

Madame Emmanuelle GROS soutiendra sa thèse de doctorat en Chimie, intitulée : " Isolement, identification et synthèse biomimétrique de métabolites secondaires issus d'invertébrés marins de la zone Sud-Ouest de l'Océan Indien ", sous la direction de Madame Anne BIALECKI et la co-direction de Monsieur Ali AL MOURABIT, le :

**Jeudi 10 octobre 2013**  
**A partir de 9h00**  
**Amphithéâtre Charpak**  
**UFR Sciences et Technologies**

### Composition du jury :

- Monsieur Maurice AKNIN, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Ali AL MOURABIT, Directeur de Recherches, Institut de Chimie des Substances Naturelles
- Madame Anne BIALECKI, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Michel FREDERICH, Professeur, Université de Liège
- Monsieur Bertrand ILLIEN, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Yoel KASHMAN, Professeur émérite, School of Chemistry
- Monsieur Erwan POUPON, Professeur, Université de Paris Sud
- Madame Jacqueline SMADJA, Professeur émérite, Université de La Réunion
- Monsieur Jean VACELET, Directeur de Recherches émérite –CNRS, Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Écologie

### Résumé:

Le principal objectif de cette thèse, au caractère interdisciplinaire, concernait l'étude de l'éponge *Biemna laboutei* de Madagascar, connue pour sa toxicité (causant notamment des dermatites). Les travaux entrepris comprenaient en premier lieu, l'étude chimique de cette éponge incluant l'extraction, l'isolement et l'identification des métabolites secondaires par différentes techniques chromatographiques (CLMP, CLHP...) et spectroscopiques (UV-visible, HRMS, RMN 1D et 2D...). Dix-huit alcaloïdes appartenant à la classe rare des hétérocycles tricycliques (5,6,8b)-triazaperhydroacénaphthylène (*i.e.* ptilocaulines, mirabilines, nétamines) ont été isolés et identifiés. Douze de ces alcaloïdes tricycliques guanidiniques, de structures nouvelles, ont été nommées nétamines H-S. Ces composés ont été classés en fonction des insaturations de leur noyau tricyclique : type pyrimidine, insaturés en  $\Delta 8,8a$  et insaturés en  $\Delta 8a,8b$ . Pour deux des composés isolés, les nétamines I (**58**) et J (**59**), une étude configurationnelle reposant sur la comparaison de spectres UV et DCE, expérimentaux et théoriques (théorie de la fonctionnelle et de la densité), a permis la détermination de leurs configurations absolues : 5a*S*, 7*R*, 8*R* pour la nétamine I et 5a*S*, 7*R*, 8*S* pour la nétamine J.

La valorisation des molécules isolées a ensuite été envisagée *via* d'une part la réalisation d'une étude chimiotaxonomique et d'autre part, l'évaluation de leurs activités biologiques (cytotoxicité, activité antipaludique, ...). La nétamine M (**62**) a présenté une activité cytotoxique sur les cellules cancéreuses KB (CI50 = 1,0  $\mu\text{g/mL}$ ) et les nétamines O (**64**), Q (**66**) et K (**60**) se sont montrées actives contre le parasite *Plasmodium falciparum*, responsable du paludisme avec respectivement une CI50 de 4,66 ; 2,53 et 0,62  $\mu\text{g/mL}$ .

Enfin, au cours de ces travaux de thèse, ont été explorées trois nouvelles stratégies de synthèse conduisant au squelette des alcaloïdes guanidiniques tricycliques, suivant une approche biomimétique.

**Mots clés :**

*Biemna laboutei*, Poecilosclerida, nétamines, alcaloïdes guanidiniques tricycliques, dichroïsme circulaire, cytotoxicité, activité antiplasmodiale, chimiotaxonomie, synthèse biomimétique.

La soutenance est publique