



COBRA UMR 6014
Bâtiment IRCOF - 1, rue Tesnière
76821 Mont Saint Aignan Cedex
Tél. : 02 35 52 24 00
www.lab-cobra.fr
dir-cobra@insa-rouen.fr



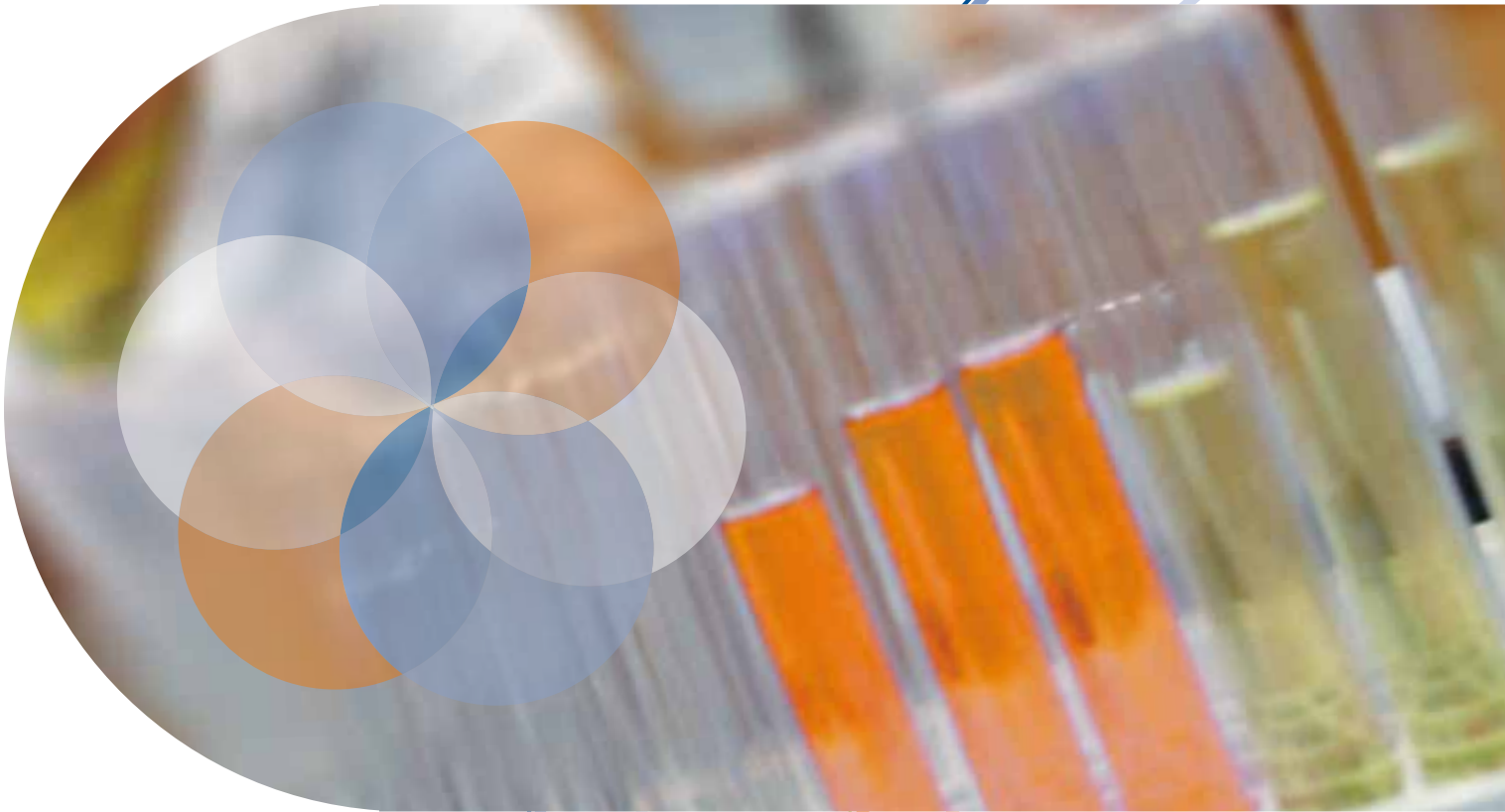
Nos tutelles



Avec le soutien financier de



C
br



Le laboratoire COBRA est une Unité Mixte de Recherche (UMR-6014) associant le CNRS, l'INSA de Rouen et l'Université de Rouen. Il est localisé à l'IRCOF (Institut de Recherche en Chimie Organique Fine) qui est situé à Mont Saint Aignan au sein de l'Université de Rouen.

Un des atouts majeurs du laboratoire est de développer des activités de recherche à la fois en synthèse organique et en chimie analytique. Il bénéficie d'un plateau technique (C2I Orga) d'excellence avec des équipements à la pointe des nouvelles méthodes innovantes. L'UMR COBRA possède des compétences reconnues en chimie des hétérocycles, organométalliques, chimie du fluor, chimie bioorganique et analyse.

Les domaines concernés par ces recherches sont la chimie pharmaceutique, la chimie appliquée à l'imagerie médicale, la cosmétique, l'agro-alimentaire, l'environnement et l'énergie.

Nos missions

- Découvrir de nouveaux concepts, des méthodologies de synthèse novatrices et de nouvelles structures,
- Analyser des structures et des mécanismes,
- Développer l'interaction chimie/biosciences,
- Contribuer au transfert des connaissances vers l'industrie,
- Former par la recherche des cadres de qualité.

Nos points forts

- Bases chirales, modèles de NADH, métallations régiodirigées, métallo- et organo- catalyse asymétrique,
- Nouveaux accès à des hétérocycles,
- Synthèse de biomolécules fluorées,
- Chimie sous conditions hyperbares,
- Structure tridimensionnelle de peptides et protéines (RMN 2D, 3D, spectrométrie de masse et modélisation moléculaire),
- Chimie biologique, synthèse de nouveaux fluorophores, agents de contraste.

Nos projets

- Activation de réactions par reconnaissance moléculaire,
- Synthèse sur support solide,
- Etude des structures et mécanismes de formation des organolithiens par RMN de ^6Li ,
- Peptidomimétisme, vectorisation,
- Synthèse de matériaux nouveaux (molécules à propriétés électro-optique, cristaux liquides),
- Fonctionnalisation de saccharides et oligosaccharides,
- Études d'interactions molécules/récepteurs

Un laboratoire aux compétences multiples

Collaborations internationales avec

- UCLA
- Marburg
- Lausanne
- Kyoto
- Valence
- Turin
- Florence
- Southampton



Plus de **10 ans** d'expérience en chimie organique, bioorganique, médicinale et analytique.

180 personnes dont
10 chercheurs CNRS,
50 enseignants-chercheurs, Université et INSA,
20 personnels techniques et administratifs,
70 doctorants et **30 post-doctorants**.

Plus de **70 publications** et **4 brevets** déposés chaque année.

Un bâtiment de **6250 m²**

33 laboratoires et **150 postes** de travail sont ainsi dédiés à la recherche en chimie.

Une recherche en réseaux

Le laboratoire développe de fortes interactions avec les acteurs académiques et industriels de la pharmacie et des biotechnologies via la technopôle Chimie Biologie Santé et le pôle de compétitivité Cosmetic Valley pour ses activités en cosmétique. Il s'appuie également sur les Grands Réseaux de Recherche de la région Haute Normandie :



Le GRR Chimie Biologie Santé

Composé notamment du Centre de Recherche Universitaire Normand de Chimie, CRUNCh, celui-ci regroupe l'ensemble des équipes de chimie de Normandie (environ 160 enseignants-chercheurs et chercheurs, 7 laboratoires) et permet de présenter un panel très large de compétences scientifiques. L'objectif de ce réseau est de favoriser et renforcer les collaborations entre ces équipes dans le but d'accroître la visibilité de la chimie normande en France mais aussi à l'international via des appels à projets. Cette démarche a permis l'obtention d'un label d'excellence scientifique en synthèse organique, la création de 2 projets européens et de 4 starts-up. L'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), est un réseau de recherche qui soutient également le COBRA.



Le GRR TERA

Le COBRA est également impliqué dans le Grand Réseau de Recherche TERA (Territoire Environnement, Risques, Agronomie) via ses études des différents polluants.

Cosmetic Valley

Le COBRA est membre du premier réseau mondial de la parfumerie cosmétique labellisé Pôle de compétitivité.



Zoom
sur

le Labex SynOrg

Ce Labex (laboratoire d'excellence vague B des investissements d'avenir) repose sur l'association de 4 laboratoires de synthèse organique notés A, 2 en Normandie (COBRA-Rouen et LCMT-Caen) et 2 en région Centre (ICOA-Orléans et IMT-Tours). Il est, notamment, de par le nombre de chercheurs impliqués (165 personnels permanents), le plus grand ensemble de laboratoires français de synthèse organique, tourné vers la méthodologie de synthèse pour des applications en sciences du vivant.



Financements

Le laboratoire COBRA a obtenu **deux programmes européens (INTERREG) ISCE Chem et A-I Chem Channel**, qui ont pour objectifs de développer le savoir-faire scientifique de nos chercheurs mais aussi de favoriser le transfert de compétences vers le milieu industriel.

Plusieurs **FEDER** visant à soutenir financièrement des projets scientifiques ou des achats d'équipements de pointe ont également été attribués à l'UMR 6014 COBRA. Chaque année, plusieurs programmes sont financés par l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) pour de jeunes chercheurs ou des chercheurs plus expérimentés. L'UMR s'est également vu financer plusieurs fonds de maturation dont 3 en 2013 appuyant ainsi nos démarches en matière d'innovation et de valorisation.

De nombreuses publications dans des journaux à haut facteur d'impact

- Angewandte Chemie
- Chemical Communications
- Chemical Reviews
- Chemical Society Reviews
- Journal of the American Chemical Society
- Analytical Chemistry
- The Analyst

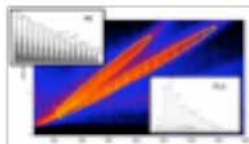
Présentation des différents axes de recherche

Analyse et Modélisation (Equipe 1)

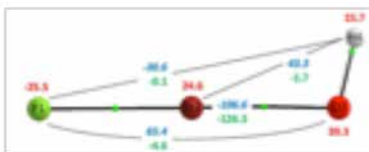
L'équipe Analyse et Modélisation est constituée de trois groupes, le groupe Spectrométrie de Masse, le groupe de Chimie théorique et le groupe RMN et Modélisation. S'appuyant sur des équipements et des outils de tout premier plan, l'équipe a orienté en partie ses thématiques de recherche sur la complémentarité avec des disciplines aussi variées que la chimie organique, la biologie et la chimie des polymères. Ainsi, des méthodologies développées au sein de notre équipe permettent à nos partenaires de connaître avec plus de pertinence des structures issues de milieux de plus en plus complexes.

A titre d'exemple, notre équipe possède une expertise reconnue dans le développement et l'application de nouvelles méthodes RMN pour la caractérisation structurale de composés organométalliques.

Elle est également très active dans le développement de méthodologies pour la caractérisation de matériaux et de biomolécules par différentes méthodes de spectrométrie de masse dont la spectrométrie de masse à mobilité ionique. En effet, elle s'est illustrée récemment dans les approches d'analyses directes sans solvant ainsi que pour l'analyse de mélanges complexes tels que les produits pétroliers ou les échantillons environnementaux.



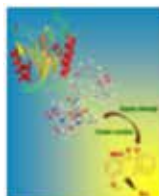
Dans le domaine de la Chimie Théorique, l'axe de recherche principal de l'équipe repose sur l'étude de la densité électronique par le biais de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), fournissant des données énergétiques, de la DFT conceptuelle, permettant d'introduire des descripteurs de réactivité (fonctions de Fukui, descripteur dual), ou encore de la théorie topologique quantique « Atoms in Molecules » (QTAIM), introduisant des indices atomiques de réactivité mais quantifiant également précisément les interactions interatomiques par le biais de l'approche « Interacting Quantum Atoms » (IQA).



Chimie bioorganique (Equipe 2)

L'objectif de l'équipe « Chimie Bioorganique » est d'utiliser les compétences en bio-conjugaison, criblage et synthèse totale des membres de l'équipe pour créer des outils chimiques flexibles, faciles d'emploi et biocompatibles pour explorer la complexité des mécanismes impliqués dans le vivant.

- **Axe 1 :** Chimie des fluorophores organiques, en particulier le développement de fluorophores hydrosolubles émettant dans le proche infra-rouge, des quencheurs de fluorescence large gamme pour la conception de sondes FRET, et la synthèse de fluorophores originaux utilisables en protéomique (dérivés de l'épicocconone).



- **Axe 2 :** Sondes pour l'imagerie, *in cellulo* ou *in vivo*, en mettant l'accent sur la synthèse des pro-fluorophores et de chémiluminophores à phénol, dotés de bras réactifs auto-immolables, permettant de visualiser des activités enzymatiques, et des groupes prosthétiques marqués au ¹⁸F pour l'imagerie TEP ou TEP-fluorescence.

- **Axe 3 :** Bioconjugaison : l'accent est mis sur la conception de nouvelles réactions de bioconjugaison et la mise au point de réactifs hétéromultifonctionnels permettant de greffer plusieurs partenaires différents sur une biomolécule.



- **Axe 4 :** Chimie médicinale : l'équipe explore de nouvelles méthodologies permettant de mettre en évidence un principe actif (chimie click *in situ*), le développement de ligands multicibles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, et, dans le cadre de la lutte contre les armes chimiques, la lutte contre les neurotoxiques organophosphorés (bio-épurateurs et réactivateurs).

- **Axe 5 :** Méthodologies de synthèse afin de développer ces différents outils, l'équipe met au point de nouvelles séquences réactionnelles, qu'elle met à profit dans le cadre de synthèses totales.

Synthèse de biomolécules fluorées (Equipe 3)



Les principaux travaux de recherche de l'équipe « Biomolécules fluorées » sont dirigés vers le développement de nouvelles voies d'accès aux molécules fluorées et plus particulièrement à des molécules à activité biologique ciblée ainsi qu'à des molécules chirales obtenues par synthèse asymétrique. Les activités de l'équipe se divisent essentiellement en 2 axes orientés vers la chimie du fluor :

- **Un premier axe** vise à développer de nouvelles méthodologies de synthèse, asymétrique ou non, de molécules fluorées et plus particulièrement des molécules mono-, di- et trifluorométhylées. Afin d'accéder à ces synthons clés, des approches originales via des processus organocatalysés ou métallocatalysés sont développées au sein de l'équipe.

- **Le deuxième axe** « synthèse de biomimétiques fluorés » est une application des méthodologies mises au point dans l'axe 1. Après la préparation de nucléosides et d'acides aminés, les efforts de cette équipe ont été concentrés sur la synthèse de mimes fluorés de sucres, de nucléotides et de dipeptides mais également de cyclopropanes. Un axe dédié à la synthèse d'hétérocycles fluorés est également développé au sein du groupe.

Organométalliques et Ultra Hautes Pressions (Equipe 4)

Les compétences de l'équipe « Organométalliques et Ultra Hautes Pressions » intègrent différents domaines de la chimie organique, tels que :

• Développements méthodologiques :

Chimie organométallique (Li, Ni, Zn, Mg, Al en particulier) : nucléophiles carbonés, azotés, phosphorés. Couplages croisés, carbométallations et additions nucléophiles énantiosélectives.

Cycloadditions ([4+2] et [3+2]) : Désaromatisations de benzènes, naphthalènes, pyridines et autres hétérocycles.

Organocatalyse : aminocatalyse, thiourées.

• Domaines applicatifs :

Synthèse totale de produits naturels : pyrones, auréothine, verticipyrones, aplykurodinone.

Hétérocycles silylés : application à des molécules d'intérêts biologiques.

Systèmes poly(hétéro)cycliques complexes.

• Analyse mécanistique

Calculs DFT : Gaussian, Jaguar.

Electrochimie : détermination de constantes cinétiques, mise en évidence d'intermédiaires organométalliques par voltammétrie cyclique.

RMN multi-noyaux d'espèces organométalliques (en collaboration avec l'Equipe 1).

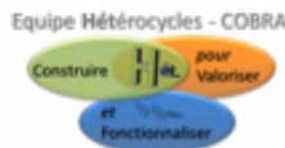
• Activations inusuelles

Chimie en flux continu/microfluidique : plusieurs appareillages modulables permettant de contrôler le devenir d'espèces très instables via des temps de réactions très courts (<1 s).

Ultra hautes pressions : appareillage disponible jusqu'à 16 000 bars pour activer des réactions de (cyclo)additions impliquant des partenaires encombrés ou inertes.



Hétérocycles (Equipe 5)



L'innovation en chimie hétérocyclique est un levier fondamental pour le développement de nouveaux outils moléculaires qui peuvent être mis à la disposition des biologistes, permettant d'obtenir des informations précieuses sur les systèmes biologiques et de proposer des molécules bioactives qui fourniront un nouveau « pool » de médicaments candidats. Nous développons ainsi des approches méthodologiques novatrices pour la construction et la fonctionnalisation régiosélective d'hétérocycles originaux pour explorer de nouveaux espaces moléculaires. L'accent est aussi mis sur des stratégies plus respectueuses de l'environnement à l'aide de systèmes catalytiques. Ces développements méthodologiques sont intégrés dans différents programmes de recherche à l'interface chimie-biologie.

Développements méthodologiques :

Fonctionnalisation directe et/ou construction d'hétérocycles soit par :

- 1 > activation C-H ou couplage décarboxylatif catalysés par les métaux de transition,
- 2 > des méthodes organocatalytiques à l'aide de paires d'ions chirales,
- 3 > des réactions multicomposantes originales permettant d'accéder rapidement à des chimiothèques de nouveaux hétérocycles.

Domaines applicatifs :

- 1 > Inhibiteurs de kinases à visée antitumorale et anti-Alzheimer,
- 2 > Conception d'outils moléculaires pour la vectorisation de principes actifs vers le système nerveux central,
- 3 > Inhibiteurs multicibles pour lutter contre la maladie d'Alzheimer,
- 4 > Nouvelles sondes pour l'imagerie médicale,
- 5 > Glycobiologie.



Chimie Supportée et Supramoléculaire (Equipe 6)

Les compétences de cette équipe sont complémentaires et interdisciplinaires en synthèse organique, en analyses physicochimiques et en fonctionnalisation de surface. Trois axes d'application sont développés :

Axe Biomédical

Sondes moléculaires intelligentes pour l'IRM

Développement d'une nouvelle génération d'agents de contraste intelligents et bio-activables par l'utilisation d'un complexe gadolinium-cyclodextrine.

Mime d'enzyme

Mise au point d'épurateurs d'agents organophosphorés neurotoxiques enzymomimétiques et éco-compatibles basés sur le motif d'une cyclodextrine.

Axe Bioanalytique

Nouveaux dispositifs d'analyse biologique

Dispositifs originaux pour étudier les interactions hôte-récepteur par fonctionnalisation de matériaux conducteurs ou polymériques avec des diazoniums aromatiques.

Nouvelles phases stationnaires chirales pour l'électrochromatographie

Conception de nouvelles phases stationnaires chirales notamment par l'immobilisation de polymère de cyclodextrine sur la surface du capillaire ou sur des colonnes monolithes.

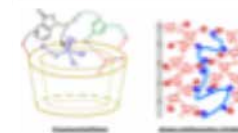
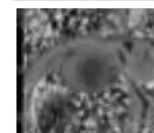
Axe Dépollution

Processus de bioremédiation dans les sols

Biodisponibilité de polluants organiques dans les sols (extractions assistées par liquides ioniques micellaires, cyclodextrines, biosurfactants...). Procédés électrocinétiques. Analyses sélectives de métabolites. Phytoremédiation.

Pollution atmosphérique

Piégeage et analyse de polluants organiques issus de procédés de combustion. Influence de polluants gazeux sur le lipidome de bactéries.



Un laboratoire ouvert au monde industriel



Les équipes du laboratoire COBRA ont développé depuis plusieurs années des partenariats forts et durables avec l'industrie du secteur pharmaceutique, cosmétologique, agroalimentaire ou pétrochimique.

Grâce aux compétences multiples en synthèse et en analyse associées à un plateau technique exceptionnel, l'équipe COBRA est devenue un partenaire très important et reconnu pour ces industriels. Ses équipements de pointe et le savoir-faire de ses chercheurs permettent de répondre rapidement et efficacement aux demandes d'études, analyses, ou toute autre question technique.

De la simple prestation au contrat de recherche collaboratif, le laboratoire propose des solutions adaptées aux problématiques des industriels via son Centre d'Ingénierie et d'Innovation C2I Orga.



VFP Therapies est une entreprise pharmaceutique qui développe de nouveaux médicaments destinés au traitement des maladies du cerveau dont la Maladie d'Alzheimer.

Créée mi 2012 par le Pr. Francis Marsais, VFP Therapies dispose d'une solide expertise en Chimie médicinale et en Drug Delivery valorisant l'expérience acquise par l'équipe de Chimie hétérocyclique du Dr. Vincent Levacher au sein du laboratoire COBRA.



Le savoir-faire de l'entreprise repose sur la découverte innovante de formes chimiquement masquées de principes actifs pharmaceutiques (API), formes appelées bioprécurseurs (prodrugs améliorées). Ces composés non reconnus par les enzymes n'induisent que peu d'effets secondaires en dehors du cerveau. Ces bioprécurseurs sont capables

d'atteindre rapidement cet organe avant de s'y activer pour conduire aux APIs correspondants et agir sélectivement sur les récepteurs biologiques visés.

La période 2012-2013 a permis la création de l'entreprise, l'embauche de 5 salariés et le lancement des programmes de R&D en mobilisant plus de 0,5 M€ sous la forme de subventions et prêts divers.

Animée par son Directeur scientifique, le Dr. Vincent Gembus, l'équipe de R&D est hébergée contractuellement à l'IRCOF et dispose d'un patrimoine actuel de 2 brevets.

Pour assurer des recherches amont qui déboucheront sur les innovations de demain VFP Therapies finance actuellement une thèse CIFRE avec le laboratoire COBRA.

Partenariats / Valorisation

COBRA valorise sa recherche :

- 4 start-up ont vu le jour suite à des succès scientifiques menés au COBRA.
- Plus de 50 brevets déposés depuis 1995.

Un laboratoire accessible à tous

Apprentis chimie

Nos équipes participent ou organisent régulièrement des opérations grands publics sur le thème de la chimie dans des écoles, collèges etc... ou lors des manifestations Sciences Actions ou Fête de la science. Ces moments importants pour faire connaître notre domaine d'activité font l'objet d'une élaboration « sur mesure » en fonction des objectifs des enseignants ou des manifestations.



