

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE DE PARIS SUD - ED470



Proposition de sujet de thèse :

Synthèse de nouveaux néoglycolipides par procédé tandem

Contrats Doctoraux 2014 de l'Université Paris Sud

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO)
Equipe Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives (SM₂B)
Bâtiment 420-430, Université Paris-Sud- 91405 Orsay cédex

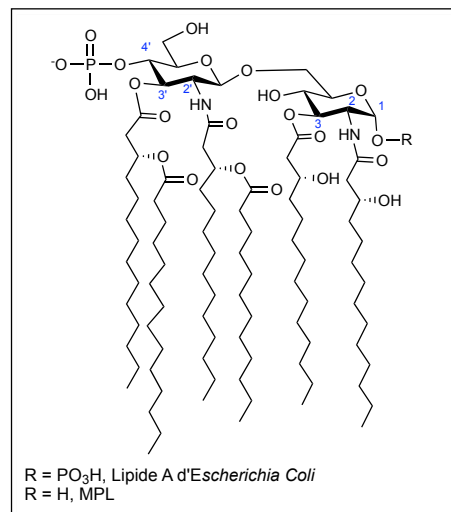
Contacts :

dominique.urban@u-psud.fr

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

A. Situation du sujet

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 contre 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 β -1,6, phosphorylé en position 1 et 4' et possédant six chaînes acyles en position 2, 2', 3 et 3'. Cependant, compte-tenu de son caractère endotoxique, plusieurs synthèses d'analogues moins toxiques ont été décrites.¹



Nous proposons, dans le cadre de cette thèse, *d'accéder rapidement à de nouveaux néoglycolipides en tant que nouveaux agents immunomodulateurs*. Ces structures, dérivés simplifiés du lipide A,² pourront être obtenues selon un procédé monotope (one-pot) par

¹ a) J. D. Lewicky, M. Ulanova, Z.-H. Jiang, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1705 et références citées; b) D. A. Johnson, D. S. Keegan, C. G. Sowell, M. T. Livesay, C. L. Johnson, L. M. Taubner, A. Harris, K. R. Myers, J. D. Thompson, G. L. Gustafson, M. J. Rhodes, J. T. Ulrich, J. R. Ward, Y. M. Yorgensen, J. L. Cantrell, V. G. Brookshire, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4640.

² 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.

catalyse tandem assistée. Ce concept est basé sur la modification de l'activité de *la seule espèce catalytique* présente au début de la réaction.³ Grâce à l'intervention d'agents extérieurs qui seront introduits au cours de la réaction, cette espèce évoluera afin de catalyser une nouvelle transformation.

B. Présentation du sujet

Le Laboratoire de Synthèse de Biomolécules s'intéresse depuis plusieurs années au développement de nouveaux procédés monotopes (one-pot) afin de protéger sélectivement les hydrates de carbone par catalyse tandem. Nous avons ainsi montré que l'utilisation d'acide de Lewis (tel que le chlorure de fer(III) hydraté ou le triflate de cuivre(II)) ou d'acide triflique supporté permettait de différencier sélectivement les différentes fonctions alcools du glucose et de ses dérivés.⁴

Nous proposons d'étendre notre approche à la transformation *in situ* de l'espèce catalytique mise en jeu, qui pourra alors promouvoir des nouvelles réactions. Un exemple simple, dans lequel les réactions d'acétalation-acylation sélectives seront associées à une réaction de chimie *click* est représenté ci-dessous (Schéma 1).

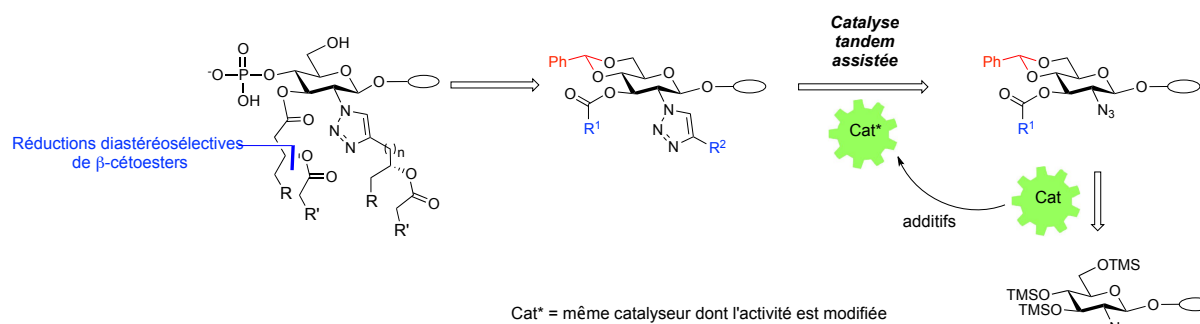


Schéma 1

Le projet impliquera d'étudier l'influence des différents additifs permettant de moduler l'activité de l'espèce catalytique ainsi que la nature du catalyseur. Plusieurs transformations chimiques, autre que la cycloaddition de Huisgen, seront également envisagées (formation de liaison carbone-azote, carbone-carbone).

Une attention particulière sera notamment portée sur la réduction diastéréosélective de cétoesters afin d'introduire les chaînes acyles secondaires. Cette approche convergente permettra d'obtenir une bibliothèque de produits possédant des chaînes acyles de tailles différentes et d'étudier les relations structure-activité.

Les activités biologiques des produits ainsi obtenus seront évalués par une collaboration avec l'équipe du Dr. Martine Caroff, équipe Structure et Activité des Endotoxines, Institut de génétique et microbiologie (UMR 8621) à l'Université Paris Sud.

³ J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.

⁴ 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 ; c) G. Despras, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 1067.

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