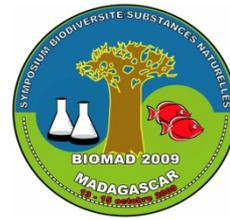




Laboratoire de Chimie
« Produits Naturels » et Biotechnologie

LPNB



1. Cas des travaux sur les alcaloïdes lipophiliques
de *Mantella*
 2. Synthèse totale de la Phtalascidine 650 et
Analogues
-

Ectéinascidia turbinata

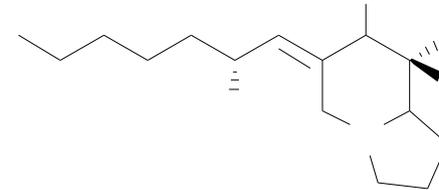
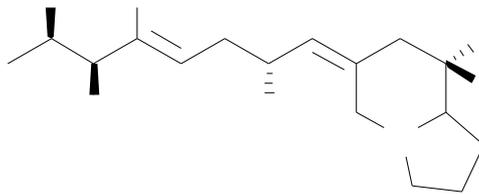
Mantella

Mantella

Mantella



Mantella



- **Facilitent la libération de l'ion calcium du site de stockage vers la cellule musculaire**
- **Empêchent le retour de l'ion calcium vers le site de stockage**
- **Activités cardiotonique et myotonique**
- **Insecticides**

Gusovsky F., Rossignol D. P., McNeal E.T. and Daly J.W. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85, p1272.

Gusovsky F., Padgett W. L., Creveling C. R. and Daly J.W. (1992) *Mol. Pharmacol.* 42, 1104

Daly J.W., Gusovsky F., McNeal E.T., Secunda S., Bell M., Creveling C.R., Nishisawa Y., Overman L.E., Sharp M.J. and Rossignol D.P. (1990) *Biochem. Pharmacol.* 40, 315.

Erspamer V., Falconieri E. G., Melchiorri P. and Mazzanti G. A (1995) *Med. Pharmacol.* 1985, 24, 783-792.

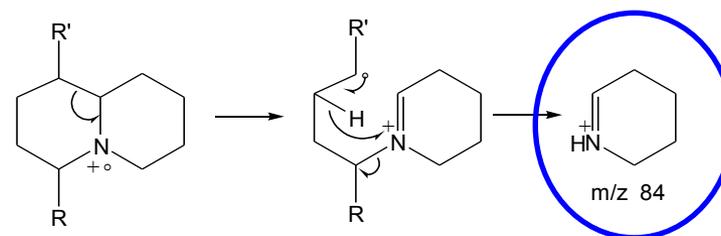
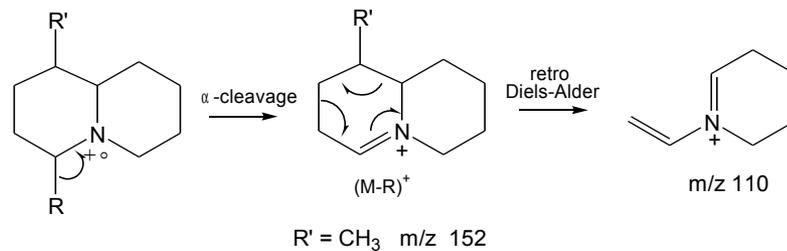
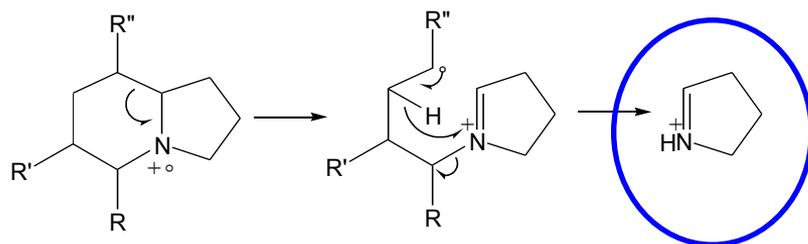
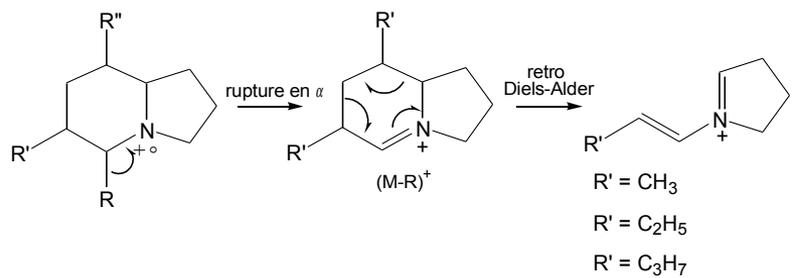
		Amphibien							
Classe Alcaloïde	Type Alcaloïde	Salamandridea	Dendrobatidae				Mantellinae	Bufoidea	Myobatrachidae
		<i>Salamandra</i>	<i>Phyllabates</i>	<i>Dendrobates</i>	<i>Epipedobates</i>	<i>Minyobates</i>	<i>Mantella</i>	<i>Melanophryniscus</i>	<i>Pseudophrynes</i>
Alcaloïde monocyclique	pyrrolidines 2,5- disubstituées			+			+		
	Pipéridine		+	+					
Alcaloïde bicyclique	Décahydroquinolines		+	+	+	+	+	+	
	Izidines		+	+	+	+	+	+	
	Azabicyclo [5, 3, 0]			+					
	Pumiliotoxines		+	+	+	+	+	+	+
	Homopumiliotoxines		+				+	+	
Alcaloïde tricyclique	Histrionicotoxines			+			+		
	Géphyrotoxines			+					
	Cyclopenta [b]			+					
	Coccinelline			+	+	+	+		
Alcaloïde à noyau pyridine	Spiropyrolizidine			+			+	+	+
	Epibatidine				+				
Alcaloïde indolique	Noranabasamine		+						
	Pseudophrynamines								+
Alcaloïde stéroïdique	Calycanthine chimonanthine		+						
	Samandarines	+							
	Batrachotoxines		+						

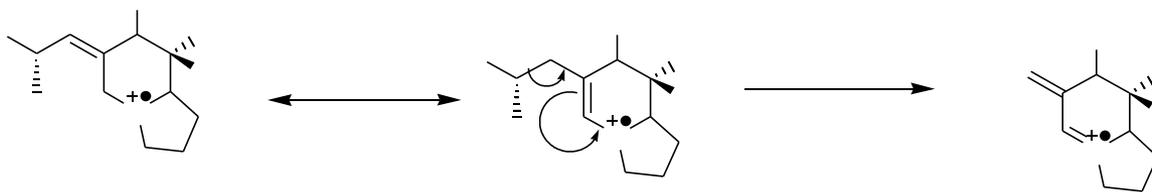
Andriamaharavo N.R. (2003) Thèse de Doctorat de 3^{ème} Cycle, option Chimie organique « Produits Naturels », Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo pp 1-101.

Dumbacher J. P., Bechler B. M., Spande T. F., Garraffo H. M., Daly J. W. () Science, 258, pp.

Daly J. W., Mc Neal E. T., Overman I. E., Ellison D. H., 28, (), p482-486.

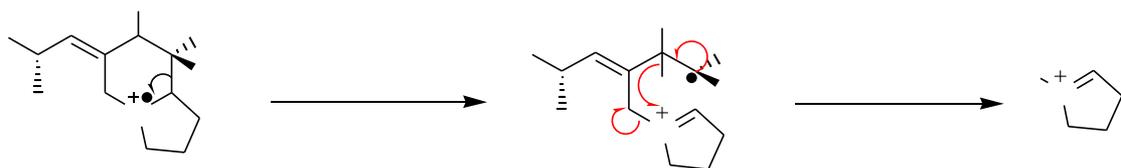
Garraffo H. M., Spande T. F., Daly J. W., Baldessari A., Gross E. G. (1993) *J. Nat. Prod.*, vol 56, pp 357-373.



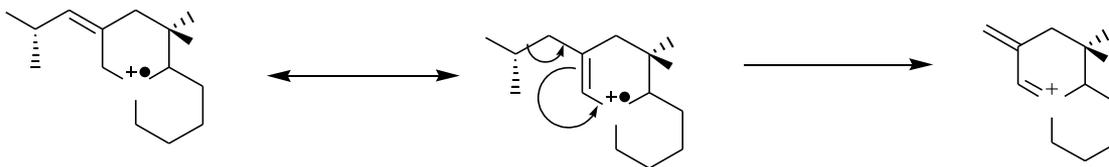


PTX R = H
aPTX R = OH

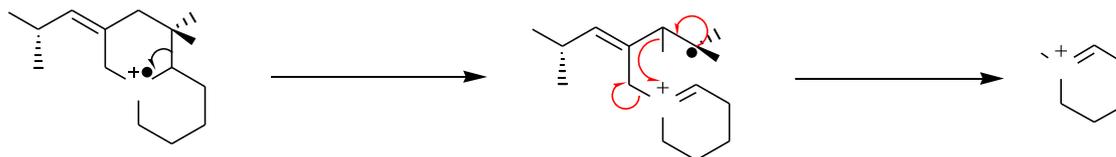
8-désoxyPTX
8-desméthylPTX

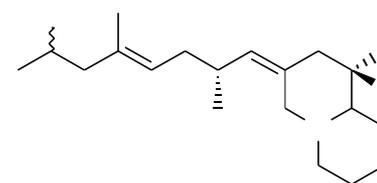


m/z 70

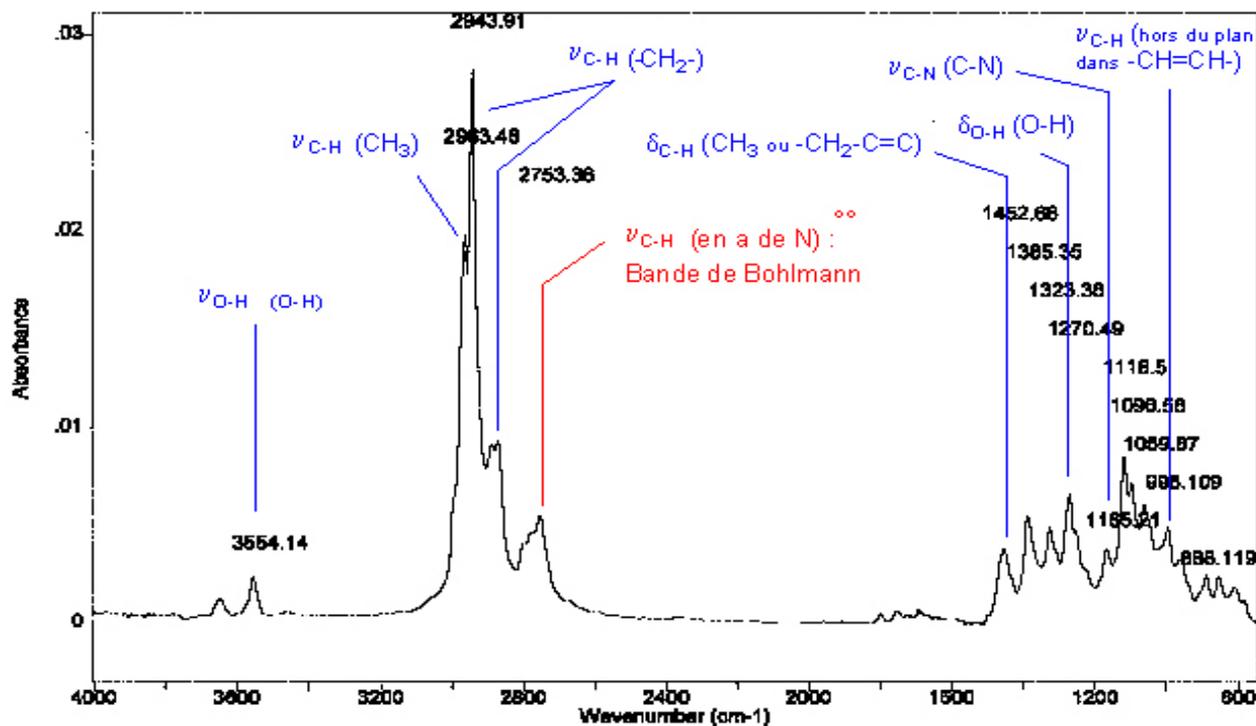


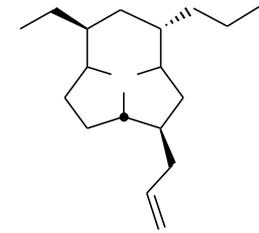
HPTX
 8-désoxyhPTX
 8-desméthylhPTX



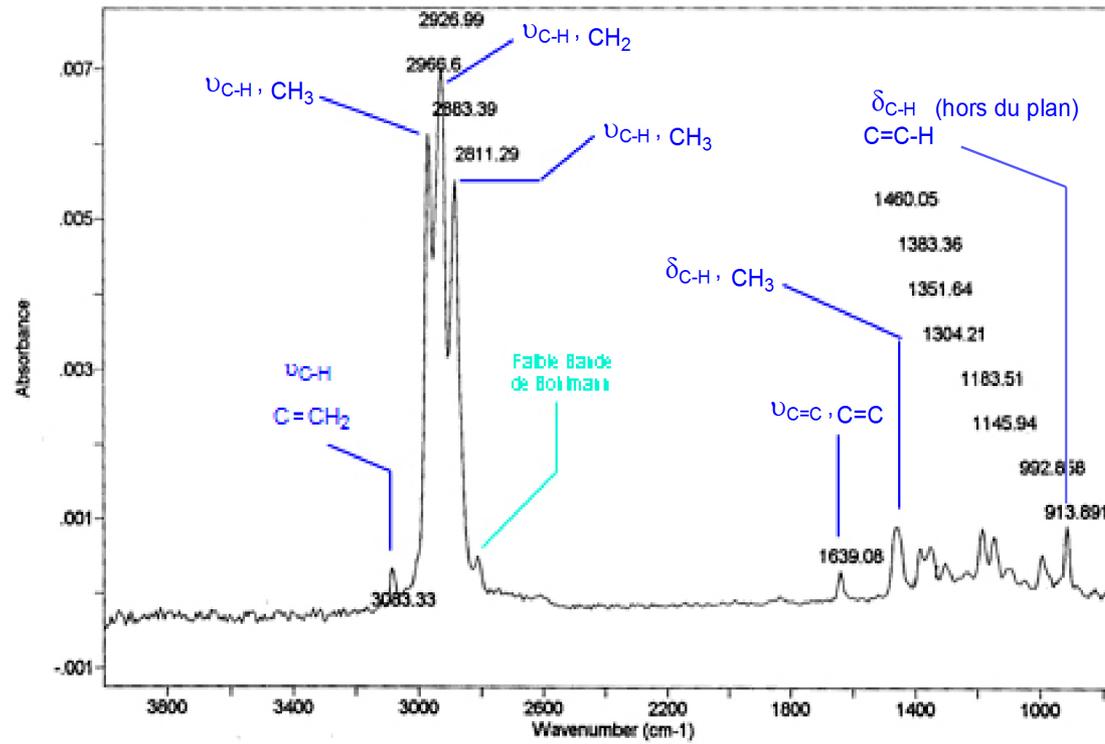


hPTX





Tri



Isecte	Alcaloïde
Myrmicine sous-Famille de Myrmicinea	2,5-Pyr <i>Trans</i> -197B; 2,6-Pip 253J; 3,5-Pyr <i>cis</i> -223H; 2,5-I (5Z,9Z)-195B; 4,6-Q 195C; 2,5- DHQ <i>cis</i> -195A
fourmis <i>Brachymyrmex longicornis</i> <i>Brachymyrmex cf. depilis</i> <i>Paratrechina steinheili</i>	PTX 307A et PTX 323A
<i>Myrmicaria melanogaster</i> ²	(9Z)-3-propylindolizidine (1), <i>cis</i> - et <i>trans</i> -2-butyl-5-propylpyrrolidine (2 et 3), (10E)-3-butyllehmizidine (7), (5Z, 8Z, 9Z)-3-butyl-5-propyl-8-hydroxy-indolizidine (10a), 3-butyl-5-mehtylindolizidine (4a-d), <i>cis</i> - et <i>trans</i> -2-butyl-5-(4-pentenyl)pyrrolidine (5a et 5b), <i>trans</i> -2-butyl-5-pentenylpyrrolidine (6), (5Z, 9Z)-3-butyl-5-propylindolizidine (8) et (5Z, 9E)-3-butyl-5-propylindolizidine (9)
Coccinellidea (beetles) ^{1,3}	Alcaloïdes tricycliques, coccinellines
Siphonoid millipedes ⁴	Spiropyrrrolizidine oximes et nitropolyzonamines
Petits arthropodes de Panama ⁵	PTX 307A; PTX 323A
Arthropodes ⁵	aPTX 323B, DHQ 195A, 5,8-I 205A, PTX 307A, 5,8-I 235B, SpirP 236
Mites ⁶ <i>Megaschelorbates</i> sp, <i>Drymobates</i> sp. A, <i>Dynatozetes amplus</i> , <i>Oribotritia didyma</i> , <i>Schelorbates</i> sp. B, <i>Galumna</i> sp. I, <i>Drymobates</i> sp. B, <i>Rostrozetes glaber</i> (Beck), <i>Rostrozetes</i> <i>carinatus</i> , <i>Lanceoppia</i> sp. <i>sensu lato</i> , <i>Ramusella</i> sp. A, <i>immature Ramusella</i> sp. A, <i>Acrogalumna</i> sp, <i>Kokoppia</i> sp., <i>Brachioppia</i> sp. B, <i>unknown A</i> <i>et B</i>	5,8-I 195I, 5,8-I 203A, 5,8-I 205A, 5,8-I 207A, 5,8-I 209S, 5,8-I 219F/L, 5,8-I 223D, 5,8-I 223V, 5,8-I 225D, 5,8-I 231C, 5,8-I 235B, 5,8-I 237D, 5,8-I 261D, déshydro-5,8-I 205L, déshydro-5,8-I 243F, déshydro-5,8-I 269D, 5,6,8-I 195G, 5,6,8-I 223A 235E, 5,6,8-I 237A, 5,6,8-I 237C, 5,6,8-I 237L, 5,6,8-I 251T, 5,6,8-I 253H, 5,6,8-I 259C, PTX 251D, PTX 307F, PTX 307A, hPTX 251R, 1,4Q 233A, 4,6-Q 237I, 3,5-I 223AB, 3,5-I 183B, Spiro 253I, Tri 236, Unclass 193C, Unclass 181C, Unclass 209G, Unclass 227, Unclass 265K, Unclass 279I, Unclass 323I

1. Saporito A. R., Garraffo H. M., Donnelly M. A., Edwards A. L., Longino J. T., Daly J. W. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 101, p 8045-8050;
2. Jones T. H., Voegtler, H. L., Miras, H. M., Weatherford R. G., Spande T. F., Garraffo H. M., Daly J. W., Davidson D. W. and Snelling R. R. (2007) *J. Nat. Prod.*, 70, p 160-167;
3. Daly J. W., Garraffo H. M., Jain P., Spande T. F., Snelling R. R., Jaramillo C. and Rand S. A. (2000) *J. Chem. Ecol.* 26, p1179-1193;
4. Saporito A. R., Donnelly M. A., Hoffman R. L., Garraffo H. M. and Daly J. W. (2003) *J. Chem. Ecol.* 29, p2781-2786;
5. Daly J. W., Kaneko T., Wilham J., Garraffo H. M., Spande T. F., Espinosa A. and Donnelly M. A. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 99, p13996-14001;
6. Saporito R. A., Donnelly M. A., Norton R. A., Garraffo H. M., Spande T. F. and Daly J. W. (2007), *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 104, p8885-8890

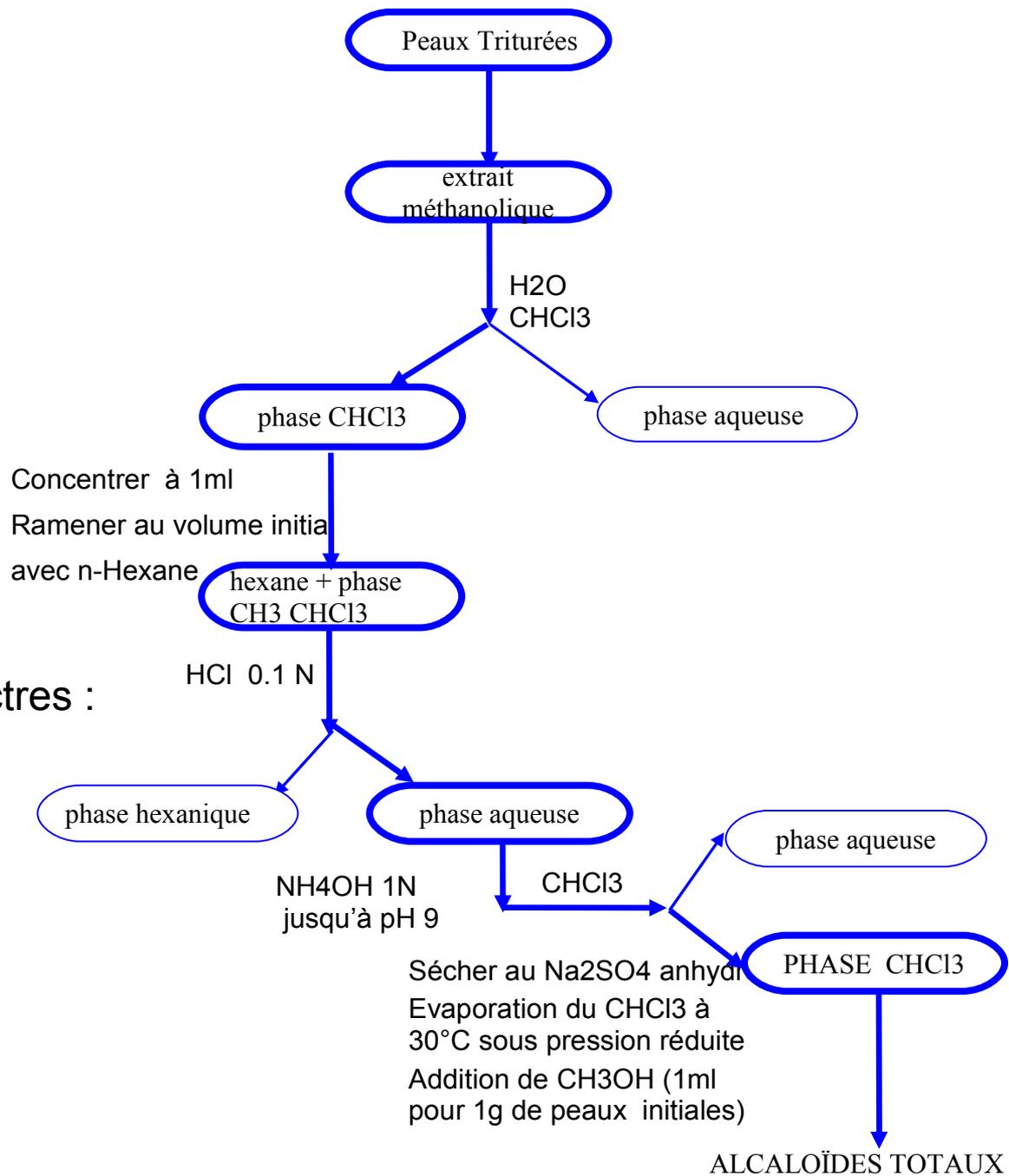
• Identification des alcaloïdes

Analyses des profils et des spectres :

CPG

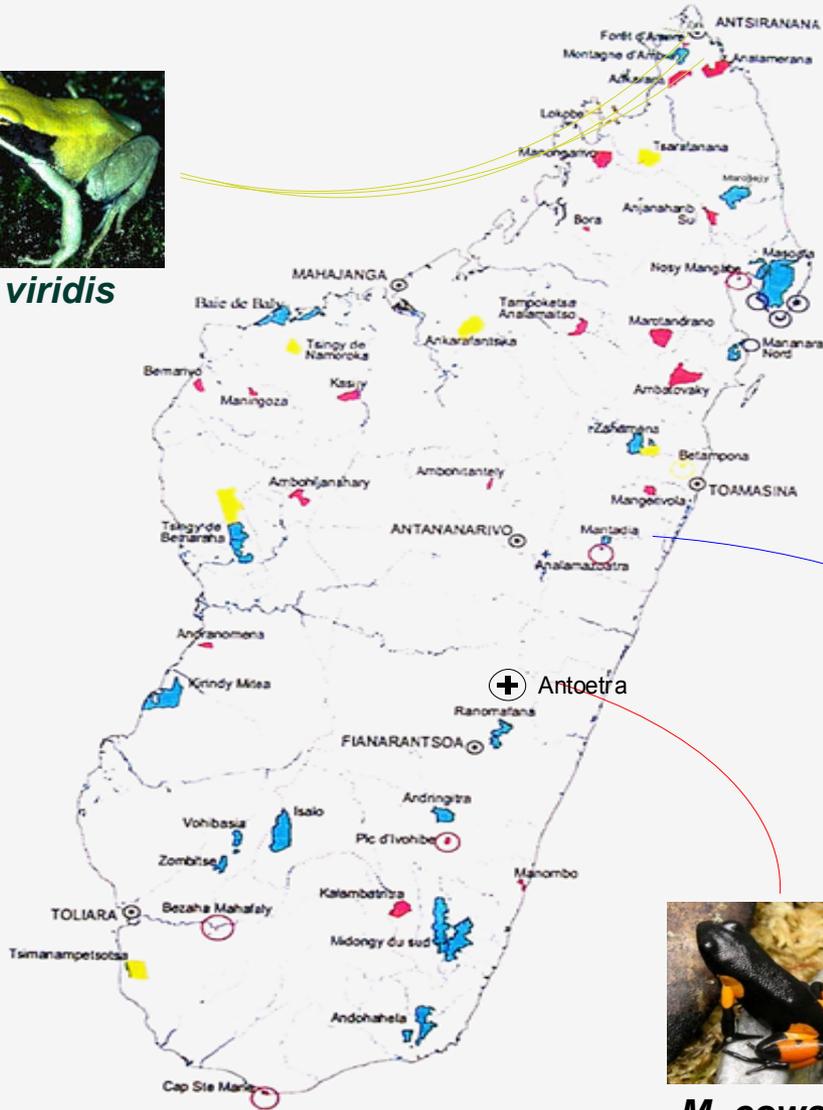
CPG/SM en ic et en ie

CPG/irft





M. viridis



M. madagascariensis

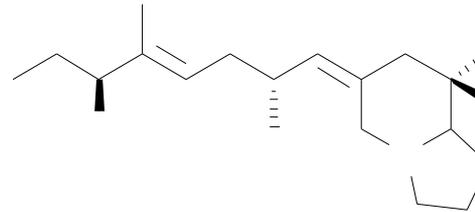


M. cowani

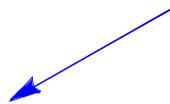
Pumiliotoxine

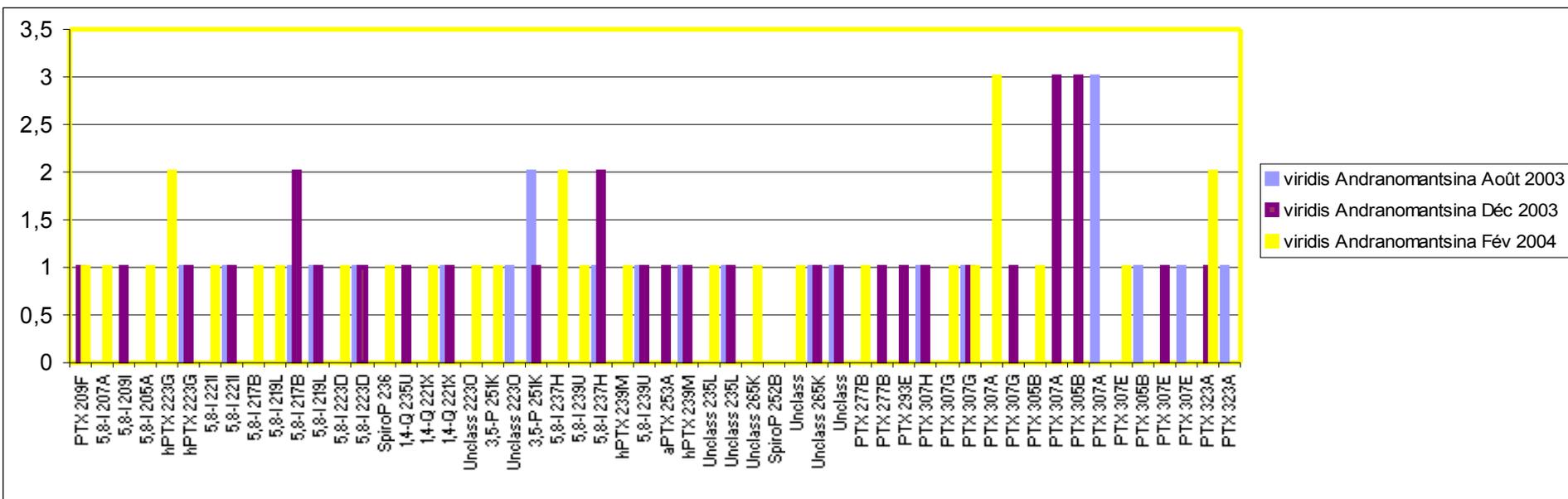


PTX



Identité de la structure
suivant l'ordre d'apparition





Nombre total des alcaloïdes = 53

Alcaloïde commun aux trois périodes : PTX

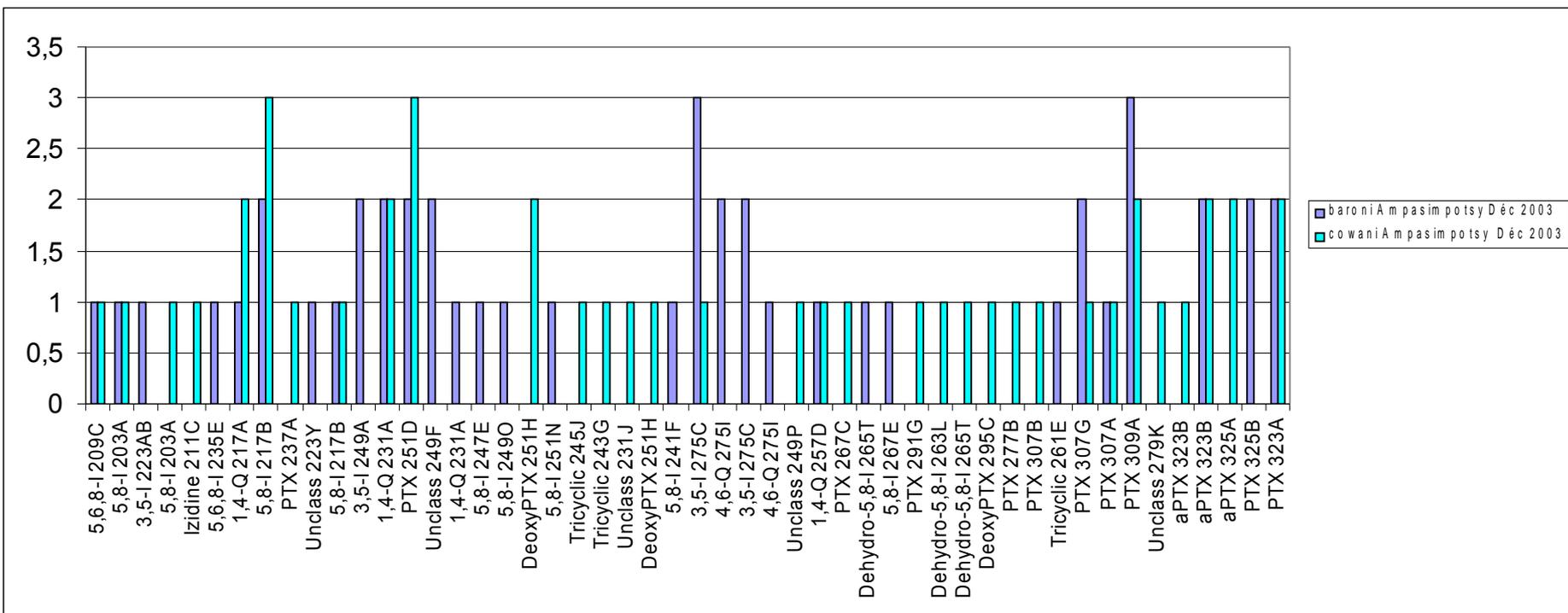
Nombre d'alcaloïdes communs entre Août et décembre = 14

Nombre d'alcaloïdes communs entre décembre et février = 2

Nombre d'alcaloïdes propres en août = 5

Nombre d'alcaloïdes propres en décembre = 9

Nombre d'alcaloïdes propres en février = 22

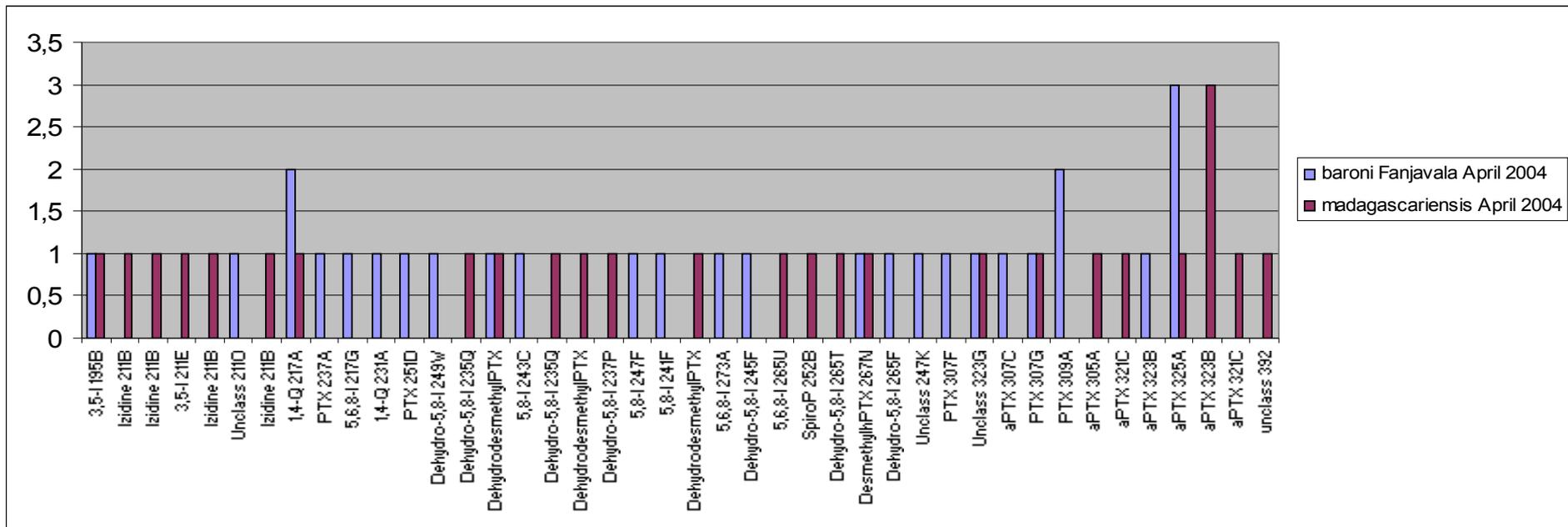


Nombre total des alcaloïdes = 50

Nombre d'alcaloïdes communs aux deux espèces = 13

Nombre d'alcaloïdes propres au *M. baroni* = 17

Nombre d'alcaloïdes propres au *M. cowani* = 20

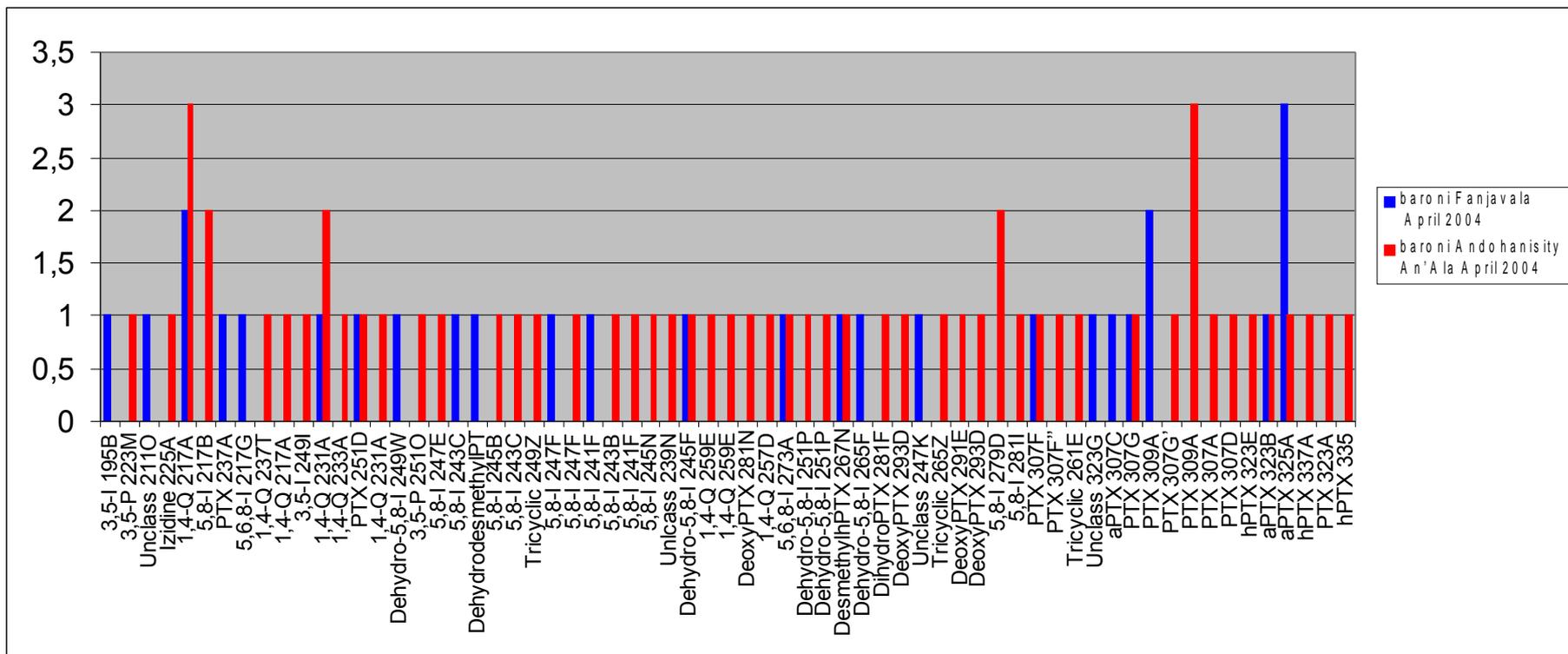


Nombre total des alcaloïdes = 42

Nombre d'alcaloïdes communs aux deux espèces = 7

Nombre d'alcaloïdes propres au *M. baroni* = 17

Nombre d'alcaloïdes propres au *M. madagascariensis* = 18



Nombre total des alcaloïdes = 65

Nombre d'alcaloïdes communs aux deux espèces = 11

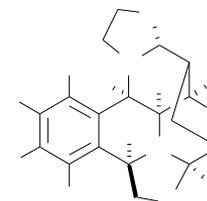
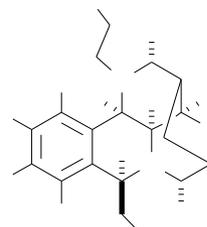
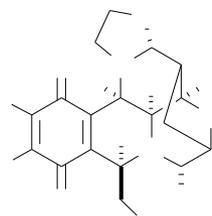
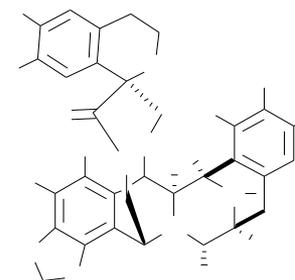
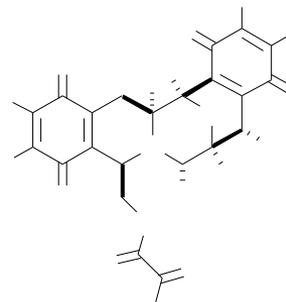
Nombre d'alcaloïdes propres au *M. baroni* Fanjavala = 14

Nombre d'alcaloïdes propres au *M. baroni* an'Ala = 40

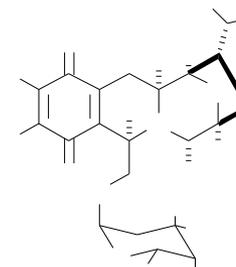
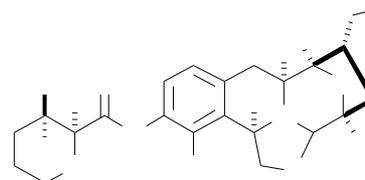
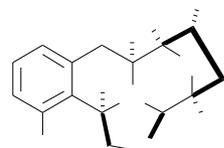
M. baroni ***M. cowani***

et al

et al

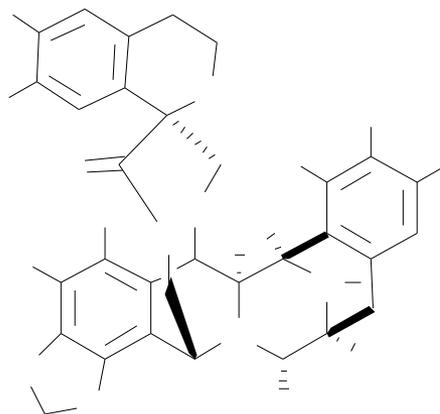


α

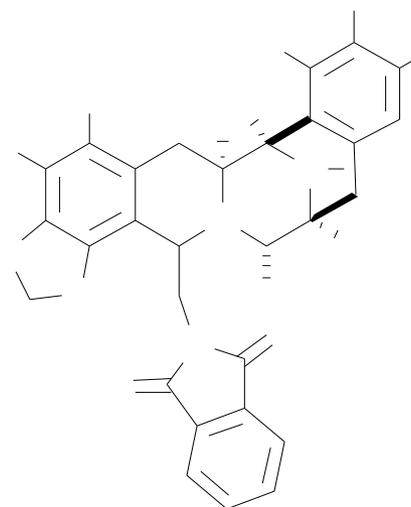




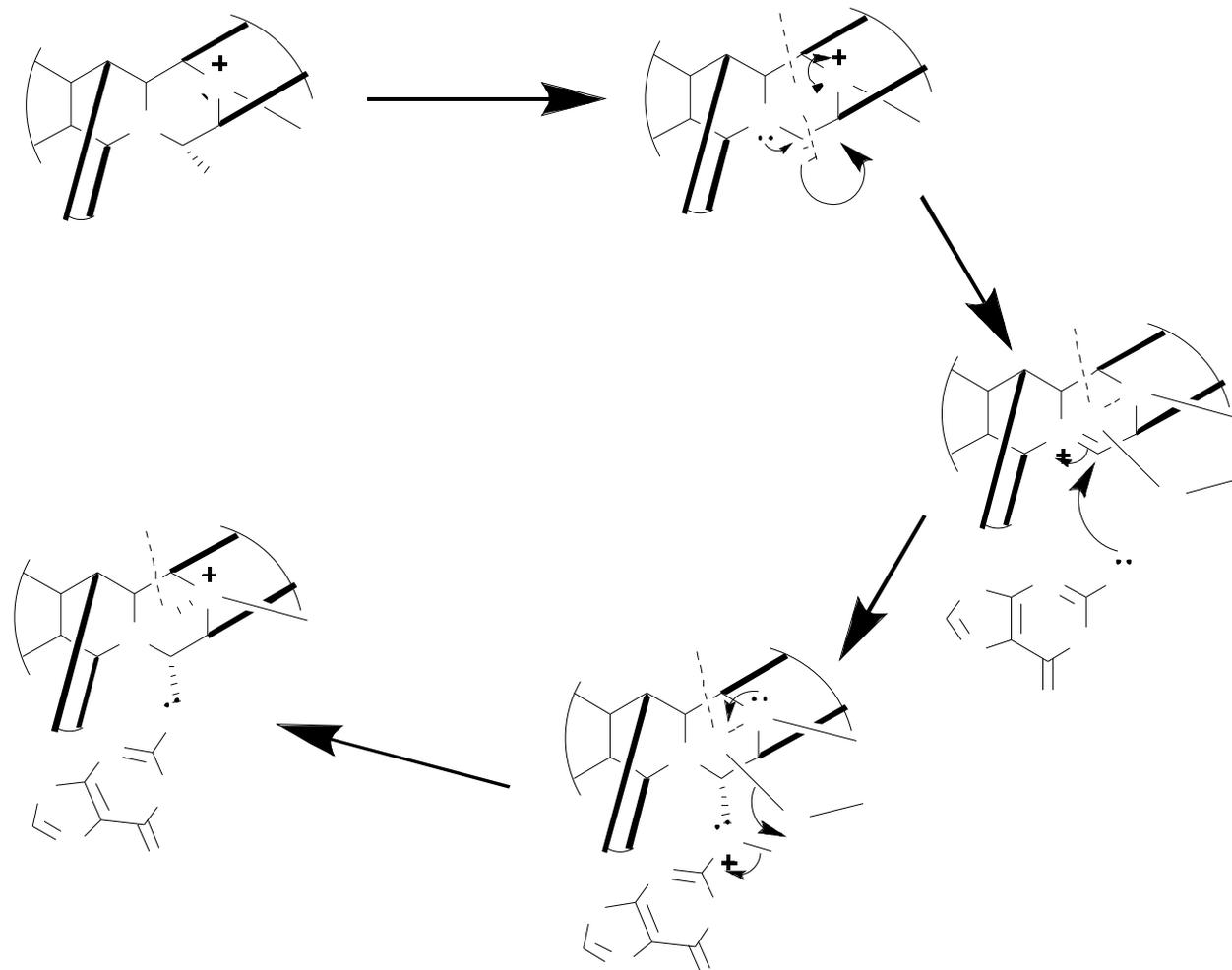
Ecteinascidia turbinata



Ecteinascidine 743

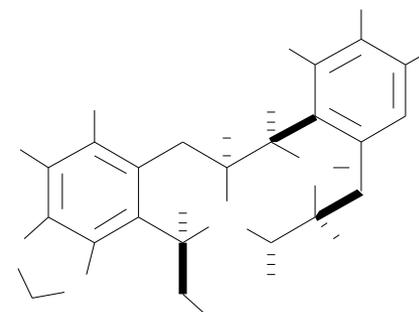
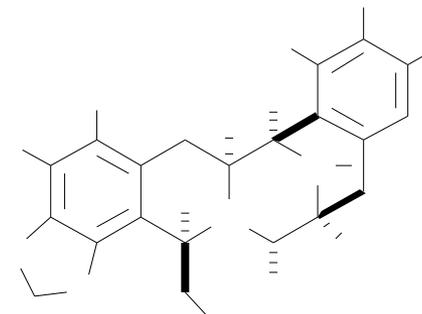
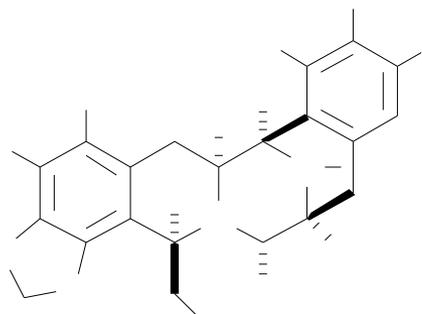


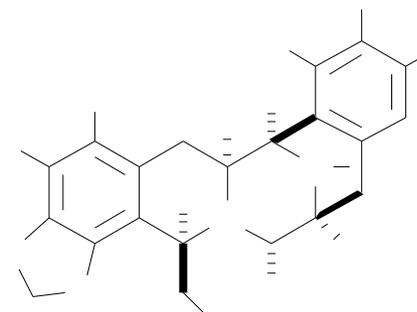
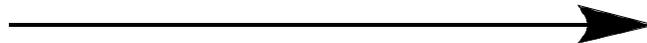
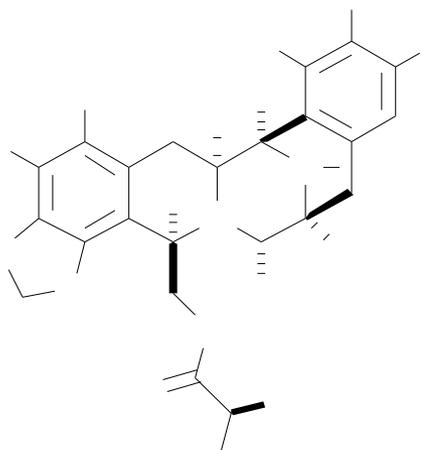
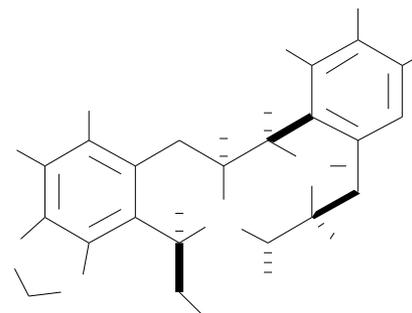
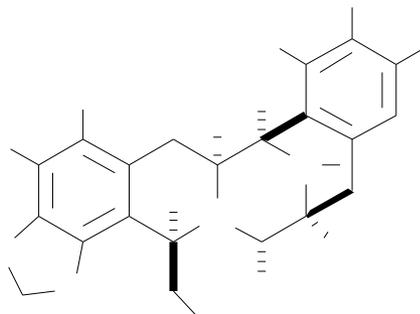
Pthalascidine 650



et al

et al





Martinez, E. J., Corey E. J. (2000) *Org. Lett.*, 2, 993

Cueva C., Pére, M., Martín M. J., Chicharro J. L., Fernández-Rivas C., Flores M., Francesch, A., Galleg, P., Zarzuelo M., de la Calle F., García J., Polanco C., Rodríguez I., Manzanares I. (2000) *Org. Lett.*, 2, p2545.

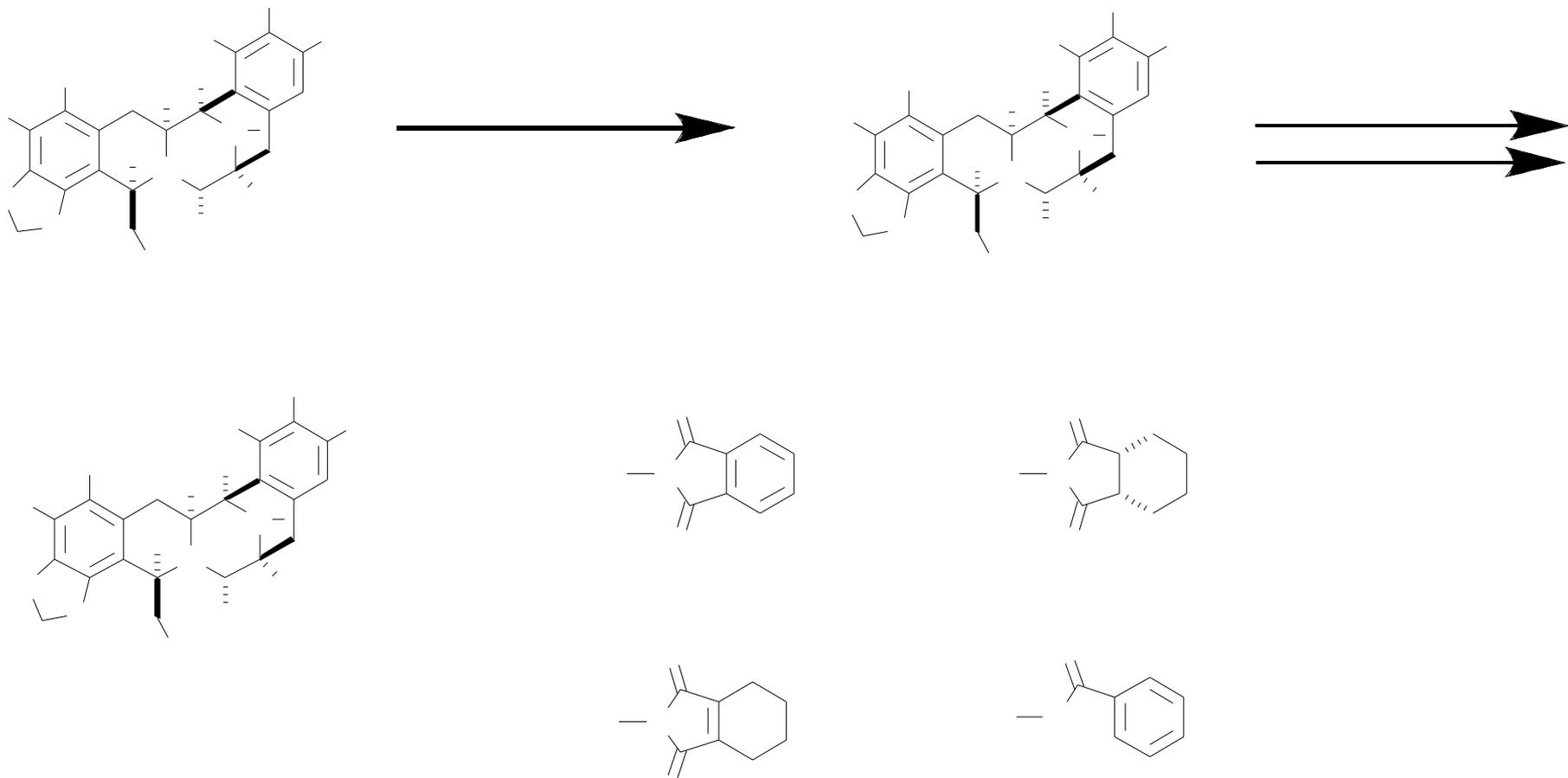


Schéma 10 : S synthèse d'analogues de la Phthalascidine 650 par Martinez et Corey

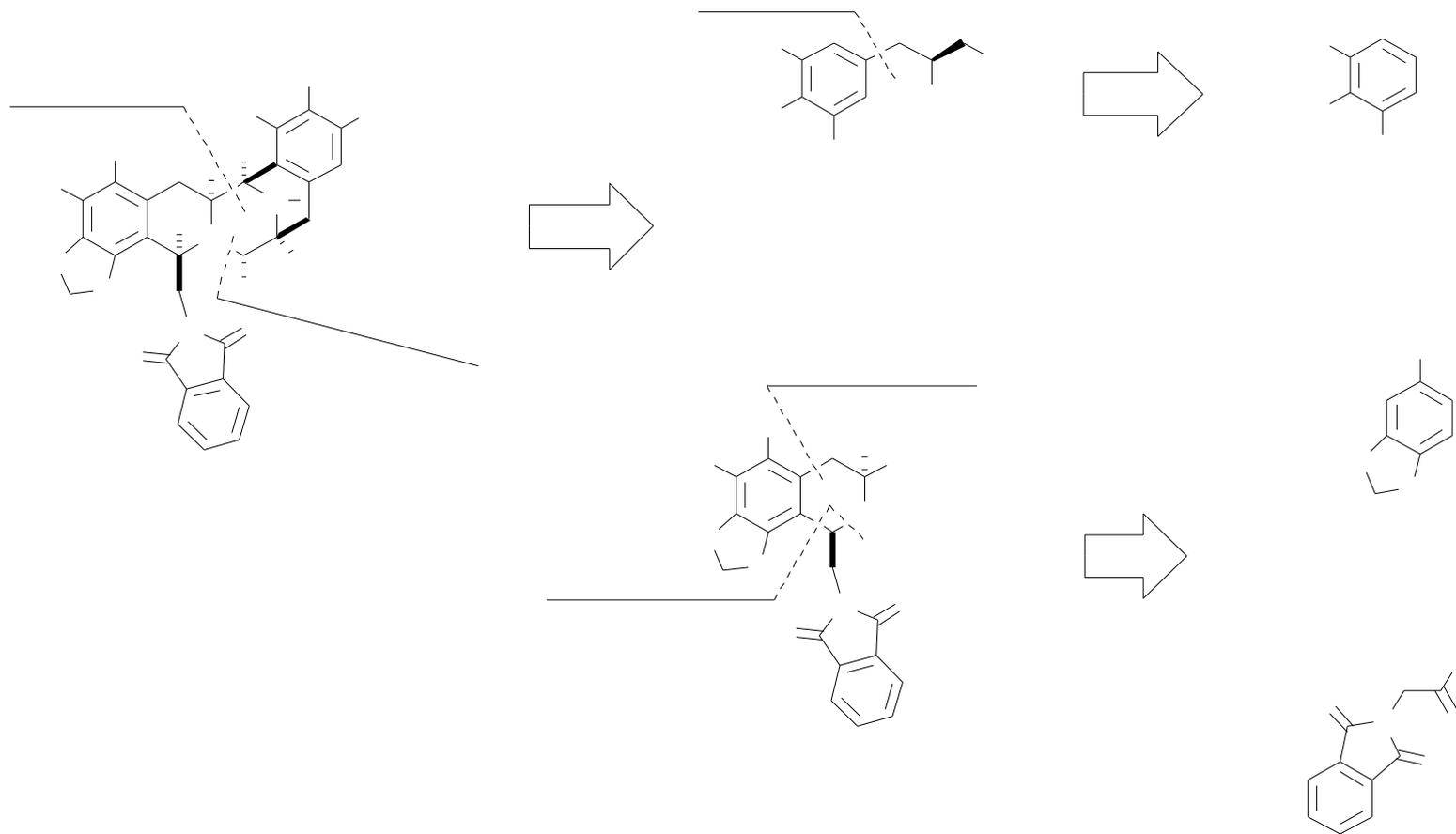
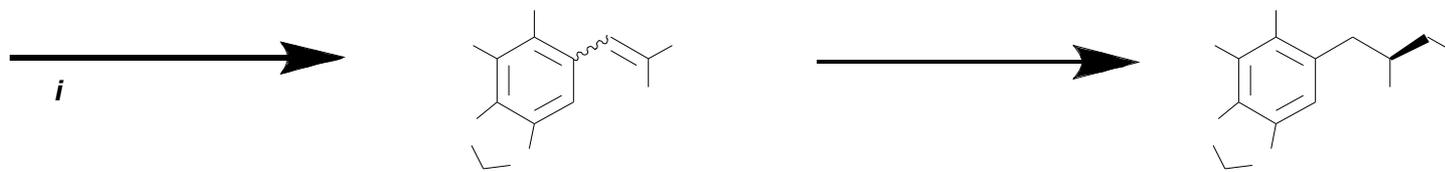
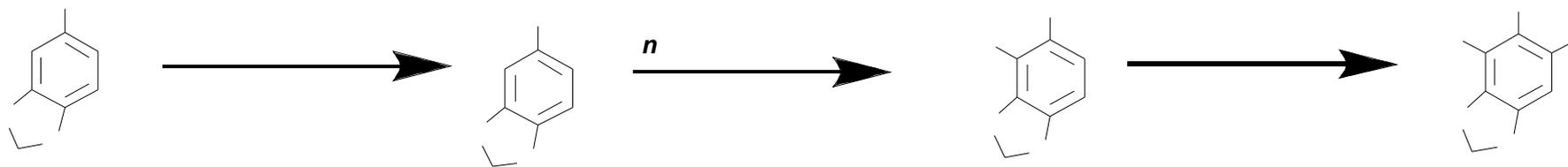
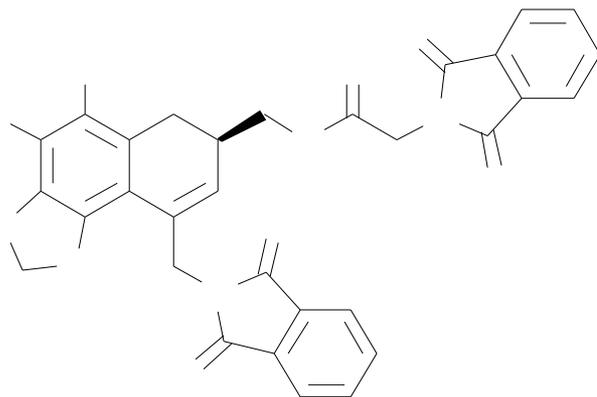
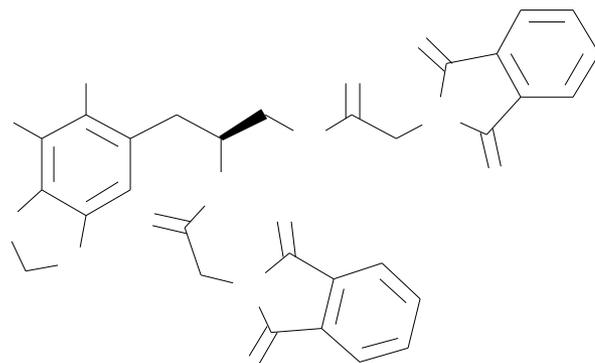
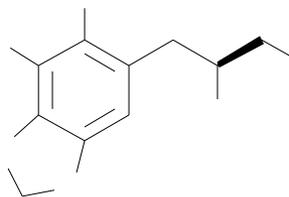
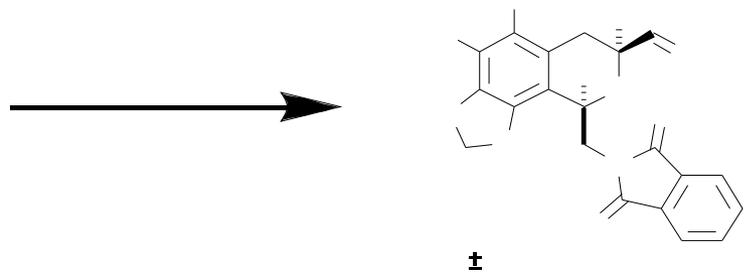
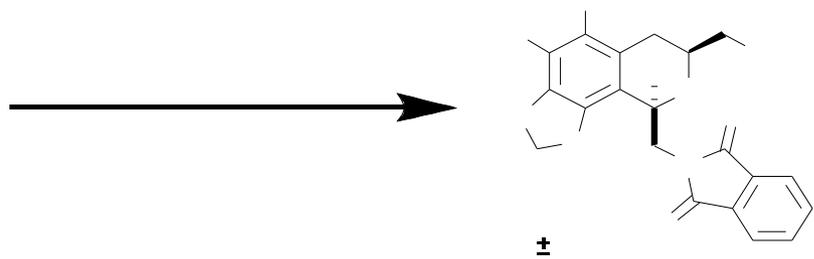
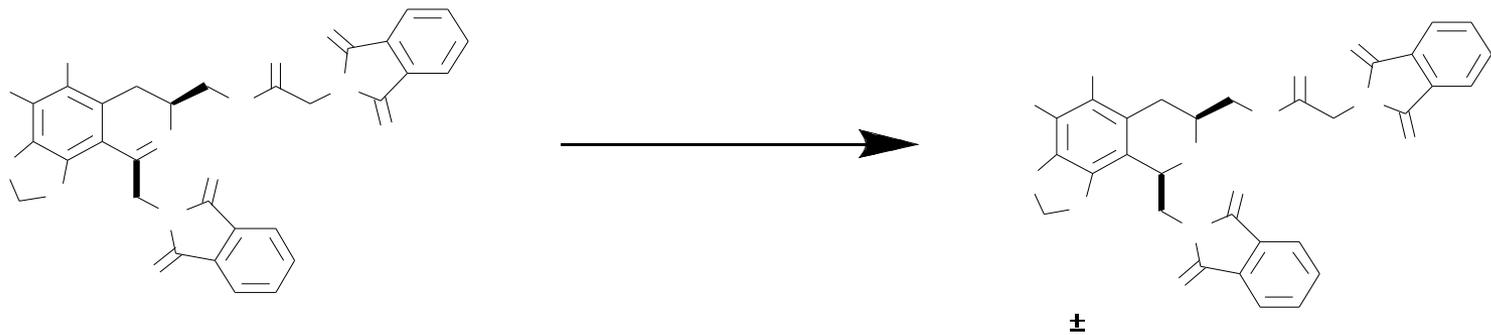
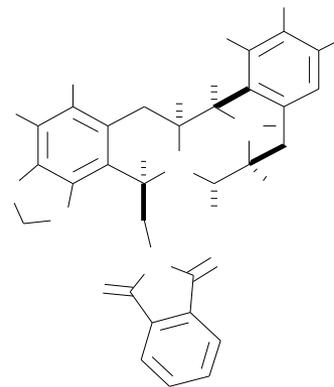
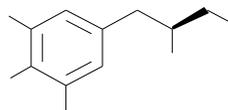
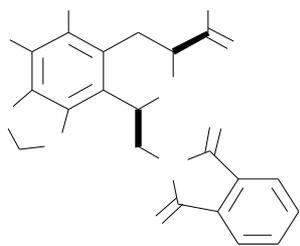
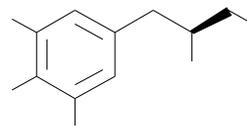
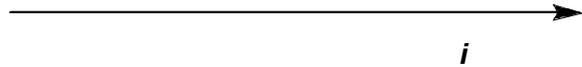
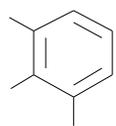


Schéma 11 : Analyse rétro-synthétique d'obtention de Phthalascidine 650









Tableauc 3 : Bilan de la synthèse du (±)-Pt 622

Molécule	Nombre d'étape	Rendement (%)
Précurseur A	11	30
Précurseur B	6	57
(±)-Pt 622	4	4
Total	21	1,7

Mantella

- Synthèse des alcaloïdes des *Mantella*
- Confirmation de leurs structures
- Test d'activité biologique

- ◆ La convention Tripartite MADA-USA-JAPON 1992-2000
- ◆ Fades 2002-2003
- ◆ Université d'Antananarivo
- ◆ Université de Claude Bernard Lyon 1
- ◆ La région Rhône-Alpes
- ◆ AUF de l'Océan Indien
- ◆ GDRI_BDDM/ETET_2007 Madagascar