

# REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID, TLEMCEM

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses



MEMOIRE DE MASTER

*Présentée par*

***Mme. Belabbaci***

***Née Merzougui Wissam***

*En vue d'obtenir le diplôme de*

**MASTER EN CHIMIE**

*Discipline : Chimie Bio-Organique Et Thérapeutique*

***Thème***

**Synthèse des dérivés de fragments du Dehydrodidemnine B**

Soutenu le 14/06/2017, devant le jury composé de :

*Mr. Djamel Bendiabdellah*

*Président*

*UAB -TLEMCEM*

*Mme. Keniche Assia*

*Examinatrice*

*UAB -TLEMCEM*

*Mr. Mezrai Abdelmoumin*

*Directeur de mémoire*

*ESG2E-Oran*

**Année universitaire 2016-2017**



*Je dédie ce travail . . . . .*



*A mes très chers parents*

*Pour ces longues années de soutien inconditionnel, leur confiance permanente, leurs amours inestimables, leurs sacrifices et ses encouragements incessants.*

*A mon très cher mari Abdelillah*

*Pour ta grande patience avec moi, et pour le courage que vous m'avez donné  
Et qui m'aide beaucoup à réalisé ce travail*

*A ma très chère petite fille*

*A toi, Aya. Tu fais la joie et le bonheur dans mon cœur. Tu émerveilles ma  
Vie par ta présence. Je t'aime énormément*

*A mes chers frères Hicham, Boudjemaa et Aissa*

*et mes chères sœurs Feryel et Meryem*

*Pour ces encouragements, ses conseils et son soutien moral. Je vous souhaite  
un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A toute ma famille*

*A mes amies d'enfance Khawla et Hanane*

*Aux nombreuses personnes qui ont participé, chacune à leur manière,  
à la réalisation de ce mémoire.*

## Remerciements

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique, Substance Naturelles et Analyse COSNA de l'université Aboubekr Belkaid Tlemcen, sous la direction de Monsieur le Professeur **J. Kajima Mulengi**.*

*Je remercie tout d'abord le bon **DIEU** le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience, la puissance et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Je tiens à remercier, Monsieur le Professeur **Mezrai Abdelmoumin** mon directeur de mémoire, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation et la guidance qu'il m'a apportés lors de la réalisation de mon mémoire.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur **Djamel Bendiabdellah** pour avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury. Je remercie également Mme Professeur **Keniche Assia** pour avoir acceptée de juger ce travail.*

*Un merci tout particulier à mon collègue Baghdad Hicham aussi à Amouri Amina, Benyamina Samia, Lazouni Imene, Mami Imene et Merad Nadja. . . futur doctorantes, pour leurs aides et leurs disponibilités lors de mes différents séjours au sien du laboratoire.*

*Un énorme merci à **Mes Parents**, j'ai toujours pu compter sur vous, je voulais que sache à quel point ton soutien à été une grande aide pour moi, quand je ne voulais plus voir personne, vous êtes revenus à la charge, sans relâche, je vous remercie de tout mon cœur.*

*Merci à mon mari **Abdelillah**, pour ton écoute, pour la confiance que tu me portes, merci pour votre générosité, votre gentillesse et votre spontanéité, merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Un très très grand Merci à ma petite fille **Aya Ritedj** pour le courage et la volonté que tu m'as donnée et qui m'aide beaucoup à avancer.*

## **TABLE DES MATIERES**

### **Liste des figures**

### **Liste des schémas**

### **Liste des abréviations**

### **I. Partie bibliographique**

Introduction générale.....	01
1. Biologie du cancer.....	02
1.1 Le cycle cellulaire.....	02
1.2 Définition du cancer.....	02
2. traitements des cancers.....	03
2.1. Les traitements locorégionaux.....	03
a. la chirurgie.....	03
b. la radiothérapie.....	03
2.2. Les traitements systémiques.....	03
a. Hormonothérapie.....	03
b. Immunothérapie.....	04
c. La chimiothérapie.....	04
3. Les cibles pharmacologiques des agents anticancéreux.....	04
4. Les produits naturels utilisés dans le traitement du cancer.....	05
5. Composés d'origine marine.....	06
6. Dehydrodidemnine B (DDB).....	07
a. définition.....	07
b. importance biologique.....	08

### **II. Travail effectué :**

1. Objectifs du travail .....	09
2. Généralités sur les peptides.....	11
3. Protection des acides aminés.....	11
a. protection de la fonction acide.....	11
a. 1. Estérifications effectuées.....	12
b. protection de la fonction amine.....	13
b. 1. Protection effectuée.....	15
4. Couplage peptidique. ....	16
4.1. Méthodes de synthèse peptidique .....	16
a. synthèse en solution.....	16
b. synthèse sur support solide.....	17
4.2. Couplages effectués.....	18

### **III. Conclusion et perspectives .....21**

### **IV. Partie expérimentale :**

➤ Préparation du N-acétyl-L-proline.....	25
➤ Préparation du L-Phénylalanine-OMe.HCl.....	25
➤ Préparation du L-Tryptophane-OMe.HCl.....	26
➤ Préparation du L-Tyrosine-OMe.HCl.....	26
➤ Préparation du L-Leucine-OMe.HCl.....	27
➤ couplage du N-acétyl-proline avec L-Tyrosine-OMe.HCl.....	27
➤ couplage du N-acétyl-proline avec L-Tryptophane-OMe.HCl.....	28
➤ couplage du N-acétyl-proline avec L-Phénylalanine-OMe.HCl.....	28
➤ couplage du N-Cbz-proline avec L-Tyrosine-OMe.HCl.....	29
➤ couplage du N-Cbz-proline avec L-Tryptophane-OMe.HCl.....	29

- couplage du N-Cbz-proline avec L-Phénylalanine-OMe.HCl.....30
- couplage du N-acétyl-proline avec L-Leucine-OMe.HCl.....30

***Références bibliographique.***

## Liste des figures

**Figure 1 :** cycle cellulaire.

**Figure 2 :** les cibles des agents antitumoraux.

**Figure 3 :** Formules chimiques de la vinblastine et de la vincristine tirées de la pervenche de Madagascar, des précurseurs catharanthine et vindoline, ainsi que de l'analogue hémisynthétique vinorelbine.

**Figure 4 :** structure chimique de la Romidepsine.

**Figure 5 :** Structure de (E7974) et photographie de *Hemiassterella minor*.

**Figure 6 :** structure chimique du KRN7000 Et photographie d'*Agelas clathrodes*.

**Figure 7 :** Structure chimique de la squalamine

**Figure 8 :** Structure chimique du Salinosporamide A et photographie de *Salinospora*.

**Figure 9 :** Produits d'origine marine étudiés à partir de la famille des ascidiennes 1994-2014

**Figure 10 :** Structure chimique de la Dehydrodidemnine B et photographie d'*Aplidium albicans*.

## Liste des schémas

**Schéma 1 :** examen retro synthétique pour obtenir quelques dérivés de fragments du DDB.

**Schéma 2 :** examen retro synthétique pour obtenir le fragment clé du DDB

**Schéma 3 :** dérivées de fragment du Dehydrodidemnine B

**Schéma 4 :** examen rétro synthétique pour obtenir un analogue de fragment latéral de la Dehydrodidemnine B.

**Schéma 5 :** mécanisme de protection par  $\text{SOCl}_2$  de la fonction acide des amino-acides.

**Schéma 6 :** protection de la fonction acide des amino-acides sous forme ester méthylique.

**Schéma 7 :** hydrolyse de la fonction ester méthylique.

**Schéma 8 :** protection et déprotection de la fonction acide des aminoacides sous forme ester tertio-butylque.

**Schéma 9 :** Estérification de phénylalanine, tryptophane, tyrosine et la leucine.

**Schéma 10 :** Protection par le Boc

**Schéma 11 :** protection et déprotection par le Fmoc

**Schéma 12 :** protection et déprotection par le Cbz.

**Schéma 13 :** protection par l'anhydride acétique.

**Schéma 14 :** protection et déprotection par l'anhydride phtalique.

**Schéma 15 :** Agents de couplage peptidique.

**Schéma 16 :** synthèse sur support solide

**Schéma 17 :** mécanisme d'un couplage avec le DCC

**Schéma 18 :** couplage peptidique N-acétyl-L-proline-L-tyrosine-OMe

**Schéma 19 :** couplage peptidique N-acétyl-L-proline-L-Phénylalanine-OMe

**Schéma 20 :** couplage peptidique N-acétyl-L-proline-L-tryptophane-OMe

**Schéma 21 :** couplage peptidique N-Cbz-L-proline-L-tyrosine-OMe

**Schéma 22 :** couplage peptidique N-Cbz-L-proline-L-Phénylalanine-OMe

**Schéma 23 :** couplage peptidique N-Cbz-L-proline-L-tryptophane-OMe

**Schéma 24 :** couplage peptidique N-acétyl-L-proline-L-Leucine-OMe.

**Schéma 25 :** fixation d'un sucre ou amino-acide sur les fragments clé obtenus.

**Schéma 26 :** analogues de fragment clé de la DDB.

## Liste des abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide Ribonucléique

**Boc** : t-butyloxycarbonyle.

**Cbz** : Benzyloxycarbonyle.

**DCC** : dicyclohexylcarbodiimide.

**DCM** : dichlorométhane.

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

**Fmoc** : 9-fluorenylméthoxycarbonyle

**Ft**: l'anhydride phtalique.

**N-ac-L-pro**: N-acétyl-L-proline.

**L-tyr** : L-tyrosine

**L-try** : L-tryptophane

**L-Phe** : L-phénylalanine.

**L-Leu** : L-Leucine

**HOBt** : hydroxy-benzotriazole

**TEA** : triéthylamine

**MeOH** : méthanol

**THF** : tétrahydrofurane

**VEGF** : facteur de croissance endothélial vasculaire

**EtOH** : éthanol

**DDB** : Dehydridemnine

# *BIBLIOGRAPHIE*



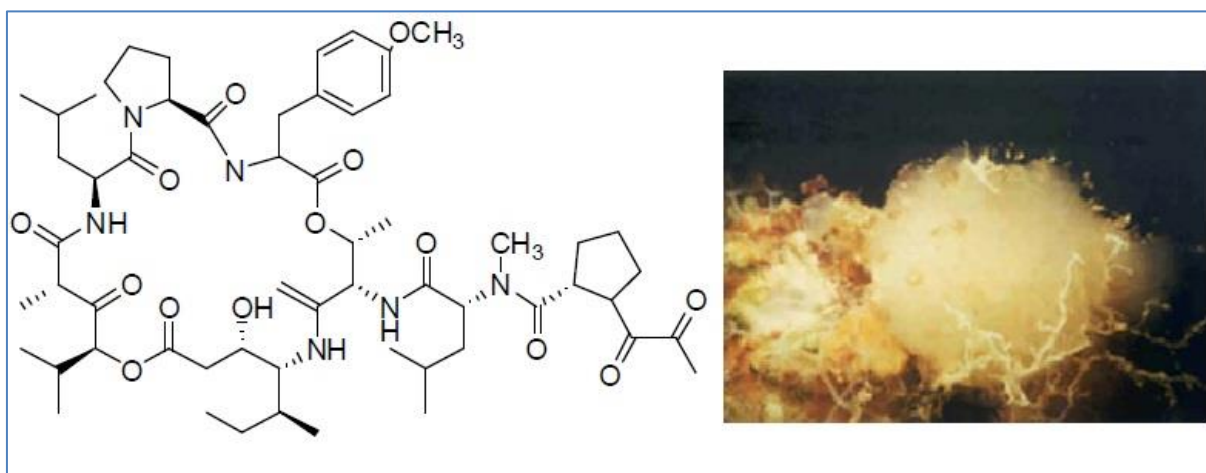
## INTRODUCTION GENERALE

L'homme profite des ressources de la nature pour se soigner, en particulier dans le domaine des maladies cancéreuses, où un pourcentage important des médicaments utilisés provient des plantes (taxol, vinblastine, podophyllotoxine, combretastatines...), des invertébrés marins (aracytine, dolastatines, ecteinascidines...) ou des micro-organismes (daunomycine, épothilones...).... La biodiversité unique du patrimoine vivant est ainsi une source sans pareil de découvertes pouvant enrichir la thérapeutique<sup>1</sup>.

L'extrême diversité du monde marin au sein de sa faune et de sa flore, s'accompagne d'une exceptionnelle chimiodiversité. Les organismes marins sont une source gigantesque de nouvelles molécules à activités pharmacologiques.

La famille des Didemnines a été une des références dans la découverte des molécules marines anticancéreuses.

La Dehydrodidemnine, figurant au schéma ci-dessous, représente l'un des meilleurs exemples dans la recherche thérapeutique des anticancéreux depuis son isolement d'*Aplidium albicans* (tunicier) en 1991.



Les espoirs étaient grands qu'un de ces produits naturels pourrait être converti en drogue anticancéreuse utile.

# 1. Biologie du cancer

La compréhension des différents mécanismes qui régissent l'apparition d'un cancer est l'un des aspects fondamentaux de la recherche des anticancéreux.

## 1.1. Cycle cellulaire :

La croissance de l'organisme, le remplacement des cellules mortes et la réparation des dommages tissulaires (régénération, cicatrisation) se produisent par la prolifération cellulaire. Les cellules se multiplient par mitose.

Les cellules en voie de prolifération passent par un cycle cellulaire (figure 1) incluant tous les processus situés entre la fin de deux mitoses successives. On décrit dans le cycle cellulaire une brève phase mitotique, ou phase M (Mitose) et une interphase beaucoup plus longue. L'interphase elle-même se subdivise en phase G1 (grossissement ou présynthèse), S (synthèse) et G2 (grossissement). La durée du cycle cellulaire de cellules en cours de prolifération est de l'ordre de 12 à 24 heures, et celle de la mitose proprement dite d'environ 1 heure<sup>2,3</sup>.

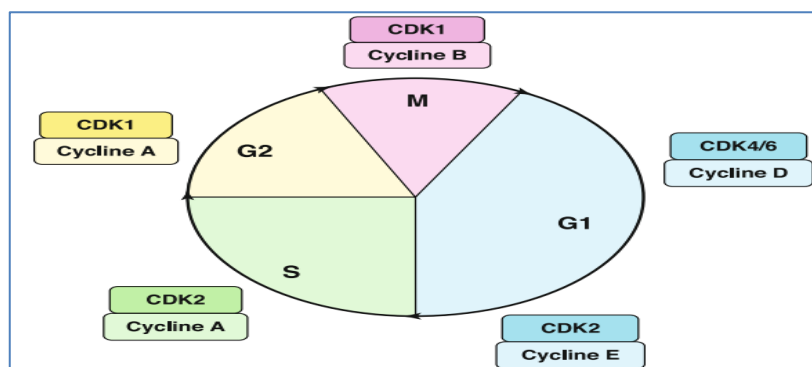


Figure. 1 : cycle cellulaire<sup>2</sup>.

## 1.2. Définition du cancer :

Les tumeurs se caractérisent par une prolifération excessive et une différenciation diminuée de leurs cellules. Les gènes responsables de l'apoptose et la réparation de l'ADN peuvent faire défaut, ce qui induit au niveau du cycle cellulaire (Figure 1) une stimulation incontrôlée en même temps qu'une absence de frein. La cellule dépasse le point de restriction indépendamment des facteurs de croissance et le point de contrôle sans correction des erreurs d'ADN. De plus elle n'est pas éliminée par apoptose et peut transmettre à ses cellules-filles et donc provoquer de nouvelles erreurs<sup>4</sup>.

## **2. Traitements des cancers**

Pour traiter les cancers, il existe deux grands types de traitements. Les traitements locorégionaux qui agissent directement sur la tumeur, et les traitements systémiques qui ne sont pas ciblés. Les différents traitements sont généralement couplés.

### **2.1. Les traitements locorégionaux**

#### **a. La chirurgie**

La chirurgie a été le premier traitement utilisé pour lutter contre le cancer, elle est utile en situation métastatique ou en urgence pour préserver une fonction d'organe menacée par l'extension de la maladie<sup>5</sup>.

Elle consiste en l'ablation de la tumeur. Ce traitement est le seul moyen de traiter les zones peu vascularisées où la chimiothérapie n'accède pas.

#### **b. La radiothérapie**

C'est une alternative à la chirurgie, lorsque l'organe atteint doit être préservé. La radiothérapie agit localement sur la région irradiée. Tous les types de radiothérapie sont basés sur l'ionisation. Les particules émises (électrons, photons X ou  $\gamma$ , protons) interagissent avec l'eau des cellules pour former des espèces réactives de l'oxygène (ROS), provoquant la destruction des cellules adjacentes<sup>6</sup>.

### **2.2. Les traitements systémiques :**

#### **a. Hormonothérapie**

Certains cancers utilisent les hormones stéroïdiennes ou peptidiques comme facteurs de croissance. Ce rôle de facteur de croissance est majeur pour les cancers du sein, de la prostate et de l'endomètre.

L'hormonothérapie est utilisée pour lutter contre les cancers dont le développement est dépendant d'hormone. Il inclut des médicaments dont l'action consiste à stopper la production de certaines hormones et à modifier leur fonctionnement pour bloquer ce message de prolifération<sup>7</sup>.

#### **b. Immunothérapie :**

L'approche immunothérapeutique est basée sur la modification et l'exploitation des mécanismes cellulaires de défense de l'hôte ou sur le contrôle de la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules du système immunitaire.

L'immunothérapie passive est une méthode qui utilise des anticorps comme agents thérapeutiques. Ces anticorps reconnaissent et s'unissent à des protéines spécifiques à la surface des cellules tumorales. Après sa fixation, l'anticorps dirige une attaque contre la cellule en mobilisant d'autres éléments du système immunitaire<sup>8</sup>.

### c. La chimiothérapie

Les traitements locaux ne sont plus adaptés lorsque le cancer prolifère d'où la chimiothérapie a pour but d'éliminer les cellules cancéreuses dans l'ensemble des tissus sans compromettre par sa toxicité la vie de l'organisme ou elles se sont développées. L'effet cytotoxique des médicaments utilisés en chimiothérapie est du soit a un blocage de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN) (antimétabolites), soit a des anomalies provoquées au niveau de l'ADN préformé, soit à un arrêt de la division cellulaire par blocage de la formation du fuseau mitotique (antimitotiques vrai).

La non-spécificité d'action de ces agents cytotoxiques sur les cellules tumorales explique leur toxicité au niveau des tissus normaux à renouvellement rapide. Ils ont de plus des toxicités d'organe propres. Cette toxicité essentiellement est principal facteur limitant leur utilisation<sup>9</sup>.

## 3. Les cibles pharmacologiques des agents anticancéreux :

Le but des agents anticancéreux est d'atteindre les cellules tumorales afin de les détruire, par interaction avec une ou plusieurs cibles pharmacologiques<sup>10, 11</sup>. Cette figure résume les différentes cibles potentielles de la chimiothérapie<sup>14</sup>.

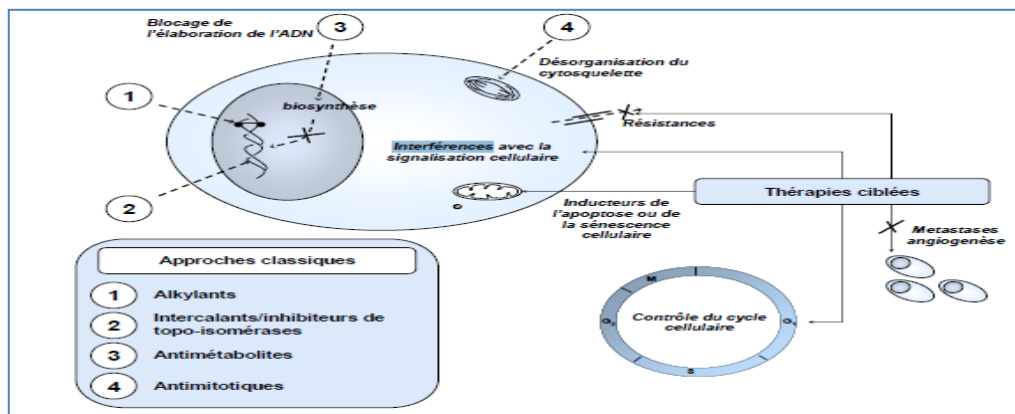


Figure2 : les cibles des agents antitumoraux<sup>14</sup>.

#### 4. Les produits naturels utilisés dans le traitement du cancer

Les produits naturels sont directement ou indirectement à l'origine de 60% des traitements anticancéreux<sup>12</sup>. Des exemples comme les Vinca-alkaloïdes (issue de plante)<sup>13</sup> (figure 3), La Romidepsine (FK228) (provenant des micro-organismes)<sup>14,15</sup> (figure 4),

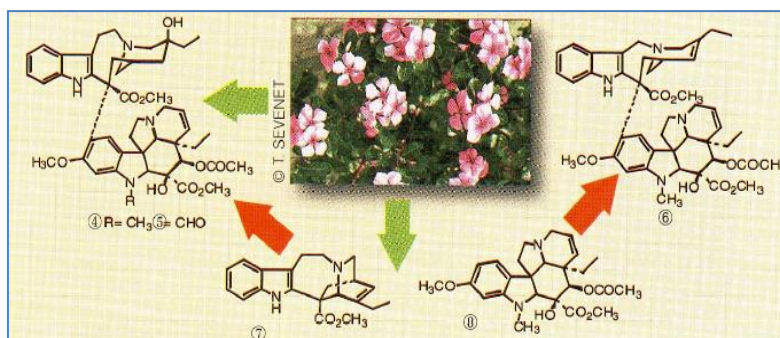


Figure 3 : formules chimiques de la vinblastine④ et la vincristine⑤ tirées de la pervenche de Madagascar, des précurseurs catharanthine ⑦ et vindoline⑧, ainsi que de l'analogue hémisynthétique vinorelbine⑥<sup>13</sup>.

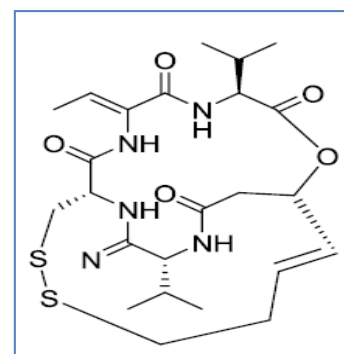


Figure 4 : structure chimique de la Romidepsine<sup>14</sup>.

#### 5. Composés d'origine marine

La biodiversité marine est la source d'une incroyable chimiodiversité. Les invertébrés marins (coraux, éponges, ascidies...) ont la capacité de synthétiser des médiateurs chimiques impliqués dans la défense<sup>16</sup>.

Les molécules marines contiennent des atomes comme le chlore, le soufre, le bore, le silicium, l'iode et l'arsenic. Ces éléments sont peu retrouvés dans les métabolites des organismes terrestres<sup>14</sup>.

Les particularités des molécules marines du point de vue structural mais aussi au niveau de leur mécanisme d'action constituent un avantage dans la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses<sup>17</sup>.

Le tableau suivant présente la réussite de quelques molécules dans les essais cliniques<sup>18, 27</sup> :

Nom du composé	Produit naturel ou dérivé	Source	Famille	Cible de la molécule	Statu clinique
<b>Soblidotine (1)</b>	Dérivé de la dolastatine 10	<i>Dolabella auricularia</i> (mollusque) <i>Symploca sp.</i> (cyanobactérie)	Peptide	Tubuline	Phase III
<b>Plitidepsine (Aplidine®) (2)</b>	Produit naturel (dehydro-didemnine B)	<i>Trididemnum solidum</i> (tunicien, possible source bactérie ou cyanobactérie)	Depsipeptide cyclique	Activation des MAPKs et JNK	Phase III
<b>Cemadotine (3)</b>	Dérivé de la dolastatine 15	<i>Dolabella auricularia</i> (mollusque) <i>Symploca sp.</i> (cyanobactérie)	Peptide linéaire	Tubuline	Phase II
<b>Plinabuline (NPI 2358) (4)</b>	Dérivé d'halamide	<i>Aspergillus sp.</i> cultivée sur l'algue <i>Halimeda lacrimosa</i> (fongus)	Diketo-pipérazine	Tubuline	Phase II
<b>Elisidepsine (5)</b>	Dérivé de kahalalide F	<i>Elysia rufescens</i> (mollusque) <i>Bryopsis sp.</i> (algue verte)	Depsipeptide	Lysosomes	Phase II

Selon le mode d'action des molécules d'origine marines, on peut citer des molécules cytotoxiques telle que le E7974 (tripeptide)<sup>19</sup> se lie au site de liaison des vinca-alcaloïdes de la tubuline, provoquant l'inhibition de la polymérisation de la tubuline ainsi que la dépolymérisation des microtubules existants, l'inhibition de la mitose et donc la prolifération cellulaire<sup>20</sup>(figure5); des activateurs du système immunitaire comme le KRN 7000<sup>21</sup>, il active la réponse immunitaire et stimule la production de lymphocyte T tueur. Il présente également des activités antimétastatiques<sup>22</sup> (figure 6); des molécules inhibant l'angiogenèse telle que la squalamine issus de l'estomac du requin *Squalus acanthias*<sup>23</sup>. Elle inhibe l'angiogenèse en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins<sup>24</sup> (figure 7) et on a aussi des molécules intervenant dans les voies de signalisation cellulaire et le cycle cellulaire comme le Salinosporamide A (NPI0052) à partir d'actinomycète *Salinosporatropica*<sup>25,26</sup> (figure 8)

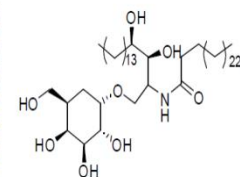
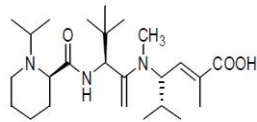


Figure 5 : Structure de (E7974) et photographie de *Hemiasterella minor*<sup>14</sup>.

Figure 6 : structure chimique du KRN7000 Et photographie d'*Agelas clathrodes*<sup>14</sup>.

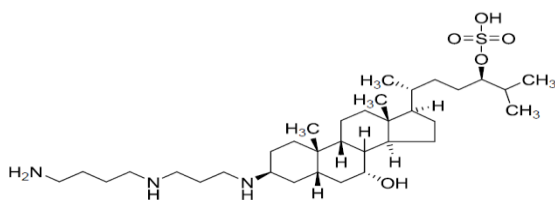


Figure 7 : Structure chimique de la squalamine<sup>24</sup>.

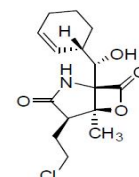
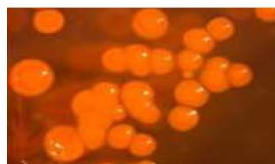


Figure 8 : Structure chimique du Salinosporamide A et photographie de *salinospora*<sup>14</sup>.



### **b. Importance biologique :**

L'action majeure du DDB c'est l'induction de l'apoptose<sup>28, 29</sup>. Elle bloque la division des cellules en phase G1/G2 du cycle cellulaire des tumeurs tumorales et à une activité anti-angiogénèse par inhibition de facteur de croissance endothélial vasculaire(VEGF), une protéine critique associée à la vascularisation et à la croissance d'un certain nombre de tumeurs et a l'expression du récepteur VEGF<sup>30</sup>.

Ils existent des récepteurs au VEGF sur les surfaces des lignées cellulaires concernées par l'action du DDB en plus de leur capacité à sécréter cette protéine. La DDB diminue l'expression de VEGF-Récepteur et bloque donc la sécrétion de VEGF, il s'en suit une diminution de la production à la fois de VEGF et de VEGF-R. L'Aplidine interfère avec la synthèse des protéines par une augmentation des taux cellulaires de spermine et spermidine due à une inhibition de leur dégradation. DDB interagit également avec la palmitoyl thioesterase en provoquant l'inhibition de la translocation lors de la phase d'élongation des polypeptides au niveau des ribosomes, cette inhibition est due à une interaction didemines-facteur d'élongation <sup>27, 31</sup>.



# *TRAVAIL EFFECTUE*

## 1. Objectifs du travail :

L'objectif majeur de notre travail est la synthèse de quelques dérivés de fragments du Dehydrodidemnine B, Ci-dessous dans le schéma 1, est indiqué l'examen retro synthétique :

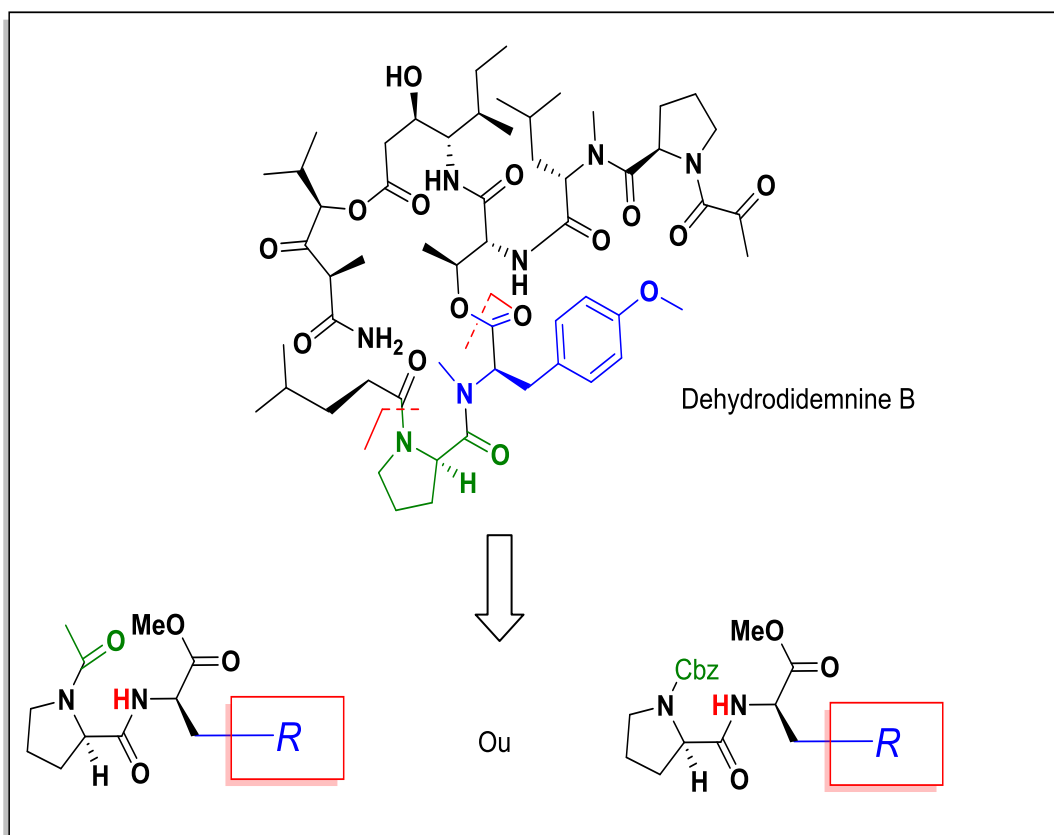


Schéma 1 : examen retro synthétique pour obtenir quelques dérivés de fragments du DDB.

La première étape de notre travail consiste à préparer le fragment clé de la Dehydrodidemnine B, comme le montre l'examen retro synthétique ci-dessous :

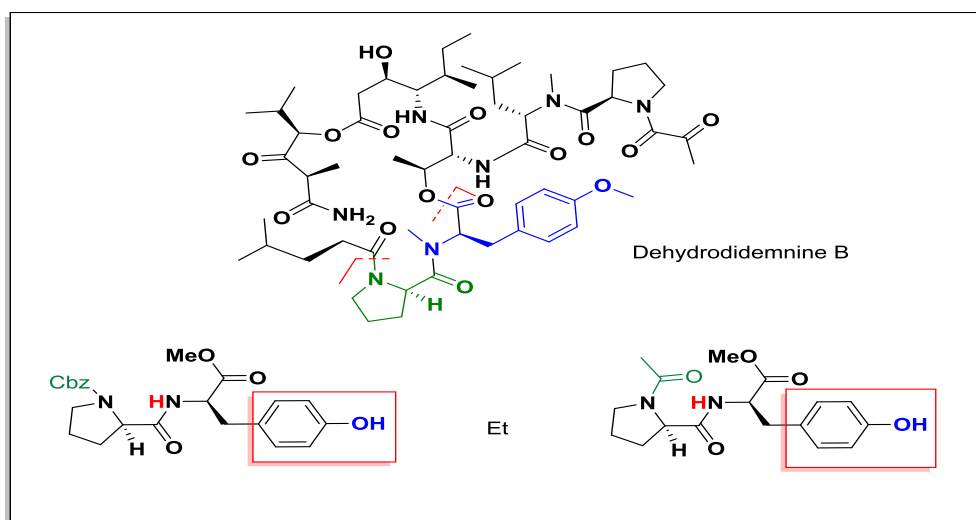


Schéma 2 : examen retro synthétique pour obtenir le fragment clé du DDB

La deuxième étape de notre travail consiste à changer la L-tyrosine (*R*) avec d'autres aminoacides (L-phénylalanine, L-tryptophane). Ci-dessous dans le schéma 2, est indiqué les différents dérivés du fragment clé de la Dehydrodidemnine B :

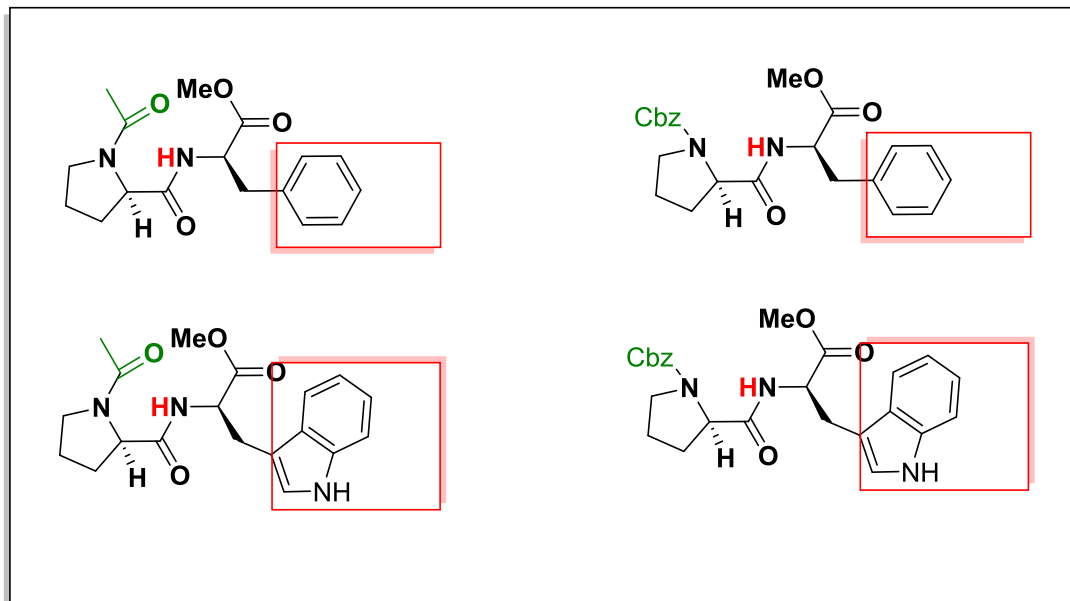


Schéma 3 : dérivés de fragment du Dehydrodidemnine B.

La troisième étape de notre travail consiste à préparer un analogue de fragment latéral de la Dehydrodidemnine B comme le montre l'examen retro synthétique ci-dessous :

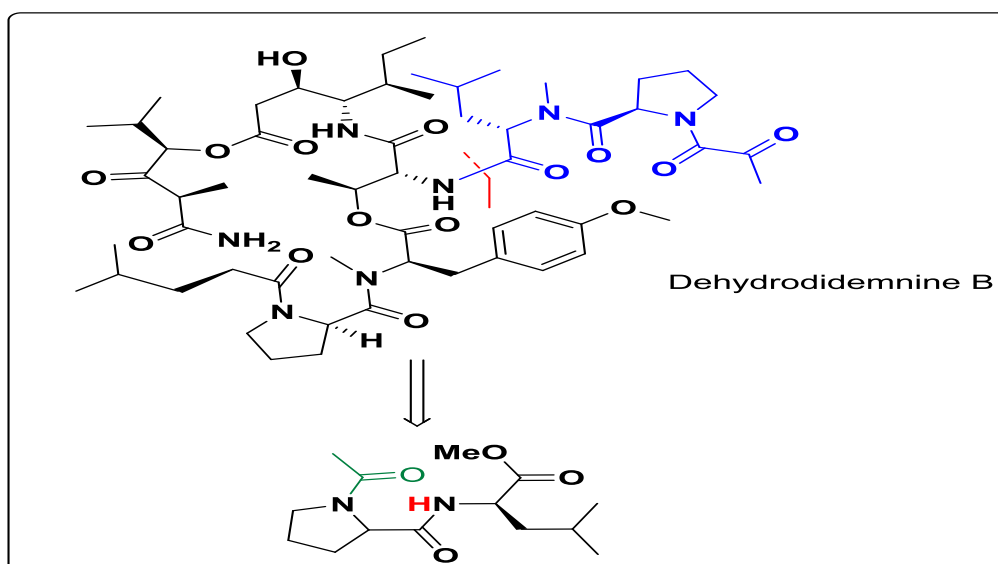


Schéma 4 : examen rétro synthétique pour obtenir un analogue de fragment latéral de la Dehydrodidemnine B.

## 2. Généralités sur les peptides :

Le développement et la découverte d'un nombre croissant de peptides qui comportent des propriétés biologiques ont dirigés les chercheurs vers l'utilisation des peptides comme des molécules thérapeutiques. En 2010 de nombreux médicaments parmi les 200 meilleurs vendus sont des peptides, on peut par exemple citer entre autre Copaxone®, Lupron® et Zoladex®<sup>32</sup>.

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

Un peptide est une molécule constituée d'acides aminés enchainés par un lien peptidique (amide).

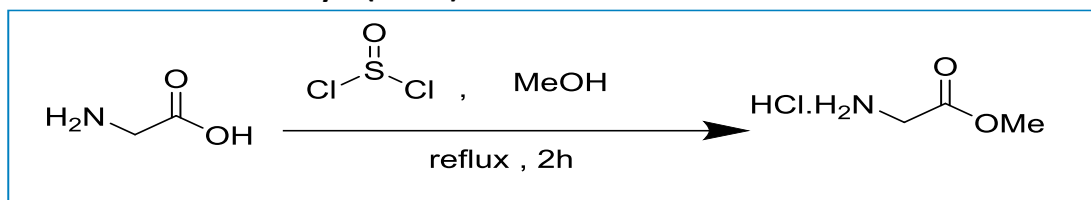
Pour former un seul dipeptide, il faut éviter les réactions non désirées et donc bloquer certaines fonctions de manière réversible. Il faut aussi rendre plus réactifs les fonctions qui doivent réagir.

## 3. Protection des acides aminés :

### a. protection de la fonction acide :

Généralement, on trouve la protection des acides sous forme d'ester, mais il existe plusieurs types d'esters et les plus utilisés sont :

#### ➤ Le chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) :



Selon ce mécanisme :

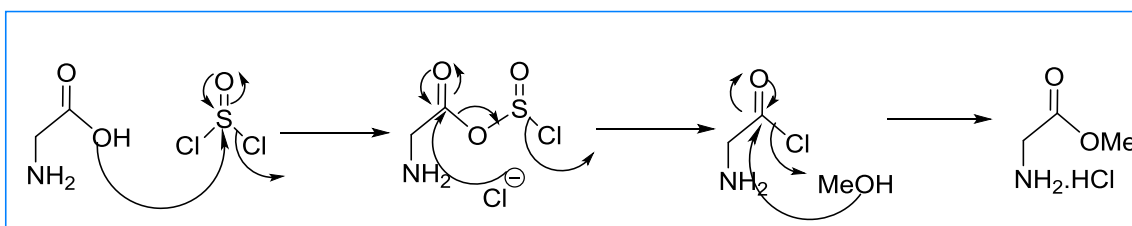


Schéma 5 : mécanisme de protection par SOCl<sub>2</sub> de la fonction acide des amino-acides.

#### ➤ Ester méthylique : 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<sup>33, 34</sup>.

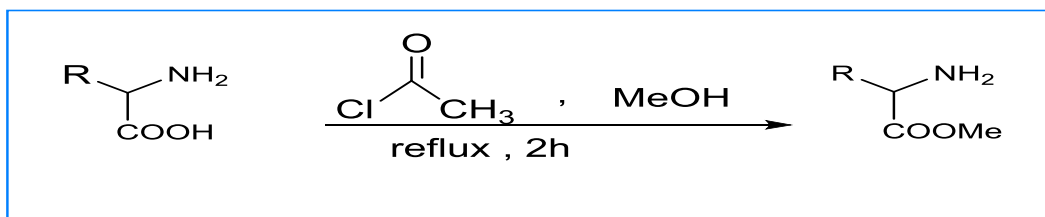


Schéma 6 : protection de la fonction acide des amino-acide sous forme ester méthylique.

L'hydrolyse de la fonction ester méthylique se fait selon le schéma suivant :

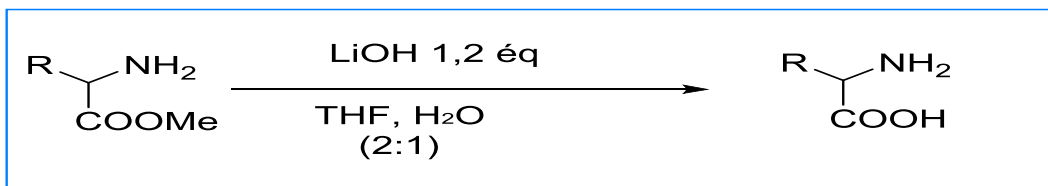
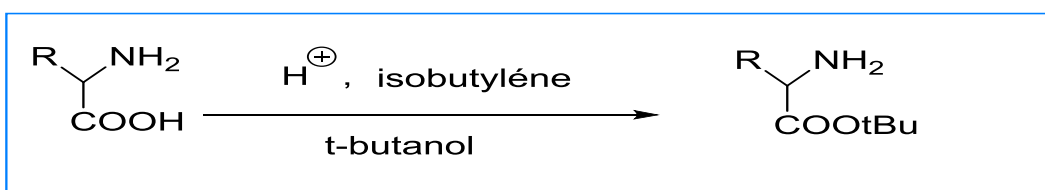


Schéma 7 : hydrolyse de la fonction ester méthylique.

➤ **Ester tertio butylique<sup>35</sup> :**



La déprotection se fait selon le schéma suivant :

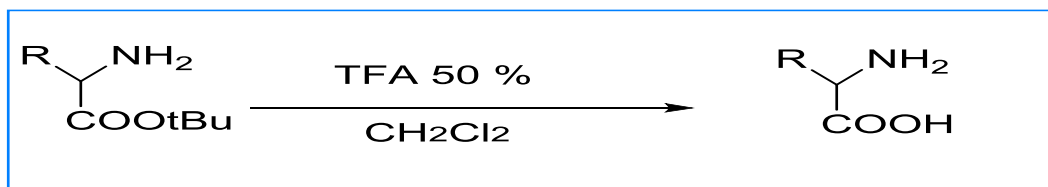
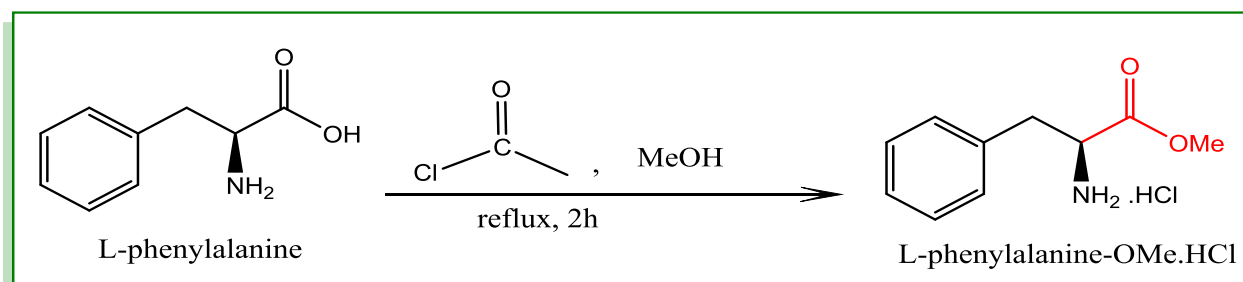


Schéma 8 : protection et déprotection de la fonction acide des aminoacides sous forme ester tertio-butylique.

### a.1. Estérifications effectuées :

Les estérifications de la tyrosine, phénylalanine et le tryptophane sont effectuées conformément à ce dernier procédé



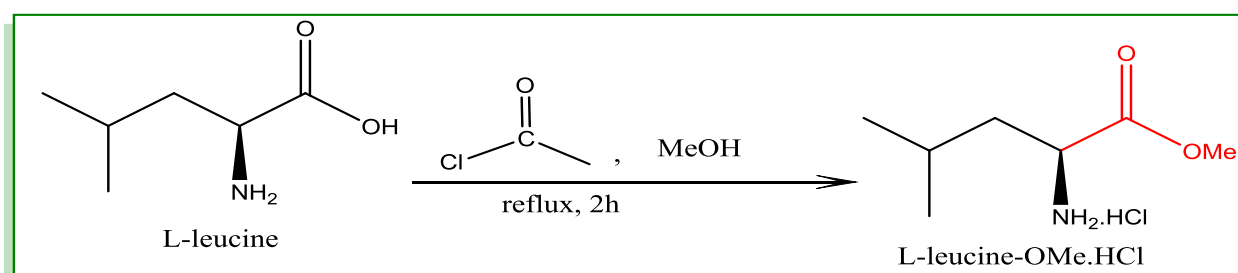
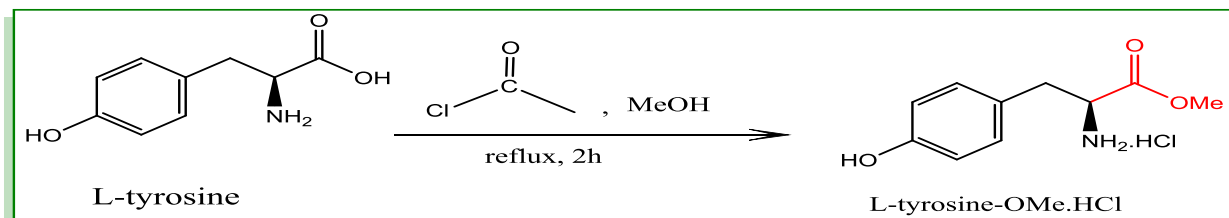
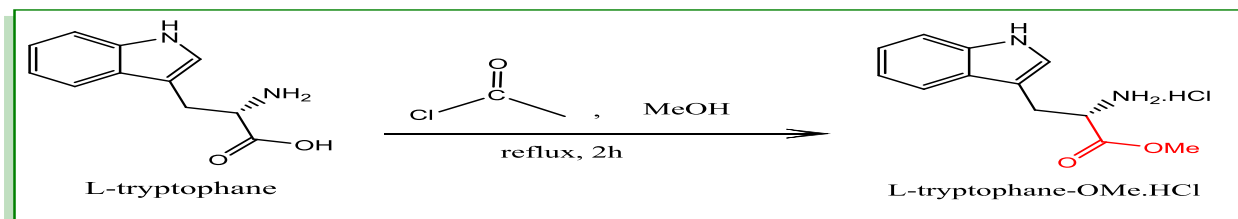
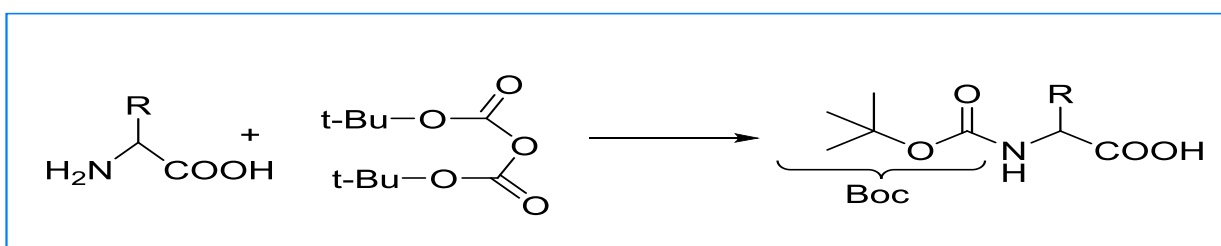


Schéma 9 : Estérification de la L-phénylalanine, L-tryptophane, L-leucine et la L-tyrosine

**b. protection de la fonction amine :**

- Protection par le t-butoxycarbone (Boc) <sup>39</sup> :



Le mécanisme de la protection par le Boc est le suivant :

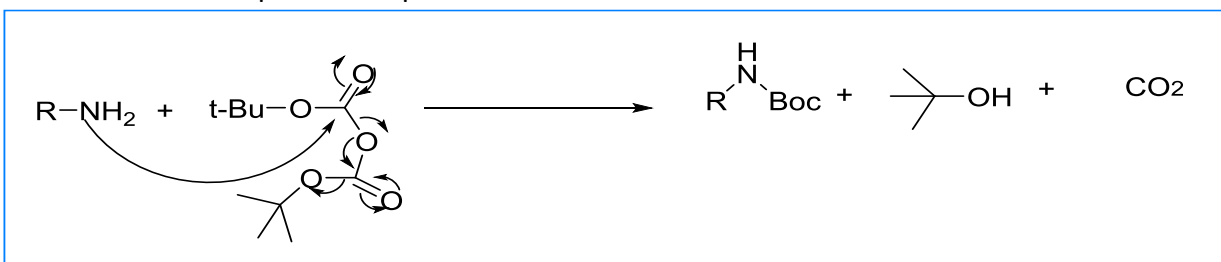
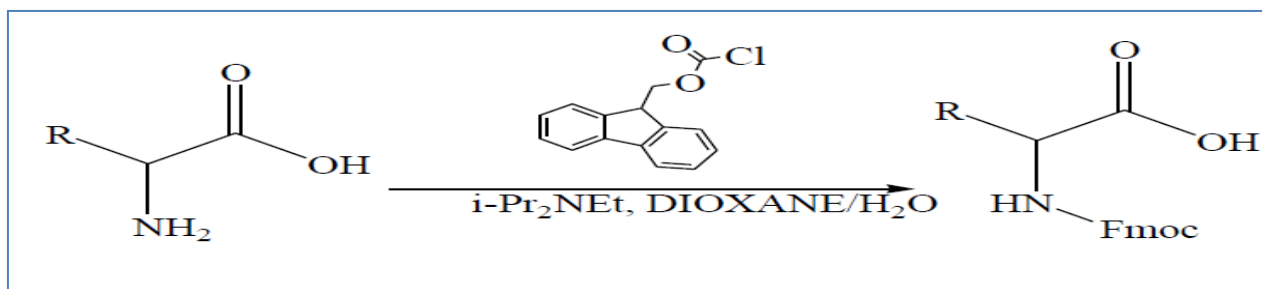


Schéma 10 : Protection par le Boc

- Protection par le 9-Fluorenylméthoxycarbone (Fmoc) <sup>36,37,40</sup> :



La déprotection du groupe Fmoc se fait selon le schéma suivant :

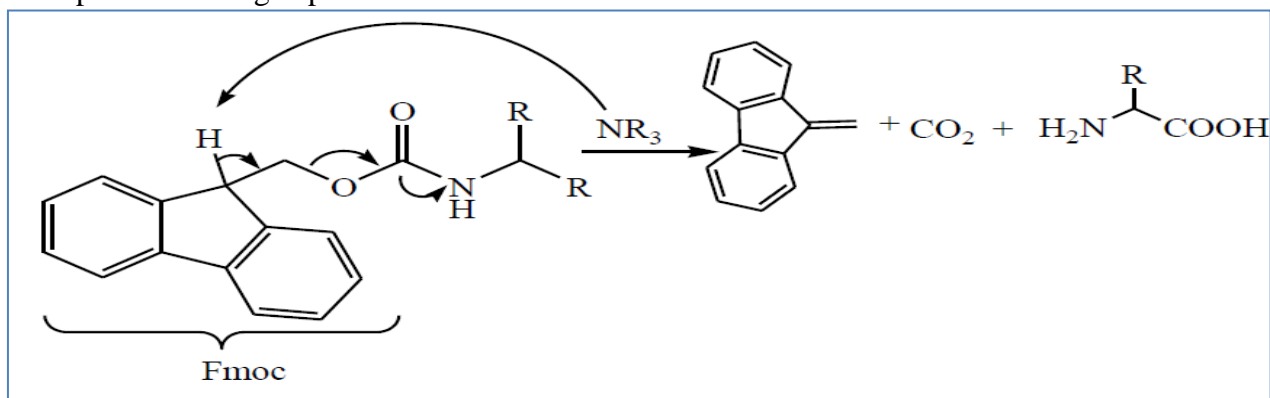
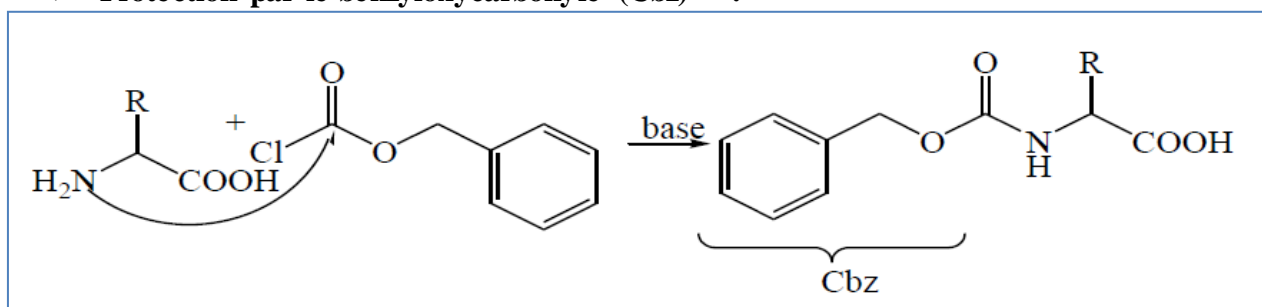


Schéma 11 : protection et déprotection par le Fmoc

➤ **Protection par le benzyloxycarbonyle (Cbz)** <sup>36</sup> :



La déprotection de groupe Cbz se fait dans les conditions opératoires suivantes :  
Hydrogénolyse, HBr, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.

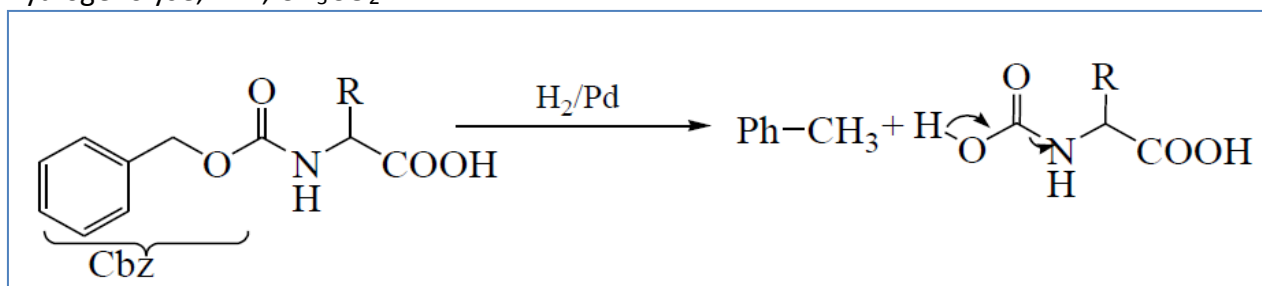


Schéma 12 : protection et déprotection par le Cbz.

➤ **Protection par l'anhydride acétique** <sup>41</sup> :

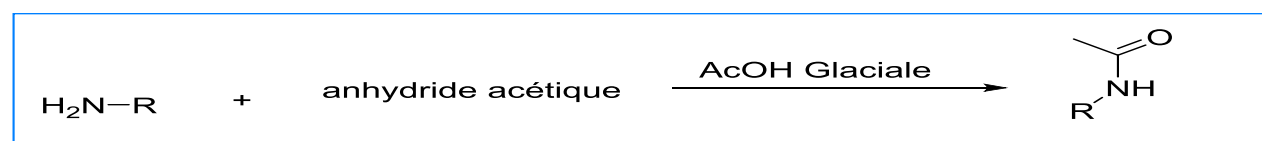
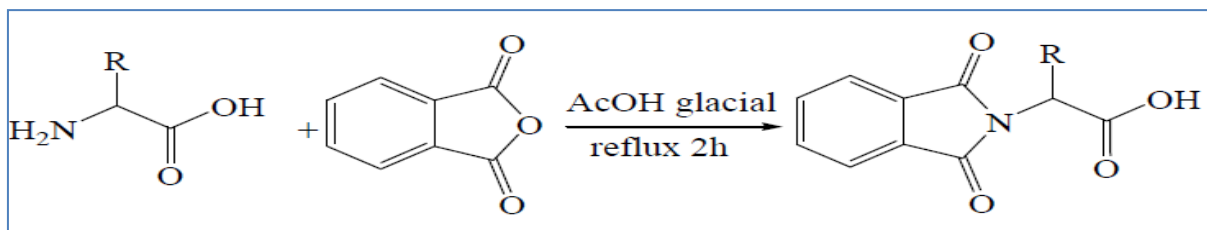
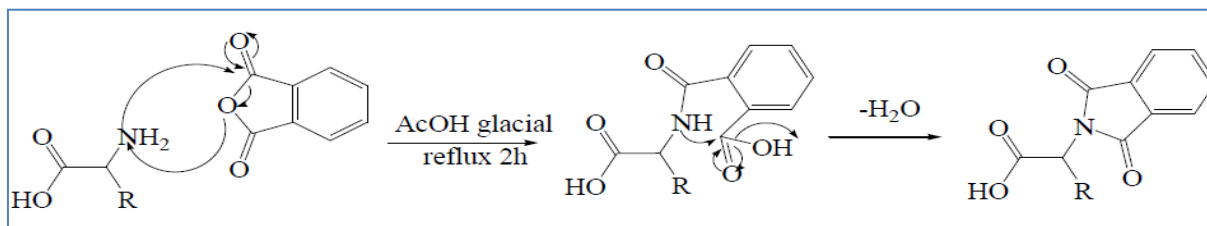


Schéma 13 : protection par l'anhydride acétique.

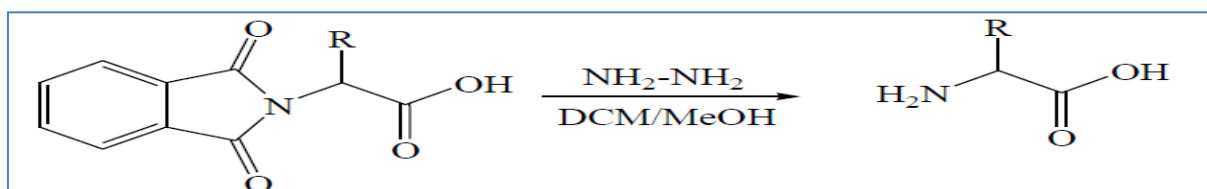
➤ Protection par l'anhydride phtalique<sup>41</sup> :



Le mécanisme de la protection est le suivant :



Le clivage du groupement phtalimido est souvent réalisé en utilisant l'hydrazine<sup>38</sup> :



Le mécanisme de la déprotection est le suivant :

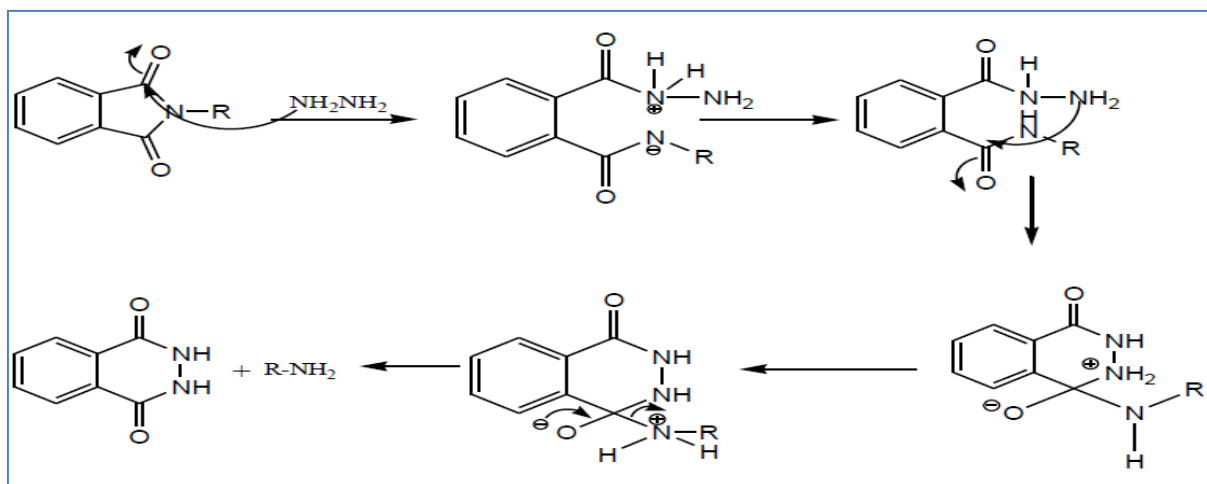
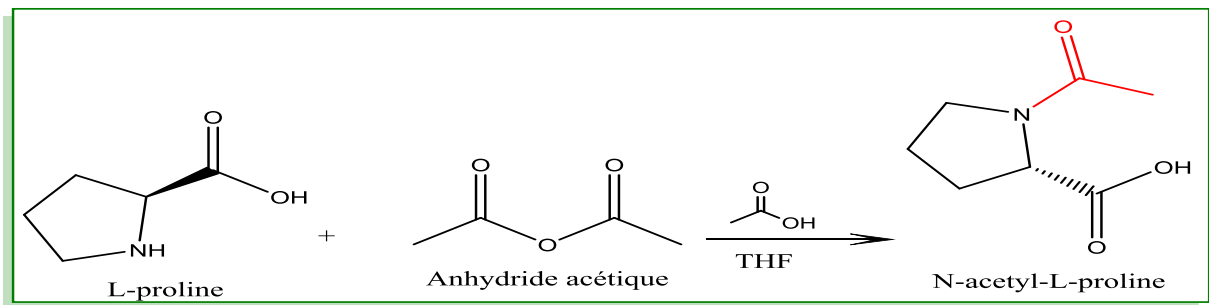


Schéma 14 : protection et déprotection par l'anhydride phtalique.

**b. 1. Protection effectuée :**

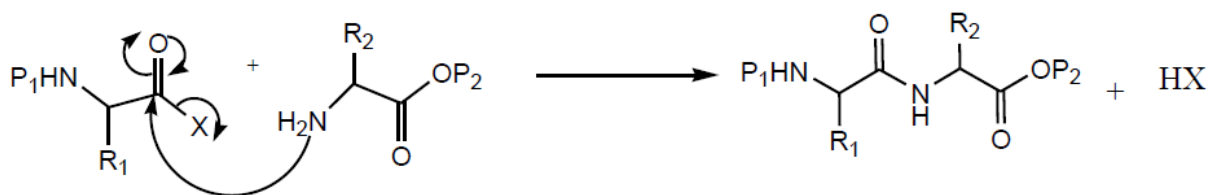
➤ Protection par l'anhydride acétique du L-proline :





#### 4. Couplage peptidique :

La synthèse d'un dipeptide se fait par condensation de deux acides aminés : (P : protecteur ; X : activateur)

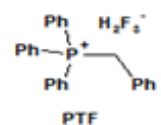
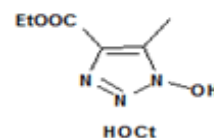
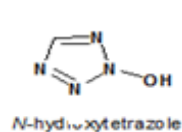
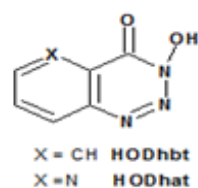
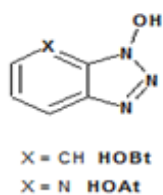


#### 4.1. Méthodes de synthèses peptidiques :

##### a. Synthèse en solution :

Pour synthétiser des peptides en solution, on met les acides aminés en contact avec un agent de couplage dans un solvant généralement le DCM, cet agent permet d'activer le brin que l'on veut condenser au niveau du C terminale.

Parmi ces agents on a: les carbodiimides (DCC,EDC,DIC,BEC...); les additifs (HOBT,HOAt,HODhbt,HOCT...); sels de Phosphonium(CloP ,BroP,PyTOP,PyBOP...); les sels d'Uronium (HBTU,TBTU,TPTU...); sels de Thiouronium( HOTT ,TOTT,HODT...); sels d'Immonium(BOMI,BPMP,DOMP,FOMP...); Imidazolium(CDI,CBMIT,BOI,BEP...); Organophosphores(DPPA,DEPC,BOP-Cl...); agents halogénants (CDMT,BTC,TFFH...); chloroformate, pyridinium et autres agents de couplages (BMPI,BMTMM...)<sup>42</sup>.



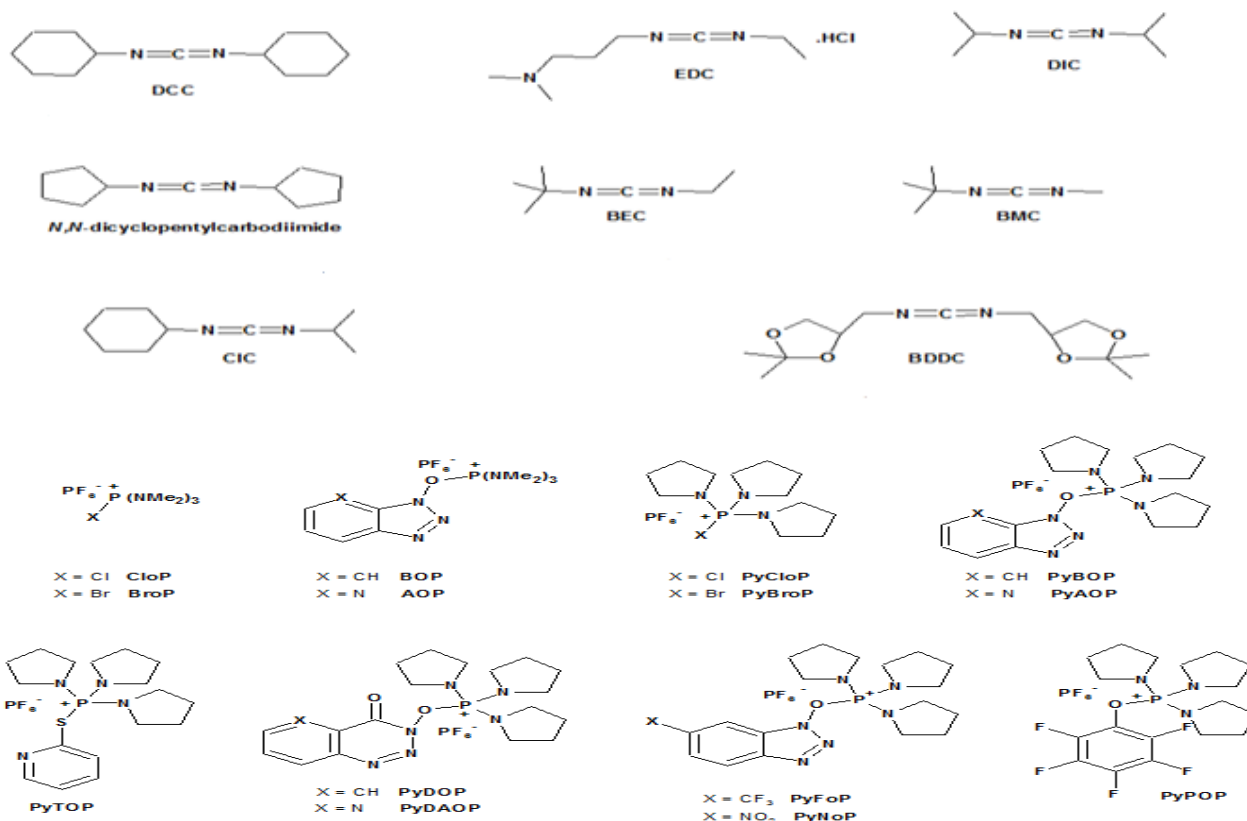


Schéma 15 : Agents de couplage peptidique.

### b. synthèse sur support solide<sup>43</sup> :

La synthèse en phase liquide permet de mettre au point les conditions de réaction : agents de couplages, solvant, température. L'inconvénient de la phase liquide est l'obligation à chaque étape d'isoler par des techniques d'extraction puis de purifier les produits obtenus, ce qui alourdit la procédure.

En 1963, Merrifield est le premier à utiliser des résines pour la synthèse de peptides sur support solide. En greffant un premier acide aminé N-protégé sur la résine polymère (polystyrène réticulé, 1% de divinylbenzene), et en procédant à une élongation pas à pas, il est possible de synthétiser des brins allant jusqu'à une centaine d'acides aminés. L'utilisation d'excès de réactifs à chaque étape est un avantage des supports solides permettant des réactions rapides et complètes. Après réaction, une simple filtration suivie d'un lavage est suffisante pour éliminer les excès de réactifs avant une nouvelle réaction. Ces différentes étapes peuvent être effectuées par un robot. Les supports solides ont donc permis d'accélérer les temps d'obtention des produits en comparaison aux techniques en phase liquide.

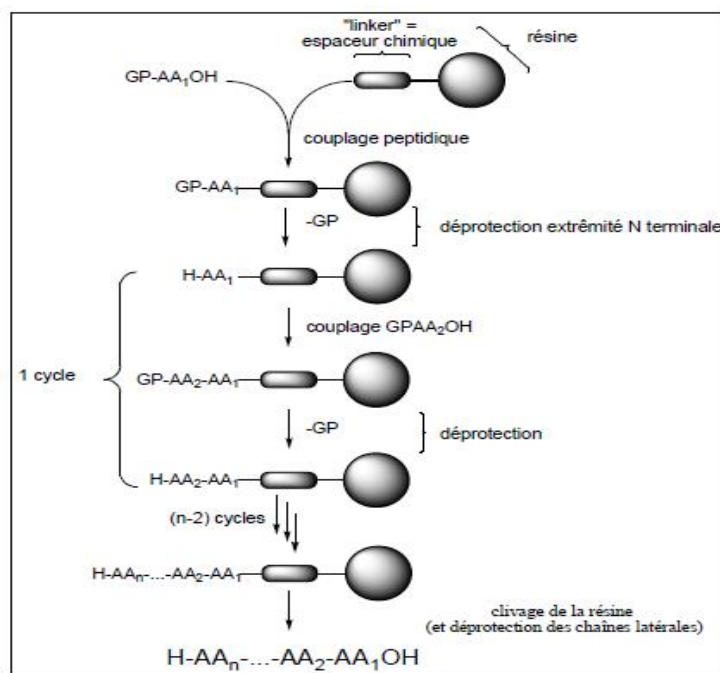


Schéma 16 : synthèse sur support solide

#### 4.2. Couplages effectués :

Concernant notre travail, nous avons synthétisé différents dipeptides entre deux aminoacides : L'un des deux porte une fonction amine protégé et la fonction acide libre et le contraire pour le deuxième aminoacide, tout cela en présence de DCC comme agent activant. On fait réagir les deux aminoacides dans le DCM comme solvant, puis on ajoute la TEA pour neutraliser le chlorhydrate. Ensuite, on ajoute une solution de DCC dans le DCM (0°C-t.a) sous une très forte agitation pendant 24h. A la fin, la DCU formée est éliminée par filtration. Ensuite, on évapore le filtrat sous évaporateur rotatif. Le mécanisme réactionnel de cette réaction de couplage est présenté dans le schéma suivant :

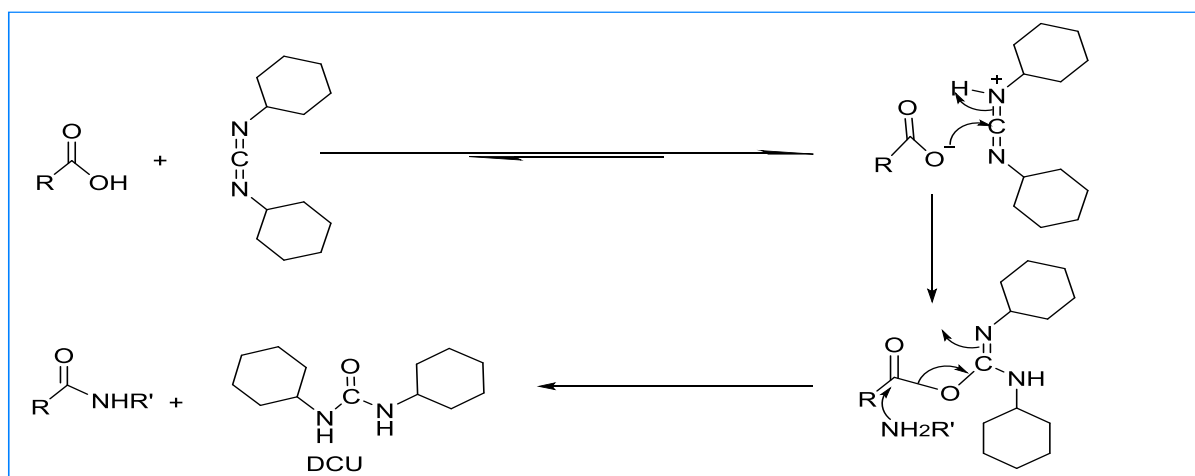


Schéma 17 : mécanisme d'un couplage avec le DCC

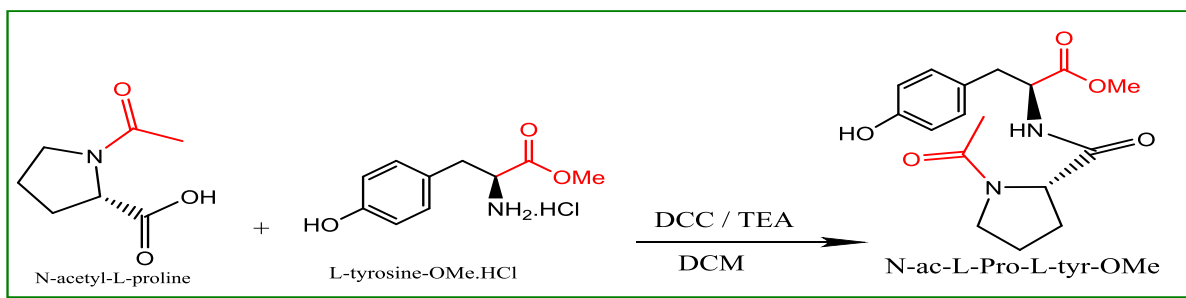


Schéma 18 : couplage peptidique N-acétyl-L-proline avec la L-tyrosine-OMe

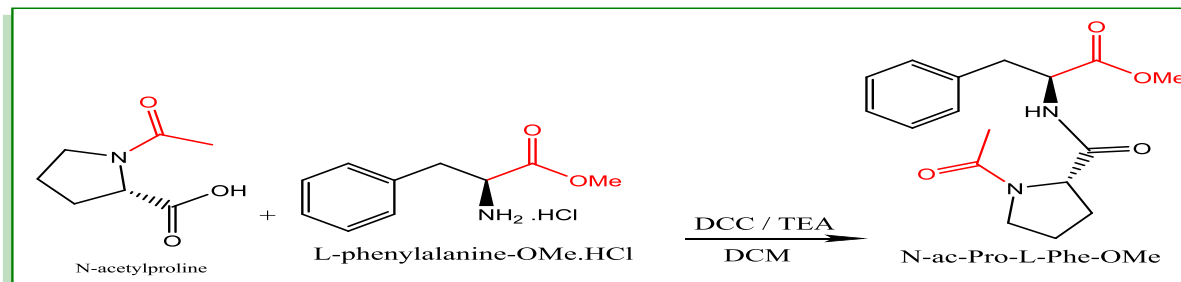


Schéma 19 : couplage peptidique N-acétyl-L-proline avec L-Phénylalanine-OMe

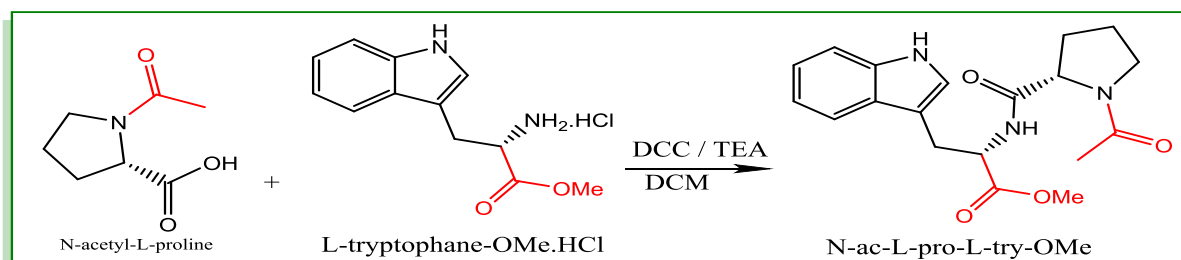


Schéma 20 : couplage peptidique N-acétyl-L-proline avec le L-tryptophane-OMe

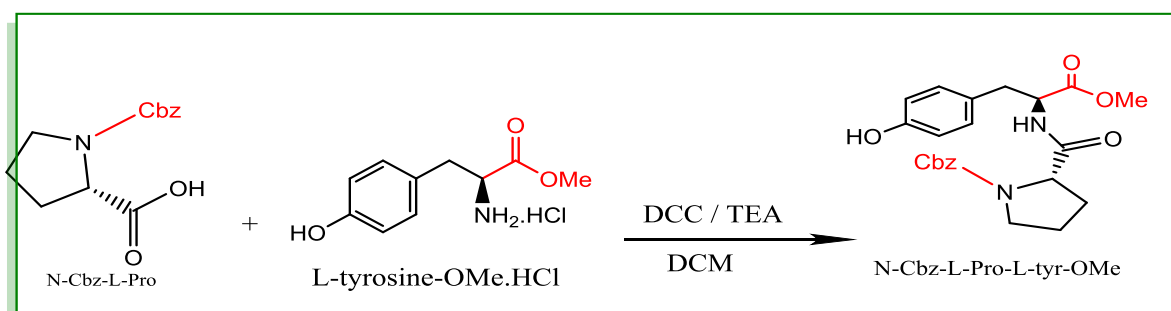


Schéma 21 : couplage peptidique N-Cbz-L-proline avec la L-tyrosine-OMe

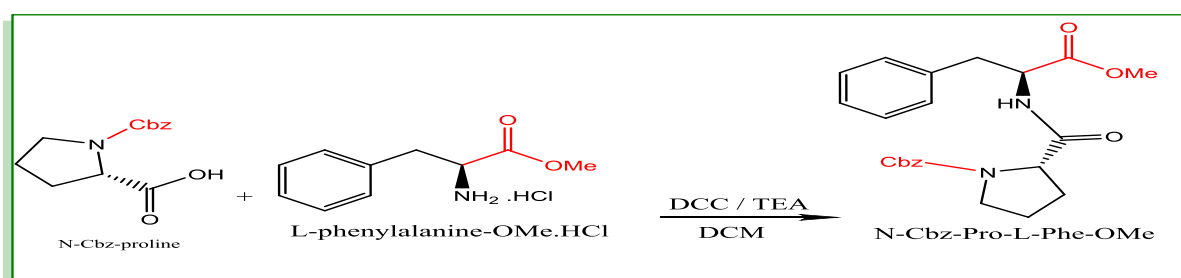


Schéma 22 : couplage peptidique N-Cbz-L-proline avec le L-Phénylalanine-OMe.

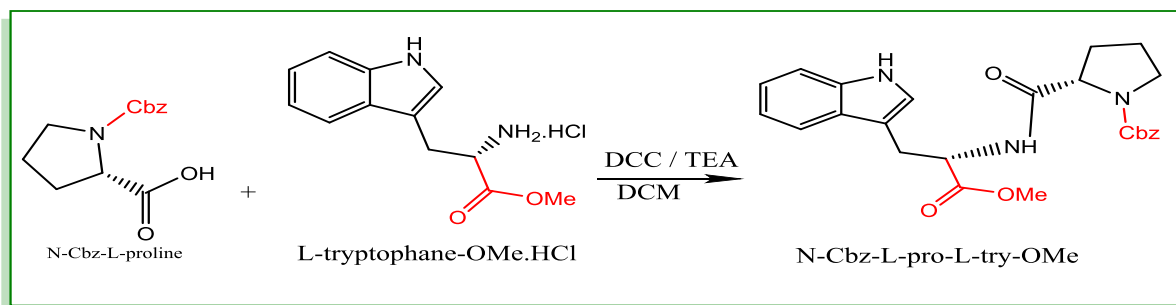


Schéma 23 : couplage peptidique N-Cbz-L-proline avec le L-tryptophane-OMe.

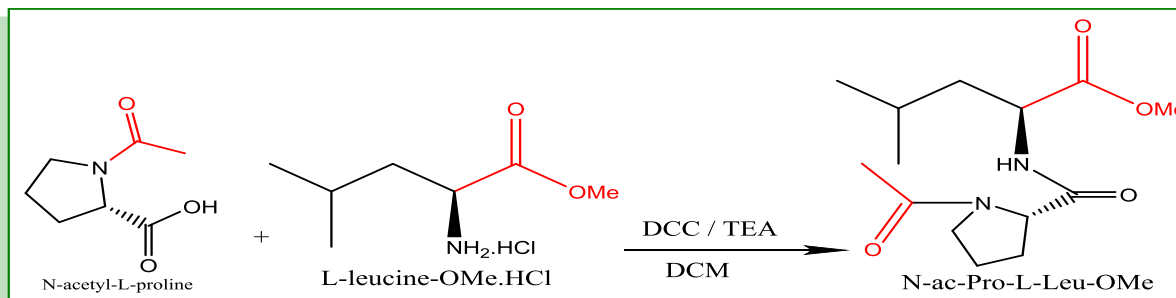
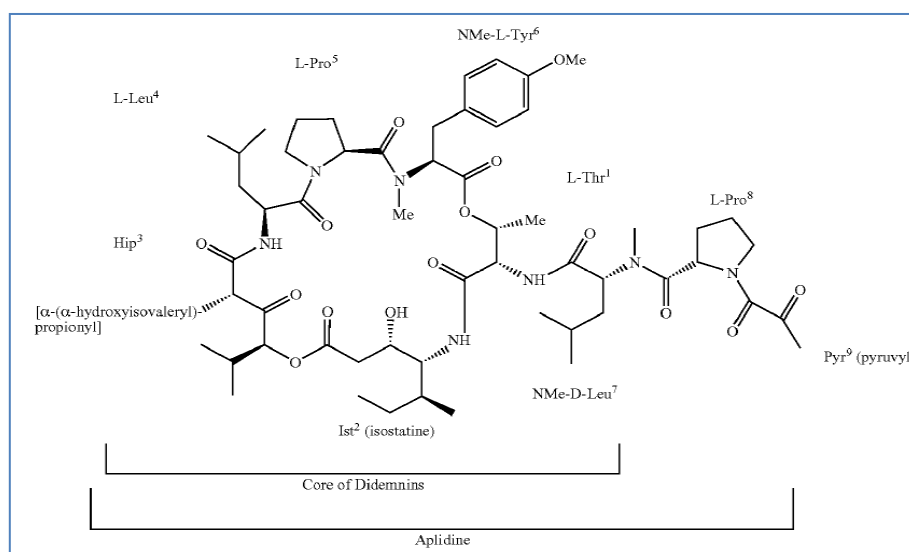


Schéma 24 : couplage peptidique N-acétyl-L-proline avec la L-Leucine-OMe.

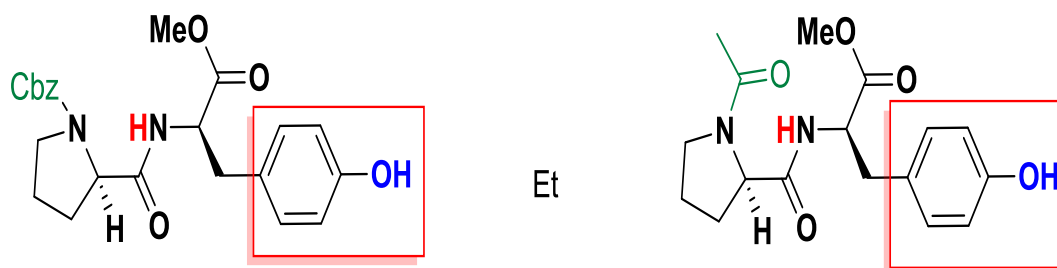
## *Conclusions et perspectives*

Aplidine®, aussi connu comme Dehydrodidemnine B, est un depsipeptide cyclique, Sa structure chimique est très proche de celle de la Didemnine B, la seule différence étant que le résidu de lactate dans la Didemnine B est présent dans la version de pyruvate oxydé.



La Didemnine, premier composé marin à faire l'objet d'essais cliniques de phase 2 sur sujet humains pour le traitement de certains cancers, il s'est avéré tellement toxique. La Didemnine a été remplacée par l'Aplidine qui possède une structure semblable à celle de la Didemnine. Mais elle est moins toxique.

La première étape de ce travail a été consacrée à préparer le fragment clé de la Dehydrodidemnine B. deux fragments clés ont été synthétisés, isolés, et purifiés :



Une perspectives intéressante serai de greffer différents substrats (aminoacides, sucres, acide bromopurivique, acide valproïque...) sur les fragments clés isolés pour obtenir les molécules suivantes :

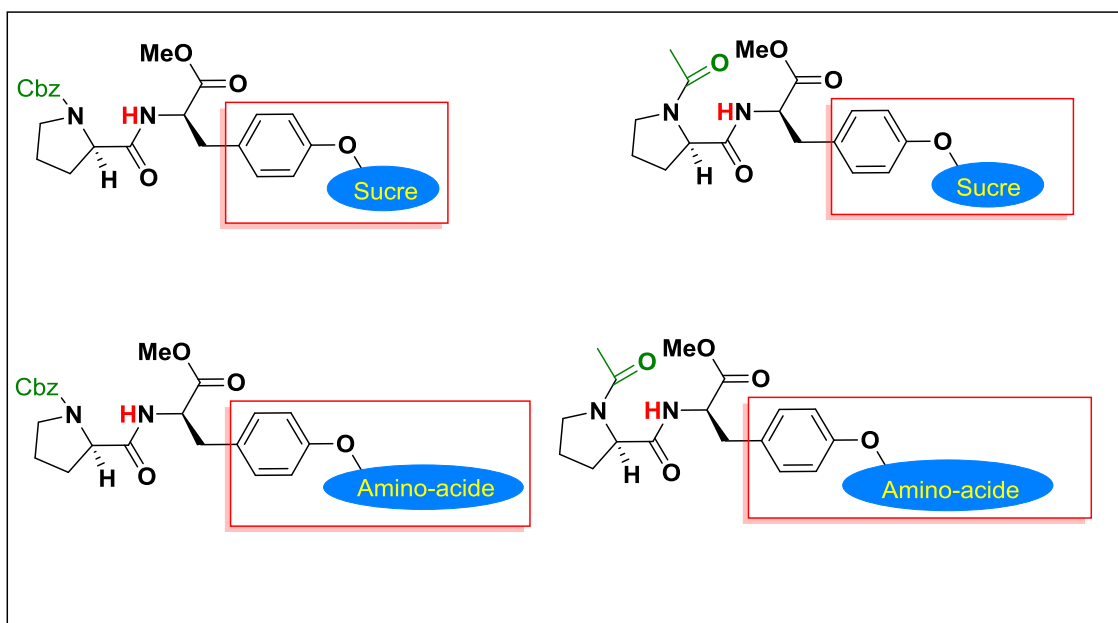


Schéma 25 : fixation d'un sucre ou amino-acide sur les fragments clé obtenus.

La deuxième étape de ce travail a été consacrée à préparer des analogues de fragment clé de la Dehydrodidemnine B. plusieurs dérivés ont été synthétisés, isolés, et purifiés :

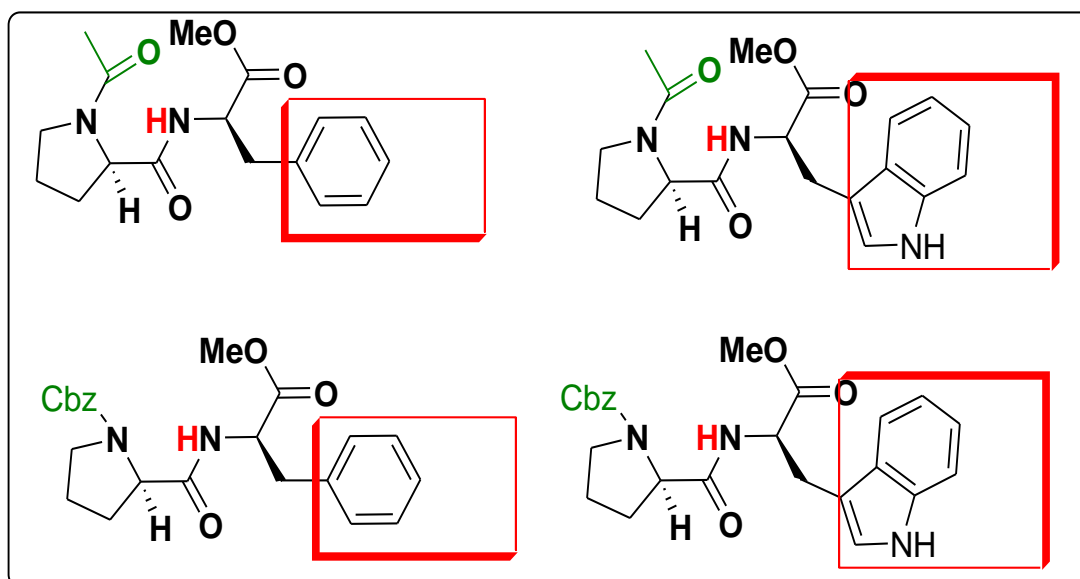
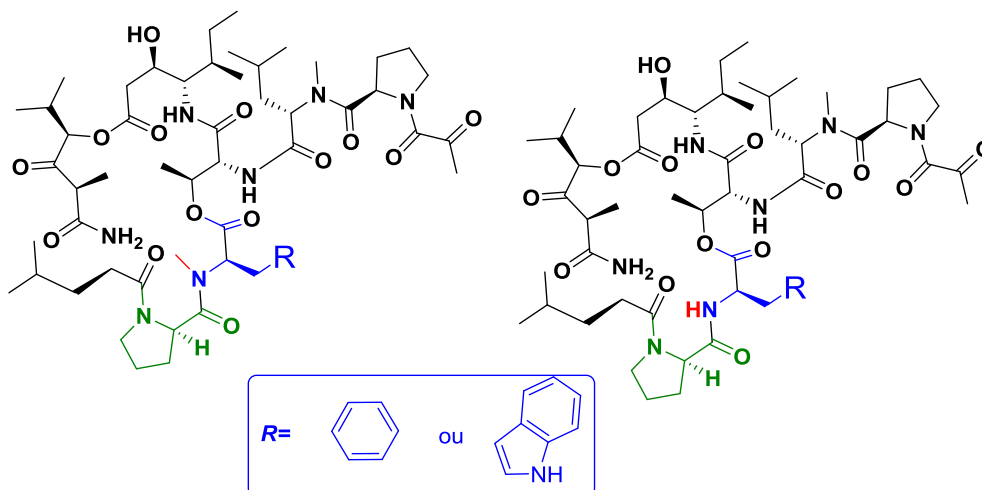


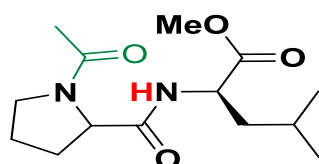
Schéma 26 : analogues de fragment clé de la DDB.

Pour chaque analogue de fragment on peut avoir deux analogues du Dehydrodidemnine B espérant d'améliorer l'activité anticancéreuse de cette dernière :

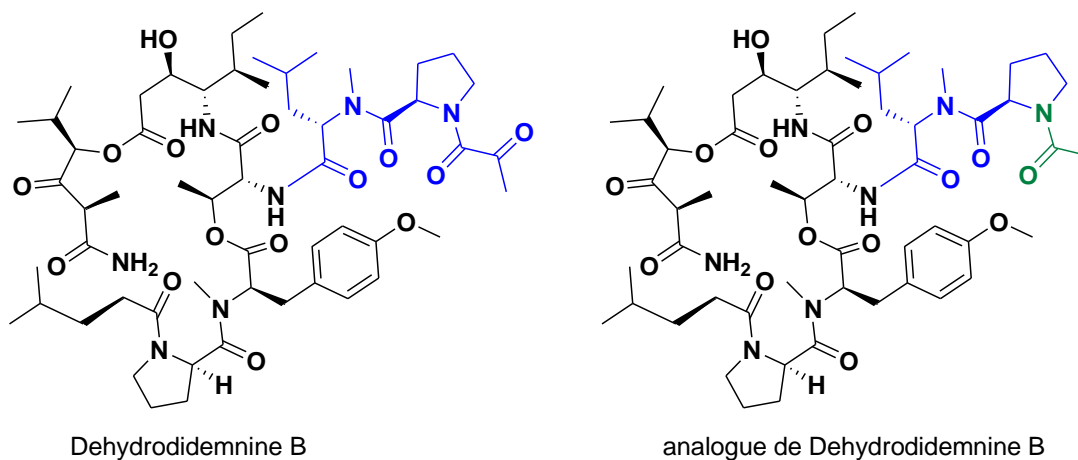




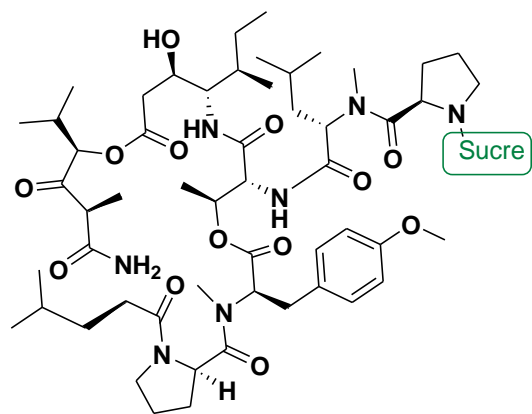
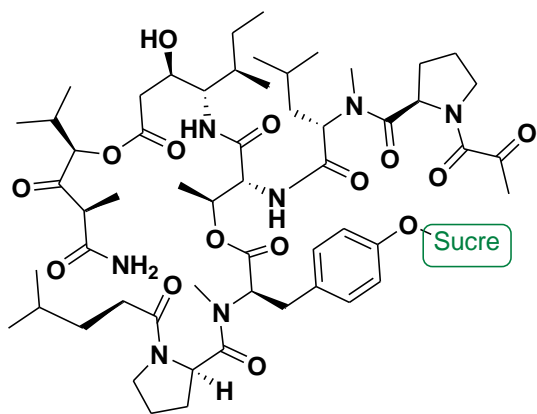
La troisième étape de ce travail a été consacrée à préparer le fragment latéral de la Dehydrodidemnine B. ce fragment a été synthétisé, isolé, et purifié :



Juste en modifiant le fragment latéral on peut avoir un analogue de Dehydrodidemnine B, espérant d'améliorer l'activité et/ou diminuer la toxicité du produit naturel :



Enfin une perspective intéressante serai de synthétiser des analogues de la Dehydrodidemnine B qui porte le motif sucre afin d'améliorer l'activité, la sélectivité et la biodisponibilité du produit naturel :



# *Partie expérimentale*

## **Appareils utilisés :**

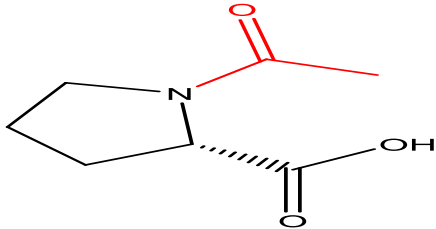
### **➤ Infrarouge :**

Les spectres de l'infrarouge ont été obtenues lors de l'analyse sur appareil de type Perkin Elmer avec les conditions ci-contre : nombre de balayage 10, résolution de  $4\text{ cm}^{-1}$  et avec un temps d'analyse de 0.25 min. Les échantillons étaient traités sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'ondes (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **➤ Température de fusion :**

Les points de fusion sont déterminés soit sur un banc Köfler, ou grâce à un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

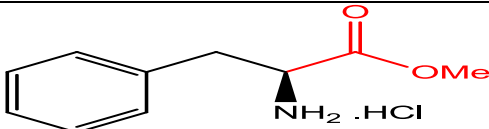
### *N*-acétyl-L-proline

<p>Formule brute : C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub></p> <p>Masse molaire : 157.17g/mol</p> <p>Solide blanc, Pf=115 °C</p> <p>Litt : Pf=115-117°C.</p> <p>R=69%</p> <p>IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2400-3300 (OH), 1723 (C=O acide), 1420(=C-O), 1720 (C=O).</p>	 <p>N-acetyl-L-proline</p>
--	--

#### *Protocole :*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit 5g de L-proline (43,42mmol), 4,10 ml (43,42mmol) d'anhydride acétique dans 40 ml d'acide acétique glacial, et on porte à reflux pendant 2h. On chasse le solvant sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On obtient un produit pâteux .Une cristallisation dans le THF permet d'isoler 4.69g du produit (69%) de cristaux blancs.

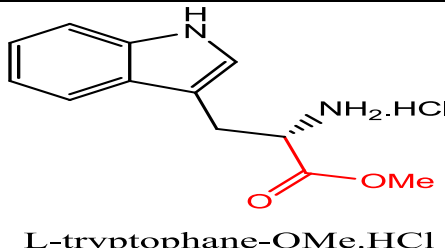
### *L*-Phénylalanine-OMe.HCl

<p>Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub></p> <p>MM : 215.68g/mol</p> <p>Solide blanc, Pf=160°C</p> <p>Litt : Pf=158-162°C</p> <p>R=96%</p>	 <p>L-phenylalanine-OMe.HCl</p>
---	---

#### *Protocole :*

Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit 100ml de MeOH ; la solution est refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte 5,59ml de chlorure d'acétyle dans la solution précédente. La solution est agitée 5min. Ensuite, 3g de L-phénylalanine (18,16mmol) sont ajoutés dans une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2h. On laisse refroidir à température ambiante, le solvant est chassé sous pression réduite. 3.74g (96%) du produit sont obtenus après évaporation et séchage.

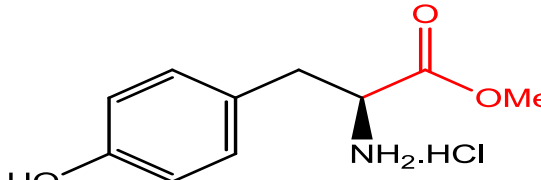
### L-Tryptophane-OMe.HCl

<p>Formule brute : <math>C_{12}H_{15}ClN_2O_2</math></p> <p>MM : 254.71g/mol</p> <p>Solide violette claire, Pf=220°C</p> <p>Litt : Pf=218-220°C</p> <p>R=88%</p> <p>IR <math>\nu_{max}</math> (KBr) <math>cm^{-1}</math> : 1748(C=O), 1107 (O-C), 3271 (N-H)</p>	 <p>L-tryptophane-OMe.HCl</p>
--	---

#### Protocole :

Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit 100ml de MeOH ; la solution est refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte 4,52 ml de chlorure d'acétyle dans la solution précédente. La solution est agitée 5min. Ensuite, 3g de L-tryptophane (14,69mmol) sont ajoutés dans une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2h. On laisse refroidir à température ambiante, le solvant est chassé sous pression réduite 3.29g (88%) du produit sont obtenus après évaporation et séchage.

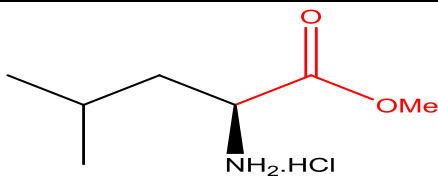
### L-Tyrosine-OMe.HCl

<p>Formule brute : <math>C_{10}H_{14}ClNO_3</math></p> <p>MM : 231.68g/mol</p> <p>Solide blanc, Pf=194°C</p> <p>Litt : Pf=190-192°C</p> <p>R=94%</p> <p>IR <math>\nu_{max}</math> (KBr) <math>cm^{-1}</math> : 3342(OH), 1743 (C=O), 1145 (C-O), 3250 (N-H).</p>	 <p>L-tyrosine-OMe.HCl</p>
--	--

#### Protocole :

Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit 100ml de MeOH ; la solution est refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte 5,10 ml de chlorure d'acétyle dans la solution précédente. La solution est agitée 5min. Ensuite, 3g de L-tyrosine (16,56 mmol) sont ajoutés dans une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2h. On laisse refroidir à température ambiante, le solvant est chassé sous pression réduite. 3.61g (94%) du produit sont obtenus après évaporation et séchage.

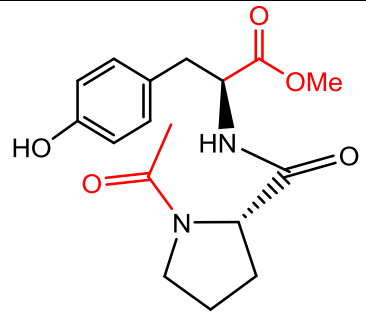
### L-Leucine-OMe. HCl

Formule brute : $C_7H_{16}ClNO_2$ MM : 181.66g/mol Solide blanc Pf=126°C Rdt=95%	 L-leucine-OMe.HCl
--	---

#### Protocole :

Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit 100ml de MeOH ; la solution est refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte 15ml de chlorure d'acétyle dans la solution précédente. La solution est agitée 5min. Ensuite, 9g de L-Leucine (68.6mmol) sont ajoutés dans une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2h. On laisse refroidir à température ambiante, 11.89g (95%) du L-Leucine-OMe.HCl sont obtenues après évaporation et séchage.

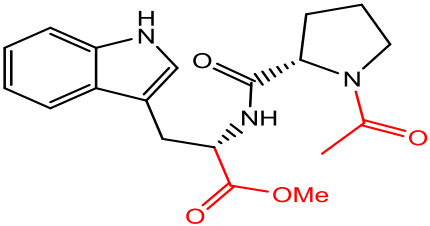
### N-acétyl-L-proline -L-Tyrosine-OMe

 N-ac-L-Pro-L-tyr-OMe	Formule brute : $C_{17}H_{22}N_2O_5$ Masse Molaire =334.37g/mol Aspect : Solide jaune Rdt : 81% Pf=235°C IR $\nu_{max}$ (KBr) $cm^{-1}$ : O-H (phénol) 3327, (N-H) 3260, 1650 (C=O amide), 1720 (C=O cétone), 1740 (C=O ester), 2840 (O-Me).
---	--

#### Protocole :

Dans un bicol à 0°C, On mélange (0.5g, 0.00318mol) de la N-acétyl-L-proline et (0.7366g, 0.0032mol) de l'ester méthylique de la tyrosine dans le DCM (On refroidit à 0°C dans un bain de glace). Une solution de DCC (0.656 g, 0.00318mol) dans 20 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte avec une forte agitation. Ensuite on ajoute (3.716 ml, 0.0267mol) de TEA la solution précédente et laisser agiter à 0°C pendant 1h, puis 24h à température ambiante. A la fin le DCU formée est éliminé par filtration et laisser agiter une journée, après on sèche avec le desséchant  $Na_2SO_4$ , on filtre puis on évapore le solvant. Une cristallisation dans l'éthanol-eau permet d'isoler 0.86g du produit avec un rendement 81%.

### N-acétyl-L-proline -L-Tryptophane-OMe

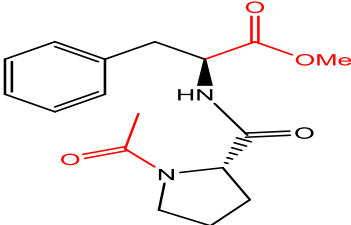
 <p>N-ac-L-pro-L-try-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub></p> <p>MM=357.41g/mol</p> <p>Aspect : Solide blanc</p> <p>Rdt : 76%</p> <p>Pf=239°C</p> <p>IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1640 (C=O amide), 3326 (N-H), 2850 (O-CH<sub>3</sub>)</p>
---	---

#### Protocole :

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans l'éthanol-eau permet d'isoler 1.63 g du produit avec un rendement 76%.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2-OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-ac-L-pr	1 (0.0064 mol)	L -tryptophane	1.53 (0.006mol)	1.24 (0.006mol)	20ml	4.19 0.03mol

### N-acétyl-L-proline - L-Phénylalanine-OMe

 <p>N-ac-Pro-L-Phe-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p> <p>MM=318.37g/mol</p> <p>Aspect : solide blanc</p> <p>Rdt=95%</p> <p>Pf : 194°C</p> <p>IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1620 (C=O amide), 3440 (N-H), 1175 (C-O).</p>
---	---

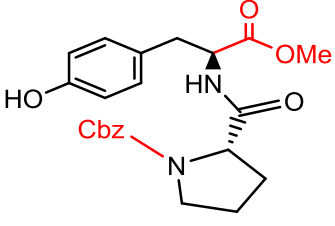
#### Protocole :

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans le THF permet d'isoler 1.81g du produit avec un rendement 95%.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2-OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-ac-L-pr	1 (0.0064 mol)	L -Phénylalanine	1.294 (0.006mol)	1.24 (0.006mol)	20ml	4.19 0.03mol



### N-Cbz-L-proline-L- Tyrosine-OMe

 <p>N-Cbz-L-Pro-L-tyr-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>            MM=426.47g/mol            Aspect : solide blanc            Rdt= 85%            Pf : 204°C            IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> :3473 (O-H),            3300 (N-H) ; 1624 (C=O amide).</p>
--	---

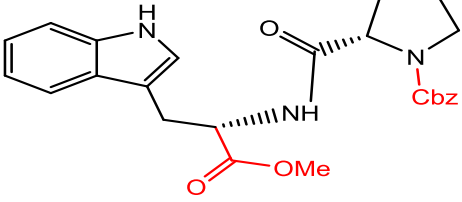
#### Protocole :

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans le THF permet d'isoler 0.72gdu produit avec un rendement 85%.

**Remarque :** N-Cbz-proline est un produit commercial.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2-OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-Cbz-L-pr	0.5 (0.002mol)	L -tyrosine	0.463 (0.002mol)	0.413 (0.002mol)	20ml	3.394 0.024mol

### N-Cbz-L-proline-L-Tryptophane-OMe

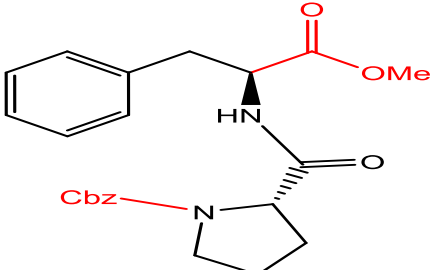
 <p>N-Cbz-L-pro-L-try-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>            MM=449.51g/mol            Aspect : solide blanc            Rdt=68%            Pf : 236°C            IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> :            3325 (N-H) ; 2840 (OMe) ; 1640 (C=O amide).</p>
--	--

#### Protocole :

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans l'éthanol-eau permet d'isoler 2.45 g du produit avec un rendement 68%.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2- OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-Cbz-L-pr	0.2 (0.008mol)	L -tryptophane	0.204 (0.008mol)	0.1651 (0.008mol)	20ml	2.06 0.015mol

*N-Cbz-L-proline -L-Phénylalanine-OMe*

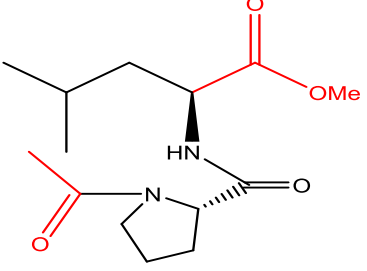
 <p>N-Cbz-Pro-L-Phe-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub></p> <p>MM=410.47g/mol</p> <p>Aspect : solide blanc</p> <p>Rdt= 90%</p> <p>Pf : 216°C</p> <p>IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3327 (N-H) ; 2850 (O-CH<sub>3</sub>) ; 1626 (C=O amide) ; 1244 (O-C)</p>
--	---

*Protocole :*

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler 2.95 g du produit avec un rendement 90%.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2- OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-Cbz-L-pr	0.2 (0.008mol)	L -tryptophane	0.173 (0.008mol)	0.1651 (0.008mol)	20ml	1.06 0.008mol

*N-acétyl-L-proline- L-Leucine-OMe*

 <p>N-ac-Pro-L-Leu-OMe</p>	<p>Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p> <p>Masse molaire : 284.36 g/mol</p> <p>Solide blanc</p> <p>Pf=174 C°</p> <p>R=72%</p> <p>IR <math>\nu_{\max}</math> (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3329 (N-H), 2820 (O-CH<sub>3</sub>), 1660 (C=O amide).</p>
---	--

*Protocole :*

La synthèse se déroule selon le même protocole que pour la synthèse précédente, mais avec les proportions suivantes de réactifs. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler 0.94 g du produit avec un rendement 72%.

Acide aminé 1	Masse A.A1(g)	Acide aminé2- OMe.HCl	Masse A.A 2(g)	DCC(g)	DCM	TEA (ml)
N-ac-L-pr	0.726 (0.0046mol)	L -Leucine	0.84 (0.0046mol)	0.95 (0.0046mol)	20ml	3.21 (0.023mol)

## Références bibliographique

- (a) Françoise Guéritte, Thierry Sévenet, *Biofutur*, **2007**, 276, 35  
(b) J. David Newman et al., Natural products of therapeutic importance, *comp. Nat. prod.* **2010**, 623, 2
- Jacques Robert, *signalisation cellulaire et cancer*, Springer, **2010**, Paris, 202. (ISBN-13 : 978-2-8178-0027-1).
- R. Lullmann-Rauch, *Histologie*, De Boeck, **2006**, Bruxelles, 79. (ISBN : 978-2-8041-5692-3).
- (a) R. Lullmann-Rauch, *Histologie*, De Boeck, **2006**, Bruxelles, 89. (ISBN : 978-2-8041-5692-3).  
(b) E.M. Mora et al., *Gene-Based Therapies for cancer*, Springer, **2010**, New York, 1. (ISBN : 978-1-4419-6102-0).  
(c) MARYSE DELEHEDDE, *Que sait-on du cancer ?*, EDP SCIENCES, **2006**, France, 5. (ISBN : 2-86883-834-0)
- (a) G. Bouvenot et al., *Pathologie médicale I*, MASSON II, **1994**, Paris, 429. (ISBN : 2-225-84333-3).  
(b) H. U. Permyer, *Methods of enzymatic analysis*, Academic press. **1974**, 4, 2066.
- (a) G. Bouvenot et al., *Pathologie médicale I*, MASSON II, **1994**, Paris, 432. (ISBN : 2-225-84333-3).  
(b) H. U. Permyer, *Methods of enzymatic analysis*, Academic press. **1974**, 4, 2066.
- (a) G. Bouvenot et al., *Pathologie médicale I*, MASSON II, **1994**, Paris, 444. (ISBN : 2-225-84333-3).  
(b) H. U. Permyer, *Methods of enzymatic analysis*, Academic press. **1974**, 4, 2066.
- (a) G. Bouvenot et al., *Pathologie médicale I*, MASSON II, **1994**, Paris, 444. (ISBN : 2-225-84333-3).  
(b) H. U. Permyer, *Methods of enzymatic analysis*, Academic press. **1974**, 4, 2066.
- G. Bouvenot et al., *Pathologie médicale I*, MASSON II, **1994**, Paris, 435. (ISBN : 2-225-84333-3).
- Bernades-Genisson et al, *Traité de chimie thérapeutique – Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, Lavoisier, 2003.
- Jean TREDANIEL, *Les médicaments des cancers*, ESKA, **2013**, Paris, 14. (ISBN : 978-2-7472-1844-3).
- Bailly. C. Ready for a comeback of natural products in oncology. *Biochemical Pharmacology*, **2009**, 77 (9), 1447.
- Françoise Guéritte, Thierry Sévenet, *Biofutur*, **2007**, 276, 36-37
- Virginie PASQUET, *Recherche bioguidée de molécules anticancéreuses issues de microalgues marine*, La Rochelle, Gay Lussac, **2011**, 34.
- S. Nobili et al., Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacological Research*, **2010**, 59(6), 365.
- Bernard Banaigs et Jean-Michel Kornprobst, La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes, *Actualité chimique*, **2007**, n°306, 7.
- K. Von Schwarzenberg et A.M. Vollmar, Marine compounds as lead structures and chemical tools for cancer therapy. *Cancer Letters* doi:10.1016/j.vanlet.2010.07.004.
- (a) S.K. Palanisamy et al., Natural Products Diversity of Marine Ascidians (Tunicates; Ascidiacea) and Successful Drugs in clinical development, *Nat. Prod. Bioprospect* DOI: 10.1007/s13659-016-0115-5, **2017**.  
(b) Beesoo R, Neergheen Bhujun V, Bhagooli R, Bahorun T, Apoptosis inducing lead compounds isolated from marine organisms of potential relevance in cancer treatment. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Muta genesis*. **2014**, 768:84-97

- (c) Shefet-Carasso L, Benhar I. Antibody-targeted drugs and drug resistance-Challenges and solutions. *Drug resistance updates*.2015, 18:36-46.
- (d) Perey HL, Cardarelli PM, Deshpande S, Ganhwar S, Schroeder GM, ViteGD, et al. Antibody-Drug conjugates: current status and future directions. *Drug Discovery Today*, **2014**; 19(7):869-81.
19. R.Talpir et al., Hemiasterlin and geodiamolide TA; two new cytotoxic peptides from the marine sponge *hemiasterella minor* (Kirkpatrick). *Tetrahedron Letters* **1994**, **35**(25), 4453-4456.
20. (a) G.Kuznetsov et al., Tubulin-based antimitotic mechanism of E7974, a novel analogue of the marine sponge natural product Hemiasterlin. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2009**, **8**(10), 2852-2860.
- (b) Simmons et al., Marine natural products as anticancer drugs, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2005**, **4**(2), 333-342.
21. T.Natori et al., agelasphines, novel antitumor and immunostimulatory cerebrosides from the marine sponge *Agela mauritianus*. *Tetrahedron* **1994**, **50**(9), 2771-2784.
22. (a) G.Yang et al., The C-Glycoside Analogue of the Immunostimulant  $\alpha$ -Galactosylceramide (KRN7000): Synthesis and Striking Enhancement of activity. *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, **43**(29), 3818-3822.
- (b) Simmons et al., Marine natural products as anticancer drugs. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2005**, **4**(2), 333-342.
23. S.K.Moore et al., Squalamine: an aminosterol antibiotic from shark. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, **1993**, **90**(4), 1354-1358.
24. D.Li et al., Squalamine and cisplatin block angiogenesis and growth of human ovarian cancer cells with or without HER-2 gene overexpression. *Oncogene* **2002**, **21**(18), 2805-2814.
25. (a) R.H.Feling et al., Salinosporamide A: A highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus *Salinospora*. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, **42**(3), 355-357.
- (b) W.Fenical et al., Discovery and development of the anticancer agent Salinosporamide A (NPI-0052). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, **17**(6), 2175-2180.
26. (a) D.Chauhan et al., A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer cell*, **2005**, **8**(5), 407-419.
- (b) S.M.A.Mayer et al., The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective, *Trends in Pharmacological Sciences*, **2010**, **31**(6), 255-265.
- (c) K.von Schwarzenberg et A.M.Vollmar, Marine compounds as lead structures and chemical tools for cancer therapy. *Cancer Letters* doi:10.1016/j.canlet.2010.07.004, **2010**
27. (a) Jisun Lee et al., Didemnins, tamandarins and related natural products. *Nat.Prod. Rep.*, **2012**, **29**,404. DOI: 10.1039/c2np00065b
- (b) M.S.Alejandro et al., Marine pharmacology in2005-2006: Antitumor and cytotoxic compounds. *European Journal of Cancer*, **2008**, **44**, 2376.
28. (a) A.Cuadrado et al., Aplidin<sup>TM</sup> induces apoptosis in human cancer cells via glutathione depletion and sustained activation of the epidermal growth factor receptor, Src, JNK, and p38 MAPK. *Journal of biological chemistry*, **2003**, **278**(1), 241-250.

- (b) L.F.Garcia-Fernandez et al., Aplidin<sup>TM</sup> induces the mitochondrial apoptotic pathway via oxidative stress-mediated JNK and p38 activation and protein kinase C. *Oncogene* **2002**, **21**(49), 7533-7544.
29. L.Bassano et al., Cell cycle phase perturbations and apoptosis in tumor cells induced by Aplidine. *Br J Cancer*, **2002**, **86**(9), 1510-7.
30. G.Consuelo et al., Rapid and selective apoptosis in human leukemic cells induced by Aplidin through a fas/CD95 and mitochondrial mediated mechanism. *Clinical Cancer Research*, **2003**, **9**, 1535-1545.
31. Claire HAUVILLE, *Produits marines et cancers : les substances en cours d'essais cliniques*, NANTES, **2008**, 14.
32. P.Vlieghe et al., *Drug Discov Today*, **2010**, **15** :40
33. A.L.McCloskey et al., *Org Synth.* **1963**, 261.
34. D.B.Bryan, R.F.Hall, K.G.Holden, W.F.Huffman, *Chem Soc.***1977**, **99**, 2353.
35. S.Danishefsky, T.Harayama, E.Berman, *Chem Soc.* **1978**, **100**, 6536.
36. a. S.Tchertchian, O.Hartly, P.J. Botti, *Org Chem.* **2004**, **69**, 9208.  
b. E.H. Carter, L.R. Franc, W.H. Johnston *Organic Synthesis.* **1955**, **3**, 167.
37. E.Zherton, Sheppard.R.C. in the Peptides, *Academic Press: New York*, **1987**, **9**,1.
38. D.A.Kidd, F.E.King, *Nature*, **1948**.**62**, 776.
39. M. Bodanszky, Y.S. Klausner, A.M. Ondentti, *Peptide synthesis.* Wiley, Ne York, **1976**, 26.
40. E. Kaiser, R.L.Colescott, C.D.Bossinger, P.I. Cook *Anal. Biochem.* **1970**, **34**, 595.
41. J.Mathieu, R. Panico *Mécanismes réactionnels en chimie organique.* **1972**, Hermann Ed.n°1357.
42. Y.A.Kim et Y.S.Han, Récent development of peptide coupling reagents in organic synthesis, *Tetrahedron*,**2004** , **60**, 2447-2467
43. a. R.B.Merrifield. « Solid phase synthesis. The synthesis of a tetrapeptide » *J. Am Chem Soc.*, **1963**, **85**, 2149-2154.  
b. James LAWRENCE, *Modification de la liaison peptidique : N-hydroxy-, N-acyloxy- et N-alkyloxy-peptides.* Université Joseph Fourier-Grenoble 1, **2006**, 25-26.

## **Résumé :**

Aplidine®, aussi connu comme Dehydrodidemnine B, est un depsipeptide cyclique dans lequel il y a une ou plusieurs liaisons ester à la place d'une ou plusieurs liaisons peptidiques. Il possède une structure semblable à celle de la Didemnine B, Mais elle est moins toxique, représente l'un des meilleurs exemples dans la recherche thérapeutique des anticancéreux. L'objectif de notre travail est la synthèse de quelques dérivés de fragments du Dehydrodidemnine B :

- Des dérivés de fragment clé de la Dehydrodidemnine B.
- Un dérivé du fragment latéral de la Dehydrodidemnine B.

**Mots clés :** Aplidine, Dehydrodidemnine B, depsipeptide, anticancéreux.

## **Abstract:**

Aplidine®, also known as Dehydrodidemnin B, is a cyclic depsipeptide wherein there are one or more ester bonds in place of one or more peptide bonds. It has a structure similar to that of didemnin B, but is less toxic, represents one of the best examples in the therapeutic research of anticancer drugs.

The objective of our work is the synthesis of some derivatives of fragments of Dehydrodidemnin B:

- Key fragment derivatives of Dehydrodidemnin B.
- A derivative of the lateral fragment of Dehydrodidemnin B.

**Keywords:** Aplidine, Dehydrodidemnin B, depsipeptide, anticancer.

## **ملخص:**

الأبليدين، المعروف أيضا باسم الديهيدروديدمنين ب، هو ديسي ببتيد دوري حيث يوجد رابطة استر او اكثر بدلا من رابطة ببتيدية او اكثر، لديها بنية مماثلة للديمنين ب، لكنها اقل سمية، هي واحدة من افضل الامثلة في البحوث العلاجية للسرطان.

الهدف من عملنا هو تركيب بعض مشتقات الجزء الجزيئي للديهيدروديمنين ب :

- مشتقات الجزء الجزيئي المفتاح للديهيدروديمنين ب.

- مشتق الجزء الجزيئي الجانبي للديهيدروديمنين ب.

**الكلمات المفتاحية :** الأبليدين، الديهيدروديمنين ب، ديسي ببتيد، العلاجية للسلطان.