



N° d'ordre 22/2016

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : NAIMA AGOURAM

Spécialité : Chimie des molécules bioactives

Sujet de la thèse : Synthèse et caractérisation de nouveaux peptidomimétiques à base de la sérine.

Thèse présentée et soutenue le samedi 16 Juillet à 10 h devant le jury composé de

| Nom Prénom | Titre | Etablissement | |
|-----------------------|---------|---|---------------------|
| KANDRI RODI Youssef | PES | Faculté des Sciences et Techniques de Fès | Président |
| KHOULI Mostafa | PES | Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal | Rapporteur |
| EL GHAYOURY Abdelkrim | MCF-HDR | Université Angers de France | Rapporteur |
| MISBAHI Khalid | PES | Faculté des Sciences et Techniques de Fès | Rapporteur |
| CHAKROUNE Said | PES | Faculté des Sciences et Techniques de Fès | Examinateur |
| BEN TAMA Abdeslem | PES | Faculté des Sciences et Techniques de Fès | Directeurs de thèse |
| EL HADRAMI El Mestafa | PES | | |

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA)

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques - Fès



Résumé de la thèse

Les peptides naturels constituent une classe importante de médiateurs chimiques indispensables au fonctionnement de la plupart des processus vitaux. Ce qui limite le potentiel d'utilisation de peptides comme médicaments est leur faible biodisponibilité et leur dégradation enzymatique *in vivo*. Pour dépasser cette limite, le développement de nouvelles molécules mimant biologiquement les peptides est d'une grande importance pour le développement de nouvelles molécules biologiquement actives.

Ainsi le remplacement de la liaison amidique dans un peptide par un bioisostère hétérocyclique comme le cycle 1,2,3-triazolique peut être envisagé comme une solution efficace pour la synthèse de peptidomimétiques biologiquement pertinents. Les 1,2,3-triazoles peuvent présenter une activité biologique intéressante. En effet, ils se comportent comme des unités de liaisons rigides, qui peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides.

Par conséquent, la réaction CuAAC (cycloaddition dipolaire-1,3 entre azoture et acétylène en présence de Cuivre (I) comme catalyseur) a été utilisée comme stratégie de conjugaison des peptidomimétiques synthétisés à base de la sérine. La majorité de ces composés préparés sont des aminoacides 1,2,3-triazoliques glycosylés par des motifs galactose, glucose ou ribose.

Mots clés : peptidomimétique, 1,2,3-triazole, liaison amide, CuAAC, sérine.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction générale..... | 1 |
| Chapitre I. Similitude entre la liaison amide et le noyau 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué..... | 6 |
| I.1. Introduction..... | 7 |
| I.2. Mécanisme de la cycloaddition..... | 9 |
| I.3. Noyau 1,2,3-triazole et structure peptidique..... | 12 |
| I.3.1. Analogues acycliques..... | 13 |
| I.3.1.1. Peptidotriazole..... | 13 |
| I.3.1.2. β -tours mimétiques..... | 21 |
| I.3.1.3. Triazolamères..... | 23 |
| I.3.1.4. Triazole en hélices enroulées..... | 29 |
| I.3.1.5. Les mimétiques ("mimics") d'acide aminé..... | 31 |
| I.3.2. Formation de liaisons peptide-peptide..... | 35 |
| I.3.3. Composés cycliques..... | 38 |
| I.3.3.1. Cyclisation Tête-Queue..... | 38 |
| I.3.3.2. Cyclisation Chaîne latérale-Chaîne latérale..... | 42 |
| I.4. Composés avec des liens triazoles vers d'autres fonctionnalités..... | 45 |
| I.4.1. Peptide-Carbohydrate..... | 45 |
| I.4.2. Peptide-autre fonctionnalité..... | 50 |
| I.4.3. Peptide-polymère et dendrimère..... | 52 |
| I.4.4. Complexes métalliques conjugués pour le radiomarquage..... | 57 |
| I.5. Les 1,2,3-triazoles dans d'autres mimétiques..... | 59 |
| I.5.1. Peptoides..... | 59 |
| I.5.2. Mimétiques non peptidiques où les triazoles remplacent les amides..... | 63 |
| I.5.3. Autres peptidomimétiques non peptidiques..... | 67 |
| I.6. Conclusion..... | 71 |
| Chapitre II. Elaboration des dipôles et des dipolarophiles..... | 77 |
| II.1. Introduction..... | 78 |
| II.2. Rappels bibliographiques sur les dipôles et dipolarophiles..... | 78 |
| II.2.1. Préparation du dipolarophile..... | 78 |
| II.2.1.1. Protection de la fonction amine..... | 78 |
| II.2.1.1.1. Le tert-butoxycarbone (Boc)..... | 79 |
| II.2.1.1.2. Le benzoyle (Bz)..... | 81 |
| II.2.1.2. Couplage de l'acide aminé : formation de la liaison amide..... | 82 |
| II.2.2. Préparation du dipôle azoture..... | 85 |
| II.3. Synthèse des dipolarophiles et des dipôles..... | 86 |
| II.3.1. Couplage de la sérine N-protégée avec les amines acétyliniques..... | 86 |
| II.3.1.1. Protection de la fonction amine..... | 86 |
| II.3.1.1.1. Préparation du N-benzoyl-L-sérine..... | 86 |
| II.3.1.1.2. Préparation du N-Boc-L-sérine..... | 87 |
| II.3.1.2. Couplage de la sérine N-protégée..... | 88 |
| II.3.1.2.1. Couplage avec le propargylamine..... | 88 |
| II.3.1.2.2. Couplage avec le 4-éthynylaniline..... | 90 |
| II.3.2. Synthèse des dipôles..... | 90 |
| II.3.2.1. Préparation du tétradécane azide et du benzyle azide..... | 91 |
| a. Synthèse du benzyle azide..... | 92 |
| b. Synthèse du tétradécane azide..... | 92 |

| | |
|--|------------|
| II.3.2.2. Préparation des glycosyles azides..... | 93 |
| II.3.2.2.1. Préparation du β -D-ribofuranosylazide | 93 |
| a. Protection du D-ribose..... | 93 |
| b. Tosylation du D-ribose..... | 94 |
| c. Substitution du tosylate par l'azoture | 95 |
| II.3.2.2.2. Préparation du galactopyranosylazide | 96 |
| a. Protection du D-galactose..... | 96 |
| b. Tosylation du D-galactose..... | 96 |
| c. Préparation du 6-azido-1,2:3,4 - di-O-isopropylidène-(D)-galacto pyranose | 97 |
| II.3.2.2.3. Préparation du glucofuranosylazide | 98 |
| a. Protection du D-glucose | 98 |
| b. Tosylation du glucose..... | 98 |
| c. Préparation du glucofuranosylazide | 99 |
| II.4. Conclusion | 100 |
| Chapitre III. Synthèse et caractérisation de peptidomimétiques à base de L-sérine : | |
| 1,2,3-triazolyl-L-sérine amides | 102 |
| III.1. Introduction | 103 |
| III.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen..... | 103 |
| III.3. Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) | 106 |
| III.3.1. Introduction | 106 |
| III.3.2. Facteurs influençant la CuAAC | 107 |
| a. Effets électronique et stérique | 107 |
| b. Le solvant | 107 |
| III.4. Synthèse de 1,2,3-triazolylsérine amides | 108 |
| III.4.1. Synthèse de composés triazoliques à partir du N-Boc-L-Sérine-N- | |
| propargylamide..... | 109 |
| a. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3- triazole) méthyl amide] : | |
| <u>III.6</u> | 109 |
| b. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]: | |
| <u>III.7</u> | 111 |
| c. Préparation du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthyl amide] : | |
| <u>III.8</u> | 113 |
| d. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]: | |
| <u>III.9</u> | 115 |
| e. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthyl amide]: | |
| <u>III.10</u> | 118 |
| III.4.2. Synthèse des composés triazoliques à partir du N-Benzoyle-L-Sérine-N- | |
| propargylamide..... | 120 |
| a. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: | |
| <u>III.11</u> | 120 |
| b. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: | |
| <u>III.12</u> | 121 |
| c. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: | |
| <u>III.13</u> | 122 |
| d. Synthèse du N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: | |
| <u>III.14</u> | 123 |
| e. Synthèse du N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole) méthylamide] : | |
| <u>III.15</u> | 126 |
| III.4.3. Synthèse des composés triazoliques à partir du N-Boc-L-Sérine-N- | |
| phénylamide... .. | 127 |

| | |
|---|-----|
| a. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole) phénylamide]: | |
| <u>III.16</u> | 127 |
| b. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole) phénylamide] : | |
| <u>III.17</u> | 130 |
| c. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole) phénylamide]: | |
| <u>III.18</u> | 132 |
| d. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole) phénylamide]: | |
| <u>III.19</u> | 134 |
| e. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole) phénylamide] : | |
| <u>III.20</u> | 136 |
| III.5. Conclusion..... | 139 |
| Chapitre IV. Partie expérimentale | 142 |
| Conclusion générale | 173 |