

Equipe 1 : PRODUITS NATURELS et ANALOGUES : SYNTHÈSE ET MÉCANISMES

Animateur:

Michel BALTAS (DR)

Personnels permanents:

Christiane ANDRE-BARRES CR1
Florence BEDOS-BELVAL MCF
Stefan CHASSAING MCF
Evelyne DELFOURNE CR1
Christian LHERBET CR2
Corinne BACQUE CR1
Hubert DURAN Pr
Christine DUPRAT MCF
Christophe MENENDEZ, Technicien

Doctorants:

Mélanie DELOMENEDE (thèse soutenue 7/06/07)
Virginie BERNAT (thèse soutenue 20/11/08)
Nadji BELKHEIRI
Georges KOUMBA YOYA
Sébastien DESLANDES
Benaïssa BOUGUERNE
Damien VEAU

Post-doctorants

Dina RAKOTONDAMANANA (oct. 05-juin 2006)
Prithwiraj DE
Kavita DE

MOTS-CLES:

Dérivés phénoliques, cinnamiques, (poly)hétéro aromatiques, alcaloïdes marins, α,β -dicarbonylés, endoperoxydes, autoxydation

PARTENAIRES/COLLABORATIONS :

Projet Européen, Belgique, Ukraine, Canada, Madagascar, Région Midi-Pyrénées laboratoires de la Fédération de Chimie et autres laboratoires Toulousains, Université de Provence, ITAV-Toulouse.

AXES DE RECHERCHE:

Au cours de ce contrat quadriennal, l'équipe a développé et orienté ses travaux autour de la conception, la synthèse et la compréhension du rôle au niveau moléculaire de trois familles de composés, dans le domaine de la santé. Deux de ces familles sont issues des plantes : les phénoliques et les endoperoxydes et la troisième : les alcaloïdes est issue de la biodiversité marine. Des pathologies majeures telles que les cancers et les maladies cardiovasculaires, et des maladies infectieuses telles que le paludisme et la tuberculose sont ciblées.

Substances d'origine végétale :

1. Analogues cinnamiques: Conception et synthèse de composés (poly)phénoliques inspirés de la lignine, des acides cinnamiques et de la vanilline. Modifications structurales, recherche de briques moléculaires, élaboration de familles ciblant dans deux processus pathologique et infectieux majeurs, l'*athérosclérose* et la *tuberculose*.

2. Endoperoxydes à propriétés antipaludiques : Synthèse et propriétés antipaludiques d'endoperoxydes analogues des facteurs G. Compréhension des mécanismes mis en jeu en relation avec leurs activités biologiques (étude du transfert d'électron dissociatif suivant la théorie de Marcus ; réarrangements ; chimiluminescence ; étude fondamentale de la réaction d'autoxydation qui constitue l'étape clé).

Substances d'origine marine:

1. Pyrroloquinolines: synthèse totale des produits naturels wakayin et tsitsikammamines A et B. Etudes d'aza-analogues à activité antitumorale.

2. Inhibiteurs de check-point G2: préparation d'analogues des alcaloïdes granulatimide et isogranulatimide à activité anticancéreuse potentielle, étude de leur sélectivité vis-à-vis de la Chk1, validité du concept d'association inhibiteur G2/agent interférent sur l'ADN.

PUBLICATIONS-CLES :

-M. Delomenède, F. Bedos-Belval, H. Duran, C. Vindis, M. Baltas, A. Nègre-Salvayre Development of Novel Antiatherogenic Biaryls : Design, Synthesis and Reactivity. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 3171-3181.

-G. Koumba Yoya, F. Bedos-Belval, P. Constant, H. Duran, Mamadou Daffé, Michel Baltas. Synthesis and Evaluation of a Novel Series of Pseudo-Cinnamic Derivatives as Antituberculosis Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 341-343.

-F. Najjar, C. André-Barrès, M. Baltas, C. Lacaze-Dufaure, D. C. Magri, M. S. Workentin, T. Tzedakis Electrochemical reduction of G3-factor endoperoxide and its methyl ether: Evidence for a competition between concerted and stepwise dissociative electron transfer., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 1174-1179.

-V. Bernat, C. André-Barrès, M. Baltas, N. Saffon and H. Vial Synthesis of antimalarial G-factors endoperoxides: relevant evidence of the formation of a biradical during the autoxidation step., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9216-9224.

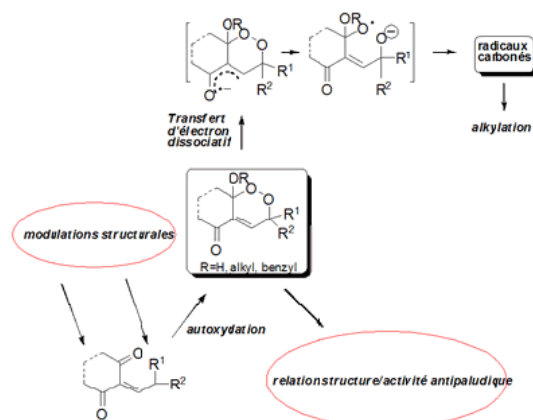
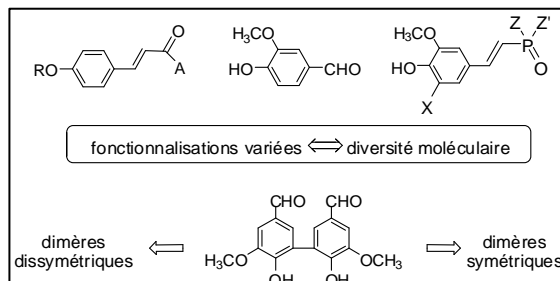
-L. Legentil, B. Lesur, E. Delfourne. Aza-analogues of the marine pyrroloquinoline alkaloids wakayin and tsitsikammamines : synthesis and topoisomerase inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 427-429.

-A. Rives, T. Delaine, L. Legentil and E. Delfourne. Total synthesis of the marine pyrroloiminoquinone alkaloid tsitsikammamine A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1128-1130.

HIGHLIGHTS

1.1 Analogues cinnamiques

- Synthèse de familles de composés pseudocinnamiques
 - dérivés du syringaldéhyde
 - bis-vanilline fonctionnalisée, symétrique et dissymétrique
 - Etudes physicochimiques des propriétés antioxydantes
 - Molécules duales
 - Modulation du système cinnamique
 - Grande diversité moléculaire
 - Synthèses automatisées
-
- Start-up en émergence



1.2 Endoperoxydes à propriétés antipaludiques

- Autoxydation
- Transfert d'électron dissociatif (concerté/ séquentiel)
- Réarrangement d'endoperoxydes en 1,2-dioxétane intermédiaire se décomposant en aldéhyde et cétone
- Etude de variations structurales en vue de leurs activités antipaludiques
- Elaboration de fonctionnalités pour introduire un second principe actif.

2. Produits naturels d'origine marine

- Synthèse totale de la tsitsikammamine
- Synthèse d'aza-analogues à activité antitumorale potentielle (inhibition des topoisomérases)
- Etude d'analogues de la granulatinamide inhibiteurs sélectifs de la Chk1. Design de nouveaux « scaffolds » et introduction de substituants au niveau des cycles A, B et E

