

**Offre de thèse en chimie organique**  
**Catalyse au fer pour des réactions de transamination plus vertes**  
Co-tutelle DCM – CEA Grenoble (Dr. A. Quintard et Dr. A. Kochem)  
Financement Labex Arcane

### Résumé :

Accéder à des molécules biologiquement actives d'intérêt de manière la plus rapide et respectueuse de l'environnement représente un des grands défis de la chimie organique moderne. Pour cela, nous souhaitons développer des cascades réactionnelles catalysées par des complexes de fer impliquant une activation par des transferts d'hydrogènes réversibles. Par l'utilisation de nouveaux complexes de fer permettant une activation sélective des substrats, de grande économies (étapes, atomes, redox) seraient obtenues dans la préparation de molécules complexes d'intérêts comme des amines ou des alcools fonctionnalisés.

Cette thèse, qui se déroulera en collaboration entre l'équipe SERCO du DCM et l'équipe PMB au CEA, aura deux objectifs :

- 1) Le développement de nouveaux complexes de fer plus efficaces et sélectifs pour des réactions d'hydrogénations réversibles. Cette partie des travaux se déroulera au CEA.
- 2) L'application dans la découverte de nouvelles réactions catalysées permettant d'accéder rapidement à des molécules biologiquement actives. Cette partie des travaux se déroulera au DCM.

### Summary :

Accessing biologically active molecules of interest in the most rapid and environmentally friendly way represents one of the great challenges of modern organic chemistry. To do this, we wish to develop reaction cascades catalyzed by iron complexes involving activation by reversible hydrogen transfers. By using new iron complexes allowing selective activation of substrates, great synthetic economies (steps, atoms, redox) would be obtained in the preparation of complex molecules of interest such as amines or functionalized alcohols.

This thesis, which will be carried out in collaboration between the SERCO team at the DCM and the PMB team at the CEA, will have two objectives:

- 1) The development of new, more efficient and selective iron complexes for reversible hydrogenation reactions. This part of the work will take place at the CEA.
- 2) The application in the discovery of new catalyzed reactions allowing rapid access to biologically active molecules. This part of the work will take place at the DCM.

### Thématique

Développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à des principes actifs pharmaceutiques dans le cadre d'une chimie durable.

### Domaine

Chimie durable, chimie organique et inorganique, synthèse organique, catalyse

### Objectifs

L'objectif est de synthétiser de nouveaux complexes de fer avec des ligands de type cyclopentadiénone pour développer de nouvelles réactions afin d'accéder à des molécules biologiquement actives d'intérêt dans le contexte d'une chimie durable.

### Contexte

La découverte de nouvelles réactions permettant d'assembler rapidement des substrats complexes d'intérêts à partir de substrats simples est un primordial pour la chimie moderne. Les complexes de fer cyclopentadiénone sont des catalyseurs homogènes efficaces et extrêmement versatiles en termes de réactivité. Ils peuvent être appliqués dans des méthodologies permettant de synthétiser des briques moléculaires pour la synthèse de principes actifs médicamenteux dans le cadre d'une chimie durable. Ces réactions offrent une alternative plus écologique et plus économique aux méthodes de synthèse traditionnelles et peuvent trouver une application dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Cependant de nombreux verrous subsistent et il est hautement désirable de découvrir de nouvelles réactions utilisant ce type de catalyseurs. Dans ce contexte, nous souhaitons découvrir de nouvelles réactions basées sur le principe d'activation réversible de molécules organiques par les complexes de fer. Afin d'obtenir les meilleures réactivités, nous souhaitons aussi améliorer les complexes de fer existant via la découverte de nouveaux catalyseurs actifs. Dans le but de rationaliser au maximum les réactivités obtenues, une partie du travail de thèse se focalisera sur l'étude du mécanisme des transformations et sur la compréhension de la réactivité du catalyseur au fer.

### Méthode

- 1) La découverte de nouvelles réactions catalysées permettant d'accéder rapidement à des molécules biologiquement actives se déroulera au sein de l'équipe SERCO du DCM.
- 2) La synthèse et le développement de nouveaux complexes de fer plus efficaces et sélectifs pour des réactions d'hydrogénations réversibles et la détermination des mécanismes catalytiques se déroulera au CEA au sein de l'équipe physicochimie des métaux en biologie (CEA/LCBM/PMB).

### Résultats attendus

- Découverte de nouvelles réactivités en synthèse organique. Application à la synthèse de fragments de molécules biologiquement actives.
- Synthèse et caractérisation de nouveaux complexes moléculaires à base de fer et établissement de corrélation structure-propriétés.

### Références bibliographiques

Résultats récents de nos groupes sur le sujet:

- A. Alexandridis, A. Quintard, Merging Iridium-Catalyzed Stereoselective Coupling from Alcohols with Organocatalytic Functionalization at the Aldehyde Oxidation Level. *ACS Catalysis*, **2023**, *13*, 14945–14952.
- N. Shao, J. Rodriguez, A. Quintard, Catalysis Driven Six-Step Synthesis of Apratoxin A Key Polyketide Fragment. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6537.
- I. Yagoub, M. Clémancey, P-A. Bayle, A. Quintard, G. Delattre, G. Blondin, A. Kochem, Mössbauer Spectroscopic and Computational Investigation of An Iron Cyclopentadiénone Complex. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 11192.

### Conditions scientifiques matérielles (conditions de sécurité spécifiques) et financières du projet de recherche :

Ce projet bénéficiera à partir d'octobre 2024 d'un financement par le Labex Arcane. La recherche s'effectuera pour moitié au sein du DCM et pour l'autre moitié au CEA. Les deux laboratoires disposent

de tous les équipements scientifiques en chimie organique et organométallique pour la synthèse et l'analyse de tous les composés.

### **Collaborations envisagées**

Ce projet bénéficie d'une collaboration établie entre le docteur Adrien Quintard de l'UGA qui est spécialisé en chimie organique et plus particulièrement dans le développement de nouvelles réactions catalysées et le docteur Amélie Kochem du CEA qui est experte en chimie organométallique et en analyse structurale de complexes de fer.

### **Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...:**

Les résultats seront diffusés à la communauté scientifique par la rédaction d'articles de recherche destinés à être publiés dans les revues à comité de lecture de haut niveau du domaine (et en les mettant en libre accès). Les nouveaux catalyseurs au fer pourront aussi conduire au dépôt de brevet. Les résultats seront également présentés par des communications orales dans des congrès nationaux et internationaux par le doctorant recruté. Ils seront diffusés à un public plus large grâce aux services de communication du CEA et du CNRS.

### **Profil et compétences recherchées**

Profil souhaité: chimiste organicien(ne) cherchant à obtenir un profil multi-compétences et possédant une appétence pour la catalyse, la chimie de synthèse, la chimie durable et la chimie inorganique.

Le/la candidat(e) recruté(e) devra avoir des compétences en:

-Catalyse en conditions homogène.

-Synthèse multi-étapes.

-Chimie organique et inorganique pour: (i) développer les ligands et les complexes de fer correspondants (catalyseurs homogènes), (ii) caractérisation des nouveaux catalyseurs par spectroscopie (RMN, IR, UV, analyses élémentaires, Mössbauer)

### **Profile and skills required**

Desired profile: Organic chemist seeking to obtain a multi-skill profile and with an appetite for catalysis, synthetic chemistry, sustainable chemistry and inorganic chemistry.

The recruited candidate must have skills in:

-Catalyze in homogeneous conditions.

-Multi-step synthesis.

-Organic and inorganic chemistry to: (i) develop ligands and corresponding iron complexes (homogeneous catalysts), (ii) characterization of new catalysts by spectroscopy (NMR, IR, UV, elemental analyses, Mössbauer)

Apply before march 1, 2024

Contact: amelie.KOCHEM@cea.fr

adrien.quintard@univ-grenobles-alpes.fr