

Avis de Soutenance

Monsieur Killian TIGER

Chimie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés
Synthèse et réactivité d'aza-hétérocycles α -substitués chiraux

Travaux dirigés par Monsieur Cyril NICOLAS et Monsieur Jérôme THIBONNET
Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV
Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **vendredi 10 avril 2026** à 9h30

Lieu : CNRS, Délégation régionale, 3E avenue de la recherche scientifique, 45071 Orléans cedex 2, France

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Cyril NICOLAS	Chargé de recherche	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Cyril OLLIVIER	Directeur de recherche	Sorbonne Université	Rapporteur
Mme Angélique FERRY	Professeure	CY Cergy Université	Rapporteuse
M. Jérôme THIBONNET	Professeur	Université de Tours	Co-directeur de thèse
Mme Isabelle GILLAIZEAU	Professeure	Université d'Orléans	Co-encadrante de thèse
M. Christophe MICHON	Chargé de recherche	Laboratoire d'innovations moléculaires et applications (CNRS/Université de Strasbourg/Université de Haute-Alsace/ECPM)	Examineur

Mots-clés : N-tert-butesulfinyglycosylamines, N.O-acétals cycliques, réactif silyllithié, N-hétérocycles α -silylés, iminoglycols, acides α -aminés d'minosucres

Résumé :

Les N-hétérocycles α -substitués chiraux constituent une famille de composés d'un intérêt majeur en chimie médicinale. Ces motifs structuraux sont fréquemment rencontrés dans des molécules bioactives, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique, la chiralité jouant un rôle déterminant dans leurs propriétés biologiques. Dans ce contexte, la mise au point de méthodes performantes de synthèse asymétrique de ces composés demeure un enjeu scientifique important. Récemment, les N-tert-butesulfinyglycosylamines ont suscité un vif intérêt pour la synthèse d'minosucres et l'introduction stéréocontrôlée de résidus en position pseudo-anomérique. Dans la première partie de ce travail (chapitre 2), nous avons étudié l'addition de différents silyllithiens sur ces glycosylamines ainsi que sur des N,O-acétals hétérocycliques. Cette transformation s'est révélée particulièrement efficace et fortement diastérosélective ($dr > 98:2$), permettant l'obtention d'adduits silylés de manière stéréodivergente. Une étape de cyclisation ultérieure a conduit à une large bibliothèque de nouveaux N-hétérocycles α -silylés chiraux. Dans un second temps, la réactivité des α -silyl-minosucres a été exploitée afin de développer une approche originale pour la synthèse d'iminoglycols (chapitre 3), laquelle s'est avérée très performante. Enfin, l'addition du tris(méthylthio)méthyllithium, utilisé comme équivalent d'anion hydroxycarbonyl, sur les N-tert-butesulfinyglycosylamines a été réalisée. Bien que cette réaction présente une sélectivité modérée, elle offre un accès inédit à de nouveaux acides α -aminés d'minosucres (chapitre 4).

Summary:

Chiral α -substituted N-heterocycles represent a class of compounds of major importance in medicinal chemistry. These structural motifs are frequently encountered in bioactive molecules of both natural and synthetic origin, with chirality playing a decisive role in their biological properties. Consequently, the development of efficient asymmetric synthetic methodologies for accessing such scaffolds remains a significant scientific challenge. Recently, N-tert-butesulfinyglycosylamines have attracted considerable attention as versatile precursors for the synthesis of iminosugars and for the controlled installation of the pseudo-anomeric center. In the first part of this work (Chapter 2), we have investigated the addition of various silyllithium reagents to these glycosylamines, as well as to heterocyclic N,O-acetals. This transformation proved to be highly efficient and strongly diastereoselective ($dr > 98:2$),

enabling the formation of silylated adducts in a stereodivergent manner. Subsequent cyclization furnished a broad library of novel chiral α -silylated N-heterocycles. In a second stage, the reactivity of α -silyl iminosugars was harnessed to develop an original and highly effective strategy for the synthesis of iminoglycals (Chapter 3). Finally, the addition of tris(methylthio)methylithium, employed as a hydroxycarbonyl anion equivalent, to N-tert-butesulfinylglycosylamines was achieved. Although this reaction exhibits only moderate selectivity, it provides unprecedented access to new iminosugar-derived α -amino acids (Chapter 4).