

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Développement de nouvelles méthodologies de synthèse d'hétérocycles azotés fonctionnalisés par des motifs phosphorés

Unité de recherche : Laboratoire de Chimie Bioorganique, Biophysique et Biomatériaux (CB3S,

- UMR 7244 CNRS
- Discipline : Chimie
- Direction de thèse : M Lecouvey. J Deschamp

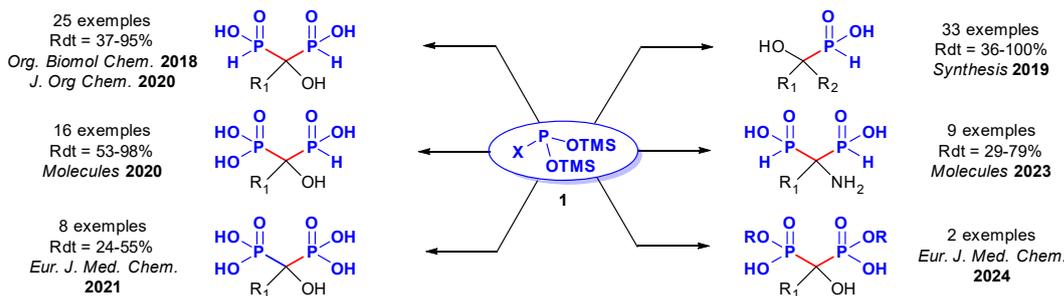
Contact : marc.lecouvey@univ-paris13.fr et julia.deschamp@univ-paris13.fr

- Domaine de recherche : Synthèse organique. Interface Chimie Biologie
- Mots clés : Chimie organique ; Chimie du phosphore,

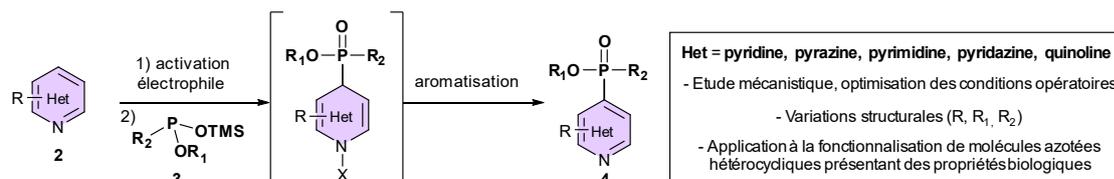
Les composés phosphorés occupent une place prépondérante dans de nombreux domaines tels que la chimie médicinale (inhibiteurs d'enzymes, agents antiviraux), l'agrochimie (herbicides) ou la catalyse (ligands pour la catalyse organométallique, organocatalyse asymétrique). Par conséquent, le développement de nouvelles méthodologies permettant de fonctionnaliser sélectivement et simplement des molécules complexes par des liaisons C-P représente un enjeu crucial en chimie organique. A ce titre, notre équipe a développé, au cours de ces dernières années, différentes réactions permettant d'accéder facilement à des familles de composés comportant un ou plusieurs motifs phosphonates et/ou phosphinates (Schéma 1A).[1] Chacune de ces méthodes reposent sur la formation *in situ* d'une espèce phosphorée silylée nucléophile **1** qui est ensuite additionnée sur divers électrophiles divalents et trivalents.[2]

Nous proposons à présent d'étendre ces travaux à la synthèse d'hétérocycles azotés **4** fonctionnalisés par des groupements phospho(i)nates. Ces composés pourront être obtenus dans des conditions douces par addition nucléophile d'une large gamme de phosph(on)ites silylés diversement substitués **3** sur des hétérocycles azotés **2** activés par un acide de Lewis, suivie d'une étape d'aromatization (Schéma 1B). Cette méthodologie extrêmement modulable et facile de mise en œuvre représente une alternative intéressante aux stratégies pallado-catalysées généralement employées qui nécessitent l'utilisation de métaux nobles onéreux et de substrats hétérocycliques présentant une pré-fonctionnalisation adéquate. [3],[4]

A) travaux antérieurs menés au laboratoire



B) Projet proposé : addition de phosph(on)ites silylés sur des hétérocycles azotés activés



Application pour la synthèse d'hétérocycles azotés et phosphorés par cyclisation intramoléculaire:

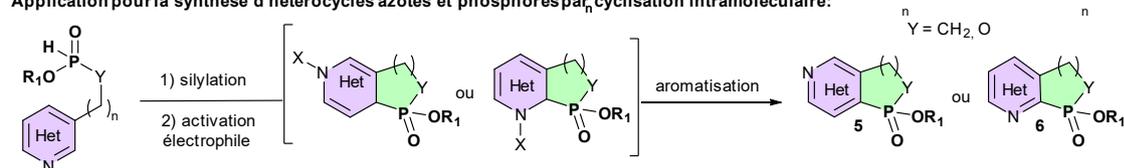


Schéma 1

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons tout d'abord à l'optimisation des conditions opératoires afin d'obtenir ces hétérocycles phosphorés **4** avec de hauts rendements ainsi que d'excellentes régiosélectivités (des travaux préliminaires sont actuellement menés au laboratoire et les résultats sont très encourageants). Nous porterons également notre attention à l'étude du mécanisme de ces réactions au moyen d'une étude de modélisation moléculaire (DFT – collaboration interne laboratoire CB3S). La portée de cette réaction sera par la suite évaluée en faisant varier à la fois la nature de l'hétérocycle utilisé (Het) ainsi que les substituants portés par le motif hétérocyclique (R) et le motif phospho(i)nate (R₁ et R₂).

Au vu du grand nombre de composés pharmaceutiques possédant un motif hétérocyclique azoté (plus de 59% des molécules approuvées par la FDA),^[5] cette méthodologie sera ensuite appliquée à la fonctionnalisation directe de quelques exemples de molécules biologiquement actives par des motifs phosphorés.

Une version intramoléculaire de cette réaction sera enfin explorée afin d'accéder à des composés azotés et phosphorés polycycliques tels que **5** ou **6** dont la synthèse n'a pour le moment pas été décrite dans la littérature.

Références :

- [1] a) J. Dussart et al. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6969-6979. b) J. Dussart et al. *Synthesis*, **2019**, *51*, 421-432. c) J. Dussart-Gautheret et al. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14559-14569. d) T. Legigan et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 113241 e) J. Dussart-Gautheret et al. *Molecules*, **2021**, *26*, 7609. f) N. Ayadi et al. *Molecules*, **2023**, *28*, 6226. g) A. Descamps et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 116307.
- [2] J. Dussart et al. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 637-651.
- [3] a) M. Haase et al. *Synthesis*, **1998**, *2*, 195-200. b) R. D. Dolewski et al. *Synlett* **2018**, *29*, 8-14 c) V. Quint et al. *ACD Org. Inorg. Au* **2023**, *3*, 151-157.
- [4] a) E. L. Deal et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3270-3273. b) O. Berger et al. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361-1373.
- [5] E. Vitaku et al. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.