

BISCHOFF Laurent

Professeur à l'I.U.T. de Rouen

Courriel : laurent.bischoff@univ-rouen.fr

tel : 02-35-52-29-03



Mots-clés : Fonctionnalisation d'hétérocycles aromatiques et pro-aromatiques, Couplage C-H, Mitsunobu, Organolithiens, Fluorescence.

Parcours

- 1994 :** Docteur Ingénieur E.N.S.C.P. (promo 1991) – Paris 6 UPMC sous la direction du Pr. J.-P. GENET
- 1994-1995 :** Stage post-doctoral (Université d'Oxford, Pr. J.E. BALDWIN)
- 1995-2003 :** Maître de Conférences (Faculté de Pharmacie, Université Paris 5 René Descartes, Pr. B.-P. ROQUES puis Pr. C. GARBAY)
- 2003→ :** Professeur (Université de Rouen – I.U.T. de Chimie ; UMR 6014 COBRA)

Activités d'Enseignement

Cours, TD et TP Chimie organique à l'I.U.T. (chimie organique), en licence professionnelle (rétrosynthèse, polymères, ressources naturelles...) et en M2 recherche (organocatalyse)

Encadrement de stages

Suivi de stages (3 à 6 étudiants par an) (Université de Rouen et Licence Professionnelle)

Refonte des programmes de licence professionnelle en vue d'une orientation chimie fine, polymère et agro ressources.

Activités Administratives

Président de la Commission Consultative de Spécialistes d'Etablissement restreinte (CCSE Section 32, Université de Rouen).

Co-responsable du Master 2 recherche (2012-2015, avec Isabelle Chataigner).

Responsable chimiothèque (jusqu'en 2014).

5 Publications les plus marquantes

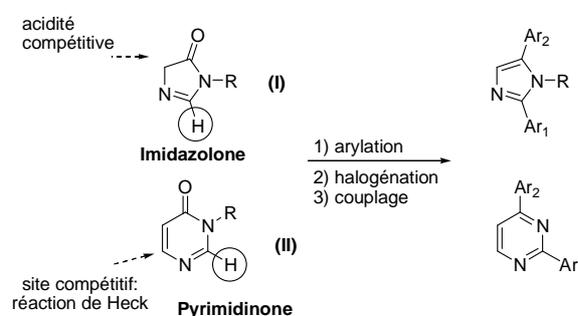
- 1) M. Muselli, C. Baudequin, C. Hoarau, L. Bischoff "Pd-Catalyzed direct C-H functionalization of imidazolones with aryl- and alkenyl halides" *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 745-748.
- 2) Joyard, Y.; Papamicaël, C.; Bohn, P.; Bischoff, L. "Synthesis of sulfonic acid derivatives by oxidative deprotection of thiols using *tert*-butyl hypochlorite" *Org. Lett.* **2013**, 15, 2294-2297
- 3) Petit, Sylvain, Fruit, Corinne, Bischoff, Laurent "New family of peptidomimetics based on the imidazole motif" *Org. Lett.* **2010**, 12, 4928-4931
- 4) Azzouz, Rabah; Fruit, Corinne; Bischoff, Laurent; Marsais, Francis "A concise synthesis of lentiginosine derivatives using a pyridinium formation *via* the Mitsunobu reaction." *J. Org. Chem.* **2008**, 73(3), 1154-1157
- 5) Deguest, Geoffrey; Bischoff, Laurent; Fruit, Corinne; Marsais, Francis "Anionic, *in situ* generation of formaldehyde : a very useful and versatile tool in synthesis" *Org. Lett.* **2007**, 9(6), 1165-1167

Activité scientifique :

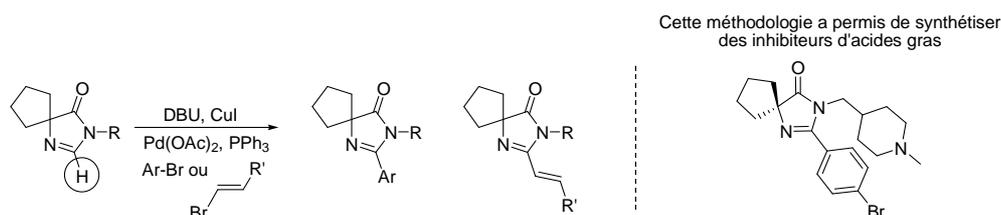
- Travaux depuis 2013 :

Dans le cadre de la restructuration en 2013 de l'équipe Hétérocycles dirigée par le Dr Vincent Levacher, j'anime avec le Pr. C. Hoarau, et trois collaborateurs le Pr Yvan Ramondenc et les Dr C. Baudequin et C. Schneider un pôle de recherche axé sur **le développement de méthodologies de fonctionnalisation directe d'hétérocycles sous assistance métallique**. Les travaux sont axés sur plusieurs objectifs, (i) le traitement de la sélectivité, (2) la recherche de nouvelles fonctionnalisations, (3) l'évaluation de nouvelles familles d'hétérocycles et de pro-hétéroaromatiques, et (iv) la valorisation des méthodologies en sciences des matériaux des matériaux, en synthèse de produits naturels et pharmaceutiques.

Dans ce contexte, j'ai plus particulièrement initié un axe consistant à fonctionnaliser les liaisons C-H des structures **pro-hétéroaromatiques**. Une première étude est conduite sur les structures intégrant des systèmes *N*-acylamidines tels que les imidazolones et les pyrimidones.



Nous avons d'ores et déjà mis au point plusieurs nouvelles synthèses des imidazolones, et leur fonctionnalisation directe pallado-catalysée des positions 2 (Thèse- M. Muselli). [*Chem. Commun* **2015**, 745]. Actuellement, un intérêt particulier porte sur les 4,4'-arylidèneimidazolones pour la préparation expéditive et modulable de fluorophore de Burgess et de la protéine Kaede.



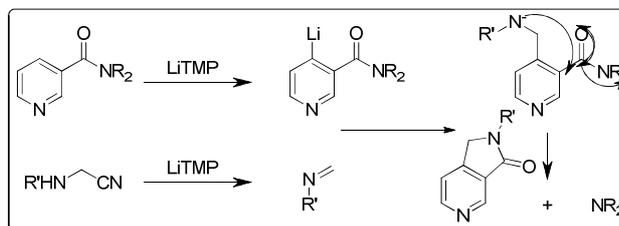
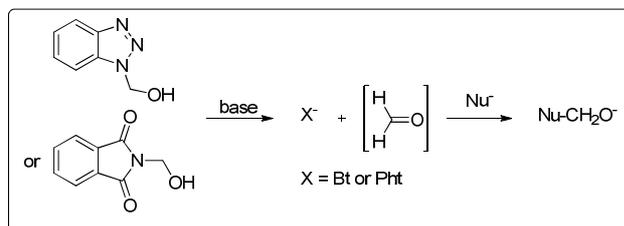
Par ailleurs nous étudions la fonctionnalisation des pyrimidones (Thèse- Sandra Collado) afin de proposer des alternatives synthétiques aux préparations fastidieuses des azines poly-fonctionnalisées.

Ajouter un schéma .

- Travaux antérieurs (2003-2013) :

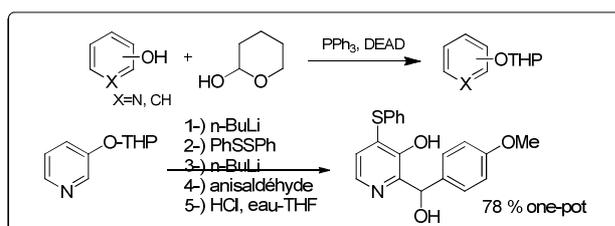
Depuis mon affectation à l'Université de Rouen, j'ai cherché à privilégier la diversité scientifique au travers de différentes thématiques, tout en restant attaché aux hétérocycles azotés.

- Formation *in situ* d'électrophiles instables générés en conditions basiques : hydroxyméthylation & aminométhylation

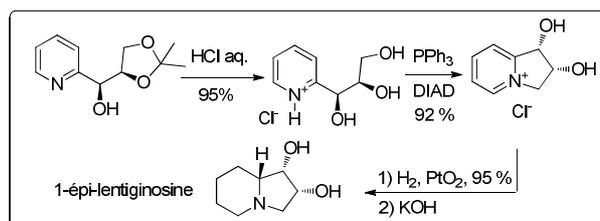
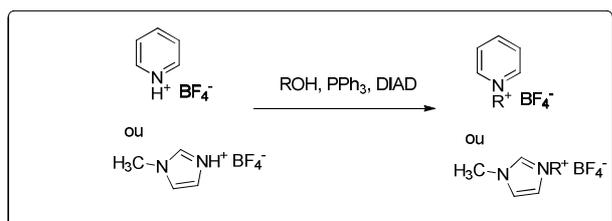


- Réaction de Mitsunobu

Le potentiel synthétique de cette réaction est encore très important, nos premières utilisations nouvelles dans le laboratoire concernent la protection des pyridinols. En effet, la tétrahydropyranlation directe des trois isomères du pyridinol (DHP/cat acide ou acide de Lewis) n'est pas réalisable sauf dans le cas de certaines pyridines substituées. Nous l'avons mise au point en utilisant des conditions basiques, parfaitement adaptées à ces substrats. Ces composés ont ensuite été métallés dans une séquence one-pot métallation/piégeage/déprotection.



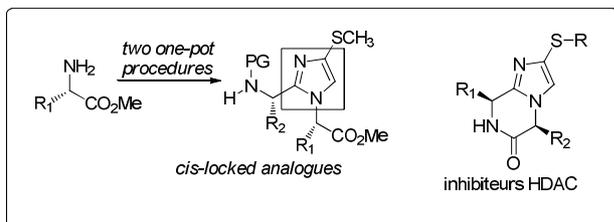
Une extension intéressante de la réaction de Mitsunobu concerne la *N*-alkylation de pyridiniums et d'imidazoliums, nucléophiles acides au même titre que les acides carboxyliques. Cette méthode a permis de raccourcir la synthèse de la lentiginosine (4 étapes au lieu de 8 à 14).



Depuis ces travaux, une recherche plus approfondie dans le cadre d'un projet financé par la Région (financement Crunch, thèse de Ludovic Martial) est en cours. En parallèle, nous avons effectué un travail dédié à la chimie du SO₂ sous forme d'adduit (DABSO), pour lequel nous avons mis au point une synthèse facile et bon marché.

- Peptidomimétiques à motif imidazole

Le but initial de ce projet consistait à synthétiser des peptidomimétiques bloqués en conformation *cis*, incorporant un noyau imidazole :



Après une mise au point sur des mono-aminoacides (côté *N*- ou *C*-terminal) au cours du stage CNAM d'Alain Crépin (9 mois), une extension importante a été apportée au cours de la thèse de S. Petit, qui a développé la synthèse de dipeptides incorporant ce motif. Suite à ces travaux, l'intérêt pour ces molécules d'un collègue Anglais (Pr. Ganesan, Norwich) a conduit à une collaboration dans le cadre d'un programme Interreg ISCE-Chem, aboutissant au financement de la thèse de Bertrand Lecointre, en cours. Nous avons obtenus des inhibiteurs efficaces et surtout sélectifs de certaines histone-déacétylases (HDAC), enzyme impliquée dans le développement de tumeurs cancéreuses.

- Imagerie médicale : fluorosilanes comme radiotraceurs et imidazolones comme fluorophores.

Le concept présenté ici (janvier 2005) repose sur l'idée selon laquelle les fluorures sont utilisés pour la déprotection des alcools silylés, ce qui amène à penser que l'incorporation de fluorure radioactif ^{18}F serait plus facile sur un atome de silicium que sur un carbone. Nous avons vérifié ce fait, par le biais d'un projet (« silafluor »), financé en 2006 par le centre Henri Becquerel en vue du diagnostic de tumeurs hypoxiques. Ce travail a donné lieu à une publication et s'est poursuivi au travers d'une collaboration avec des radiopharmaciens en Belgique.