



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
KHOUILI 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	Examineur
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

FICHE PRESENTATIVE DE LA THESE

Nom et prénom de l'auteur : **AGOURAM NAIMA**

Intitulé du travail : **Synthèse et caractérisation de nouveaux peptidomimétiques à base de la sérine.**

Nom et prénom de directeurs de thèse : **BEN TAMA ABDESLEM, EL HADRAMI EL MESTAFI**

Laboratoire où les travaux ont été réalisés

* **Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Faculté des Sciences et Techniques de Fès.**

Centre d'études doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur.

Formation doctorale : Sciences et génies de la matière, de la terre et de la vie.

Date de commencement de ce travail : 2010/2011.

Rapporteurs autres que l'encadrant :

Pr. KHOULI Mostafa

Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal

**MCF-HDR. EL GHAYOURY
Abdelkrim**

Université Angers de France

Pr. MISBAHI Khalid

Faculté des sciences et Techniques de Fès

Publications :

- 1. Efficient synthesis of triazolic peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne [3+2] cycloaddition.**
N. AGOURAM, E. M. EL HADRAMI, A. BEN TAMA, M. JULVE, H. ANANE, S. E. STIRIBA
Der Pharma Chemica, 2016, 8(2):499-506
- 2. Synthesis and characterization of isoxazolinic α -quaternary α -amino esters.**
R. MOTEI, **N. AGOURAM**, E. M. EL HADRAMI, A. BEN TAMA, S. CHAKROUNE
J. Mater. Environ. Sci 6 (9) (2015) 2373-2376

Communications:

1. Mise en œuvre de la chimie « click » pour la synthèse de nouveaux composés à base d'acides aminés et/ou de sucres

N. AGOURAM, E. M. EL HADRAMI, A. BEN TAMA, B. IHSSANE, T. SAFFAJ
7^{ème} Congrès Trans Méditerranéen de Chimie Hétérocyclique (TRAMECH-7), 27-30 Novembre 2013, Rabat.

2. Couplage de la déhydroalanine avec le galactopyranosyl-1,2,3-triazole

N. AGOURAM, E. M. ELHADRAMI, A. BEN TAMA, B. IHSSANE, T.SAFFAJ
7^{ème} Congrès Trans Méditerranéen de Chimie Hétérocyclique (TRAMECH-7), 27-30 Novembre 2013, Rabat.

3. Synthèse de nouvelles molécules bioactives à partir de la sérine

N. AGOURAM, E. M. ELHADRAMI, A. BEN TAMA, B. IHSSANE, T.SAFFAJ
7^{ème} Congrès Trans Méditerranéen de Chimie Hétérocyclique (TRAMECH-7), 27-30 Novembre 2013, Rabat.

4. Utilisation de la chimie click pour la synthèse de 1,2,3-triazolyl-aminoacides

N. AGOURAM, A. BEN TAMA, S. E. STIRIBA, E M ELHADRAMI
Symposium International de Chimie Hétérocyclique (SICH 2011), 26-29 Octobre 2011, Fès.

5. Synthèse du 1,2,3-triazolylsérine amide

N. AGOURAM, E. M. ELHADRAMI, A. BEN TAMA
1^{er} Forum des Doctorants, 4 Novembre 2015, Fès.

6. Synthèse de pseudopeptides triazoliques

N. AGOURAM, E. M. ELHADRAMI, A. BEN TAMA, S. E. STIRIBA
6^{ème} Rencontre Internationale de Chimiométrie, Qualité et Chimie Moléculaire (RICQCM6), 21-23 Avril 2016, Béni Mellal.

Dédicace

À la mémoire de mon très cher frère aîné

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble, mais vous êtes et vous demeurerez dans mon cœur et à jamais.

À mon très cher père

Sans qui je ne serais pas là et qui m'a poussé dans cette voie.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Puisse Dieu, le plus puissant, te protéger du mal, te procurer une longue vie, santé et bonheur.

À ma très chère mère

À la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon frère

Quoique je puisse dire ne pourrait exprimer ma reconnaissance et mon amour pour toi.

Je ne pourrais imaginer ma vie sans toi, puisse Dieu nous protéger et nous garder toujours réunis.

A mon très cher mari, mon compagnon de vie

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Sans ton soutien, ce travail n'aurait pas vu le jour. Compréhensible, consolateur, conseiller, aimable, tu m'as toujours encouragée dans la recherche du savoir.

Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements ; Merci pour tout.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

A mon fils et ma fille

Pour qu'ils donnent le meilleur d'eux même pour faire mieux que moi demain et qu'ils réalisent que je vis pour eux,

Vos joies de vivre et vos sourires ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.

Que Dieu vous garde et vous protège.

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.

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-butoxycarbonyle (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-Benzoyl-L-Sérine-N-propargylamide.....	120
a. Synthèse du N-benzoyl-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]:	
<u>III.11</u>	120
b. Synthèse du N-benzoyl-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]:	
<u>III.12</u>	121
c. Synthèse du N-benzoyl-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]:	
<u>III.13</u>	122
d. Synthèse du N-Benzoyl-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]:	
<u>III.14</u>	123
e. Synthèse du N-Benzoyl-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-tetradécane-1H-1,2,3-triazole) phénylamide] :	
<u>III.20.</u>	136
III.5. Conclusion.....	139
Chapitre IV. Partie expérimentale	142
Conclusion générale	173

Liste des abréviations

AA	Acide aminé
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AFGP	Glycoprotéine antigel (antifreeze glycoprotein)
AIV	Virus de la grippe aviaire (Avian influenza virus)
Alloc	Allyloxycarbonyl
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate
APTC	Aminoglycoside-peptide triazole conjugué
arom	Aromatique
Ar	Aryle
Asc. Na	Ascorbate de sodium
Bn	Benzyle
Boc	Tertiobutyloxycarbonyl
BP	Broyeurs planétaires
bpea	2,2-bis(pyrazolyl)éthylamine
Bz	Benzoyl
c	Concentration
C.difficile	Clostridium difficile
cADPR	Cyclic adénosine diphosphate ribose
CAI	5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide
CAN	Nitrate d'ammonium cérique
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
CD	Dichroïsme circulaire
CI	Concentration inhibitrice
cIDPR	Cyclic inosine diphosphate ribose
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
Cod	Cyclooctadiène
Cp*	Pentaméthylcyclopentadiényle
CuAAC	Cycloaddition catalysée par le cuivre entre azoture et acétylène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	N,N-dicyclohexylcarbodiimide
DCU	Dicyclohexylurée
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)
DIC	Diisopropyl carbodiimide
DMAP	N,N-diméthylaminopyridine
DMC	2-chloro-1,3-diméthylimidazolinium
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMP	Diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOS	Synthèse orientée sur la diversité (Diversity-Oriented Synthesis)

DOTA	1,4,7,10-tetraazadodecane-N,N',N'',N'''-tetraaceticacid
EEDQ	N-Ethoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoline
EWG	Groupe électro-attracteur (Electron Withdrawing Group)
Fmoc	9-Fluorénylméthoxycarbonyl
FT IR	Infrarouge à transformée de Fourier
gal	Galactose
glu	Glucose
GP	Groupe protecteur
Hét	Hétérocycle
HIV-1 RT	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1, transcriptase inverse
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HOMO	Orbitale moléculaire haute occupée (Highest occupied molecular orbital)
IC	Ionisation chimique
iPr	Isopropyle
IRI	Inhibition de la recristallisation de la glace
ivDde	1-(4,4-diméthyl-2,6-dioxocyclohexylidène)-3-méthylbutyle
LNCaP	Prostate cancer de ganglion lymphatique (Lymph Node Cancer Prostate)
LUMO	Orbitale moléculaire basse vacante (Lowest unoccupied molecular orbital)
MBBs	Blocs de construction magnétique (magnetic building blocks)
MCF-7	Lignée de cellules d'adénocarcinome du sein humain (Human breast adenocarcinoma cell line)
MDCK	Cellules épithéliales rénales de chien (Madin-Darby Canine Kidney Cell)
MMP	Matrice métalloprotéase
MTB	Mycobactérium tuberculosis
MT-II	Melanotan II
Mw	Microonde
NCA	N-carboxyanhydride
NEM	N-éthylmorpholine
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NOE	Effet nucléaire overhauser
NTS	Neurotensine
PAM	4-hydroxy-méthyl-phénylacétamidométhyle
pBA	poly(Butyl Acrylate)
Pbf	2,2,4,6,7-pentaméthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBLGlu	Poly(γ-benzyl-L-Glutamate)
PC-3	Cancer prostatique
PEGA	Résine poly(éthylène glycol)-diméthylacrylamide
P _f	Point de fusion
Ph	Phényle
pH	potentiel hydrogène
Pmc	2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-6-sulphonyl
PMDETA	Pentaméthyl-diéthylène-triamine
POC	Polymérisation par ouverture du cycle
PPC	Peptides de pénétration cellulaire

ppm	Partie par million
PTFALys	Poly(trifluoroacétyl-L-Lysine)
PTHrP	Peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne
q	Quaternaire
Rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal
RGD	Arginine-glycine-aspartate
rib	Ribose
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RNase	Ribonucléase
ROESY	Spectroscopie de l'effet Overhauser tournant-Frame (Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy)
Rt	Rotation
RuAAC	Cycloaddition catalysée par le ruthénium entre azoture et acétylène
scCO ₂	Dioxyde de carbone supercritique
Smac	Second activateur mitochondrial des caspases
SN	System N transporter
SPPS	Synthèse peptidique sur phase solide
SRIF	Somatotropin-release inhibiting factor
SSTR	Récepteur de la somatostatine
TA	Température ambiante
TAMRA	5-carboxytétraméthylrhodamine
TBTA	Tris(benzyltriazolyméthyl)amine
TBTU	N,N,N',N'-Tétraméthyl-O-(benzotriazol-1-yl)uronium tétrafluoroborate
tBu	Tert-Butyle
Td	Triplet de doublet
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
THPTA	Tris(3-hydroxypropyltriazolyméthyl)amine)
Tm	Température de fusion
TMS	Triméthylsilyle
TMSN ₃	Triméthylsilylazide
TMSOTf	Trifluorométhanesulfonate
TSAO	1, 2, 3-Triazole-[2, 5-Bis-O-(tert-butyldiméthylsilyl)-béta-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5"-(4"-amino-1", 2"-oxathiole 2", 2"-dioxide))
U-4CR	Ugi réaction à quatre composants
UV	Ultraviolet

Résumé

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.

Introduction générale

Les peptides naturels constituent une classe importante de médiateurs chimiques indispensables au fonctionnement de la plupart des processus vitaux ; mais peu de médicaments présentant une structure peptidique ont été développés et passés la phase clinique.

Ce qui limite le potentiel d'utilisation de peptides comme médicaments est leur faible biodisponibilité et leur dégradation enzymatique *in vivo*¹. Pour dépasser cette contrainte, le développement de nouvelles molécules mimant biologiquement les peptides est d'une grande importance pour le développement de nouvelles molécules biologiquement actives².

L'utilisation des peptidomimétiques est l'une des méthodes les plus récentes pour la conception et le développement de médicaments en chimie médicinale. Ce sont des éléments qui sont conçus pour imiter un peptide et qui conservent la capacité d'interagir avec la cible biologique et produire le même effet biologique. Ils sont conçus pour ajuster avantageusement divers propriétés telles que, la stabilité contre la protéolyse (durée de l'activité) et contourner certains problèmes tels que la faible biodisponibilité.

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^{3,4}. En effet, l'unité triazole est résistante à la dégradation enzymatique, l'hydrolyse et l'oxydation et en raison de sa planéité relative et son fort moment dipolaire, le cycle 1,2,3-triazole ressemble physico-chimiquement à la liaison amide (figure 1).

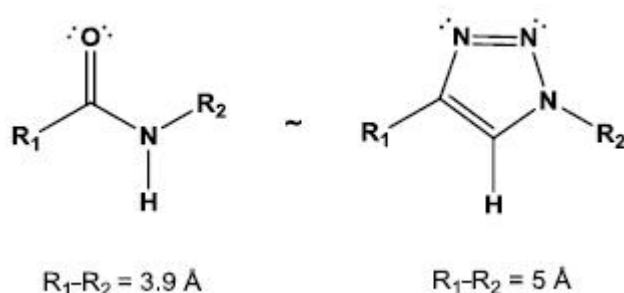


Figure 1. Similitude entre la liaison amide et le cycle 1,2,3-triazolique.

Signalons que les 1,2,3-triazoles et de leurs dérivés forment une classe importante de composés hétérocycliques qui sont fréquemment utilisés comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de nombreux médicaments. Ils présentent un large éventail d'activités biologiques⁵ importantes: anticancéreux⁶, antiviraux⁷, antibactériens⁸ et antifongiques⁹.

Par conséquent, la réaction CuAAC (cycloaddition dipolaire-1,3 entre azoture et alcyne en présence de Cuivre (I) comme catalyseur) a été utilisée comme stratégie de conjugaison des peptidomimétiques synthétisés.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de peptidomimétiques à base de la sérine. Cet acide aminé non essentiel joue un rôle central dans la prolifération cellulaire et est particulièrement important pour le bon fonctionnement et le développement du cerveau et du système nerveux central¹⁰. En effet, nous envisageons de coupler la L-Sérine convenablement protégée avec des amines acétyléniques, dans des conditions non racémisantes. Par la suite, une cycloaddition catalysée par le Cu(I) sera mise en œuvre entre le pseudopeptide obtenu et divers azides organiques. La diversité de ces derniers (glycosylazides, tétradécane azide et le benzylazide) nous permettra de synthétiser une large gamme de peptidomimétiques renfermant un cycle 1,2,3-triazolique substitué par un sucre, un benzyle ou un groupement alkyle.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente une revue bibliographique sur la similitude entre la liaison peptidique et le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et les différents types de peptidomimétiques.

Dans le deuxième chapitre la synthèse des dipolarophiles et des dipôles à utiliser ultérieurement est rapportée. Les dipolarophiles seront préparés à partir de la sérine N-protégée et des dérivés acétyliniques par couplage. Les dipôles que nous souhaitons mettre en œuvre sont des azides dérivés de sucres. Le choix de cette classe de composés organiques est motivé par son importance, tant par les rôles nombreux qu'elle joue dans les réactions biologiques, que par l'importance croissante qu'elle prend comme précurseur ou auxiliaire chirale dans la synthèse de composés biologiquement actifs.

Le troisième chapitre sera consacré à la préparation de nouveaux 1,2,3-triazolylsérine amides grâce à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre différents azotures et alcynes couplés à la sérine, en présence de cuivre comme catalyseur.

Une conclusion générale résumera le bilan des résultats obtenus, ainsi que les perspectives ouvertes par ce travail.

Ce manuscrit se terminera par une partie expérimentale où seront détaillés les protocoles de synthèse mis en œuvre, ainsi que les données spectrales et physicochimiques des composés préparés.

Références bibliographiques :

- 1- V. J. Hurby, *Drug Discov. Today*, **1997**, 2, 165-167.
- 2- A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*, **1993**, 32, 1244-1267.
- 3- A. Paul, J. Einsiedel, R. Waibel, F. W. Heinemann, K. Meyer, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6156-6168.
- 4- Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1674-1689.
- 5- I. E. Głowacka, J. Balzarini, A. E. Wróblewski, *Euro. J. Med. Chem.*, **2013**, 70, 703-722.
- 6- (a) D. Rambabu, G. Rama Krishna, C. Malla Reddy, K. Mukkanti, Vanaja, G. R. Arunasree, M. Kalle, K. Shiva Kumar, M. Pal, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 3455-3459.

(b) P. Singh, R. Raj, V. Kumar, M. P. Mahajan, P. M. S. Bedi, T. Kaur, A. K. Saxena, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 47, 594-600.

(c) J. Vantikommu, S. Palle, P. S. Reddy, V. Ramanatham, M. Khagga, V. R. Pallapothula, *Euro. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5044-5050.

(d) S. J. Yan, Y. J. Liu, Y. L. Chen, L. Liu, J. Lin, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 5225-5228.
- 7- (a) S. Mohan, S. McAtamney, T. Haselhorst, M. von Itzstein, B. M. Pinto, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 7377-7391.

(b) H. Miyakoshi, S. Miyahara, T. Yokogawa, K. Endoh, T. Muto, W. Yano, T. Wakas, H. Ueno, K. T. Chong, J. Tagichi, M. Nomura, Y. Tako, A. Fujioka, A. Hashimoto, K. Itou, K. Yamamura, S. Shoto, H. Nagasawa, M. Fukuoka, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 6427-6437.

(c) H. Cheng, J. Wan, M. I. Lin, X. Lu, J. Liu, Y. Xu, J. Chen, Z. Tu, Y. S. E. Cheng, K. Ding, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2144-2153.
- 8- (a) I. E. Valverde, F. Lecaille, G. Lalmonach, V. Aucagne, A. F. Delmas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 718-722.

(b) V. L. Lampo, R. Sesti-Costa, Z. A. Carneiro, J. S. Silva, S. Schenkman, I. Carvalho, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 145-156.

(c) W. Akselsen, K. Odlo, J. –J. Cheng, G. Maccari, M. Botta, T. V. Hansen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 234-242.

(d) O. Singh, P. Singh, M. Kumar, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Kumar, M. P. Mahajan, K. Bisetty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 57-61.

- 9- (a) Y. Qin, S. Liu, R. Xing, K. Li, H. Yu, P. Li, *Inter. J. Bio. Macro.*, **2013**, 61, 58-62.
- (b) Y. Shichong, W. Nan, C. Xiaoyun, *Arch. Pharm. Res.*, **2013**, 36, 1215-1222.
- (c) J. McNulty, J. J. Nair, N. Vurgun, B. R. DiFrancesco, C. E. Brown, B. Tsoi, D. J. Crankshaw, A. C. Holloway, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 718-722.
- (d) Y. Zou, Q. Zhao, J. Liao, H. Hu, S. Yu, X. Chai, M. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2959-2962.
- 10- T. Shozo, Y. Izumi, N. Mao, O. Yumi, U. Nobuo, T. Sachi-yuki, F. Mitsuhiro, *Lett. in drug design & disco.*, **2012**, 9, 663-667.

Chapitre I

Similitude entre la liaison amide et le noyau

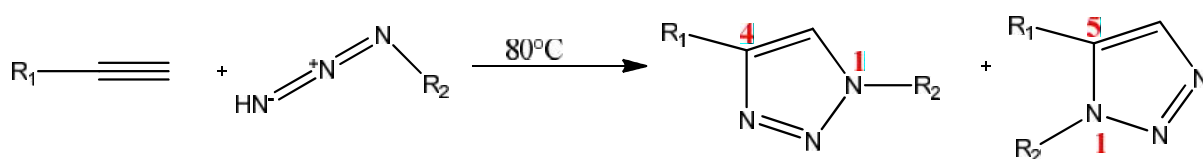
1,2,3-triazole 1,4-disubstitué

I.1. Introduction :

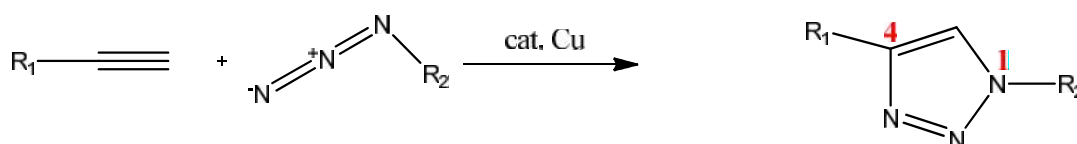
La chimie « click », un concept introduit par Sharpless et ses collaborateurs¹ en 2001, est une nouvelle approche à la synthèse qui fait usage des réactions fiables et rapides. Elle a été d'abord inventée pour décrire des réactions efficaces et hautement sélectives qui lient des molécules avec un rendement élevé. Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen qui est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre la fonction azide et la fonction alcyne conduisant à la formation du cycle triazole. Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] qui procède de manière similaire à la réaction de Diels-Alder.

Les triazoles, produits de cycloaddition, possèdent un certain nombre de caractéristiques souhaitables dans le contexte de la découverte des médicaments. Par exemple, ils supportent l'hydrolyse acide et basique et résistent aux conditions de réduction et d'oxydation, ce qui indique leur stabilité. En même temps, cet hétérocycle possède un moment dipolaire élevé (environ 5D), et est supposé à participer activement à la liaison hydrogène, aussi bien qu'à des interactions dipôle-dipôle et d'empilements π - π . En outre, il est résistant à la dégradation métabolique.

Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement le régioisomère 1,4 (Schéma I.1 : réaction 2). Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants moins nocifs, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines.



Réaction 1



Réaction 2

Schéma I.1. Préparation du triazole.

La structure du 1,2,3-triazole suggère que ce noyau peut mimer la liaison peptidique (fonction amide) en configuration *cis* ou *trans*. Le triazole 1,4-disubstitué montre une similitude avec la liaison amide en configuration *trans*. En effet, la paire libre de l'azote imitant l'oxygène du carbonyle de l'amide, la polarité de la liaison C(5)-H est par ailleurs un mime du caractère donneur de liaison hydrogène de la liaison N-H, tandis que l'atome C(4) est électroniquement semblable au carbone du carbonyle de l'amide (Figure I.1)². Le moment dipolaire du noyau triazole est plus élevé que celui de la fonction amide, le pouvoir donneur/accepteur de liaison hydrogène est plus important, et par conséquent permet l'optimisation du mimétisme peptidique. La différence alors entre le noyau 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et la liaison *trans*-peptidique est la distance entre les substituants R1 et R2 (Figure I.1).

D'autre part, certains 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués peuvent imiter la liaison *cis*-peptidique, mais avec une polarité différente.

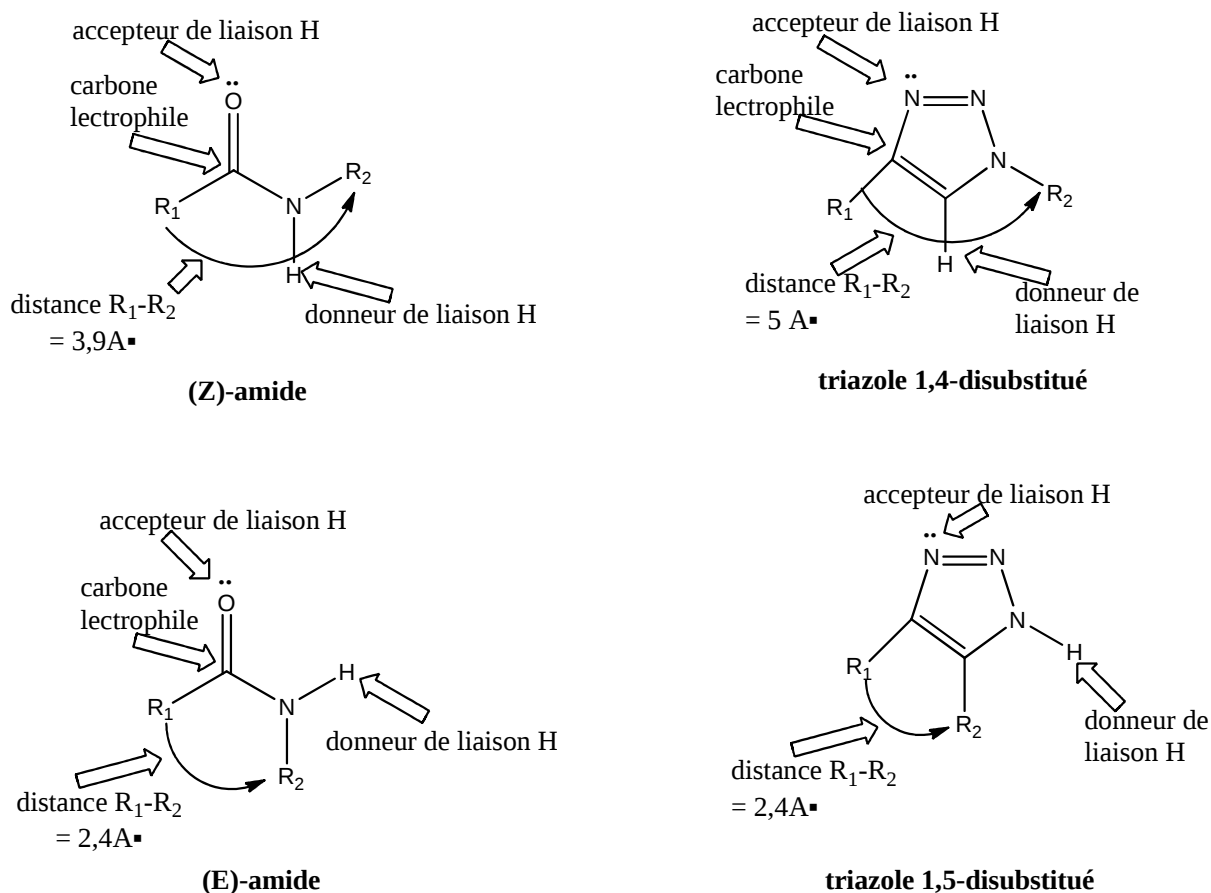


Figure I.1. Mimétisme topologique et électronique des unités amides par les 1,2,3-triazoles.

Parmi les produits pharmaceutiques potentiels à base de 1,2,3-triazoles (figure I.2) le CAI (5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide), inhibiteur de l'influx de calcium et agent cytostatique. Il a même été testé en phase d'essais cliniques pour les patients atteints d'un cancer réfractaire³. Ainsi le TSAO (1, 2, 3-Triazole-[2, 5-Bis-O-(tert-butyldiméthylsilyl)-béta-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'', 2''-oxathiole 2'', 2''-dioxide))⁴, représente le prototype de la seule classe des analogues de nucléoside avec le HIV-1 RT (virus de l'immunodéficience humaine de type 1, transcriptase inverse)⁵.

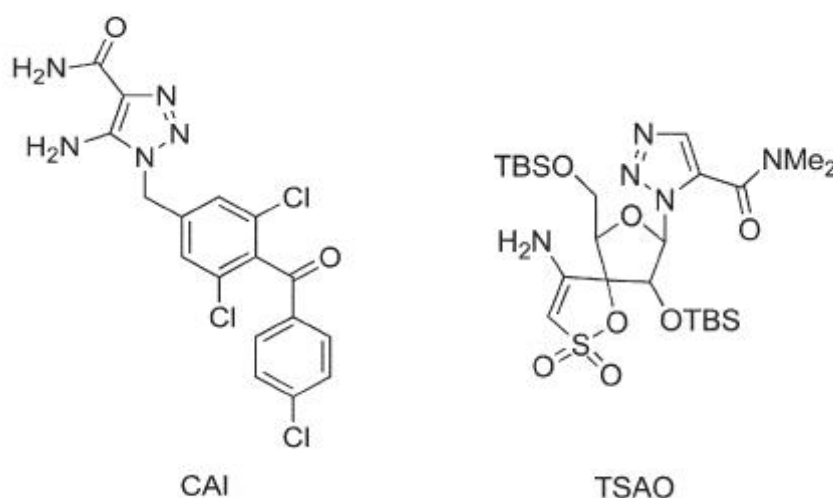


Figure I.2. Produits pharmaceutiques potentiels à base du 1,2,3-triazole.

I.2. Mécanisme de la cycloaddition:

De nombreuses études ont été effectuées sur la cycloaddition 1,3-dipolaire, notamment par Huisgen qui a effectué une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles⁶. La première étude du mécanisme a été également publiée par le même auteur⁷. Quelques années plus tard, Woodward et Hoffman ont défini le concept des réactions péricycliques et la symétrie des orbitales. Ces réactions opèrent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, pour l'une d'elles, 4 électrons π réactifs (dipôle) et pour l'autre, 2 électrons π réactifs (dipolarophile). Les réactions péricycliques faisant interagir des espèces ayant un couple $[4 \pi + 2 \pi]$ s'effectuent de manière concertée selon un mode de géométrie orbitale *suprafaciale*⁸. Fukui a découvert que la réactivité chimique peut être expliquée par l'analyse des recouvrements orbitaux. Dans le cadre des cycloadditions 1,3-dipolaires, la prévision de la régio-sélectivité revient à déterminer quel atome du dipôle se liera à chacune

des extrémités du dipolarophile. Pour que le dipôle et le dipolarophile réagissent par cycloaddition, il doit s'établir un des deux recouvrements suivants : entre l'orbitale de plus haute énergie occupée par un doublet d'électrons (HOMO) du dipôle et l'orbitale de plus basse énergie (LUMO) du dipolarophile, ou bien l'inverse (entre HOMO du dipolarophile et LUMO du dipôle). La régiochimie préférentielle sera déterminée par l'interaction la plus favorable énergétiquement⁹.

En général, si le dipolarophile est substitué par un groupe électro-attracteur (EWG), alors la réaction a lieu entre la (HOMO) du dipôle et la (LUMO) du dipolarophile. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électro-donneur (ERG), alors la réaction a lieu entre la (HOMO) du dipolarophile et la (LUMO) du dipôle (Figure I.3). La stéréosélectivité des cycloadditions 1,3-dipolaires dépend du mode d'approche des orbitales du dipôle et du dipolarophile dans l'espace. Le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces, ce qu'on résume par l'acronyme [2s+4s].

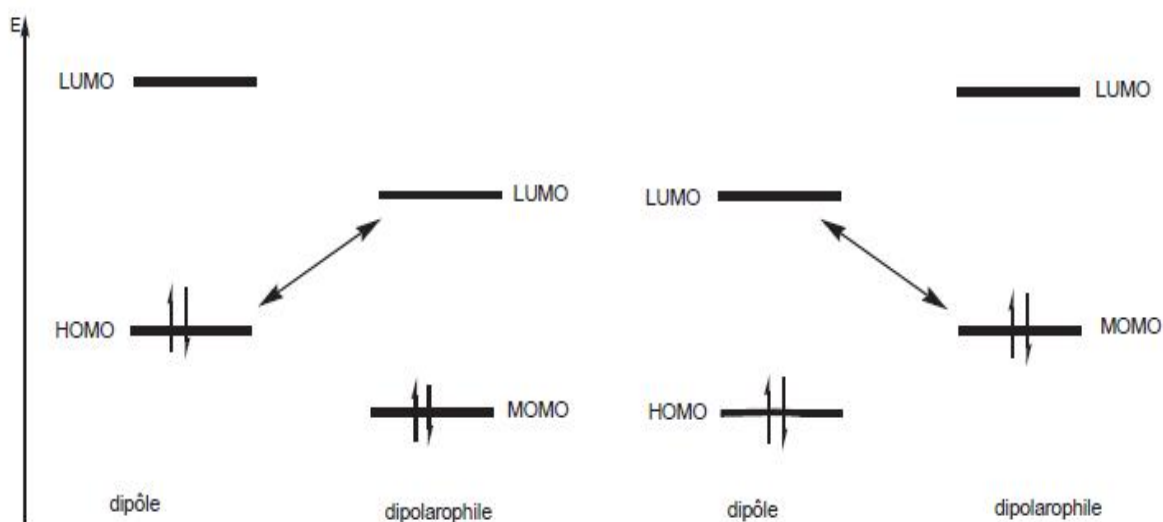


Figure I.3. Recouvrements des orbitales frontières dans les cycloadditions 1,3-dipolaires.

Par contre le mécanisme réactionnel de la cycloaddition catalysée par le cuivre est complètement différent et une proposition de celui-ci a été décrite par Himo et collaborateurs¹⁰ (schéma I.2).

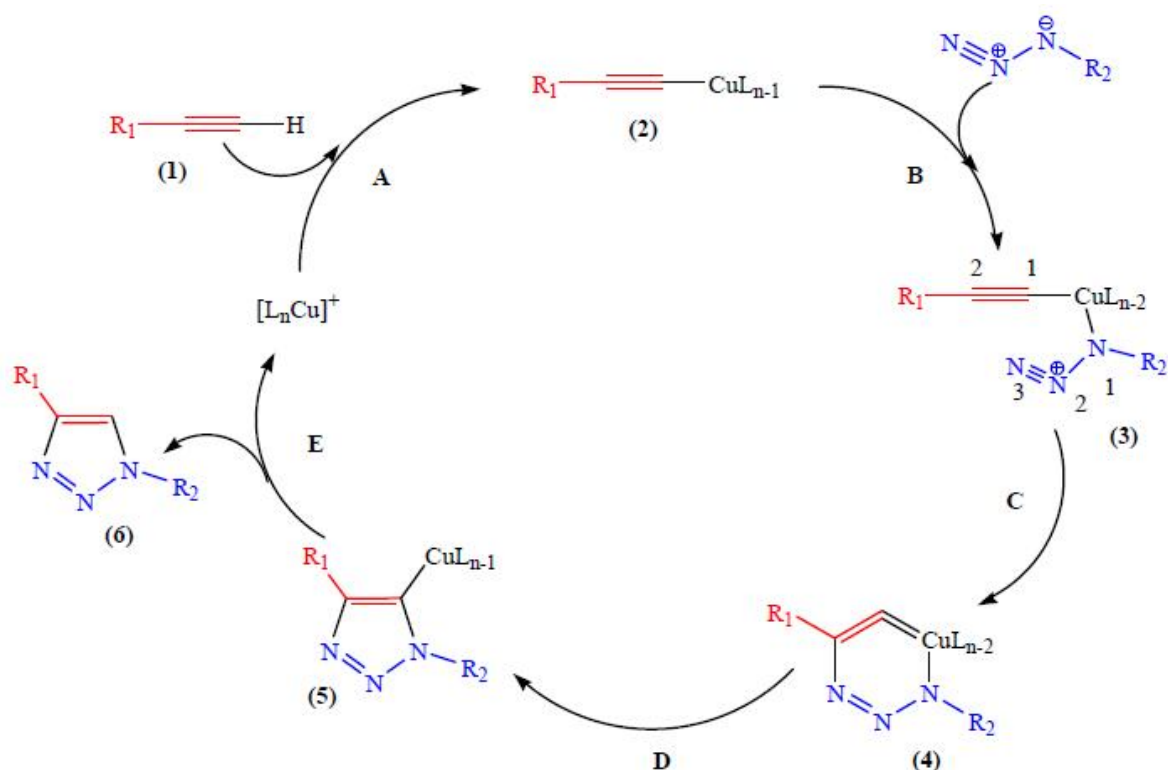
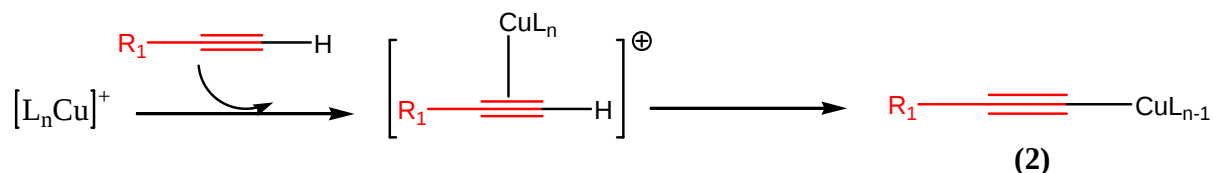


Schéma I.2. Mécanisme de la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I).

Le mécanisme comprend cinq étapes:

Étape A. L'alkyne (1) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (2) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

Étape B. L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).

Étape C. Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4), avec le cuivre au degré d'oxydation III.

Étape D. La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).

Étape E. Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (**6**) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

Une étude théorique par DFT (Density Functional Theory) réalisée par la même équipe a permis de confirmer l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire Cu-acétylure.

Ce mécanisme a été précisé peu après par Finn et ses collaborateurs, qui ont montré la participation au cycle catalytique d'un deuxième atome de cuivre, jouant à priori un rôle dans l'activation de la fonction azoture (schéma I.3).¹¹ Cependant, le rôle et la nature exacts des complexes de cuivre acteurs de cette catalyse demeurent très peu connus¹². En 2007, Straub et collaborateurs réussissent à isoler un complexe Cu(I)-triazolide, intermédiaire de la réaction de CuAAC, montrant que cette réaction n'implique pas obligatoirement la présence d'un complexe de cuivre bi-nucléaire¹³.

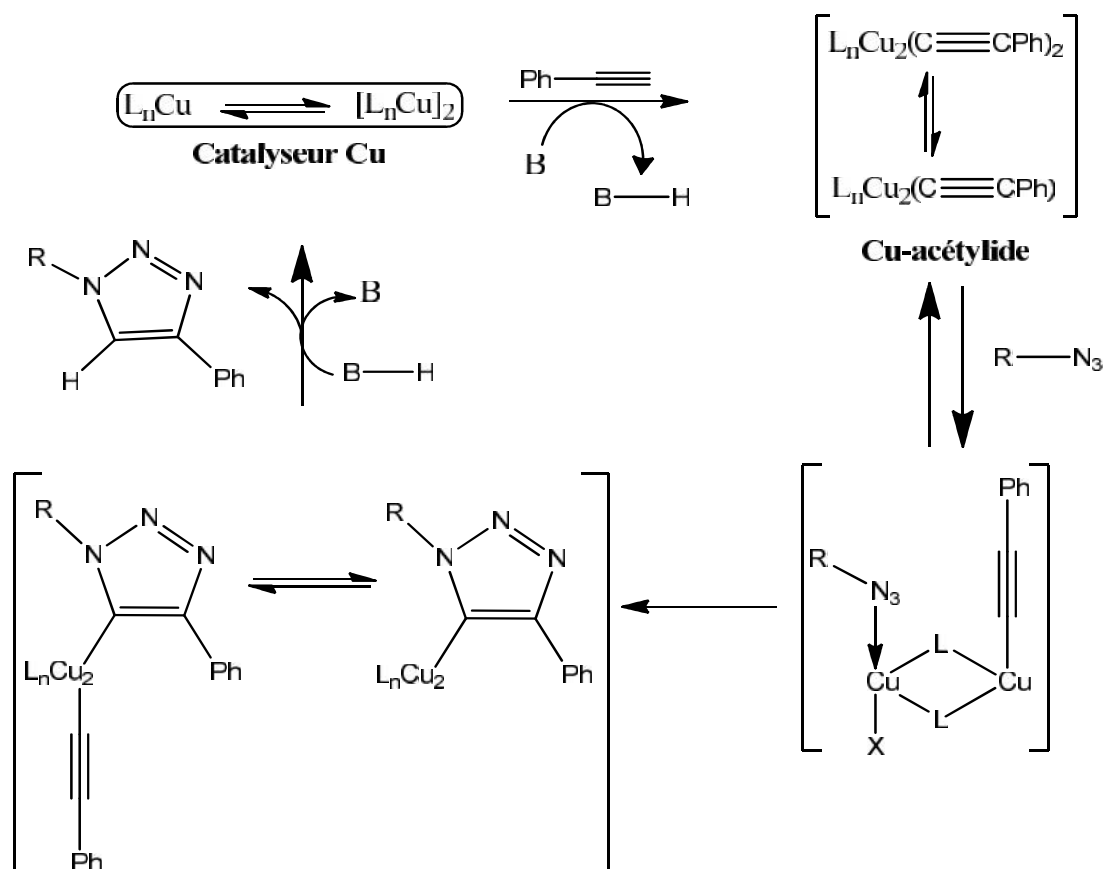


Schéma I.3. Cycle catalytique mettant en jeu deux centres métalliques.

I.3. Noyau 1,2,3-triazole et structure peptidique:

Dans ce paragraphe nous décrivons l'introduction du noyau 1,2,3-triazole dans des structures peptidiques et l'étude de composés renfermant des noyaux triazoliques.

I.3.1. Analogues acycliques :

I.3.1.1. Peptidotriazole :

Le groupe de Meldal a préparé une immense bibliothèque de composés (plus de 400 000) via l'approche de « split and mix »¹⁴, et les a incorporé dans la résine PEGA. La figure I.3 montre la structure de base des composés ciblés.

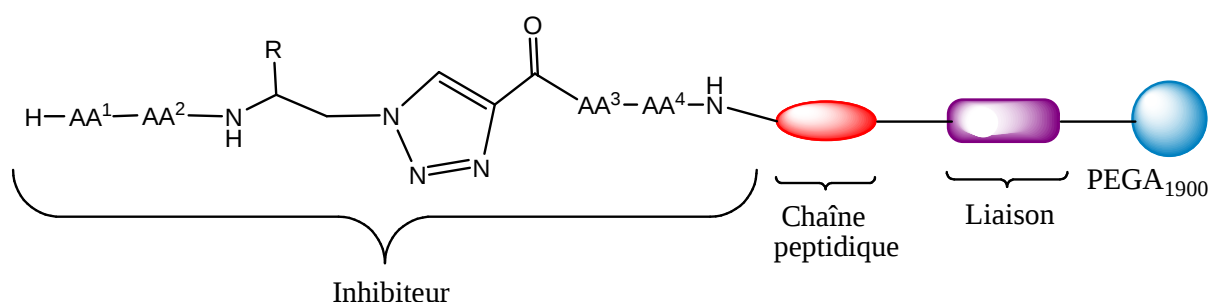


Figure I.3. Structure de base de la bibliothèque de peptidotriazoles.

D'abord, l'amine de la résine a été protégée par deux différents groupes protecteurs (Alloc et Fmoc) (schéma I.5.a), facilitant ainsi le couplage du substrat sur une amine et l'introduction de l'inhibiteur sur l'autre amine. Ceci a été fonctionnalisé avec un groupe de liaison photolabile (PLL) **I.2** (schéma I.5.a), puis avec une chaîne peptidique (CP) (**I.3**) (schéma I.5.a) destiné à amplifier la sensibilité de la structure aux analyses de spectrométrie de masse en mode MALDI. Puis deux acides aminés ont été couplés à l'extrémité N-terminal de la chaîne (**I.4**, schéma I.5.b). Le dernier étant couplé à l'amide d'acide propiolique (**I.5**). Ensuite, des cycloadditions catalysées par le cuivre ont été réalisées en utilisant cinq Boc/Fmoc-β-amino azides **I.1** (Schéma I.4) pour conduire aux analogues peptidiques contenant un noyau 1,2,3-triazole 1,4-substitué **I.6**.

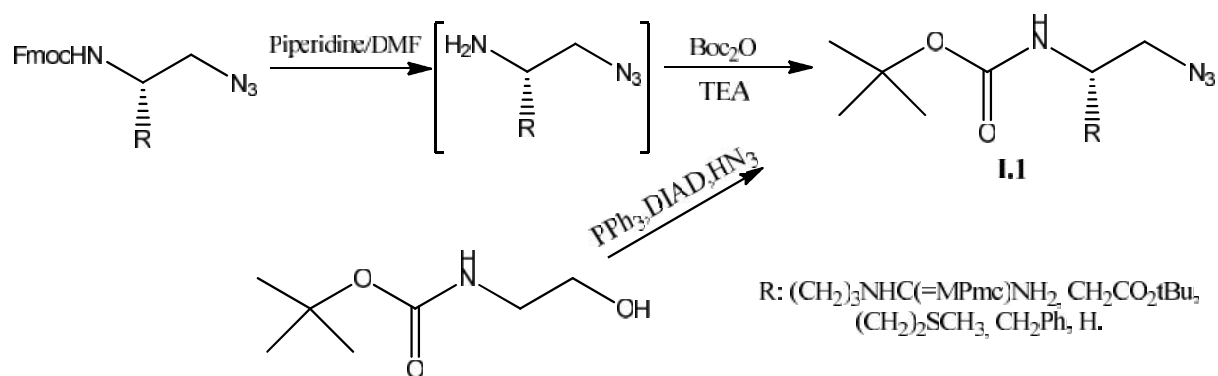
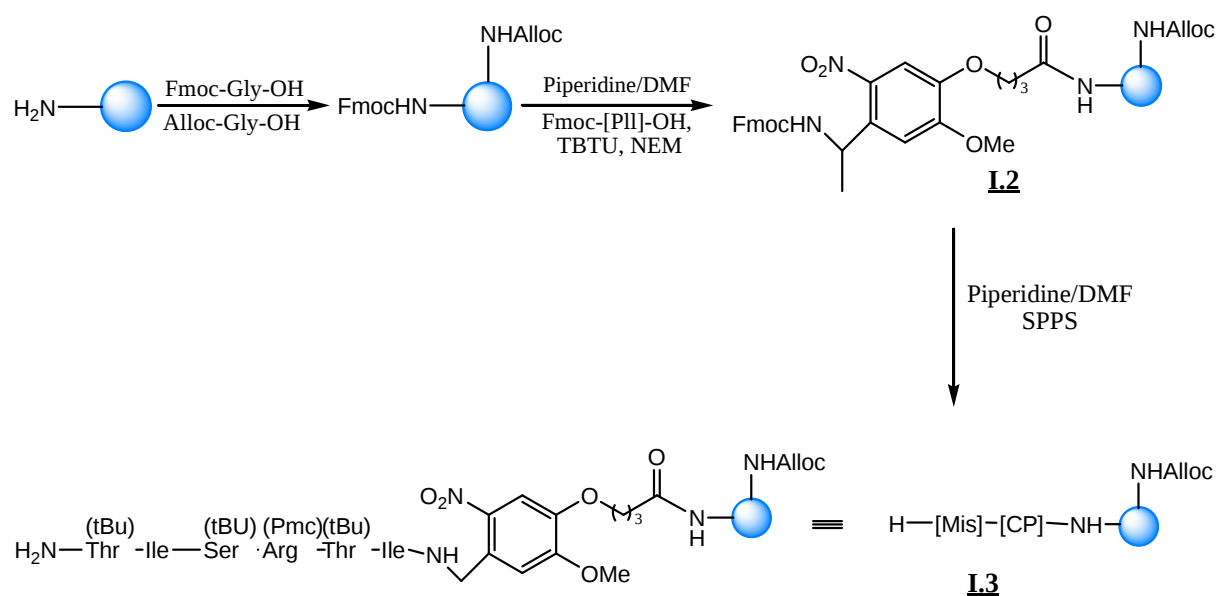


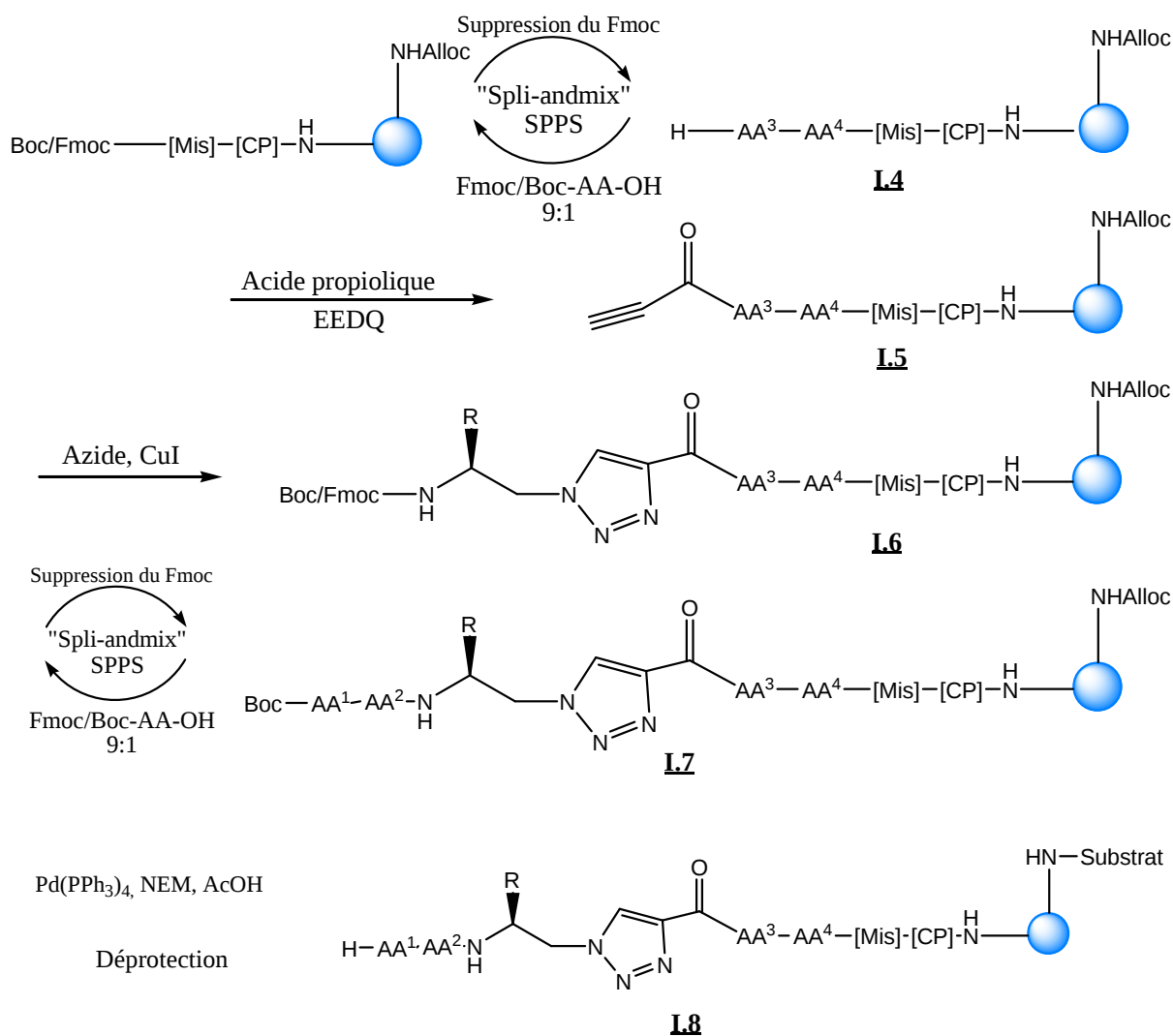
Schéma I.4. Préparation des Boc- β -aminoazides.



(Schéma I.5.a)

Enfin deux autres acides aminés ont été couplés (**I.7**), et ont permis la formation d'une bibliothèque complète d'inhibiteurs (Schéma I.5.b).

La déprotection du groupe Alloc du composé (**I.7**) suivie par la fixation du substrat conduit à **I.8** inhibiteur de la protéase du parasite de *Leishmania mexicana*.



(Schéma I.5.b)

Schéma I.5. Synthèse de la bibliothèque de peptidotriazoles.

Un autre exemple de substitution de la liaison peptidique par le triazole 1,4-disubstitué a été rapporté par Güell et ses collaborateurs dans la synthèse de peptidotriazoles doués d'activité antimicrobienne¹⁵. En effet, des analogues du peptide antimicrobien BP100 (LysLysLeuPheLysLysIleLeuLysTyrLeu-NH₂) ont été préparés par introduction du noyau triazole sur la chaîne latérale du Lys ou Phe (figure I.4). Ce qui a conduit à l'identification de séquences actives contre les bactéries *Xanthomonas axonopodis* pv. *vesicatoria*, *Erwinia amylovora*, *Pseudomonas syringae* pv. *syringae*, et contre le champignon *Fusarium oxysporum* avec une faible activité hémolytique, une grande stabilité à la digestion de la protéase et aucune phytotoxicité.

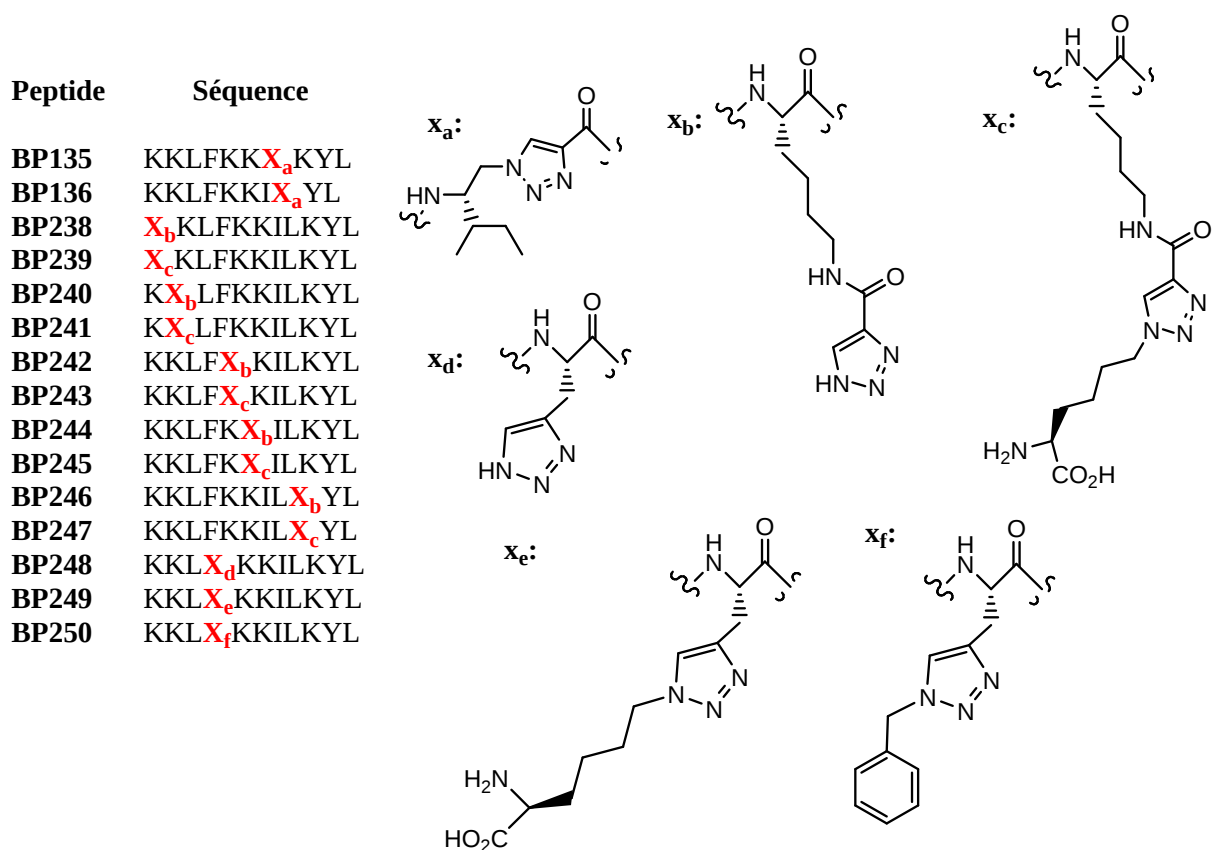


Figure I.4. Structure des analogues de séquences peptidiques au BP 100.

De leur côté, Delmas et al.¹⁶ ont préparé la cystatine A contenant deux groupes triazole à partir de trois fragments peptidiques de la protéine (figure I.5). Cet analogue de la cystatine A **I.10** est doué d'une activité inhibitrice de l'envahissement de la cathepsine des cellules du cancer de sein.

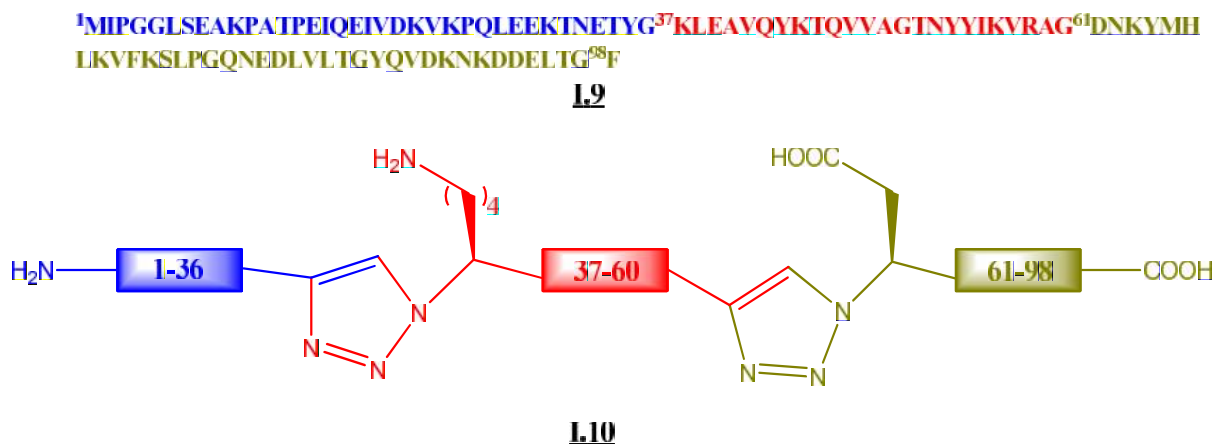


Figure I.5. Analogue de la cystatine A **I.9** contenant le triazole **I.10**.

Quant à Raines et al.¹⁷, ils ont étudié la possibilité d'introduire le triazole 1,4-disubstitué **I.13** ou le triazole 1,5-disubstitué **I.12**, à la place d'une liaison peptide cis-prolyle (**I.11**) (Figure I.6). Les composés contenant le noyau triazole 1,4-disubstitué (**I.13**) affichent une activité enzymatique complète indiquant le maintien de la structure native et ceux possédant l'isomère 1,5 (**I.12**) présentent une stabilité conformationnelle comparable à celle des segments cis-Xaa-Pro contrairement à **I.13**.

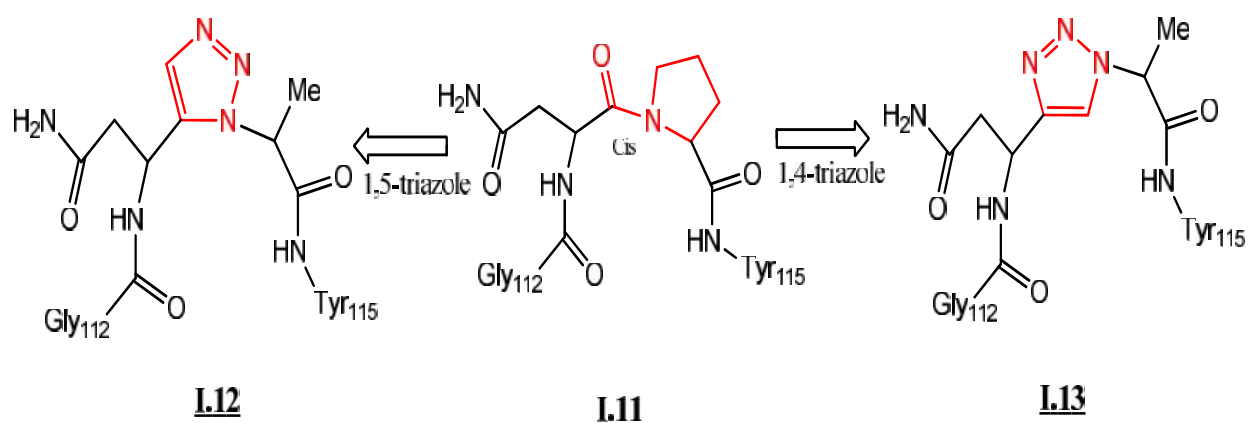


Figure I.6. Substitution de la liaison peptide cis-prolyle par les noyaux triazole 1,4- et 1,5-substitués.

Le même principe a été utilisé pour la préparation de mimes dipeptidiques **I.14** et **I.15** à partir de dérivés d'azide et d'acétylène en utilisant soit la méthodologie de CuAAC ou RuAAC (schéma I.6)¹⁷.

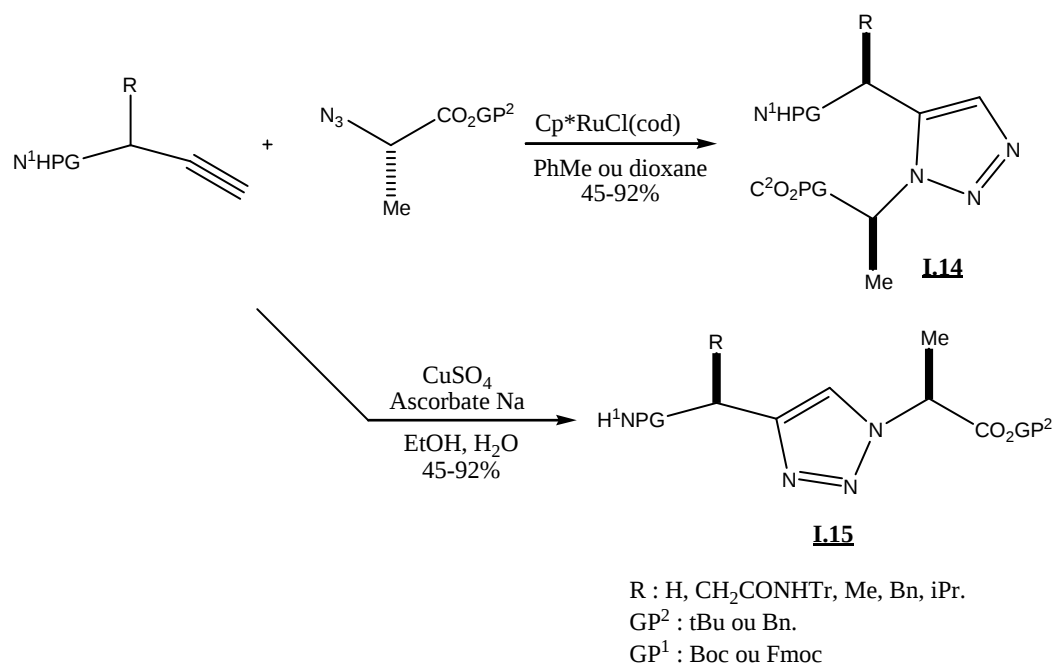
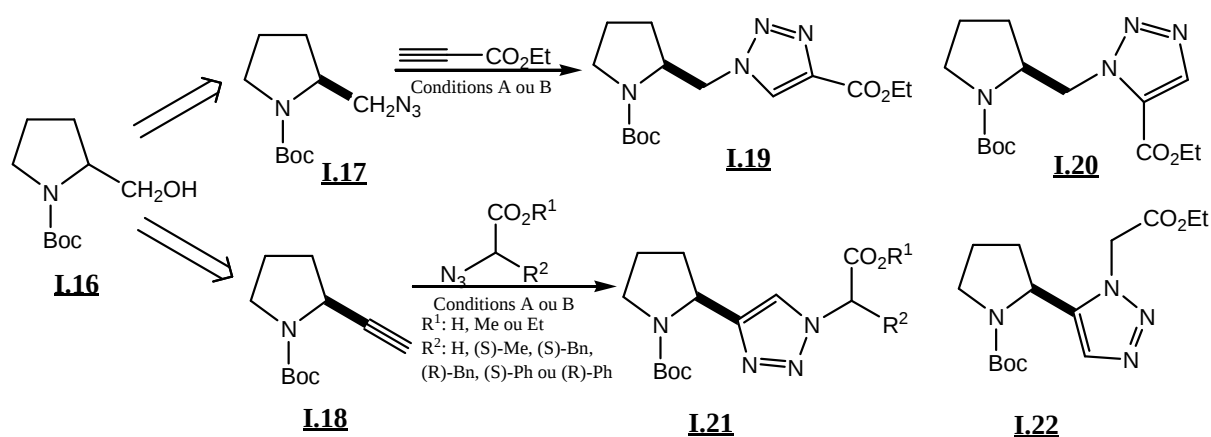


Schéma I.6. Mimes dipeptidiques **I.14** et **I.15**.

Les pseudodipeptides triazoliques **I.14** et **I.15** où R = CH₂CONH₂ ont été ensuite incorporés dans la RNase A à la place de l'unité Asn113-Pro114 et ceux où R = Me dans la variante N113A de la RNase A en tant que substitut pour Ala113-Pro114. Tous les peptidomimétiques de la RNase A résultants ont conservé l'activité catalytique complète, avec des spectres CD compatibles avec le maintien de la structure secondaire associée aux protéines natives. L'incorporation du triazole 1,5-substitué dans les peptidomimétiques aboutit à des températures de dénaturation thermique (T_m) comparables à celles des protéines natives. Toutefois, les peptidomimétiques triazoliques 1,4-substitués ont une T_m significativement plus faible que la protéine native. Ceci suggère que les dipeptides triazoliques 1,5-substitués imitent mieux les liaisons cis-prolyles trouvés dans la protéine de type sauvage.

La possibilité de contrôler le rapport cis/trans de l'amide des résidus de proline est d'un intérêt considérable (par exemple, dans l'activation et la désactivation des récepteurs). Dans ce contexte, Paul et al.¹⁸ ont étudié l'effet de la substitution d'une liaison amide, dans un dipeptide Pro-Gly, avec un 1,4- ou 1,5-triazole dans une tentative d'augmenter la population des conformations cis ou trans. L'acétylène et l'azide nécessaires (**I.17** et **I.18**) (schéma I.7) ont été synthétisés à partir du prolinol N-Boc protégé **I.16**, et la formation du triazole a été réalisée soit par la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre pour donner les triazoles 1,4-disubstitués **I.19** et **I.21** (36 – 92 %), soit par la cycloaddition de Huisgen thermique pour

donner des mélanges de triazoles 1,4- et 1,5-disubstitués dans un rapport d'environ 3:1 (78 et 90 % du rendement combiné). Dans la plupart des cas, la réaction de Huisgen catalysée par le cuivre a été effectuée en utilisant le mélange standard de CuSO_4 /ascorbate de sodium dans $t\text{BuOH}$ /eau (dans certains cas l'eau a été remplacée par le méthanol pour des raisons de solubilité) et à une température ambiante ou à 40°C . Pour les triazoles **I.21** ($\text{R}^2 = \text{Ph}$), il était nécessaire d'effectuer la cycloaddition à température ambiante et d'arrêter la réaction après 20 h pour éviter la racémisation dans le fragment phényle glycine.



Condition A : CuSO_4 , ascorbate Na, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, température ambiante ou 40°C .
Condition B: PhMe ou EtOAc, reflux.

Schéma I.7. Synthèse du dipeptide Pro-Gly triazolique.

Les propriétés conformationnelles des agents mimétiques dipeptidiques synthétisés (**I.24** - **I.27**) ont été examinés par la RMN et les résultats ont été comparés à ceux du dérivé de dipeptide naturel, l'ester méthylique de N-acétylprolyl-glycine **I.23** (figure I.7). Deux des peptidomimétiques synthétisés (**I.25** et **I.27**) montrent une préférence accrue pour la conformation cis (un rapport cis/trans 3:7) en la comparant au dérivé de dipeptide naturel **I.23**. La raison de l'augmentation de la conformation cis pour les peptidomimétiques **I.25** et **I.27** n'a pas été déterminée, mais les auteurs pensent que l'effet peut être dû aux interactions dipolaires (attraction et répulsion) entre le fragment triazole et le groupe carbonyle dans le substituant N-acétyle.

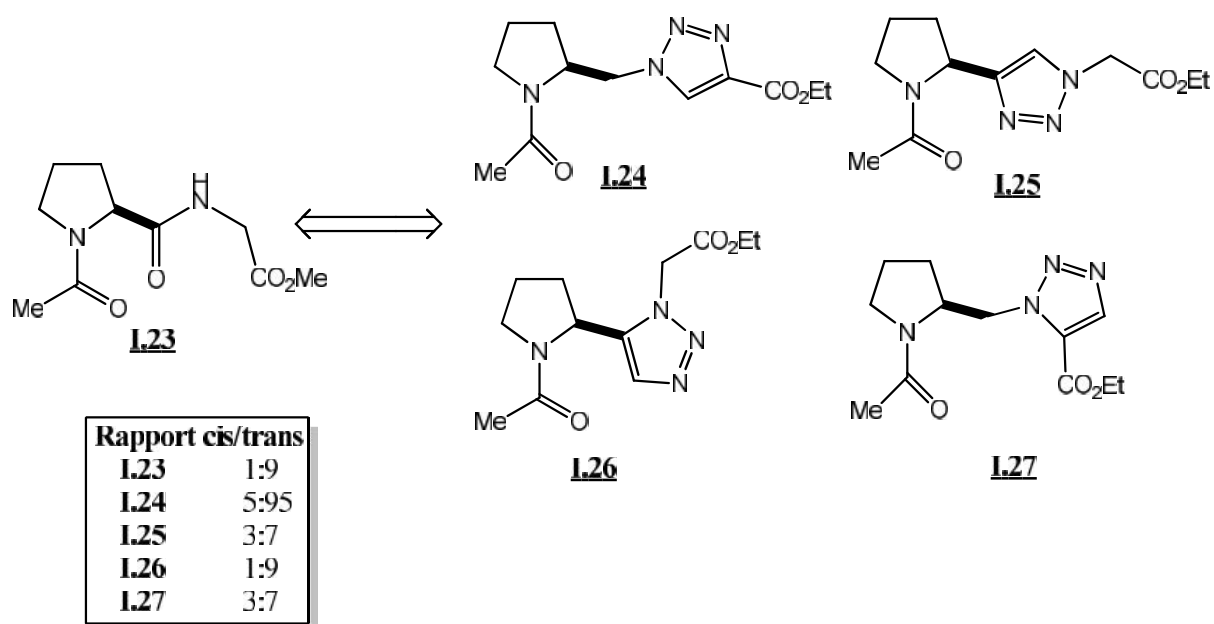
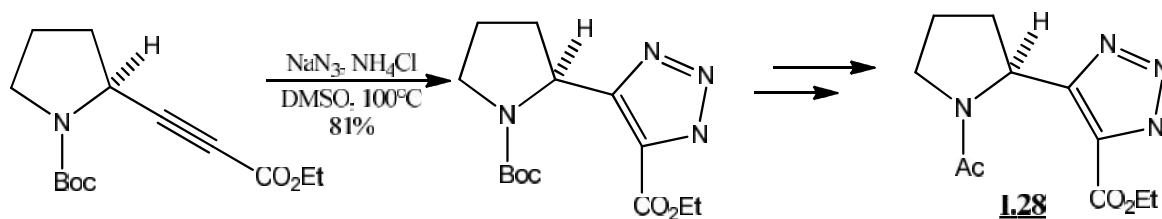


Figure I.7. Peptidomimétiques de la liaison Cis-amide.

Plus récemment, les mêmes auteurs ont publié une nouvelle approche incorporant les triazoles 4,5-disubstitués¹⁹. Les molécules cibles ont été synthétisées par une cycloaddition thermique de Huisgen entre l'acide hydrazoïque (formé in situ) et un alcyne disubstitué (schéma I.8), ou encore une réaction de réarrangement (schéma I.8). Une série de peptidomimétiques triazoliques a été synthétisée de cette manière, dont deux (**1.28** et **1.29**) affichent une augmentation de la géométrie cis-prolyle (rapport cis/trans 4:6), par rapport au dérivé de dipeptide naturel Ac-Pro-Gly-OMe.



Composé	Rapport cis/trans
Ac-Pro-Gly-OMe	1:9
1.28	4:6
1.29	4:6

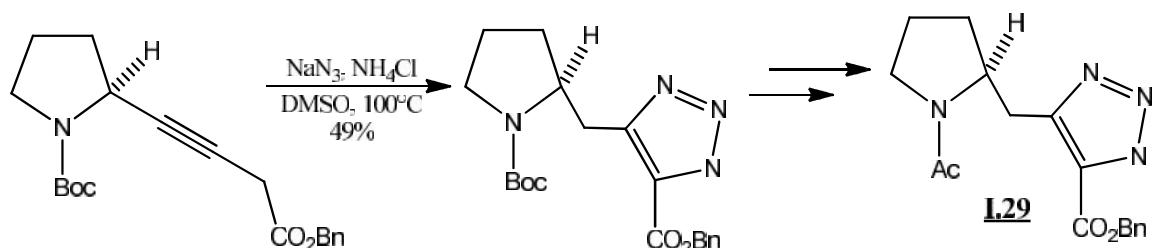


Schéma I.8. Synthèse de peptidomimétiques triazoliques 4,5-substitués.

I.3.1.2. b-tours mimétiques :

L'intérêt de préparer des composés contenant le triazole et des fragments de peptide est d'aboutir à des analogues synthétiques de peptides avec des structures secondaires perturbées. Ainsi, la cycloaddition par chimie « click », entre deux brins de dérivés de peptide avec des fonctions azide et alcyne terminales, respectivement, est une synthèse efficace de triazoles à base d'anneaux β -turn ou β -tour mimétiques (Figure I.8).²⁰ Les β -tours sont des structures secondaires importantes de polypeptides avec des hélices α et des feuillets β .

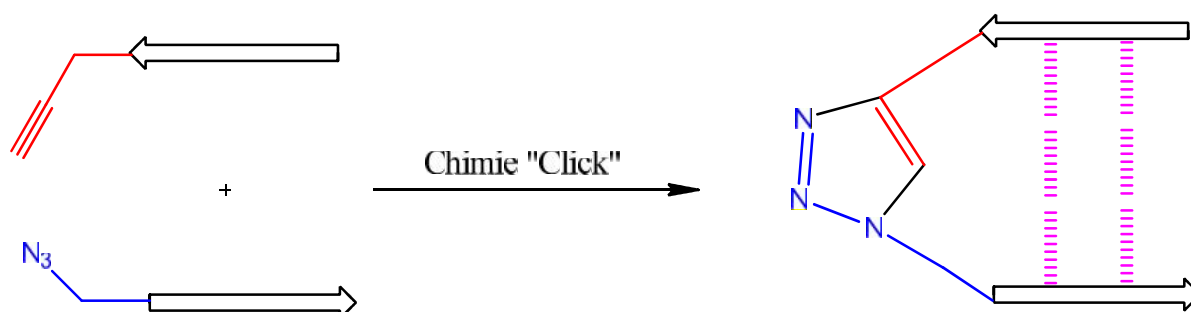


Figure I.8. Formation des tours (turns) par cycloaddition par chimie « click ».

La modélisation moléculaire indique que la propension à former la liaison hydrogène intramoléculaire amide-amide dépend de la longueur des liaisons qui relient les deux amides au noyau triazole. Par conséquent, une série de tétrapeptides 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec différentes longueurs d'écartement (**I.30-I.33**) ont été synthétisés par cycloaddition entre les alcynes et les azotures correspondants (Schéma I.9). Cette série a été étudiée par résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H) et FT-IR. Ces études montrent clairement que la longueur de liaison à trois carbones est optimale pour la formation d'une spirale- β bien définie en solution.

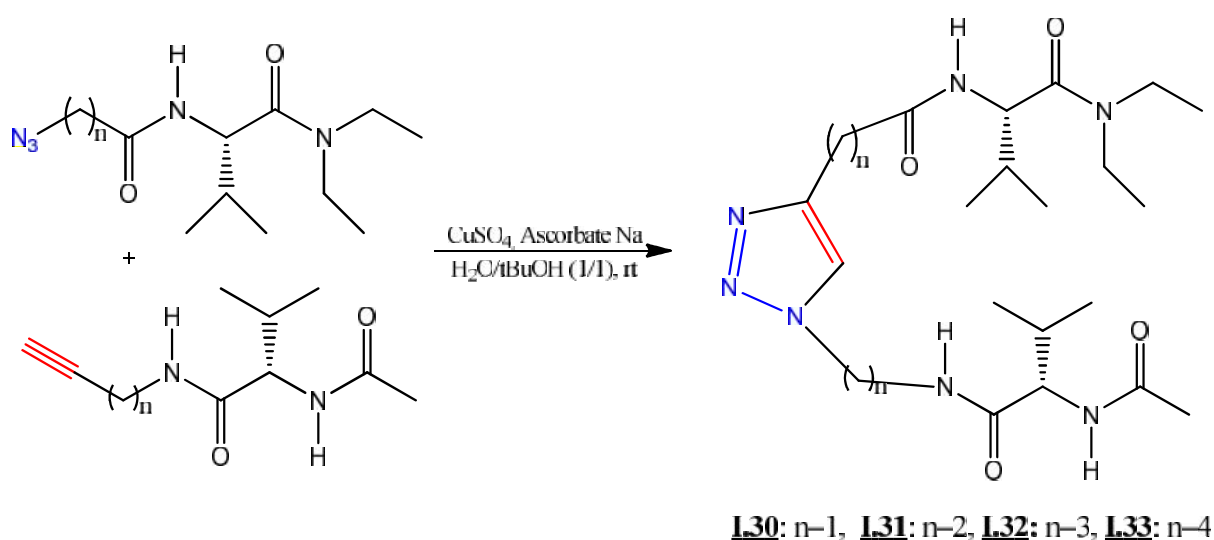


Schéma I.9. Synthèse de tétrapeptides par cycloaddition azide-alcyne.

Les structures secondaires de ces composés ont été examinées dans le chloroforme et ont montré des pics croisés NOE entre les deux protons d'amides H_C et H_V (Figure I.9).

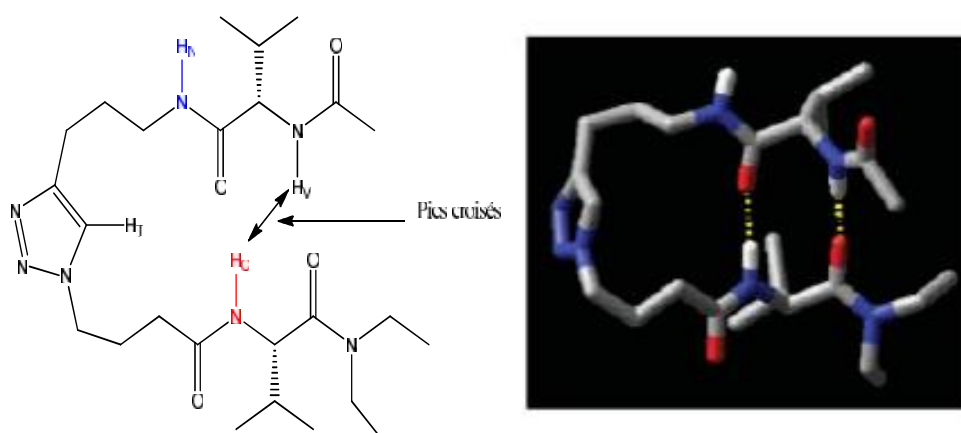


Figure I.9. β -tours mimétiques à base de triazoles.

De façon similaire, un squelette 1,4-diphényl-1,2,3-triazole a été synthétisé par une approche convergente pour rigidifier une conformation en spirale bêta (**L.36**, schéma I.10). La cristallographie de rayon X et les résultats de la RMN ^1H (1D et 2D) révèle que ce dérivé triazolique se replie en une conformation en forme de U par l'intermédiaire de la liaison hydrogène intramoléculaire N-H $\cdots$ O, et C-H $\cdots$ O formée entre l'atome d'hydrogène C-5 H et les deux atomes O d'éther.²¹

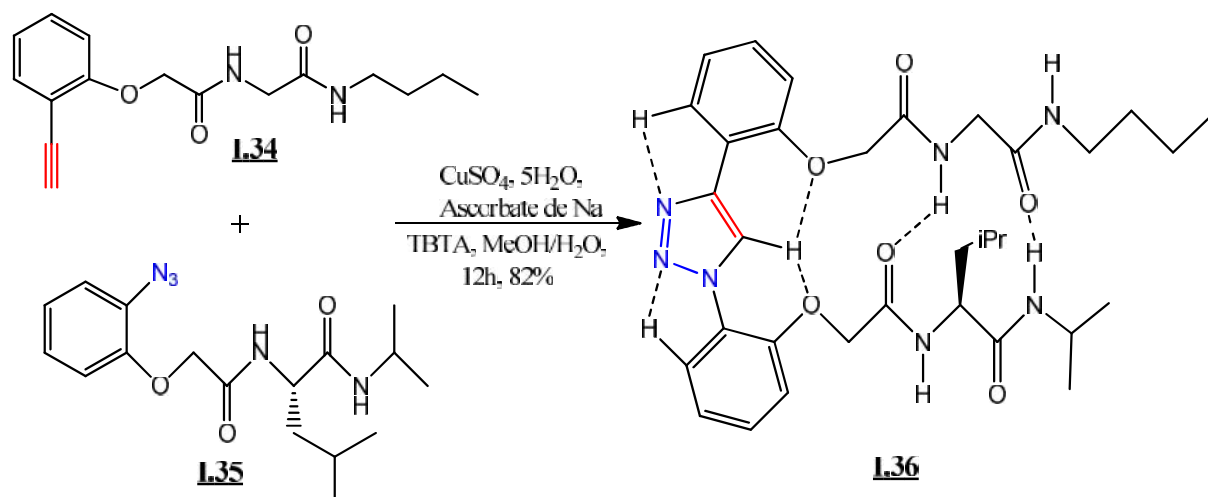


Schéma I.10. Synthèse convergente de mimes peptidiques adoptant une conformation en spirale β .

I.3.1.3.Triazolamères :

Le groupe d'Arora a publié des rapports décrivant la synthèse d'oligomères à base de triazole dans laquelle plus de quatre unités de monomères sont reliées par des séries de noyaux triazoles^{22,23,24}. Ces triazolamères sont distinctes des constructions de peptidotriazoles par le fait que le squelette d'oligomère ne contient aucune liaison amide. L'évaluation structurale de ces oligomères a indiqué qu'ils se replient dans des conformations discrètes « Zig-Zag » avec des noyaux triazoles adjacents tournés dans des directions opposées (figure I.10).



Figure I.10. Conformation prédominante en zig-zig du triazolamère révélée par les expériences de ROESY. Les lignes pleines et en pointillés indiquent respectivement les corrélations NOE de forte et faible intensité.

Le triazolamère imite le peptide (brin β) avec des distances axiales similaires entre les chaînes latérales i , $i+1$ et i , $i+2$ (figure I.11) (les chaînes latérales sont représentées par des groupements méthyles pour faciliter la lecture). La chiralité globale a été conservée par rapport aux séquences similaires α -peptide (Figure I.12).

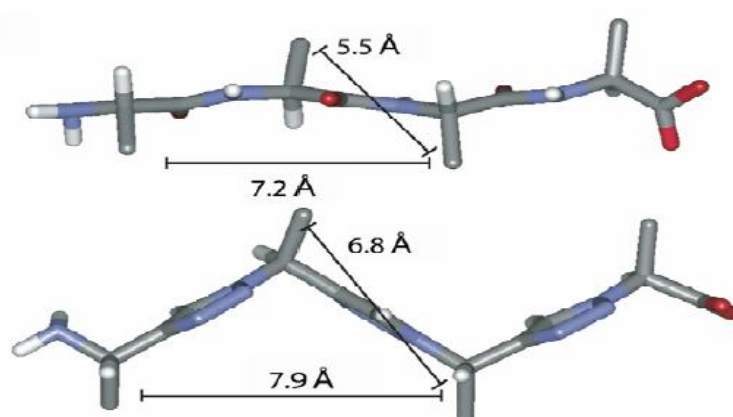


Figure I.11. Comparaison du triazolamère dans une conformation « Zig-Zag » (en bas) à un peptide β (tétraalanine).

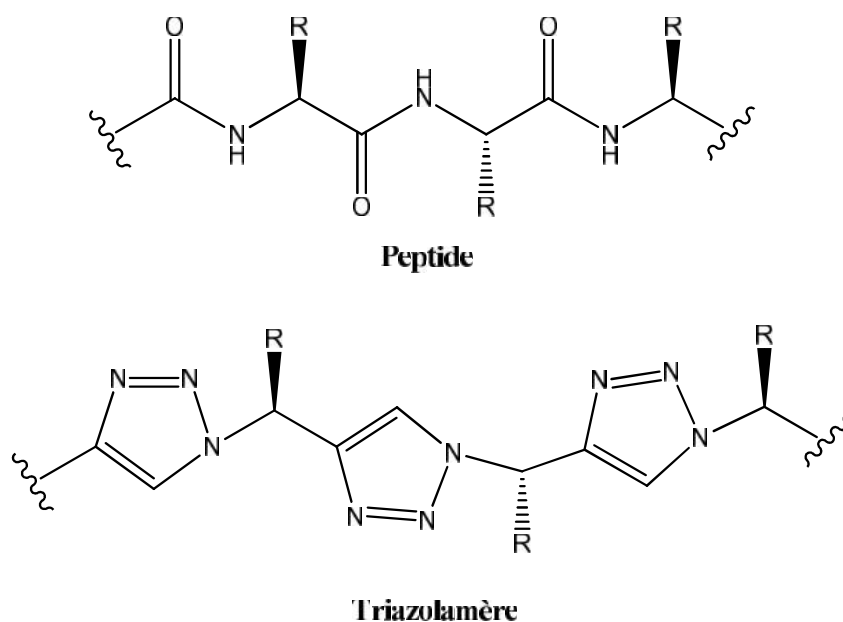


Figure I.12. Comparaison d'α-peptide et triazolamère montrant la conservation de la chiralité.

Les synthèses initiales des triazolamères ont commencé avec des acides aminés standards et des séquences de réaction itérative impliquant la conversion de l'amine en un azide, suivies par une réaction de Huisgen de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre avec l'alcyne de l'acide aminé protégé, puis la déprotection de l'amine, et enfin le processus a été répété pour obtenir les triazolamères avec la longueur désirée **I.37** (Schéma I.11).

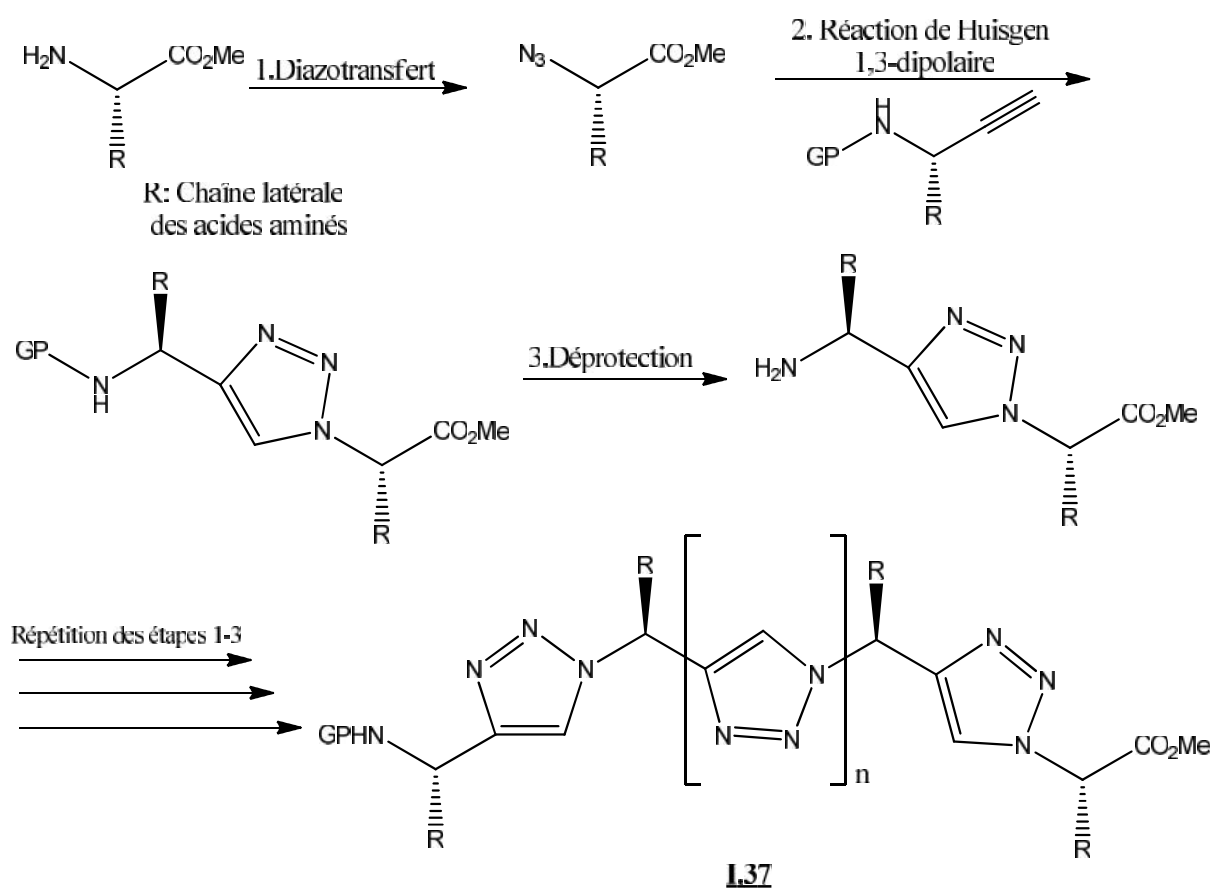


Schéma I.11. Synthèse itérative des triazolamères.

Cette technique conduit à des rendements globaux faibles (6-12%), probablement due à l'instabilité de l'azide dérivé de l'acide aminé, aux conditions de purification et l'inefficacité de la réaction de diazotransfert. Une meilleure stratégie a été proposée en effectuant la synthèse des trois étapes in situ en phase solide avec le Zn(II) comme catalyseur de diazotransfert, suivi par l'addition de CuSO_4 pour la réaction de CuAAC accompagnée par rayonnement micro-ondes (Schéma I.12).²⁵ Les triazolamères finales ont été produites avec des rendements supérieurs à 90%.

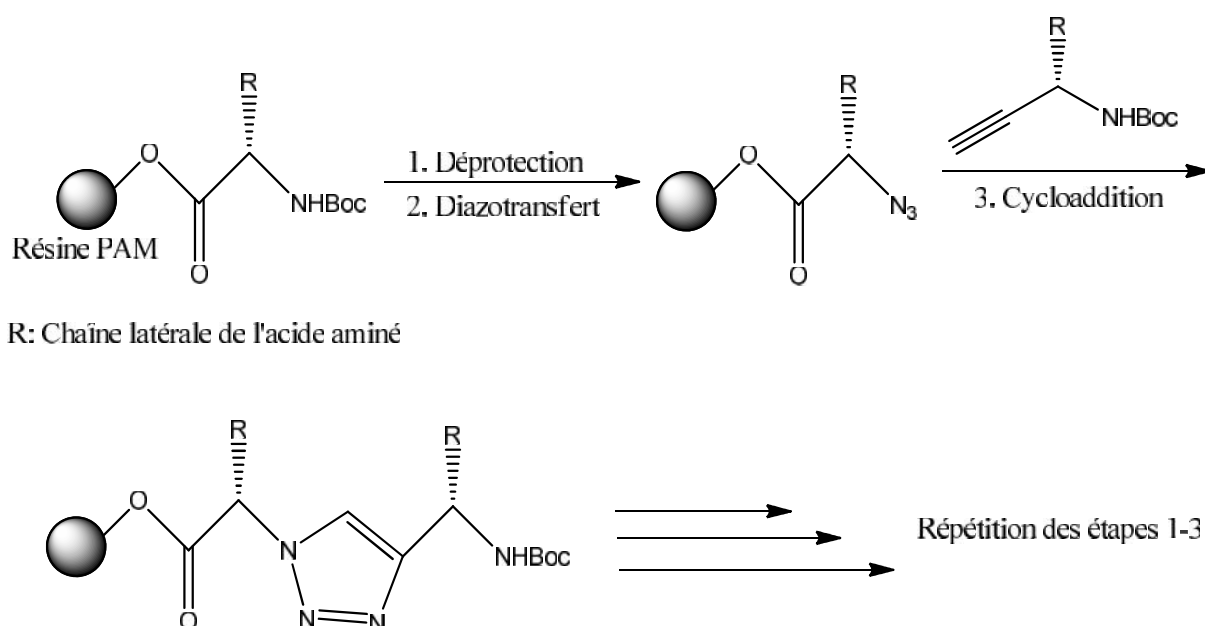


Schéma I.12. Synthèse des triazolamères en phase solide.

Une analyse de conformations de trimères triazolamères par RMN ^1H , suggère qu'ils adoptent une conformation anti (Figure I.11) qui est semblable à un brin β .²⁶ Des études de mécanique moléculaire et des calculs ab initio ont été utilisés pour prédire les conformations de ces oligomères et les prédictions ont été confirmées par l'analyse de RMN 2D. Le groupe d'Arora a commencé ses études par le calcul des préférences de conformation du dimère triazole (figure I.13) qui peut adopté deux conformations anti et deux conformations syn. Les conformations syn et anti sont définies par la direction relative de la base des dipôles dans les noyaux adjacents. Les deux études de mécanique moléculaire et ab initio prédisent que les conformations anti sont plus stables que les conformations syn (4Kcal/mol de différence).

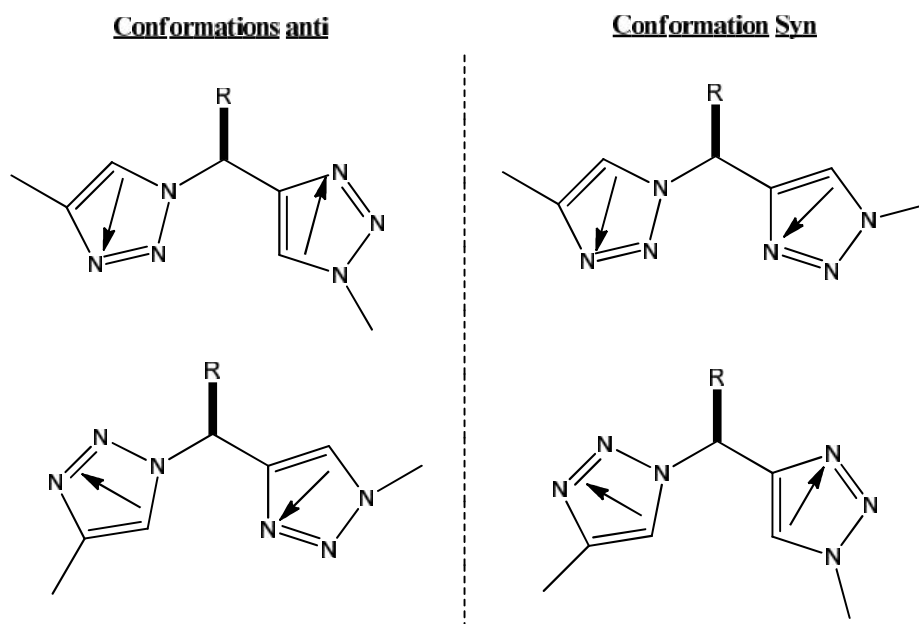


Figure I.13. Les conformations possibles anti et syn adoptés par le dimère triazole

Etant donné que les protéases sont connues pour lier leurs substrats dans une conformation de brin β , une petite bibliothèque de triazolamères a été testée comme inhibiteurs de la protéase du VIH-1. Bien que les inhibiteurs synthétisés aient été conçus exclusivement sur la base des interactions hydrophobes possibles, plusieurs ont effectivement inhibé la protéase VIH-1, avec le meilleur composé ayant une CI_{50} de $25 \pm 7 \mu\text{m}^{27}$.

Hughes et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse des triazolamères racémiques en utilisant des intermédiaires précurseurs contenant à la fois un azide et un acétylène TMS-protégé. Les alcools homopropargyl- β^3 substitués chiraux et les azides triméthylsilylhomopropargyl- β^3 substitués chiraux ont été générés à partir des L-acides aminés naturels. Ensuite les alcynes et les azides ont été couplés en utilisant la réaction de cycloaddition de Huisgen 1,3-dipolaire, pour donner les oligomères 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués chiraux comme des composés peptidomimétiques potentiels **I.38** (schéma I.13).²⁸

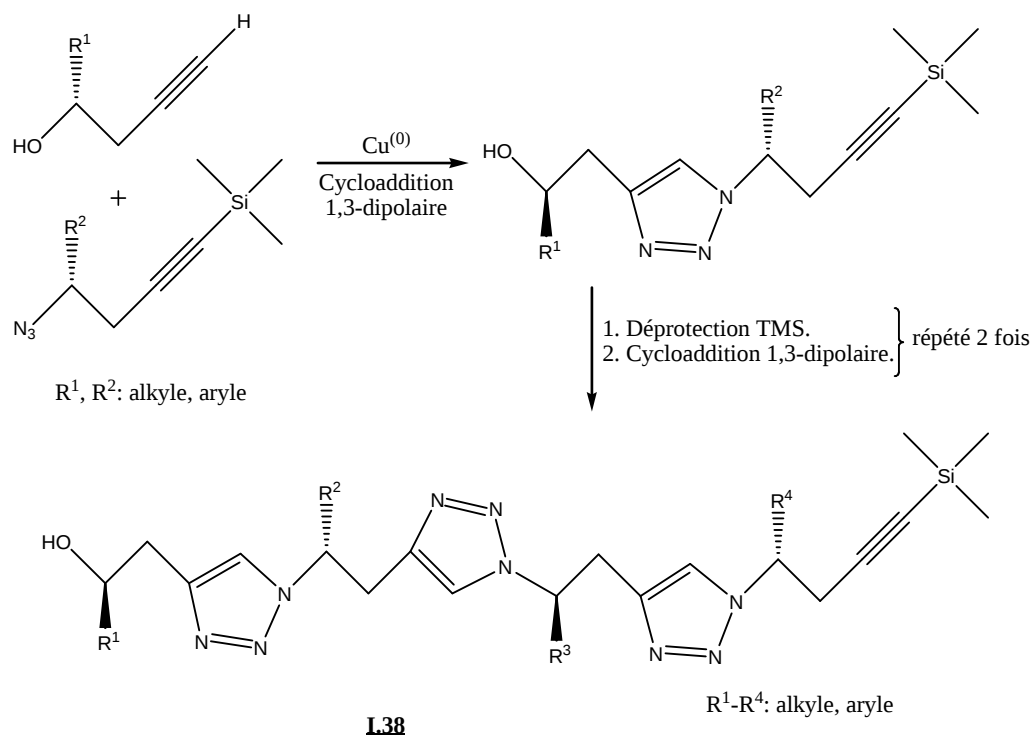
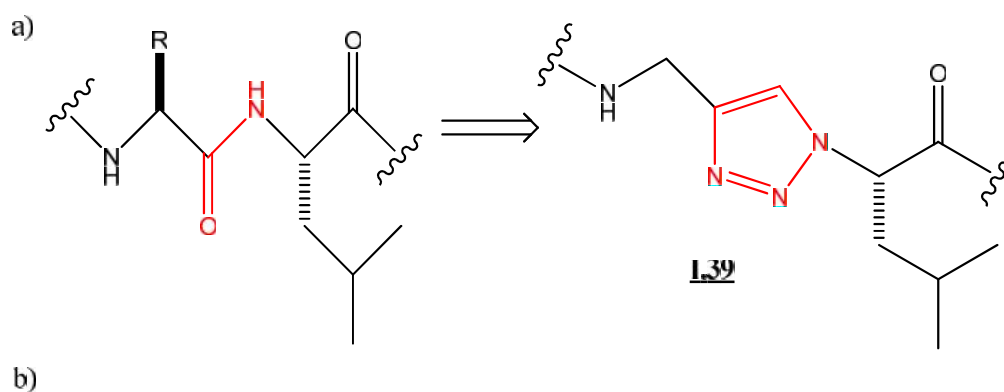


Schéma I.13. Synthèse du tétramère 1,2,3-triazole à partir des unités azide-alcyne β^3 substitué.

I.3.1.4. Triazole en hélices enroulées :

Le travail du groupe de Ghadiri a démontré que les unités de triazole peuvent être utilisées pour remplacer les séquences de dipeptide au sein d'une hélice α multi-spiralée appelé « coiled coil »²⁹.

Trois peptidomimétiques ont été synthétisés, avec des spectres de dichroïsme circulaire (DC) caractéristiques des structures α -hélicoïdales. Les expériences de dénaturation thermique ont révélées des différences marquées entre les trois peptides, avec la seule similitude de la température de dénaturation thermique du peptidomimétique **I.42** avec le peptide parent pLI-GCN4 (figure I.14). Ce qui suggère que les peptidomimétiques **I.40-I.42** conservent une grande partie de la structure native α -hélice, mais que la stabilité thermodynamique du peptidomimétique est très dépendante du site de la substitution du triazole.



pLI-GCN4: Ac-RMKQIEDKLEEILSKLYHIENELARIKKLLGER-OH
I.40: Ac-RMKQIED-**X**EEILSKLYHIENELARIKKLLGER-OH
I.41: Ac-RMKQIEDKLEEILS-**X**YHIENELARIKKLLGER-OH
I.42: Ac-RMKQIEDKLEEILSKLYHIEN-**X**ARIKKLLGER-OH

Figure I.14. (a): Echange du fragment de dipeptide avec le dipeptide-mimétique triazolique. (b) : Remplacement des acides aminés natifs pLI-GCN4 K₈L₉ (**I.40**), K₁₅L₁₆ (**I.41**) et E₂₂L₂₃ (**I.42**) avec le peptidomimétique **I.39**.

L'étude de la structure cristalline des peptidomimétiques **I.40-I.42** par rayons X (à une résolution de 2,2 Å) a révélé que tous les trois ont adopté la même structure observée pour le peptide parent pLI-GCN4 (figure I.15).

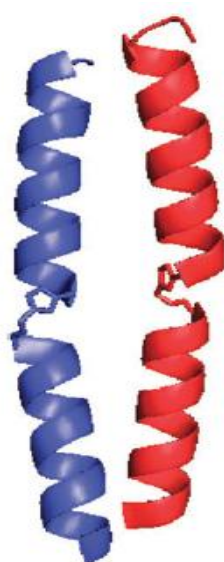


Figure I.15. Représentation des hélices peptidiques contenant le triazole. (Par souci de clarté, seuls deux brins du faisceau à quatre hélices sont affichés)

I.3.1.5. Les mimétiques (“mimics”) d’acide aminé :

Les protéines kinases et phosphatases sont des cibles importantes de médicaments parce que la phosphorylation post-traductionnelle de protéine joue un rôle clé dans la définition de la fonction protéine. Alors que les processus impliqués dans l’O-phosphorylation de la sérine, tyrosine et thréonine sont bien comprises, l’étude de la phosphorylation d’histidine est limitée par l’instabilité de l’histidine phosphorylé (His-p) et par le fait qu’il existe sous deux formes isomères **I.43** et **I.44** (figure I.16).

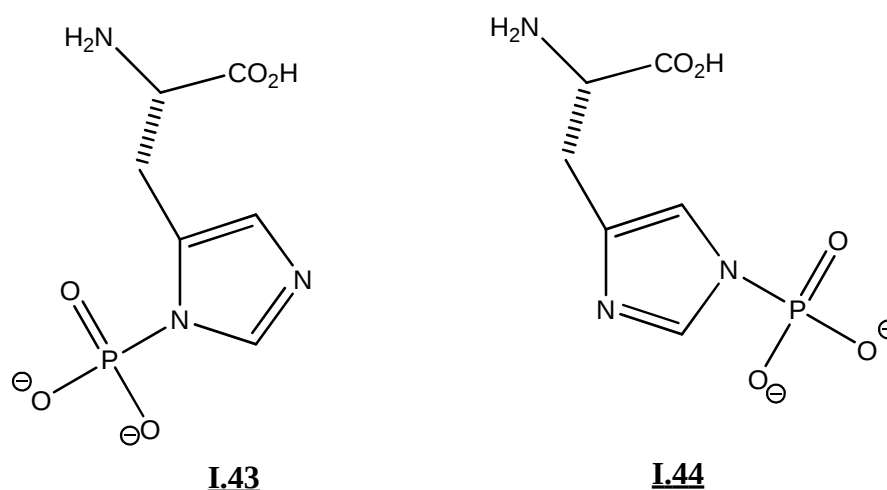


Figure I.16. Isomères de l’histidine phosphorylé.

Dans une tentative de surmonter ces problèmes, Kee et ses collaborateurs ont récemment rapporté une synthèse aisée de mimétiques de His-p **I.43** et **I.44** en utilisant respectivement la cycloaddition catalysée par le cuivre et par le ruthénium (Schéma I.14)³⁰. Le mimétique **I.45** a été incorporé dans deux protéines, contenant His-p, semi-synthétiques différentes dans le but de produire des anticorps vis à vis des peptidomimétiques synthétisés. Après isolement des anticorps produits, ils se sont avérés reconnaître sélectivement la protéine phosphorylée mais pas la contrepartie non phosphorylée.

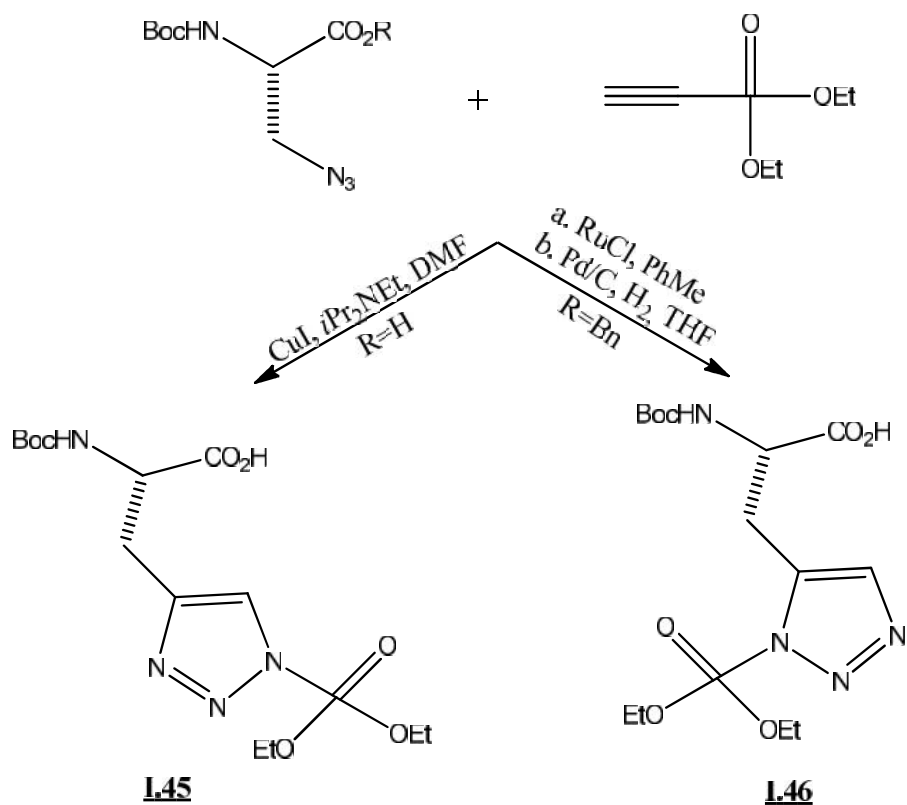


Schéma I.14. Synthèse des analogues d’histidine phosphorylée par CuAAC et RuAAC.

L’utilisation des acides aminés triazoliques comme des ligands de petite-molécule pour les protéines est un domaine de recherche relativement inexploré.^{31,32} Dans une étude, Gajewski et ses collaborateurs ont étudié l’utilisation de ces structures comme base pour des inhibiteurs de protéine de transport des acides aminés neutres (SN1)³¹. Une superposition des structures à énergie minimisée des substrats naturels (L-glutamine, L-asparagine et L-histidine) de SN1, a suggéré un acide aminé avec un triazole 1,4-substitué dans la chaîne latérale serait capable de fournir des interactions de liaison hydrogène avec la protéine (**I.49**, schéma I.15).

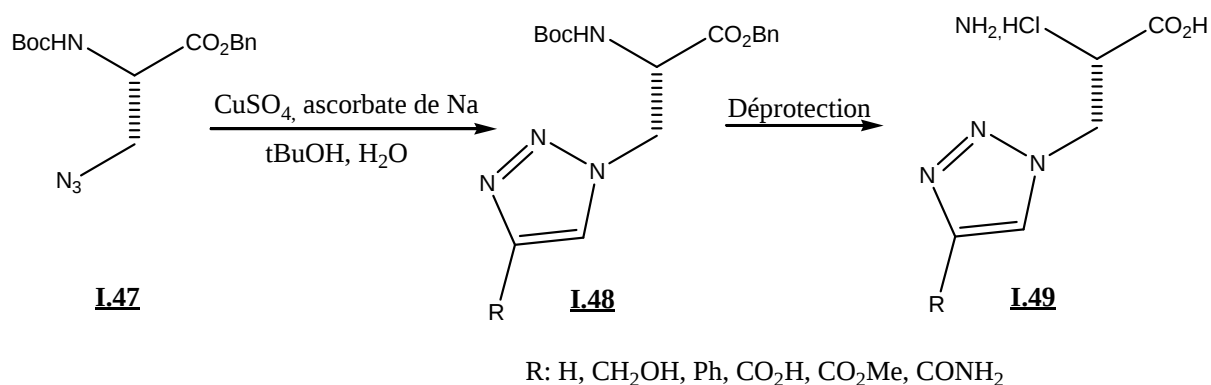


Schéma I.15. Synthèse d'acides aminés triazoliques comme des inhibiteurs de protéine de transport SN1 potentiels.

Les acides aminés triazoliques complètement protégés **1.48** ont été préparés par cycloaddition catalysée par le cuivre du β -azido-alanine **1.47** avec une gamme d'acétylènes dans des conditions standards. Une déprotection globale donne les acides aminés **1.49**, qui se sont avérés inactives vis-à-vis de la protéine de transport SN1.

Stanley et ses collaborateurs³² ont utilisé une approche similaire pour explorer le potentiel des acides aminés triazoliques (Schéma I.16) en tant que ligands de récepteurs AMPA sélectifs. Les acides aminés triazoliques 1,4-substitués (exemple **1.51**) et les analogues 1,5-substitués (exemple **1.50**) ont été préparés en utilisant respectivement les conditions standards de CuAAC et la méthodologie RuAAC.

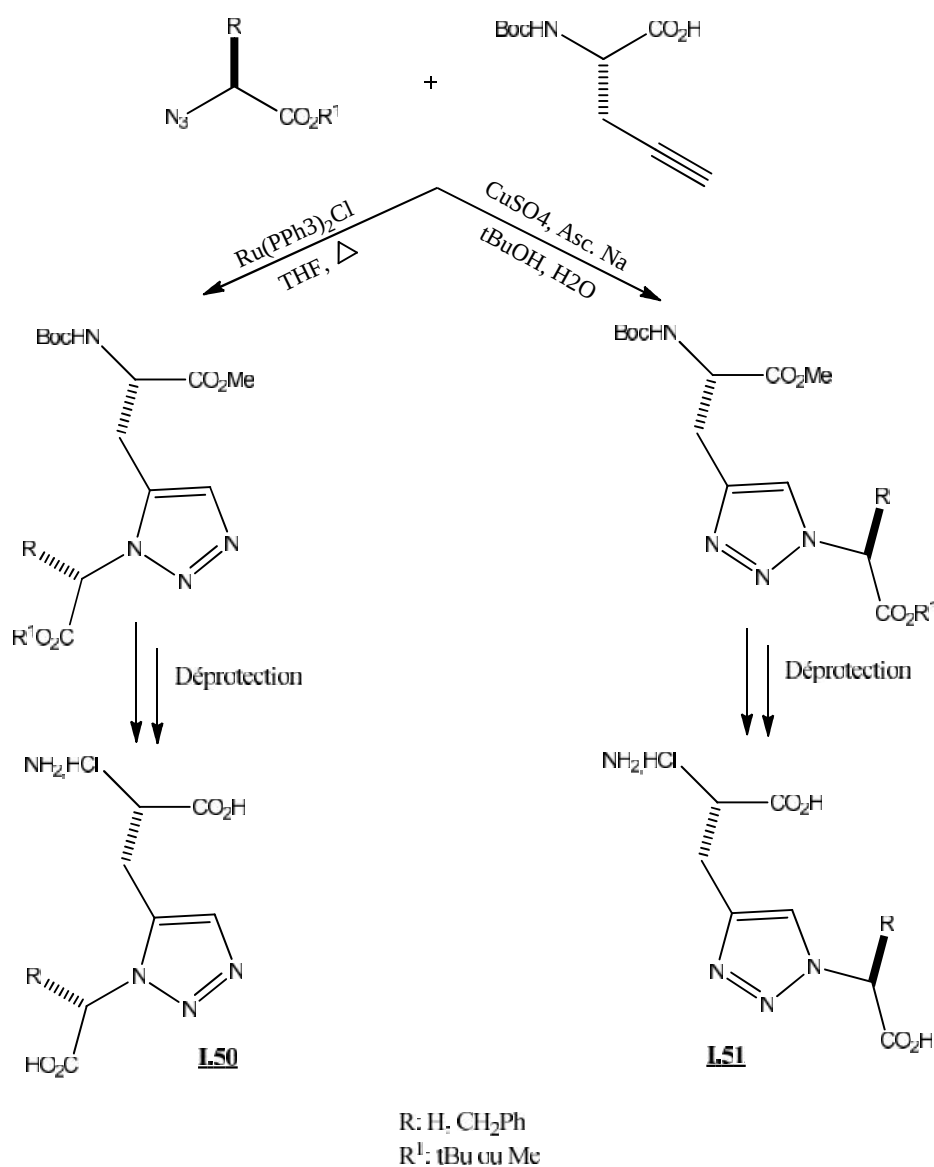


Schéma I.16. Les acides aminés triazoliques 1,4- et 1,5-substitués en tant que des ligands de récepteurs potentiels AMPA.

Les acides aminés triazoliques synthétisés ont été testés *in vitro* sur des récepteurs de glutamate ionotropiques natifs (NMDA, AMPA, kainate) et dans des essais fonctionnels des récepteurs de glutamate métabotropiques recombinants. Les données des essais de liaison compétitive *in vitro* des récepteurs de glutamate ionotropique ont révélé que **I.52** et **I.53** (figure I.17) étaient significatives, bien que faible, des récepteurs compétitifs avec des valeurs de CI₅₀ de 63 µm et 49 µm, respectivement.

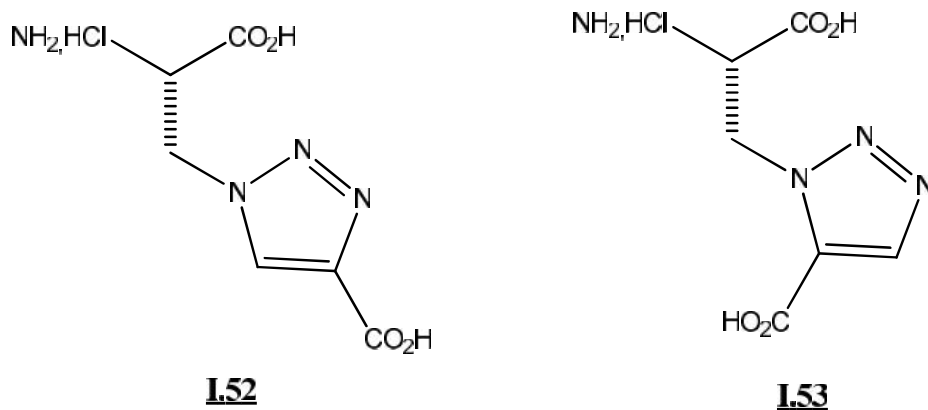


Figure I.17. Deux ligands de récepteurs AMPA sélectifs présentant une liaison compétitive.

I.3.2. Formation de liaisons peptide-peptide :

Les chimiosélectivités orthogonales pour les réactions de couplage des acides aminés et la clic-réaction catalysée par le cuivre peuvent être utiles pour joindre deux fragments de peptide³³. La stratégie pour la ligature en phase solide de peptides assemblés est décrite dans le schéma I.17, un alcyne support est joint à un peptide avec un fragment azoture N-terminal.

Treize modèles de peptides **I.54** présentant tous des acides aminés protéinogènes ont été synthétisés sur phase solide, afin d'évaluer la compatibilité du procédé avec différents types d'acides aminés, et le N-terminal est acylé par l'acide propiolique. Les peptides liés à la résine ont été ligaturés avec le peptide protégé azidoacétylé $N_3\text{Ac-T(t-Bu)S(t-Bu)K(Boc)Y(t-Bu)-R(Pbf)-E(Ot-Bu)G-OH}$ en présence de CuI comme catalyseur.

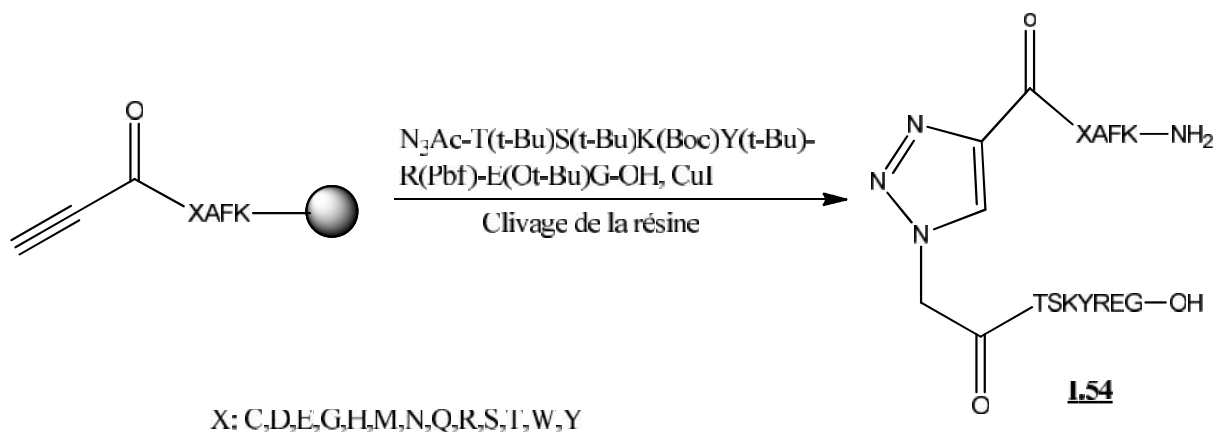


Schéma I.17. Génération de peptides assemblés par formation de 1,2,3-triazole.

Un exemple plus élaboré de cette méthode de ligature est illustré dans le schéma I.18. Le peptide protégé cyclique **I.55** a des groupes nitro, NHivDde et NHAlloc sur les chaînes latérales, qui sont sélectivement convertis en amines libres dans des conditions différentes, puis couplés avec des alcynes acides, suivi d'une cycloaddition avec les azidopeptides. La déprotection des chaînes latérales des acides aminés et le clivage de la résine donne le peptide multimérique **I.56**.

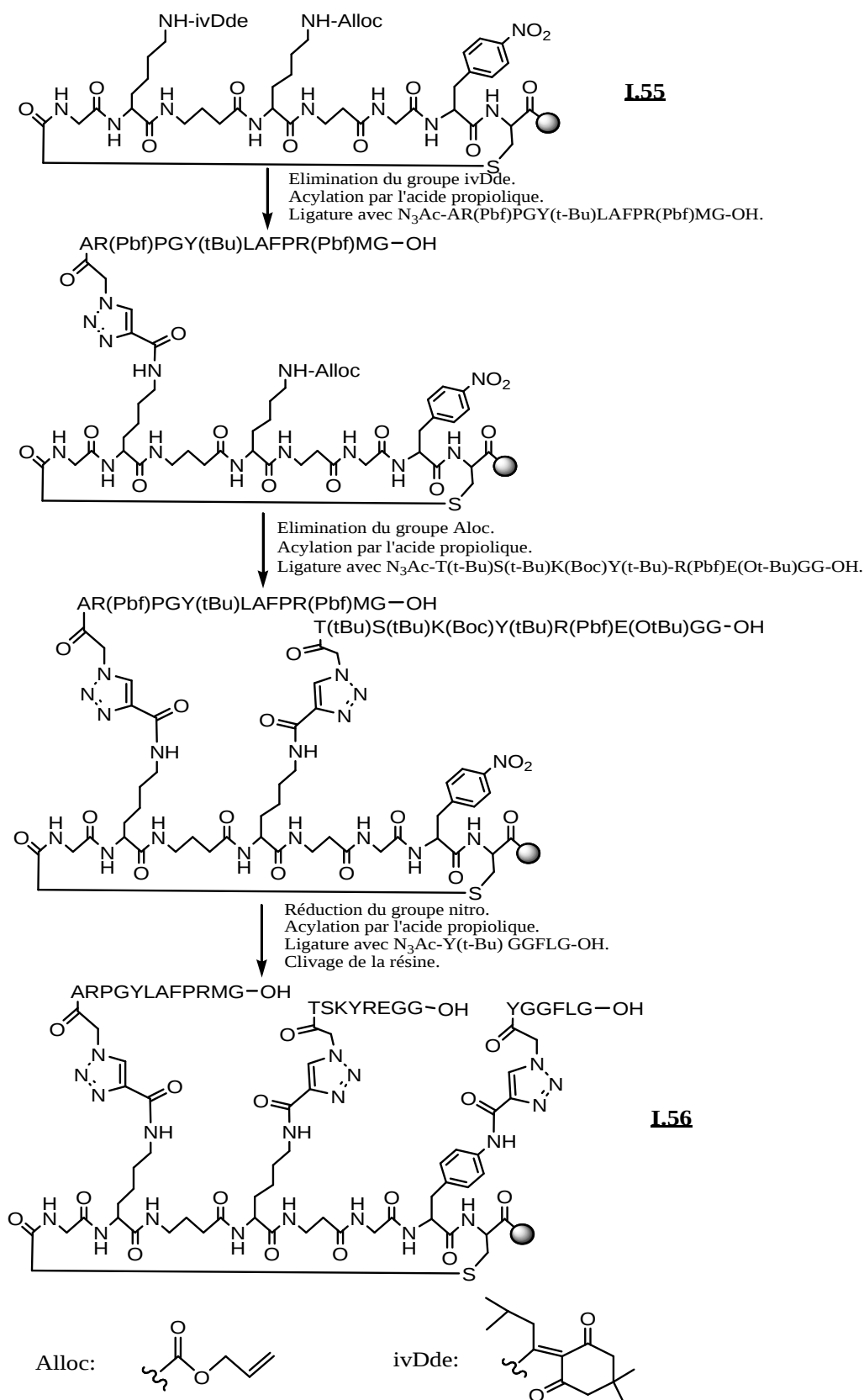


Schéma I.18. Génération du peptide assemblé **L56**.

I.3.3. Composés cycliques :

I.3.3.1. Cyclisation Tête-Queue :

Les peptides cycliques Tête-Queue se produisent dans une grande variété de produits naturels qui affichent une gamme impressionnante d'activités biologiques³⁴. Ces peptides cycliques améliorent généralement la stabilité métabolique et peuvent améliorer la rigidité de la structure en raison de la préorganisation géométrique dans une conformation appropriée pour la liaison. En tant que telles, ces structures sont attrayantes pour la conception de petits mimétiques de protéine à structure secondaire. La cyclisation Tête-Queue efficace pour former des peptides cycliques est, cependant, assez difficile à atteindre par les techniques classiques.

Bock et ses collaborateurs ont publié la synthèse de trois analogues de térapeptide cyclique fortement tendus (par exemple **I.58**, figure I.18) d'un térapeptide **I.57** (le cyclo-[L-Pro-L-Val-L-Pro-L-Tyr] d'origine naturelle) en utilisant la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre³⁵.

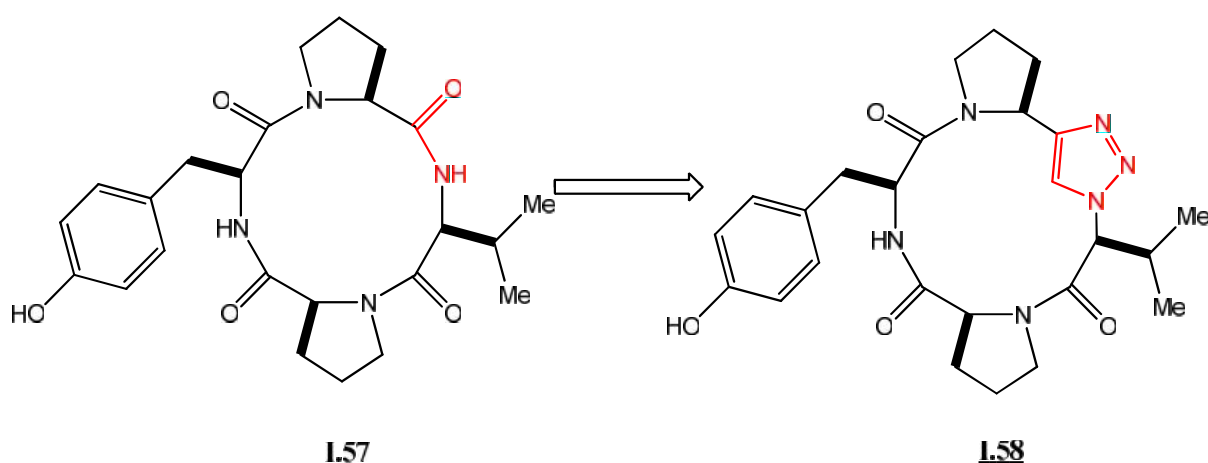


Figure I.18. Substitution de la liaison amide dans le produit naturel **I.57** par le 1,4-triazole.

Les protéines mitochondriales Smac et les mimétiques Smac, tels que **I.58** (figure I.19), inhibent l'apoptose et sont donc des agents anticancéreux importants. Wang et ses collaborateurs ont remplacé les deux liaisons amides du composé **I.58** par deux triazoles dans une tentative pour améliorer l'activité cellulaire et réduire le caractère peptidique³⁶.

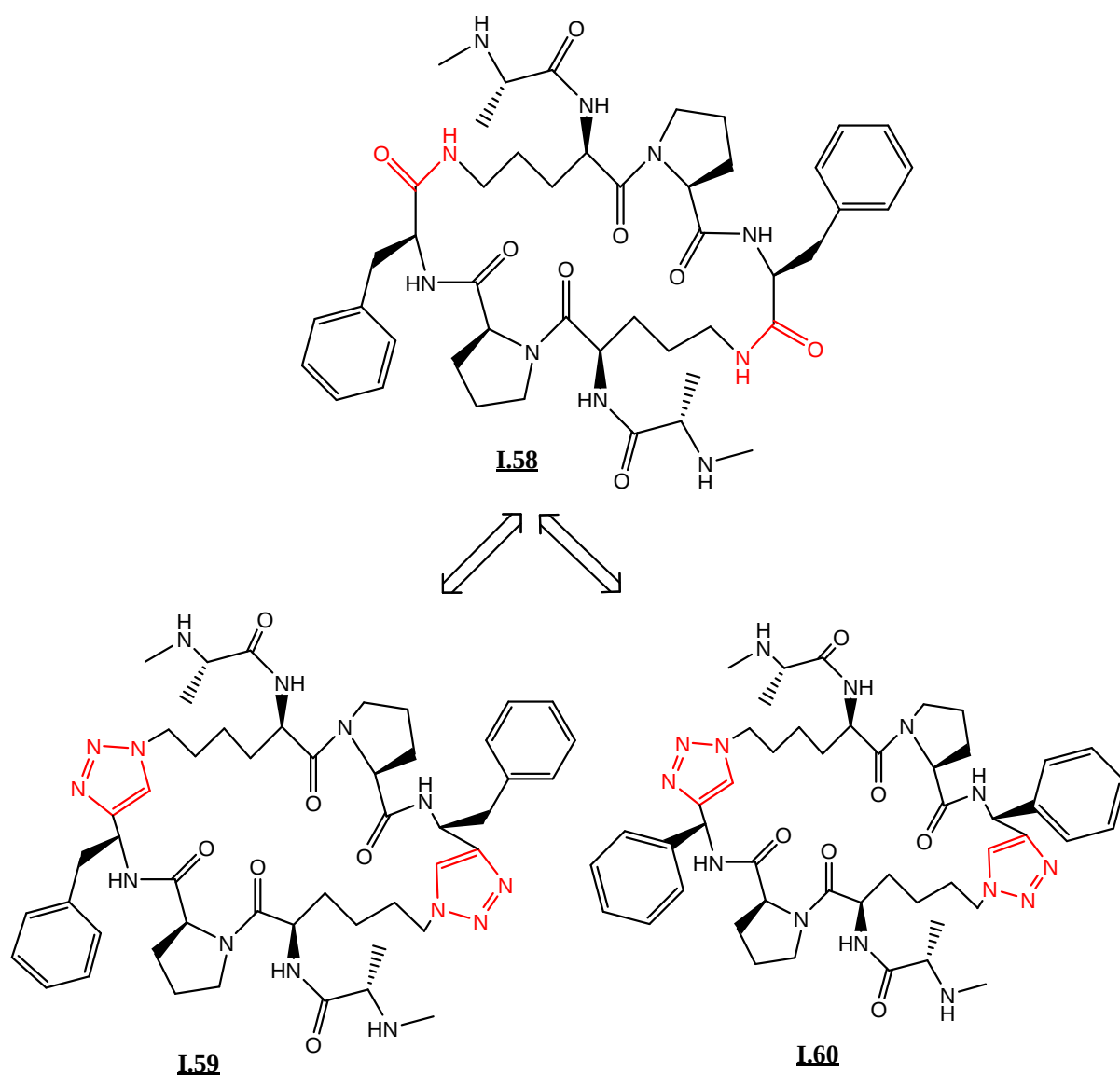


Figure I.19. Structure du dimère Smac **I.58** et des deux dérivés **I.59** et **I.60**.

La cycloaddition CuAAC en phase liquide a donné un dimère mono-triazole linéaire, qui après une nouvelle fonctionnalisation a été cyclisé par CuAAC pour donner les composés mimétiques Smac **I.59** et **I.60** après déprotection et dérivation. Le nouvel agent peptidomimétique Smac **I.60** est de 5 à 8 fois plus puissant que le composé parent **I.58** pour inhiber la croissance de cellules cancéreuses dans deux différentes lignées cellulaires (cancer de sein et cancer de l'ovaire).

Meldal et ses collaborateurs ont synthétisé des peptides cycliques tête-queue **I.61** (figure I.20) en incorporant des acides aminés contenant l'azoture et l'alcyne, respectivement, dans la synthèse standard de peptide en phase solide à base de Fmoc³⁷. Ensuite, la cyclisation sur résine a été appliquée.

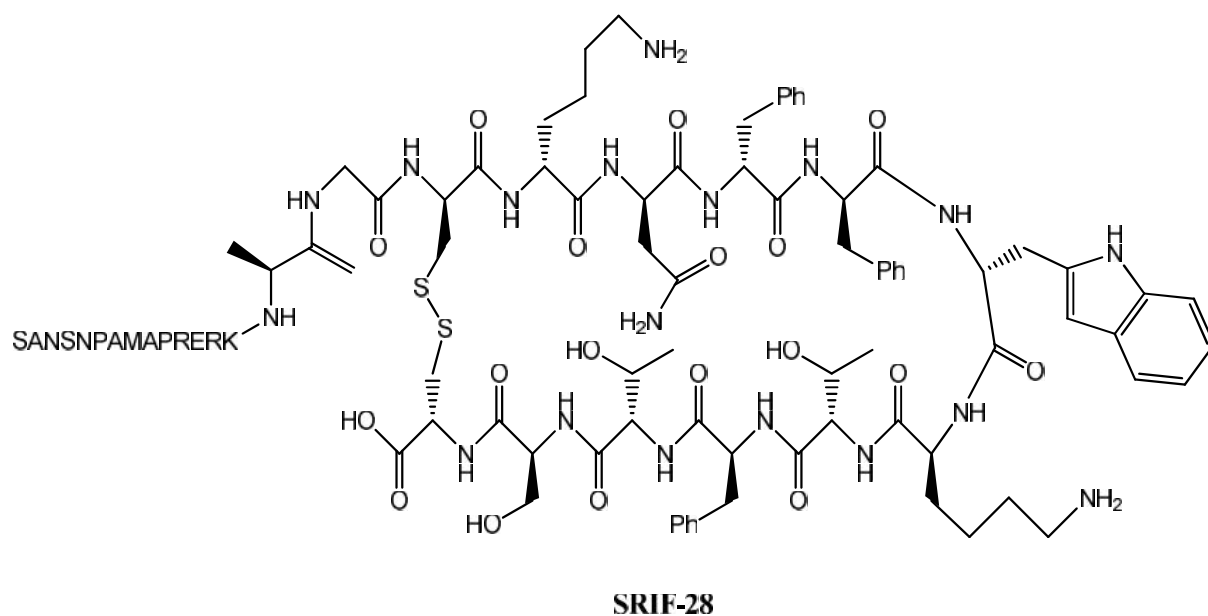
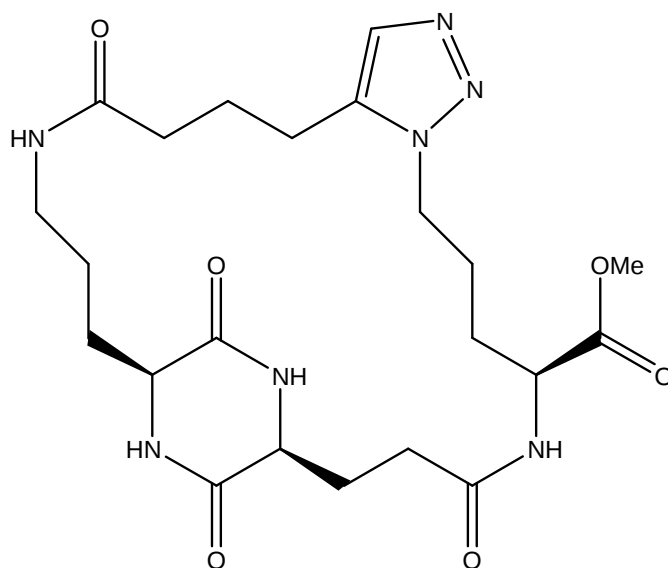


Figure I.21. Structure chimique du peptide parent SRIF-28.

Inspiré par le large nombre des molécules biologiquement actives contenant des motifs peptides, Spring et ses collaborateurs ont décrit la stratégie de DOS (Diversity-Oriented Synthesis) pour la génération des composés peptidomimétiques macrocycliques³⁹. Les peptides linéaires obtenus contenant à la fois un alcyne terminal et un azide ont permis de préparer les peptidomimétiques macrocycliques à base de triazole. (Exemple du composé **I.63**, figure I.22).

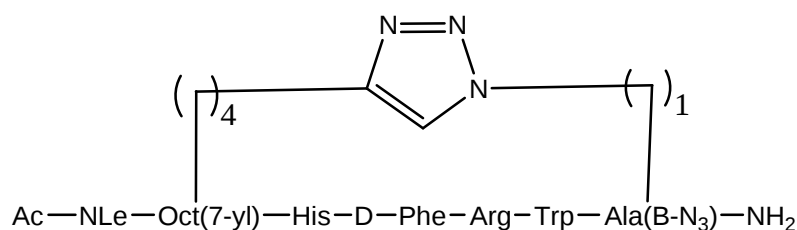


I.63

Figure I.22. Exemple de synthèse de peptidomimétiques en utilisant la stratégie de DOS.

I.3.3.2. Cyclisation Chaîne latérale-Chaîne latérale :

En 2014, Testa et ses collaborateurs⁴⁰ ont décrit une nouvelle modification intramoléculaire chaîne latérale à chaîne latérale (i-à-i+5) (exemple **I.64**). Ces cyclopeptides, de structure β -tour de type I, ont donné de puissants agonistes du récepteur de la mélanocortine MT-II (figure I.23).



I.64

Figure I.23. Structure de l'analogue de MT-II contenant le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.

Un autre exemple de cyclisation chaîne latérale à chaîne latérale est la synthèse de peptides agrafés « fonctionnalisés » **I.71-I.75**. Spring et ses collaborateurs⁴¹ ont rapporté la synthèse de différents peptides fonctionnalisés à partir d'un peptide possédant deux sites de réactivité **I.70** (figure I.24).

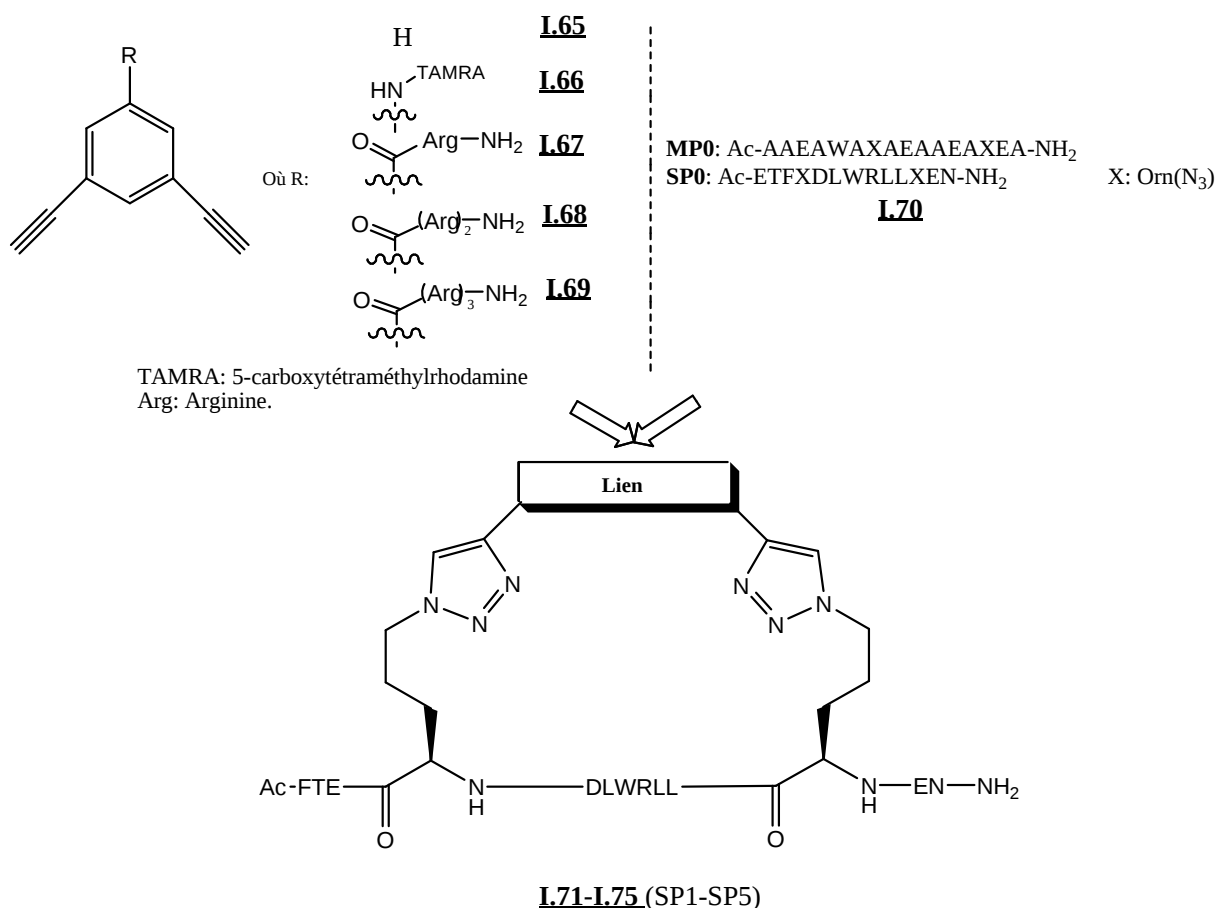


Figure I.24. Structure générale du produit de peptide agrafé bis-triazolyle SP1-SP5 (**I.71-I.75**).

Kawamoto et ses collaborateurs ont également rapporté l'utilisation de la réaction de Huisgen de cycloaddition 1,3-dipolaire pour générer des peptides de structures α -hélicoïdales BCL9 agrafés avec simple ou double triazole⁴². La méthode d'agrafage du triazole est employée pour stabiliser les peptides α -hélicoïdales BCL9. Ces peptides ont augmenté la rigidité et ont amélioré la structure hélicoïdale. Un exemple de peptides double-agrafés (**I.76**, figure I.25) présente une structure hélicoïdale à 90% et montre une liaison puissante pour la β -caténine. Plusieurs des peptides agrafés simple et double triazole conçus ont également montré une meilleure résistance à la dégradation protéolytique.

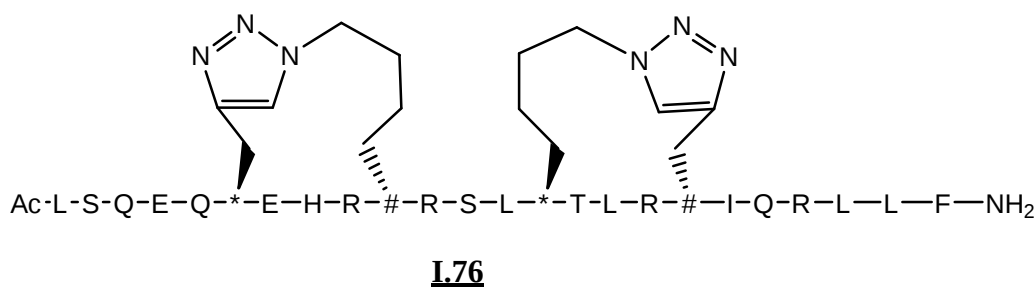


Figure I.25. Peptide agrafé ciblant l'interaction β -caténine/BCL9.

Cantel et ses collaborateurs⁴³ ont exploré des voies de synthèse pour le cyclopeptide [Ac-Lys-Gly-Xaa(&¹)-Sér-Ile-Gln-Yaa(&²)-Leu-Arg-NH₂][&¹(CH₂)₄-1,4-[1,2,3] triazolyl-CH₂&²)] (**I.78**, figure I.26). La comparaison du cyclopeptide contenant le 1,2,3-triazole et l'analogue contenant le lactame (**I.77**, figure I.26) a montré que les deux peptides supposent une structure α -hélicoïdale dans la partie cyclique des molécules.

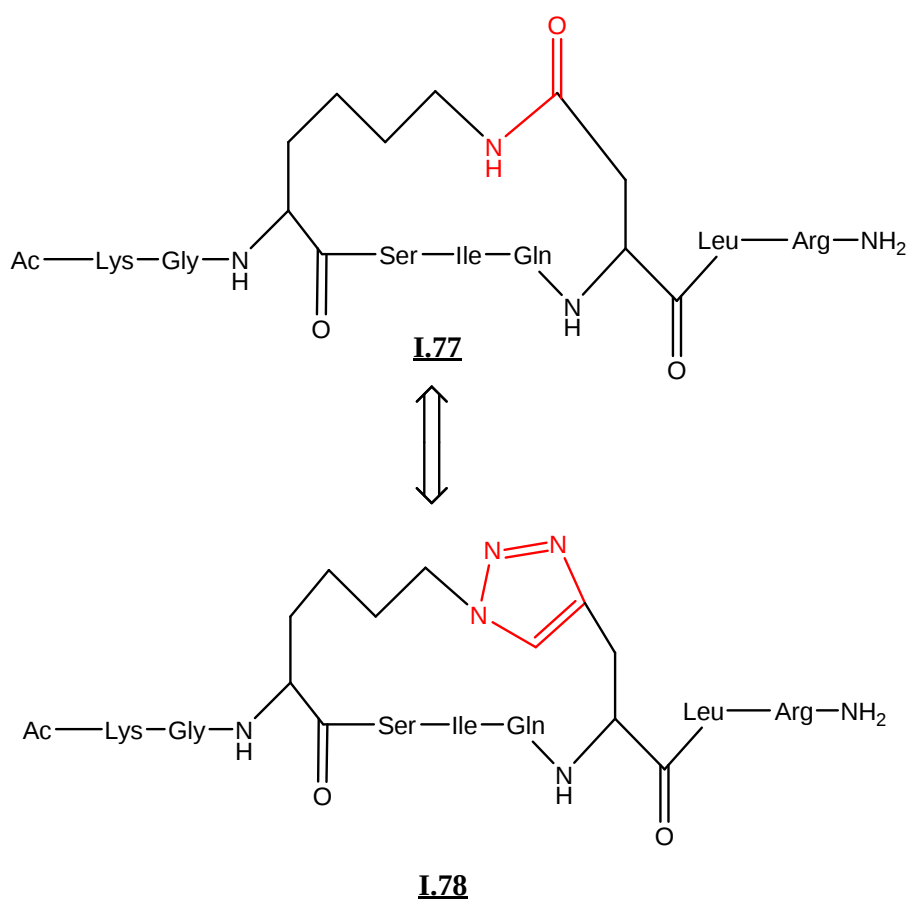


Figure I.26. Substitution de la liaison amide dans le produit **I.77** par le 1,4-triazole.

I.4. Composés avec des liens triazoles vers d'autres fonctionnalités :

I.4.1. Peptide-Carbohydrate :

Les glycopeptides sont des séquences peptidiques contenant des carbohydrates liés de manière covalente aux chaînes latérales des résidus d'acides aminés. Ces biomolécules sont structurellement diverses et sont connus pour être impliqués dans une variété de fonctions biologiques. Les glycopeptides sont associés à un certain nombre de processus pathologique, y compris le cancer. Le développement de meilleures options de traitement pour ces maladies nécessite une compréhension approfondie du fonctionnement des glycopeptides dans divers milieux biologiques. Pour l'étude de ces fonctions, les chimistes développent des assemblages complexes qui imitent les glycopeptides naturels. Toutefois, en raison des difficultés inhérentes à la chimie des glucides, et la sensibilité à l'hydrolyse des liaisons glycosidiques, les mimes des glycopeptides naturels ont été difficiles à synthétiser. En conséquence, les chimistes ont exploré des méthodes pour conjuguer les oligosaccharides en séquences peptidiques avec des liens plus stables métaboliquement.

En 2014, Van Der Wal et ses collaborateurs⁴⁴ ont synthétisé un polymère antigel à base de glycopeptide à partir de glycopeptide azide et alcyne par réduction partielle de l'azide et polymérisation par cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) pour obtenir des oligomères linéaires **I.79** (schéma I.20).

Pour comparer l'activité avec des glycoprotéines antigels (AFGP) natives, un dodécapeptide linéaire **I.81** (oligomère avec quatre unités répétitives), qui a une longueur comparable à AFGP-8 **I.80** (le glycoprotéine AFGP de plus basse masse moléculaire trouvé dans la nature), a été synthétisé. En termes de l'activité d'inhibition de la recristallisation de la glace (IRI), les oligomères à base de triazole ont affiché une activité IRI modeste par rapport à l'AFGP-8. Cependant, la spectroscopie CD a montré que le tétramère à base de triazole possédait une structure secondaire similaire à celui à base d'amide basé sur le AFGP-8 (figure I.27).

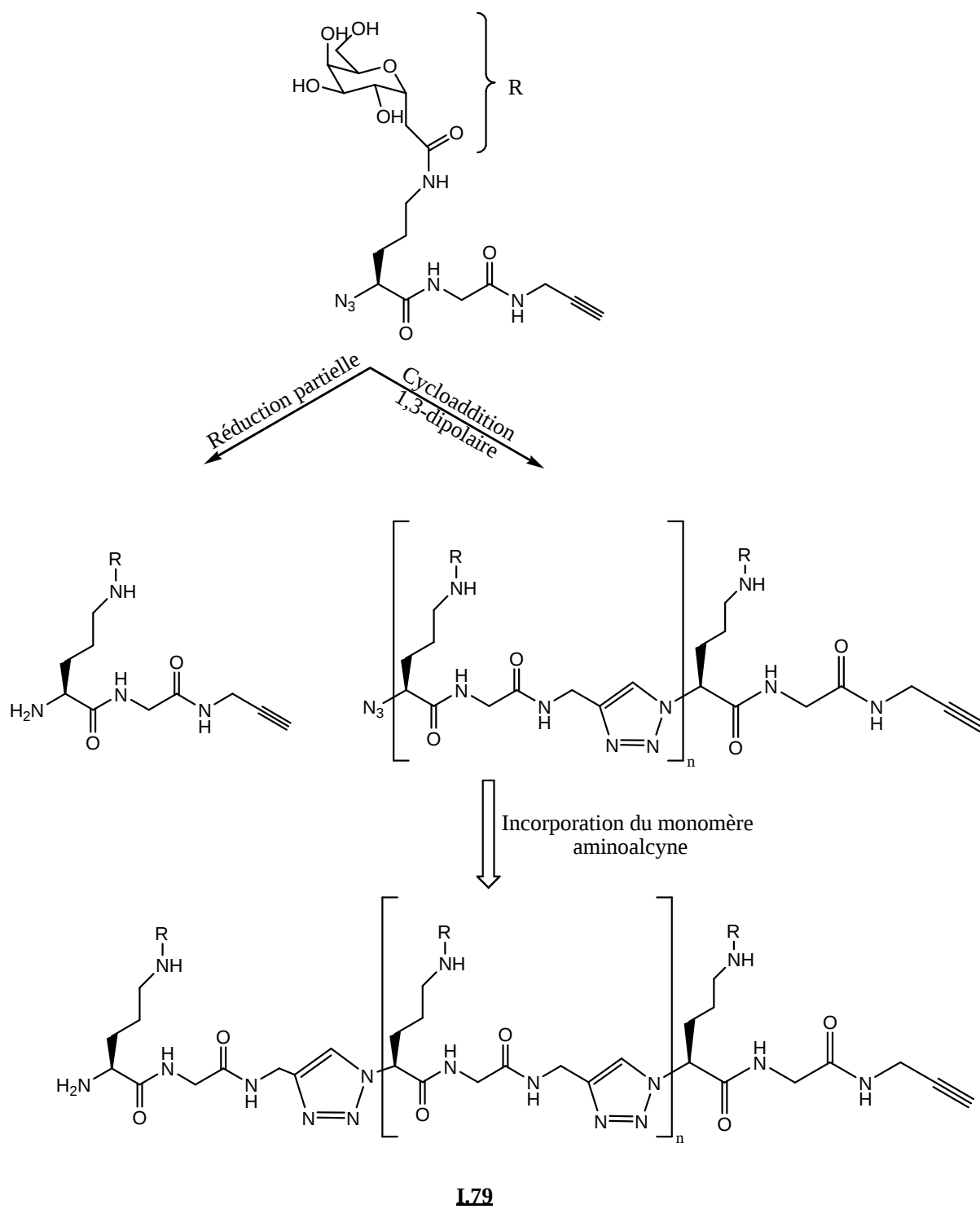


Schéma I.20. Synthèse des AFGPs par polymérisation linéaire d'un monomère azido-alcyne en utilisant la CuAAC.

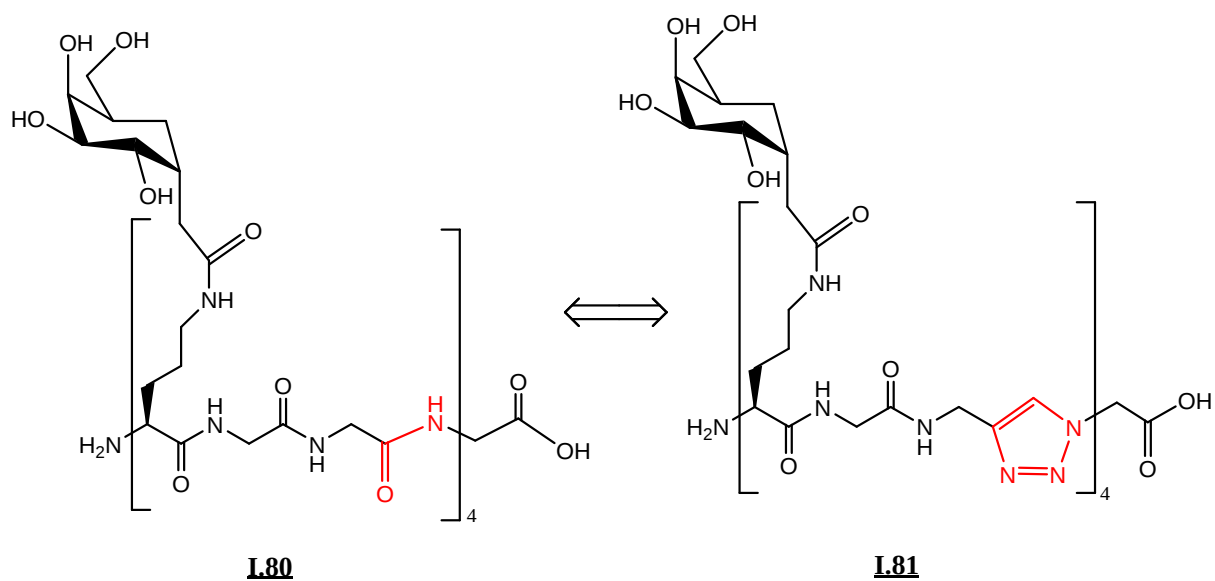


Figure I.27. Comparaison entre le AFGP **I.80** et son imite tétramère à base de triazole **I.81**.

Une nouvelle classe d'aminoglycopeptides conjugués amphiphiles nommés aminoglycosides-peptide triazole conjugués (APTC) a été préparée par le groupe de Schweizer⁴⁵. Ces APTCs sont préparés par cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre entre un alcyne peptidique hydrophobe et ultracourt introduit sous forme de propargylglycine (**I.84-I.89**), et un azide dérivé de la néomycine-B ou la kanamycine-A (**I.82** et **I.83**).

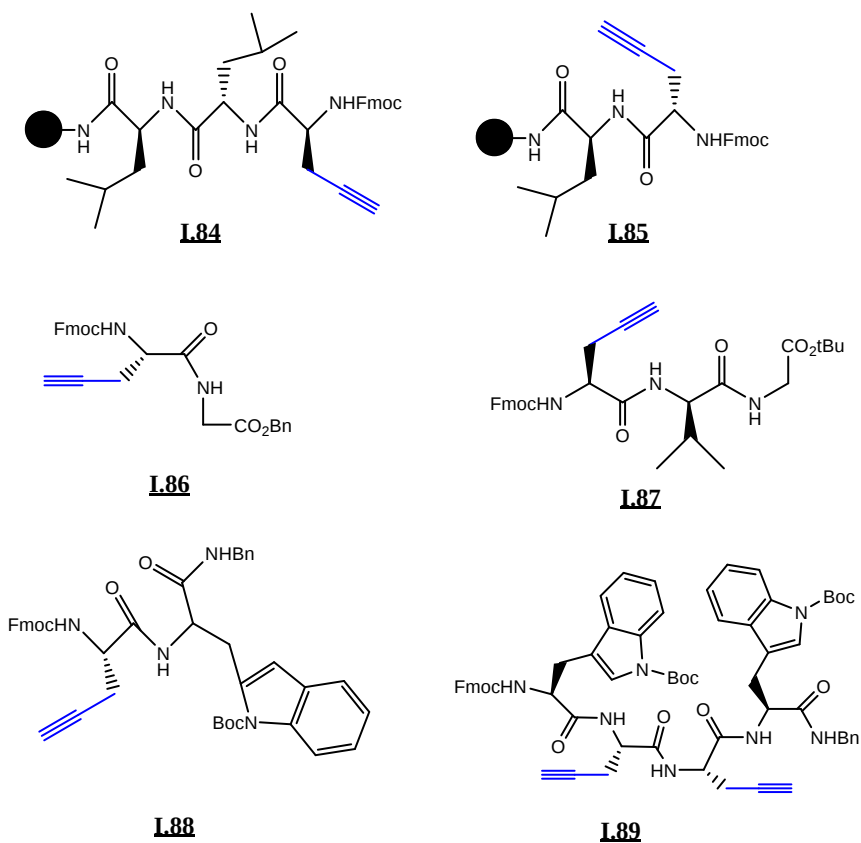
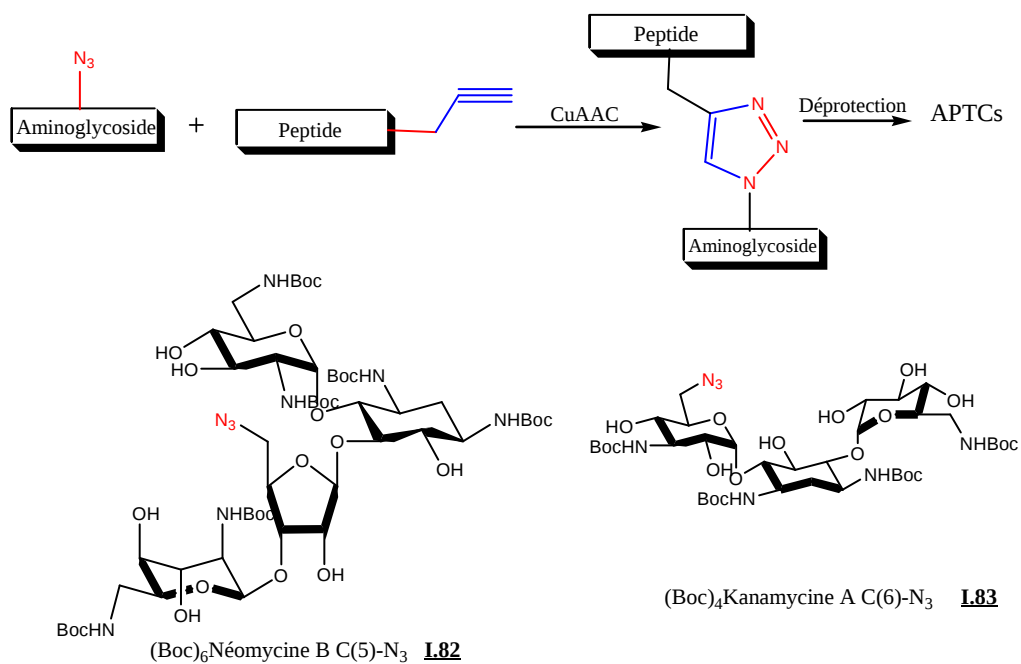


Schéma I.21. Synthèse des aminoglycosides peptide-triazole conjugués (APTC).

Kuijpers et al.⁴⁶ ont rapporté une synthèse de glycoaminoacides triazoliques **L94** et **L95** (schéma I.22). Ils ont rapporté la synthèse de deux types de glycosides fonctionnalisés (**L90**,

I.92) (alcyne et azide) et une ligature ultérieure à l'azide ou l'alcyne respectif (**I.91**, **I.92**) contenant les acides aminés via une cycloaddition CuAAC.

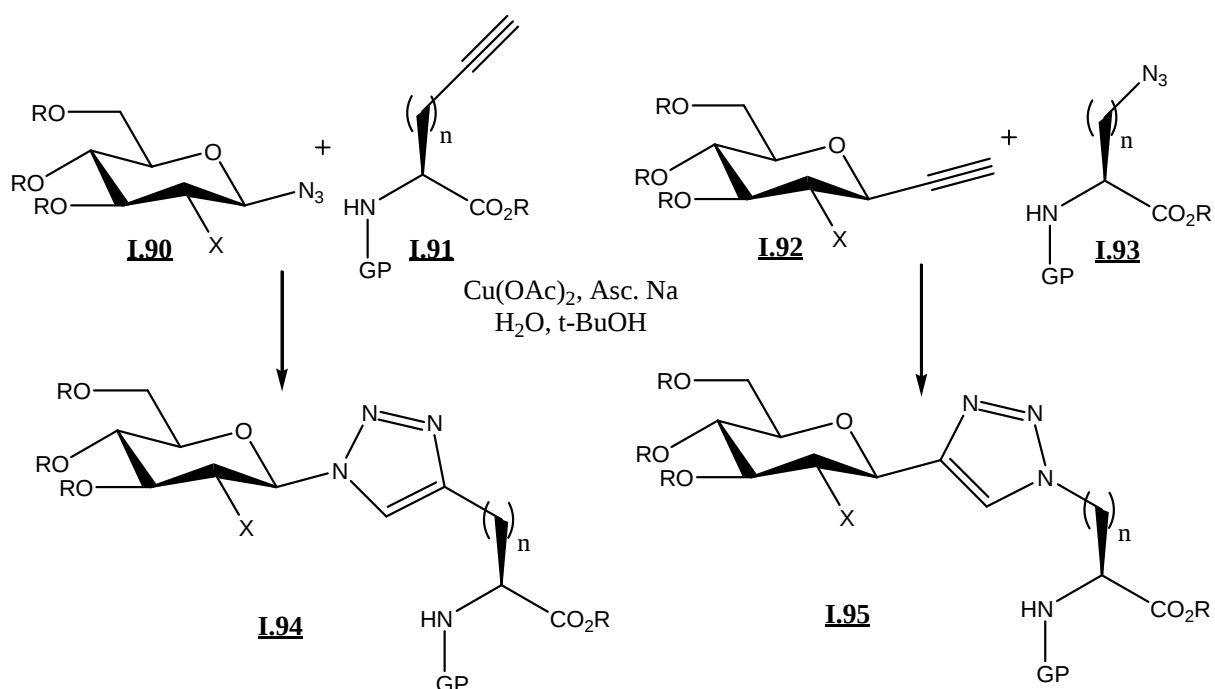


Schéma I.22. Synthèse de glycoaminoacides triazoliques.

La liaison amide dans un peptide glycoRGD (Arginine–glycine–aspartate) (**I.96**) qui se lie sélectivement aux récepteurs $\alpha_v\beta_3$ -intégrine associé à une tumeur, a été remplacée par un triazole mimétique (**I.97**) sans perdre d'activité biologique (figure I.28)⁴⁷.

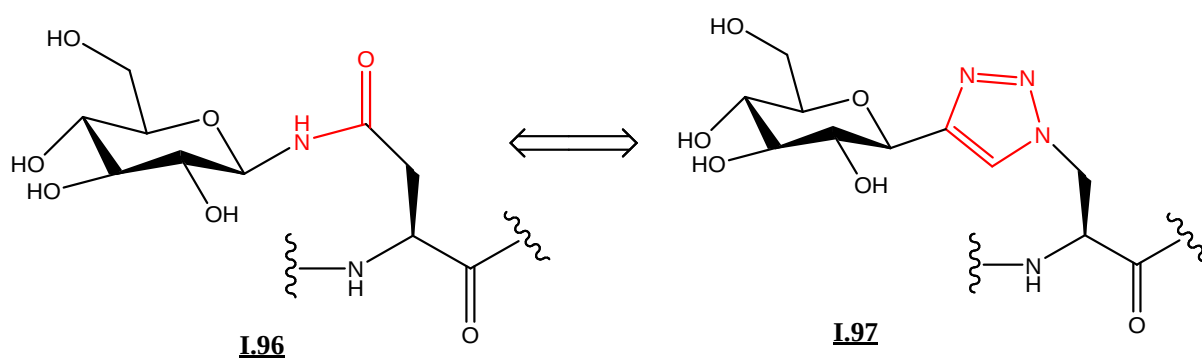


Figure I.28. Les mimétiques triazoliques de glycopeptides.

I.4.2. Peptide-autre fonctionnalité :

Les peptides modifiés en azide ou alcyne peuvent être transformés en une variété de structures au-delà des analogues glycopeptidiques. Les cycloadditions catalysées par le cuivre ont été utilisées pour ajouter la biotine et la fluorescéine : deux sondes moléculaires très utiles pour la bioconjugaison.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les pseudo-peptides **I.98** et **I.99**, préparés par introduction du groupe azide dans l'azabicycloalcane aminoacide, et la biotine conjuguée **I.100**, et la fluorescéine conjuguée **I.101** a été réalisée en utilisant le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbate de sodium comme catalyseur dans un mélange 1:1 de t-BuOH/ H_2O (schéma I.23)⁴⁸.

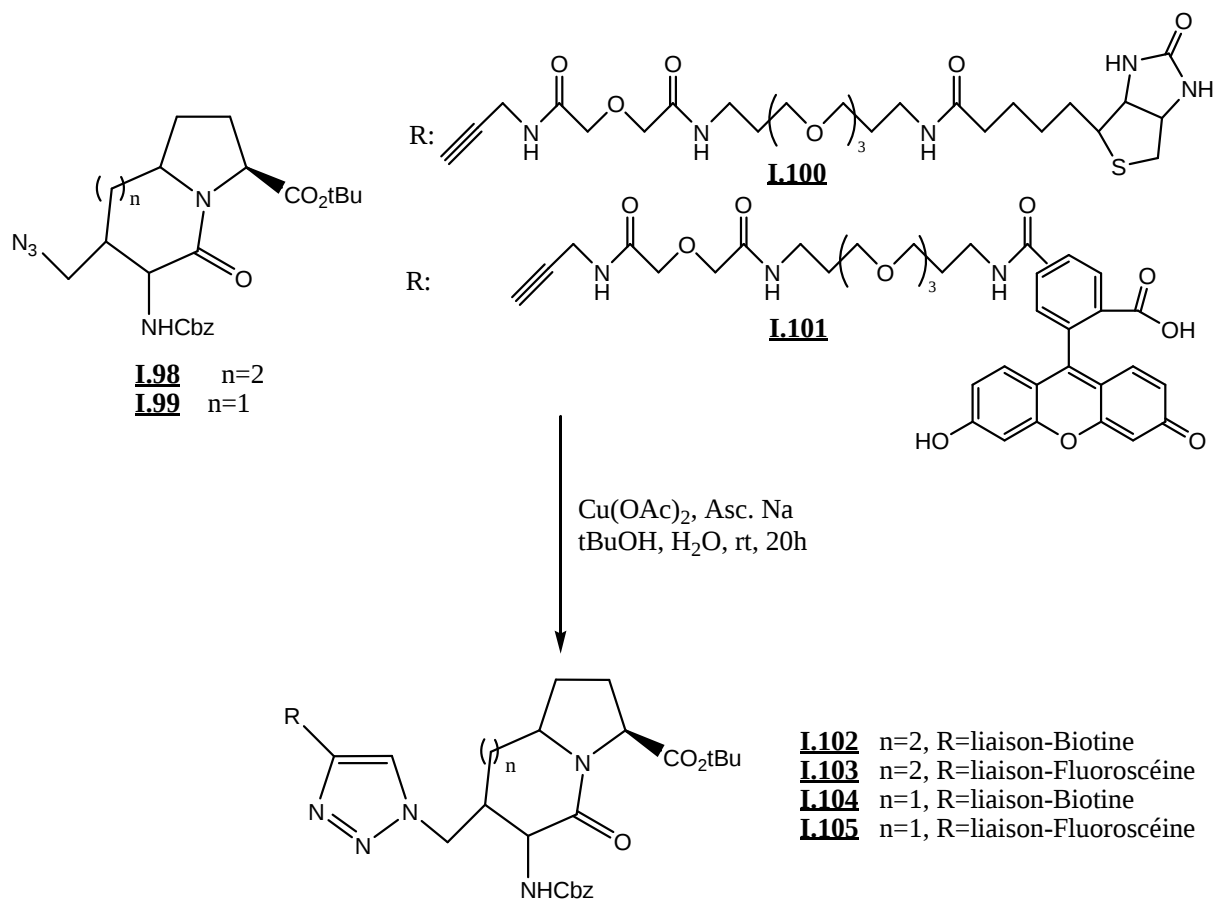


Schéma I.23. Cycloaddition entre les pseudo-peptides **I.98** et **I.99**, et la biotine et la fluorescéine conjugués.

Le cis-4-azidoproline a été substitué par le résidu Pro 6 dans le dodécapeptide RINNIPWSEAMM pour permettre la préparation d'une série d'analogues par l'intermédiaire des réactions de cycloaddition catalysée par le cuivre avec des azides⁴⁹. Parmi les peptidiques

triazoliques synthétisés, le triazole 4-phényl-substitué **I.106** qui a une forte affinité vis-à-vis du gp120 (schéma I.24).

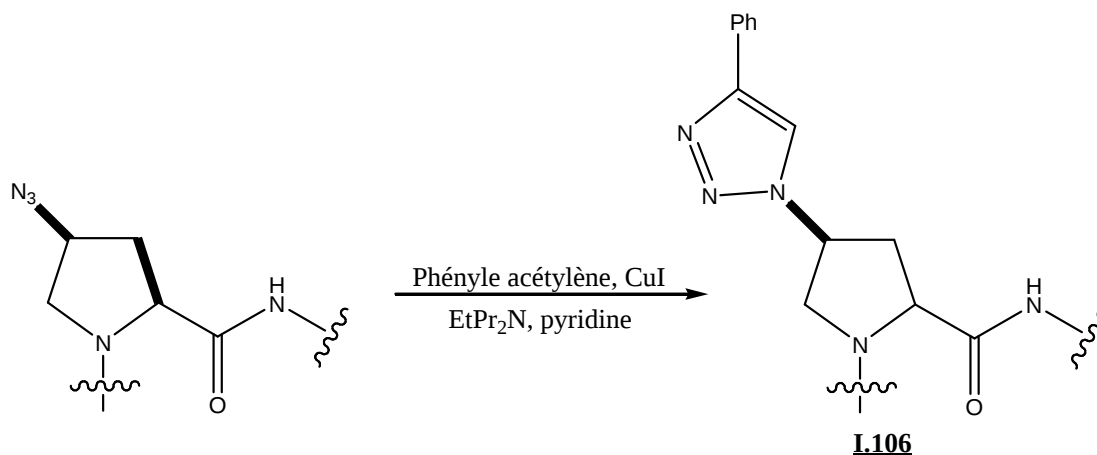


Schéma I.24. Synthèse du peptide avec la proline substituée.

L'une des simples et plus générales des approches est de coupler l'acide propiolique au N-terminal ou à la chaîne latérale des résidus de Lysine ou Ornithine, puis apporter des modifications par l'intermédiaire du processus de cycloaddition catalysée par le cuivre. Cela a été fait, par exemple, sur des chaînes de peptide contenant la séquence SIINFELK (complexe majeur d'histocompatibilité CMH de classe I) pour accéder aux dérivés **I.107** et **I.108** avec des entités 2-alcoxy-8-hydroxyadenine conjugués (figure I.29)⁵⁰.

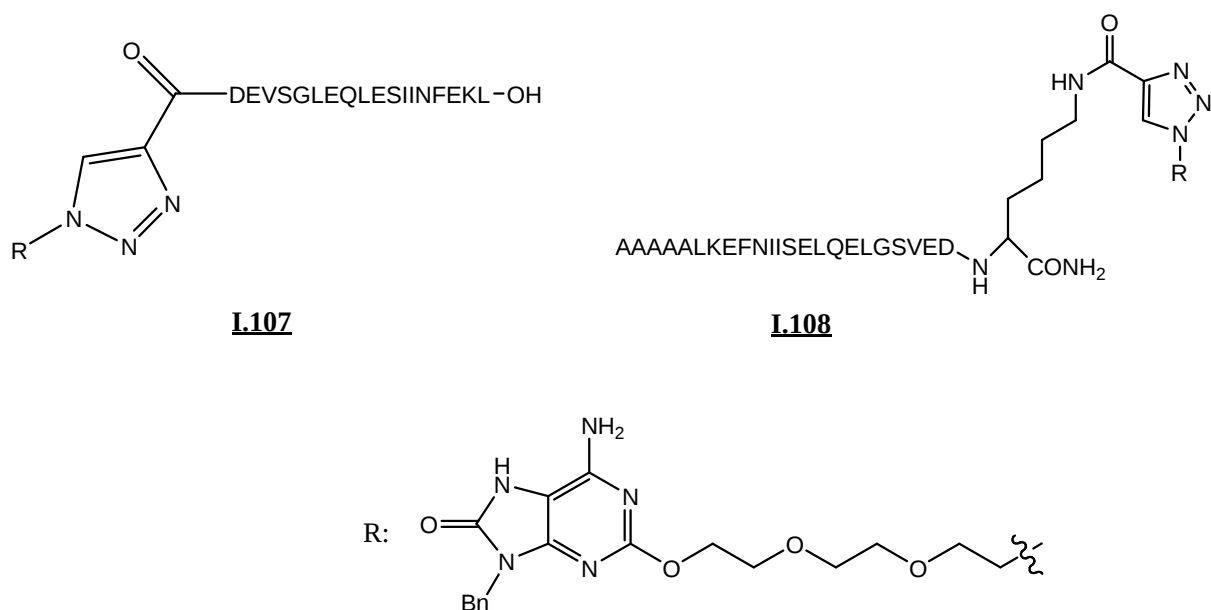


Figure I.29. Dérivés de peptides triazoliques avec 2-alcoxy-8-hydroxyadenine conjugué.

I.4.3. Peptide-polymère et dendrimère :

Haridas et ses collaborateurs⁵¹ ont synthétisé une série de dendrimères peptidiques symétriques et asymétriques avec une architecture complexe en utilisant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Trois stratégies de synthèse ont été utilisées (a, b, c, figure I.30); la première était d'ancrer l'alcyne dans un dendron et l'azide dans l'autre dendron. Ces dendrons étaient ensuite reliés en utilisant les réactions de chimie click pour obtenir les dendrimères (exemple **I.109**, figure I.31). Dans la deuxième stratégie, un noyau dialcynes a été choisi et les dendrons, fonctionnalisés avec des unités d'azide, ont été couplés pour donner le dendrimère (exemple **I.110**, figure I.31). Et la troisième stratégie est de coupler des dendrons, fonctionnalisés avec des unités alcynes, et des noyaux d'azides (exemple **I.111**, figure I.31).

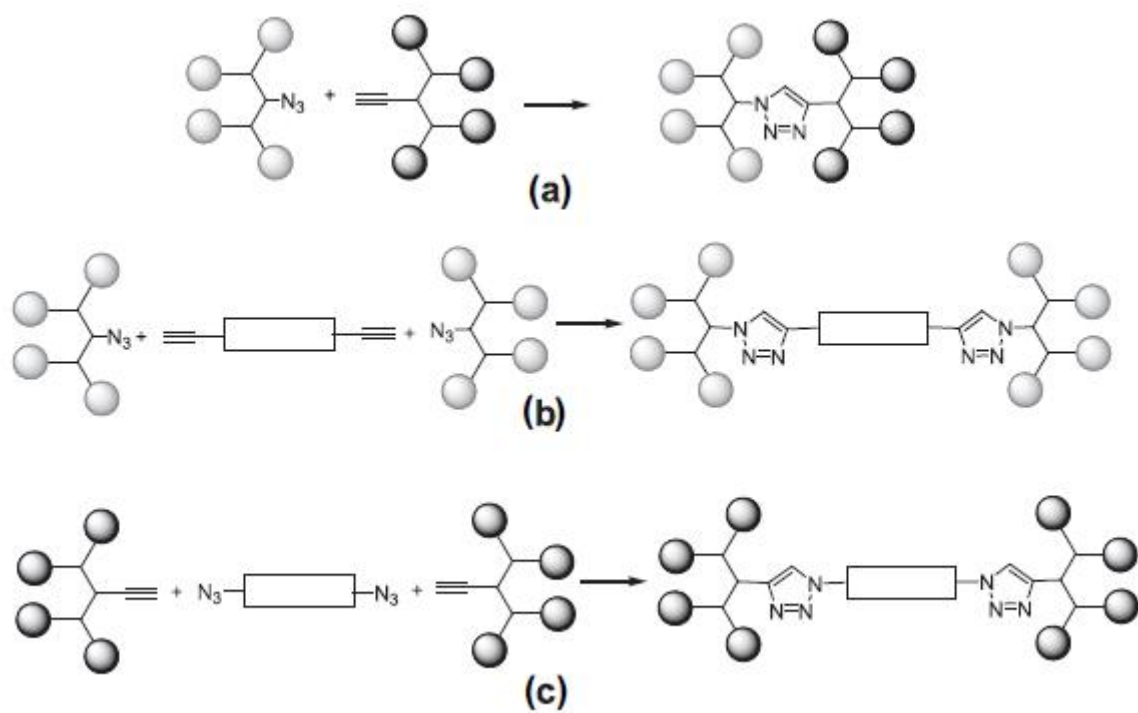


Figure I.30. Stratégie de synthèse des dendrimères peptidiques en utilisant la chimie click.

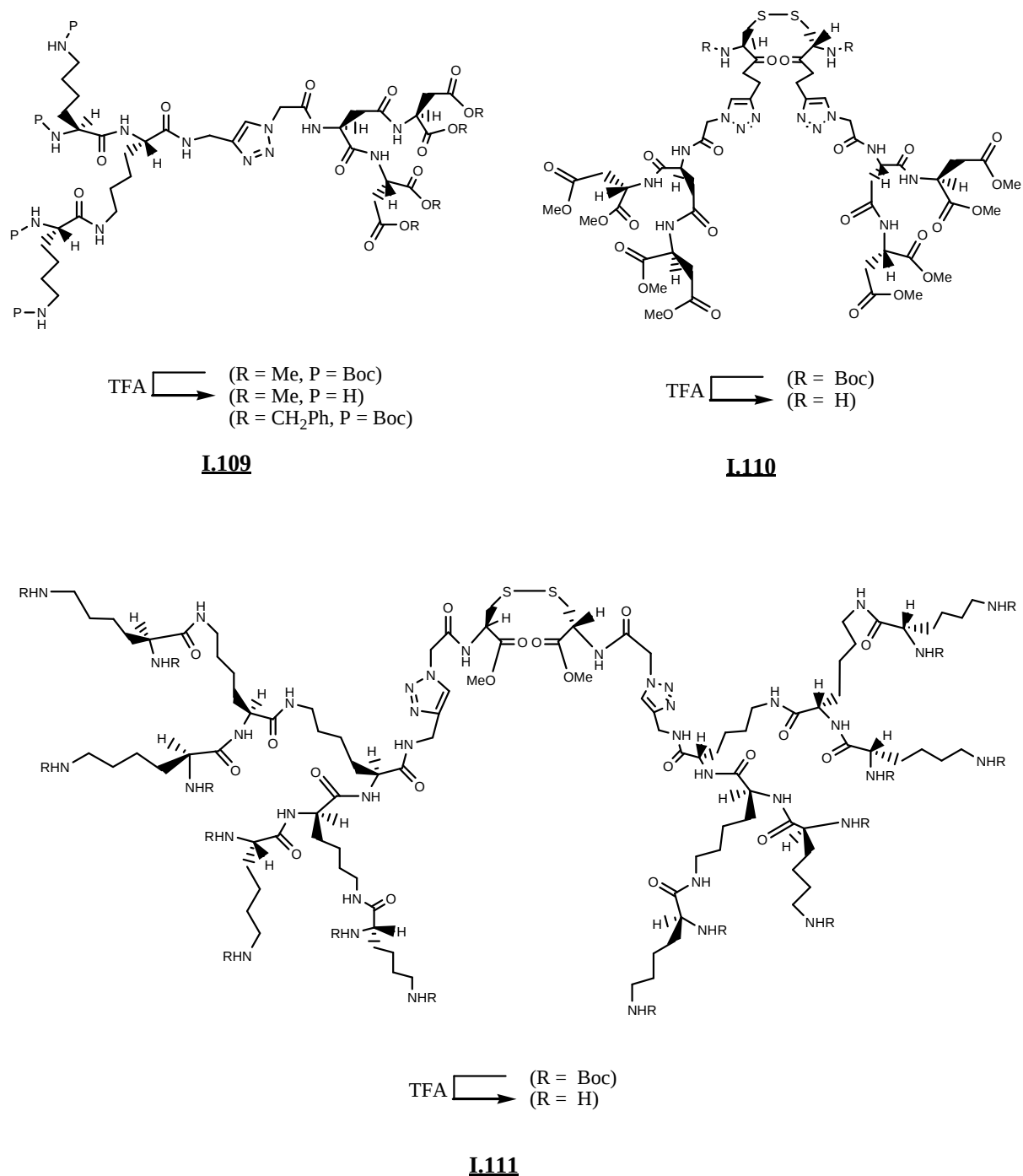


Figure I.31. Exemples de dendrimères synthétisés selon trois stratégies de synthèse.

Une série de dendrimères cyclo[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys] monomère, dimère et tétramère a été synthétisée⁵² avec succès en utilisant la chimie click. Le dérivé N-ε-azide du cyclo[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys] a subi une conjugaison hautement chimiosélective de dendrimères à base d'acide aminé qui portent des alcynes terminaux en utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre sous micro-ondes. Leur évaluation comme

antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ a montré que le dendrimère RGD (Arg-Gly-Asp) tétramérique (**I.112**, figure I.32) avait des propriétés de ciblage tumoral mieux que le monomère et le dimère.

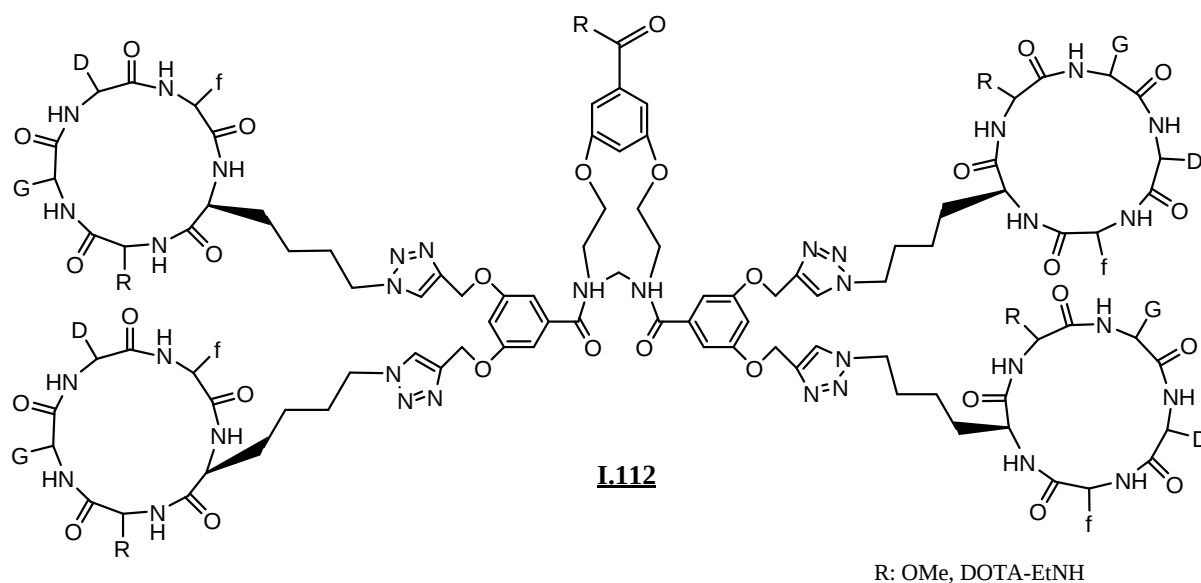


Figure I.32. Dendrimère peptidique cyclo[RGDfK] tétramérique.

Perrier et al.⁵³ ont étudié la réaction de cycloaddition CuAAC des chaînes polymériques fonctionnalisées en alcyne poly(Butyl Acrylate) (pBA) sur des peptides cycliques fonctionnalisés en azide (Schéma I.25). L'efficacité maximale de conjugaison pour un peptide cyclique à quatre bras **I.113** est avérée de 50 %, avec un produit contenant un mélange de conjugués de deux, trois et quatre bras. Tandis que la conjugaison des polymères fonctionnalisés avec un alcyne au peptide cyclique **I.114** avec deux bras d'azide est produite avec une efficacité de 100 %, indépendamment de la longueur de la chaîne du polymère.

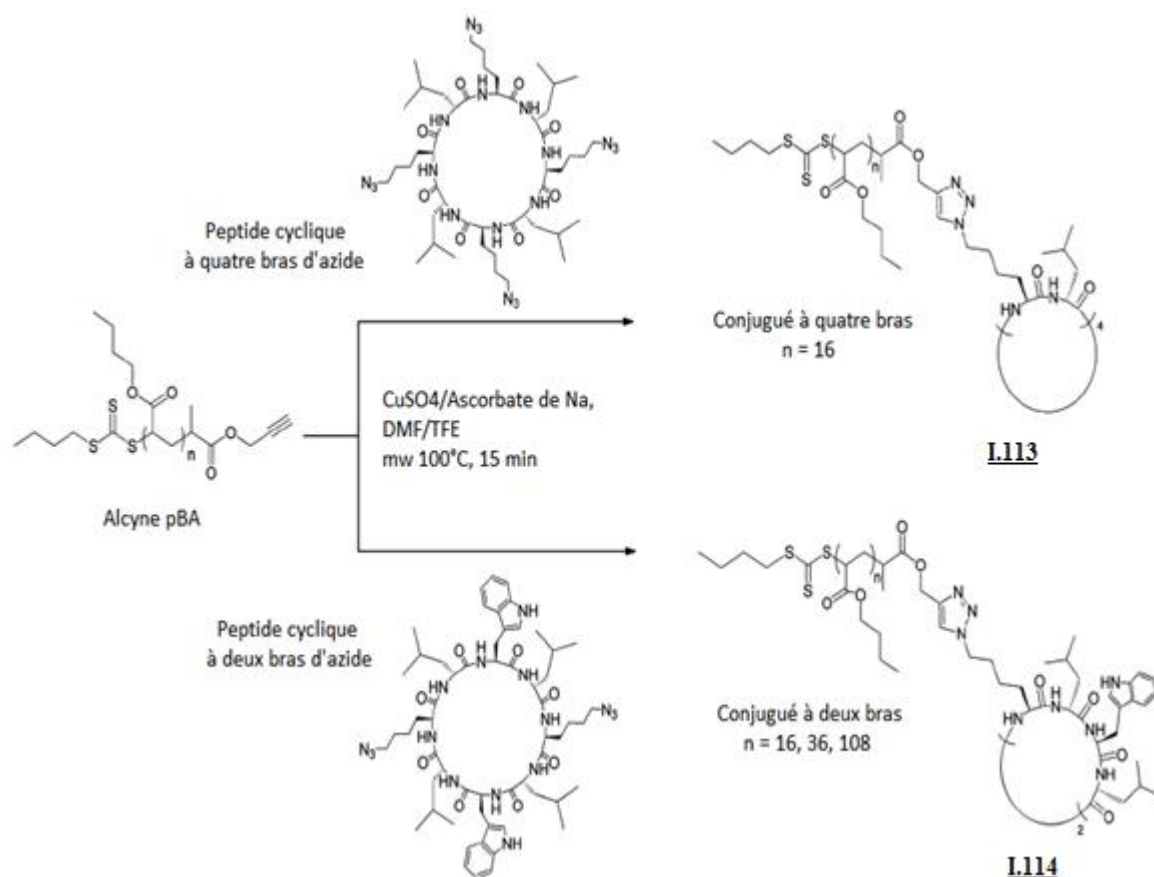


Schéma I.25. Cycloaddition CuAAC entre des polymères et des peptides cycliques.

Une nouvelle méthodologie de synthèse de copolypeptide à deux blocs a été décrite par Taton et al.⁵⁴, en combinant la polymérisation par ouverture du cycle (POC) du N-carboxyanhydrides (NCA) avec la cycloaddition de Huisgen 1,3-dipolaire. Le poly(γ -benzyl-L-Glutamate) (PBLGlu) (**I.115** et **I.117**, schéma I.26) et le poly(trifluoroacétyl-L-Lysine) (PTFALys) (**I.116** et **I.118**, schéma I.26), contenant chacun soit un groupe fonctionnel alcyne ou azide, ont été d'abord synthétisés par POC de la NCA correspondante à température ambiante dans le DMF, en utilisant les initiateurs difonctionnels contenant l' α -alcyne et l' α -azide. Les polymères d'azide et d'alcyne ont été ensuite conjugués dans le DMF à 50°C avec le CuBr complexé par le N,N,N',N'',N''-pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA) comme catalyseur. Après 36 h, les copolymères à blocs (**I.119**, **I.120**) ont été obtenus avec un rendement presque quantitatif.

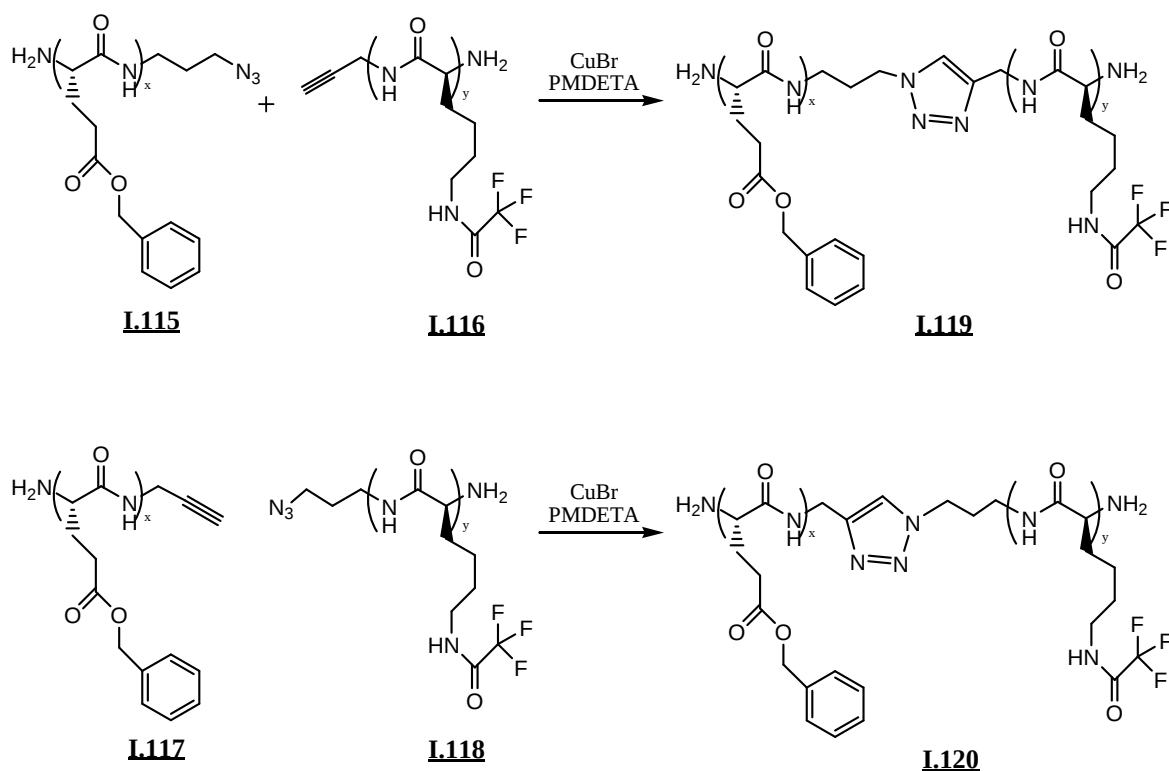


Schéma I.26. Synthèse des copolymères à deux blocs contenant le poly(γ -benzyl-L-Glutamate) et le poly(N-trifluoroacétyl-L-Lysine).

I.4.4. Complexes métalliques conjugués pour le radiomarquage :

Les triazoles sont des bons ligands pour les métaux de transition. Les peptides peuvent être C ou N terminé avec un azide ou alcyne dérivé de l'acide aminé, utilisés pour une cycloaddition catalysée par le cuivre. Cette procédure répond simultanément à deux objectifs. Premièrement, elle introduit un site de liaison métallique sur le peptide. Deuxièmement, la liaison triazole est elle-même une partie du ligand métallique. Une application évidente de cette approche est dans l'étiquetage des peptides bioactives pour l'imagerie cellulaire ou in vivo. Les complexes de type **I.121** et **I.122** (figure I.33) ont été préparés, où les unités de triazole ont des orientations différentes mais sont toujours disposés à coordonner avec les métaux. Les complexes de Technétium du peptide dérivé **I.123** (figure I.33) ont été préparés à cet effet⁵⁵.

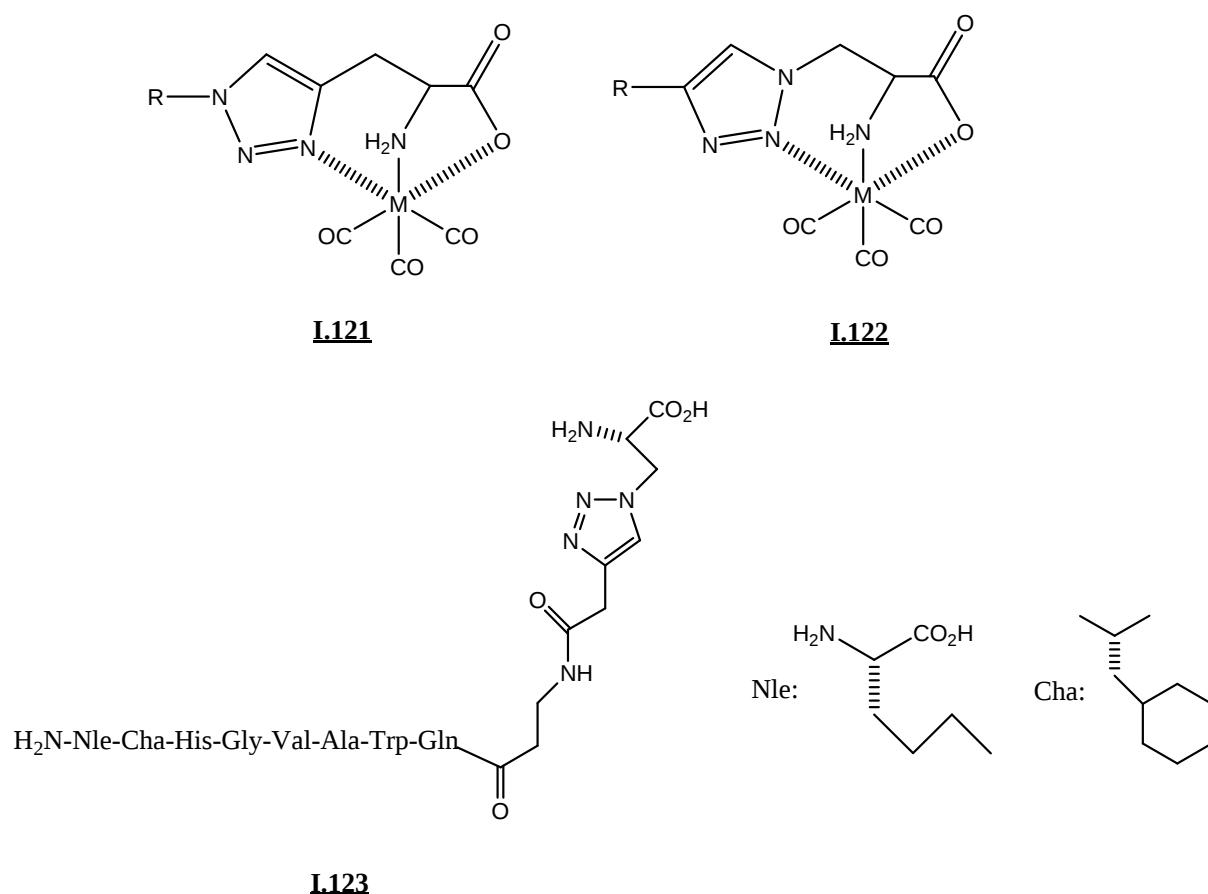


Figure I.33. Complexes métalliques **I.121** et **I.122** obtenus du dérivé peptidique triazolique **I.123**.

Un autre exemple est la synthèse de dérivés de complexes métalliques de cyclame **I.124** avec des acides aminés ou un tripeptide en utilisant la réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre (figure I.34)⁵⁶.

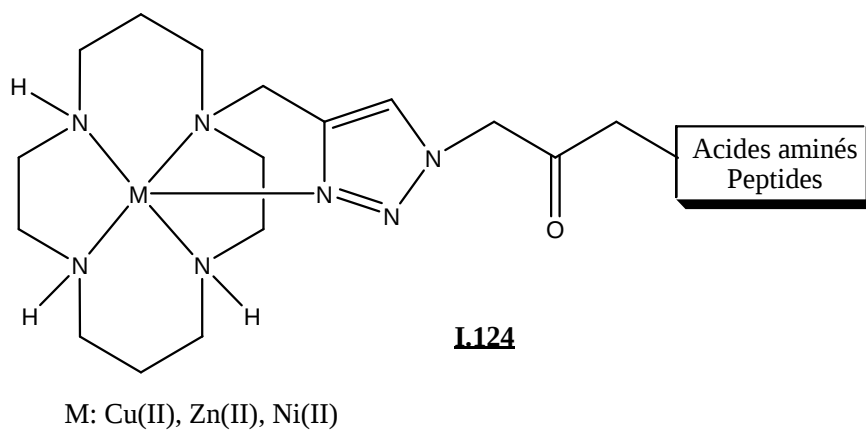


Figure I.34. Dérivés de complexe métallique de cyclame.

En 2015, Schatzschneider et ses collaborateurs⁵⁷ ont synthétisé un nouveau peptide triazolique conjugué à partir du complexe de tricarbonylmanganèse(I) comportant le ligand 2,2-bis(pyrazolyl)éthylamine (bpea). Le dérivé **I.127** est préparé par cycloaddition catalysée par le cuivre CuAAC entre le complexe $[\text{Mn}(\text{bpea}^{\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}})(\text{CO})_3]\text{PF}_6$ (**I.126**) et la séquence peptidique $\text{N}_3\text{-Ac-Leu-Pro-Leu-Gly-Asn-Ser-His-OH}$ (**I.125**) dans un mélange de DMF et eau et en présence de sulfate de cuivre pentahydrate et d'ascorbate de sodium (schéma I.27).

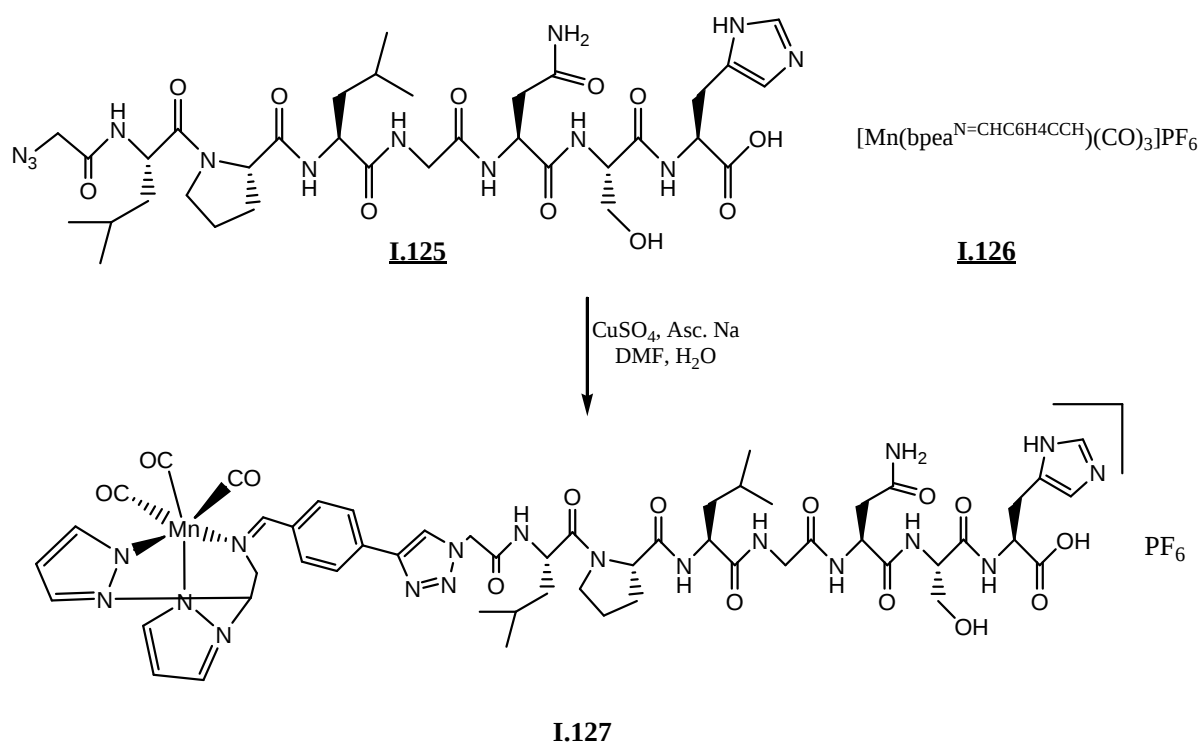


Schéma I.27. Synthèse du peptidique conjugué **I.127** par CuAAC.

I.5. Les 1,2,3-triazoles dans d'autres mimétiques:

I.5.1. Peptoides :

La caractéristique intéressante des peptoïdes est qu'ils sont formés à partir des amines primaires, et une large sélection de celles-ci est disponible commercialement. Les peptoïdes sont relativement faciles à synthétiser, plus stable protéolytiquement que les peptides, et ont un potentiel significatif pour l'utilisation dans de nombreuses applications médicales.

En 2015, Althuon et al.⁵⁸ ont synthétisé des 1,4-triazolopeptoides linéaires (exemple **I.128**) comme une nouvelle classe de peptidomimétiques de pénétration cellulaire. Des fractions triazoles répétitives avec jusqu'à trois résidus ont été assemblés sur des supports

Les tests biologiques effectués sur des embryons de poisson zèbre ont montré que les 1,4-triazolopectoïdes peuvent fonctionner en tant que transporteurs moléculaires.



60

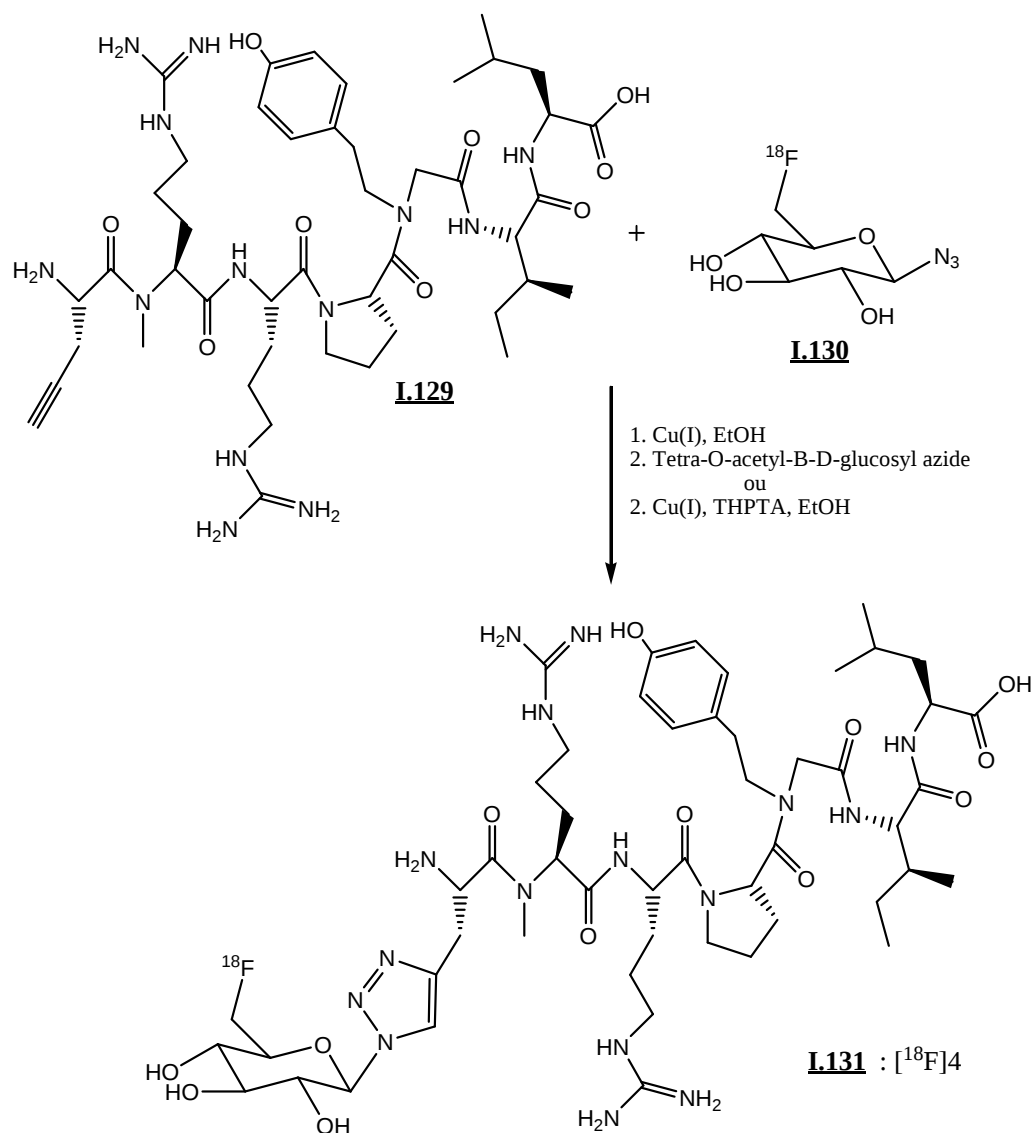


Schéma I.29. Radiosynthèse du peptide ^{18}F -4.

En 2015, Salvador et al.⁶⁰ ont préparé des peptoides linéaires, en utilisant la réaction d'Ugi à quatre composants, et leurs analogues macrocycliques par la cycloaddition CuAAC (schéma I.30), générant la structure du noyau peptidomimétique. La méthodologie utilisée comprend la formation en continu d'un isocyanide, ainsi que d'un acide carboxylique fonctionnalisé en azide, qui sont ensuite utilisés dans une U-4CR. Les peptoides linéaires obtenus **I.132** peuvent ensuite être cyclisés par cycloaddition dipolaire catalysée par le cuivre (**I.133**). La synthèse convergente résultante est caractérisée par un temps de réaction global de 25 min générant les peptidomimétiques désirés avec des bons à excellents rendements.

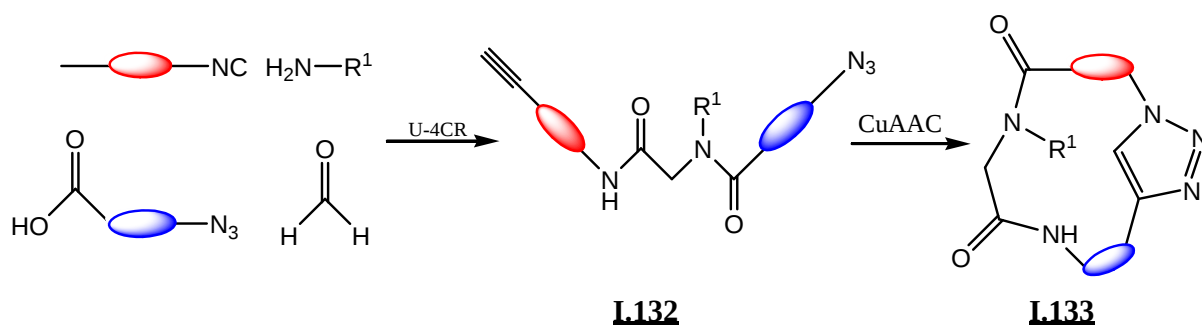


Schéma I.30. Synthèse générale du peptide linéaire et cyclique en utilisant la réaction U-4CR.

Le groupe de Brase⁶¹ a synthétisé des peptoides amphiphiles de pénétration cellulaire (PPC) par une approche modulaire utilisant les conditions CuAAC pour introduire des chaînes latérales sans l'utilisation de groupes protecteurs de l'amine. Deux peptoides hydrophiles **I.134** et **I.135**, ainsi que deux peptoides amphiphiles **I.136** et **I.137** ont été ainsi synthétisés (figure I.35).

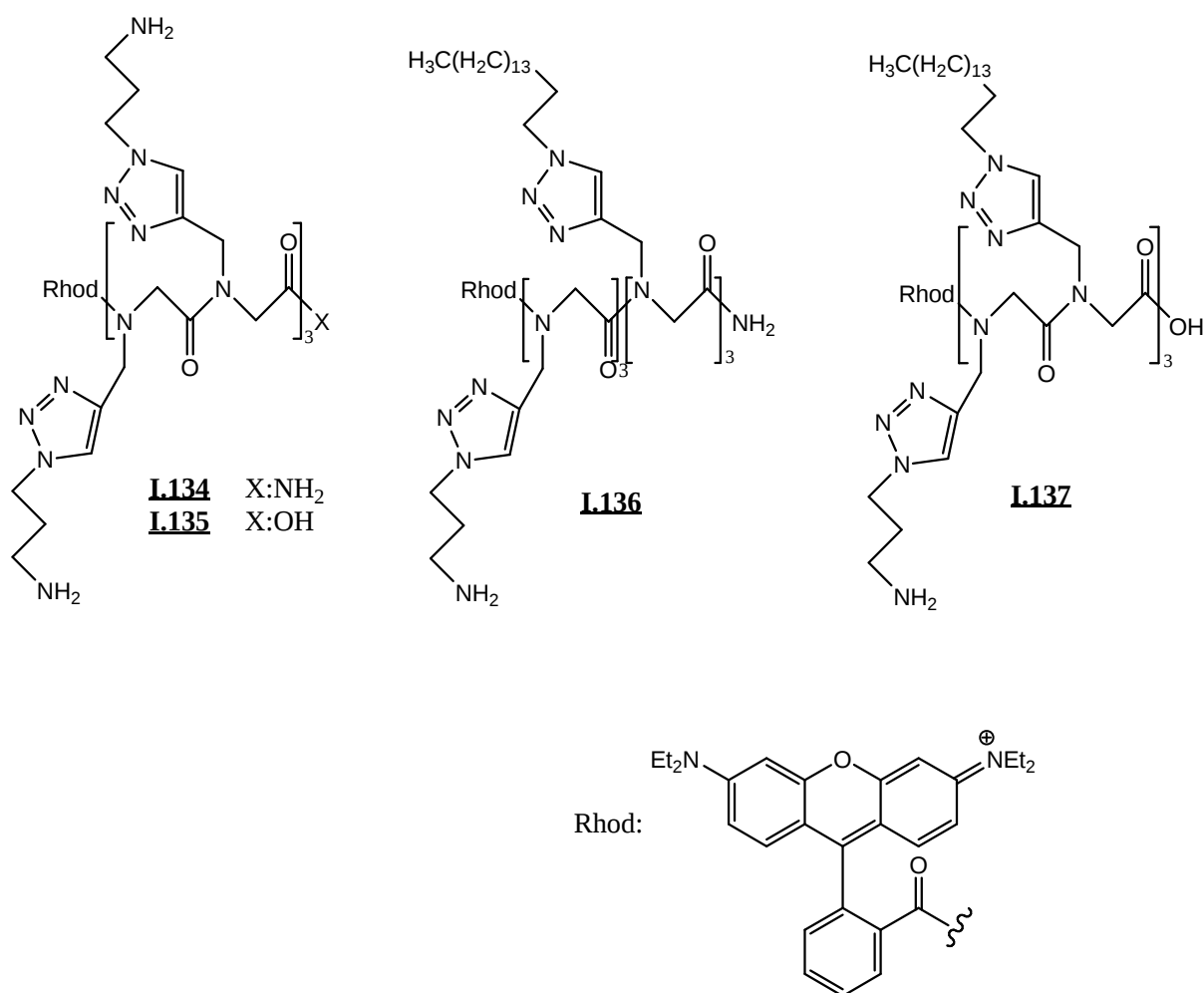


Figure I.35. Les structures chimiques des peptoides PPC. (Rhod–OH = rhodamine B).

I.5.2. Mimétiques non peptidiques où les triazoles remplacent les amides:

Amprénavir est l'un des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 disponibles dans le commerce. Une bibliothèque de 100 mimétiques de cette structure a été produite à partir des deux azides **I.139** et **I.140**⁶². Ces segments ont été joints avec des alcynes par cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre. Plusieurs composés, comme **I.138**, montrent une activité biologique contre la protéase VIH-1. Les analyses cristallographiques ont montré que lorsqu'**I.138** est lié au site actif de la protéase HIV-1, l'unité triazole se révèle comme un substitut efficace pour la liaison amide.

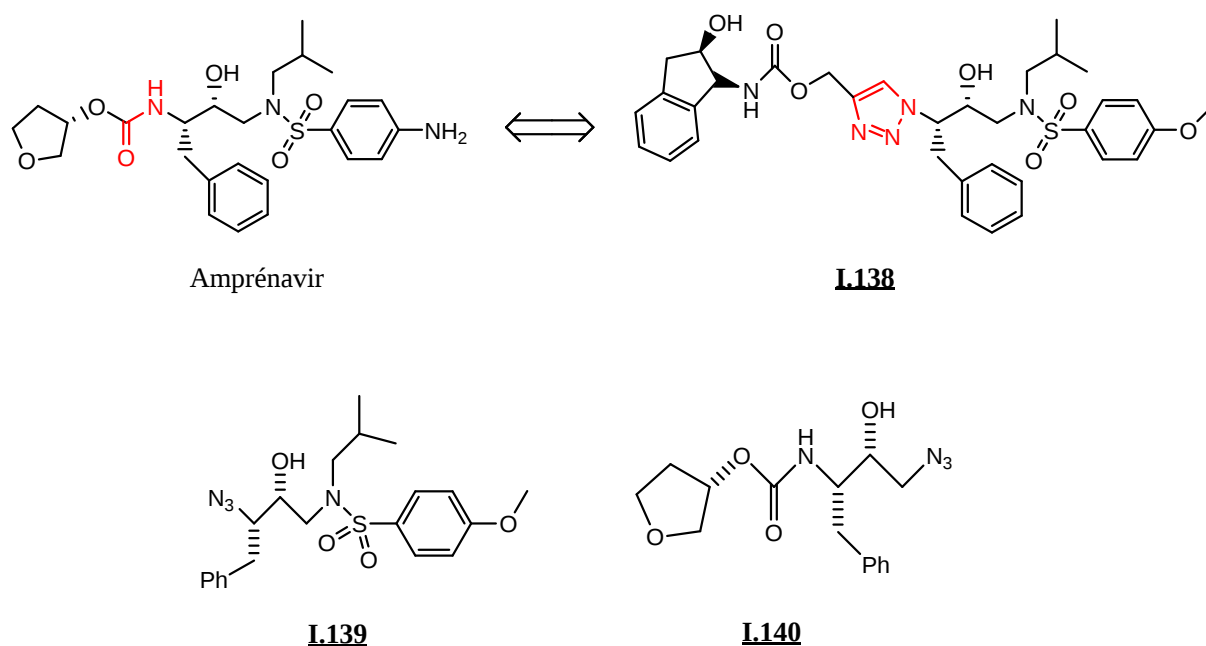


Figure I.36. Amprenavir avec liaison amide et le composé **L.138** avec liaison triazole.

En 2015, Peng et ses collaborateurs⁶³ ont synthétisé des analogues de pipérazine 2-méthoxyphényle contenant un cycle triazole **L.143** par remplacement de la liaison amide dans des séries WC (**L.141** et **L.142**)⁶⁴. Certains composés préparés montrent une forte affinité pour les récepteurs de la Dopamine D3, un neurotransmetteur qui joue plusieurs rôles importants dans le système nerveux central, ainsi une sélectivité modérée de la dopamine D3 par rapport aux sous-types de récepteurs D2. Les composés cibles ont été synthétisés en utilisant la chimie click.

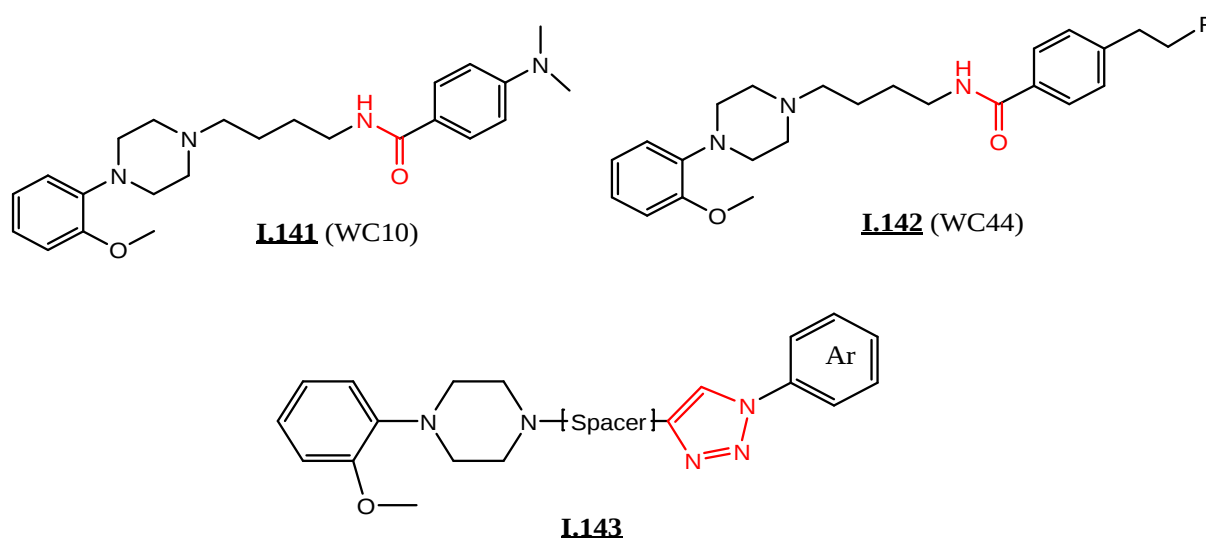


Figure I.37. Structure des composés WC 10 et WC 44 et leurs analogues triazoliques.

Le groupe d'Altimari⁶⁵ a préparé des mimétiques 1,2,3-triazoles 1,4-substitués dérivés de la bicalutamide **I.145** pour de nouveaux traitements du cancer du prostate. Ces composés, qui intègrent un 1,2,3-triazole comme un isostère d'amide (**I.144**), possèdent des propriétés antiprolifératives contre les cellules d'androgène (LNCaP et PC-3).

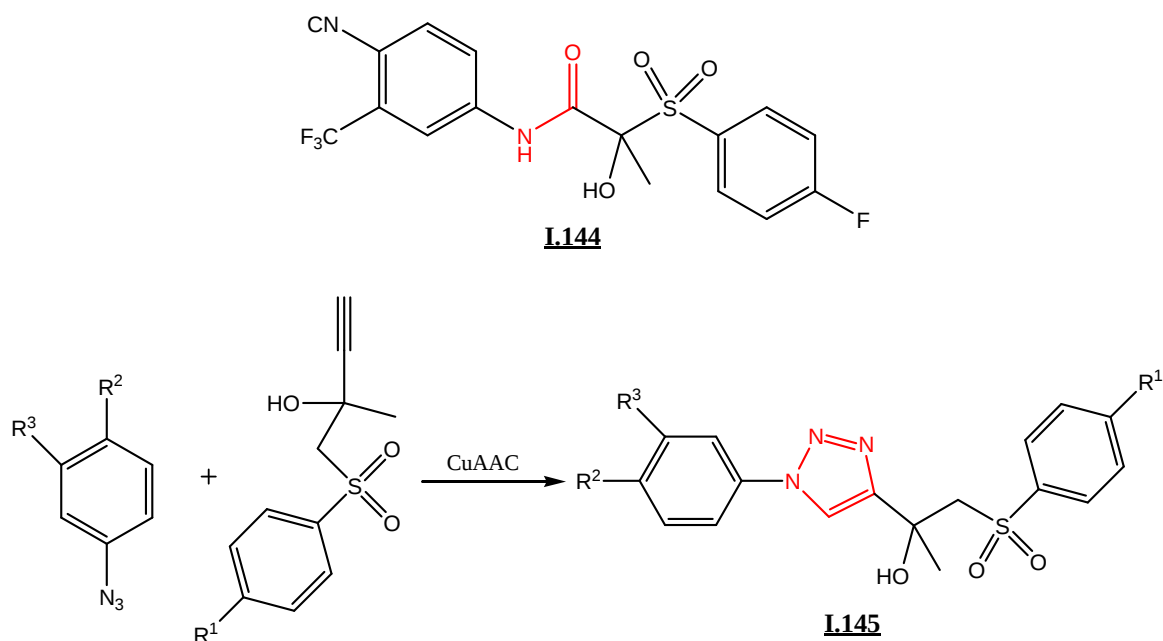


Figure I.38. Antagoniste de récepteurs d'androgène **I.144** et son mimétique **I.145**.

Une nouvelle synthèse basée sur la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre d'un analogue de triflorcas **I.146**, par remplacement de la liaison amide par un 1,2,3-triazole est décrite par Colombo et al.⁶⁶ (figure I.39). Ce remplacement a abouti à un bon maintien de l'activité inhibitrice du triflorcas, tels que la diffusion de cellules MDCK (cellules épithéliales) et tumorigenèse in vitro de H1437 (cancer du poumon). Ceci montre bien la bioisostérie entre le 1,2,3-triazole et l'amide et encourage l'utilisation de la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre dans la synthèse d'analogues de médicaments contenant une liaison amide.

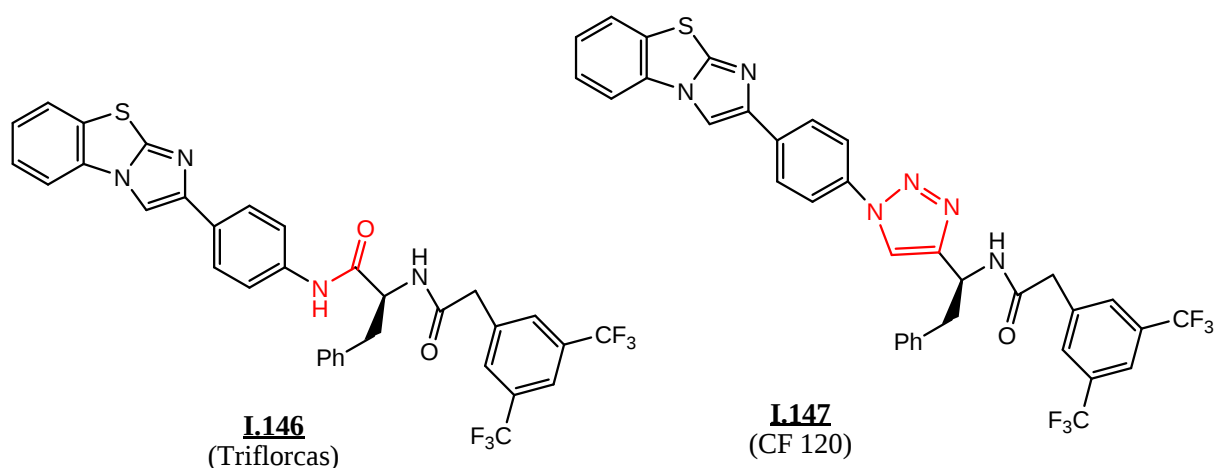


Figure I.39. Structure du triflorcas **I.146** et de son analogue triazolique **I.147**.

Un autre exemple est la conception d'analogues d'inhibiteur de la matrice métalloprotéase (MMP-7) de type **H**, où le mimétique dipeptidique d'hydroxamate est essentiel pour les métaux de liaison dans ces enzymes. Cela a été possible grâce à la chimie click entre huit des hydroxamates contenant l'alcyne et une série d'azide⁶⁷. Une bibliothèque de mimétiques a été synthétisée, dont les composés **I.148** et **I.149** inhibent fortement la MMP-7 (figure I.40). Ces deux inhibiteurs sont 10 à 35 fois plus puissants vis à vis de MMP-7 que les métalloprotéases bactériennes testés.

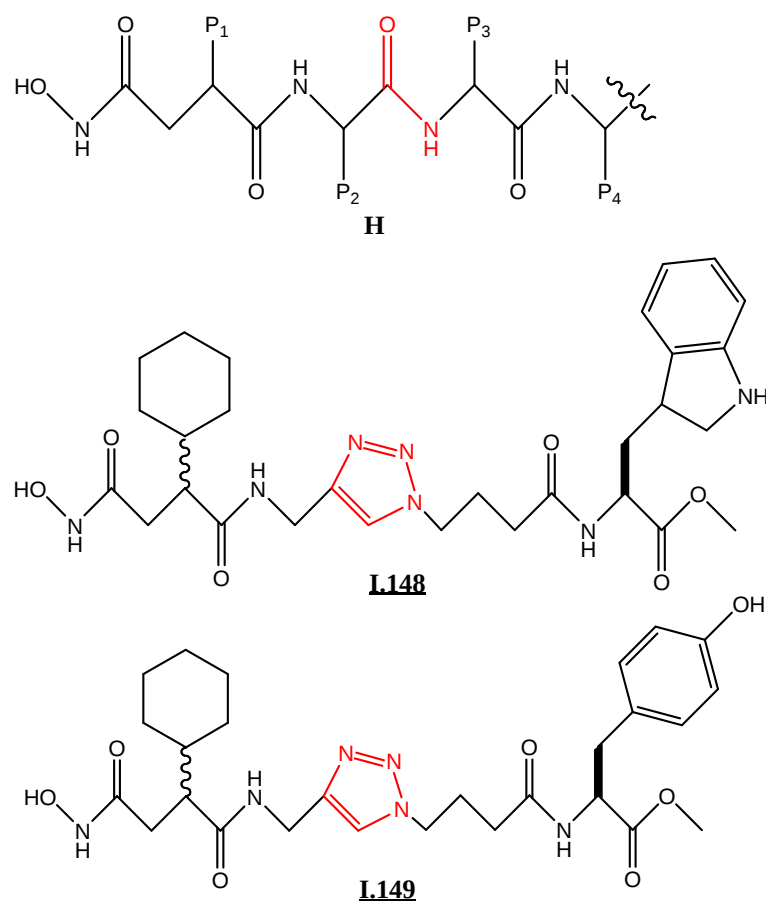


Figure I.40. Structure d'inhibiteur hydroxamate de MMP de type H et ses deux analogues triazoliques **I.148** et **I.149**.

I.5.3. Autres peptidomimétiques non peptidiques :

En 2014, Zhao et ses collaborateurs⁶⁸ ont synthétisé une série d'analogues triazoliques contenant la coumarine ou le biphenyle (**I.150** et **I.152**), où la chaîne latérale 1,2,3-triazole a été placée au lieu de la chaîne latérale d'aryle, et qui est présentée pour manifester l'activité inhibitrice Hsp90 (figure I.41). Les études antiprolifératives contre les cellules du cancer de sein SKBr3 et MCF-7 ont montré que les composés contenant le triazole présentent une activité améliorée.

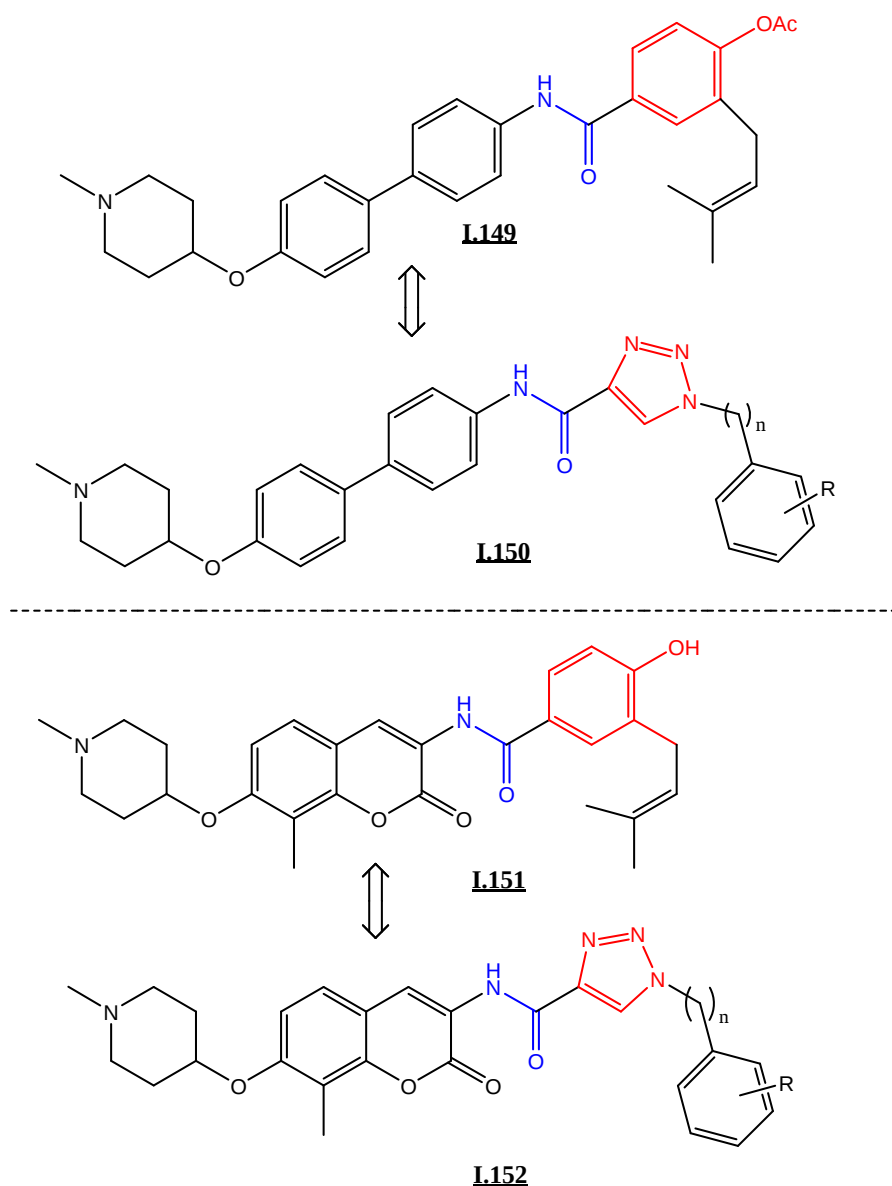


Figure I.41. Structure des inhibiteurs Hsp90.

Le groupe de Swarbrick⁶⁹ a préparé une nouvelle classe d'analogues de cADPR (cyclic ADP-ribose) par macrocyclisation par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les nouveaux analogues 1,2,3-triazoliques, bioisostères du pyrophosphate **I.154**, inhibent l'activité enzymatique de CD38 (figure I.42).

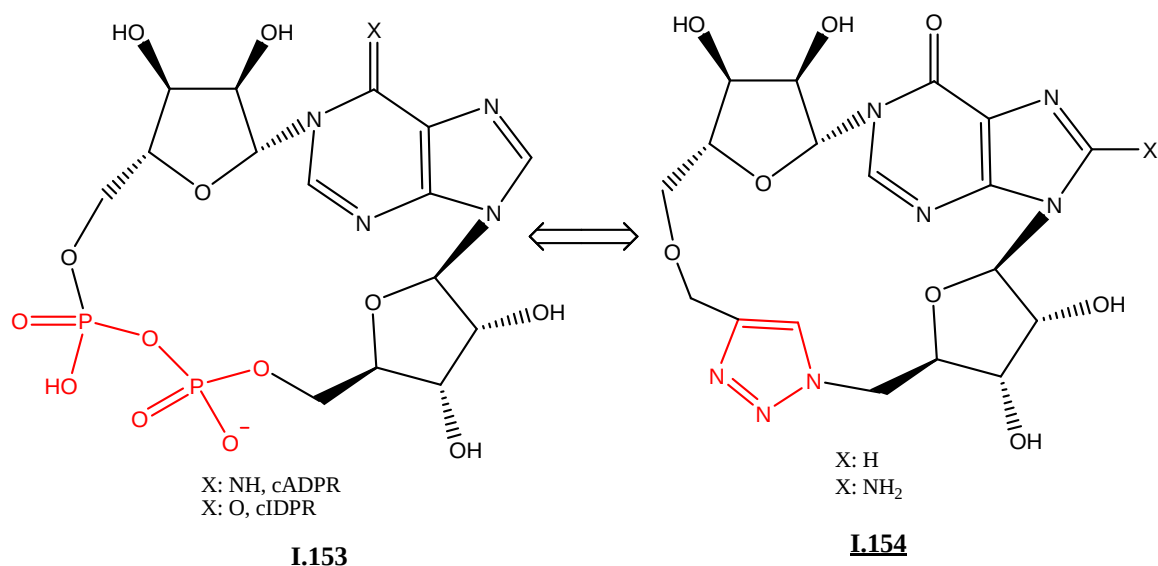


Figure I.42. Structure du cADPR et de son analogue triazolique.

Le 1,2,3-triazole a été aussi utilisée pour le remplacement de l'alcool benzylique dans la synthèse de nouveaux triazoles antifongiques avec des chaînes latérales pipéridiniques triazoliques (**I.156**, figure I.43)⁷⁰. La plupart des composés cibles ont montré une bonne activité inhibitrice contre une variété de pathogènes fongiques cliniquement importante.

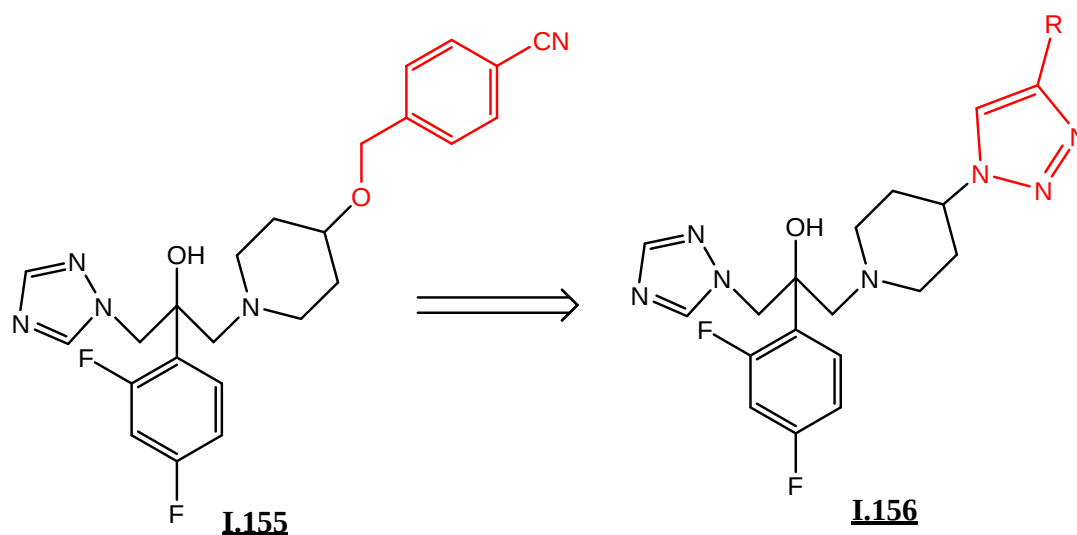


Figure I.43. Nouveaux dérivés triazoliques antifongiques.

Le resvératrol est un phytoalexine (antibiotique produit par les plantes attaquées) capable d'afficher une gamme d'activités biologiques. Le problème avec ce composé est qu'il possède un large éventail d'activités à des concentrations élevées. Ceci a motivé la recherche

pour trouver des analogues par remplacement de l'alcène par un triazole⁷¹. Les données préliminaires ont montré que les composés **I.157** (figure I.44) sont plus puissants que le composé principal en tests antiprolifératifs et cytotoxicité.

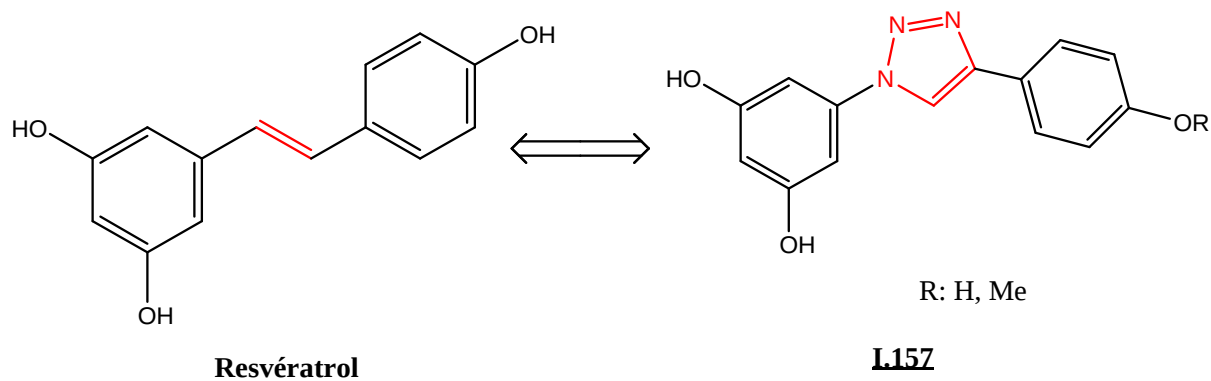


Figure I.44. Resvératrol et son analogue triazolique.

Le composé **I.158** (figure I.45) est l'un de seize analogues de zanamivir à base de triazole qui ont été synthétisés par cycloaddition catalysée par le cuivre⁷². Ce composé exerce une activité inhibitrice contre le virus de la grippe aviaire (AIV).

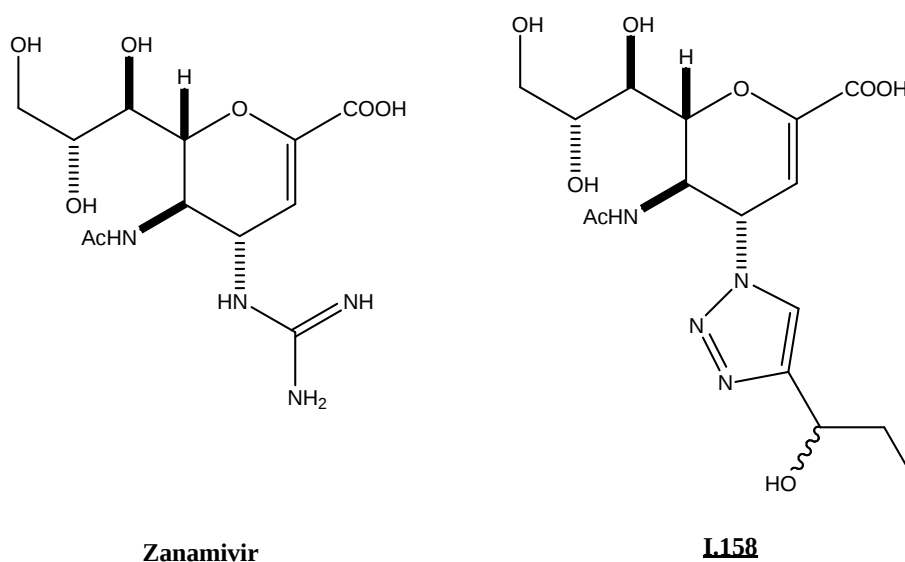


Figure I.45. Structure de Zanamivir et de son analogue triazolique **I.158**.

I.6. Conclusion :

Depuis son développement initial, la réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre CuAAC est devenue une stratégie de ligature en chimie organique synthétique. Les 1,2,3-triazoles représentent une classe d'hétérocycles avec des propriétés intéressantes pour l'application dans les sciences de peptide puisqu'ils ressemblent étroitement aux liaisons amides tout en étant stable à la dégradation enzymatique. Ces caractéristiques font des 1,2,3-triazoles des substrats prometteurs comme des substituts de liaison amide pour le développement de nouveaux peptidomimétiques avec des caractéristiques biologiques potentiellement améliorées. Et aussi, l'incorporation d'un groupe triazole dans une structure plus grande de type peptide fournit une certaine souplesse permettant un ajustement approprié avec le récepteur ou l'enzyme correspondant.

Ce chapitre a décrit l'utilisation de la CuAAC dans la synthèse de peptidomimétiques tout en montrant la similitude entre le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et la liaison peptidique. Il a discuté comment la cycloaddition catalysée par le cuivre a été utilisée pour insérer les triazoles en chaînes peptidiques, pour lier les peptides à d'autres fonctions.

Référence bibliographique:

1. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004-2021.
2. A. Brik, J. Alexandratos, Y. C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. H. Wong., *Chem. Bio.Chem.*, **2005**, 6, 1167-1169.
3. M. J. Soltis, H. J. Yeh, K. A. Cole, N. Whittaker, R. P. Wersto, E. C. Kohn, *Drug Metab. Dispos.*, **1996**, 24, 799-806.
4. R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med.Chem.*, **1994**, 37, 4185-4194.
5. M. Moura, S. Josse, A. N. Van Nhien, C. Fournier, G. Duverlie, S. Castelain, E. Soriano, J. Marco-Contelles, J. Balzarini, D. Postel, *Europ. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 5046-5056.
6. R. Huisgen., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 565-598.
7. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 633-645.
8. R. W. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie-Academic Press: Weinhein, **1970**, 114-140.
9. I. Fleming, *Frontier orbitals and organic chemical reactions.*, Avon, J. Wiley & sons, **1976**.
10. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210-216.
11. V. O. Radionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 2210-2215.
12. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51-68.
13. C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2101-2103.
14. C. W. Tornøe, S. J. Sanderson, J. C. Mottram, G. H. Coombs, M. Meldal, *J. Comb. Chem.*, **2004**, 6, 312-324.
15. I. Güell, L. Micaló, L. Cano, E. Badosa, R. Ferre, E. Montesinos, E. Bardají, L. Feliu, M. Planas, *Peptides*, **2012**, 33, 9-17.
16. Vlaverde I. E., Lecaille F., Lalmanach G., Aucagne V., Delmas A. F., **2012**, 718-722.
17. A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12670-12671.
18. A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8919-8927.

19. A. Paul, J. Einsiedel, R. Waibel, F. W. Heinemann, K. Meyer, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6156-6168.
20. K. Oh, Z. Guan., *Chem. Commun.*, **2006**, 3069-3071.
21. Wu, C.-F.; Zhao, X.; Lan, W.-X.; Cao, C.; Liu, J.-T.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. J. *Org. Chem.* 2012, 77, 4261–4270.
22. N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17134-17135.
23. N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7963-7967.
24. A. L. Jochim, S. E. Miller, N. G. Angelo, P. S. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 6023-6026.
25. N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7963-7967.
26. N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17134-17135.
27. A. L. Jochim, S. E. Miller, N. G. Angelo, P. S. Arora, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 6023-6026.
28. O. D. Montagnat, G. Lessene, A. B. Hughes, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 390-398.
29. W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15366-15367.
30. J. M. Kee, B. Villani, L. R. Carpenter, T. W. Muir, J., *Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 14327-14329.
31. M. Gajewski, B. Seaver, C. S. Esslinger, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4163-4166.
32. N. J. Stanley, D. Sejer Pedersen, B. Nielsen, T. Kvist, J. M. Mathiesen, H. Bräuner-Osborne, D. K. Taylor, A. D. Abell, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 7512-7515.
33. R. Franke, C. Doll, J. Eichler, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 4479-4482.
34. J. N. Lambert, J. P. Mitchel, K. D. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, 1, 471-484.
35. V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 919-922.
36. H. Sun, L. Liu, J. Lu, S. Qiu, C.-Y. Yang, H. Yi, S. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3043-3046.
37. . M. Roice, I. Johannsen, M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.*, **2004**, 23, 662-673.
38. J. M. Beierle, W. S. Horne, J. H. van Maarseveen, B. Waser, J. C. Reubi, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2009**, 48, 4725-4729.

39. A. Isidro-Llobet, K. H. Georgiou, W. R. J. D. Galloway, E. Giacomini, M. R. Hansen, G. Méndez-Abt, Y. Sing Tan, L. Carro, H. F. Sore, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 4570-4580.
40. C. Testa, M. Scrima, M. Grimaldi, A. M. D'Ursi, M. L. S. Dirain, N. Lubin-Germain, A. Singh, C. Haskell-Luevano, M. Chorev, P. Rovero, A. M. Papini, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 9424-9434.
41. Y. H. Lau, P. de Andrade, S.-T. Quah, M. Rossmann, L. Laraia, N. Sköold, T. J. Sum, P. J. E. Rowling, T. L. Joseph, C. Verma, M. Hyvönen, L. S. Itzhaki, A. R. Venkitaraman, C. J. Brown, D. P. Lane, D. R. Spring, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 1804-1809.
42. S. A. Kawamoto, A. Coleska, X. Ran, H. Yi, C.-Y. Yang, S. Wang, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1137-1146.
43. S. Cantel, A. L. C. Isaad, M. Scrima, J. J. Levy, R. D. DiMarchi, P. Rovero, J. A. Halperin, A. M. D'Ursi, A. M. Papini, M. Chorev, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5663-5674.
44. S. van der Wal, C. J. Capicciotti, S. Rontogianni, R. N. Ben and R. M. J. Liskamp, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 1159-1165.
45. S. Bera, G. G. Zhanel, F. Schweizer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3031-3035.
46. B. H. M. Kuijpers, S. Groothuys, A. (Bram) R. Keereweer, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2123-3126.
47. B. H. M. Kuijpers, S. Groothuys, A. C. Soede, P. Laverman, O. C. Boerman, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Bioconjugate Chem.*, **2007**, 18, 1847-1854.
48. D. Arosio, M. Bertoli, L. Manzoni, C. Scolastico, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 3697-3700.
49. H. N. Gopi, K. C. Tirupula, S. Baxter, S. Ajith, I. M. Chaiken, *Chem. Med. Chem.*, **2006**, 1, 54-57.
50. J. J. Weterings, S. Khan, G. J. van der Heden, J. W. Drijfhout, C. J. M. Melief, H. S. Overkleeft, S. H. van der Burg, F. Ossendorp, G. A. van der Marela, D. V. Filippov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3258-3261.
51. V. Haridas , Yogesh K. Sharma, Srikanta Sahu, Ram P. Verma, Sandhya Sadanandan, Bharat G. Kacheshwar, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1873-1884.
52. I. Dijkgraaf, A. Y. Rijnders, A. Soede, A. C. Dechesne, G. W. van Esse, A. J. Brouwer, F. H. M. Corstens, O. C. Boerman, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 935-944.

53. C. K. Poon, R. Chapman, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Polym. Chem.*, **2012**, 3, 1820-1826.
54. W. Agut, R. Agnaou, S. Lecommandoux, D. Taton, *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, 1147-1155.
55. T. L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwe', R. Schibli, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 15096-15097.
56. M. Yu, J. R. Price, P. Jensen, C. J. Lovitt, T. Shelper, S. Duffy, L. C. Windus, V. M. Avery, P. J. Rutledge, M. H. Todd, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 12823-12835.
57. S. Pai, K. Radacki, U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 2886-2895.
58. D. Althuon, F. Rönicke, D. Fűrnis, J. Quan, I. Wellhöfer, N. Jung, U. Schepers, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 4226-4230.
59. S. Maschauer, C. Greff, J. Einsiedel, J. Ott, P. Tripal, H. Hübner, P. Gmeiner, O. Prante, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23, 4026-4033.
60. C. E. M Salvador, B. Pieber, P. M. Neu, A. Torvisco, C. K. Z. Andrade, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 4590.
61. S. B. L. Vollrath, D. Fűrnis, U. Schepers, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 8197-8201.
62. A. Brik, J. Alexandratos, Y. C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. H. Wong, *Chem. Bio. Chem.*, **2005**, 6, 1167-1169.
63. X. Peng, Q. Wang, Y. Mishra, J. Xu, D. E. Reichert, M. Malik, M. Taylor, R. R. Luedtke, R. H. Mach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 519-523.
64. W. Chu, Z. Tu, E. McElveen, J. Xu, M. Taylor, R. R. Luedtke, R. H. Mach, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 77-87.
65. J. M. Altimari, B. Niranjana, G. P. Risbridger, S. S. Schweiker, A. E. Lohning, L. C. Henderson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 4948-4953.
66. F. Colombo, C. Tintori, A. Furlan, S. Borrelli, M. S. Christodoulou, R. Dono, F. Maina, M. Botta, M. Amat, J. Bosch, D. Passarella, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 4693-4696.
67. J. Wang, M. Uttamchandani, J. Li, M. Hu, S. Q. Yao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3821-3824.
68. J. Zhao, H. Zhao, J. A. Hall, D. Brown, E. Brandes, J. Bazzill, P. T. Grogan, C. Subramanian, G. Vielhauer, M. S. Cohen, B. S. J. Blagg, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 1317-1323.

69. J. M. Swarbrick, R. Graeff, C. Garnham, M. P. Thomas, A. Galione, B. V. L. Potter, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2458-2461.
70. Z. Jiang, J. Gu, C. Wang, S. Wang, N. Liu, Y. Jiang, G. Dong, Y. Wang, Y. Liu, J. Yao, Z. Miao, W. Zhang, C. Sheng, *Europ. J. Med. Chem.*, **2014**, 82, 490-497.
71. F. Pagliai, T. Pirali, E. Del Grosso, R. Di Brisco, G. C. Tron, G. Sorba and A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 467-470.
72. J. Li, M. Zheng, W. Tang, P.-L. He, W. Zhu, T. Li, J.-P. Zuo, H. Liu, H. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5009-5013.

Chapitre II

Elaboration des dipôles et des dipolarophiles

II.1. Introduction :

Les 1,2,3-triazoles et leurs dérivés forment une classe importante de composés hétérocycliques qui sont fréquemment utilisés comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de nombreux médicaments. Ils présentent un large éventail d'activités biologiques¹ importantes : anticancéreux², antiviraux³, antibactériens⁴ et antifongiques⁵.

Comme déjà cité précédemment, 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.

Dans cette optique nous avons axé nos travaux sur le couplage des dérivés acétyléniques avec la L-sérine, qui est un acide aminé non essentiel particulièrement important pour le bon fonctionnement du cerveau et du système nerveux central⁶. Ce couplage est suivi d'une transformation de la triple liaison $C\equiv C$ en cycle 1,2,3-triazolique par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des azides dont des sucres.

II.2. Rappels bibliographiques sur les dipôles et dipolarophiles :

Nous allons faire un rappel bibliographique sur la protection de la fonction amine, la formation de la fonction amide et la préparation d'azides dérivés de sucre.

II.2.1. Préparation du dipolarophile :

II.2.1.1. Protection de la fonction amine :

Pour effectuer des transformations chimiques avec les aminoacides, il est souvent nécessaire de protéger une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule. Dans notre cas, la fonction concernée est la fonction amine.

La protection de la fonction amine des acides aminés est l'un des problèmes les plus importants dans la chimie des peptides. Le groupe α -amino-protecteur doit conférer plusieurs critères :

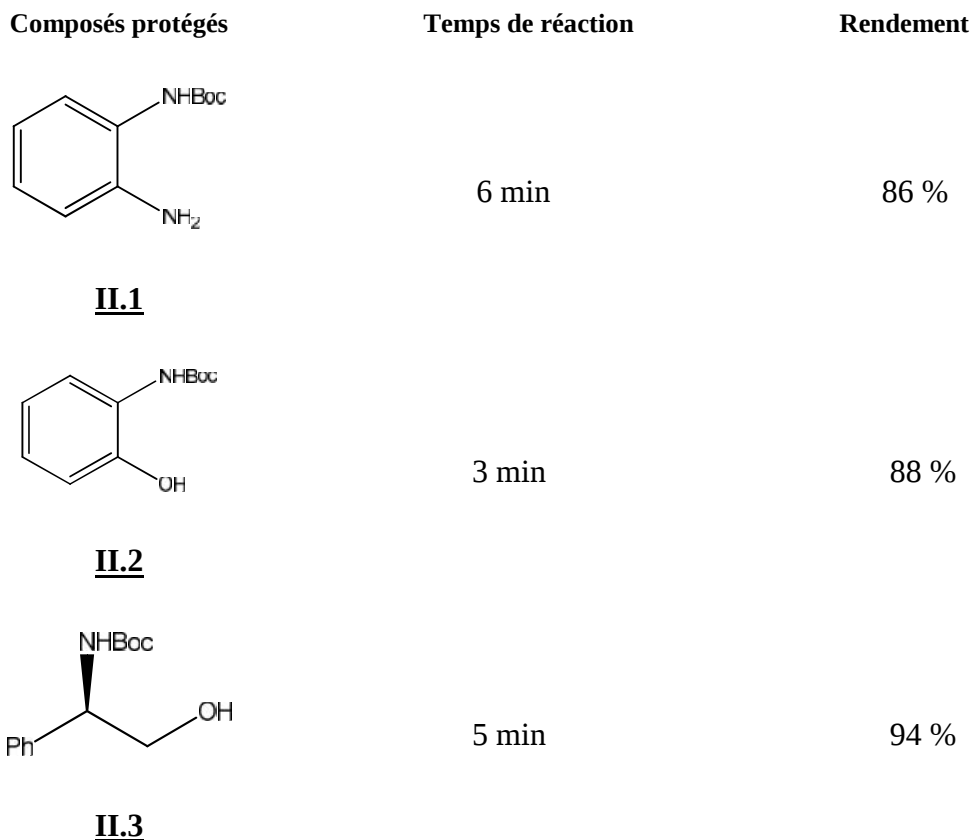
- Le groupe protecteur doit réagir sélectivement avec des bons rendements sur le site cible.
- Le groupe protecteur doit être stable dans les conditions des réactions suivantes et ne doit pas contenir des sites réactifs.
- Le groupe protecteur doit être facile à enlever avec un bon rendement par des réactifs non agressifs après l'accomplissement des étapes de la réaction et sans réactions secondaires.
- Le groupe protecteur doit être facile à manipuler et à stocker.
- Le groupe protecteur ne doit pas modifier la stéréochimie d'une molécule de substrat chiral lors de la protection ou la déprotection.
- Le groupe protecteur doit conférer une solubilité dans les solvants les plus courants.

Les groupements protecteurs que nous avons utilisés pour la protection de la fonction amine sont:

II.2.1.1.1. Le tert-butoxycarbonyle (Boc) :

Parmi la large gamme des groupes protecteurs, le tert-butoxycarbonyle (Boc) est considéré comme l'un des plus utiles en raison de la facilité d'introduction et d'élimination du Boc et sa stabilité dans diverses conditions réactionnelles. La protection par le groupement t-butoxycarbonyle de la fonction amine dans les aminoacides a été introduite dans les années cinquante et a été appliquée rapidement dans le domaine de la synthèse des peptides⁷.

Une procédure simple de la Boc-protection sélective de diverses amines et de dérivés d'amine a été décrite par Heydari et ses collaborateurs⁸. Elle a été réalisée en utilisant un hétéropolyacide $H_3PW_{12}O_{40}$ à température ambiante en temps de réaction courts (<10 min) (Schéma II.1).



En 2014, Kadam et al.⁹ ont protégé la fonction amine du 1-benzylpiperazine **II.4** par le Boc anhydride en présence de NaHCO₃ dans un mélange d'eau et de dioxane (schéma II.2).



Un exemple de déprotection du Boc est décrit en 2014 par Piecyk et ses collaborateurs¹⁰ où ils utilisent l'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle (schéma II.3).

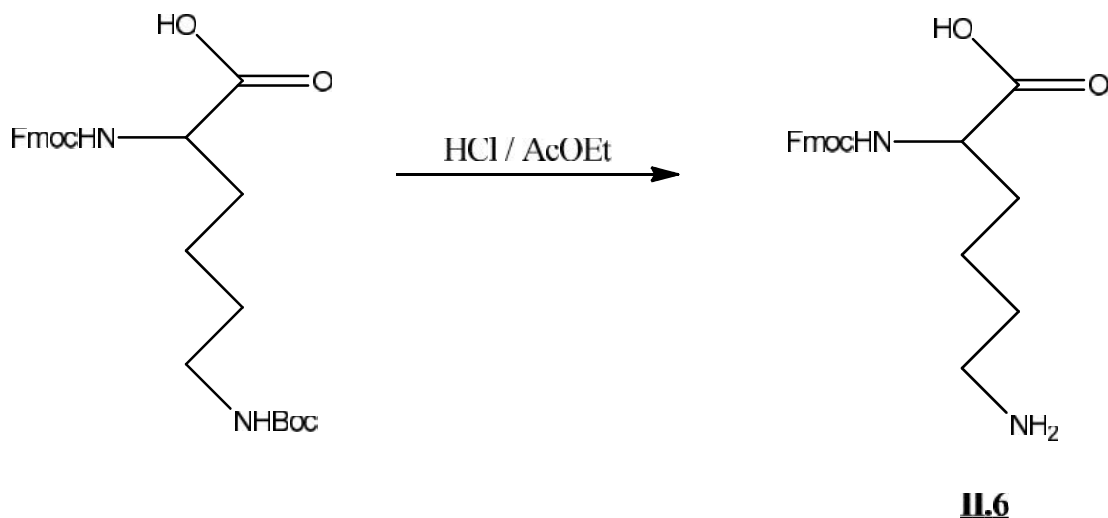


Schéma II.3. Déprotection du Boc par l'acide chlorhydrique.

II.2.1.1.2. Le benzoyle (Bz) :

Une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement a été développée pour la protection par le chlorure de benzoyle **II.7** de différents groupes amines¹¹. La méthode est effectuée dans des conditions douces sans solvant et sous irradiation microondes (schéma II.4).

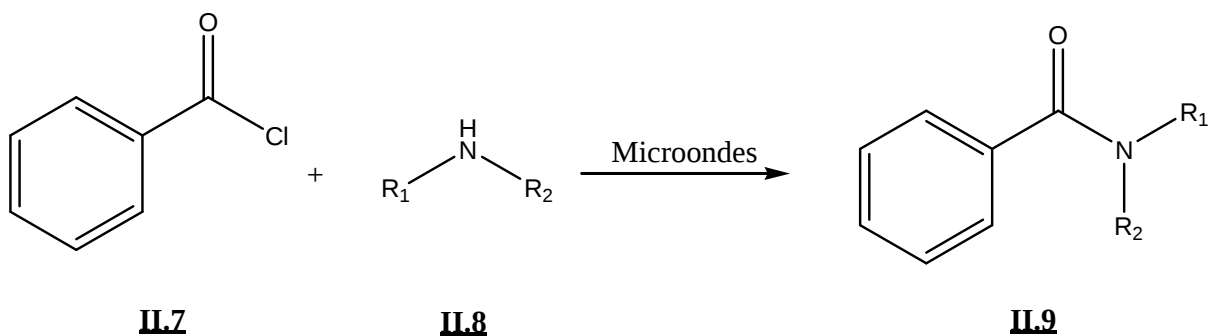


Schéma II.4. Protection de la fonction amine par le chlorure de benzoyle sous irradiation microondes.

La procédure proposée garantit un temps de réaction court, un rendement élevé, une excellente sélectivité et la simplicité expérimentale.

Zhang et ses collaborateurs¹² ont protégé la fonction amine des acides aminés par le chlorure de benzoyle en présence de NaOH dans l'acétone et l'eau à 0°C (schéma II.5).

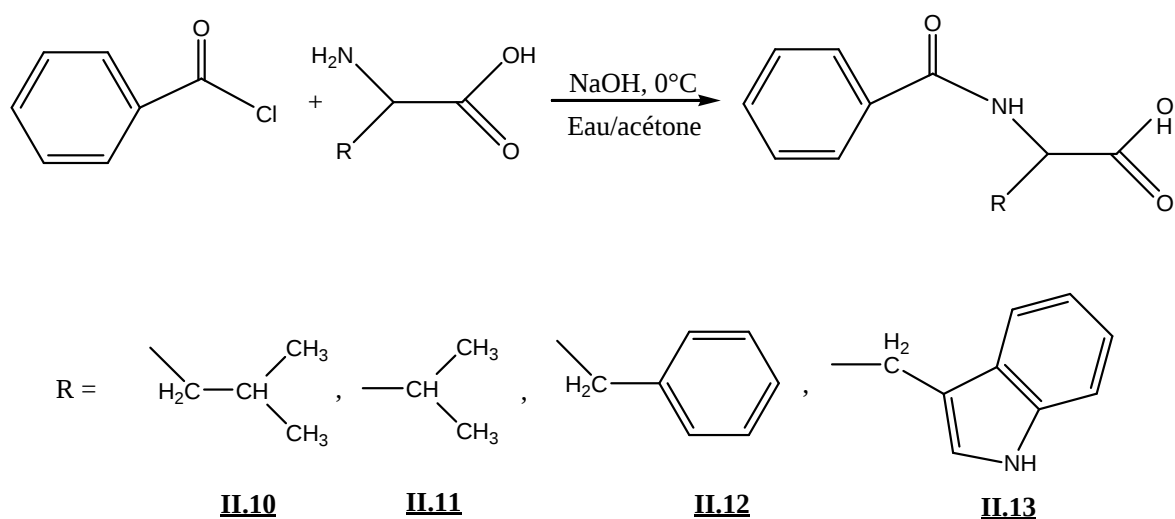
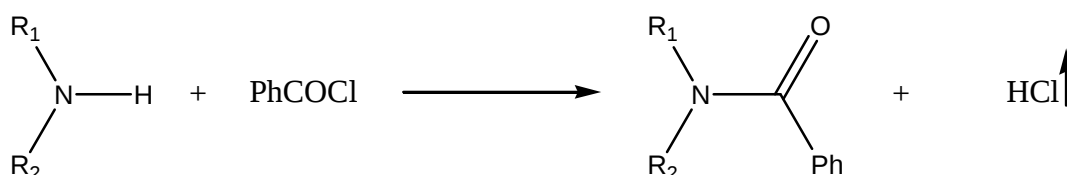


Schéma II.5. Préparation de N-benzoyle-L-aminoacide.

Un nouveau procédé efficace de benzoylation des amines a été mis au point par Ghosh et Das¹³. Leur méthodologie s'agit d'un protocole « vert » sans solvant, sans l'utilisation d'une base et sans additif (schéma II.6). Le procédé global donne le produit avec une grande pureté, avec des rendements très élevés et dans un temps très court.



II.14. R₁ = Ph, Ar, Hét, Alkyl, Cycloalkyl; R₂ = H

II.15. R₁, R₂ = Ph

II.16. R₁, R₂ = -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-

Schéma II.6. Protocole « Vert » (sans solvant et additifs) pour la benzoylation de la fonction amine.

II.2.1.2. Couplage de l'acide aminé : formation de la liaison amide :

La formation d'une liaison amide est une réaction de substitution nucléophile d'un groupe d'amine (nucléophile) et un groupe carboxyle. Cette liaison joue un rôle majeur dans

l'élaboration et la composition des systèmes biologiques et est présente dans un grand éventail de molécules, y compris des principaux médicaments commercialisés (plus de 25% de médicaments connus contient le groupe carboxamide¹⁴. Par exemple l'Atorvastatine **II.17**, le médicament le plus vendu dans le monde entier depuis 2003 (il bloque la production du cholestérol), le Lisinopril **II.18** (inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine), le Valsartan **II.19** (bloque les récepteurs de l'angiotensine-II) et le Diltiazem **II.20** (bloque les canaux de calcium dans le traitement de l'angine de poitrine et l'hypertension) (figure II.1).

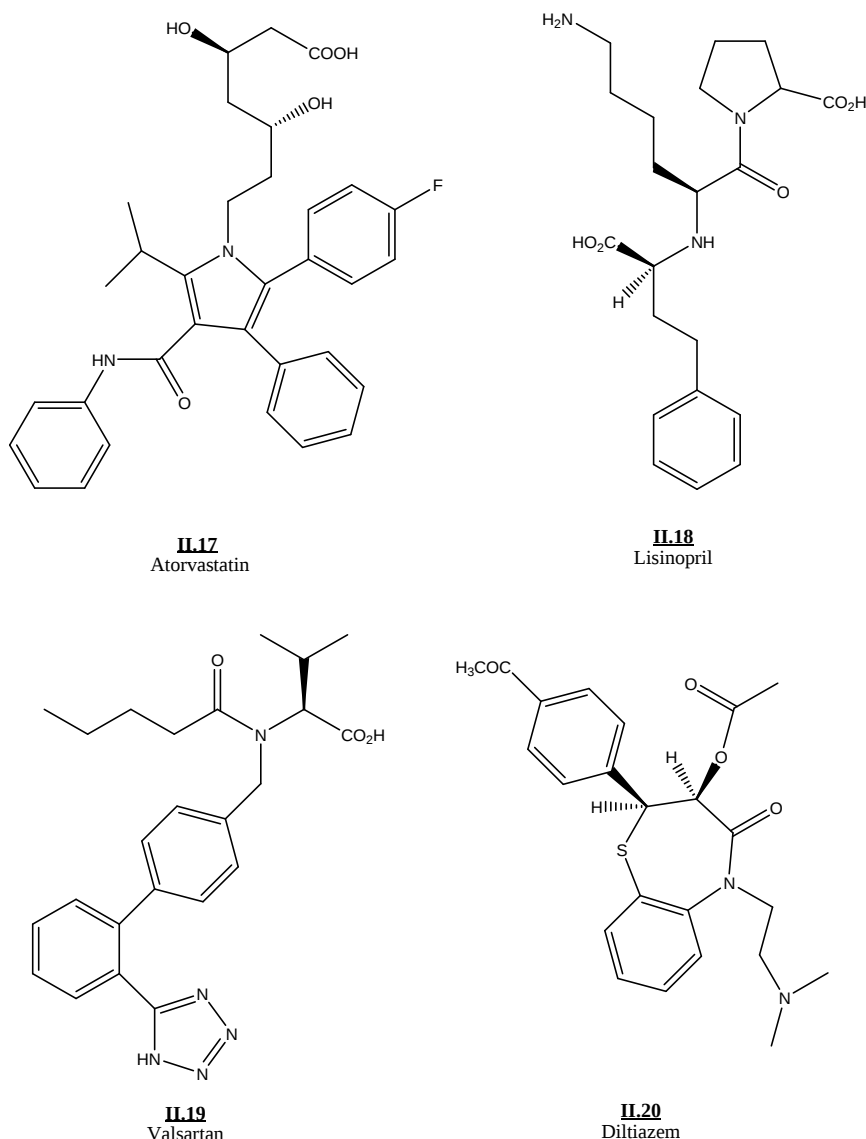


Figure II.1. Exemples de médicaments contenant la liaison amide.

La réaction de couplage doit être effectuée dans des conditions douces, de préférence à température ambiante. Il est généralement nécessaire d'activer premièrement l'acide carboxylique, un processus qui se déroule habituellement en convertissant le groupe OH de

l'acide en un bon groupe partant. Pour cette raison des réactifs de couplage peuvent être utilisés.

En 1970, König et Geiger découvrent le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt)¹⁵. Il est le plus largement utilisé dans les réactions impliquant le couplage des unités des acides aminés pour former des peptides. L'utilisation la plus courante de cet agent de couplage dans la synthèse des peptides est en conjonction avec un carbodiimide tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Bien qu'il soit tout à fait possible de coupler les acides aminés en utilisant le DCC seul, l'ajout du 1-hydroxybenzotriazole dans la réaction améliore la vitesse de la réaction et supprime l'épimérisation des centres chiraux présents dans le peptide¹⁶.

L'HOBt forme apparemment un ester intermédiaire actif **II.21** qui réagit ensuite avec des nucléophiles de type amine pour former la liaison amide avec régénération de l'HOBt (schéma II.7).

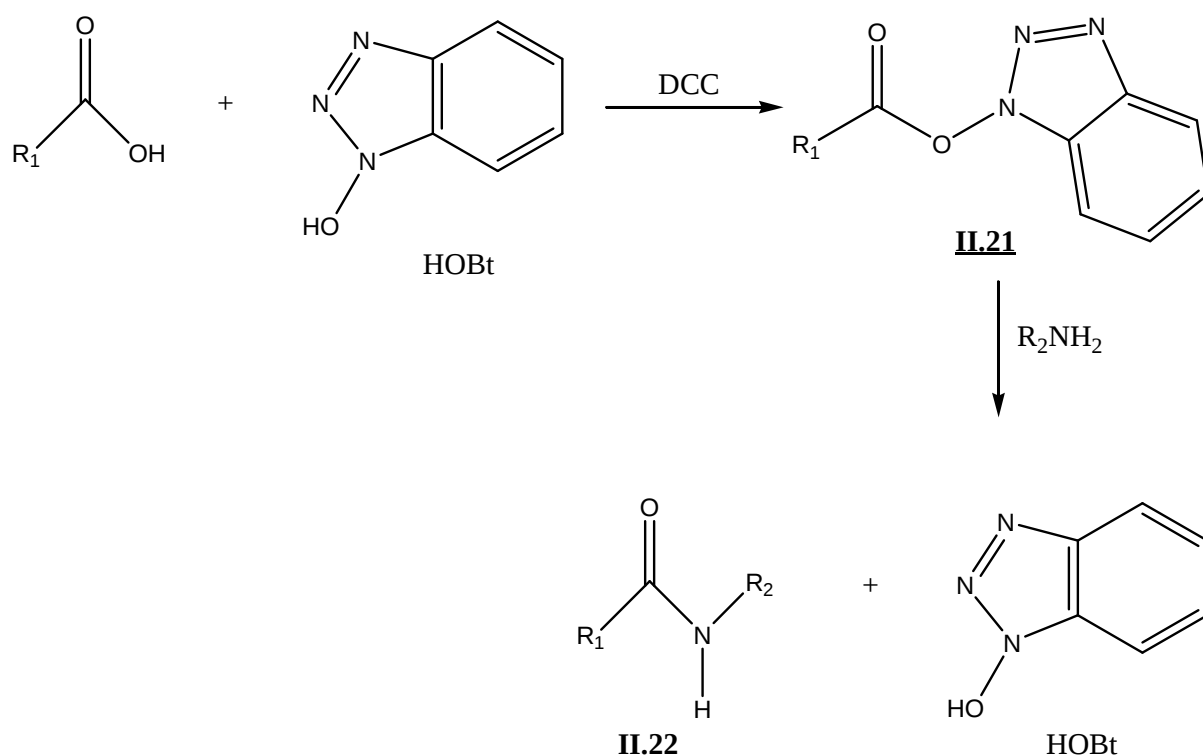


Schéma II.7. Formation de la liaison amide en présence d'HOBt et DCC.

L'ester de benzotriazole, qui est formé entre l'acide et l'HOBt, est relativement stable et peut être isolé et purifié avant la réaction avec l'amine. Bien que cela ne soit généralement pas effectué par le chimiste des peptides, il a l'avantage d'éliminer le sous-produit DCU (dicyclohexylurée) du mélange réactionnel, ce qui simplifie la purification du produit final.

II.2.2. Préparation du dipôle azoture :

Une des classes les plus abondantes des molécules biologiques et organiques est celle des carbohydrates. Le premier glycosylazide a été décrit en 1930 par Bertho¹⁷. Depuis ce temps, de nombreuses approches ont été mises au point pour l'introduction d'azides en différentes positions de sucres.

En 2014, Kumar et ses collaborateurs¹⁸ ont mis au point une méthode de synthèse d'une série de sucres désoxyazides. Les sucres protégés (D-glucose, D-galactose, D-ribose, D-xylose et D-lactose) ont été convertis en leurs dérivés bromés ou tosylés, qui par action de l'azoture de sodium dans le DMF à 80°C donnent les sucres désoxyazides avec des bons rendements (schéma II.8).

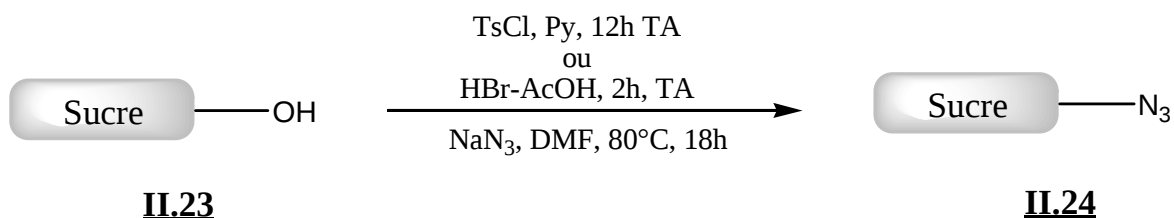


Schéma II.8. Synthèse des sucres désoxyazides **II.24** à partir des sucres protégés **II.23**.

Salunke et ses collaborateurs¹⁹ ont développé une nouvelle méthode pour la préparation de glycosylazides β -peracétates en utilisant un catalyseur peu coûteux, non toxique et respectueux à l'environnement, le FeCl_3 . L'azidation se fait en présence de triméthylsilylazide TMSN_3 dans le dichlorométhane à température ambiante (schéma II.9) et a donné des rendements de 87 à 96%.

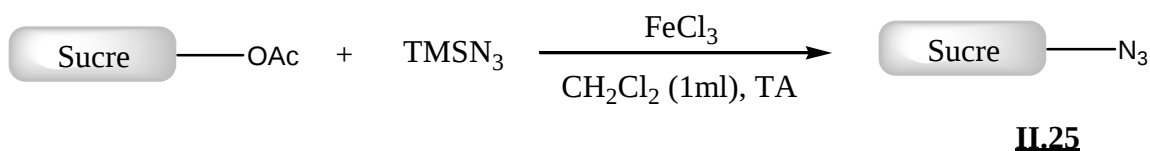


Schéma II.9. Azidation de sucre peracétate en présence de l'acide de Lewis FeCl_3 .

II.3. Synthèse des dipolarophiles et des dipôles :

Comme déjà cité dans l'introduction, la sérine protégée par un groupement t-butyloxycarbonyl (Boc) ou benzoyle (Bz), puis couplée avec des amines acétyléniques fournira notre dipolarophile.

Les dipôles utilisés sont préparés à partir des sucres, D-galactose, D-glucose^{20,21} et D-ribose. Ils sont d'abord adéquatement protégés, puis la fonction hydroxyle libre est ensuite tosylée par le chlorure de tosyl²². Enfin l'introduction de la fonction azide est réalisée à partir des dérivés tosylés par action de l'azoture de sodium²³. Tandis que les autres azides utilisés (le tétradécane azide et le benzyle azide) sont préparés à partir de leurs dérivés bromés par action de l'azoture de sodium dans l'acétone²⁰.

Donc ce chapitre sera consacré aux travaux que nous avons réalisés pour la préparation de dipolarophiles dérivés de la sérine et de dipôles.

II.3.1. Couplage de la sérine N-protégée avec les amines acétyliniques :

II.3.1.1. Protection de la fonction amine :

Avant de réaliser le couplage entre la L-sérine et les différents composés acétyléniques, nous avons d'abord commencé par la protection de la fonction amine. Le N-terminal de la sérine a été protégé par le groupement Boc et le groupement benzoyle.

II.3.1.1.1. Préparation du N-benzoyl-L-sérine :

L'action du chlorure de benzoyle sur la L-sérine **II.26** dans le méthanol en présence de la triéthylamine et l'hydroxyde de sodium (schéma II.10) conduit au N-benzoyl-L-sérine **II.29**. Ce composé a été obtenu après recristallisation dans le dichlorométhane, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75%.

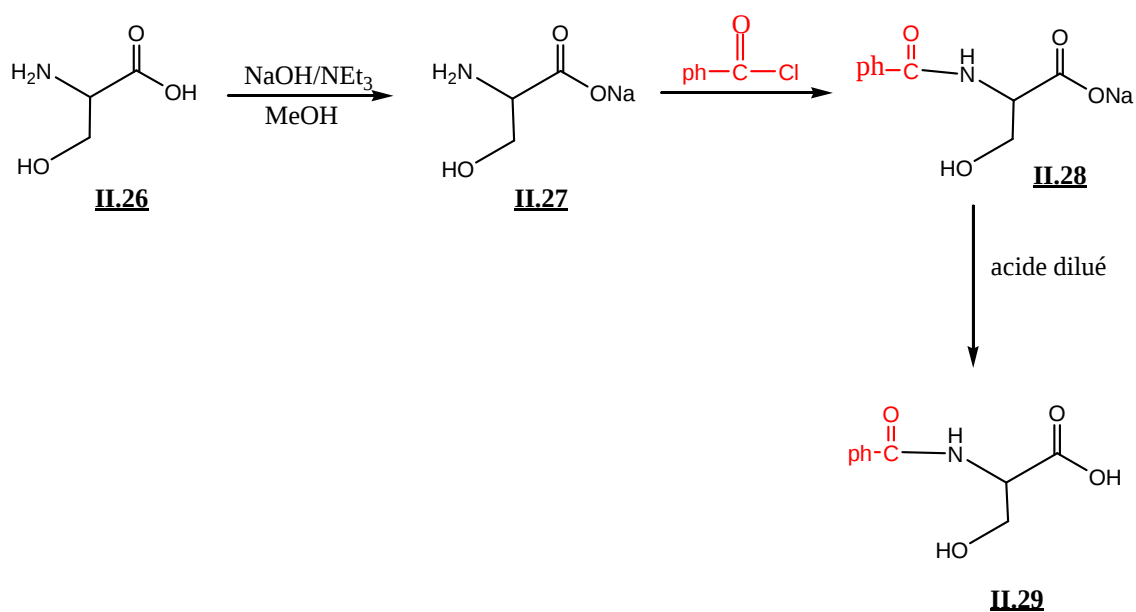


Schéma II.10. Synthèse du N-benzoyl-L-sérine **II.29**.

Le N-benzoyl-L-sérine est caractérisé par son spectre RMN ^1H qui présente un multiplet à 7,50 ppm relatif aux 3 protons aromatiques, un doublet à 8 ppm correspondant aux 2 protons aromatiques et un signal singulet à 10,73 ppm attribué au proton acide.

II.3.1.1.2. Préparation du N-Boc-L-sérine :

Le N-boc- α -hydroxyméthyl-aminoacide **II.31** est préparé par action du dicarbonate de di-tert-butyle (Boc_2O) sur la L-sérine dans le méthanol à reflux en présence d'hydroxyde de sodium NaOH et la triéthylamine TEA.

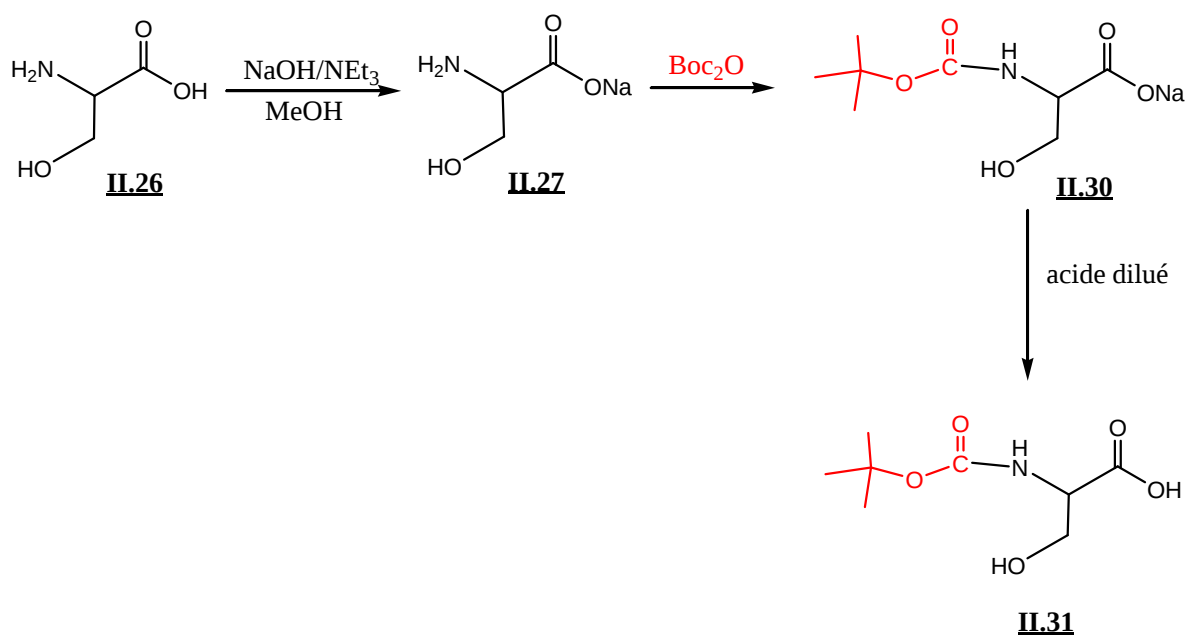


Schéma II.11. Synthèse du N-Boc-sérine **II.31**.

Le produit est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, sous forme d'huile avec un rendement de 88%. Le N-Boc-sérine est caractérisé par son spectre RMN du proton présentant :

- Un singulet à 1,40 ppm correspondant aux 9 protons des 3 méthyles du groupement protecteur Boc.
- Un doublet dédoublé à 3,5 ppm attribué aux deux protons du groupement CH₂OH.
- Un singulet à 10,85 ppm relatif au proton acide.

II.3.1.2. Couplage de la sérine N-protégée :

II.3.1.2.1. Couplage avec le propargylamine :

La réaction de couplage est réalisée dans le chloroforme à température ambiante, par action du propargylamine sur la L-sérine N-protégée par le groupement benzoyle ou le Boc, en présence du DCC et d'HOBt comme agents de couplage et la TEA comme base (schéma II.12).

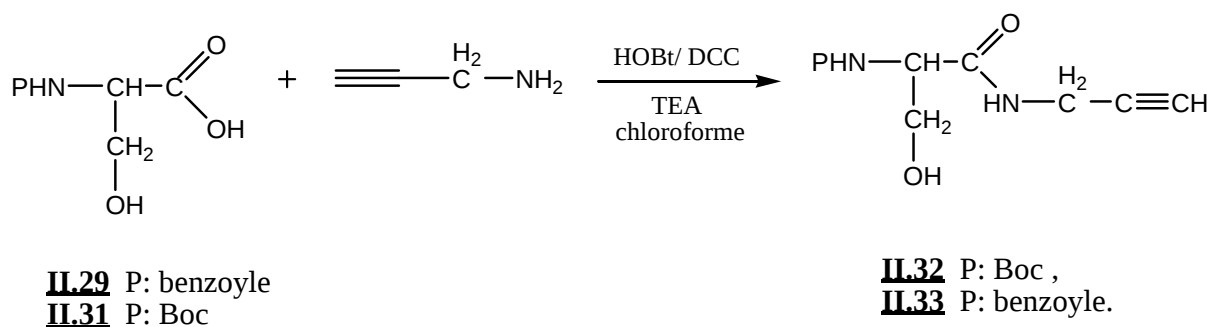


Schéma II.12. Préparation du N-protégé-L-sérine-N-propargylamide.

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant, le produit couplé est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 85 % pour le N-Boc-L-sérine-N-propargylamide **II.32** et de 75% pour le N-benzoyle-L-sérine-N-propargylamide **II.33**.

Les 2 produits ont été caractérisés et identifiés par RMN ^1H et C^{13} .

Le spectre du RMN ^1H du N-benzoyle-L-sérine-N-propargylamide **II.33** montre :

- Un singulet à 3,08 ppm relatif au proton acétylénique.
- Un multiplet à 7,45 ppm correspondant aux trois protons du noyau aromatique.
- Un doublet à 7,89 ppm dû aux deux autres protons du noyau aromatique.
- Un multiplet entre 8,25 et 8,29 ppm attribué aux deux protons portés par les atomes d'azote.

Le spectre RMN ^1H du N-Boc-L-sérine-N-propargylamide **II.32** met en évidence :

- Un singulet à 1,35 ppm qui correspond aux 9 protons des trois méthyles du groupement protecteur.
- Un singulet à 3,06 ppm attribué au proton acétylénique.
- Un doublet à 6,57 ppm dû au proton porté par l'azote NHBoc.
- Un triplet à 8,20 ppm relatif au proton porté par l'azote NHCH_2 .

II.3.1.2.2. Couplage avec le 4-éthynylaniline:

La formation de la liaison amidique entre la sérine N-protégée par le dicarbonate de di-tert-butyle et le 4-éthynylaniline, est réalisée dans le chloroforme à température ambiante par le couple HOBt/DCC comme agent de couplage en présence de la triéthylamine comme base.

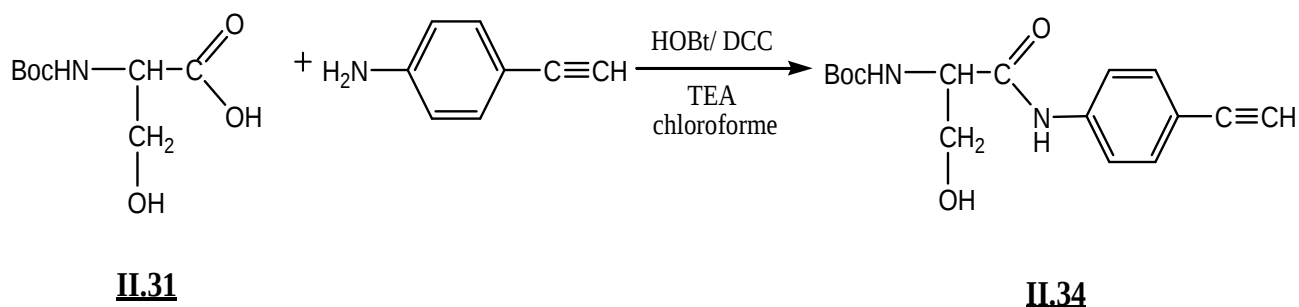


Schéma II.13. Synthèse du N-Boc-L-sérine-N-phényl-4-acétylène amide.

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit couplé **II.34** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 76%.

Le spectre RMN ^1H du N-Boc-L-sérine-N-phényl-4-acétylène amide présente :

- Un singulet à 1,46 ppm attribué aux neuf protons du groupement protecteur Boc.
- Un triplet à 3,05 ppm dû au proton acétylénique.
- Un multiplet à 7,45 ppm correspondant aux quatre protons aromatiques.

II.3.2. Synthèse des dipôles:

Les azides organiques utilisés pour notre travail sont les glycosylazides, le tétradécane azide et le benzyle azide. Ces deux derniers sont préparés à partir de leurs dérivés bromés par action de l'azoture de sodium dans l'acétone (schéma II.14).

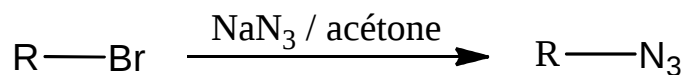


Schéma II.14. Préparation des dérivés azidés à partir des dérivés bromés.

Tandis que pour les glycosylazides, les sucres de départ retenus sont le D-galactose, le D-glucose et le D-ribose. La fixation de l'azoture sur les sucres nécessite trois étapes (schéma II.15) :

- Protection des groupements hydroxyles secondaires.
- Tosylation de l'hydroxyle primaire.
- Substitution par un ion azoture.

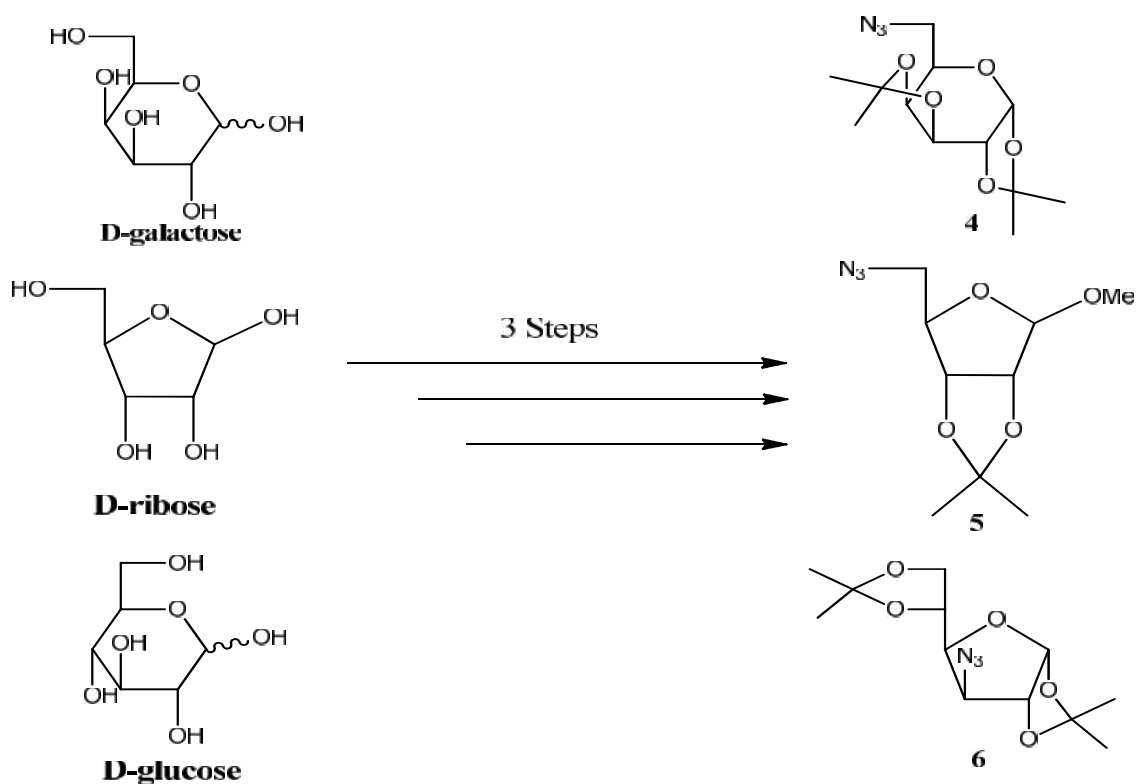


Schéma II.15. Préparation des azotures glycosylés.

II.3.2.1. Préparation du tétradécane azide et du benzyle azide :

Le tétradécane azide et le benzyle azide ont été préparés par déplacement nucléophile du bromure correspondant à l'aide de l'azoture de sodium dans l'acétone.

a. Synthèse du benzyle azide :

Le benzyle azide **II.36** est obtenu par action de l'azoture de sodium sur le bromure de benzyle **II.35** à reflux dans l'acétone pendant 24 heures (schéma II.16).

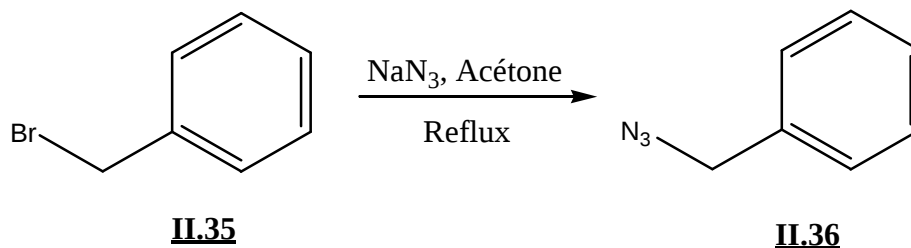


Schéma II.16. Préparation du benzyle azide.

Le produit synthétisé est obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de 93%.

Le benzyle azide est identifié et caractérisé par son spectre RMN ^1H , qui présente un singulet dû aux 2 protons méthyléniques de déplacement chimique de 2,87 ppm et un multiplet vers 7,30 ppm relatif aux protons aromatiques.

b. Synthèse du tétradécane azide :

Le tétradécane azide **II.38** est préparé par réaction de substitution du bromure par l'azoture par action de l'azoture de sodium dans l'acétone à reflux pendant 24 heures (schéma II.17).

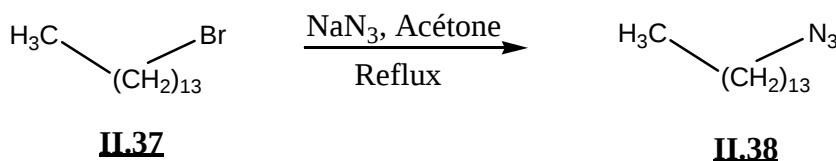


Schéma II.17. Préparation du tétradécane azide.

Le produit synthétisé est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice sous forme d'huile avec un rendement de 80%.

L'analyse du spectre RMN du proton du tétradécane azide révèle un signal triplet à 0,88 ppm correspondant aux protons de CH_3 (en position 14), un multiplet à 1,30 ppm relatif aux protons des onze groupements méthylènes ($\text{C}3\text{-C}13$), un multiplet à 1,50 ppm dû aux deux

protons du groupement méthylène en position 2 et un triplet à 3,89 ppm attribué aux protons de CH_2N_3 .

II.3.2.2. Préparation des glycosyles azides :

Les glycosyles azides sont préparés selon la stratégie suivante :

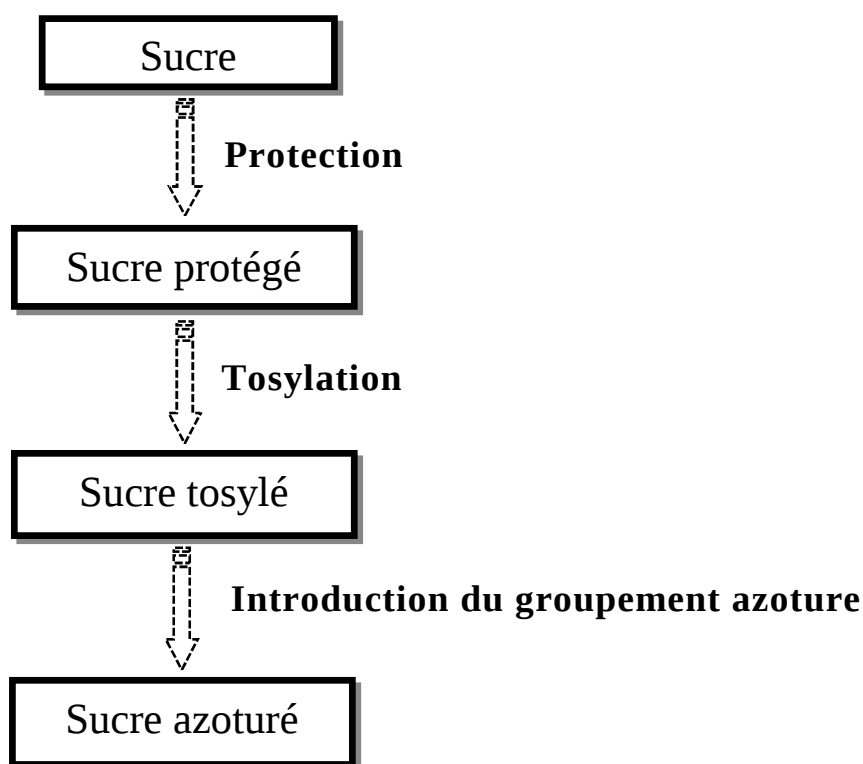


Figure II.2. Stratégie de synthèse des glycosyles azides.

II.3.2.2.1. Préparation du β -D-ribofuranosylazide :

a. Protection du D-ribose :

La protection des fonctions hydroxyles secondaires du ribose a été réalisée sous forme d'acétal. Le choix de ce groupement a été motivé par la facilité de son introduction, ainsi que sa résistance aux conditions expérimentales utilisées.

Cette protection se fait par action du méthanol et du diméthoxypropane sur le D-ribose **II.39** pendant 12 heures dans l'acétone en présence de l'acide chlorhydrique gazeux (schéma II.18).

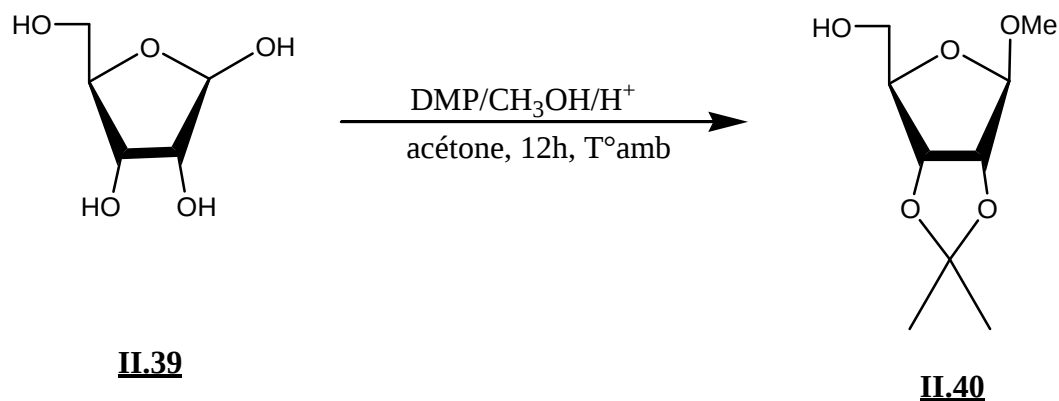


Schéma II.18. Protection du D-ribose.

Après traitement de la réaction et purification par colonne de gel de silice, le méthyl-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribofuranoside **II.40** est obtenu avec un rendement de 86%.

Le méthyl-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribofuranoside est caractérisé par son spectre RMN du proton présentant :

- Des singulets à 1,30 et 1,47 ppm relatifs aux protons de méthyles de l'acétal.
- Un singulet à 3,45 ppm attribué au groupement méthoxy en position β sur le carbone anomère.
- Un singulet à 5,06 ppm correspondant au proton anomérique.

b. Tosylation du D-ribose :

Le groupe tosylate est un excellent groupe partant contrairement au groupe hydroxyle et peut être substitué facilement par d'autres groupes même peu nucléophiles.

Le passage du méthyl-2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranoside **II.40** à son dérivé tosylé **II.41** est réalisé par l'action du chlorure de tosyloxy ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$) dans la pyridine à 0°C pendant 5h (schéma II.19).

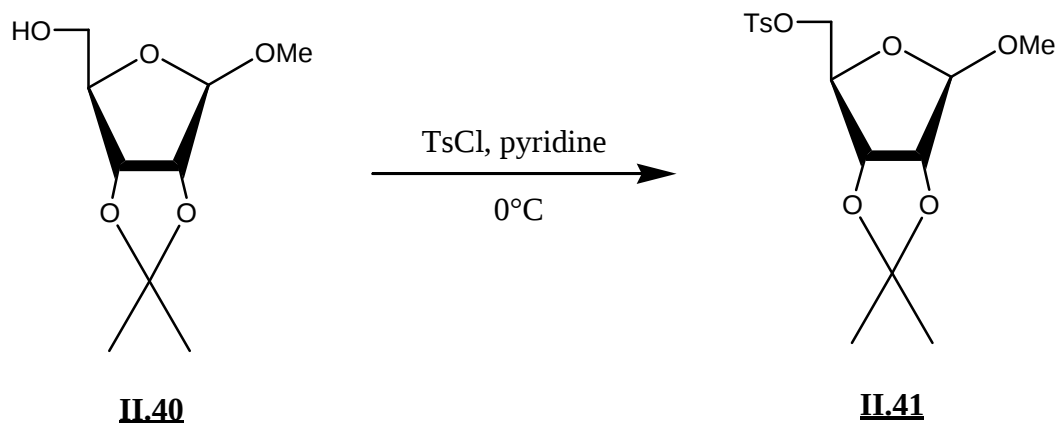


Schéma II.19. Tosylation du D-ribose protégé.

La réaction a lieu avec un rendement chimique de 90%.

On note sur le spectre RMN du proton d'O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-β-D-ribofuranoside l'apparition d'un signal singulet à 2,40 ppm correspondant aux protons du méthyle de tosyne et un multiplet de 7,25 à 7,80 ppm relatif aux protons aromatiques du phényle du groupement p-toluènesulfonyl.

c. Substitution du tosylate par l'azoture :

La formation du β-D-ribofuranosyl azide **II.42** a eu lieu par action d'azoture de sodium sur le p-toluènesulfonyl-β-D-ribofuranosyle **II.41** dans le diméthylformamide (DMF) à reflux pendant 24 heures (schéma II.20).

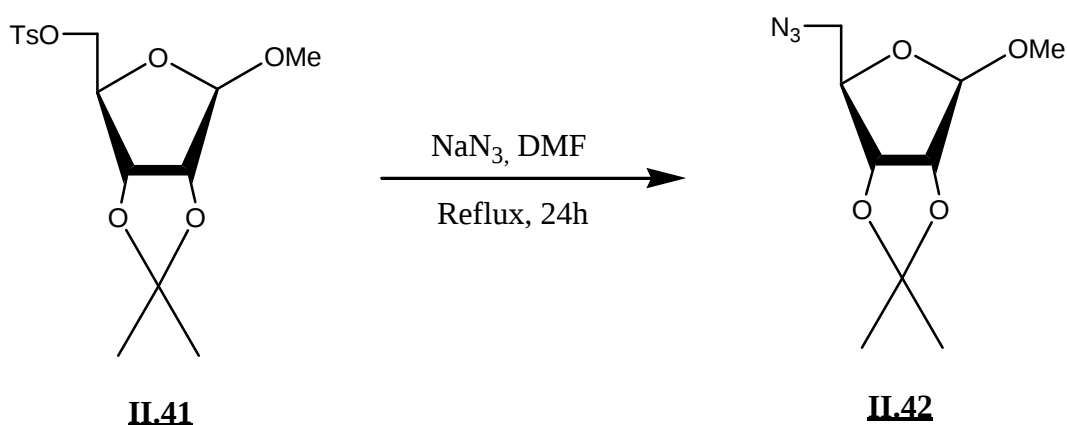


Schéma II.20. Préparation du ribose azide.

L'azide synthétisé est obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de 92%.

Le spectre RMN du proton du β -D-ribofuranosyl azide confirme sa structure, il montre la disparition des signaux relatifs aux protons du groupement p-toluènesulfonyl et le déblindage du signal relatif aux protons du groupement CH₂ en position 5 qui était à 3,95 ppm pour le p-toluènesulfonyl- β -D-ribofuranosyle et qui est à 4,50 ppm pour son dérivé azide.

II.3.2.2.2. Préparation du galactopyranosylazide :

a. Protection du D-galactose :

Le 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose **II.44** est préparé à partir du galactose dans l'acétone anhydre en présence d'une quantité catalytique de l'acide sulfurique concentré durant 24 heures à température ambiante (schéma II.21).

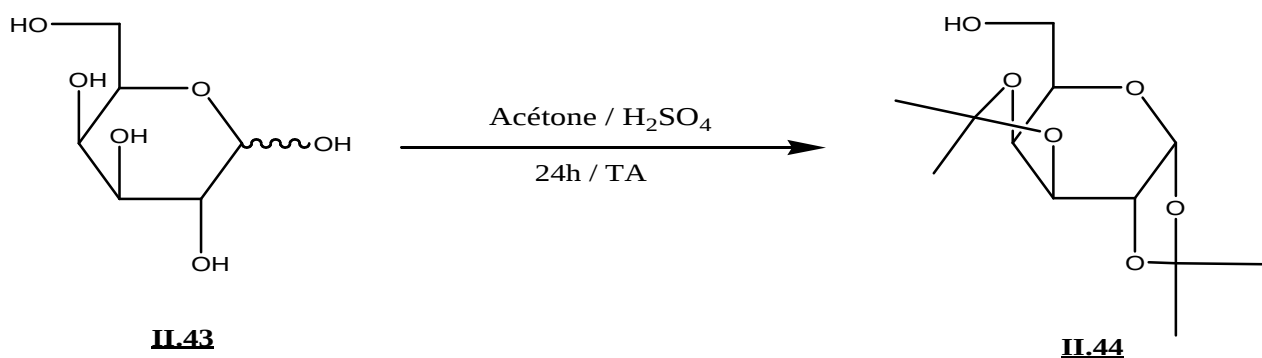


Schéma II.21. Protection du D-galactose.

Après traitement de la réaction, le produit est obtenu avec un rendement de 88%.

Le spectre RMN du proton du 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose présente quatre singulets entre 1,23 et 1,43 ppm correspondants aux protons de quatre méthyles des groupements protecteurs et un doublet à 5,61 ppm relatif au proton anomérique.

b. Tosylation du D-galactose :

Le passage du 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose à son dérivé tosylé est réalisé sous l'action de chlorure de tosylé TsCl sur le galactose protégé dans la pyridine à 0°C pendant 5h (schéma II.22).

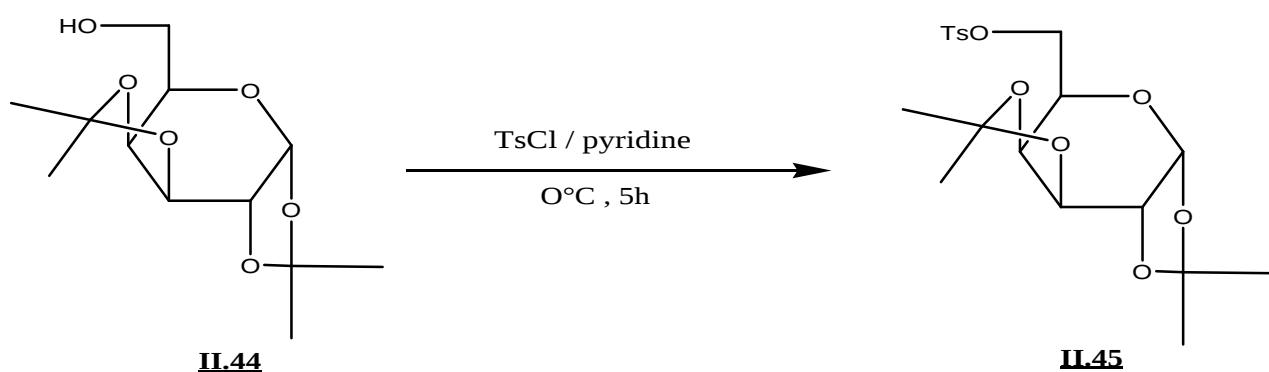


Schéma II.22. Tosylation du galactose.

Le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-*p*-toluènesulfonyl-(*D*)-galactopyranose synthétisé est obtenu avec un rendement de 75% après recristallisation dans l'hexane.

Le galactose tosylé est caractérisé par son spectre RMN du proton présentant deux doublets à 7,33 et 7,81 ppm correspondants aux quatre protons aromatiques du phényle du groupement *p*-toluènesulfonyl, et un singulet à 2,44 ppm relatif au proton du méthyle tosylique.

c. Préparation du 6-azido-1,2:3,4 - di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose :

La réaction de l'azoture de sodium avec le *p*-toluènesulfonyl-(*D*)-galactopyranosyle **II.45** dans le DMF à reflux pendant 24 heures (schéma II.23) a conduit à l'azoture de galactosyle **II.46** avec un rendement de 84% après chromatographie par colonne de gel de silice.

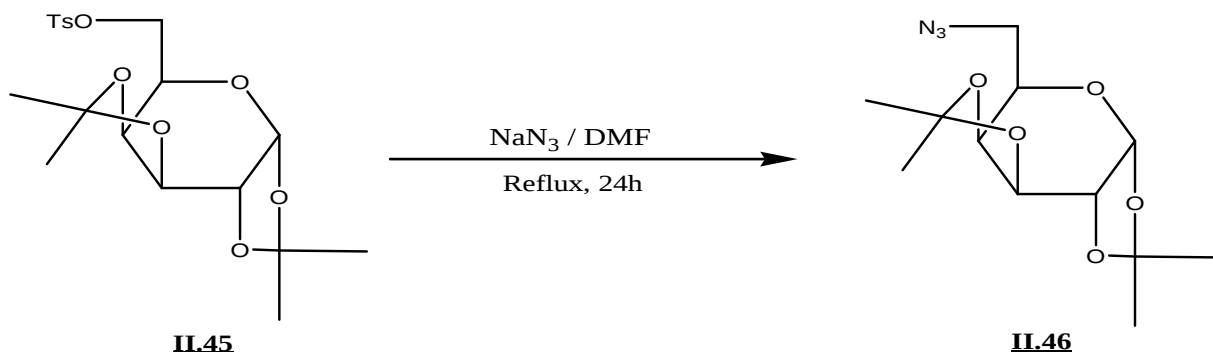


Schéma II.23. Préparation du 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose.

Le spectre RMN ^1H du 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose montre la disparition des signaux correspondants aux protons du groupement *p*-toluènesulfonyl.

II.3.2.2.3. Préparation du glucofuranosylazide :

a. Protection du D-glucose :

Le D-glucose est protégé dans les mêmes conditions que le D-galactose (schéma II.24). Le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose **II.48** est obtenu avec un rendement de 60% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le glucose protégé est caractérisé par son spectre RMN présentant un signal du proton anomère à 5,93 ppm.

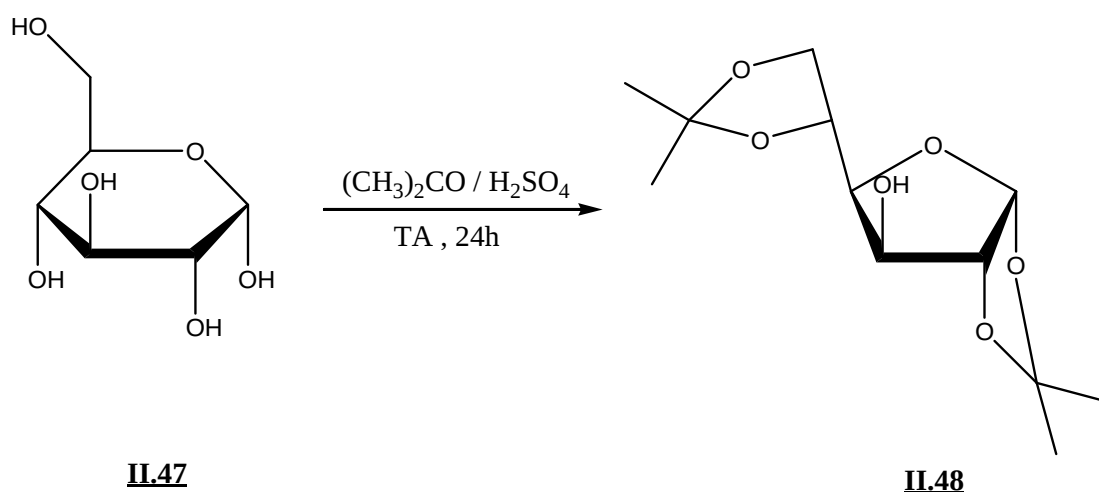


Schéma II.24. Protection du D-glucose.

La formation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose est due, entre autres, au fait que dans la forme furanique, le (*D*)-glucose possède deux hydroxyles vicinaux disposés de façon particulièrement favorable à la fermeture d'un cycle acétal à cinq chaînons.

b. Tosylation du glucose :

La réaction du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose **II.48** avec le chlorure de tosyne TsCl en présence de pyridine à 0°C a conduit au 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-*p*-toluènesulfonyl-(*D*)-glucofuranose **II.49** avec un rendement de 78%.

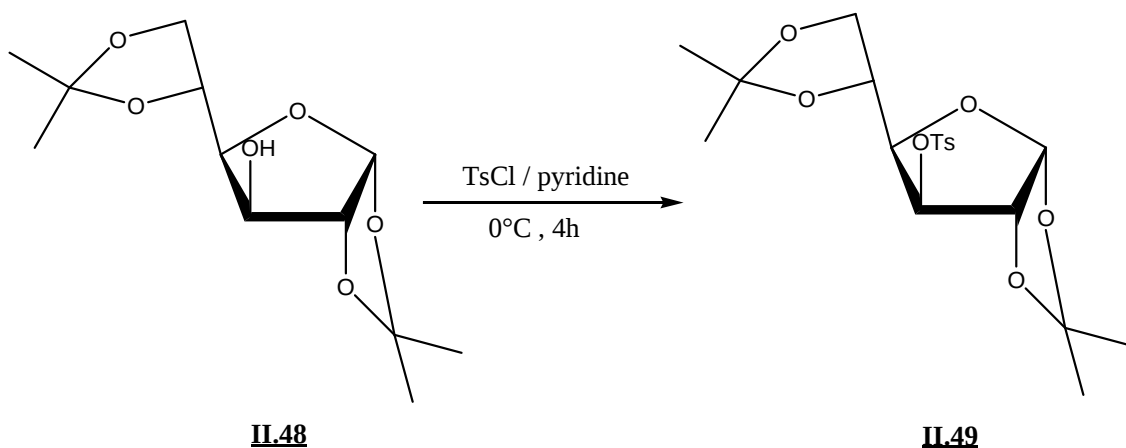


Schéma II.25. Préparation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toluènesulfonyl-(D)-glucofuranose.

c. Préparation du glucofuranosylazide :

L'azoture de glucosyle **II.50** a été préparé par action d'azoture de sodium sur le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toluènesulfonyl-(D)-glucofuranose **II.49** dans le DMF au reflux pendant 24 heures (schéma II.26).

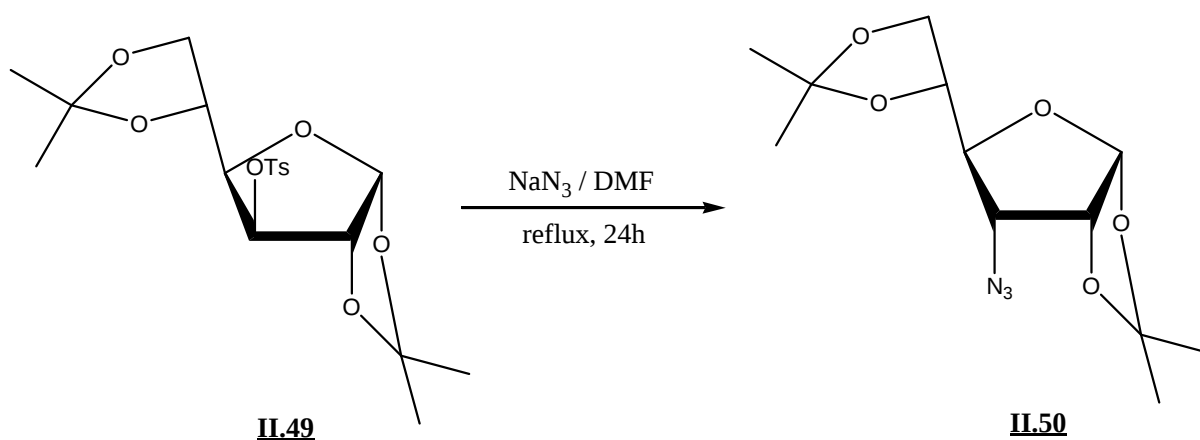


Schéma II.26. Préparation du 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(D)-glucofuranose.

Le spectre RMN du proton du 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(D)-glucofuranose est caractérisé par la présence d'un triplet à 2,4 ppm correspondant au proton de CHN_3 .

II.4. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons fait un bref rappel bibliographique sur la préparation des dipolarophiles à partir des aminoacides ainsi que la préparation des dipôles à partir des sucres.

Puis nous avons présenté nos propres travaux, concernant la synthèse de différents dipolarophiles en faisant réagir la L-sérine N-protégée par les groupements benzoyle et le Boc sur le propargylamine et le 4-éthynylaniline. Ainsi la synthèse de différents dipôles azides préparés par substitution nucléophile, des dérivés azides synthétisés à partir de dérivés bromés commerciaux et des glucosylazides synthétisés à partir de composés tosylés dérivés de sucres (D-galactose, D-ribose, D-glucose).

Tous les composés synthétisés ont été obtenus avec des rendements chimiques satisfaisants et ont été identifiés par RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C sans ambiguïtés.

Référence bibliographique :

- 1- V. J. Hurby, *Drug Discov.Today*, **1997**, 2, 165-167.
- 2- A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*, **1993**, 32, 1244-1267.
- 3- A. Paul, J. Einsiedel, R. Waibel, F. W. Heinemann, K. Meyer, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6156-6168.
- 4- Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1674-1689.
- 5- H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov.Today*, **2003**, 8, 1128-1137.
- 6- I. E. Głowacka, J. Balzarini, A. E. Wróblewski, *Europ. J. Med. Chem.*, **2013**, 70, 703-722.
- 7- L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4427-4431.
- 8- A. Heydari, R. K. Shiroodi, H. Hamadi, M. Esfandyari, M. Pourayoubi, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5865-5868.
- 9- K. S. Kadam, T. Gandhi, M. M. Reddy, A. Gupte, R. Sharma, *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, 00, 00.
- 10- K. Piecyk, M. Jankowska-Anyszka, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 606-609.
- 11- Y. Li, Y. Wang, J. Wang, *Russ. J. of Org. Chem.*, **2008**, 44, 358-361.
- 12- J. Zhang, F. Zhang, L. Wang, J. Du, S. Wang, S. Li, *J. of Coordination Chem.*, **2012**, 65, 2159-2169.
- 13- S. Ghosh, J. Das, *Org. Chem. Inter.*, **2010**, 1-3.
- 14- A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1, 55-68.
- 15- W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 788.
- 16- N. L. Benoiton, Y. C. Lee, R. Steinaur, F. M.F. Chen, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1992**, 40, 559-566.
- 17- A. Bertho, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1930**, 63, 836-843.
- 18- D. Kumar, K. B. Mishra, B. B. Mishra, S. Mondal, V. K. Tiwari, *Steroids*, **2014**, 80, 71-79.
- 19- S. B. Salunke, N. S. Babu, C.-T. Chen, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10440-10442.
- 20- R. S. Tipon, *methodes Carbohydr.chem.*, **1963**, 2, 246-250.
- 21- D. Horton, M. Nakadate, J. M. J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, **1968**, 7, 56- 65.
- 22- N. J. Leonard, K. L. Carraway, *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 3, 485-489.
- 23- K. Freudenberg, G. Burkhart, E. Braum, *Ber*, **1926**, 59, 714-720.

Chapitre III

Synthèse et caractérisation de peptidomimétiques à base de L-sérine : 1,2,3- triazolyl-L-sérine amides

III.1. Introduction :

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène. Un très grand nombre de substances naturelles et de médicaments sont des composés hétérocycliques. La plupart de ces composés comportent un système conjugué ou aromatique, qui est l'origine de leurs stabilités.

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse des hétérocycles à cinq chaînons, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, connue sous le nom de cycloaddition de *Huisgen* est utilisée. Elle fait intervenir un dipôle, qui est un système π à quatre électrons, et un système à deux électrons π sur deux centres appelé dipolarophile, qui peut être une double ou une triple liaison. Cette réaction entre un azoture et une triple liaison carbone-carbone conduit aux 1,2,3-triazoles.

La chimie des 1,2,3-triazoles a été un sujet important dans la chimie des hétérocycles vu l'activité biologique et l'utilisation dans de nombreux domaines de ces composés. Les publications décrites sur les 1,2,3-triazoles ont augmenté régulièrement et ces hétérocycles ont récemment eu un intérêt supplémentaire en raison de la cycloaddition CuAAC (cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un acétylène) découverte par Meldal et Sharpless.

Dans ce chapitre, nous allons profiter de l'expérience et le savoir faire de notre équipe de recherche dans le domaine de la chimie hétérocyclique et plus spécifiquement celle des triazoles pour coupler la L-sérine à ce noyau à 3 atomes d'azote.

Avant de présenter nos propres résultats sur la synthèse des 1,2,3-triazolylsérine amides, nous allons donner un rappel bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen et la cycloaddition CuAAC.

III.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen :

La cycloaddition thermique [4+2] entre les acétylènes et les azides, rapportée premièrement par Michael en 1893¹, a été plus tard étudiée en détail par Rolf. Huisgen².

La cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen est une réaction entre un dipôle-1,3 (azide dans notre cas) et un dipolarophile (alcyne dans notre cas) pour former un hétérocycle à cinq chaînons, le 1,2,3-triazole.

Cette réaction est d'une utilité synthétique limitée, car elle produit un mélange de triazoles 1,4- et 1,5-substitués (schéma III.1) et peuvent nécessiter des températures élevées parce que les alcynes sont des pauvres accepteurs dipolaires-1,3.

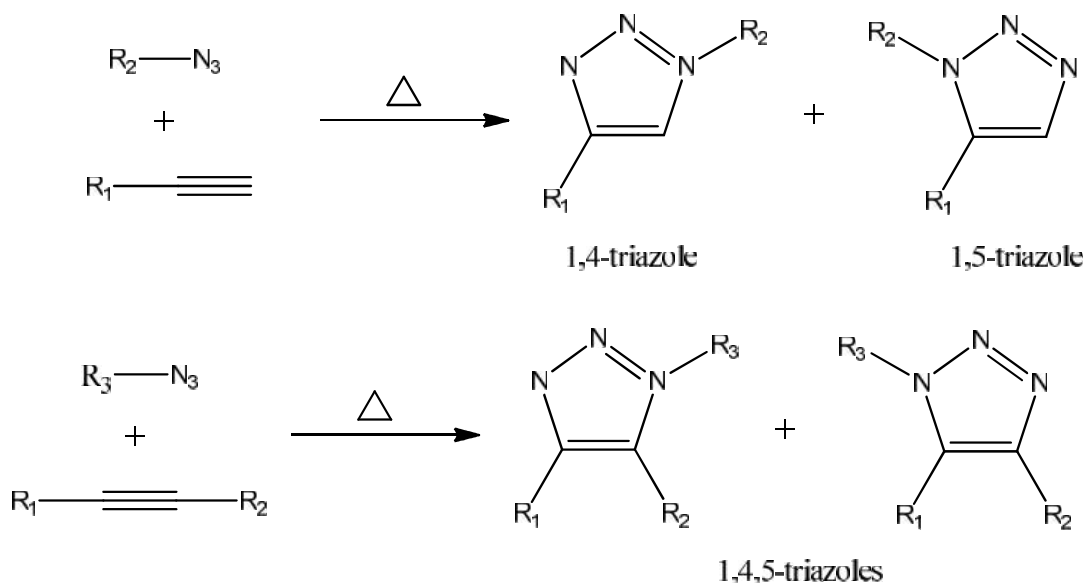


Schéma III.1. La cycloaddition thermique de Huisgen.

Au sein de notre équipe, A. Ben Tama et al.³ ont réalisé des cycloadditions dipolaire-1,3 entre l' α -azidoglycinate de méthyle **III.1** (schéma III.2) avec différents alcynes aboutissant aux N- galactosylcarboxyaminoesters triazoliques (**III.2** et **III.3**).

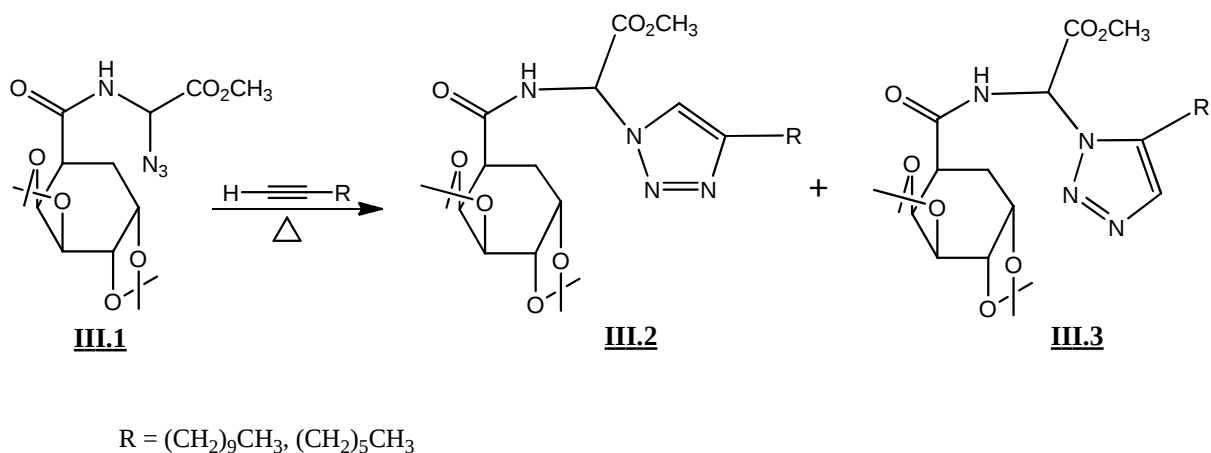


Schéma III.2. Synthèse des N-galactosylcarboxyaminoesters triazoles.

Au sein de la même équipe, E.M. EL Hadrami et coll.⁴ ont synthétisé une série de ribofuranozyl-1,2,3-triazoles (III.4, III.5) selon la cycloaddition de Huisgen (schéma III.3).

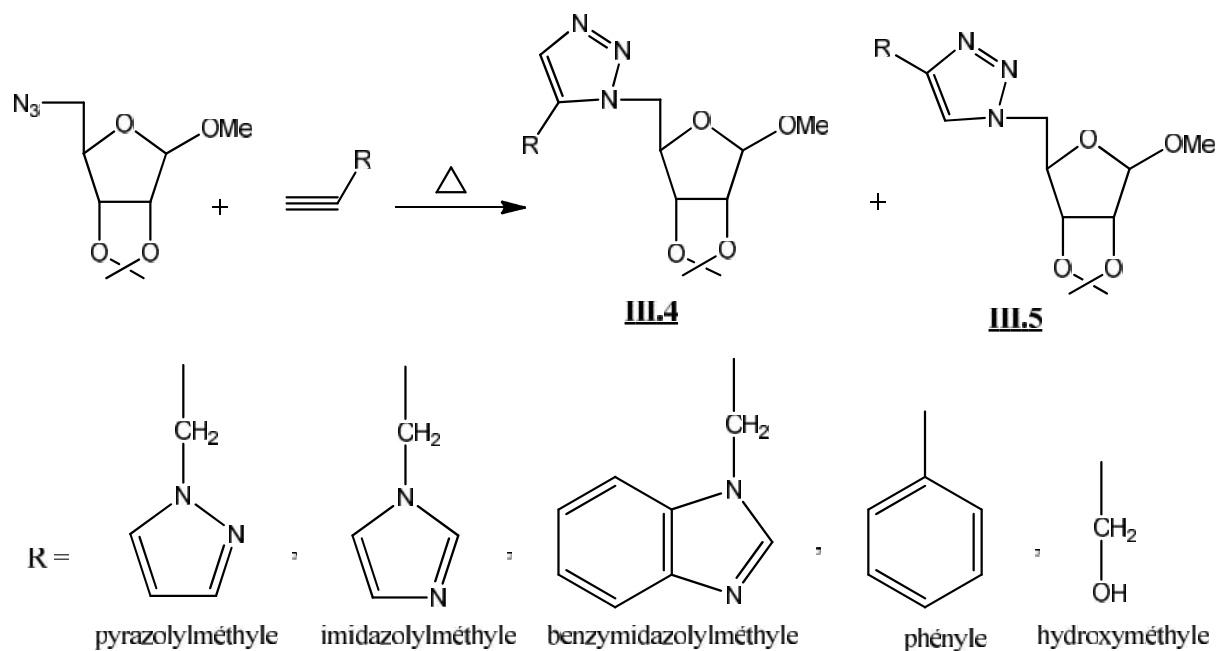


Schéma III.3. synthèse des ribofuranozyl-1,2,3-triazoles.

La même équipe de recherche⁵ a décrit la synthèse de glycopyranosyl-1,2,3-triazoles mono- ou di-substitués en position 4 et/ou 5 (schéma III.4).

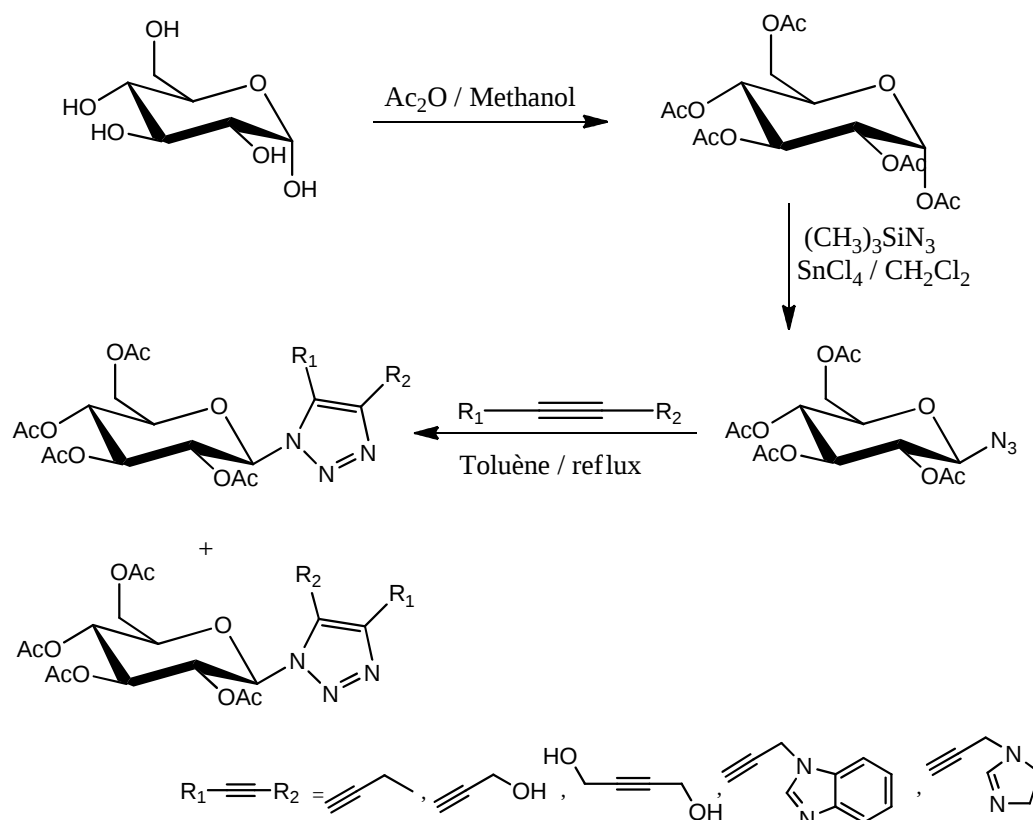


Schéma III.4. Synthèse des glycopyranosyl-1,2,3-triazoles mono- ou di-substitués.

III.3. Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC):

III.3.1. Introduction :

La cycloaddition catalysée par le cuivre entre l'azoture et l'alcyne (CuAAC), découverte en 2002 par Meldal et Sharpless^{6,7}, est une réaction régiosélective entre un azide et un alcyne terminal pour former un 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué en présence d'un catalyseur de cuivre Cu (I), et elle est souvent désignée comme chimie click.

Généralement, la source du cuivre utilisé provient par l'addition directe des espèces de Cu(I) ou réduction du sel de Cu(II) en Cu(I), oxydation des copeaux métalliques de cuivre pour donner des espèces de Cu(I), ou des complexes de cuivre avec des ligands appropriés.

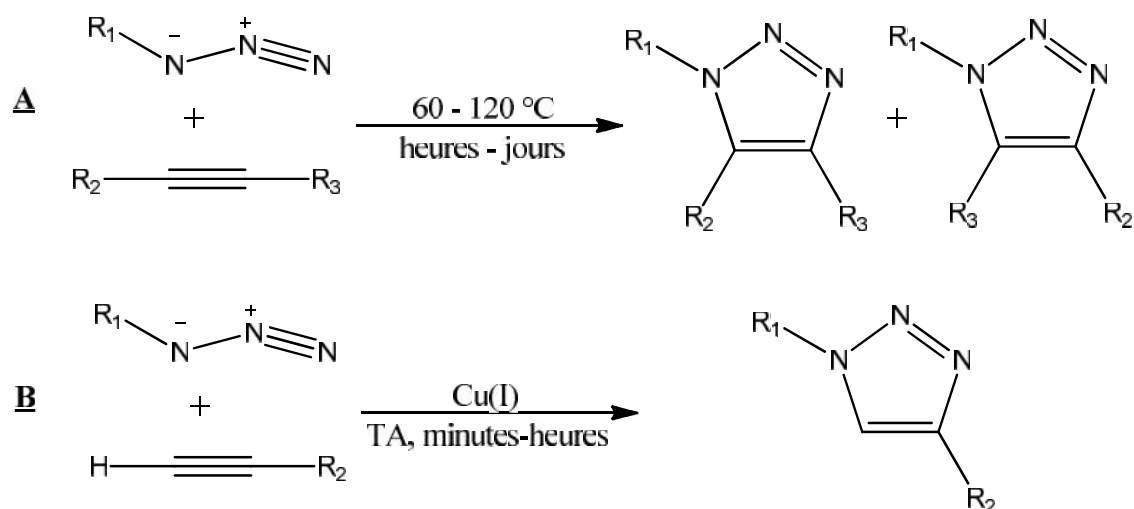


Schéma III.5. A : Cycloaddition thermique de Huisgen.

B : Cycloaddition catalysée par le cuivre entre l'azoture et l'alcyne (CuAAC).

Depuis sa mise au point, elle a donné naissance à de nombreuses applications dans les domaines de la chimie, des sciences des matériaux et de la biologie moléculaire, où elle permet la découverte rapide de molécules têtes de série par chimie combinatoire.

III.3.2. Facteurs influençant la CuAAC:

a. Effets électronique et stérique:

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels d'azides ou alcynes, par exemple, des azides portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons ; et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués^{8,9,10}.

b. Le solvant:

Les exemples courants de la littérature montrent que la réaction de cycloaddition marche bien avec une multitude de solvants selon les conditions opératoires. La réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azide tolère un éventail de groupes fonctionnels, y compris les alcools non protégés, d'acides carboxyliques et d'amines¹¹.

Généralement la réaction est exécutée dans un mélange eau/alcool qui facilite la solvation des réactifs lipophiles tout en maintenant les avantages de l'eau, tels que des

temps de réaction courts et le fait de ne pas ajouter de base. Les mélanges d'eau et de cosolvants organiques tels le DMSO donnent également de bons résultats avec un catalyseur¹². Des molécules présentant des difficultés de solubilité dans des mélanges d'eau/alcool tels que les calixarènes¹³ peuvent exiger d'autres systèmes de solvants. Selon la nature des substrats engagés, de la base utilisée, et de la source du catalyseur, un solvant peut être plus approprié qu'un autre pour améliorer les rendements¹⁴.

III.4. Synthèse de 1,2,3-triazolylsérine amides :

Vu ce qui a été décrit dans la littérature sur l'intérêt et l'activité biologique des triazoles, des aminoacides et les composés glycosidiques, puis leur large utilisation dans différents domaines, il nous a semblé intéressant de synthétiser de nouveaux aminoacides triazoliques. La stratégie adoptée pour la préparation de ces composés, se base sur le couplage de la L-sérine avec le propargylamine et avec le 4-éthynylaniline dans un premier temps, puis la réaction de ces derniers avec les glycosylazides, le tétradécane azide et le benzyle azide.

Pour la synthèse de ces composés nous avons mené la réaction de cycloaddition entre les différents dipôles et dipôlarophiles en présence du sulfate de cuivre/ ascorbate de sodium, dans un mélange eau/éthanol : 1/1. Dans tous les cas, l'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince. La méthodologie adoptée pour la préparation de ces composés, est résumée dans le schéma ci-dessous :

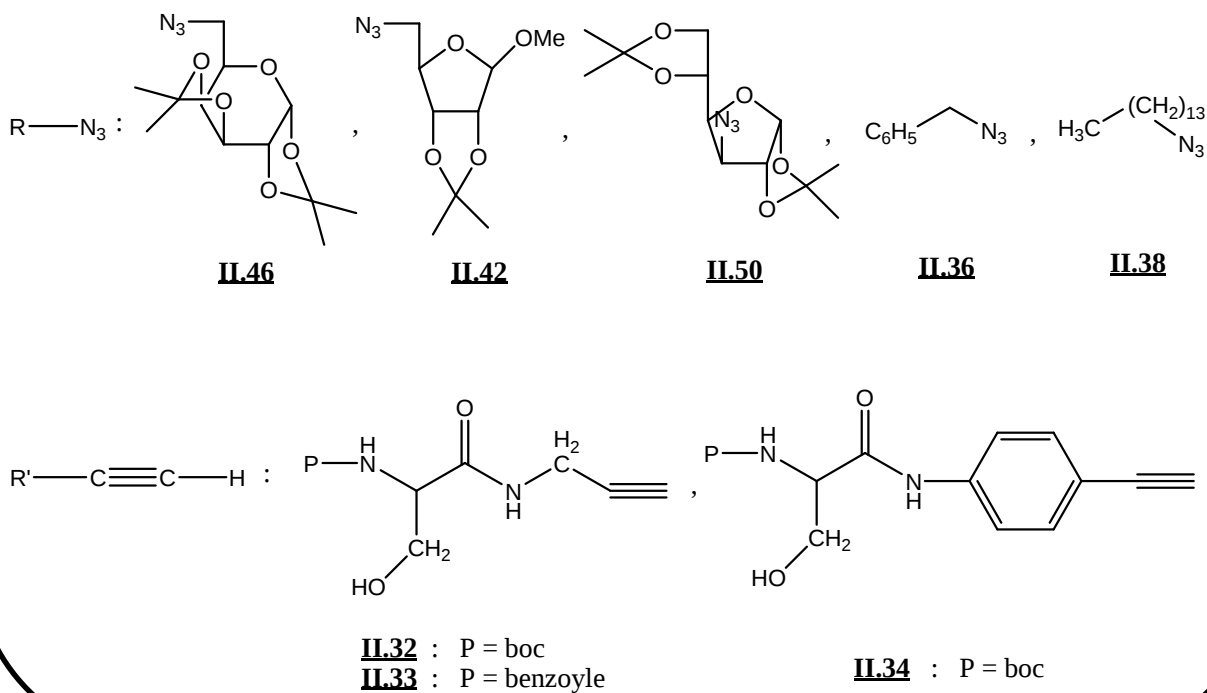
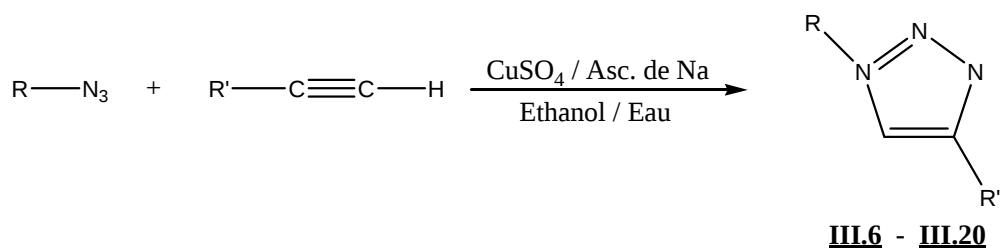


Schéma III.6. Synthèse de 1,2,3-triazolylsérine amides.

III.4.1. Synthèse de composés triazoliques à partir du N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide :

a. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H- 1,2,3- triazole) méthyl amide] : **III.6**

L'action du galactopyranosylazide sur le N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide en présence du cuivre comme catalyseur, dans un mélange d'eau et d'éthanol à température ambiante conduit après 24 heures, au composé **III.6** avec un excellent rendement de 85% (schéma III.7).

II.46

Le spectre de masse présente un pic moléculaire $[M+H]^+$ à 528.2664 qui correspond bien au produit de cycloaddition **III.6**.

- Un singulet à 1,34 ppm relatif aux protons du groupement protecteur Boc.
- Quatre singulets à 1,40 ppm attribués aux protons des quatre méthyles des groupements protecteurs du galactose.
- Un triplet à 5,79 ppm correspondant au proton du groupe hydroxyle.
- Un singulet à 7,28 ppm dû au proton triazolique H5.

b. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]:

III.7

La réaction du N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide avec le glucofuranosylazide dans les conditions de la chimie click (schéma III.8), conduit au composé cycloadduit désiré **III.7**. Ce composé a été obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un rendement de 50 %.

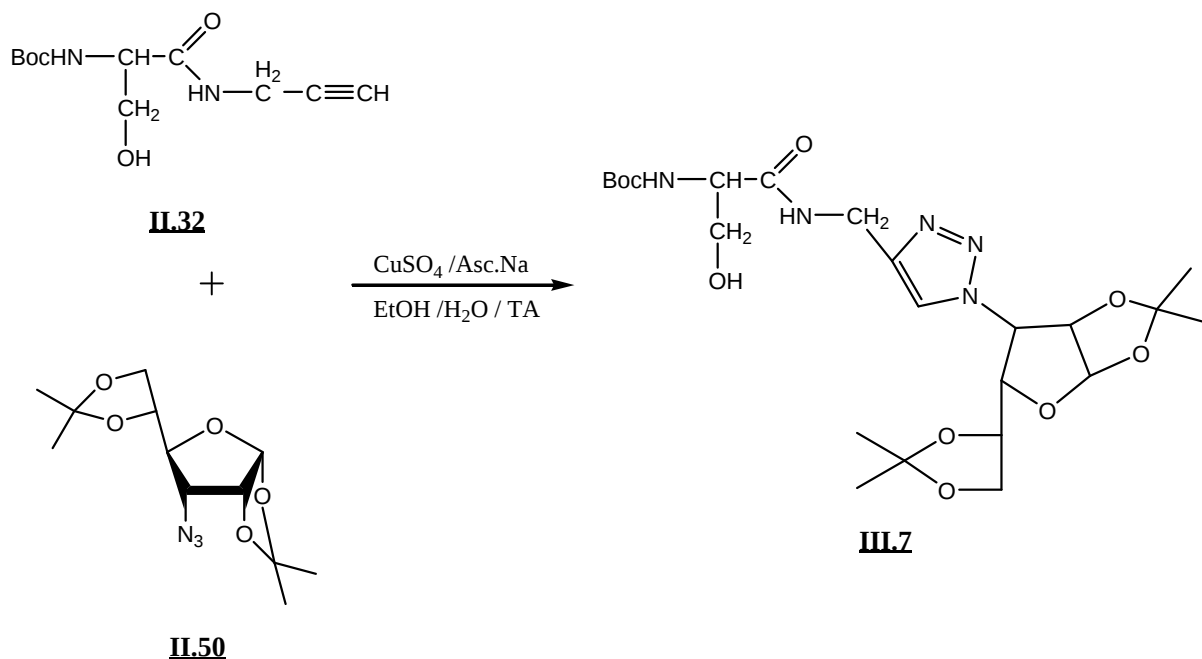


Schéma III.8. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Le composé **III.7** a été identifié et caractérisé par RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de masse.

Le spectre de RMN ^1H du composé **III.7** présente les signaux caractéristiques suivants :

- Un singulet à 1,16 ppm dû aux protons du groupement protecteur Boc.
- Un multiplet à 2,50 ppm correspondant aux protons d'OCH₂ du glucose.
- Un multiplet à 5,14 ppm relatif au proton du CH de la sérine.
- Un singulet à 7,90 ppm attribué au proton triazolique.

Et dans le spectre de RMN du carbone 13 (figure III.1) du produit **III.7**, on note la présence de :

- Deux signaux à 26,64 et 26,78 ppm relatif aux carbones des quatre groupements méthyles du glucose.
- Un signal à 28,9 ppm assigné aux carbones de trois méthyles du groupement protecteur Boc.
- Un signal à 62,28 ppm correspondant au carbone en position α de la sérine.
- Deux signaux à 109,38 et à 113,03 dû aux deux carbones O-C-O des groupements protecteurs du glucose.
- Un signal à 123,48 ppm attribué au carbone C5 du triazole.
- Un signal à 145,27 ppm caractérisant le carbone C1 du triazole.
- Deux signaux à 155,58 et à 170,84 ppm relatifs aux carbones C=O.

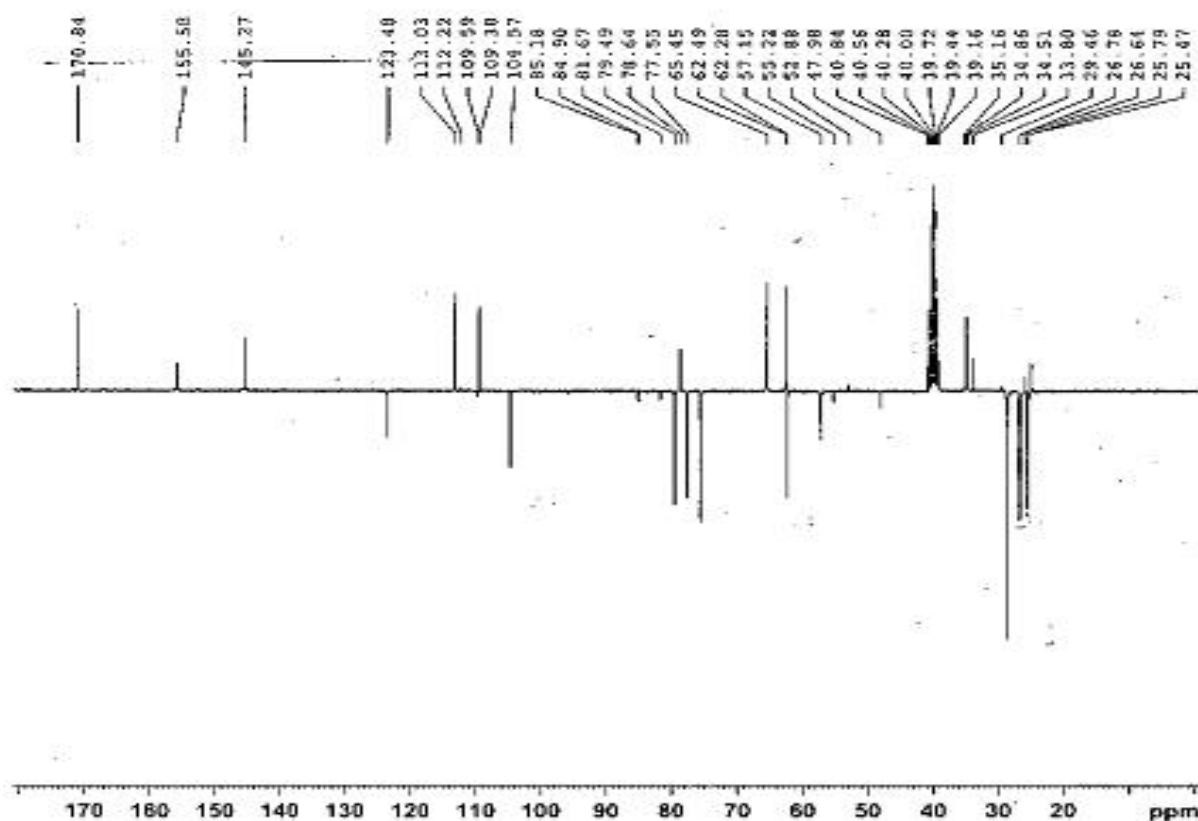


Figure III.1. Spectre RMN du carbone 13 du composé **III.7**.

c. Préparation du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] : III.8

Le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **III.8** est préparé à partir de l'azide **II.42** et de l'alcyne **II.32** dans les mêmes conditions que précédemment (schéma III.9). Ce composé a été identifié et caractérisé par la RMN du proton, du carbone 13 et la spectrométrie de masse.

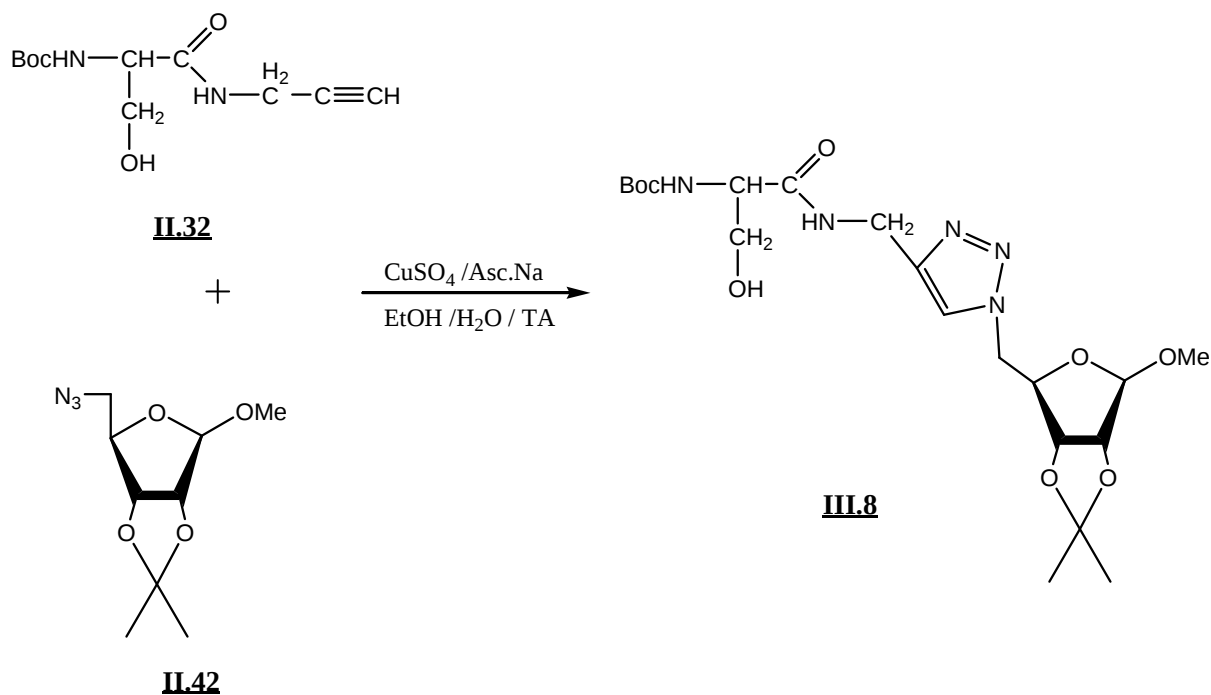


Schéma III.9. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Le spectre RMN ^1H du N-Boc-L-sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] (figure III.2) met en évidence, entre autres, les signaux suivants:

- Un signal à 1,35 ppm correspondant aux protons des groupements protecteurs du ribose et aux protons des trois méthyles du Boc.
- Un singulet à 3,24 ppm relatif aux protons du groupement méthoxy du ribose.
- Un singulet à 7,89 ppm dû au proton H5 triazolique.
- Un triplet à 8,40 ppm attribué au proton NH du groupement NHCH_2 .

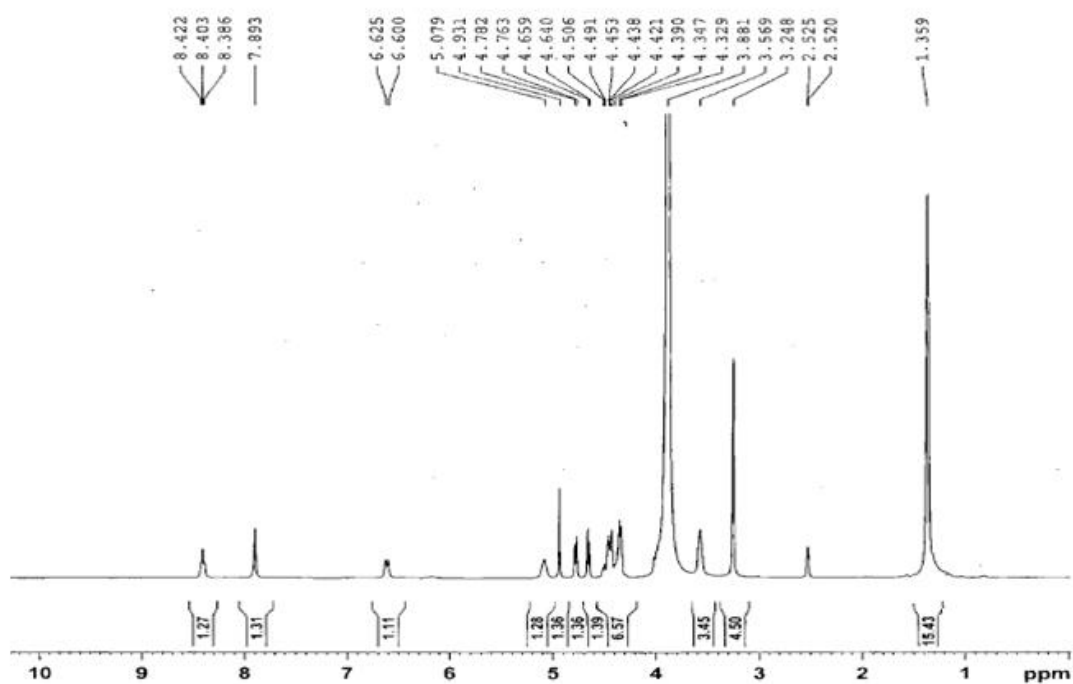


Figure III.2. Spectre RMN du proton du composé **III.8**.

Le spectre RMN ^{13}C (figure III.3) est caractérisé par la présence d'un signal à 24,95 ppm relatif au carbone du $-\text{OCH}_3$, un signal à 123,56 ppm attribué au carbone C5 du triazole, un signal à 145,54 ppm dû au carbone C4 du triazole et des signaux à 155,86 et à 171,34 ppm correspondants aux carbones des deux $\text{C}=\text{O}$.

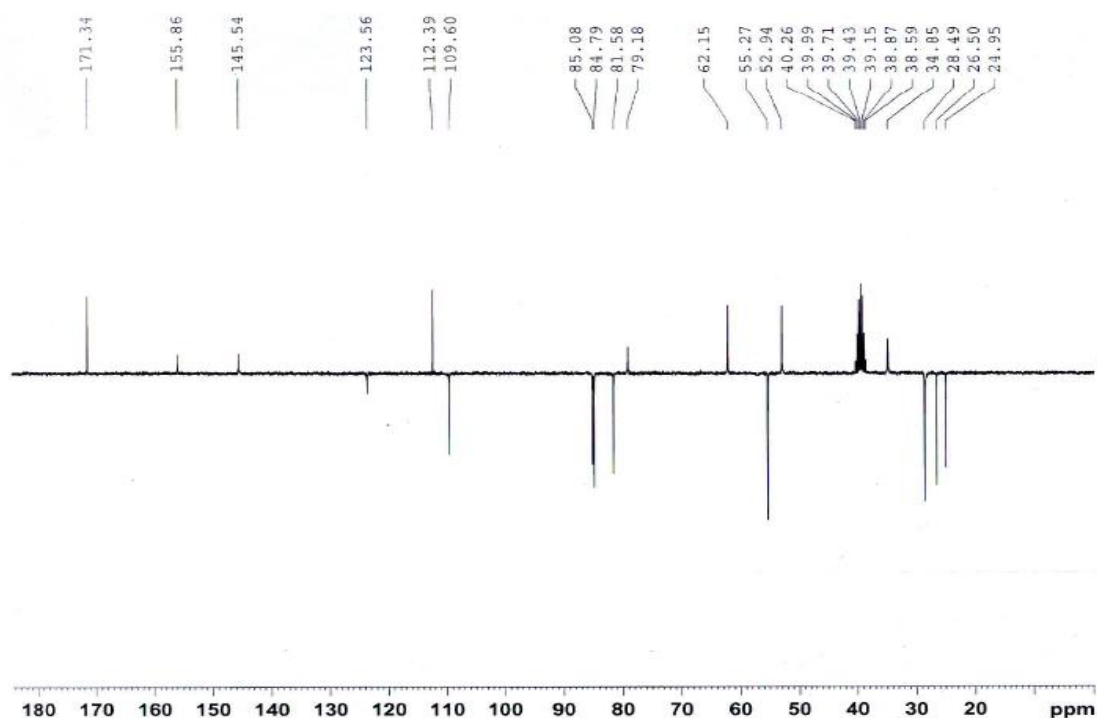


Figure III.3. Spectre RMN du carbone 13 du composé **III.8**.

d. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]:
III.9

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, en présence du cuivre comme catalyseur (schéma III.10), a été réalisée dans un mélange eau/éthanol entre le benzyle azide et le N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide. Le N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] a été obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 62 %.

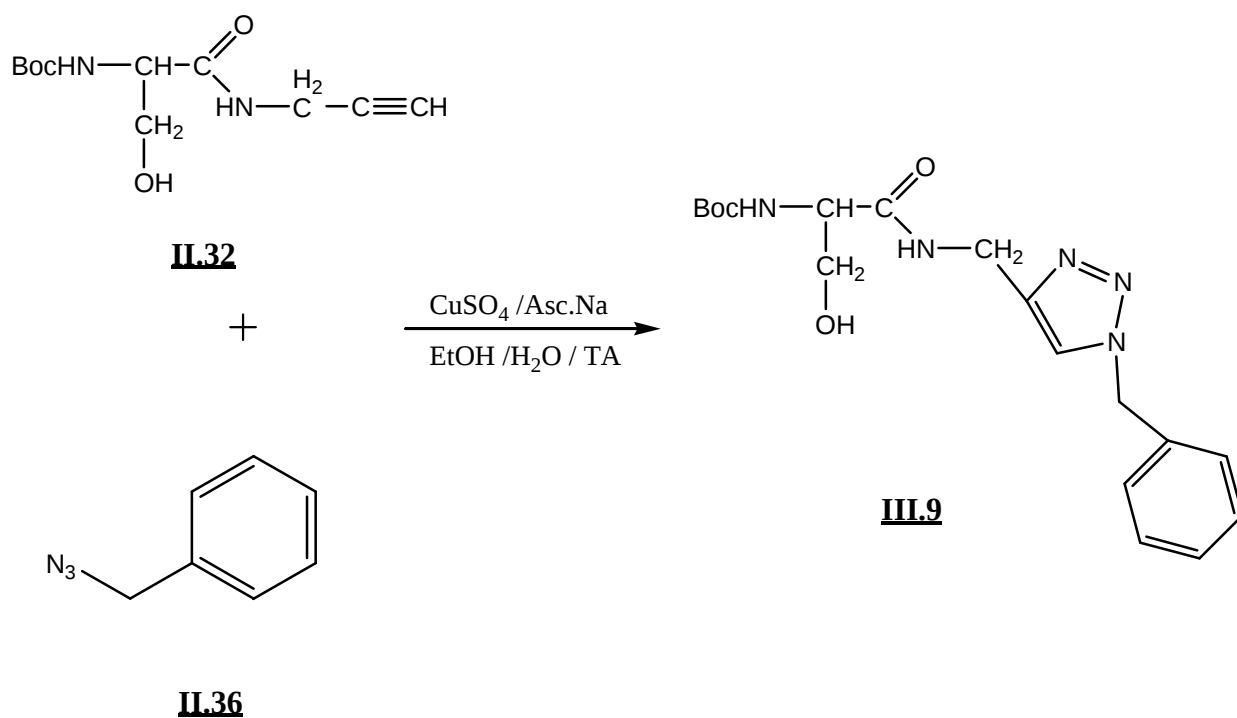


Schéma III.10. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

La RMN du proton (figure III.4) confirme la formation du cycloadduit **III.9**.

En effet, on note la présence des signaux suivants :

- Un singulet à 1,24 ppm attribué aux protons des trois méthyles du groupement protecteur Boc.
- Un singulet à 5,60 ppm relatif au proton du CH₂ lié au phényle.
- Un multiplet à 7,32 ppm correspondant aux protons aromatiques du phényle.
- Un singulet à 7,90 ppm dû au proton triazolique.
- Un triplet à 8,33 ppm caractérisant le proton du NH lié au CH₂.

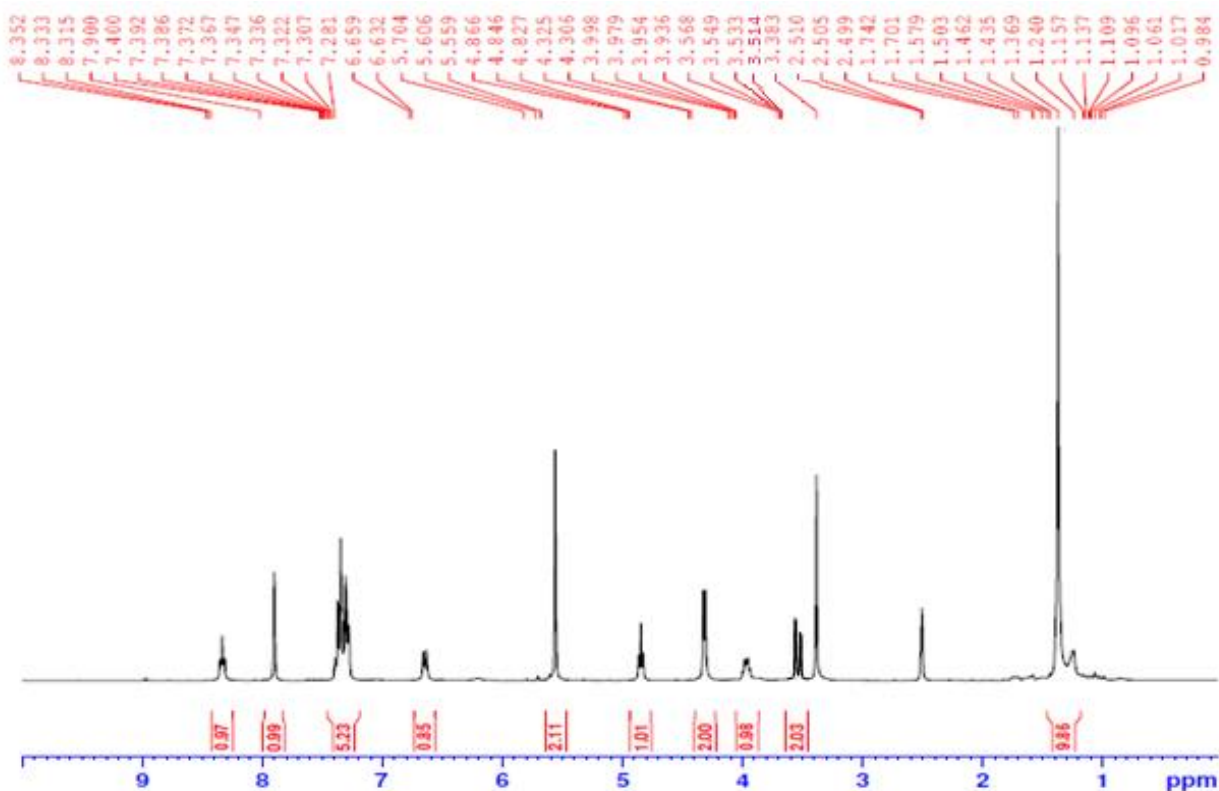


Figure III.4. Spectre RMN du proton du composé **III.9**.

Le spectre RMN ^{13}C (figure III.5) confirme bien la structure du composé **III.9** et il présente les signaux suivants :

- Un signal à 28,61 ppm relatif aux carbones de méthyles du groupement protecteur Boc.
- Des signaux entre 128,35 et 129,18 ppm attribués aux carbones aromatiques.
- Un signal à 136,49 ppm correspondant au carbone quaternaire aromatique.
- Des signaux à 155,65 et 170,93 ppm dû aux carbones de $\text{C}=\text{O}$.

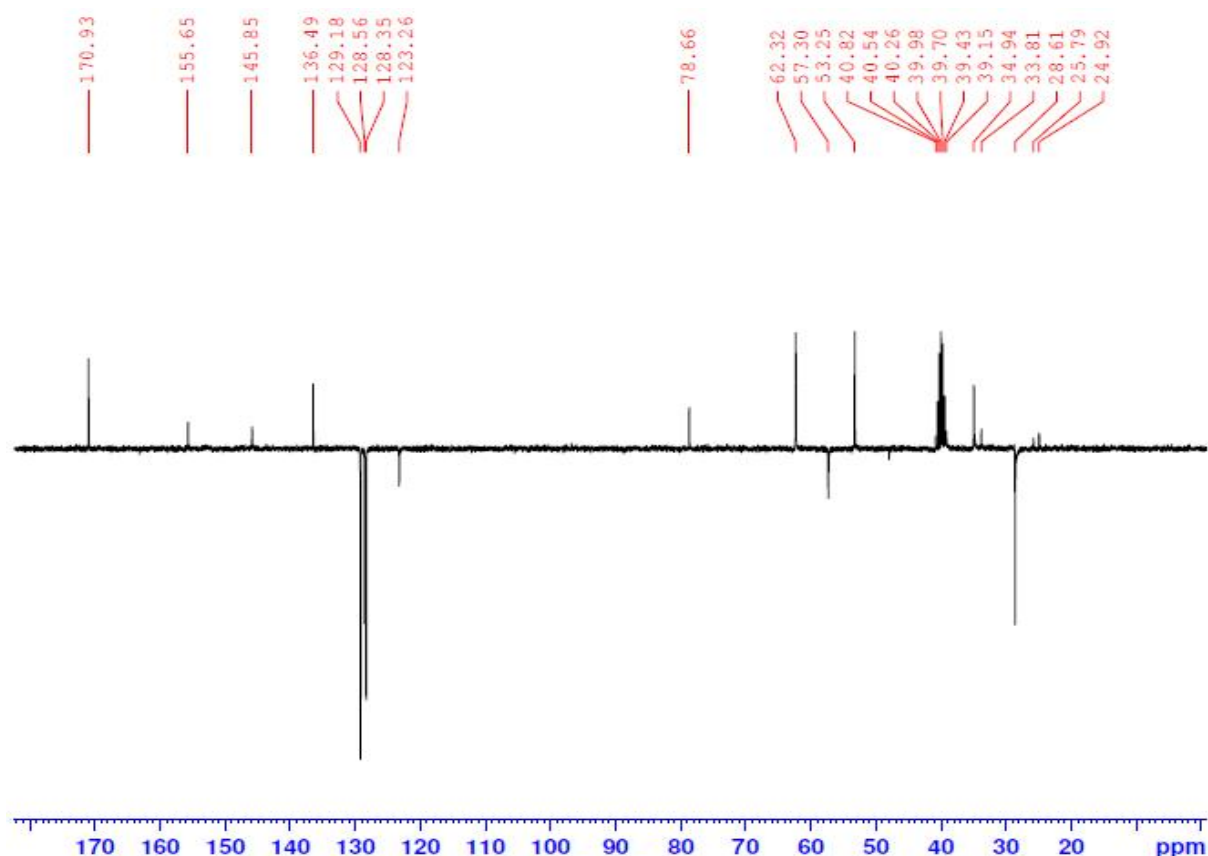


Figure III.5. Spectre RMN du carbone 13 du composé **III.9**.

Le spectre de masse présente un pic moléculaire à $[M+H]^+ = 376,1979$ confirme bien qu'il s'agit du produit de cycloaddition **III.9**.

e. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthyl amide]: III.10

Le cycloadduit **III.10** est obtenu par réaction du N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide sur le tétradécane azide dans les mêmes conditions que précédemment (schéma III.11), à savoir, dans un mélange d'eau et d'éthanol en présence de sulfate de cuivre à température ambiante. Après 24 heures, le produit de cycloaddition est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 40 %.

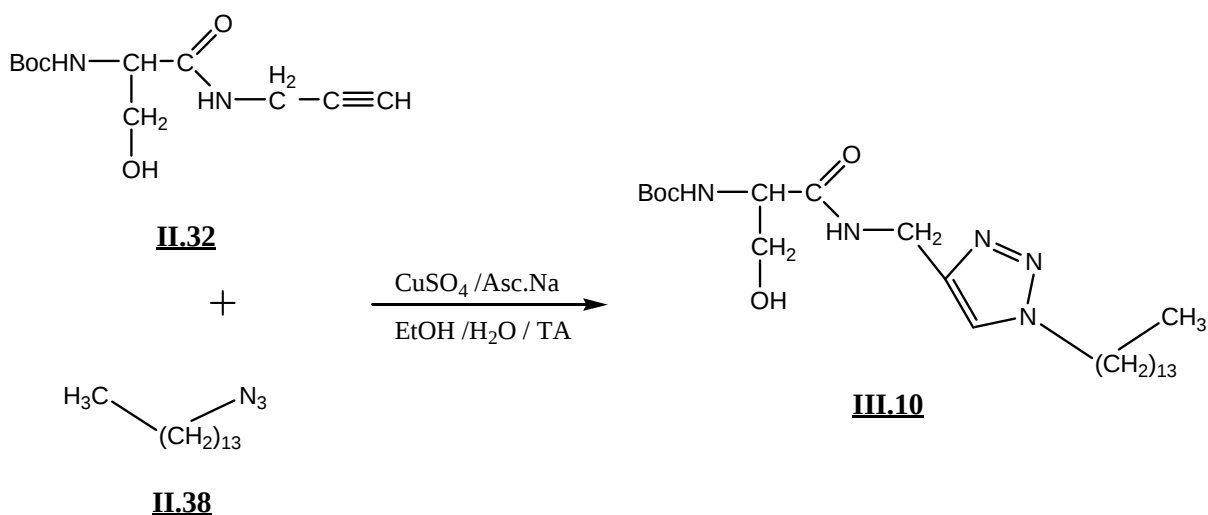


Schéma III.11. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Le composé **III.10** synthétisé a été analysé par RMN ^1H , ^{13}C et par spectrométrie de masse.

Le spectre RMN ^1H montre :

- Un triplet à 0,89 ppm relatif aux protons de CH_3 du tétradécane.
- Un singulet à 1,23 ppm correspondant aux protons des onze CH_2 du tétradécane.
- Un singulet à 1,38 ppm dû aux protons du Boc.
- Un multiplet à 1,75 ppm attribué aux protons de CH_2 en position 2 du tétradécane.
- Un multiplet centré à 4,32 ppm qui correspond aux protons de CH_2 en position 1 du tétradécane et aux protons de CH_2NH .
- Un singulet à 7,82 ppm dû au proton triazolique.

Le spectre RMN ^{13}C montre :

- Un signal à 14,2 ppm dû au carbone de CH_3 du tétradécane.
- Des signaux entre 23 et 34,94 ppm attribués aux carbones du tétradécane.
- Un signal à 28,80 ppm correspondant aux carbones des groupements méthyles du Boc.
- Un signal à 122,89 ppm relatif au carbone C5 du triazole.

- Un signal à 145,46 ppm dû au carbone quaternaire C4 du triazole.

La spectrométrie de masse confirme aussi bien la structure du composé **III.10** avec $[M+H]^+ = 482,3701$.

III.4.2. Synthèse des composés triazoliques à partir du N-Benzoyle-L-Sérine-N-propargylamide :

a. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]: **III.11**

La cycloaddition dipolaire entre le N-benzoyle-L-Sérine-N-propargylamide et le galactopyranosylazide a été réalisée en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium dans un mélange d'eau / éthanol à température ambiante (schéma III.12) et elle a conduit au cycloadduit **III.11** avec un rendement de 87%.

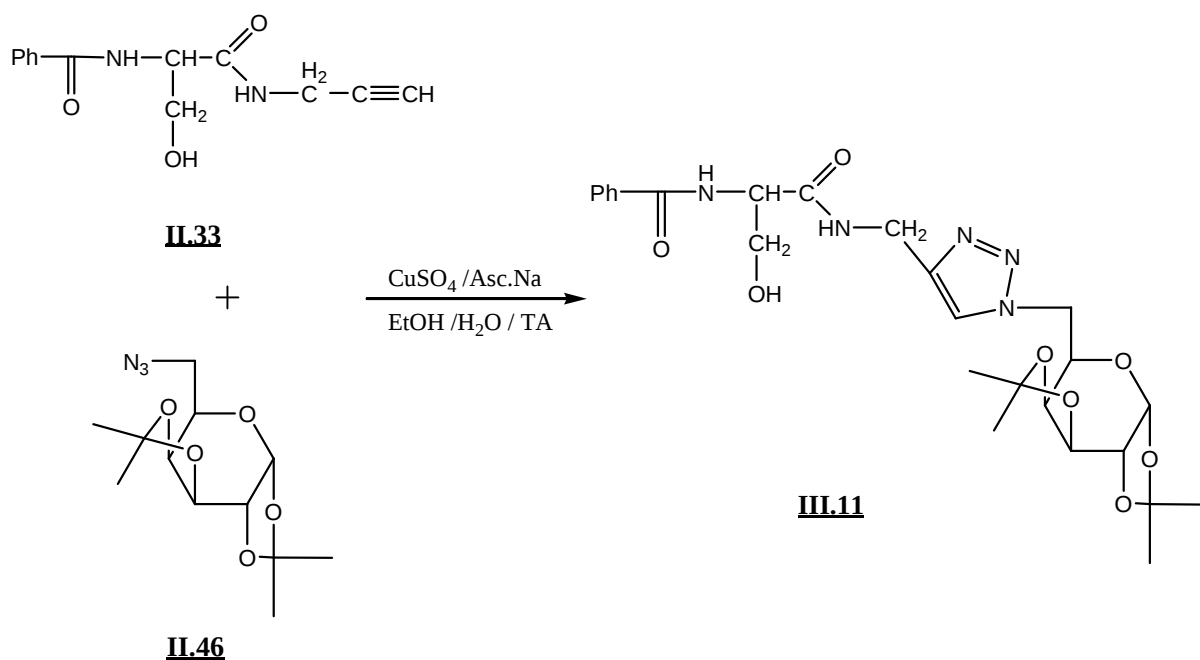


Schéma III.12. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

La réaction de cycloaddition a été suivie par chromatographie sur couche mince, ainsi le rendement est calculé après purification du composé **III.11** par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ce produit a été identifié et caractérisé par RMN ^1H , ^{13}C et par spectrométrie de masse.

Le spectre RMN ^1H du produit **III.11** présente quatre singulets à 1,29 ppm attribués aux protons des quatre méthyles protecteurs du galactose, un multiplet à 7,4 ppm relatif aux protons aromatiques du groupement protecteur benzoyle et un singlet à 7,61 ppm dû au proton triazolique.

b. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide]: III.12

La cycloaddition dipolaire entre le N-benzoyle-L-Sérine-N-propargylamide et le glucofuranosylazide a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment (schéma III.13) pour conduire au cycloadduit **III.12** avec un rendement de 65%.

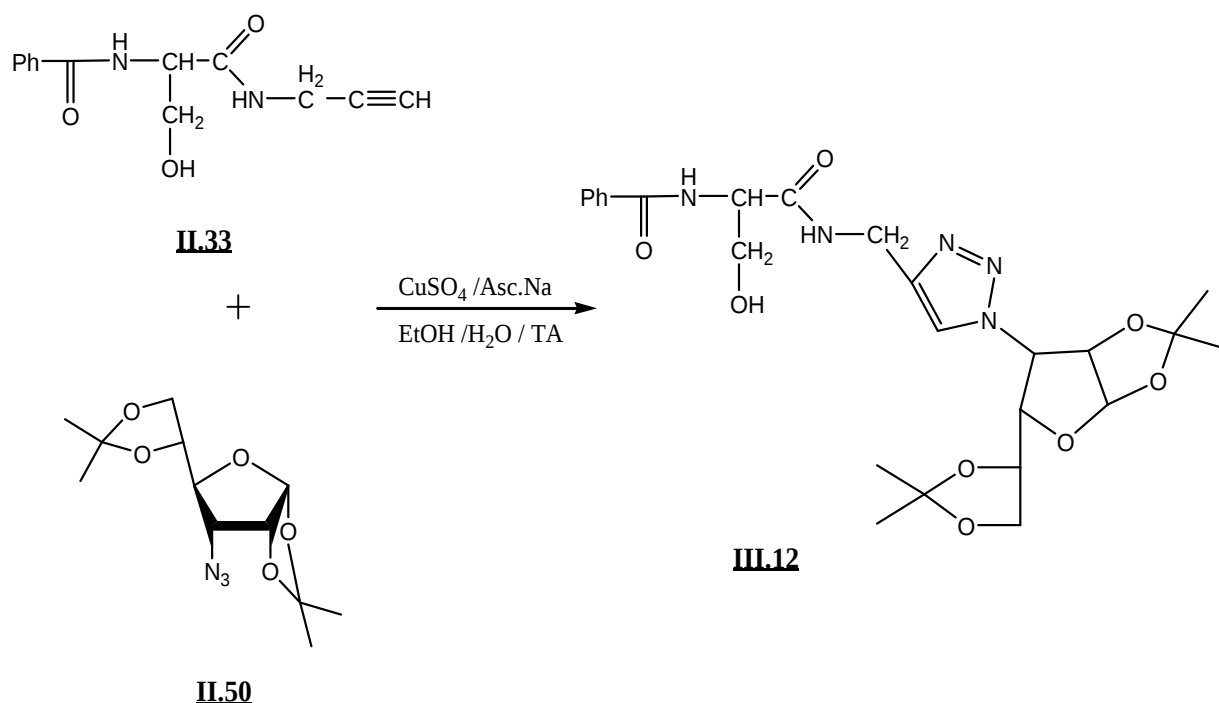


Schéma III.13. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Ce produit est caractérisé par ses spectres de RMN du proton, du carbone 13 et de masse.

Le spectre RMN du proton présente quatre singulets à 1,3 ppm correspondants aux protons des quatre méthyles des groupements protecteurs du glucose, un triplet à 5,85 ppm attribué au proton OH, un multiplet à 7,28 ppm dû aux trois protons aromatiques du benzoyle,

un multiplet à 7,68 ppm relatif aux deux protons aromatiques du benzoyle, au proton de NH et au proton triazolique, et un singulet à 7,996 ppm correspondant au proton du NH de la sérine.

Le spectre RMN du carbone 13 du composé **III.12** indique des signaux entre 25,13 et 26,94 ppm attribués aux carbones de quatre méthyles des groupements protecteurs, un signal à 104,66 ppm relatif au carbone C5 du triazole, cinq signaux entre 127,68 et 132,29 ppm correspondants aux carbones aromatiques du phényle et deux signaux à 168,23 et 171,337 ppm dû aux deux carbones de C=O.

c. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: III.13

La préparation du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] a été réalisée par action du N-benzoyle-L-sérine-N-propargylamide sur le ribofuranosylazide dans les conditions de la chimie click (schéma III.14).

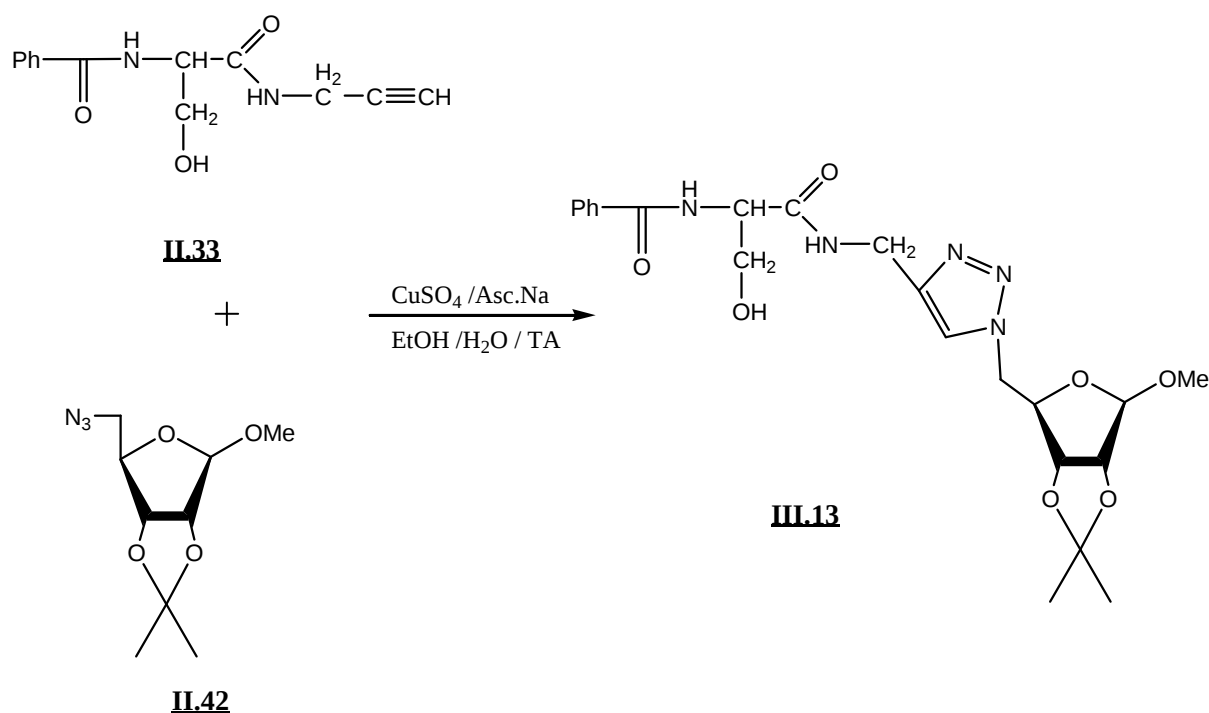


Schéma III.14. Synthèse du N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Le composé **III.13** a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifié par résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone 13 et par son spectre de masse.

Le spectre RMN du proton indique la présence des signaux suivants:

- Un singulet à 1,2 ppm correspondant aux protons du groupement protecteur du ribose.
- Un singulet à 3,24 ppm dû aux protons du groupement méthoxy du ribose.
- Un triplet à 4,88 ppm relatif au proton du groupe OH.
- Un multiplet à 7,36 ppm attribué aux trois protons aromatiques du phényle.
- Un multiplet à 7,62 ppm qui correspond au proton triazolique et au proton de NHCH_2 .
- Un multiplet à 7,7 ppm relatif aux deux protons aromatiques.
- Un singulet à 8,03 ppm correspondant au proton de NH de la sérine.

Le spectre RMN du carbone 13 présente:

- Deux signaux à 23,86 et à 25,32 ppm relatifs aux carbones des deux méthyles du groupement protecteur du ribose.
- Un signal à 52,10 ppm dû au carbone du CH_2N du ribose.
- Un signal à 54,41 ppm correspondant au carbone du groupement méthoxy du ribose.
- Un signal à 61,69 ppm attribué au carbone lié au groupe OH de la sérine.
- Trois signaux à 80,72, 83,92 et 84,04 ppm correspondants aux trois carbones en position 2', 3' et 4' du ribose.
- Un signal à 108,96 ppm relatif au carbone en position 1' du ribose.
- Un signal à 111,85 dû au carbone quaternaire du groupement protecteur du ribose O-C-O.
- Cinq signaux entre 121,91 et 130,86 ppm attribués aux carbones aromatiques du phényle.
- Deux signaux relatifs aux carbones des deux C=O à 166,69 et 170,08 ppm.

d. Synthèse du N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole) méthylamide]: III.14

L'action du benzyle azide sur le N-benzoyle-L-sérine-N-propargylamide dans un mélange eau/éthanol, en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium à température

ambiante pendant 24 heures (schéma III.15), conduit après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, à la formation du cycloadduit **III.14** avec un rendement de 50 %.

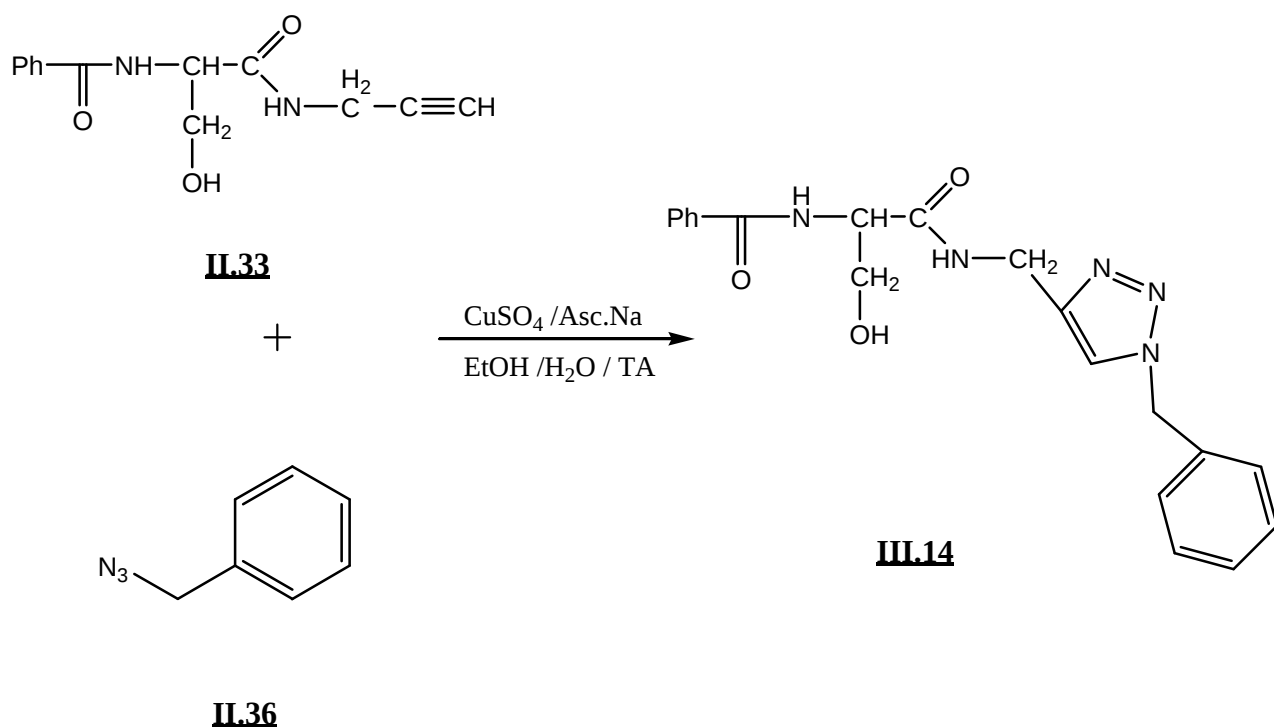


Schéma III.15. Synthèse du N-Benzoyl-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

Le composé **III.14** a été identifié et caractérisé par RMN du proton et du carbon 13 et par spectrométrie de masse.

L'analyse du spectre RMN ^1H (figure III.6) du cycloadduit **III.14** montre:

- Un doublet à 4,32 ppm correspondant au proton de CH_2 lié au cycle du triazole (CH_2NH).
- Un multiplet à 4,47 ppm relatif au proton de CH de la sérine.
- Un triplet à 4,97 ppm attribué au proton porté par le groupe OH.
- Un singulet à 5,56 ppm dû aux deux protons de CH_2 lié au phényle.
- Un multiplet à 7,40 ppm relatif aux huit protons aromatiques des deux groupes phényles.
- Un multiplet à 7,88 ppm correspondant au proton triazolique et aux deux protons en position para des deux phényles.

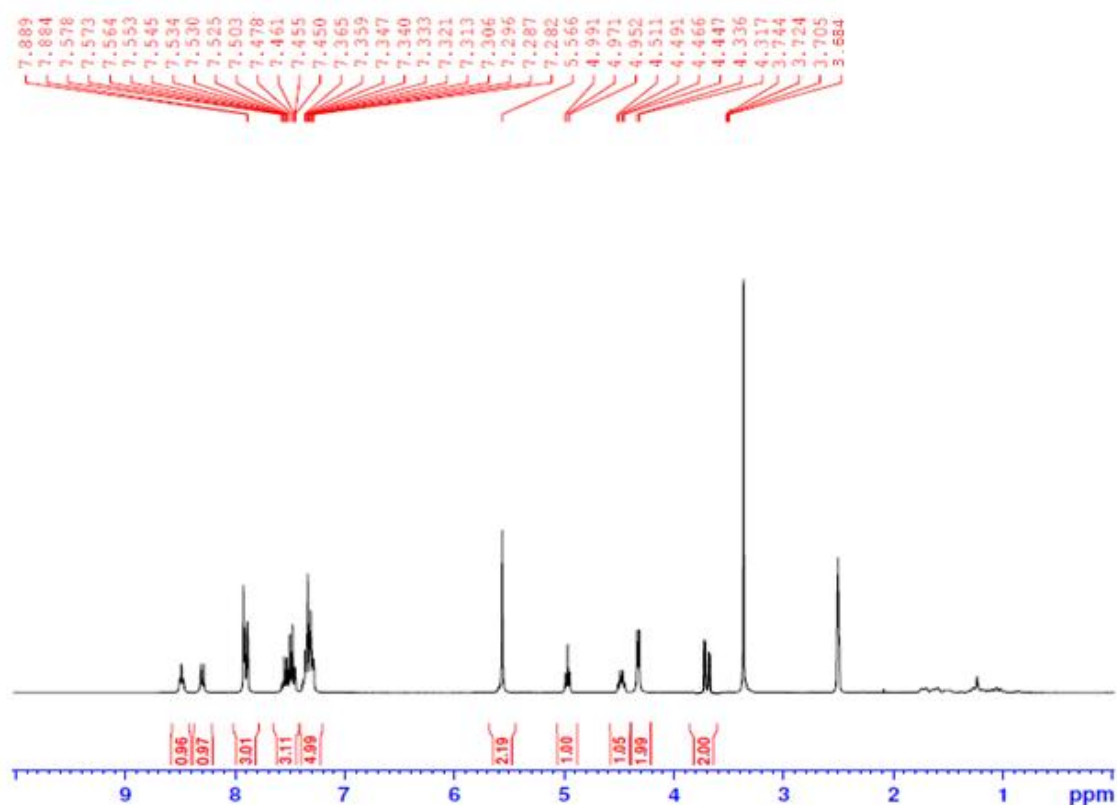


Figure III.6. Spectre RMN du proton du composé **III.14**.

Le spectre RMN ^{13}C du composé **III.14** présente:

- Un signal à 56,79 ppm relatif au carbone de CH de la sérine.
- Un signal à 123,32 ppm correspondant au carbone C5 du triazole.
- Deux signaux à 134,55 et à 136,52 ppm attribués aux deux carbones aromatiques des deux phényles.
- Un signal à 145,90 ppm dû au carbone C4 du triazole.
- Deux signaux à 166,85 et à 170,59 ppm relatifs aux deux carbones des deux C=O.

La spectrométrie de masse confirme également la structure du composé **III.14** avec $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,1717$.

e. Synthèse du N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] : III.15

Le N-benzoyle-L-sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] est préparé par action du tétradécane azide sur le N-benzoyle-L-sérine-N-propargylamide dans les conditions de la chimie click (schéma III.16).

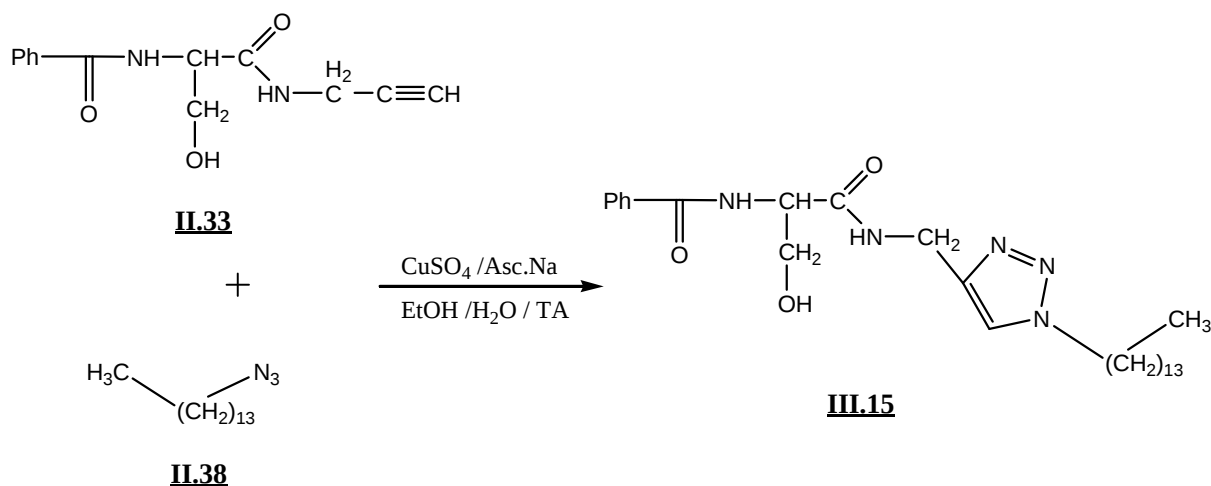


Schéma III.16. Synthèse du N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide].

La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis d'isoler le composé **III.15** avec un rendement de 65%. En effet, le produit de la réaction a été analysé par la RMN du proton et du carbon 13, et par spectrométrie de masse.

Le spectre de masse présente un pic moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ à 486,3439 qui correspond bien au produit de cycloaddition **III.15**.

Le spectre RMN du proton présente, entre autres, les signaux suivants:

- Un triplet à 0,97 ppm relatif aux protons du groupement CH_3 de la chaîne aliphatique.
- Un singulet qui résonne à 1,5 ppm correspondant aux protons des onze CH_2 de la chaîne latérale.
- Un multiplet à 4,10 ppm dû au proton de CH de la sérine.
- Un multiplet à 4,32 ppm qui correspond aux protons de CH_2NH et aux protons de CH_2 en position 1 du tétradécane.

- Un singulet à 7,52 ppm attribué au proton triazolique.

Le spectre RMN du carbone 13 indique:

- Un signal à 15,5 ppm relatif au carbone du groupe CH₃.
- Un signal à 55,22 ppm attribué au carbone de CH de la sérine.
- Un signal à 121,22 ppm correspondant au carbone C5 du triazole.
- Des signaux entre 123,05 et 131,93 ppm dûs aux carbones des cinq CH aromatiques.
- Un signal à 145,46 ppm correspondant au carbone C4 du triazole.
- Deux signaux à 155,68 et à 170,90 ppm relatifs aux carbones des deux C=O.

III.4.3. Synthèse des composés triazoliques à partir du N-Boc-L-Sérine-N-phénylamide :

a. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole) phénylamide]: III.16

Le composé **III.16** est obtenu par réaction du N-Boc-L-sérine-N-phénylamide sur le galactopyranoylazide dans les mêmes conditions que précédemment, à savoir, dans un mélange d'eau et d'éthanol en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium pendant 24 heures à température ambiante (schéma III.17). Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et le composé **III.16** a été identifié par les méthodes spectroscopiques.

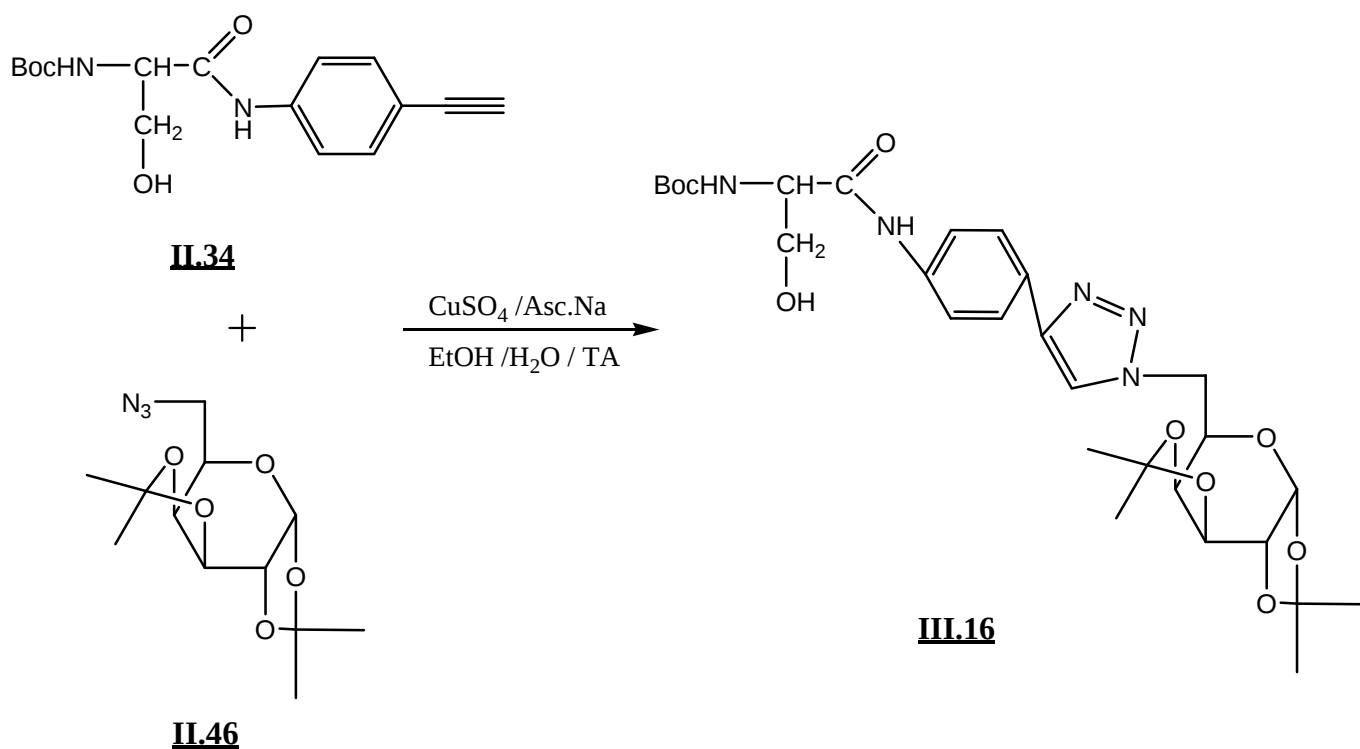


Schéma III.17. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide].

Le spectre RMN ^1H du composé **III.16** (figure III.7) présente en particulier :

- Un singulet qui résonne à 1,23 ppm et qui correspond aux protons du groupement Boc et quatre singulets entre 1,339 et 1,433 relatif aux protons des groupements protecteurs du galactose.
- Un multiplet à 4,29 ppm attribué aux protons de CH de la sérine et des quatre CH en position 2', 3', 4', 5' du galactose.
- Un système AB à 7,73 ppm dû aux quatre protons aromatiques.
- Un singulet à 8,47 ppm correspondant au proton triazolique.

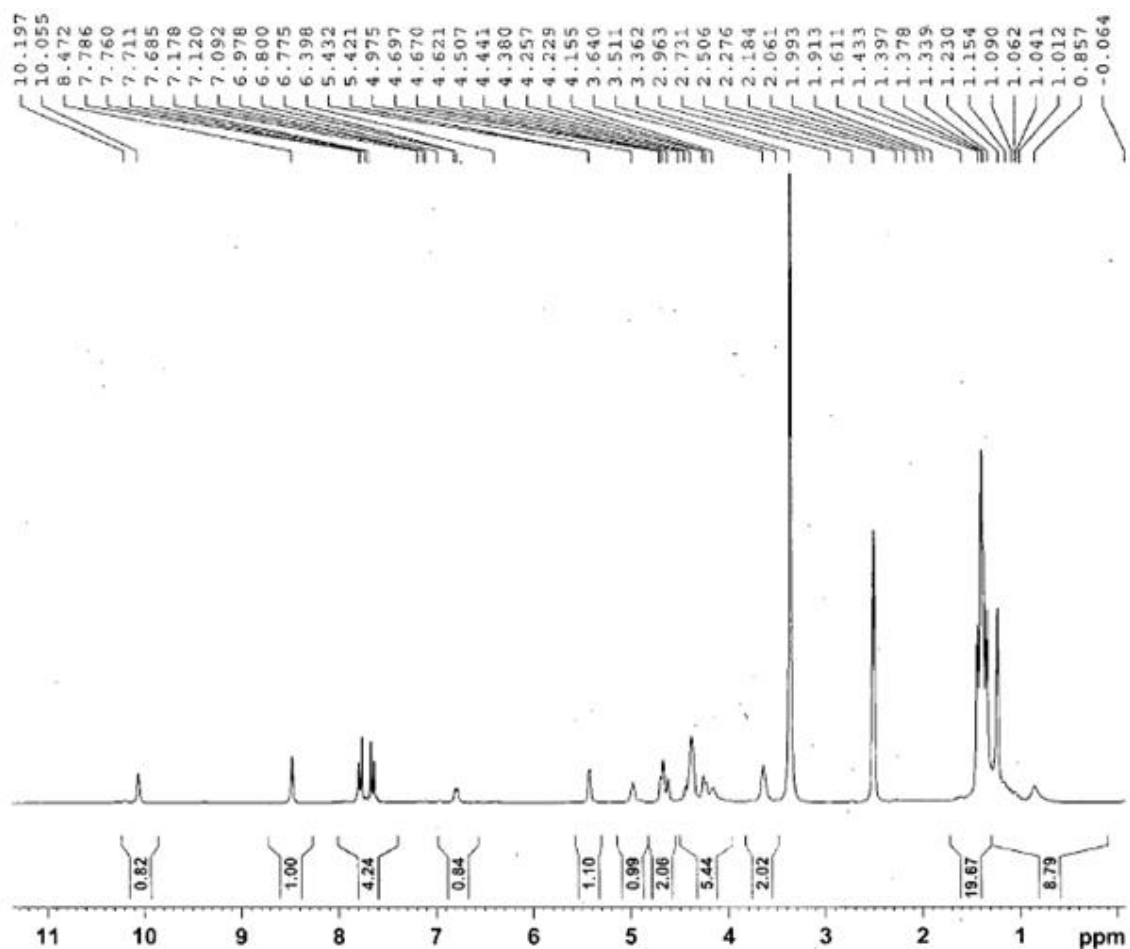


Figure III.7. Spectre RMN du proton du composé **III.16**.

Le spectre du carbone 13 indique :

- Quatre signaux entre 24,75 et 26,41 ppm attribués aux carbones des groupes CH_3 des groupements protecteurs du galactose.
- Un signal à 29,47 ppm correspondant aux carbones des groupes méthyles du Boc.
- Deux signaux à 120,01 et à 125,92 ppm relatifs aux carbones des quatre CH aromatiques.
- Deux signaux à 126,28 et à 139,04 ppm dus aux deux carbones aromatiques.
- Deux signaux à 155,70 et à 169,96 ppm attribués aux carbones des deux $\text{C}=\text{O}$.

b. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] : III.17

De même la cycloaddition dipolaire-1,3 en présence du catalyseur entre le glucofuranosylazide et le N-Boc-L-sérine-N-phénylamide a été réalisée (schéma III.18) et conduit au composé **III.17**. Ce composé a été obtenu après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 33 %.

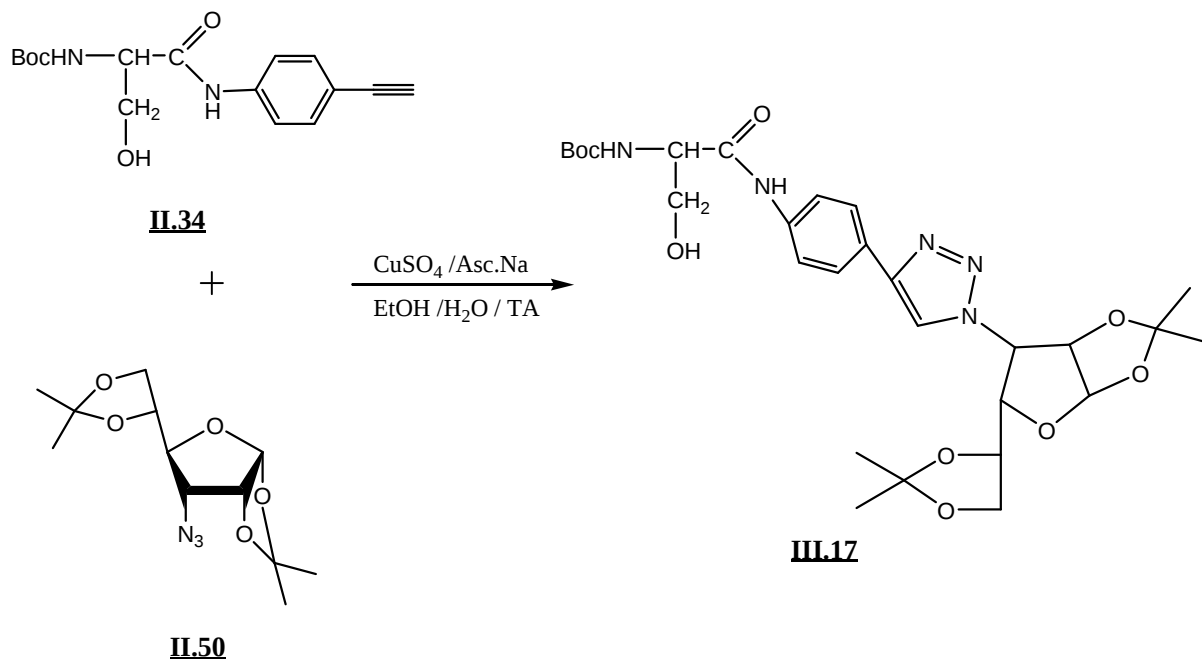


Schéma III.18. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide].

Le composé **III.17** a été analysé par RMN ^1H , RMN ^{13}C et par spectrométrie de masse.

Le spectre de RMN du proton (figure III.8) montre :

- Un multiplet à 1,27 ppm relatif aux protons des groupements protecteurs du glucose et du Boc.
- Un système AB à 4,25 ppm correspondant aux protons d'OCH₂ du glucose.
- Un multiplet à 5,21 ppm dû au proton de CH de la sérine.
- Un doublet à 5,95 ppm attribué au proton de O-CH-O du glucose.
- Un système AB à 7,81 ppm relatif aux quatre protons aromatiques du phényle.
- Un singulet à 8,59 ppm dû au proton triazolique.

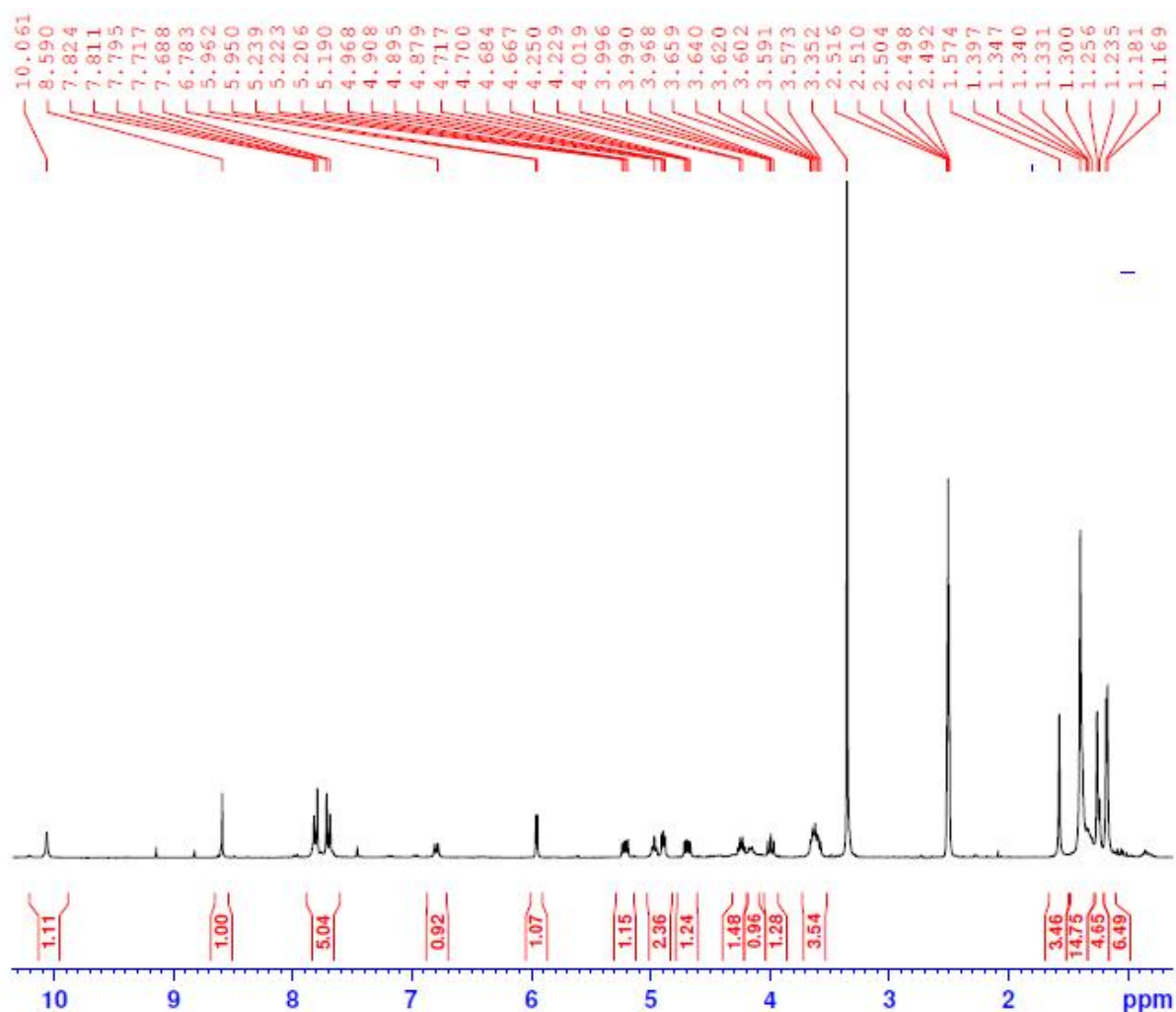


Figure III.8. Spectre RMN du proton du composé **III.17**.

L'analyse de la RMN du carbone 13 (figure III.9) confirme aussi la structure du composé **III.17**, elle indique :

- Des signaux entre 25,37 et 26,84 ppm correspondants aux quatre carbones des groupes méthyles des groupements protecteurs du glucose.
- Un signal à 28,64 ppm relatif aux trois carbones des groupes méthyles du Boc.
- Un signal à 62,62 ppm dû au carbone de CH de la sérine.
- Un signal à 121,86 ppm correspondant au carbone C5 du triazole.
- Deux signaux à 126,31 et à 139,12 ppm attribués aux deux carbones aromatiques.
- Un signal à 146,28 ppm relatif au carbone C4 du triazole.

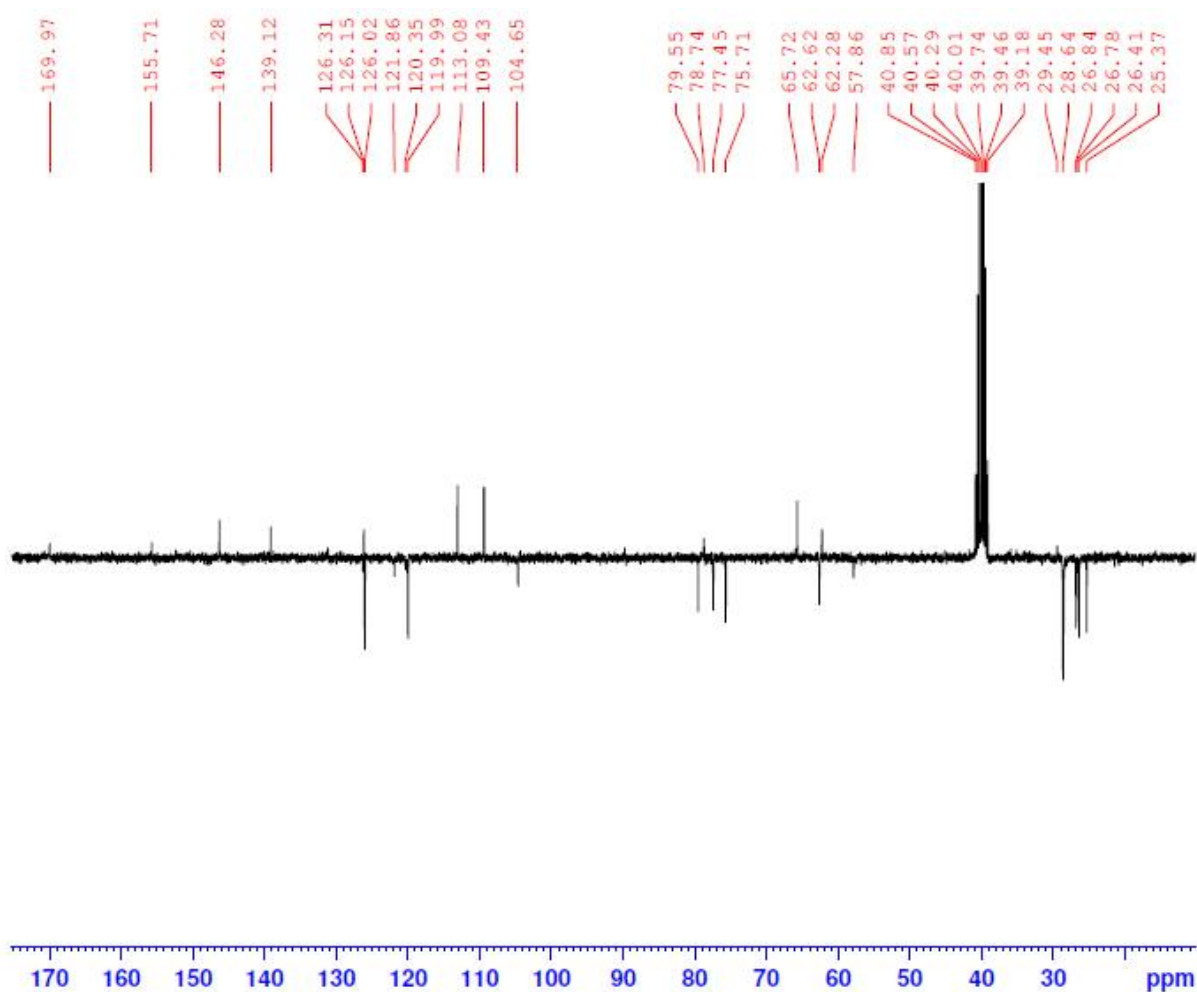


Figure III.9. Spectre RMN du carbone 13 du composé **III.17**.

c. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide]: III.18

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec catalyseur du ribofuranosylazide et du N-boc-L-sérine-N-phénylamide (schéma III.19) a abouti, après purification sur colonne de gel de silice du brut, au composé **III.18** avec un rendement de 50 %. Il a été identifié et caractérisé par la RMN du proton et du carbone 13, et par la spectrométrie de masse.

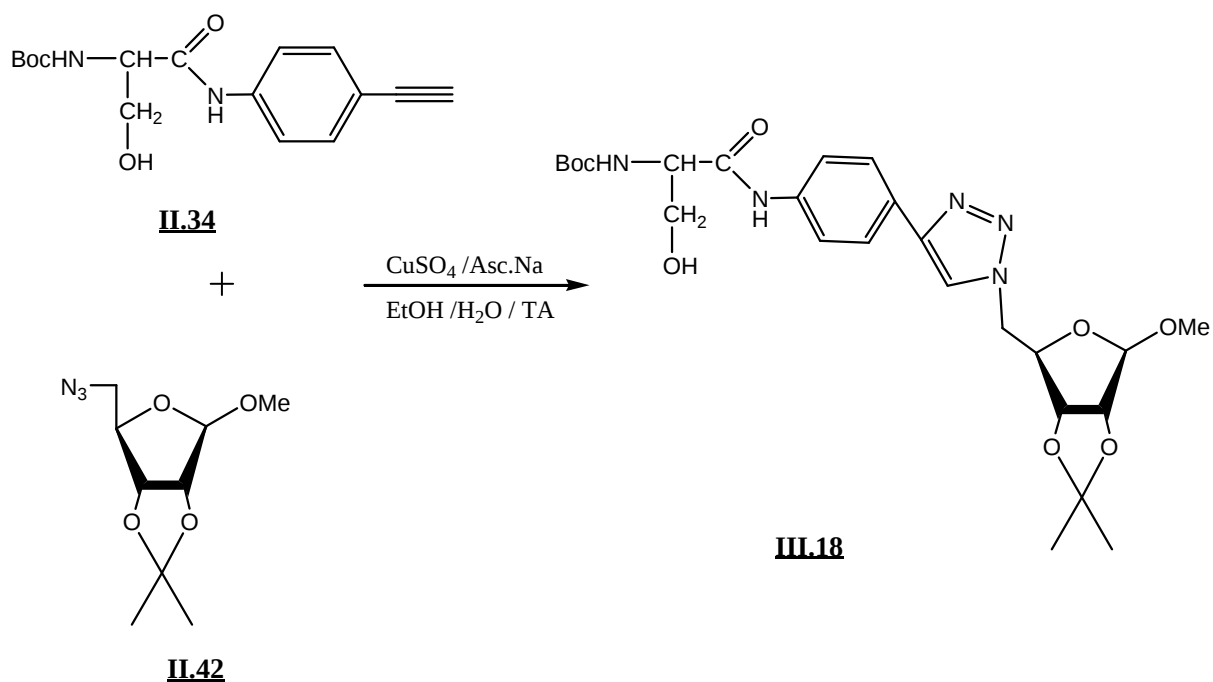


Schéma III.19. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide].

Le spectre RMN ^1H du cycloadduit **III.18** (figure III.10) met en évidence, entre autres, les signaux suivants :

- Un singulet à 1,33 ppm dû aux trois protons de CH_3 du groupement protecteur du ribose.
- Deux singulets à 1,38 et à 1,39 ppm qui correspondent aux trois protons de CH_3 de ribose et aux neuf protons du groupement protecteur Boc.
- Un singulet à 3,28 ppm relatif aux protons du groupe méthoxy.
- Un système AB à 7,74 ppm dû aux quatre protons aromatiques du phényle.
- Un singulet à 8,60 ppm attribué au proton triazolique.
- Un singulet à 10,06 ppm correspondant au proton de NH lié au phényle.

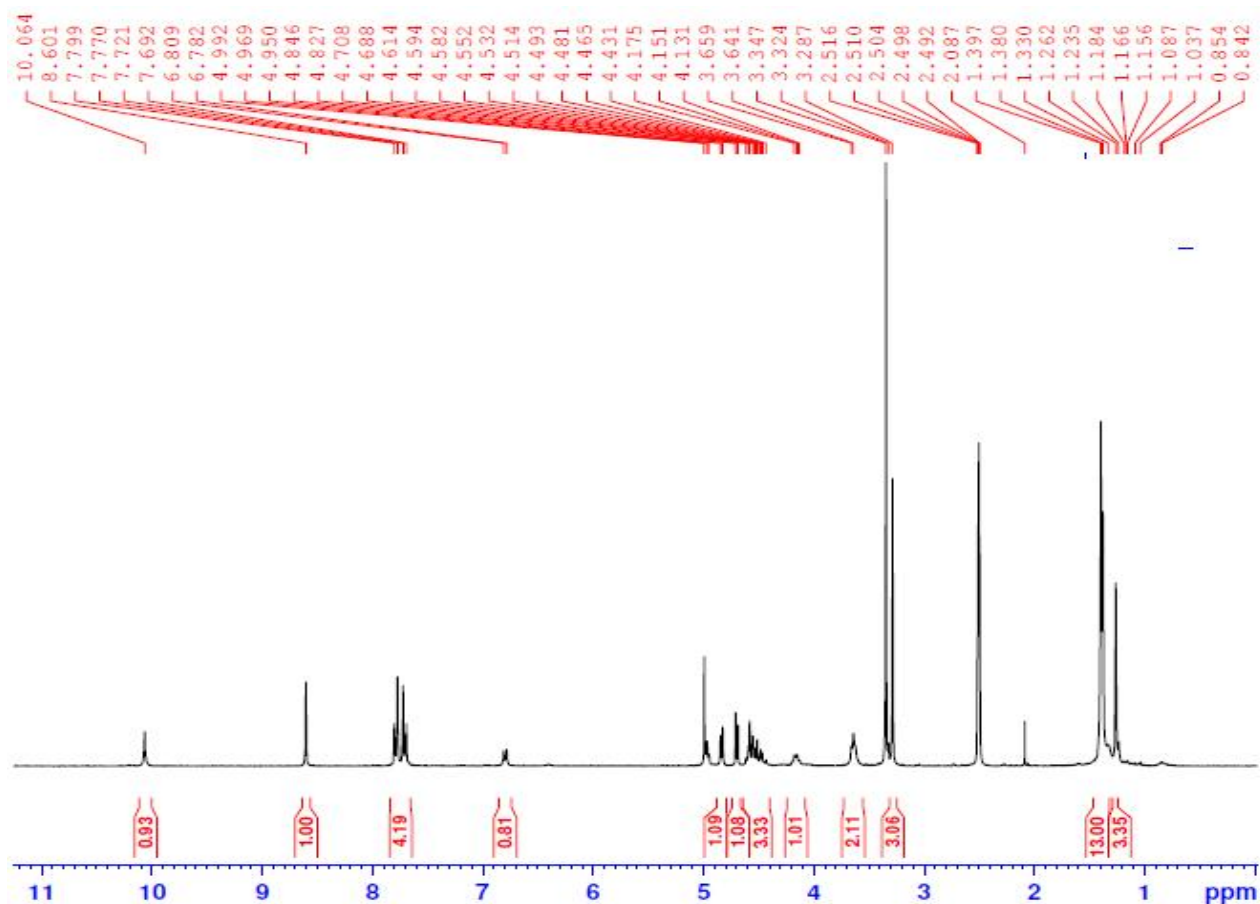


Figure III.10. Spectre du proton du composé **III.18**.

Dans le spectre RMN ^{13}C du produit **III.18**, on note la présence d'un signal à 25,55 ppm relatif au carbone du groupe méthoxy, un signal à 26,65 ppm attribué aux carbones des deux méthyles du groupement protecteur du ribose, un signal à 28,64 ppm correspondant aux carbones des groupes méthyles du Boc, un signal à 121,52 ppm attribué au carbone C5 du triazole et un signal à 146,76 ppm relatif au carbone C4 du triazole.

Le spectre de masse présente un pic à $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,2558$ qui confirme bien qu'il s'agit du cycloadduit **III.18**.

d. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)phénylamide]: III.19

L'action de l'azoture **II.36** sur le dipolarophile **II.34**, donne dans les conditions de la chimie click (schéma III.20), le produit de cycloaddition : N-Boc-L-sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)phénylamide]. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, ce composé est obtenu avec un bon rendement.

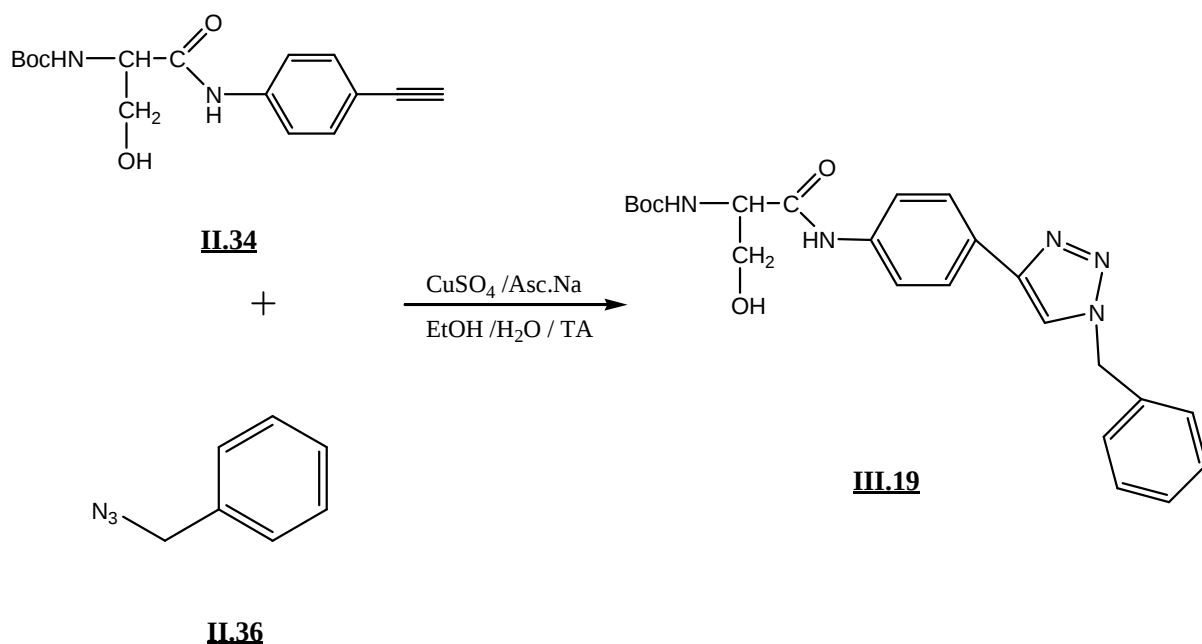


Schéma III.20. Synthèse du N-Boc-L-sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)phénylamide].

Le spectre de RMN ^1H (figure III.11) du composé permet de relever en particulier :

- Un singulet à 1,39 ppm relatif aux protons du groupement protecteur Boc.
- Un triplet à 4,96 ppm attribué au proton d'OH.
- Un singulet à 5,63 ppm correspondant aux protons de CH_2 lié au phényle.
- Un multiplet à 7,37 ppm dû aux cinq protons aromatiques du benzyle.
- Un système AB à 7,72 ppm relatif aux quatre protons aromatiques du phényle.
- Un singulet à 8,65 ppm qui correspond au proton triazolique.

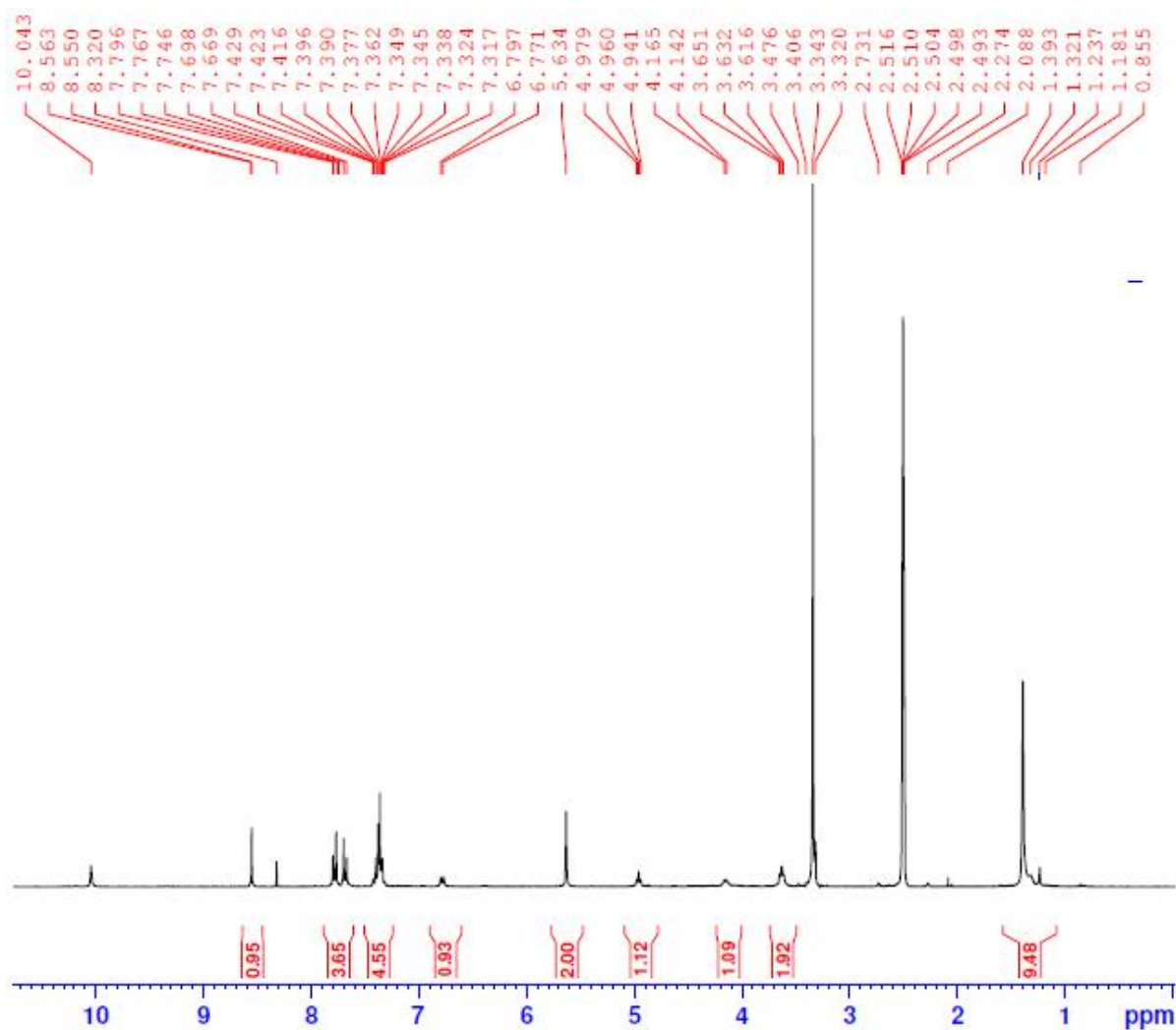


Figure III.11. Spectre RMN du proton du composé **III.19**.

La spectrométrie de masse confirme aussi bien la structure du composé **III.19** et le spectre montre un pic moléculaire : $[M+H]^+ = 438,2136$ qui correspond bien à la masse molaire de ce composé.

e. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] : III.20

La cycloaddition catalysée par le cuivre est réalisée par action du tétradécane azide sur le N-boc-L-sérine-N-propargylamide et conduit après purification sur colonne de gel de silice au composé 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **III.20**.

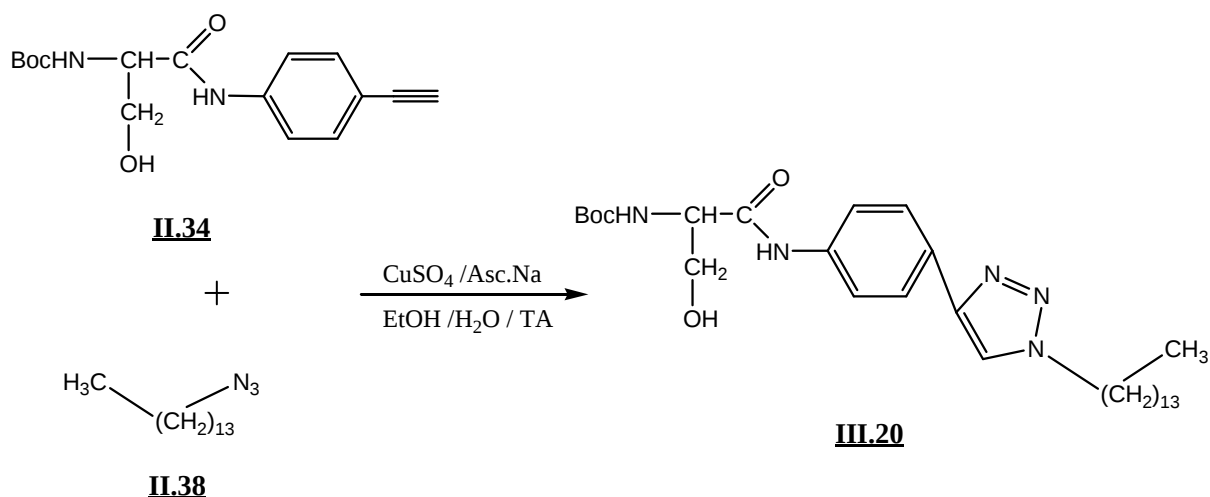


Schéma III.21. Synthèse du N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)phénylamide].

La structure du composé **III.20** est déterminée par les analyses spectroscopiques : RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de masse.

Le spectre RMN ^1H de ce produit (figure III.12) présente :

- Un triplet à 0,84 ppm relatif aux protons du groupe CH_3 de la chaîne aliphatique.
- Un singulet à 1,22 ppm attribué aux protons des onze CH_2 du tétradécane.
- Un singulet à 1,39 ppm dû aux protons du groupement protecteur Boc.
- Un multiplet à 4,16 ppm correspondant au proton de CH de la sérine.
- Un triplet à 4,36 ppm dû aux protons de CH_2 lié au triazole.
- Un système AB à 7,73 ppm relatif aux quatre protons aromatiques.
- Un singulet à 8,49 ppm correspondant au proton triazolique.

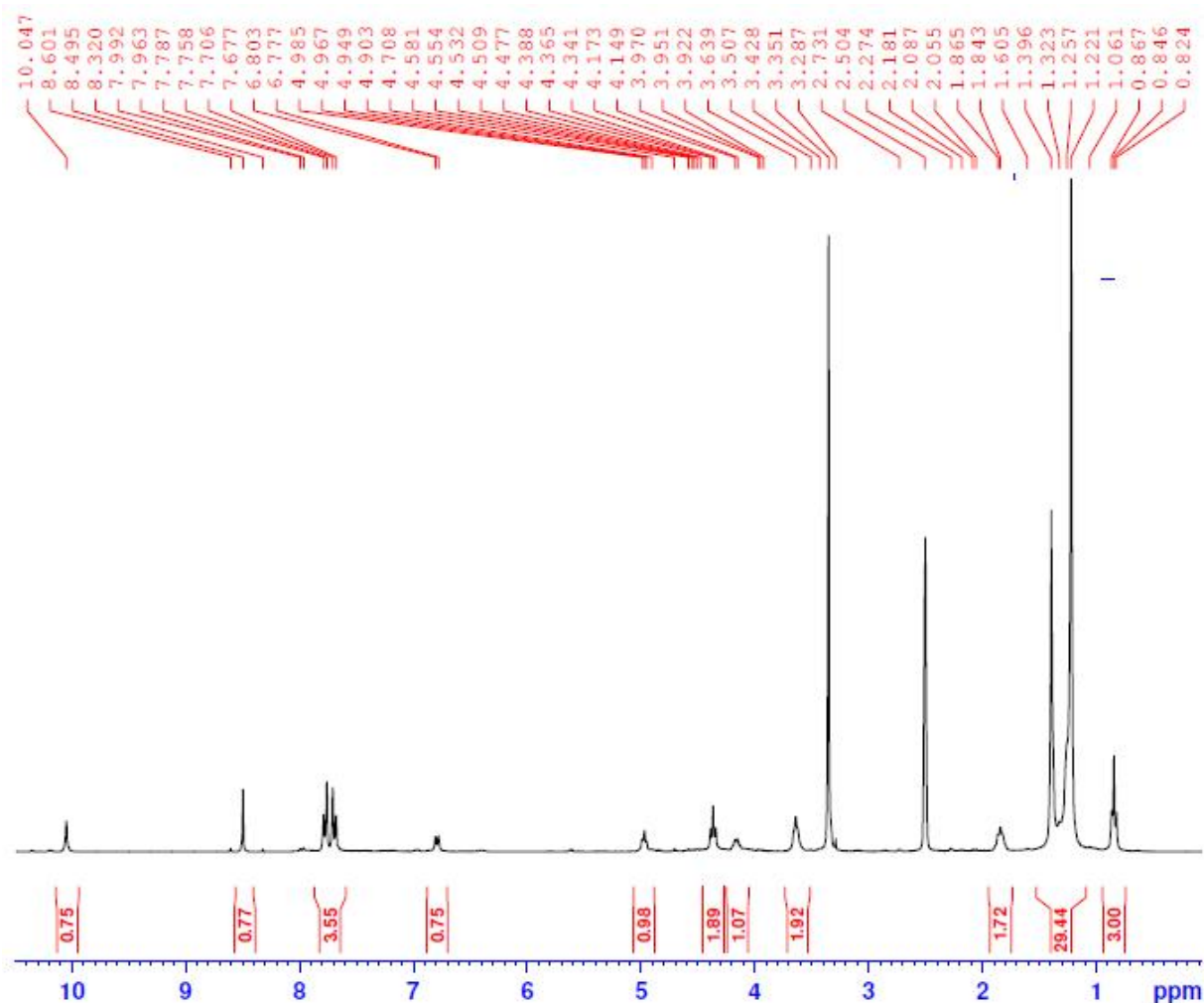


Figure III.12. Spectre RMN du proton du composé **III.20**.

Alors que le spectre RMN du carbone 13 (figure III.13) indique, entre autres, les signaux suivants :

- Un signal à 14,01 ppm correspondant au carbone de CH_3 de la chaîne aliphatique.
- Des signaux entre 22,5 et 31,71 ppm dus aux douze carbones du tétradécane.
- Un signal à 28,63 ppm attribué aux trois carbones des groupes méthyles du Boc.
- Un signal à 62,30 ppm relatif au carbone de CH_2 lié au triazole.
- Un signal à 121,07 ppm correspondant au carbone C5 du triazole.
- Des signaux à 119,95 et 125,94 ppm dus aux carbones des quatre CH aromatiques.
- Un signal à 146,58 ppm relatif au carbone C4 du triazole.

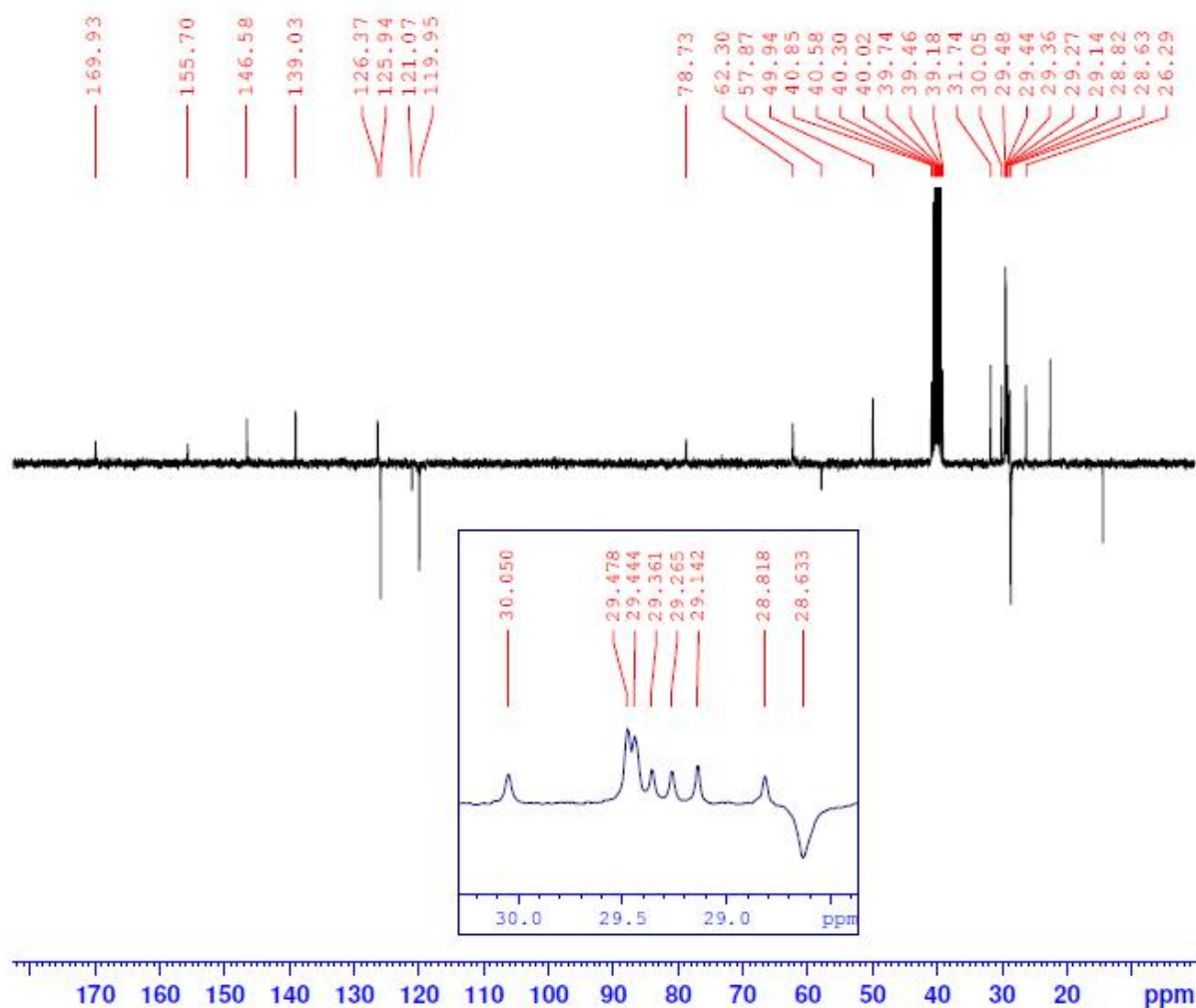


Figure III.13. Spectre RMN du carbone du composé **III.20**.

III.5. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons présenté nos résultats concernant la synthèse de nouvelles séries d'aminoacides 1,2,3-triazoliques. La majorité de ces composés préparés sont des aminoacides 1,2,3-triazoliques glycosylés par des motifs galactose, glucose ou ribose.

La stratégie de synthèse adoptée pour la synthèse de ces composés, est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalytique. La réaction a été réalisée dans un mélange eau/éthanol à température ambiante en présence du Cuivre (I) comme catalyseur.

Il ressort des résultats obtenus que la réaction, entre les différents dipôles et dipolarophiles, conduit à des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, ces composés sont facilement

séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice et ils étaient obtenus avec des rendements satisfaisants.

Référence bibliographique :

- 1- A. Michael, *Praktische chemie*, **1893**, 48, 94.
- 2- R. Huisgen, G. Szemies, L. Mobius, *Chemische Berichte-Recueil*, **1967**, 100, 2494-2507.
- 3- A. Bentama, E. M. El Hadrami, A. El Halaoui, A. Elachqar, J. P. Lavergne, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, *Amino Acids*, **2003**, 24, 423.
- 4- M.A.Azaroual, E. M. El Hadrami, A. Bentama, A. Hamdach, *phys.chem.news*, **2006**, 32, 107.
- 5- A. El Moncef, E. M. El Hadrami, A. Bentama, C. R. de Arellano, E. Zaballos-Garcia, S. Stiriba, *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 929, 6.
- 6- C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J.Org.Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.
- 7- V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. R. Sharpless, *Ang.chem.int.ed.*, **2002**, 41, 2569-2599.
- 8- S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.*, **2007**, 6, 883-886.
- 9- L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 6, 811-815.
- 10- S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2004**, 7, 2386-2393.
- 11- V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1, 51-68.
- 12- W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 30, 9152-9153.
- 13- E. H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.*, **2005**, 6, 1035-1037.
- 14- J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Ibid.*, 20, 4503-4506.

Chapitre IV

Partie expérimentale

IV. 1. Généralités :

- L'avancement des réactions a été suivi par chromatographies sur couche mince (CCM) avec des plaques commerciales de silice Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ avec indicateur fluorescent; les tâches ont été révélées à la lampe UV (250nm).
- Les purifications et séparations ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 230- 400 mesh).
- L'acquisition des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 (RMN ¹H et ¹³C) a été enregistrée à température ambiante à l'aide d'un appareil Brüker AL-300 au Centre Universitaire Régional et d'Interface de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès. Les spectres des protons ont été effectués à une fréquence de 300 MHz et ceux des carbones, à 75 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) avec le TMS comme référence interne et le CDCl₃ ou le DMSO comme solvant.
- Les multiplicités sont indiquées sous forme d'abréviations: s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), m (multiplet).
- Les spectres de masse en ionisation chimique (IC) ont été enregistrés dans le mode ESI au Service de Spectrométrie de masse de l'Université de Valencia (Espagne).
- Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés.

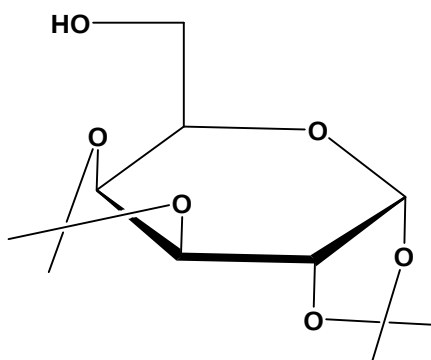
IV. 2. Préparation des dipôles :

IV. 2. 1. Protection des sucres :

IV. 2. 1. 1. Préparation du 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose: II.44

6g (0,034 moles) de D-galactose et 2,5 ml d'acide sulfurique concentré dans 300ml d'acétone anhydre sont agités durant 24 heures à température ambiante. Le D- galactose résiduel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est neutralisé par une solution de NaHCO₃ jusqu'à pH = 8 puis filtré pour éliminer le sel Na₂SO₄ qui s'est formé. L'acétone est évaporée

sous pression réduite et le résidu est extrait avec du dichlorométhane. L'huile obtenue, après évaporation du solvant, est chromatographiée sur gel de silice avec le mélange hexane / acétate d'éthyle : 4/1 comme éluant.



Formule chimique: $C_{12}H_{20}O_6$
 Masse molaire: 260 g/mol
 Etat physique: huile

Rendement: 88%

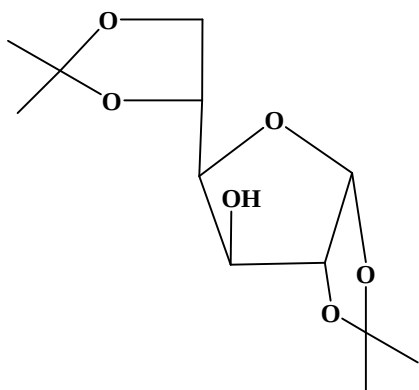
Rapport frontal: $R_f = 0,51$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/2).

RMN 1H δ (ppm): 1.23, 1.31, 1.37, 1.43 (4s, 12H, 4CH₃), 2.30 (se, 1H, OH), 3.7 – 4.3 (m, 5H, 5CH), 4.6 (dd, 1H, CH, $J = 2.4$ Hz, $J = 2.43$ Hz), 5.61 (d, 1H, CH anomérique, $J = 2.4$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm): 24.27-25.98 (4 CH₃), 62.12 (CH₂OH), 65.69 (CHO), 68.16 (CHO), 70.68 (CHO), 71.03 (CHO), 96.25 (CHO), 108.651-109.40 (2 Cq).

IV. 2. 1. 2. Préparation du 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose: **II.48**

On applique le même mode opératoire que celui de la préparation du composé précédent. Le composé **II.48** est obtenu sous forme de cristaux blancs, qui sont ensuite recristallisés dans l'hexane et un minimum de dichlorométhane.



Formule chimique: $C_{12}H_{20}O_6$
 Masse molaire: 260 g/mol
 Etat physique: Cristaux blancs

Rendement : 60%

Rapport frontal: $R_f = 0,42$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/2).

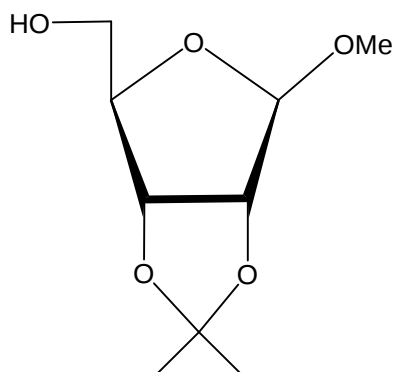
Point de fusion: 107 °C.

RMN 1H δ (ppm): 1.31, 1.36, 1.44, 1.49 (4s, 12H, 4CH₃), 2.88 (s, 1H, OH), 3.97 – 4.18 (m, 3H, 3CH), 4.35 (m, 2H, CH₂), 4.52 (d, 1H, CH, $J = 3.63$ Hz), 5.93 (d, 1H, CH anomérique, $J = 3.62$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm): 25.14-26.82 (4 CH₃), 67.61 (CH₂O), 73.27 (CHOH), 74.99(CHO), 81.15 (CHO), 85.09 (CHO), 105.24 (Canomérique), 109.62-111.81 (2 Cq).

IV. 2. 1. 3. Préparation d'O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranoside : **II.40**

A 20 ml du méthanol anhydre saturée par l'acide chlorhydrique (gazeux) à 0°C, on ajoute 23,5 mmole du D- ribose, 8 ml du 2.2 diméthoxypropane et 80 ml d'acétone anhydre. Le mélange réactionnel est agité 12h à température ambiante. Après neutralisation par la soude et élimination du solvant, le résidu est repris par l'éther puis lavé à l'eau, le produit est obtenu pur après séchage et concentration sous pression réduite.



Formule chimique:	$C_9H_{16}O_5$
Masse molaire:	204 g/mol
Etat physique:	Huile

Rendement: 86%

Rapport frontal: $R_f = 0,65$ (70 % hexane et 30% acétate d'éthyle).

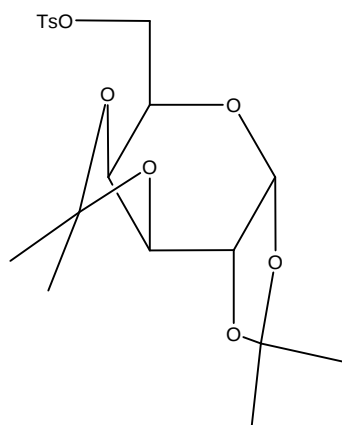
RMN 1H δ (ppm): 1.30 (s, 3H, CH_3); 1.47 (s, 3H, CH_3); 3.45 (s, 3H, OCH_3); 3.70 (d, 2H, CH_2); 4.60-5.00 (m, 2H, 2CHO); 4.46 (t, 1H, CHO); 5.06 (s, 1H, Hanomérique).

RMN ^{13}C δ (ppm): 25.9 (2 CH_3), 54.7 (OCH_3), 62.3 (CH_2OH), 80.4 (CHO), 81.01 (CHO), 82.1 (CHO), 108.4 (CHO), 111.3 (Cq).

IV. 2. 2. Tosylation des sucres:

A 22 mmoles du sucre protégé, on ajoute 7ml de pyridine à 0° C et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution complète puis on ajoute 22,22 mmoles de chlorure de tosylé par petites portions. Après 4 heures d'agitation magnétique toujours à 0°C, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau acidifiée (jusqu'à pH acide = 4 à 5), le solide blanc formé est filtré puis recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle /hexane.

IV. 2. 2. 1. Préparation de 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D-galactopyranose : II.45



Formule chimique: $C_{19}H_{26}O_8S$
 Masse molaire: 414 g/mol
 Etat physique: Cristaux blancs

Rendement : 75%

Rapport frontal : $R_f = 0,65$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/2).

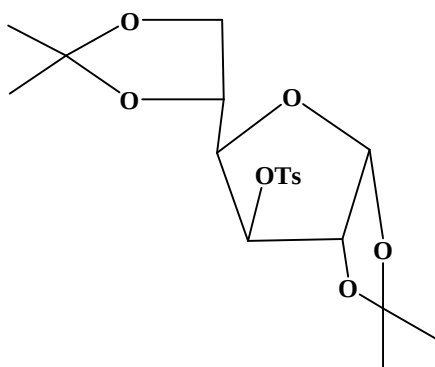
Point de fusion : 122 °C.

RMN 1H δ (ppm) : 1.27-1.31-1.34-1.45 (4s, 12H, 4CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃ tosylique), 4.05 (m, 2H, CH₂OTs), 4.2 (m, 2H, 2CHO), 4.3 (q, 1H, CH, J = 2,5), 4.56 (dd, 1H, CHO, J = 7,8 Hz, J = 2,4 Hz), 5.45 (d, 1H, CH anomérique, J = 5), 7.33(d, 2H, 2CH aromatique, J = 8 Hz), 7.81(d, 2H, 2CH aromatique, J = 8,3 Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm): 21.36 (CH₃ tosylique), 24.33-24.91- 25.8-25.97 (4 CH₃), 65.85 (CH₂OTs), 68.2 (CHO), 70.33 (CHO), 70.39 (CHO), 70.49 (CHO), 96.11 (OCHO), 108.93 – 109.56 (2Cq), 128.11- 129.76 (4C, 4CH aromatique), 132.76 (C aromatique), 144.79 (C aromatique) .

IV. 2. 2. 2. Préparation du 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toluènesulfonyl- α -D-glucofuranose: II.49

Même mode opératoire que précédemment.



Formule chimique:	$C_{19}H_{26}O_8S$
Masse molaire:	414 g/mol
Etat physique:	Cristaux blancs

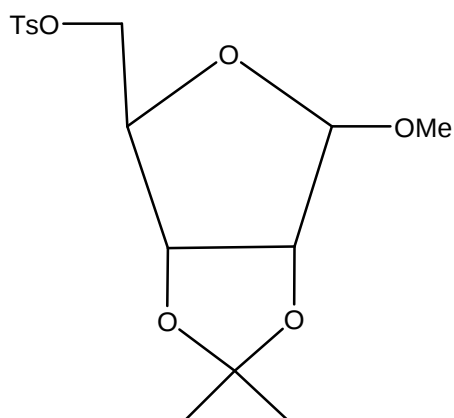
Rendement : 78%

Rapport frontal : $R_f = 0,6$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/2).

RMN 1H δ (ppm) : 1.27, 1.30, 1.39, 1.46 (4s, 12H, 4CH₃), 2.39 (s, 1H, CH₃ tosylate), 3.73 – 4.27 (m, 3H, 3CH), 4.45 (m, 2H, CH₂), 5.47 (d, 1H, CH anomérique, $J = 3.62$ Hz), 5.52 (m, 1H, CHOTs), 7.48(d, 2H, 2CH aromatique, $J = 8$ Hz) ; 7.56(d, 2H, 2CH aromatique, $J = 8,3$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm): 21.12 (CH₃ tosylique), 24.84-25.77 (4 CH₃), 66.65 (CH₂O), 75.18 (CHO), 78.23 (CHO), 80.10 (CHOS), 85.89 (CHO), 109.13 (C anomérique), 120.15-122.18 (2 Cq), 128.12 (2CH aromatique), 130.22 (2CH aromatique), 139.78 (Cq aromatique), 144,79 (Cq aromatique) .

IV. 2. 2. 3. Préparation d'O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-D-ribofuranoside: II.41.



Formule chimique:	$C_{19}H_{22}O_7S$
Masse moléculaire:	358g/mol
Aspect physique:	solide blanc

Rendement : 90%

Rapport frontal : $R_f = 0,90$ (Hexane/Acétate d'éthyle : 2/1).

Point de fusion: 84°C.

RMN 1H δ (ppm): 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.45(s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃ tosylique), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 1H, CHO), 3.95 (d, 2H, CH₂), 4.25 (dd, 1H, CHO), 4.5 (m, 1H,CHO), 4.85 (s, 1H, Hanomérique), 7.25-7.80 (m, 4H, H aromatique).

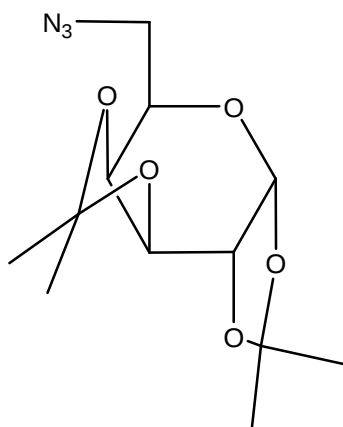
RMN ^{13}C δ (ppm) : 24.3 (CH₃ tosylique), 25.9 (2 CH₃), 54.7 (OCH₃), 65.3 (CH₂OTs), 77.4-82.1 (3 CHO), 108.4 (CHO), 111.3 (Cq), 129-130.6 (4CH aromatiques), 138.2 (Cq aromatique), 144.3 (Cq aromatique).

IV. 2. 3. Préparation des azotures de sucres :

A 5 mmoles du sucre tosylé, on ajoute 25mmoles de l'azoture de sodium et 10 ml de diméthylformamide, le mélange est porté au reflux du DMF pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est repris par l'acétate d'éthyle pour solubiliser le produit, puis on filtre la solution afin d'éliminer l'azoture de sodium en excès. Le filtrat est lavé avec une solution saturée de NH₄Cl, ensuite avec de l'eau deux fois.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, le résidu obtenu après élimination de solvant au rotavapeur sous pression est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane /acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

IV. 2. 3. 1. Préparation du 6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose : II.46



Formule chimique:	$C_{12}H_{19}O_5N_3$
Masse molaire:	285 g/mol
Etat physique:	Huile

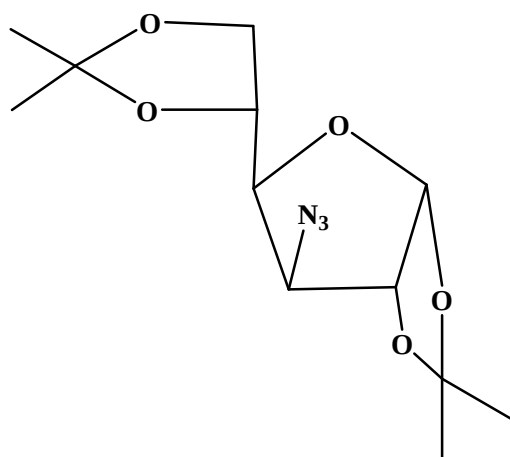
Rendement : 84%

Rapport frontal : $R_f = 0,65$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/2).

RMN 1H δ (ppm) : 1.32-1.33-1.44-1.53 (4s, 12H, 4CH₃), 3.35 (dd, 1H, CH₂N₃, J = 12,7Hz, J = 5,3 Hz), 3.50 (dd, 1H, CH₂N₃, J = 12,7 Hz, J = 7,8 Hz), 3.9 (m, 1H, CH), 4.18 (dd, 1H, CHO, J = 1,9, J = 7,8), 4.32 (dd, 1H, CHO, J = 2,49, J = 5), 4.62 (dd, 1H, CHO, J = 2,48, J = 7,8), 5.53 (d, 1H, CH, H anomérique, J = 5).

RMN ^{13}C δ (ppm): 24.38-24.85-25.91-25.99 (4 CH₃), 50.62 (CH₂), 66.97 (CH), 70.34 (CHO), 70.75 (CHO), 71.13 (CHO), 96.31 (OCHO), 108.77-109.57 (2Cq).

IV. 2. 3. 2. Préparation du 3-azido-1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose: II.50



Formule chimique:	$C_{12}H_{20}O_5N_3$
Masse molaire:	286 g/mol
Etat physique:	Huile

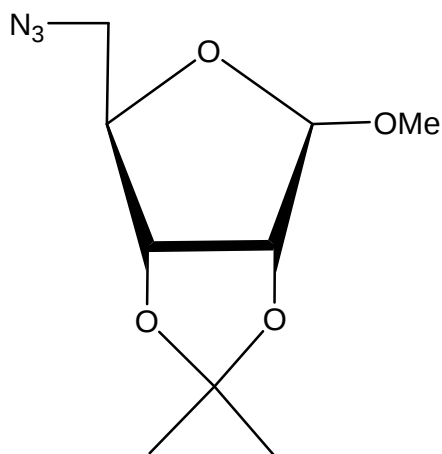
Rendement : 74%

Rapport frontal: $R_f = 0,88$ (Acétate d'éthyle/ Hexane : 1/4).

RMN 1H δ (ppm): 1.30, 1.34, 1.39, 1.43 (4s, 12H, 4CH₃), 2.40 (t, 1H, CHN₃), 3.64-4.44 (m, 3H, 3CH), 4.67 (m, 2H, CH₂), 5.56 (d, 1H, CH anomérique, J = 3.58 Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm): 25.78-26.93 (4 CH₃), 57.48 (CHN₃), 66.88 (CH₂O), 75.89 (CHO), 81.67 (CHO), 84.15 (CHO), 107.56 (C anomérique), 117.85-119.83 (2 Cq).

IV. 2. 3. 3. Préparation du 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O isopropylidène-D-ribofuranoside : II.42



Formule chimique:

$C_9H_{15}O_4N_3$

Masse molaire:

229 g/mol

Etat physique:

Huile

Rendement : 92%

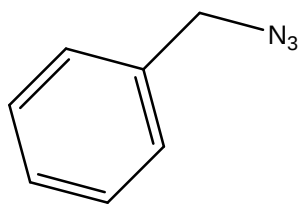
Rapport frontal: $R_f = 0,88$ (Hexane / Acétate d'éthyle : 2/1).

RMN 1H δ (ppm): 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 3.2 (td, 1H, CHO, $J = 6.81$ Hz), 3.3 (s, 3H, OCH_3), 3.4 (dd, 1H, CHO), 4.2 (dd, 1H, CHO), 4.5 (s, 2H, CH_2N_3), 4.9 (s, 1H, CH anomérique).

RMN ^{13}C δ (ppm): 25.9 (2 CH_3), 53.7 (OCH_3), 61.2 (CH_2N_3), 80.4 (CHO), 80.9 (CHO), 81.7 (CHO), 108.4 (CH anomérique), 111.5 (Cq).

IV. 2. 4. Préparation de l'azidométhylbenzène : II.36

2 mmoles du bromure de benzyle et 10 mmoles d'azoture de sodium sont mélangés, le mélange est mis sous agitation à reflux dans l'acétone. Après 24 heures, le mélange réactionnel est filtré, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait par le dichlorométhane et chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant : hexane/ acétate d'éthyle 5/1 comme éluant.



Formule chimique: $C_7H_7N_3$
 Masse molaire: 133,15 g/mol
 Etat physique: Huile

Rendement : Rdt = 93 %

Rapport frontal : $R_f = 0.65$ (Hexane / Acétate d'éthyle : 4/1).

RMN 1H δ (ppm): 2.87 (s, 2H, CH_2N_3), 7.30 (m, 5H, $CH_{aromatique}$).

RMN ^{13}C δ (ppm): 54.84 (CH_2N_3), 128.23 (p-CH aromatique), 128.32 (o-CH aromatique), 128.85 (m-CH aromatique), 135.73 (Cq).

IV. 2. 5. Préparation d'1-azidotétradécane: II.38

Même procédure que pour la préparation de l'azoture de benzyle.



Formule chimique: $C_{14}H_{29}N_3$
 Masse molaire: 239 g/mol
 Etat physique: Huile

Rendement : Rdt = 80 %

Rapport frontal : $R_f = 0.73$ (Hexane / Acétate d'éthyle : 4/1).

RMN 1H δ (ppm) : 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.30 (m, 22H, 11 CH_2), 1.50 (m, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2N_3).

RMN ^{13}C δ (ppm): 14.6 (CH_3), 22.4 (C13), 26.81 (C3), 29.14 (C4), 29.88 (C5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), 30.11 (C2), 32.02 (C12), 50.13 (C1).

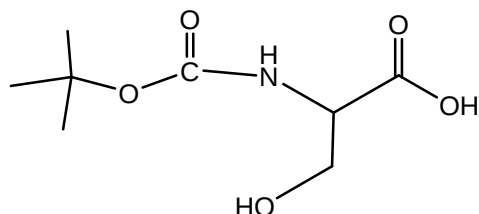
IV. 3. Préparation des dipolarophiles:

IV. 3. 1. Protection de la fonction amine:

IV. 3. 1. 1. Préparation du N-boc-L-Sérine : II.31

On mélange 38,5 mmol de la L-sérine, 38 mmol de NaOH, 11ml de TEA, et 200 ml du méthanol. Le mélange est agité et chauffé au reflux jusqu'à l'homogénéisation, puis on ajoute 57,2 mmol du Boc_2O dissout dans 5 ml du méthanol. L'agitation est continuée au reflux pendant 90 min, puis on ajoute 19 mmol du Boc_2O .

Après 30 min d'agitation et chauffage, la réaction est continuée à température ambiante pendant 90 min. Le méthanol est évaporé et le résidu est dissout dans l'eau. Une extraction par le dichlorométhane permet l'élimination du produit de départ non réagit. La phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 2-3$ par un acide dilué puis saturée par NaCl et extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée, séchée par Na_2SO_4 , et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le N-Boc-L-Sérine est obtenu sous forme d'huile après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique:
Masse molaire:
Aspect physique:

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$
205 g/mol
Huile

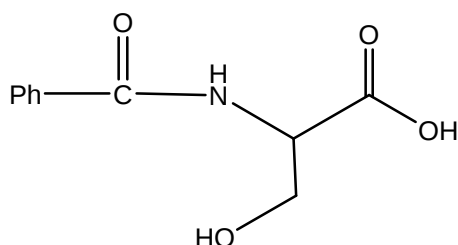
Rendement : Rdt = 88 %

Rapport frontal : $R_f = 0.15$ (Acétate d'éthyle).

RMN ^1H δ (ppm) : 1.40 (s, 9H, 3CH_3), 3.5 (dd, 2H, CH_2 , $J = 4 \text{ Hz}$, $J = 4,3 \text{ Hz}$), 3.88 (m, 1H, CH), 4.67 (t, 1H, OH, $J = 6 \text{ Hz}$), 7.65 (d, 1H, NH, $J = 8 \text{ Hz}$), 10.85 (s, 1H, COOH).

IV. 3. 1. 2. Préparation du N-Benzoyle-L-Sérine : II.29

On mélange 38,5 mmol de la L-sérine, 38 mmol de NaOH, 10,5 ml de TEA (2 éq), et 200 à 250 ml du méthanol. Le mélange est agité, puis on ajoute 11 ml de chlorure de benzoyle (2,5éq) tout en mettant le ballon dans un bain de glace. On abandonne l'agitation pendant 24h à température ambiante. Le méthanol est évaporé, le résidu est dissout dans l'eau et une extraction par le dichlorométhane permet l'élimination du produit de départ non réagit. La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 par un acide dilué, saturée par NaCl et extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée, le solvant est évaporé et le composé obtenu est recristallisé dans le dichlorométhane.



Formule chimique:	C ₁₀ H ₁₁ N ₁ O ₄
Masse molaire:	209 g/mol
Aspect physique:	solide blanc

R_f = 0.2 (Acétate d'éthyle)

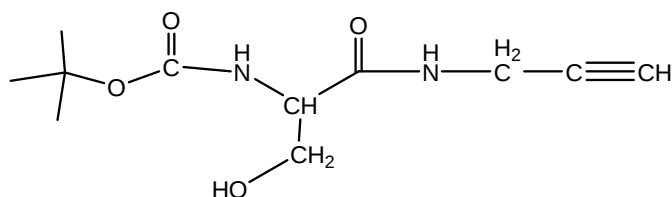
Rendement = 75%

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO): 3.83 (m, 2H, CH₂); 4.37 (t, 1H, OH, J=7.2Hz); 4.9 (m, 1H, CH); 7.50 (m, 3H, 3 CH_{arom}); 8.00 (d, 2H, 2 CH_{arom}, J=7.2Hz); 8.50 (s, 1H, NH); 10.73 (s, 1H, COOH).

IV. 3. 2. Couplage peptidique:

A une solution de N-Protégé-L-Sérine (2g, 9.75 mmol), de 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt) (1.42g, 10.5 mmol) et de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (2.17g, 10.51mmol) dans le chloroforme (20 ml), on ajoute du propargylamine (11,69 mmol pour le N-Boc-L-Sérine et 11,48 mmol pour le N-Benzoyle-L-Sérine) ou du 4-éthynylaniline (11,36 mmol) et 3 ml du triéthylamine (2.2 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 24h à température ambiante. Après l'arrêt de l'agitation, la poudre blanche formée est filtrée. Le filtrat est évaporé et le résidu est extrait avec l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, le brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

IV. 3. 2. 1. N-Boc-L-Sérine-N-propargylamide : II.32



Formule chimique: $C_{11}H_{18}O_4N_2$
 Masse molaire: 242 g/mol
 Aspect physique: Solide

$R_f = 0.57$ (Acétate d'éthyle)

Rendement = 85%

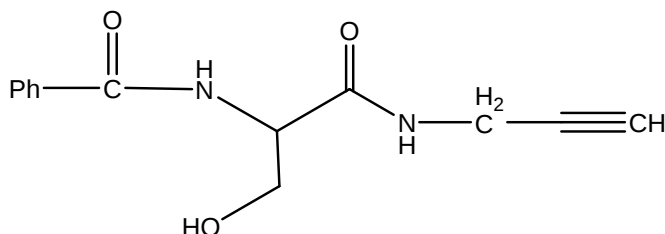
$P_f = 153^\circ C$

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.35 (s, 9H, 3 CH_3), 3.06 (s, 1H, $HC\equiv$); 3.06 (t, 2H, CH_2C , $J=2.4Hz$); 3.49 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=4.2Hz$, $J_2=4.5Hz$); 3.82 (m, 1H, CHN -); 4.78 (t, 1H, OH, $J=6Hz$); 6.57 (d, 1H, $NHBoc$, $J=8.4Hz$); 8.20 (t, 1H, $NHCH_2$, $J=5.4Hz$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 28.14-28.35 (3 CH_3), 33.62 (CH_2NH), 38.96 (CH_2OH), 53.11 ($BocNHCH$), 56.78 ($C\equiv$), 62.21 ($HC\equiv$), 81.27 ($C-O$), 155.32 ($C=O$), 170.34 ($C=O$).

Spectrométrie de masse: $C_{11}H_{18}N_2O_4$, m/z : 243.1937

IV. 3. 2. 2. N-benzoyl-L-Sérine-N-propargylamide: II.33



Formule chimique: $C_{13}H_{14}N_2O_3$
 Masse molaire: 246 g/mol
 Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.5$ (Acétate d'éthyle)

Rendement = 75%

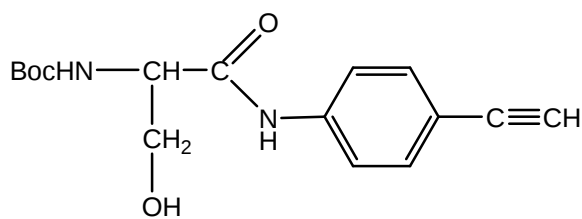
P_f = 161°C

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO): 3.08 (s, 1H, HC≡, J=2.4Hz) ; 3.70 (m, 4H, 2 CH₂); 4.40 (t, 1H, OH, J=7.2Hz) ; 4.93 (m, 1H, CH-CH₂) ; 7.45 (m, 3H, 3 CH_{arom}) ; 7.89 (d, 2H, 2 CH_{arom}, J=7.2Hz) ; 8.25-8.29 (m, 2H, 2 NH).

RMN ¹³ Cδ (ppm) (DMSO): 33.6 (CH₂NH) ; 53.11 (CHNH) ; 67.2 (CH₂OH); 72.59 (HC≡); 80.75 (C≡); 133.10-133.7 (5C_{arom}) ; 165.96 (C=O); 169.46 (C=O).

Spectrométrie de masse : C₁₃H₁₄N₂O₃ , **m/z : 247.0897**

IV. 3. 2. 3. N-Boc-L-sérine-N-phényl-4-acétylène amide : II.34



Formule chimique:	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄
Masse molaire:	304 g/mol
Aspect physique:	solide blanc

R_f= 0.53 (Acétate d'éthyle)

Rendement = 76%

P_f = 122°C

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO): 1.46 (s, 9H, 3 CH₃), 3.05 (t, 1H, HC≡, J=2.4Hz); 3.51 (dd, 2H, CH₂OH, J₁=5Hz, J₂=5.2Hz); 3.87 (m, 1H, CH_{sérine}); 4.76 (t, 1H, OH, J=6Hz); 6.60 (d, 1H, NH, J=8.4Hz); 7.45 (m, 4H, C₆H₄); 10.01 (s, 1H, NHPh).

RMN ¹³ Cδ (ppm) (DMSO): 28.14-28.35 (3 CH₃); 38.957 (CH₂OH); 53.12 (CH_{sérine}); 81.27 (C-O); 82.01 (HC≡); 82.10 (C≡); 118.20(C_{arom}); 120.42(2CH_{arom}); 130.56(2CH_{arom}); 137.40(C_{arom}); 154.20 (C=O); 170.80 (C=O).

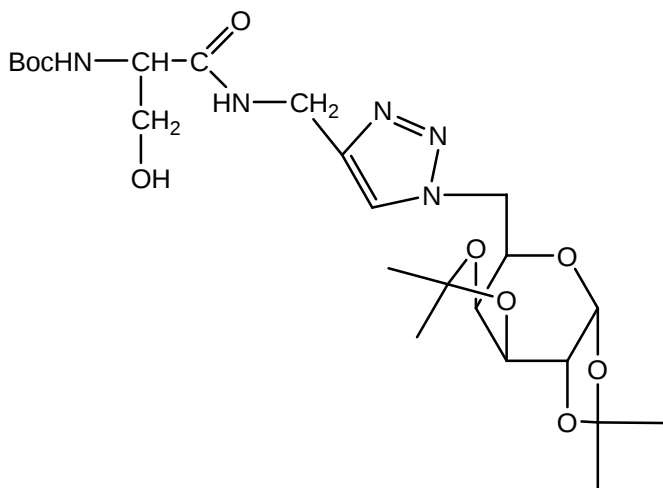
Spectrométrie de masse: C₁₆H₂₀N₂O₄ , **m/z: 305.3410**

IV. 4. Préparation de triazolylsérine amides :

IV. 4. 1. Procédure générale de la cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC):

A une solution d'alcyne (1mmol) et d'azide (1.1 mmol) dans un mélange : éthanol (10ml) / eau (10ml) sont ajoutés $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol) et l'ascorbate de sodium (0.6 mmol) successivement. Le mélange réactionnel est agité pendant 24h. Après évaporation du solvant, le mélange est extrait par le dichlorométhane et séché par le sulfate de magnésium, puis évaporé et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.6**



Formule chimique: $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9$
Masse molaire: 527 g/mol
Aspect physique: Huile

$R_f = 0.42$ (Acétate d'éthyle)

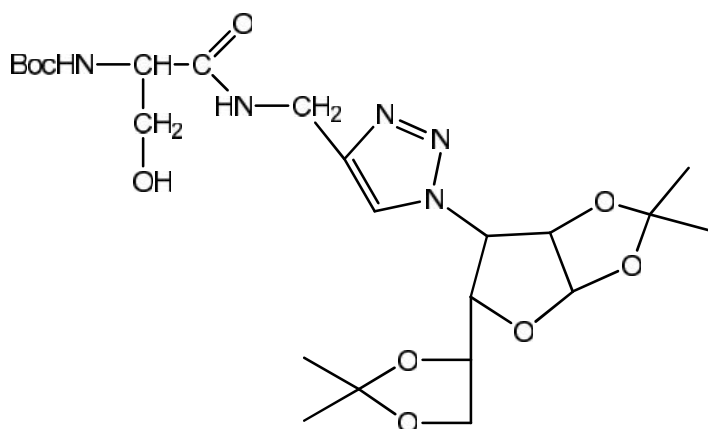
Rendement = 85%

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO): 1.34 (s, 9H, 3 CH_3 (Boc)); 1.40 (4s, 12H, 4 CH_3); 4.40 (m, 12H, 6CH+3 CH_2); 5.29 (s, 1H, NH); 5.48 (d, 1H, NH, $J=4.8\text{Hz}$); 5.79 (t, 1H, OH, $J=6.3\text{Hz}$); 7.28 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 25.31 (CH_2NH); 26.30 (4 CH_3); 28.67 (3 CH_3); 34.26 (CH_2N); 49.46 ($\text{CH}_{\text{sérine}}$); 63.29 (CH_2OH); 67.47-71.53 (5 CH (gal)); 80.63 (C-O); 96.53 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 109.52 ($\text{C}_{\text{triazole}}$); 110.29 (C-O); 156.28 (CO).

Spectrométrie de masse: $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9$, m/z : 528.2664

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.7**



Formule chimique: $C_{24}H_{39}N_5O_9$
 Masse molaire: 541 g/mol
 Aspect physique: solide blanc

R_f = 0.3 (Acétate d'éthyle)

Rendement = 50%

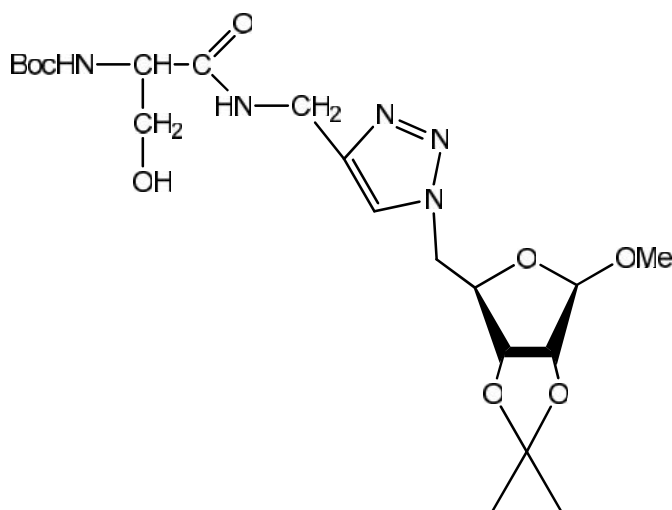
P_f = 125°C

RMN ¹H δ (ppm) (DMSO): 1.16 (s, 9H, 3CH₃(Boc)); 1.27 (m, 12H, 4 CH₃); 2.50 (m, 2H, OCH₂ (glu)); 3.50 (m, 3H, NCH₂ + OH); 3.93 (m, 1H, CHN(glu)); 4.17 (m, 1H, CH (glu)); 4.33 (dd, 2H, CH₂OH, J₁=4.2Hz, J₂= 4.5Hz); 4.53 (m, 1H, CH (glu)); 4.84 (m, 2H, CH₂NH); 5.14 (m, 1H, CH_{sérine}); 5.92 (s, 1H, CH (glu)); 6.60 (m, 1H, NHBoc); 7.90 (s, 1H, CH_{triazole}); 8.34 (s, 1H, NHCH₂).

RMN ¹³C δ (ppm) (DMSO): 25.79 (CH (glu)); 26.64 (2CH₃ (glu)); 26.78 (2CH₃(glu)); 28.9 (3CH₃ Boc); 33.80 (CH₂N); 34.51 (CH₂NH); 62.28 (CH_{sérine}); 62.49 (CH₂OH); 65.45 (CH₂O); 75.80 (CH (glu)); 77.55 (CH (glu)); 78.64 (C-O); 79.49 (CH (glu)); 104.57 (OCHO (glu)); 109.38 (O-C-O); 113.03 (O-C-O); 123.48 (CH_{triazole}); 145.27 (C_{triazole}); 155.58 (CO); 170.84 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{24}H_{39}N_5O_9$, **m/z: 542.2664**

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.8**



Formule chimique: $C_{20}H_{33}N_5O_8$

Masse molaire: 471 g/mol

Aspect physique: huile

R_f = 0.29 (Acétate d'éthyle)

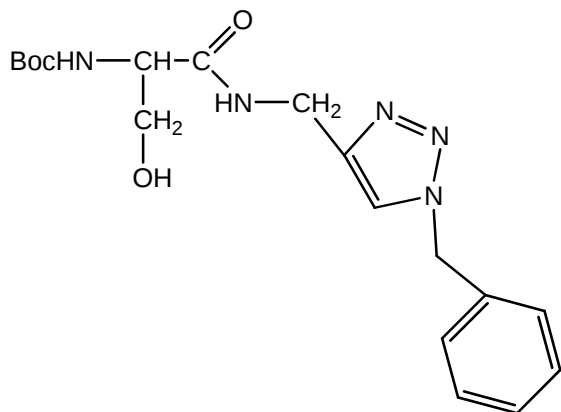
Rendement = 60%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.35 (s, 15H, 2CH₃+ 3CH₃); 3.24 (s, 3H, OCH₃); 4.42 (m, 7H, 2CH (rib)+ CH₂N + CH₂ + OH); 4.64 (d, 1H, CH (rib), J=5.7Hz); 4.77 (d, 1H, OCHO (rib), J=5.7Hz); 4.93 (s, 2H, CH₂NH); 5.07 (m, 1H, CH _{sérine}); 6.61 (d, 1H, NHBoc, J=7.5Hz); 7.89 (s, 1H, CH _{triazole}); 8.40 (t, 1H, NHCH₂, J=5.7Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 24.95 (OCH₃); 26.50 (2 CH₃); 28.49 (3CH₃); 34.85 (CH₂NH); 52.49 (CH₂N); 55.27 (CH _{sérine}); 62.15 (CH₂O); 79.18 (C-O); 81.58-85.08 (3CH(rib)); 109.60 (O-CH-O (rib)); 112.39 (O-C-O); 123.56 (CH _{triazole}); 145.54 (C _{triazole}); 155.86 (C=O); 171.34 (C=O).

Spectrométrie de masse: $C_{20}H_{33}N_5O_8$, **m/z: 472.2402**

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.9**



Formule chimique: $C_{18}H_{25}N_5O_4$

Masse molaire: 375 g/mol

Aspect physique: huile

$R_f = 0.25$ (Acétate d'éthyle)

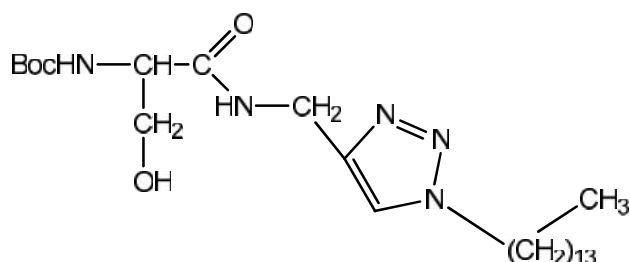
Rendement = 62%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.24 (s, 9H, 3CH₃); 3.50 (dd, 2H, CH₂OH, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=5.8$ Hz); 3.96 (m, 1H, CH_{sérine}); 4.31 (d, 2H, CH₂NH, $J=5.7$ Hz); 4.84 (t, 1H, OH, $J=6.0$ Hz); 5.60 (s, 2H, CH₂-Ph); 6.64 (d, 1H, NHBoc, $J=8.1$ Hz); 7.32 (m, 5H, 5CH_{arom}); 7.90 (s, 1H, CH_{triazole}); 8.33 (t, 1H, NHCH₂, $J=5.7$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 28.61 (3CH₃); 34.94 (CH₂N); 53.25 (CH₂N); 57.30 (CH_{sérine}); 62.32 (CH₂O); 78.66 (C-O); 123.26 (CH_{triazole}); 128.35-129.18 (3 CH_{arom}); 136.49 (Cq_{arom}); 145.85 (C_{triazole}); 155.65 (C=O); 170.93 (C=O).

Spectrométrie de masse: $C_{18}H_{25}N_5O_4$, m/z : 376.1979

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.10**



Formule chimique: $C_{25}H_{47}N_5O_4$

Masse molaire: 481 g/mol

Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.2$ (Acétate d'éthyle)

Rendement = 40%

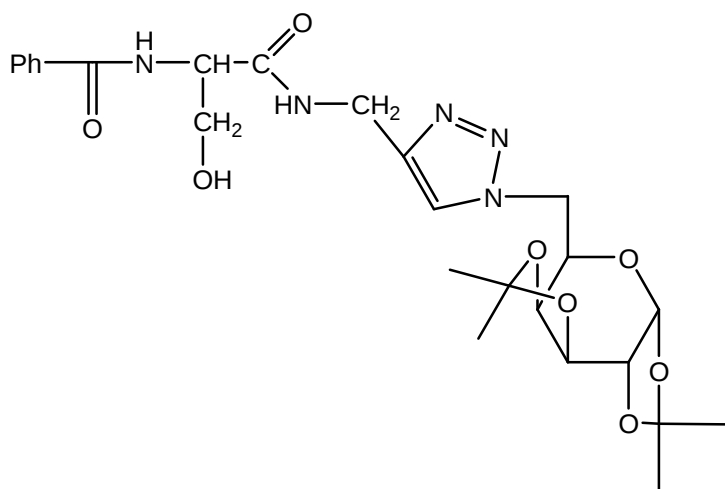
$P_f = 83^\circ C$

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 0.89 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=6.2Hz$); 1.23 (s, 22H, $11CH_2$); 1.38 (s, 9H, $3CH_3(Boc)$); 1.75 (m, 2H, CH_2CH_2N (C2)); 3.55 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1 = 4.9 Hz$, $J_2 = 5 Hz$); 3.96 (m, 1H, $CH_{sérine}$); 4.32 (m, 4H, $CH_2 NH + CH_2N$ (C1)); 4.84 (t, 1H, OH, $J=5.7Hz$); 6.65 (d, 1H, $NHBoc$, $J=7.5Hz$); 7.82 (s, 1H, $CH_{triazole}$); 8.33 (t, 1H, $NHCH_2$, $J=5.4Hz$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 14.2 (CH_3); 23-34.94 ($12CH_2$); 28.80 ($3CH_3$); 49.71 (CH_2NH); 57.34 ($CH_{sérine}$); 62.29 (CH_2O); 78.63 (C-O); 122.89 ($CH_{triazole}$); 145.46 ($C_{triazole}$); 155.68 (CO); 170.90 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{25}H_{47}N_5O_4$, m/z : 482.3701

- **N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.11**



Formule chimique: $C_{25}H_{33}N_5O_8$
Masse molaire: 531 g/mol
Aspect physique: Huile

$R_f = 0.19$ (Acétate d'éthyle)

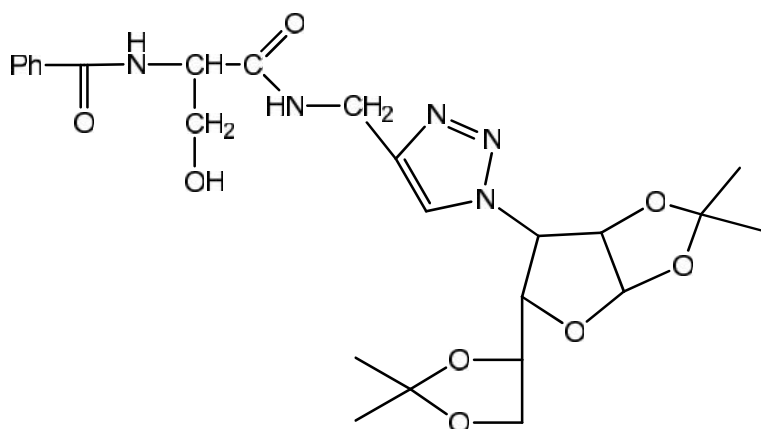
Rendement = 87%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.29 (4s, 12H, 4CH₃); 3.65 (m, 2H, CH₂NH); 4.08 (m, 3H, CH₂OH + CH_{sérine}); 4.28 (m, 2H, CH₂N); 4.46 (m, 4H, OCH); 4.66 (m, 1H, O-CH-O); 5.38 (t, 1H, OH, J=4.8Hz); 7.4 (m, 5H, CH_{arom}); 7.61 (s, 1H, CH_{triazole}); 7.72 (m, 2H, 2NH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 24.78-26.34 (4CH₃); 35.46 (CH₂NH); 50.99 (NCH₂); 63.23 (CH₂OH); 127.67-132.28 (5CH-O); 168.19-171.35 (2CO).

Spectrométrie de masse: $C_{25}H_{33}N_5O_8$, **m/z: 532.2402**

- **N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.12**



Formule chimique: $C_{26}H_{35}N_5O_8$

Masse molaire: 545 g/mol

Aspect physique: huile

$R_f = 0.19$ (Acétate d'éthyle)

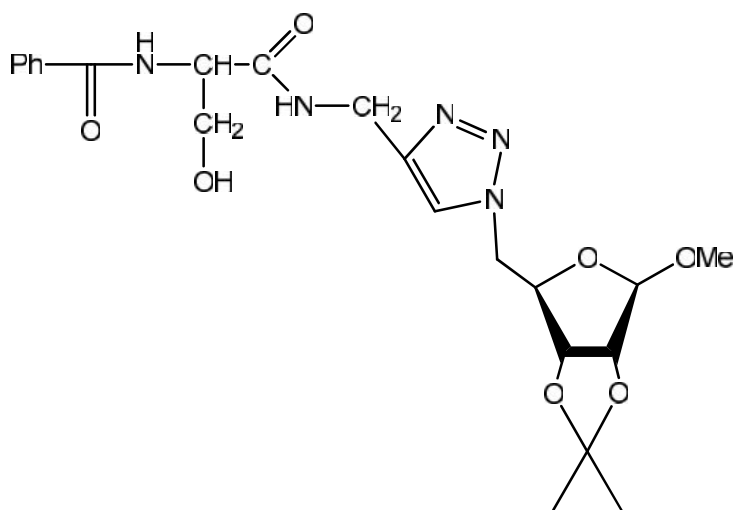
Rendement = 65%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.3 (4s, 12H, 4CH₃); 3.50-5.30 (m, 13H, 6CH + 3CH₂ + CH_{sérine}); 5.85 (t, 1H, OH, J=5Hz); 7.28 (m, 3CH_{arom}); 7.68 (m, 4H, 2CH_{arom}+NH+CH_{triazole}); 7.996 (s, 1H, NH_{sérine}).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 25.13-26.94 (4 CH₃); 53.88 (C-N); 55.68 (CH_{sérine}); 63.13 (CHN (glu)); 63.35 (CH₂NH); 66.26 (CH₂O); 66.27 (C_{arom}); 66.46 (CH₂OH); 75.86 (CH-O); 78.42 (CH-O); 79.54 (CH-O); 104.66 (CH_{triazole}); 110.39 (C-O); 114.18 (C-O); 123.42 (O-CH-O); 127.68 (C_{arom}); 128.11 (C_{arom}); 128.92 (C_{arom}); 129.10 C_{arom}; 132.29 (C_{arom}); 168.23 (CO); 171.337 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{25}H_{33}N_5O_8$, $m/z = 532.2402$

- **N-benzoyle-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] :III.13**



Formule chimique: $C_{22}H_{29}N_5O_7$

Masse molaire: 475 g/mol

Aspect physique: huile

$R_f = 0.20$ (Acétate d'éthyle)

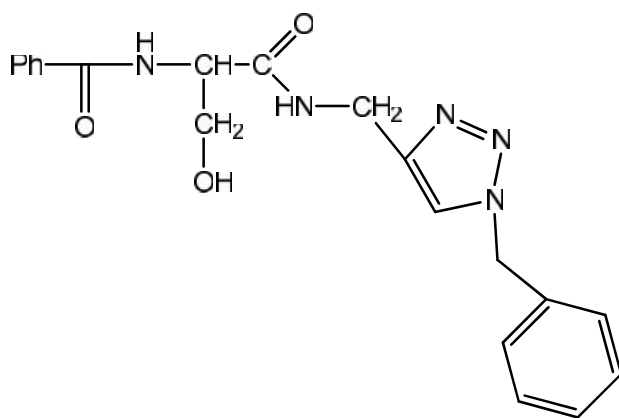
Rendement = 63%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.2 (s, 6H, 2CH₃); 3.24 (s, 3H, OCH₃); 3.68 (m, 1H, CH_{Sérine}); 3.98 (dd, 2H, CH₂OH, $J_1 = 4.7\text{Hz}$, $J_2 = 5\text{Hz}$); 4.27 (m, 2H, CH₂NH); 4.42 (m, 3H, CH₂N+CH-O); 4.54 (m, 1H, CH-O); 4.67 (m, 2H, CH-O+O-CH-O); 4.88 (t, 1H, OH, $J = 4.8\text{Hz}$); 7.36 (m, 3H, 3CH_{arom}); 7.62 (m, 2H, CH_{triazole} + NHCH₂); 7.7 (m, 2H, CH_{arom}); 8.03 (s, 1H, NH_{Sérine}).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 23.86 (CH₃); 25.32 (CH₃); 33.99 (CH₂NH); 52.10 (CH₂N); 54.41 (OCH₃); 54.52 (CH_{Sérine}); 61.69 (CH₂OH); 80.72-83.92-84.04 (3CH (rib)); 108.96 (O-CH-O (rib)); 111.85 (O-C-O); 121.91-122.11-126.30-127.47-130.86 (5CH_{arom}); 132.36 (C-N); 134.80 (C-CO); 166.69 (CO); 170.08 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{22}H_{29}N_5O_7$, m/z : 476.2140

- **N-Benzoyl-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] : III.14**



Formule chimique: $C_{20}H_{21}N_5O_3$
Masse molaire: 379 g/mol
Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.24$ (Acétate d'éthyle)

Rendement = 50%

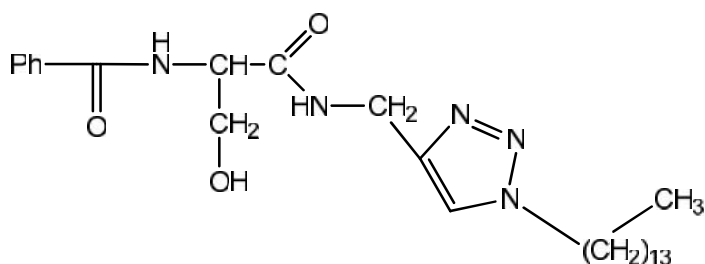
$P_f = 148^\circ\text{C}$

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO): 3.72 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=5.0\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$); 4.32 (d, 2H, CH_2NH , $J=5.7\text{Hz}$); 4.47 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sérine}}$, $J=6.0\text{Hz}$); 4.97 (t, 1H, OH, $J=6\text{Hz}$); 5.56 (s, 2H, CH_2Ph); 7.40 (m, 8H, 8CH_{arom}); 7.88 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{triazole}} + 2 \text{ p-CH}_{\text{arom}}$); 8.30 (d, 1H, NHCH, $J=9.0\text{Hz}$); 8.49 (t, 1H, NHCH $_2$, $J=6.0\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 34.99 (CH_2N); 53.25 (CH_2N); 56.79 ($\text{CH}_{\text{sérine}}$); 62.12 (CH_2O); 123.32 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 127.98-131.80 (6CH_{arom}); 134.55 (C_{arom}); 136.52 (C_{arom}); 145.90 ($\text{C}_{\text{triazole}}$); 166.85 (CO); 170.59 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{20}H_{21}N_5O_3$, m/z : 380.1717

- **N-Benzoyle-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)méthylamide] : III.15**



Formule chimique: $C_{27}H_{43}N_5O_3$

Masse molaire: 485 g/mol

Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.2$ (Acétate d'éthyle)

Rendement = 65%

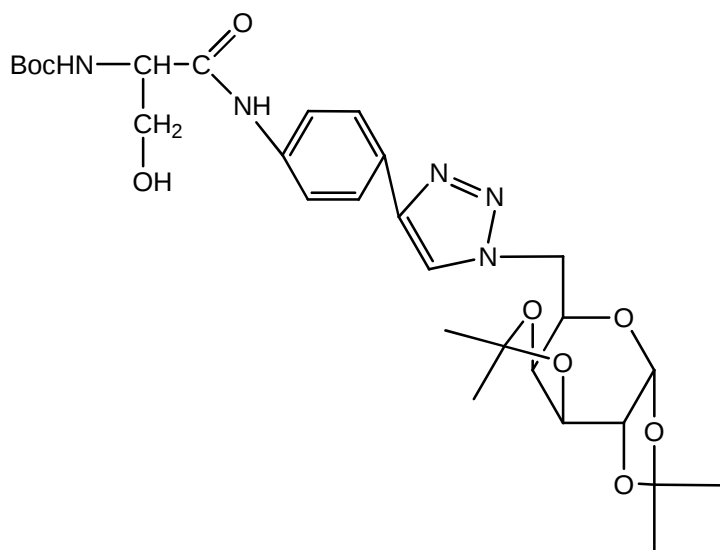
$P_f = 136^\circ\text{C}$

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO): 0.97 (t, 3H, CH_3CH_2 (C14), $J=6\text{Hz}$); 1.5 (m, 22H, 11 CH_2); 2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (C2)); 3.46 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1 = 4.7\text{ Hz}$, $J_2 = 5\text{ Hz}$); 4.10 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{sérine}}$); 4.32 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NH} + \text{CH}_2\text{N}$ (C1)); 4.73 (t, 1H, OH, $J=5.7\text{Hz}$); 6.65 (d, 1H, NHCH , $J=7.5\text{Hz}$); 7.35 (m, 3H, 3 CH_{arom}); 7.52 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$); 7.7 (m, 2H, CH_{arom}); 8.33 (t, 1H, NHCH_2 , $J= 5.4\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 15.5 (CH_3); 21-35.75 (12 CH_2); 48.96 (CH_2NH); 55.22 ($\text{CH}_{\text{sérine}}$); 65.23 (CH_2OH); 67.96 (CH_2N); 121.22 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 123.05-125.45-127.17-129.34-131.93 (5 CH_{arom}); 135,35 ($\text{C}_{\text{q arom}}$); 145.46 ($\text{C}_{\text{triazole}}$); 155.68 (CO); 170.90 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{25}H_{47}N_5O_4$, m/z : 486.3439

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-galactose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] :III.16**



Formule chimique: $C_{29}H_{39}N_5O_9$
Masse molaire: 601 g/mol
Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.33$ (Acétate d'éthyle / Hexane : 2/1)

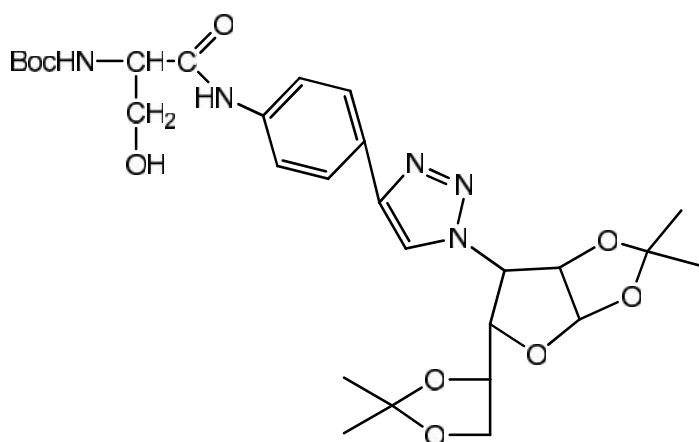
Rendement = 35%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.23 (s, 9H, $3CH_3(Boc)$); 1.339-1.433 (4s, 12H, $4CH_3$); 3.64 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=4.9Hz$, $J_2= 5.3Hz$); 4.29 (m, 5H, $CH_{sérine} + 4CH$ (gal)); 4.66 (m, 2H, CH_2N); 4.97 (t, 1H, OH, $J=5.8Hz$); 5.42 (m, 1H, O-CH-O (gal)); 6.78 (d, 1H, NHBoc, $J=7.5Hz$); 7.73 (AB, 4H, $4CH_{arom}$, $J=7.8Hz$); 8.47 (s, 1H, $C_{triazole}$); 10.05 (s, 1H, NHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 24.75-26.41 (4 CH_3); 29.47 ($3CH_3$); 50.68 (CH_2N); 57.83 ($CH_{sérine}$); 62.29 (CH_2O); 67.83-71.01 ($4CH$ (gal)); 78.73 (C-O); 95.99 (O-CH-O); 108.58 (O-C-O); 109.30 (O-C-O); 120.01 ($2CH_{arom}$); 121.85 ($CH_{triazole}$); 125.92 ($2CH_{arom}$); 126.28 (C_{arom}); 139.04 (C_{arom}); 146.30 ($C4_{triazole}$); 155.70 (CO); 169.96 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{29}H_{39}N_5O_9$, m/z : 602.2235

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-glucose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] :III.17**



Formule chimique: $C_{29}H_{41}N_5O_9$
 Masse molaire: 603 g/mol
 Aspect physique: huile

$R_f = 0.5$ (Acétate d'éthyle / Hexane: 2/1)

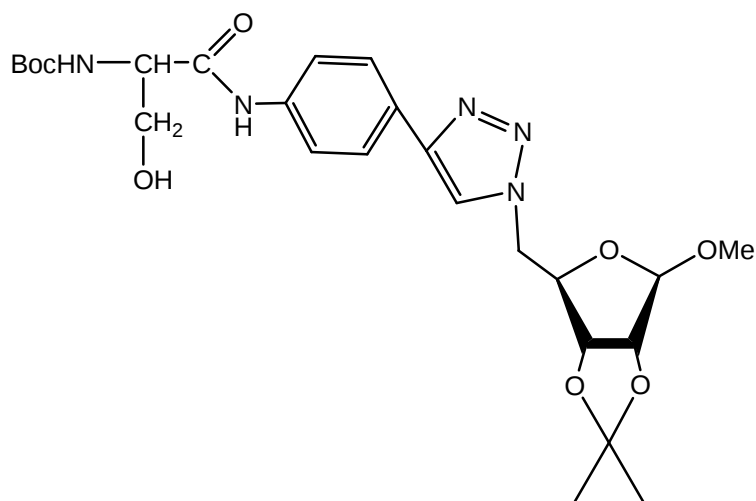
Rendement = 33%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 1.27 (m, 21H, $3CH_3 + 4CH_3$); 3.61 (m, 1H, NCH (glu)); 3.99 (m, 1H, O-CH (glu)); 4.22 (t, 1H, OH, $J=5.3Hz$); 4.25 (AB, 2H, OCH_2 (glu), $J=5.4Hz$); 4.69 (q, 1H, OCH (glu), $J=5.1Hz$); 4.89 (t, 1H, O-CH (glu), $J=3.9Hz$); 4.96 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=5.3Hz$, $J_2=5.5$); 5.21 (m, 1H, $CH_{sérine}$); 5.95 (d, 1H, O-CH-O (glu), $J=3.6Hz$); 6.78 (d, 1H, NHBoc, $J=7.8Hz$); 7.81 (AB, 4H, $4CH_{arom}$, $J=4.8Hz$); 8.59 (s, 1H, $CH_{triazole}$); 10.06 (s, 1H, NHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 25.37-26.84 ($4CH_3$); 28.64 ($3CH_3$); 57.86 (CH (glu)); 62.28 (CH_2OH); 62.62 ($CH_{sérine}$); 65.72 (CH_2O (glu)); 75.71-79.55 ($3CH$ (glu)); 78.74 (C-O); 104.65 (CH (glu)); 109.43 (O-C-O); 113.08 (O-C-O); 120.35 ($2CH_{arom}$); 121.86 ($CH_{triazole}$); 126.15 ($2CH_{arom}$); 126.31 (C_{arom}); 139.12 (C_{arom}); 146.28 ($C4_{triazole}$); 155.71 (CO); 169.97 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{29}H_{41}N_5O_9$, m/z : 604.1823

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-ribose-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] :III.18**



Formule chimique: $C_{25}H_{35}N_5O_8$
Masse molaire: 533 g/mol
Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.21$ (Acétate d'éthyle / Hexane :2/1)

Rendement = 50%

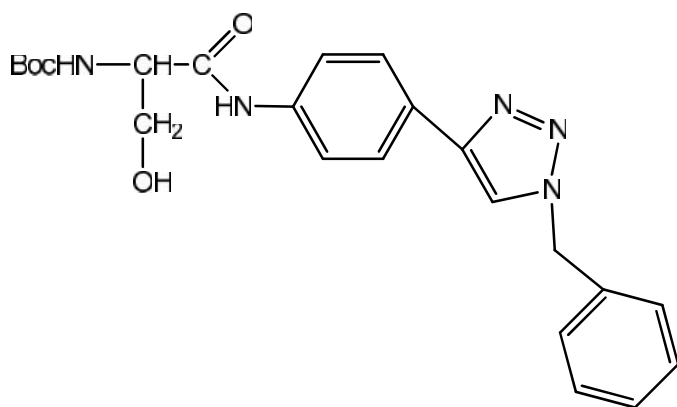
$P_f = 164^\circ\text{C}$

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO): 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{rib})$); 1.38-1.39 (2s, 12H, $\text{CH}_3(\text{rib}) + 3\text{CH}_3(\text{boc})$); 3.28 (s, 3H, OCH_3); 3.65 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=4.7\text{Hz}$, $J_2=4.9\text{Hz}$); 4.15 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{serine}}$, $J=7.2\text{Hz}$); 4.52 (m, 5H, $2\text{CH}(\text{rib}) + \text{CH}_2\text{NH} + \text{OH}$); 4.69 (d, 1H, $\text{CH}(\text{rib})$, $J=6.0\text{Hz}$); 4.83 (d, 1H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$, $J=5.7\text{Hz}$); 6.79 (d, 1H, NHBoc , $J=8.1\text{Hz}$); 7.74 (AB, 4H, 4CH_{arom} , $J=8.7\text{Hz}$); 8.60 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$); 10.06 (s, 1H, NHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 25.55 (OCH_3); 26.65 (2CH_3); 28.64 (3CH_3); 53.04 (CH_2N); 55.22 ($\text{CH}_{\text{serine}}$); 62.26 (CH_2O); 78.73 (C-O); 81.67-109.55 ($4\text{CH}-\text{O}$); 112.24 (O-C-O); 119.99 (2CH_{arom}); 121.52 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 126.01 (2CH_{arom}); 126.13 (C_{arom}); 139.15 (C_{arom}); 146.76 ($\text{C}_{\text{triazole}}$); 154.52 (CO); 169.98 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{25}H_{33}N_5O_8$, m/z : 534.2558

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-benzyle-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] :III.19**



Formule chimique: $C_{23}H_{27}N_5O_4$
 Masse molaire: 437 g/mol
 Aspect physique: solide blanc

$R_f = 0.51$ (Acétate d'éthyle / Hexane: 2/1)

Rendement = 35%

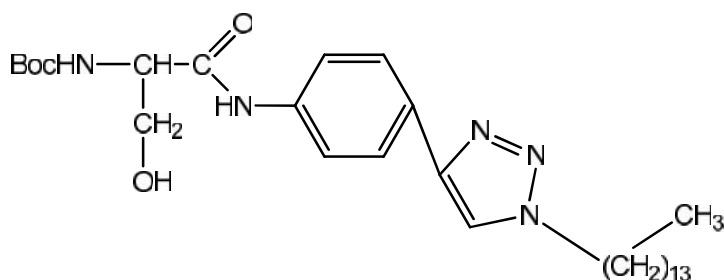
$P_f = 131^\circ\text{C}$

RMN ^1H δ (ppm) (DMSO): 1.39 (s, 9H, 3CH₃); 3.63 (dd, 2H, CH₂OH, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=5.3\text{Hz}$); 4.15 (m, 1H, CH_{serine}); 4.96 (t, 1H, OH, $J=5.7\text{Hz}$); 5.63 (s, 2H, CH₂Ph); 6.78 (d, 1H, NHBoc, $J=7.8\text{Hz}$); 7.37 (m, 5H, 5CH_{arom}); 7.72 (AB, 4H, 4CH_{arom}, $J=6.3\text{Hz}$); 8.65 (s, 1H, CH_{triazole}); 10.04 (s, 1H, NHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 28.64 (3CH₃); 53.47 (CH₂N); 119.95 (CH_{triazole}); 126.03-129.26 (CH_{arom}).

Spectrométrie de masse: $C_{23}H_{27}N_5O_4$, m/z : 438.2136

- **N-Boc-L-Sérine-N-[(1-tétradécane-1H-1,2,3-triazole)phénylamide] :III.20**



Formule chimique: $C_{30}H_{49}N_5O_4$
 Masse molaire: 543 g/mol
 Aspect physique: huile

R_f = 0.48 (Acétate d'éthyle / Hexane : 2/1)

Rendement = 35%

RMN 1H δ (ppm) (DMSO): 0.84 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J=6.3Hz$); 1.22 (s, 22H, 11 CH_2); 1.39 (s, 9H, 3 CH_3 (boc)); 1.86 (m, 2H, CH_2CH_2N (C2)); 3.63 (dd, 2H, CH_2OH , $J_1=4.7Hz$, $J_2=5Hz$); 4.16 (m, 1H, $CH_{sérine}$, $J=7.2Hz$); 4.36 (t, 2H, CH_2N (C1), $J=6.9Hz$); 4.96 (t, 1H, OH, $J=5.4Hz$); 6.79 (d, 1H, NHBoc, $J=7.8Hz$); 7.73 (AB, 4H, CH_{arom} , $J=8.7Hz$); 8.49 (s, 1H, $CH_{triazole}$); 10.04 (s, 1H, NHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (DMSO): 14.01 (CH_3); 22.5-31.71 (12 CH_2); 28.63 (3 CH_3); 49.94 (CH_2O); 57.87 ($CH_{sérine}$); 62.30 (CH_2N); 78.73 (C-O); 119.95 (2 CH_{arom}); 121.07 ($CH_{triazole}$); 125.94 (2 CH_{arom}); 126.37 (C_{arom}); 139.03 (C_{arom}); 146.58 ($C_{triazole}$); 155.70 (CO); 169.93 (CO).

Spectrométrie de masse: $C_{30}H_{49}N_5O_4$, m/z : 544.1465

Conclusion générale

Ce travail avait pour but la synthèse de peptidomimétiques triazoliques à base de la sérine et des sucres pour améliorer la stabilité et la biodisponibilité de composés à base de peptides vis-à-vis de certaines enzymes. Ce souci de recherche de nouvelles molécules est donc justifié par l'utilisation limitée de peptides comme médicaments du fait de leur faible biodisponibilité et leur dégradation enzymatique. Pour améliorer le potentiel d'activité biologique de cette classe de composés, nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelles molécules dans l'espoir de les mimer biologiquement. En effet, le remplacement de peptides par des peptidomimétiques est actuellement l'une des méthodes la plus en vogue pour la conception et le développement de médicaments à base de peptides.

Pour atteindre cet objectif nous avons mis en œuvre la réaction de cycloaddition catalysée par le Cuivre entre différents azotures et alcynes (CuAAC) qui nous a permis d'introduire le noyau 1,2,3-triazole pour mimer la liaison amide.

D'abord, nous avons préparé différents dipôles azides par substitution nucléophile de sucres tosylés (D-galactose, D-ribose, D-glucose) et convenablement protégés. D'autres azotures ont été obtenus à partir de dérivés bromés commerciaux et selon le même principe de substitution nucléophile. Les divers dipolarophiles ont été élaborés en faisant réagir la L-sérine N-protégée par les groupements benzoyle et le Boc sur le propargylamine et le 4-éthynylaniline. Tous les dipôles et les dipolarophiles ont subi une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice puis ont été caractérisés par les méthodes spectrales usuelles sans aucune ambiguïté.

La synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été réalisée avec des rendements intéressants en produits purs. La stratégie de synthèse, citée plus bas, et qui a permis leur obtention a été basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, entre les différents dipôles et dipolarophiles préparés par nos soins, en présence du cuivre (I) comme catalyseur dans un mélange eau/éthanol à température ambiante, pendant 24 heures en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium. La figure ci-dessous résume la stratégie adoptée et les produits obtenus.

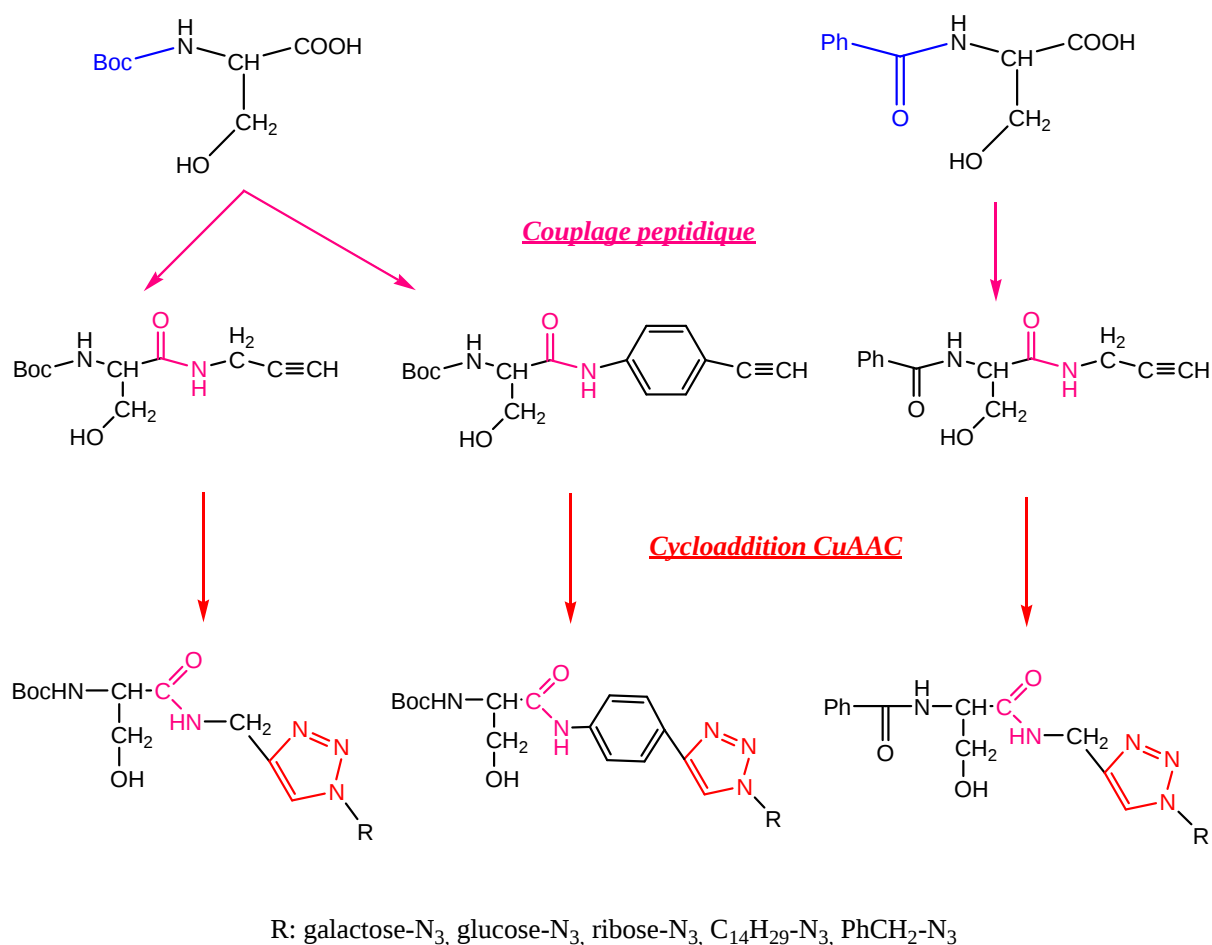


Figure 1. Synthèse de peptidomimétiques à base de la L-sérine et des sucres.

Les structures de ces mimétiques ont été confirmées par un ensemble de méthodes spectroscopiques telles que la RMN ¹H la RMN ¹³C et la spectrométrie de masse.

Comme perspectives pour ce travail, nous proposons une étude de la stabilité et la résistance des molécules synthétisées puis l'étude de leurs cytotoxicité et activité biologique. La modification de la chaîne latérale de la sérine et son introduction dans des structures similaires peut aussi être envisagée pour étendre cette gamme de produits.



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.