

Synthèses diastéréo- et énantiosélectives de spirocycles originaux. Conception de nouveaux ligands du récepteur sigma-1

Les composés spirocycliques naturels et synthétiques sont connus pour leurs diverses activités biologiques. Les spirocycles sont des cibles de choix dans la recherche de diversité moléculaire et l'exploration de l'espace chimique car leur structure tridimensionnelle pseudo-rigide et bien définie, donne accès à des plateformes hautement originales. Cependant, les composés d'origine synthétique sont souvent dépourvus de chiralité et sont préparés à partir de composés achiraux facilement accessibles ou disponibles commercialement tandis que la présence des centres asymétriques, de configurations fixées, est quasiment exclusive dans les produits naturels.

Pour mener à bien les synthèses chimiques à haut degré d'asymétrie il convient de préparer les méthodes d'accès adéquates. Nous nous proposons de lever ce verrou technologique en série spiranique. La complexité de la synthèse asymétrique des spirocycles réside essentiellement dans le contrôle de chiralité associée au centre quaternaire chiral. Suite aux travaux de méthodologie développés antérieurement par notre groupe, ce projet de recherche vise la création de nouveaux spirocycles multifonctionnels oxygénés et azotés d'une manière diastéréo- et énantio- sélective, obtenus notamment par réarrangement Ireland-Claisen et métathèse selon le schéma général ci-dessous (Schéma 1).

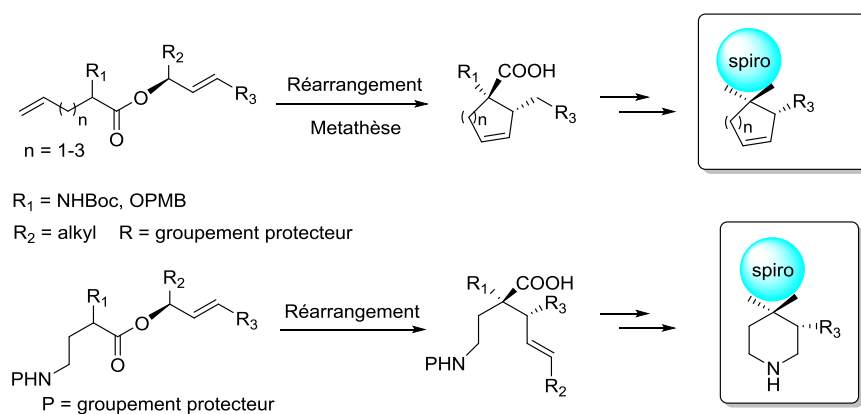


Schéma 1

Depuis plusieurs années notre équipe s'intéresse également à la chimie en flux continu. Nos résultats préliminaires ont montré que l'application originale de cette nouvelle technologie au réarrangement d'Ireland-Claisen est possible avec une efficacité remarquable.

Ces travaux de synthèse trouveront une application naturelle dans la conception de molécules biologiquement actives. En effet nous pensons qu'à l'instar des molécules suivantes (Figure 1), nous pourrions utiliser nos nouveaux dérivés spiraniques comme ligands des récepteurs sigma-1, récepteurs associés à des pathologies d'importance, telle que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Les travaux de biologie seront traités en partenariat avec les experts en neurosciences que sont le Dr Sylvie Chalon (Université de Tours, Labex IRON) et le Dr Tanguy Maurice (Université de Montpellier, Labex Lipstic).

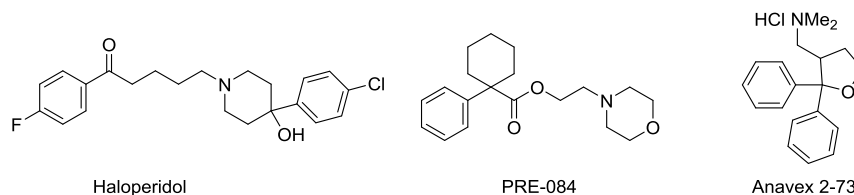


Figure 1

Le candidat (la candidate) recruté(e)

- mènera les travaux de synthèse et achèvera la construction des bibliothèques de molécules spiraniques,
- utilisera des nouvelles méthodologies telle que la chimie en flux continue ainsi que les techniques modernes de catalyse par des métaux de transition (Au, Ag, Pt),
- initiera le programme de chimie médicinale dédié à la conception de ligands sigma-1 contre les maladies neurodégénératives.

Ce financement est acquis. Les candidats feront acte de candidature auprès de Mme K. Plé (karen.ple@univ-orleans.fr), et M. S. Routier (sylvian.routier@univ-orleans.fr). Ils fourniront : un CV, une lettre de motivation, les relevés de note de M1 et M2 avant le 24 avril 2017. Les candidats sélectionnés participeront à un entretien à l'ICOA (Orléans) et ceux qui seront retenus (3 maximum) seront classés par ordre de préférence pour un entretien à Tours prévu le 11 mai 2017 devant les représentants de la région Centre et de l'école doctorale. Nous préparerons avec eux leur intervention orale.