

République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique**



Université Saad Dahlab Blida 1



**Faculté des Sciences
Département de chimie**

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master
en :

Chimie des produits naturels

Thème :

**Protection de la partie C-terminale d'acides aminés
par des amines primaires moyennant la méthode des
carbodiimides**

Présenté Par :

MEKHANEG

Mohammed Amin

&

BOUFENARA Rania

Soutenu le 03/07/2024 à Blida, devant le jury composé de :

S. SABOUR	MCB	Université de Blida 1	Président
N. YAHI	MCB	Université de Blida 1	Examinatrice
M. TALEB	MAA	Université de Blida 1	Promotrice

Blida, 2024

Résumé :

Notre recherche porte principalement sur la protection de la partie C-terminale des acides aminés par des amines primaires moyennant la méthode des carbodiimides, La partie N-terminale des acides aminés commerciaux utilisés était protégée par le groupement Boc. La protection de la partie C-terminale est effectuée par deux amines primaires en utilisant le DCCI comme agent de couplage.

Les acides aminés employés comme des réactifs principaux sont {Boc-Ala-OH}, {Boc-Leu-OH}. La synthèse consiste d'abord à activer la partie C-terminale de chacun de ces AA par le DCCI dans un solvant « THF » à température 0°C, on obtient un intermédiaire qui réagit à son tour avec les amines primaires qui sont {isopropylamine} ou {méthylamine} par une réaction de condensation, qui forme une liaison peptidique. La purification des produits préparés est réalisée par cristallisation.

La suite de cette synthèse est finie par un contrôle de la pureté des produits obtenus par la mesure du point de fusion et l'analyse par CCM. L'analyse FTIR a permis de confirmer la structure de nos produits.

On obtient donc un acide aminé prêt pour une suite de synthèse peptidique.

Abstract:

Our research mainly emphasizes on the protection of the C-terminal part of amino acids by primary amines using the carbodiimide method. The N-terminal part of the commercial amino acids used was protected by the Boc group. The protection of the C-terminal part is carried out by two primary amines using DCCI as a coupling agent.

The amino acids employed as main reagents are {Boc-Ala-OH} and {Boc-Leu-OH}. The synthesis initially involves activating the C-terminal part of each of these amino acids with DCCI in a "THF" solvent at 0°C, resulting in an intermediate that in turn reacts with the primary amines {isopropylamine} or {methylamine} through a condensation reaction forming a peptide bond. The purification of the prepared products is carried out by crystallization.

The subsequent synthesis is completed by checking the purity of the obtained products by measuring the melting point and TLC analysis. The FTIR analysis confirmed the structure of our products.

Thus, we obtain an amino acid ready for further peptide synthesis.

ملخص :

يهدف عملنا أساساً على حماية الجزء (C-terminale) من الأحماض الأمينية باستخدام الأمينات الأولية من خلال طريقة الكربودييميدات. الجزء (N-terminale) من الأحماض الأمينية التجارية المستخدمة تم حمايته بمجموعة Boc ، ويتم تنفيذ حماية الجزء الأخير بواسطة اثنين من الأمينات الأولية باستخدام DCCI كعامل الاقتران.

الأحماض الأمينية المستخدمة كمواقد مفاعلة رئيسية هي {Boc-Ala-OH} و {Boc-Leu-OH}. تتضمن العملية في البداية تفعيل الجزء الأخير لكل من هذه الأحماض الأمينية باستخدام DCCI في مذيب "THF" عند درجة حرارة 0 درجة مئوية، مما يؤدي إلى الحصول على مرحلة وسيطة تتفاعل بدورها مع الأمينات الأولية التي هي {isopropylamine} أو {méthylamine} من خلال تفاعل تكثيفي يشكل رابطة ببتيدية. يتم تنقية المنتجات المحضرة عن طريق التبلور.

تنتهي العملية التالية للتوليف بفحص نقاء المنتجات المحصلة من خلال قياس نقطة الانصهار و تحليل TLC. يسمح تحليل FTIR بتأكيد بنية منتجاتنا.

وبالتالي، نحصل على حمض أميني جاهز لعملية توليف ببتيدية أخرى.

REMERCIEMENTS

Après avoir rendu ce modeste travail grâce à dieu le tout puissant et le miséricordieux, nous tenons à remercier Madame M. TALEB, notre promotrice pour tout le soutien et l'orientation qu'elle nous a donné lors de la réalisation de notre mémoire.

Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux membres des jury, Monsieur S. SABOUR le président et Madame N. YAHY l'examinatrice d'avoir accepté de juger et examiner notre travail.

Nous voudrions remercier les ingénieurs de labo 5 et en particulier l'ingénieure Meriem de labo 22 pour l'aide qu'ils nous ont apporté. Sans oublier nos camarades pour tout ce qu'on a vécu ensemble ces dernières années.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma famille qui m'a doté d'une éducation digne

À ma chère mère et mon cher père, ma source de vie et d'amour et mon précieux offre du dieu dans ma vie qu'ils n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

À mes meilleures adorables grandes sœurs {Nassima et Imen} et mes grands frères {Djamel Eddine et Mohamed Lamine} mon soutien dans ma vie. À ma belle-sœur {Sabrina} et mes beaux-frères {Sofiane et Oussama}. À la joie de notre famille mes précieux neveux et nièces.

À ma seule chère tante {Karima} et ses enfants.

À ma chère grand-mère que dieu la protège et la préserve. À tous les membres de ma famille

À ma meilleur amie et mon âme sœur Lilia, à ma copine Meriem et mon binôme de travail

Amin

Rania...

Dédicace

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, je dédie ce travail

À ma chère mère pour son amour ses encouragements et ses sacrifices. À mon cher père pour son soutien et la confiance qu'il m'a accordé

À mon bonheur et ma joie, mes chères meilleures adorables petites sœurs {Kawther et Ferdaws et Imen}.

À mes chères grands-mères et mes chers grands-pères que dieu les protège et les préserve. À tous les membres de ma famille

À mes amis {Yacine et Abdelkader et Bencherki} que j'étais heureux de rencontrer et mon binôme de travail Rania

Amin...

Sommaire

Résumé

Remerciements

Dédicace

Sommaire

Listes des figures

Listes des tableaux

Listes des abréviations

Introduction	1
Chapitre I : Partie théorique.....	
I .1 Les acides aminés	4
I .1.1 Introduction	4
I .1.2 Définition	4
I .1.3 Stéréochimie	5
I .1.4 La classification des acides aminés	5
I .1.5 Protection et déprotection des acides aminés.....	17
I .1.5.1 Les groupes protecteurs de la fonction acide	18
I .1.5.2 Les groupes protecteurs de la fonction amine.....	19
I .2 Couplage des acides aminés	23
I .2.1 Les méthodes de couplage	25
I .2.2 Les agents de couplage	25
I .3 Liaison peptidique	33
I .3.1 Définition	33
I .3.2 Propriétés de la liaison peptidique	33
I .4 Peptide	34
I .4.1 Définition	34
I .4.2 Nomenclature	35
I .5 Protéine	35
I .5.1 Définition	35
I .5.2 La structure des protéines	36

I .6 Les différents activités des acides aminés	40
I .6.1 Peptides antimicrobiens	40
I .6.2 Peptides antioxydants	41
I .6.3 Peptides anticancéreux	41
I .6.4 Peptides opioïdes	42
I .6.5 Peptides antihypertenseurs	43
Chapitre II : Partie experimental	
II .1 Matériels et Produit.....	45
II .1.1 Matériels utilisés.....	45
II .1.3 Groupement Protecteur BOC.....	46
II .1.4 Les acides aminés N-protégés utilisés.....	47
II .1.5 Méthode et agent de couplage.....	47
II .2 Réactions de synthèse des acides aminés.....	48
II .2.1 Synthèse de Boc-Ala-NHiPr.....	48
II .2.2 Synthèse de Boc-Leu-NHiPr.....	49
II .2.3 Synthèse de Boc-Ala-NHMe.....	50
II .2.4 Synthèse de Boc-Leu-NHMe.....	51
II .3 Méthodes utilisées et techniques d'identification.....	52
II .3.1 La chromatographie sur couche mince (CCM).....	52
II .3.2 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	53
II .3.3 Mesure du point de fusion	54
Chapitre III : Résultats et discussions	
III.1 Réaction de synthèse du BOC-Ala-NHiPr.....	57
III.1.1 Caractérisation du Boc-Ala-OH par FTIR.....	58
III.1.2 Caractérisation du Boc-Ala-NHiPr par FTIR.....	59
III.2 Réaction de synthèse du BOC-Ala-NHMe.....	61
III.2.1 Caractérisation du Boc-Ala-NHMe par FTIR.....	62
III.3 Réaction de synthèse du BOC-Leu-NHiPr.....	64
III.3.1 Caractérisation du Boc-Leu-OH par FTIR.....	66
III.3.2 Caractérisation du Boc-Leu-NHiPr par FTIR.....	66
III.4 Réaction de synthèse du BOC-Leu-NHMe.....	68

III.4.1 Caractérisation du Boc-Leu-NHMe par FTIR.....	69
Conclusion.....	73
Référence bibliographique	

Listes des figures

Figure I .1 : La structure d'un acide aminé	4
Figure I .2 : Stéréochimie d'un acide aminé	5
Figure I .3 : Structure chimique de la leucine.....	6
Figure I .4 : Structure chimique de l'isoleucine	6
Figure I .5 : Structure chimique de la méthionine	7
Figure I .6 : Structure chimique de la thréonine	7
Figure I .7 : Structure chimique de la lysine.....	7
Figure I .8 : Structure chimique de la valine.....	8
Figure I .9 : Structure chimique du tryptophane	8
Figure I .10 : Structure chimique de la phénylalanine	8
Figure I .11 : Structure chimique de l'histidine.....	9
Figure I .12 : Structure chimique de la glycine.....	9
Figure I .13 : Structure chimique de l'alanine	10
Figure I .14 : Structure chimique de la cystéine	10
Figure I .15 : Structure chimique de la serine.....	10
Figure I .16: Structure chimique de l'acide glutamique	11
Figure I .17: Structure chimique de l'acide aspartique.....	11
Figure I .18 : Structure chimique de l'arginine	11
Figure I .19 : Structure chimique de la tyrosine.....	12
Figure I .20 : Structure chimique de la proline	12
Figure I .21 : Structure chimique de l'asparagine	13
Figure I .22 : Structure chimique de la glutamine	13
Figure I .23 : Protection d'un AA par ester tert-butylique.....	18
Figure I .24 : Protection d'un AA par ester méthylique.....	18
Figure I .25 : La structure de la Bzl.....	18
Figure I .26 : Protection d'un AA par benzoyle.....	18
Figure I .27 : Structure de méthoxycarbonyle	19
Figure I .28 : Protection d'un AA par méthoxycarbonyle	19
Figure I .29 : Structure chimique de t-butoxycarbonyle	19
Figure I .30 : Protection d'un AA par t-butoxycarbonyle.....	20
Figure I .31 : Structure chimique du benzyloxycarbonyle	20
Figure I .32 : Protection d'un AA par benzyloxycarbonyle.....	21
Figure I .33 : Structure chimique de 9-fluorenylméthylchloroformiate	21
Figure I .34 : Protection d'un AA par le 9-fluorenylméthylchloroformiate	21
Figure I .35 : Protection d'un AA par le phtalimido	22
Figure I .36 : Structure chimique de phtalimido	22
Figure I .37 : Schéma générale de la réaction de couplage de deux acides aminés.....	23
Figure I .38 : Structure chimique du DCC.....	25
Figure I .39 : Structure chimique de EDCL.....	26
Figure I .40 : Structure chimique de CIC	26
Figure I .41 : Structure chimique de DIC	26
Figure I .42 : Réaction d'acide aminé avec DCC	27
Figure I .43 : Réaction d'acide aminé avec DCC en présence d'HOBt comme nucléophile auxiliaire	

.....	28
Figure I .44 : Structure de EEDQ	28
Figure I .45 : Couplage par EEDQ	29
Figure I .46 : Structure chimique de BOP	29
Figure I .47 : Structure chimique de PyAOP	30
Figure I .48 : Structure chimique de PyBOP	30
Figure I .49 : Structure chimique de PyBrOP	30
Figure I .50 : Structure chimique de HBTU	31
Figure I .51 : Structure chimique de TBHU	31
Figure I .52 : Structure chimique de HATU	31
Figure I .53 : Structure chimique de TATU	32
Figure I .54 : Structure chimique du TCEP	32
Figure I .55 : Formation d'une liaison peptidique	33
Figure I .56 : Propriétés de la liaison peptidique	34
Figure I .57 : Nomenclature des peptides	35
Figure I .58 : Structure secondaire des protéines hélice α	37
Figure I .59 : Structure secondaire des protéines en feuillet β	38
Figure I .60 : Structure secondaire des protéines coudes	39
Figure I .61 : Structure tertiaire des protéines	39
Figure I .62 : Structure quaternaire des protéines	40
Figure I .63 : Structure de cis-cyclo (L-Phe, L-Pro) et cis-cyclo (L-prolyl, L-valine)	41
Figure I .64 : Structure de dipeptide (CA-Pro-His-NH ₂)	41
Figure I .65 : Structure de la lunasine	42
Figure I .66 : Structure du casomorphine	42
Figure II .1 : Schéma général des synthèses	45
Figure II .2 : Structure chimique de Boc-Ala-OH	47
Figure II .3 : Structure chimique de Boc-Leu-OH	47
Figure II .4 : Formule du Boc-Ala-NHiPr	48
Figure II .5 : Formule du Boc-Leu-NHiPr	49
Figure II .6 : Formule du Boc-Ala-NHMe	50
Figure II .7 : Formule du Boc-Leu-NHMe	51
Figure II .8 : Principe de chromatographie sur couche mince	53
Figure II .9 : Détermination du rapport frontale	53
Figure II .10 : Appareil de spectroscopie FTIR	54
Figure II .11 : Appareil a point de fusion	54
Figure III.1 : schéma général des synthèses	56
Figure III.2 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Ala-NHiPr	57
Figure III.3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Ala-NHiPr	58
Figure III.4 : Spectre FTIR du Boc-Ala-OH	59
Figure III.5 : Spectre FTIR du Boc-Ala-NHiPr	60
Figure III.6 : Spectre FTIR superposé de Boc-Ala-NHiPr et Boc-Ala-OH	60
Figure III.7 : Réaction général de la synthèse de Boc-Ala-NHMe	61
Figure III.8 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Ala-NHMe	62
Figure III.9 : Spectre FTIR du Boc-Ala-NHMe	63
Figure III.10 : Spectre FTIR superposé de Boc-Ala-NHMe et Boc-Ala-OH	63

Figure III.11 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Leu-NHiPr.....	64
Figure III.12 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Leu-NHiPr	65
Figure III.13 : Spectre FTIR du Boc-Leu-OH.....	66
Figure III.14 : Spectre FTIR du Boc-Leu-NHiPr.....	67
Figure III.15 : Spectre FTIR superposé de Boc-Leu-NHiPr et Boc-Leu-OH.....	68
Figure III.16 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Leu-NHMe	68
Figure III.17 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Leu-NHMe.....	69
Figure III.18 : Spectre FTIR du Boc-Leu-NHMe.....	70
Figure III.19 : Spectre FTIR superposé de Boc-Leu-NHMe et Boc-Leu-OH.....	70

Liste des tableaux

Tableau I .1 : Classification selon la polarité et la chaîne latérale R des acides aminés.....	14
Tableau I .2 : Classification des acides aminés selon la polarité.....	16
Tableau I .3 : Les dipeptides formés à partir des acides aminés Gly, Ala, Leu.....	24
Tableau I .4 : Les nucléophiles auxiliaires les plus utilisées dans le couplage avec les carbodiimide	27
Tableau II .1 : Les réactifs et les solvants utilisés.....	46
Tableau III:1. Résultats de l'identification du Boc-Ala-OH et ses dérivés	64
Tableau III:2. Résultats de l'identification du Boc-Leu-OH et ses dérivés	71

Liste des abréviations

AA : Acide aminé.

AcOEt : Acétate d'éthyle

Ala : Alanine

Boc : Tert-butoxycarbonyle.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CyHx : Cyclo hexane

Da : Dalton

DCC/DCCI : N, N'-dicyclohexylcarbodiimide.

DCU : Dicyclohexyl urée.

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine.

FTIR : Spectroscopie infrarouge.

GP : Groupement protecteur.

Hx : Hexane

Leu : Leucine

M : Masse molaire

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

PAM : Peptide antimicrobien.

R : Rendement.

Rf : Rapport frontal.

Tf : Température de fusion.

THF : Tétrahydrofurane.

Introduction générale

Les acides aminés représentent les éléments de base constituant des protéines, il existe plus de 300 acides aminés qui ont été inventoriés et synthétisés par les animaux, les micro-organismes et les végétaux. L'enchaînement des acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques forme les peptides et les protéines. La liaison peptidique est de type amide, elle résulte de la condensation du groupe carboxylique d'un acide aminé 1 avec le groupement aminé d'un acide aminé 2. [2]

Les peptides jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, et ils peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leurs fonctions spécifiques.

- Les peptides hormonaux agissent comme messagers chimiques dans le corps, régulant divers processus physiologiques
- Les peptides de structure contribuent à la formation de structures biologiques spécifiques.
- Les peptides antibiotiques qui ont des propriétés antimicrobiennes. Ils sont produits par divers organismes, y compris des bactéries.

Beaucoup d'antibiotiques utilisés en thérapeutique sont des peptides synthétisés en laboratoire.

Lors de la formation des dipeptides, des réactions secondaires peuvent se produire, lorsque les deux acides aminés réagissent entre eux. On obtient en plus du dipeptide désiré d'autres dipeptides résultant du couplage aléatoire des deux AA. Pour remédier à ceci, il faut exercer un contrôle durant le couplage de deux AA.

La stratégie de synthèse consiste à utiliser des groupes protecteurs et des agents de couplage pour minimiser la possibilité de formation de plusieurs dipeptides indésirables. Ces stratégies visent à améliorer la sélectivité de la réaction et à favoriser spécifiquement la formation de dipeptides souhaitables.

Les groupements protecteurs temporaires sont utilisés pour bloquer sélectivement certaines fonctionnalités des acides aminés pendant la synthèse des peptides.

Les agents de couplage sont utilisés pour faciliter la réaction entre les groupes protégés des acides aminés et promouvoir la formation de la liaison peptidique.

Cette recherche vise à protéger la partie C-terminale des acides aminés N-protégés par le groupement protecteur Boc.

La C- protection est effectuée par des amines primaires en utilisant la méthode des carbodiimides moyennant le DCCI comme agent de couplage.

Notre choix dans cette étude s'est porté sur deux acides aminés chiraux : L'alanine et la leucine et deux amines primaires : l'isopropylamine et la méthylamine qui vont mimer la partie N-terminale d'un acide aminé.

Ce travail inclut trois chapitres : le premier chapitre porte sur la partie théorique qui traite les généralités sur les acides aminés, leur classification, les groupes protecteurs fonctionnels, les méthodes de couplage ainsi que des généralités sur les peptides et les protéines, la partie expérimentale et les méthodes appliquées ainsi que les techniques de caractérisations qui sont détaillées dans le deuxième chapitre, le dernier chapitre est axé sur la discussion des résultats obtenus.

Nous finalisons ce mémoire avec une conclusion et perspectives.

Chapitre I

Partie théorique

Partie théorique

I .1 Les acides aminés

I .1.1 Introduction

Les acides aminés sont des molécules qui rentrent dans la composition des peptides et des protéines. Ils remplissent deux fonctions importantes : l'une consiste à permettre le renforcement et la régénération des protéines corporelles, et l'autre à fournir des métabolites qui jouent un rôle physiologique important dans le maintien du bon fonctionnement de l'organisme. [25]

Les acides aminés ne sont pas stockés dans le corps, ils sont en quantité nécessaire au maintien des fonctions vitales. Il existe 20 acides aminés dans la nature. On distingue parmi eux 9 acides aminés essentiels qui ne peuvent pas être produits par l'organisme et doivent être obtenus à partir de l'alimentation. Les autres sont dits non essentiels, que le corps peut synthétiser lui-même. [6] L'enchaînement de deux acides aminés forme un dipeptide. Il résulte de la réaction entre le groupement carboxyle (COOH) d'un acide aminé et le groupement amino (NH₂) d'un autre acide aminé, il se forme ainsi une liaison peptidique qui est une étape cruciale dans la synthèse des protéines et des peptides.

I .1.2 Définition

Les acides aminés sont des molécules bifonctionnelles qui contiennent un groupe aminé caractéristique (-NH₂) et la fonction acide carboxylique (-COOH) qui s'ionise aux changements de pH [17]. Les acides aminés ou acides alpha-aminés sont des molécules organiques formées par la présence d'un carbone central (C α) ou (carbone tétraédrique) attaché à un groupe carboxyle, un groupe amino, un hydrogène et une chaîne latérale "R".

Le carbone central est asymétrique sauf dans le cas de la glycine car la chaîne latérale R est un hydrogène.

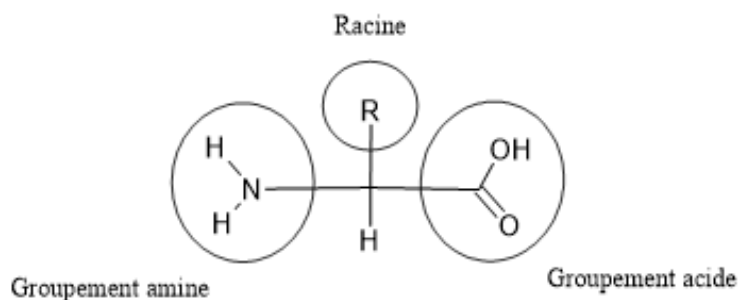


Figure I.1 : La structure d'un acide aminé

Partie théorique

I .1.3 Stéréochimie

À l'exception de la glycine, tous les acides α -aminés possèdent au moins un carbone asymétrique, ce qui en fait des molécules chirales. Ils existent sous deux formes isomères possibles : isomère L et isomère D (**Figure I .2**).

La configuration L et D est la configuration absolue du dernier C* de la projection Fischer du composé, elle n'est pas liée au signe de pouvoir rotatoire mais à la position de groupement fonctionnel, dans les acides aminés on tient compte la position de groupement amine.

- La série L présente le groupe NH_2 à gauche de la chaîne carbonée
- La série D présente le groupe NH_2 à droite de la chaîne carbonée

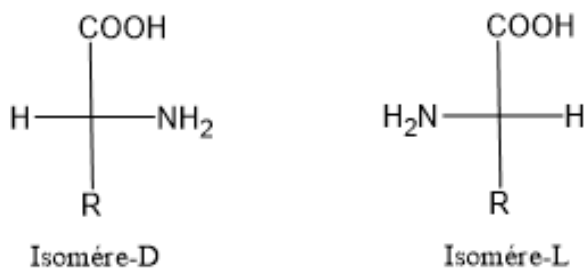


Figure I .2 : Stéréochimie d'un acide aminé

Selon la nomenclature de Fisher, tous les acides α -aminés naturels présents dans les organismes vivants ont une configuration L obligatoire. Dans la nomenclature Crumb, ces acides α -aminés ont généralement la configuration S, à l'exception de la cystéine qui a la configuration R.

I .1.4 La classification des acides aminés [6] [26] [27]

I .1.4.1 Selon l'essentialité

- ⊗ **Acides aminés essentiels** : ne sont pas synthétisés par l'organisme, ils sont de source alimentaire. On compte 9 chez l'être humain : Leucine, isoleucine, méthionine, thréonine, lysine, valine, tryptophane, phénylalanine, histidine.

Partie théorique

- **Leucine (Leu)**

La leucine est un acide aminé non polaire constitutif des protéines. Ses molécules sont chirales et ne peuvent pas être synthétisées par le corps humain. La leucine est importante dans la construction et le maintien du tissu musculaire. Favorise la synthèse des protéines musculaires et hépatiques, ralentit la dégradation des protéines musculaires et favorise les processus de régénération.

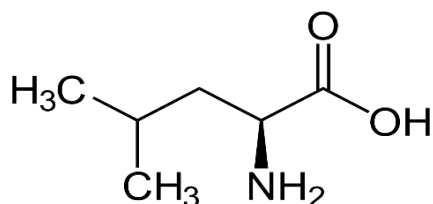


Figure I .3 : Structure chimique de la leucine

- **Isoleucine (Ile)**

L'isoleucine est un acide aminé essentiel qui aide à produire l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène vers les globules rouges. L'isoleucine est l'un des deux acides aminés formant des protéines qui contiennent un deuxième atome de carbone chiral en plus d'un groupe aminé porteur de C α .

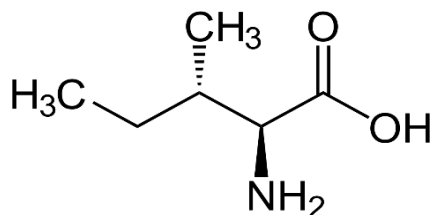


Figure I .4 : Structure chimique de l'isoleucine

- **Méthionine (Met)**

La méthionine est un acide aminé soufré naturel. C'est l'un des 20 acides alpha-aminés utilisés dans la synthèse de toutes les protéines. La méthionine est un précurseur de la cystéine, de la taurine et du glutathion, un antioxydant polyvalent. C'est un acide aminé particulier dans le sens où il est d'abord incorporé dans les chaînes protéiques par le ribosome.

Partie théorique

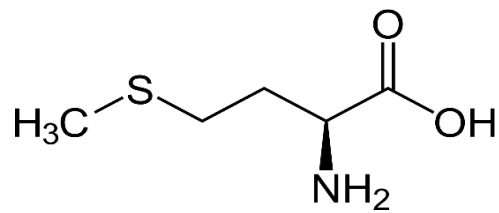


Figure I .5 : Structure chimique de la méthionine

- **Thréonine (Thr)**

La thréonine est un acide aminé essentiel impliqué dans le métabolisme des lipides, la synthèse des protéines, la prolifération et la différenciation des cellules souches embryonnaires, ainsi que dans la santé et la fonction intestinales. Le besoin et le métabolisme de la thréonine sont étroitement liés à la santé et aux maladies animales.

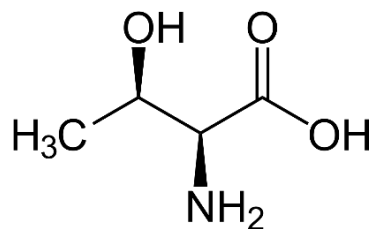


Figure I .6 : Structure chimique de la thréonine

- **Lysine (Lys)**

La lysine est un acide aminé essentiel, elle s'agit d'un composant crucial des protéines qui aide à produire des enzymes et des anticorps ainsi aider le corps à absorber le calcium, zinc et le fer et promouvoir la synthèse du collagène.

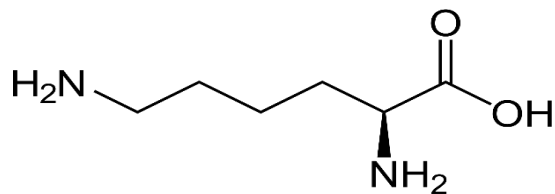


Figure I .7 : Structure chimique de la lysine

Partie théorique

- **Valine (Val)**

La valine est un acide aminé à chaîne R hydrophobe essentiel pour l'homme. Elle fait partie du tissu musculaire. Elle est utilisée pour générer de l'énergie pendant l'entraînement en force, assure un bilan azoté positif, participe au métabolisme musculaire et à la réparation des tissus.

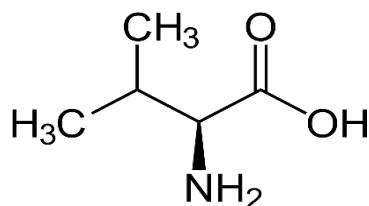


Figure I .8 : Structure chimique de la valine

- **Tryptophane (Try)**

Le tryptophane est un acide α -aminé protéinogène qui peut être des métabolites précurseurs des différents composés biochimiques. C'est un précurseur du NAD, de la sérotonine, de la mélatonine et de l'auxine. C'est l'un des acides aminés aromatiques avec la phénylalanine, la tyrosine et l'histidine.

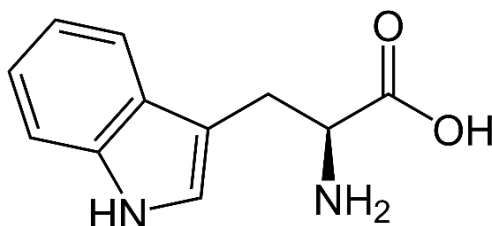


Figure I .9 : Structure chimique du tryptophane

- **Phénylalanine (Phe)**

La phénylalanine est un acide α -aminé aromatique chiral et non polaire avec une chaîne latérale hydrophobe qui existe sous la forme L.

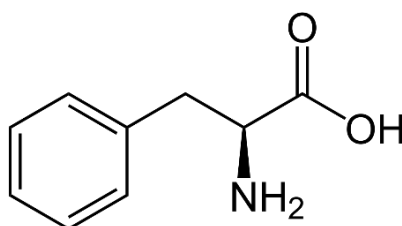


Figure I .10 : Structure chimique de la phénylalanine

Partie théorique

- **Histidine (His)**

L'histidine est un acide aminé qui joue un rôle important dans la structure et la fonction des protéines. Le cycle imidazole de l'histidine possède un atome d'azote basique. Cela permet à des résidus histidine spécifiques présents dans le site actif de l'enzyme intervenir dans la réaction de transfert de protons.

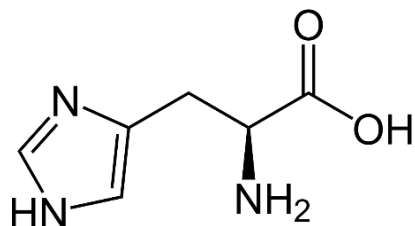


Figure I .11 : Structure chimique de l'histidine

- **Acides aminés non essentiels** : ils peuvent être synthétisés par l'organisme il existe 11 AA qui sont : glycine, alanine, cystéine, sérine, Acide glutamique, Acide aspartique, arginine, tyrosine, proline, asparagine, glutamine.

- **Glycine (Gly)**

La glycine est un acide α -aminé à chaîne R hydrophobe. La glycine est l'acide aminé le plus simple et le seul achiral. Le C α n'est donc pas asymétrique. La glycine a le goût d'un édulcorant qui agit comme un exhausteur de goût (E640).

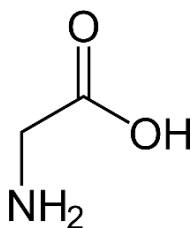


Figure I .12 : Structure chimique de la glycine

- **Alanine (Ala)**

L'alanine est un acide aminé non essentiel isolée en 1879. On trouve dans la nature l'énantiomère D-alanine, particulièrement impliqué dans la construction du peptidoglycane, principal composant des parois cellulaires bactériennes.

Partie théorique

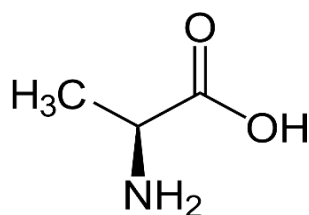


Figure I .13 : Structure chimique de l'alanine

- **Cystéine (Cys)**

La cystéine est un acide alpha-aminé soufré présent dans les protéines. Elle permet la formation de liaisons disulfure entre deux chaînes polypeptidiques. Elle est impliquée dans des réactions enzymatiques et agit comme nucléophile. Les thiols sont oxydés pour former des liaisons disulfures dérivées de la cystéine, qui jouent un rôle structural important dans de nombreuses protéines. La cystéine est aussi appelée cystine, est un dimère de deux cystéines reliées par un pont disulfure.

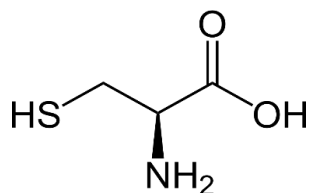


Figure I .14 : Structure chimique de la cystéine

- **Sérine (Ser)**

La sérine est un acide aminé neutre qui constitue les protéines. La sérine est abondante dans le site actif des enzymes et peut subir une glycosylation et une phosphorylation. Elle est impliquée dans la biosynthèse des purines et des pyrimidines, mais est également l'un des précurseurs d'autres acides aminés (glycine, cystéine, tryptophane) et métabolites (sphingolipides, acide folique).

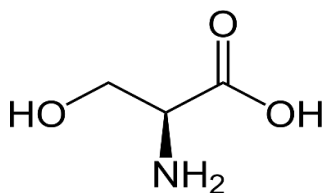


Figure I .15 : Structure chimique de la serine

Partie théorique

- **Acide glutamique (Glu)**

L'acide glutamique ou glutamate (la forme anionique du glutamate) est un acide alpha-aminé naturel qui constitue les protéines. Il joue un rôle important dans la fixation biologique de l'azote.

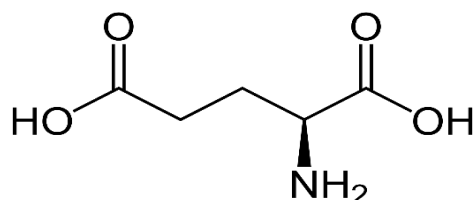


Figure I .16 : Structure chimique de l'acide glutamique

- **Acide aspartique (Asp)**

L'acide aspartique ou acide 2-aminobutanedioïque. C'est un acide dicarboxylique qui est un composant des protéines. Sa forme ionisée, est un composant de l'aspartame. C'est aussi, un métabolite du cycle de l'urée et intervient dans la gluconéogenèse et la synthèse de l'inosine, précurseur des bases azotées.

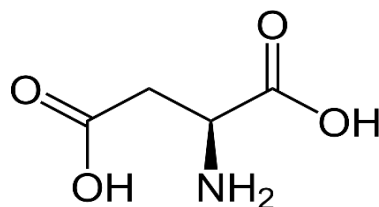


Figure I .17 : Structure chimique de l'acide aspartique

- **Arginine (Arg)**

La forme chirale de la L-arginine est l'un des 20 acides aminés naturels les plus importants qui forment les protéines. C'est l'acide aminé le plus basique parmi les acides aminés qui composent les protéines.

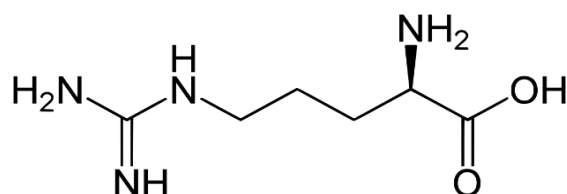


Figure I .18 : Structure chimique de l'arginine

Partie théorique

- **Tyrosine (Tyr)**

La tyrosine est un acide aminé aromatique polaire. Sa chaîne latérale est un groupe phénolique. La tyrosine est un acide aminé non essentiel synthétisé dans l'organisme à partir de la phénylalanine. La tyrosine peut subir des modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation.

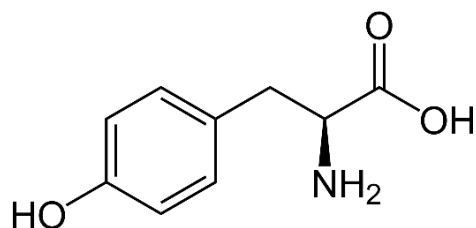


Figure I .19 : Structure chimique de la tyrosine

- **Proline (Pro)**

La proline est un acide aminé qui fait partie de la composition des protéines. Sa structure est quelque peu inhabituelle car c'est le seul acide aminé cyclique. La chaîne latérale forme un cycle à 5 avec participation de l'azote et du C α . La proline est le seul acide aminé formant des protéines dont l' α -amine est une amine secondaire plutôt qu'une amine primaire.

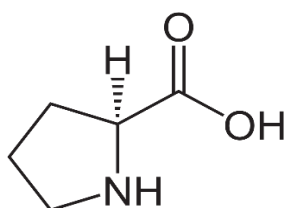


Figure I .20 : Structure chimique de la proline

- **Asparagine (Asn)**

L'asparagine est un acide aminé polaire, non chargé et hydrophile. C'est un composant des protéines. Elle tire son nom du fait qu'il s'agit du premier acide aminé découvert dans l'asperge. Elle peut être synthétisée dans l'organisme à partir de l'oxaloacétate. L'asparagine est un composant de la biosynthèse de l'ammoniac et participe au bon fonctionnement des neurones.

Partie théorique

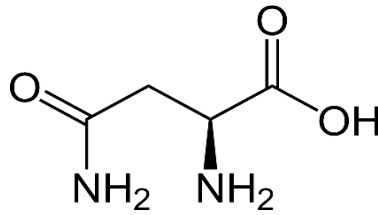


Figure I .21 : Structure chimique de l'asparagine

- **Glutamine (Gln)**

La glutamine est un acide aminé qui fait partie des éléments constitutifs des protéines. Obtenu en remplaçant la chaîne latérale hydroxyle de l'acide glutamique par une amine. Il en résulte un acide aminé polaire hydrophile non chargé. La glutamine peut être synthétisée dans l'organisme à partir de l'acide glutamique. La glutamine est également une source d'énergie et un donneur de carbone et d'azote pour la synthèse de nouvelles molécules.

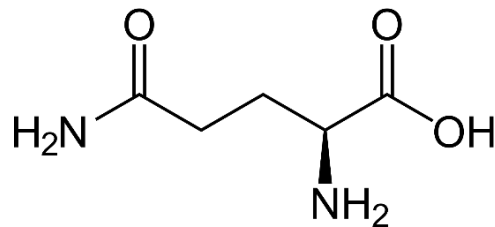
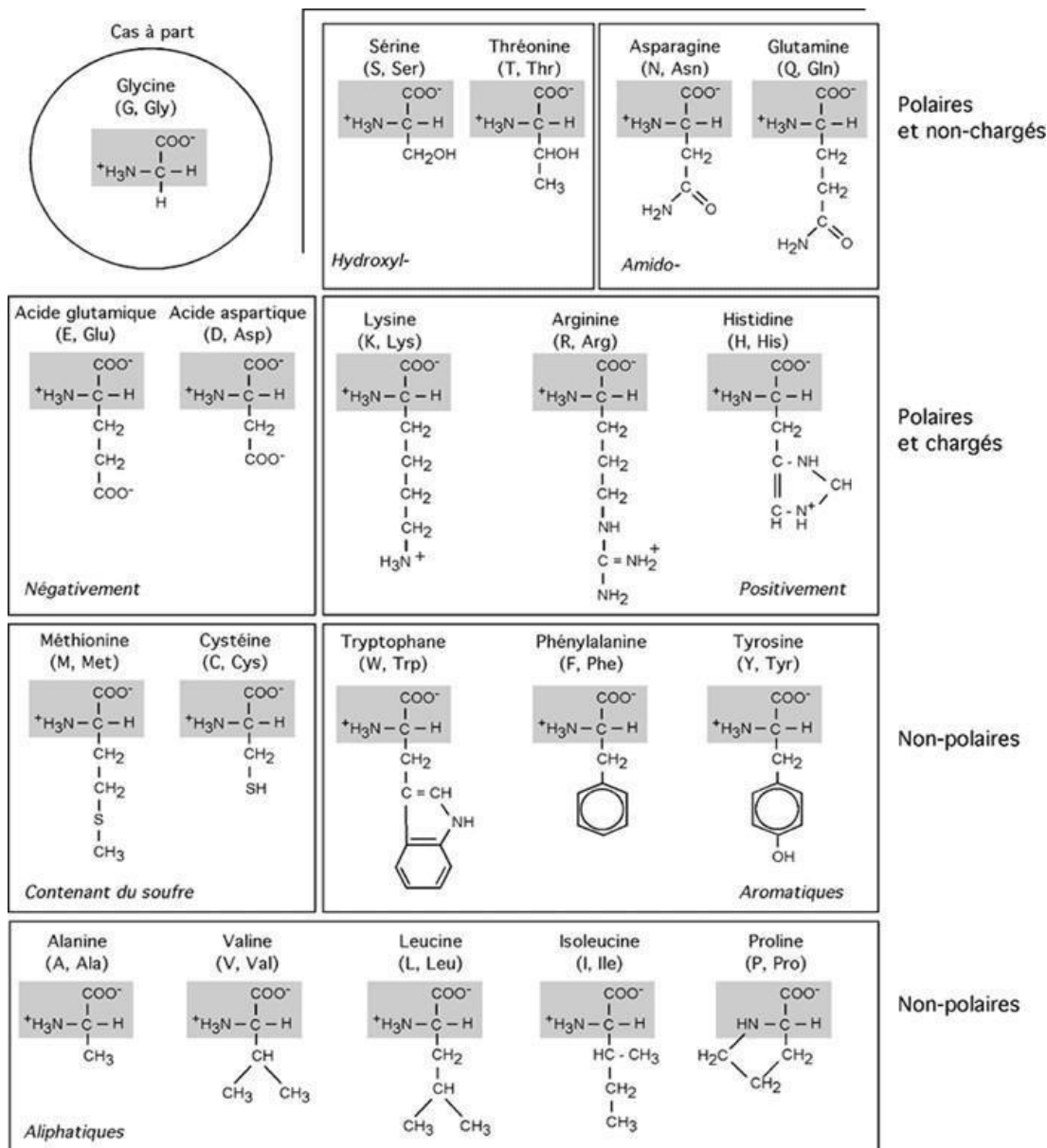


Figure I .22 : Structure chimique de la glutamine

Partie théorique

I .1.4.2 Selon la chaîne latérale

Tableau I .1 : Classification selon la polarité et la chaîne latérale R des acides aminés. [6]



Partie théorique

On distingue les acides aminés :

- Aliphatiques : glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine.
- Diamines : arginine, histidine, lysine.
- À fonction amide : asparagine, glutamine.
- Dicarboxyliques : acide aspartique, acide glutamique.
- À fonction alcool : sérine, thréonine; tyrosine.
- Aromatiques : phénylalanine, tryptophane, tyrosine ; histidine.
- Soufrés : cystéine, méthionine.
- Hétérocycliques : histidine, proline, tryptophane.

I .1.4.3 Selon la polarité de la chaîne latérale R [28]

☼ **Acides aminés hydrophobes ou Acides aminés apolaires**

Qui sont : Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine, Méthionine, Phénylalanine, Tryptophane, Proline.

☼ **Acides aminés hydrophiles ou Acides aminés polaires**

Ils ont classé en 3 types :

- Non chargés : Sérine, Thréonine, Asparagine, Glutamine, Tyrosine, Cystéine.
- Positivement chargés : Lysine, Arginine, Histidine.
- Négativement chargés : Acide glutamique, Acide aspartique.

Partie théorique

Tableau I.2 : Classification des acides aminés selon la polarité [28]

	Nom d'acide aminé	Abréviation
Non polaires	Glycine	Gly / G
	Alanine	Ala / A
	Valine	Val / V
	Leucine	Leu / L
	Isoleucine	Ile / I
	Méthionine	Met / M
	Phénylalanine	Phe / F
	Tryptophane	Trp ou Try / W
	Proline	Pro / P
Polaires	Sérine	Ser / S
	Thréonine	Thr / T
	Cystéine	Cys / C
	Tyrosine	Tyr / Y
	Asparagine	Asn / N
	Glutamine	Gln / Q
Chargés	Acide aspartique	Asp / D
	Acide glutamique	Glu / E
	Lysine	Lys / K
	Arginine	Arg / R
	Histidine	His / H

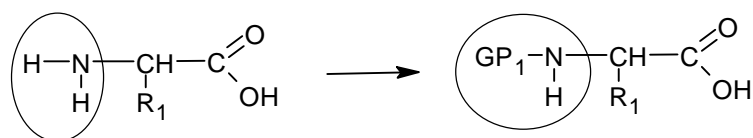
Partie théorique

I .1.5 Protection et déprotection des acides aminés

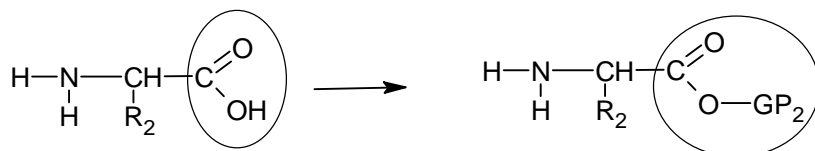
La protection et la déprotection des groupes fonctionnels d'acides aminés constituent une étape importante dans la synthèse peptidique et la chimie organique en général. Ces procédés permettent un contrôle ciblé des réactions chimiques, évitant la formation de liaisons indésirables et garantissant la sélectivité des réactions. Des groupes protecteurs sont ajoutés temporairement pour masquer des groupes fonctionnels spécifiques et empêcher la réactivité lors de certaines étapes de synthèse. Si nécessaire, ils sont retirés pour déprotéger les fonctions. [21]

Les réactions chimiques de la protection d'un acide amine est ainsi de suite :

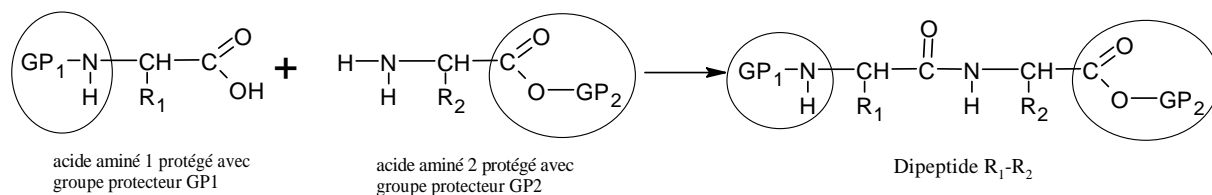
La protection de groupe caractéristique amine —NH_2 d'acide aminé 1 avec un groupe de protection GP_1 (N-protection)



La protection de groupe caractéristique carboxyle —COOH d'acide aminé 2 avec un groupe de protection GP_2 (C-protection)

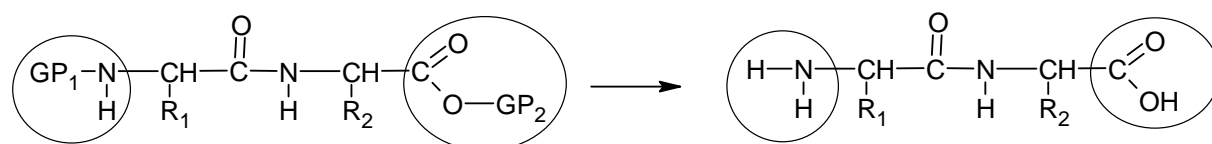


La réaction chimique générale de couplage :



Déprotection de l'acide aminé :

Déprotection des groupes protégés sur le dipeptide :



Partie théorique

I .1.5.1 Les groupements protecteurs de la fonction acide (C-protection) [8]

Synthèse de l'ester tert-butylique :

Protection des acides aminés catalysée par l'acétate de tert-butyle et l'acide perchlorique HClO_4 .

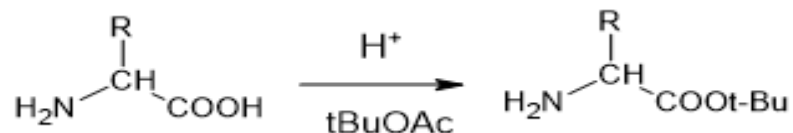


Figure I .23 : Protection d'un AA par ester tert-butylique

L'ester méthylique :

La réaction visant à protéger le groupe carboxyle en le convertissant en ester méthylique correspondant a été réalisée en introduisant du chlorure de thionyle dans une suspension de l'acide aminé et de méthanol absolu.

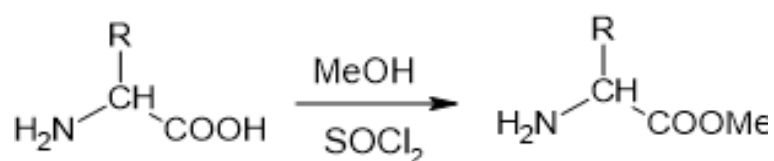


Figure I .24 : Protection d'un AA par ester méthylique

Benzoyle (Bzl) :

La protection de la fonction acide d'un acide aminé par un groupe protecteur benzoyle (Bzl) nécessite généralement l'utilisation de chlorure de benzoyle comme réactif.

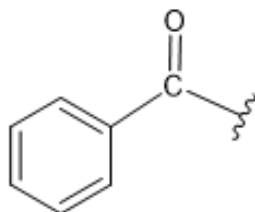


Figure I .25 : La structure de la Bzl

Réaction de protection avec chlorure de benzoyle (Bzl) :

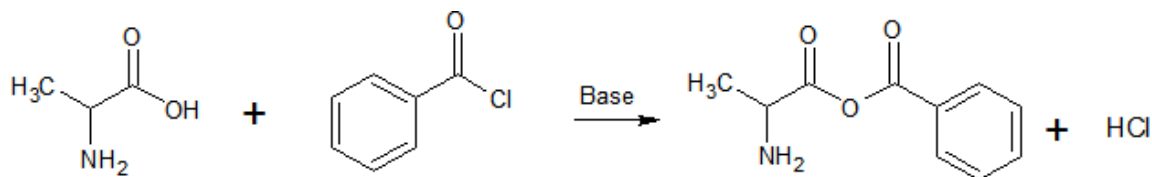


Figure I .26 : Protection d'un AA par benzoyle

Partie théorique

Par résine dans la synthèse peptidique sur phase solide : methoxycarbonyle (MeO₂C) :

Le groupe méthoxycarbonyle a été l'un des premiers groupes protecteurs utilisés. Il a été introduit dans les années 1960 par Robert Bruce Merrifield, pionnier de la synthèse peptidique à l'état solide. Merrifield a développé une méthode de synthèse peptidique à phase solide dans laquelle les acides aminés sont attachés à une résine solide et les réactions se produisent séquentiellement. [20]

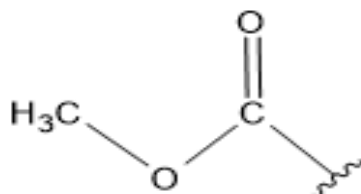


Figure I .27 : Structure de méthoxycarbonyle

Réaction de protection avec chlorure de methoxycarbonyle (MeO₂C) :

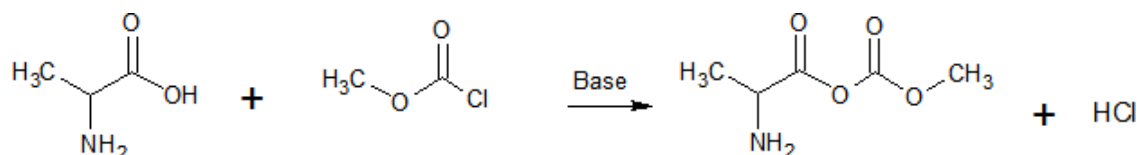


Figure I .28 : Protection d'un AA par méthoxycarbonyle

I .1.5.2 Les groupements protecteurs de la fonction amine (N-protection) [19]

Par le groupe t-butoxycarbonyle (Boc) :

Le groupe protecteur Boc est souvent utilisé comme groupe protecteur de la fonction amine. Il est introduit sur l'AA par action du chloroformiate de tert-butyle ou par le di-t-butylldicarbonyle (anhydride Boc) note Boc₂O le plus largement utilisé.

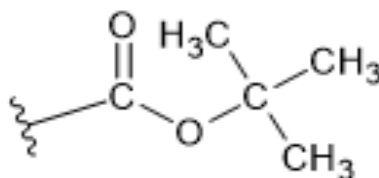


Figure I .29 : Structure chimique de t-butoxycarbonyle

Partie théorique

Réaction de protection avec t-butoxycarbonyle (Boc) :

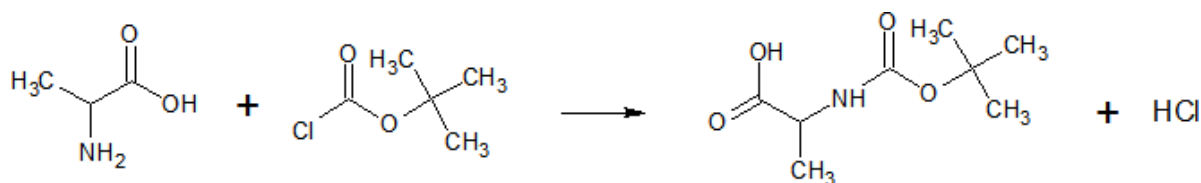


Figure I .30 : Protection d'un AA par t-butoxycarbonyle

La déprotection ou le clivage se fait par une acidolyse ; en barbotant l'HCl gazeux dans la solution contenant l'acide amine protégé par le Boc.

Par le groupe benzyloxycarbonyle (Cbz) Ou (Z) :

Le groupe benzyloxycarbonyl a été utilisé avant l'introduction du groupe t-Boc. Il est couramment utilisé pour protéger les groupes fonctionnels amine. Il a été introduit par Bergmann et Zervas dans la réaction de protection des acides aminés à partir du chloroformiate de benzyle, synthétisé par l'action du phosgène sur l'alcool benzylique. [5]

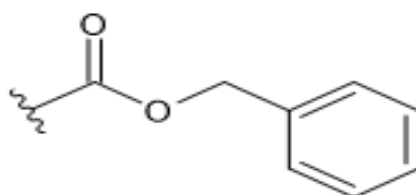


Figure I .31 : Structure chimique du benzyloxycarbonyle

Partie théorique

Réaction de protection avec le benzyloxycarbonyle (Cbz) :

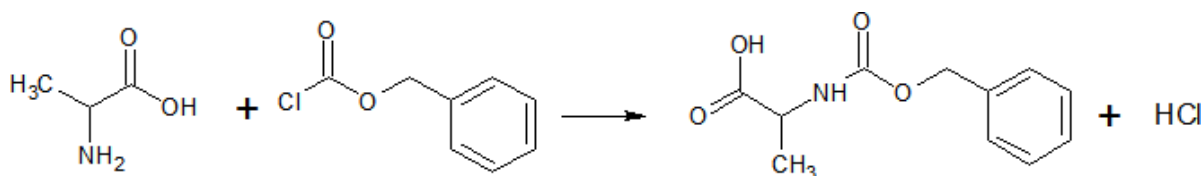


Figure I .32 : Protection d'un AA par benzyloxycarbonyle

Le groupement Z est clivé par une hydrogénolyse en barbotant l'hydrogène dans solution contenant l'AA protégé.

Par le groupe 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) :

Le groupe Fmoc a été utilisé pour la première fois par A. Caprinio et Y. Han pour protéger les groupes fonctionnels amine. Ce groupe est stable dans des conditions acides et résiste à l'hydrogénation catalytique. Son introduction se fait par réaction de la fonctionnalité amine avec le 9-fluorénylméthylchloroformiate en présence d'une base faible. Les avantages incluent une déprotection plus douce et plus sélective. [7]

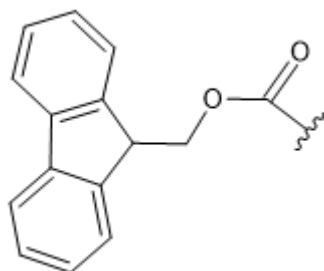


Figure I .33 : Structure chimique de 9-fluorenylméthylchloroformiate

Réaction de protection avec 9-fluorenylméthylchloroformiate (Fmoc) :

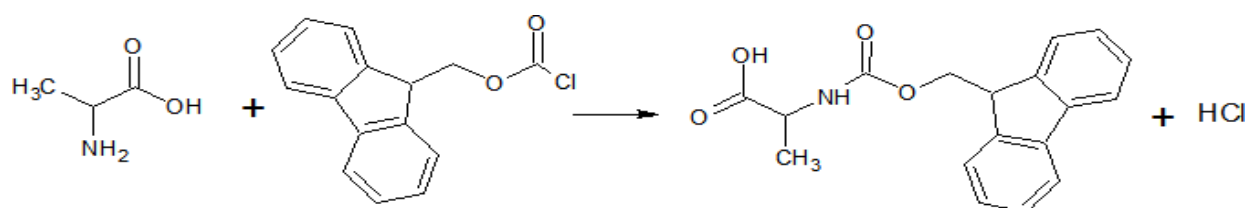


Figure I .34 : Protection d'un AA par le 9-fluorenylméthylchloroformiate

Le groupement Fmoc est clivé par l'utilisation de l'ion fluorure, qui s'est révélé très efficace pour le clivage non hydrolytique des carbamates Fmoc en solution.

Partie théorique

Par le groupe phtalimido (Pht) :

Le groupe phtalimido a été décrit par Kidd et King en 1948 comme groupe protecteur des fonctions aminés dans la synthèse peptidique. Son utilisation comme groupe protecteur se produit par la réaction de condensation d'acides aminés avec l'anhydride phtalique sous reflux d'acide acétique glacial. [14]

Réaction de protection avec phtalimido (Pht) :

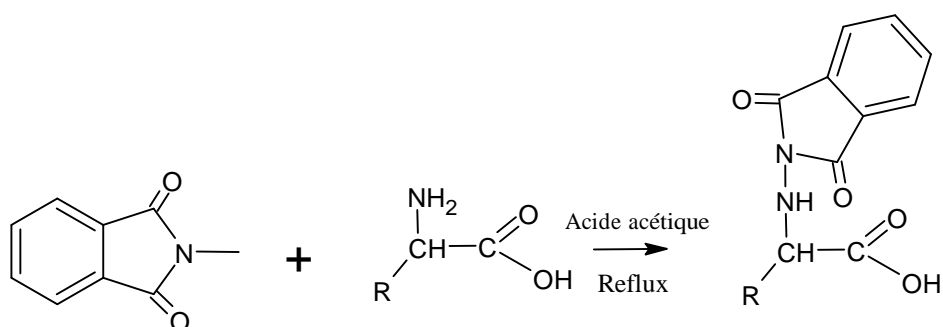


Figure I .35 : Protection d'un AA par le phtalimido

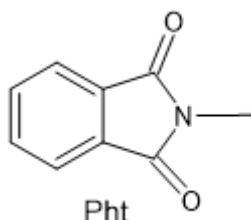


Figure I .36 : Structure chimique de phtalimido

Le groupement phtalimido est clivé avec de l'hydrazine dans l'éthanol à température ambiante.

Partie théorique

I .2 Couplage des acides aminés

Le couplage des acides aminés comprend deux types de réactions :

Un réactif de couplage est ajouté à un mélange de deux acides aminés convenablement bloqués, l'un à la fonction amine (N-protégé) et l'autre à la fonction acide (C-protégé).

La formation d'un intermédiaire réactif se produit entre la fonction acide libre et l'agent de couplage, suivie de l'ajout d'un deuxième acide aminé avec la fonction amine libre. Il se forme un ester ou un anhydride intermédiaire qui réagit avec la fonction amine. [11] (**Figure I .37**).

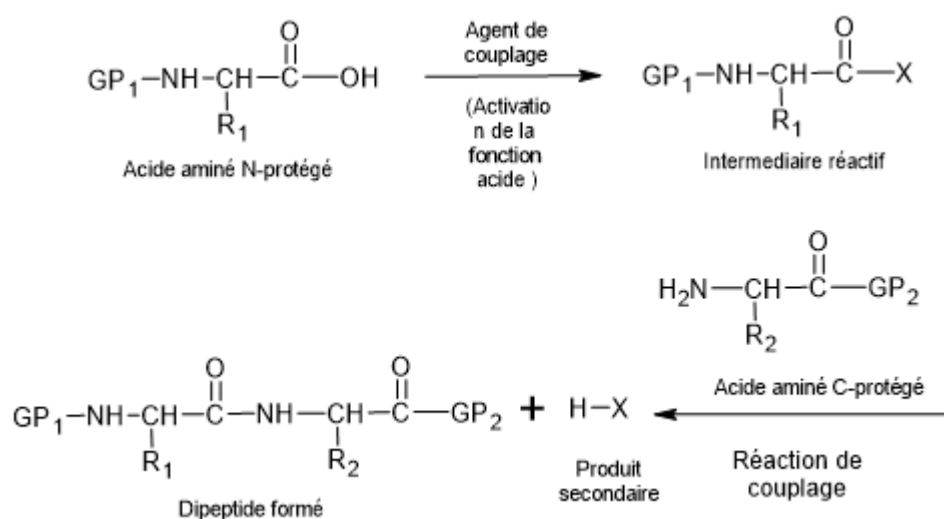


Figure I .37 : Schéma générale de la réaction de couplage de deux acides aminés

Le fragment carboxyle -COOH de l'acide aminé 1 a réagi avec le fragment amine -NH₂ de l'acide aminé 2 pour former le fragment amide du dipeptide R1 - R2. Une réaction peut se produire lorsque deux AA sont mélangés.

Le tableau ci-dessous (**Tableau I .3**) représente toutes les possibilités de formation d'un dipeptide à partir de 3 acides aminés spécifiques, donc pour préciser la formation d'un dipeptide souhaitable on doit utiliser des groupements protecteurs pour éviter les réactions indésirables.

Partie théorique

Tableau I.3 : Les dipeptides formés à partir des acides aminés Gly, Ala, Leu

Dipeptides	Réactions
Leu-Leu	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH})-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ <p style="text-align: center;">Leu Leu Leu-Leu</p>
Gly-Gly	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Gly Gly Gly-Gly</p>
Ala-Ala	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Ala Ala Ala-Ala</p>
Leu-Gly	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH})-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ <p style="text-align: center;">Leu Gly Leu-Gly</p>
Gly-Leu	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Gly Leu Gly-Leu</p>
Leu-Ala	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH})-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ <p style="text-align: center;">Leu Ala Leu-Ala</p>
Ala-Leu	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Ala Leu Ala-Leu</p>
Ala-Gly	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Ala Gly Ala-Gly</p>
Gly-Ala	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array} $ <p style="text-align: center;">Gly Ala Gly-Ala</p>

Partie théorique

I .2.1 Les méthodes de couplage

Le couplage des acides aminés consiste d'abord en l'activation de la fonction acide carboxylique du premier acide α -aminé par un agent de couplage produisant ainsi dans le milieu intermédiaire un réactif envers les nucléophiles. Puis la condensation entre la fonction amine du deuxième AA et l'intermédiaire formé auparavant :

- La synthèse peptidique sur support solide.
- La synthèse de peptides en solution.

La méthode de couplage dépendra de l'agent de couplage utilisé et de l'intermédiaire réactif formé.

I .2.1.1 Les agents de couplage

- Couplage avec les carbodiimides : les carbodiimides les plus employés sont [16]

DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

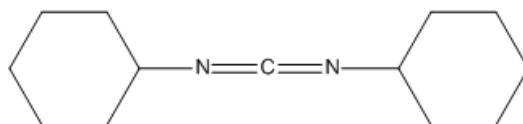


Figure I .38 : Structure chimique du DCC

Partie théorique

EDCL: N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide

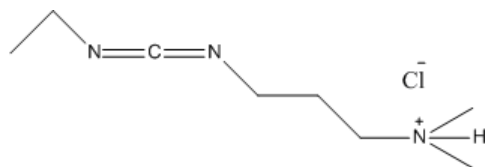


Figure I .39 : Structure chimique de EDCL

CIC: N-cyclohexyl-N'-isopropylcarbodiimide

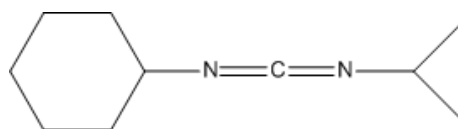


Figure I .40 : Structure chimique de CIC

DIC: N,N'-diisopropylcarbodiimide

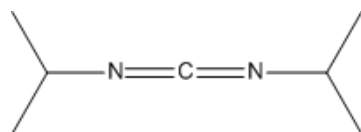


Figure 1.41 : Structure chimique de DIC

L'utilisation du carbodiimide seul entraîne de nombreuses réactions secondaires. La formation de N-acylurea et l'épimérisation (formation d'oxazolone) peuvent être évitées en utilisant des nucléophiles auxiliaires (**Figure I .42**).

Partie théorique

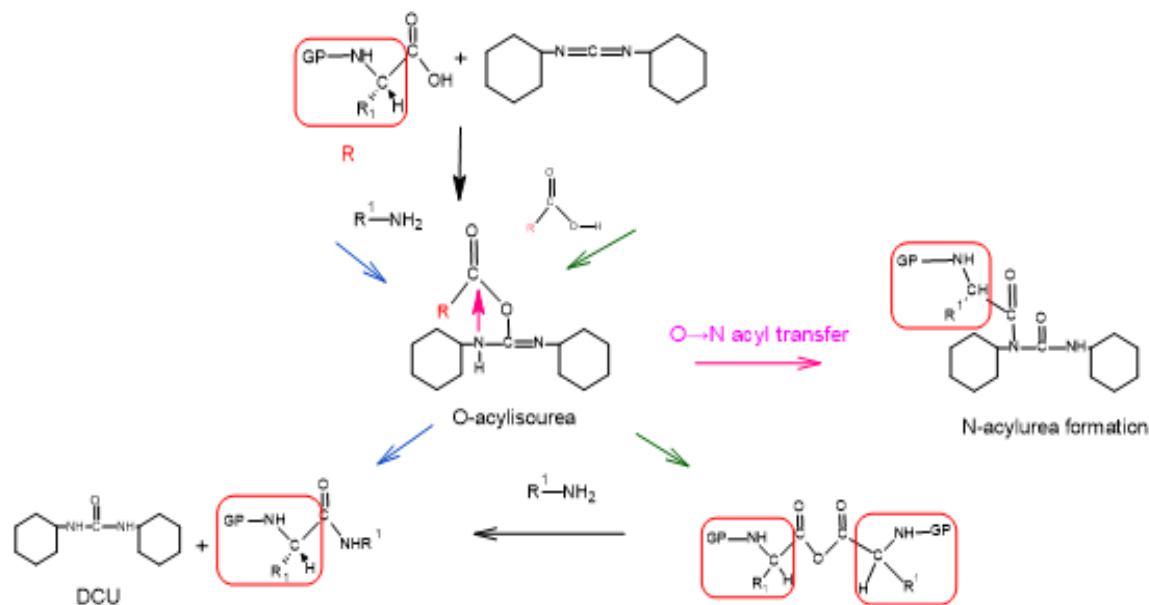


Figure I .42 : Réaction d'acide aminé avec DCC

Les nucléophiles auxiliaires les plus utilisées :

Tableau I .4 : Les nucléophiles auxiliaires les plus utilisées dans le couplage avec les carbodiimides [16]

Nom du nucléophiles auxiliaires	Structure chimique
HOSu : 1-hydroxypyrrolidine-2,5-dione	
HOBt : 1H-1,2,3-Benzotriazol-1-ol	
HOAt : 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole	

Partie théorique

La réaction après l'utilisation des nucléophiles auxiliaire :

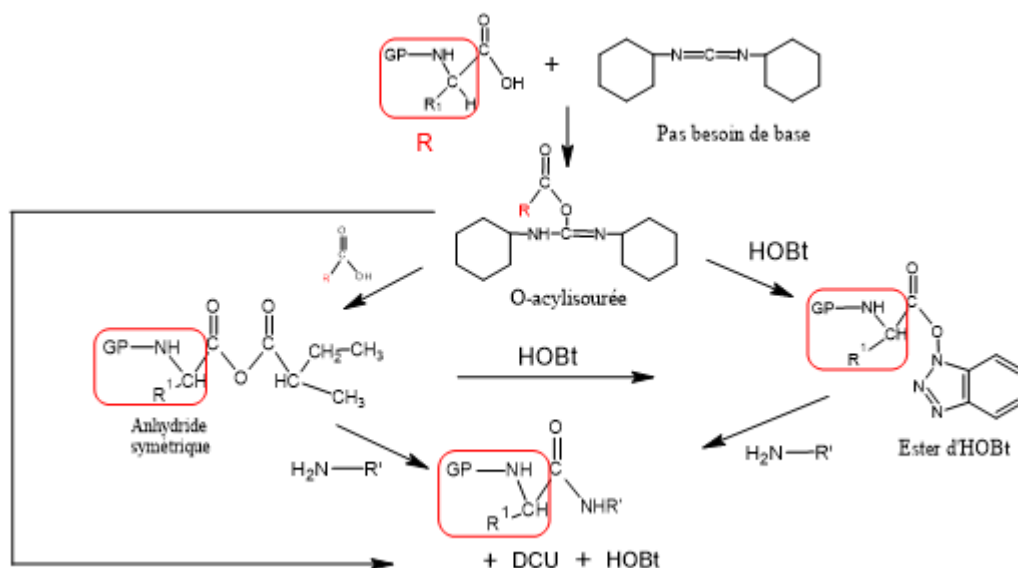


Figure I .43 : Réaction d'acide aminé avec DCC en présence d'HOBt comme nucléophile auxiliaire

Couplage à l'EEDQ (**Figure I .44**) : Ce réactif, d'utilisation plus récente que le DCC, ne présente pas les mêmes inconvénients (formation des produits secondaires comme N-acylurée). Il fait intervenir un anhydride mixte(II) comme intermédiaire, il réagit rapidement avec les groupes fonctionnels cibles, ce qui permet des réactions de couplage efficaces et rapides [16] (**Figure I .45**).

EEDQ : N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline

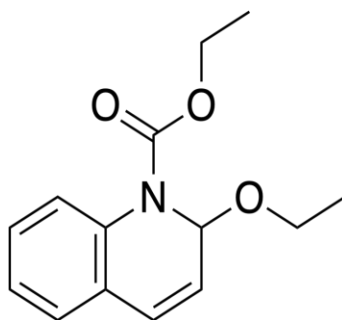


Figure I .44 : Structure de EEDQ

Partie théorique

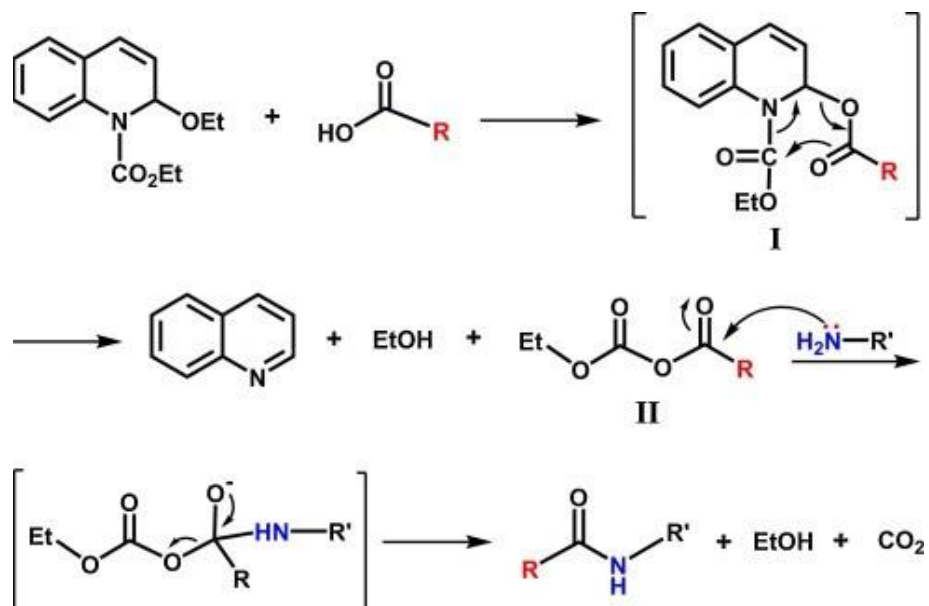


Figure I .45 : Couplage par EEDQ

- Couplage avec PyBOP, HATU : Ces agents de couplage peptidiques sont très efficaces : rendement >95 % à température ambiante, temps de réaction court.

★ Agents de couplage Phosphonium [4] :

BOP : Benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)- phosphonium hexafluorophosphate.

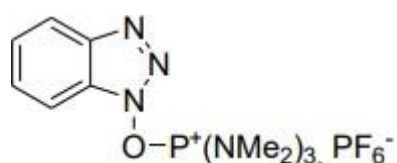


Figure I .46 : Structure chimique de BOP

PyBOP et PyAOP :

PyBOP : Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate.

PyAOP : 7-Aza-benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate.

Partie théorique

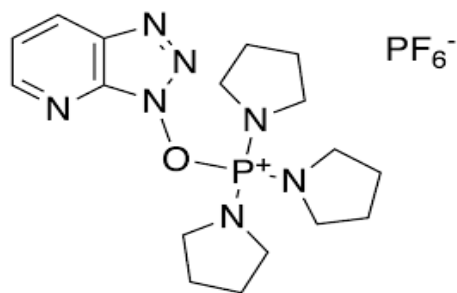


Figure I .47 : Structure chimique de PyAOP

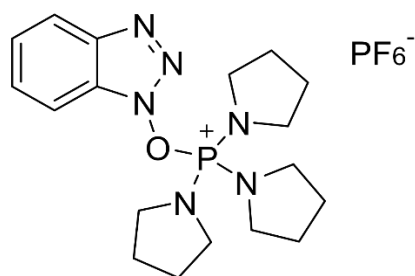


Figure I .48 : Structure chimique de PyBOP

PyBOP est une version non toxique du BOP et PyAOP plus puissant [12]

PyBrOP : Bromo-tripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate

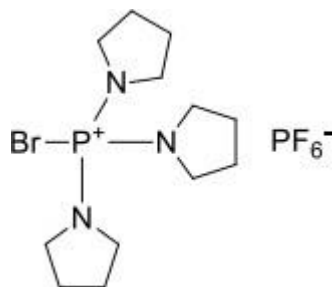


Figure I .49 : Structure chimique de PyBrOP

★ Agents de couplage Uronium :

HBTU : O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetramethyluronium hexafluorophosphate

Partie théorique

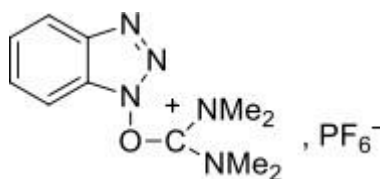


Figure I .50 : Structure chimique de HBTU

TBTU : O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetramethyluronium tetrafluoroborate

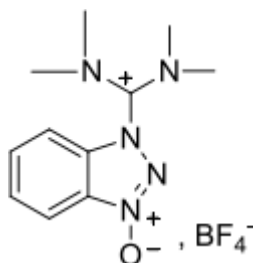


Figure I .51 : Structure chimique de TBHU

HBTU et TBTU: Puissants agents de couplage.

HATU : O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetramethyluronium hexafluorophosphate

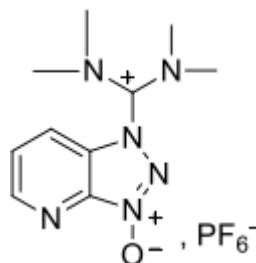


Figure I .52 : Structure chimique de HATU

Partie théorique

TATU : O-(7-Azabenzotriazol-1-yl) -N,N,N',N'- tetramethyluronium tetrafluoroborate

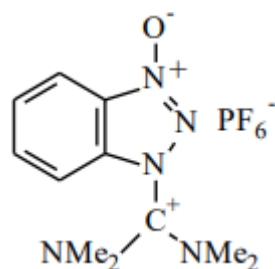


Figure I .53 : Structure chimique de TATU

HATU et TATU plus puissants que leurs analogues HBTU et TBTU [15]

- Couplage avec TCEP : C'est un agent utilisé pour la production industrielle des peptides.

TCEP : Chlorhydrate de tris(2-carboxyéthyl) phosphine

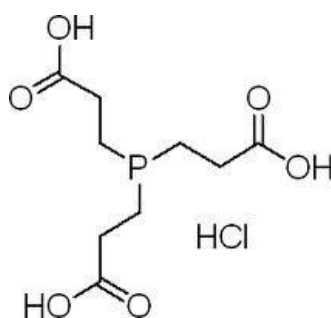


Figure I .54 : Structure chimique du TCEP

Partie théorique

I .3 Liaison peptidique

I .3.1 Définition

La liaison peptidique est de nature amide. Elle résulte de la condensation entre un groupement amine d'un acide aminé et le groupement carboxyle d'un autre acide aminé. La formation de la liaison peptidique préside à la polymérisation des aminoacides pour former les chaînes polypeptidiques.

Formation d'une liaison peptidique :

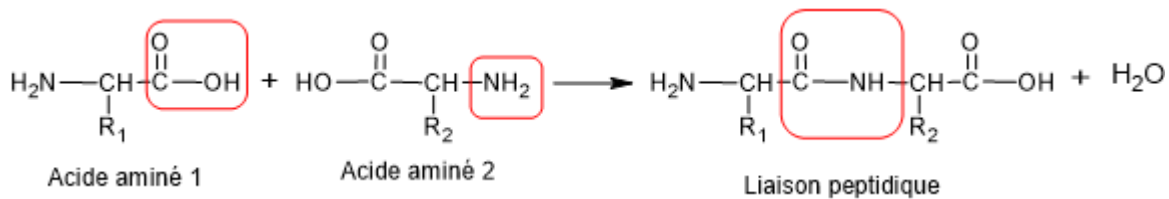


Figure I .55 : Formation d'une liaison peptidique

1.1.1 Propriétés de la liaison peptidique

La stabilité :

La liaison peptidique est très stable à pH neutre, malgré un équilibre de réaction qui favorise l'hydrolyse.

La rigidité :

La structure du groupe peptidique est rigide : les six atomes qui le composent sont alignés dans un même plan. Les angles de liaison du carbone et de l'azote avec leurs substituants sont de 120° . Autour de cette structure rigide, les rotations des liaisons $\text{C}\alpha\text{-N}$ et $\text{C}\alpha\text{-C}$ sont libres mais restreintes par l'encombrement stérique. La rotation libre autour de la liaison C-N est impossible, ce qui revêt une grande importance pour la conformation des protéines [3] (**Figure I .56**).

La configuration planaire et géométrique :

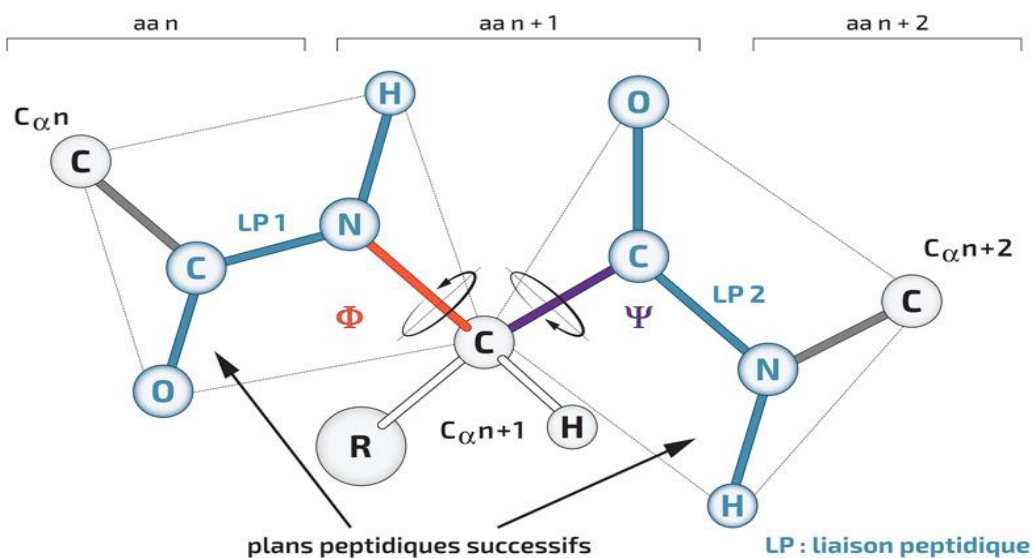
Les six atomes constituant le groupe peptidique $\text{C}\alpha\text{-CO-NH-C}\alpha$ sont coplanaires. La liaison double entre les groupes CO et NH a une longueur de $1,32 \text{ \AA}$, plus courte qu'une liaison simple C-N ($1,49 \text{ \AA}$) mais plus longue qu'une liaison double C=N ($1,27 \text{ \AA}$). De ce fait, le carbone α , le groupe CO du premier acide aminé, le groupe NH et le carbone α du second acide aminé se trouvent dans un même plan (**Figure I .56**).

Partie théorique

La rotation libre autour de la liaison amide (angle ω) est limitée à deux configurations : la configuration trans ($\omega = 180^\circ$), où les deux carbones α sont situés de part et d'autre de la liaison amide, et la configuration cis ($\omega = 0^\circ$), où les deux carbones α sont situés du même côté de la liaison [9].

Angle de rotation :

L'angle de rotation autour de la liaison $C\alpha-N$ est désigné par la lettre Φ (phi), tandis que l'angle de rotation autour de la liaison $C\alpha-C$ est désigné par la lettre Ψ (psi). Le plan de référence est celui qui passe par les atomes N, $C\alpha$, et le carbonyle ($C=O$). La valeur absolue de ces angles varie entre 0° et 180° . Le signe de l'angle est négatif si la rotation se fait dans le sens des aiguilles d'une montre, et positif dans le cas contraire. La plupart des valeurs de Φ et Ψ ne sont pas permises, et celles qui le sont déterminent les structures secondaires des protéines (**Figure I .56**).



Chaque plan comprend six atomes. Les plans sont articulés entre eux autour des carbones alpha par libre rotation : angle phi (Φ , $C\alpha-N$) et psi (Ψ , $C\alpha-C$) du même aa.

Figure I .56 : Propriétés de la liaison peptidique

I .4 Peptide

I .4.1 Définition

Les peptides sont de petits polymères, qu'ils soient naturels ou synthétiques, formés par la liaison d'un nombre spécifique d'acides aminés (AA) à travers des liaisons peptidiques. Ils sont classés en fonction de leur nombre d'AA :

Partie théorique

- Les oligopeptides regroupent les peptides de 10 résidus ou moins (dipeptides, tripeptides, tétrapeptides, pentapeptides, etc.). Certains de ces oligopeptides peuvent être cycliques, comme la tyrocidine ou la gramicidine, par exemple.
- Les polypeptides, quant à eux, comprennent les peptides de 100 résidus ou moins, avec un poids moléculaire proche de 10 000 Da. [25]

I .4.2 Nomenclature

Les deux acides aminés situés aux extrémités de la chaîne sont désignés comme suit : le premier avec sa fonction α -aminée libre est appelé N-terminal, tandis que le dernier avec sa fonction α -COOH libre est appelé C-terminal.

Les acides aminés présents dans une chaîne peptidique sont nommés résidus. Ils sont désignés en utilisant le nom de l'acide aminé suivi du suffixe "-yl", à l'exception du dernier qui conserve son nom complet. Par exemple, « Leucyl – Glycyl – Alanine » (**Figure I .57**).

Pour un oligopeptide, un préfixe indiquant le nombre d'acides aminés est ajouté au début du nom. Par exemple, "Triglycyl – TriSeryl – TetraValyl – PentaAsparagine".

La numérotation des acides aminés se fait en suivant l'enchaînement de gauche à droite, à partir de l'extrémité N-terminal vers le C-terminal. [18]

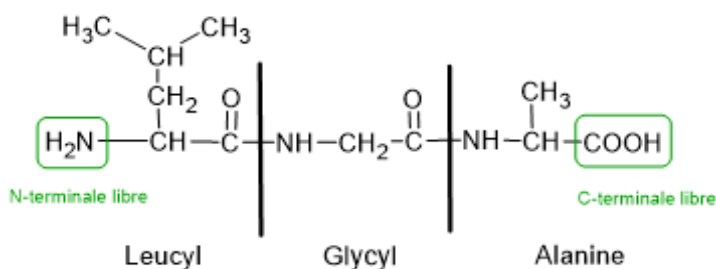


Figure I .57 : Nomenclature des peptides

I .5 Protéine

I .5.1 Définition

Les protéines, également appelées protides, sont des polymères (macromolécules) formées par une ou plusieurs chaînes d'acides aminés, ces chaînes polypeptidiques sont plus longues dépassant généralement 100 acides aminés, reliées par des liaisons peptidiques. Elles sont des composants essentiels de l'organisme en raison de leur rôle multifonctionnel.

Partie théorique

I .5.2 La structure des protéines

⊗ Structure primaire :

La structure primaire des protéines correspond à la séquence d'acides aminés (**Figure 1.57**) reliés entre eux par des liaisons peptidiques, chaque acide aminé étant appelé résidu. La chaîne polypeptidique ainsi formée présente une polarité, avec un groupe α -amine à l'extrémité N-terminale et un groupe α -carboxyle à l'extrémité C-terminale. [10]

⊗ Structure secondaire :

Les structures secondaires des protéines correspondent à l'organisation tridimensionnelle locale non linéaire. Elles résultent de la répétition des valeurs des angles de rotation, notamment la liberté de rotation de l'angle ϕ (phi) entre le carbone et l'azote amide, ainsi que de l'angle Ψ (psi) entre le carbone et le groupe carbonyle. Il existe trois types principaux de structures secondaires : les hélices alpha, les feuilletts bêta et les coudes [22], [10]

- **Hélice α :**

Ce type d'organisation correspond à une structure hélicoïdale stabilisée par des liaisons hydrogène intrachaînes, où l'atome d'oxygène du carbonyle de chaque résidu (n) interagit avec l'hydrogène du groupement amide situé quatre résidus plus loin ($n + 4$) dans la séquence. Un tour d'hélice comporte 3,6 résidus d'acides aminés. Dans une hélice α , toutes les liaisons hydrogène sont parallèles à l'axe de l'hélice, et les chaînes latérales sont situées à l'extérieur. [10]

Partie théorique

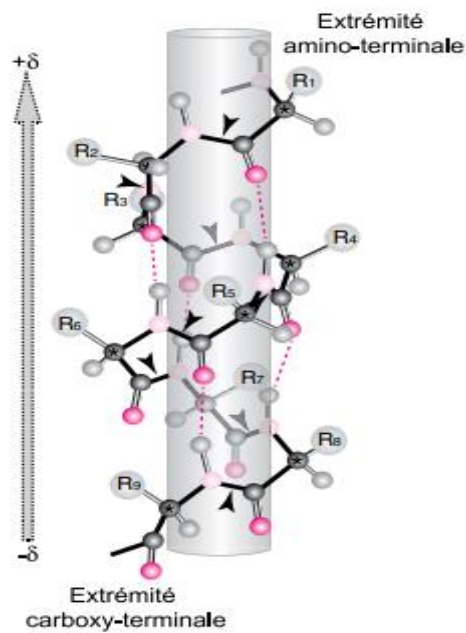


Figure I .58 : Structure secondaire des protéines hélice α [22]

Feuillet β :

Dans cette configuration, les carbones α se trouvent dans deux plans différents, tandis que les atomes de la liaison amide sont dans le même plan. Les chaînes latérales des acides aminés adjacents pointent dans des directions opposées. Le brin β est intrinsèquement instable et s'associe avec d'autres brins β via des liaisons hydrogène pour former un feuillet β . Les brins β adjacents dans un feuillet β peuvent être parallèles (orientés dans la même direction) ou antiparallèles (orientés dans des directions opposées). [10]

Partie théorique

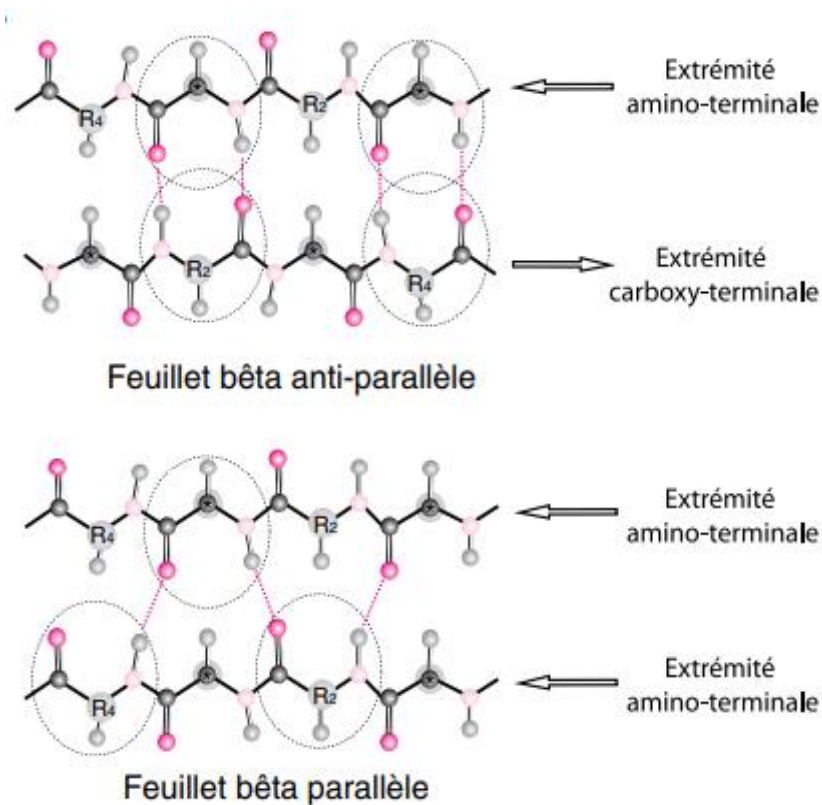


Figure I .59 : Structure secondaire des protéines en feuillet β [22]

- **Coudes :**

Les coudes sont des segments de 3 à 4 acides aminés qui servent de jonction entre deux brins β antiparallèles ou entre un feuillet β et une hélice α voisine. Ils se déclinent en deux types principaux : [10]

- Les coudes β : Dans ces coudes, l'acide aminé terminal d'un feuillet β forme une liaison hydrogène avec l'acide aminé 4 du feuillet β antiparallèle ou de l'hélice α .
- Les coudes γ : l'acide aminé terminal d'un feuillet β établit une liaison hydrogène avec l'acide aminé 3 du feuillet β antiparallèle ou de l'hélice α .

Partie théorique

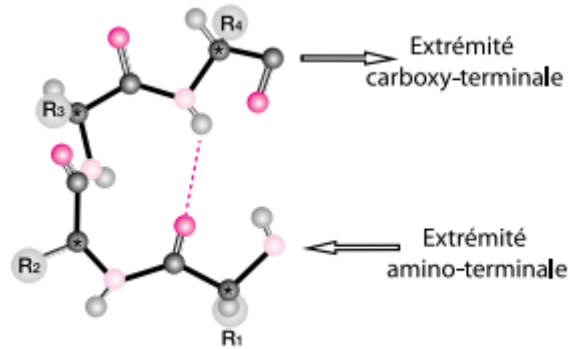


Figure I .60 : Structure secondaire des protéines coudes [22]

☼ Structure tertiaire :

La structure tertiaire est une caractéristique souvent associée aux protéines globulaires. Dans ces protéines, des segments de la chaîne polypeptidique se replient pour former des liaisons faibles et des ponts disulfures entre des résidus cystéine. Elle se manifeste par la formation de domaines fonctionnels (deux ou plus) qui contribuent à l'activité de la protéine, tels que le domaine de liaison à un substrat ou le domaine catalytique.

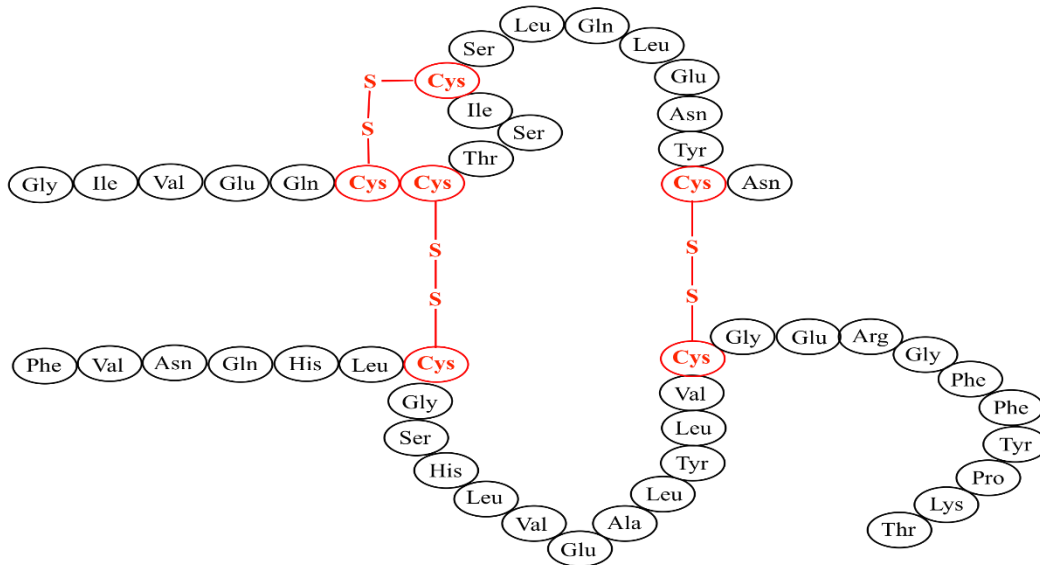


Figure I .61 : Structure tertiaire des protéines

☼ Structure quaternaire :

La structure quaternaire désigne l'assemblage non covalent de plusieurs sous-unités protéiques ou monomères, qu'ils soient identiques ou différents. Ce regroupement forme ce qu'on appelle un oligomère. Ces oligomères peuvent être constitués de deux, trois, quatre, ou plus de sous-unités.

Cette structure est assurée par des interactions faibles telles que les liaisons électrostatiques, les

Partie théorique

liaisons hydrogène, les liaisons de Van der Waals, et les interactions hydrophobes.

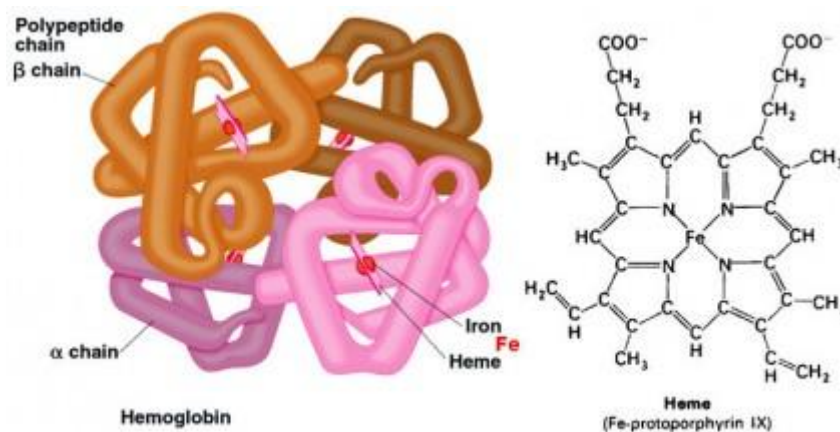


Figure I .62 : Structure quaternaire des protéines [29]

I .6 Les différentes activités des acides aminés et peptides

Les peptides, composés bioactifs naturellement présents dans de nombreux aliments, ont des applications bénéfiques en santé et en nutrition. Ils possèdent diverses activités, notamment des effets antimicrobiens, antioxydants, anticancéreux, opioïdes, antihypertenseurs. Ces peptides sont utilisés pour traiter des maladies et des troubles pour lesquels il n'existe pas de stratégie thérapeutique efficace. [24]

I .6.1 Peptides antimicrobiens :

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont connus pour leur action directe sur divers microorganismes tels que les bactéries, les levures et les virus, ce qui en fait des peptides multifonctionnels jouant un rôle biologique crucial. De plus, de nombreux PAM présentent des activités supplémentaires comme des propriétés antioxydantes.

En 2017, les chercheurs dirigés par Zhang et al. ont découvert qu'un peptide isolé du colostrum humain (ELLLNPTHQIYPVTQPLAPV) tuait les bactéries en détruisant leur paroi cellulaire et leur membrane cytoplasmique. [24]

Par ailleurs, deux dérivés de dicétopipérazines, cis-cyclo (L-Phe, L-Pro) et cis-cyclo (L-prolyl, L-valine), ont été purifiés et caractérisés chimiquement à partir de la souche de *Streptomyces* TN97. Ces peptides possèdent des activités antibactériennes et antifongiques [4]

Partie théorique

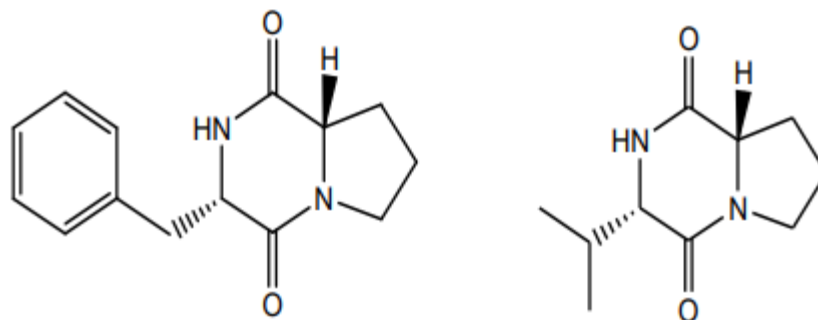


Figure I .63 : Structure de cis-cyclo (L-Phe, L-Pro) et cis-cyclo (L-prolyl, L-valine) [4]

I .6.2 Peptides antioxydants :

Les peptides possédant une capacité antioxydante sont bénéfiques pour la santé en aidant à combattre le stress oxydatif. Leur activité antioxydante est également cruciale dans la fabrication et la conservation des aliments.

Certains acides aminés, tels que l'histidine, la cystéine, la proline, la méthionine et d'autres acides aminés aromatiques, sont capables de transférer des électrons à pH physiologique, les rendant ainsi aptes à participer aux activités antioxydantes.

Des études antérieures ont démontré que le dipeptide (CA-Pro-His-NH₂) présente une forte activité antioxydante [4]

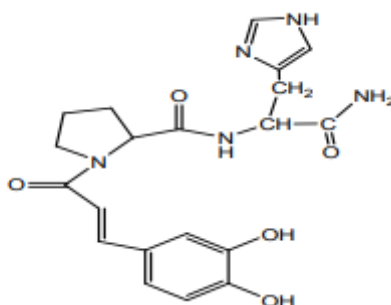


Figure I .64 : Structure de dipeptide (CA-Pro-His-NH₂) [4]

I .6.3 Peptides anticancéreux :

Les agents anticancéreux agissent en perturbant le fuseau mitotique, ce qui bloque la division cellulaire. Divers peptides anticancéreux ont été découverts dans différentes sources, allant des micro-organismes aux plantes, en passant par l'hydrolyse protéique des produits alimentaires.

Le Bortezomib ou Velcade a été le premier inhibiteur de protéasome à être approuvé par la FDA pour traiter le myélome multiple en 2003 et le lymphome du manteau en 2006 [1].

Partie théorique

Un peptide particulièrement étudié pour ses propriétés anticancéreuses est la lunasine, extrait des graines de soja et de céréales. On pense qu'elle intervient dans la modification de la chromatine, un processus crucial pour le contrôle du cycle cellulaire et l'inhibition des tumeurs. De plus, elle pourrait prévenir la transformation des cellules mammaires induite par des composés chimiques carcinogènes, offrant ainsi une protection contre les cancers de la peau.

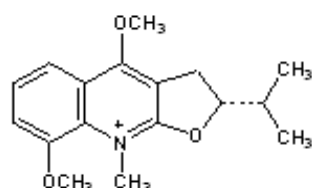


Figure I .65 : Structure de la lunasine [30]

I .6.4 Peptides opioïdes :

Les opioïdes sont des substances extraites du pavot, ainsi que des composés semi-synthétiques et synthétiques possédant des propriétés similaires. Ils agissent en interagissant avec les récepteurs opioïdes du cerveau, ce qui leur confère des effets analgésiques et sédatifs, souvent utilisés pour soulager la douleur. Les caractéristiques structurales typiques des peptides activant les récepteurs opioïdes incluent la présence du résidu Tyr (Y) dans la région N-terminale, suivi d'un résidu Phe (P) et d'un autre acide aminé aromatique en troisième ou quatrième position à partir de l'extrémité N-terminale.

Les casomorphines, des peptides opioïdes trouvés dans le lait, ont été parmi les premiers à être découverts et restent parmi les plus étudiés [23]

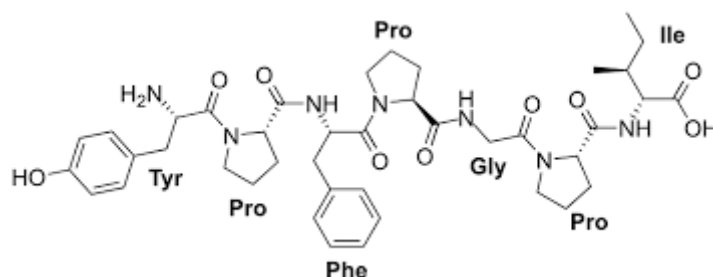


Figure I .66 : Structure du casomorphines [31]

Partie théorique

I .6.5 Peptides antihypertenseurs :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA) est cruciale pour maintenir la pression artérielle en transformant l'angiotensine-I en angiotensine-II, ce qui entraîne la vasoconstriction. Les peptides inhibiteurs de l'ECA bloquent cette transformation, favorisant ainsi la vasodilatation et contribuant au contrôle de l'hypertension [13]

Les recherches sur les inhibiteurs de l'ECA sont fréquemment abordées dans le domaine des biopeptides. Ces inhibiteurs, généralement courts (2 à 12 acides aminés), peuvent également être plus longs, en particulier avec des acides aminés en terminaison C. Ils contiennent souvent des acides aminés acides tels que l'Asp et Glu, des acides aminés positivement chargés comme l'arginine en terminaison C, et des acides aminés hydrophobes, notamment dans les dipeptides. Des acides aminés tels que Tyr, Phe, Trp, Pro, Lys, Ile, Val, Leu et Arg ont également montré une activité inhibitrice de l'ECA.

Chapitre II

Partie expérimentale

Partie expérimentale

II.1 Matériels et Produits

Le travail expérimental entrepris consiste en la synthèse d'acide aminé C-protégé. Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'amines primaires qui vont mimer dans une certaine mesure la partie N-terminale d'un autre acide aminé. La méthode de couplage utilisée est du carbodiimides.

Le schéma général des synthèses est représenté ci-dessous :

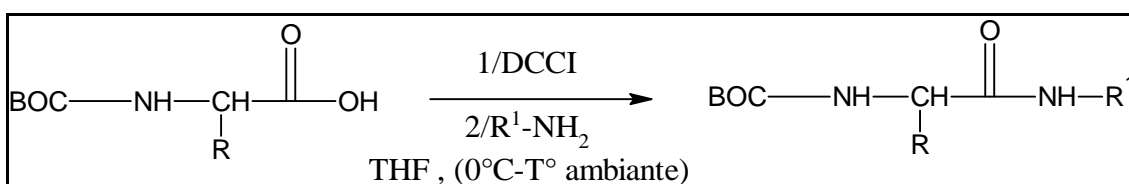


Figure II.1 : Schéma général des synthèses

II.1.1 Matériels utilisés

Agitateur magnétique, évaporateur rotatif, support, élévateur, balance, thermomètre, statif, pince, bras pour statif, spatule, papier filtre, barreau magnétique, plaque CCM.

Verrerie :

Bécher, Ballon fond rond, erlenmeyer, verre de montre, entonnoir, fiole à vide, entonnoir Büchner, joint d'étanchéité, cristalliseur, pipette graduée, éprouvette.

Partie expérimentale

II .1.2 Produits utilisés

☼ Les réactifs et les solvants utilisés sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II .1 : Les réactifs et les solvants utilisés

Nom	Source	Synonymes	T _f	Masse molaire	Pureté (%)
Tétrahydrofurane	Supelco	THF ;Oxolane ; 1,4-Époxybutane	66°C	72,11 g/mol	98
Hexane	Supelco	n-Hexane Hx	68.73°C	86,175g/mol	99
Acétate d'éthyle	Honeywell	Ethanoate d'éthyle AcOEt	77°C	88.12g/mol	99
Cyclohexane	Honeywell	Hexane cyclique Cy Hx	80.7°C	84.16g/mol	99
Isopropylamine	Avocado	2-Propanamine, 2-Aminopropane NH ₂ iPr	32.4°C	59.11g/mol	99
Méthylamine	Sigma- Aldrich	Méthanamine Monométhylamine NH ₂ CH ₃	48 °C (solution à 40 %)	31.05g/mol	40
Boc-Ala-OH	Fluka	\	67°C	189.21g/mol	99
Boc-Leu-OH	Fluka	\	91°C	231.29g/mol	99
DCCI	Sigma- Aldrich	DCC		206.32 g/mol	99

II .1.3 Groupement protecteur BOC

Le groupement protecteur BOC (tert-butyloxycarbonyl) (**Figure I .29**) est utilisé pour protéger temporairement les groupes amines dans les acides aminés. Ce procédé est essentiel lors de la synthèse peptidique. Le BOC est généralement introduit sur l'amine N-terminale de l'acide aminé, formant une liaison stable qui peut être clivée sélectivement après la synthèse du peptide par une acidolyse

Partie expérimentale

II.1.4 Les acides aminés N-protégés utilisés

⊗ Boc-Ala-OH :

Boc-Ala-OH (**Figure II.2**) fait référence spécifiquement au tert-butyloxycarbonyl-L-alanine à l'extrémité carboxylique libre. C'est acide aminé non essentiel.

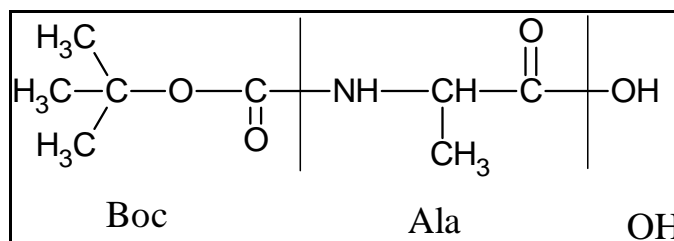


Figure II.2 : Structure chimique de Boc-Ala-OH

⊗ Boc-Leu-OH :

Boc-Leu-OH (**Figure II.3**) fait référence spécifiquement au tert-butyloxycarbonyl-L-leucine avec un groupe carboxyle libre. C'est un acide aminé essentiel

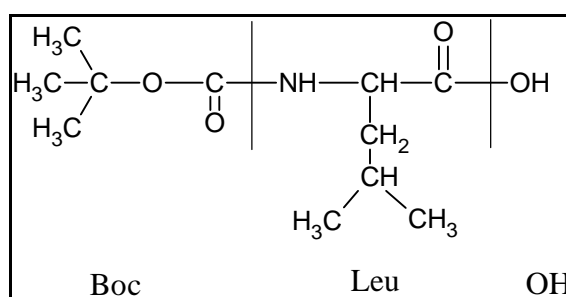


Figure II.3 : Structure chimique de Boc-Leu-OH

II.1.5 Méthode et agent de couplage

Dans ce travail nous avons utilisé la méthode des carbodiimides moyennant le DCCI comme agent de couplage.

Le N, N'-dicyclohexylcarbodiimide, (**Figure I.38**) est un solide incolore à odeur caractéristique. Ce réactif est couramment utilisé en synthèse organique. Il est principalement utilisé comme agent de couplage lors de la formation de liaisons peptidiques entre les acides aminés. Il agit en activant le groupe carboxyle d'un acide aminé et en facilitant sa réaction avec le groupe amino d'un autre acide aminé, formant ainsi la liaison amide.

Partie expérimentale

II.2 Réactions de synthèse des acides aminés

II.2.1 Synthèse de Boc-Ala-NHiPr

Dans un ballon de 100ml, on introduit le dérivé aminé Boc-Ala-OH qu'on fait dissoudre dans 10ml de THF, On agite le mélange jusqu'à dissolution totale, la température est maintenue à 0°C.

Après la dissolution on ajoute le DCCI on agite encore pendant 20-30min à 0°C.

On introduit alors, l'isopropylamine NH₂iPr, on maintient une agitation constante pendant 1h-1h30min à 0°C et 72h à température ambiante.

On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le produit secondaire formé, la dicyclohexyl urée (DCU) qui apparaît sous forme d'un solide blanc insoluble dans le milieu réactionnel.

On verse le filtrat dans un ballon et on élimine le solvant au moyen d'un évaporateur rotatif à une température 30-35°C sous pression réduite. On obtient une huile jaune pâle.

On fait la cristallisation de l'huile obtenue dans le mélange THF/Hexane, on obtient des cristaux blancs brillants du Boc-Ala-NHiPr, (**Figure II.4**) qui sont séchés, pesés puis analysés.

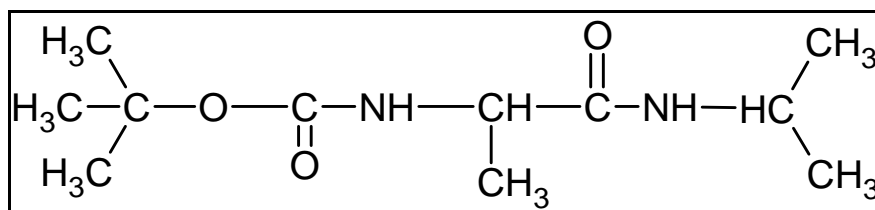


Figure II.4 : Formule du Boc-Ala-NHiPr

- Caractérisation :

⊗ Boc-Ala-OH {C₈H₁₅O₄N} :

$$M = 189.21\text{g/mol}$$

$$T_f = 67^\circ\text{C}$$

$$R_f = 0.58 \text{ (THF/ Hexane) } 30 : 70$$

$$R_f = 0.8 \text{ (THF/ Hexane) } 70 : 30$$

$$R_f = 0.75 \text{ (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) } 70 : 30$$

⊗ Boc-Ala-NHiPr {C₁₁H₂₂O₃N₂} :

$$M = 230\text{g/mol}$$

$$T_f = 118^\circ\text{C}$$

$$R_f = 0.30 \text{ (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) } 20 : 80$$

Partie expérimentale

$R_f = 0.51$ (THF/ Hexane) 30 : 70

$R_f = 0.66$ (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 30 : 70

⊗ Le rendement R% = 90%

II.2.2 Synthèse de Boc-Leu-NHiPr

Dans un ballon de 100ml, on introduit le dérivé aminé Boc-Leu-OH qu'on fait dissoudre dans 10ml de THF, On agite le mélange jusqu'à dissolution totale, la température est maintenue à 0°C.

Après la dissolution on ajoute le DCCI on agite encore pendant 20-30min à 0°C.

On introduit alors, l'isopropylamine NH₂iPr, on maintient une agitation constante pendant 1h-1h30min à 0°C et 72h à température ambiante.

On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le produit secondaire formé, la dicyclohexyl urée (DCU) qui apparait sous forme d'un solide blanc insoluble dans le milieu réactionnel.

On verse le filtrat dans un ballon et on élimine le solvant au moyen d'un évaporateur rotatif a une température 30-35°C sous pression réduite. On obtient une huile jaune pale.

On fait la cristallisation de l'huile obtenue dans le mélange THF/Hexane, on obtient des cristaux blancs brillants du Boc-Leu-NHiPr, (**Figure II.5**) qui sont séchés, pesés puis analysés.

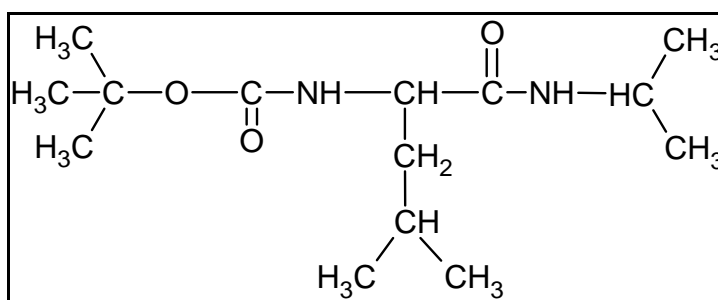


Figure II.5 : Formule du Boc-Leu-NHiPr

- Caractérisation :

⊗ Boc-Leu-OH {C₁₁H₂₁O₄N} :

M=231.29g/mol

T_f=90°C

Partie expérimentale

Rf = 0.70 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 70 : 30

Rf = 0.62 (THF/ Hexane) 70 : 30

Rf = 0.86 (Acétate d'éthyle) 100

⊗ Boc-Leu-NHiPr {C₁₄H₂₈O₃N₂} :

M=272g/mol

T_f=75°C

Rf = 0.89 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 70 : 30

Rf = 0.77 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 30 : 70

⊗ Le rendement R%=68%

II .2.3 Synthèse de Boc-Ala-NHMe

Dans un ballon de 100ml, on introduit le dérivé aminé Boc-Ala-OH qu'on fait dissoudre dans 10ml de THF, On agite le mélange jusqu'à dissolution totale, la température est maintenue à 0°C.

Après la dissolution on ajoute le DCCI on agite encore pendant 20-30min à 0°C.

On introduit alors, le méthylamine NHMe, on maintient une agitation constante pendant 1h-1h30min à 0°C et 72h à température ambiante.

On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le produit secondaire formé, la dicyclohexyl urée (DCU) qui apparait sous forme d'un solide blanc insoluble dans le milieu réactionnel.

On verse le filtrat dans un ballon et on élimine le solvant au moyen d'un évaporateur rotatif a une température 30-35°C sous pression réduite. On obtient une huile jaune pale.

On fait la cristallisation de l'huile obtenue dans le mélange THF/Hexane, on obtient des cristaux blancs brillants du Boc-Ala-NHMe, (**Figure II .6**) qui sont séchés, pesés puis analysés.

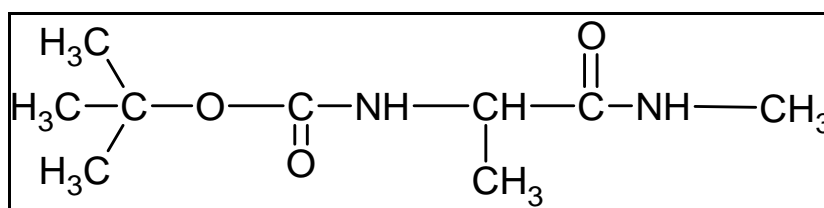


Figure II .6 : Formule du Boc-Ala-NHMe

- Caractérisation :

⊗ Boc-Ala-OH {C₈H₁₅O₄N} :

M=189.21g/mol

Partie expérimentale

Tf=67°C

☼ Boc-Ala-NHMe {C₉H₁₈O₃N₂} :

M=202g/mol

Tf=87°C

R_f = 0.32 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 20 : 80

R_f = 0.53 (THF/ Hexane) 30 : 70

R_f = 0.67 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 30 : 70

☼ Le rendement R%= 92%

II .2.4 Synthèse de Boc-Leu-NHMe

Dans un ballon de 100ml, on introduit le dérivé aminé Boc-Leu-OH qu'on fait dissoudre dans 10ml de THF, On agite le mélange jusqu'à dissolution totale, la température est maintenue à 0°C.

Après la dissolution on ajoute le DCCI on agite encore pendant 20-30min à 0°C.

On introduit alors, la méthylamine NH₂Me, on maintient une agitation constante pendant 1h-1h30min à 0°C et 72h à température ambiante.

On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le produit secondaire formé, la dicyclohexyl urée (DCU) qui apparait sous forme d'un solide blanc insoluble dans le milieu réactionnel.

On verse le filtrat dans un ballon et on élimine le solvant au moyen d'un évaporateur rotatif a une température 30-35°C sous pression réduite. On obtient une huile jaune pale.

On fait la cristallisation de l'huile obtenue dans le mélange THF/Hexane.

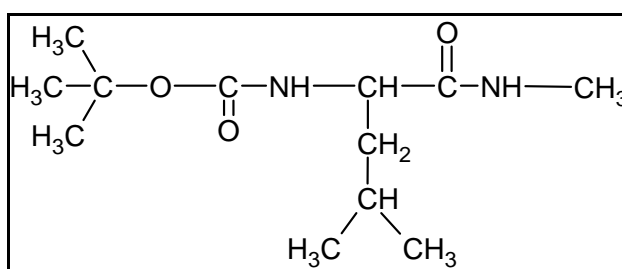


Figure II .7 : Formule du Boc-Leu-NHMe

- Caractérisation :

☼ Boc-Leu-OH {C₁₁H₂₁O₄N} :

M=231.29g/mol

Partie expérimentale

Tf=90°C

⊗ Boc-Leu-NHMe {C₁₂H₂₄O₃N₂} :

M=244g/mol

Rf = 0.83 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 70 : 30

Rf = 0.78 (Acétate d'éthyle / Cyclo hexane) 30 : 70

⊗ Le rendement R%= 103%

II .3 Méthodes utilisées et techniques d'identification

II .3.1 La chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique de séparation et d'analyse des composés chimiques basée sur leur différence d'affinité pour une phase stationnaire solide et une phase mobile liquide.

- Principe

La chromatographie sur couche mince commence par l'application d'une fine couche de silice (phase stationnaire) sur un support. Le mélange à analyser est ensuite déposé à environ 1 cm du bord à l'aide d'un capillaire, puis la plaque est placée dans une cuve contenant l'éluant, dont le niveau doit rester sous le point de dépôt initial du mélange. Une fois la cuve fermée avec un couvercle, l'éluant se déplace sur la plaque de silice par capillarité, entraînant les composés du mélange. Si les composés migrent à des vitesses différentes, ils se séparent. Pour la révélation, la plaque est lue directement si les composés sont visibles ou exposée à une lumière UV. Certains produits peuvent également être révélés avec de l'iode, tandis que des plaques avec des révélateurs à la fluorescence permettent une visualisation sous lumière UV sans révélateur.

Partie expérimentale

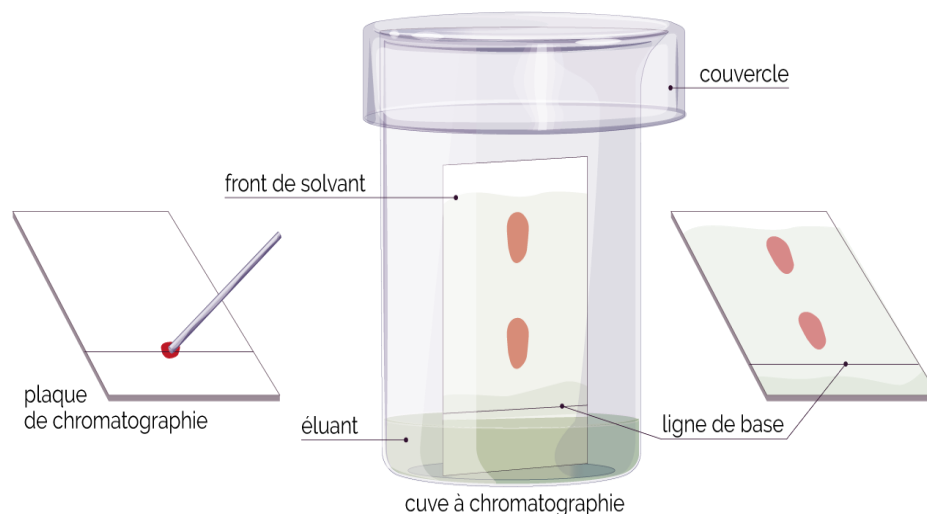


Figure II.8 : Principe de chromatographie sur couche mince

On détermine le rapport frontal $R_f = L_1/L_2$ étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant.

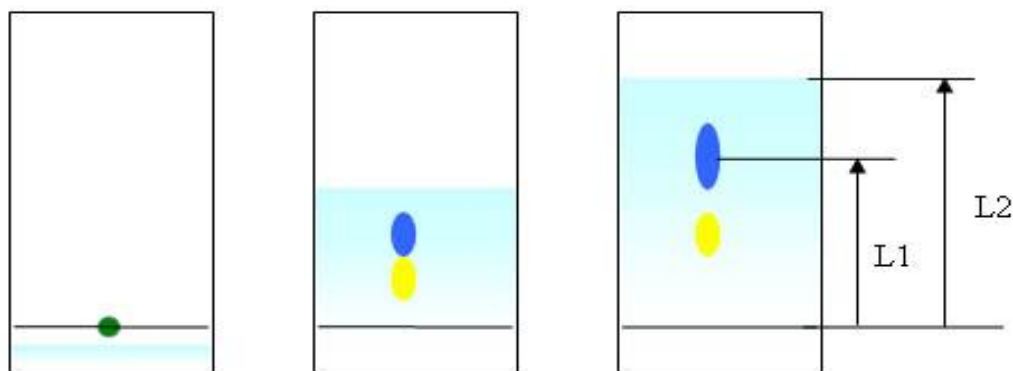


Figure II.9 : Détermination du rapport frontale

II.3.2 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une méthode d'analyse largement utilisée dans les laboratoires de recherche académique et industrielle pour étudier la structure des molécules individuelles et la composition des mélanges moléculaires. Elle repose sur l'utilisation de l'énergie modulée des infrarouges moyens pour examiner les échantillons. Lorsque la lumière infrarouge est absorbée à des fréquences spécifiques, cela correspond directement aux énergies vibratoires des liaisons atomiques au sein de la molécule. Chaque type de liaison vibre à une énergie particulière, absorbant ainsi des longueurs d'onde spécifiques du

Partie expérimentale

rayonnement IR. Les bandes d'absorption individuelles dans le spectre résultant fournissent une empreinte caractéristique de la molécule, en indiquant à la fois la position (fréquence) et l'intensité de chaque absorption.

Les produits obtenus ont été caractérisés par spectroscopie FTIR, sous forme de pastille de KBr. Les spectres ont été enregistrés à l'aide d'un appareil SCHIMADZU FTIR-8900.



Figure II.10 : Appareil de spectroscopie FTIR

II.3.3 Mesure du point de fusion

La mesure du point de fusion à l'aide d'un fusion mètre est une méthode essentielle en chimie pour déterminer la pureté et identifier les substances. Cet appareil chauffe graduellement un échantillon solide tout en surveillant visuellement ou par capteur les changements d'état de l'échantillon à mesure que sa température augmente. Le point de fusion observé permet de comparer avec des données de référence, facilitant ainsi l'identification précise des composés et la détection d'éventuelles impuretés.

La température de fusion des produits cristallisés ainsi que les substrats (produit commercial) ont été mesuré par un fusiomètre : Stuart Melting Point Apparatus SMP3.



Figure II.11 : Appareil a point de fusion

Chapitre III

Résultats et discussions

Résultats et discussions

III.1 Réaction de synthèse du Boc-Ala-NHiPr

Nous avons réalisé la synthèse du Boc-Ala-NHiPr sous forme de cristaux blancs. Cette synthèse a été effectuée en faisant réagir le Boc-Ala-OH commercial avec de l'isopropylamine ($\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) dans THF à 0°C , en présence de DCCI comme agent de couplage.

Après filtration du produit secondaire dicyclohexyl urée (DCU) formé (sous forme d'un solide blanc) et l'élimination du solvant, Le produit Boc-Ala-NHCH(CH_3)₂ obtenu sous forme d'huile a été cristallisé dans un système THF/Hexane pour purification. Le produit pur a été obtenu avec un rendement de 90% et un point de fusion de 118°C .

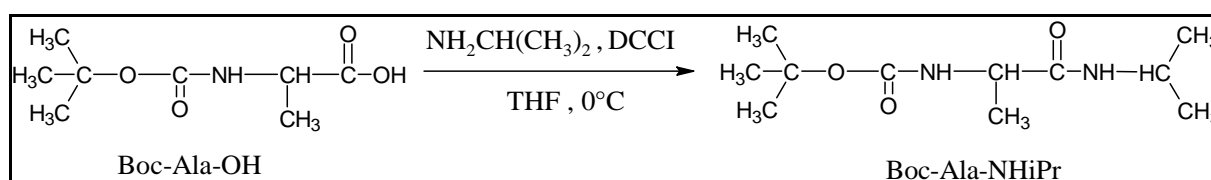


Figure III.2 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Ala-NHiPr

Le mécanisme de cette synthèse est représenté dans la (**Figure III.3**).

Le doublet libre de l'oxygène (OH) de la fonction $-\text{COOH}$ d'acide aminé protégé (Boc-Ala-OH) attaque le carbone du DCCI dans une réaction de condensation, il se forme un intermédiaire réactif O-acyluréé après la prototropie, puis l'amine primaire NH_2iPr se condense sur le C du carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) de l'intermédiaire par l'attaque du doublet libre de N. la prototropie permet au O' de se lier avec H de l'azote et forme la fonction OH. Le bon groupe partant (OCNNHCy_2) est déplacé par le doublet libre de l'oxygène. Ce qui permet de former le Boc-Ala-NHiPr et libérer la DCU comme sous-produit.

Résultats et discussions

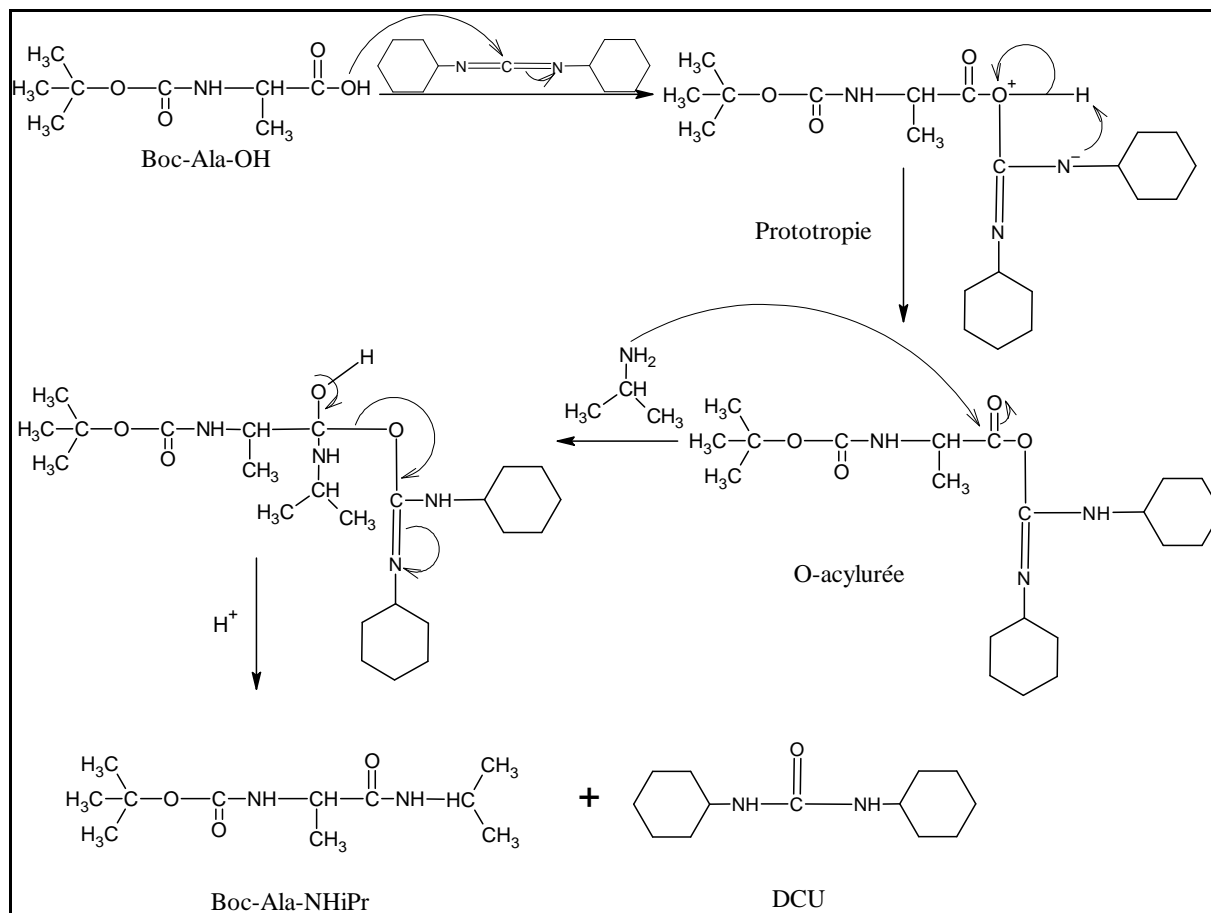


Figure III.3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Ala-NHiPr

III.1.1 Caractérisation du Boc-Ala-OH par FTIR

Le spectre FTIR du Boc-Ala-OH (**Figure III.4**) présente une bande à 1690 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation C=O uréthane.

La bande à 1518 cm^{-1} pourrait être attribuée aux vibrations de déformation angulaire C-H-N uréthane et les bandes à 1234 cm^{-1} et 1164 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1739 cm^{-1} est typique des vibrations d'étirement C=O de la fonction acide.

La bande à 2991 cm^{-1} est relative aux vibrations d'étirement des CH des méthyles (CH₃) et des méthylènes.

Les bandes larges de 3387 à 3400 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'étirement O-H des acides carboxyliques.

Résultats et discussions

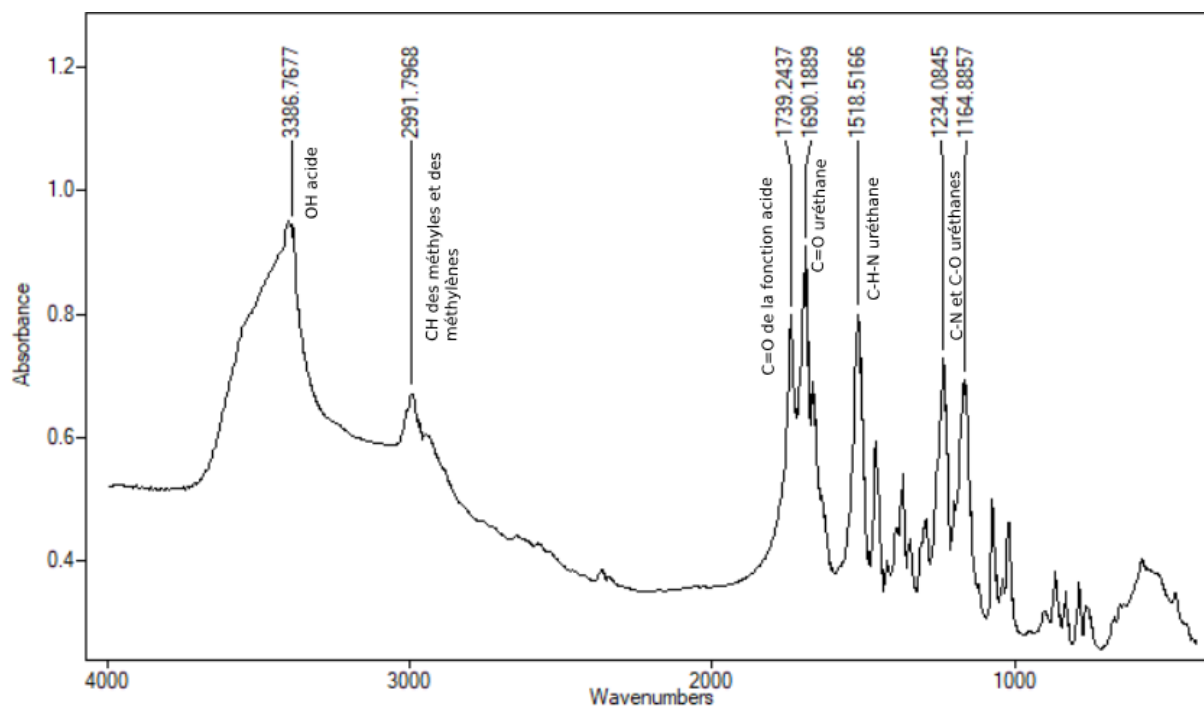


Figure III.4 : Spectre FTIR du Boc-Ala-OH

III.1.2 Caractérisation du Boc-Ala-NHiPr par FTIR

En comparant le spectre FTIR du Boc-Ala-OH et celui du Boc-Ala-NHiPr, le spectre FTIR du Boc-Ala-NHiPr (**Figure III.5**) présente une bande à 1612 cm^{-1} correspond aux vibrations d'étirement C=O de type amide.

La bande à 1516 cm^{-1} pourrait être attribuée aux vibrations de déformation angulaire C-H-N uréthane et les bandes à 1248 cm^{-1} et 1172 cm^{-1} sont attribuée aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1690 cm^{-1} est relative aux vibrations d'étirement C=O uréthane.

La bande à 2931 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'étirement C-H des groupes méthyles et méthylènes. Le groupe isopropyle (iPr) et le groupe tert-butoxy (Boc) contiennent plusieurs groupes CH_3 et CH, ce qui explique cette bande.

Les bandes de 3256 cm^{-1} à 3204 cm^{-1} est typique des vibrations d'étirement N-H amide

D'après la (**Figure III.6**), on remarque nettement la disparition de la bande 1739 cm^{-1} (C=O acide) et la bande large entre $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du OH acide.

Ainsi que l'apparition de nouvelle band typiques de la liaison amide.

Résultats et discussions

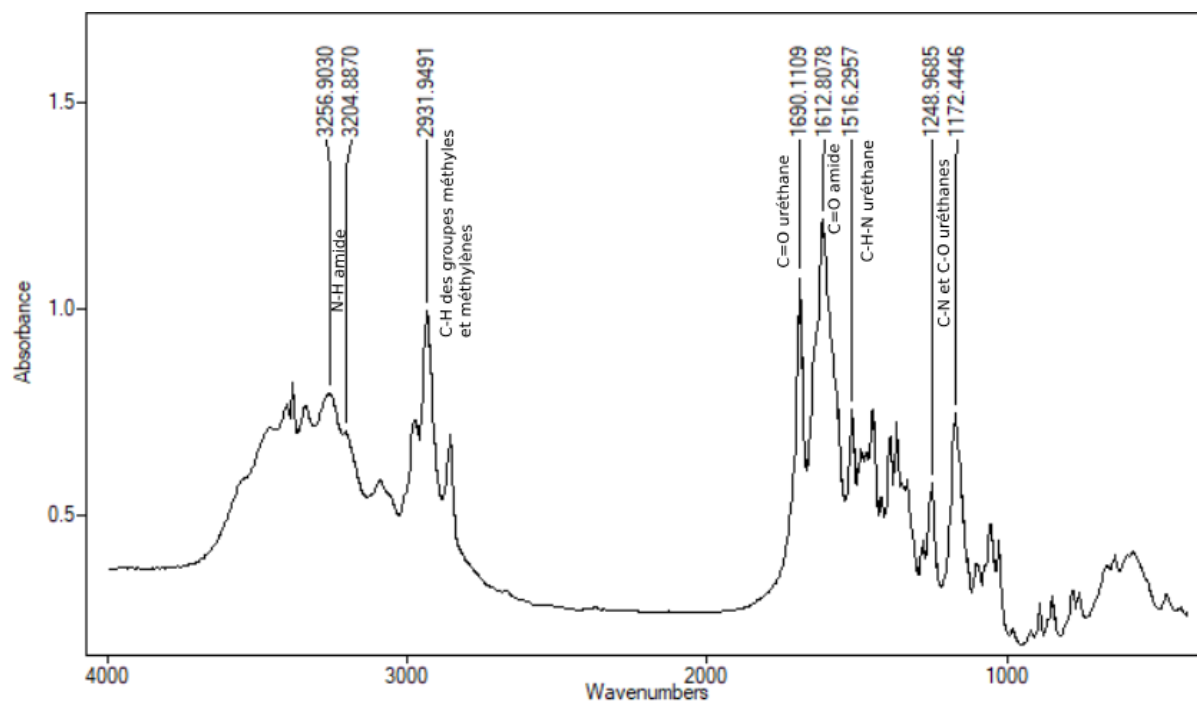


Figure III.5 : Spectre FTIR du Boc-Ala-NHiPr

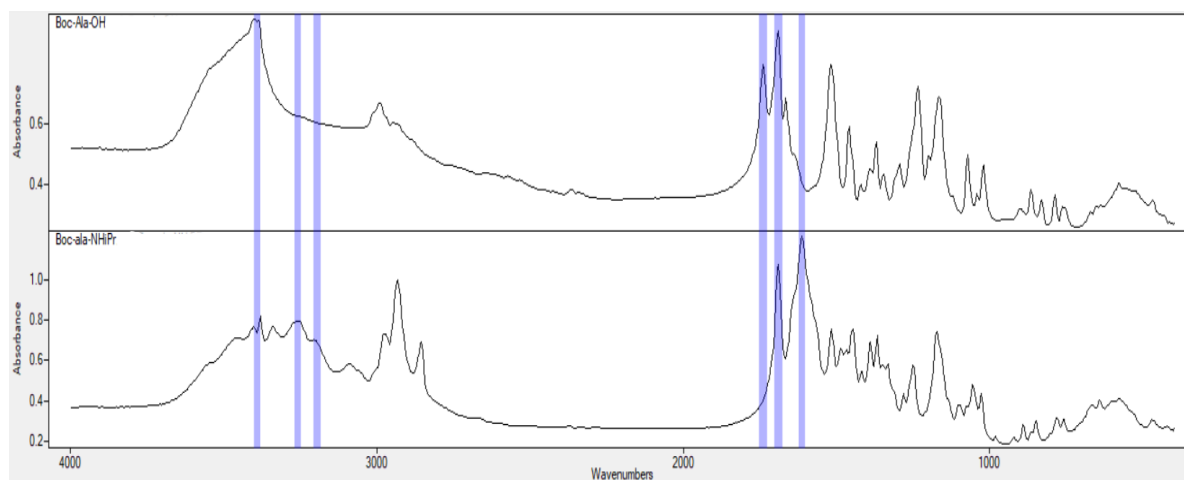


Figure III.6 : Spectre FTIR superposé de Boc-Ala-NHiPr et Boc-Ala-OH

Résultats et discussions

III.2 Réaction de synthèse du Boc-Ala-NHMe

Nous avons réalisé la synthèse du Boc-Ala-NHMe sous forme de cristaux blancs. Cette synthèse a été effectuée en faisant réagir le Boc-Ala-OH commercial avec de la méthylamine ($\text{NH}_2(\text{CH}_3)$) dans THF à 0°C , en présence de DCCI comme agent de couplage.

Après filtration du produit secondaire dicyclohexyl urée (DCU) formé (sous forme d'un solide blanc) et l'élimination du solvant, le produit Boc-Ala-NHCH₃ obtenu sous forme d'huile a été cristallisé dans un système THF/Hexane pour purification. Le produit pur a été obtenu avec un rendement de 92% et un point de fusion de 87°C .

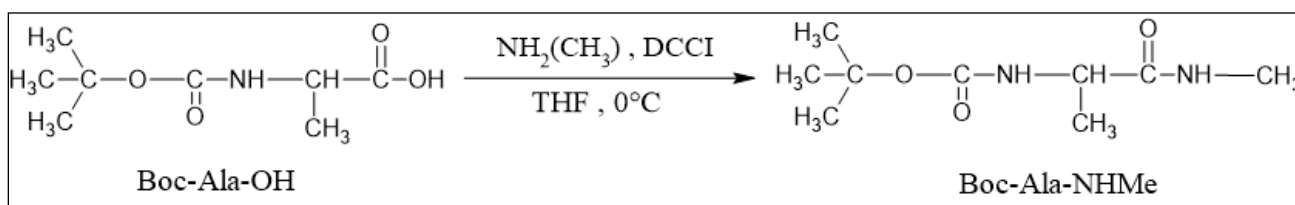


Figure III.7 : Réaction général de la synthèse de Boc-Ala-NHMe

Le mécanisme de cette synthèse est représenté dans la (Figure III.8).

Le doublet libre de l'oxygène (OH) de la fonction $-\text{COOH}$ d'acide aminé protégé (Boc-Ala-OH) attaque le carbone du DCCI dans une réaction de condensation, il se forme un intermédiaire réactif O-acyluréé après la prototropie, puis l'amine primaire NH_2Me se condense sur le C du carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) de l'intermédiaire par l'attaque du doublet libre de N. la prototropie permet au O⁻ de se lier avec H de l'azote et forme la fonction OH. Le bon groupe partant (OCNNHCy_2) est déplacé par le doublet libre de l'oxygène. Ce qui permet de former le Boc-Ala-NHMe et libérer la DCU comme sous-produit.

Résultats et discussions

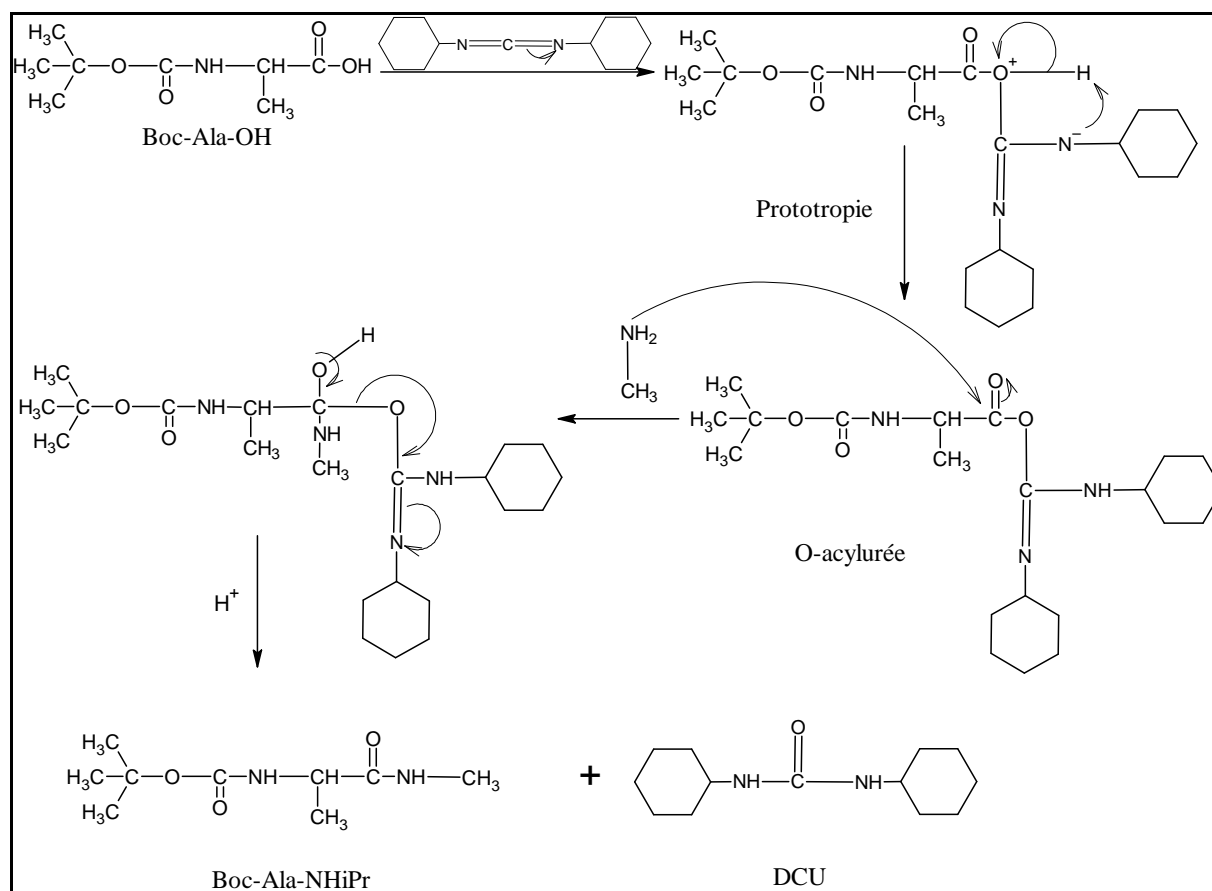


Figure III.8 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Ala-NHMe

III.2.1 Caractérisation du Boc-Ala-NHMe par FTIR

En comparant le spectre FTIR du Boc-Ala-OH et celui du Boc-Ala-NHMe, le spectre FTIR du Boc-Ala-NHMe (**Figure III.9**) présente une bande à 1624 cm^{-1} typique des vibrations d'élongation C=O de type amide.

La bande 1515 cm^{-1} pourrait être attribuée aux vibrations de déformation angulaire C-H-N uréthane et les bandes à 1249 cm^{-1} et 1176 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1689 cm^{-1} est relative aux vibrations d'étirement C=O uréthane.

La bande à 2931 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'étirement C-H des groupes méthyles et méthylènes. Le groupe isopropyle (iPr) et le groupe tert-butoxy (Boc) contiennent plusieurs groupes CH₃ et CH, ce qui explique cette bande.

Résultats et discussions

Les bandes de 3247 cm^{-1} à 3209 cm^{-1} est typique des vibrations d'étirement N-H amide

A partir de la (Figure III.10). On remarque nettement la disparition de la bande 1739 cm^{-1} (C=O acide) et la bande large entre $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du OH acide.

Ainsi que l'apparition de nouvelle band typique de la liaison amide.

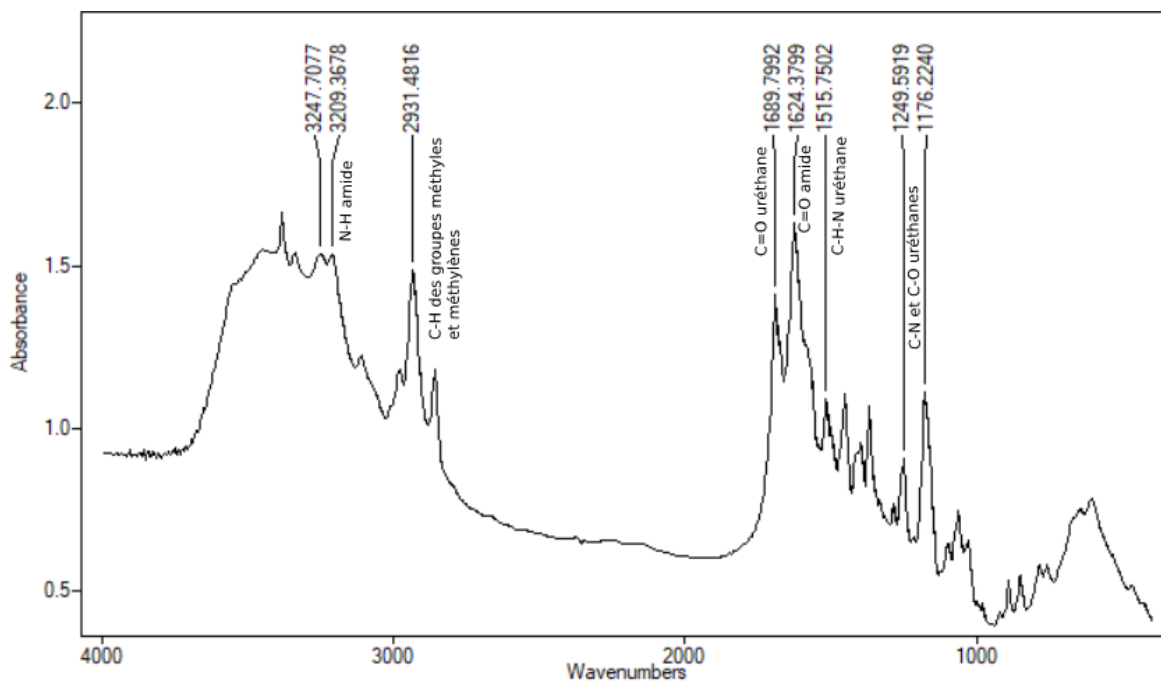


Figure III.9 : Spectre FTIR du Boc-Ala-NHMe.

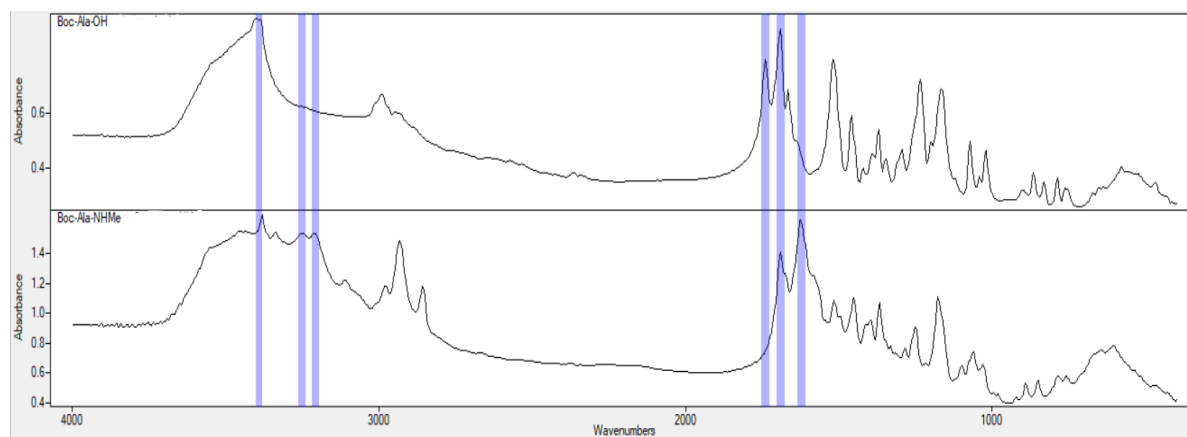


Figure III.10 : Spectre FTIR superposé de Boc-Ala-NHMe et Boc-Ala-OH

Résultats et discussions

Tableau III.1 : Résultats de l'identification du Boc-Ala-OH et ses dérivés

Produit	Masse molaire (g/mol)	Rendement (%)	Tf (°C)	Rf	Rf	Rf	Rf
				AcOEt/CyHx (20 :80)	AcOEt/CyHx (30 :70)	THF/Hx (30 :70)	THF/Hx (70 :30)
Boc-Ala-OH	189.21	/	67	/	/	0.58	0.80
Boc-Ala-NHiPr	230	90	118	0.30	0.66	0.51	0.59
Boc-Ala-NHMe	202	92	87	0.32	0.67	0.53	0.34

III.3 Réaction de synthèse du Boc-Leu-NHiPr

Nous avons réalisé la synthèse du Boc-Leu-NHiPr sous forme de cristaux blancs. Cette synthèse a été effectuée en faisant réagir le Boc-Leu-OH commercial avec de l'isopropylamine ($\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) dans THF à 0°C , en présence de DCCI comme agent de couplage.

Après filtration du produit secondaire dicyclohexyl urée (DCU) formé (sous forme d'un solide blanc) et l'élimination du solvant, Le produit Boc-Leu-NHCH(CH_3)₂ obtenu sous forme d'huile a été cristallisé dans un système THF/Hexane pour purification. Le produit pur a été obtenu avec un rendement de 68% et un point de fusion de 75°C .

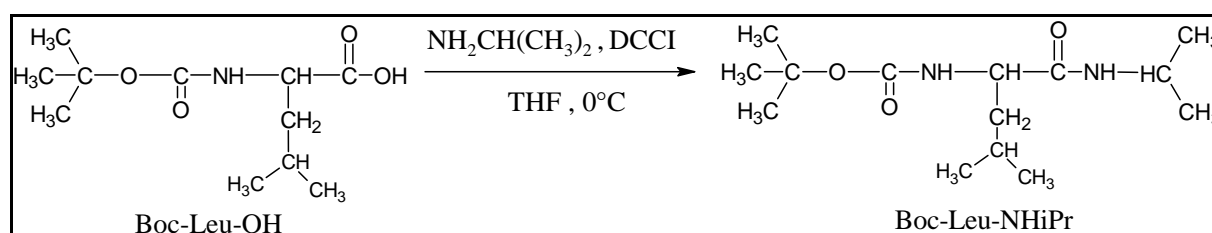


Figure III.11 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Leu-NHiPr

Le mécanisme de cette synthèse est représenté dans la (Figure III.12).

Résultats et discussions

Le doublet libre de l'oxygène (OH) de la fonction -COOH d'acide aminé protégé (Boc-Leu-OH) attaque le carbone du DCCI dans une réaction de condensation, il se forme un intermédiaire réactif O-acyluréé après la prototropie, puis l'amine primaire NH₂iPr se condense sur le C du carbonyle (C=O) de l'intermédiaire par l'attaque du doublet libre de N. la prototropie permet au O⁻ de se lier avec H de l'azote et forme la fonction OH. Le bon groupe partant (OCNNHCy₂) est déplacé par le doublet libre de l'oxygène. Ce qui permet de former le Boc-Leu-NHiPr et libérer la DCU comme sous-produit.

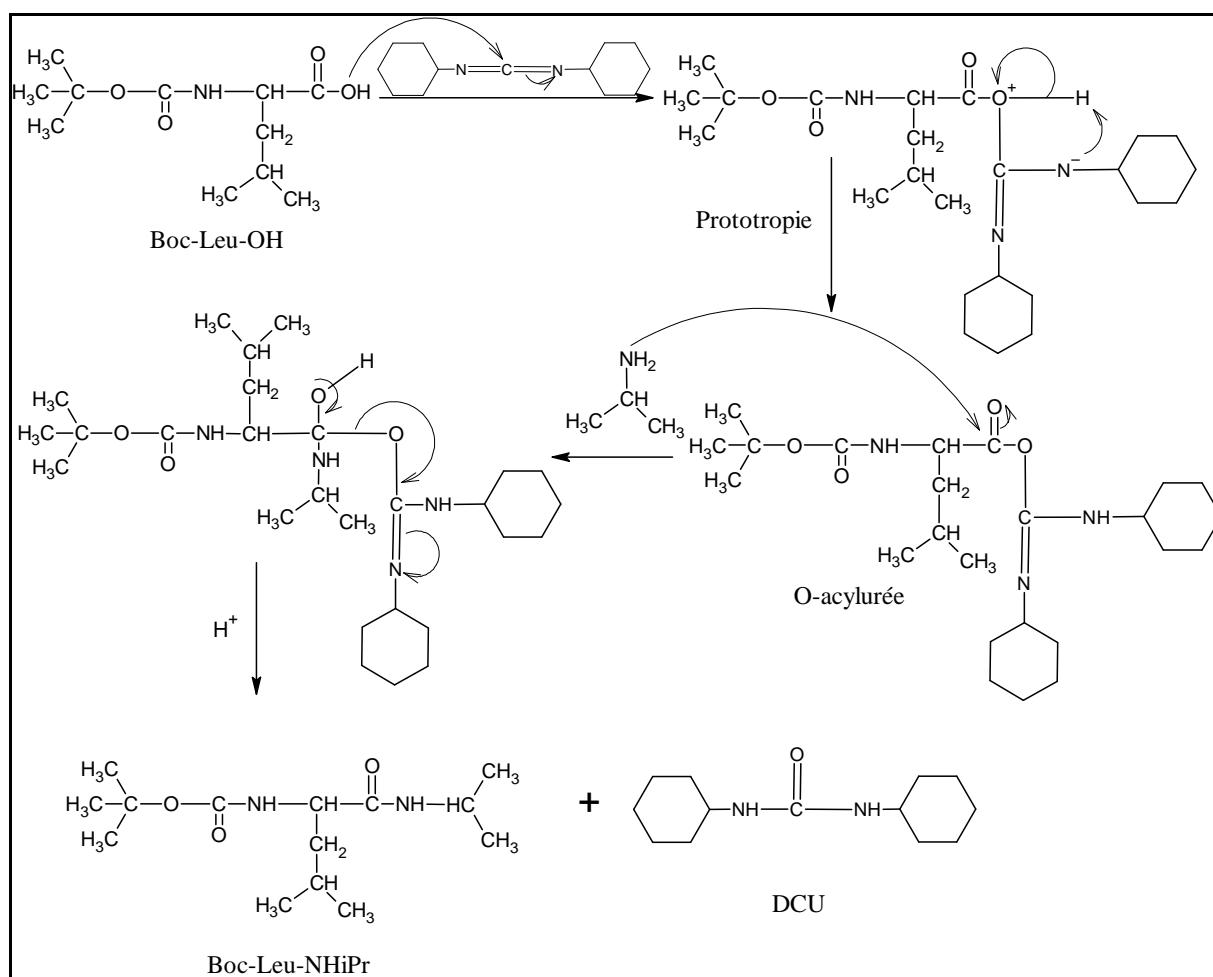


Figure III.12 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Leu-NHiPr

Résultats et discussions

III.3.1 Caractérisation du Boc-Leu-OH par FTIR

Le spectre FTIR du Boc-Leu-OH (**Figure III.13**) présente une bande à 1679 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation C=O uréthane.

La band 1539 cm^{-1} pourrait être attribuée aux vibrations de déformation angulaire C-H-N uréthane et les bandes à 1248 cm^{-1} et 1179 cm^{-1} sont attribuée aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1719 cm^{-1} est relative aux vibrations d'élongation C=O de la fonction acide.

La bande à 2966 cm^{-1} est relative aux vibrations d'étirement des CH des méthyles (CH_3) et des méthylènes.

Les bandes larges de 3337 à 3400 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'étirement O-H des acides carboxyliques.

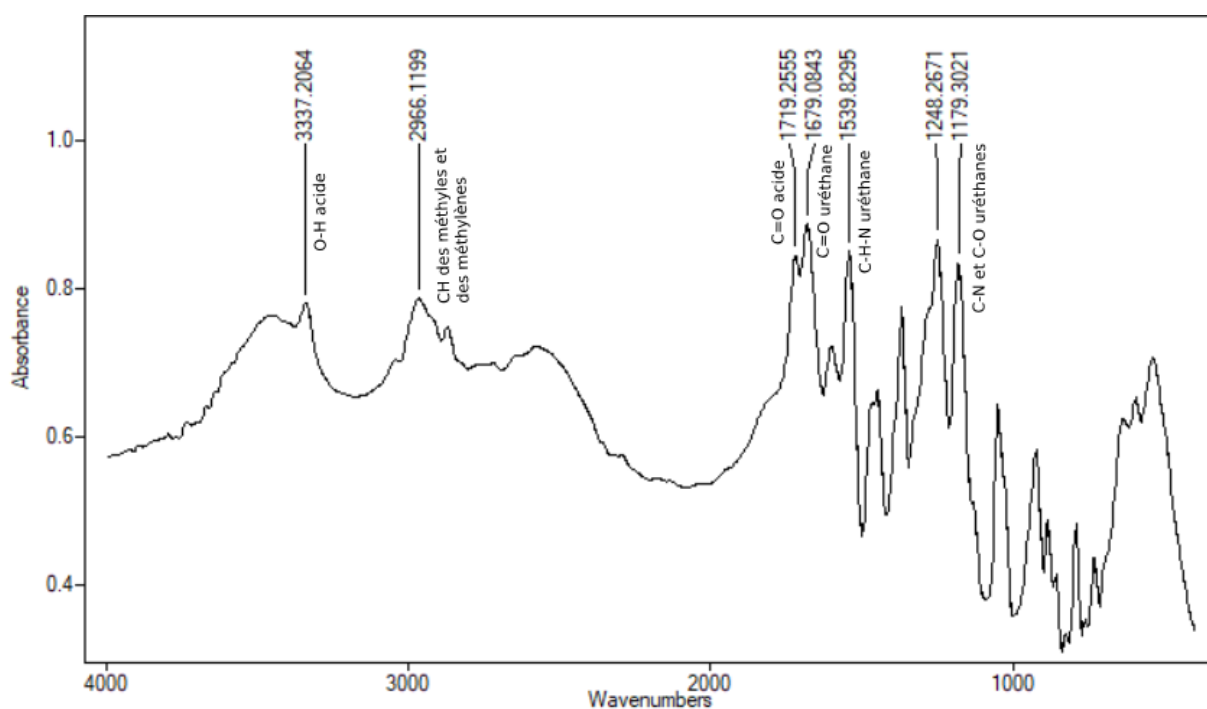


Figure III.13 : Spectre FTIR du Boc-Leu-OH

III.3.2 Caractérisation du Boc-Leu-NHiPr par FTIR

En comparant le spectre FTIR du Boc-Leu-OH et celui du Boc-Leu-NHiPr, le spectre FTIR du Boc-Leu-NHiPr, (**Figure III.14**) présente une bande à 1613 cm^{-1} correspond aux vibrations d'étirement C=O de type amide.

Résultats et discussions

La bande à 1531 cm^{-1} pourrait être attribuée aux vibrations de déformation angulaire C-H-N uréthane et les bandes à 1248 cm^{-1} et 1172 cm^{-1} sont attribuée aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1686 cm^{-1} est relative aux vibrations d'élongation C=O uréthane.

La bande à 2928 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'élongation C-H des groupes méthyles et méthylènes. Le groupe isopropyle (iPr) et le groupe tert-butoxy (Boc) contiennent plusieurs groupes CH_3 et CH , ce qui explique cette bande.

Les bandes de 3253 cm^{-1} à 3205 cm^{-1} sont typiques des vibrations d'élongation N-H amide.

On remarque dans la (**Figure III.15**) nettement la disparition de la bande 1719 cm^{-1} (C=O acide) et la bande large entre $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du OH acide.

Ainsi que l'apparition de nouvelles bands typiques de la liaison amide.

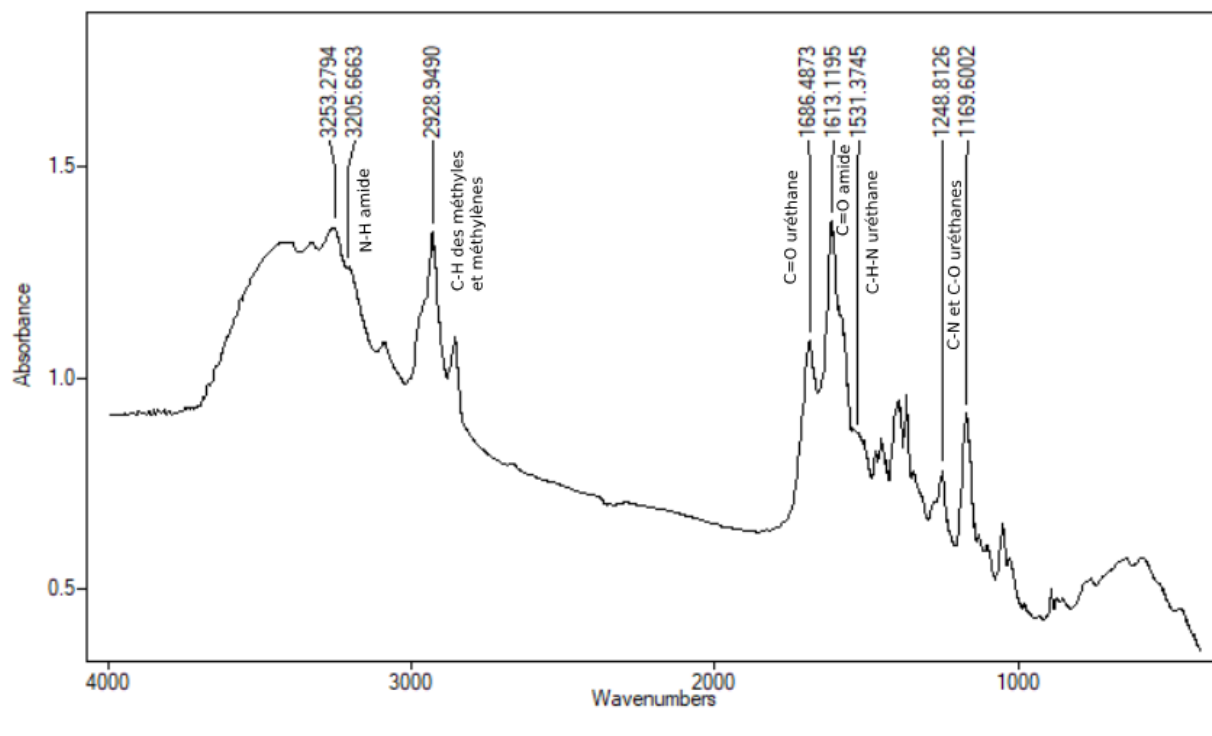


Figure III.14 : Spectre FTIR du Boc-Leu-NHiPr

Résultats et discussions

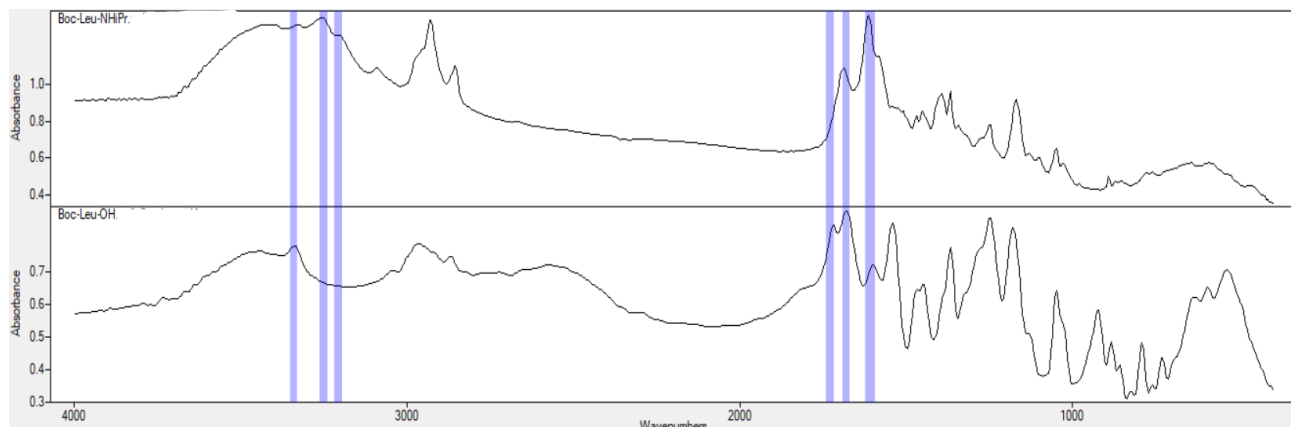


Figure III.15 : Spectre FTIR superposé de Boc-Leu-NHiPr et Boc-Leu-OH

III.4 Réaction de synthèse du Boc-Leu-NHMe

Nous avons réalisé la synthèse du Boc-Leu-NHMe. Nous avons obtenu une huile collante qui a cristallisé en solide collant. Cette synthèse a été effectuée en faisant réagir le Boc-Leu-OH commercial avec de la méthylamine ($\text{NH}_2(\text{CH}_3)$) dans THF à 0°C , en présence de DCCI comme agent de couplage.

Après filtration du produit secondaire dicyclohexyl urée (DCU) formé (sous forme d'un solide blanc) et l'élimination du solvant, le produit Boc-Leu-NHCH₃ obtenu sous forme d'huile a été cristallisé dans un système THF/Hexane pour purification. Le produit a été obtenu avec un rendement de 103%.

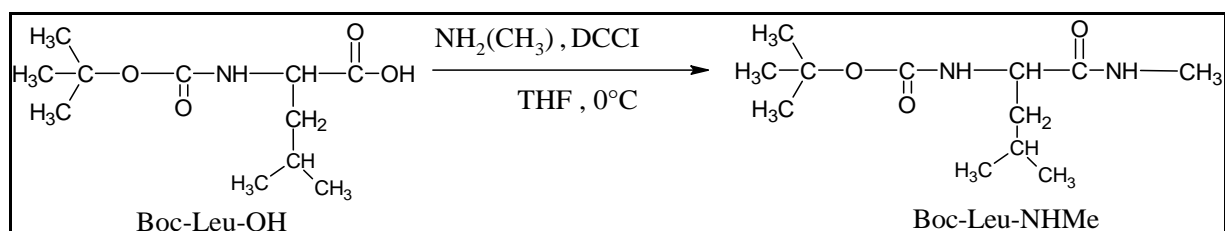


Figure III.16 : Réaction générale de la synthèse de Boc-Leu-NHMe

Le mécanisme de cette synthèse est représenté dans la (Figure III.17).

Le doublet libre de l'oxygène (OH) de la fonction -COOH d'acide aminé protégé (Boc-Leu-OH) attaque le carbone du DCCI dans une réaction de condensation, il se forme un intermédiaire réactif O-acyluréé après la prototropie, puis l'amine primaire NH_2Me se condense sur le C du carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) de l'intermédiaire par l'attaque du doublet libre de N. la prototropie permet au O⁻ de se lier avec H de l'azote et forme la fonction OH. Le bon groupe partant (OCNNHCy_2) est déplacé par le doublet libre de l'oxygène. Ce qui permet de former le Boc-Leu-NHMe et libérer la DCU comme sous-produit.

Résultats et discussions

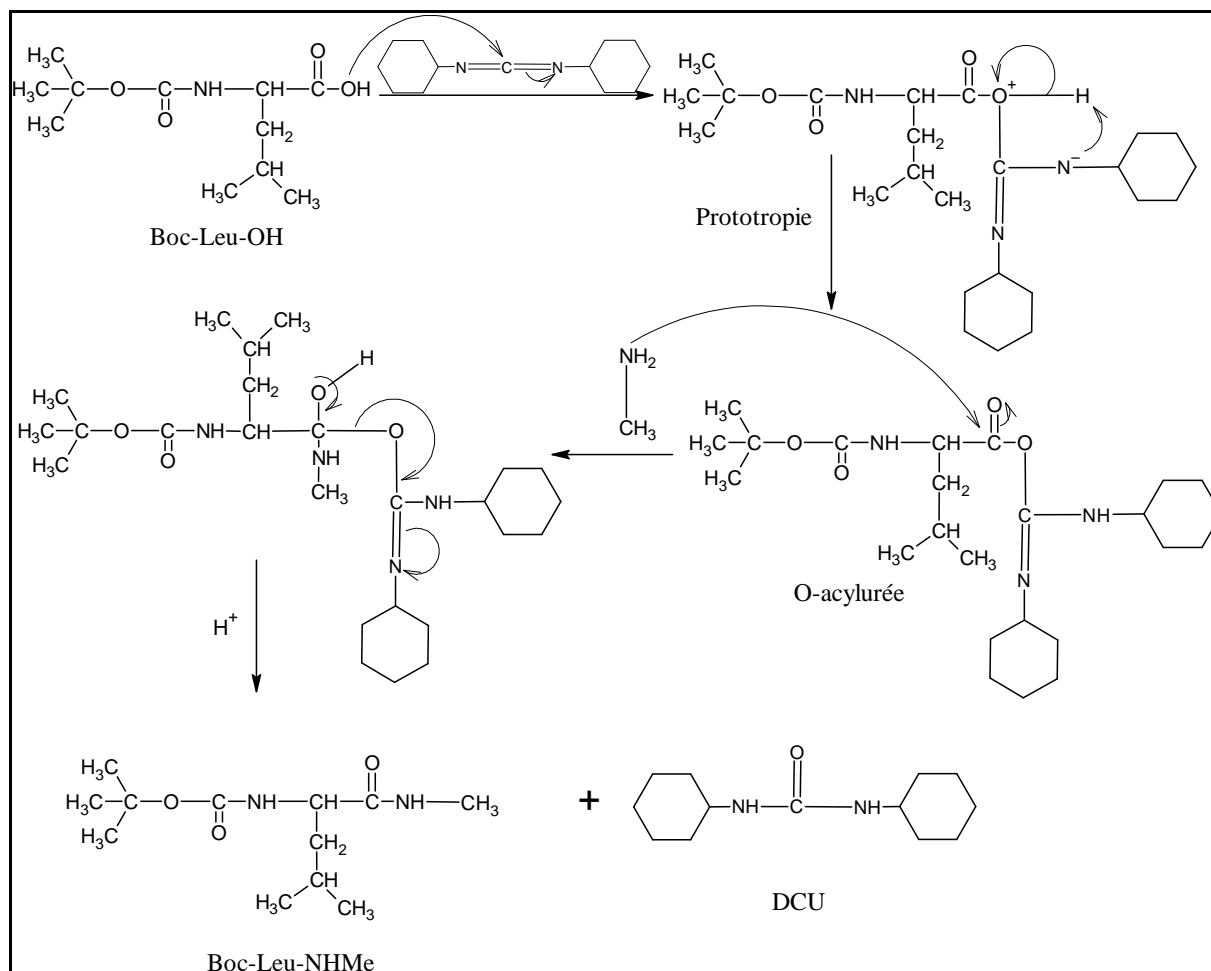


Figure III.17 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Boc-Leu-NHMe

III.4.1 Caractérisation du Boc-Leu-NHMe par FTIR

En comparant le spectre FTIR du Boc-Ala-OH et celui du Boc-Leu-NHMe, le spectre FTIR du Boc-Leu-NHMe (**Figure III.18**) présente une bande à 1626 cm^{-1} typique des vibrations d'élongation C=O de type amide.

Les bandes à 1248 cm^{-1} et 1172 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'élongation C-N et C-O uréthanes.

La bande à 1686 cm^{-1} est relative aux vibrations d'étirement C=O uréthane.

La bande à 2931 cm^{-1} est caractéristique des vibrations d'étirement C-H des groupes méthyles (CH₃) et méthylènes. Le groupe isopropyle (iPr) et le groupe tert-butoxy (Boc) contiennent plusieurs groupes CH₃ et CH, ce qui explique cette bande.

La bande à 3278 cm^{-1} est typique des vibrations d'étirement N-H amide

Résultats et discussions

A partir de la (Figure III.19) On remarque nettement la disparition de la bande 1719 cm^{-1} (C=O acide) et la bande large entre $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du OH acide.

Ainsi que l'apparition de nouvelle band typique de la liaison amide.

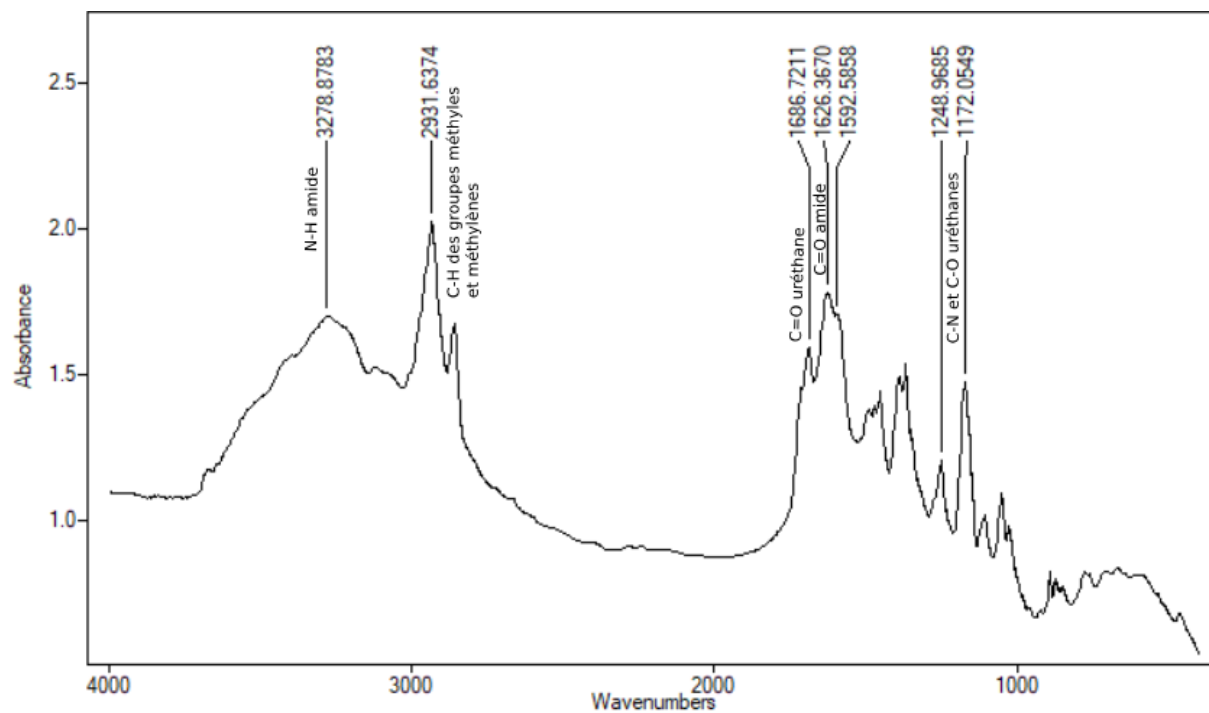


Figure III.18 : Spectre FTIR du Boc-Leu-NHMe

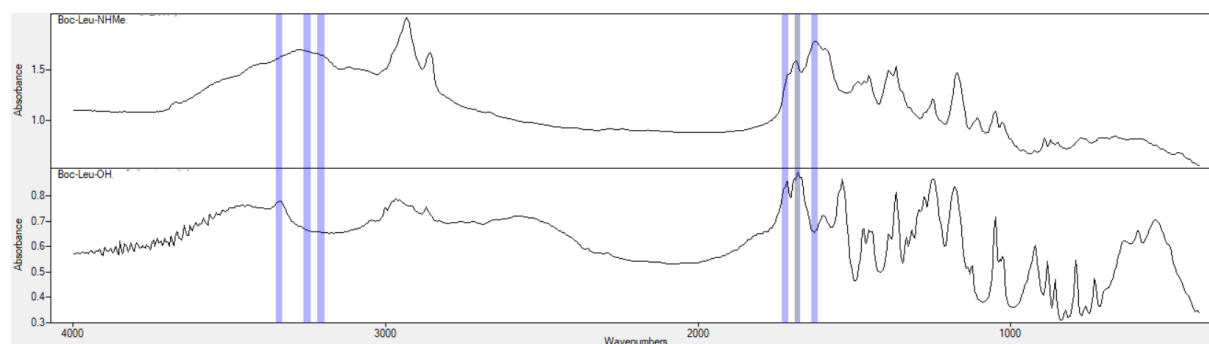


Figure III.19 : Spectre FTIR superposé de Boc-Leu-NHMe et Boc-Leu-OH

Résultats et discussions

Tableau III.2 : Résultats de l'identification du Boc-Leu-OH et ses dérivés

Produit	Masse molaire (g/mol)	Rendement (%)	Tf (°C)	Rf	Rf	Rf
				AcOEt/CyHx (70 :30)	AcOEt/CyHx (30 :70)	THF/Hx (70 :30)
Boc-Leu-OH	231.29	/	91	0.70	/	0.62
Boc-Leu-NHiPr	272	68	75	0.89	0.77	/
Boc-Leu-NHMe	244	103	/	0.83	0.78	/

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au bout de cette recherche, la synthèse qu'on a effectué sert à protéger la partie C-terminal d'un acide aminé commercialement protégé sur la partie N-terminal par le groupement Boc et l'activation de ces acides aminés a été faite par un carbodiimide comme agent de couplage.

D'abord, on a activé l'acide aminé Boc-Ala-OH par le carbodiimide DCCI après on a utilisé les amines primaires $\{\text{NH}_2\text{Me} / \text{NH}_2\text{CH}(\text{Me})_2\}$ pour protéger la fonction acide de AA. On obtient des produits sous forme d'huile, ils ont été cristallisés dans le système THF/Hexane pour purification. On obtient des cristaux d'un aspect solide blanc, les structures de Boc-Ala-NHMe et Boc-Ala-NHCH(Me)₂ ont été confirmé par l'analyse IR, ont un rendement de 92% et 90% respectivement.

Ensuite, avec le même protocole qu'on a fait, juste avec l'acide aminé Boc-Leu-OH pour obtenir des produits ont un aspect blanc cristallin, les structures de Boc-Leu-NHMe et Boc-Leu-NHCH(Me)₂ ont été confirmé par l'analyse IR, ont un rendement de 103% et 68% respectivement.

La pureté des produits a été contrôlée par mesure de la température de fusion et l'analyse par CCM.

La structure des produits a été confirmée par l'examen des spectres FTIR

Enfin, en perspectives nous prévoyons de coupler ces acides aminés pour former un dipeptide par l'élimination de groupement Boc d'un acide aminé et de réagir avec le C-terminale activé d'un autre acide aminé N-protégé.

Référence bibliographique :

- [1] J. Adams, "The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs," **Cancer Cell**, vol. 5, no. 5, pp. 417-421, 2004.
- [2] C. Ammar, "Biochimie acides aminés, peptides et protéines," http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch1an16-aa_peptides_proteines_diapo.pdf, n.d.
- [3] R. Assaoui, "Peptides, caractéristiques et structure des protéines," **Review of Peptides, caractéristiques et structure des protéines**, n.d.
- [4] N. Atmani, "Synthèse des dipeptides d'intérêt biologique," **Review of Synthèse des dipeptides d'intérêt biologique**, 2015.
- [5] M. Bergmann and L. Zervas, "A new method for the protection of amino groups in peptide synthesis," **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, vol. 65, no. 9, pp. 1995-2005, 1932.
- [6] "Biochimie des protéines BCM514," [Biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca](https://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/1a.html). <https://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/1a.html>, n.d.
- [7] L. A. Carpino and G. Y. Han, "The 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino-protecting group," **Journal of the American Chemical Society**, vol. 92, no. 20, pp. 5748-5749, 1970.
- [8] Z. Cheraiet, "Synthèse et étude structurale de différents composés: Protection/Déprotection des N-Boc, N-Cbz, N-Ts et O-Boc dans des conditions éco-environnementales," **Review of Synthèse et étude structurale de différents composés: Protection/Déprotection des N-Boc, N-Cbz, N-Ts et O-Boc dans des conditions éco-environnementales**, 2013.
- [9] E. Feraga, "Les peptides," **Review of LES PEPTIDES**, 2022.
- [10] P. Gallet, S. F. Durand, S. Legardinier, and M. Guilloton, "Mini-manual biochimie" (5th ed.), **Review of mini-manual biochimie**, n.d.
- [11] Y. L. Guillo and J. Tekin, "Quelques méthodes de la synthèse peptidique," **Bulletin de l'Union des Physiciens**, 1991.
- [12] R. A. Houghten, J. M. Ostresh, C. Pierson, and R. Santos, "Rapid simultaneous multiple peptide synthesis under continuous flow conditions utilizing 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU)," **International Journal of Peptide and Protein Research**, vol. 37, no. 6, pp. 487-493, 1991.
- [13] A. B. Johnson and P. E. Davis, "Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA): une revue des développements récents," **Journal de pharmacologie et de toxicologie clinique**, vol. 16, no. 3, pp. 145-162, 2002.
- [14] H. G. Kidd and C. G. King, "The use of phthalimide in the protection of amino groups,"

Journal of the Chemical Society (Resumed), pp. 801-803, 1948.

[15] V. Krchnák and K. E. Kövér, "Comparative study of uronium and phosphonium peptide coupling reagents for solid phase peptide synthesis," **Tetrahedron Letters**, vol. 33, no. 44, pp. 6549-6552, 1992.

[16] "La chimie pas à pas," Travaux.eleves.ensc-Rennes.fr. [Online]. Available: <https://travaux.eleves.ensc-rennes.fr/chimiePasAPas/EsterDCC.html>, n.d.

[17] "Les acides aminés et la synthèse peptidique," CultureSciences-Chimie. [Online]. Available: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/methodes-et-outils/les-acides-amines-et-la-synthese-peptidique>, n.d.

[18] "Les protéines," <http://biologie.50webs.com/Download/PROTIDES/proteines.pdf>, n.d.

[19] I. Mellah, "Les aminoacides comme précurseurs des cétophosphonates, iminophosphonates et thiazolines," **Review of Les aminoacides comme précurseurs des cétophosphonates, iminophosphonates et thiazolines**, 2015.

[20] R. B. Merrifield, "Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide," **Journal of the American Chemical Society**, vol. 85, no. 14, pp. 2149-2154, 1963.

[21] "Protection et déprotection de groupes caractéristiques," MyMaxicours. [Online]. Available: <https://www.maxicours.com/se/cours/protection-et-deprotection-de-groupes-caracteristiques/>, n.d.

[22] F. Quentin, P. Gallet, M. F. Guilloton, and B. Quintard, **Maxi-fiches Biochimie en 84 fiches** (2nd ed.), **Review of maxi-fiches Biochimie en 84 fiches**, 2015.

[23] J. M. Smith, T. M. Lowe, and T. F. Smith, "The discovery of casomorphins and related peptides in the human gastrointestinal tract," **Annals of Gastroenterology**, vol. 8, no. 4, pp. 227-233, 1995.

[24] Zhang et al., "Antimicrobial peptides: multifunctional bioactive molecules with diverse applications," **Journal of Microbiology and Biotechnology**, vol. 27, no. 6, pp. 1023-1035, 2017.

[25] J.-L. CUQ, "BIOCHIMIE DES PROTEINES." Available: https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichier_oeuvres/Biochimie_des_Protynes_Cuq_.pdf

[26] M. SEVE, "Les acides aminés : Structures," 2012. Available: https://archives.uness.fr/sites/unf3s/media/paces/Grenoble_1112/seve_michel/seve_michel_p11/seve_michel_p11.pdf.

[27] "les 20 acides aminés standards." Available: <https://www.mdep.fr/wp-content/uploads/2020/09/FICHE-AA.pdf>

[28] “Les Acides Aminés,” *www.cours-medecine.info*. <https://www.cours-medecine.info/medecine/biochimie/acides-amines.html>.

[29] “Figure 2-Structure of hemoglobin showing its alpha and beta subunits...,” *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-hemoglobin-showing-its-alpha-and-beta-subunits-and-the-heme-moiety-Source_fig1_221925240

[30] “Lunasine,” *www.drugfuture.com*. <https://www.drugfuture.com/chemdata/Lunasine.html>

[31] “Casomorphine,” *Wikipedia*, Apr. 25, 2023. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Casomorphine>