

## **Stéphane LELEU**

Maître de Conférences,

IUT de Rouen, Dpt Mesures Physiques

COBRA-CNRS UMR6014, IRCOF, Mont Saint Aignan

Tél. : 03-35-52-24-67 ; [stephane.leleu@univ-rouen.fr](mailto:stephane.leleu@univ-rouen.fr)

### **FORMATION**

- 2006 : **Maître de Conférences**, COBRA-CNRS UMR 6014, IRCOF, équipe de Chimie Bio-organique, Dr. Xavier Franck et Pr. Pierre-Yves Renard, rattaché à l'IUT de Rouen département Mesures Physiques.
- 2005 : **Chercheur post-doctorant** à l'ICOA, Orléans, Pr. G. Guillaumet, contrat Industriel avec UCB-Pharma (Braine l'Alleud, Belgique) : synthèse d'anti-épileptiques.
- 2004-05 : **ATER** à l'Université du Havre, URCOM, Pr. Daïch.
- 2003-04 : **Post-doctorat** à l'Institut de Chimie Moléculaire d'Amsterdam, Pr. H. Hiemstra.
- Oct-03 : **Doctorat de chimie organique** : thèse soutenue le 23 octobre 2003 à l'INSA de Rouen-IRCOF. Directeur de thèse Georges Dupas. Intitulé : Développement d'un nouvel agent de transfert nucléophile par l'utilisation de sel de quinoléinium : Application à la synthèse asymétrique ; Mise au point d'un nouvel agent de ligation chimique native en synthèse peptidique.

### **RESPONSABILITES**

Membre de la Commission Consultative de Spécialistes d'Etablissement 32<sup>ème</sup> Section (2009-10)

Coordinateur des enseignements de chimie de 1<sup>ère</sup> année du DUT de Mesures Physiques

Membre élu au conseil d'administration de l'IUT de Rouen

Membre nommé aux Jurys de validation d'étude

Responsabilités administratives pour le recrutement de vacataires enseignants

Secrétaire de la section syndicale SNESUP-iut de Rouen

### **RECHERCHE**

**Septembre 2006** : Intégration de l'équipe du Pr. Francis Outurquin et du Dr. Xavier Franck dont les activités de recherche étaient essentiellement axées sur la synthèse de molécules organosélénées comme outils synthétique.

**Septembre 2011** : Intégration de la **Thématique chimie bio-organique** auprès du Pr. Pierre-Yves Renard et du Dr. Xavier Franck.

Synthèse de fluorophores analogues de l'épicoconone, synthèse de molécules à activités biologiques et développement de nouvelles méthodologies de synthèse rapide et efficace pour l'accès à des molécules naturelles et leurs analogues.

### **Rapport d'activité ci-joint**

#### **ENCADREMENTS :**

**Encadrement de stages M2 Recherche** : Agathe Boulangé (2008) et Khedidja Djarallah (2010)

**Co-encadrement de thèses** : Agathe Boulangé (thèse soutenue en janvier 2012), Caroline Perraudau (thèse en cours 2011-13 projet ANR), Thibaut Allé (thèse en cours 2012-15 projet IS : AI-ChemChannel).

**Encadrement de stagiaires en recherche IUT (4) et License Pro (8)**

## PROJETS :

- ISCE Chem-interreg projet internationale (2010-2013) implication en personne mois : 4
- AI-Chem-Channel projet internationale (2012-2015) implication en personne mois : 4
- ANR-Blanc (PROFLUO) (fin 2013) sur 36 mois (418 k€) implication en personne mois : 9
- Collaborateur d'une demande ANR-JCJC 2013 (ICBDAO) sur 48 mois (468 k€) personne mois : 28

## ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

**Disciplines enseignées :** chimie des solutions et matériaux, techniques spectroscopiques, techniques d'analyse chimique, chimie minérale, électrochimie et techniques séparatives, encadrement de stages et de projets tuteurés, pour un total de plus de 220 heures/an.

### **Implications pédagogiques :**

- année 2006-07, prise de responsabilités en tant que coordinateur de l'enseignement des travaux pratiques de chimie en première année.
- année 2007-08, élaboration d'un nouveau cours de spectrométrie de masse et de RMN dans le programme de deuxième année de Dut mesures physiques,
- année 2008-09, mise à jour des enseignements suivant le nouveau programme pédagogique national du Dut de Mesures Physiques publié en 2007,
- année 2009-10, rajeunissement des Travaux Pratiques.

## PUBLICATIONS

Auteur et co-auteur de 8 publications internationales, 4 communications écrites par poster et 1 communication orale à l'étranger.

- 1-**"Synthesis of various terphenyl derivatives ; study of a new amine receptor with a terphenyl structure"** ; Patricia Le Nahenec-Martel, Stéphane Leleu, Francis Marsais, Cyril Papamicaël, Vincent Levacher and Georges Dupas, *Letters in Organic Chemistry*, **2005**, 2, 172.
- 2-**"Preparation of axially chiral quinolinium salts related to NAD<sup>+</sup> models : new investigations of these biometric models as chiral amide-transferring agents"** ; Stéphane Leleu, Cyril Papamicaël, Francis Marsais, Georges Dupas and Vincent Levacher, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, 15, 3919-3928.
- 3-**"Meyers' bicyclic lactam formation under mild and highly stereoselective conditions"** ; Maël Penhoat, Stephane Leleu, Georges Dupas, Cyril Papamicaël, Francis Marsais and Vincent Levacher, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 8385-8389.
- 4-**"Amine Capture Strategy for Peptide Bond Formation by Means of Quinolinium Thioester Salts"**; Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicael, C.; Marsais, F.; Levacher, V., *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 15668-15669 (S.I. 30 p.).
- 5-**"PegPhos : A Monodentate Phosphoramidite Ligand for Enantioselective Rhodium-Catalysed Hydrogenation in Water"**; R. Hoen, S. Leleu, P. N. M. Botman, V. A. M. Appelman, B. L. Feringa, H. Hiemstra, A. J. Minnaard and J. H. van Maarseveen ; *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2006**, 4, 613-615.
- 6-**"New synthesis and cyclopropanation of  $\alpha$ -phenyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with non-stabilized phosphorus ylides"** Redon S., Leleu S., Pannecouke X., Franck X., Outurquin F., *Tetrahedron*, **2008**, 9293-9304.
- 7-**"Regioselective synthesis of azetidines or pyrrolidines by selenium-induced cyclization of secondary homoallylic amines"** Franck X., Leleu S., Outurquin F., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 4437-4440.

- 8- **“Metal-Free SN2' Decarboxylative Rearrangement of  $\beta$ -Keto Esters”** Bizet V., Lefebvre V., Baudoux J., Lasne, M-C., Boulange A., Leleu S., Franck X., Rouden, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4170-4175.
- 9- **“Electronic Excitations in Epicocconone Analogues : TDDFT Methodological Assessment Guided by Experiment”** O. A. Syzgantseva, V. Tognetti, L. Joubert, A. Boulangé, P. A. Peixoto, S. Leleu, X. Franck, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 8634–8643.

**Communications orales et écrites :**

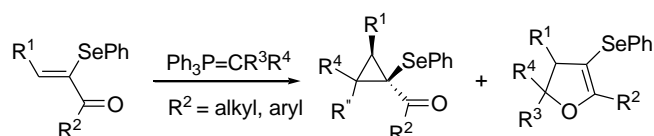
1. **“Development of quinolinium salts as new coupling agents in peptide synthesis”** ; Stéphane Leleu, Alexis Bouet, Georges Dupas, Vincent Levacher ; ANORCQ 7, Cabourg, 2-4 Mai 2004.
2. **“Mise au point d'un nouvel agent de ligation chimique pour la synthèse de peptides”** ; Stéphane Leleu, Vincent Levacher, Georges Dupas, SAJEC 2003, Bordeaux (Arcachon), Oct 2003.
3. **“Development of quinolinium salts as chiral amide-transferring agents and as new coupling agents in peptide synthesis”**, Stéphane Leleu, **Communication (20 min.)**, IMC of Amsterdam, Sept. 2003.
4. **“Discovery of 7-azaindoles as a novel class of KCNQ2/KSCNQ3 activators”** ; Cécile Pégurier<sup>a</sup>, Isabelle Niespodziany<sup>a</sup>, Christian Wolff<sup>a</sup>, Marc De Ryck<sup>a</sup>, Hélène Bruyère<sup>b</sup>, Stéphane Leleu<sup>b</sup>, Gérald Guillaumet<sup>b</sup> and Sylvain Routier<sup>b</sup> ; EFMC-ISMIC 2010, Brussels, 5-9/09/2010.
5. **“Metal-free tandem intramolecular decarboxylative alkylation of substituted allyl  $\beta$ -ketoesters”** ; Vincent Bizet, Valérie Lefebvre, Jérôme Baudoux, Marie-Claire Lasne, Jacques Rouden, Agathe Boulangé, Stéphane Leleu, Xavier Franck ; JNOEJC 2010, Villeneuve d'Ascq, 18 et 19 mars 2010.

## Activités de Recherche

### I – Axes de recherche de 2006 à 2011 : méthodologie de synthèse

#### 1- Réaction de cyclopropanation à partir de cétones $\alpha$ -sélénées $\alpha,\beta$ -insaturées :

La sélénylation électrophile d'espèces énolisables conduisant à différentes structures carbonylées  $\alpha$ -sélénées constitue le point de départ d'une série d'études réalisées au laboratoire.

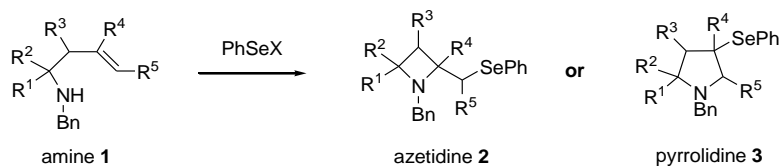


Après avoir mis au point une méthode générale d'accès à des cétones  $\alpha$ -sélénées  $\alpha,\beta$ -insaturées, nous avons engagé ces énones  $\alpha$ -sélénées dans une réaction peu commune de cyclopropanation à partir d'ylure de

phosphore. En effet, nous avons pu montrer que cette réaction est induite par l'encombrement stérique de la fonction carbonyle par le groupement phenylselanyl. Les cyclopropanes sont obtenus avec des rendements modestes à bons. Dans certains cas, le produit cinétique correspondant au composé dihydrofuranique est observé. Ces travaux ont été **récemment publiés (réf 1)**.

#### 2- Synthèse diastéréosélective d'hétérocycles organosélénés

Une synthèse originale d'azétidines et de pyrrolidines a été développée au laboratoire, par cyclisation ionique d'amines

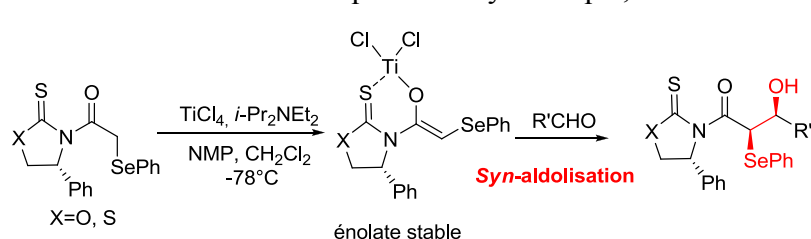


homoallyliques induite par un réactif sélénié. En raison de la facile rupture homolytique de la liaison C-Se, une réaction radicalaire intramoléculaire pourrait

être envisagée avec des doubles ou triples liaisons du cycle. Ces travaux ont été **récemment publiés Réf 2**.

#### 3- Réaction d'aldolisation diastéréosélective : stabilisation d'énolates instables sélénés

Dans le but de développer l'accès rapide et efficace à des molécules organosélénées fonctionnalisées en tant qu'outils synthétique, nous avons appliqué avec succès la réaction



d'aldolisation diastéréosélective en utilisant des auxiliaires chiraux de type oxazolidin-2-thione ou thiazolidin-2-thione. Leur emploi permet la formation d'énolates réputés instables (possédant un groupement

nucléofuge), qui ont permis d'atteindre les produits de *syn*-aldolisation attendus avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Nous avons aussi appliqué cette méthodologie à la préparation de dérivés sélénés chiraux constituant ainsi des outils synthétiques important en chimie radicalaire. Ces travaux ont été développés durant le stage de M2 d'Agathe Boulangé.

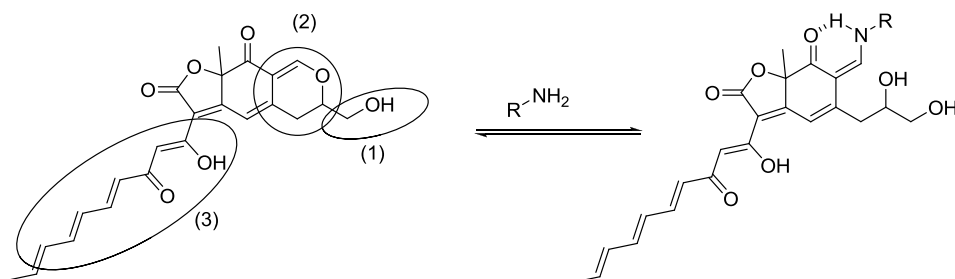
## II – Thématique Chimie Bio-Organique depuis 2011 :

### 1- Synthèse de nouveaux fluorophores :

L'un des axes de recherche dans cette thématique concerne la synthèse de nouveaux fluorophores comme marqueurs de protéine. Parmi ces fluorophores, les analogues de l'épicoconone semblent

des candidats à fort potentiel. En effet,

l'épicoconone, découvert par le groupe du Pr. Karuso en 2003, est un composé pro-fluorescent isolé d'un champignon

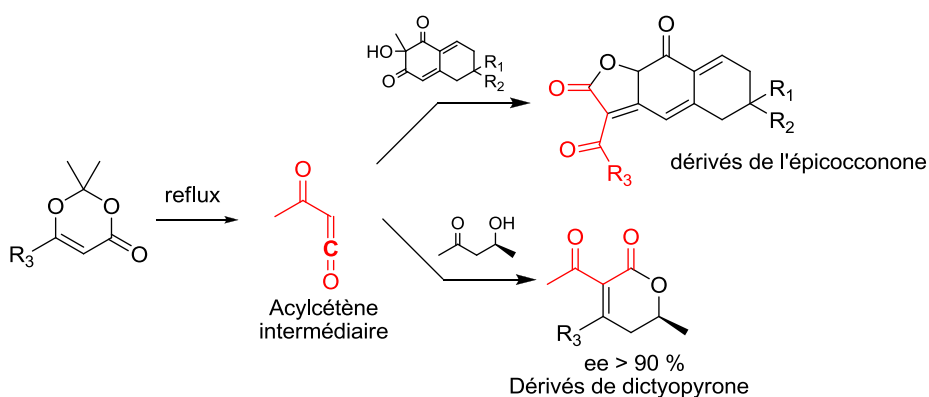


*Epicoccum nigrum*. Ce produit naturel est non fluorescent. Cependant, il a la capacité de se lier aux amines primaires des protéines en formant une énamine stabilisée. Cette dernière fluoresce dans le proche infrarouge quand il est soumis à un rayonnement UV. Ainsi, la synthèse d'analogue de ce type de composé permettra de répondre à des questions sur la relation structure-fluorescence et d'améliorer la photostabilité des adduits de protéine fluorescents. Dans le cadre de ce projet, nous envisagerons donc d'étudier l'influence des groupements fonctionnels sur trois parties essentielles de cette structure de base : la partie méthylalcool (1), la partie dihydropyranique (2) et la partie  $\beta$ -cétoénol (3). Ce projet entre dans la continuité des travaux d'Agathe Boulangé avec l'aide de trois doctorants Marine Soulard, Caroline Perraudeau et Thibaut Allé.

### 2- Etude de la réactivité d'acylcétène sur des $\beta$ -hydroxycétones via dioxinone – application à la synthèse de dictyopyrone

La maîtrise de la formation d'acylfuranone et d'acylpyranone comme outil synthétique pour l'obtention de molécules biologiquement actives occupe une grande place dans nos travaux de recherche actuels. Ainsi, nous avons envisagé d'accéder à ces différents cycles via une réaction

nucléophile d'un alcool sur un acylcétène suivie d'une réaction de type Knoevenagel intramolécule sur une fonction cétone. Les acylcétènes peuvent être générés thermiquement ou photochimiquement à partir de  $\beta$ -cétoester, de

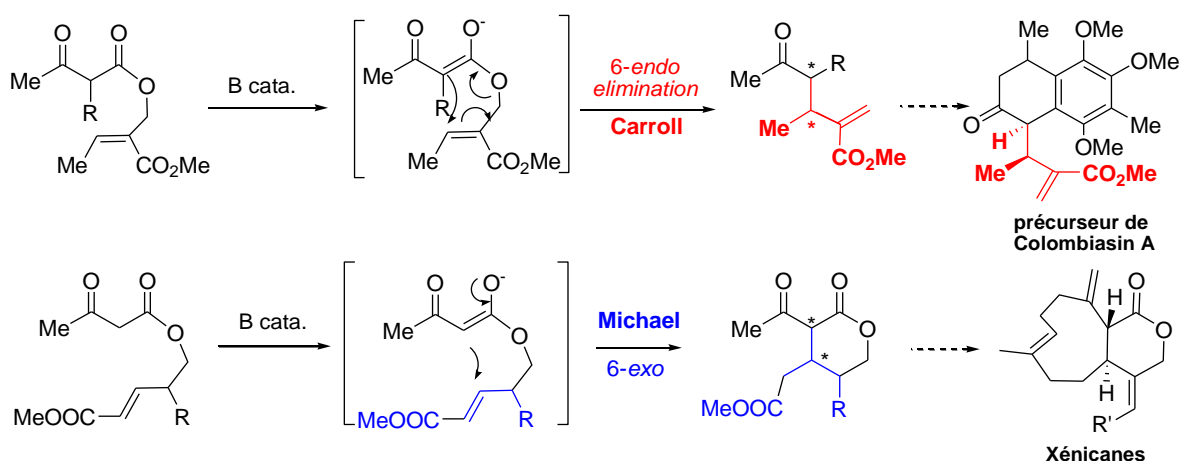


dioxinone ou de diazocétone. Dans le cadre d'un nouveau projet, nous souhaitons nous orienter vers l'utilisation de dioxinones plus stable, plus facilement fonctionnalisable et ne produisant pas d'alcool résiduel lors de l'attaque nucléophile. Après avoir développé la synthèse de dérivés de dioxinones et la synthèse de quelques  $\beta$ -hydroxycétones, nous envisageons de mettre au point une méthode efficace de synthèse d'acylfuranones permettant d'accéder à des dérivés de l'épicoconone. L'accès aux acylpyranones a montré son efficacité dans le développement d'une nouvelle voie d'accès à des dérivés de dictyopyrone dont une seule synthèse a été reportée dans la littérature. Il a

été montré que ces molécules inhibaient la croissance cellulaire de certaines cellules leucémiques humaines de type K562. Les premiers résultats sont prometteurs et une publication concernant ce nouvel axe de recherche pourra être envisagée dans les prochains mois avec les travaux d'Agathe Boulangé.

### 3- Etude du réarrangement de Carroll organocatalysé :

Les réactions de formation de liaisons carbone-carbone via un réarrangement sigmatropique ou une réaction de Michael intramoléculaire par organocatalyse ont été peu étudiées. Le projet que nous proposons vise à développer une version organocatalysée énantiosélective du réarrangement de Carroll, et de l'addition de Michael intramoléculaire endo et exo pour des applications en synthèse de précurseurs de produits naturels possédant des propriétés biologiques (*Xénicanes* et *Colombiasin* isolés de Coraux). Ce projet tire partie des potentialités synthétiques des acétoacétates comme équivalents d'énolates de cétones générés dans des conditions douces pour la formation successive et énantiocontrôlée de liaisons C-C et C-H via des additions conjuguées. Les travaux préliminaires sur ce nouvel axe de recherche ont fait l'objet d'une publication courant 2011. Un projet ANR-JCJC 2013 dont je suis collaborateur sur les sites de Caen et Rouen a été déposé.



**Réf 1 :** “New synthesis and cyclopropanation of  $\alpha$ -phenylselenanyl  $\alpha$ - $\beta$ -unsaturated ketones with non-stabilized phosphorus ylides” Redon, S. ; Leleu, S. ; Pannecoucke, X. ; Franck, X. ; Outurquin F. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9293-9304.

**Réf 2 :** “Regionselective synthesis of azetidines or pyrrolidines by selenium-induced cyclization of secondary homoallylic amines” Xavier Franck, Stéphane Leleu, Francis Outurquin, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 18, 4437-4440.

**Réf 3 :** “Metal Free Tandem  $S_N2'$  Decarboxylative Rearrangement of beta-Ketoesters” Vincent Bizet, Valérie Lefevre, Jérôme Baudoux, Marie-Claire Lasne, Agathe Boulangé, Stéphane Leleu, Xavier Franck and Jacques Rouden, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4170-4175.