

## Offre de stage de seconde année de master :

### Première fixation anormale de Tiffeneau-Delange à distance par métallotropie

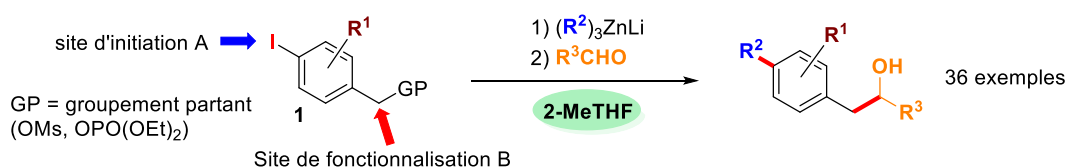
Période : janvier 2024 – juillet 2024

Laboratoire d'accueil : Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM) – UMR CNRS/UL 7053

Site d'accueil : Faculté des Sciences et Technologies de Vandœuvre-lès-Nancy

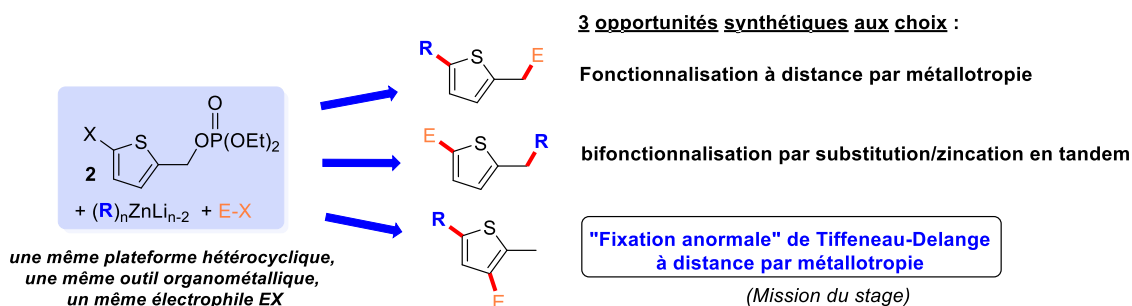
#### Contexte :

Le développement de voies expéditives de synthèse pour l'accès à des architectures moléculaires à haute valeur ajoutée à partir de substrats simples est une préoccupation majeure de la communauté des chimistes organiciens, tant du monde académique qu'industriel. Les stratégies dites de fonctionnalisation à distance (*Remote functionalization*) font partie intégrante de l'arsenal synthétique à disposition des chimistes pour répondre à cette obsession et plus généralement à la question : Comment passer de la simplicité moléculaire à la complexité en un minimum de temps ? Ce terme inventé par Breslow désigne les approches synthétiques où l'interaction initiale d'un réactif/catalyseur avec un site A d'une molécule conduit *in fine* à une fonctionnalisation sur un site B distant.<sup>[1]</sup> Si bien maîtrisées, ces stratégies peuvent conduire à la formation régiosélective de plusieurs liaisons carbone-carbone sur des sites distants en une seule opération et en n'ayant recours qu'à un seul réactif, comme illustré par la réaction récemment rapportée par le L2CM à partir de dérivé du 4-iodobenzyle **1**.<sup>[2]</sup> Elle fait intervenir un réarrangement métallotropique en guise de procédé de communication entre le site A et B. Au-delà du respect du principe d'économie d'étapes, l'approche présente l'avantage de reposer sur l'utilisation d'un métal abondant de la croûte terrestre, biocompatible, peu toxique (zinc) et d'un solvant biosourcé et non mutagène (2-MeTHF).



#### Objectif de recherche :

L'effort de recherche sera tourné vers l'extension inédite de cette réaction de fonctionnalisation à distance<sup>[2]</sup> à des hétérocycles en guise de substrats. A cette fin, nous sélectionnerons le thiophène **2** comme premier candidat pour cette étude. Il s'agira de contribuer activement au développement d'une stratégie globale divergente de fonctionnalisation à distance basée sur la polyvalence réactionnelle des organozincates de lithium R<sub>n</sub>ZnLi<sub>n-2</sub>.<sup>[3]</sup> Une même boîte à outils doit pouvoir offrir trois opportunités synthétiques différentes, selon les désirs de l'expérimentateur. Plus particulièrement, le/la candidat(e) aura pour mission de développer la première « fixation anormale » de Tiffeneau-Delange<sup>[4-6]</sup> à distance par métallotropie. Si les objectifs sont atteints, nous réaliserons le tour de force de former régiosélectivement, en une seule opération et avec un seul réactif, deux liaisons carbone-carbone : l'une sur un site préactivé par un halogène X et l'autre sur un site non préactivé distant de trois atomes du premier.



### Profil recherché :

Le(la) candidat(e) doit être titulaire d'une première année de master et être inscrit(e) en deuxième année de master de chimie avec des enseignements à dominante « chimie organique ». Une expérience en synthèse organique lors de stages effectués en M1 serait appréciée. Pour les candidats internationaux, une bonne connaissance de l'anglais ou du français est requise.

### Candidature :

Les candidatures devront être adressées par voie électronique au Dr. Alexandre VASSEUR, chargé de recherche au CNRS ([alexandre.vasseur@univ-lorraine.fr](mailto:alexandre.vasseur@univ-lorraine.fr)) et doivent comporter une lettre de motivation, un CV et un relevé de notes de 3<sup>ème</sup> année de Licence et de première année de master.

### Références :

- [1] A. Vasseur, J. Bruffaerts, I. Marek, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 209–219. DOI : [10.1038/nchem.2445](https://doi.org/10.1038/nchem.2445)
- [2] A. Pierret, C. Denhez, P. C. Gros, A. Vasseur, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3805–3816. DOI : [10.1002/adsc.202200475](https://doi.org/10.1002/adsc.202200475)
- [3] Pour une revue sur la réactivité des organozincates de lithium en synthèse organique, voir : M. Uchiyama, C. Wang, *Top. Curr. Organomet. Chem.* **2014**, *47*, 159–202. DOI : [10.1007/3418\\_2013\\_72](https://doi.org/10.1007/3418_2013_72)
- [4] La « fixation anormale » a été découverte et nommée comme telle par Tiffeneau et Delange, voir : M. Tiffeneau, R. Delange, *Comptes Rendus Chim.* **1903**, *137*, 573–575.  
Lien : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6262261b/f33.item>
- [5] Pour un exemple unique avec un thiophène comme substrat, voir R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3934–3937. DOI : [10.1021/ja01152a112](https://doi.org/10.1021/ja01152a112)
- [6] Pour des exemples avec d'autres substrats, voir : (a) I. Klement, K. Lennick, C. E. Tucker, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4623–4626. DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)60640-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60640-8). (b) V. F. Raaen, J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1349–1352. [10.1021/ja01491a017](https://doi.org/10.1021/ja01491a017) ; (c) R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3, 766–767. DOI : [10.1021/ja01123a054](https://doi.org/10.1021/ja01123a054) ; (d) S. Siegel, W. M. Boyer, R. R. Jay, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3237–3240. DOI: [10.1021/ja01151a070](https://doi.org/10.1021/ja01151a070) ; (e) P. R. Austin, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 647–660. DOI : [10.1021/ja01341a031](https://doi.org/10.1021/ja01341a031).