



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



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :
FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des produits naturels

Par :
Khouani Sabrina

Sur le thème

SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES PEPTIDOMIMETIQUES D'INTERET BIOLOGIQUE

Soutenu publiquement le 28 septembre 2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr. BENSALD Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme MERAD Noria	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme DRICI Wassila	MCA	Université de Tlemcen	Encadreur
Mr. MOSTEFA KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Co-encadreur

Laboratoire de chimie des produits naturels (LASNABIO)

Laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse (COSNA)

Tlemcen- Algérie

2019-2020

Dédicace

À ma chère Maman

Pour ces longues années de soutien inconditionnel, sa confiance
Permanente et son encouragement incessant.

À la mémoire de mon père

Ce travail est dédié à mon Père, décédé trop tôt, il est toujours dans mon
cœur qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études

À mes sœurs

À toute ma famille, surtout mon grand-père et grande mère

À mes amis

À toutes les mains qui m'ont été tendues....

À mon encadrante Mme Drici Wassila.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie des produits naturels LASNABIO de l'université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, Faculté des Sciences, Département de Chimie, sous la direction de Monsieur le Professeur **Ghalem Said**.

Je tiens tout d'abord à remercier Mme **Wassila Drici** et Monsieur **Mostefa Kara Bachir**, *mes encadreurs*, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, la rigueur qu'ils m'ont apporté lors de la réalisation de mon mémoire.

Je remercie Monsieur **BENSAID Okkacha**, pour l'honneur qu'il me fait de présider le jury de ce mémoire, je remercie également Madame **MERAD NORIA** pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie l'équipe de laboratoire LASNABIO pour leurs encouragements et leurs bons conseils. Un merci tout particulier à **Mr DIB AMINE** pour son aide et sa disponibilité en tant que responsable de la formation master Chimie des Produits Naturels.

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

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai passé ces dernières années. Mes meilleurs amis

(Nour El houda ; Meriem ; Zineb ; Nawal ; Chadia ; Ikram ;.....)

Liste des figures :

Figure 1 : Peptidomimétiques rigides d'intérêt biologique

Figure 2 : liaison peptidique

Figure 3 : Exemples de peptides naturels

Figure 4 : peptidomimétique du TRH

Figure 5 : peptidomimétique du RGD1

Figure 6: CA-Pro-His-NH₂, activité antioxydante

Figure 7 : RGD3 avec activité anticancéreuse

Figure 8 : Peptidomimétique antimicrobien

Figure 9 : Aza-hétérocycles, produits naturels.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Exemples de médicaments

Tableau 2 : Résultats de la réaction de condensation

Tableau 3 : IR γ -lactame de la L-valine.

Tableau 4 : IR γ -lactame de la L-leucine

Tableau 5 : IR γ -lactame de la L-phénylalanine

Tableau 6: RMN ¹H du γ -lactame de la L-valine

Tableau 7: RMN ¹³C du γ -lactame de la L-valine

Tableau 8: RMN ¹H du γ -lactame de la L-phénylalanine

Tableau 9: RMN ¹³C du γ -lactame de la L-phénylalanine

Liste des schémas :

Schéma 1 : Peptidomimétiques

Schéma 2 : Couplage peptidique en solution

Schéma 3 : Couplage peptidique sur support solide

Schéma 4 : γ -lactames α , β -insaturés

Schéma 5 : Plan du travail

Schéma 6a: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C3

Schéma 6b: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C4

Schéma 6c: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C5

Schéma 7 : Préparation d'un γ -lactame α, β -insaturé

Schéma 8 : Mécanisme de la condensation

Schéma 9 : Réaction avec l'ester de L-valine

Schéma 10 : Réaction avec l'ester de la L-leucine

Schéma 11: Réaction de l'ester de la L-phénylalanine

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I: Etude bibliographique

I. Introduction	4
II. Les Peptidomimétiques	5
III. Intérêt biologique des peptidomimétiques	7
1. Activité antioxydante	8
2. Activité anticancéreuse.....	8
3. Activité antimicrobienne.....	9
4. Peptidomimétiques commerciaux.....	10
IV. Synthèse des peptidomimétiques	10
1. Synthèse en solution.....	11
2. Synthèse sur support solide.....	11
V. Objectif du travail	12

CHAPITRE II : Résultats et discussion

I. Introduction	14
II. Synthèse des γ-lactames- α, β-insaturés	15
1. Réactivité des γ -lactames- α β -insaturés.....	15
a. Position C3 avec un électrophile.....	15
b. Position C4 avec un nucléophile.....	16
c. Position C5 avec un électrophile ou un nucléophile.....	16
2. Préparation des γ -lactames- α , β -insaturés.....	17
3. Condensations effectuées.....	18
a) Condensation avec l'ester de la L -valine.....	19
b) Avec l'ester de la L-leucine.....	19
c) Avec l'ester de la L-phénylalanine.....	19
III. Analyse spectrale et interprétation des spectres	20
1. Analyse Infra rouge (IR).....	21
2. Analyse de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	23

CHAPITRE III : Partie expérimentale

I. Solvants et réactifs	27
II. Chromatographie sur couche mince (CCM)	27
III. Spectrométrie infrarouge (IR)	27

IV. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)	27
V. Mode opératoire- Réaction de condensation	28
CONCLUSION GENERALE	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

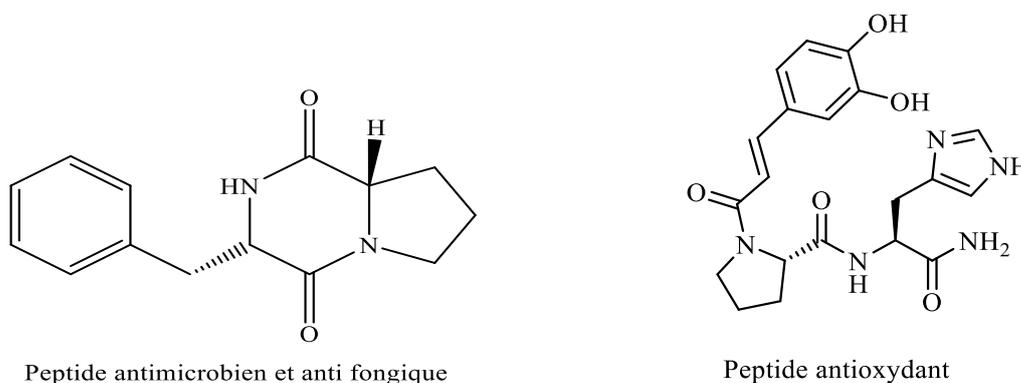
INTRODUCTION GENERALE

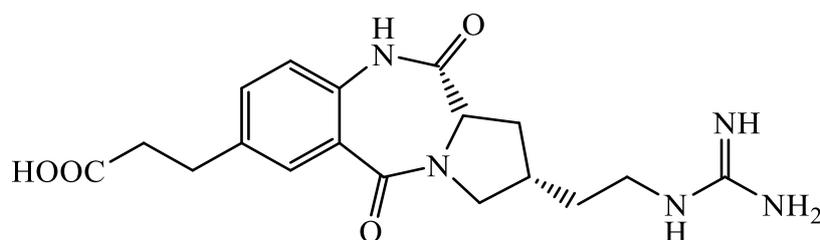
INTRODUCTION GENERALE

L'une des limitations majeures dans l'utilisation des peptides comme agents thérapeutiques est la dégradation par les protéases ainsi la faible perméabilité membranaire ⁽¹⁾. Au cours de ces dernières années, et afin de réduire ces limitations et améliorer la biodisponibilité des dérivés peptidiques dans les applications thérapeutiques, de nombreuses modifications, synthèses et caractérisations des chaînes peptidiques ont été élaborées dans le but de concevoir de nouveaux dérivés, appelés pseudopeptides ou peptidomimétiques ⁽²⁾.

L'introduction d'une rigidité limitant les flexibilités conformationnelles sur le squelette peptidique, représente une des approches efficaces pour la construction et la préparation de divers peptidomimétiques potentiellement sélectifs ⁽³⁾, comme inhibiteurs d'enzymes ⁽⁴⁾ ou agonistes et ou antagonistes des récepteurs membranaires ⁽⁵⁾. En outre, les peptidomimétiques possèdent plusieurs avantages, notamment une grande stabilité métabolique et une sélectivité accrue ⁽⁶⁾.

Plusieurs composés non peptidiques de conformation rigide ont été imaginés pour mimer les différentes structures secondaires des peptides et protéines ⁽⁷⁾. Les molécules cycliques ou hétérocycliques sont généralement utilisées dans ce domaine puisqu'elles imposent une certaine rigidité, leur incorporation sur des peptides ou acides aminés peut conduire à l'élaboration de peptidomimétiques d'intérêt biologique et thérapeutique ^{(8), (9), (10)} (**Figure 1**).





Peptide anticancéreux

Figure 1 : *Peptidomimétiques rigides d'intérêt biologique.*

Ce travail porte sur la synthèse de quelques dérivés peptidomimétiques d'intérêt biologique, qui sont obtenus par incorporation d'un hétérocycle de la famille des γ -lactames α , β -insaturés sur différentes structures d'acides aminés. L'hétérocycle et ses dérivés représentent des précurseurs rigides, cette rigidité offre des antagonistes stables en milieu biologique.

La structure de l'acide aminé, permet aussi d'introduire une chaîne avec un site basique, acide ou hydrophobe et une chiralité. Une autre approche serait aussi intéressante dans le domaine des substances naturelles et la chimie verte, en faisant un greffage de molécules issues de produits naturels sur les peptidomimétiques synthétisés selon un processus héli synthétique et un savoir-faire du laboratoire.

Dans son ensemble, le présent travail comporte trois parties sous forme de trois chapitres. Le premier chapitre expose une étude bibliographique sur la synthèse et l'activité biologique des peptidomimétiques qui représentent l'objectif de notre recherche. Un deuxième chapitre est consacré au travail réalisé avec les résultats et discussion. Dans le troisième chapitre nous exposons les différentes méthodes et techniques utilisées avec l'analyse spectrale.

CHAPITRE I

Etude bibliographique

I. Introduction

Les peptides interviennent dans plusieurs processus biologiques et métaboliques. Ils jouent un rôle crucial dans la physiologie humaine, y compris les interactions comme : les hormones ⁽¹¹⁾, les neurotransmetteurs et les éléments de croissance. Ils ont ainsi, diverses applications thérapeutiques, actuellement une centaine de dérivés peptidiques est en évaluation clinique ⁽¹²⁾. En ce qui concerne la structure chimique des peptides, ces molécules possèdent une grande flexibilité spatiale due à une liberté rotationnelle de certaines liaisons (**figure 2**).

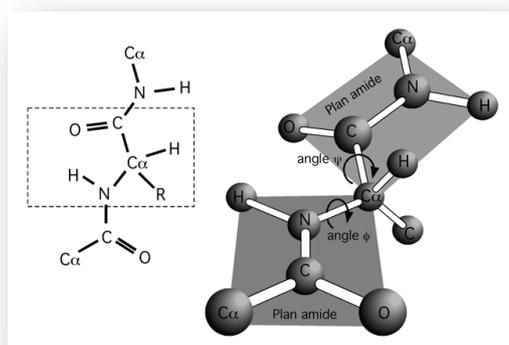


Figure 2 : liaison peptidique.

Comme exemples illustratifs des peptides naturels, nous représentons dans la **figure 3** le glutathion : un tripeptide, biosynthétisé par l'organisme, formé de trois acides aminés ; l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. Il est présent surtout dans les cellules des mammifères où il joue des rôles physiologiques importants ⁽¹³⁾.

Le RGD est aussi un tripeptide naturel constitué d'arginine, de glycine et d'acide aspartique, il est reconnu par certaines intégrines ; celles-ci sont des récepteurs transmembranaires impliquées dans le phénomène d'adhésion cellulaire et jouent un rôle important dans de nombreux processus cellulaires comme les métastases des tumeurs ⁽¹⁴⁾.

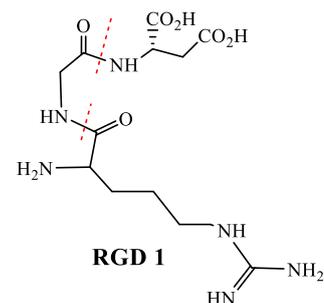
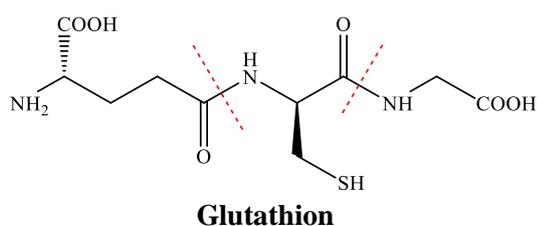


Figure 3 : Exemples de peptides naturels.

Cependant, l'utilisation des peptides comme agents thérapeutiques présente plusieurs inconvénients comme par exemple la flexibilité du squelette peptidique qui entraîne une difficulté de traverser les barrières biologiques et provoquer ainsi divers effets secondaires ⁽¹⁵⁾. Afin de réduire ces effets secondaires, les chercheurs ont cherché à préparer des peptidomimétiques qui sont des analogues de peptides.

II. Les Peptidomimétiques

Un peptidomimétique est une molécule qui présente des similitudes structurelles et ou biologiques avec le peptide naturel, il est généralement reconnu par les récepteurs membranaires de l'organisme vivant ⁽¹⁶⁾ (Schéma 1)

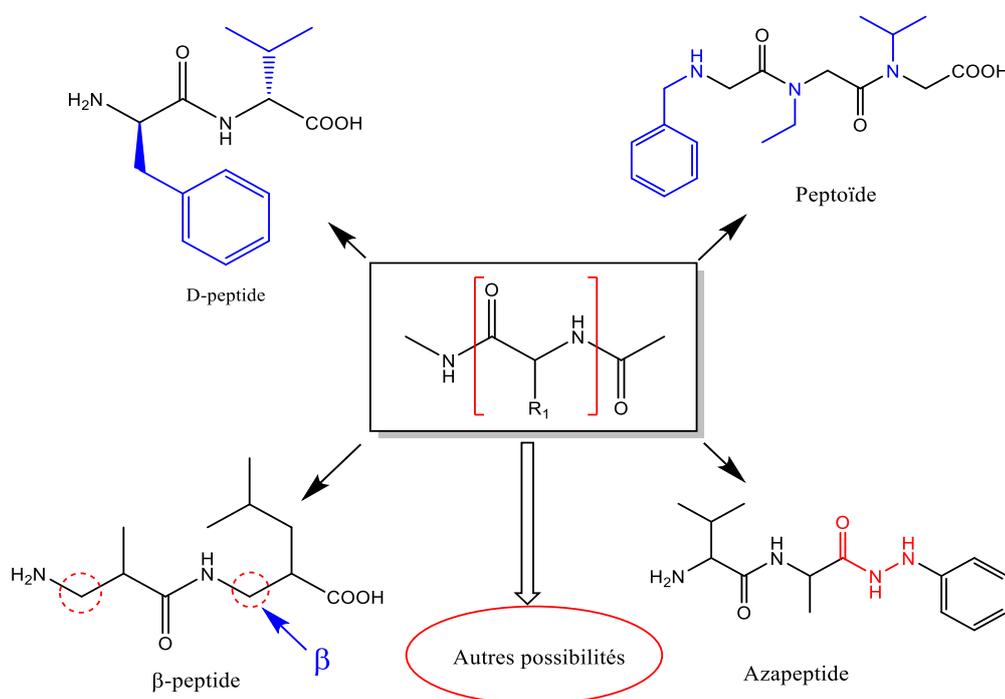


Schéma 1 : Peptidomimétiques.

D'après la littérature on distingue différents type de peptidomimétiques selon les modifications structurales apportées par rapport à la structure linéaire du peptide naturel, qui représente un enchainement d'acides aminés naturels. Cet enchainement est assuré par des liaisons peptidiques qui représentent en fait une fonction amide secondaire.

En synthèse organique, plusieurs transformations sont possibles sur les structures peptidiques ce qui permet de préparer de nombreux dérivés peptidomimétiques, en se basant sur un savoir-faire du laboratoire, tels que :

- ✓ Les peptoïdes : représentent les molécules obtenues par N-alkylation de l'atome d'azote de la liaison peptidique.
- ✓ Les *D*-peptides : sont les dérivés peptidiques préparés à partir des acides aminés non naturels où la configuration absolue est inversée par rapport au peptide naturel formé des acides aminés de la série L.
- ✓ Les β -peptides : ces composés comportent par rapport aux peptides naturels un carbone en plus en position β sur la chaîne peptidique.
- ✓ Les azapeptides : résultent de l'incorporation d'une fonction hydrazine sur la chaîne peptidique en remplaçant l'azote de la fonction amide secondaire par deux atomes d'azotes.

Par ailleurs, Il existe d'autres stratégies de synthèse des peptidomimétiques basées sur la structure spatiale et les conformations possibles des peptides naturels. Ces méthodes s'intéressent à l'incorporation des cycles ou hétérocycles, à cinq ou six chaînons, ce qui donne une rigidité aux dérivés en limitant la flexibilité de la chaîne peptidique, ci-dessous deux exemples de peptidomimétiques synthétisés sur la base de structures peptidiques d'origine naturelles.

La thyroïdrotrope (TRH) est une hormone de nature peptidique composée de trois fragments : L-pyroglutamyl, L-histidyl et L-prolinamide (pyroGlu-His-Pro-NH₂). Elle est produite par l'hypothalamus qui stimule la synthèse et la libération de la thyroïdostimuline (TSH) et de la prolactine. La structure du TRH comporte trois sites actifs qui sont présents sur le peptidomimétique de synthèse à base de cyclohexane, représenté sur la **figure 4**, ce dérivé montre très bien le peptidomimétisme par rapport à la TRH⁽¹⁷⁾ en plus de la rigidité imposée par le cyclohexane.

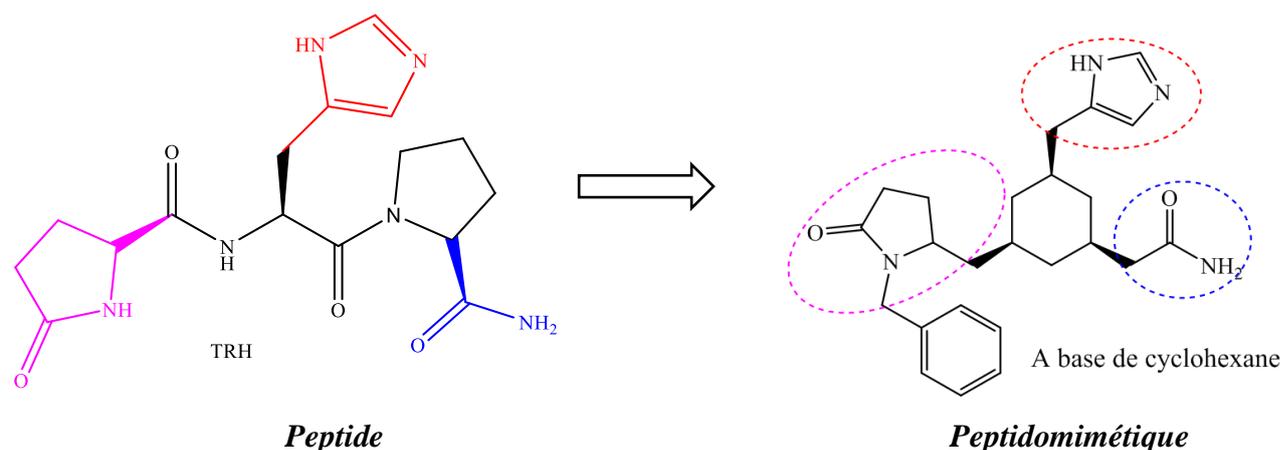


Figure 4 : peptidomimétique du TRH

Un autre exemple d'un peptidomimétique, possédant un noyau stéroïdien, est représenté sur la **Figure 5**. Il montre le peptidomimétisme par la présence d'une fonction guanidine et une fonction acide carboxylique présente sur la structure du RGD 1, un tripeptide naturel reconnu par les intégrines⁽¹⁸⁾.

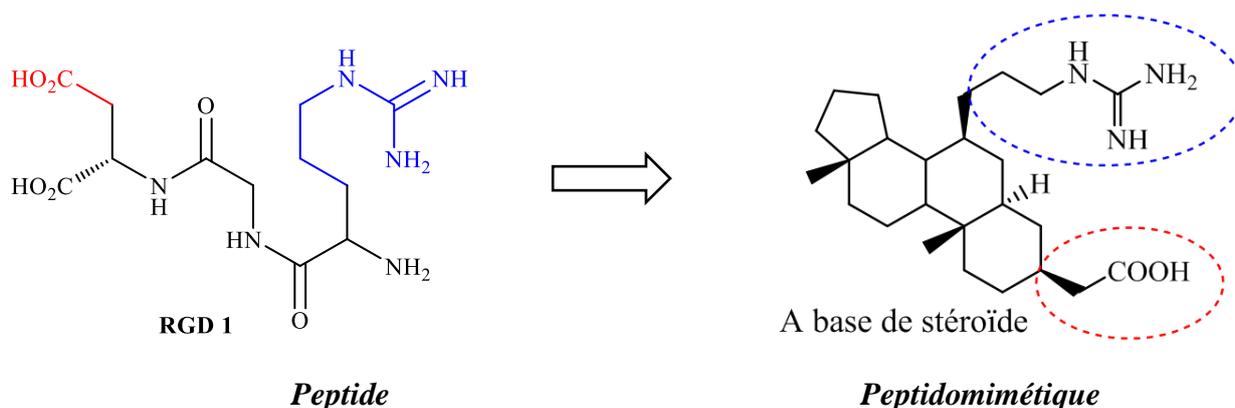


Figure 5 : peptidomimétique du RGD1

III. Intérêt biologique des peptidomimétiques

Les peptidomimétiques ont un grand intérêt comme agents bioactifs et substances thérapeutiques ; ils sont utilisés comme : agents antimicrobiens, anticancéreux, analgésiques, antiviraux et antioxydants, ...etc⁽¹⁹⁾. Ils peuvent avoir de nombreux avantages par rapport aux peptides originaux qui sont résumés dans les points suivants⁽²⁰⁾:

- Une stabilité métabolique et une affinité accrue.
- Une forte absorption au niveau des membranes intestinales.
- Une faible digestion par les enzymes protéolytiques.
- De bonnes affinités, spécificités et sélectivités avec les récepteurs biologiques.
- Peu d'effets secondaires.

Par conséquent, le développement des peptidomimétiques permet de mettre en évidence de nouvelles substances susceptibles d'être utilisées efficacement dans le traitement de nombreuses maladies.

1. Activité antioxydante

Les réactions d'oxydation sont parmi les facteurs principaux de développement de pathogènes chez l'homme. La recherche de nouveaux produits antioxydants, tel que les peptidomimétiques (facilement reconnu par l'organisme), reste d'actualité.

Dans la littérature peu d'exemples sont donnés sur les peptidomimétiques à activité antioxydante, le CA-Pro-His-NH₂ est un dipeptide de la famille des peptidomimétiques formé de deux acides aminés, la proline et l'histidine avec une fonction amide primaire, il comporte aussi un fragment non peptidique d'un dérivé phénolique, ce composé possède une activité antioxydante très forte⁽²¹⁾.

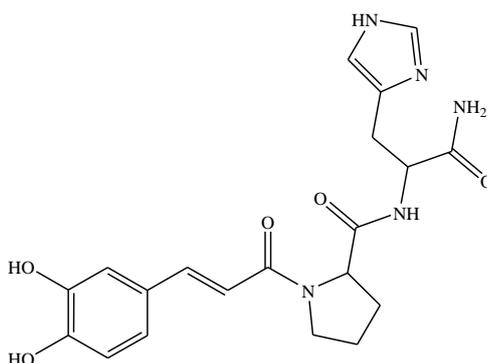


Figure 6: CA-Pro-His-NH₂, activité antioxydante.

2. Activité anticancéreuse

Le traitement du cancer, représente actuellement un grand défi de santé publique, beaucoup de travaux de recherche se sont investies dans ce sujet. La chimie des peptidomimétiques occupe une grande place dans ce domaine, suite aux nombreux travaux développés dans la découverte de nouveaux produits anticancéreux.

Le RGD 3, exemple d'un analogue du tripeptide RGD1 naturel reconnu par les intégrines ⁽¹⁴⁾, est une substance cyclique comportant les deux sites actifs du peptide naturel et possède une activité anti tumorale avérée ⁽¹⁰⁾ (**Figure 7**).

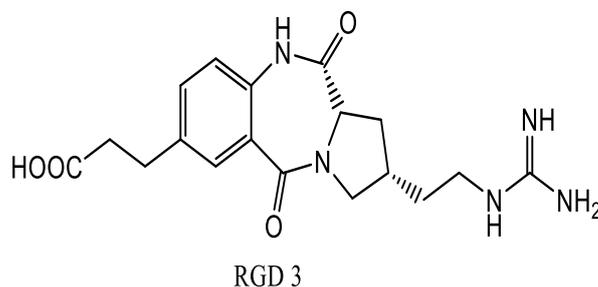


Figure 7 : RGD3 avec activité anticancéreuse

3. Activité antimicrobienne

La conception de ligands ayant une affinité pour les peptidomimétiques semble être une alternative très prometteuse pour lutter contre certains micro-organismes ⁽²²⁾ tels que : les bactéries, les champignons, les virus et les parasites.

La résistance des bactéries aux antibiotiques est une problématique qui a fait l'objet de plusieurs études qui ont montré l'existence de peptides antimicrobiens « AMPs » (Antimicrobial peptide). Ces peptides sont capables d'attaquer et de détruire la paroi bactérienne.

Ainsi, plusieurs peptidomimétiques de synthèse ont pu être développés, comme celui indiqué sur la **figure 8** qui possède une très forte activité antimicrobienne ⁽²³⁾.

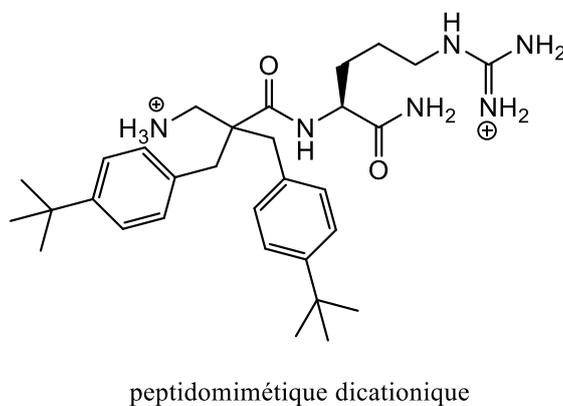


Figure 8 : Peptidomimétique antimicrobien.

4. Peptidomimétiques commerciaux

Le développement et la découverte des peptidomimétiques dans le traitement de nombreuses maladies ont permis à ces molécules de passer au stade clinique. Ainsi, certains peptidomimétiques sont actuellement commercialisés comme l'illustrent les exemples ci-dessous dans le **tableau 1**.

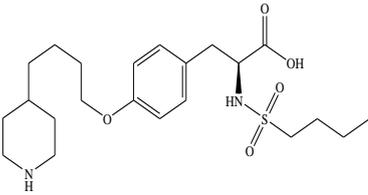
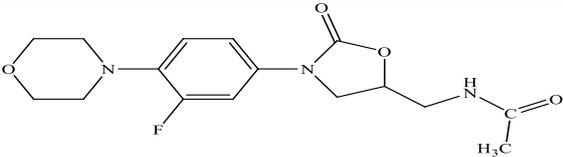
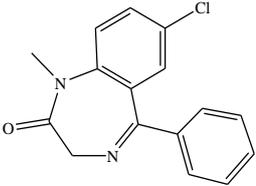
Nom générique	Formule chimique	Utilisation
Tirofiban (VIDAL) ⁽²⁴⁾		Antiplaquettaire
Linézolid (SANDOZ) ⁽²⁵⁾		Antibiotique
Diazépam (ROCHE) ⁽²⁶⁾		Anxiolytique

Tableau 1 : Exemples de médicaments

IV. Synthèse des peptidomimétiques

Dans la littérature, il existe plusieurs stratégies de synthèse des peptidomimétiques de différentes tailles et structures. Ils sont obtenus généralement avec de bons rendements et avec une bonne stéréosélectivité ⁽²⁷⁾ selon les méthodes suivantes :

- ✓ Modification du squelette des amino acides.
- ✓ Introduction d'une fonction amino alcool.
- ✓ Introduction d'une fonction cétone.

- ✓ Synthèse de petits peptides à faible poids moléculaire.
- ✓ Restriction conformationnelle de la chaîne peptidique.

L'étape clé dans la synthèse des peptidomimétiques comme dans la synthèse des peptides, reste le couplage peptidique qui peut être effectué selon deux méthodes :

- en solution
- sur support solide.

1. Synthèse en solution

La synthèse des peptides en solution repose sur le contact des acides aminés avec un agent de couplage comme le dicyclohexyl carbodiimide ou le N-(3-diméthylamino-propyl)-N-éthyl carbodiimid en présence d'un solvant, généralement, le dichlorométhane⁽²⁸⁾.

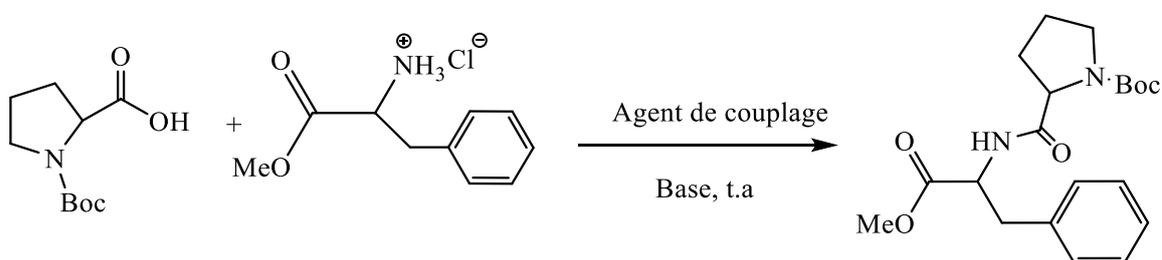


Schéma 2 : Couplage peptidique en solution

2. Synthèse sur support solide

Le principe de la synthèse sur support solide repose sur l'immobilisation d'un substrat sur le support grâce à une fonction d'ancrage. Ce substrat supporté réagit ensuite avec un réactif en solution. A la fin de la réaction, les peptides ne sont pas assemblés en solution mais sur un support insoluble. Le support utilisé est généralement une résine polymère (le plus souvent du polystyrène réticulé avec 1% de divinylbenzène)⁽²⁹⁾.

Cette méthode comprend différentes étapes : ancrage de l'acide aminé sur le support solide, protection, couplage, déprotection et enfin récupération du support solide.

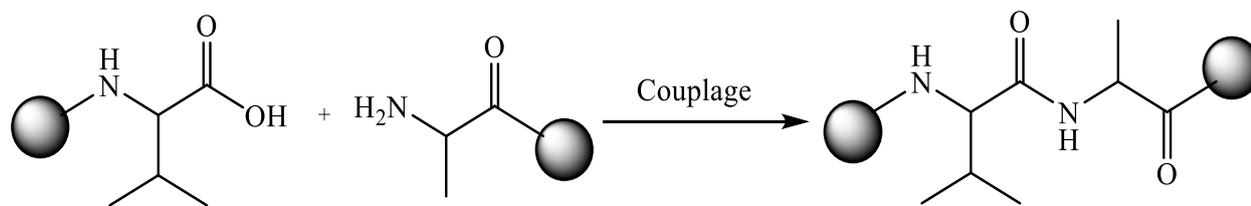
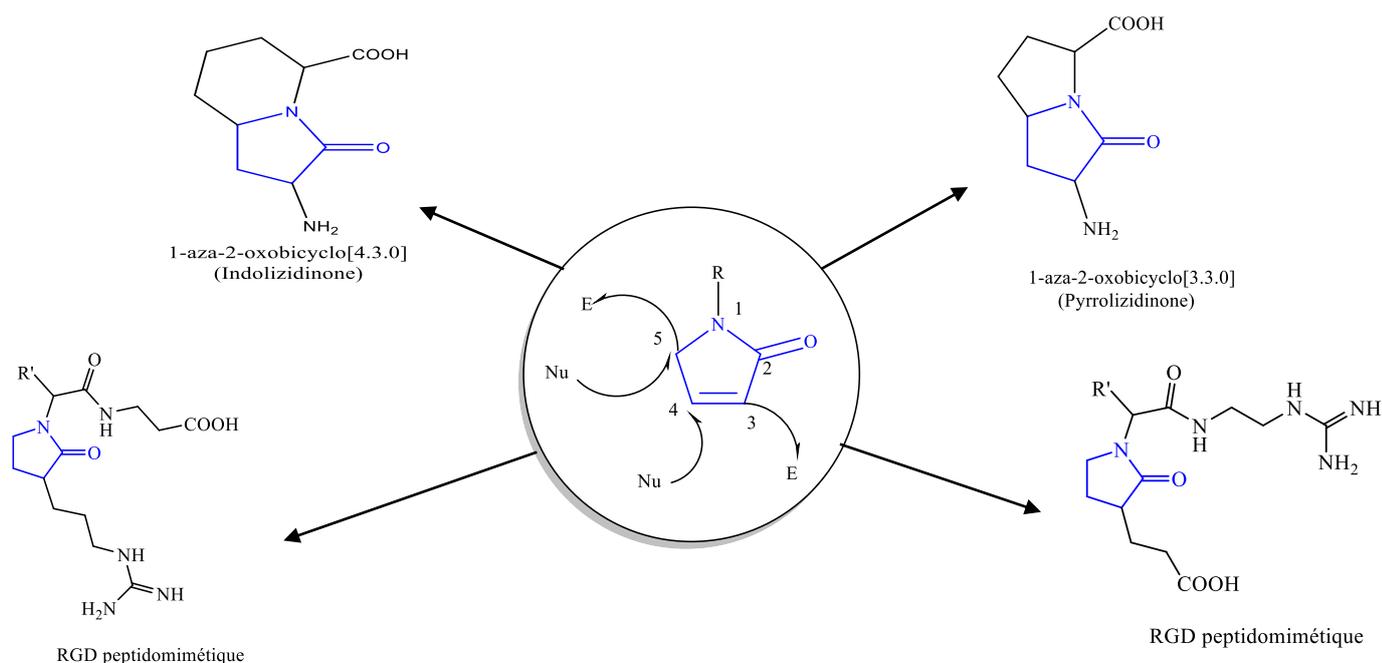


Schéma 3 : Couplage peptidique sur support solide.

V. Objectif du travail

Dans notre travail, la synthèse de peptidomimétiques s'est traduite par une tentative d'incorporation d'un hétérocycle à cinq chaînons sur une chaîne peptidique. L'hétérocycle que nous avons choisi est une γ -lactame α, β -insaturé qui offre plusieurs possibilités de fonctionnalisation car elle possède plusieurs sites réactionnels, aussi bien vis-à-vis des nucléophiles que des électrophiles: position 3, 4 et 5 (Schéma 4).

Schéma 4 : γ -lactames α, β -insaturés

CHAPITRE II

Résultats et discussion

I. Introduction

Dans le but de concevoir des structures d'intérêt biologique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques peptidomimétiques avec une certaine rigidité de structure, imposée par la présence d'un hétérocycle γ -lactame- α , β -insaturé. Ce dernier est préparé par une réaction de condensation entre une fonction amine primaire et un réactif spécifique : le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane ⁽³⁰⁾.

Afin de réaliser notre travail et arriver à des dérivés peptidomimétiques, nous avons choisi comme fonction amine primaire, la fonction amine d'un acide α -aminé sous la forme de chlorhydrate d'ester de méthyle. Trois esters d'acides α -aminés ont été utilisés dans ce travail : les esters de la **L-phénylalanine**, de la **L-valine** et de la **L-leucine**.

Les γ -lactames obtenus possèdent une fonction ester méthylique qui est hydrolysée sélectivement, en milieu basique, pour libérer la fonction acide carboxylique. Cette fonction acide carboxylique représente un centre réactif intéressant qui pourrait être utilisé dans des couplages avec (**schéma 5**) :

- Des peptides ou des acides aminés naturels ou synthétiques
- Des amines aliphatiques ou aromatiques
- Des produits naturels.

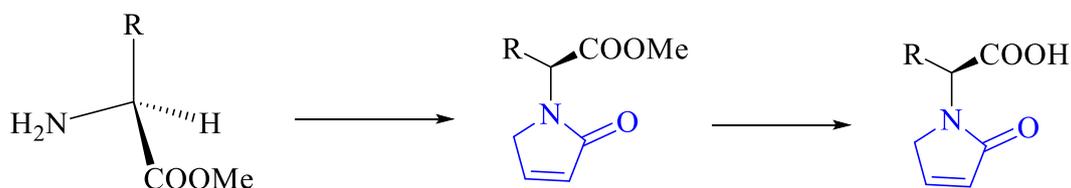


Schéma 5 : Plan du travail

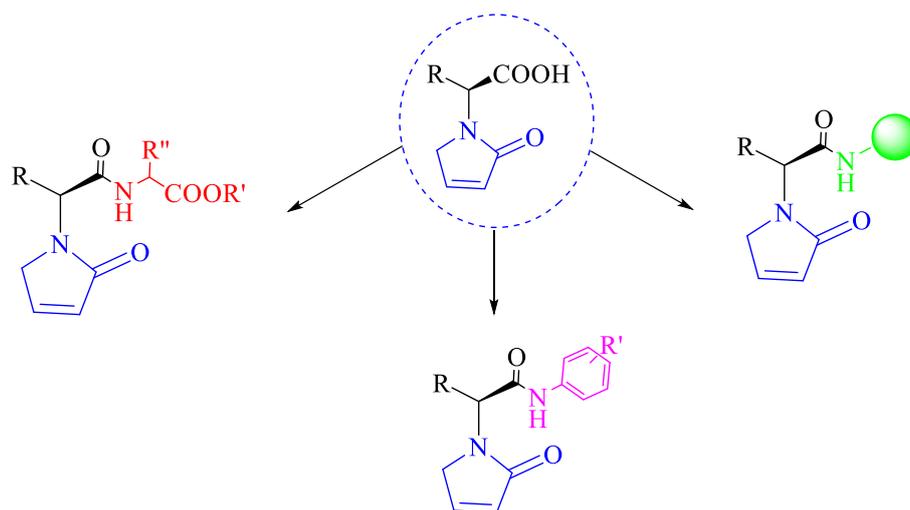


Schéma 5 : Suite plan du travail

Dans ce chapitre nous décrirons dans une première partie l'étape de formation de l'hétérocycle γ -lactame- α , β -insaturé avec les trois acides aminés choisis pour ce travail.

Dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats et l'interprétation des spectres IR et RMN des produits obtenus. Ces spectres proviennent de travaux antérieurs, puisque nous n'avons pas eu la possibilité de réaliser toutes les étapes.

Enfin, une partie expérimentale écourtée, sera brièvement décrite

II. Synthèse des γ -lactames- α , β -insaturés

Les γ -lactames insaturés représentent des intermédiaires très intéressants en synthèse organique puisqu'ils offrent plusieurs possibilités de fonctionnalisation (**schéma 6**)⁽³¹⁾.

1- Réactivité des γ -lactames- α , β -insaturés

a) Position C_3 avec un électrophile :

D'après la littérature, le γ -lactame- α , β -insaturé en présence d'une base forte (LDA) se transforme en un diénolate, ce dernier peut être substitué en position α ou en position γ de l'amide (**Schéma 6a**).

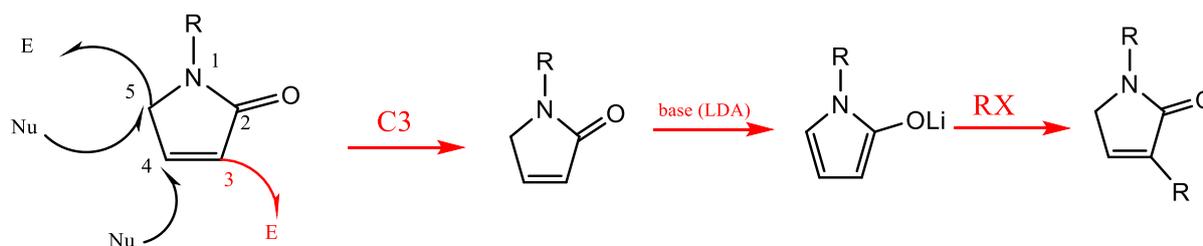


Schéma 6a: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C3.

b) Position C4 avec un nucléophile :

Les amides α , β -insaturés sont moins réactifs que les composés carbonylés, cependant leur réactivité peut être améliorée en présence d'un groupement électro-attracteur R_1 sur la position α de l'azote (schéma 6b).

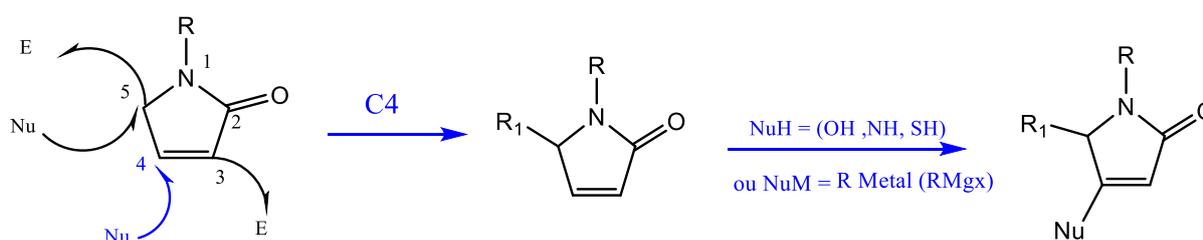


Schéma 6b: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C4.

c) Position C5 avec un électrophile ou un nucléophile :

La position γ d'un amide α , β -insaturés peut être activée en un diénolate pour une substitution avec un électrophile, ce qui donne lieu à des réactions d'aldolisation, d'alkylation ou d'addition de Michael ⁽³²⁾.

Cette position peut être attaquée par un nucléophile dans un milieu acide. Dans ces conditions le γ -lactame- α , β -insaturé se transforme en un énamide générant un intermédiaire N-acyliminium ⁽³³⁾ (schéma 6c).

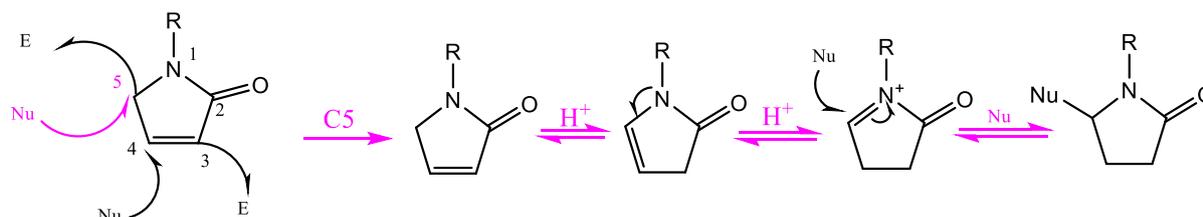


Schéma 6c: Réactivité des γ -lactames insaturés en position C5.

Par ailleurs, toutes ces réactivités confèrent aux γ -lactames- α , β -insaturés une importance non négligeable. Ils sont considérés comme précurseurs de nombreux produits d'intérêt biologique. En effet, on retrouve le motif γ -lactame (aza-hétérocycle) dans plusieurs substances naturelles et particulièrement les Alcaloïdes (**Figure 9**)⁽³⁴⁾.

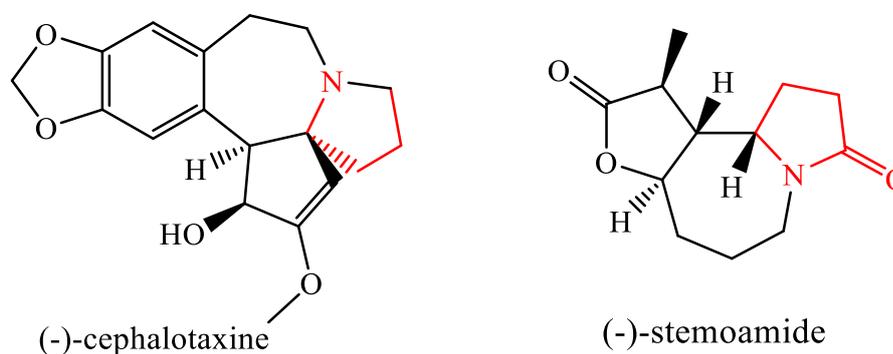


Figure 9 : Aza-hétérocycles, produits naturels.

2- Préparation des γ -lactames- α , β -insaturés

D'après la bibliographie, il existe plusieurs méthodes de synthèse des γ -lactames- α , β -insaturés, appelés aussi 3-pyrrolin-2-ones. Ces hétérocycles peuvent être obtenus par :

- Réactions d'**Oxydation** du pyrrole⁽³⁵⁾.
- Réactions de **Cyclisation** (surtout pour l'obtention des dérivés substitués)⁽³⁶⁾.
- Réactions d'**Élimination**⁽³⁷⁾.
- A partir des **dérivés diazoïques**⁽³⁸⁾.
- Réactions de **Condensation** avec le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane⁽³⁹⁾.

Cette dernière méthode est celle qui a retenu notre attention. Les γ -lactames- α , β -insaturés sont facilement obtenus par une réaction de condensation entre le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane et une amine primaire en milieu acide (**schéma 7**).

Dans ce travail, nous avons choisi comme amines primaires, des acides α -aminés de série L (naturels), pour réaliser cette condensation et arriver à des précurseurs susceptible d'être utilisés en synthèse peptidomimétique.

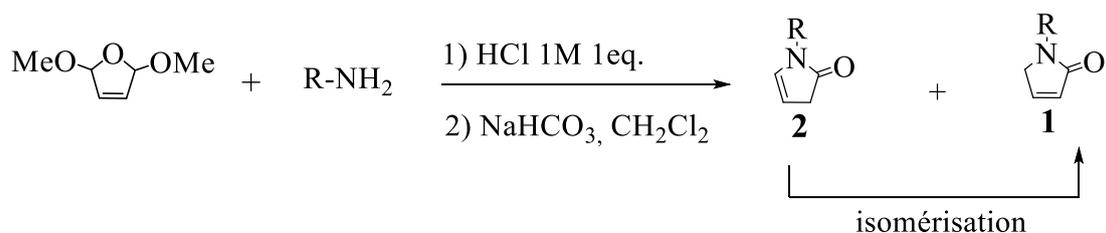


Schéma 7 : Préparation d'un γ -lactame α, β -insaturé.

Pour expliquer la formation des γ -lactames α, β -insaturés, préparés selon la réaction décrite ci-dessus, nous proposons le mécanisme suivant (**schéma 8**), qui tient compte de données expérimentales décrites récemment ⁽⁴⁰⁾.

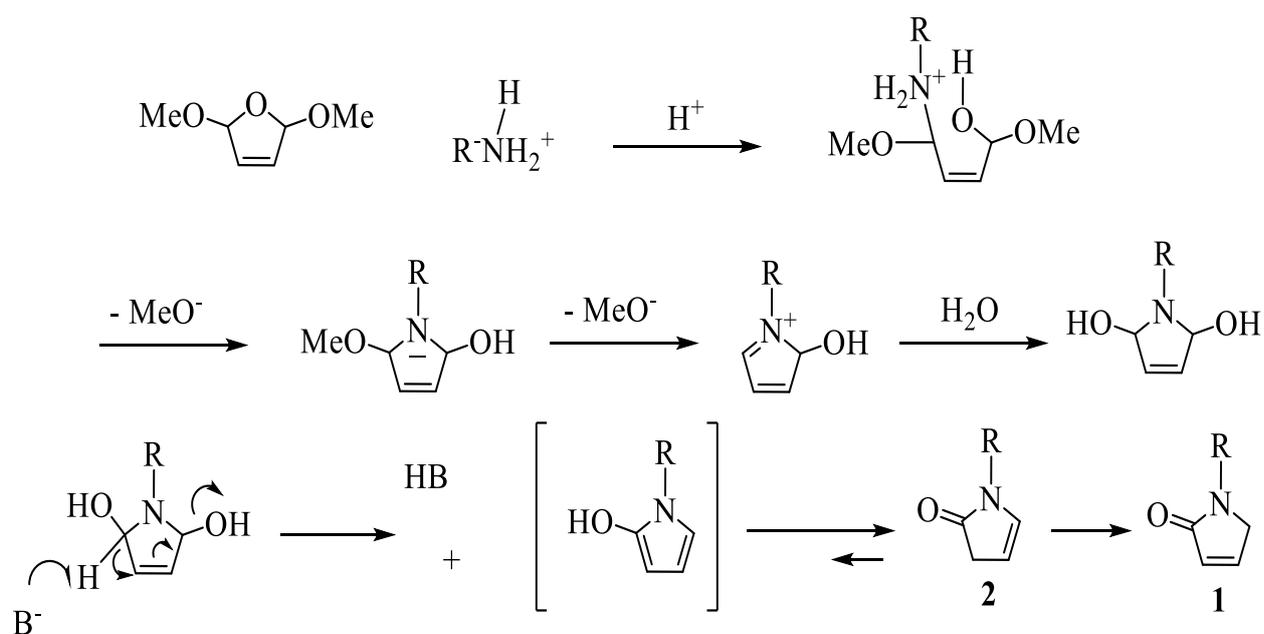


Schéma 8 : Mécanisme de la condensation.

3. Condensations effectuées

Pour notre part, les γ -lactames α, β -insaturés obtenus ont été préparés par une réaction de condensation entre les chlorhydrates des ester méthyliques des acides aminés et le diméthoxydihydrofurane en présence de HCl, en utilisant l'eau comme solvant et à température ambiante.

a. Condensation avec l'ester de la L-valine :

La première condensation a été réalisée entre le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-valine et le diméthoxydihydrofurane en présence d'acide chlorhydrique. Un produit huileux de couleur rouge-marron est obtenu avec **un rendement de 83 %**.

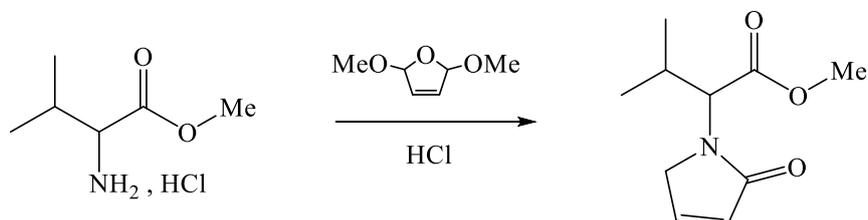


Schéma 9 : Réaction avec l'ester de L-valine

b. Avec l'ester de la L-leucine :

Le même protocole a été suivi en utilisant le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-leucine avec le diméthoxydihydrofurane en présence d'acide chlorhydrique. Une huile rouge-marron a été obtenue avec **un rendement de 80%**.

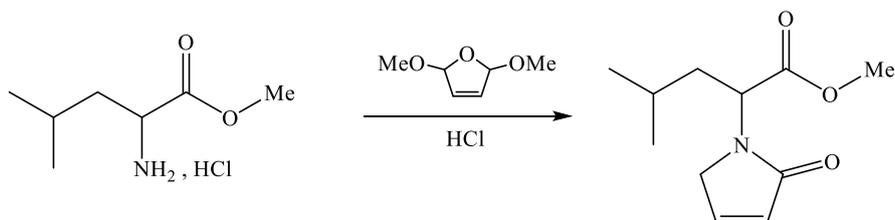


Schéma 10 : Réaction avec l'ester de la L-leucine

c. Avec l'ester de la L-phénylalanine :

La troisième condensation a été réalisée entre le chlorhydrate de l'ester de la L-phénylalanine comme acide aminé et le diméthoxydihydrofurane en présence d'acide chlorhydrique. Le produit huileux rouge-marron est obtenu avec un **rendement de 69%**.

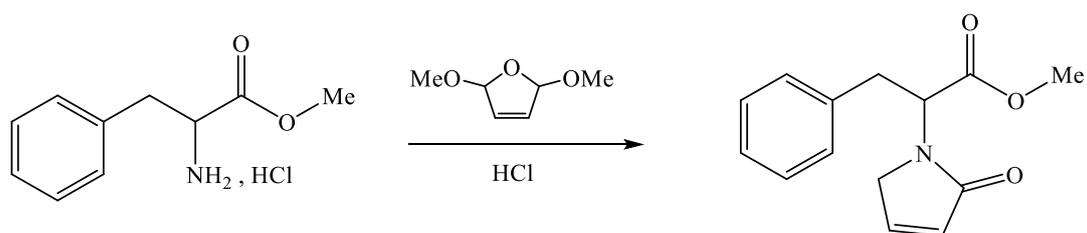


Schéma 11: Réaction de l'ester de la L-phénylalanine

Les trois réactions de condensation ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant l'acétate d'éthyle et l'hexane (7/3) comme éluant, le temps de la réaction varie entre 20 et 24 heures. Pour récupérer le produit de la réaction nous avons effectué un lavage avec une solution de bicarbonate de sodium. Le produit de la réaction a été isolé après extraction avec le dichlorométhane et évaporation du solvant sous vide.

Les produits obtenus par cette méthode sont suffisamment propres ce qui n'a pas demandé une étape de purification. Le tableau suivant montre un récapitulatif des résultats obtenus pour chaque produit de condensation.

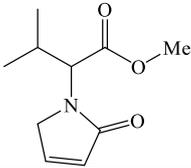
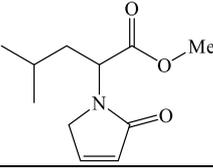
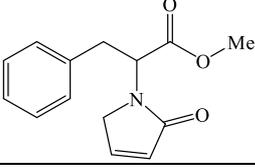
γ -lactames- α,β -insaturés	Rdt (%)	Aspect	Rf (Acétate d'éthyle/Hexane)
	83	Huile rouge -marron	0,8
	80	Huile rouge -marron	0,8
	69	Huile rouge -marron	0,7

Tableau 2 : Résultats de la réaction de condensation.

III. Analyse spectrale et interprétation des spectres

Vue l'impossibilité de réaliser l'analyse spectrale des produits obtenus (à cause de la fermeture des laboratoires pour cause de pandémie), **nous n'avons pas pu poursuivre les autres étapes de synthèses proposé dans le schéma réactionnel au début de ce travail.**

Nous nous limiterons à exposer, dans notre mémoire, une étude descriptive de quelques spectres IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C de ces mêmes produits de synthèse obtenus dans des travaux antérieures. Le même mode opératoire a été appliqué.

1. Analyse Infra rouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Agilent technologies dans le laboratoire de Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses (COSNA). Les composés ont été préparés sous forme de pastilles de KBr.

Les fréquences d'absorption sont données en nombre d'ondes (4000-400) cm^{-1} .

a) γ -lactame de la L-valine :

Les bandes caractéristiques observées sur le spectre IR du γ -lactame obtenu de la L-valine sont regroupées sur le tableau suivant :

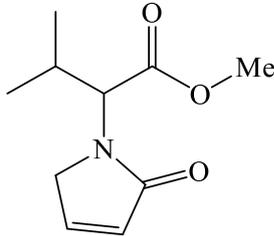
Structure	Bandes caractéristiques de valence	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité
	C-H (C-H ; CH_3)	2964	Moyenne
	C-H (CH_2)	2870	Faible
	C=O (ester)	1740	Forte
	C=O (amide) conjugué	1681	Forte
	C-N (amide)	1438	Moyenne
	C-O (ester)	1243	Moyenne
	C-CO-O	1199	Moyenne
	C-N-CO	1175	Moyenne
	C-N	803	Moyenne

Tableau 3 : IR γ -lactame de la L-valine.

Les valeurs données sur le **tableau 3**, qui correspond aux bandes de vibrations d'élongation, montrent la présence de la fonction ester, qui est déjà présente sur le produit de départ, en plus de l'apparition de la fonction amide conjuguée du cycle γ -lactame. Le spectre de cette molécule montre bien la formation du produit, ce qui reste à confirmer avec l'analyse RMN.

b) γ -lactame de la L-leucine :

Le spectre du γ -lactame de la L-leucine montre les bandes caractéristiques suivantes :

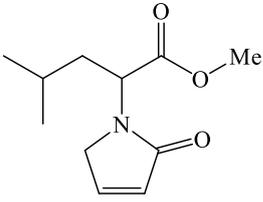
Structure	Bandes caractéristiques de valence	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité
	C-H (C-H ; CH_3)	2956	Moyenne
	C-H (CH_2)	2870	Faible
	C=O (ester)	1741	Forte
	C=O (amide) conjugué	1687	Forte
	C-N (amide)	1441	Moyenne
	C-O (ester)	1242	Moyenne
	C-CO-O	1200	Moyenne
	C-N	802	Moyenne

Tableau 4 : IR γ -lactame de la L-leucine.

On remarque, d'après les valeurs données sur le **tableau 4** que le spectre du γ -lactame de la L-leucine est semblable à celui du γ -lactame de la L-valine. Ces résultats sont satisfaisants car les deux molécules possèdent les mêmes fonctions caractéristiques.

c) γ -lactame de la L-phénylalanine :

Pour le γ -lactame de la L-phénylalanine, nous avons observé les bandes regroupées dans le tableau suivant :

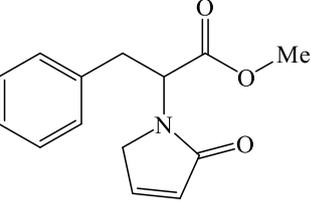
Structure	Bandes caractéristiques de valence	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité
	C-H aromatiques	3030	Faible
	C-H (C-H, CH_2 , CH_3)	2952	Moyenne
	C=O (ester)	1741	Forte
	C=O (amide) conjugué	1688	Forte
	C=C aromatique	1662	Faible
	C-N (amide)	1441	Moyenne
	C-O (ester)	1242	Moyenne
	C-CO-O	1207	Moyenne
	C-N-CO	1171	Faible
	C-N	803	Faible
	C-H aromatique de déformation angulaire hors du plan	750 et 700 (benzène monosubstitué)	Moyennes

Tableau 5 : IR γ -lactame de la L-phénylalanine.

L'analyse IR du γ -lactame de la L-phénylalanine montre bien l'apparition de la bande caractéristique de la fonction amide ainsi que la présence de la fonction ester (comme les 2 spectres précédents). Le spectre IR de ce produit comporte, cependant, des bandes supplémentaires dues à la présence du noyau aromatique monosubstitué.

2. Analyse de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance 300 (300 MHz), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres RMN du ^{13}C ont été enregistrés sur le même appareil Bruker Avance 300 (75 MHz) et les déplacements sont donnés en ppm.

Pour cette analyse nous avons les spectres de deux dérivés, qui sont le γ -lactame de la L-valine et de la L-phénylalanine, en ce qui concerne le dérivé de la L-leucine, l'analyse RMN n'est pas encore réalisée.

a) γ -lactame de la L-valine :

Le spectre RMN ^1H du γ -lactame de la L-valine obtenu dans le CDCl_3 montre les signaux suivants :

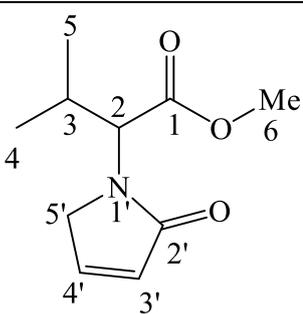
RMN ^1H			
			
Signal	δ (ppm)	multiplicité	Nombre de proton
H3'	7,14	dt	1
H4'	6,15	dt	1
H2	4,56	d	1
H5'	4,33 et 3,99	dt et dt	2
H6	3,68	s	3
H3	2,2	m	1
H4	0,97	d	3
H5	0,97	d	3

Tableau 6: RMN ^1H du γ -lactame de la L-valine.

Le spectre RMN ^{13}C du γ -lactame de la L-valine dans le CDCl_3 à 75MHz comporte les signaux donnés sur le tableau ci-dessous

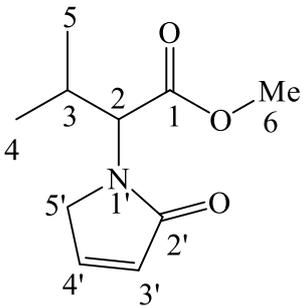
RMN ^{13}C										
										
δ (ppm)	171,8	171,6	144,1	126,9	59,4	51,9	50,2	29,3	19,3	19,3
signal	C2'	C1	C4'	C3'	C2	C6	C5'	C3	C4	C5

Tableau 7: RMN ^{13}C du γ -lactame de la L-valine.

b) γ -lactame de la L-phénylalanine :

Le spectre RMN ^1H du γ -lactame de la L-phénylalanine obtenu dans le CDCl_3 sur un appareil de 300 MHz montre les signaux regroupés dans le tableau suivant :

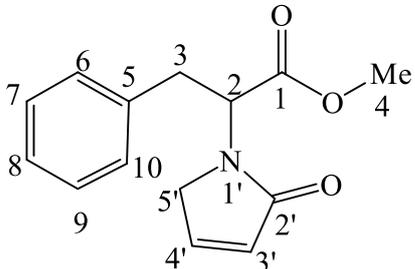
RMN ^1H			
			
Signal	δ (ppm)	multiplicité	Nombre de proton
H ar: 6, 7, 8, 9, 10	7,36-7,19	m	5
H3'	7,10	dt	1
H4'	6, 15	dt	1
H2	5,24	dd	1
H5'	4,20 ; 3,95	dt et dt	2
H4	3,76	S	3
H3	3,45 ; 3,13	dd	2

Tableau 8: RMN ^1H du γ -lactame de la L-phénylalanine.

Le spectre RMN ^{13}C du γ -lactame de la *L*-phénylalanine dans le CDCl_3 à 75MHz comporte les signaux donnés sur le tableau ci-dessous.

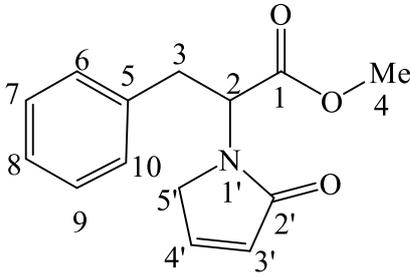
RMN ^{13}C									
									
$\delta(\text{ppm})$	171,7	171,5	143,9	136,3	128,7	128,6	127,2	127,1	54,4
signal	C2'	C1	C4'	C5	C7 et C9	C6 et C10	C3'	C8	C2
$\delta(\text{ppm})$	52,4	50,5	36,1						
signal	C4	C5'	C3						

Tableau 9: RMN ^{13}C du γ -lactame de la *L*-phénylalanine.

L'analyse RMN proton et carbone 13 a montré l'apparition de tous les protons et les carbones caractéristiques de l'hétérocycle insaturé pour les deux dérivés : la valine et la phénylalanine. La différence entre les deux spectres réside dans la nature de la chaîne latérale de l'acide aminé utilisé.

On peut confirmer avec ces résultats, la structure des produits obtenus avec une méthode simple, efficace et rapide dans des conditions opératoires douces. Les rendements décrits sont largement acceptables.

Dans notre travail nous avons pu réaliser l'étape clé qui représente la réaction de condensation des esters méthylique avec le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane pour arriver à des γ -lactames- α , β -insaturés, intermédiaires intéressants en synthèse organique. Les rendements de cette étape sont satisfaisants. Les molécules obtenues sont aussi des dérivés peptidomimétiques puisqu'ils comportent une modification dans la structure des acides α -aminés. L'hétérocycle γ -lactame- α , β -insaturé pourrait engendrer des isostères de peptide avec une structure rigide.

Chapitre III

Partie Expérimentale

I. Solvants et réactifs

Les solvants et réactifs sont tous des produits commerciaux qui ont été utilisés sans d'être purifier. Ils ont été fournis par le département de chimie et le laboratoire COSNA.

II. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été opérées sur des plaques en plastique recouvertes de gel de silice. La révélation des plaques a été réalisée à l'aide d'une lampe UV en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane comme éluant.

III. Spectrométrie Infrarouge (IR)

Les spectres IR obtenus ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Agilent technologie (Cary 600 FTIR) ; les composés ont été placés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en nombre d'ondes (4000-400) cm^{-1} .

IV. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

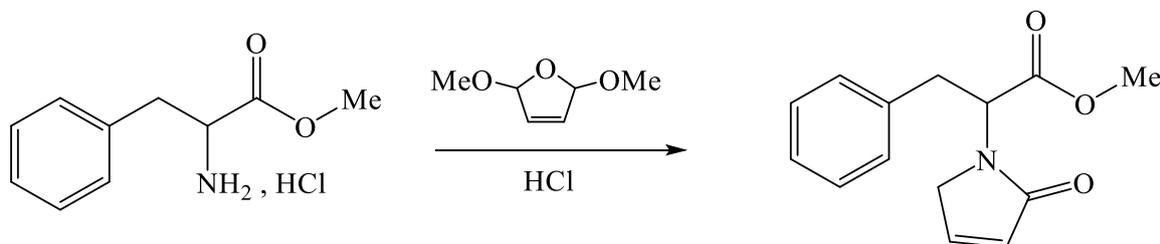
Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance **300 (300 MHz)** de l'Université de Paris Descartes, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en **ppm** par rapport au **TMS**. Les spectres RMN du ^{13}C ont été enregistrés sur le même appareil Bruker Avance **300 (75 MHz)** et les déplacements sont donnés en **ppm**. Pour les deux analyses proton (^1H) et carbone 13 (^{13}C) le solvant est le chloroforme deutéré **CDCl_3** . La multiplicité des signaux est donnée en utilisant les abréviations suivante : **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplets), **q** (quadruplet), **m** (multiplet), **dd** (doublet de doublet), **dt** (doublet de triplet).

V. Mode opératoire

1. Réaction de condensation

a) condensation de l'ester de L-phénylalanine :

▪ Schéma réactionnel :



Formule brute : C₁₄ H₁₅NO₃

Aspect : huile rouge-marron

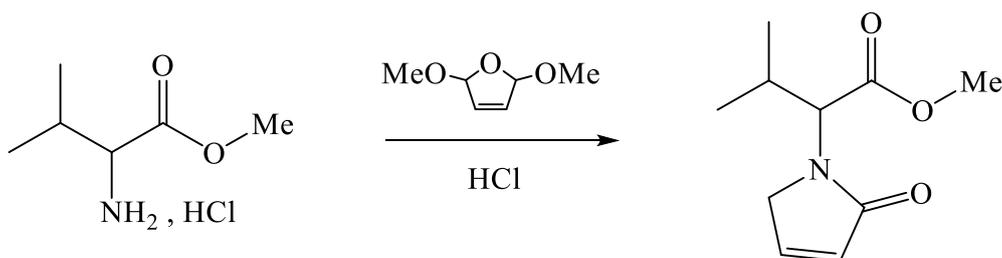
Masse molaire : 245,16 g/mol

Rdt : 69 %

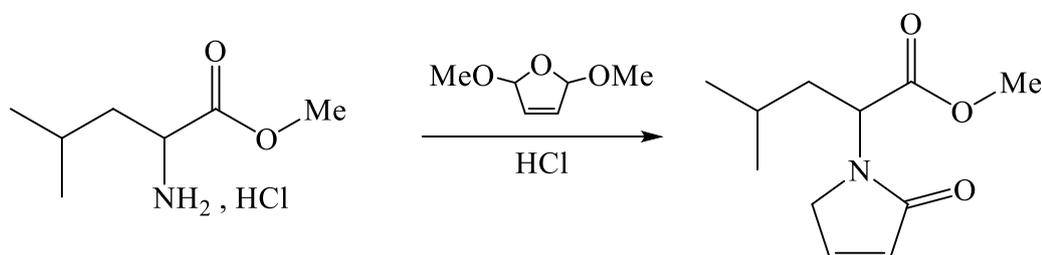
Rf : 0,7 (AcOEt/Hexane : 7/3)

▪ Protocole :

Dans un ballon on dissout l'ester de L-phénylalanine (1,064 g ; 0,005 mol) dans un volume d'eau distillée (20 mL), avec HCl (1M ; 1,5 mL). Puis le 2,5 -diméthoxy-2,5-dihydrofuran (0,72 mL) est ajouté sous agitation pendant 24h à température ambiante. Après le NaHCO₃ est additionné à 0°C dans un bain d'eau glacée sous agitation jusqu'à pH basique. Le mélange est extrait 3 fois au dichlorométhane (DCM), la phase organique récupérée est séchée sur MgSO₄ ensuite évaporée, à la fin une huile rouge marron est obtenue.

b) Condensation de l'ester de L-valine :▪ Schéma réactionnel :**Formule brute :** C₁₀ H₁₅NO₃**Aspect :** huile rouge-marron**Masse molaire :** 197,11g/mol**Rdt :** 83%**Rf :** 0,8 (AcOEt/Hexane : 7/3)▪ Protocole :

On a utilisé le même protocole décrit précédemment, 1,5 g de l'ester de L-valine (0,00895mol) sont placées dans 30 mL d'eau distillée contenant 1,8 mL de HCl. Par la suite 1,2 mL de 2,5 – diméthoxy-2,5-dihydrofurane sont ajoutés. Une huile rouge-marron est obtenue.

c) Condensation de l'ester de L-leucine :▪ Schéma réactionnel :**Formule brute :** C₁₁ H₁₇NO₃**Aspect :** huile rouge-marron**Masse molaire :** 211,12 g/mol**Rdt :** 80%**Rf :** 0,8 (AcOEt/Hexane : 7/3)

▪ Protocole :

En utilisant le même protocole décrit précédemment, 1,5 g de l'ester de L-leucine (0,00825 mol) sont dissouts dans 30 mL d'eau distillée avec 1 mL de HCl. 1,2 mL de 2,5 –diméthoxy-2,5-dihydrofurane sont ajoutés. Le produit obtenu est une huile de couleur rouge marron.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les ligands naturels représentent un très grand nombre de cibles macromoléculaires. Ils sont généralement de nature peptidique, et sont connus pour leurs actions biologiques. Cependant, leur développement en tant que médicaments est très limité.

Le concept de peptidomimétiques, « copie » non peptidique de composés biologiquement actifs, consiste à remplacer la structure peptidique par un analogue de fonction, le plus souvent un hétérocycle polyfonctionnel. Les molécules cycliques sont généralement utilisées dans ce domaine puisqu'elles imposent une rigidité recherchée.

Le sujet de ce mémoire a été orienté vers la synthèse de γ -lactames- α , β -insaturés qui ont été préparés à partir d'acides aminés comme produit de départ. Les γ -lactames α , β -insaturés offrent des possibilités variées de fonctionnalisation et constituent d'intéressants intermédiaires avec diverses applications en synthèse totale de substances naturelles d'intérêt thérapeutique.

L'étape clé dans notre travail, consiste à préparer les γ -lactames- α , β -insaturés à partir de trois acides aminés différents. Les produits ont été obtenus avec des rendements satisfaisants et analysés par IR et RMN ^1H et RMN ^{13}C . Etant donné les conditions particulières que nous traversons, les spectres RMN proviennent de travaux antérieurs. Le but étant d'apprendre à interpréter des spectres et présenter des résultats qui permettent de valider les protocoles utilisés.

A partir des γ -lactames- α , β -insaturés préparés, on peut envisager différentes perspectives :

- Déprotection de la fonction ester méthylique ce qui permettra de poursuivre par différents couplage peptidiques sur la fonction acide.
- L'hétérocycle γ -lactame- α , β -insaturé possède plusieurs sites réactifs qui peuvent réagir aussi bien avec des électrophiles qu'avec des nucléophiles qui peuvent apporter beaucoup au niveau de l'activité biologique.

Référence bibliographique

- (1) L. Pollaro, C. Heinis. Strategies to prolong the plasma residence time of peptide drugs. *Med. Chem. Comm.* **2010**, *1*, 319.
- (2) I. Shin, K. Park. Solution-phase synthesis of aminoxy peptoids in the C to N and N to C directions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 869.
- (3) B. Severino, F. Fiorino, A. Esposito, F. Frecentese, F. De Angelis, E. Perissuti, G. Caliendo, V. Santagada. Efficient microwave-assisted synthesis of 4-amino-2-benzazepin-3-ones as conformationally restricted dipeptide mimetics. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 206.
- (4) (a)- M. Haack, A. G. Beck-Sickinger. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *278*, 243.
(b)- A. Jennecka, R. Kruszynski. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 471.
(c) – S. Seissmann, D. Imhof. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2823.
- (5) M. Serra, S. M. Tambini, M. Di Giacomo, E. G. Peviani, L. Belvisi, L. Colombo. Synthesis of easy-to-functionalize azabicycloalkane scaffolds as dipeptide turn mimics en route to cRGD-based bioconjugates. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7557.
- (6) H. R. Reese, C. C. Shanahan, C. Proulx, S. Menegatti. Peptidescience : A rule model for new generation of peptidomimetics. *Acta Biomaterialia.* **2019**, *10*, 1742.
- (7) D.C. Horwell, W. Howson, D. Naylor, H. M. G. Willems. The design of polar b-turn dipeptide mimetics. *Bio. Org. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1445.
- (8) S. E. Addicks, R. Mazitschek, A. Giannis. *Chem. Bio Chem.* **2002**, *3*, 1078.
- (9) L. Prescott, J. Harley, D. Klein. *Microbiologie. De boeck (Ed). Bruxelles.* **2003**, 1135.
- (10) V. Bernades-Genisson, J. Bernadou, I. Berque-Bestel, J.D. Brion, J. Couquelet, M. Cussac, M. Debaert, O. Duval, S. Giorgi-Renault, J. Huet, R. Lacroix, J. Laronze, J.Y. Laronze, G. Le Baut, P. Loiseau, A. Nuhrich, M. Plat, J. Poisson, S. Robert- Piessard, C. Tournaire-Arellano, P. Uriac,. *Traité de chimie thérapeutique - Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers Lavoisier. M.Varache-Lembege. (Eds).* **2003**.
- (11) P. Preet. Peptides: a new therapeutic approach. *Int J Curr Pharm Res.* *10*, 29–34.
- (12) K. Fosgerau ; T. Hoffmann. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov. Today*, **2015**, *20*, 122–128.

- (13) E. D. Chenot. Développement de nouvelles sondes photoactivables pour la caractérisation des cibles cellulaires du glutathion. *PhD Thesis Université Paul Verlaine-Metz*. **2008**.
- (14) M.S. Goligorsky, E. Noiri, H. Kessler, V. Romanov. Therapeutic potential of RGD peptides in acute renal injury. *Kidney International*. **1997**, *51*, 1487–1492.
- (15) S. Auzeloux; D. Durand; D. Gruffat; D. Bauchart; I. Ortigues-Marty. *Animal*. **2008**, *2*, 738.
- (16) H. R. Reese, C. C. Shanahan, C. Proulx, S. Menegatti. Peptide Science: A rule model for new generation of peptidomimetics. *Acta Biomaterialia*. **2019**, *10*, 1742.
- (17) J. L. lawand; M. K. Dunn. *Bioorg. Med. Chem*. **2018**, *26*, 2700 - 2707.
- (18) V. M. Ahrens. K. Bellnamsickertand; A. G. Beck-Sichi. *Futur. Med.Chem*. **2012**, *4*, 1567-1586
- (19) R. Ma ; S. W. Wong ; L. Ge ; C. Shaw ; S.W. I. Siu ; H. F. Kwok. *Molecular Therapy : Oncolytics*.**2019**.*12*.
- (20) A. Grauer ; B. Koenig. *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 5099.
- (21) A. B. Mark . *Life Sciences*, **2006**, *78*, 2343.
- (22) S. Pham, Développement de peptidomimétiques antimicrobiens et leurs perspectives dans l'industrie pharmaceutique. *PhD Thesis. Université de Lorraine*. **2017**.
- (23) T. Alst ; M. Havelkova ; M. B. Strom. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 595
- (24) J. Cook, B. Bednar, J. Lynch, R. Gould, M. Egbertson, W. Halczenko, M. Duggan, G. Hartman. M. Lo, G. Murphy. *Tirofiban (Aggrastat®)*. *Cardiovascular Drug Reviews* **2006**, *17*, 199–224.
- (25) M. Hirano, L. Palenzuela, N.M. Hahn, R.P. Nelson, J.N. Arno, C. Schobert, R. Bethel, L. A. Ostrowski, M. R. Sharma, P.P. Datta, Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis, *Clinical Infectious Diseases*. **2005**, *40*, e113–e116.
- (26) A. Kasian, T. Kolomin, L. Andreeva, E. Bondarenko, N. Myasoedov, P. Slominsky, M. Shadrina. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats. *Behavioural Neurology*. **2017**, 1–6.

- (27) A. Guarna, A. Trabocchi. *Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry*. **2014**, 308
- (28) M. Delgado, K. D. Janda. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1031.
- (29) L. A. Carpino, D. Sadar-Aalae, H. G. Chao, R. H. DeSelms. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9651.
- (30) I. Baussanne; A. Chiaroni; H. P. Husson; C. Riche; J. Royer. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3931–3934.
- (31) I. Baussanne ; B. Dudot ; J. Perard-Viret ; L. Planas ; J. Royer. *Arkivoc* **2006**, 57–66.
- (32) M. Toffano; B. Dudot ; A. Zaparucha ; J. Royer ; M. Sevrin ; P. George; A. Chiaroni. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3365–3370.
- (33) (a) P. Wu; T. E. Nielsen. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 7811–7856. (b) W. N. Speckamp; M. J. Moolenaar. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 3817–3856.
- (34) (a) L. Planas; J. Pérard-Viret; J. Royer. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3087–3092. (b) M. Yoritake; Y. Takahashi; H. Tajima; C. Ogihara; T. Yokoyama; Y. Soda; T. Oishi; T. Sato; N. Chida. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 18386–18391. (c) I. Bosque; J. C. Gonzalez-Gomez; M. I. Loza.; J. Brea. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3982–3991. (d) N. Toyooka; D. Zhou; H. Nemoto. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4575–4577.
- (35) V. Bocchi ; L. Chierici ; G. P. Gardini ; R. Mondelli. *Tetrahedron*. **1970**, 26, 4073–4082.
- (36) X. Del Corte ; E. M. D. Marigorta; F. Palacios; J. Vicario. *Molecules*. **2019**, 24, 2951.
- (37) C. Curti ; B. Ranieri; L. Battistini; G. V. Rassa; Zambrano; G. Pelosi; G. Casiraghi; F. Zanardi. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2011–2022.
- (38) D. Zhukovsky ; D. Darin ; G. Kantin ; M. Krasavin. *European J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2397–2400.
- (39) (a) N. Saygili; A. Altunbas ; A. Yesilada. *Turkish J. Chem.* **2006**, 30, 125–130.
(b) J. C. F. Alves. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 855–859.
- (40) F. Souquet ; W. Drici ; S. Abi Faissal ; I. Lazouni ; S. Thueillon ; J. Perart-Viret. *Synthesis*. **2020**, 52, A-I.

Résumé :

Le sujet de ce mémoire porte sur la synthèse de quelques précurseurs de peptidomimétiques à partir des aminoacides comme produits de départ.

La méthode consiste à appliquer une réaction de condensation pour accéder, selon des conditions douces, à des dérivés rigides de type γ -lactames α , β -insaturés.

Une série de produits a été obtenu en utilisant des esters d'acides aminés avec un réactif spécifique, le 2,5-diméthoxydihydrofurane. Les rendements de la réaction sont bons.

Mots clés : peptidomimétiques, γ -lactames, amino-acides, isostères.

Abstract :

The subject of this thesis relates to the synthesis of some precursors of peptidomimetics from amino acids as starting materials.

The method consists in applying condensation reaction to access, under mild conditions, rigid α , β -unsaturated γ -lactams derivatives.

A series of products was obtained using amino acid esters with a specific reagent, 2, 5-dimethoxydihydrofuran. The yields of the reaction are good.

Key words: peptidomimetics, γ -lactams, amino-acids, isosters.

ملخص :

يتعلق موضوع هذه الرسالة بتوليف بعض السلانف من الأحماض الأمينية كمواد البدء. تتكون هذه الطريقة من تطبيق تفاعلات، في ظل ظروف معتدلة. تم الحصول على سلسلة من المنتجات باستخدام استرات الأحماض الأمينية مع كاشف معين، ديمتوكسيديدروفيوران.

الكلمات المفتاحية: بيتدوميميتيك احاض امينية ايزوستر.