



Offre de stage M2 à l'Université de La Réunion :

## Configurations absolues de molécules naturelles

Ce sujet a pour objectif la détermination de configurations absolues de nouvelles molécules, isolées de l'éponge *Biemna Laboutei*, par une approche couplée théorie/expérience du dichroïsme circulaire.

**Laboratoire d'accueil :** Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Sciences des Aliments, Saint Denis de La Réunion.

**Encadrement :** Bertrand ILLIEN.

**Durée envisagée du stage :** 6 mois, en fonction du cursus suivi (école d'ingénieur ou M2).

### Contexte et sujet :

La mer constitue pour le pharmaco-chimiste une source peu exploitée de nouvelles molécules dont les propriétés biologiques sont très diverses. Le marché mondial des médicaments d'origine marine avoisinait les 4,8 milliards de dollars en 2011 et devrait atteindre 8,6 milliards de dollars en 2016<sup>1</sup>. La zone sud-ouest de l'Océan Indien est l'un des 34 points chauds de la biodiversité mondiale et les invertébrés marins représentent environ 60% de la biodiversité marine<sup>2</sup>. Chaque année le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Sciences des Aliments isolent des molécules nouvelles issues d'invertébrés marins (ascidies, éponges marines) suivant un fractionnement bioguidé par les activités anticancéreuses ou encore antivirales (Paludisme, Chikungunya...). La stéréochimie relative de chaque nouvelle molécule est définie à l'aide de méthodes RMN 1D et 2D. Néanmoins, si la RMN permet de distinguer des diastéréoisomères, elle donne des spectres identiques pour des énantiomères.

La détermination de l'énantiomère isolé est une étape essentielle à la compréhension de leur activité biologique. **Des énantiomères possèdent en grande partie les mêmes propriétés physico-chimiques** (Températures de fusion et de vaporisation, spectres Infrarouge, UV-visible, moment dipolaire, solubilité dans un solvant non chiral, etc... ).

Cependant les **propriétés biologiques de deux énantiomères sont souvent différentes** car les être-vivants sont construits à partir de briques élémentaires chirales : les acides aminés, les structures hélicoïdales des protéines ou les sucres possèdent des caractéristiques chirales étroitement reliées à leur fonction et un seul de leurs énantiomères existe majoritairement dans la nature. En biochimie, un récepteur lui-même chiral peut donc discriminer entre deux énantiomères :

- Les récepteurs nicotiques du système nerveux central n'ont pas la même affinité pour les deux énantiomères de la nicotine.
- Un énantiomère peut être doué d'une propriété biologique intéressante, insecticide par exemple, alors que l'autre demeure totalement inactif. C'est le cas de la deltaméthrine.
- Deux énantiomères peuvent avoir des propriétés olfactives différentes. L'odeur caractéristique du fenouil et de l'aneth est due à l'un des énantiomères de la carvone, tandis que l'arôme de menthe verte est dû à l'autre.
- Les papilles gustatives reconnaissent les goûts différents des énantiomères de l'aspartame. L'un est sucré et l'autre est aigre-amer.
- Seul l'un des énantiomères de la vitamine C est absorbé par l'organisme.

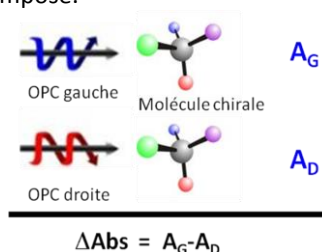
<sup>1</sup> <http://www.scidev.net/fr/agriculture-and-environment/bioprospecting/news/la-r-gion-asie-pacifique-peut-tirer-profit-de-la-bio-prospection-marine.html>

<sup>2</sup> Ausubel J, Crist DT, Waggoner PE (2010) First Census of Marine Life 2010: Highlights of a decade of discovery. Washington DC: Census of Marine Life. 68 p.

**Ainsi lors de la découverte d'une nouvelle molécule bioactive, la détermination de sa configuration absolue est une information essentielle pour bien la caractériser** et ensuite pouvoir envisager de la synthétiser.

Le but de ce master est la détermination de la configuration absolue d'au moins une molécule isolée par comparaison de son spectre de dichroïsme circulaire expérimental à celui calculé par des méthodes théoriques de la chimie.

Le **dichroïsme circulaire** est basé sur une absorption différente des ondes polarisées circulairement à droite et à gauche (donc chirales) par le composé.



Cette différence d'absorbance ( $\Delta Abs$ ) peut être reliée à une différence de coefficient d'extinction molaire ( $\Delta \epsilon$ ) via la loi de Beer-Lambert. Une expérience de dichroïsme circulaire permet d'obtenir un spectre avec en ordonnées  $\Delta \epsilon$  et en abscisse la longueur d'onde (ou le nombre d'onde).

Le développement de la puissance des ordinateurs permet aujourd'hui le calcul du spectre de dichroïsme circulaire pour des composés comprenant jusqu'à une centaine d'atomes. Cette méthodologie est utilisée depuis quelques années pour déterminer la configuration absolue de molécules naturelles<sup>3</sup>. La mesure du spectre de dichroïsme circulaire a lieu en solution. La plupart des molécules possèdent un grand nombre de degrés de libertés et peuvent donc adopter un grand nombre de conformations en solution. Pour un énantiomère donné, il faut déterminer par le calcul ses conformations de plus basses énergies et ensuite calculer pour chaque conformation son spectre de dichroïsme circulaire. Le spectre « moyen » en solution est ensuite reconstruit en pondérant le spectre de chaque conformation selon sa probabilité de présence en solution (Statistique de Boltzmann). L'effet du solvant est pris en compte dans les calculs par une méthode de type continuum.

**Approches utilisées :** L'étudiant stagiaire utilisera des programmes de chimie quantique (Gaussian,...) pour l'obtention de géométries, de spectres de vibration, UV-visible et de dichroïsme circulaire. L'environnement informatique utilisé est Linux.

**Idéalement, le candidat aura des compétences dans les domaines suivants :** chimie, chimie quantique, chimie-physique.

**Candidature :** L'étudiant intéressé fera parvenir un CV détaillant sa formation ainsi qu'une lettre ou un e-mail de motivation.

#### **Renseignements et Contact :**

Bertrand ILLIEN

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Sciences des Aliments, EA 2212

Département de Chimie de l'UFR Sciences & Technologies

Université de La Réunion

15, Avenue René Cassin - CS 92003 - 97744 Saint Denis Cedex 9

Tel : 02 62 93 81 84

Fax : 81 83

From foreign countries : 00 262 262 93 81 84

<http://laboratoires.univ-reunion.fr/lcsnsa/ACCUEIL.html>

Mail : [Bertrand.ILLIEN@univ-reunion.fr](mailto:Bertrand.ILLIEN@univ-reunion.fr)

<sup>3</sup> Voir par exemple : G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka and Y. Hemberger, The Assignment of Absolute Stereostructures through Quantum Chemical, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717.

P.-M. Allard, E. Tran Huu Dau et al. , Akylated Flavanones from the Bark of *Cryptocarya chartacea* As Dengue Virus NS5 polymerase Inhibitors, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2446.