

## **Chapitre 2**

### **Hypothèse de travail et objectifs**

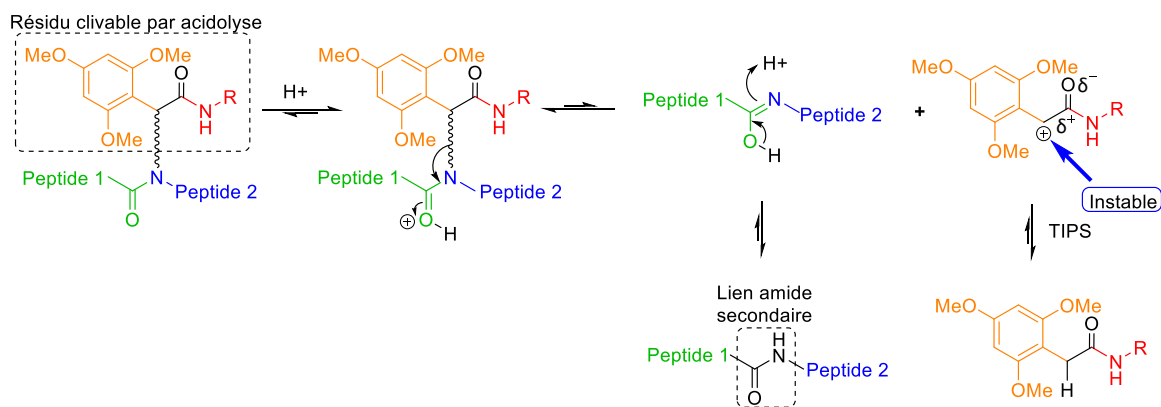


## 2.1 Hypothèses de travail

À la lumière de ce qui a été énoncé jusqu'à présent, les peptides sont une classe de molécules qui attirent beaucoup l'attention, notamment en tant qu'agents thérapeutiques. Toutefois, bien que plusieurs approches de couplages de fragments peptidiques et de cyclisation existent, aucune ne semble être parfaite, ce qui laisse place aux nouvelles découvertes dans le domaine afin de pouvoir accéder à des structures peptidiques inédites et prometteuses.

La réaction de Ugi est d'autant plus intéressante à ces fins, car elle permet l'obtention de composés complexes en une seule étape via une grande force thermodynamique de réaction, et forme notamment un lien amide entre l'amine et l'acide carboxylique utilisés dans la réaction. De plus, cette réaction a été démontrée compatible avec le support solide, en plus de pouvoir se compléter rapidement sous irradiations de micro-ondes.

Les études préliminaires réalisées par Waki en 1977 ont notamment attiré notre attention puisqu'il fait état d'une déprotection sélective post-U-4CR de l'amide tertiaire contenant un aldéhyde électrodonneur et un isonitrile (Figure 1). Bien qu'ils soient capables de cliver via acidolyse le groupement labile sur le squelette amide nouvellement formé seulement avec de faibles rendements, nous nous sommes intéressés au principe de base en nous disant qu'il était possible d'optimiser ce clivage sélectif et de l'appliquer à différentes facettes de la chimie des peptides. En utilisant notamment un aldéhyde plus électrodonneur comme le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde combiné à l'utilisation des micro-ondes, nous croyons être en mesure de stabiliser l'état de transition instable, et ainsi, améliorer l'efficacité de la réaction.



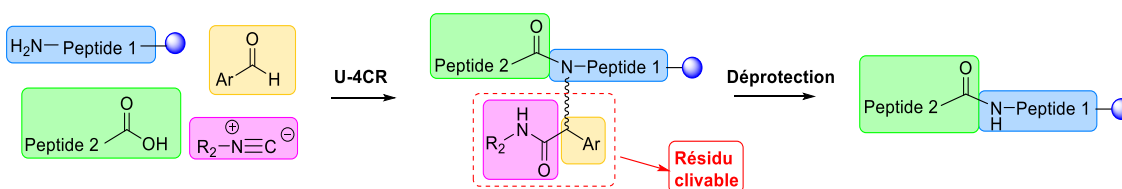
**Figure 1.** Hypothèse mécanistique de déprotection du squelette amide post-U-4CR.

## 2.2 Objectifs

À partir de l'hypothèse que l'acidolyse du résidu clivable peut être optimisée jusqu'à une déprotection quantitative de l'amide peptidique, l'objectif général de mon projet de recherche est d'appliquer cette stratégie de Ugi/déprotection pour générer des liens peptidiques et synthétiser des peptides complexes. Le reste du mémoire sera séparé en deux projets distincts, le tout ayant pour but de pouvoir ultimement synthétiser des peptides complexes jusqu'à présent inaccessibles avec les méthodes existantes.

Dans la première partie de mon projet, le chapitre 3, l'objectif est de développer et d'optimiser une méthode de liaison de fragments peptidiques par l'approche réaction de Ugi/déprotection (Figure 2). Pour atteindre cet objectif, je devrai atteindre certains objectifs plus spécifiques :

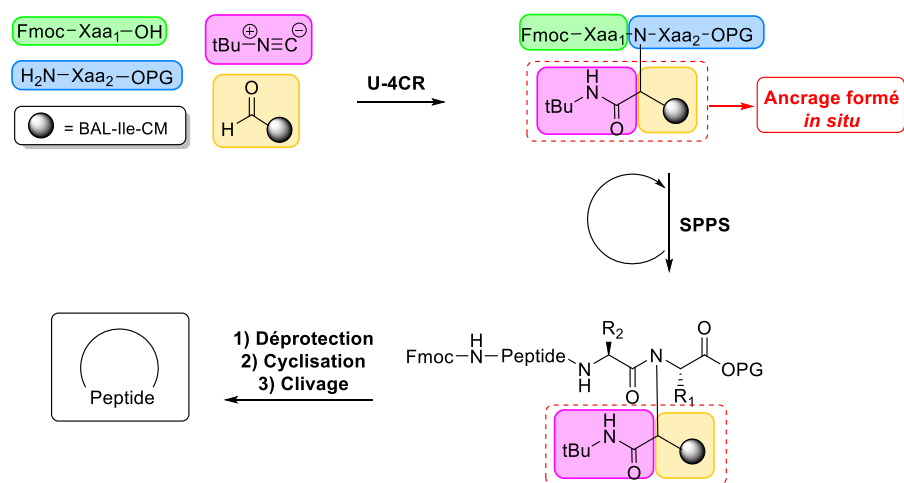
- 1) Synthétiser des peptides modèles;
- 2) Effectuer la réaction de Ugi avec les peptides modèles et différents aldéhydes pour évaluer l'impact des propriétés électrodonneurs sur l'acidolyse subséquente;
- 3) Optimiser la U-4CR en testant différents solvants pour trouver une alternative au méthanol et en évaluant d'autres conditions comme le temps de réaction, le type de chauffage et le type de support solide;
- 4) Vérifier le taux d'épimérisation lors de la liaison des fragments peptidiques. Un système comprenant une phénylalanine en C-terminal du fragment N-terminal déterminera s'il y a conservation ou perte de la stéréochimie lors de la liaison par U-4CR;
- 5) Finalement, une fois toutes les conditions analysées, la méthode sera appliquée pour synthétiser des peptides complexes.



**Figure 2.** Approche proposée pour lier deux fragments peptidiques par U-4CR.

Par la suite, dans la deuxième partie de ce mémoire, le chapitre 4 a pour but de développer une méthode de synthèse de peptides cyclique par ancrage sur le squelette amide via U-4CR (Figure 3). Pour ce faire, les objectifs spécifiques sont :

- 1) Synthétiser un support solide fonctionnalisé avec un aldéhyde disponible à réagir;
- 2) Optimiser la réaction de Ugi sur ce support solide pour ancrer en une seule étape deux acides aminés le plus efficacement possible;
- 3) Confirmer la compatibilité de l'ancrage formé par U-4CR avec la synthèse peptidique traditionnelle et avec une approche par couplage de fragments;
- 4) Synthétiser des acides aminés possédant des groupements protecteurs orthogonaux sur l'acide carboxylique permettant la synthèse de peptides cycliques;
- 5) Appliquer la méthode à la synthèse de peptides linéaires, cycliques et bicycliques fonctionnalisés.



**Figure 3.** Approche proposée pour ancrer deux acides aminés sur un support solide par U-4CR.

MCours.com