Sujet : COB-01

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): AITKEN, David
E-mail : david.aitken@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: DELOISY, Sandrine
E-mail : sandrine.deloisy@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS - ICMMO - rue du Doyen Poitou - Bât 420 - 91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) MAHY Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) AITKEN David

Synthèse énantiosélective de l'Oxétine et de dérivés via une réaction d'hydroxyhomologation multicomposante. Applications à la synthèse de composés d'intérêt biologique

Résumé

La méthodologie MAC (*Masked Acyl Cyanide*) repose sur une réaction multi-composante entre un aldéhyde, un nucléophile (amine ou alcool) et un silyloxymalononitrile[1]. Selon le mécanisme de la réaction, le réactif silylé s'additionne sur l'aldéhyde pour créer un nouveau centre stéréogène et subit ensuite une conversion Umpolung, ce qui conduit à une hydroxyhomologation de l'aldéhyde de départ. La réaction MAC a été utilisée comme étape-clé dans la synthèse énantiosélective de la (–)-Bestatine[2], un inhibiteur d'aminopeptidases, et celle du Cyclothéonamide C, un puissant inhibiteur de la thrombine[3].

Ce projet de recherche traitera de l'application de la méthodologie MAC à une série d'alpha-aminoacides naturels pour établir une voie de synthèse stéréosélective de l'Oxétine et de ses dérivés. L'Oxétine est un bêta-aminoacide naturel, isolé d'une bactérie du sol japonais qui possède des activités herbicides et antibactériennes[4]. Des études plus approfondies de l'activité biologique ont été freinées par l'absence d'une synthèse efficace de la molécule.

Grâce à un développement de la méthodologie MAC pour diriger le contrôle stéréochimique (syn ou anti) de la réaction d'hydroxyhomologation, tous les stéréoisomères de la structure cible seront obtenus selon des schémas de synthèse comportant cinq ou six étapes. L'utilisation de différents alpha-aminoacides de départ permettra l'accès à des dérivés porteurs de chaînes fonctionnelles variées.

Les dérivés de l'Oxétine ainsi synthétisés seront testés pour leur activité antibiotique. De plus, grâce aux échanges avec une équipe de recherche en Allemagne, ces molécules seront incorporées dans des petites structures mimétiques du segment C-terminal du Neuropeptide Y, et évaluées pour leur aptitude à vectoriser des principes actifs dans un programme collaboratif international sur les nouvelles approches pour le traitement du cancer[5].

Pour des informations complémentaires, voir le site http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LSOM/index.php

Références bibliographiques

1. Mahapatra, S.; Carter, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792, et références citées.
2. Nemoto, H.; Ma, R.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4245.
3. Roche, S. P.; Faure, S.; Aitken D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6840.
4. Omura, S.; Murata, M.; Imamura, N.; Iwai, Y.; Tanaka, H. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1324.
5. Pour des applications de bêta-aminoacides cycliques réalisées par l'équipe, voir : Altmayer-Henzien, A.; Declerck, V.; Merlet, D.; Baltaze, J.-P.; Farjon, J.; Guillot, R.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6031, et références citées.

Sujet : COB-02

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): AITKEN, David
E-mail : david.aitken@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: BODDAERT, Thomas
E-mail : thomas.boddaert@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS - ICMMO - rue du Doyen Poitou - Bât 420 - 91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) MAHY Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) AITKEN David

Synthèse énantiosélective organocatalysée de cyclobutanones fonctionnalisées. Applications à la synthèse de composés d'intérêt biologique.

Résumé

Les cyclobutanones constituent d'excellentes briques moléculaires pour la synthèse organique. La grande réactivité chimique de la fonction carbonyle facilite des réactions de fonctionnalisation du cycle de manière contrôlée et, en raison de la tension de cycle inhérente, des réactions d'agrandissement et/ou d'ouverture de cycle peuvent être réalisées de façon régio-et stéréosélective[1].
L'organocatalyse est une technique puissante de la synthèse organique moderne permettant des transformations catalytiques énantiosélectives, à un faible coût et en l'absence de métaux, avec un minimum de produits secondaires ou déchets nocifs pour l'environnement. L'équipe d'accueil a démontré récemment que la 2-hydroxycyclobutanone ainsi que des cyclobutanones substituées en position-3 peuvent être fonctionnalisées de manière hautement énantiosélective par des réactions organocatalysées[2,3,4].
L'objectif de ce projet est d'appliquer à des cyclobutanones des réactions organocatalysées et énantiosélectives, (type aldolisations, Mannich,…) en vue de la préparation de composés organiques complexes ayant une forte valeur ajoutée. Les composés cibles seront typiquement des intermédiaires clés dans des synthèses totales de substances naturelles à activités biologiques, telles que la phoslactomycine A ou les polyoxines. Les nouveaux dérivés de la cyclobutanone seront également utilisés à la préparation de foldamères originaux pouvant se replier sous forme d'hélices peptidomimétiques[5].
Ce programme de recherche est conduit en collaboration avec une équipe de recherche de l'Université de Cagliari (Italie) et la thèse pourrait être réalisée en cotutelle internationale.
Pour des informations complémentaires, voir le site http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LSOM/index.php

Références bibliographiques

1. F. Secci, A. Frongia, P. P. Piras, *Molecules* **2013**, *18*, 15541.
2. D. J. Aitken, P. Caboni, H. Eisjberg, A. Frongia, R. Guillot, J. Ollivier, P. P. Piras, F. Secci, *Adv. Synth. Catal*. **2014**, sous presse.
3. D. J. Aitken, A. M. Bernard, F. Capitta, A. Frongia, J. R. Guillot, J. Ollivier, P. P. Piras, F. Secci, M. Spiga, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 5045.
4. D. J. Aitken, F. Capitta, A. Frongia, J. Ollivier, P. P. Piras, F. Secci, *Synlett* **2012**, 727.
5. C. Fernandes, S. Faure, E. Pereira, V. Théry, V. Declerck, R. Guillot, D. J. Aitken, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3606.

Sujet : COB-03

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Alezra Valérie
E-mail : valerie.alezra@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : Laboratoire de Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques UPSud-ICMMO (UMR 8182) rue du Doyen Poitou-Bât 410-420 F-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Mahy, Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Kouklovsky, Cyrille

Titre

Nouvelles méthodes de synthèse asymétrique d'acides aminés non protéinogènes par mémoire de chiralité ou chiralité gelée.

Résumé

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années au développement de méthodes de synthèses asymétriques originales pour accéder à des acides alpha-aminés non protéinogènes, composés riches d'applications biologiques (un résumé de nos résultats se trouve sur la page web suivante : http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LPSN/theme5.php). Nous avons ainsi mis au point une synthèse d'acides alpha-aminés quaternaires énantiomériquement enrichis en 3 étapes, à partir d'acides alpha-aminés naturels, fondée sur le principe de la mémoire de chiralité. Dans ce cas, la seule source de chiralité est celle de l'acide alpha-aminé initial, bien que cette chiralité centrale soit temporairement détruite.[1,2,3] Nous avons également mis au point une synthèse asymétrique absolue d'acides alpha-aminés tertiaires reposant sur le principe de la chiralité gelée. Dans ce cas, aucun composé chiral n'est utilisé et des acides alpha-aminés tertiaires énantiomériquement enrichis sont obtenus.[4] Cette méthode fait écho à ce qu'a su faire la nature en synthétisant des acides alpha-aminés chiraux, possédant tous la même chiralité, sans source de chiralité initiale. L'objectif de cette thèse est de généraliser les méthodes précédemment développées afin de rendre ces méthodes populaires. Il s'agit donc de tester d'autres acides alpha-aminés initiaux pour la mémoire de chiralité, de tester d'autres électrophiles, en particulier des électrophiles plus fonctionnalisés (imines, accepteurs de Michael), d'adapter ces méthodes à des réactions en flux continu ou en phase solide et enfin d'étendre ces principes à des réactions de cycloaddition. Dans ce domaine, nous envisageons l'application de la chiralité gelée à des réactions de Diels-Alder. Les acides aminés quaternaires ainsi obtenus pourront être incorporés dans des peptides afin d'étudier la conformation du peptide résultant et ses éventuelles activités biologiques (collaboration avec l'université Pierre et Marie Curie).[5]

Références bibliographiques

1. B. Viswambharan, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 788-791.
2. T. T. Mai, B. Viswambharan, D. Gori, C. Kouklovsky, V. Alezra, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8797-8801.
3. M. Branca, S. Pena, D. Gori, R. Guillot, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711-10718.
4. T. T. Mai, M. Branca, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4981-4984.
5. F. Bouillère, D. Feytens, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, E. Miclet, V. Alezra, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1982-1984.

Sujet : COB-04

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Alezra Valérie
E-mail : valerie.alezra@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : Laboratoire de Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques UPSud-ICMMO (UMR 8182) rue du Doyen Poitou-Bât 410-420 F-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Mahy, Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Kouklovsky, Cyrille

Titre

Synthèse de nouveaux gamma-peptides à partir d'acides gamma-diaminés originaux
et étude conformationnelle des gamma-peptides obtenus.

Résumé

Les gamma-peptides[1] sont des analogues des alpha-peptides dans lesquels les acides alpha-aminés ont été remplacés par des acides gamma-aminés. Ces composés sont particulièrement intéressants puisqu'il a été montré qu'à partir de chaînes de seulement quatre résidus, ils formaient des structures secondaires hélicoïdales en solution détectables par spectroscopie RMN Ils peuvent ainsi servir de mimes fonctionnels des alpha-peptides, mimes plus résistants à l'action des peptidases. En outre, contrairement aux bêta-peptides, les gamma-peptides ont fait l'objet de peu d'études jusqu'à présent.
Notre laboratoire a développé une voie de synthèse d'acides bêta,gamma-diaminés (cf. http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LPSN/theme5.php).[2,3] Nous avons utilisé ces acides bêta,gamma-diaminés pour construire des gamma-peptides (en utilisant l'azote situé en position gamma) et étudié les conformations adoptées par ces molécules.[4,5] L'objectif de ce projet est de 1) synthétiser de nouveaux acides gamma-aminés (comportant un carbone quaternaire ou une fonction hydroxyle) et les gamma-peptides correspondants 2) d'étudier leurs propriétés conformationnelles en solution ou à l'état solide 3) de tester leurs éventuelles activités biologiques. Pour ce dernier point, nous avons initié une collaboration avec l'UMR 7203 (Université Paris 6). Ces peptides pourront être testés dans l'inhibition de la formation de fibes amyloïdes (assemblages supramoléculaires de peptides impliqués dans des maladies telles que la maladie d'Alzheimer), ou alors dans leur capacité à reproduire ou moduler les propriétés mécaniques du collagène (protéine la plus abondante du règne animal que l'on retrouve dans la peau, les os et les tendons).

Références bibliographiques

1. F. Bouillère, S. Thétiot-Laurent, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Amino Acids* **2011**, *41*, 687-707.
2. F. Bouillère, R. Guillot, C. Kouklovsky, V. Alezra, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 394-399.
3. C. T. Hoang, F. Bouillère, S. Johannesen, A. Zulauf, C. Panel, D. Gori, A. Pouilhès, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4177-4187.
4. S. Thétiot-Laurent, F. Bouillère, J.-P. Baltaze, F. Brisset, D. Feytens, C. Kouklovsky, E. Miclet, V. Alezra, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9660-9663.
5. F. Bouillère, D. Feytens, D. Gori, R. Guillot, C. Kouklovsky, E. Miclet, V. Alezra, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1982-1984.

Sujet : COB-05

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Bonnaffé, David
E-mail : david.bonnaffe@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: Alix, Aurélien
E-mail : aurelien.alix@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : Groupe Glycosaminoglycanes et Diversité Moléculaire, Équipe Méthodologie, Synthèse & Molécules Thérapeutiques, LabEx LERMIT, UPS-ICMMO, rue du Doyen Poitou, bât 420, 91405 Orsay Cedex.

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Mahy, Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Kouklovsky, Cyrille

Puces à SAS : chimie de conjugaisons orthogonales en milieu aqueux et application à la synthèse multiparallèle de mimes de fragments longs d'Héparane Sulfate

Les Héparanes Sulfates (HS) sont des polysaccharides linéaires et sulfatés qui contrôlent l'activité biologique de nombreuses protéines d'intérêt thérapeutique.[1,2,3] Au sein de la chaine d'HS, des domaines très sulfatés et fortement anioniques (S) alternent avec des domaines qui le sont moins (A).[1] Les motifs SAS de topologies variées ainsi générés peuvent reconnaitre des protéines présentant une topologie de charges positives complémentaire. L'importance de ce "paradigme SAS" est maintenant établi et nous avons joué un rôle moteur pour cela en synthétisant une première génération de mimes de domaines SAS.[1,4] Depuis, nous avons mené de nouveaux développements méthodologiques[5] que nous souhaitons intégrer dans le développement d'une voie de synthèse modulaire originale permettant de générer des topologies de domaines SAS jusque là inaccessibles.

La nouvelle synthèse sera basée sur l'utilisation de deux types de réactions de conjugaison à hauts rendements ("click"), orthogonales et réalisables en milieux aqueux, pour lier deux fragments S d'HS par un bras espaceur de type polyéthylène glycol mimant le domaine A. La première partie des travaux consistera à valider la méthodologie sur un disaccharide modèle, puis sur un fragment d'HS, en démontrant que les trois configurations de conjugués envisageables peuvent être préparés avec de hauts rendements. Ces premiers composés seront utilisés pour mieux caractériser les interactions entre l'interféron-γ et les HS, dans le cadre d'un programme de développement d'un nouveau type d'anti-inflammatoire.[4] Dans un second temps et dans le cadre d'une collaboration, la nouvelle méthodologie sera transposée à la synthèse multiparallèle, sur une surface, d'un ensemble de mimes de domaines SAS de topologie variée (puces à SAS). Ces dernières devraient s'avérer à l'avenir un outil incontournable pour l'identification de nouvelles structures d'HS capables de moduler de manière spécifique l'activité de protéines d'intérêt thérapeutique.

Références bibliographiques

1. D. Bonnaffé. *C. R. Chimie* **2011**, *14*, 29-73.
2. F. Baleux, L. Loureiro-Morais, Y. Hersant, P. Clayette, F. Arenzana-Seisdedos, D. Bonnaffé, H. Lortat-Jacob. *Nature Chem. Biol.* **2009**, *5* (10), 743-748.
3. Y. Hou, M. Genua, D. Tada Batista, R. Calemczuk, A. Buhot, P. Fornarelli, J. Koubachi, D. Bonnaffé, E. Saesen, C. Laguri, H. Lortat-Jacob, T. Livache, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *51*, 10394-10398.
4. A. Lubineau, H. Lortat-Jacob, O. Gavard, S. Sarrazin, D. Bonnaffé, *Chem. Eur.J.* **2004**, *10*, 4265-4282.
5. G. Povie, A-T. Tran, D. Bonnaffé, J. Habegger, Z. Hu, C. Le Narvor, P. Renaud, **2014** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *in press (DOI: 10.1002/anie.201309984).*

Sujet : COB-06

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Boyer François-Didier
E-mail : francois-didier.boyer@cnrs.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR): Badet-Denisot Marie-Ange
E-mail : marie-ange.badet@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : CNRS-ICSN avenue de la Terrasse Bât 27-91198 Gif sur Yvette Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Malacria Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Beau Jean-Marie

Etude des variations d'affinité des strigolactones avec leur récepteur, élaboration d'inhibiteurs du récepteur des strigolactones.

Résumé

Les strigolactones (SLs) forment une famille de petites molécules dérivées des caroténoides qui constituent la dernière classe d'hormones identifiée chez les plantes [1] et qui sont aussi connues pour leur fonction dans la rhizosphère lors des interactions symbiotiques et parasitaires [2]. La caractérisation du récepteur des SLs reste un enjeu majeur même si depuis un an des progrès considérables ont été effectués [3]. Le récepteur des SLs, appartenant à la super famille des alpha/beta-hydrolases, a été identifié chez plusieurs espèces (riz, pétunia, Arabidopsis) dont le pois (RMS3) (de Saint Germain et al., en préparation). Le récepteur des SLs possèderait une double fonction : une activité enzymatique et une fonction de récepteur. Nous proposons dans ce projet de thèse d'analyser les différences d'affinités entre SLs naturelles, analogues et récepteur qui pourraient expliquer les variations d'activités des SLs pour la ramification. L'influence de la présence de la protéine à F-box RMS4, qui se lie au récepteur, sur l'affinité récepteur/ligand sera évaluée. Nous utiliserons les analogues de SLs [4, 5] et sondes développées dans l'équipe et effectuerons ce travail dans le cadre d'une collaboration active initiée depuis plusieurs années avec l'Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB-INRA). Un test rapide de bioactivité utilisant l'enzyme purifié sera développé et comparé avec celui utilisé in vivo. L'identification d'inhibiteurs du récepteur des SLs par criblage mais aussi par une approche plus rationnelle faisant appel à la modification de petites molécules par synthèse organique sera aussi envisagée.

Références bibliographiques

[1] V. Gomez-Roldan, S. Fermas, P. B. Brewer, V. Puech-Pages, E. A. Dun, J.-P. Pillot, F. Letisse, R. Matusova, S. Danoun, J.-C. Portais, H. Bouwmeester, G. Becard, C. A. Beveridge, C. Rameau, S. F. Rochange, *Nature* **2008**, *455*, 189-194.
[2] X. Xie, K. Yoneyama, K. Yoneyama, in *Annu. Rev. Phytopathol., Vol. 48* (Eds.: N. K. VanAlfen, G. Bruening, J. E. Leach), **2010**, pp. 93-117.
[3] a) A. de Saint Germain, S. Bonhomme, F.-D. Boyer, C. Rameau, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2013**, *16*, 583-589. b) H. Nakamura, Y. L. Xue, T. Miyakawa, F. Hou et al. *Nat Commun* **2013**, *4*, 2613. c) F. Zhou, Q. Lin, L. Zhu, Y. Ren, et al. *Nature* **2013**, *504*, 406-410.
[4] V. X. Chen, F.-D. Boyer, C. Rameau, J.-P. Pillot, J.-P. Vors, J.-M. Beau, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 4849-4857.
[5] F. D. Boyer, A. de Saint Germain, J. P. Pillot, J. B. Pouvreau, V. X. Chen, S. Ramos, A. Stevenin, P. Simier, P. Delavault, J. M. Beau, C. Rameau, *Plant Physiol* **2012**, *159*, 1524-1544.

Sujet : COB-07

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): **DAUBAN Philippe**
E-mail : philippe.dauban@cnrs.fr

Nom, prénom du co-encadrant: **DARSES Benjamin**
E-mail : benjamin.darses@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : Institut de Chimie des Substances Naturelles UPR 2301 CNRS
Centre de Recherches de Gif, Avenue de la Terrasse - 91198 Gif-sur-Yvette

Nom, Prénom du directeur du laboratoire MALACRIA Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe

Titre

Amination de liaisons C(sp^3)-H catalytique : Développements méthodologiques et application à la synthèse d'analogues de la Pactamycine

Résumé

Le premier objectif de cette thèse est le développement de nouveaux réactifs pour étendre le champ d'application des réactions d'*amination catalytique de liaisons C(sp^3)-H.* Ces réactions constituent un domaine de recherche en plein essor.[1] Dans ce contexte, notre groupe a décrit les premières réactions stéréosélectives d'amination C-H intermoléculaire.[2] Ces réactions reposent sur des transferts de *nitrènes*, catalysés par des complexes de rhodium(II). Fondamentalement, les régio- et chimiosélectivités de ces transformations sont des paramètres importants à contrôler. Des résultats récents indiquent que ces propriétés dépendent, entre autres, du substituant porté par le nitrène.[3,4] De ce fait, ce projet propose de préparer puis d'étudier la réactivité de nouveaux précurseurs de nitrènes du type *N*-(acyl)sulfonimidamides, sulfamides, etc.

Le deuxième objectif de la thèse sera d'appliquer les réactions d'amination C-H et d'aziridination d'alcènes en chimie médicinale, avec la préparation d'analogues simplifiés de la Pactamycine.[5] Ce produit naturel, isolé en 1961 par fermentation de *Streptomyces pactum* var *pactum*, présente une forte cytotoxicité à la fois vis à vis de lignées cellulaires cancéreuses, et de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Cette cytotoxicité non sélective résulte de l'interaction de la Pactamycine avec un site hautement conservé de la sous-unité 30S du ribosome. En 2000, la cristallisation de la Pactamycine dans la sous-unité 30S du ribosome de *Thermus thermophilus* a permis de préciser les éléments clés à l'origine de ses propriétés biologiques. A partir de ces informations, nous envisageons de préparer des analogues possédant ces fonctions essentielles selon une stratégie qui combinera plusieurs réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H et d'alcènes. Cette séquence devrait permettre l'accès à une grande variété de dérivés dont nous évaluerons l'activité sur diverses cibles, notamment en collaboration avec les laboratoires de l'ICSN.

Références bibliographiques

1. Revues récentes : P. Dauban *et al. Chem. Commun.* **2009**, 5061-5074. P. Dauban *et al. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926-1936.
2. C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.
3. C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232-7240.
4. J. Du Bois, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11343-11346.
5. a) S. Hanessian, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497-3500. b) J. S. Johnson, *et al. Science* **2013**, *340*, 180-182.

Sujet : COB-08

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): DODD Robert H.
E-mail : robert.dodd@icsn.cnrs-gif.fr

Nom, prénom du co-encadrant:CARIOU Kevin
E-mail : kevin.cariou@icsn.cnrs-gif.fr

Nom et Adresse du laboratoire :

ICSN-CNRS UPR2301, Centre de Recherche de Gif,
Bât. 27, 1, avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex France

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : MALACRIA Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) DODD Robert H.

Titre :

Alpha-fonctionnalisation asymétrique organocatalysée d'aldéhydes par umpolung

Résumé :

L'objet de ce projet est d'étudier et de développer une nouvelle gamme de transformations permettant la fonctionnalisation en position alpha d'un aldéhyde de manière asymétrique. Le concept est d'utiliser un réactif énantiopur dérivé de la proline comme **catalyseur organique** pour générer une espèce nucléophile de type énamine à partir d'un aldéhyde et de la faire réagir avec un réactif électrophile généré *in situ* par **umpolung de sels** – notamment d'halogénures (Br, Cl, F) ou de pseudohalogénures (N_3) – initié par un réactif d'iode (III) hypervalent. Cette stratégie ferait appel à des réactifs doux et non toxiques tout en utilisant des sources d'halogénures et de pseudohalogénures abondantes et peu onéreuses.

Les dérivés d'iode (III) hypervalents possèdent une grande palette de réactivité dont le potentiel ne cesse de se développer.[1] Ainsi, nous avons récemment montré qu'il était possible d'employer le **(diacétoxy)iodobenzène** pour réaliser l'umpolung de simples sels (LiBr, $FeCl_3$) et faire réagir le nouvel électrophile généré *in situ* avec des énamides. Ceci induit une double fonctionnalisation oxydante pour obtenir des α-halo-hémiaminals avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités.[2,3]

Pour leur part, les catalyseurs de type proline permettent d'initier des réactions asymétriques de fonctionnalisation d'aldéhydes et d'obtenir ainsi d'excellentes énantiosélectivités.[4] Malgré tout, leur utilisation en conjonction avec des dérivés d'iode (III) hypervalents sont extrêmement rares.[5]

Le premier objectif sera de s'appuyer sur l'expérience du laboratoire pour cette stratégie d'umpolung et de développer les conditions de réactions organocatalytiques asymétriques. Puis, la valorisation des produits ainsi obtenus sera étudiée, en mettant en jeu la fonctionnalité introduite (Br et N_3 notamment) dans d'autres transformations et, idéalement, en réalisant la synthèse de molécules d'intérêt thérapeutique.

Références bibliographiques

1. Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
2. Br : Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842.
3. Cl : Nocquet-Thibault, S.; Minard, C. Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H., *soumis*.
4. *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List); *Top. Curr. Chem. 291*, Springer, Berlin, Germany, **2010**.
5. Fernández González, D.; Benfatti, F.; Waser, J. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 955–958.

Sujet : COB-09

Directeur de thèse (titulaire HdR): Doisneau Gilles
E-mail : gilles.doisneau@u-psud.fr

Nom et adresse du laboratoire : UPS-ICMMO-UMR8182, Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives, rue du Doyen Poitou, Bât 420-430, 91405 Orsay Cedex

Directeur du laboratoire : Mahy Jean-Pierre (ICMMO – UMR 8182)
Responsable de l'équipe : Roger Philippe (SM_2B)

Titre

Méthodes d'umpolung de dihydropyranes / tétrahydropyranes
Application à la synthèse sélective de nouveaux ligands/inhibiteurs de sialo-enzymes

Ce projet se place dans la continuité de nos récents travaux sur l'utilisation du diiodure de samarium (SmI_2) pour la modification régio- et stéréo-contrôlée de structures osidiques comme celles dérivées de l'acide sialique ou *N*-acétylneuraminique (Neu5Ac). L'acide sialique est un sucre complexe dont le rôle est primordial dans de nombreux phénomènes biologiques, allant de la régulation du système immunitaire (Siglecs) au développement de métastases de certaines tumeurs ou bien son implication dans la primo-infection par le virus influenza de la grippe. Naturellement les enzymes impliquées dans la biosynthèse des glycoconjugués de Neu5Ac sont depuis plusieurs années des cibles thérapeutiques privilégiées. Le travail de synthèse ciblera plus particulièrement ces enzymes.

Le premier objectif du projet sera d'étudier et de développer de nouvelles conditions opératoires permettant l'umpolung de dérivés type dihydropyrane ou celle de tétrahydropyranes à géométrie contrainte. Ces réactions reposent sur l'utilisation d'un réducteur monoélectronique comme SmI_2. D'autres systèmes réducteurs monoélectroniques seront envisagés et les mécanismes mis en jeu dans leur formation et dans des réactions de couplage avec des électrophiles appropriés seront étudiés.

Le deuxième objectif de la thèse sera d'appliquer les transformations identifiées à l'élaboration d'espèces utiles dans l'étude et la modulation (comme l'inhibition) des enzymes sialyltransférases. Il est ainsi envisager de préparer des analogues stables de glycosides de Neu5Ac ou de structures modifiées capables de mimer du substrat CMP-Neu5Ac de l'enzyme transférase. Les activités des nouvelles structures obtenues seront évaluées dans le cadre des collaborations de l'équipe.

Plus d'informations sur le sujet et l'équipe SM_2B de l'ICMMO:
http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LGMM/LSB/index.php

Références bibliographiques

a) Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 5209-5212.
b) A. Malapelle, Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45*, 6016-6020.
c) A. Malapelle, A. Coslovi, G. Doisneau, J.-M. Beau, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3145-3157.
d) C. Papin, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2009**, 53-57.
e) J. Pezzotta, D. Urban, R. Guillot, G. Doisneau and J.-M. Beau, *Synlett* **2014**, *25*, 375-380.

Sujet : COB-10

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Dubois, Joëlle
E-mail : joelle.dubois@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : CNRS-ICSN Bat 27 avenue de la Terrasse 91190 Gif sur Yvette

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Malacria, Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Dubois, Joëlle

Titre

Synthèse de furopyridines et furoquinolines à activité antiparasitaire

Résumé

Le but des travaux de recherche de notre équipe est la découverte de nouveaux agents antiparasitaires ciblant la voie de prénylation des protéines.[1] Au laboratoire, nous commencé à nous intéresser à la cissampeloflavone, un produit naturel isolé en 2003 d'une plante du Venezuela dont la structure originale est constituée d'un dimère chalcone-flavone peu commun dans la nature. Cette molécule présente une bonne activité sur le protozoaire parasite *Trypanosoma brucei*,[2] l'agent pathogène responsable de la maladie du sommeil contre laquelle il existe peu de médicaments. En 2010, nous avons entrepris la synthèse totale de cette molécule qui comporte plusieurs phénols greffés sur un tricycle furanoflavone, synthèse pratiquement achevée actuellement. Au cours de ce travail, des intermédiaires de type benzofurane polysubstitués ont présenté de bonnes activités antiparasitaires. Nous avons alors développé une méthode rapide pour obtenir une petite collection d'une quarantaine de composés.[3]

Le but de cette thèse sera d'obtenir de nouveaux composés à activité antiparasitaire dont la structure sera très proche des benzofuranes ou de la cissampeloflavone et qui comporteront des hétérocycles azotés. Le premier travail de la thèse sera de mettre au point une nouvelle méthode pour obtenir rapidement des furopyridines polysubstituées. Quelques alcaloïdes isolés de plantes et possédant le motif furoquinoline ont montré de bonnes activités antiparasitaires.[4,5] La poursuite du travail de thèse sera de synthétiser des analogues de la cissampeloflavone dans lesquels le motif tricyclique furanoflavone sera remplacé par une furoquinolone en utilisant la méthode mise au point préalablement. Ces noyaux bi- ou tricycliques seront ensuite « décorés » pour augmenter leur activité antiparasitaire qui sera évaluée au Museum National d'Histoire Naturelle par l'équipe du Pr P. Grellier.

Références bibliographiques

1. Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; C., Van Voorhis W. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233.
2. Ramirez, I.; Carabot, A.; Melèndez, P.; Carmona, J.; Jimenez, M.; Patel, A. V.; Crabb, T. A.; Blunden, G.; Cary, P. D.; Croft, S. L.; Costa, M. *Phytochemistry* **2003,** *64*, 645.
3. Thévenin, M.; Thoret, S.; Grellier, P.; Dubois, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4885.
4. Dos Santos, R.A.; Batista, J. Jr; Rosa, S.I.; Torquato, H.F.; Bassi, C.L.; Ribeiro, T.A.; De Sousa, P.T. Jr; Bessera, A.M.; Fontes, C.J.; Da Silva, L.E.; Piuvezam, M.R. *Parasitology* **2011**, *138*, 1224.
5. Wansi, J.D.; Hussain, H.; Tcho, A.T.; Kouam, S.F.; Specht, S.; Sarite, S.R.; Hoerauf, A.; Krohn, K. *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 775.

Sujet : COB-11

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): FADEL Antoine
E-mail : antoine.fadel@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR): RABASSO Nicolas
E-mail : nicolas.rabasso@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 410-91405 Orsay Cedex
Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) MAHY Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) KOUKLOVKY Cyrille

Titre

Isoxazoline- et beta-aminocyclopropane-phosphonates : Synthèse stéréosélective et Réactivité

Résumé

Les acides aminophosphoniques analogues des acides aminés possèdent des propriétés biologiques diverses et intéressantes (inhibiteurs d'enzymes, agents antibactériens, anticancéreux, anti-HIV).[1] En particulier, les beta-aminocyclopropanephosphonates (analogues contraints du Baclofen, antispasmodiques et anti-alcoolisme) et les isoxazolinephosphonates et leurs dérivés acycliques, les hydroxy-glutamates phosphoniques (propriétés antidépresseurs et anxiolytiques), font parties des inhibiteurs des récepteurs $GABA_B$. Toutefois, jusqu'à présent peu d'études ont été menées sur les beta-aminocyclopropanephosphonates et les isoxazolinephosphonates. Suite à nos travaux dans le domaine des aminophosphonates[2] et spécialement des vinylphosphonates[3-4] nous proposons d'utiliser ces derniers comme précurseurs de choix pour ces synthèses. En effet, nous avons récemment préparé des beta-aminocyclopropanephosphonates à partir des dérivés dibromés de vinylphosphonates.

Le but de notre projet, dans un premier temps, est de développer une nouvelle méthode simple et efficace de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la synthèse de ces isoxazoline phosphonates. L'extension de cette méthodologie en version asymétrique, afin de contrôler des centres stéréogènes formés au cours de cette réaction, sera aussi entreprise. La généralisation de cette méthodologie à d'autres vinylphosphonates substitués sera développée.

Dans une seconde partie, nous étudierons la réduction sélective des isoxazolines en hydroxyglutamates phosphoniques (inhibiteurs de récepteurs NMDA, système nerveux central) et leur préparation sous forme énantiomériquement pure. Par ailleurs à partir des mêmes précurseurs, nous entreprendrons la synthèse asymétrique des beta-aminocyclopropanes phosphoniques avec formation de deux centres asymétriques contigus.

Dans une troisième partie, nous généraliserons l'utilisation des vinylphosphonates et ceci dans une réaction de cycloaddition [2+4] pour former des analogues phosphoniques des inhibiteurs de récepteurs PP1 (activité anticancéreuse).
Le potentiel biologique de ces molécules sera évalué via la Chimiothèque de l'ICMMO

http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LPSN/cv/af.php

Références bibliographiques

1. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids*: New York, **2000**.
2. Fadel, A.; Tesson, N. *Eur. J. Org. Chem*. **2000**, 2153-2159.
3. Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 60-63.
4. Fadel, A.; Legrand, F.; Evano, G.; Rabasso, N. *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *315*, 263-267.
5. Adler, P.; Gomes, F. Fadel, A.; Rabasso, N. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 7546-7555.

Sujet : COB-12

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Gandon, Vincent
E-mail : vincent.gandon@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: Bour, Christophe
E-mail : christophe.bour@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 420-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Mahy, Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Schulz, Emmanuelle

Titre

Approches éco-compatibles en catalyse homogène :
systèmes catalytiques sacrifiables pour la formation de molécules complexes

Résumé

La catalyse homogène est l'approche la plus efficace pour la synthèse stéréosélective de petites molécules à haute valeur ajoutée (médicaments, parfums…). De nombreuses voies de synthèse actuelles exploitent des catalyseurs à base de métaux nobles (Ru, Rh, Ir, Pd, Pt, Ag, Au…). Pour lutter contre le cout élevé de ces éléments rares et leur toxicité, plusieurs stratégies sont envisageables. La première consiste à utiliser des systèmes hétérogènes recyclables. Son inconvénient est que le moindre investissement en catalyseur est souvent contrebalancé par l'étape couteuse de récupération. Une autre voie possible est de rendre le processus suffisamment efficace pour n'engager qu'une infime quantité de catalyseur. Enfin, une troisième alternative vise à remplacer les métaux nobles par des éléments plus abondants de la première période des métaux de transition, ou par des éléments biocompatible des blocs *s* ou *p*. On trouvera dans cette dernière catégorie les organocatalyseurs, des paires de Lewis frustrées, des complexes du magnésium, du calcium, du gallium…

Notre groupe cherche à développer des systèmes homogènes sacrifiables, c'est-à-dire ne nécessitant pas de récupération, capables de catalyser des additions sur des alcynes ou des alcènes non activés. A ce titre, nous avons mis au point des conditions expérimentales simples permettant de limiter la charge catalytique des complexes d'or [1]. Nous avons également développé des complexes inédits du gallium utiles pour la formation de liaisons C-C [2].

Le but de cette thèse sera d'explorer d'autres voies permettant de **remplacer les métaux nobles par des complexes à base d'éléments des blocs *s*** (Mg, Ca) **ou *p*** (Al, Ga), ou d'en **limiter la charge catalytique par l'utilisation d'additifs originaux**. Les réactions étudiées seront des transformations nouvelles permettant de synthétiser en un minimum d'étapes des composés ouvrant un accès innovant à des produits naturels.

Pour plus d'information sur nos thématiques : http://www.polycata.fr

Références bibliographiques

[1] Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 5848.
[2] Tang, S.; Monot, J.; El-Hellani, A.; Michelet, B.; Guillot, R.; Bour, C.; Gandon, V. *Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 10239.

Sujet : COB-13

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): GUILLOU Catherine
E-mail : catherine.guillou@cnrs.fr

Nom, prénom du co-encadrant: CHABAUD Laurent
E-mail : laurent.chabaud@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : (ICSN-CNRS (Bt 27-1 avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette)

Nom, Prénom du directeur du laboratoire : Pr. Max Malacria
Nom, Prénom du responsable de l'équipe : Catherine Guillou

Nouvelles stratégies de synthèse des alcaloïdes indoliques : Etudes de leurs relations structure-activité.

Résumé

Les alcaloïdes indoliques constituent une importante classe de produits naturels possédant des structures variées ainsi que des propriétés biologiques importantes et diverses, telles que des activités antitumorales,[1] des bloquants des récepteurs adrénergiques, des antagonistes de la glycine. Ces alcaloïdes sont représentés par la strychnine, la tubifoline, l'aspidospermine, la vindoline, la vinblastine et la vincristine utilisées en chimiothérapie.[2] Ces alcaloïdes se caractérisent par la présence d'un système tétracyclique [6.5.6.5]. En 2013, il a été décrit qu'une indoline tricyclique possédant un système [6.5.6] rendait de nouveau très sensibles des souches bactériennes devenues résistantes à un antibiotique, la méthacilline.[3] Ces résultats constituent une avancée pour lutter contre les résistances aux antibiotiques qui posent actuellement des problèmes importants de santé au niveau mondial.

Au laboratoire nous avons développé une approche basée sur une réaction intramoléculaire de Heck appliquée à une énone protégée qui nous a permis d'accéder à des motifs de type [6.5.6.5].[4] Dans ce projet nous envisageons de former le motif [6.5.6] précurseur du motif [6.5.6.5] en utilisant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre des composés indoliques et des diènes activés. Ce type de stratégie n'a jamais été décrit. Une version asymétrique de cette réaction est également envisagée. Une autre alternative pour créer le système [6.5.6] reposera sur l'utilisation d'une réaction de cyclisation de type Heck, mettant en jeu l'activation de liaison aryl-CH catalysée par un métal de transition.

Les activités biologiques des différents composés seront évaluées et des relations de structure-activité établies.

Références bibliographiques

1) Choo, Y. *et al. The Alkaloids;* Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, 2006; Vol. 63, p 181.
2) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 385.
3) Podoll, J. D. *et al. P.N.A.S.* **2013**, *110*, 15573.
4) Guillou, C. *et al. Org. Lett.* **2007**, *9*, 3101.

Sujet : COB-14

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Hannedouche Jérôme
E-mail : jerome.hannedouche@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : Equipe de Catalyse Moléculaire, UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 420-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Mahy Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Schulz Emmanuelle

Etude de la Réactivité de la Liaison Métal-Hétéroatome de Complexes de Fer de Basse Coordinence pour des Applications en Catalyse

Résumé

La réaction d'insertion-migration (et sa réaction inverse microscopique de β-élimination) est au cœur des processus de formation et de coupure de liaisons métal-ligand (M-L) en chimie organométallique. Il s'agit d'une réaction concertée qui combine un ligand insaturé (CO_2, aldéhyde, cétone, alcène, alcyne…) avec une liaison M-L (L = H, C, N, O…) pour former un produit contenant un nouveau ligand avec le groupement insaturé formellement inséré dans la liaison originale M-L. Cette réaction élémentaire est une étape clé dans de nombreuses réactions de catalyse organométallique et la compréhension des facteurs qui la contrôlent est primordiale pour le développement de nouveaux procédés de catalyse.[1] Bien que cette étape ait été étudiée pour de nombreux couples M-H et M-C, la réaction d'insertion-migration dans une liaison M-E (E = N, O) reste un véritable défi.[2] Au sein de l'équipe, nous avons récemment synthétisé un complexe de fer(II) original de structure bien définie possédant une liaison Fe-N réactive. Il a été démontré qu'un ligand de type alcène pouvant s'insérer dans la liaison M-N pour former une nouvelle liaison C-N. Cette réactivité, qui est une illustration rare de l'insertion-migration d'un alcène dans la liaison M-N d'un complexe isolé, a été exploité pour le développement d'une méthodologie catalytique au fer de formation de liaison C-N.[3]

L'objectif de la thèse est de synthétiser de nouveaux complexes de fer possédant une liaison M-E (E = N, O) et d'étudier les facteurs qui contrôlent la réactivité de la liaison dans une étape d'insertion-migration. La connaissance de ces facteurs sera exploitée pour mettre au point de nouveaux procédés de catalyse économes en atomes. Une attention particulière sera accordée à rationaliser les réactivités observées et les propriétés électroniques et spectroscopiques des complexes. L'habilité de ces derniers à promouvoir de nouvelles réactivités sera aussi étudiée.

Références bibliographiques

[1] Ananikov V. P.; Beletskaya, I. P. *Top Organomet Chem* **2013**, *43*, 1–20.
[2] Hannedouche, J.; Schulz, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19,* 4972−4985.
[3] Bernoud, E.; Oulié, P.; Guillot, R.; Mellah, M.; Hannedouche, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *DOI: 10.1002/anie.201402089*

Sujet : COB-15

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): **Heck Marie-Pierre**
E-mail : marie-pierre.heck@cea.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR) néant
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant: néant
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire :

CEA Centre de Saclay, SCBM Bat 547, 91191 Gif sur Yvette cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) **Bernard Rousseau**
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) **Bernard Rousseau**

Titre

Les Bambusurils, nouvelles plateformes multivalentes pour le diagnostic et la thérapie

Résumé

Les bambusurils BU,[1] sont des oligomères cycliques de la famille des cucurbiturils CB,[2] obtenus par condensation de glycoluril et de formaldéhyde. Nous avons récemment synthétisé de nouveaux BU porteurs de groupements allyles ($Allyl_8BU_4$, $Allyl_{12}BU_6$) qui peuvent être fonctionnalisés par réaction de métathèse croisée.[3] Leur taille de cycle variable (BU_4 ou BU_6), leur structure multivalente, leur conformation alternée, et leur capacité à former des complexes d'inclusion avec les anions en font des plateformes originales. Des applications médicales allant du diagnostic (via la chélation avec des marqueurs radioactifs), à la thérapie (inclusion d'agents cytotoxiques) sont envisageables.

Le but de cette thèse sera de valoriser la méthodologie de synthèse des BU pour concevoir des plateformes multimodales. Les BU seront fonctionnalisées via leurs groupements allyles pour immobiliser de façon séquentielle 1 à 12 biomolécules ou ligand de reconnaissance (sucre, peptide RGD, biotine..). Une fonctionnalisation de ces plateformes par des groupements PEG sera envisagée pour leur conférer un caractère furtif, et une solubilité accrue dans l'eau. Le greffage d'un groupement fluorescent (rhodamine ou fluorophore émettant dans le proche infrarouge) permettra leur utilisation en imagerie in vitro ou in vivo. Des tests sur cellules seront réalisés en collaboration pour mettre en évidence un ciblage et envisager une application dans le diagnostic contre le cancer, les maladies inflammatoires. Les BU pourront également être utiles comme agent thérapeutique, par ex comme vecteurs d'ADN dans le cas de certaines maladies génétiques.

La capacité des BU à complexer les iodures sera également utilisée pour concevoir une nouvelle nanoplateforme versatile utilisable à la fois pour le diagnostic (grâce à l'iode^{125}) ou thérapeutique (iode^{131}). Cette complexation supramoléculaire sera réalisée en dernière étape. Les BU constituent donc de nouvelles plateformes multivalentes d'intérêt biologique**.**

Références bibliographiques

1- (a) Svec, J.; Necas, M.; Sindelar, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010,** *49*, 2378. (b) Havel, V.; Svec, J.; Wimmerova, M.; Dusek, M.; Pojarova, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000. (c) Svec, J.; Dusek, M.; Fejfarova, K.; Stacko, P.; Klan, P.; Kaifer, A. E.; Li, W.; Hudeckova, E.; Sindelar, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5605.
2- (a) Hubert, G., Legrand, François-Xavier.; Lewin, V.; Baumann, D.; Heck, M.-P.; Berthault, P. *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1053-1055; (b) Lewin, V., Rivollier, J., Coudert, S., Buisson, D.-A., Baumann, D., Rousseau, B., Legrand, F.-X., Kouřilová, H., Berthault, P., Dognon, J.-P., Heck, M.-P., Huber, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3857–3865.
3- Rivollier J.; Thuéry, P.; Heck, M.-P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 480-483

Sujet : COB-16

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Le Narvor Christine
E-mail : christine.le-narvor@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR):
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : Groupe Glycosaminoglycanes et Diversité Moléculaire
Equipe Equipe Méthodologie, Synthèse & Molécules Thérapeutiques, UPS-ICMMO, Rue du Doyen Poitou, Bat 420, 91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Pr Jean Pierre Mahy
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Pr Cyrille Kouklovsky

Stratégie de différenciation de groupements aminos : Application à la structure d'une chimiothèque et à l'étude de la spécificité d'enzymes de la biosynthèse de l'héparane sulfate.

Résumé

Les glycosaminoglycanes (GAGs) sont des polysaccharides linéaires et sulfatés, dont le plus connu est l'héparine.[1] Ils sont constitués par la répétition d'un motif disaccharidique de base comportant un acide uronique lié à un 2-amino-sucre. Sur la base de précédents travaux menés au laboratoire, le sujet proposé vise à valider dans un premier temps une méthodologie de synthèse permettant de différencier jusqu'à 5 groupements aminos dans un même oligosaccharide fonctionnalisé. Puis, dans un second temps, il s'agira d'utiliser cette méthodologie pour préparer une chimiothèque concue comme outil pour déterminer la spécificité de substrat des *N*-désacétylases *N*-sulfotransférases (NDSTs), enzymes indispensables à la biosynthèse des chaines d'héparane sulfate.[2]

Nous recherchons un (e) candidat (e) motivé(e) par l'interface chimie-biologie, le développement de molécules bioactives et la synthèse organique. Au cours de sa thèse, le (a) doctorant (e) se consacrera tout particulièrement à la validation de la stratégie de groupements protecteurs dans la préparation d'un octasaccharide clef, puis à sa diversification en huit oligosaccharides grâce à des méthodes de synthèse combinatoire en mélange.
Les compétences acquises au cours de la thèse seront : synthèse organique, glycochimie, analyses RMN, différentes techniques de chromatographie (exclusion stérique, phase inverse…), utilisation d'HPLC et d'UPLC.

Références bibliographiques

1- Bishop, J.R.; Schuksz, M and. Esko, J. *Nature*, **2007**, 1030-1037.
2- Sheng, J. ; Liu, R. ; Xu, R. and Liu J. *J.Biol. Chem.*, **2011**, 19768-76.

Sujet : COB-17

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Angela MARINETTI
E-mail : angela.marinetti@cnrs.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire :

ICSN – CNRS, Centre de Recherche de Gif. 1, av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Max Malacria
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Angela Marinetti

Titre

Nouveaux outils pour la catalyse énantiosélective par les complexes d'Au(I)

Résumé

Les complexes d'Au(I) catalysent une grande variété de réactions extrêmement utiles pour la synthèse de molécules complexes y compris de squelettes de produits naturels ou biologiquement actifs.[1] Les versions énantiosélectives de ces réactions sont encore très rares.[2,3] Etant donnée la géométrie linéaire des complexes d'or, il y a une vraie difficulté à concevoir des complexes où le ligand chiral est suffisamment volumineux pour atteindre le site de coordination opposé (où la réaction doit avoir lieu) et y créer une discrimination stérique. Dans notre laboratoire nous étudions actuellement la synthèse de complexes d'or originaux qui répondent à ces critères. Pour atteindre cet objectif, nous suivons diverses stratégies et notamment :

(a) utiliser des phosphines à structure hélicoïdale comme ligand de l'or. Cette stratégie a déjà donné des résultats prometteurs et mérite d'être développée ultérieurement;[4]
(b) associer des complexes cationiques non-chiraux à des contre-ions chiraux originaux. Nous envisageons en particulier d'utiliser comme contre-ions les phosphates à structure paracyclophane que nous avons développé récemment pour des applications en catalyse acide.[5]

Le projet de thèse consistera d'abord en la synthèse de nouveaux ligands hélicoïdaux ou contre-ions chiraux et des complexes d'or correspondants. Il s'agira ensuite d'évaluer les propriétés de ces complexes dans une variété de réactions catalytiques connues, mais dont la version énantiosélective n'est pas satisfaisante, voire inexistante. Les meilleures réactions catalytiques seront généralisées et appliquées à la synthèse de molécules cible.

Par ce travail de thèse nous envisageons également de valider d'autres hypothèses et stratégies pour le design de catalyseurs chiraux, autres que celles mentionnées ci-dessus.

Ce projet apportera à l'étudiant des compétences approfondies en chimie organométallique, en catalyse asymétrique et en synthèse organique.

Références bibliographiques

1. A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325
2. A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884-4908.
3. H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 15331-15342 et références citées.
4. K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865.
5. J. Stemper, K. Isaac, V. Duret, P. Retailleau, A. Voituriez, J.-F. Betzer, A. Marinetti, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6084-6086.

Sujet : COB-18

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR):
E-mail : Geraldine.MASSON@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : (ex : ICSN – CNRS, Bât 27. Avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvettes Cedex)

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UPR 2301) Prof. Max Malacria
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Dr Géraldine Masson

Titre

Synthèses d'amines α-chirales mettant en jeu des α-amidosulfides dans des procédés organocatalysés

Résumé

Contexte de l'étude : La préparation stéréosélective d'amines α-chirales présentant un maximum de diversité structurale est un challenge important pour la chimie académique et industrielle. En effet, ces dernières sont présentes dans de nombreux composés (naturels ou non naturels) possédant des propriétés thérapeutiques variées. Parmi les diverses voies possibles, l'addition catalytique énantiosélective de nucléophiles sur des imines est la méthode de choix pour accéder aux amines α-chirales. Bien que nombreux exemples aient été décrits dans la littérature, des progrès restent à faire en ce qui concerne l'usage d'imines aliphatiques, en raison de leur instabilité intrinsèque. En effet, en présence d'un catalyseur acide ou basique, ces dernières s'hydrolysent et/ou tautomérisent rapidement en énamines, ce qui limite leurs utilisations. Dans ce contexte, la mise au point de nouvelles méthodes catalytiques énantiosélectives employant des imines aliphatiques reste un grand défi de la synthèse organique moderne. C'est dans cette perspective que s'inscrit ce travail de thèse.

Descriptif du projet : En se basant sur nos compétences acquises dans le domaine de la catalyse organique énantiosélective depuis ces dix dernières années, [1,2,3] nous nous sommes fixés le but de mettre au point des procédés où le catalyseur chiral permet à la fois de générer progressivement une imine aliphatique à partir d'un précurseur stable ainsi que d'induire de l'énantiosélectivité dans la transformation. La formation lente de ces imines instables devrait pouvoir limiter les processus parasites de dégradation et ainsi permettre leurs emplois dans une variété de réactions asymétriques. Des résultats préliminaires, dans le cadre d'une thèse, ont montré que les amidosulfures[4,5] (amines α-substituées par un groupement thiol) étaient des précurseurs stables d'imines en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted.
L'objectifs de cette thèse est d'engager ces amidosulfures dans diverses réactions énantiosélectives utilisant des acides Brønsted chiraux pour a) générer des imines aliphatiques, b) activer ces imines, et c) permettre l'addition énantiosélective de divers Nu.
Dans une deuxième partie, nous appliquerons ces méthodes à la synthèse énantiosélective de produits naturels.

Références bibliographiques

[1] He, L.; Laurent, G. ; Retailleau, P.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Masson, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013,** 52, 11088.
[2] Courant, T.; Kumarn, S.; He, L.; Retailleau, P.; Masson, G. *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 836.
[3] He, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158.
[4] George, N.; Bekkaye, M.; Masson, G.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3695 .
[5] George, N.; Bekkaye, M.; Alex, A.; Zhu, J.; Masson, G.; *Chem. Eur. J.* **2014**, DOI: 10.1002/chem.201400117

Sujet : COB-19

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR):
E-mail : Geraldine.MASSON@cnrs.fr

Nom et Adresse du laboratoire : (ex : ICSN – CNRS, Bât 27. Avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvettes Cedex)

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UPR 2301) Prof. Max Malacria
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Géraldine Masson

Titre

Synthèse totale énantiosélective des Padanamides A et B

Résumé

Introduction

Les Padanamides A et B ont été isolées en 2011 d'une souche de fermentation de Streptomyces d'origine marine.[1] Ce sont des tétra-peptides linéaires sans aucun acide aminé protéinogène. En particulier, deux hétérocyles inhabituels, le (S)-3-amino-2-oxopyrrolidine -1-carboxamide et le (S)-3-aminopipéridine-2,6-dione se trouvent respectivement à l'extrémité C-terminale des padanamides A et B. Elles possèdent aussi l'acide pipérazique en position centrale. Elles sont de puissants agents cytotoxiques qui possèdent de nombreuses activités biologiques notamment, l'inhibition de la biosynthèse de la méthionine et de la cystéine. Leur architecture unique et leurs activités biologiques intéressantes en ont fait des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

A ce jour et à notre connaissance, une seule synthèse totale des Padanamides A et B a été rapporté, mettant en œuvre beaucoup d'étapes pour élaborer les synthons de clefs.[2]

L'objectif de cette thèse est de développer une synthèse rapide et unifiée de ces deux produits naturels dont les caractéristiques structurales représentent un véritable défi pour le chimiste de synthèse.

Descriptif du projet

Une nouvelle méthodologie visant à créer une liaison C-N et C=O,[3,4] grâce à une séquence one-pot combinant l'amination électrophile asymétrique d'ènecarbamates et l'oxydation catalytique aérobie, a été décrite récemment par notre équipe. Nous envisageons donc d'exploiter cette séquence one-pot[5] pour la synthèse de cette famille de produits naturels.

Références bibliographiques

[1] D. E. Williams, D. S. Dalisay, B. O. Patrick, T. Matainaho, K. Andrusiak, R. Deshpande, C. L. Myers, J. S. Piotrowski, C. Boone, M. Yoshida, J. Andersen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3936.
[2] B. Long, S. Tang, L. Chen, S. Qu, B. Chen, J. Liu, A. R. Maguire, Z. Wang, Y. Liu, H. Zhang, Z. Xu, T. Ye *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2977.
[3] F. Drouet, C. Lalli, H. Liu, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94.
[4] F. Drouet, G. Masson, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3563.
[5] C. Lalli, A. Dumoulin, en préparation.

Sujet : COB-20

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Mellah Mohamed
E-mail : mohamed.mellah@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire :
UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 420-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : Pr. Jean-Pierre Mahy
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : Dr. Emmanuelle Schulz

Titre

Synthèse de complexes de samarium chiraux et applications en catalyse asymétrique

Résumé

Le diiodure de samarium (SmI_2) est aujourd'hui incontestablement un des meilleurs réducteurs chimiques utilisés en synthèse organique,[1] grâce à sa capacité à réduire de nombreux groupements fonctionnels, à réaliser de très nombreuses réactions de formation de liaisons carbone-carbone et aux régio-, chimio- et stéréosélectivités qu'il peut induire. Il a souvent été utilisé comme réactif clé dans de nombreuses stratégies de synthèse totale.[2] Malgré le développement considérable qu'a connu ce réactif, son utilisation en tant que réducteur, dans des processus catalytiques énantiosélectifs demeure toujours un véritable défi.[3] Les avancées que nous avons réalisées ces dernières années pour l'utilisation du SmI_2 en catalyse, ouvrent des perspectives importantes pour des applications en catalyse asymétrique.[4] Nous souhaitons donc étendre cette approche à la synthèse de complexes chiraux de samarium divalents pour des applications en catalyse asymétrique.
Dans un premier temps, le travail consistera à mettre en place des conditions d'électrosynthèse de nouveaux complexes chiraux de samarium et à les caractériser par différentes techniques analytiques, entre autre pour évaluer leur stabilité dans le processus redox $Sm^{3+}L^*$ / $Sm^{2+}L^*$ (L* = Ligand chiral). Ces complexes chiraux seront ensuite testés dans des transformations catalytiques énantiosélectives. Pour faire la démonstration de ce concept, nous privilégierons des réactions d'hétérocouplages faisant intervenir des intermédiaires organosamariens (réaction d'alkylation de type Barbier, réaction de Réformatsky…) dans lesquelles on peut s'attendre aux meilleurs associations métal-ligands et donc aux meilleurs inductions asymétriques.

Site Web : http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LCM/

Références bibliographiques

1 a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372. b) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.***2004**, *104*, 3371-3403.
2 Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
3 Gopalaiah K.; Kagan H. B. *New J. Chem.* **2008**,*32*, 607-637
4 Sahloul, K.; Sun, L.; Requet, A.; Chahine, Y.; Mellah, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11205-11209.
5 Sun, L.; Sahloul, K.; Mellah, M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2568–2573

Sujet : COB-21

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): NORSIKIAN Stéphanie
E-mail : stephanie.norsikian@cnrs.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : Institut de Chimie des Substances Naturelles-CNRS
Bâtiment 27, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex France

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) MALACRIA Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES)

Transformation énantiosélective en cascade d'aldéhydes et alpha-aminoaldéhydes en diamines-1,2

Résumé

Les travaux récents du laboratoire s'inscrivent dans le développement de synthèses de composés d'intérêts synthétiques et/ou biologiques mettant en jeu des procédés stéréosélectifs. Dans ce cadre, nous avons récemment utilisé une réaction de Petasis à trois composants hautement diastéréosélective entre un alpha-hydroxyaldéhyde énantiomériquement enrichi, une amine et un acide boronique.[1] La réaction de Petasis conduit alors à des β-aminoalcools de configuration *anti* grâce à une réaction intramoléculaire à partir d'un intermédiaire imminium borate.[2] Grâce à cette méthodologie, nous avons ainsi développé une nouvelle approche d'analogues de type amino-acides ulosoniques (inhibiteurs de neuraminidases virales)[3] et de morpholines substituées de façon totalement stéréosélective.[4] Dans ce dernier cas, une séquence domino Petasis/Diels-Alder puis métathèse croisée/oxa-Michael avait été mise au point. Basés sur les résultats précédemment obtenus, nous proposons de prendre pour substrats des alpha-aminoaldéhydes énantiopurs, facilement préparés à partir des alpha-aminoacides correspondants. Nous envisageons, dans un premier temps, d'utiliser un groupement protecteur de l'azote qui "neutralise" son activité de "composant amine" de la réaction de couplage à trois composants, mais suffisamment actif pour maintenir une réaction très diastéréosélective en conservant une approche intramoléculaire. Une fois les conditions mises au point, la méthodologie pourra être appliquée à la synthèse de molécules biologiquement actives telles que des benzoazépines. Nous souhaiterions également développer un processus tandem énantiosélectif mettant en jeu une séquence d'alpha-amination organocatalytique asymétrique suivie d'une réaction de borono-Mannich. Ce procédé consisterait en une suite de deux réactions hautement sélectives permettant, en une étape, la formation de deux liaisons C-N et l'introduction de deux centres stéréogènes. L'alpha-amination organocatalytique asymétrique pourra être réalisée à partir d'aldéhydes aliphatiques par réaction d'azodicarboxylates en présence d'une quantité catalytique de proline.[5] L'intermédiaire résultant sera ensuite directement engagé dans une réaction de Petasis conduisant à une grande variété de1,2-diamines.

Références bibliographiques

[1] (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583–586. (b) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193.
[2] Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798–11799.
[3] Soulé, J.-F.; Mathieu, A.; Norsikian, S.; Beau, J.-M. *Org. Lett.* **2010,** *12*, 5322-5325.
[4] Cannillo, A.; Norsikian, S.; Retailleau, P.; Dau, M. E.; Iorga, B. I.; Beau, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013,** 19, 9127-9131.
[5] (a) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002,** *41*, 1790-1793. (b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 5656-5657.

Sujet : COB-22

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Roger Philippe
E-mail : philippe.roger@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: Lepoittevin Bénédicte
E-mail : benedicte.lepoittevin@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS-ICMMO-UMR8182, Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives, rue du Doyen Poitou, Bât 420-430, 91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire : Mahy Jean-Pierre (ICMMO – UMR 8182)
Nom, Prénom du responsable de l'équipe : Roger Philippe (SM_2B)

Titre

Fonctionnalisation de matériaux polymères par greffage de biomolécules à visées antibactériennes

La préparation de nouvelles surfaces pour lutter contre la contamination microbienne est un sujet sociétal d'intérêt majeur dans différents domaines (ménager, industriel, hospitalier, etc.). Dans cette optique la fonctionnalisation de surfaces de matériaux polymères existants (fibres, films, plaques) représente une solution intéressante et peu couteuse par rapport au développement de nouveaux polymères antibactériens dont les propriétés de mise en forme doivent être adaptées à la préparation de l'objet souhaité. De plus, la contamination bactérienne ayant lieu en surface, la protection de cette dernière par une couche de polymère greffée de façon covalente représente une solution idéale, source de stabilité.
Nous avons récemment démontré qu'il était possible d'introduire par traitement plasma sur des films de poly(térephtalate d'éthylène) suffisamment de fonction amine pour permettre le couplage de fragments amorceurs de polymérisation par transfert d'atome (ATRP) et la génération de brosses de glycopolymères en surface. Ces matériaux présentent des propriétés anti-adhésives prometteuses contre *B. subtilis*.
L'objectif de ce nouveau sujet est d'aller plus loin au niveau de la maîtrise des surfaces fonctionnalisées en réalisant des surfaces hétérogènes en composition en utilisant un cocktail de biomolécules qui permettrait d'obtenir des surfaces anti-adhésives et anti-biofilms adaptées au panel le plus large possible de bactéries pathogènes. Pour obtenir ces nouvelles surfaces, nous proposons une modification chimique partielle ou totale des surfaces greffées de glycopolymères mais également l'incorporation d'autres composés naturels comme des extraits d'huiles essentielles ou de la biomasse dont les efficacités antibactériennes sont souches dépendantes.
Pour mener à bien un tel sujet, le laboratoire s'est récemment équipé d'un réacteur plasma micro-ondes et d'un spectromètre photoélectronique X (XPS) pour la caractérisation élémentaire des surfaces.

Références bibliographiques

1) Casimiro J., Lepoittevin B., Boisse-Laporte C., Barthés-Labrousse M.-G., Jegou P., Brisset F., Roger P. *Plasma Chemistry and Plasma Processing* 32, 305-323 (2012)
2) Lepoittevin B., Wang X., Baltaze J.P., Liu H., Herry J-M, Bellon-Fontaine M-N, Roger P. *European Polymer Journal* 47, 1842-1851 (2011)
3) Liu H., Lepoittevin B., Roddier C., Guérineau V., Bech L., Herry J-M, Bellon-Fontaine M-N, Roger P. *Polymer* 52, 1908-1916 (2011)
4) Bech L., Elzein T., Meylheuc T., Ponche A., Brogly M., Lepoittevin B., Roger P. *European Polymer Journal* 45, 246 – 255 (2009)
5) Bech, L., Lepoittevin, B., El Achhab, A., Lepleux, E., Teulé-Gay, L., Boisse-Laporte, C., Roger, P. *Langmuir* 23, 10348-10352 (2007)

Sujet : COB-23

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Roger Philippe
E-mail : philippe.roger@u-psud.fr

Nom, prénom du co-encadrant: Bourdreux Yann
E-mail : yann.bourdreux@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UPS-ICMMO-UMR8182, Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives, rue du Doyen Poitou, Bât 420-430, 91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire : Mahy Jean-Pierre (ICMMO – UMR 8182)
Nom, Prénom du responsable de l'équipe : Roger Philippe (SM_2B)

Titre

Synthèse sélective de nouveaux agents antibactériens

Ce projet s'inscrit dans le contexte de la recherche de *nouveaux agents antibactériens* issus de la *biomasse*. La contamination par des microorganismes est un problème majeur de santé et d'hygiène. En effet, en milieu hospitalier, la biocontamination des équipements est la première cause d'infections nosocomiales. Les solutions bactéricides existantes sont en général des composés de faible masse molaire, qui peuvent susciter un problème toxicologique majeur (diffusion, relargage). L'utilisation de ressources *renouvelables* pour la préparation de nouvelles solutions biocides *multivalentes* ou *polymères* serait un atout majeur. Nous proposons dans ce projet d'associer le tréhalose à des dérivés d'huiles essentielles bactéricides.

Le tréhalose est un disaccharide symétrique issu de bactéries, champignons, et invertébrés. Il a la particularité de protéger les cellules contre certains stresses comme le froid ou la dessiccation. Nous avons récemment développé une méthode capable de différencier les fonctions alcool du tréhalose, par processus catalytique tandem[1] et qui nous a permis de synthétiser différents dérivés de tréhalose biologiquement actifs.[2,3]

Nous souhaitons ici utiliser le tréhalose comme *plateforme présentatrice de motifs antibactériens*. Le tréhalose sera désymétrisé par catalyse tandem afin d'introduire sélectivement différents motifs bactéricides. Un des points clés de ce projet sera la transposition de la catalyse tandem à la chimie de flux continu. Une bibliothèque de dérivés complexes de tréhalose sera préparée afin d'optimiser les propriétés bactéricides. Les composés préparés seront ensuite associés sous forme de multimères ou copolymères[4,5] afin d'obtenir un effet de synergie. Les activités de ces structures obtenues seront évaluées par des tests en milieu planctonique sur différentes souches bactériennes (collaboration de l'équipe).

Plus d'informations sur le sujet de thèse et l'équipe SM_2B de l'ICMMO:
http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LGMM/LSB/index.php

Références bibliographiques

1) Y. Bourdreux, A. Lemétais, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2146.
2) A. Lemétais, Y. Bourdreux, P. Lesot, J. Farjon, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7648.
3) B. Gau, A. Lemétais, M. Lepore, L. F. Garcia-Alles, Y. Bourdreux, L. Mori, M. Gilleron, G. De Libero, G. Puzo, J.-M. Beau, J. Prandi, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2413.
4) H. Liu, B. Lepoittevin, C. Roddier, V. Guerineau, L. Bech, J.-M. Herry, M.-N. Bellon-Fontaine, P. Roger, *Polymer* **2011**, *52*, 1908.
5) B. Lepoittevin, X. Wang, J.-P. Baltaze, H. Liu, J.-M. Herry, M.-N. Bellon-Fontaine, P. Roger *European Polymer Journal* **2011**, *47*, 1842.

Sujet : COB-24

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): *Rousseau Bernard*
E-mail : bernard.rousseau@cea.fr

Nom, prénom du co-encadrant: *Pieters Grégory*
E-mail : gregory.pieters@cea.fr

Nom et Adresse du laboratoire : LMT-SCBM, CEA Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : *Rousseau Bernard*
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : *Rousseau Bernard*

Titre

Activation de liaisons C-H catalysée par des nanoparticules de Ruthénium

Résumé

La possibilité d'introduction de groupements fonctionnels par une transformation directe et sélective de liaisons C-H est une stratégie hautement attractive en synthèse organique. Ainsi, ces dernières années, de nombreux groupes de recherche travailent à la mise au point de nouvelles réactions mettant en jeu l'activation de liaisons C-H et/ou de catalyseurs permettant de réaliser efficacement ce type de transformations. Les réactions d'échange isotopique qui mettent en jeu l'activation d'une liaison C-H et la formation de liaisons C-D ou C-T par exemple, constituent un excellent modèle d'étude de réactivité et conduisent à l'obtention de molécules à haute valeur ajoutée. En effet, au-delà de leur utilisation classique dans l'élucidation de mécanismes chimiques ou enzymatiques et dans l'étude du suivi *in-vivo* de substances bioactives, l'émergence de la métabolomique a engendré une demande croissante en molécules marquées par des isotopes lourds ou radioactifs. De plus, des résultats récents ont montré que l'utilisation de molécules polydeutérées pouvait permettre d'améliorer les performances des diodes électroluminescentes ou de cellules photovoltaïques mais aussi la disponibilité (temps de vie) de principes actifs dans l'organisme. De ce fait, le développement de méthodes efficaces permettant un accès rapide à des molécules marquées complexes est de toute première importance. Dans ce cadre nous avons récemment mis au point une nouvelle méthode de deutération de molécules azotées bioactives en utilisant des nanoparticules de Ruthénium. Ces dernières permettent d'activer sélectivement des liaisons C-H sur des centres carbonés de type sp^2 et sp^3 dans des conditions douces sur une large gamme de substrats (pyridines, indoles, amine aliphatiques). En s'appuyant sur ces résultats préliminaires, l'objectif de la thèse proposée sera de développer de nouvelles réactions d'échanges isotopiques et de couplages mettant en jeu ces nanocatalyseurs de Ruthénium.

Références bibliographiques

G. Pieters *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 230-234

Sujet : COB-25

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR) : SALMON Laurent
E-mail : laurent.salmon@u-psud.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR) : /
E-mail : /
OU
Nom, prénom du co-encadrant : /
E-mail : /

Nom et Adresse du laboratoire : UPS-ICMMO-UMR8182, rue du Doyen Poitou, Bât. 420
91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : MAHY Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : BLONSKI Casimir

Titre

Inhibiteurs de métalloenzymes à zinc chez *Candida albicans* : conception, synthèse et évaluations cinétique et biologique de nouveaux anti-fongiques.

Résumé

Les candidoses sont des infections de la peau, des muqueuses et de l'appareil digestif dues à des champignons du genre *Candida*. Parmi les nombreuses espèces de *Candida* connues, *Candida albicans* est responsable de la majorité des infections chez l'homme, souvent graves dans un contexte nosocomial ou chez les patients immunodéprimés. Le fluconazole® est le médicament le plus utilisé pour traiter ce type d'infection. Cependant, des résistances à ce composé commencent à apparaître comme le montre une étude récente, justifiant la recherche de nouveaux anti-fongiques dirigés contre *C. albicans*, et notamment de nouvelles cibles thérapeutiques.

La phosphomannose isomerase (PMI) de type I, une métalloenzyme à zinc, est une des cibles choisie. Cette aldose-cétose isomerase est impliquée dans l'isomérisation réversible du D-fructose 6-phosphate en D-mannose 6-phosphate qui conduit ensuite à de nombreuses structures mannosylées importantes notamment pour l'intégrité de la paroi cellulaire des champignons. La PMI se révèle essentielle à la survie ou à la pathogénicité de ces microorganismes. De puissants inhibiteurs de la PMI ont été synthétisés au laboratoire,[1,2] malheureusement également inhibiteurs de l'enzyme glycolytique phosphoglucose isomérase (PGI).[3]

Le but de la thèse est donc d'élaborer de nouveaux inhibiteurs spécifiques de la PMI de *C. albicans* qui soient *non-inhibiteurs de la PGI* humaine en mettant à profit les différences structurales existantes entre les deux enzymes. La sélection des candidats potentiels sera issue d'une étude de modélisation moléculaire utilisant le logiciel de mécanique moléculaire polarisable SIBFA en collaboration avec le Dr. Gresh (Univ. Paris Descartes).[4,5] La synthèse des molécules sélectionnées sera réalisée à l'ICMMO, ainsi que l'évaluation de leurs propriétés inhibitrices en cinétique enzymatique. Les études d'activité biologique seront réalisées en collaboration (Dr. Bouchemal, UPS Châtenay ; Pr. d'Enfert, Institut Pasteur, Paris).

(1) Roux, C.; Lee, J. H.; Jeffery, C. J.; Salmon, L. *Biochemistry (Mosc.)* **2004**, *43*, 2926–2934.
(2) Desvergnes, S.; Courtiol-Legourd, S.; Daher, R.; Dabrowski, M.; Salmon, L.; Therisod, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1511–1520.
(3) Arsenieva, D.; Hardré, R.; Salmon, L.; Jeffery, C. J. *Proc Natl Acad Sci USA* **2002**, *99*, 5872–5877.
(4) Roux, C.; Gresh, N.; Perera, L. E.; Piquemal, J.-P.; Salmon, L. *J Comput Chem* **2007**, *28*, 938–957.
(5) Roux, C.; Bhatt, F.; Foret, J.; de Courcy, B.; Gresh, N.; Piquemal, J.-P.; Jeffery, C. J.; Salmon, L. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* **2011**, *79*, 203–220.

Sujet : COB-26

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Scherrmann Marie-Christine
E-mail : marie-christine.scherrmann@u-psud.fr ,

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant: Piccardi, Riccardo
E-mail : riccardo.piccardi@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire :UPS-ICMMO Equipe Chimie Peptidomimétique Photochimie et Procédés Alternatifs (CP3A) rue du Doyen Poitou-Bât 420-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Mahy, Jean-Pierre
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Aitken, David

Synthèse supportée en flux continu de composés d'intérêt pharmacologique

Depuis une dizaine d'années le développement de procédés en microréacteurs utilisés en flux continu connait un essor considérable aussi bien en milieu industriel qu'académique.[1] Notre équipe a mis au point un procédé novateur de synthèse multi-étapes d'hétérocycles en milieu aqueux en utilisant le polyéthylène glycol (PEG) comme support hydrosoluble,[2] développé dans des microréacteurs en flux continu. Cette stratégie permet de contrôler précisément les paramètres de la réaction (échanges de chaleur notamment), de limiter les risques en travaillant avec de très faibles quantités de réactifs (faibles volumes des réacteurs) sans limiter la productivité (flux continu). Les synthèses satisfont la plupart des principes de la chimie verte, les étapes de synthèse et de purification par ultrafiltration étant réalisées en milieu aqueux.[3] En collaboration avec l'équipe de RMN, nous avons aussi développé de nouvelles techniques d'analyse permettant de mieux caractériser les composés supportés.[4]
Nous proposons d'appliquer ce procédé original à la synthèse multi-étapes de composés de type dihydropyridiniques (DHP). Ces composés ont un intérêt pharmacologique démontré car plusieurs d'entre eux sont utilisés comme bloquants du canal du calcium et sont donc utilisés dans le traitement de l'hypertension et le traitement de l'angine de poitrine chronique. Des médicaments commercialisés sont, par exemple : Adalat® (nifedipine), Loxen® (Nicardipine hydrochloride), Plendil ® (felodipine).
Le travail de thèse visera au développement d'une synthèse énantiosélective et éco-compatible de ce type de molécules via l'organocatalyse. D'autres innovations technologiques seront aussi étudiées afin d'effectuer la purification des composés en ligne à la sortie du réacteur.
L'étudiant aura donc la possibilité d'acquérir des compétences en synthèse en flux continu, en synthèse énantiosélective, en organocatalyse, en synthèse supportée et en techniques de caractérisation des produits supportés.

Références bibliographiques

[1] Wegner J., Ceylan S. Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2001**, *47*, 4583-4592.
[2] Turgis R., Billault I., Acherar S., Augé J., Scherrmann M.-C. *Green Chem.* **2013,** *15*, 1016-1029.
[3] Prosa, N., Turgis, R., Piccardi, R., Scherrmann, M.-S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2188-2200.
[**4**] Prosa, N. , Scherrmann, M.-C., Merlet, D., Farjon, J. *J. Mag. Res.* **2013**, *237*, 63-72.
Site internet : http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LSOM/themes/chimie%20verte.php

Sujet : COB-27

Nom, prénom du Directeur de thèse : **Emmanuelle SCHULZ**
E-mail : **emmanuelle.schulz@u-psud.fr**

Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : **Equipe Catalyse Moléculaire**
UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 420-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire : **Jean-Pierre MAHY**
Nom, Prénom du responsable de l'équipe : **Emmanuelle SCHULZ**

Nouveaux complexes salens chiraux en catalyse asymétrique bimétallique – applications en catalyse tandem ou coopérative

L'activation coopérative multimétallique en catalyse enzymatique est prépondérante et les chimistes tentent de mimer ces modèles naturels pour la synthèse de molécules élaborées énantioenrichies en créant de nouveaux procédés catalytiques asymétriques. Dans ces approches, des structures contenant en leur sein plusieurs sites actifs métalliques ou des mélanges de catalyseurs sont ciblés pour promouvoir de nouvelles transformations. C'est dans ce domaine compétitif que s'inscrit notre projet pour la synthèse de complexes Salen hétéropolymétalliques et leur valorisation dans des réactions de catalyse énantiosélective présentant des défis.

Les ligands Salen sont incontournables pour la préparation de complexes monométalliques chiraux efficaces dans une large gamme de réactions. D'autre part, la catalyse coopérative, ou l'activation duale des substrats par deux complexes Salen métalliques identiques a été démontrée. L'efficacité de telles réactions est renforcée dans le cas où les sites catalytiques sont combinés dans la même molécule. Cependant, l'étude de complexes polymétalliques contenant des métaux différents est plus restreinte, car l'accès à ces structures reste difficile.

Notre expertise sera donc exploitée pour un accès simple à des complexes polySalen hétérométalliques à structures linéaires (par oxydation chimique) ou cycliques (par polycondensation, chimie click). L'activité de ces composés sera évaluée au-delà des réactions existantes en catalyse coopérative asymétrique, en profitant de la présence de métaux différents pour promouvoir de nouvelles transformations tandem one-pot. La diversité structurale des catalyseurs permettra une comparaison de leur réactivité en fonction du positionnement des sites catalytiques. De par leur structure polymérique, ces catalyseurs devraient posséder des solubilités variées pour autoriser leur recyclage vers la mise en place de procédés de synthèse innovants répondant en tous points aux concepts de la chimie durable.

Pour plus de détails sur l'activité de l'équipe :http://www.icmo.u-psud.fr/Labos/LCM/thematiques/thematiquesCAHHRC.php

Références bibliographiques

J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931-6943
R. M. Haak, S. J. Wezenberg, A. W. Kleij, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2713-2723
A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11108-11114.
X. Hong, M. Mellah, F. Bordier, R. Guillot, E. Schulz, *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 1115-1121.
F. Ibrahim, N. Jaber, V. Guérineau, A. Hachem, G. Ibrahim, M. Mellah, E. Schulz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1395-1401.

Sujet : COB-28

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR) : TEULADE-FICHOU, Marie-Paule
E-mail : mp.teulade-fichou@curie.fr

Nom, prénom du co-encadrant: GRANZHAN, Anton
E-mail : anton.granzhan@curie.fr

Nom et Adresse du laboratoire : UMR176, Institut Curie – Recherche, Bât. 110, 91405 Orsay

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) : TEULADE-FICHOU, Marie-Paule
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) : TEULADE-FICHOU, Marie-Paule

Chimie dynamique constitutionnelle pour la découverte de ligands des acides nucléiques

Les acides nucléiques (ADN et ARN riches en guanine peuvent former des structures secondaires non-canoniques dites **G-quadruplexes (G4-ADN, G4-ARN)**, composées de plusieurs couches de quartets de guanine. Les propriétés importantes des G-quadruplexes est (i) leur capacité d'accommoder des petites molécules (ligands) ce qui permet de les cibler *in vitro* ou *in vivo*, et (ii) leur polymorphisme qui permet, en principe, de cibler différentes structures G-quadruplexes *in vivo*. Néanmoins, la plupart des ligands ne peut pas différencier les différentes structures quadruplexes en raison de leur similarité structurale.

Dans ce projet, nous utiliserons le concept de la chimie dynamique constitutionnelle pour la découverte de ligands sélectifs pour l'une ou l'autre structure de G4-ADN. Nous allons, dans un premier temps, préparer des analogues acylhydrazones de bons ligands de G4-ADN, développés au laboratoire [1, 2], et étudier leur interaction avec des matrices G4-ADN par des méthodes biophysiques [3]. L'avantage de la fonction acylhydrazone, par rapport à la fonction amide utilisée habituellement dans la conception de ligands d'ADN, est sa capacité de subir des réactions d'échange dans un milieu aqueux à des conditions biocompatibles, ce qui permet de construire une bibliothèque dynamique.

Ensuite, nous utiliserons la formation réversible des acylhydrazones pour une sélection dynamique combinatoire parmi plusieurs aldéhydes et acylhydrazides en présence de différentes structures de G4-ADN et G4-ARN, afin d'identifier des ligands présentant de hautes affinités et sélectivités. Dans ce but, la composition des bibliothèques combinatoires dynamiques (DCLs) en l'absence et en présence de cible sera analysée par LC-MS. Selon le principe de la chimie dynamique constitutionnelle, la rééquilibration de la bibliothèque dynamique en présence d'une cible conduirait à l'amplification de la teneur en acylhydrazone le plus sélectif pour cette cible, qui sera ensuite isolé et étudié en détail.

Références bibliographiques

[1] A. De Cian, E. DeLemos, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, D. Monchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1856–1857.
[2] W. J. Chung, B. Heddi, F. Hamon, M.-P. Teulade-Fichou, A. T. Phan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 999–1002.
[3] E. Largy, N. Saettel, F. Hamon, S. Dubruille, M.-P. Teulade-Fichou, *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 1992–2001.

Sujet :COB-29

Nom, prénom du Directeur de thèse (Teulade-Fichou Marie-Paule):
E-mail : mp.teulade-fichou@curie.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (Mahuteau-Betzer Florence)
E-mail : florence.mahuteau-betzer@curie.fr
OU
Nom, prénom du co-encadrant:
E-mail :

Nom et Adresse du laboratoire : (UMR 176 CNRS, Centre de recherche Institut Curie, Campus Universitaire Orsay Bât 110, 91405 Orsay Cedex).

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR176- Teulade-Fichou Marie-Paule)
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (Teulade-Fichou Marie-Paule)

Titre

Outils moléculaires pour l'étude des domaines génomiques contenant des motifs répétés

Résumé

Les séquences génomiques contenant des répétitions de bases hétérocycliques (domaines AT, répétitions de motifs trinucléotidiques, répétitions de guanines) sont connues pour avoir des comportements inhabituels que l'on qualifie d'instabilité génétique et correspondant à des fréquences de cassures importantes entrainant une modification de l'information génétique.[1] Ce comportement est notamment observé pour les séquences dites minisatellites (riches en AT ou GC) qui suscitent un vif intérêt en raison d'une part de leur implication potentielle dans la cancérogénèse et d'autre part de leur influence possible sur l'architecture 3D de la chromatine et son expression.
Au niveau structural, le comportement anormal de ces régions est pas attribué à la formation probable de repliements locaux du squelette ADN tels que structures en épingle à cheveux, cruciformes, tétrahélices, et résultant de processus d'autoassemblages par liaisons hydrogènes des bases hétérocycliques répétées.

Nous proposons de préparer des outils moléculaires afin détecter et piéger ces régions et de réaliser leur cartographie à l'échelle cellulaire et au niveau du génome.
Ces composés seront constitués de 3 modules i) un module de reconnaissance du domaine ou des structures formées qui sera fluorescent, ii) un module de fixation covalente à l'ADN (fonction photo ou chimiquement activable) iii) un module d'extraction (Biotine) qui permet d'isoler les fragments piégés par la technologie des billes magnétiques.[2-4]
Le candidat sera amené à effectuer la synthèse chimique, des mesures de spectroscopie et de microscopie de fluorescence et pourra s'initier aux méthodes récentes d'analyse du génome. Il bénéficiera du contexte multidisciplinaire et des plateformes de l'Institut Curie.

Références bibliographiques

1) A) R.D.Wells *J.Biol.Chem.* 1996,271, 1875. B) P.Murat et al. *Current Opin in Genetic and Dev.* 2014, 25, 22.
2) B. Dumat et al. *J.Amer.Chem Soc.* 2013, 135, 12697.
3) D.Verga et al. *Angew.Chem. Int.Ed*. 2014, 53, 994.
4) A. Renaud de La Faverie, Biochimie 2011, 93,1357.

Sujet : COB-30

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Urban Dominique
E-mail : dominique.urban@u-psusd.fr

Nom, prénom du co-directeur éventuel (titulaire HdR)
E-mail :
OU
Nom, prénom du co-encadrant: Bourdreux Yann
E-mail : yann.bourdreux@u-psud.fr

Nom et Adresse du laboratoire : (ex : UPS-ICMMO rue du Doyen Poitou-Bât : 420-91405 Orsay Cedex)
Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives, Laboratoire de Synthèse de Biomolécules, Bâtiment 430, UPS-ICMMO – UMR 8182 - rue du Doyen Poitou-91405 Orsay Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Pr. Jean-Pierre Mahy
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Pr Philippe Roger

Synthèse de nouveaux néoglycolipides par procédé tandem

Résumé

Les glycolipides sont les principaux constituants des membranes cellulaires des eucaryotes et sont par conséquent impliqués dans de nombreux phénomènes tels les phénomènes de reconnaissance et de signalisation. De plus, ils possèdent souvent des activités biologiques intéressantes (cytotoxiques, immunostimulateurs, antitumoraux et antifongiques).[1] Malheureusement, la faible quantité de ces molécules pouvant être isolées ne permet pas d'étudier les relations structure-activité ni d'exploiter les propriétés biologiques de ces molécules. La synthèse d'analogues de ces structures s'avère donc intéressante dans la découverte de nouveaux agents cytotoxiques.[2]

L'objectif de cette thèse consistera en la synthèse de nouveaux néoglycolipides selon un procédé monotope (one-pot) multi-catalytique. Contrairement aux travaux décrits dans la littérature où le système multi-catalytique est assuré par la co-existence de deux espèces catalytiques différentes, nous proposons de développer une nouvelle approche de catalyse tandem dans laquelle l'activité de l'espèce catalytique sera chimiquement modifiée au cours de la réaction afin de réaliser une transformation qui ne pouvait être jusque-là catalysée.

Ce projet impliquera: 1) d'introduire sélectivement une chaîne lipidique sur des dérivés d'hydrates de carbones (azidoglucosamine) en utilisant une catalyse de type acide de Lewis déjà décrite au laboratoire,[3,4] 2) d'étudier l'influence des différents additifs permettant de moduler l'activité de l'espèce catalytique (changement du degré d'oxydation), 3) d'exploiter les réactions de cycloadditions (utilisation de la chimie *click*) pour introduire une seconde chaîne lipidique.

Durant cette thèse, l'étudiant pourra acquérir de nombreuses compétences en synthèse organique et en catalyse.

http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LGMM/LSB/index.php

Références bibliographiques

1. A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.
2. H. Miyashita, T. Ikeda, T. Nohara, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2182.
3. A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662.
4. Bourdreux, Y.; Lemétais, A.; Urban, D.; Beau, J.-M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2146.

Sujet : COB-31

Nom, prénom du Directeur de thèse (titulaire HdR): Vauzeilles, Boris
E-mail : boris.vauzeilles@cnrs.fr
Nom et Adresse du laboratoire :
CNRS-ICSN – 1 Avenue de la Terrasse – Bât 27 – 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Nom, Prénom du directeur du laboratoire (UMR ou équivalent) Malacria, Max
Nom, Prénom du responsable de l'équipe (reconnue AERES) Vauzeilles, Boris

Nouvelles sondes pour l'imagerie moléculaire *in vivo*.

L'élaboration de sondes moléculaires pour la détection *in vivo* de certaines activités enzymatiques (peptidases, estérases, glycosidases, …) ou espèces chimiques (ions, messagers chimiques, polluants, espèces réactives, …) représente l'un des enjeux fondamentaux de la Chemical-Biology. Les Formes Réactives de l'Oxygène (FRO), sont par exemple des espèces qui conduisent à des lésions oxydatives chez les organismes vivants. Ce phénomène universel est associé au vieillissement et à de nombreuses maladies neuro-dégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Les objectifs de ce projet concerneront la synthèse et l'étude de nouveaux types de sondes moléculaires spécifiques. Les outils ainsi développés pourront trouver diverses applications en biologie, telles que la surveillance *in vivo* de la production de FRO comme le peroxyde d'hydrogène, ou d'activités enzymatiques liées à certaines pathologies.

A titre d'exemple, des sondes à peroxyde d'hydrogène ont été décrites dans la littérature. Elles sont basées sur la réaction d'oxydation des esters boroniques, utilisée classiquement en chimie organique. Ces sondes ont permis de nombreuses applications en milieu biologique, dans des situations où la concentration en peroxyde d'hydrogène est relativement importante. Cependant, nos études préalables ont montré les limitations de l'approche utilisée.

Dans ce projet, nous chercherons à développer de nouvelles stratégies pour la détection spécifique *in vivo* du peroxyde d'hydrogène, et qui contourneront ces limites. Nous nous intéresserons également à différentes modalités d'imagerie (fluorescence, dont fluorescence dans le proche IR, luminescence, IRM, …). Les stratégies élaborées présentant une certaine généralité, elles seront évaluées pour le développement d'autres sondes ciblant par exemple des peptidases.

Ce travail de synthèse permettra ainsi de développer plusieurs outils qui seront soumis à l'évaluation de nos collègues biologistes.

Références bibliographiques

• Imaging beyond the proteome, P. V. Chang, C. R. Bertozzi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8864-8879.

• Identification of Living Legionella pneumophila Using Species-Specific Metabolic Lipopolysaccharide Labeling, J. Mas Pons, A. Dumont, G. Sautejeau, E. Fugier, A. Baron, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1275-1278

• Lipo-chitooligosaccharidic symbiotic signals are recognized by the LysM receptor-like kinase LYR3 in the legume *Medicago truncatula*, J. Fliegmann, S. Canova, C. Lachaud, S. Uhlenbroich, V. Gasciolli, C. Pichereaux, M. Rossignol, C. Rosenberg, M. Cumener, D. Pitorre, B. Lefebvre, C. Gough, E. Samain, S. Fort, H. Driguez, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, A. Nurisso, A. Imberty, J. Cullimore, J.-J. Bono, *ACS Chem. Biol.*, **2013**, *8*, 1900-1906.

• Click-mediated labeling of bacterial membranes through metabolic modification of the Lipopolysaccharide inner-core, A. Dumont, A. Malleron, M. Awwad, S. Dukan, B. Vauzeilles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3143-3146.

• A Palette of Fluorescent Probes with Varying Emission Colors for Imaging Hydrogen Peroxide Signaling in Living Cells, B. C. Dickinson, C. Huynh, C. J. Chang, *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 5906-5915.