



Sujet de thèse/PhD proposal, 2022

Les informations de cette fiche sont à déposer **obligatoirement** sur le site de *Campus France* par le porteur de projet <https://doctorat.campusfrance.org/ED591>

1. **Unité de Recherche/laboratory** : UR 3233 SMS

Website : <https://labsms.univ-rouen.fr/>

2. **Sujet de thèse/PhD subject** :

En Français : Transfert de la chiralité supramoléculaire vers la chiralité intrinsèque pour le contrôle de la cristallisation des phases chirales et pour la séparation des énantiomères.

Mots-clés : germination, cristallisation, chiralité supramoléculaire, chiralité intrinsèque, purification, séparation des énantiomères, synthèse organique.

En anglais : Transfer of supramolecular chirality to intrinsic chirality to control the crystallisation of chiral phases and to separate enantiomers.

Key words: nucleation, crystallisation, supramolecular chirality, intrinsic chirality, purification, enantiomer resolution, organic synthesis.

3. **Directeur de thèse (HDR) / Principal Supervisor** :

Nom : Rietveld

Prénom : Ivo

Fonction/Title : MCF HdR

E-Mail : ivo.rietveld@univ-rouen.fr

Tél : 02 3514 6458

4. **Co-directeur de thèse (HDR) / Assistant Supervisor** :

Nom : Coquerel

Prénom : Gérard

Unité de recherche/laboratory : UR 3233 SMS

Fonction/Title : Prof

E-Mail : gerard.coquerel@univ-rouen.fr

Tél : 02 3552 2928

5. Description du sujet :

En français :

Contexte

Les entreprises pharmaceutiques sont en constante recherche d'amélioration et de développement de nouveaux médicaments. L'un des problèmes récurrents dans ce domaine est la résolution énantiomérique de composés chiraux. En effet, de nombreuses molécules sont susceptibles de se présenter sous la forme de deux énantiomères, molécules images l'une de l'autre dans une symétrie par rapport à un plan. En dehors de leurs pouvoirs rotatoires qui sont égaux en valeur absolue mais de signes opposés, les énantiomères présentent des propriétés chimiques et physiques identiques dans un environnement achiral. Inversement, leurs comportements dans un environnement chiral tel que les systèmes biologiques sont souvent distincts. En particulier, dans le cas de médicaments chiraux, la biodisponibilité et la toxicité des énantiomères peuvent être radicalement différentes.

La synthèse asymétrique (réaction d'un agent énantiomérique ou d'un catalyseur avec un substrat pour produire l'énantiomère souhaité d'une molécule donnée) reste un mode important de production d'énantiomères purs. Cependant, les produits de réaction peuvent parfois se présenter sous la forme d'un mélange racémique du fait des conditions de synthèse et dans de plus rares occasions de phénomènes de racémisation. Il est aussi parfois moins onéreux, plus aisé ou moins polluant de synthétiser directement le mélange racémique. Dans ce cas, une résolution chirale (séparation) doit être utilisée afin d'obtenir l'énantiomère pur. Celle-ci peut être menée par le biais de méthodes de cristallisation stéréosélectives.

Très récemment, nous avons montré qu'il est possible d'initier la cristallisation préférentielle d'une molécule chirale avec une molécule apparentée prochirale (figure 1).¹ Le soufre dans le sulfoxyde est un centre asymétrique car il contient aussi un doublet d'électrons à part les deux cycles aromatiques et l'oxygène. Le sulfoxyde chirale et la sulfone prochirale correspondent cristallisent dans le même groupe d'espace avec des paramètres cristallins similaires.¹ L'existence de solutions solides totales entre ces deux composés a été démontrée. Ces composés cristallisant dans des systèmes formant des conglomérats, la résolution chirale par cristallisation est facilitée. La sulfone a été déracémisée par murissement de Viedma² et le sulfoxyde a été résolu par un mode de cristallisation préférentielle classique dans laquelle le contrôle de la chiralité est induit par des germes cristallins chiraux de la sulfone. Il s'agit là d'un nouveau concept de transfert de chiralité : depuis la chiralité supramoléculaire (qui n'existe que dans le solide) à la chiralité intrinsèque du sulfoxyde (Figure 1) qui existe aux tous les états : solide, liquide et vapeur.

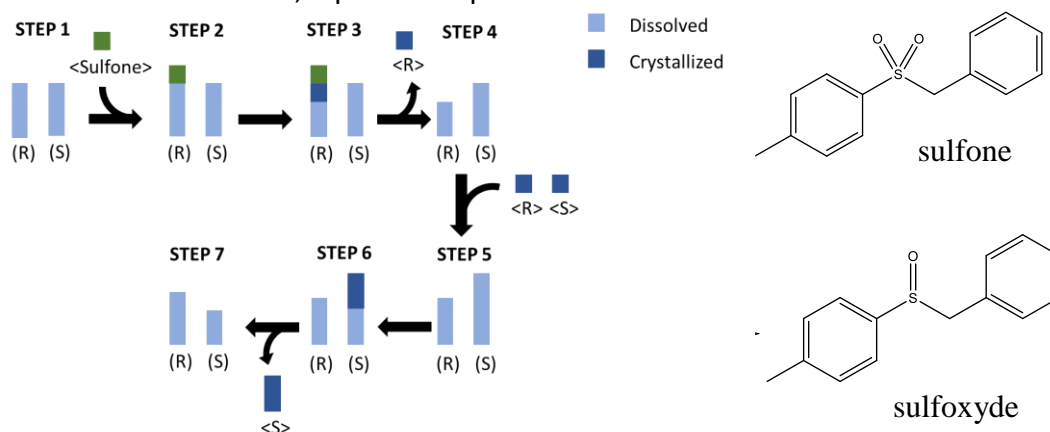
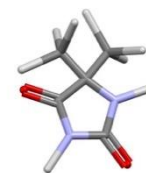


Figure 1. Transfert de la chiralité supramoléculaire vers la chiralité intrinsèque pendant la cristallisation préférentielle du sulfoxyde

Quelle que soit la méthode de cristallisation employée pour la résolution chirale, il est indispensable de pouvoir, au cours de la cristallisation, contrôler la forme solide chirale qui est générée.

Objectifs

Comme indiqué dans la figure 1, pour la cristallisation préférentielle, il faut des germes cristallins d'un des deux énantiomères (dans la figure 1 remplacé par les germes de sulfones en vert). Surtout pour les molécules nouvellement synthétisées, cela n'est pas facile et se fera souvent par une synthèse stéréosélective, spécifiquement développée pour l'obtention des germes énantiopurs ou par chromatographie. Ce projet vise à faciliter l'accès à des molécules énantiopures **en utilisant des molécules prochirales apparentées pour l'ensemencement dans les procès de cristallisation préférentielle**. Le transfert chiral récemment montré pour le système sulfone/sulfoxyde (Figure 1) devrait être généralisé en étudiant d'autres systèmes prochirals qui cristallisent dans des groupes d'espace chiraux ($P2_1$, $P2_12_12_1$, $P1$, $C2$ pour les plus courants), comme le diméthylhydantoin (à droite) qui cristallise dans le groupe d'espace $P2_12_12_1$. L'échange d'un des deux groupements méthyle, par un éthyle, rend la molécule chirale et susceptible d'être dédoublée par cristallisation préférentielle. Nous souhaitons ainsi **montrer que le transfert chiral supramoléculaire permettant un ensemencement par des molécules prochirales apparentées est une solution viable pour une première séparation d'un système racémique**. L'obtention des phases solides chirales pour la molécule prochirale (diméthylhydantoin) et la molécule chirale (éthyle-méthylhydantoïne) sera suivi par le dichroïsme circulaire vibrationnelle en état solide, car pour la molécule prochirale, la chiralité n'existe que dans la phase solide. À part le diméthylhydantoin, molécules comme le chlocyphos et l'acide modafinique, qui forment des conglomerats, seront étudiés.



Dans le système sulfone/sulfoxyde, les deux molécules possèdent des structures extrêmement similaires et une solution solide continue existe entre la sulfone pure et les énantiomères purs de sulfoxyde, c'est-à-dire que les deux molécules peuvent cristalliser dans un mélange de n'importe quelle concentration de la sulfone et d'un des deux énantiomères sulfoxydes. Il est donc important dans ce projet **d'établir si l'existence d'une solution solide est importante pour le transfert de chiralité (supramoléculaire vers intrinsèque) et à quel niveau** (serait-il possible de faire l'ensemencement avec des molécules qui ne possèdent qu'une solution solide partielle ? Probablement oui, car les surfaces des germes permettront la croissance cristalline, mais il faut le vérifier).

En résumé, dans ce projet de thèse, un nouveau concept de transfert de chiralité depuis la chiralité supramoléculaire vers la chiralité intrinsèque sera étudié. Les conditions d'application seront explorées comme le niveau de similarité des structures cristallines entre les germes cristallines et l'énantiomère visé pour la séparation.

Perspectives

L'ensemencement décrit dans cette proposition de thèse a un fort potentiel pour l'industrie pharmaceutique et pour toute autre industrie où l'utilisation des énantiomères purs est importante, comme l'agrochimie. Si, dans cette étude, on est capable de montrer que cette méthode peut être appliqué de façon générale pour des molécules chirales nouvellement synthétisées, ces molécules pourront être résolues beaucoup plus facilement. Une fois la molécule chirale connue, la molécule prochirale pourra être obtenue par le même chemin de synthèse. L'obtention des cristaux chiraux d'un des deux formes pourra se faire par le murissement de Viedma ou par des cycles thermiques, suivi par l'ensemencement du système chiral à séparer. **Ce nouveau concept de transfert de chiralité, une fois généralisée, a un fort potentiel de devenir une démarche très utilisée pour la séparation des énantiomères et pourra contribuer à comprendre l'émergence spontanée de l'homochiralité essentielle pour la formation de la vie.**

Références bibliographiques

- (1) Hoquante, M. Homochiral versus heterochiral crystal packing dilemma. Interplay between intrinsic chirality and supramolecular chirality. University of Rouen, Rouen, 2021.
- (2) Viedma, C.; Cintas, P., Homochirality beyond grinding: deracemizing chiral crystals by temperature gradient under boiling *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12786-12788.

English :

Context

Pharmaceutical companies are constantly looking for improvement and development of new drugs. One of the recurring problems in this field is enantiomeric resolution of chiral compounds. A considerable number of drug molecules is chiral. Apart from the capacity to rotate polarized light in opposite directions, enantiomers exhibit identical chemical and physical properties in an achiral environment. Conversely, their behaviours in a chiral environment such as biological systems are often different and in the case of chiral drugs, the bioavailability and toxicity of enantiomers can be radically different.

Asymmetric synthesis (the reaction of an enantiomeric agent or catalyst with a substrate to produce the desired enantiomer of a given molecule) remains an important mode of production of pure enantiomers. However, reaction products can sometimes be racemic mixtures due to conditions in the synthesis and on rarer occasions due to racemization phenomena. In certain cases, it can also be cheaper, easier, or less polluting to directly synthesize the racemic mixture. In this case, chiral resolution (separation) has to be used to obtain the pure enantiomer. This can be carried out through stereoselective crystallization methods.

Very recently, we have shown that it is possible to induce preferential crystallization of a chiral molecule with a related, prochiral molecule (Figure 1).¹ The sulphur in the sulfoxide is an asymmetric centre because it contains an electron pair in addition to the two aromatic rings and the oxygen. The chiral sulfoxide and the corresponding prochiral sulfone crystallize in the same space group with similar unit-cell parameters.¹ The existence of a complete solid solution between these two compounds has been demonstrated. As these compounds crystallize in systems forming conglomerates, chiral resolution by crystallization is possible. The sulfone was deracemized by Viedma ripening² and the sulfoxide was solved by a conventional preferential crystallization method in which chiral control is induced by the chiral crystalline germs of the sulfone. This method represents a new concept of chiral transfer: from supramolecular chirality (which exists only in the solid) to the intrinsic chirality of the sulfoxide (Figure 1) which exists in all aggregation states: solid, liquid and vapor.

Regardless of the crystallization method used for chiral resolution, it is essential during crystallization to be able to control the chiral solid form that is generated.

Objectives

As shown in Figure 1, for preferential crystallization, crystalline germs of one of the two enantiomers are required (in Figure 1 replaced by sulfone germs in green). Especially for newly synthesized molecules, this is not easy and will often be done by stereoselective synthesis, specifically developed to obtain enantiopure germs, or by chromatography. This project aims to facilitate access to enantiopure molecules by using related prochiral molecules for seeding in the preferential crystallization process. The chiral transfer, recently shown for the sulfone/sulfoxide system (Figure 1), may be generalized by studying other prochiral systems that crystallize in chiral space groups ($P2_1$, $P2_12_12_1$, $P1$, $C2$ are the most common) such as 5,5-dimethylhydantoin (see the French version for the figure) which crystallizes in the space group $P2_12_12_1$. The exchange of one of the two methyl groups, by an ethyl, makes the molecule chiral and likely to be separated by preferential crystallization. Thus, we wish to show that supramolecular chiral transfer by seeding with related prochiral molecules is a

viable solution for a first separation of a racemic system. Obtaining the chiral solid phases for the prochiral molecule (dimethylhydantoin) and the chiral molecule (5-ethyl-5-methylhydantoin) will be observed by solid-state vibrational circular dichroism, because for prochiral molecules, chirality exists only in the solid state. Apart from dimethylhydantoin, molecules such as chloxyphos and modafinic acid, which form conglomerates, will be studied.

In the sulfone/sulfoxide system, the two molecules have very similar structures, and a continuous solid solution exists between pure sulfone and pure sulfoxide enantiomers, i.e. both molecules can crystallize in a mixture of any concentration of sulfone and one of the two sulfoxide enantiomers. It is therefore important in this project to establish whether the existence of a solid solution is important for the transfer of chirality (from supramolecular to intrinsic) and at what level (would it be possible to seed with molecules that have only a partial solid solution? Probably yes, because the surfaces of the germs will serve crystal growth, however, this needs to be extensively investigated within the project).

Thus, in this thesis project, a new concept of chiral transfer from supramolecular to intrinsic chirality will be studied. The application conditions will be explored as a function of the similarity of the crystal structures between the seed crystals and the target enantiomer for resolution.

Prospects

The seeding described in this proposal has great potential for the pharmaceutical industry and for any other industry where the use of pure enantiomers is important, such as agrochemistry. If it is possible to show that this method can be applied in a general way for newly synthesized chiral molecules, these molecules can be resolved much more easily. Once the chiral molecule is known, the prochiral molecule can be obtained by the same synthesis path. Obtaining the chiral crystals of one of the two forms can be done by Viedma ripening or by thermal cycling, followed by the seeding of the chiral system that needs to be resolved. This new concept of chirality transfer, once it is generalized, has a strong potential to become a widely used approach for the separation of enantiomers and may contribute to understanding the spontaneous appearance of homochirality essential for the emergence of life.

6. Expérience et formation souhaitées du candidat/desired profile or skills :

En français : Le candidat devrait avoir un Master en chimie avec une expérience en synthèse organique et en cristallisation avec des connaissances de méthodes d'analyse de l'état solide comme la diffraction de rayons X et la calorimétrie (DSC).

English : The successful applicant is expected to have a Master in chemistry with experience in organic synthesis and in crystallization, while experience with methods for solid state analysis, such as X-ray diffraction and calorimetry (DSC), is highly appreciated.

7. Contact(s) :

E-Mail : ivo.rienveld@univ-rouen

tél. : 02 3514 6458