

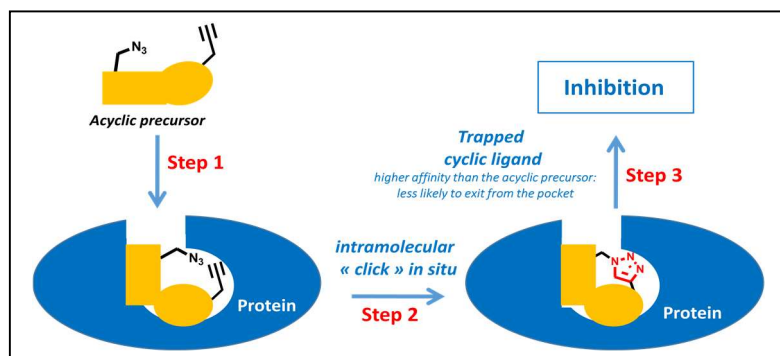
SYNTHESE ORGANIQUE DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE MACROCYCLIQUE PAR CONFINEMENT

Christian Lherbet,¹ Laurent Maveyraud,² Lionel Mourey²

¹ Produits Naturels et Analogues : Synthèse et Mécanisme (LSPCMIB) : lherbet@chimie.upsl-tlse.fr

² Structural Biophysics (IPBS) : Laurent.Maveyraud@ipbs.fr; Lionel.Mourey@ipbs.fr

Les réactions de macrocyclisation sont des réactions chimiques clés pour la synthèse de produits pertinents dans divers domaines tels que les sciences des matériaux et de la vie. Les macrocycles, souvent inspirés de la nature, sont définis comme des structures cycliques avec au moins douze atomes et peuvent présenter des propriétés plus intéressantes que leurs précurseurs acycliques. Au fil des ans, les chimistes organiciens ont mis au point des méthodes pour les synthétiser dans le but de favoriser la cyclisation par rapport à l'oligomérisation concurrente indésirable. Pour ce faire, l'utilisation de milieux confinés, y compris des matériaux poreux et/ou biologiques, peut également être une stratégie pertinente. En effet, les cavités associées aux systèmes confinés peuvent induire des contraintes stéréo clés via une préorganisation adéquate de la molécule précurseur acyclique avant la macrocyclisation du procédé. Des méthodes impliquant la pré-organisation de fragments par le site de liaison d'une



protéine ont été développées. Parmi ces méthodes, l'approche de synthèse cinétique guidée par la cible (KTGS), qui relie les fragments réactifs d'une manière intermoléculaire et irréversible, a émergé pour l'identification de « hit » en chimie médicinale.

L'objectif principal de ce projet en collaboration avec l'équipe de Lionel Mourey et Laurent Maveyraud est d'explorer le potentiel d'un nouveau concept, la macrocyclisation de ligands acycliques en tirant profit du confinement fourni par la poche de liaison d'une protéine. La protéine InhA, une enzyme essentielle pour la survie de la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis*, sera privilégiée pour l'étude. Sur la base de considérations stériques, nous prévoyons qu'un précurseur acyclique atteindrait plus facilement la poche protéique que son homologue macrocyclique (étape 1). Une fois logé à l'intérieur de la poche, le confinement devrait favoriser la proximité des réactifs et faciliter la réaction de fermeture cyclique intramoléculaire (étape 2) pour créer un nouveau ligand avec des propriétés de liaison renforcées (étape 3).

Ce stage permettra à l'étudiant(e) de se familiariser avec : (i) un travail de synthèse des précurseurs acycliques et les produits cycliques associés ; (ii) les techniques classiques de caractérisation structurale (spectroscopies IR et RMN / spectrométrie de masse) (iii) les techniques de purification de protéine et les tests enzymatiques.

Références associées au projet:

- 1) Chollet, A.; Mourey, L.; Lherbet, C.; Delbot, A.; Julien, S.; Baltas, M.; Bernadou, J.; Pratviel, G.; Maveyraud, L.; Bernardes-Génisson, V. *J. Struct. Biol.* **2015**, *190*, 328-337.
- 2) Chollet, A.; Mori, G.; Menendez, C.; Rodriguez, F.; Fabing, I.; Pasca, M.R.; Madacki, J.; Kordulakova, J.; Constant, P.; Quémar, A.; Bernardes-Génisson, V.; Lherbet, C.; Baltas, M.. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 218-235.
- 3) Chollet, A.; Maveyraud, L.; Lherbet, C.; Bernardes-Genisson, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 318-343 (Review).