Synthèse totale de l'aplysamine 6 et de ses dérivés

Une approche de la démarche d'investigation

William Erb et Elina Payet

Résumé La synthèse de molécules bioactives est un sujet de choix pour appliquer les concepts de la démarche d'investigation. Cet article montre comment la synthèse totale de l'aplysamine 6 a pu être intégrée dans le cadre de travaux pratiques, quels ont été les principaux résultats et comment cette approche a été perçue.

Mots-clés **Synthèse totale, démarche d'investigation, aplysamine 6, analogues, travaux pratiques.**

Abstract **Total synthesis of aplysamine 6 and derivatives**
Total synthesis of biologicaly active products has been proposed to students following concepts of investigation approach. This paper reports the completion of the total synthesis of aplysamine 6 during organic lab sessions, the results and how this concept has been felt by students.

Keywords **Total synthesis, aplysamine 6, derivatives, teaching.**

La démarche d'investigation

L'enseignement expérimental de la chimie en France a vu ces dernières années se développer la démarche d'investigation, une méthode d'apprentissage fondée non plus sur la simple mise en œuvre d'un protocole expérimental mille fois répété, mais sur l'aptitude des étudiants à concevoir une démarche scientifique complète : identifier les problématiques du sujet proposé et les expériences permettant d'y répondre, expliquer les résultats et les communiquer [1]. Cette démarche permet de faire passer l'étudiant de simple spectateur à acteur de son apprentissage, augmentant fortement son intérêt pour ces travaux pratiques d'un nouveau type.

Au cours de leur cursus, les élèves de l'École Polytechnique ont la possibilité de suivre des Modex (modules d'enseignement expérimentaux) de chimie durant lesquels ils vont pouvoir approfondir et mettre en application les théories apprises lors des cours magistraux. Le but de ces modules est de confronter les étudiants au monde de la recherche où la transposition de la chimie « sur le papier » à la paillasse ne donne pas toujours les résultats escomptés.

Ces Modex, répartis sur une dizaine de séances gravitant autour d'un sujet central, sont le lieu rêvé pour la démarche d'investigation, les étudiants pouvant prendre le temps de développer une démarche critique répondant à la problématique posée.

Généralement, les séances sont tout d'abord très encadrées pour que les étudiants se remémorent les bonnes pratiques de laboratoire, la manipulation des différents appareils, la réalisation de montages expérimentaux… Puis au fur et à mesure de leur progression, ils se voient proposer de mettre en application leurs propres idées.

Comment la synthèse organique de molécules complexes peut-elle s'inscrire dans le cadre de la démarche d'investigation ? La véritable question est plutôt de se demander pourquoi ne serait-elle pas enseignée de ce point de vue.

En effet, il est connu qu'il n'existe pas qu'une seule de voie de synthèse pour arriver à une molécule cible mais bien des dizaines de possibilités, permettant la variation des réactifs mis en jeu, de l'ordre des étapes... De ce point de vue, il devient plus facile de voir comment introduire la démarche d'investigation en synthèse organique : chaque étudiant (ou groupe d'étudiants) peut selon ses souhaits et idées explorer une voie ou une autre, proposer une synthèse alternative…

C'est ainsi que dans le cadre tout à fait stimulant des Modex a été entreprise la synthèse totale d'une molécule bioactive, l'aplysamine 6, ainsi que la synthèse de plusieurs de ses dérivés.

Le but du Modex peut se résumer en trois points :
- préparer cette molécule par synthèse totale à partir de réactifs commerciaux,
- synthétiser différents analogues pour étudier l'activité biologique en fonction de la structure de la molécule,
- proposer de nouvelles voies d'accès à la molécule cible.

Contexte de l'étude

Le cancer et la recherche anticancéreuse

En France, le cancer est la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires avec des projections pour 2009 de plus de 346 000 nouveaux cas diagnostiqués et plus de 140 000 décès [2].

Bien que de nouvelles voies de traitement soient en cours d'évaluation [3], les méthodes classiques, mises en œuvre seules ou ensemble, restent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients.

Plus particulièrement, la chimiothérapie se base sur la capacité de certaines molécules à détruire sélectivement les cellules cancéreuses, généralement en bloquant une phase

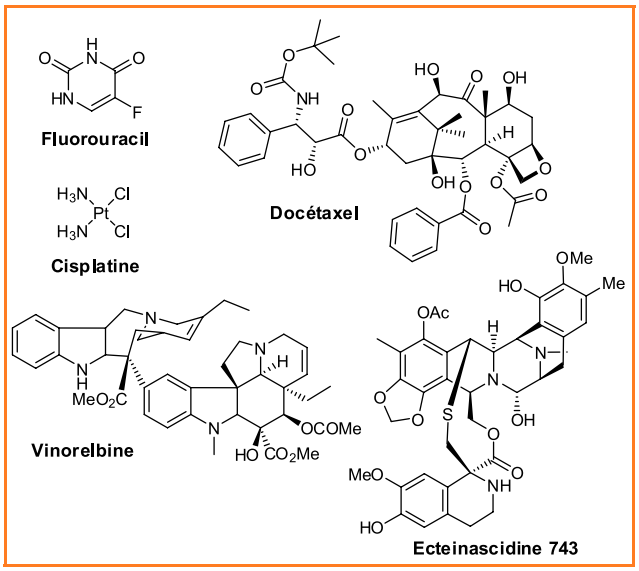


Figure 1 - Exemples d'anticancéreux utilisés actuellement en traitement clinique.

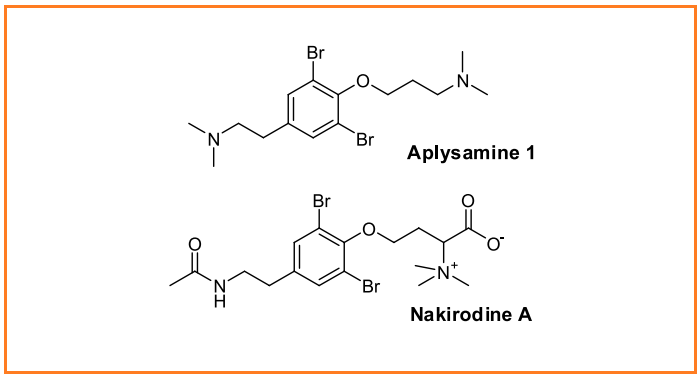


Figure 3 - Membres de la famille des dérivés de la bromotyrosine.

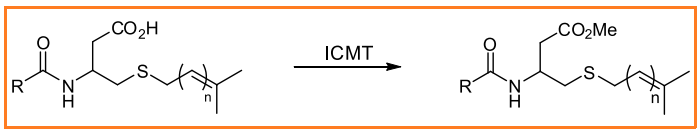


Figure 4 - Action de l'ICMT.

de la réplication cellulaire. De très nombreux composés sont actuellement utilisés en traitement clinique (*figure 1*) [4], mais ces traitements s'accompagnent cependant d'effets secondaires (chute des cheveux, anémie, troubles digestifs, cardiaques…) et le développement de mécanismes de résistance de la part des cellules cancéreuses vis-à-vis des médicaments a été mis en évidence.

Le travail des chercheurs est alors de découvrir de nouveaux traitements plus sélectifs des cellules tumorales, présentant moins d'effets secondaires et agissant *via* des mécanismes originaux contre lesquels les cellules tumorales n'ont pas encore développé de résistance.

L'aplysamine 6

L'aplysamine 6 est une molécule isolée en 2008 à partir d'une éponge de type *Pseudoceratina* sp. [5]. Elle se compose d'une unité dibromotyramine centrale, reliée par une liaison amide à un motif cinnamyl (en rouge) et dont le phénol est éthérifié par un motif propylamine (en bleu) (*figure 2*). Cette molécule appartient à la famille des alcaloïdes dérivés de la bromotyrosine tels l'aplysamine 1 ou la nakirodine A [6] (*figure 3*).

L'aplysamine 6 présente une activité anticancéreuse modérée (IC_{50} = 14 µM) qui s'exerce par inhibition d'une enzyme, l'ICMT (isoprénylcystéine carboxyl méthyltransférase), récemment identifiée comme une cible intéressante des traitements anticancéreux [7]. Il s'agit d'une protéine de régulation capable de réaliser la méthylation d'acides carboxyliques terminaux de chaînes d'acides aminés composant la protéine Ras, impliquée dans près de 20 % des cancers humains (*figure 4*).

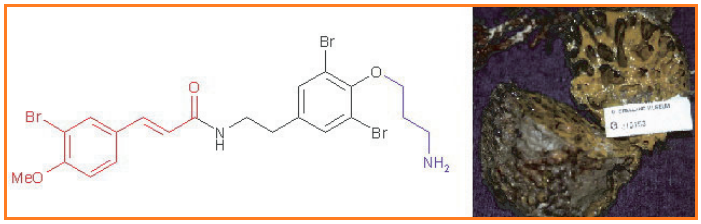


Figure 2 - La molécule d'aplysamine 6 et l'éponge dont elle est extraite.

En effet, la protéine Ras est un pro-oncogène situé dans la membrane des cellules et assurant un rôle de transfert de signaux cellulaires. Son activation est considérée comme l'un des phénomènes de base de la croissance tumorale. La fonction ester méthylique de la protéine Ras formée par action de l'ICMT est plus hydrophobe que la fonction acide. Elle va donc pouvoir s'incorporer dans la membrane cellulaire où elle va jouer son rôle de transporteur du signal et donc de pro-oncogène. Inactiver l'ICMT entraîne l'arrêt de la méthylation de l'acide carboxylique ; la protéine Ras ne va alors plus se placer dans la membrane et ne jouera plus son rôle de promoteur tumoral [8].

En chimie médicinale, lorsque l'on souhaite inhiber une enzyme, il est préférable de disposer d'une carte du site actif de l'enzyme étudiée, de façon à optimiser la structure du médicament. C'est en effet dans le site actif de l'ICMT que va se produire la réaction chimique d'estérification de l'acide carboxylique. Ce site actif est une poche de l'enzyme comportant de nombreux acides aminés capables de catalyser la réaction. Bloquer ce site actif avec un médicament rend l'enzyme inactive, empêchant la réaction.

L'optimisation de la structure de la molécule afin que les interactions (liaisons hydrogène, interactions électrostatiques…) entre les groupes fonctionnels de notre médicament et les acides aminés du site actif soient les plus fortes possibles permet d'avoir le médicament le plus actif [9].

Malheureusement, aucune carte du site actif de l'ICMT n'a encore été réalisée et on ne connaît pas le mode d'action de l'aplysamine 6, contrairement à d'autres inhibiteurs [10].

À notre connaissance, il n'existe actuellement qu'une seule synthèse totale de l'aplysamine 6 réalisée par l'équipe d'Ullah quelques semaines avant le début des travaux pratiques [11]. Celle-ci comprend comme étapes clés la dibromation de la tyramine, la formation de la liaison amide par réaction entre un chlorure d'acide et la dibromotyramine, et enfin la fonctionnalisation de la fonction phénol par un motif aminopropyle.

Nous avons décidé de proposer aux étudiants une synthèse basée sur le même schéma, tout en les laissant libres d'envisager d'autres voies d'approche.

La synthèse proposée comprend les étapes suivantes : synthèse de l'acide (*E*)-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-acrylique **1** par une condensation de Perkin [12], dibromation

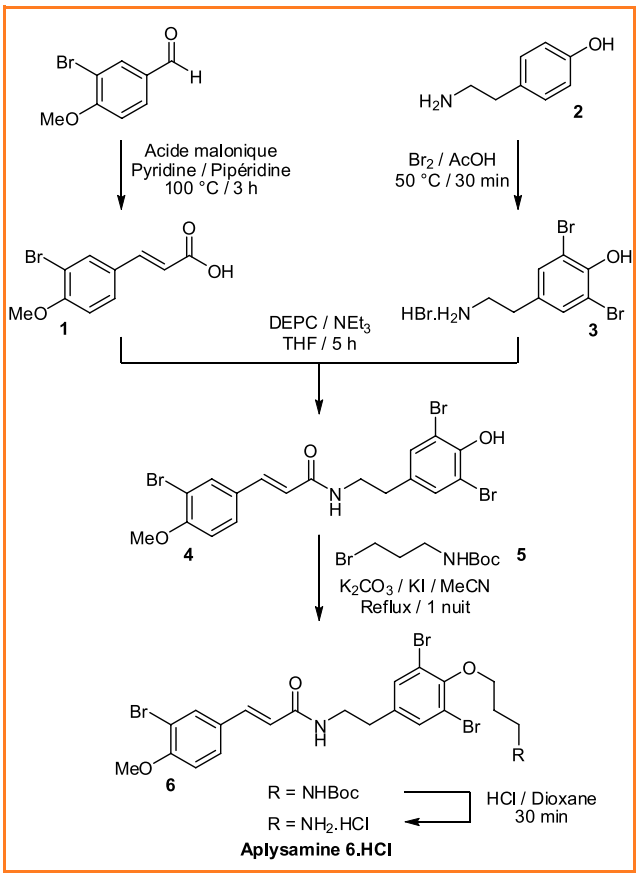


Figure 5 - Plan de travail de la synthèse.

de la tyramine **2**, puis couplage peptidique entre l'acide **1** et la dibromotyramine **3** pour donner l'amide **4**. Cette réaction est réalisée en présence d'un agent de couplage, le DEPC (diéthylcyanophosphonate), connu pour donner de bons résultats avec ce type de molécules [13]. L'alkylation du phénol libre de **4** par la 3-bromopropylamine protégée **5** [14] permet d'obtenir **6** qui est déprotégé en milieu acide pour donner l'aplysamine 6 sous la forme de son chlorhydrate [15] (*figure 5*).

Déroulement des séances

Les neuf séances des Modex se répartissent sur un à trois mois durant lesquels les étudiants travaillent sur le même sujet. Lors de la première séance, les étudiants se répartissent par binômes et se voient présenter le sujet global ainsi qu'un premier schéma synthétique reprenant les grandes étapes de la synthèse de l'aplysamine 6. Ils sont invités à réfléchir à d'autres voies de synthèse et à des analogues (un document sur les concepts de la chimie médicinale et de la synthèse de médicaments leur est distribué).

Les séances sont principalement dédiées au travail expérimental, de moins en moins encadré pour que les étudiants puissent prendre leurs propres initiatives, entrecoupées de séances d'exploitation des résultats, d'analyse des produits (un rappel théorique ainsi qu'une rapide formation à la manipulation des spectromètres RMN sont effectués), et de réflexion sur les prochaines expériences à réaliser.

Les premiers protocoles expérimentaux sont donnés en français pour la synthèse de la molécule attendue, décrivant précisément les étapes de chaque manipulation. Ils sont remplacés au fur et à mesure par des protocoles en anglais, directement tirés de diverses publications, que les étudiants sont chargés de transposer à leurs propres molécules.

Modes opératoires

Synthèse de l'acide (E)-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)acrylique

Placer 2,15 g (0,01 mol) de 3-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde et 2,08 g (0,02 mol) d'acide malonique dans un ballon de 25 mL, puis ajouter 7 mL de pyridine et 4 gouttes de pipéridine. Adapter un réfrigérant et chauffer le milieu réactionnel à 100 °C pendant 3 h. Laisser revenir à température ambiante et verser le milieu réactionnel sur un mélange HCl concentré/glace dans un erlenmeyer. Filtrer le solide, le rincer par une solution d'acide chlorhydrique 1 M et le sécher sous vide. Recristalliser le solide dans l'acide acétique, le filtrer et le sécher sous vide.

Rendements compris entre 62 et 92 % (rendement moyen : 80 %).

Synthèse de l'hydrobromure de la 2,6-dibromotyramine

Placer 3 g (0,022 mol) de tyramine dans un ballon de 100 mL équipé d'une ampoule de coulée, puis ajouter 25 mL d'acide acétique. Chauffer le milieu réactionnel à 50 °C. Préparer une solution de 3,4 mL (0,066 mol) de dibrome [16] dans 20 mL d'acide acétique et placer celle-ci dans l'ampoule de coulée. Ajouter la solution de brome goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, agiter pendant 30 minutes à 50 °C. Laisser revenir à température ambiante, filtrer le solide et le rincer abondamment à l'éther éthylique. Sécher le solide sous vide. Rendements compris entre 73 et 90 % (rendement moyen : 80 %).

Couplage peptidique

Placer 1 g (0,039 mol) d'acide (*E*)-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)acrylique dans un ballon de 100 mL et ajouter 50 mL de tétrahydrofurane. Ajouter 2,7 mL (0,195 mol) de triéthylamine et agiter pendant 2 minutes. Ajouter ensuite une solution de 712 µL (4,68 mmol) de diéthylcyanophosphonate dans 20 mL de tétrahydrofurane et agiter pendant 5 minutes. Ajouter enfin 1,45 g d'hydrobromure de la 2,6-dibromotyramine et agiter pendant 5 heures. Neutraliser le milieu réactionnel par ajout d'eau (50 mL) et extraire trois fois par des portions de 20 mL d'acétate d'éthyle. Rassembler les phases organiques, les laver par une solution saturée en chlorure de sodium, sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer sous vide.

Purifier le produit par chromatographie sur silice, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 à 5/5 en *V/V*). Rassembler et concentrer sous vide les fractions de même composition (analyse par CCM) pour obtenir un solide blanc. Rendements compris entre 51 et 81 % (rendement moyen : 74 %).

Alkylation du phénol libre

Dans un ballon de 25 mL, placer 500 mg (0,936 mmol) de composé phénolique, 257 mg (1,87 mmol) de carbonate de potassium, 15 mg (0,0936 mmol) d'iodure de potassium,

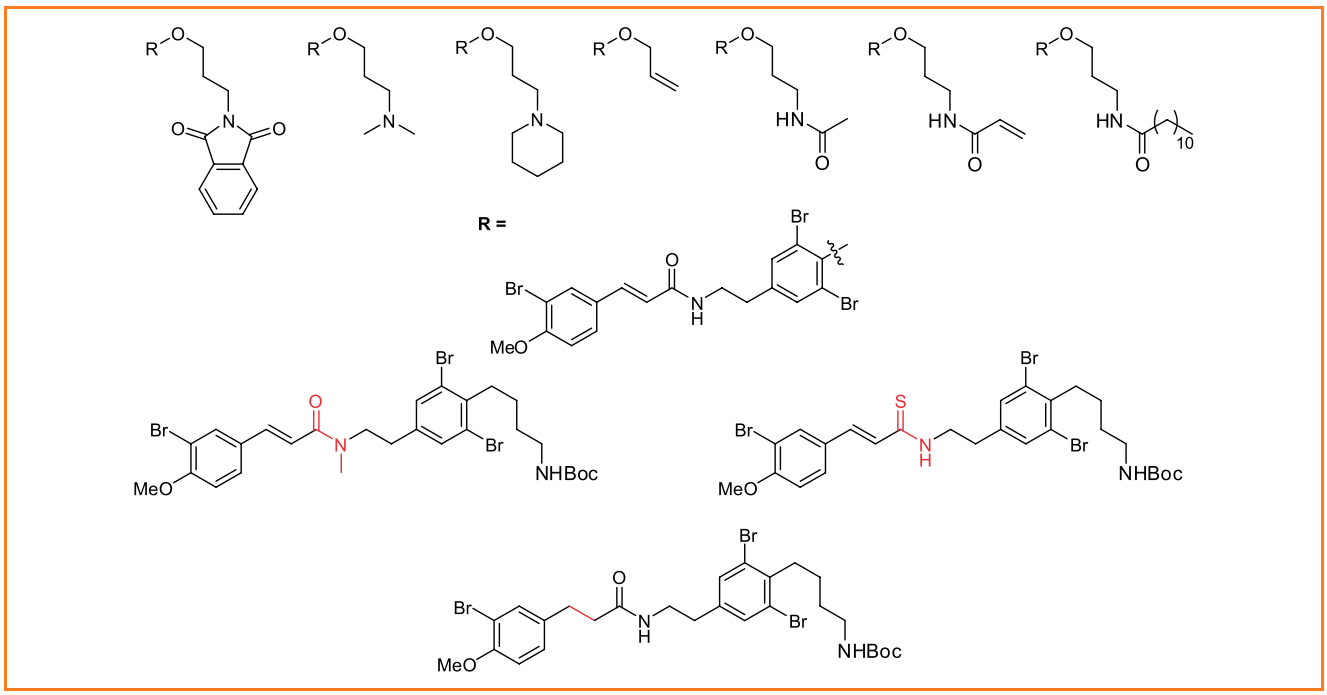


Figure 6 - Ensemble des dérivés synthétisés.

450 mg (1,87 mmol) de *tert*-butyl 3-bromopropylcarbamate et 10 mL d'acétonitrile. Porter le milieu réactionnel au reflux pendant une nuit. Laisser refroidir, filtrer et concentrer le filtrat sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 à 8/2 en *V/V*). Rassembler et concentrer sous vide les fractions de même composition pour obtenir un solide blanc. Rendements compris entre 77 et 90 % (rendement moyen : 82 %).

Déprotection de l'amine protégée

Placer 500 mg (0,43 mmol) d'aplysamine protégée dans un ballon taré de 50 mL et ajouter 6,45 mL (25,8 mmol) d'une solution de chlorure d'hydrogène dans le dioxane (4 M). Agiter à température ambiante pendant 30 minutes puis concentrer le milieu réactionnel sous vide. Sécher le solide sous vide pour donner l'hydrochlorure d'aplysamine 6. Rendement quantitatif.

Résultats et ouverture

Résultats

Tous les binômes sont parvenus à synthétiser l'aplysamine 6 en un nombre raisonnable de séances avec un rendement global acceptable. Divers analogues ont également pu être préparés.

Les composés sont analysés par résonance magnétique nucléaire (proton et carbone).

Ouverture

Lors des discussions avec les étudiants, la synthèse de différents analogues de l'aplysamine 6 a été envisagée avec des variations portant sur : l'acide carboxylique, les halogènes portés par la tyramine, les substituants du phénol, en suivant les mêmes modes opératoires.

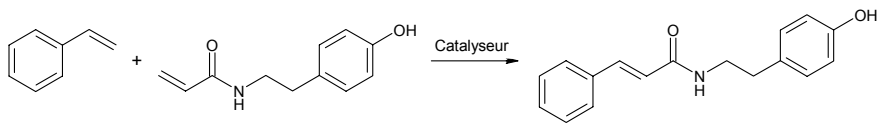
De plus, l'aplysamine a pu être fonctionnalisée par acylation de la fonction amine terminale au moyen de différents chlorures d'acides [17] et l'aplysamine protégée a également été engagée dans des réactions de méthylation de l'amide [18] ou de thioamidation [19] (*figure 6*).

En parallèle à ce travail, il a été envisagé avec les étudiants d'utiliser des couplages organométalliques pour synthétiser des analogues de l'aplysamine 6.

Tout d'abord la réaction de métathèse, qui fait partie des quelques réactions les plus utilisées en chimie, tant pour la préparation de polymères qu'en synthèse de produits naturels [20], a été proposée pour former la double liaison du motif cinnamique. Bien que cette liaison soit réputée délicate à former sur ce type d'amide acrylique [21], ils ont procédé à quelques essais d'optimisation de cette réaction en variant le catalyseur mis en jeu, la température et l'ajout d'additifs [22].

Les résultats obtenus sur des substrats modèles sont encourageants et permettent de valider ce type d'approche (voir *tableau*), les principaux obstacles à l'application de cette méthode restant le prix du catalyseur et la difficulté de

Tableau - La réaction de métathèse.



Essais	Solvant	Température	Catalyseur	Rendement
1	Toluène	70 °C	Grubbs II	45 %
2	Dichlorométhane	40 °C	Grubbs II	62 %
3	Toluène	70 °C	Hoveyda-Grubbs II	76 %

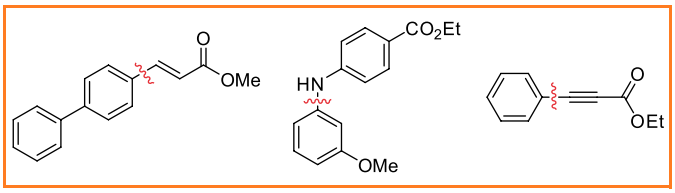


Figure 7 - Molécules synthétisées par couplage organométallique.

préparation des substrats nécessaires à la synthèse totale de l'aplysamine.

De même que la métathèse, les réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium ont trouvé de nombreuses applications dans la synthèse de produits naturels depuis leur découverte [23]. Ainsi, l'idée d'utiliser de telles réactions pour la préparation de motifs intéressants a été évoquée et mise en application lors des dernières séances. Après discussion avec les étudiants, nous avons identifié trois types de couplage réalisables : réaction de Heck, couplage de Buchwald-Hartwig et de Negishi [24]. Différents composés ont ainsi pu être préparés (*figure 7*) [25].

Ces réactions métallocatalysées (métathèse et couplages) nous ont permis d'accéder facilement et rapidement à des motifs complexes. Cela nous a également permis de familiariser les étudiants avec les techniques de manipulation en atmosphère inerte et les mécanismes de ces réactions, seulement abordés en cours.

Conclusion

La synthèse d'un produit naturel en plusieurs étapes, en ayant la possibilité d'appliquer leurs idées, a séduit les étudiants. La préparation d'analogues a également été globalement bien perçue, même si certains concepts biologiques sous-jacents ont été moins bien acceptés.

L'une des questions récurrentes des étudiants a été de savoir si les produits allaient être testés pour connaître leur activité biologique. Ceci pourrait conduire à des travaux pratiques plus généraux avec une partie tests biologiques qu'ils pourraient réaliser eux-mêmes sur des lignées cellulaires sous la direction d'un professeur compétent.

Remerciements

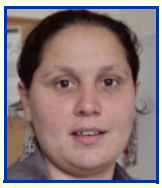
Les auteurs remercient les responsables de Modex de chimie de l'École Polytechnique, Nicolas Mezailles, Fabien Gagosz, et le préparateur Jean-François Gaëtan pour leur soutien lors des séances, ainsi que tous les étudiants qui se sont prêtés au jeu de ces travaux pratiques, pour leur patience et leur persévérance.

Notes et références

[1] Bataille X., Beauvineau E., Cheymol N., Mas V., Vigneron M., Un TP de chimie analytique en séquence d'investigation, *L'Act. Chim.*, **2009**, *333*, p. 42 ; Bataille X., Beauvineau E., Cheymol N., Mas V., Vigneron M., La démarche d'investigation pour motiver les étudiants, *L'Act. Chim.*, **2009**, *334*, p. 41.
[2] www.arc-cancer.net/Actualites/article/Cancer-en-France-les-chiffres-2009. html
[3] Par exemple la thérapie photodynamique, voir : Barberi-Heyob M., Frochot C., Bezdetnaya-Bolotine L., Brault D., Dumas D., Guillemin F., Krausz P., Maillard P., Maunit B., Merlin J.-L., Mordon S., Muller J.-F., Patrice T., Simonneaux G., Tanielian C., La thérapie photodynamique, *L'Act. Chim.*, **2007**, *308-309*, p. 26
[4] Collectif, Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, *Traité de Chimie Thérapeutique*, *vol. 6*, Éd. Tec & Doc, **2003**.
[5] Buchanan M.S., Carroll A.R., Fechner G.A., Boyle A., Simpson M., Addepalli R., Avery V.M., Hooper J.N.A., Cheung T., Chen H., Quinn R.J., Aplysamine 6, an alkaloid inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase from the sponge *Pseudoceratina* sp., *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, p. 1066.
[6] Xynas R., Capon R.J., Two new bromotyrosine-derived metabolites from an Australian marine spone, *Aplysina* sp., *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, p. 1427 ; Tsuda M., Endo T., Watanabe K., Fromont J., Kokayashi J., Nakirodin A., a bromotyrosine alkaloid from a Verongid sponge, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, p. 1670.
[7] Winter-Vann A.M., Baron R.A., Wong W., dela Cruz J., York J.D., Gooden D.M., Bergo M.O., Youg S.G., Toone E.J., Casey P.J., A small-molecule inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase with antitumor activity in cancer cells, *PNAS*, **2005**, *102*, p. 4336.
[8] Kloog Y., Cox A.D., Prenyl-binding domains: potentiel target for Ras inhibitors and anti-cancer drugs, *Seminars in Cancer Biology*, **2004**, *14*, p. 253 ; Bergo M.O., Gavino B.J., Hong C., Beigneux A.P., McMahon M., Casey P.J., Young S.G., Inactivation of ICMT inhibits transformation by oncogenic K-Ras and B-Raf, *The Journal of Clinical Investigation*, **2004**, *113*, p. 539 et réf. citées.
[9] Patrick G.L., An introduction to medicinal chemistry, 4e ed, Oxford University Press, **2009**.
[10] Baron R.A., Peterson Y.K., Otto J.C., Rudolph J., Casey P.J., Time-dependant inhibition of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase by indole-based small molecules, *Biochemistry*, **2007**, *46*, p. 554.
[11] Ullah N., Arafeh K.M., The first total synthesis of aplysamine 6, an inhibitor of isoprenylcysteine carboxy methyltransferase, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, p. 158.
[12] Gray G.W., Jones B., Marson F., Mesomorphism and chemical constitution. Part VII. The effect of halogen substitution on the mesomorphism of trans-p-n-alkoxycinnamic acid, *J. Chem. Soc.*, **1956**, p. 1417.
[13] (a) Georgiades S.N., Clardy J., Preparation of a Psammaplysene-based library, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 4251. Pour une revue sur les différents agents de couplage, voir : (b) Valeur E., Bradley M., Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, p. 606. Entre nos mains, le passage par un chlorure d'acide pour éviter l'utilisation d'un agent de couplage n'a pas donné de bons résultats (rendement moyen de 20 %). Par manque de temps, le test de différents agents de couplage n'a pu être effectué.
[14] Peut-être acheté chez Sigma-Aldrich ou préparé selon : Kuo G.-H., Prouty C., Murray W.V., Pulito V., Jolliffe L., Cheung P., Varga S., Evangelisto M., Shaw C., Design, synthesis and biological evaluation of pyridine-phenylpiperazines: a novel series of potent and selective α1a-adrenergic receptor antagonist, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, p. 2263.
[15] La déprotection du groupe Boc par l'action d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane fonctionne mais est plus longue. On préférera l'utilisation d'un excès d'une solution de chlorure d'hydrogène dans le dioxane.
[16] Le dibrome est un liquide rouge corrosif et toxique émettant des vapeurs corrosives à température ambiante. La manipulation de dibrome se fait obligatoirement sous hotte avec l'ensemble des équipements de protection individuelle (blouse fermée, gants et lunettes) et sous la supervision de l'encadrant.
[17] Les amides ont été synthétisés par action d'un chlorure d'acide (1,5 eq) sur l'amine (1 eq) en présence de triéthylamine (2,5 eq) dans le dichlorométhane. Purification par chromatographie sur couche mine. Rendement compris entre 50 et 75 %.
[18] Déprotonation de l'amide (1 eq) par le NaH (2,5 eq) dans le diméthylformamide à 0 °C suivi de l'ajout, après 15 minutes, d'iodométhane (2 eq). Purification réalisée par chromatographie sur couche mince. Rendement = 60 %.
[19] Voir [13a] : réaction du réactif de Lawesson (1,5 eq) sur la molécule **6** (1 eq) dans le toluène à 80 °C pendant 1 h. La purification est réalisée par chromatographie sur couche mince. Rendement = 83 %.
[20] Pour une revue sur l'utilisation de la réaction de métathèse en synthèse totale, voir : Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D., Metathesis reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4490.
[21] Choi T.-L., Chatterjee A.K., Grubbs R.H., Synthesis of α,β-unsaturated amides by olefin cross-metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 1277.
[22] Différents additifs connus pour faciliter certaines réactions de métathèses délicates ont été testés. Ceux-ci diminuent la densité électronique de l'oxygène de l'amide et permettent de limiter le risque de formation d'un chélate entre le ruthénium et l'oxygène de l'amide. Voir : Furstner A., Langemann K., Total syntheses of (+)-ricinelaidic acid lactone and of (-)-gloeosporone based on transition-metal-catalysed C-C bond formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *110*, p. 9130 ; Vedrenne E., Dupont H., Oualef S., Elkaïm L., Grimaud L., Dramatic effect of boron-based Lewis acids in cross-metathesis reactions, *Synlett*, **2005**, *4*, p. 670.
[23] Pour une revue sur le sujet, voir : Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D., Palladium-catalysed cross-coupling reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4442.
[24] La réaction de Heck a été réalisée selon le mode opératoire de la publication : Keles M., Aydin Z., Serindag O., Synthesis of palladium complexes with bis(diphenylphosphinomethyl)amino ligands: A catalysts for the Heck reaction of aryl halide with methyl acrylate, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, p. 1951. Couplage de Buchwald-Hartwig : Fors B.P., Krattiger P., Strieter E., Buchwald S.L., Water-mediated catalyst preactivation: an efficient protocol for C-N cross-coupling reactions, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, p. 3505. Couplage de Negishi : Anastasia L., Negishi E., Highly satisfactory procedures for the Pd-catalysed cross coupling of aryl electrophiles with *in situ* generated alkynylzinc derivatives, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 3111.
[25] Par manque de temps, nous n'avons pas pu continuer la synthèse d'analogues en utilisant ces motifs.

W. Erb

William Erb
est doctorant à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles*.
Elina Payet
est doctorante à l'École Polytechnique**.



E. Payet

* ICSN, Avenue de la Terrasse, F-91198 Gif-sur-Yvette Cedex.
Courriel : w.erb@exchem.fr
** École Polytechnique, Route de Saclay, F-91128 Palaiseau Cedex.
Courriel : elina.payet@polytechnique.edu