

Approches radicalaires pour la fonctionnalisation directe de quinones à visée anticancéreuse.



Guillaume NATURALE
IECB, CBMN, Equipe Laguerre

Dans le cadre d'un programme de recherche dédié à la découverte de petites molécules à visée anticancéreuse, nous avons envisagé de concevoir des composés originaux dérivés de quinones. Notre premier objectif a été d'élaborer des mimes non-peptidiques de la protéine Smac, susceptibles de participer à relancer le phénomène d'apoptose, dont la structure est rigidifiée par des contraintes conformationnelles. Par ailleurs, les kinases et les phosphatases, jouant des rôles complémentaires de phosphorylation / déphosphorylation dans le cadre du contrôle du cycle cellulaire notamment, apparaissent aussi comme des cibles intéressantes. Une étude attentive de leurs inhibiteurs connus nous a permis de mettre en avant des analogies structurales qui nous ont conduit à vouloir synthétiser des motifs fonctionnalisés de dérivés de naphtoquinones.

L'introduction directe de chaînes latérales aliphatiques sur nos substrats, par création de liaisons de type $C(sp^2)-C(sp^3)$, a été rendue possible grâce au développement d'une méthodologie de décarboxylation radicalaire. Dans les conditions réactionnelles mises au point, le couple $Ag(I)/S_2O_8^{2-}$ est utilisé comme initiateur radicalaire et autorise la génération de radicaux alkyles par décarboxylation d'acides aminés. L'introduction directe de cycles aromatiques fonctionnalisés, via la création de liaisons de type $C(sp^2)-C(sp^2)$, a été réalisée par l'intermédiaire de la génération de radicaux aryles issus de sels de diazonium stables ou d'anilines. Les procédés décrits dans ce manuscrit nous ont permis d'apporter certains éclaircissements sur la réactivité des substrats et sur les mécanismes réactionnels impliqués.