



DÉAROMATISATION DE COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES AVEC LE MÉTHYL COUMALATE PAR UNE CATALYSE AUX CARBÈNES N-HÉTÉROCYCLIQUES

DEAROMATIZATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH METHYL COUMALATE AND N-HETEROCYCLIC CARBENES

Etablissement Sorbonne Université SIM (Sciences, Ingénierie, Médecine)

École doctorale Chimie Moléculaire de Paris-Centre

Spécialité Chimie Moléculaire

Unité de recherche Institut parisien de chimie moléculaire (IPCM)

Encadrement de la thèse Luc DECHOUX

Financement du 01-10-2024 au 30-09-2027 origine MESR Employeur Sorbonne Université

Début de la thèse le 1 octobre 2024

Date limite de candidature (à 23h59) 5 mai 2024

Mots clés - Keywords

Déaromatisation, N-Heterocycles Carbènes, Chimie verte, Pyramidalisation énantiosélective, Hétérocycles, Méthyl coumalate

Dearomatization, N-Heterocyclic carbenes, Green chemistry, Enantioselective pyramidalization, Heterocycles, Methyl coumalate

Description de la problématique de recherche - Project description

Le remplacement en chimie du pétrole et de ses dérivés par des composés bio-sourcés et renouvelables attire toujours une grande attention. Guidé par un des principes fondamentaux de la chimie verte, plusieurs groupes utilisent de tels composés bio-sourcés pour la synthèse de médicaments, d'insecticides, de plastiques etc... Dans ce contexte le méthyl coumalate (MC) est un « synthon » important du fait de sa structure moléculaire ; il s'agit d'une 2-pyrone substituée par une fonction ester méthylique en position 5. Le méthyl coumalate bio-sourcé est produit par fermentation du glucose pour former de l'acide malique qui, après dimérisation, conduit à l'acide coumalique finalement estérifié pour donner le méthyl coumalate. Ce processus est hautement efficace car à partir d'une molécule de glucose deux molécules d'acide malique sont produites.

Nous avons utilisé d'ores et déjà le méthyl coumalate dans une thèse et trois stages post-doctoraux, et ce dans de nombreuses réactions qui ont permis l'accès à des structures originales. Des mécanismes impliquant des réactions en cascade ont été mis en évidence. Dans ces cascades sont notamment impliquées des réactions 6- π électrocycliques. Ainsi nous avons étudié la régiochimie d'addition torquosélective d'organomagnésiens et d'organo-cuivreux en vue de la synthèse d'acides diénoïques ou d'esters insaturés (ref.1-2). Par ailleurs la réactivité du MC a été étudiée dans le cadre d'une approche de synthèse totale : la Gentiopicroside (réf 3). Puis des réactions en cascade avec des composés 1,3-dicarbonylés ont ouvert un accès à des structures 2-pyranes (réf. 4). Nous avons augmenté le caractère « chimie verte » en réalisant des réactions sans solvant ; ainsi par des réactions de cycloadditions [4+2] nous avons préparés des produits benzène-trifluorométhyl (réf. 5). L'utilisation pour la première fois de la réaction de Baylis-Hillman avec le MC a été publiée (réf. 6). Une cycloaddition [3+3] formelle aura donné la possibilité de déaromatiser de nombreux composés hétéroaromatiques et la synthèse de nouveaux fluorophores permettant le marquage de biomolécules (réf. 7). Et enfin une seconde réaction de déaromatisation de pyridines catalysée au Fe(TTP)Cl a conduit à la synthèse d'une grande variété d'azépines (réf. 8) (Schéma 1).

Le projet de thèse concernera, à partir du MC, la synthèse de nombreux hétérocycles basés sur les principes de chimie verte. Le projet principal concernera des réactions de pyramidalisation et de déaromatisation de composés hétéroaromatiques, sachant qu'en chimie thérapeutique la création de molécules chirales à partir de composés plans, le plus généralement aromatiques, est un enjeu important. Un exemple est présenté pour une réaction de cycloaddition formelle [4+3] catalysée par un NHC (Schéma 2).

The replacement of petroleum-based feedstocks by their renewable alternatives has attracted increasing attention. Guided by this fundamental principle of green chemistry, many sustainable routes towards chemicals, pharmaceuticals, fuels and plastics from

renewable starting materials have been investigated.

Some bio-based chemicals have received significant attention in the literature, in this context, we are going to focus on an important bio-based synthon methyl coumalate (MC). MC is a 2-pyrone molecule substituted with methyl ester on 5-position. Due to its unique chemical structure, the efforts in utilizing MC for the synthesis mainly focus on its 2-pyrone molecular structure.

Bio-based methyl coumalate is usually produced from the fermentation of glucose to form malic acid, which will further go through dimerization to form coumalic acid. The coumalic acid will then undergo esterification with methanol to generate MC.

We have already used MC in a thesis and three post-doctoral fellowships in a number of reactions that have led to the discovery of original structures. Mechanisms involving cascade reactions have been studied. These cascade notably involve 6- π electrocyclic reactions. We studied the regiochemistry of torquoselective organomagnesium and organocopper addition for the synthesis of dienolic acids and unsaturated esters (ref. 1-2). In addition, the reactivity of MC was studied as part of a total synthesis of Gentiopicroside (ref. 3). The cascade reactions with 1,3-dicarbonyl compounds provided the access to 2-pyran structures (ref. 4). We enhanced the 'green chemistry' character by carrying out solvent-free reactions; for example, by formal cycloadditions [4+2] we prepared benzene-trifluoromethyl products (ref. 5). The first use of the Baylis-Hillman reaction with MC has been published (ref. 6). A formal [3+3] cycloaddition led to the dearomatization of numerous heteroaromatic compounds and the synthesis of new fluorophores for biomolecule labelling (ref.7). And finally, a second Fe(TTP)Cl-catalyzed dearomatization reaction of pyridines led to the synthesis of a wide variety of azepines (ref. 8) (Scheme 1).

The synthesis project will focus on the synthesis of a number of heterocycles based on green chemistry principles.

The main project will concern pyramidalization and dearomatization reactions of heteroaromatic compounds, given that in therapeutic chemistry the reaction of chiral molecules from planar, usually aromatic compounds is an important issue.

An example of an NHC-catalyzed [4+3] formal cycloaddition reaction is shown on Scheme 2.

Thématique / Domaine / Contexte

Chimie verte - Synthèse énantiosélective - Synthèse hétérocyclique - Réactions péricycliques (6- π électrocycliques, transfert d'hydrures, cycloadditions) - Réactions en cascade -

Synthèse organique

En chimie thérapeutique la synthèse de composés originaux de nouvelles structures hétérocycliques chirales est un enjeu principal. La pyramidalisation et la déaromatization de composés hétérocycliques achiraux, et donc la désymétrisation de ceux-ci à l'aide d'organocatalyseurs, ainsi que l'utilisation d'un réactif bio-sourcé répondent favorablement aux exigences de la chimie verte.

Objectifs

Synthèse d'une variété d'hétérocycles chiraux (pour certains de structures cycliques originales) à partir de structures planes achirales et généralement aromatiques.

Méthode

Méthodes classiques de la chimie organique, impliquant toutes les méthodes de purification et analytiques qui y sont rattachées (RMN, IR, MS, HPLC chirale)

Résultats attendus - Expected results

Synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques (énantio-enrichies).
Les mécanismes en cascade pour accéder aux structures devront être éclairés.

Références bibliographiques

1) J. Agarwal, O. Bayounes, S. Thorimbert, L. Dechoux, *RCS Advances*, 2014, 4, 2772-2775. 2) K. Plevova, L. Chang, E. Martin, Q. Llopis, L. Dechoux, S. Thorimbert, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, 358, 3293-3297. 3) S. Wu, Y. Zhang, J. Agarwal, E. Mathieu, S. Thorimbert, L. Dechoux, *Tetrahedron* 2015, 71, 7663-7669. 4) L. Chang, K. Plevova, S. Thorimbert, L. Dechoux, *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 5499-5505. 5) L. Chang, N. Klipfel, L. Dechoux, S. Thorimbert, *Green Chem.* 2018, 20, 1491-1498. 6) L. Chang, S. Thorimbert, L. Dechoux, *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 2784-2791. 7) L. Chang, N. Fischer-Durand, G. Gontard, B. Bertrand, S. Thorimbert, L. Dechoux, *ChemSusChem*, 2021, 14, 1821-1824. 8) A. Mamontov, L. Chang, H. Dossmann, B. Bertrand, L. Dechoux, S. Thorimbert, *Org. Lett.*, 2023, 25, 256-260. Fischer-Durand, G. Gontard, B. Bertrand, S. Thorimbert, L. Dechoux, *ChemSusChem*, 2021, 14, 1821-1824. 8) A. Mamontov, L. Chang, H. Dossmann, B. Bertrand, L. Dechoux, S. Thorimbert, *Org. Lett.*, 2023, 25, 256-260.

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

Encadrement par le directeur de thèse.
Comité de suivi de thèse

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Financement par Ecole Doctorale

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

- Publications - Congrès -

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Candidat ayant un Master spécialité Chimie Organique.

- Compétences techniques en chimie organique et organo-métallique (réactions chimiques (milieu inerte) et techniques de purification)
 - Compétences en analyse RMN 1D et 2D et en spectroscopie en général.
- Candidates with a master' degree in Organic Chemistry.
- Technical skills in organic and organometallic chemistry (chemical reactions, and purification techniques).
 - Skills in 1D and 2D NMR analysis and general spectroscopy.

Dernière mise à jour le 8 avril 2024