

Synthèse d'analogues de produits naturels en série chromènes et iridoïdes à potentialité cytotoxique et anti-infectieuse

Synthesis of chromene and iridoid series natural products analogues with cytotoxic and anti-infectious potential

NEGHRA Abdelhak ⁽¹⁾

Chimie Thérapeutique, Département de Pharmacie. Faculté de Médecine, Université BADJI Mokhtar Annaba 23000. Algérie

Résumé

Notre étude a été réalisée en collaboration entre la faculté de Médecine d'Annaba et les universités Paris Descartes et Rouen.

L'objectif de notre thèse est, d'une part la synthèse et l'évaluation biologique d'analogues de l'acronycine par modulation du pharmacophore chromène et d'autre part, l'hémisynthèse de cyclopenténones glycosylées analogues de l'aucuboside.

Les chromènes et l'aucuboside peuvent être considérés comme des structures privilégiées, car présentes chez de nombreux produits bioactifs (antitumoraux, anti-infectieux...).

La synthèse du synthon 5-amino-7-méthoxy-2,2-diméthylchromène à partir duquel ont été préparés quinze amides aliphatiques et aromatiques a été réalisée. Les structures des molécules synthétisées ont été établies grâce à l'utilisation de techniques RMN mono et bidimensionnelles et par spectrométrie de masse.

L'évaluation de l'activité antibactérienne, antifongique, antileishmaniale et cytotoxique de toutes les molécules synthétisées a été faite.

Pour les iridoïdes, des synthèses multiétapes régiosélectives et stéréosélectives ont été reproduites à partir de l'aucuboside pour disposer d'analogues structuraux cytotoxiques. L'ensemble des synthèses ont conduit aux molécules désirées avec des rendements satisfaisants.

Quant à l'activité biologique, aucune activité antibactérienne et antifongique n'a été notée pour les amidochromènes. Par contre, 5 d'entre eux ont présenté une activité antileishmaniale significative.

Afin de pouvoir juger l'intérêt potentiel en thérapeutique de ces amidochromènes actifs in vitro sur la leishmaniose, l'étude de leur activité cytotoxique sur cellules normales a été réalisée.

Une molécule, le composé (56), en raison de sa bonne activité antileishmaniale sur le test réalisé, de sa faible cytotoxicité sur cellules normales et donc de son très bon index de sélectivité, a été sélectionnée pour poursuivre l'étude de son activité antileishmaniale par la mise en oeuvre d'autres tests réalisés in vitro puis in vivo.

Mots clés : synthèse, pharmacomodulation, acronycine, aucuboside, activité antileishmaniale, cytotoxicité.

Président :

Pr. HADJADJ AOUL F/Zohra

Encadreur :

Pr. SEGUIN Elisabeth

Membres de Jury

Pr. DEGUIN Brigitte

Pr. DJEGHABA Zineddine

Pr. DJOUROUROU Abdelhafid

Date de soutenance :

05/09/2015

Correspondance :

NEGRA Abdelhak

E-mail :

negradz@yahoo.fr

Abstract

Our study was conducted in collaboration between the Faculty of Medicine of Annaba and the universities of Paris Descartes and Rouen.

The objective of this thesis is, at first, the synthesis and biological evaluation of acronycine's analogues by modulation of the chromene pharmacophore, and in the second place, the semi-synthesis of cyclopentenones glycosylated aucuboside-like.

Both chromenes and aucuboside can be considered as privileged structures, as present in many bioactive products (anti-tumor, anti-infectious ...).

The synthesis of the synthon 5-amino-7-methoxy-2,2-dimethylchromene from which were prepared fifteen aliphatic and aromatic amides was performed. The structures of the synthesized molecules have been established through the use of spectral techniques.

The evaluation of the antibacterial, antifungal, antileishmanial and cytotoxic activities was also done.



For iridoides, regioselective and stereoselectivemultistepes synthesis have been reproduced from the aucuboside in order to have cytotoxic structural analogues. All synthesis had satisfactory yields.

As for the biological activity, neither antibacterial nor antifungal activities were observed for amidochromènes. By cons, 5 of them had significant antileishmaniale activity.

In order to assess the potential therapeutic value of these amidochromenesactifs in vitro on leishmaniasis, the study of their cytotoxic activity on normal cells was performed.

Because of its good antileishmaniale activity, its low cytotoxicity to normal cells and thus its excellent selectivity index, the compound (56) was selected for further study of its antileishmaniale activity by implementing other tests carried in vitro and in vivo.

Keywords: synthesis, pharmacological-modulation, acronycine, aucuboside, antileishmanialeactivity, cytotoxicity.



Sur la photographie de droite à gauche

Pr. DJEGHABA Zineddine

Pr. DEGUIN Brigitte

Pr. SEGUIN Elisabeth

Dr NEGRA Abdelhak

Pr .HADJADJ AOUL F/Zohra

Pr. DJOUROUROUAbdelhafid