

Brière Jean-François

Chargé de recherche CR1 CNRS

Courriel : jean-francois.briere@insa-rouen.fr

tel : 02-35-52-24-64



Mots-clés : Organocatalyse, synthèse asymétrique, Paires d'ions chirales, hétérocycles d'intérêt biologique

Parcours

- 1994-1998 :** Thèse réalisée à l'IRCOF laboratoire du Pr. Quéguiner (Université Rouen) – Chimie supramoléculaire
- 1999-2000 :** Stage post-doctoral au Pays-Bas (Université d'Amsterdam, Pr. H. Hiemstra) – Synthèse totale
- 2001-2002 :** Stage post-doctoral en Belgique (Université catholique de Louvain, Pr. I. E. Markó) – catalyse organométallique en collaboration avec l'entreprise Rhodia
- 2002 :** Ingénieur de recherche à Lyon (entreprise Rhodia)
- 2002 :** Chargé de recherche CR2 CNRS au LCMT à Caen (UMR 6507, Dr P. Metzner)
- 2007 :** Chargé de recherche CR1 CNRS dans l'UMR COBRA (équipe hétérocycles, Dr V. Levacher)

Activités administratives et responsabilités

Co-Directeur du département synthèse du plateau technique C2I-OrgA.

Membre du conseil d'unité de l'UMR CNRS COBRA (Université de Rouen).

Co-responsable service RMN équipe hétérocycle, abonnements bibliographiques.

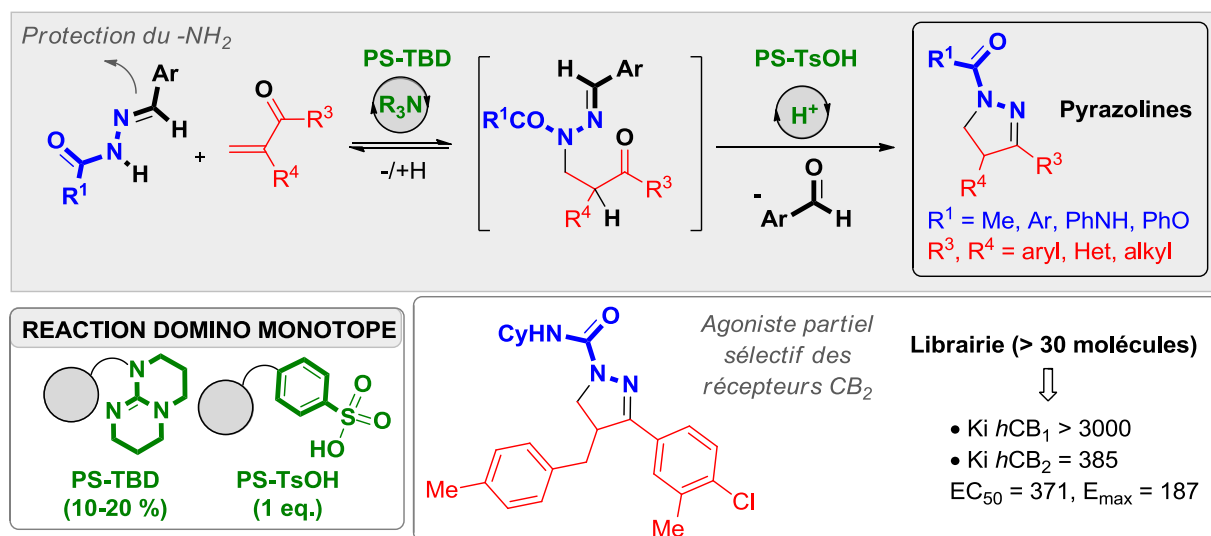
5 Publications les plus marquantes

- 1) Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. « *Organocatalysed multicomponent synthesis of pyrazolidinones: Meldrum's acid approach* » *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218.
- 2) Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. « *Organocatalysed decarboxylative protonation process from Meldrum's acid: enantioselective synthesis of isoxazolidinones* » *Chem. Comm.* **2013**, 49, 11569.
- 3) Gembus, V.; Furman, C.; Millet, R.; Mansouri, R.; Chavatte, P.; Levacher, V.; Brière, J.-F. « *Scaffold hopping strategy towards original pyrazolines as selective CB2 receptor ligands* » *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 396.
- 4) Gembus, V.; Postikova, S.; Levacher, V.; Brière, J.-F. « *Highly Regio- and Diastereoselective Anionic [3 + 2] Cycloaddition under Phase Transfer Catalytic Conditions* » *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4194.
- 5) Mahé, O.; Dez, I.; Levacher, V.; Brière, J.-F. « *Enantioselective phase-transfer catalysis: synthesis of pyrazolines* » *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, 39, 7072.

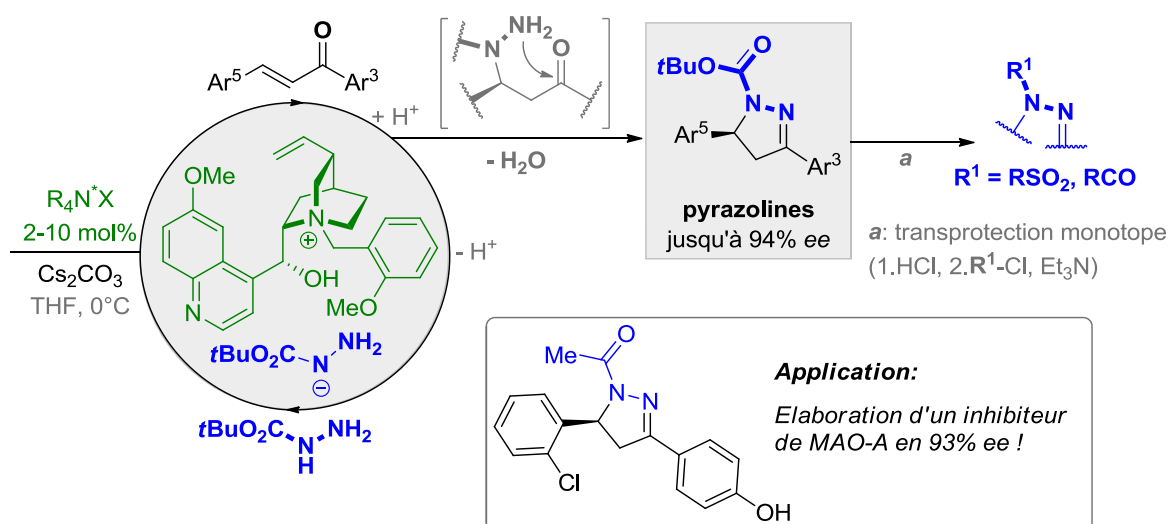
Thématiques de recherche

Le développement de *catalyseurs ou séquences catalytiques capables* d'accélérer la construction d'architectures moléculaires est une activité de recherche moderne en chimie organique intimement *liée au développement d'une chimie durable* : recherche d'économie d'énergie et d'atomes, réactions sélectives, etc. De plus, la mise au point de méthodologies de synthèse organique donnant accès à des produits originaux comme bio-ligands potentiels, peut contribuer à la découverte *d'activités pharmacologiques d'intérêt en explorant de nouveaux espaces moléculaires*. Nous nous intéressons à la synthèse catalytique d'hétérocycles chiraux, en tant que plateformes moléculaires utiles à l'élaboration de principes actifs pharmaceutiques. Nos recherches se concentrent sur la mise au point de processus d'annélation efficaces impliquant des réactions domino d'addition-cyclocondensation, à l'aide d'une organocatalyse par transfert de phase ou promue par des bases de Brønsted. Revues du groupe: (a) Brière, J.-F., Oudeyer, S.; Dalla, V., Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 10, 2003 (organocatalyse par paires d'ions). (b) Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103 (protonation organocatalytique).

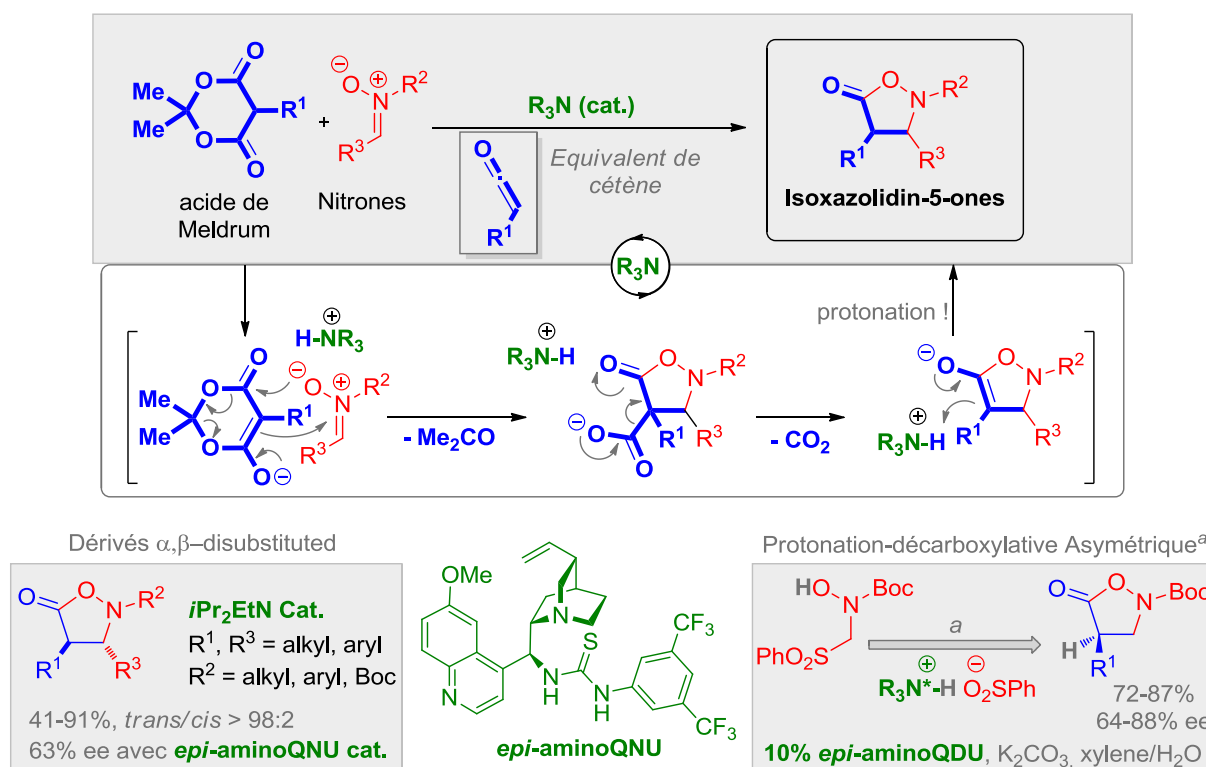
Vers l'élaboration de pyrazoline 3,4-disubstituées à visée thérapeutique, une **réaction domino d'aza-Michael/transimination** a été réalisée à l'aide d'un mélange de réactifs hétérogènes (supportée par des résines de polystyrène - PS), permettant l'utilisation monotope de fonctionnalités chimiques *a priori* incompatibles, suivant *le concept d'isolation de site*. Les réactifs non-solubles sont aisément éliminés par filtration à la fin de la synthèse. Cette approche synthétique a été exploitée pour la construction convergente d'un ligand original et sélectif des récepteurs cannabinoïdes CB₂, cible biologique d'intérêt pour la régulation de la douleur ou l'inflammation. (a) Gembus, V.; Bonnet, J.-J.; Janin, F.; Bohn, P.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3287. (b) Gembus, V.; Furman, C.; Millet, R.; Mansouri, R.; Chavatte, P.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 396.



Dans des conditions de *catalyse par transfert de phase*, la formation d'une paire d'ions originale entre un cation quininium et un anion hydrazinure a conduit à une **réaction domino énantiosélective d'aza-Michael-cyclocondensation** permettant la formation de pyrazoline énantio-enrichie. Un protocole expérimental facile à mettre en œuvre a ensuite été mis au point pour permettre l'introduction de divers groupes fonctionnels (R¹) sur l'atome d'azote *via* un processus de transprotection du groupement *N*-Boc. Ainsi, une synthèse rapide et énantiosélective d'un inhibiteur de monoamine oxydase MAO-A a été réalisée. (a) Mahé, O.; Dez, I.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Ang. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7072. (b) *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3943. (c) Mahé, O.; Frath, D.; Dez, I.; Marsais, F.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3648 (catalyse racémique à l'aide de TBD).



En quête de nouvelles réactivités en organocatalyse, nous avons récemment observé un comportement unique de l'acide de Meldrum face à des nitrones variées permettant un accès original aux isoxazolidin-5-ones, précurseurs utiles de β -amino acides et de mimes de nucléosides. Ainsi, en présence d'une quantité catalytique de base de Brønsted, l'acide de Meldrum réagit comme un équivalent synthétique de cétène 'stable', certainement via une **réaction domino de cycloaddition (3+2)-fragmentation-décarboxylation-protonation**. Des versions asymétriques ont été développées à l'aide de catalyseurs du quinquina. (a) Postikova, S.; Tite, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2513. (b) Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 11569.



Une réaction multicomposés énantio- et diastéréodiatéréosélective impliquant un processus de **Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation (KaMC)**, permettant une nouvelle synthèse de 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones, a été découverte. L'activité catalytique et spécifique de l'organocatalyseur $(DHQ)_2PHAL$ a été mise en évidence pour la version énantiosélective. (a) Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218. (b) Pair, E.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *RSC Advances* **2015**, 5, 46267 (extension à la réaction de Biginelli-Atwal).

