthétisées et testées sur des cellules cancéreuses afin d'avoir un traitement final à cette maladie. La sansalvamide, illustrée ci-dessous de groupe des familles 1 et 2, est produite par la bactérie qui s'appelle *Fusarium* qui vit sur des plantes marines.



Selon plusieurs études, la sansalvamide et ses dérivés synthétisés ont une activité antitumorale remarquable et un potentiel en tant que nouvel agent thérapeutique pour le traitement du cancer.

Notre travail a pour objectif de synthétiser des analogues de la sansalvamide dans l'espoir d'augmenter son activité biologique et/ou diminuer ou modérer sa cytotoxicité.

Bibliographie

Chapitre 1 : Généralité sur le cancer

Introduction :

La lutte contre le cancer est devenue une priorité absolue de la recherche thérapeutique mondiale. Un grand nombre d'exemples de molécules naturelles, comme la sansalvamide et ses dérivés sont utilisés dans le traitement de cette maladie. Dans ce chapitre nous allons essayer de donner des exemples de ces molécules après avoir décrit la maladie.

1. Biologie du cancer :

Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance et la propagation incontrôlées de cellules anormales. Une tumeur se développe progressivement et envahi les tissus adjacents¹.

Le cycle cellulaire est une série d'étapes que subit une cellule mère jusqu'à ce qu'elle se divise en deux cellules filles².

Au cours d'un cycle cellulaire (Figure 1), des points de contrôle vérifient que le processus en cours se déroule normalement. Ils identifient toute anomalie et corrigent ces erreurs. Si la cellule n'arrive pas à les corriger, elle déclenche son suicide par apoptose¹.

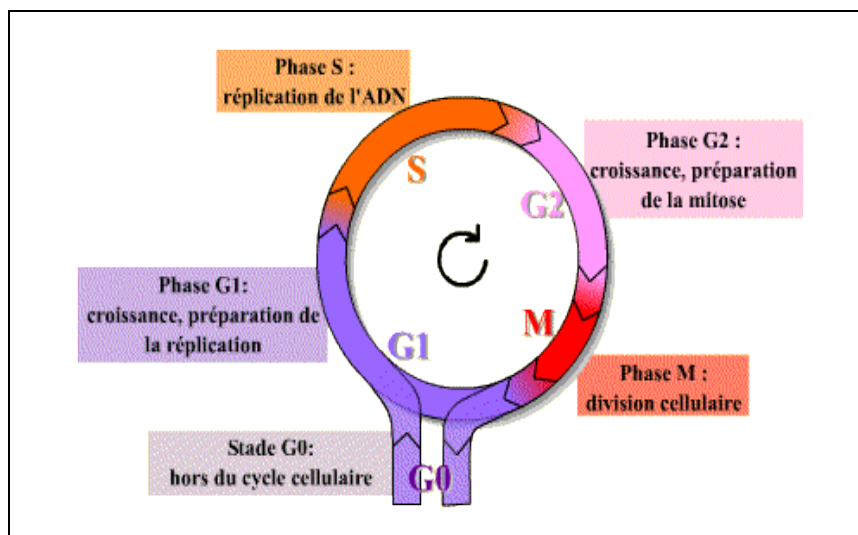


Figure 1 : le cycle cellulaire²

¹ M Carreel, le cancer,- 2017 - unafors.eu

² R Keinj, Modélisation de la croissance d'une tumeur après traitement par radiothérapie, - 2011 - tel.archives-ouvertes.fr

Le cancer est une maladie dans laquelle les cellules échappent à l'apoptose et deviennent immortelles¹.

2. Les produits naturels utilisés pour traiter le cancer :

Depuis des milliers d'années, les humains utilisent les ressources de la nature pour se soigner, notamment dans le domaine des maladies cancéreuses², et des milliers de molécules ont été isolées d'organismes végétaux. La podophyllotoxine³, la vindoline⁴, le paclitaxel⁵, la comptothécine⁶ contribuent depuis longtemps à la lutte contre le cancer. (Schéma 1)

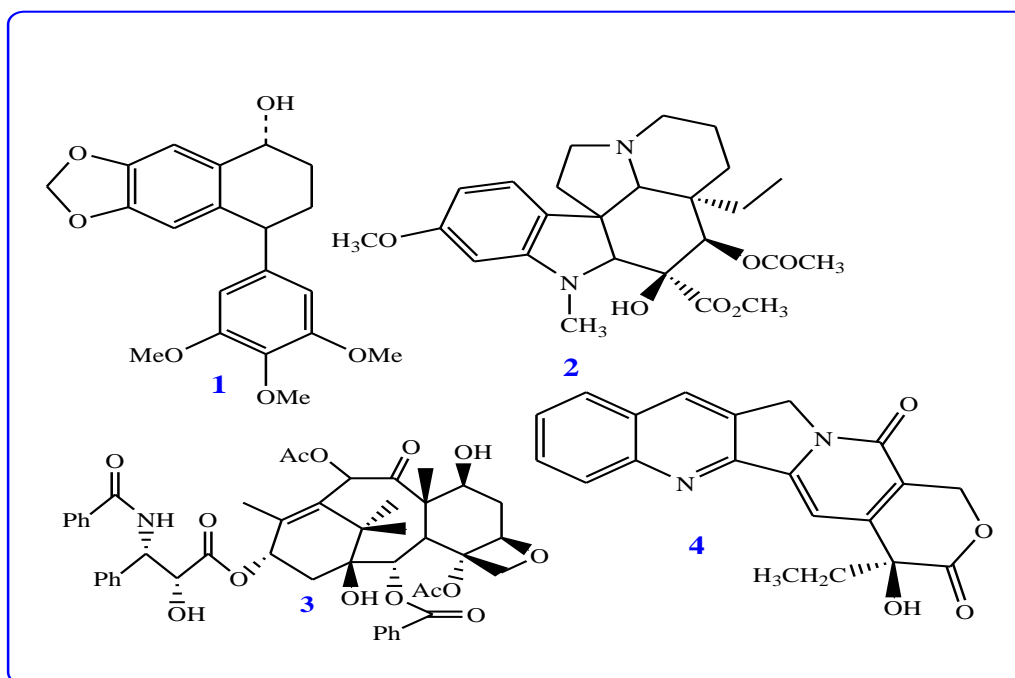


Schéma 1 : structure chimique du podophyllotoxine(1), du vindoline(2),
Du paclitaxel(3), du comptothécine(4)

¹ J de Gunzburg, Cancer: GTPases et supprimeurs de tumeurs, - 2000 - ipubli.inserm.fr

² Newman dj et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, 2003 J Nat Prod66, 1022-37

³ Eyberger AL et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, 2006 J Nat Prod69, 1121-4

⁴ Mangeney P et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, 1979 tetrahedron35, 2175-9

⁵ Wani MC et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, 1971 J Am chem Soc93, 2325-7

⁶ Wall ME et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, 1966 J Am chem Soc88, 3888-90

➤ **Composés cytotoxiques :**

Curacin A¹, Lyngbyatoxin², Hemiasterella minor(E7974)³ représentent dans le schéma 3 sont des molécules d'origine marine avec une activité cytotoxiques.

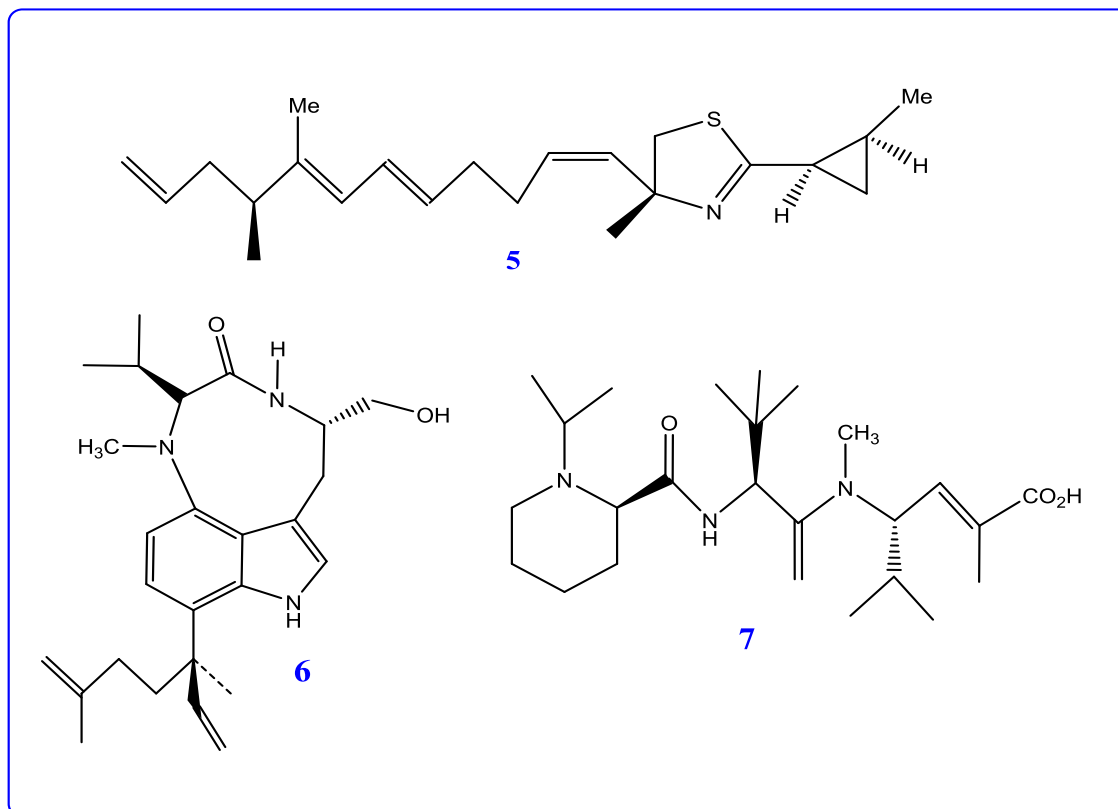


Schéma 3 : structure chimique de Curacin A(5), Lyngbyatoxin(6), E7974(7)

¹ Daniela Giordano, ... Cinzia Verde, in *Advances in Microbial Physiology*, 2015

² Ari M.P. Koskinen, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, 2022,14.10.5.1 Natural products

³ Talpir, R., Benayahu, Y., Kashman, Y., Pannell, L. & Schleyer, M. (1994) Hemiasterlin and geodiamolide TA; two new cytotoxic peptides from the marine sponge *hemiasterella minor* (Kirkpatrick). *Tetrahedron Letters* 35(25), 4453-4456

➤ **Composés promoteurs de tumeurs :**

Dihydroteleocidin B¹, promoteur de tumeurs, représentée dans le schéma 4 est une molécule d'origine marine.

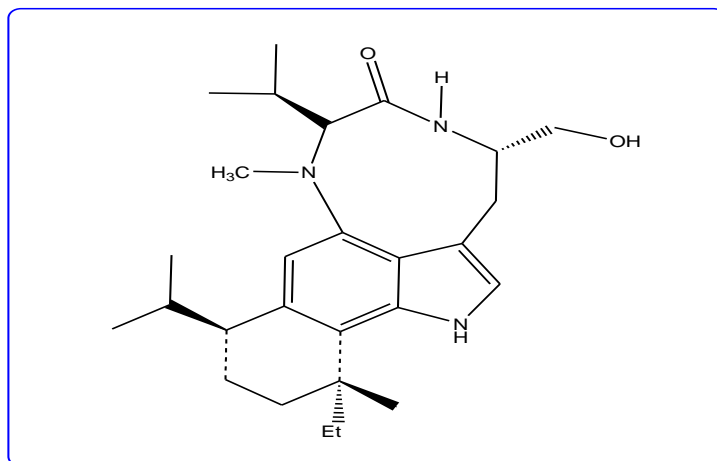


Schéma 4 : structure chimique de dihydroteleocidin

Conclusion :

La lutte contre cancer comprend l'ensemble des types de traitements. Ces traitements doivent souvent être combinés dans des protocoles thérapeutiques pour augmenter leur efficacité ou réduire leur toxicité.

¹ Hirota Fujiki, Masami Mori, Michie Nakayasu, Masaaki Terada, Takashi Sugimura and Richard E. Moore. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Vol. 78, No. 6, [Part 2: Biological Sciences] (Jun., 1981), pp. 3872-3876

Chapitre 2 : Sansalvamide

Introduction :

Les taux de survie des patients atteints d'un cancer du pancréas restent faibles en raison de l'insuffisance des options de chimiothérapie¹.

Peu des patients sont éligibles à la chirurgie, et les patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas ont un taux de mortalité à cinq ans de plus de 95%.² Ces faibles taux de réponse nécessitent de toute urgence des nouvelles thérapies qui offrent aux patients des options supplémentaires de chimiothérapie.

1. Définition du sansalvamide :

La Sansalvamide (schéma 5) produit naturel a été isolé en 1999 par Fenical et ses collègues d'un champignon marin, possède une activité antitumorale, est un depsipeptide.

La sansalvamide possède des activités marquantes contre le cancer du pancréas, sein et prostate, cela montre bien l'importance de synthétiser des dérivés du sansalvamide et d'utiliser comme des nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du cancer^{3,4}

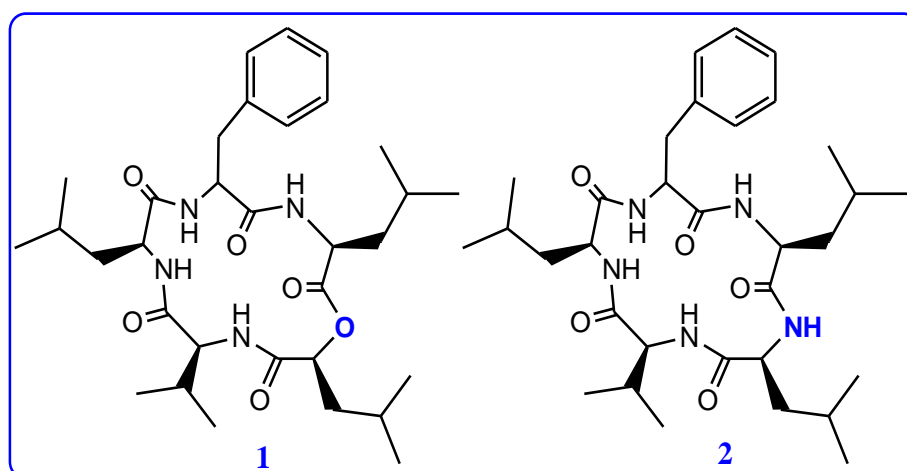


Schéma 5 : présentation chimique du sansalvamide.

¹ R.A. Rodríguez, P.S Pan, R. C. Vasko, C.M Pan, W. S. Disman, R. Shelli, Structureactivity of Sansalvamide A Derivatives and their Apoptotic Activity in the Pancreatic Cancer Cell Line PL-45, *J. Mex. Chem. Soc.* 2008, 52(3), 201

² M. J. Heiferman, M. R. Salabat, M. B. Ujiki, M. J. Strouch¹, E. C. Cheon, R. B. Silverman, D. J. Bentrem, Sansalvamide Induces Pancreatic Cancer Growth Arrest through Changes in the Cell Cycle, *anticancer research*, 2010, 30, 73

³ G.N. Belofsky, P.R. Jensen, W. Fenical, and Sansalvamide: a new cytotoxic cyclic depsipeptide produced by marine fungus of the genus *Fusarium*, center of marine biotechnology and biomedicine, 1999, 2913-2916

⁴ W.H. Hartung, Simonoff, *Org.React* 7, 1953, 263

2. Biosynthèse du sansalvamide :

Le schéma ci-après résume la biosynthèse de la sansalvamide¹.

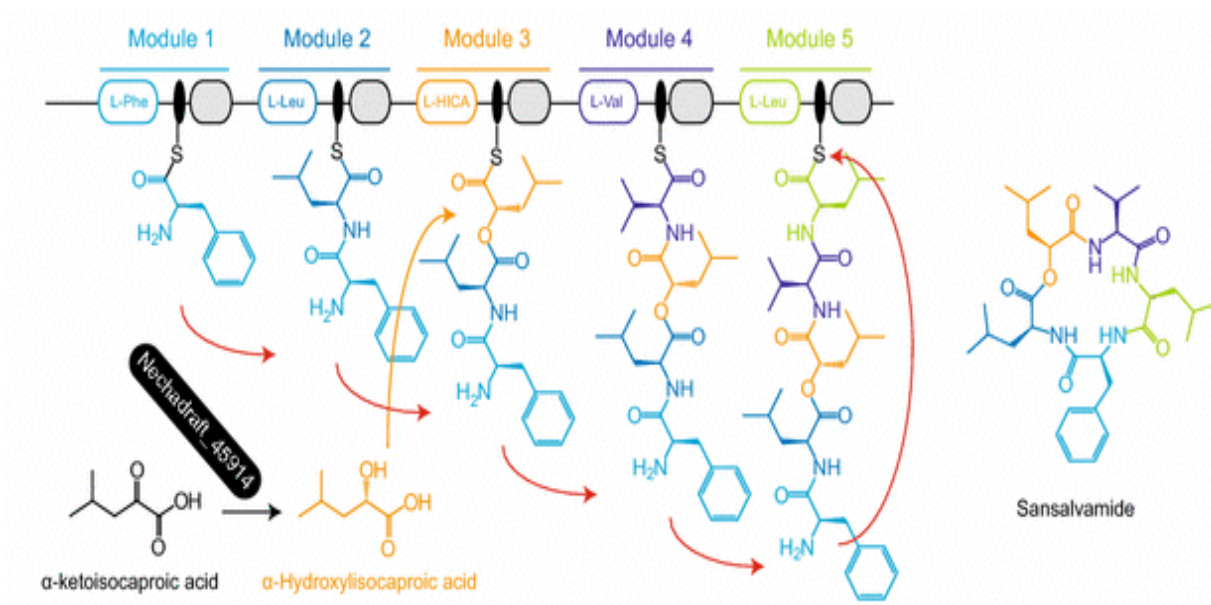


Figure 2 : la biosynthèse du sansalvamide²⁵

3. Synthèse en phase solide :

La synthèse en phase solide du sansalvamide effectuée par Shoxin Liu et ses collègues²

¹ Wang B, Kang Q, Lu Y, Bai L, Wang C (2012) Unveiling the biosynthetic puzzle of destruxins in *Metarhizium* species. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:1287–1292

² Sh. Liu, W. GU, D. Lo, X-Z. Ding, M. Ujiki, T.E. Adrian, G.A. Soff, and R.B. Silverman, *Nmethylsansalvamide A analogues. Potent new antitumor agents*, *J-Med-Chem* 48, 2005, 3630-3638

La figure ci-après résume la synthèse de la sansalvamide :

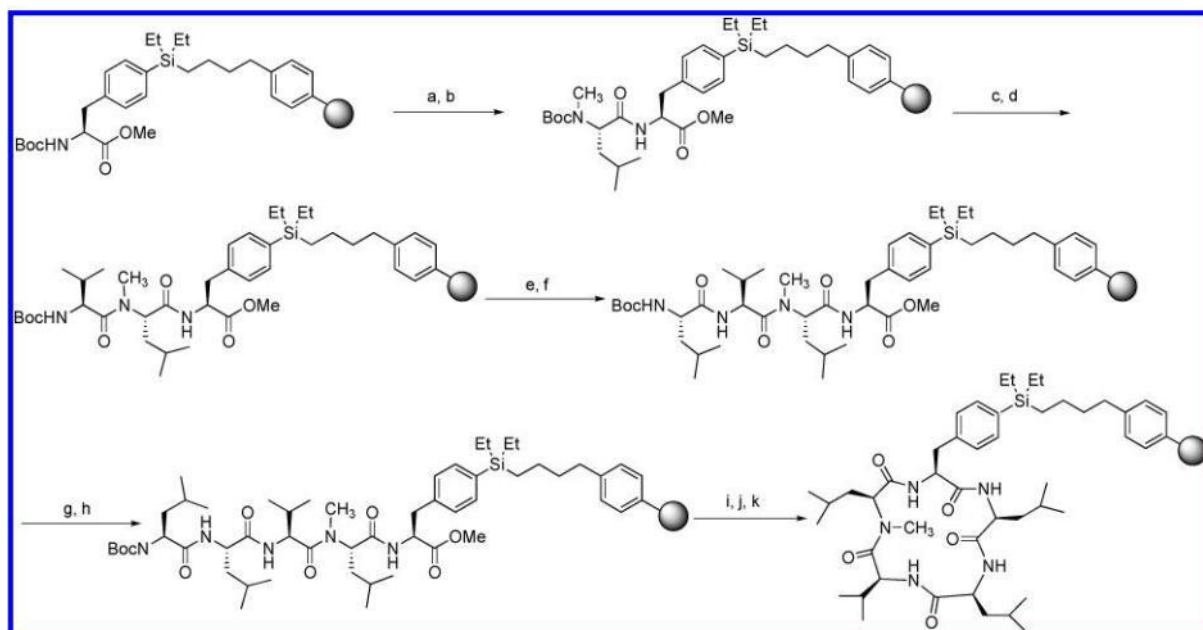


Figure 3 : conditions et réactifs : (a) 50% TFA/CH₂Cl₂, 15 min, (b) Boc-MeLeu-OH (5eq), HAUT (5eq), DIPEA (15eq), NMP, 6h, (c) 50% TFA/CH₂Cl₂, 15 min, (d) Boc-Val-OH (5eq), HATU (5eq), DIPEA (15eq), NMP, 6h, (e) 50% TFA/CH₂Cl₂, 15 min, (f) Boc-Leu-OH (5eq), HATU (5eq), DIPEA (15eq), NMP, 6h, (g) 50% TFA/CH₂Cl₂, 15 min, (h) Boc-Leu-OH (5eq), HATU (5eq), DIPEA (15eq), NMP, 6h, (i) LiOH (5eq), THF/H₂O (7 : 1), (j) 50% TFA/CH₂Cl₂, 15 min, (k) PyBOP (5eq), DIPEA (15eq), NMP, 24h.

Résultats et discussion

1. Objectif du travail :

Shouxin Liu et ses collègues²⁶ ont synthétisé un analogue de la Sansalvamide avec une très bonne activité anticancéreuse en modifiant juste l'unité phénylalanine comme montre Le schéma ci-dessous.

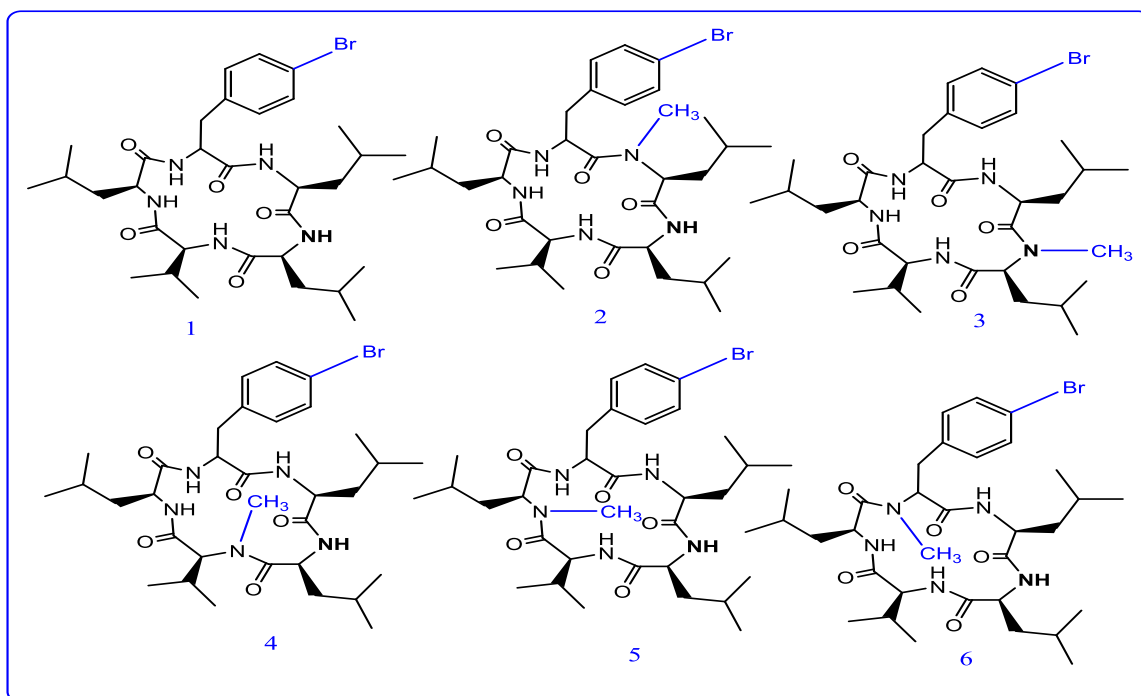


Schéma 6 : analogues synthétisés et testés par Shouxin Liu et ses collègues²⁶.

D'après le travail du groupe Liu Shouxin et d'autres travaux, nous proposons de synthétiser des analogues du Sansalvamide en modifiant des fragments de L-valine par de la L-leucine (Schéma 8).

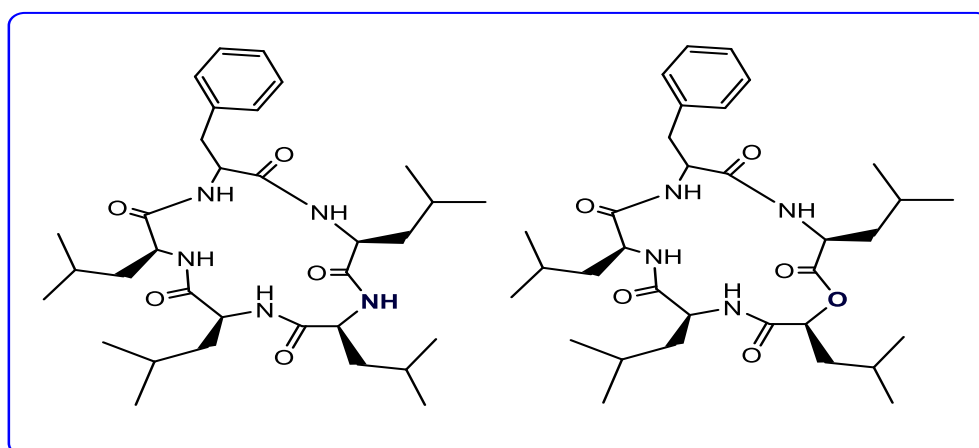


Schéma 7 : un analogue du sansalvamide.

2. Stratégies de synthèse :

Dans le but de préparer notre molécule cible, nous avons commencé par la synthèse d'un dipeptide clé(1) **Leucine-Leucine**. La molécule 2ou 2' représente la L-Phénylalanine ou la L-tyrosine, le schéma ci-dessous montre l'examen de la retrosynthèse proposé :

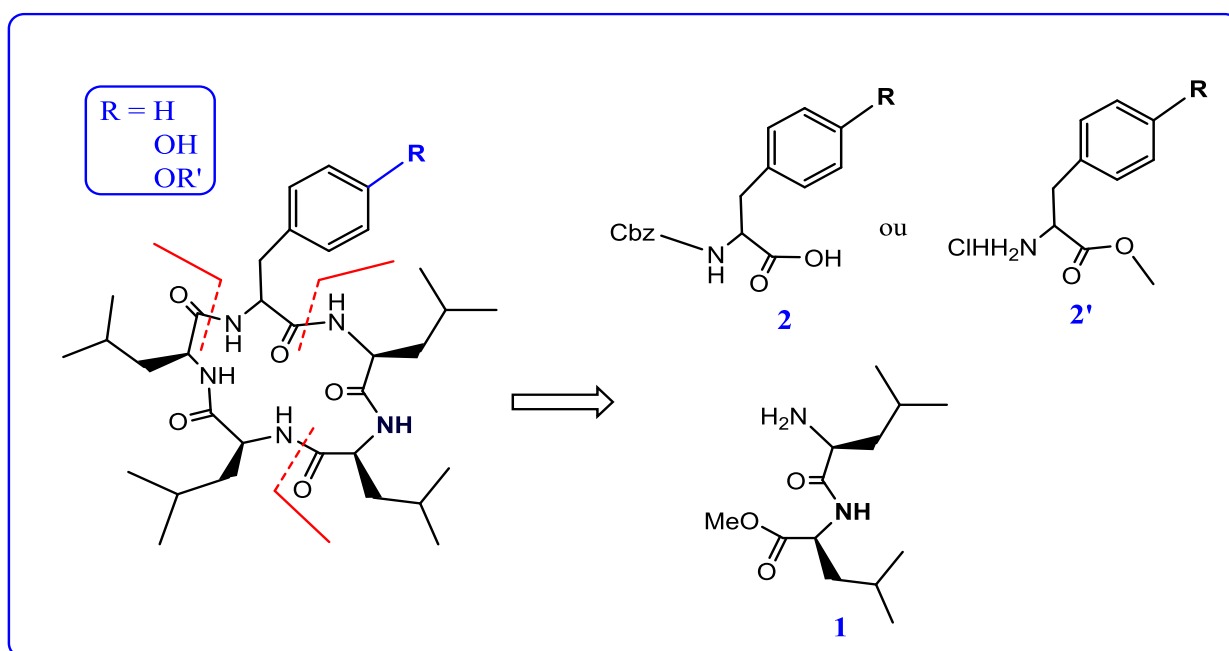


Schéma 8 : examen de la retrosynthèse du sansalvamide

Le schéma retrosynthétique ci-dessous montre la composition de notre fragment clé :

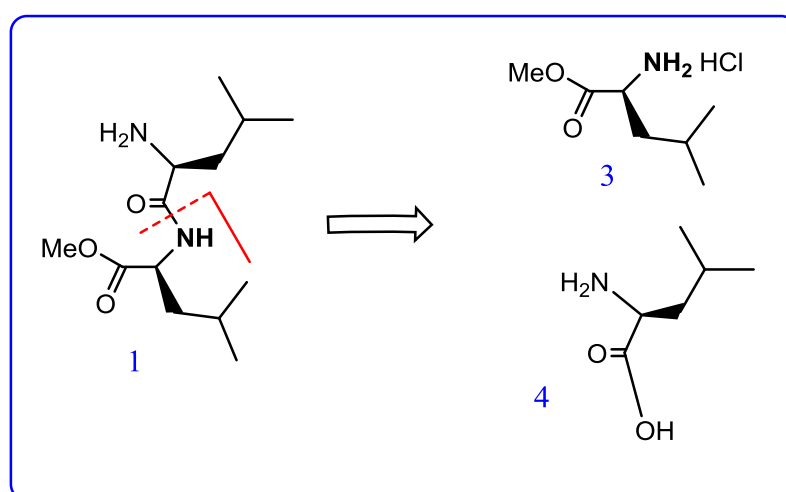


Schéma 9 : l'examen retrosynthétique de l'Ac-Leu- Leu-OMe.

Chapitre 3 : Généralité sur les acides aminés

1. Définition :

Les acides aminés ou les aminoacides sont des molécules qui contiennent une fonction acide carboxylique, une fonction amine et un résidu R comme le montre le schéma ci-après :

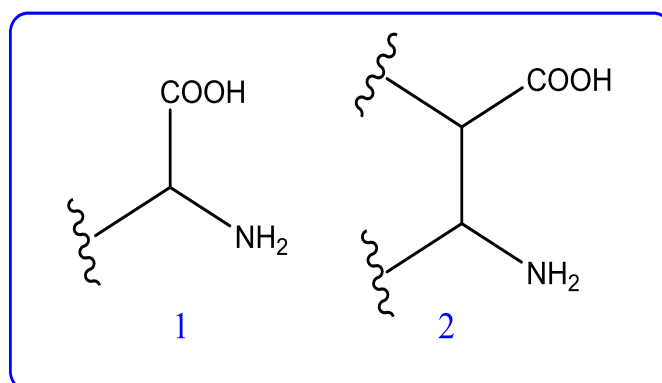


Schéma 10 : Structures chimiques des acides aminés $\alpha(1)$ et $\beta(2)$

Le schéma ci-après montre la représentation de Fisher des acides aminés en deux séries D et L¹.

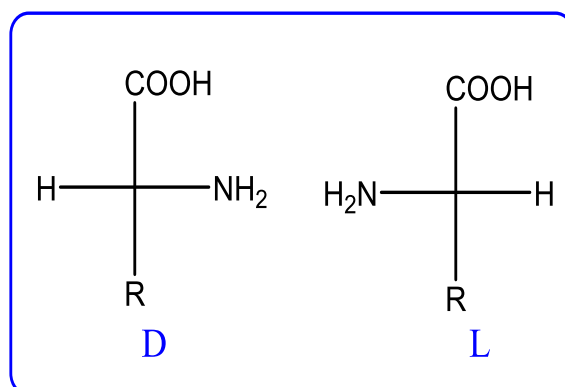


Schéma 11 : structure chimique des isomères optiques d'acides aminés

Le couplage peptidique de deux acides aminés forme un dipeptide.

Pour éviter les réactions indésirables, il est nécessaire de protéger l'une de ces deux fonctions afin de pouvoir gérer le reste².

¹ J. Jackli, C. Limberakis, *modern organic synthesis in the laboratory*, Oxford univ, USA 2007

² N.Rabasso, *Chimie Organique : Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique* ; 2 nd Ed, De Boeck, 2009

2. Protection de la fonction amine des acides aminés :

Plusieurs groupes protecteurs de la fonction amine sont utilisés dans la synthèse des peptides. Nous citons comme exemples les agents couramment utilisés :

a. Protection par le t- butoxycarbonyle (Boc) :

C'est le groupe le plus utilisé pour protéger la fonction amine des aminoacides¹.

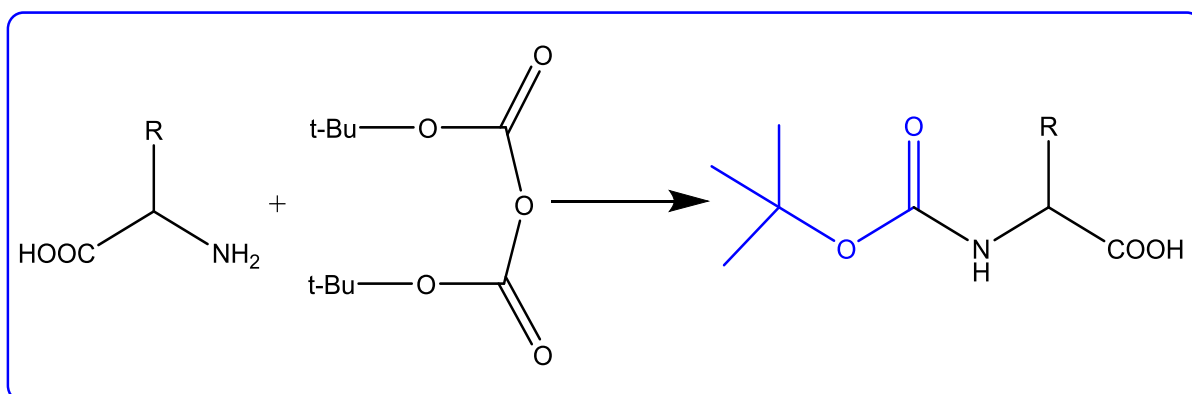


Schéma 12 : la protection par le Boc

Le schéma(14) résume le mécanisme de réaction des amines Boc-protégées :

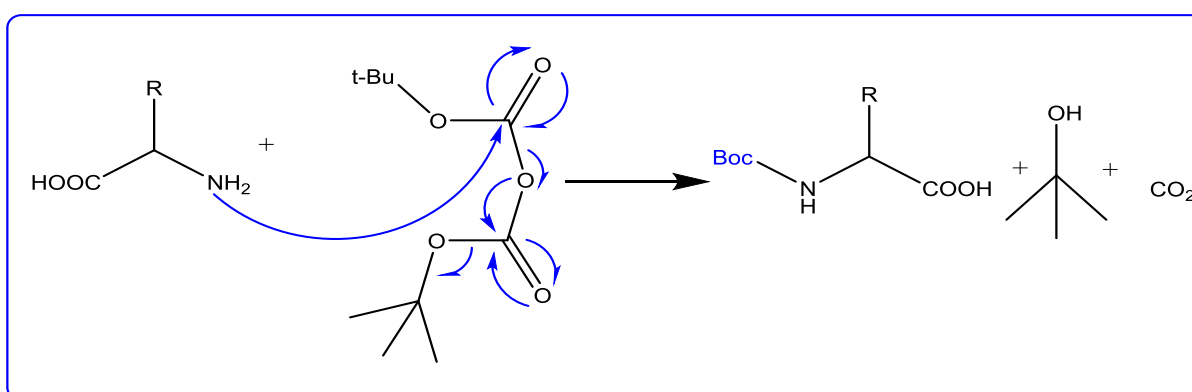


Schéma 13 : le mécanisme de la protection

¹ F.C. McKay, N.F. Albertson, J. Am, Chem, Soc, 1957, 79, 6186

La déprotection du groupement Boc en milieu acide se fait selon le schéma suivant^{1,2}.

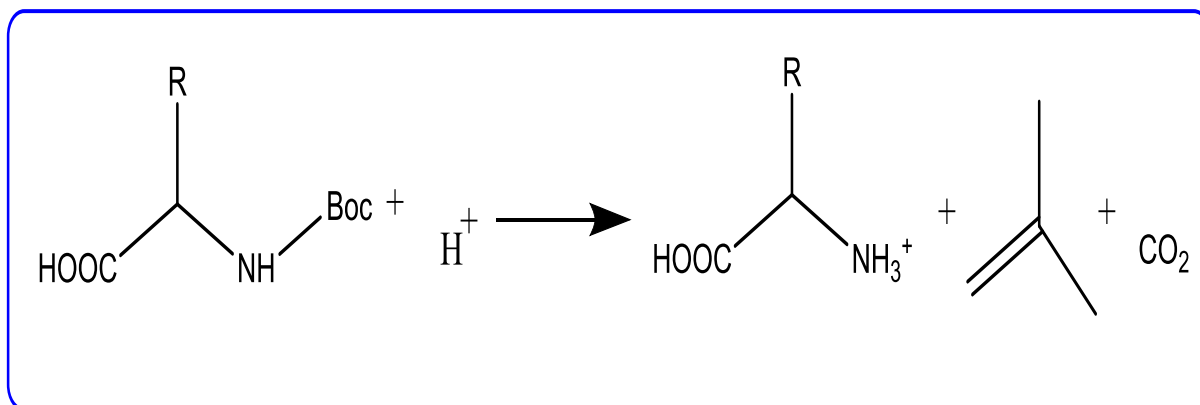


Schéma 14 : la déprotection de groupe Boc

b. Protection par le 9-Fluorenylméthoxycarbone (Fmoc) :

Le fluorène méthoxycarbone, Fmoc, est utilisé comme protecteur de la fonction amine selon le schéma suivant³ :

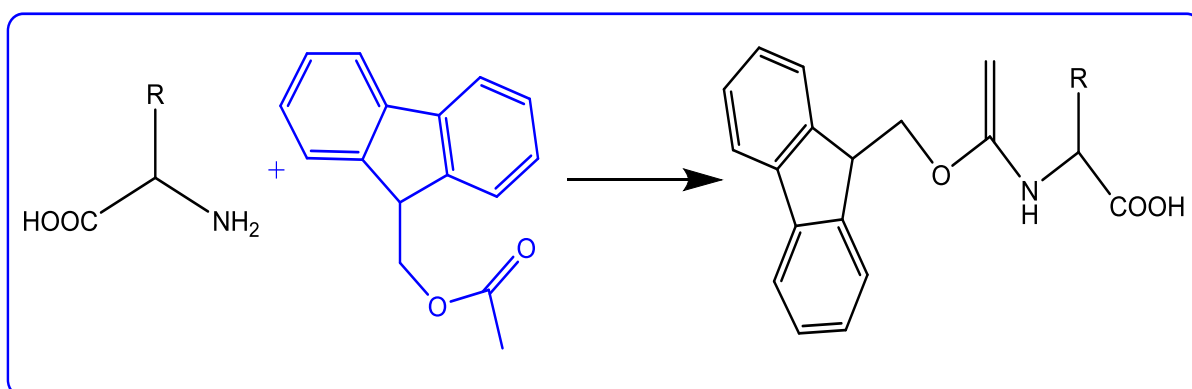


Schéma 15 : la protection par le Fmoc.

¹ N. F. Alberston, G. W. Anderson, J. Am. Chem. Soc, 1957, 79, 6180

² E. Kaiser, F. Picart, T. Kubilaï, J. P. Tam, R. B. Merrifield, J. Org. Chem, 1993, 58, 5167

³ E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook *Anal. Biochem.* 1970, 34, 595

La déprotection du groupement Fmoc se produit selon le mécanisme réactionnel suivant :

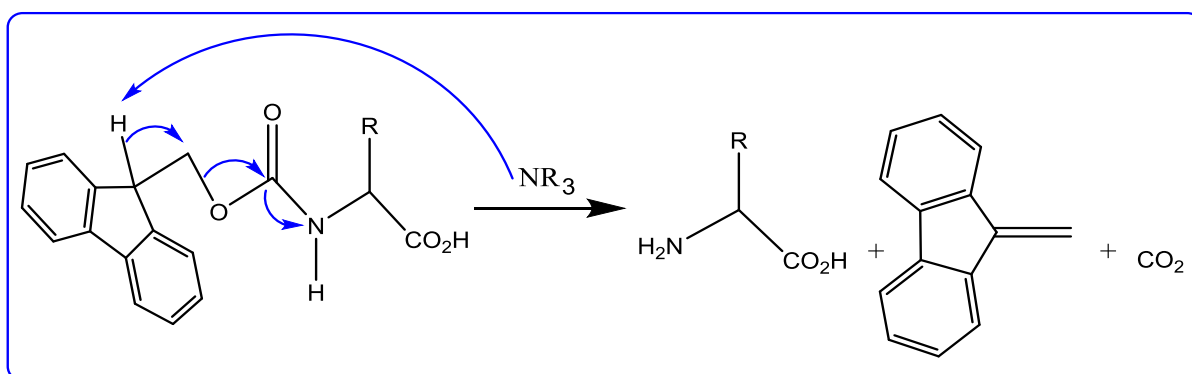


Schéma 16 : la déprotection de groupe Fmoc

c. Protection par le benzyloxycarbonyle (Cbz) :

La protection par le Cbz se fait en ajoutant à l'amine un équivalent de chloroformiate de benzyle et de soude aqueuse 2N, suivi d'un reflux¹.

Pour augmenter le rendement, d'autres bases peuvent être utilisées à la place de la soude caustique, comme le bicarbonate de sodium² ou le bicarbonate de potassium³.

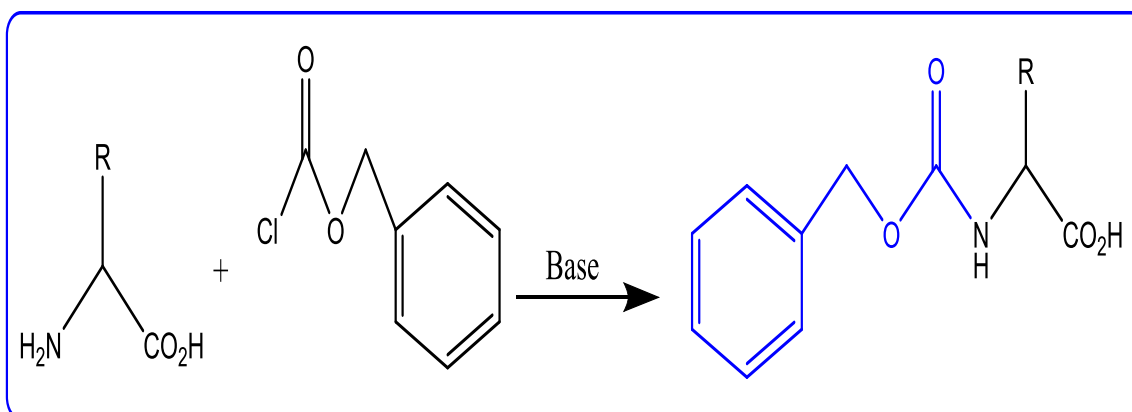


Schéma 17 : la protection par le Cbz

¹ E. H. Carter, L. R. Franc, W. H. Johnston *Organic Synthesis*. 1955, 3, 167

² R. D. Hwang, P. Helquist, S. M. Shekhani *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1264

³ H. C. Levenson, B. R. Meyer Jr. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 228

Le schéma suivant montre le protocole de la déprotection de ce groupe :

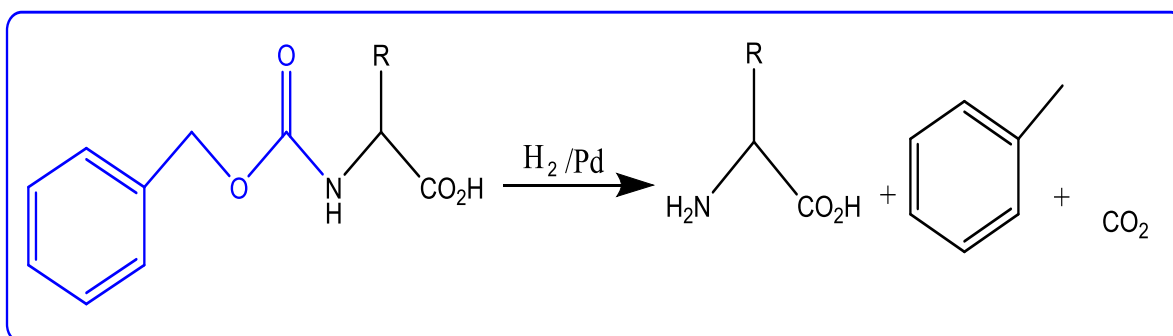


Schéma 18 : la déprotection de groupe Cbz

d. Protection par l'anhydride phtalique et l'anhydride acétique :

L'anhydride phtalique et l'anhydride acétique sont utilisés comme protecteur de la fonction amine selon les schéma suivants^{1,2} :

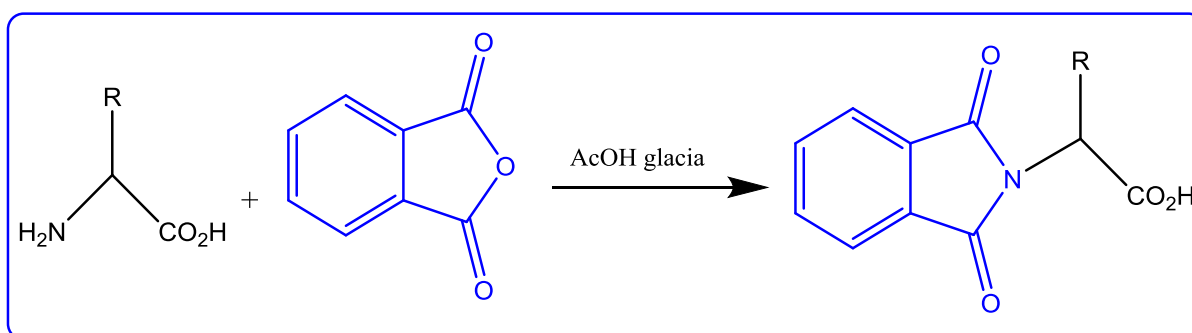


Schéma 19 : la protection par l'anhydride phtalique.

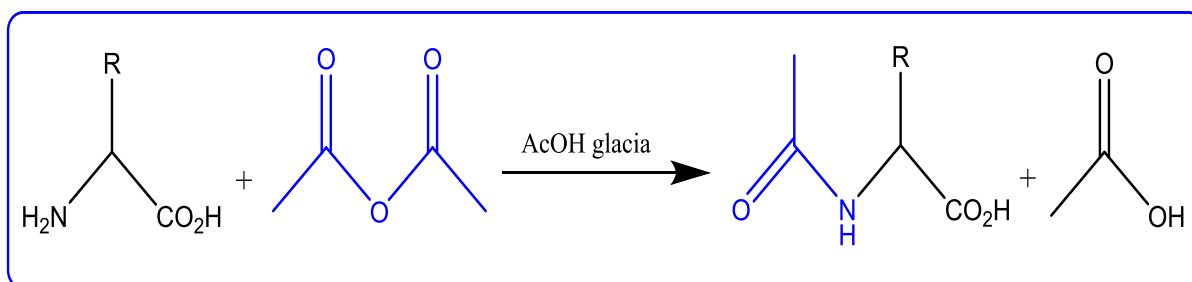


Schéma 20 : la protection par l'anhydride acétique.

¹ D. A. Kidd, F. E. King, Nature, 1948, 62, 776

² J. Mathieu, R. Panico *Mécanismes réactionnels en Chimie Organique*. 1972, Hermann, Ed 1357

La déprotection du groupe phtalimide a été réalisée à l'aide d'hydrazine selon le schéma suivant³¹.

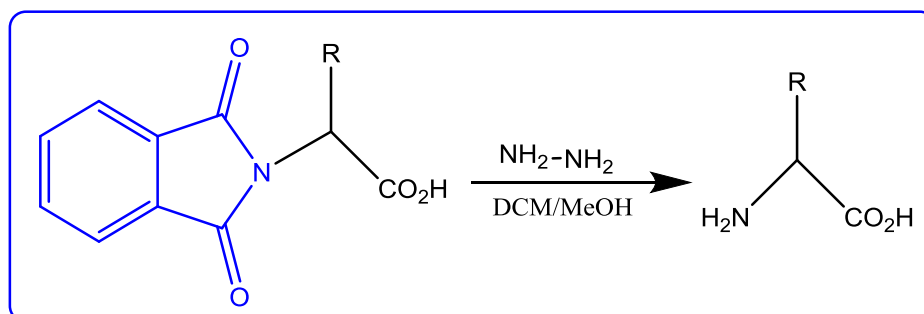


Schéma 21 : la déprotection de groupement phtalimido

3. Protection de la fonction acide des acides aminés :

La protection de la fonction acide se présente sous la forme d'un ester. Il existe plusieurs types d'ester, les plus utilisés sont :

a. Protection par l'ester méthylique :

Il s'agit d'une méthode largement utilisée. Elle consiste à traité les acides aminés avec du chlorure d'acétyle en présence d'alcool¹.

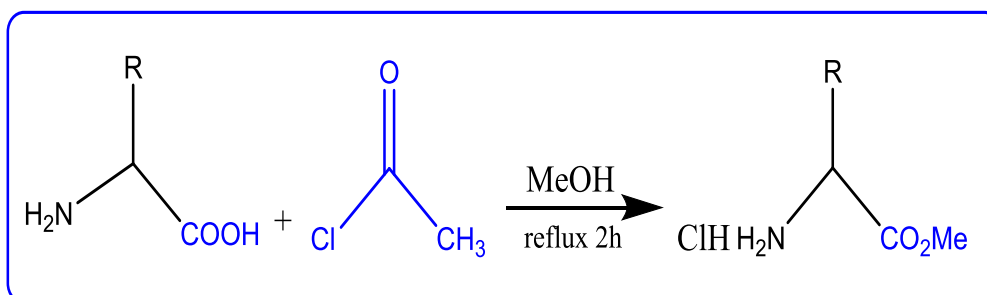


Schéma 22 : la protection par $\text{CO}(\text{CH}_3)\text{Cl}$

La déprotection de la fonction ester méthylique se fait par une réaction d'hydrolyse dans les conditions présentées dans le schéma suivant² :

¹ S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, P.J. Schuda, *Chem. Soc*, 1978, 100, 6536

² E.J. Corey, I. Szekely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett*, 1977, 3529

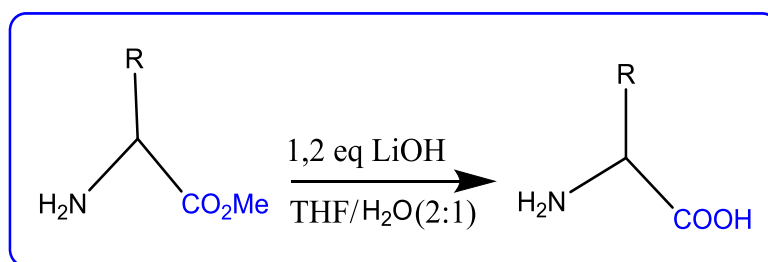


Schéma 23 : déprotection du groupe ester méthylique

b. Protection par l'ester benzylique (Bzl) :

Ce groupe est largement utilisé dans la synthèse de peptides. Il est préparé directement à partir d'alcool benzylique en présence d'un catalyseur acide¹.

La protection de la fonction acide carboxylique par le groupe benzyle a été réalisée selon le schéma suivant :

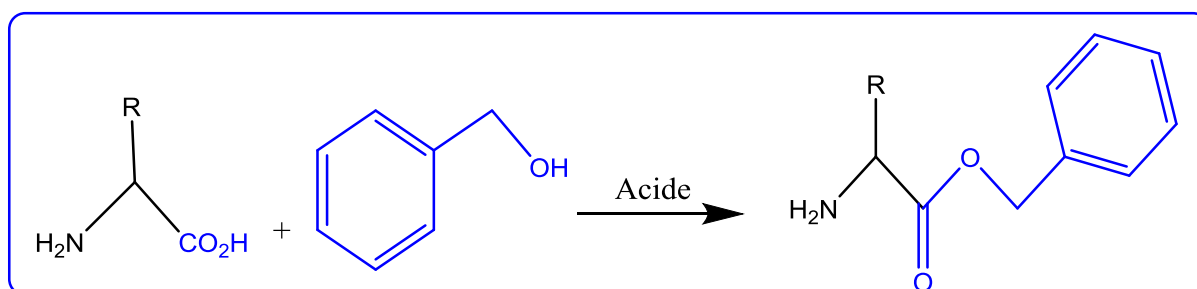


Schéma 24 : la protection par groupement benzylique

La déprotection s'effectue par hydrogénation catalytique selon le schéma suivant :

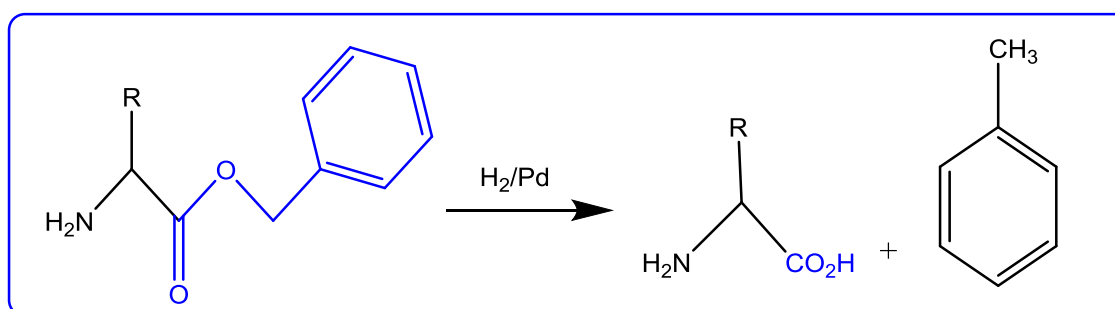


Schéma 25 : déprotection du groupe benzyle

¹ W. Hartung, H. Simonoff, Org.React, 1953, 7, 263

c. Protection par l'ester tertio butylique :

L'avantage de cet ester qui est facilement éliminés avec de l'acide trifluoroacétique (TFA)¹.

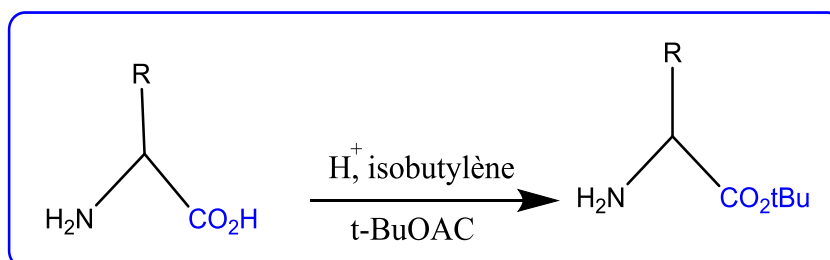


Schéma 26 : la protection par groupement tertibutyl

Le groupe t-BuOAc peut être facilement déprotégé à l'aide de TFA, le schéma ci-après montre la déprotection de ce groupe.

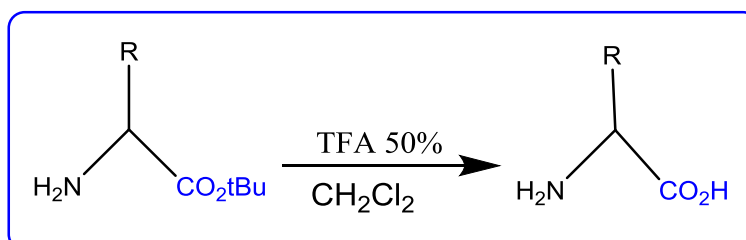


Schéma 27 : déprotection du groupe tertibutyl

4. Protection effectuée :

Dans ce travail, l'une des deux fonctions (acide ou amine) est toujours protégée pour pouvoir agir sur la fonction restante.

a. Protection de la fonction amine :

Dans notre laboratoire, l'anhydride acétique dans l'acide acétique glacial favorise la protection des fonctions amines des acides aminés, suivi d'un reflux pendant 2 à 3 heures pour donner l'acide N-acétylé, qui est ensuite purifié³⁸. Les réactifs ont été choisis pour cette protection pour deux raisons :

- Ils ont une bonne stabilité dans les conditions opératoires utilisées dans ce travail.
- Ils sont disponibles dans notre laboratoire.

¹ D.B. Bryan, R.F.Hall, K.G. Holden, W.F. Huff man, Chem. Soc, 1977, 99, 2353

❖ **Protection de l'amine de l'acide aminé L-leucine :**

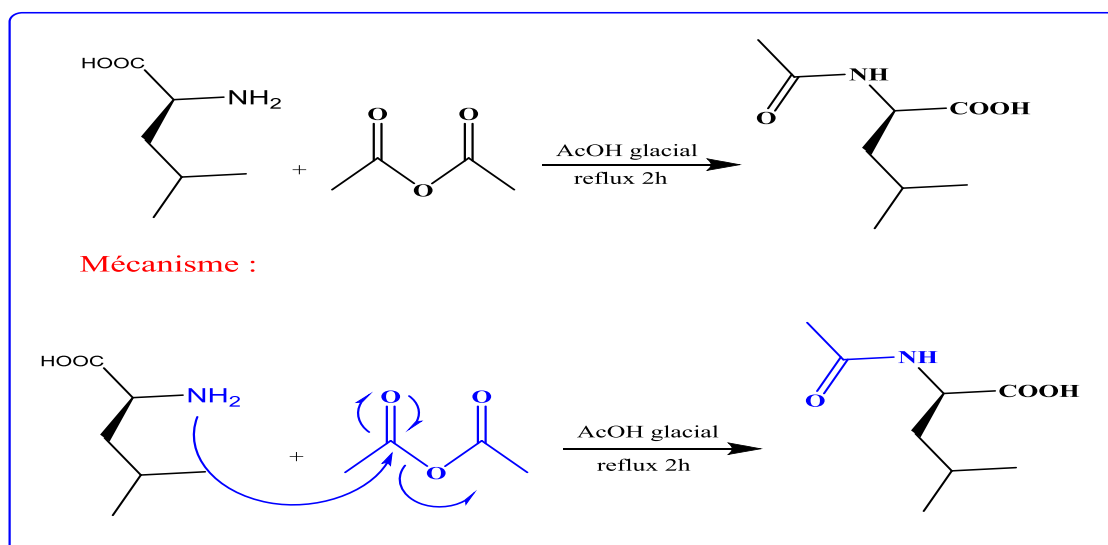


Schéma 28 : la protection par l'anhydride acétique

❖ **Protection de l'amine de l'acide aminé L-tyrosine :**

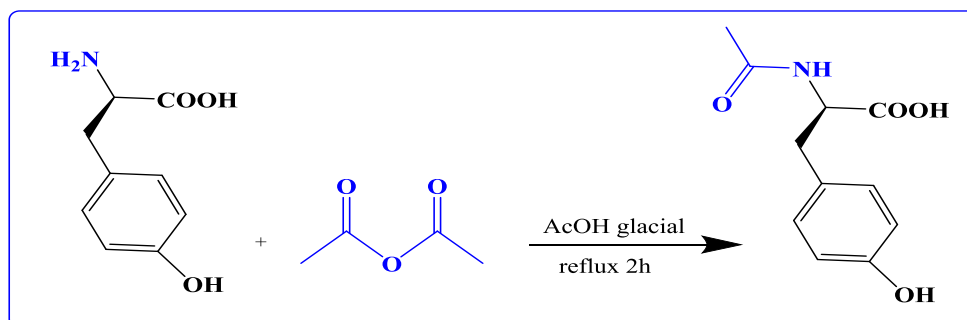


Schéma 29 : la protection par l'anhydride acétique

b. Protection de la fonction acide carboxylique :

On a également cherché à protéger la fonction acide des acides aminés sous forme d'esters méthyliques pour pouvoir agir sur la fonction amine. Dans notre laboratoire, nous protégeons la fonction acide des acides aminés par la méthode classique d'estérification au méthanol en présence de chlorure d'acétyle, suivie d'un reflux pendant 2 heures pour fournir l'ester méthylique¹.

¹ S-Y. Han, and Y-A. Kim, recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis, Tetrahedron, 2004, 60, 2447- 2467

❖ Protection de l'acide de l'acide aminé L-leucine :

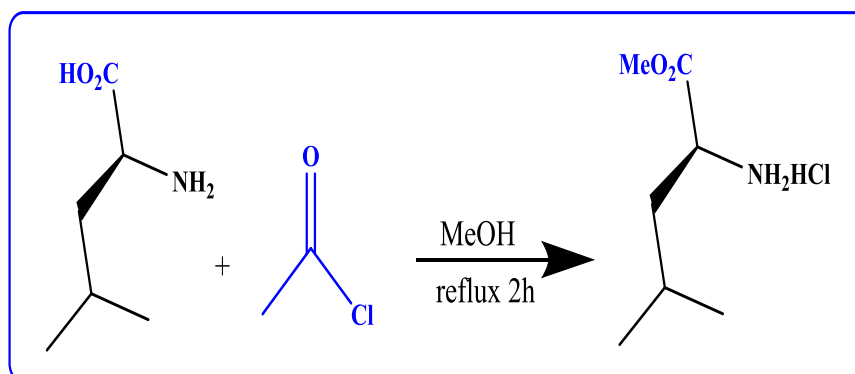


Schéma 30 : la protection par chlorure d'acétyl

❖ Protection de l'acide de l'acide aminé L-tyrosine :

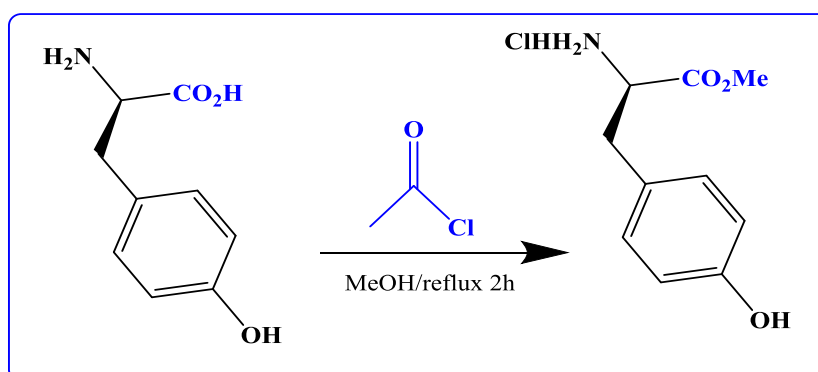


Schéma 31 : la protection par chlorure d'acétyl

❖ Protection de l'acide de l'acide aminé L-phénylalanine :

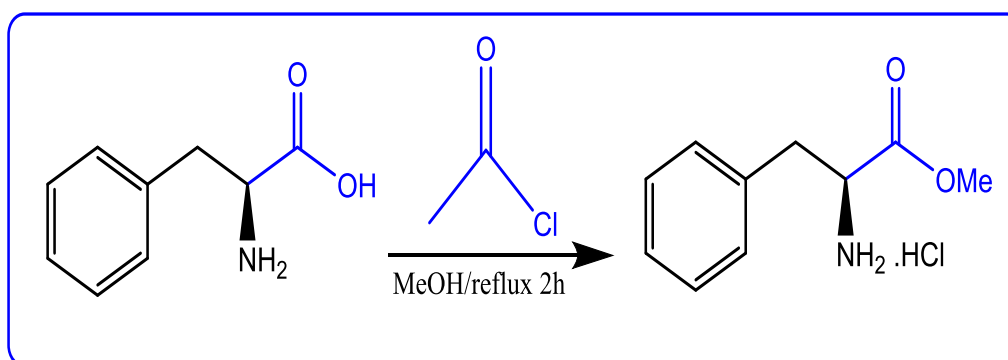


Schéma 32 : la protection par chlorure d'acétyl

5. Couplage peptidique :

Le couplage peptidique consiste à lier deux acides aminés ensemble grâce à la protection de l'amine de la première acide aminée et l'acide du deuxième acide aminée pour former un groupe fonctionnel amide.

De nombreux agents de couplage ont été développés.

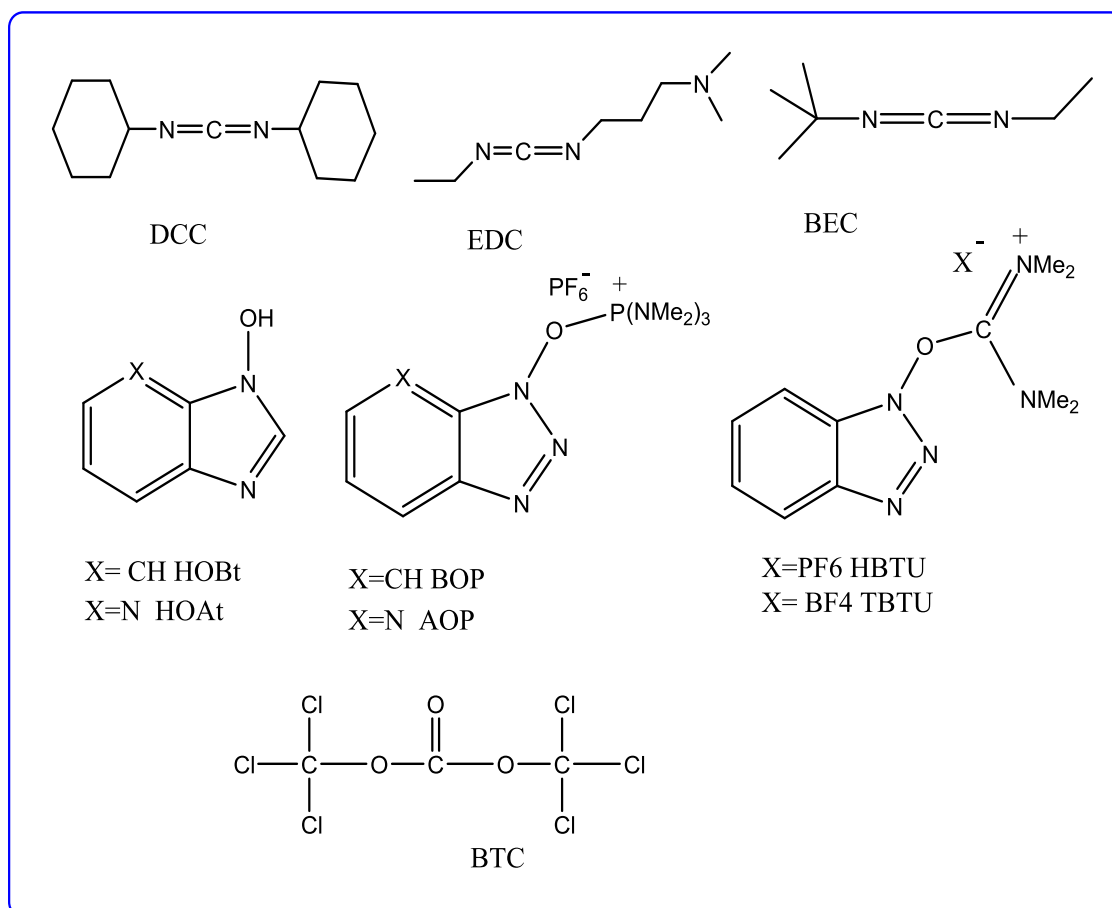


Schéma 33 : Structure chimique des quelques agents de couplage¹.

Le couplage a été réalisé en présence de DCC comme activateur (agent de couplage) dans le DCM en présence de TEA pour neutraliser le chlorhydrate de l'acide aminé utilisé sous forme d'ester, avec une agitation très forte pendant 24 heures, et enfin, la DCU formée a été éliminée par filtration.

¹ K. Otrubova, G. Lushington, D. Vander Velde, K.L. McGuire, and Sh.R. McAlpine, *comprehensive study of sansalvamide a derivatives and their structure- activity relationships against drug- resistant colon cancer cell lines*, J. Med. Chem, 2008, 51, 530-544

Le couplage des peptides avec le DCC est effectué selon le schéma suivant :

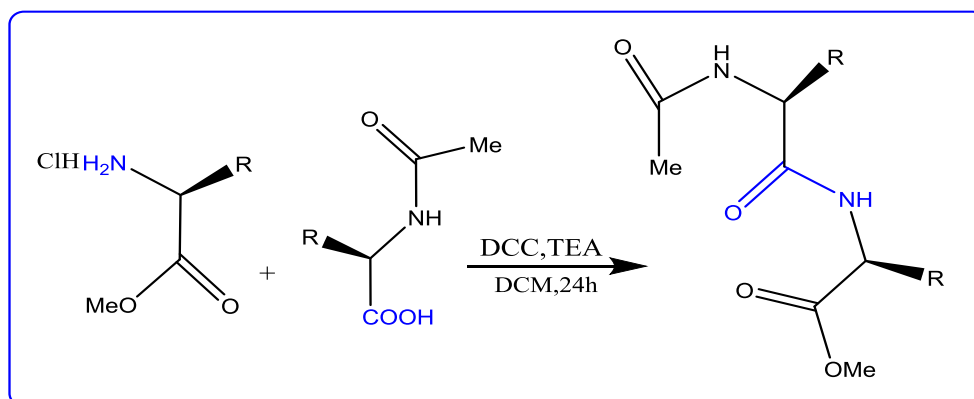


Schéma 34 : couplage peptidique de deux acides aminés

➤ Les schémas réactionnels suivants montrent les différents peptides préparés :

a. Couplage peptidique entre N-acétyl-L-leucine et L-leucine-OMe (1) :

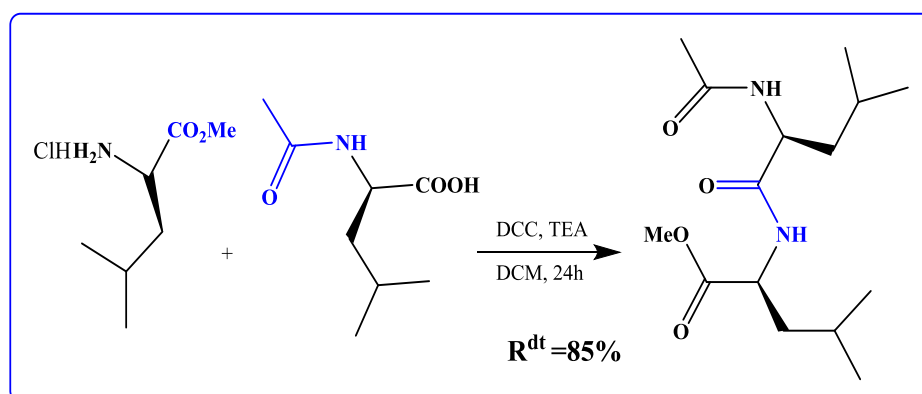


Schéma 35 : synthèse de N-ac-leu-leu-OMe (1)

➤ la déprotection de la fonction acide du dipeptide (1) se fait selon le schéma suivant :

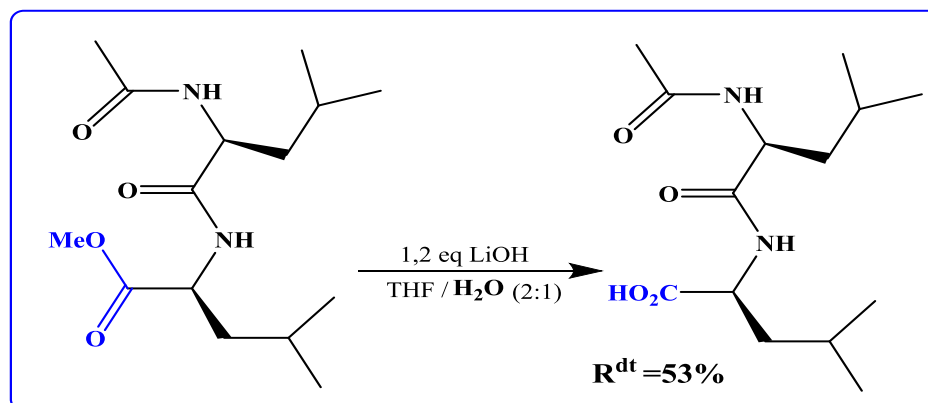


Schéma 36 : hydrolyse de dipeptide N-ac-leu-leu-OMe (2)

➤ la déprotection de la fonction amine du dipeptide (1) se fait selon le schéma suivant :

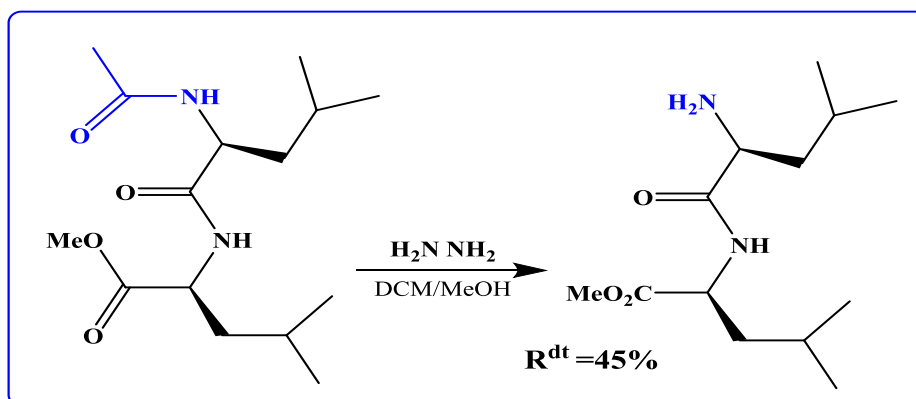


Schéma 37 : hydrolyse de dipeptide N-ac-leu-leu-OMe (3)

b. Couplage peptidique entre N-acétyl-L-leucine-L-leucine(2) et L-phénylalanine-OMe(4) :

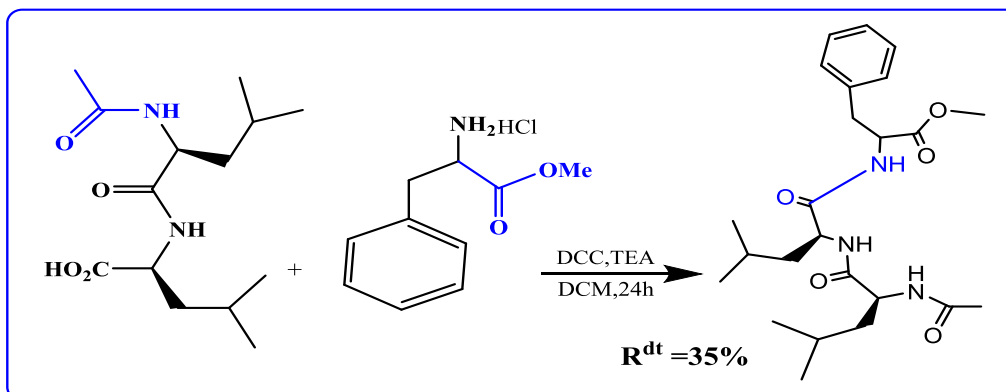


Schéma 38 : synthèse de N-ac-leu-leu-phe-OMe (4)

➤ la déprotection de la fonction acide du tripeptide (4) se fait selon le schéma suivant :

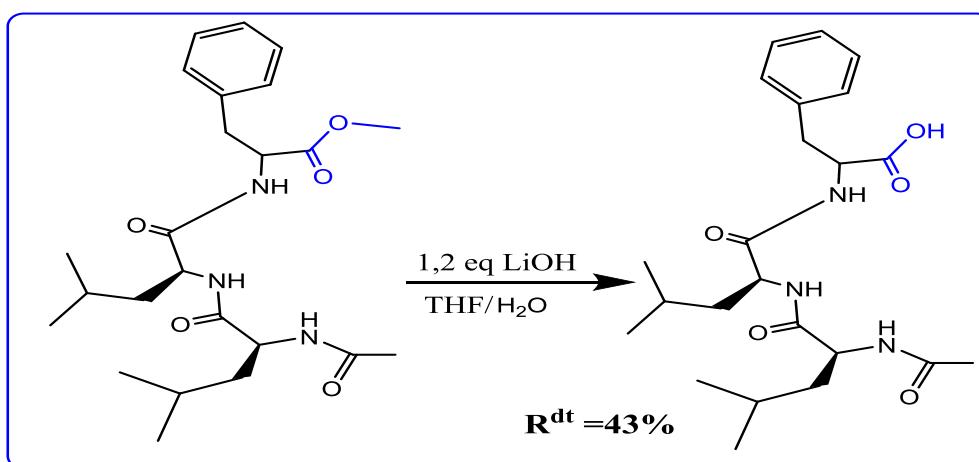


Schéma 39 : hydrolyse de tripeptide N-ac-leu-leu-phe-OMe (5)

c. **Couplage peptidique entre N-acétyl-L-leucine-L-leucine-L-phénylalanine (5) et N-acétyl-L-leucine-L-leucine-OMe (3) « molécule 6 » :**

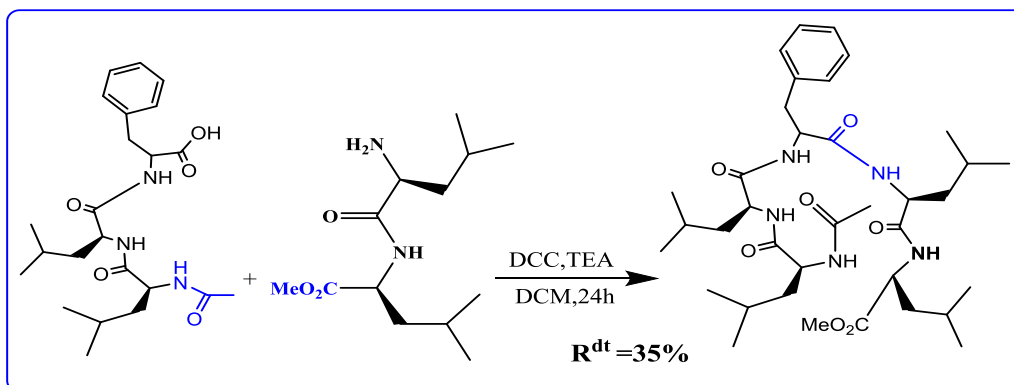


Schéma 40 : synthèse de N-ac-leu-leu-phe-leu-leu-OMe (6)

- la déprotection de la fonction acide de la molécule (6) a été réalisée selon le schéma suivant :

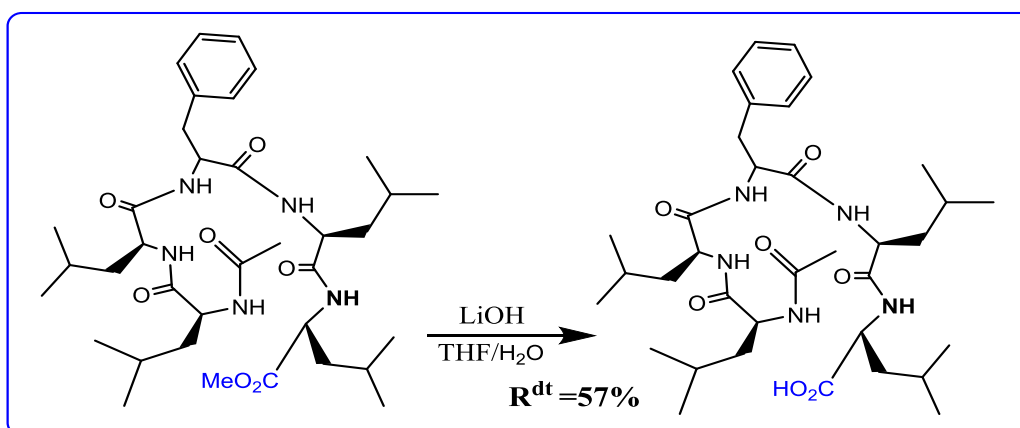


Schéma 41 : hydrolyse de la fonction acide de pentapeptide (7)

- la déprotection de la fonction amine et la cyclisation de la molécule (7) a été réalisée selon le schéma suivant :

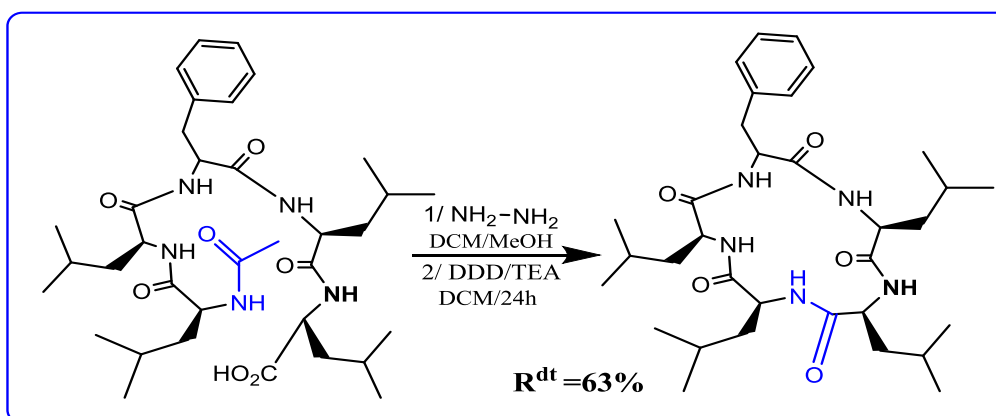


Schéma 42 : hydrolyse de la fonction amine et cyclisation de pentapeptide (8)

Conclusions et perspectives

Pour l'industrie pharmaceutique, les produits d'origine naturelle restent une source inépuisable de nouveaux médicaments. Notre objectif était de synthétiser des dérivés du Sansalvamide.

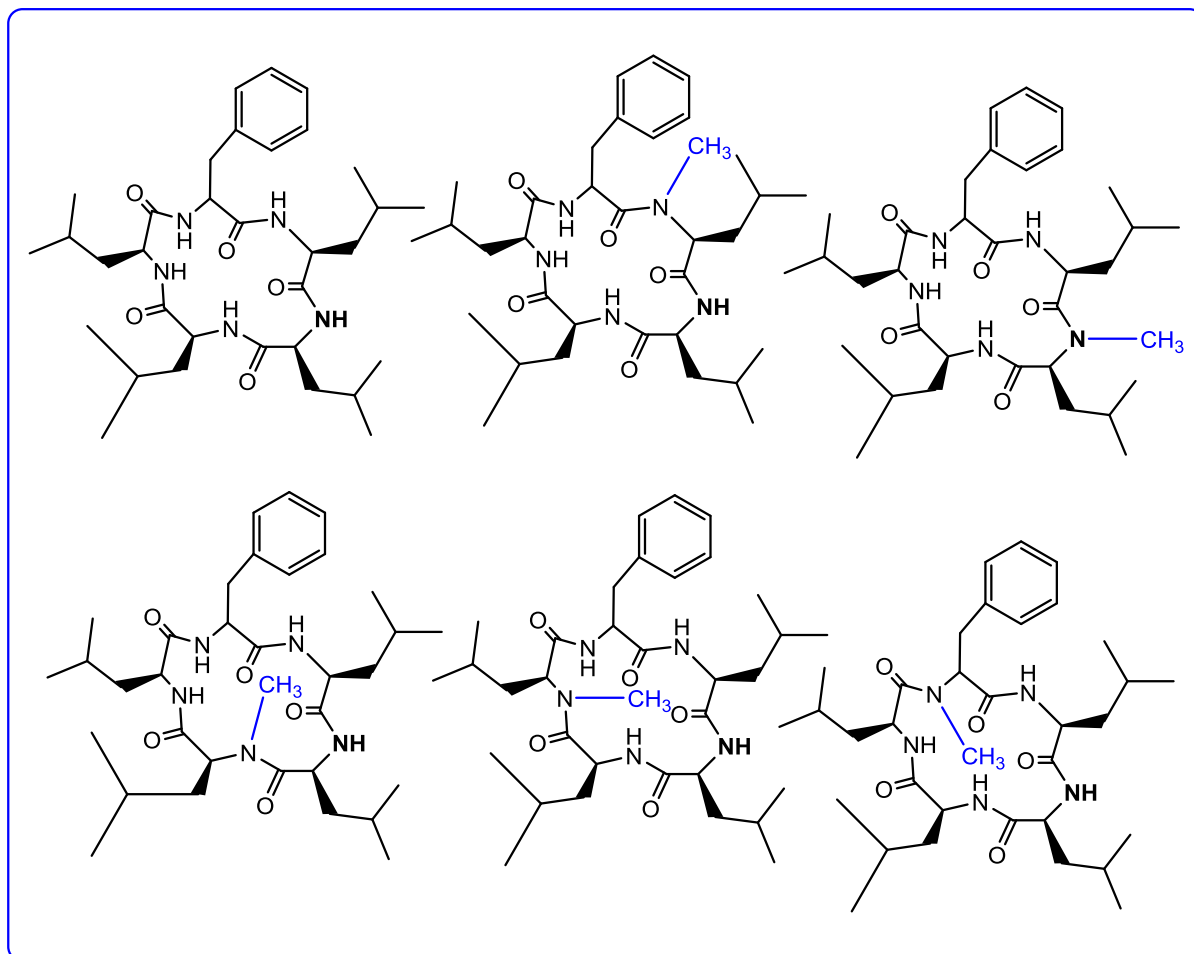


Schéma 43 : analogues du sansalvamide.

Une perspective intéressante sera la synthèse d'analogues de sansalvamide en vue d'améliorer l'activité, la sélectivité et la biodisponibilité des produits naturels.

Partie expérimentale

1. introduction :

Au cours de nos travaux, des manipulations et analyses ont été réalisées au Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA) de l'Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen.

2. Appareils utilisés :

➤ Infra-rouge :

Les spectres infrarouges ont été acquis dans le centre de mesure du laboratoire LASNABIO sur un appareil Perkinelmer L94085 Spectrum II. Les échantillons ont été traités sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm^{-1}).

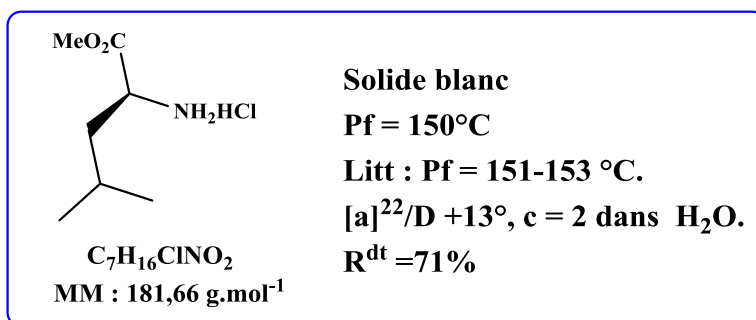
➤ Température de fusion :

Tous les points de fusion ont été déterminés par un appareil de mesure classique (banc KOFLER) de type WME.

3. Mode opératoire :

a. Partie expérimentale relative à la protection des aminoacides :

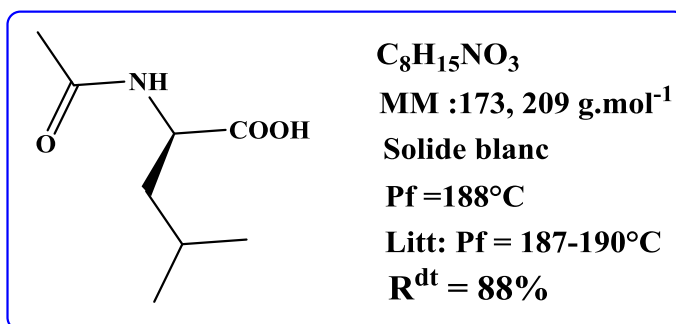
➤ L-Leucine-OMe. HCl (1)



On verse 25 ml de MeOH dans un ballon sec, on met la solution dans un bain glace. 8 ml de chlorure d'acétyle est ajouté goutte à goutte dans la solution précédente. 5 min d'agitation du mélange réactionnel préparé. On pèse 1,5 g de L-leucine (11,5 mmol) sont ajoutés dans une seule portion, après le mélange est porté à reflux pendant 2h. Refroidissement du mélange à température ambiante. L'évaporation du solvant sous pression réduite et le séchage ont donné 1,5 g (71%) du produit.

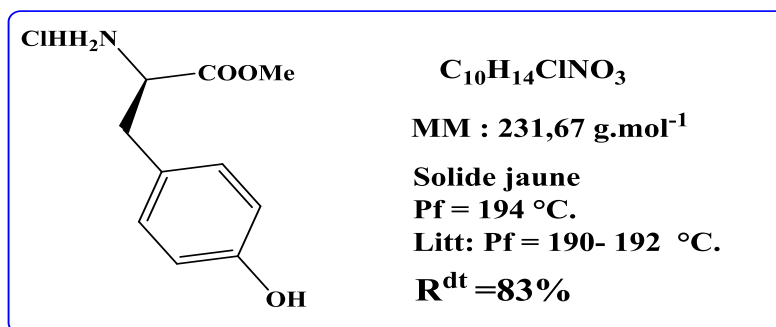
IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1738,34 (C=O de l'ester); 2872,56 ; 2923,54 ; 2958,10 ; 3467,14 (NH₂).

➤ **N-acétyl-L- leucine (2)**



On verse 3 g de L-leucine (22,9 mmol) dans un bicol équipé d'un réfrigérant et 2,2 ml (22,9 mmol) d'anhydride acétique dans 50 ml d'acide acétique glaciale, après on porte à reflux pendant 3 heures. Le refroidissement du mélange réactionnel puis l'évaporation du solvant sous pression réduite. Une recristallisation du produit dans un mélange eau/EtOH (3 : 1) on donne 3,5 g (88%) du composé.

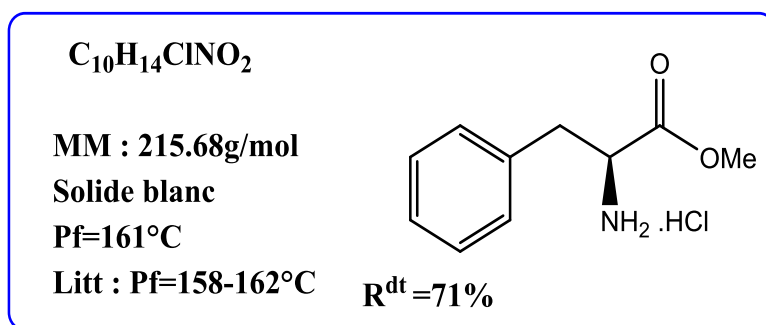
➤ **L-Tyrosine-OMe. HCl (3)**



On verse 50 ml de MeOH dans un ballon sec, on met la solution dans un bain glace. 5,10 ml de chlorure d'acétyle est ajouté goutte à goutte dans la solution précédente. 5 min d'agitation du mélange réactionnelle préparé. On pèse 3 g de L-tyrosine (16,56 mmol) sont ajoutés dans une seule portion, après le mélange est porté à reflux pendant 2h. Refroidissement du mélange à température ambiante. L'évaporation du solvant sous pression réduite et le séchage ont donné 3,2 g (83%) du produit.

IR_{vmax} (KBr) cm⁻¹: 1743,58 (C=O de l'ester); 1225,60;1248,26 (O-Me) ; 3013,07 (NH₂); 3341,91 (OH de phénol).

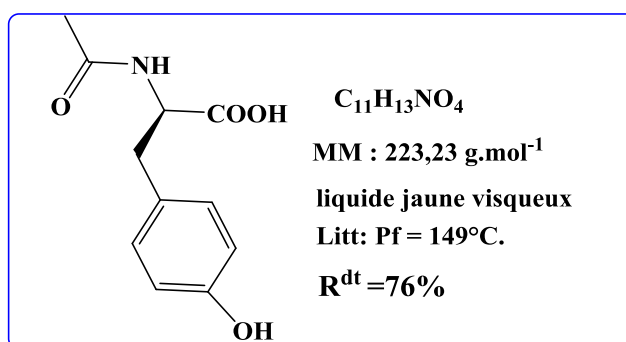
➤ **L-Phénylalanine-OMe. HCl (4)**



On verse 50 ml de MeOH dans un ballon sec, on met la solution dans un bain glace. 5,5 ml de chlorure d'acétyle est ajouté goutte à goutte dans la solution précédente. 5 min d'agitation du mélange réactionnelle préparé. On pèse 3 g de L-phénylalanine (18,16 mmol) sont ajoutés dans une seule portion, après le mélange est porté à reflux pendant 2h. Refroidissement du mélange à température ambiante. L'évaporation du solvant sous pression réduite et le séchage ont donné 2,8 g (71%) du produit.

$IR_{v_{max}}$ (KBr) cm^{-1} : 1747,15 (C=O de l'ester); 1214,82;1242,01 (O-Me) ; 3369,24 (NH₂); 1584,05 (C=C de l'aromatique).

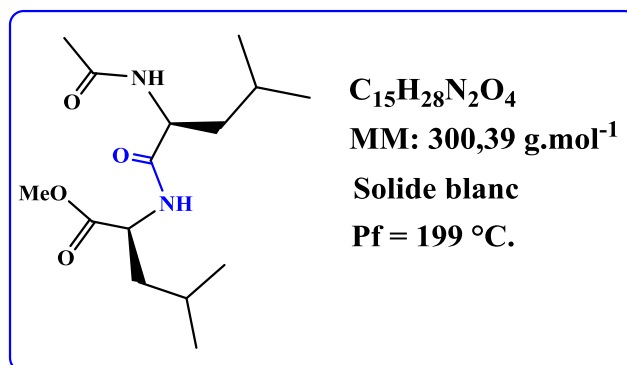
➤ **N-acétyl-L- tyrosine (5)**



On verse 2 g de L-tyrosine (11,03 mmol) dans un bicol équipé d'un réfrigérant et 1,05 ml (11,03 mmol) d'anhydride acétique dans 50 ml d'acide acétique glaciale, après on porte à reflux pendant 2 heures. Le refroidissement du mélange réactionnel puis l'évaporation du solvant sous pression réduite on donne 1,63 g (76%) du composé.

b. Partie expérimentale relative à la préparation et l'hydrolyse des peptides :

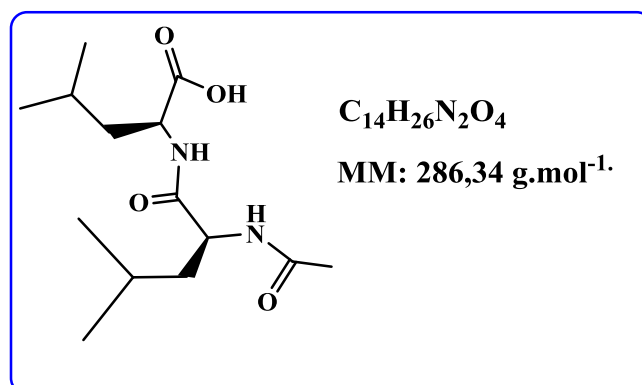
➤ **Couplage de N-acétyl-L-leucine avec le chlorhydrate de l'ester méthylique de L-leucine (6)**



Mettre un ballon dans un bain de glace, on introduit (0,13 g, 0,75 mmol) de la N-acétyl-L-leucine et (0,14 g, 0,77 mmol) de l'ester méthylique de L-leucine dans 15ml de DCM. On ajoute un mélange de DCC (0,15 g, 0,75 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte avec une forte agitation. Après on additionne (0,52 ml) de TEA à la solution précédente et laisser agiter pendant 24h à température ambiante. Filtration pour éliminer le DCU formée puis évaporation du solvant. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler 0,17g (85%) de dipeptide ciblé 6 (molécule clé).

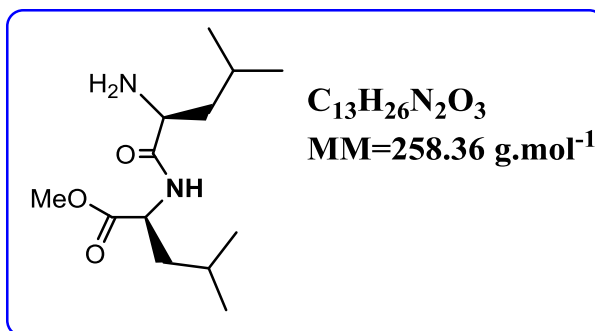
IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1535,66 (C=O amide); 1575,23 (C=O acétyl), 1626,89 (C=O ester); 3327,37 (N-H amide).

➤ **Hydrolyse de la fonction ester de dipeptide N-acé-L-leu-leu OMe (7)**



On met 0.07 g du dipeptide (6) (0,23 mmol) dans un ballon et on ajoute un mélange de THF/eau (4:1), le ballon est met dans un bain de glace, après on verse 1,5 ml (1,2eq ; 0,28 mmol) d'une solution aqueuse de LiOH (0,2M), agitation du mélange pendant 24h à température ambiante. L'étape suivante est l'ajoute de 0,5ml d'une solution aqueuse d'HCl (1N). La solution est porté dans une ampoule à décanté pour l'extraction de la phase organique avec l'acétate d'éthyle (3fois), séchage, filtration suivi d'une évaporation. L'isolement de 0,035 g (53%) de dipeptide (7) sous forme d'un solide.

➤ **Hydrolyse de la fonction N-acétyl du dipeptide N-acé-L-leu-leu OMe (8)**

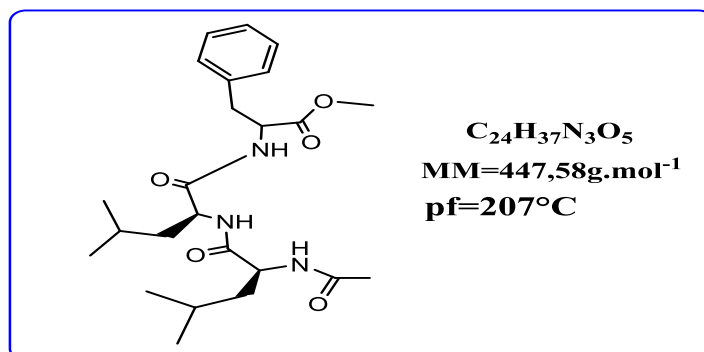


Dans un ballon, on introduit 0.07 g du dipeptide (6) (0,23 mmol) dans un mélange de DCM/ MeOH (3:3) refroidi à 0°C, puis on ajoute 1.5 ml de l'hydrate d'hydrazine, on laisse le mélange agiter à T ambiante pendant 24h.

La solution est alors séchée, filtrée, puis le solvant est évaporé. Obtention de 0,03 g (45%) de dipeptide déprotégé (8) sous forme d'un solide.

IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1535,95 (C=O amide); 1626,72 (C=O ester); 3328,53 (N-H amide); 3453;41 (NH₂).

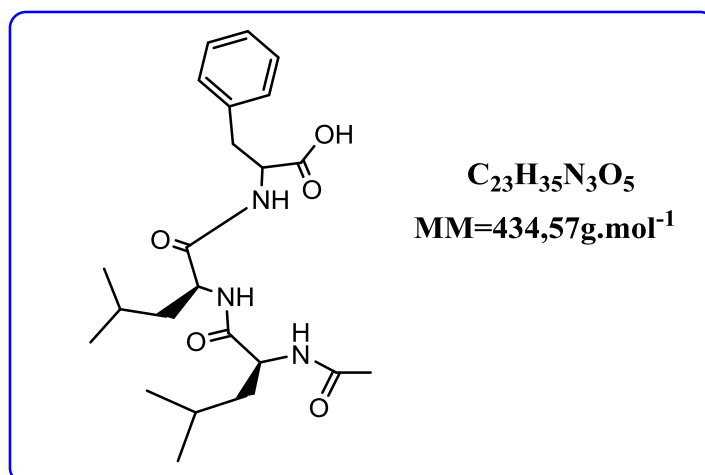
➤ **Couplage de N-acé-L-leu-leu avec le L-phe-OMe.HCl (9)**



Mettre un ballon dans un bain de glace, on introduit (0,035 g ; 0,12 mmol) de dipeptide N-ac-L-leu-leu et (0,04 g ; 0,19 mmol) de L-phe-OMe-HCl dans 10ml de DCM. On ajoute un mélange de DCC (0,04 g ; 0,19 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte avec une forte agitation. Après on additionne (0,3 ml) de TEA à la solution précédente et laisser agiter pendant 24h à température ambiante. Filtration pour éliminer le DCU formée puis évaporation du solvant. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler 0,03 g (35%) de tripeptide ciblé (molécule 9).

IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1476,40 (C=O amide); 1571,88 (C=O acétyl), 1627,93 (C=O ester); 3330,07 (N-H amide); 1444,14(C=C de l'aromatique).

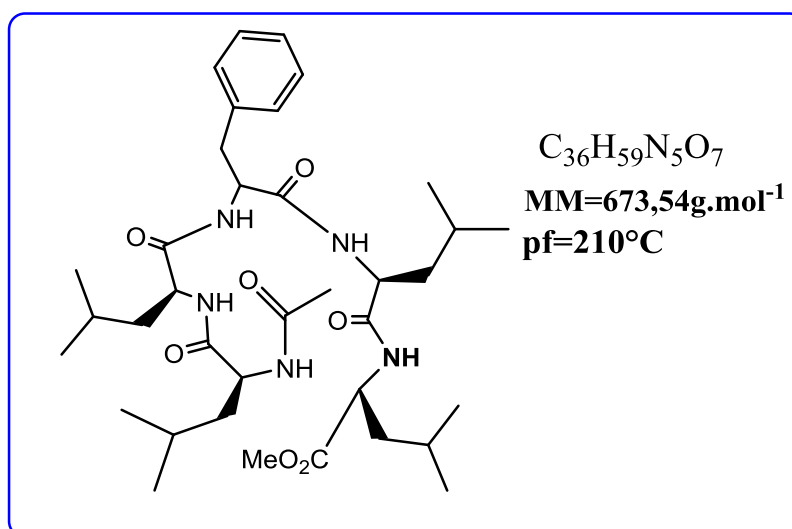
➤ **Hydrolyse de la fonction ester de tripeptide N-ac-L-leu-leu-phe OMe (10)**



On met 0.03 g du tripeptide (9) (0,07 mmol) dans un ballon et on ajoute un mélange de THF/ eau (4:1), le ballon est met dans un bain de glace, après on verse 0,5 ml (1,2eq ; 0,084 mmol) d'une solution aqueuse de LiOH (0,2M), agitation du mélange pendant 24h à température ambiante. L'étape suivante est l'ajoute de 0,5ml d'une solution aqueuse d'HCl (1N). La solution est porté dans une ampoule à décanté pour l'extraction de la phase organique avec l'acétate d'éthyle (3fois), séchage, filtration suivi d'une évaporation. L'isolement de 0,013 g (43%) de tripeptide (10) sous forme d'un solide.

IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1627 (C=O acétyl); 3435,27 (OH de l'acide).

➤ **Couplage de N-ac-L-leu-leu-phe avec le L-leu-leu-OMe.HCl (11)**



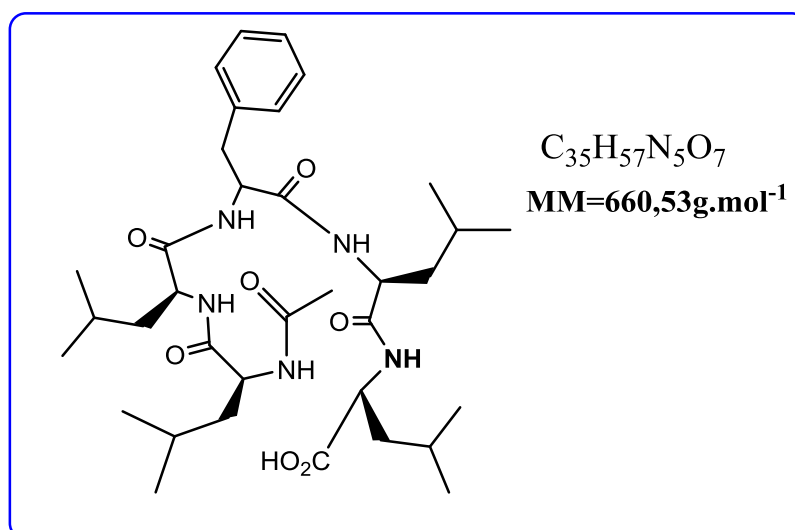
Mettre un ballon dans un bain de glace, on introduit (0,013 g ; 0,03 mmol) de tripeptide N-ac-L-leu-leu-phe et (0,02 g ; 0,08 mmol) de L-leu-leu-OMe-HCl dans 10m de DCM. On ajoute

un mélange de DCC (0,015 g ; 0,03 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte avec une forte agitation. Après on additionne (0,1 ml) de TEA à la solution précédente et laisser agiter pendant 24h à température ambiante. Filtration pour éliminer le DCU formée puis évaporation du solvant. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler 0,007 g (35%) de molécule ciblé (11).

IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 1535,60 (C=O amide); 1573,71 (C=O acétyl), 1628,30 (C=O ester); 3330,01 (N-H amide).

➤ **Hydrolyse des deux fonctions ester et N-acétyl de pentapeptide et la cyclisation de la molécule**

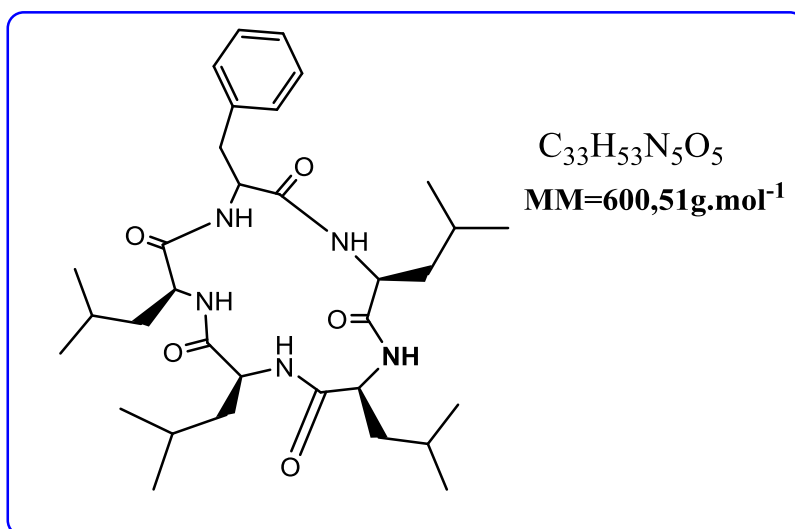
❖ **Hydrolyse de la fonction ester de pentapeptide(12)**



On met 0.007 g du pentapeptide (11) (0,01 mmol) dans un ballon et on ajoute un mélange de THF/ eau (4:1), le ballon est met dans un bain de glace, après on verse 0,1 ml (1,2eq ; 0,012 mmol) d'une solution aqueuse de LiOH (0,2M), agitation du mélange pendant 24h à température ambiante. L'étape suivante est l'ajoute de 0,5ml d'une solution aqueuse d'HCl (1N). La solution est porté dans une ampoule à décanté pour l'extraction de la phase organique avec l'acétate d'éthyle (3fois), séchage, filtration suivi d'une évaporation. L'isolement de 0,004 g (57%) de composé (10) sous forme d'un solide.

IR_vmax (KBr) cm⁻¹: 3422,35 (OH de l'acide)

❖ Hydrolyse de la fonction N-acétyl de pentapeptide et la cyclisation(13)



Dans un ballon, on introduit 0.004 g du pentapeptide (12) (0,006 *mmol*) dans un mélange de DCM/ MeOH (3 :3) refroidi à 0°C, puis on ajoute 0,5 ml de l'hydrate d'hydrazine, on laisse le mélange agiter à T ambiante pendant 24h.

La solution est alors séchée, filtrée, puis le solvant est évaporé. Obtention de 0,0019 g (63%) de molécule (13) sous forme d'un produit solide.

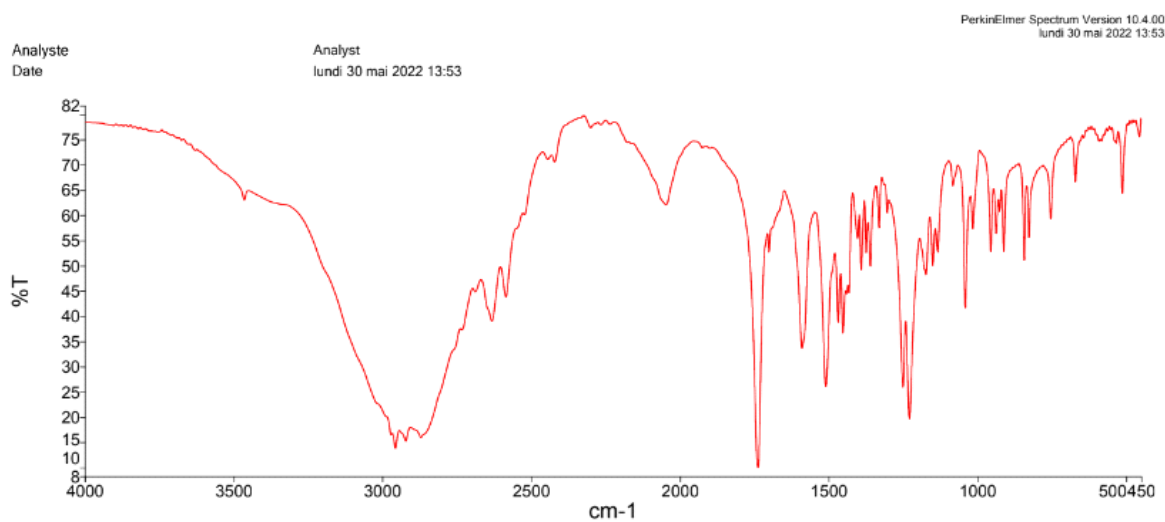
Références

1. M Carreel, le cancer,- **2017** - unaforis.eu
2. R Keinj, Modélisation de la croissance d'une tumeur après traitement par radiothérapie, - **2011** - tel.archives-ouvertes.fr
3. J de Gunzburg, Cancer: GTPases et suppresseurs de tumeurs, - **2000** - ipubli.inserm.fr
4. Newman dj et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, **2003** J Nat Prod66, 1022-37
5. Eyberger AL et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, **2006** J Nat Prod69, 1121-4
6. Mangeney P et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, **1979** tetrahedron35, 2175-9
7. Wani MC et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, **1971** J Am chem Soc93, 2325-7
8. Wall ME et al, les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse, **1966** J Am chem Soc88, 3888-90
9. N Desroy, [PDF] Synthèse de beta-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique,- **2004** - pastel.archives-ouvertes.fr
10. K.S. Moore, S. Wehrli, H. Roder, M. Rogers, J.N. Forrest, D. McCrimmon, & M. Zasloff, *and Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90(4), **1993**, 1354- 1358
11. Daniela Giordano, ... Cinzia Verde, in Advances in Microbial Physiology, **2015**
12. Ari M.P. Koskinen, in Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV, **2022**,14.10.5.1 Natural products
13. Talpir, R., Benayahu, Y., Kashman, Y., Pannell, L. & Schleyer, M. (**1994**) Hemiasterlin and geodiamolide TA; two new cytotoxic peptides from the marine sponge hemiasterella minor (Kirkpatrick). Tetrahedron Letters 35(25), 4453-4456
14. Hirota Fujiki, Masami Mori, Michie Nakayasu, Masaaki Terada, Takashi Sugimura and Richard E. Moore. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Vol. 78, No. 6, [Part 2: Biological Sciences] (**Jun., 1981**), pp. 3872-3876
15. R.A. Rodríguez, P.S Pan, R. C. Vasko, C.M Pan, W. S. Disman, R. Shelli, Structureactivity of Sansalvamide A Derivatives and their Apoptotic Activity in the Pancreatic Cancer Cell Line PL-45, *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52(3), 201
16. M. J. Heiferman, M. R. Salabat, M. B. Ujiki, M. J. Strouch1, E. C. Cheon, R. B. Silverman, D. J. Bentrem, Sansalvamide Induces Pancreatic Cancer Growth Arrest through Changes in the Cell Cycle, anticancer research, **2010**, 30, 73
17. G.N. Belofsky, P.R. Jensen, W. Fenical, and Sansalvamide: a new cytotoxic cyclic depsipeptide produced by marine fungus of the genus Fusarium, center of marine biotechnology and biomedicine, **1999**, 2913-2916
18. W.H. Hartung, Simonoff, Org.React 7, **1953**, 263
19. Wang B, Kang Q, Lu Y, Bai L, Wang C (**2012**) Unveiling the biosynthetic puzzle of destruxins in *Metarhizium* species. Proc Natl Acad Sci USA 109:1287–1292

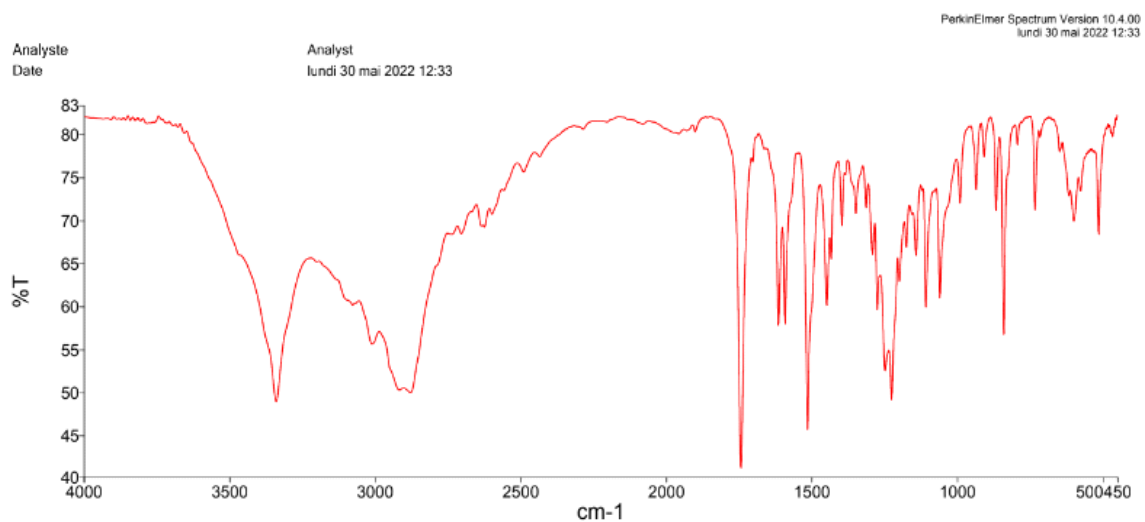
20. Sh. Liu, W. GU, D. Lo, X-Z. Ding, M. Ujiki, T.E. Adrian, G.A. Soff, and R.B. Silverman, *Nmethylsansalvamide A analogues. Potent new antitumor agents*, J-Med-Chem 48, **2005**, 3630-3638
21. J. Jackli, C. Limberakis, *modern organic synthesis in the laboratory*, Oxford univ, USA **2007**
22. N.Rabasso, *Chimie Organique : Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique* ; 2 nd Ed, De Boeck, **2009**
23. F.C. Mckay, N.F. Albertson, J. Am, Chem, Soc, **1957**, 79, 6186
24. N. F. Alberston, G. W.Anderson, J. Am. Chem. Soc, **1957**, 79, 6180
25. E. Kaiser, F.Picart, T. Kubiläi, J. P.Tam, R. B. Merrifield, J. Org. Chem, **1993**, 58, 5167
26. E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook *Anal. Biochem.***1970**, 34, 595
27. E. H. Carter, L. R. Franc, W. H. Johnston *Organic Synthesis.* **1955**, 3, 167
28. R. D. Hwang, P. Helquist, S. M. Shekhani *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1264
29. H. C. Levenson, B. R. Meyer Jr. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 228
30. D. A. Kidd, F. E. King, Nature, **1948**, 62, 776
31. J. Mathieu, R. Panico *Mécanismes réactionnels en Chimie Organique.* **1972**, Hermann,Ed 1357
32. S. Danishefsky, M. Hirama, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, P.J. Schuda, *Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6536
33. E.J. Corey, I. Szekely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett*, **1977**, 3529
34. W. Hartung, H. Simonoff, *Org.React*, **1953**, 7, 263
35. D.B. Bryan, R.F.Hall, K.G. Holden, W.F. Huff man, *Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2353
36. S-Y. Han, and Y-A. Kim, recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2447- 2467
37. K. Otrubuva, G. Lushington. D. Vander Velde, K.L. McGuire, and Sh.R. McAlpine, *comrehensive study of sansalvamide a derivatives and their structure- activity relationships against drug- resistant colon cancer cell lines*, J. Med. Chem, **2008**, 51, 530-544

Les résultats d'analyse pour infra-rouge

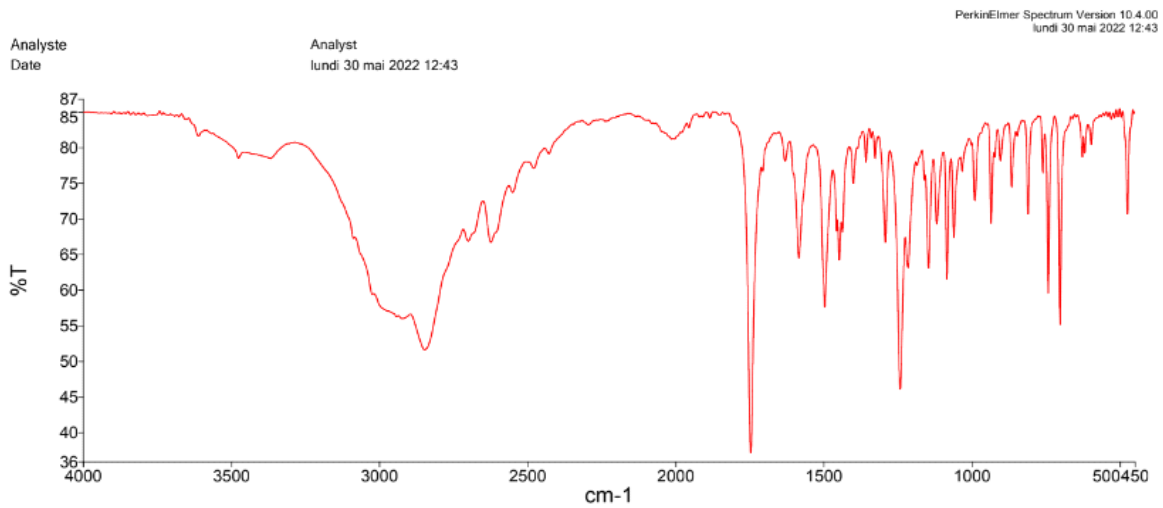
- **Molécule 1 :**



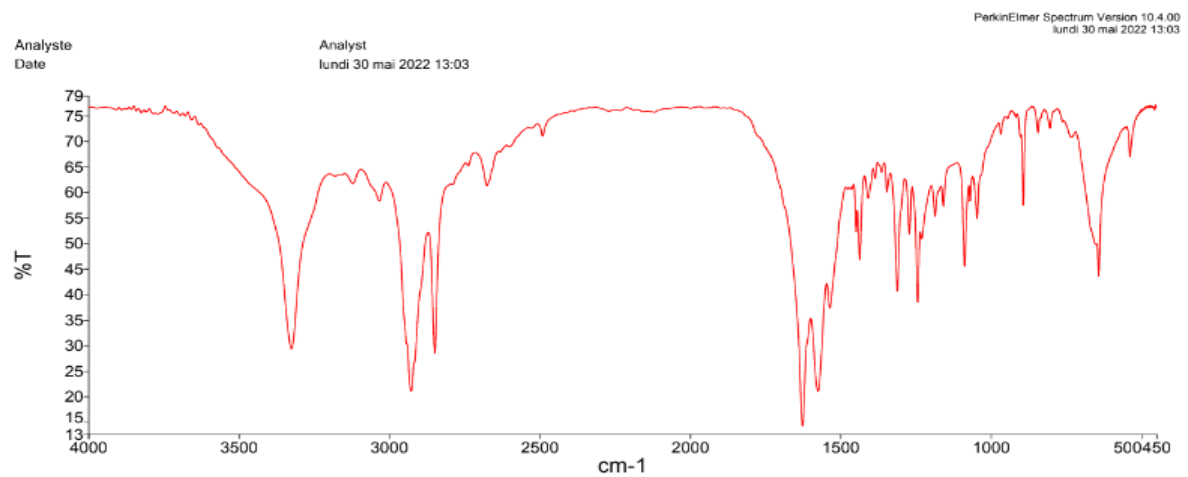
- **Molécule 3 :**



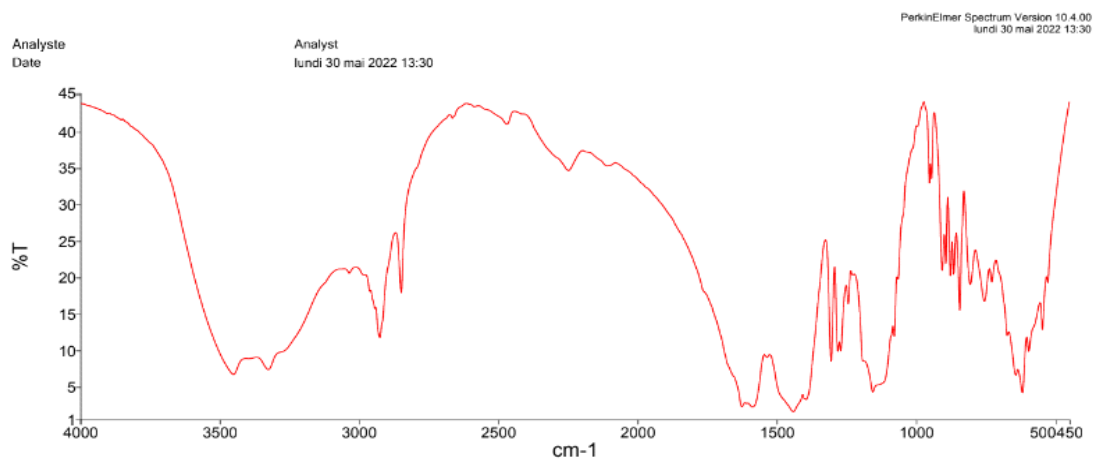
- **Molécule 4 :**



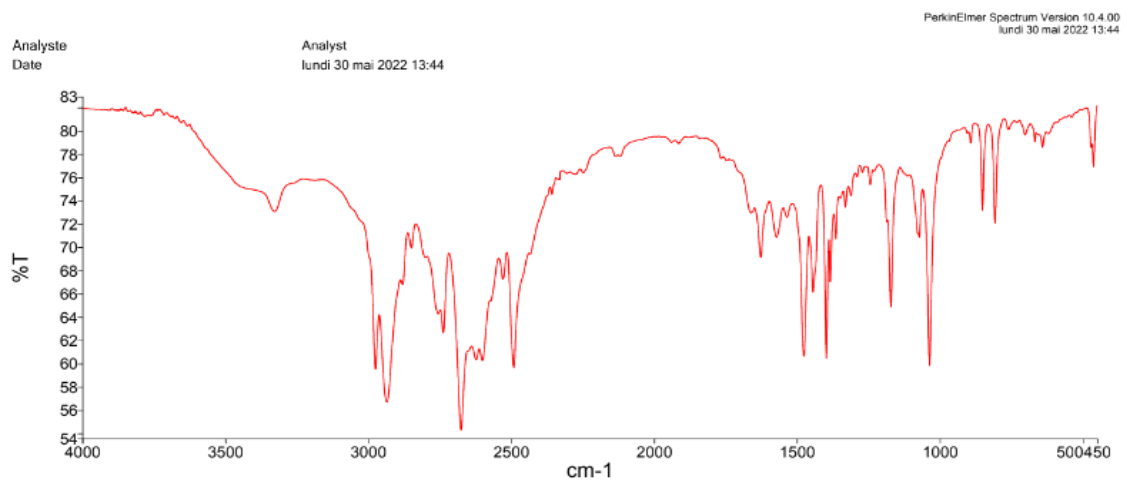
• **Molécule 6 :**



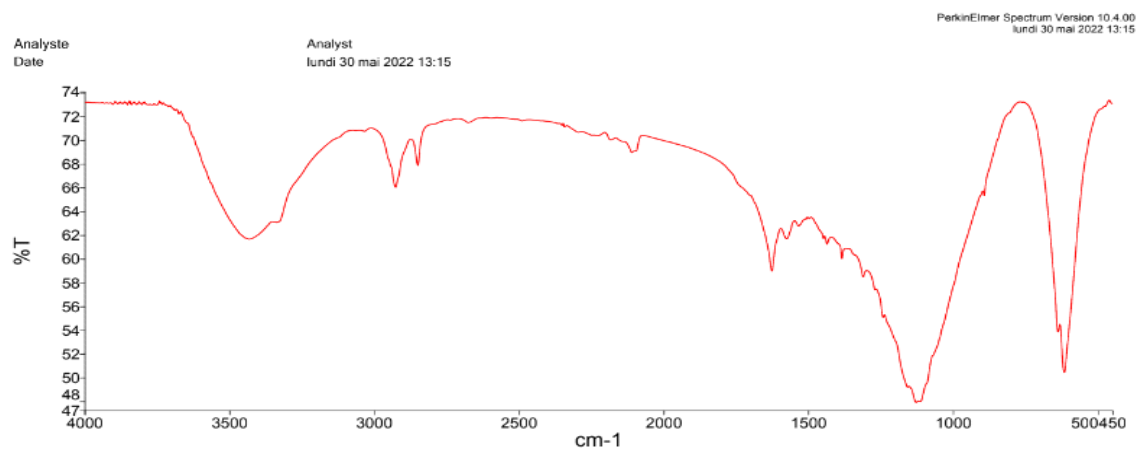
• **Molécule 8 :**



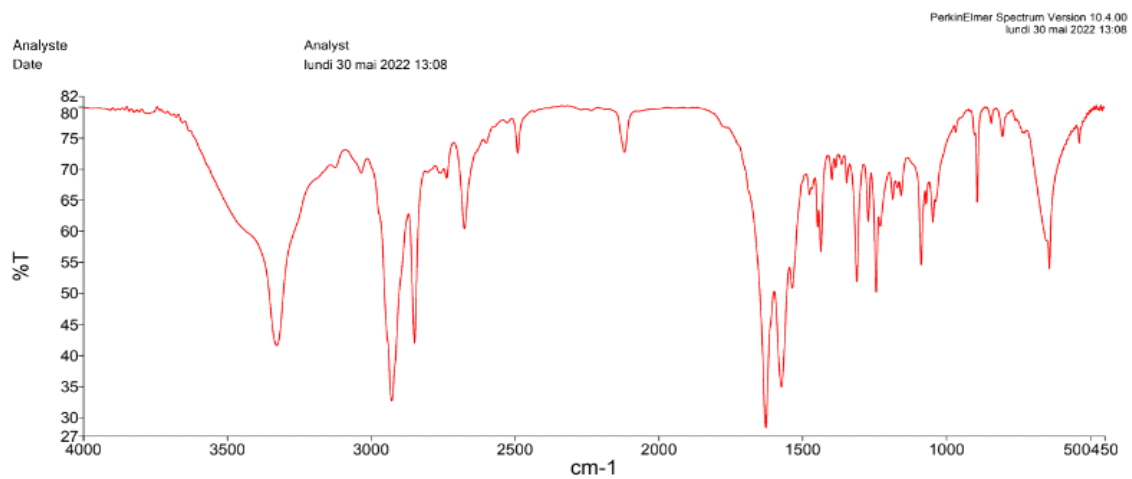
Molécule 9 :



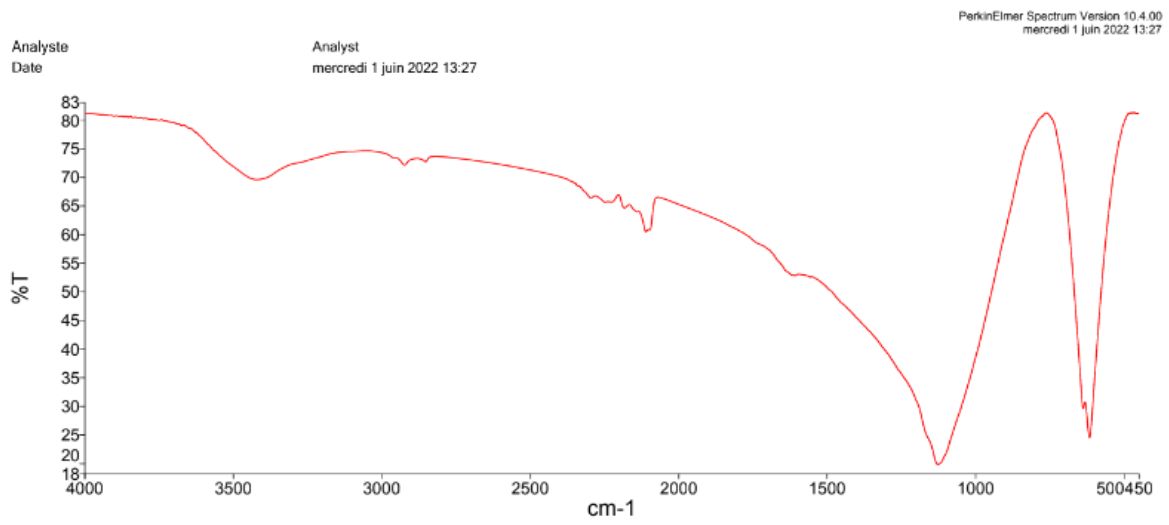
• Molécule 10 :



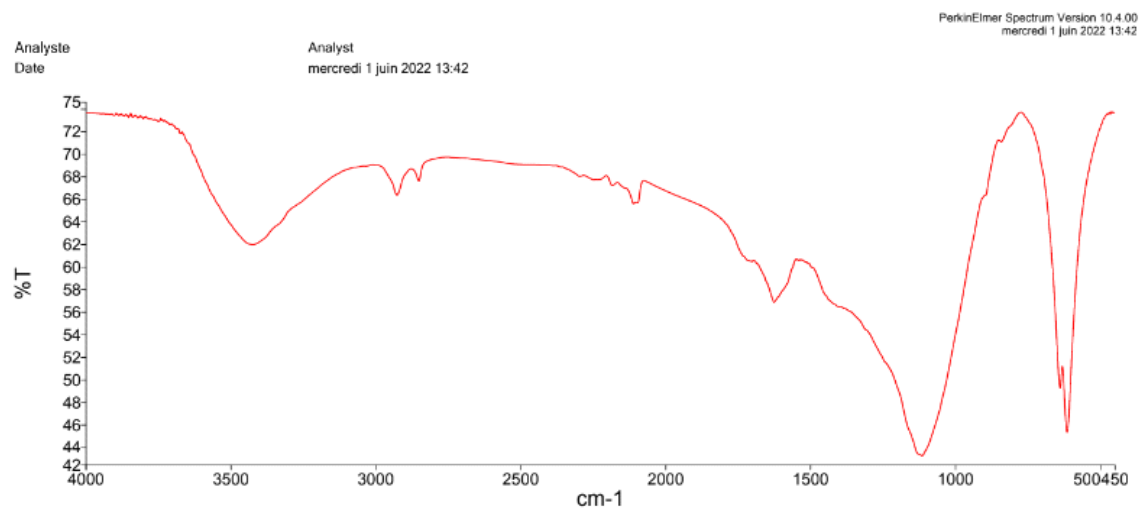
• Molécule 11 :



- **Molécule 12 :**



- **Molécule 13 :**



RESUME :

Les taux de survie des patients atteints d'un cancer du pancréas restent faibles en raison de l'insuffisance des options de chimiothérapie. Le produit naturel Sansalvamide, isolé d'un champignon marin par Fenical et ses collègues en 1999, a une activité antitumorale et est un depsipeptide. Les dérivés de sansalvamide ont une activité contre les cancers du pancréas, du sein et de la prostate, ce qui démontre clairement le potentiel de ces dérivés en tant que nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement de divers cancers. Depuis l'isolement des sansalvaamides, de grands espoirs ont été soulevés quant à la possibilité de transformer l'un de ces produits naturels en médicaments anticancéreux utiles. Notre travail vise à synthétiser des analogues du Sansalvamide pour renforcer son activité.

ABSTRACT :

Survival rates for patients with pancreatic cancer remain low due to insufficient chemotherapy options. The natural product Sansalvamide, isolated from a marine fungus by Fenical and his colleagues in 1999, has an anti-tumour activity and is a depsipeptide. The sansalvamide derivatives have an activity against pancreatic, breast and prostate cancers, which clearly demonstrates the potential of these derivatives as new therapeutic agents for the treatment of various cancers. Since the isolation of sansalvaamides, great hopes have been raised about the possibility of transforming one of these natural products into useful anti-cancer drugs. Our work aims to synthesize analogues of Sansalvamide to strengthen its activity.

ملخص :

لا تزال معدلات البقاء على قيد الحياة لمرضى سرطان البنكرياس منخفضة بسبب عدم كفاية خيارات العلاج الكيميائي. المنتج الطبيعي سانسالفاميد، المعزول عن الفطريات البحرية من قبل Fenical وزملائه في عام 1999، له نشاط مضاد للورم. مشتقات سانسالفاميد لها نشاط ضد سرطانات البنكرياس والثدي والبروستاتا، وهذا يوضح إمكانيات هذه المشتقات كعوامل علاجية جديدة لمختلف أنواع السرطان. منذ عزل سانسالفاميد، أثارت آمال كبيرة حول إمكانية تحويل أحد هذه المنتجات الطبيعية إلى عقاقير مفيدة مضادة للسرطان. يهدف عملنا إلى توليف نظائر سانسالفاميد لتعزيز نشاطه.