

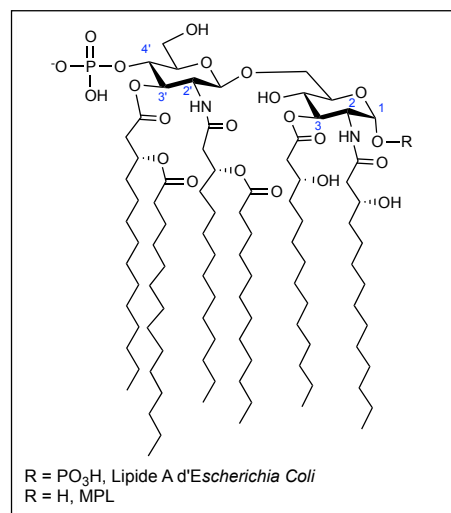
*Synthèse multicatalytique de nouveaux néoglycolipides*

**Contrats Doctoraux 2013 de l'Université Paris Sud**  
**Directeurs de thèse : Dominique Urban et Gilles Doisneau**  
**ICMMO - Equipe G2M – Laboratoire de Synthèse de Biomolécules – Bâtiment 430 –**  
**Université Paris-Sud- 91405 Orsay cédex**

[dominique.urban@u-psud.fr](mailto:dominique.urban@u-psud.fr)  
[gilles.doisneau@u-psud.fr](mailto:gilles.doisneau@u-psud.fr)  
[jean-marie.beau@u-psud.fr](mailto:jean-marie.beau@u-psud.fr)

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

Les lipopolysaccharides sont les principaux constituants de la membrane extérieure des bactéries Gram négatives et sont, par conséquent, responsables de nombreuses activités biologiques. En particulier, ils sont reconnus pour promouvoir une forte réponse immunitaire pour des antigènes faiblement immunogéniques et sont utilisés comme adjuvants dans les vaccins contre le cancer. Ces activités sont principalement dues au lipide A, disaccharide de D-glucosamines liées en  $\beta$ -1,6, phosphorylé en position 1 et 4' et possédant six chaînes acyles en position 2, 2', 3 et 3'.



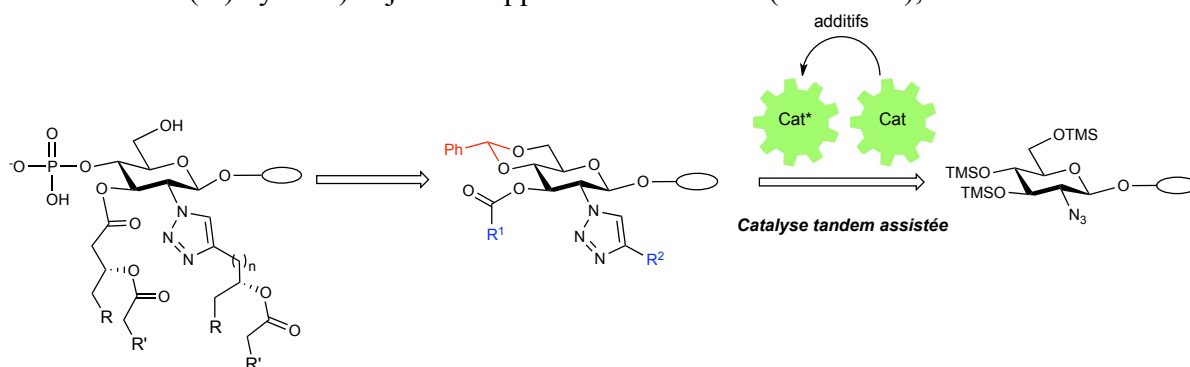
L'objectif de cette thèse consistera en la synthèse d'analogues *simplifiés* du lipide A<sup>1</sup> afin de développer de nouveaux néoglycolipides biologiquement actifs. Ces structures pourront être obtenues selon un procédé monotope (one-pot) par catalyse tandem assistée.<sup>2</sup> Ce concept est basé sur la modification de l'activité de la seule espèce catalytique présente au début de la réaction. Grâce à l'intervention d'agents extérieurs qui seront introduits au cours de la réaction, cette espèce évoluera afin de catalyser une nouvelle transformation.

<sup>1</sup> Pour la synthèse d'analogues monomériques du lipide A, voir : a) J. D. Lewicky, M. Ulanova, Z.-H. Jiang, *RSC Adv.* **2012**, 2, 1917; b) Z.-H. Jiang, W. A. Budzynski, L. N. Skeels, M. J. Krantz, R.R. Koganty, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8833; c) K. Miyajima, K. Ikeda, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 2268.

<sup>2</sup> J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11312.

Ce projet impliquera:

- d'introduire sélectivement une chaîne lipidique en position 3' de dérivés de la 2-azidoglucosamine en utilisant une catalyse de type acide de Lewis (triflate de cuivre(II) ou chlorure de fer(III) hydraté) déjà développée au laboratoire<sup>3</sup> (Schéma 1),



Cat\* = même catalyseur dont l'activité est modifiée

Schéma 1

- d'étudier l'influence des différents additifs permettant de moduler l'activité de l'espèce catalytique

- d'exploiter les réactions de la chimie *click* pour introduire les autres chaînes lipidiques. Une attention particulière sera également portée sur la réduction diastéréosélective de cétoesters afin d'introduire les chaînes acyles non liées au sucre.

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

<sup>3</sup> a) A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662; b) Y. Bourdreux, A. Lemétais, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2146.