



université PARIS-SACLAY

«SYNTHÈSE D'INHIBITEURS DU PROTÉASOME» PAR ALEXIS COSTE

Présentée par : Monsieur Alexis COSTE Discipline : Chimie Laboratoire : ILV

Résumé :

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité à travers le monde : selon une étude récente de l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer serait à l'origine de 7,9 millions de morts (soit 13% de la mortalité) en 2007 et ce chiffre ne cesse d'augmenter. Malgré de nombreux efforts pour le développement de nouveaux agents anticancéreux, il y a toujours un besoin flagrant de molécules alliant efficacité et sélectivité et le développement de nouveaux inhibiteurs du protéasome est une voie très prometteuse pour le traitement du cancer.

C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressés aux TMC-95A-D, inhibiteurs naturels non covalents et réversibles du protéasome, et à leur synthèse totale. Diverses études méthodologiques ont été entreprises lors de cette synthèse, ce qui a permis d'avoir accès aux différents fragments nécessaires à la préparation de ces molécules naturelles, fragments dont l'assemblage a permis d'avoir accès à un précurseur macrocyclique totalement fonctionnalisé.

En parallèle de ces travaux, nous nous sommes intéressés à la réactivité des dibromoalcènes vis-à-vis de la catalyse au cuivre. Nous avons ainsi pu développer trois

méthodes de synthèse différentes permettant chacune d'accéder de manière simple et efficace à des produits extrêmement intéressants en chimie organique : les ynamides, les aminaux de cétènes et les diyènes 1,3 symétriques

Abstract :

Cancer is a leading cause of death worldwide. According to recent studies from the World Health Organization, it accounted for 7.9 million deaths (13% of all deaths) in 2007 and its incidence continues to rise. Although new anticancer agents are emerging, there is still a strong need for more potent and selective drugs with fewer side effects and the development of new proteasome inhibitors is very promising for the treatment of cancer. With this goal in mind, we became interested in the proteasome inhibitor natural products TMC-95A-D, and in their total synthesis. Various processes have been developed during this synthesis, which enabled us to prepare all the fragments required for the preparation of the natural products. Fragment coupling and macrocyclization allowed us to prepare an advanced, highly functionalized, intermediate en route to TMC-95A.

In parallel to this work, we investigated the reactivity of dibromoalkenes under copper catalysis. They were shown to be highly efficient and versatile reaction partners and we were able to use them for the development of new processes for the straightforward and efficient syntheses of ynamides, ketene aminaux and symmetrical diyènes.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Philippe DAUBAN, Directeur de Recherche CNRS, à l'Institut de Chimie des Sciences Naturelles (ICSN) - UPR 2301 CNRS - Gif/Yvette - Rapporteur

Christophe MEYER, Directeur de Recherche CNRS, à l'ESPCI Paris Tech/Laboratoire de Chimie Organique - UMR 7084 - Paris - Rapporteur

François COUTY, Professeur des Universités, à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/UFR des Sciences - Institut Lavoisier de Versailles (ILV) - Versailles - Directeur de thèse

Alain DE MESMAEKER, Expert Scientifique en Chimie, à SYNGENTA - Stein (Suisse) - Examineur

Gwilherm EVANO, Chargé de Recherche, Habilité à Diriger des Recherches, à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/UFR des Sciences - Institut Lavoisier de Versailles (ILV) - Versailles - Examineur

Régis GOUMONT, Professeur des Universités, à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/UFR des Sciences - Institut Lavoisier de Versailles (ILV) -

Versailles - Examineur

Jieping ZHU, Directeur de Recherche CNRS, à l'Institut de Chimie des Sciences Naturelles (ICSN) - UPR 2301 CNRS - Gif/Yvette - Examineur

Contact :

dredval service FED : theses@uvsq.fr