

Session Jeunes Chercheurs (2 exposés de 20 min)

Synthèse plausible d'un point de vue prébiotique des ribonucléotides pyrimidiques activésDr. Béatrice GERLAND, *Post-Doc*Équipe B2 *Oligonucléotides Modifiés (Département des Analogues & Constituants des Acides Nucléiques –DACAN), Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) – UMR 5247 CNRS UM1 UM2, Montpellier*

Depuis l'hypothèse du "monde à ARN" étayée par des avancées spectaculaires en biologie moléculaire et structurale qui ont démontré que cette macromolécule est à la fois capable de stocker l'information génétique et d'assurer des réactions catalytiques, aucune synthèse de l'ARN plausible d'un point de vue prébiotique n'a été réalisée. Même si la polymérisation de nucléotides activés a été démontrée, l'obtention de ces synthons tels que les ribonucléosides 2',3'-phosphate cyclique n'a pu être résolue de manière efficace. Nous avons mis au point, en nous appuyant sur une analyse rétrosynthétique originale, une séquence donnant accès de manière sélective aux deux ribonucléosides 2',3'-cyclique phosphate en série cytosine et uracile. Cette synthèse a pu être réalisée en valorisant une approche mêlant composés oxygénés et azotés pour former dans un premier temps les intermédiaires clés stables de type amino-oxazoline, court-circuitant ainsi l'utilisation du ribose difficile à obtenir sélectivement. Ainsi, à partir des briques organiques élémentaires, l'assemblage en solution de la nucléobase sur les dérivés amino-oxazolines conduit aux intermédiaires anhydro ensuite activés par phosphorylation à l'état solide avant de donner accès lors de la dernière étape d'irradiation UV aux deux ribonucléosides 2',3'-cyclique phosphate pyrimidiques. Cette courte séquence met également en évidence le rôle crucial du phosphate inorganique lors de chaque étape de la synthèse et les avantages de travailler dans des systèmes en mélange.

Référence : M. W. Powner, B. Gerland, J.D. Sutherland, "Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions." *Nature* **2009**, 459 : 239-242.

Conception, synthèse et évaluation biologique d'inhibiteurs de protéase impliquée dans le syndrome respiratoire aigu sévère, et réaction d'amidation d'hétérocycles azotés catalysée par du cuivreDr. Yoann AUBIN, *ATER*Équipe F8 *Synthèse Stéréosélective & Acides Aminés Modifiés (Département des Acides Aminés, Peptides & Protéines – DAPP), Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) – UMR 5247 CNRS UM1 UM2, Montpellier*

En 2002, le coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (Cov-SRAS) a causé près de 800 décès dans le monde. Or, à ce jour, aucun vaccin ou traitement antiviral n'est disponible. Face à une éventuelle pandémie, due à l'origine zoonotique du Coronavirus, il est essentiel d'élaborer des antiviraux.^[1] Récemment, un criblage à haut débit a permis d'identifier deux composés.^[2] Dans la première partie de cet exposé, nous présenterons la phase d'optimisation de ces composés ayant conduit à la découverte de deux générations d'inhibiteurs de la protéase PLpro du coronavirus.^[3,4]

La réaction d'arylation de nucléophiles répondant à la fois aux critères environnementaux et aux exigences de coûts de l'industrie chimique est sans conteste aujourd'hui l'un des défis majeurs de la chimie organique contemporaine. Cette réaction de type "Ullmann ou Goldberg catalysée par du cuivre peut être une alternative intéressante aux systèmes catalytiques traditionnels.^[5] Dans la deuxième partie, nous aborderons la réaction d'Amidation d'Hétérocycles Azotés Catalysée par du Cuivre.^[6]

Références

1. a) Li, W. ; Shi, Z. ; Yu, M. ; Ren, W. ; Smith, C. ; Epstein, J. H. ; Wang, H. ; Crameri, G. ; Hu, Z. ; Zhang, H. ; hang, J. ; McEachern, J. ; Field, H. ; Daszak, P. ; Eaton, B. T. ; Zhang, S. ; Wang, L. F. *Science* **2005**, 310, 676-679. b) Lau, S. K. P. ; Woo, P. C. Y. ; Li, K. S. M. ; Huang, Y. ; Tsoi, H.-W. ; Wong, B. H. L. ; Wong, S. S. Y. ; Leung, S. Y. ; Chan, K.-H. ; Yuen, K.-Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 14040-14045.
2. Ratia, K. ; Pegan, S. ; Takayama, J. ; Sleeman, K. ; Coughlin, M. ; Baliji, S. ; Chaudhuri, R. ; Fu, W. ; Prabhakar, B. S. ; Johnson, M. E. ; Baker, S. C. ; Ghosh, A. K. ; Mesecar, A. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, 105, 16119-16124.
3. Ghosh, A. K. ; Takayama, J. ; Aubin, Y. ; Ratia, K. ; Baez, Y. ; Sleeman, K. ; Coughlin, M. ; Nichols, D. B. ; Prabhakar, B. S. ; Baker, S. C. ; Chaudhuri, R. ; Mulhearn, D. C. ; Johnson, M. E. ; Mesecar, A. D. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5228-5240.
4. Ghosh, A. K. ; Takayama, J. ; Venkateswara Rao, K. ; Ratia, Chaudhuri, R. ; Mulhearn, D. C. ; Lee, H. ; Nichols, Baliji, S. ; D. B. ; Baker, S. C. ; Johnson, M. E. ; Mesecar, A. D. ; Mesecar, A. D. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4968-4979.
5. a) Aubin, Y. ; Fischmeister, C. ; Thomas, C. M. ; Renaud, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4130-4145 ; b) Monnier, F. ; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6954-6976 ; c) Monnier, F. ; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3096-3099.
6. Aubin, Y. ; Gaillard, S. ; Fischmeister, C. ; Thomas, C. M. ; Renaud, J.-L. manuscrit soumis.