

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Malvina LARDUINAT**

Titre de la thèse : Synthèses originales de cyclopenténones spirocycliques par réaction d'aza-Piancatelli

Résumé



Le remplacement de produits pétro-sourcés par des produits biodégradables issus de la biomasse est un des enjeux primordiaux du XXI^{ème} siècle. Depuis maintenant une vingtaine d'années, le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) se place comme étant un des candidats idéaux pour répondre à ces attentes. Issue par exemple, de la déshydratation du glucose ou du fructose, cette molécule connaît un vif intérêt de la part des chercheurs. Également qualifiée de « sleeping giant » en raison de son fort potentiel d'applications, elle se situe dans le top dix des molécules biosourcées selon l'US Department of Energy. Le 5-HMF est déjà utilisé dans le domaine des polymères, des biocarburants et de la chimie fine, et l'intérêt des groupes de recherche à son égard pour la valoriser ne cesse de croître, même si sa sensibilité accrue aux conditions acides, basiques et à la chaleur rendent son obtention, son stockage et son utilisation parfois difficiles. Le 5-HMF possède trois sites réactionnels : une fonction aldéhyde, un groupement hydroxyle et un noyau furane. Ces deux derniers forment un alcool furfurylique qui peut faire l'objet de réarrangements, comme la réaction de Piancatelli. Découverte en 1976, elle permet la conversion directe d'un alcool furfurylique en cyclopenténone, en utilisant une molécule d'eau comme nucléophile en catalyse acide. Ayant permis l'obtention de nombreuses molécules bioactives, de nombreux groupes de recherches ont cherché à développer cette réaction en utilisant d'autres nucléophiles, développant ainsi des réactions d'aza- et de C-Piancatelli, en version inter et intramoléculaires. Depuis la découverte de la réaction d'aza-Piancatelli depuis 2010, de nombreux groupes ont exemplifié cette réaction, que ce soit au niveau des systèmes catalytiques (acides de Lewis ou de Brønsted) et des amines utilisées (anilines, benzylhydroxylamines, sulfoximines). Bien que la version intermoléculaire ait été fortement développée, la version intramoléculaire n'a été explorée que par trois groupes de recherche. Bien qu'elle permette la formation d'azaspirocycles, l'obtention de furylcarbinols fonctionnalisés en C-2 et en C-5 reste complexe. Ainsi, ce projet de thèse a pour but de valoriser le 5-HMF en chimie fine, dans une réaction d'aza-Piancatelli intramoléculaire. Le 5-HMF a ainsi été utilisé comme molécule de

départ d'une synthèse multi-étapes, pour obtenir un précurseur d'aza-Piancatelli. L'utilisation du 5-HMF permet également d'introduire un atome d'oxygène dans le spirocycle, apportant une nouvelle diversité chimique en comparaison aux autres exemples d'aza-Piancatelli intramoléculaire de la littérature. La synthèse d'un premier précurseur d'aza-Piancatelli intramoléculaire (en dix étapes) a été consolidée, et l'utilisation de 10 mol% de Dy(OTf)₃ dans le nitrométhane à 80 °C a été évalué comme conditions optimales pour la formation de nouvelles cyclopenténones azaspirocycliques [4,5] et [4,6], avec d'excellentes diastéréosélectivités (> 99:1) et de bons rendements isolés. Afin de moduler la structure du spirocycle, des aziridines cyclohexyle ont été choisies comme intermédiaire de synthèse. Cette décision nous a poussées à valoriser un dérivé du 5-HMF, l'acide 5-formyl-2-furancarboxylique (FFCA). L'utilisation de cette molécule nous a permis d'apporter cette fois-ci non pas un atome d'oxygène dans le spirocycle, mais une fonction ester. La synthèse du précurseur d'aza-Piancatelli a également été réduite à quatre étapes seulement. Ce nouveau précurseur a permis la synthèse d'azaspirocycles grâce à l'utilisation de 20 mol% d'APTS dans l'acétonitrile, en conditions micro-ondes. Bien qu'obtenues avec de moins bons rendements isolés et une moins bonne diastéréosélectivité (70:30) que l'obtention des azaspirocycles [4,5] et [4,6] précédents, leur structure complexe est intéressante.

Mots-clés : 5-HMF, Réaction d'aza-Piancatelli, Cyclopenténones spirocycliques