

# Synthèse de produits naturels

## Des acides aminés et du cuivre(I) pour la synthèse d'alkaloïdes cyclopeptidiques

Gwilherm Evano

### Résumé

Les produits naturels et la synthèse totale ont été depuis longtemps une source d'inspiration, de motivation et d'innovation considérable et ont débouché sur un nombre impressionnant d'applications dans des domaines variés allant de la synthèse organique au développement de nouveaux composés pharmaceutiques. Cet article décrit une contribution à la synthèse d'alkaloïdes cyclopeptidiques, une vaste famille de produits naturels aux nombreuses activités biologiques, à partir d'acides aminés comme briques élémentaires, et utilisant la catalyse au cuivre(I) comme moyen d'assemblage. Des problèmes généraux soulevés par ces synthèses ont pu conduire au développement de nouveaux procédés tels que la synthèse d'hétérocycles azotés ou des réactions en cascade pour la préparation d'éthers biaryliques.

### Mots-clés

**Synthèse totale, produits naturels, cyclopeptides, catalyse au cuivre, acides aminés.**

### Abstract

**Amino acids and copper(I): application to the synthesis of cyclopeptide alkaloids**

Natural products and total synthesis have long been an inexhaustible source of inspiration, motivation and considerable innovation and lead to an impressive number of applications in numerous and diverse fields going from organic synthesis to drug development. This article describes one contribution to the synthesis of cyclopeptide alkaloids, a huge family of natural products displaying a wide range of biological activities, starting from amino acids as building blocks and using copper(I) catalysis to install the key structural elements. These syntheses raised general synthetic problems which lead to the development of new procedures and synthetic tools such as preparation of nitrogen heterocycles or cascade reactions for the synthesis of biphenyl ethers.

### Keywords

**Total synthesis, natural products, cyclopeptides, copper catalysis, aminoacids.**

Depuis près de deux siècles, loin des phénomènes de mode, les produits naturels ont été une source de fascination, d'inspiration et d'innovation pour des générations de chimistes, et la synthèse totale<sup>(1)</sup> demeure l'un des exercices les plus difficiles et passionnants en chimie organique [1]. Si des avancées considérables ont été faites pour et autour de la synthèse de molécules isolées de sources naturelles et si les cibles d'aujourd'hui ont atteint des complexités remarquables, on peut se demander s'il est encore raisonnable, tout du moins en termes de productivité et de rentabilité, de continuer à construire des projets de recherche en synthèse totale, une discipline parfois présentée, injustement ou par ignorance, comme un exercice académique stérile et sans débouchés. La question n'est pas nouvelle et semble réapparaître à chaque fois que les limites de la synthèse sont repoussées encore plus loin.

Et pourtant, il suffit simplement de regarder rétrospectivement les avancées faites en chimie en partant des synthèses de molécules aujourd'hui considérées « simples », comme l'urée par Wöhler en 1828 [2], l'acide acétique par Kolbe en 1845 [3] ou le glucose par Fischer en 1890 [4], jusqu'aux synthèses contemporaines de molécules hautement complexes telles que la brévétaxine B [5], le taxol [6] ou la palytoxine [7] (*figure 1*). Pour ne citer que trois exemples et pour schématiser de façon extrêmement grossière : les travaux spectaculaires de Woodward ont indéniablement démontré la synthèse totale et ont conduit à une nouvelle approche des mécanismes réactionnels et de leurs stéréochimies, ainsi qu'au développement de nouvelles techniques

spectroscopiques ; les centaines de synthèses réalisées par Corey ont permis d'introduire des notions aussi fondamentales que la théorie de l'analyse rétrosynthétique ; et les travaux d'Eschenmoser, Stork ou Barton ont contribué de façon extraordinaire au développement de l'analyse conformationnelle et des réactions biomimétiques, tout en développant de nouvelles réactions encore utilisées de façon quotidienne à notre époque.

La synthèse totale de produits naturels n'a donc pas à rougir et n'est certainement pas en train de mourir de sa belle mort ou étouffée par ses derniers succès éclatants : elle est et restera une force motrice sans équivalent pour le développement de la synthèse organique puisqu'elle offre des opportunités uniques de découvertes et d'inventions, tout en étant un domaine de formation particulièrement rigoureux pour les jeunes chimistes qui se voient ainsi exposés à la chimie organique dans ce qu'elle a de plus vaste et dont l'expertise ainsi acquise nourrit continuellement bon nombre d'autres domaines.

## De l'intérêt des produits naturels

### Produits naturels et agents thérapeutiques

Les produits naturels ont de plus joué un rôle déterminant dans la découverte et le développement de bon nombre de composés pharmaceutiques [8]. Si le développement de nouveaux agents thérapeutiques à partir de produits naturels a été délaissé pendant de nombreuses années, on assiste

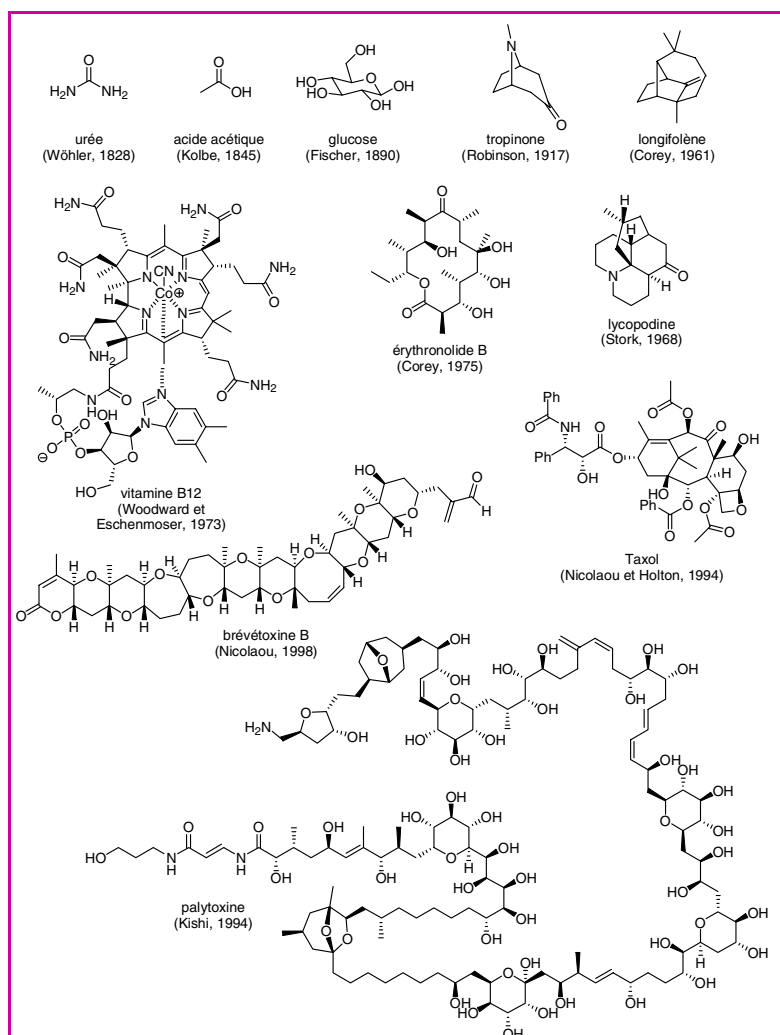


Figure 1 - Quelques jalons de l'histoire de la synthèse totale.

vice-président d'Albany Molecular Research : « *Imagine if we eliminated natural products from drug discovery in the past, we would not have the top-selling drug class today, the statins; the whole field of angiotensin antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors; the whole area of immunosuppressives; nor most of the anticancer and antibacterial drugs. Imagine all of those drugs not being available to physicians or patients today* ». Ainsi, les exemples de molécules allant directement de la nature au patient sont légion, le plus célèbre étant probablement le Taxol, l'un des anticancéreux les plus efficaces, administré à plus d'un million de patients, initialement isolé d'ifs et produit aujourd'hui par hémisynthèse<sup>(2)</sup> à partir de la baccatine III. C'est également le cas de la lovastatine, un hypocholestérolémiant isolé d'un champignon, ou de la vancomycine, un puissant antibiotique provenant d'un micro-organisme (figure 2).

Enfin, quand il ne s'agit pas de synthétiser des produits trop faiblement disponibles à partir de sources naturelles, la structure du produit naturel sert souvent de point de départ pour la préparation d'agents thérapeutiques, soit par transformations chimiques ou par préparation de molécules analogues, et l'intervention de la synthèse organique prend alors toute son importance [14].

### Produits naturels et développement de nouvelles méthodes et procédés

Il y a d'autre part dans l'exercice de la synthèse totale une source de renouveau constant pour la chimie organique, et ce n'est clairement pas un hasard si la majorité des publications décrivant le

dernièrement au retour en force de ce domaine, et ce pour trois raisons [9]. Tout d'abord, l'engouement pour la chimie combinatoire, qui promettait il y a quelques années d'abreuver la chimie médicinale avec une multitude de nouvelles petites molécules de synthèse, a nettement diminué et son utilisation est aujourd'hui plus raisonnée. D'autre part, les difficultés techniques liées au développement de nouveaux produits naturels en tant qu'agents thérapeutiques sont à l'heure actuelle résolues, tout du moins en partie, par les avancées récentes en matière de techniques de séparation et d'analyse [10]. Enfin, l'utilité intrinsèque des produits naturels pour la conception et le développement de nouveaux médicaments n'est clairement plus à démontrer : selon une étude récente [11], 67 % des 974 nouvelles molécules commercialisées en tant que médicaments pendant les vingt-cinq dernières années sont dérivées ou inspirées de produits naturels, et ce chiffre s'élève jusqu'à 76 % pour les composés anticancéreux.

Ceci n'a rien d'étonnant puisqu'il existe dans la nature une source de diversité moléculaire sans équivalent [12] : les produits naturels sont devenus la source d'inspiration principale pour le développement de principes actifs, et ce développement, commun dans l'industrie pharmaceutique, a également connu dernièrement de nombreux succès en milieu universitaire [13]. Cette influence qu'ont eu et continuent à avoir les produits naturels en chimie médicinale a été parfaitement résumée par Barry Berkowitz, ancien

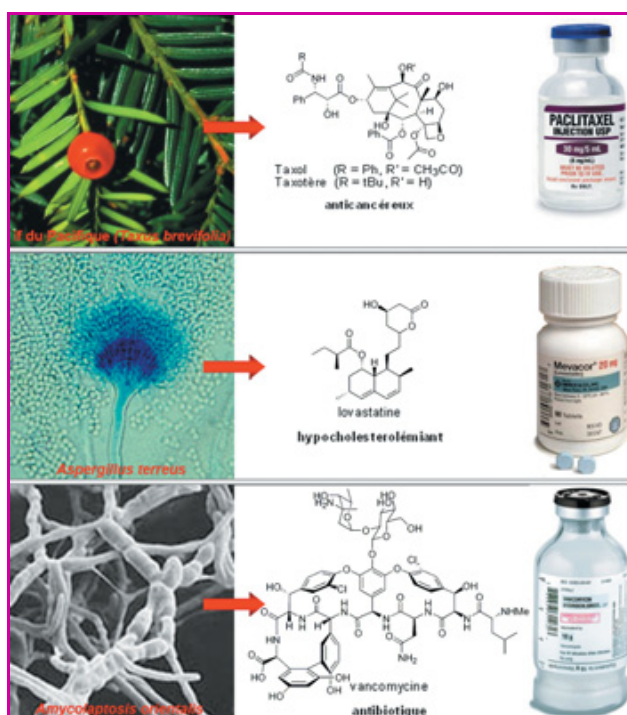


Figure 2 - De la nature au patient : quelques exemples de médicaments développés à partir de produits naturels.

développement de nouvelles méthodes de synthèses ou réactions permettant d'avoir accès à différents motifs ou fonctions organiques commencent généralement par justifier le travail rapporté en argumentant, à juste titre, que le motif en question se retrouve dans tel ou tel produit naturel. Cette justification n'est pas sans fondements puisque la synthèse totale constitue un excellent moyen de mettre à l'épreuve de nouvelles réactions sur des substrats complexes et hautement fonctionnalisés, et de nombreuses méthodes, telles que les couplages métallo-catalysés, la métathèse des oléfines, l'hydrogénation, l'aldolisation et les oxydations asymétriques, y ont gagné leurs lettres de noblesse.

Mais au-delà de cet aspect, c'est la nature même de l'exercice intellectuel que constitue la synthèse de produits naturels que l'on retrouve à l'origine du développement de nouvelles méthodes, et ce pour au moins deux raisons. D'une part, la structure de certains composés nécessite le développement de nouveaux outils permettant d'avoir accès à leurs squelettes et fonctionnalités. D'autre part, des obstacles ou résultats inattendus rencontrés en cours de chemin aboutissent bien souvent, pour peu que l'on s'affranchisse de ses œillères et que l'on affûte sa curiosité, au développement de nouveaux outils synthétiques qui dépassent, dans bien des cas, le cadre du travail initial. Ainsi, les leçons apprises pendant une synthèse totale transcendent en général le cadre de départ et peuvent conduire à de nouvelles perspectives en chimie organique ou à de nouveaux procédés (figure 3). En fin de compte, ce n'est pas tant le but ultime qui compte, mais plutôt la motivation et la stimulation qu'il génère et tous les développements parallèles établis en cours de route.

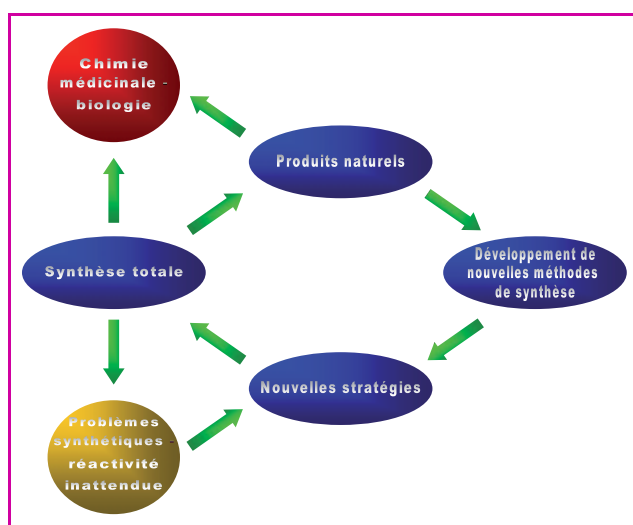


Figure 3 - De la synthèse totale au développement de nouvelles méthodes.

Au-delà de la beauté de l'exercice, la synthèse de produits naturels est donc un domaine en pleine vitalité, bien ancré au cœur de la synthèse organique. Ses applications et implications sont multiples, aussi bien en recherche fondamentale qu'appliquée, et aboutissent à de nombreux débouchés dans des domaines variés.

## Synthèses totales d'alcaloïdes cyclopeptidiques

C'est dans le cadre de la synthèse de produits naturels, et des développements méthodologiques qui gravitent

autour, que nous avons entrepris au sein du groupe d'établir une voie de synthèse générale qui permettrait d'avoir accès à une famille sous-étudiée de produits naturels : les alcaloïdes cyclopeptidiques.

## Cibles : les alcaloïdes cyclopeptidiques

Plusieurs raisons ont motivé le choix de cette importante famille de produits naturels (plus de 200 représentants répartis en trois classes selon la taille du macrocycle [15]), à commencer par leurs structures. D'une apparence modérément compliquée au premier regard, ces structures macrocycliques, composées d'un noyau aromatique et d'un squelette peptidique reliés par des fonctions énamide et éther (ou méthylène) (figure 4), constituent en fait un défi synthétique important et particulièrement motivant comme le montrent les travaux précédents dans ce domaine [16]. Ces produits naturels font de plus partie des principes actifs isolés d'une cinquantaine de plantes à travers le monde, plantes largement utilisées en médecines traditionnelles asiatique et sud-américaine, et possèdent des activités biologiques variées (antibactériens, antimalariens, sédatifs...), malheureusement sous-exploitées. Compte tenu du très faible rendement d'extraction de ces produits naturels (de l'ordre de 0,0002 à 1 % à partir de plantes préalablement séchées), il est impossible d'envisager une étude plus systématique de leurs propriétés biologiques à partir des sources naturelles : une voie de synthèse générale et efficace permettrait donc de contourner ce problème tout en développant des outils synthétiques efficaces.

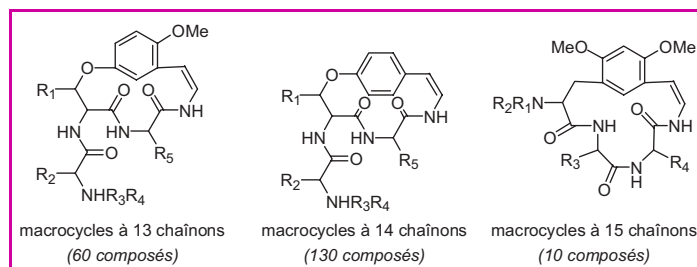


Figure 4 - Les alcaloïdes cyclopeptidiques : 200 composés pour trois sous-familles.

## La voie de synthèse : assemblage des fragments par catalyse au cuivre

Dans ce contexte, nous avons tout d'abord choisi une cible particulière parmi ces 200 alcaloïdes, la paliurine F (figure 5), afin de valider notre stratégie d'accès à cette classe de composés. Cette voie de synthèse devant être la plus efficace, générale et convergente possible, tout en fournissant une excellente opportunité de mettre en œuvre des procédés nouveaux reposant sur la catalyse au cuivre (voir encadré p. 24), nous avons choisi la stratégie schématisée à la figure 5. Ainsi, la liaison éther serait mise en place par arylation cuprocatalysée à partir de l'alcool libre (déconnection 1), la liaison peptidique du macrocycle serait installée par couplage entre les deux acides aminés correspondants (déconnection 2), le macrocycle et la fonction énamide, les deux éléments les plus délicats de la cible, seraient simultanément mis en place par amidation intramoléculaire cuprocatalysée afin de minimiser le nombre d'étapes (déconnection 3), et enfin, la chaîne latérale constituée de deux acides aminés serait introduite en fin de

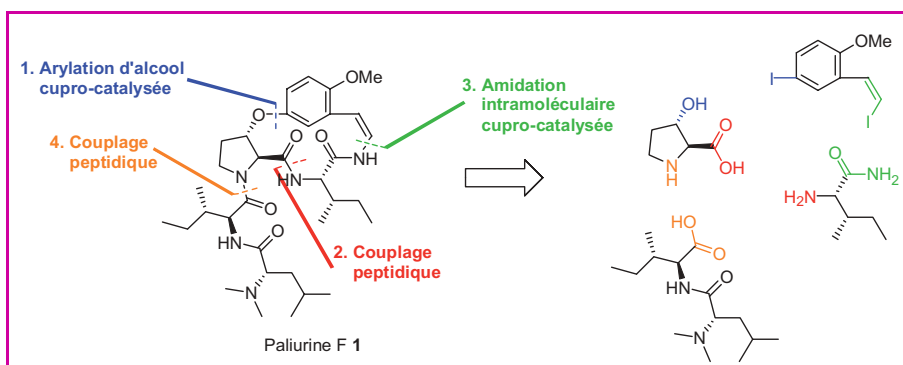


Figure 5 - Stratégie de synthèse de la paliurine F.

synthèse (déconnection 4). La paliurine F ainsi disséquée, on identifie alors aisément les différents fragments (ou équivalents synthétiques) dont il faudra disposer.

### Synthèses totales de la paliurine F et de l'abyssénine A

Une fois la molécule cible choisie et la stratégie bien établie, nous avons pu mettre à l'épreuve notre approche pour la préparation de la paliurine F : cette synthèse est résumée à la figure 6 et a pour point de départ un acide aminé peu onéreux, la D-sérine protégée **2**. Le fragment **3** est obtenu en 5 étapes à l'échelle du gramme à partir de cet acide aminé et est alors utilisé pour installer l'une des deux fonctionnalités les plus délicates de la cible : la liaison éther d'alkyle et d'aryle. Les méthodes classiques permettant de mettre en place ce type de motif reposent typiquement sur

l'utilisation d'une réaction de Mitsunobu ou d'une substitution nucléophile aromatique, ce qui implique respectivement d'avoir une inversion de configuration au pied de l'alcool, ou bien d'introduire des groupes désactivants sur l'aromatique afin qu'il puisse réagir en substitution nucléophile aromatique, groupes dont il est cependant nécessaire de se débarrasser en fin de synthèse.

Dans notre cas, nous avons pu montrer que l'utilisation d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et de phénanthroline comme ligand [17] permettait d'avoir accès à l'éther hautement substitué **6** souhaité par couplage entre l'alcool **3** et le

dérivé iodé aromatique **5**, obtenu en 2 étapes à partir d'aldéhyde salicylique **4**. Quelques étapes d'aménagements fonctionnels classiques permettent alors d'obtenir le composé acyclique **7** qui possède toutes les fonctionnalités nécessaires (amide et iodé vinylique de configuration Z préfigurant celle de l'énamide) pour former le macrocycle et mettre en place l'énamide en une seule étape. Ici encore, la catalyse au cuivre(I) s'est révélée être un outil synthétique exceptionnellement efficace puisque le composé macrocyclique souhaité est obtenu proprement par macrocyclisation induite par de l'iodure de cuivre et de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine [18], et ce malgré le haut degré de fonctionnalisation du substrat de départ, ce qui n'est pas forcément le cas avec d'autres procédés de macrocyclisation, moins efficaces dans ce contexte, tels que la réaction de métathèse cyclisante [19]. Ce premier exemple de synthèse d'énamides macrocycliques par amidation

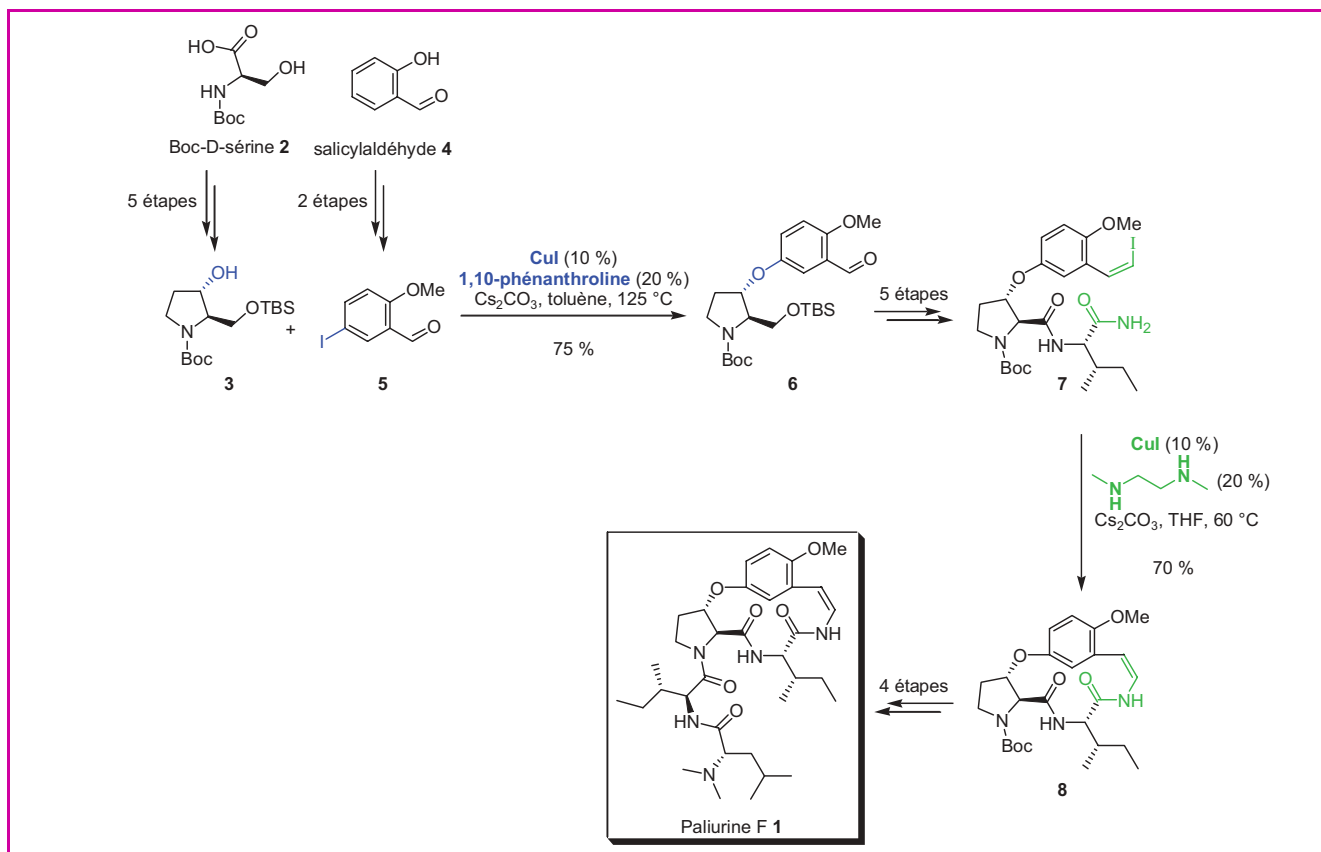
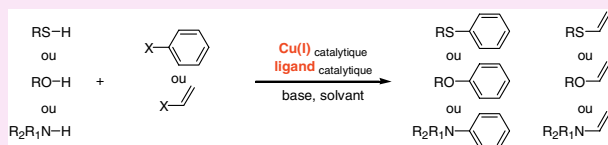


Figure 6 - Synthèse de la paliurine F.

## Couplages cuprocatalysés pour la formation de liaisons C-hétéroatome



Ullmann et Goldberg ont rapporté au début des années 1900 l'utilisation de cuivre pour la formation de liaisons carbone-hétéroatome (diarylamines, arylamides et éthers diaryliques). Les conditions drastiques nécessaires à ce type de couplage ont nettement freiné ses applications et il a fallu attendre un siècle plus tard l'introduction de ligands du cuivre(I), notamment par les groupes de Buchwald, Ma et Taillefer/Cristau, pour que des conditions plus douces soient développées. Le champ d'application de cette méthode pour la formation de liaisons carbone-hétéroatome s'est depuis considérablement élargi, ce qui en fait un outil de choix de plus en plus utilisé, tant en milieu académique qu'industriel.

Ley S.V., Thomas A.W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, p. 5400.

intramoléculaire devrait de plus élargir le champ d'application de cette réaction et le protocole développé devrait pouvoir être appliqué sans trop de difficultés à d'autres composés naturels.

Enfin, quelques étapes de déprotection et de couplage peptidique permettent de mettre en place la chaîne latérale et d'avoir accès à la molécule cible, la paliurine F, avec un rendement global de 7 % sur les 16 étapes de la synthèse [20]. À titre de comparaison, le rendement d'extraction à partir de la source naturelle (extraits secs de racines de *Paliurus ramosissimus*) est de 0,00006 % [21] !

Nous avons ensuite décidé d'étendre la voie de synthèse utilisée pour la préparation de la paliurine F à une autre classe d'alcoïdes cyclopeptidiques possédant un squelette macrocyclique à 15 chaînons et avons choisi comme cible l'abyssénine A (figure 7). La différence structurale majeure entre cet alcaloïde et le précédent réside dans la substitution de la liaison éther intracyclique par un bras carboné, ce qui peut sembler *a priori* problématique

pour la généralisation de notre approche qui reposait sur l'utilisation de cuivre(I) pour installer la liaison éther. Il est en fait possible de contourner assez facilement ce problème puisqu'une simple pirouette permet de retomber sur ses pieds : il suffit en effet de coupler le dérivé iodé aromatique **9** avec l'alcool allylique et de chauffer l'éther intermédiaire **10** pendant quelques minutes à 240 °C. La séquence couplage/réarrangement de Claisen ainsi mise en œuvre permet alors de réaliser formellement une double substitution en positions *ortho* et *ipso* de l'aromatique de départ et conduit au squelette aromatique trisubstitué de l'abyssénine. Une suite d'étapes assez classique permet alors d'obtenir le composé acyclique **13** : sa cyclisation cuprocatalysée permet alors d'obtenir, sans épimérisation ni oligomérisation et après déprotection de l'atome d'azote exocyclique, l'abyssénine A, avec un rendement global de 35 % sur l'ensemble de la synthèse [22]. Ce deuxième exemple de synthèse illustre ici encore l'efficacité de la catalyse au cuivre(I) qui permet d'effectuer des couplages carbone-hétéroatome avec une efficacité remarquable, et ce aussi bien en version intermoléculaire qu'intramoléculaire.

Depuis ces travaux « préliminaires » et exploratoires, la voie de synthèse développée a été mise à profit pour la préparation d'une chimiothèque composée de cyclopeptides naturels [23] et d'analogues en vue de l'évaluation de leurs activités antibactériennes et antimalariennes. L'obtention de composés présentant une activité accrue par rapport aux produits naturels serait bien entendu un apport non négligeable pour valoriser le projet mais dans l'hypothèse contraire, ces deux exemples de synthèse totale auront au moins permis de démontrer assez clairement le potentiel synthétique de la catalyse au cuivre(I), tout en permettant de développer, en chemin, de nouvelles méthodes de synthèse.

## Méthodes de synthèse développées en cours de route

Il n'y a en effet qu'une seule chose dont on peut être sûr lorsque l'on passe de la synthèse sur le papier à la paillasse, c'est que pratiquement rien ne se passera comme prévu ! Les obstacles sont en effet nombreux, mais si certains se résument à de petits problèmes minables (un groupe protecteur qui ne veut pas partir, un centre asymétrique qui s'épimérise...) dont la résolution n'apporte que peu de choses, il arrive que par chance et en gardant un œil ouvert, on arrive sur une problématique un peu plus générale dont l'étude peut parfois déboucher sur le développement de protocoles originaux.

Ainsi, après un certain nombre d'écueils lors de la préparation du composé de départ pour la synthèse de la paliurine F, nous avons pu développer un protocole permettant d'avoir efficacement accès à des hydroxypyridines, un motif que l'on rencontre dans beaucoup de produits naturels et/ou d'intérêt biologique. En quatre étapes, il est aisé d'obtenir les différents produits représentés figure 8 à l'échelle du gramme et avec une chiralité amenée par le composé de départ, un acide aminé. Cette voie d'accès qui n'est pas, il faut bien l'avouer, particulièrement novatrice quant aux concepts qu'elle implique, possède

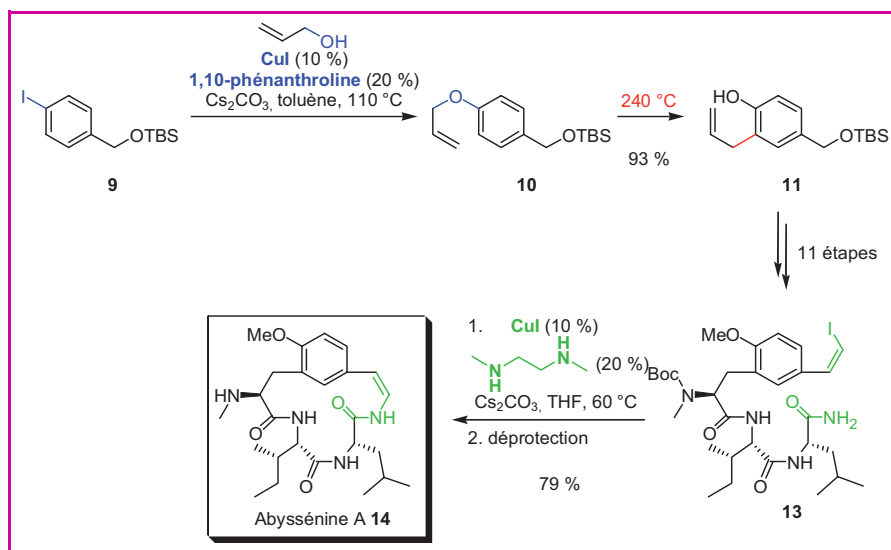


Figure 7 - Synthèse de l'abyssénine A.

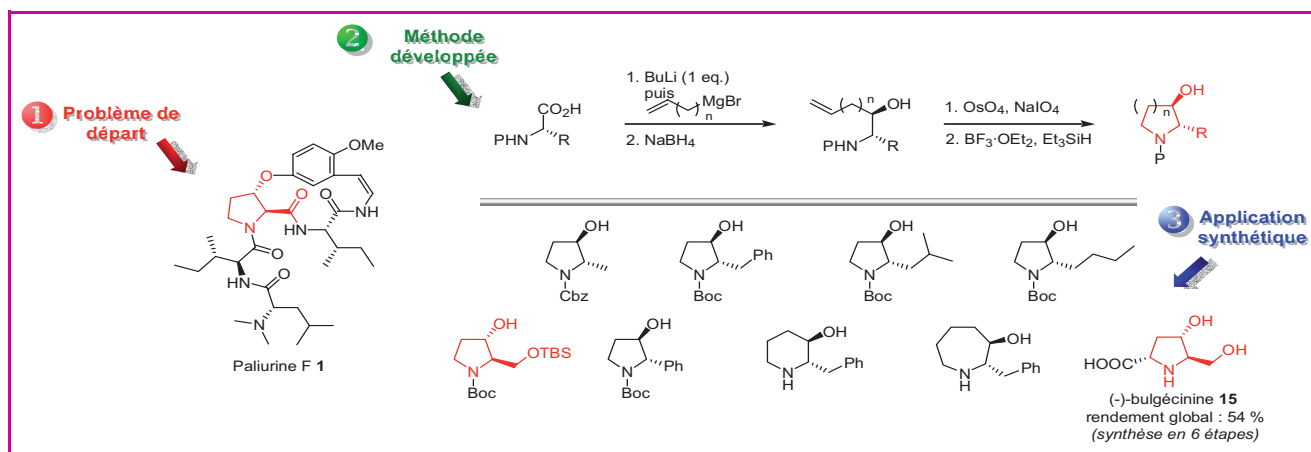


Figure 8 - De la synthèse à la méthodologie pour revenir à la synthèse : préparation d'hydroxypyrrolidines.

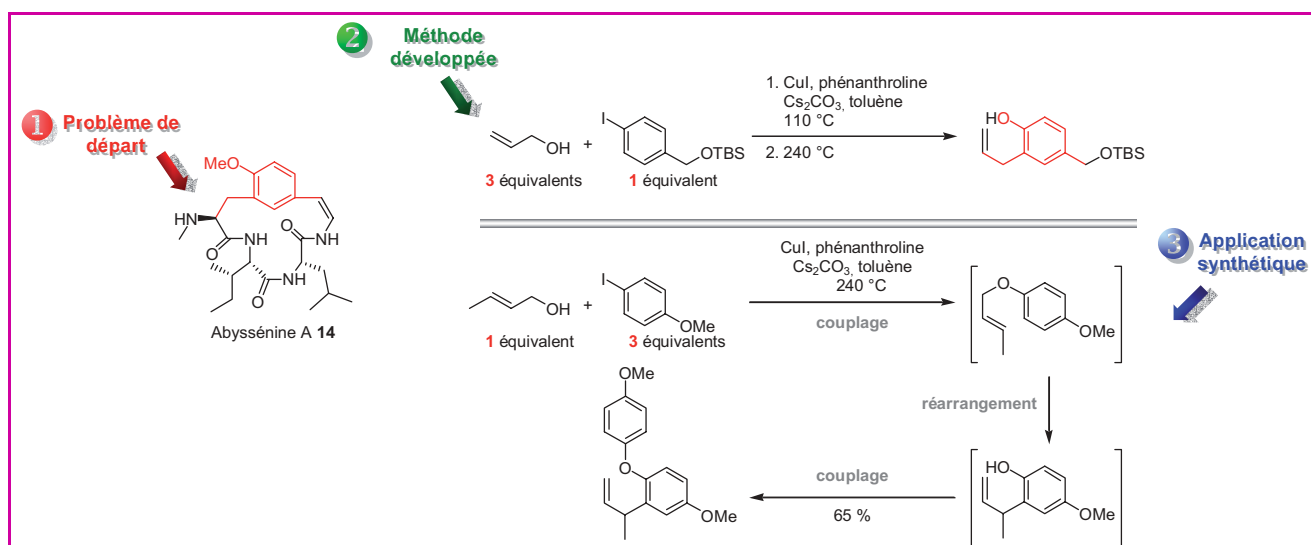


Figure 9 - De la synthèse à la méthodologie : réactions en séquence couplage/réarrangement/couplage.

néanmoins le mérite d'être pratique, peu onéreuse et facile à mettre en œuvre. Elle a permis d'obtenir un des fragments clés pour la préparation de la paliurine F, et a depuis été également mise en œuvre pour une synthèse particulièrement efficace d'un autre produit naturel : la bulgécine 15 [24] (figure 8).

En suivant un mode de pensée similaire, il nous a fallu mettre au point une séquence couplage cuprocatalysé/réarrangement de Claisen dans le cadre de la synthèse de l'abyssénine A (figure 9) : le couplage entre trois équivalent d'alcool allylique et un dérivé aromatique suivi d'un chauffage rapide à 240 °C permet d'obtenir un dérivé aromatique trisubstitué utilisé pour la préparation de l'alcaloïde cible. Par extension de ce travail, nous avons pu montrer qu'en modifiant simplement la stoechiométrie (utilisation de trois équivalents d'iodé aromatique), il était possible d'effectuer trois étapes consécutives conduisant, après couplage/réarrangement/couplage, à des éthers biaryliques dont un exemple est représenté figure 9.

## Conclusion et perspectives

En partant d'acides aminés comme briques élémentaires et en utilisant la catalyse au cuivre(I) comme moyen d'assemblage, nous avons pu développer une voie de synthèse

générale permettant un accès simple à des alcaloïdes cyclo-peptidiques. Les différentes synthèses ont permis de mettre en évidence la grande efficacité des couplages cuprocatalysés pour la formation de liaisons carbone-hétéroatome, et ce même de manière intramoléculaire pour l'élaboration de composés macrocycliques : ces types de réactions constituent clairement des outils synthétiques de choix, facilement utilisables en synthèse multi-étapes et en chimie médicinale, et devraient continuer à trouver de nombreuses applications. Une meilleure connaissance des mécanismes réactionnels impliqués devrait enfin permettre de développer des systèmes catalytiques à la fois plus robustes, efficaces et doux.

De plus, à travers les deux exemples de synthèse décrits dans cet article, nous avons pu illustrer à quel point, avec le concours de la curiosité et de la chance, la synthèse totale permet de soulever des problématiques générales dont la résolution peut conduire au développement de nouveaux procédés. Ce phénomène n'est pas nouveau et continuera très probablement – vu le nombre de produits naturels qui de par leurs structures ou leurs propriétés biologiques continuent à susciter de véritables défis synthétiques – d'être une source d'innovation particulièrement utile en chimie organique : la complexité des cibles nécessitera le développement d'outils synthétiques encore plus puissants et efficaces. Il sera dès lors intéressant de faire un bilan d'ici

quelques décennies : très certainement, la synthèse de et autour des produits naturels aura, encore une fois, contribué de façon stupéfiante au développement de la synthèse organique et de la chimie médicinale.

## Remerciements

L'ensemble de ce travail résulte d'un environnement de travail exceptionnel à l'Institut Lavoisier de Versailles et de l'apport de nombreux collègues, à commencer par François Couty, un directeur de groupe extraordinaire, avec qui ce projet a été réalisé en étroite collaboration. La synthèse de produits naturels demande bien souvent une énergie considérable : sans le travail colossal, acharné, minutieux et enthousiaste réalisé par Mathieu Toumi pendant son doctorat et continué tout aussi brillamment par Alexis Coste, ces synthèses et leurs développements plus récents ne seraient restés qu'au stade de projets. Il serait enfin particulièrement injuste de ne pas associer mes collègues du laboratoire : Karen Wright, Jean-Paul Mazaleyrat, Bruno Drouillat et Michel Wakselman pour leur collaboration sur la thématique présentée dans cet article et les nombreuses discussions et encouragements qui ont littéralement porté ce travail et ont permis de l'orienter dans la bonne direction, ainsi que les directeurs successifs du SIRCOB et de l'Institut Lavoisier, François Terrier et Francis Sécherresse. Que tous trouvent ici l'expression de ma plus sincère et profonde reconnaissance.

Ce travail a été soutenu par le ministère de la Recherche, le CNRS et l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

## Note et références

- La synthèse totale est la synthèse complète d'une molécule organique complexe à partir de composés de départ simples, le plus souvent disponibles commercialement. Elle implique une succession d'étapes chimiques.
- L'hémisynthèse est la synthèse d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée.
- a) Nicolaou K.C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P.S., The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 44 ; b) Markó I.E., The art of total synthesis, *Science*, **2001**, *294*, p. 1842.
- Wöhler F., Ueber künstliche bildung des harnstoffs, *Ann. Phys. Chem.*, **1828**, *88*, p. 253.
- Kolbe H., Beiträge zur kenntniss der gepaarten verbindungen, *Ann. Chem. Pharm.*, **1845**, *54*, p. 145.
- Fischer E., Synthese des traubenzuckers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, p. 799.
- a) Nicolaou K.C., Theodorakis E.A., Rutjes F.P.J.T., Tiebes J., Sato M., Untersteller E., Xiao X.-Y., Total synthesis of brevetoxin B. 1. CDEFG framework, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 1171 ; b) Nicolaou K.C., Rutjes F.P.J.T., Theodorakis E.A., Tiebes J., Sato M., Untersteller E., Total synthesis of brevetoxin B. 2. Completion, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 1173.
- a) Nicolaou K.C., Yang Z., Liu J.-J., Ueno H., Nantermet P.G., Guy R.K., Claiborne C.F., Renaud J., Couladouros E.A., Paulvannan K., Sorensen E.J., Total synthesis of Taxol, *Nature*, **1994**, *367*, p. 630 ; b) Holton R.A., Somoza C., Kim K.B., Liang F., Biediger R.J., Boatman P.D., Shindo M., Smith C.C., Kim S., Nadizadeh H., Suzuki Y., Tao C., Vu P., Tang S., Zhang P., Murthi K.K., Gentile L.N., Liu J.H., First total synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B ring, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 1597 ; c) Holton R.A., Kim K.B., Somoza C., Liang F., Biediger R.J., Boatman P.D., Shindo M., Smith C.C., Kim S., Nadizadeh H., Suzuki Y., Tao C., Vu P., Tang S., Zhang P., Murthi K.K., Gentile L.N., Liu J.H., First total synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D rings, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 1599.
- a) Armstrong R.W., Beau J.-M., Cheon S.H., Christ W.J., Fujioka H., Ham W.-H., Hawkins L.D., Jin H., Kang S.H., Kishi Y., Martinelli M.J., McWhorter W.W. Jr., Mizuno M., Nakata M., Stutz A.E., Talamas F.X., Taniguchi M., Tino J.A., Ueda K., Uenishi J.-I., White J.B., Yonaga M., Total synthesis of a fully protected palytoxin carboxylic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 7525 ; b) Armstrong R.W., Beau J.-M., Cheon S.H., Christ W.J., Fujioka H., Ham W.-H., Hawkins L.D., Jin H., Kang S.H., Kishi Y., Martinelli M.J., McWhorter W.W. Jr., Mizuno M., Nakata M., Stutz A.E., Talamas F.X., Taniguchi M., Tino J.A., Ueda K., Uenishi J.-I., White J.B., Yonaga M., Total synthesis of palytoxin carboxylic acid and palytoxin amide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 7530 ; c) Suh E.M., Kishi Y., Synthesis of palytoxin from palytoxin carboxylic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 11205.
- a) Shu Y.-Z., Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, p. 1053 ; b) MacCoss M., Baillie T.A., Organic chemistry in drug discovery, *Science*, **2004**, *303*, p. 1810 ; c) Lesney M.S., Nature's pharmaceuticals, *Today's Chemist at Work*, **2004**, p. 27 ; d) Butler M.S., Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, p. 162 ; e) Wilson R.M., Danishefsky S.J., Small molecules natural products in the discovery of therapeutic agents: the synthesis connection, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, p. 8329.
- Rouhi A.M., Rediscovering natural products, *Chem. Eng. News*, **2003**, *81(41)*, p. 77-78, 82-83, 86, 88-91.
- Rouhi A.M., Advanced technologies transform natural product drug discovery, *Chem. Eng. News*, **2003**, *81(41)*, p. 84.
- Newman D.J., Cragg G.M., Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, p. 461.
- Fehler M., Schmidt J.M., Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, *43*, p. 218.
- Borman S., Drugs from academia, *Chem. Eng. News*, **2007**, *85(16)*, p. 42.
- Rouhi A.M., Moving beyond natural products, *Chem. Eng. News*, **2003**, *81(41)*, p. 104.
- a) Gourneliff D.C., Laskaris G.G., Verpoorte R., Cyclopeptide alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, *14*, p. 75 ; b) Joullié M.M., Richard D.J., Cyclopeptide alkaloids: chemistry and biology, *Chem. Commun.*, **2004**, p. 2011 ; c) Tan N.H., Zhou J., Plant cyclopeptides, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, p. 840.
- a) Schmidt U., Lieberknecht A., Böckens H., Griesser H., Total synthesis of zizyphine A, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, p. 2680 ; b) Heffner R.J., Jiang J., Joullié M.M., Total synthesis of (-)-nummularine F, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 10181 ; c) Temal-Laïb T., Chastanet J., Zhu J., A convergent approach to cyclopeptide alkaloids: total synthesis of sanjoinine G1, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 583.
- Wolter M., Nordmann G., Job G.E., Buchwald S.L., Copper-catalyzed coupling of aryl iodides with aliphatic alcohols, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 973.
- Jiang L., Job G.E., Klapars A., Buchwald S.L., Copper-catalyzed coupling of amides and carbamates with vinyl halides, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, p. 3667.
- Toumi M., Couty F., Evano G., Total synthesis of the cyclopeptide alkaloid paliurine E. Insights into macrocyclization by ene-enamide RCM, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, p. 1270.
- Toumi M., Couty F., Evano G., Total synthesis of paliurine F, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 572.
- Lin H.Y., Chen C.H., You B.-J., Liu K.C.S.C., Lee S.-S., Cyclopeptide alkaloids from *Paliurus ramosissimus*, *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63*, p. 1338.
- Toumi M., Couty F., Evano G., Total synthesis of the cyclopeptide alkaloid abyssenine A. Application of inter- and intramolecular copper-mediated coupling reactions in organic synthesis, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, p. 9003.
- Toumi M., Couty F., Evano G., Eight-step total synthesis of the cyclopeptide alkaloid mucronine E, *Synlett*, **2008**, p. 29.
- Toumi M., Couty F., Evano G., A practical route to enantiopure 3-hydroxypyrrolidines: application to a straightforward synthesis of (-)-bulgecinine, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, p. 1175.



**Gwilherm Evano**

est chargé de recherche CNRS à l'Institut Lavoisier de Versailles\*.

\* Institut Lavoisier de Versailles, UMR 8180, Université de Versailles-Saint-Quentin, Bât. Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, 78035 Versailles Cedex.  
Courriel : evano@chimie.uvsq.fr



Connaissez-vous bien le site de l'AC ?  
[www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)  
 Alors vite, à votre souris !