

Sujet : code (sera rempli par l'ED)

Directeur de thèse (titulaire HdR): Doisneau Gilles
E-mail : gilles.doisneau@u-psud.fr

Equipe du Pr. Jean-Marie Beau : jean-marie.beau@u-psud.fr

Nom et adresse du laboratoire : UPS-ICMMO-UMR8182, Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives, rue du Doyen Poitou, Bât 420-430, 91405 Orsay Cedex

Directeur du laboratoire : Mahy Jean-Pierre (ICMMO – UMR 8182)
Responsable de l'équipe : Roger Philippe (SM₂B)

Titre

*Méthodes d'umpolung de dihydropyranes / tétrahydropyranes
Application à la synthèse sélective de nouveaux ligands/inhibiteurs de sialo-enzymes*

Ce projet se place dans la continuité de nos récents travaux sur l'utilisation du diiodure de samarium (SmI₂) pour la modification régio- et stéréo-contrôlée de structures osidiques comme celles dérivées de l'acide sialique ou *N*-acétylneuraminique (Neu5Ac). L'acide sialique est un sucre complexe dont le rôle est primordial dans de nombreux phénomènes biologiques, allant de la régulation du système immunitaire (Siglecs) au développement de métastases de certaines tumeurs ou bien son implication dans la primo-infection par le virus influenza de la grippe. Naturellement les enzymes impliquées dans la biosynthèse des glycoconjugués de Neu5Ac sont depuis plusieurs années des cibles thérapeutiques privilégiées. Le travail de synthèse ciblera plus particulièrement ces enzymes.

Le premier objectif du projet sera d'étudier et de développer de nouvelles conditions opératoires permettant l'umpolung de dérivés type dihydropyrane ou celle de tétrahydropyranes à géométrie contrainte. Ces réactions reposent sur l'utilisation d'un réducteur monoélectronique comme SmI₂. D'autres systèmes réducteurs monoélectroniques seront envisagés et les mécanismes mis en jeu dans leur formation et dans des réactions de couplage avec des électrophiles appropriés seront étudiés.

Le deuxième objectif de la thèse sera d'appliquer les transformations identifiées à l'élaboration d'espèces utiles dans l'étude et la modulation (comme l'inhibition) des enzymes sialyltransférases. Il est ainsi envisagé de préparer des analogues stables de glycosides de Neu5Ac ou de structures modifiées capables de mimer du substrat CMP-Neu5Ac de l'enzyme transférase. Les activités des nouvelles structures obtenues seront évaluées dans le cadre des collaborations de l'équipe.

Plus d'informations sur le sujet et l'équipe SM₂B de l'ICMMO:

<http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LGMM/LSB/index.php>

Références bibliographiques

- Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5209-5212.
- A. Malapelle, Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6016-6020.
- A. Malapelle, A. Coslovi, G. Doisneau, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **2007**, 3145-3157.
- C. Papin, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2009**, 53-57.
- J. Pezzotta, D. Urban, R. Guillot, G. Doisneau and J.-M. Beau, *Synlett* **2014**, *25*, 375-380.