HAL open science

Synthèse de la Cytosporone E et analogues

Emilie Thiery, Walaa Baderaldeen, Virginie Herve, Emilie Camiade, Jérôme Thibonnet, Julien Petrignet

To cite this version:

Emilie Thiery, Walaa Baderaldeen, Virginie Herve, Emilie Camiade, Jérôme Thibonnet, et al.. Synthèse de la Cytosporone E et analogues. 8ème Symposium Francophone de Synthèse Totale (SFST8), May 2018, Bordeaux, France. 2018. hal-01822886

HAL Id: hal-01822886

https://hal.science/hal-01822886v1

Submitted on 25 Jun 2018

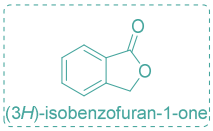
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

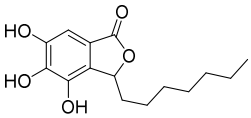
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Synthèse de la Cytosporone E et analogues

Emilie Thiery,[1] Walaa Baderaldeen,[1] Virginie Hervé,[2] Emilie Camiade,[3] Jérôme Thibonnet,[1] Julien Petrignet[1]
(1) Université de Tours EA 7502 SIMBA, (2) Université de Tours, UMR Inserm U1100, (3) Université de Tours, UMR INRA ISP 1282
emilie.thiery@univ-tours.fr

Phtalides et Cytosporone E





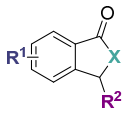
Cytosporone E
extraite de champignons endophytes
Cytospora sp. ou *Diaporthe sp.*

Les phtalides sont des petites molécules de structure bicyclique de type 3*H*-isobenzofuran-1-one isolées de diverses substances végétales ou d'organismes marins. Un grand intérêt est porté à cette classe de composés dû à leur large champ d'activités biologiques, dont antibactériennes.[1] Parmi les phtalides naturels connus, la Cytosporone E a particulièrement retenu notre attention. En 2000, elle est isolée de champignons endophytes, et son activité antibactérienne est mis en évidence contre *Staphylococcus aureus*.[2] Par la suite, plusieurs travaux confirmeront son potentiel antibactérien sur des bactéries Gram positif et négatif.[3]

Pharmacomodulations envisagées

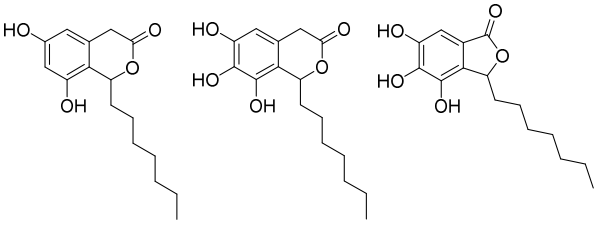
En raison du potentiel antibactérien de cette molécule naturelle, nous souhaitons réaliser sa synthèse totale ainsi que celle d'analogues afin de les tester contre diverses bactéries, dont ***P. aeruginosa*** et ***S. aureus***.

A partir de la structure 3*H*-isobenzofuran-1-one, la pharmacomodulation du groupement en position 3 (R^2) et des groupements aromatiques (R^1) peut être envisagée. L'oxygène endocyclique peut également être remplacé par un azote afin d'introduire une nouvelle fonctionnalité (R^3).



X = O, NR^3

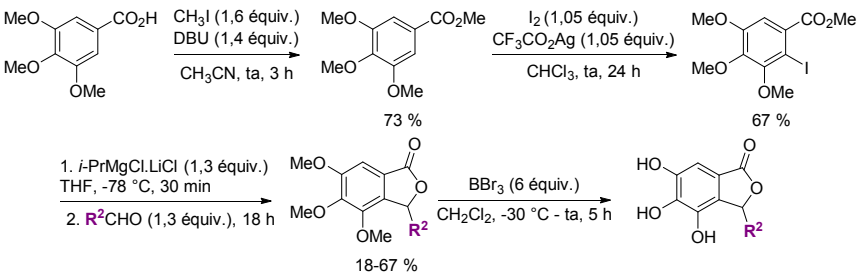
De précédents travaux ont mis en évidence l'importance des groupements hydroxyles du cycle benzénique dans l'activité antibactérienne d'autres Cytosporones,[2] c'est pourquoi nous avons tout d'abord envisagé une variation du groupement R^2.

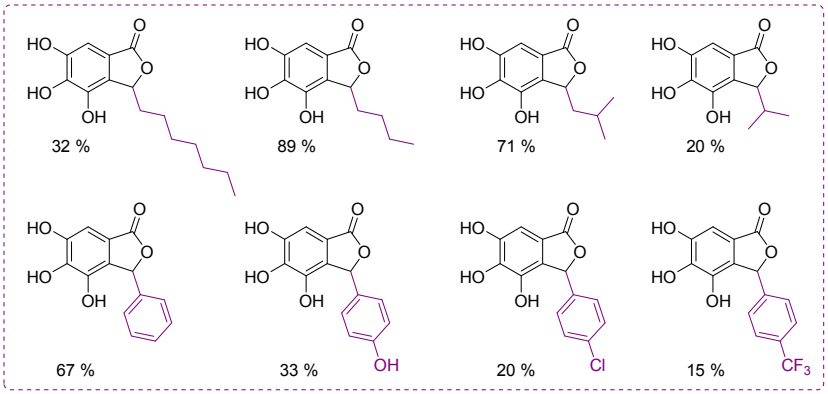


CMI contre *S. aureus*

Cytosporone C	Cytosporone D	Cytosporone E
-	8 µg/mL	2 µg/mL

Variation du groupement en position 3

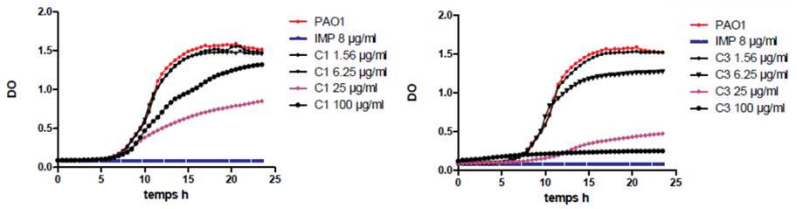




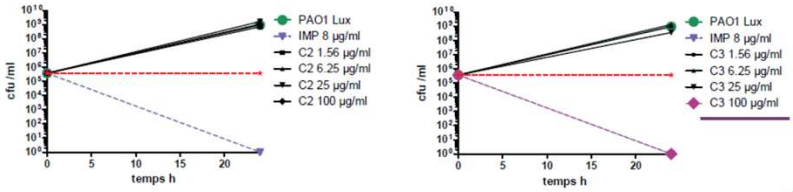
Evaluation de l'activité antibactérienne de la Cystoporone E et de ses analogues contre *P. aeruginosas*

R= *n*-Bu, *i*-Bu, Ph, *p*-C_6H_4Cl, *p*-$C_6H_4CF_3$ **R = heptyl**

Coubes de croissance bactériennce



Détermination des CMI et CMB



Pseudomonas aeruginosa

est une bactérie Gram négatif à l'origine d'infections multiples (urinaires, cutanées, pulmonaires, ophtalmologiques…).
C'est un pathogène nosocomial majeur touchant plus particulièrement les organismes fragilisés ou immunodéprimés.
P. aeruginosa a été classée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme agent résistant prioritaire, incitant la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques ciblant cette bactérie.

Conclusion

Les premières pharmacomodulations de la position 3 de la Cytosporone E ont mis en évidence l'importance du groupement heptyle pour l'activité antibactérienne contre *P. aeruginosa*. Nous envisageons la synthèse d'analogues disubstitués à cette position avec la conservation de la chaine heptyle.

Références bibliographiques

1. (a) G. Lin, S. S.-K. Chan, H.-S. Chung, S.-L. Li, Chemistry and Biological Action of Natural Occuring Phthalides. *In Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed. Elsevier: Amsterdam, **2005**, Vol. 32 pp 611–669. (b) R. Karmakar, P. Pahari, D. Mal, *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 6213–6284.
2. S. F. Brady, M. M. Wagenaar, M. P. Singh, J. E. Janso, J. Clardy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4043–4046.
3. (a) J. D. Hall, N. W. Duncan-Gould, N. A. Siddiqi, J. N. Kelly, L. A. Hoeferlin, S. J. Morrison, J. K. Wyatt, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1409–1413. (b) M. P. Singh, J. E. Janso, S. F. Brady, *Mar. Durgs* **2007**, *5*, 71–84. (c) J. Beau, N. Mahid, W. N. Burda, L. Harrington, L. N. Shaw, T. Mutka, D. E. Kyle, B. Barisic, A. van Olphen, B. J. Baker, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 762–774. (d) J. Kornsakulkarn, W. Somyong, S. Supothina, N. Boonyuen, C. Thongpanchang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9112–9116.