

**Discipline : Sciences Physiques**

**NOM/PRENOM DU CANDIDAT : LEBRUN Stéphane**

**N° d'ordre : 40811**

**JURY :**

**Garant de l'habilitation : Dr COUTURE Axel**

**Rapporteurs : Pr GRECK Christine  
Dr DODD Robert  
Pr GUILLAUMET Gérald**

**Membres : Dr AGBOSSOU Francine  
Dr COUTURE Axel  
Pr GRANDCLAUDON Pierre**

**TITRE :**

**Synthèse asymétrique d'azahétérocycles naturels et/ou bioactifs**

**RESUME :**

Mes activités de recherche ces 10 dernières années ont été essentiellement consacrées à la synthèse énantiosélective d'alcaloïdes et plus particulièrement au développement de nouvelles approches synthétiques vers toute une série d'azahétérocycles « libres » à 5, 6 ou 7 chaînons, éventuellement fusionnés avec une unité aromatique, avec pour objectif majeur la maîtrise des différents centres stéréogéniques intégrés dans la charpente azotée.

Plusieurs méthodologies de synthèse asymétrique permettant l'accès à ces différentes structures azotées ont été développées au laboratoire. Elles sont présentées dans ce manuscrit sous la forme de 4 thèmes qui seront en fait conditionnés par les stratégies employées. Elles ont toutes la particularité d'être basées sur l'hypothèse d'un transfert de chiralité intramoléculaire et ont donc nécessité la connexion, dans les modèles parents, d'une copule chirale appropriée. Les auxiliaires chiraux de prédilection au laboratoire et qui ont été utilisés sont de type  $\alpha$ -méthylbenzyle ou SMP ((S)-méthylprolinol).

- Le premier thème abordé a porté sur la réduction diastérosélective de sel d'iminium ou d'hydrazonium chiral appliquée à la synthèse d'alcaloïdes appartenant à la famille des 4-aryltétrahydroisoquinoléines tels que la Chérylline et la Latifine et de l'unité 2-arylméthylpyrrolidine.
- Le deuxième thème traite de nouveaux développements méthodologiques autour des SAMP-hydrzones appliqués à la synthèse asymétrique de tétrahydro-2-benzazépines équipées de divers substituants sur les positions 3, 4 et 5 de l'unité azépinique.
- Le troisième thème est centré sur la synthèse asymétrique de système azahétérocycliques à 6 et 7 chaînons s'appuyant en étape-clé sur la métathèse cyclisante de diènehydrazides chiraux. Cette approche nous a permis d'accéder à toute une série d'alcaloïdes naturels poly et diversement substitués tels que la Conicéine, la Conhydrine, la Sédamine et la Boehmériasine A.
- Enfin, le quatrième thème est consacré à la synthèse et à la réactivité des aminovinyl phosphates et à leurs implications originales dans un certain nombre de couplages pallado-catalysés pour la construction de produits naturels ou synthétiques.

**Soutenance le 1 juin 2012 à 10 H 30  
Lieu Amphithéâtre CERLA**