

Une voie originale de préparation de peptoïdes cycliques anti-bactériens

Mots-clés : Polymères cycliques, peptoïdes, antibactériens

Les polymères polypeptidiques synthétiques sont des molécules biocompatibles qui ont un large éventail d'applications. Certains ont démontré une activité antimicrobienne très efficace, y compris contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Le mécanisme d'action est lié à leurs propriétés physicochimiques, dont le caractère amphiphile confère la capacité de déstabiliser les membranes bactériennes. Ils sont sensibles à la dégradation par les protéases empêchant par exemple leur administration par voie orale. Cependant, des analogues N-alkylés de polypeptides synthétiques : les polypeptoïdes, présentent une résistance accrue à la protéolyse.

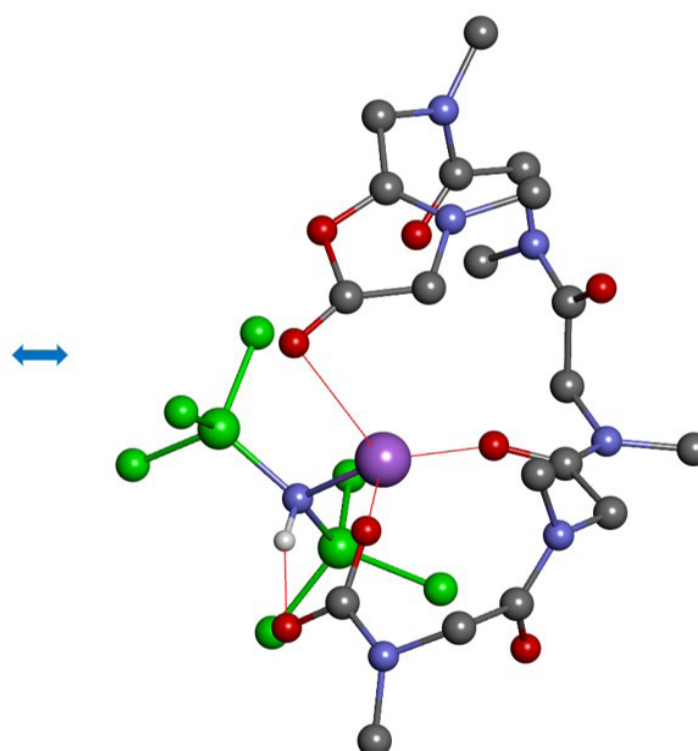
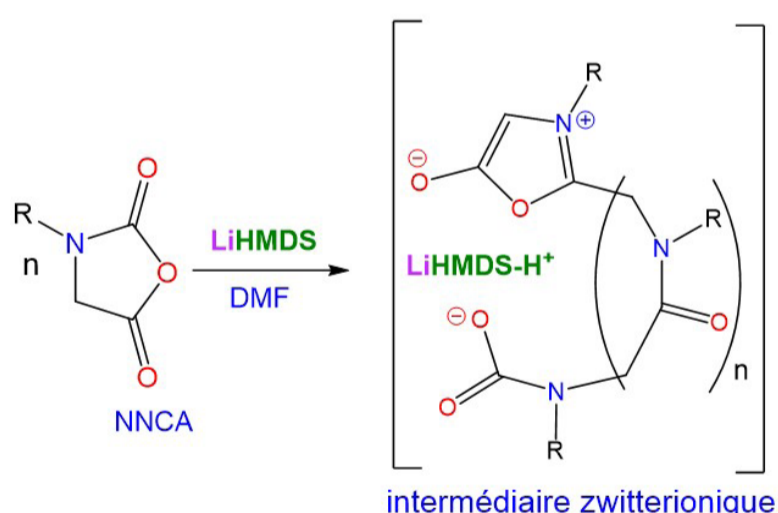
Ce travail présente une voie simple de synthèse de poly α -peptoïdes à partir de N-alkyl-N-carboxyanhydrides (NNCA). L'originalité de la méthode tient dans le fait que la polymérisation est réalisée en milieu polaire, dans le diméthylformamide (DMF), en utilisant le bis(triméthylsilyl) amidure de lithium (LiHMDS) comme base forte.

Les polymères obtenus par cette méthode sont

de nature cyclique et non pas linéaires. Jusqu'à présent, la formation de peptoïdes cycliques de haut poids moléculaire n'était rendue possible que par l'emploi de solvants apolaires. La formation de peptoïdes cycliques dans des solvants très polaires tels que le DMF n'avait jamais été décrite.

Des calculs de DFT effectués sur un modèle intermédiaire zwitterionique ont montré que la forme cyclique est favorisée sur le plan énergétique par rapport à la forme linéaire. L'intermédiaire cyclique interagit avec le LiHMDS grâce à la formation de plusieurs liaisons stabilisantes (représentées par des traits rouges) entre le polymère et le cation Li^+ . La petite taille de Li^+ favorise le rapprochement de l'extrémité carboxyle anionique et du groupement dihydrooxazolium, qui conduira dans un deuxième temps à la fermeture du cycle.

Cette nouvelle méthode ouvre des perspectives pour la conception de macrocycles cationiques antibactériens.



© Jean-Luc STIGLIANI / LCC Toulouse

Référence

Safe Cyclic Poly(α -peptoid)s by Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS)-Mediated Ring-Expansion Polymerization: Simple Access to Bioactive Backbones; P. Salas-Ambrosio, A. Tronnet, M. Since, S. Bourgeade-Delmas, J-L Stigliani, A. Vax, S. Lecommandoux, B. Dupuy, P. Verhaeghe, C. Bonduelle. *J.A.C.S.* **2021** 143 (10), 3697-3702. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c13231>

Collaborations

- Université Bordeaux, LCPO, UMR 5629, F-33600, Pessac, France

Équipe

Chimie et biologie médicinales pour l'oncologie