

Offre de thèse (Novembre 2022)

Développement d'insertions X-H sur des α -dialzo- β -hydroxyesters *O*-protégés Application à la synthèse d'analogues des chaxalactines

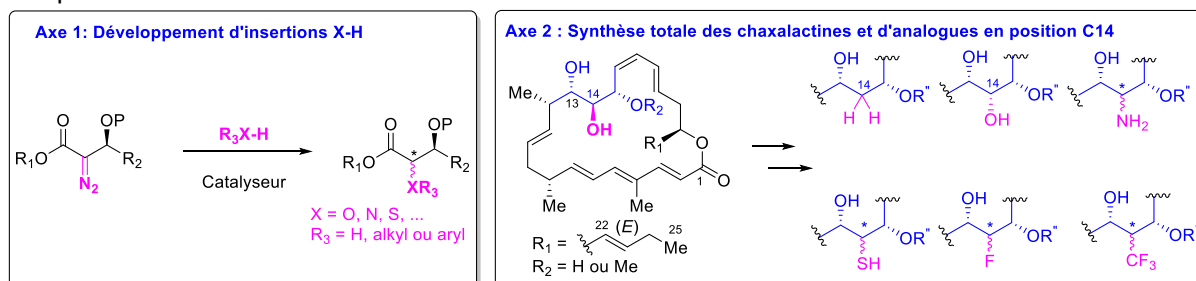
IMMM, UMR CNRS 6283 – Equipe Méthodologies et Synthèse Organique

Encadrement de la thèse : Anne-Sophie Castanet, Anne-Caroline Chany

Financement : ANR, 36 mois

Le projet CHAXATAC, financé par l'ANR, a pour objectif de développer de nouvelles réactions d'insertion X-H à partir d' α -dialzo- β -hydroxy-esters *O*-protégés, synthétisés par des réactions d'aldolisation asymétriques de diazoesters. L'un des intérêts majeurs de ce projet est de pouvoir utiliser le motif α -dialzo- β -hydroxy-ester comme une plateforme hautement fonctionnalisable pour la préparation rapide et efficace de fragments variés et fonctionnalisés. Ceci sera possible en raison de la grande réactivité de la fonction diazo sur laquelle de nombreuses transformations peuvent être effectuées (insertion C-H, insertion X-H, migration, cyclopropanation, ...).¹ L'objectif est de développer des conditions réactionnelles permettant d'effectuer pour la première fois des réactions d'insertion X-H sur ce type de composés (**Axe 1**).

Cette méthodologie sera ensuite appliquée en synthèse totale diversifiée de produits naturels bioactifs, présentant une structure complexe, et en particulier à la synthèse d'analogues des chaxalactines. Ces macrolactones à 22 chaînons ont été isolées en 2011 à partir d'une souche de *Streptomyces*,² prélevée dans le désert de l'Atacama, et présentent une structure complexe, couplée à une activité biologique intéressante (antibiotique, antitumorale, ...). La stratégie de synthèse envisagée implique une fonction diazo en position C14, position importante pour l'activité biologique, sur laquelle de la diversité structurale pourra être introduite par insertion X-H (**Axe 2**). Des analogues variés pourront ainsi être préparés et l'activité antitumorale et antibactérienne de l'ensemble des composés sera évaluée afin d'établir une étude des relations structure-activité de ces molécules.



Profil du candidat :

De formation Master 2 ou ingénieur(e) en chimie organique, le / la candidat(e) devra posséder des compétences solides, théoriques et pratiques, en synthèse organique et dans les méthodes de caractérisation usuelles. Nous recherchons une personne motivée, dynamique, organisée, capable de travailler en équipe et ayant un attrait à la fois pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et pour la synthèse totale de molécules bioactives.

Personnes à contacter :-Anne-Caroline Chany (CR), anne-caroline.chany@univ-lemans.fr

- Anne-Sophie Castanet (Pr), anne-sophie.castanet@univ-lemans.fr

Votre candidature devra comprendre un CV détaillé et une lettre de motivation.

Postuler sur le site Portail Emploi CNRS : <https://bit.ly/3sCpDu4>

¹ **Revue sur les composés diazocarbonylés:** (a) Ford, A. et al. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981. (b) Zhang, Z. et al. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577; (c) Zhang, Y. et al. *Chem. Commun.* **2009**, 5350; (d) **Insertions X-H:** Gillingham, D. et al. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918.

² Rateb, M. E. et al. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1965.