



UTILISATION DE LA CATALYSE AU CUIVRE (I) EN SYNTHÈSE TOTALE : SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES CYCLOPEPTIDIQUES ET LA CHAETOMININE

Par Monsieur Mathieu TOUMI Discipline : Chimie Organique Laboratoire : Institut Lavoisier de Versailles

Cette thèse est articulée autour de réactions cupro-catalysées que nous avons utilisées pour la préparation de différents produits naturels : les paliurines E et F, les ziziphines N et Q, l'abyssénine A, la mucronine E et la chaetominine. Dans le cadre de la synthèse de divers alcaloïdes cyclopeptidiques, nous avons pu ainsi mettre à profit une réaction d'arylation d'un alcool fonctionnalisé et une réaction de vinylation intramoléculaire d'amide. Cette stratégie efficace nous a permis d'accéder à des macrocycles à treize et quinze chaînons. De façon similaire, une réaction d'amidation intramoléculaire cupro-catalysée à partir d'un dérivé iodé du tryptophane nous a conduit à un système tricyclique du type pyrido-indole qui a été utilisé pour synthétiser la (-)-chaetominine. De plus, nous avons développé une voie d'accès à des 3-hydroxy-pyrrolidines, pipéridines ou azépanes énantio-purs en quatre ou cinq étapes à partir d'acides aminés commerciaux comme source de chiralité et nous avons appliqué cette méthode à la synthèse de la (-)-bulgécinine.

Mots clefs : alcaloïdes, couplages au cuivre, cyclopeptides, synthèse totale.

Abstract : The use of copper (I) catalysis in total synthesis : the synthesis of cyclopeptide alkaloids and of chaetominine

This thesis focuses on copper-catalysed reactions that have been used in the preparation of several natural products : the paliurines E and F, ziziphines N and Q, abyssenine A, mucronine E and chaetominine. During the synthesis of various cyclopeptide alkaloids, this type of reaction was used in the arylation of a functionalized alcohol and in the intramolecular vinylation reaction of an amide. This efficient strategy allowed us to prepare thirteen- and fifteen-membered ring macrocycles. In a similar way, the copper catalysed intramolecular amidation of an iodinated derivative of tryptophan led to a pyrido-indole type tricyclic structure which was used in the synthesis of (-)-chaetominine. In addition, a reaction pathway to enantiopure 3-hydroxy-pyrrolidines, piperidines or azepanes in four or five steps was developed, using commercially available amino acids as the chiral source, and this method was applied to the synthesis of (-)-bulgecinine.

Key words : alkaloids, copper coupling, cyclopeptides, total synthesis.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Janick ARDISSON, Professeur des Universités, à l'Université Descartes-Paris V - Rapporteur
Jieping ZHU, Directeur de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette - Rapporteur
Davis AITKEN, Professeur des Universités, à l'Université de Paris Sud, Orsay - Examineur
Marc TAILLEFER, Directeur de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'École Normale Supérieure de Chimie de Montpellier - Examineur
Gwilhem EVANO, Chargé de Recherche, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Examineur
François COUTY, Professeur des Universités à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Directeur de thèse