



Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – L2CM – UMR CNRS 7053

Offre de contrat doctoral

« Fonctionnalisation asymétrique à distance par Métallotropie »

Etablissement d'accueil : Université de Lorraine

Ecole doctorale : Chimie – Mécanique – Matériaux – Physique (C2MP)

Unité de recherche : Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM) – UMR CNRS 7053

Directeurs de thèse : Dr. Alexandre VASSEUR & Dr. Philippe GROS

Financement : 3 ans **Origine :** contrat doctoral financé par l'ANR **Employeur :** CNRS

Mots clefs : synthèse organique, synthèse organométallique, réactifs de type ate, asymétrie

Profil et compétences recherchées

Le candidat devra avoir un très bon niveau théorique et pratique en chimie organique et/ou organométallique. Dans ce cadre, il doit être titulaire d'un Master de chimie organique obtenu avec une moyenne supérieure à 12/20 dans les semestres théoriques et pratiques. Il devra être familier avec les techniques de purification de composés organiques ainsi qu'avec les outils classiques de caractérisation (RMN, Infrarouge, HRMS, micro-analyse, etc...).

Le candidat doit faire preuve d'ouverture d'esprit et être disposé à travailler dans un environnement multidisciplinaire.

Description de la thématique de recherche

Les approches synthétiques pour la conception de châssis moléculaires à haute valeur ajoutée désignent des objectifs dont les directions sont dictées non plus par le désir d'atteindre à tout prix une cible choisie, mais plutôt par l'envie de l'atteindre efficacement.¹ Une stratégie de synthèse est souvent définie comme idéale si elle fait intervenir le plus petit nombre possible d'étapes avec une convergence optimale entre elles, pas ou peu de transformations de groupes fonctionnels et de sous-produits et une économie d'atome maximale.² C'est notamment dans ce contexte que les méthodologies d'avant-garde reposant sur l'activation de liaisons C-H ou C-C ont pris leur essor et fortement influencé la communauté synthétique dans sa façon de concevoir les schémas rétrosynthétiques. Ce schéma de pensée global est-il néanmoins l'unique chemin à suivre pour relever de nouveaux défis synthétiques auxquels sont confrontés les chimistes organiciens ? Quelles que soient les avancées en méthodologie de synthèse organique, la plupart de celles visant à fonctionnaliser sélectivement et asymétriquement une molécule organique ont pour dénominateur commun l'utilisation d'un réactif ou catalyseur interagissant avec le site le plus réactif d'un substrat (= le site d'initiation) afin d'engendrer sur celui-ci une transformation. Le site d'initiation et de fonctionnalisation sont donc confondus. L'objectif du travail de la thèse sera de développer des stratégies de synthèse

alexandre.vasseur@univ-lorraine.fr

T. +33.372.745.670

L2CM – CNRS UMR 7053

<http://www.l2cm.univ-lorraine.fr>

T. +33.372.745.581

Faculté des Sciences et Technologiques
Boulevard des Aiguillettes - BP 70239
F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy



Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – L2CM – UMR CNRS 7053

asymétrique où les sites d'initiation et de fonctionnalisation sont découplés. Ce concept où l'interaction initiale d'un réactif ou catalyseur avec un groupe fonctionnel d'une molécule conduit à une réaction sélective sur un site distant a été baptisé « fonctionnalisation à distance » par Breslow dès la fin des années 1960.³ L'étape de fonctionnalisation se déroulant sur un site structuralement distant du site d'initiation, un processus de communication doit s'établir entre les deux sites. Dès les origines, Breslow a étudié des procédés de communication dit « externes » *via* l'utilisation d'agrafes covalentes greffées sur le site d'initiation. En plus d'être généralement de masse moléculaire élevée, une étape supplémentaire en aval de la fonctionnalisation à distance s'avère nécessaire pour son extrusion, réduisant l'attrait de cette approche. Les groupes Marek et Sigman, entre autres, ont proposé des méthodes de fonctionnalisation à distance par induction interne⁴ où la communication entre le site d'initiation et de fonctionnalisation s'établit grâce à une séquence d'isomérisation d'une double liaison C-C le long d'une chaîne carbonée flexible promue par un métal. La double liaison sert alors de navette transporteuse du métal du site d'initiation vers le site de fonctionnalisation.⁵ Dès lors, l'issue favorable d'un tel événement est compromise à mesure que le degré de substitution de la chaîne carbonée sur laquelle il se déroule augmente. De plus, l'isomérisation métallo-induite d'une double liaison étant une réaction réversible, des difficultés sont à prévoir pour en assurer l'unidirectionnalité vers le site de fonctionnalisation. Enfin, lorsque le métal parvient à son terminus, une transformation sélective s'effectue au détriment du retour de la double liaison servant de navette à sa position d'origine. Dans le contexte du développement de méthodes de fonctionnalisation asymétrique à distance par induction interne, nous envisageons de nous affranchir de ces limites en ayant recours à des métallotropies déclenchées par des phénomènes chimiques réversibles. Pour ce faire, nous utiliserons le potentiel offert par les réactifs organométalliques de type ate.⁶ Les composés aromatiques, hétéroaromatiques, polyaromatiques fusionnés ou encore aromatiques conjugués seront des substrats de choix pour le développement de ces méthodes afin d'atteindre éventuellement des cibles à haute valeur ajoutée.

Thématique / Contexte

Le projet proposé s'inscrit pleinement dans la stratégie scientifique du Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire, UMR CNRS 7053. Il s'insère parfaitement dans le sous-axe « Hétérocycles Réactivité et Interactions » de l'équipe Hétérocycles et Matériaux Fonctionnels (HéMaF). Le projet développé par cette équipe s'étend du réactif au système hétérocyclique complexe et au matériau nanostructuré, avec la méthodologie comme préoccupation principale. Des informations complémentaires relatives aux thématiques de l'équipe peuvent être trouvées sur le site Internet du laboratoire (<http://www.l2cm.univ-lorraine.fr/l2cm/>). Le laboratoire est rattaché principalement à la section 12 du Comité National de la Recherche Scientifique (CoNRS) du CNRS « architectures moléculaires : synthèses, mécanismes et propriétés » et à la section 32 du Conseil National des Universités (CNU) « Chimie organique, minérale et industrielle ». Il est également rattaché secondairement aux sections 16 et 11 du CoNRS et aux sections 86 et 31 du CNU. Ses effectifs se répartissent sur 3 sites : Faculté des Sciences et Technologies de Vandœuvre-lès-Nancy, l'UFR Sciences Fondamentales et Appliquées de Metz et la Faculté de pharmacie de Vandœuvre-lès-Nancy. Les travaux relatifs au sujet de la thèse se dérouleront sur le site de la Faculté des Sciences et Technologies de Vandœuvre-lès-Nancy.



Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – L2CM – UMR CNRS 7053

Objectif

L'objectif de la thèse est de développer des méthodes de fonctionnalisation asymétrique à distance par métallotropie déclenchée par des séquences de désaromatisation/réaromatisation. Ces approches n'ont fait l'objet que de peu d'attention jusqu'à présent.⁷ La méthodologie séquentielle que nous souhaitons mettre au point doit pouvoir permettre la formation de deux liaisons C-C de nature différente et distantes d'un minimum de 5 atomes ainsi que la formation d'au minimum un centre asymétrique, le tout en une seule opération et *via* l'utilisation d'un unique réactif organométallique. A plus long terme, des applications vers des cibles d'intérêt biologique pourraient être proposées.

Précisions sur l'encadrement

Conformément au projet financé par l'ANR et accepté dans ces termes, le projet sera encadré par le Dr. Alexandre VASSEUR (Chargé de recherche CNRS) et le Dr. Philippe GROS (Directeur de recherche CNRS) dans un ratio respectif 95/5. Au cours de sa thèse, le doctorant devra suivre des modules proposés par l'école doctorale pour faciliter l'insertion des doctorants (Pôles de compétitivité, entreprises, EPST etc.). Des modules tels que les Doctoriales, Valorisation et propriété intellectuelle ou Entrepreneuriat, seront suivis afin d'inciter le doctorant à prendre en compte l'innovation et l'entrepreneuriat. Concernant le suivi des recherches, des rapports réguliers seront demandés et présentés lors réunions régulières et en séminaire de laboratoire. Par ailleurs, un comité de suivi de thèse mis en place à l'Université de Lorraine permettra l'établissement d'un rapport mi-parcours et donnera lieu à une présentation orale devant a minima une personne extérieure au laboratoire.

Conditions spécifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le travail s'effectuera en laboratoire de chimie sécurisé selon les normes en vigueur (Sorbonnes, port blouse, lunettes, gants). Les frais de fonctionnement de recherche seront fournis par le laboratoire.

Le doctorant sera salarié du CNRS et considéré comme tel. Son salaire brut mensuel sera de 2135€, soit environ 1715€ net. Au titre de salarié du CNRS, il bénéficiera des services accessibles à tout agent de l'institution : remboursement de son abonnement de transport à hauteur de 50% du prix et dans le respect des textes en vigueur, tarifs internes au restaurant des personnels du CNRS « le COSMOS » non loin du lieu de son lieu de travail, accès aux services et avantages proposés par le comité d'entreprise national (<https://www.caes.cnrs.fr/>) et local (<https://nancy.caes.cnrs.fr/>) pour sa vie sociale et ses loisirs. Le service des ressources humaines (Délégation régional Centre Est du CNRS) en charge du recruté est situé à proximité de son lieu de travail. D'autres éléments à cet égard sont à lire *via* l'adresse suivante : <https://www.cnrs.fr/centre-est/>).



Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – L2CM – UMR CNRS 7053

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle, ...

Les travaux ne sont pas soumis à confidentialité. Ils feront l'objet, le cas échéant, de publications dans des journaux internationaux de Rang A. Ils feront également l'objet de présentations dans des congrès nationaux et à l'étranger par le doctorant. Une enveloppe financière spécifique liée au financement octroyé par l'ANR lui sera attribuée à cet effet en plus de celle accordée par l'école doctorale dont il dépendra.

Collaborations envisagées

Les travaux seront effectués exclusivement sur le site de la faculté des sciences de Vandœuvre-lès-Nancy. L'ensemble des plateformes analytiques et de services indispensables aux travaux est situé sur le site de travail.

Ouverture internationale et nationale

Le doctorant participera à des congrès internationaux. De plus, Il participera activement au cycle de conférences « La science au L2CM » au cours duquel, au rythme d'une fois par mois environ, un conférencier d'un laboratoire français ou étranger est invité à présenter ses travaux et son groupe de recherche.

Références bibliographiques

1. A. Masarwa, D. Didier, T. Zabrodski, M. Shinkel, L. Ackermann, I. Marek, *Nature* **2014**, 505, 199.
2. (a) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, 460, 197 ; (b) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404 ; (c) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
3. (a) R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, 1, 553 ; (b) R. Breslow, M. A. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3083.
4. A. Vasseur, J. Bruffaerts, I. Marek, *Nature Chem.* **2016**, 8, 209.
5. Exemples : (a) J. Bruffaerts, A. Vasseur, I. Marek, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1389 ; (b) S. Singh, J. Bruffaerts, A. Vasseur, I. Marek, *Nature Commun.* **2017**, 8, 14200 ; (c) A. Vasseur, I. Marek, *Nature Protoc.* **2017**, 12, 74 ; (d) A. Vasseur, L. Perrin, O. Eisenstein, I. Marek, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2770.
6. Quelques revues sur la réactivité des réactifs de type ate: (a) D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1207 ; (b) M. Uchiyama, C. Wang, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, 47, 159 ; (c) T. Harada, The chemistry of organozinc compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds (Patai Series: The Chemistry of Functional Groups)*; Z. Rappoport, I. Marek, Eds.; John Wiley & Son, **2009**.
7. (a) T. Harada, T. Kaneko, T. Fujiwara, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8966 ; (b) T. Harada, T. Kaneko, T. Fujiwara, A. Oku, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9317.



Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – L2CM – UMR CNRS 7053

Modalité de candidature

Le dossier de candidature doit être envoyé par voie électronique au Dr. Alexandre VASSEUR (alexandre.vasseur@univ-lorraine.fr) avec, en copie, le Dr. Philippe GROS (philippe.gros@univ-lorraine.fr), directeur du laboratoire et le Dr. Corinne COMOY (corinne.comoy@univ-lorraine.fr), responsable de l'axe HéMaF.

Il comprendra une lettre de motivation, le relevé de notes de première et deuxième année de Master ainsi qu'une lettre de recommandation du directeur et l'encadrant du stage de M2.