



N° d'ordre 19/2013

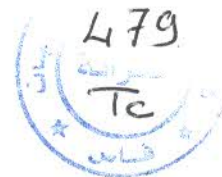
THESE DE DOCTORAT

dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université Sidi Mohamed ben Abdellah
 &
 l'Université Paul Sabatier Toulouse

Présentée par

Mlle : **Dounia EL ARFAOUI**

Spécialité : Chimie des molécules bioactives



Sujet de la thèse

**Polyynes- polyols naturels : Synthèse, dérivation et
 évaluation de nouveaux pharmacophores**

Thèse présentée et soutenue le 06/12/2013 devant le jury composé de

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
EL HADRAMI El Mestafa	PES	FST Fès	Président
DAICH Adam	Pr	Université du Havre	Rapporteur
AKSSIRA Mohamed	PES	FST Mohammedia	Rapporteur
OUAZZANI CHADI Fouad	PES	FST Fès	Rapporteur
Michel BALTAS	Pr	Université Paul Sabatier Toulouse	Examineur
Yves GENISSON	Dr	Université Paul Sabatier Toulouse	Directeur de Thèse
Rémi CHAUVIN	Pr	Université Paul Sabatier Toulouse	Co-directeur de thèse
BEN-TAMA Abdeslem	PES	FST Fès	Directeur de Thèse

Laboratoires d'accueil :

* Laboratoire de Chimie organique Appliquée Faculté des Sciences et Techniques, Centre d'Etudes Doctorales Sciences et Techniques de l'Ingénieur: Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie, Université Sidi Mohamed ben Abdellah Fès

* Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, Ecole doctorale :
 Sciences de la Matière, Université Paul Sabatier Toulouse





Résumé de la thèse

La mer et l'océan constituent un réservoir de produits naturels bioactifs d'une immense diversité représentant une source d'inspiration presque infinie pour les chimistes à la recherche de nouveaux médicaments. Les lipides polyacétyléniques isolés d'éponges marines constituent notamment une famille fascinante de composés aux multiples activités biologiques connues depuis quelques décennies. Bien que le motif alcynylcarbinol chiral caractéristique de ces composés ait été identifié comme un pharmacophore possible pour la cytotoxicité, aucune étude visant à déterminer les relations structures-activités dans cette série n'avait été entreprise. Nous avons mis en oeuvre une approche inédite basée la variation structurale systématique d'un squelette générique inspiré du (*E*)-icos-4-en-1-yn-3-ol, produit naturel antitumoral isolé de l'éponge *Cribrochalina vasculum*. Grace au développement d'approches de synthèse asymétrique performantes, plusieurs éléments de relation structure-activités ont été mis en évidence, débouchant sur l'identification de nouveaux pharmacophores pour la cytotoxicité. Les composés présentant un motif dialcynylcarbinol terminal se sont notamment à la fois montrés les plus actifs et les plus accessibles. De façon remarquable, une influence déterminante de la configuration absolue du centre carbinol sur l'activité a aussi été observée, et ceci en faveur de la configuration opposée à celle le plus fréquemment rencontrée dans la nature.

Mots clés Synthèse asymétrique, carbinols, cytotoxicité, lipides, polyacétylène

Sommaire

Abréviation.....	1
Introduction générale	3
 CHAPITRE I : Eponges marines et produits naturels polyacétyléniques	
I. Les éponges marines	6
1. Généralités.....	6
2. Une riche source de métabolites.....	6
3. Quelques exemples de polyacétylènes extraits d'éponges marines et leurs propriétés.....	8
II. Les polyacétylènes extraits d'éponges du genre <i>Petrosia</i> sp. : pétrocortyne A et molécules apparentées.	10
1. Pétrocortyne A.....	11
2. Structure de la pétrocortyne A	11
3. Activités biologiques de la pétrocortyne A et du didéoxypétrosynol	12
4. Synthèse de la pétrocortyne A.....	21
5. Synthèse de dideoxypétrosynol A.....	29
6. Synthèse de la duryne.....	31
7. Synthèse de l'adociacétylène B.....	33
III. Les polyacétylènes extraits de l'éponge <i>Cribrochalina vasculum</i>.....	34
1. Présentation	34
2. Configuration des alcools acétylénique extraits de <i>C. Vasculum</i>	35
3. Activités biologiques.....	38
4. Synthèses totales du (E)-icos-4-en-1-yn-3-ol.....	38
IV. Conclusion.....	45

Chapitre II : La réaction de Carriera

I. Introduction	
II. Propriétés biologiques des énantiomères	
III. Objectifs	
IV. Rappels généraux sur la préparation d'alcools propargyliques	
V. Synthèse d'alcools propargyliques par addition d'acétylures métalliques sur un aldéhyde	
1. Méthodes d'addition asymétrique d'un acétylure sur un aldéhyde ne faisant pas intervenir Zn.....	
2. Utilisation de la méthode au triflate de zinc (II) : réaction de Carriera.....	
3. Applications et limites de la réaction de Carriera en synthèse totale de polyacétylènes marins	
4. Cas d'échec de la réaction de Carriera dans la synthèse de produits naturels marins	
5. Autres exemples d'utilisation de la réaction de Carriera en synthèse totale de produits naturels	
VI. Résultat et discussions	
1. Synthèse des précurseurs et du dialcynylcarbinol sous forme racémique.....	
2. Utilisation de la réaction de Carriera pour préparer le dialcynylcarbinol	
3. Détermination des excès énantiomériques	
4. Synthèse des alcynyl- alcénylcarbinols.....	
5. Synthèse de dialcénylcarbinols	
VII. Conclusion	

Chapitre III : La réaction de Noyori

I. Introduction	98
II. La réduction asymétrique de cétone	101
1. Hydrogénation de cétones fonctionnalisées par le BINAP et ses dérivés.....	101
2. Synthèse d'alcools propargyliques chiraux par réduction d'ynones	103
III. Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène	107
1. Mécanisme du transfert d'hydrogène	108
2. Transfert d'hydrogène direct	108
3. Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand	110
4. Origine de la stéréosélectivité	114
IV. Exemples de réduction énantiosélective des dérivés carbonylés par transfert asymétrique d'hydrogène	115
V. Application en synthèse de réductions asymétriques d'ynones par transfert d'hydrogène	120
VI. Résultat et discussions	124
1. Synthèse du (S)-heptadec-1-yn-3-ol.....	125
2. Tentative de synthèse de (E)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	129
VII. Conclusion	131

Chapitre IV : La réaction de Pu

I. Introduction	133
II. L'alkynylation énantiosélectivite de Pu	135
III. Applications	153
IV. Résultats et discussion	155
1. Synthèse de (E)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol	155
2. Synthèse du (E)-icos-4-en-1-yn-3-ol.....	157

3. Synthèse de l'heptadec-4-yn-3-ol.....	161
4. Tentative de synthèse du (Z)-heptadec-4-en-1-yn-3-ol.....	162
5. Tentative de réaction de Glaser	164
V. Conclusion.....	165

Chapitre V: Tests Biologiques

I. Introduction	169
II. Rappels sur la cytotoxicité des produits <i>Cribrachalina vasculum</i>.....	170
III. Résultats obtenus.....	171
1. Test de cytotoxicité sur HTC-116	171
2. Principe du test WST-1	171
3. Résultats	171
IV. Evaluations biologiques vis-à-vis des cellules HTC-116, A-375, A-549 et KG-1	176
1. Principe du test par quantification de l'ATP.....	177
2. Résultat	177
V. Conclusion.....	179

Conclusion et perspectives

I. Conclusion.....	181
II. Perspectives	185
1. Dialcynylcarbinol et réaction de Carriera	185
2. Les alcényl-alcynylcarbinols et réaction de Pu.	186
3. Tests biologiques.....	187
Partit expérimentale.....	189