

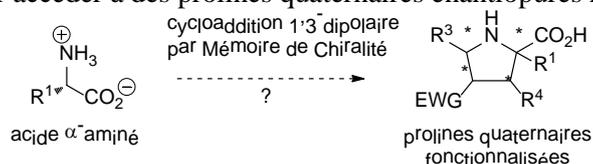
Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire par mémoire de chiralité. Accès à des prolines quaternaires énantiopures.



Dans le cadre d'un projet interlabex, nous cherchons à recruter un **post-doc de 12 mois** sur un projet partagé entre une équipe à l'ICMMO (Université Paris Sud, Orsay) pour les 8 premiers mois et une équipe du laboratoire COBRA (Université de Rouen) pour les 4 derniers mois.

Début du projet : septembre ou octobre 2017.

Objectif : Ce projet propose l'étude synthétique et mécanistique de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire par mémoire de chiralité pour accéder à des prolines quaternaires énantiopures hautement fonctionnalisées.¹



Il réunit deux équipes aux compétences complémentaires : une équipe basée à Orsay à l'ICMMO, spécialisée en synthèse asymétrique d'acides aminés non naturels (Valérie Alezra) et une équipe basée à Rouen, dans le laboratoire COBRA, spécialisée en RMN (Muriel Sebban) et en chimie théorique (Laurent Joubert et Vincent Tognetti). L'objectif est de développer une méthode de synthèse par mémoire de chiralité reposant sur la chiralité axiale dynamique d'amides tertiaires aromatiques, tout en réalisant des études mécanistiques par RMN et DFT afin de rationaliser les résultats obtenus.

Contexte : Les acides α -aminés quaternaires sont des composés riches d'application et leurs intérêts multiples ont suscité le développement de nombreuses synthèses asymétriques.² Parmi celles-ci, des méthodes récentes fondées sur le principe de la mémoire de chiralité³ utilisent la chiralité de l'acide α -aminé initial. Carlier a défini une réaction opérant par mémoire de chiralité comme « *une substitution stéréosélective sur un carbone sp^3 , bien que la réaction passe par la trigonalisation de ce centre, et sans que d'autres centres stéréogènes soient présents dans le milieu* ». En appliquant ce principe, Kawabata a développé des synthèses d'acides α -aminés quaternaires énantioenrichis très efficaces.⁴ Il n'existe cependant pas à notre connaissance de réaction de cycloaddition réalisée par mémoire de chiralité. Les cycloadditions 1,3-dipolaires d'ylures d'azométhines ciblées dans ce projet ont déjà été réalisées en catalyse asymétrique ou en version diastéréosélective.⁵ Cependant, l'utilisation de la mémoire de chiralité devrait permettre un accès rapide, facile et économique aux composés ciblés et à terme à des composés d'intérêt biologique.⁶

D'autre part, les amides tertiaires aromatiques (benzamides ou anilides) possèdent des barrières de rotation élevées et des angles dièdres proches de 90° , leur conférant ainsi des propriétés de chiralité axiale dynamique.⁷ A l'ICMMO, des benzamides de ce type ont déjà été utilisés avec succès comme auxiliaires chiraux dynamiques dans des réactions d'alkylation et d'aldolisation par mémoire de chiralité.⁸ Ceci

¹ M. I. Calaza, C. Cativiela *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3427-3448.

² a) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 569-623 ; b) C. Cativiela, M. Ordonez *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1-63 ; c) H. Vogt, S. Bräse *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430.

³ Revue récente : V. Alezra, T. Kawabata *Synthesis* **2016**, *48*, 2997-3016.

⁴ K. Kasamatsu, T. Yoshimura, A. Mandi, T. Taniguchi, K. Monde, T. Furuta, T. Kawabata, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352 et réf. incluses.

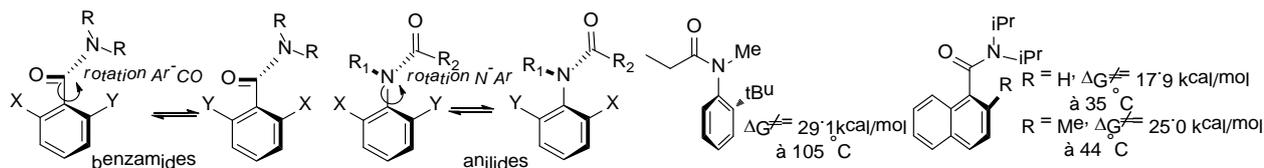
⁵ Revues: a) H. Pellissier *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235; b) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.

⁶ T. O. Painter, K. Kaszas, J. Gross, J. T. Douglas, V. W. Day, M. J. Iadarola, C. Santini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 963.

⁷ a) R. A. Bragg, J. Clayden, G. A. Morris, J. H. Pink *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1279-1289 ; b) A. Ahmed, R. A. Bragg, J. Clayden, L. W. Lai, C. McCarthy, J. H. Pink, N. Weistlund, S. A. Yasin *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13277-13294 ; c) J. Clayden *Chem. Commun.* **2004**, 127-135; c) D. P. Curran, G. R. Hale, S. J. Geib, A. Balog, Q. B. Cass, A. L. G. Degani, M. Z. Hernandez, L. C. G. Freitas *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3955.

⁸ a) B. Viswambaran, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra *Org. Lett.* **2014**, *16*, 788-791; b) M. Branca, S. Pena, D. Gori, R. Guillot, V. Alezra, C. Kouklovsky *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711-10718; c) T. T. Mai, B. T. T. Mai, M. Branca, D. Gori, R.

constitue l'unique exemple d'utilisation de ces composés dans ce domaine. Le projet présenté ici propose l'utilisation d'anilides tertiaires afin de mémoriser la chiralité de l'acide α -aminé initial.



Programme de travail : A Orsay, synthèse de précurseurs de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (résultats préliminaires déjà obtenus), optimisation des conditions de cycloaddition, détermination d'excès énantiomériques par HPLC chirale, étapes de déprotections finales. A Rouen, détermination des barrières de rotation des précurseurs par des expériences RMN 2D EXSY⁹ ou 1D EXSY sélectives¹⁰ enregistrées à différentes températures et avec des temps de mélange variables et confirmation par des études DFT. En collaboration avec l'équipe de chimie théorique, aide au choix du dipolarophile.¹¹

Profil recherché : Le post-doc devrait avoir un profil de chimiste organicien ayant une expérience en synthèse asymétrique, de bonnes connaissances en RMN. La partie chimie théorique sera réalisée en collaboration avec l'équipe de Laurent Joubert.

Déroulement et modalités de la procédure de recrutement : Les candidatures, accompagnées d'un CV, d'une lettre de motivation sont à adresser au format électronique à Valérie Alezra et Muriel Sebban : valerie.alezra@u-psud.fr et muriel.sebban@univ-rouen.fr.

Les dépôts de candidature s'achèveront le 1er Juillet 2017.

Contact : Pour tout renseignement complémentaire sur le sujet, vous pouvez contacter Valérie Alezra.

Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4981-4984; d) Viswambharan, D. Gori, R. Guillot, J.-V. Naubron, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5787-5798.

⁹ L. F. Tietze et al. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12678 et ref. citées.

¹⁰ G. Hamdoun, M. Sebban, V. Tognetti, A. Harrison-Marchand, L. Joubert, J. Maddaluno, H. Oulyadi *Organometallics* **2015**, *34*, 1932-1941

¹¹ a) L.-A. Jouanno, V. Di Mascio, V. Tognetti, L. Joubert, C. Sabot, P.-Y. Renard *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1303; b) E. Falkowska, V. Tognetti, L. Joubert, P. Jubault, J.-P. Bouillon, X. Pannecoucke *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6864; c) E. Falkowska, M.Y. Laurent, V. Tognetti, L. Joubert, P. Jubault, J.-P. Bouillon, X. Pannecoucke *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8067; d) V. Tognetti, C. Morell, L. Joubert *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 649.