



Date de publication :  
**10 décembre 2019**

# Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles - Concepts

Cet article est issu de : **Procédés chimie - bio - agro | Chimie verte**

par **Erwan POUPON, Laurent EVANNO,  
Guillaume VINCENT**

## Mots-clés

bio-inspiration | biomimétisme  
| substances naturelles |  
synthèse totale

**Résumé** Cet article expose les concepts conduisant à concevoir des stratégies de synthèse totale de substances naturelles dite bio-inspirées. C'est dans le cadre de « l'art de la synthèse totale » que s'inscrit la démarche, au cœur de laquelle l'analyse rétro-biosynthétique est cruciale. Une réflexion sur les voies de biosynthèse des substances naturelles est nécessaire et implique une bonne connaissance des grandes classes de substances naturelles. Une boîte à outils de réactions, les concepts et les prérequis, ainsi qu'un cadre rigoureux de conditions à réunir pour une synthèse totale bio-inspirée, sont analysés. Des questions de sémantique autour des termes sont explicitées.

## Keywords

bio-inspiration | Biomimicry |  
natural products | total  
synthesis

**Abstract** In this article, the way chemists can devise bio-inspired total synthesis of natural products is exposed and analyzed. It is in the context of "the art of total synthesis" that the approach will enroll. A "retrobiosynthetic" analysis will be crucial. A special thought on the biosynthesis of natural substances is necessary and will imply a good mastering of the main classes of natural products. A tool box of "good reactions" exploited in biochemistry is presented as well as an analysis of concepts, pre-requisites and rigorous conditions to bring together. In the semantic field, terms like "bio-inspiration" and "biomimicry" will be explicated.

## Pour toute question :

Service Relation clientèle  
Techniques de l'Ingénieur  
Immeuble Pleyad 1  
39, boulevard Ornano  
93288 Saint-Denis Cedex

## Par mail :

infos.clients@teching.com

## Par téléphone :

00 33 (0)1 53 35 20 20

Document téléchargé le : **07/06/2020**

Pour le compte : **7200048087 - ecole normale superieure de lyon // 140.77.168.36**

# Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles

## Concepts

par **Erwan POUPON**

*Professeur des universités,  
BioCIS,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté de Pharmacie,  
Châtenay-Malabry, France*

**Laurent EVANNO**

*Maître de conférences des universités,  
BioCIS,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie,  
Châtenay-Malabry, France*

et **Guillaume VINCENT**

*Directeur de recherche au CNRS,  
ICMMO, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté des Sciences d'Orsay,  
France*

<b>1. Du monde des substances naturelles à « l'art de la synthèse totale »</b> .....	PHA 2 005	- 2
1.1 Substances naturelles : une source d'inspiration inépuisable pour les chimistes .....	—	2
1.1.1 Place des substances naturelles dans le monde vivant .....	—	2
1.1.2 Substances naturelles et biomimétisme : quand les chimistes imitent le vivant .....	—	2
1.2 Voies de biosynthèse et grandes classes de substances naturelles....	—	3
1.2.1 Voies biosynthétiques spécialisées .....	—	3
1.2.2 Boîte à outils de réactions robustes de la chimie organique .....	—	6
<b>2. Biomimétisme et bio-inspiration en synthèse totale de substances naturelles</b> .....	—	7
2.1 Synthèses biomimétiques ou bio-inspirées : une question de sémantique .....	—	7
2.2 Analyse rétrobiosynthétique et planification d'une synthèse totale bio-inspirée .....	—	7
2.2.1 Analyse rétrobiosynthétique .....	—	7
2.2.2 Planifier la synthèse : que pourra-t-on mimer efficacement au laboratoire ? .....	—	8
<b>3. Conclusion</b> .....	—	10
<b>4. Glossaire</b> .....	—	10
<b>Pour en savoir plus</b> .....	Doc. PHA 2 005	

**S'**inspirer de la nature... Pour le chimiste organicien qui se passionne pour « l'art de la synthèse totale », les stratégies dites bio-inspirées ou encore biomimétiques constituent une façon originale – et souvent efficace – d'envisager l'exercice de la rétrosynthèse (c'est-à-dire la démarche logique inventée par les chimistes et permettant de concevoir une voie de synthèse).

La notion de « substance naturelle » est explicitée dans le but d'évoquer leurs voies de biosynthèse, c'est-à-dire la machinerie enzymatique à l'œuvre dans les cellules pour assembler ces molécules. En effet, les voies de biosynthèse (connues ou postulées) des molécules parfois incroyablement complexes produites par les êtres vivants sont à la base du concept et servent de source d'inspirations pour le chimiste. La nature offre ainsi un panel restreint de « bonnes réactions » (souvent connues pour leur robustesse) qu'il est parfois possible de mimer au laboratoire dans des conditions abiotiques (sans l'utilisation d'enzymes). Les principaux intermédiaires réactionnels sont retrouvés dans les réactions exploitées par la biochimie (carbocations, carbanions, radicaux libres par exemple), ainsi que les réactions dites péricycliques. L'objectif de cet article est de donner des concepts fondamentaux et de fournir un cadre général pour concevoir une stratégie bio-inspirée en synthèse totale de molécules complexes. La stratégie sera applicable en chimie fine dans un cadre de recherche et développement, par exemple, de molécules à activité biologique (les substances naturelles ayant fréquemment des activités biologiques puissantes). L'article [PHA 2 006] traite d'exemples de succès d'applications de telles stratégies et ouvre d'autres perspectives.

Le lecteur trouvera en fin d'article un glossaire des termes utilisés.

## 1. Du monde des substances naturelles à « l'art de la synthèse totale »

### 1.1 Substances naturelles : une source d'inspiration inépuisable pour les chimistes

#### 1.1.1 Place des substances naturelles dans le monde vivant

On distingue classiquement **trois types de métabolismes** (et les métabolites associés) chez les êtres vivants.

Le premier d'entre eux est essentiel et universel, c'est le **métabolisme dit « primaire »** essentiellement orienté vers la production d'énergie notamment l'ATP (adénosine triphosphate) (figure 1) [1] [2] [3] (ouvrages envisageant la biochimie via l'œil de la chimie organique).

Le deuxième est le **métabolisme des biopolymères** avec des rôles de support et de transfert d'informations pivots (acides nucléiques, protéines, polysaccharides).

Le troisième type est constitué par les substances naturelles, encore appelées **métabolites secondaires** (figure 1). Ces dernières sont au cœur de l'évolution darwinienne des êtres vivants. Elles sont apparues au cours de l'évolution et sont pleinement impliquées dans l'adaptation des êtres vivants à leur milieu. Leurs rôles biologiques est continuellement l'objet de questionnements (d'ailleurs ont-elles toujours un rôle biologique ?) : c'est la mission d'une discipline scientifique à part entière : l'écologie chimique que de les étudier [4] [5]. C'est une diversité – et parfois une complexité – moléculaire fascinante que nous offrent ces « petites molécules organiques ». On comprend mieux pourquoi les substances naturelles ont toujours intéressé les chimistes organiciens à partir de la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, mais surtout à partir du XX<sup>e</sup> siècle. L'importance considérable que ces subs-

tances naturelles peuvent avoir pour les organismes producteurs (phéromones, molécules de défense, etc.) et l'importance qu'elles ont eu pour l'humanité (nutriments, parfums, épices, médicaments) font de ces petites molécules, des métabolites tout sauf secondaires. À ce titre, on préfère aujourd'hui parler de « **métabolites spécialisés** », cette dénomination permettant d'associer la notion de distribution spécifique de ces molécules chez les êtres vivants. Quelques excellents ouvrages traitent des substances naturelles, de leur biosynthèse et de leur exploitation notamment en pharmacie, le lecteur s'y reportera avec le plus grand des intérêts [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13].

#### 1.1.2 Substances naturelles et biomimétisme : quand les chimistes imitent le vivant

##### 1.1.2.1 Contexte

■ Le **biomimétisme** est un terme générique maintenant largement utilisé dès lors que l'harmonie des processus observés dans la nature inspire l'Homme dans sa création. Des domaines tels que la science, les arts, l'architecture etc. sont alors concernés. La chimie n'est donc pas en reste et le biomimétisme instille ses concepts dans bon nombre d'applications (chimie supramoléculaire, enzymes artificielles, chimie des matériaux, chimie prébiotique, etc.). Le présent chapitre se focalise sur un aspect tout particulier : s'inspirer de la nature, c'est-à-dire ici des voies de biosynthèses des substances naturelles [14] [15], pour des applications en synthèse totale de substances naturelles complexes.

■ Au-delà de la synthèse totale de substances naturelles, les domaines d'applications du biomimétisme en synthèse organique, qui pourront découler des découvertes fondamentales et appliquées réalisées au cours de l'exercice de synthèse totale bio-inspirée, s'entrevoient logiquement (figure 2 et conclusion de l'article [PHA 2 006]).

##### 1.1.2.2 Problématique générale

La suite de l'article s'articule de façon logique ; quelques caractéristiques générales des **voies de biosynthèse** en termes de chimie organique sont rappelées fixant un cadre et définissant une

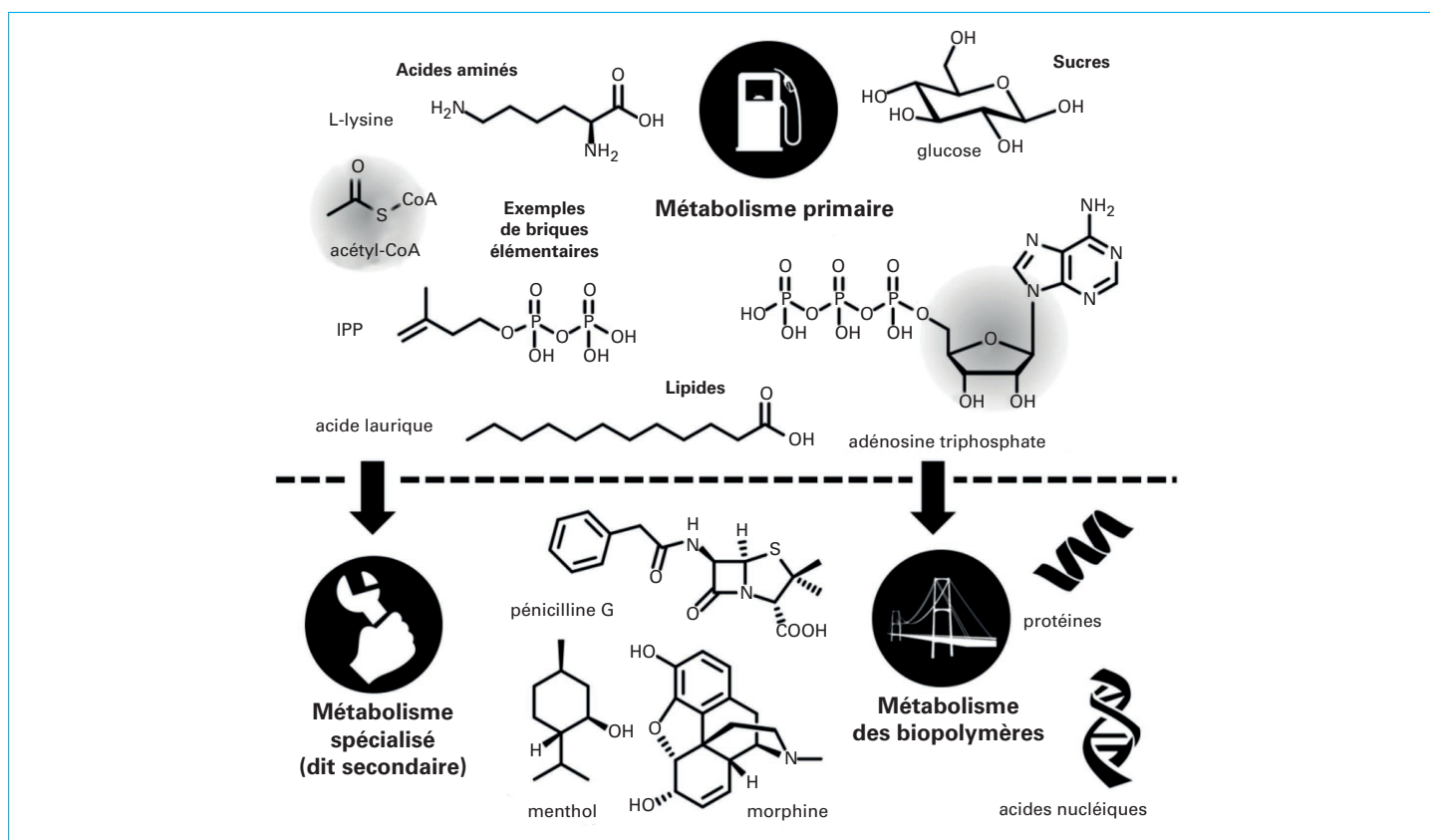


Figure 1 – Les trois grands types de métabolismes

### L'art de la synthèse totale

Le terme « synthèse totale » représente la synthèse d'une molécule organique complexe, en général une substance naturelle, par un enchaînement de plusieurs réactions chimiques (étapes) à partir de composés les plus simples possibles et/ou facilement accessibles. Le choix de la molécule cible est souvent motivé par le fait qu'il s'agit d'un composé biologiquement actif ou tout simplement par le défi que représente la synthèse d'une substance particulièrement complexe [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25].

Tout l'art du chimiste organicien est d'imaginer – et surtout réaliser – la synthèse totale la plus efficace possible, en minimisant le nombre d'étapes, avec le meilleur rendement possible pour chaque étape. Pour une cible donnée, plusieurs stratégies (enchaînement d'étapes) sont possibles, ainsi une synthèse totale peut être linéaire ou convergente. Le choix de l'ordre des étapes est particulièrement crucial pour le succès d'une synthèse totale en raison de la présence de plusieurs fonctions chimiques réactives dans le composé à synthétiser. La partie de cette discipline qui requiert le plus d'innovation est la création et le développement de nouvelles réactions qui permettent de répondre à un problème inédit et inhérent à la molécule cible ou de réaliser, en une réaction, ce qui requiert classiquement plusieurs étapes.

L'exercice, parfois frustrant, n'en est pas moins très enrichissant, les stratégies étant aussi variées que les cibles. « L'art de la synthèse totale » s'inscrit, par ailleurs, dans une filiation de chimistes prestigieux (R. Robinson [1886-1975, prix Nobel de chimie 1947], R. B. Woodward [1917-1979, prix Nobel de chimie 1965], E. J. Corey [1928-, prix Nobel de chimie 1990] ou encore K. C. Nicolaou [1946-]).

### Les retombées potentielles de la synthèse totale bio-inspirée

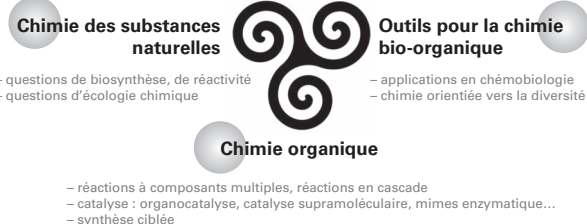


Figure 2 – Champs d'applications et retombées

boîte à outils de réactions, que le chimiste pourra exploiter en synthèse organique et, notamment dans le contexte de cet article, dans son analyse stratégique en synthèse totale de substances naturelles.

## 1.2 Voies de biosynthèse et grandes classes de substances naturelles

### 1.2.1 Voies biosynthétiques spécialisées

#### 1.2.1.1 Une série de petites molécules organiques

C'est à partir d'un nombre finalement limité de petites « briques moléculaires » que les substances naturelles sont biosynthétisées par les êtres vivants. Ces petites molécules (dont les noms sont

bien connus des biochimistes) « s'échappent » en quelque sorte du métabolisme primaire pour gagner des machineries enzymatiques particulières. Et c'est ainsi que des unités simples à faible nombre de carbones sont déviées vers des machineries enzymatiques spécialisées propres à certains êtres vivants (figure 1) constituant un véritable « Lego<sup>®</sup> moléculaire ». Et ce sont les intermédiaires classiques d'un cours de biochimie de premier cycle universitaire qui systématiquement sont retrouvés à l'origine des substances naturelles [1] [2] [3], par exemple :

- des produits de la glycolyse en C<sub>3</sub> (glycéraldéhyde 3-phosphate, acide phosphoenolpyruvique, acide pyruvique...),
- l'érythrose 4-phosphate (C<sub>4</sub>) issu de la voie des pentoses phosphates,
- des intermédiaires du cycle de Krebs tels que l'acide oxaloacétique (C<sub>4</sub>) ou encore l'acide 2-cétoglutarique (C<sub>5</sub>),
- les acides aminés (protéogènes ou non) avec une mention particulière pour les acides aminés aromatiques (L-phénylalanine, L-tyrosine et L-tryptophane),
- avec un cas particulier l'acétyl co-enzyme A en C<sub>2</sub>, véritable carrefour métabolique de la biochimie et intermédiaire clé à l'origine de plusieurs voies métaboliques spécialisées telles que les polyacétates.

### 1.2.1.2 ... conduisent aux principales classes de substances naturelles

Il n'est pas possible de faire ici un inventaire exhaustif des grandes voies de biosynthèse des substances naturelles, les ouvrages didactiques de référence en la matière et mentionnés précédemment fourniront un socle des « indispensables » en chimie bio-organique [1] [2] [3] et biosynthèse des substances naturelles [4] [5].

Les grandes voies de biosynthèse conduisant aux **principales classes de substances naturelles** sont mentionnées ci-dessous dans le but de fixer un vocabulaire de base pour la suite du propos, ce qui permet également de mentionner, dès à présent, le **type de réactivité chimique caractéristique** de chaque voie de biosynthèse. Signalons également dès à présent que, comme autant de chances supplémentaires de créer de la diversité chimique, de nombreuses interconnexions entre les différents types de métabolismes des substances naturelles existent.

■ Les **terpènes** (figure 3) sont issus de la condensation d'unités en C<sub>5</sub> à motif isoprénique, les deux précurseurs sont le phosphate de diméthylallyle (DMAPP) et le phosphate d'isopentényle (IPP), eux-mêmes issus de deux voies de biosynthèse distinctes (voie de l'acide mévalonique et voie du phosphate de méthylérythritol). À l'œuvre dans la biosynthèse des terpènes, les terpènes cyclases (ou terpènes synthases) assurent une chimie des carbocations particulièrement efficaces. Les règles de réarrangements des carbocations, les transpositions (réarrangements de Wagner-Meerwein par exemple) sont particulièrement mises en œuvre dans la biosynthèse des terpènes.

■ La voie de l'**acide shikimique** est essentielle chez les micro-organismes et surtout les végétaux (figure 3), car c'est une des deux grandes voies de l'**aromagenèse** dans la nature (au même titre que la voie des polyacétates). C'est également la voie qui conduit aux trois acides aminés aromatiques évoqués précédemment. *Via* un autre intermédiaire fondamental, l'acide chorismique, la voie shikimique est à l'origine de molécules de type phénylpropane en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> particulièrement importantes (lignanes par exemple). C'est également la voie qui conduit à la lignine chez les végétaux. Avec les substances naturelles de type phénylpropanes, c'est une très riche chimie des **couplages oxydants radicalaires**, fréquemment mise en jeu et qui représente autant de défis pour le chimiste de synthèse.

■ Les **polyacétates** (et une sous-classe apparentée : les **polypropionates**) répondent à une toute autre logique biosynthétique (figure 3). Une amorce d'acétylCoA activé sous forme de malo-

nylCoA (ou des unités substituées proches) subit l'action de complexes multienzymatiques d'un fonctionnement incroyablement intégré : les PKS, acronyme anglosaxon de *Polyketide Synthases*. La diversité des polyacétates – et par la même de leurs propriétés biologiques – est fabuleuse. Des polyacétates de type macrolides jusqu'à des structures aromatiques phénoliques, le mode de biosynthèse fait dénominateur commun de cette classe. C'est la seconde grande voie de l'aromagenèse dans la nature. La réactivité chimique fondamentale de la chimie des polyacétates est sans conteste l'**aldolisation** (et ses corollaires : condensation de Claisen, crotonisation).

■ Les substances naturelles peptidiques, quant à elles, peuvent avoir deux origines biosynthétiques distinctes. Les **peptides ribosomaux** (*ribosomal peptides* « RP ») sont issus de la voie classique d'assemblage des vingt acides aminés codés par l'ADN, *via* les ARN messagers et les machineries des ribosomes. Les étapes subséquentes de maturation et de modifications post-traductionnelles offrent, notamment chez les micro-organismes, une diversité mal entrevue il y a encore quelques années. La seconde voie de biosynthèse des substances naturelles peptidiques fait appel à une tout autre logique, elle est comparable à celle des polyacétates ; des complexes multienzymatiques prennent en charge des acides aminés activés et enchaînent la formation de liaisons peptidiques pour former des peptides non ribosomaux (*Non-Ribosomal Peptides* « NRP ») biosynthétisés par les *Non-Ribosomal Peptide Synthetases* « NRPS ». L'intérêt évolutif est considérable : au-delà des vingt acides aminés du code génétique, ce sont des dizaines d'autres acides aminés qui peuvent potentiellement entrer dans la danse (par exemple l'acide pipécolique). Les complexes multienzymatiques sont tellement similaires en termes de logique de fonctionnement par rapport au PKS, que des assemblages hybrides PKS/NRPS sont très fréquents chez les micro-organismes conduisant à des niveaux encore supérieurs de diversité chimique atteignable.

À ces classes biosynthétiquement homogènes, s'ajoutent deux notions transcendantes inclassables :

- les **polyphénols**, qui possèdent au moins deux cycles phénoliques et sont issus de la voie de l'acide shikimique ou des polyacétates ou encore d'une interconnexion des deux ;

- les **alcaloïdes**, qui possèdent au moins un atome d'azote plus ou moins basique à l'origine d'un nombre considérable de substances naturelles. Si ce sont les acides aminés (et particulièrement la L-lysine, la L-ornithine, le L-tryptophane et la L-tyrosine) qui sont majoritairement la source d'azote, des incorporations tardives d'azote dans les voies de biosynthèse expliquent la formation d'alcaloïdes, par exemple, terpéniques ou polyacétiques.

Toutes les voies de biosynthèse ne sont pas connues avec le même niveau de détails. Historiquement, seules les études de marquage isotopique ont permis de réellement **élucider** une voie de biosynthèse. Aujourd'hui, avec la révolution de la biologie moléculaire et des « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.), de nouvelles technologies permettent de comprendre les assemblages des briques élémentaires (c'est particulièrement le cas pour les polyacétates et les peptides non ribosomaux). Cependant, la **logique mécanistique intime** des assemblages fera toujours appel à des réflexions de chimistes organiciens et à des échanges continuels entre les disciplines. C'est de cette réflexion sur les mécanismes intimes des voies de biosynthèse que nous avons l'élucidation de la synthèse bio-inspirée (qui pourra, en retour, apporter des informations cruciales sur les mécanismes des voies de biosynthèse [PHA 2 006]). Tout comme le pool des éléments de construction se limite à quelques dizaines de molécules simples, la boîte à outils des réactions chimiques qui permettront leur assemblage est limitée au cadre strict des réactions exploitées chez les êtres vivants.

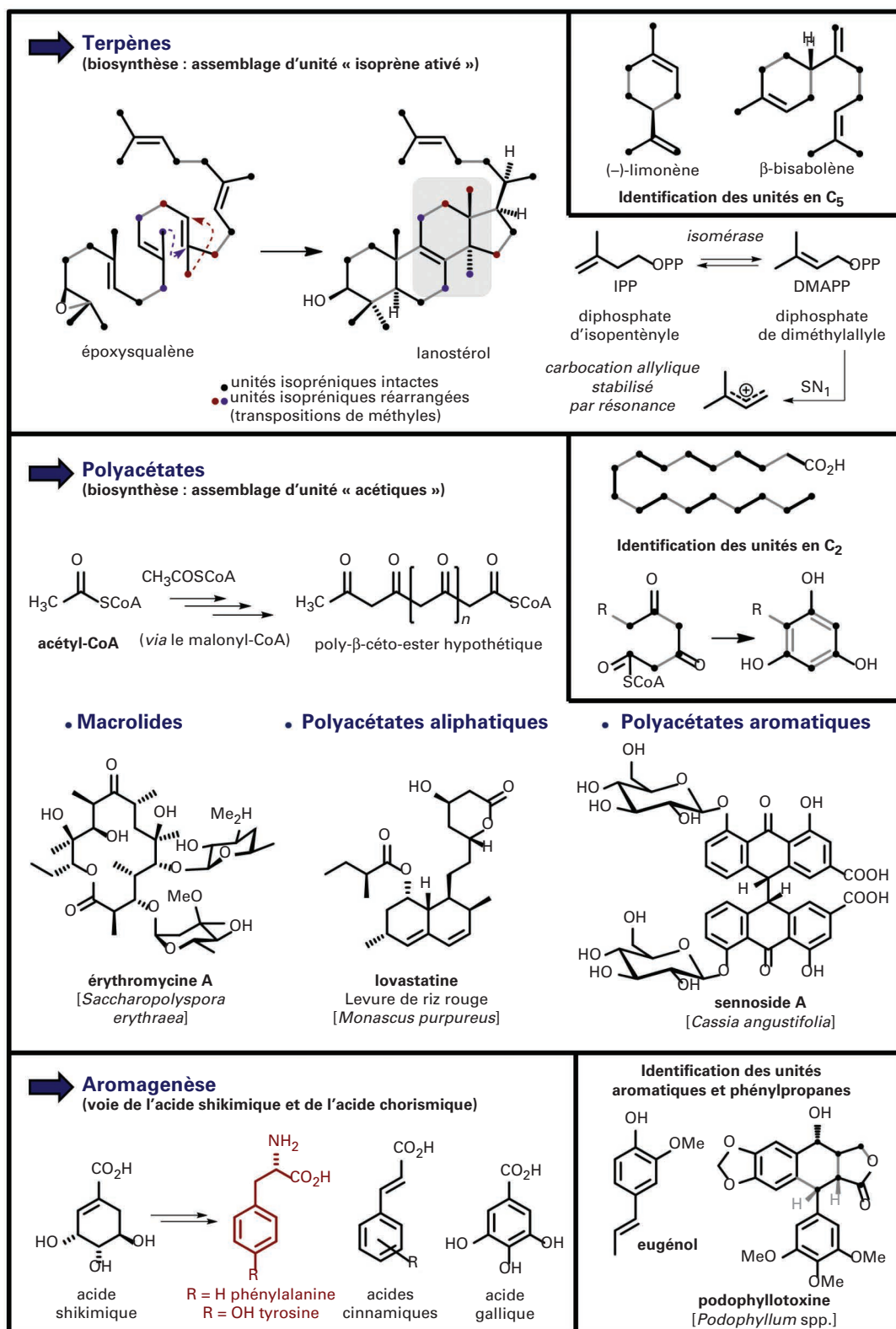


Figure 3 – Quelques grandes classes de substances naturelles

## 1.2.2 Boîte à outils de réactions robustes de la chimie organique

### 1.2.2.1 Chimie organique du vivant

Si la biochimie telle qu'elle est présentée classiquement dans les ouvrages fait peu de cas des mécanismes des réactions du vivant, c'est pourtant dans ces réactions sélectionnées par l'évolution parmi les « meilleures réactions » de la chimie organique que nous découvrirons notre boîte à outils [1] [2] [3] [6] [7] [8] [9]. C'est là que le chimiste puisera son inspiration pour concevoir par la suite ses synthèses bio-inspirées. Ce sont des réactions bien connues de tous les étudiants catalysées la plupart du temps par des enzymes et les co-facteurs associés. Le choix qui suit, évidemment non exhaustif, invitera le lecteur à se reporter aux détails des réactions dans des ouvrages de chimie organique didactiques ou sur des ressources en ligne de références.

### 1.2.2.2 Quelques exemples représentatifs

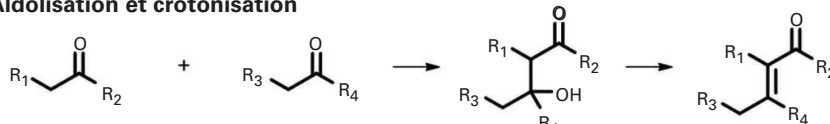
■ **Réactions redox, interconversions et fonctionnalisations** (figure 4)

Dans les voies de biosynthèse, les réactions bien connues de la biochimie permettent de jongler avec les réactivités et les interconversions de groupements fonctionnels : déshydrogénations d'alcools ou d'amines, désaminations oxydantes, décarboxylation, transamination, méthylations, etc. Les enzymes associées à chaque transformation sont en général bien connues. Les fonctionnalisations oxydantes par activation de liaison C-H (voir la définition § 2.2.2.2) sont l'apanage des oxygénases (mono-oxygénases dite à « cytochrome P450 » par exemple) et permettent de fournir autant de points d'ancrage pour des « décorations » (*tailoring*) ultérieures (des glycosylations par exemple). À cet arsenal, s'ajoutent des systèmes enzymatiques permettant, aussi, des réactions d'halogénations ou même des réactions de nitration.

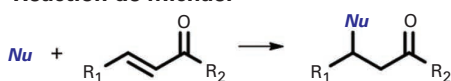
■ **Réactions de création de liaisons carbone-carbone** (figure 4)

Ces réactions sont évidemment essentielles. Autour de la chimie des **carbonyles** (aldolisation, crotonisation, condensation de Claisen, addition conjuguée de Michael), elles sont très fréquemment exploitées. Autour de la chimie des imines/iminiums et énamines, les exemples sont également très nombreux. La réaction « à trois composants » de **Mannich** et son corollaire la réaction de **Pictet-Spengler**, sont également particulièrement

#### • Aldolisation et crotonisation



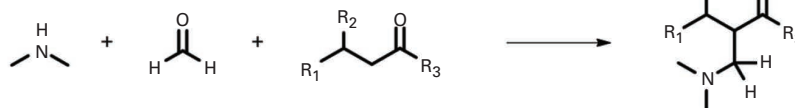
#### • Réaction de Michael



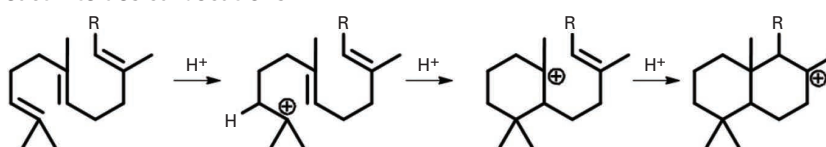
#### • Activation CH



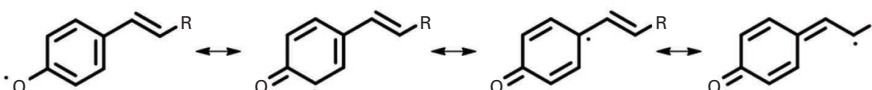
#### • Réaction de Mannich



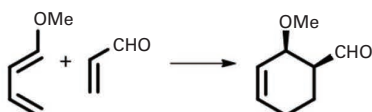
#### • Réactivité des carbocations



#### • Délocalisation des radicaux vers les couplages oxydants de phénols



#### • Cycloaddition de Diels-Alder



#### • Transpositions sigmatropiques [3,3]

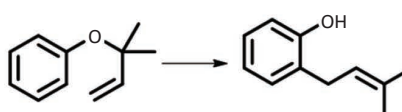


Figure 4 – Sélection de quelques « bonnes réactions » de la biochimie

importantes dans les voies de biosynthèse (par exemple des alcaloïdes), ainsi que la réaction de **Diels-Alder** dont l'intervention dans des voies de biosynthèse ne fait pas de doute même si subsistent beaucoup d'interrogations sur l'existence d'enzymes que l'on qualifierait de Diels-Aldérase (elle serait la plupart du temps spontanée sans nécessité d'intervention enzymatique). La réactivité des fonctions phénols est aussi capitale ; les **couplages phénoliques radicalaires oxydants** (oxydations à un électron), et les **désaromatisations oxydantes** (oxydations à deux électrons) permettent d'oligomériser des unités de façon simple tout en créant complexité et diversité moléculaires (par exemple chimie des polyphénols).

## 2. Biomimétisme et bio-inspiration en synthèse totale de substances naturelles

### 2.1 Synthèses biomimétiques ou bio-inspirées : une question de sémantique

Si la nature peut le faire... En première approche, il est logique de penser que la nature n'exploite pas des réactions chimiques intrinsèquement difficiles ou impossibles (on se rappelle que les enzymes ne font qu'accélérer des réactions thermodynamiquement possibles). Il est donc possible d'imaginer mimer ces processus au laboratoire dans des conditions abiotiques qui seront qualifiées de bio-inspirées ou biomimétiques.

Une nuance peut être trouvée entre **biosynthèse** (le processus tel que la nature le réalise effectivement) et **biogenèse** (le processus tel qu'on pense que la nature le fait, une distinction sémantique est proposée ici pour éviter d'utiliser abusivement le terme biomimétique ; entre **biomimétique** (le processus tel que la nature le fait), et **bio-inspirée** (le processus tel que la nature pourrait le faire). Le terme biomimétique ne devrait s'appliquer que quand le chimiste mime une voie de biosynthèse clairement démontrée... il est bien entendu – et tellement observé – que le terme biomimétique est utilisé souvent avec facilité et à mauvais escient quand le terme bio-inspiré serait plus à propos.

Nous excluons volontairement ici les stratégies de synthèse faisant appel à des systèmes catalytiques enzymatiques. Ce pan entier de la synthèse organique et bio-organique fait l'objet de très nombreux travaux auxquels le lecteur saura s'intéresser (Prix Nobel de chimie 2018 pour l'évolution enzymatique dirigée attribué à F. Arnold). Nous nous focaliserons sur des approches purement non enzymatiques dans des conditions abiotiques.

### 2.2 Analyse rétrobiosynthétique et planification d'une synthèse totale bio-inspirée

Cet exercice révèle les déconnexions les plus logiques permettant de proposer les unités biochimiques de base et, peut-être et surtout, un ensemble de mécanismes mettant en jeu les réactivités intrinsèques des précurseurs. C'est à ce stade très précoce que les étapes de la biosynthèse, que l'on pourra intuitivement mimer au laboratoire dans des conditions abiotiques, seront identifiées et jaugées avec l'intuition de l'expérimentateur.

### 2.2.1 Analyse rétrobiosynthétique

#### 2.2.1.1 Essai de définition

Dans la logique de « l'analyse rétrosynthétique » codifiée par E. J. Corey [26] [27] [28], c'est à une analyse rétrobiosynthétique que le chimiste se soumet s'imposant ainsi une contrainte intellectuelle supplémentaire. L'exercice n'est ni trivial, ni facile. Il implique une excellente connaissance des voies du métabolisme des substances naturelles pour pouvoir proposer une hypothèse de **biogenèse raisonnable** en adéquation avec les principes fondamentaux de la cohérence du métabolome et les connaissances de la chimiotaxonomie.

#### Chimiotaxonomie

La chimiotaxonomie permet de relier la connaissance des structures des substances naturelles à la place qu'occupent les êtres vivants producteurs dans la phylogénie des êtres vivants. Les données chimiotaxonomiques sont, par exemple, bien utiles dans le monde végétal. Des familles de substances naturelles telles que les alcaloïdes indolomonoterpéniques sont caractéristiques de l'ordre des *Gentianales*, les lactones sesquiterpéniques sont particulièrement caractéristiques de la famille des *Asteraceae*. En chimie marine, la chimiotaxonomie s'avère également particulièrement intéressante pour aider à la classification des invertébrés.

#### 2.2.1.2 Mise en place de la démarche

L'exercice est passionnant et nécessite une démarche de l'esprit toute particulière, cependant instinctivement analogue à la démarche rétrosynthétique classique connue de tous les chimistes organiciens. Les notions et la mécanique intellectuelle de la **rétrosynthèse** doivent être parfaitement maîtrisées par le chimiste qui se prête à l'exercice de la **rétro-biosynthèse**. Une démarche logique pour essayer de proposer un chemin métabolique peut s'articuler autour de quelques points.

#### ■ Regarder la molécule

Tout d'abord, il faut déterminer la **classe chimique** à laquelle appartient la molécule cible en analysant le squelette et en identifiant les fonctionnalités et connectivités. À titre d'exemples, les enchaînements carbonés ramifiés en C<sub>5</sub> peuvent être un indice pour identifier une origine terpénique ; les polyphénols, un indice pour identifier une origine de type polyacétate ou shikimique ; et les motifs azotés, des indices pour identifier des familles d'alcaloïdes ainsi que des fragments issus d'acides aminés. Visualisez la molécule cible dans sa structure tridimensionnelle et sous tous les angles peut s'avérer très informatif pour appréhender la complexité moléculaire qu'il faudra surmonter.

#### ■ Déconnecter la molécule

La démarche se poursuit par l'identification des déconnexions des liaisons carbone-hétéroatome (essentiellement oxygène et azote) pour permettre de repérer les déconnexions stratégiques exploitables au cours de l'analyse rétrosynthétique. Toutefois, à ce stade, il faut prendre soin d'analyser l'alternance des polarités permettant de visualiser les enchaînements **consonants** ou **dissonants** [30] [31] ; dans tous les cas, ceci s'avère très utile et pourra révéler des incohérences dans l'hypothèse formulée. Un domaine où les approches bio-inspirées se montrent les plus compétitives est sans conteste celui des assemblages oligomériques d'unités simples (voie d'accès importante à la complexité moléculaire dans la nature) [32]. Il faudra savoir repérer ces unités et les éléments de symétrie pour comprendre le mécanisme de leur imbrication. Après avoir proposé une voie de biosynthèse probable et donc une rétro(bio)synthèse possible, l'analyse se terminera par l'identification des états d'oxydation de chaque intermédiaire. Globalement, une séquence réactionnelle cohérente se déroulera soit à état d'oxydation constant, soit dans le sens de l'oxydation croissante,

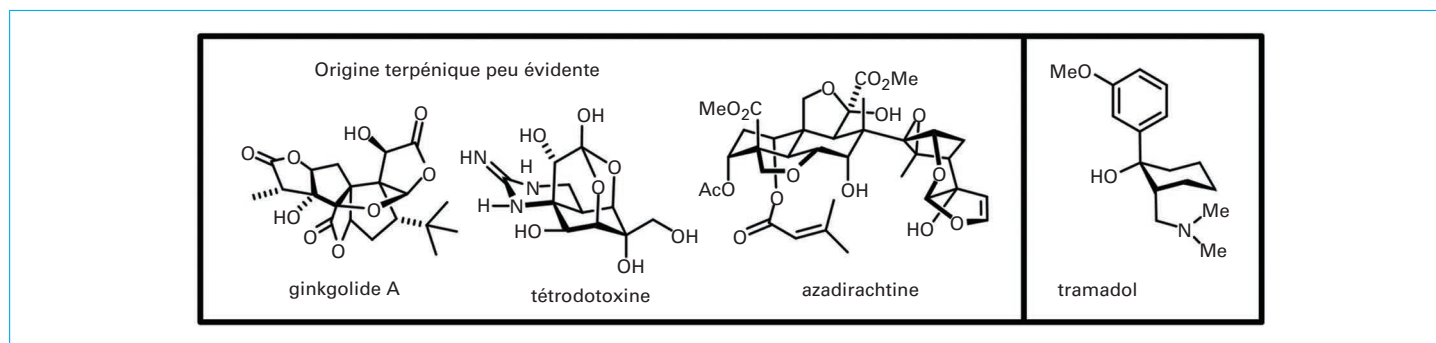


Figure 5 – Structures aux origines terpéniques peu évidentes

soit avec des réductions ponctuelles [33]. Une proposition d'une voie de biosynthèse faisant intervenir des alternances d'oxydations et de réductions erratiques sera un indice d'incohérence de l'hypothèse (plus particulièrement pour les étapes faisant intervenir un processus en cascade, voir la définition § 2.2.2.2).

■ **Se méfier !** Si des déconnexions sont particulièrement simples et la proposition d'hypothèses de biosynthèse aisée après un peu de réflexion, certains exemples sont particulièrement complexes et le chimiste peut facilement faire fausse route [34]. Qui pourrait de prime abord évoquer une origine terpénique pour les ginkgolides, l'azadirachtine ou encore la tétrodotoxine (figure 5). Les controverses récentes sur la découverte du tramadol naturel [35] incitent, s'il y a besoin, à être prudent lors de la proposition d'un schéma biosynthétique cohérent.

## 2.2.2 Planifier la synthèse : que pourra-t-on mimer efficacement au laboratoire ?

### 2.2.2.1 Quel degré de biomimétisme s'impose-t-on ?

■ **Des cascades totalement biomimétiques** : au départ de précurseurs simples proches des éléments du métabolisme primaire, recréer artificiellement le chemin de la voie de biosynthèse proposée. C'est la situation la plus compliquée à gérer et la plus exigeante en termes de connaissance des voies de biosynthèse. Les cibles accessibles par cette approche seront peu nombreuses et devront être l'objet d'une intense réflexion préalable (tropinone, carpanone, alcaloïdes de *Nitraria* [PHA 2 006]).

■ **Une étape-clé biomimétique** : à partir d'un précurseur déjà élaboré obtenu par des stratégies de synthèse conventionnelles, proposer une étape biomimétique. Elle devra être l'étape clé pour que la synthèse totale soit considérée comme biomimétique. En général, arrivant en fin de synthèse, c'est une étape qui permettra de gagner en complexité (polycyclisations en cascade à partir d'un précurseur linéaire par exemple : pélorol, condensations en cascades, leucoridine, bipléiophylline [PHA 2 006]).

■ **Quoi qu'il en soit, les concepts classiques des approches de type synthons ou chiron** en synthèse totale s'appliqueront, ils ne peuvent être développés ici et le lecteur se portera vers les ouvrages de références en la matière [26] [27] [28].

■ **Mimer les réactions de base de la biochimie** – celles qui assurent l'assemblage des précurseurs de chaque classe – est aussi un défi de taille. Les condensations itératives sont un des aspects à contrôler [PHA 2 006].

### 2.2.2.2 Que va-t-on pouvoir mimer dans des conditions abiotiques ?

Il est difficile de livrer un état des lieux des réactions que l'on pourra mimer plus ou moins efficacement au laboratoire. Le panel évolue évidemment au fil des avancées de la chimie fine, et le

chimiste trouvera continuellement des applications en chimie biomimétique des découvertes de la littérature. Hormis les réactions de base évoquées précédemment et qui constitueront le socle fondamental des réactions à exploiter (§ 1.2.2), quelques grands types de stratégies particulièrement exploitées au cours des dernières décennies sont donnés ici parmi d'autres : réactions en cascades, réactions péricycliques, réactions redox, activations de liaisons C-H, organocatalyse.

■ **Réactions en cascades** : ioniques, radicalaires, péricycliques (figure 6). Elles ont permis d'écrire les plus belles pages de la synthèse totale bio-inspirée. Concevoir une telle séquence est risquée mais « *le jeu en vaut très souvent la chandelle* » en termes d'efficacité, d'économie d'atomes et d'étapes.

### Réactions en cascades

Encore désignées sous les termes de « réactions domino » ou « réactions tandem », elles consistent à exploiter une séquence enchaînant plusieurs réactions à partir d'un substrat. Le produit de la première réaction devient le substrat de la deuxième et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'un composé stable dans les conditions expérimentales utilisées [36] [37] [38] [39]. Les cyclisations en cascade des polyènes sont un exemple classique (figure 6).

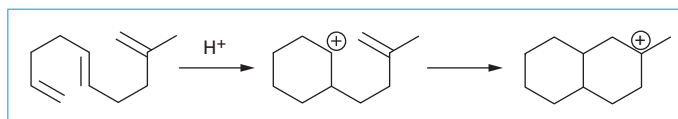


Figure 6 – Cyclisations en cascade d'un polyène

■ **Réactions péricycliques** : bien connues des chimistes organiciens, certaines d'entre elles sont rencontrées dans la nature, notamment les transpositions avec un caractère de spontanéité important. Régies par la théorie des Orbitales Moléculaires Frontières et les règles dites de Woodward-Hoffmann, dans de nombreux ouvrages didactiques. Parmi elles, nous pouvons évoquer l'importance en stratégie biomimétique des exemples qui suivent :

- les **réactions de cycloadditions** [40] [41], de loin les plus courantes et tout particulièrement la réaction de Diels-Alder évoquée précédemment. Les cycloadditions [2 + 2] photochimiques peuvent aussi être rencontrées ;
- les **réactions d'électrocyclisation**, qui entraînent la formation ou la rupture de cycles dans des systèmes polyéniques conjugués, sont thermiques ou photochimiques [42]. Des réactions en cascades peuvent avoir lieu sur des systèmes polyéniques complexes enchaînant par exemples des séquences  $8\pi/6\pi/[4+2]$ . Des ouvertures de cycles sont également possibles ;

– les **réactions de transpositions sigmatropiques**, notamment [3,3] dits réarrangement de Cope ou Claisen, qui assurent la formation et la rupture concertée de liaisons sur des systèmes allyliques. Ces réactions ne sont pas toujours évidentes à anticiper dans une rétro-synthèse mais peuvent s'avérer extrêmement stratégiques.

■ **Réactions redox** : si la nature fait un usage immodéré des réactions redox, en particulier des réactions d'oxydations, le chimiste devra veiller à des schémas de synthèse satisfaisants en termes de gestion des états d'oxydation. Le lecteur se reportera à des analyses fines des questions **d'économie redox** dans des articles spécialisés. Quoi qu'il en soit, une des clés du succès est probablement la conception des chemins synthétiques respectant scrupuleusement les états d'oxydation des hypothèses de biosynthèse. La catalyse photoredox (figure 7), pour n'en citer qu'une, apparaît comme une stratégie de choix pour mimer des phénomènes redox naturels [43] [44]. L'électrosynthèse maintenant bien codifiée expérimentalement [45] [46] [47] devrait également révolutionner le domaine de la bio-inspiration.

### Catalyse photoredox

Cette catalyse est une branche de la catalyse qui a pris son essor durant la dernière décennie. Elle implique l'utilisation de la lumière (photo-) pour activer un catalyseur métallique ou organique, qui sera impliqué dans un cycle d'oxydo-réduction (-redox) (figure 7). Le catalyseur, à l'état excité, pourra alors effectuer une réaction d'oxydation (ou de réduction), via le transfert d'un électron, avec transformation chimique d'une substance organique en une espèce réactive pour effectuer une transformation chimique. Ensuite, le catalyseur photoredox à l'état réduit (ou oxydé) pourra être régénéré *via* l'oxydation (ou la réduction) du substrat transformé ou d'une autre espèce présente dans la réaction. La longueur d'onde d'activation est spécifique au catalyseur et se situe en général dans le spectre de la lumière visible. Cette méthode permet des réactions très chimiosélectives en fonction du choix du catalyseur et de son potentiel redox.

Les oxydations de phénols en **quinones**, les **couplages radicalaires** de phénols et les **réactions de désaromatisation oxydantes** exploitent le pouvoir réducteur de la fonction phénol et ont déjà été évoqués. Ils se sont avérés d'intérêt majeur dans bien des cas de synthèse totale (carpanone, vescaline, bipléiophylline [PHA 2 006]).

■ **Activation des liaisons C-H** : les réactions de fonctionnalisations sélectives des liaisons C-H, en particulier par des réactions d'oxygénations, sont largement exploitées dans les voies de biosynthèse, elles constituent des défis de taille pour le chimiste organicien (figure 8) [48].

### Activation C-H

La fonctionnalisation de liaisons C-H consiste, en une seule réaction chimique, à rompre une liaison C-H, peu réactive, pour former une nouvelle liaison : en général, une liaison C-C, C-O, C-N ou C-S. Plusieurs types de réactions peuvent être utilisés pour effectuer ce type de transformations, et notamment la réaction de Friedel-Crafts, dans laquelle la liaison C-H est coupée après la formation de la nouvelle liaison. Par contraste, l'activation C-H consiste d'abord à transformer la liaison C-H en une liaison carbone-métal d'un catalyseur métallique, qui réagira avec un autre réactif pour conduire à une nouvelle liaison (figure 8). Au cours de ce processus, le substrat, dont la liaison C-H est coupée, reste associé à la sphère de coordination interne du métal. Afin d'activer sélectivement la liaison C-H à activer, un groupe directeur, qui se coordonne au catalyseur métallique, est souvent utilisé. À titre d'exemple, la réaction d'ortho-lithiation du furane en est une très bonne illustration.

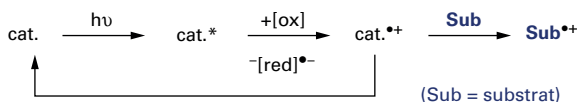


Figure 7 – Cycle catalytique d'une réaction photoredox

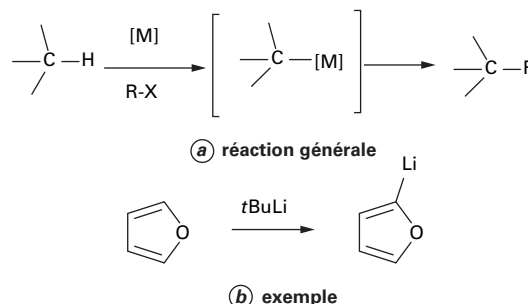


Figure 8 – Activation C-H : réaction générale et exemple

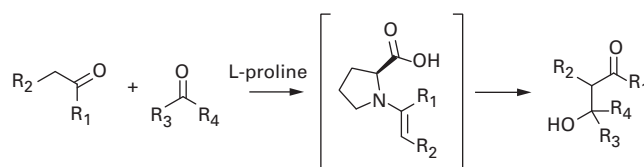


Figure 9 – Cas classique d'organocatalyse avec la proline

■ **Organocatalyse** : l'explosion de ce domaine (figure 9) [49] [50], notamment en synthèse asymétrique depuis une vingtaine d'années maintenant, ne laisse pas indifférent pour ses applications en stratégie biomimétique. Une multitude de catalyseurs développés rappellent la catalyse enzymatique dans leur mode d'action évoquant le site actif des catalyseurs biologiques. Le recours à ce mode d'activation est donc tentant et la littérature regorge d'exemples d'applications. Cependant, appliqués à la synthèse totale biomimétique sur des substrats complexes, les exemples sont à ce jour encore limités.

### Organocatalyse

La catalyse consiste à utiliser une substance en petites quantités (un catalyseur), qui s'associe à un ou des réactifs d'une réaction chimique afin de l'accélérer. La catalyse organométallique, qui utilise un catalyseur métallique, est prédominante en synthèse organique. L'organocatalyse, quant à elle, implique l'utilisation d'une molécule organique, sans métal, comme catalyseur. Au début des années 2000, une renaissance de l'organocatalyse a été observée, et particulièrement en catalyse asymétrique, qui permet de synthétiser un seul des énantiomères d'une molécule chirale (synthèse énantiosélective). Les amines secondaires dérivées d'acides aminés dits naturels comme la proline (figure 9), les acides phosphoriques dérivés du Binol, les carbènes N-hétérocycliques (NHC) ou les thiourées sont les organocatalyseurs les plus populaires. Ils ont chacun leur particularité en formant spécifiquement des liaisons covalentes ou des liaisons hydrogènes, afin de conduire de manières chimio- et stéréo-sélectives à des transformations chimiques à haute valeur ajoutée.

### 2.2.2.3 La chimie dans l'eau : une nécessité ?

La chimie dans l'eau dans des conditions biocompatibles a pu être mise en avant comme un élément important des stratégies bio-inspirées. Il faut nuancer ces propos, la catalyse enzymatique – en isolant du milieu cellulaire aqueux les précurseurs à faire réagir ou en prenant en charge des précurseurs eux-mêmes très apolaires – opère bien souvent en conditions totalement anhydres. Le premier rôle de l'enzyme étant dans ces situations de désolvater les précurseurs s'ils sont entourés de molécules d'eau. Il est également important de prendre en compte les problèmes de traitement des déchets, quand une réaction est réalisée dans l'eau et peut rendre le procédé non écologiquement acceptable.

### 2.2.2.4 La spontanéité des réactions : une clé vers le succès ?

Si, évidemment, les enzymes ont un rôle essentiel dans la biosynthèse des substances naturelles, les chimistes (qui savent mieux que quiconque que la « chimie organique était là avant la vie ») mettent en avant l'importance de la réactivité intrinsèque des précurseurs entrant en jeu. Dans de nombreuses situations, l'intervention enzymatique peut être minimale voire inexistante à certaines étapes de la biosynthèse de substances naturelles parfois très complexes. C'est probablement ces exemples qu'il faudra débusquer dans l'analyse de la littérature pour le choix d'une cible et qui auront la plus grande chance de pouvoir être mimés de façon efficace au laboratoire [51] [52].

### 2.2.2.5 Quid des groupements protecteurs ?

Le recours aux groupements protecteurs est assurément parfois nécessaire en synthèse organique pour temporairement masquer la réactivité de fonctions chimiques. En stratégie bio-inspirée, on veillera à limiter le recours à ces artifices. L'analyse fine de la bibliographie montre d'ailleurs indiscutablement que les plus beaux exemples de succès ont nécessité, finalement, peu – ou pas – de groupements protecteurs (*protecting group-free synthesis*) [PHA 2 006] [53].

### 2.2.2.6 Contrôle de la chiralité

La grande majorité des substances naturelles présentant des éléments de chiralité (centres stéréogènes et axes de chiralité essentiellement), le contrôle de la chiralité tel qu'il est assuré par la catalyse enzymatique sera un défi à prendre en compte. L'obtention par synthèse de la substance naturelle énantiopure sera le but ultime aujourd'hui accessible par le développement constant des méthodes de la synthèse asymétrique, notamment dans le domaine, déjà évoqué, de l'organocatalyse et de l'activation C-H. La connaissance des configurations absolues est aujourd'hui un impératif de la chimie des substances naturelles, la synthèse totale (bio-inspirée ou non) n'échappe pas à cette évolution. Le recours aux techniques de dichroïsme circulaire expérimentales et simulées par calculs computationnels sont aujourd'hui des techniques de routine.

### 2.2.2.7 Sémantique de la synthèse totale bio-inspirée

D'un point de vue sémantique, nous avons déjà énoncé la nuance entre bio-inspiration et biomimétisme. De la même façon, il ne faudra pas confondre la voie de biosynthèse telle qu'elle est proposée avec la voie synthétique conçue au laboratoire. On ne confondra pas également les intermédiaires biosynthétiques proposés avec les équivalents biomimétiques qui seront synthétisés au laboratoire. Dans le meilleur des cas (en particulier dans certains exemples choisis [PHA 2 006]), c'est l'accès au laboratoire à l'intermédiaire biosynthétique lui-même qui signera l'élégance de

l'approche bio-inspirée envisagée par le chimiste (on s'approchera alors d'un véritable biomimétisme !).

Les articles de recension sur les stratégies biomimétiques en synthèse totale sont nombreux [54] [55] [56], peu d'entre eux cependant dégagent une réflexion et une philosophie utiles à se forger l'esprit. C'est surtout à la lecture attentive des travaux de synthèses totales qualifiées de « biomimétiques » que l'esprit critique s'aiguëra.

## 3. Conclusion

Un cadre et quelques lignes directrices viennent d'être explicités dans cet article pour aider à la mise en œuvre de stratégies bio-inspirées en synthèse totale de substances naturelles. Nous venons de placer clairement les stratégies au cœur des méthodologies et des applications de la chimie organique dite fine visant à produire (efficacement autant que possible) des petites molécules pouvant être de structures complexes. L'article [PHA 2 006], consacré à des exemples, entre dans le vif du sujet. Il permet, en plus de montrer par le concret l'intérêt de la stratégie, de répondre à des questions supplémentaires (par exemple, ces stratégies permettent-elles de prédire des voies de biosynthèses ?) et d'énoncer les défis technologiques à relever pour les années qui viennent et qui n'auraient pas été évoqués dans cet article.

## 4. Glossaire

### biosynthèse ; *biosynthesis*

Ensemble des voies biochimiques permettant la formation de molécules organiques chez les êtres vivants. La catalyse enzymatique joue un rôle primordial dans les biosynthèses.

### métabolisme primaire ; *primary metabolism*

Ensemble des voies biochimiques universelles essentiellement dédiées à la production d'énergie, à l'anabolisme et au catabolisme dans une cellule vivante. C'est le métabolisme du maintien des fonctions cellulaires. Les molécules en interconnexions les unes avec les autres sont les métabolites primaires.

### métabolisme spécialisé ; *specialized metabolism*

Ensemble des petites molécules (métabolites spécialisés, substances naturelles) produites de façon spécifique par certains êtres vivants et par des voies de biosynthèse elles aussi spécifiques. Ce sont, particulièrement, les molécules de l'adaptation à l'environnement (communication, défense, protection, etc.).

### synthèse totale de substances naturelles ; *total synthesis of natural products*

Discipline de la synthèse organique, qui a pour but, au départ de substrats carbonés simples, d'exploiter les réactions de la chimie organique pour construire les architectures moléculaires produites par la nature (les substances naturelles). Le choix des méthodes et des outils est crucial et l'analyse rétrosynthétique est la clé pour définir les stratégies les plus efficaces.

### synthèse bio-inspirée de substances naturelles ; *bio-inspired natural product synthesis*

Discipline consistant à tenter de mimer au laboratoire, dans des conditions abiotiques, les voies de biosynthèse des substances naturelles pour en faire leur synthèse totale.

# Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles

## Concepts

par **Erwan POUPON**

Professeur des universités,  
BioCIS,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté de Pharmacie,  
Châtenay-Malabry, France

**Laurent EVANNO**

Maître de conférences des universités,  
BioCIS,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie,  
Châtenay-Malabry, France

et **Guillaume VINCENT**

Directeur de recherche au CNRS,  
ICMMO, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay,  
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté des Sciences d'Orsay,  
France

### Sources bibliographiques

- [1] DEWICK (P. M.). – *Essentials of Organic Chemistry for Students of Pharmacy*, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry. Wiley (2006).
- [2] SANTELLI (M.). – *Chimie Bioorganique*. Lavoisier (2012).
- [3] McMURRY (J.) et BEGLEY (T.). – *The Organic Chemistry of Biosynthetic Pathways*, 2d ed. Roberts and Co Publishers (2015).
- [4] HOSSAERT-McKEY (M.) et BAGNÈRES-URBANY (A. G.). – *Écologie Chimique*, le Langage de la Nature. CNRS – Recherche Midi (2012).
- [5] BAGNÈRES (A. G.) et HOSSAERT-McKEY (M.). – *Écologie Chimique*. ISTE éditions (2017).
- [6] DEWICK (P. M.). – *Medicinal Natural Products, a Biosynthetic Approach*, 3d edition. WILEY (2009).
- [7] WALSH (C. T.) et TANG (Y.). – *Natural Product Biosynthesis, Chemical Logic and Enzymatic Machinery*. Royal Society of Chemistry (2017).
- [8] BRUNETON (J.). – *Pharmacognosie, Phytochimie*, Plantes Médicinales 5<sup>e</sup> édition. Lavoisier Tec&Doc (2016).
- [9] NEWMAN (D. J.), CRAGG (G. M.) et GROTHAUS (P. G.). – *Chemical Biology of Natural Products*. CRC Press (2017).
- [10] DIANA (P.). – *Biosynthesis of Heterocycles, from Isolation to Gene Cluster*. Wiley (2015).
- [11] MORGAN (E. D.). – *Biosynthesis in Insects*, Advanced Edition. RSC Publishing (2010).
- [12] HESSE (M.). – *Alkaloids, Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH (2002).
- [13] QUIDEAU (S.), DEFFIEUX (D.), DOUAT-CASASSUS (C.) et POUYSÉGU (L.). – *Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities and Synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed., 50, p. 586-621 (2011).
- [14] POUPON (E.) et NAY (B.). – *Biomimetic Organic Synthesis* (2 volumes). Wiley-VCH (2011).
- [15] ZOGRAFOS (A. L.) (Ed.). – *From Biosynthesis to Total Synthesis, Strategies and Tactics for Natural Products*. Wiley (2016).
- [16] NICOLAOU (K. C.) et SORENSEN (E. J.). – *Classics in Total Synthesis*. VCH (1996).
- [17] NICOLAOU (K. C.) et SNYDER (S. A.). – *Classics in Total Synthesis II, More Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH (2003).
- [18] NICOLAOU (K. C.) et CHEN (J. S.). – *Classics in Total Synthesis III, Further Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH (2011).
- [19] NICOLAOU (K. C.) et MONTAGNON (T.). – *Molecules that Changed the World, a Brief History of the Art and Science of Synthesis and its Impact on Society*. Wiley-VCH (2008).
- [20] NICOLAOU (K. C.) et SNYDER (S. A.). – *The Essence of Total Synthesis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, p. 11929-11936 (2004).
- [21] HOFFMANN (R. W.). – *Natural Product Synthesis: Changes Over Time*. Angew. Chem. Int. Ed., 52, p. 123-130 (2013).
- [22] SZPILMAN (A. M.) et CARREIRA (E. M.). – *Probing the Biology of Natural Products: Molecular Editing by Diverted Total Synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed., 49, p. 9592-9628 (2010).
- [23] GAICH (T.) et BARAN (P. S.). – *Aiming at the Ideal Synthesis*. J. Org. Chem., 75, 4657-4673 (2010).
- [24] SZPILMAN (A. M.) et CARREIRA (E. M.). – *Probing the Biology of Natural Products: Molecular Editing by Diverted Total Synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed., 49, p. 9592-9628 (2010).
- [25] ANAGNOSTAKI (E. E.) et ZOGRAFOS (A. L.). – *"Common Synthetic Scaffolds" in the Synthesis of Structurally Diverse Natural Products*. Chem. Soc. Rev., 41, p. 5613-5625 (2012).
- [26] COREY (E. J.) et CHENG (X.-M.). – *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley (1989).
- [27] HUDLICKY (T.). – *Design Constraints in Practical Syntheses of Complex Molecules: Current Status, Case Studies with Carbohydrates and Alkaloids, and Future Perspectives*. Chem. Rev., 96, p. 3-30 (1996).
- [28] HANESSIAN (S.), GIROUX (S.) et MERNER (B. L.). – *Design and Strategy in Organic Synthesis, from the Chiron Approach to Catalysis*. Wiley-VCH (2013).

- [29] AUDOIN (C.), COCANDEAU (V.), THOMAS (O. P.), BRUSCHINI (A.), HOLDERITH (S.) et GENTA-JOUVE (G.). – *Metabolome Consistency: Additional Parazoanthines from the Mediterranean Zoanthid Parazoanthus axinellae*. *Metabolites*, 4, p. 421-432 (2014).
- [30] HEATHCOCK (C. H.). – *The Enchanting Alkaloids of Yuzuriha*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 31, p. 665-681 (1992).
- [31] HEATHCOCK (C. H.). – *Nature Knows Best: an Amazing Reaction Cascade is Uncovered by Design and Discovery*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, p. 14323-14327 (1996).
- [32] SNYDER (S. A.), ELISOHL (A. M.) et KONTES (F.). – *Synthetic Approaches to Oligomeric Natural Products*. *Nat. Prod. Rep.*, 28, p. 897-924 (2011).
- [33] BURNS (N. Z.), BARAN (P. S.) et HOFFMANN (R.). – *Redox Economy in Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, p. 2854-2867 (2009).
- [34] THOMAS (R.). – *Biogenetic Speculation and Biosynthetic Advances*. *Nat. Prod. Rep.*, 21, p. 224-248 (2004).
- [35] KUSARI (S.), TATSIMO (S. J. N.), ZÜHLKE (S.) et SPITELLER (M.). – *Synthetic Origin of Tramadol in the Environment*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, p. 240-243 (2016).
- [36] TIETZE (L. F.), BRASCHE (G.) et GERICKE (K. M.). – *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH (2006).
- [37] NICOLAOU (K. C.), EDMONDS (D. J.) et BULGER (P. G.). – *Cascade Reactions in Total Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 7134-7186 (2006).
- [38] NICOLAOU (K. C.) et CHEN (J. S.). – *The Art of Total Synthesis Through Cascade Reactions*. *Chem. Soc. Rev.*, 38, p. 2993-3009 (2009).
- [39] ANDERSON (E. A.). – *Cascade Polycyclisations in Natural Product Synthesis*. *Org. Biomol. Chem.*, 9, 3997-4006 (2011).
- [40] NICOLAOU (K. C.), SNYDER (S. A.), MONTAGNON (T.) et VASSILIKOGIANNAKIS (G.). – *The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, p. 1668-1698 (2002).
- [41] KLAS (K.), TSUKAMOTO (S.), SHERMAN (D. H.) et WILLIAMS (R. M.). – *Natural Diels-Alderase: elusive and irresistible*. *J. Org. Chem.*, 80, p. 11672-11685 (2015).
- [42] BIAN (M.), LI (L.) et DING (H.). – *Recent Advances on the Application of Electrocyclic Reactions in Complex Natural Product Synthesis*. *Synthesis*, 49, p. 4383-4413 (2017).
- [43] ROMERO (N. A.) et NICEWICZ (D. A.). – *Organic Photoredox Catalysis*. *Chem. Rev.*, 116, p. 10075-10166 (2016).
- [44] NARAYANAM (J. M. R.) et STEPHENSON (C. R. J.). – *Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis*. *Chem. Soc. Rev.*, 40, p. 102-113 (2011).
- [45] YAN (M.), KAWAMATA (Y.) et BARAN (P. S.). – *Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: on the Verge of a Renaissance*. *Chem. Rev.*, 117, p. 13230-13319 (2017).
- [46] LUCA (O. R.), GUSTAFSON (J. L.), MADDOX (S. M.), FENWICK (A. Q.) et SMITH (D. C.). – *Catalysis by Electron and Holes: Formal Potential Scales and Preparative Organic Electrochemistry*. *Org. Chem. Front.*, 2, p. 823-848 (2015).
- [47] KÄRKÄS (M. D.). – *Electrochemical Strategies for C-H Functionalization and C-N Bond Formation*. *Chem. Soc. Rev.*, 47, p. 5786-5865 (2018).
- [48] ABRAMS (D. J.), PROVENCHER (P. A.) et SORENSEN (E. J.). – *Recent Applications of C-H Functionalization in Complex Natural Product Chemistry*. *Chem. Soc. Rev.*, 23, p. 8925-67 (2018).
- [49] MARQUES-LOPEZ (E.), HERRERA (R. P.) et CHRISTMANN (M.). – *Asymmetric Organocatalysis in Total Synthesis – a Trial by Fire*. *Nat. Prod. Rep.*, 27, p. 1138-1167 (2010).
- [50] BERNADINI (L.), FOCHI (M.), FRANCHINI (M. C.) et RICCI (A.). – *Bioinspired Organocatalytic Asymmetric Reactions*. *Org. Biomol. Chem.*, 10, p. 2911-2922 (2012).
- [51] GRAVEL (E.) et POUPON (E.). – *Biogenesis and Biomimetic Chemistry: Can Complex Natural Products Be Assembled Spontaneously*. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 27-42 (2008).
- [52] SORENSEN (E. J.). – *Architectural Self-Construction in Nature and Chemical Synthesis*. *Bioorg. Med. Chem.*, 11, p. 3225-3228 (2003).
- [53] YOUNG (I. S.) et BARAN (P. S.). – *Protecting-Group-Free Synthesis as an Opportunity for Invention*. *Nature Chem.*, 1, p. 193-205 (2009).
- [54] DE LA TORRE (M.) et SIERRA (M. A.). – *Comments on Recent Achievements in Biomimetic Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, p. 160-181 (2004).
- [55] BULGER (P. G.), BAGAL (S. K.) et MARQUEZ (R.). – *Recent Advances in Biomimetic Natural Product Synthesis*. *Nat. Prod. Rep.*, 25, p. 254-297 (2008).
- [56] RAZZAK (M.). – *Lessons and Revelations from Biomimetic Syntheses*. *Nature Chem. Biol.*, 7, p. 865-875 (2011).
- [57] SCHOLZ (U.) et WINTERFELDT (E.). – *Biomimetic Synthesis of Alkaloids*. *Nat. Prod. Rep.*, 17, p. 349-366 (2000).

## À lire également dans nos bases

FAYEMI (P.-E.), CHEKCHAK (T.), BERSANO (G.), MARANZANA (N.) et AOUSSAT (A.). – *Biomimétisme et supports méthodologique*. [IIN 218] (2015).

FAYEMI (P.-E.), CHEKCHAK (T.), BERSANO (G.), MARANZANA (N.) et AOUSSAT (A.). – *Biomimétisme – Infographie*. [IIN 218] (2017).

POUPON (E.), EVANNO (L.) et VINCENT (G.). – *Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles. Applications*. [PHA 2 006] (2020).

## Sites Internet

Les revues scientifiques suivantes sont des références dans le domaine des substances naturelles : *Journal of Natural Products* (éditée par l'American Chemical Society) et *Natural Product Reports* (éditée par la Royal Society of Chemistry).

<https://pubs.rsc.org/en/journals/journalissues/np#!recentarticles&adv>  
<https://pubs.acs.org/toc/jnprdf/0/0>

Le dictionnaire en ligne de l'Académie Nationale de Pharmacie (ANP) propose plus d'un millier de définitions actualisées et estampillées « pharmacognosie » et relatives aux substances naturelles et leur application en pharmacie. Des définitions, correspondant aux grandes classes de substances naturelles, y figurent (pages consultées le 7 juin 2019).  
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>

### Plus précisément :

Terpènes :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Terp%C3%A8ne>

Polyacétates :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Polyac%C3%A9tate>

Acide shikimique :

[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Shikimique\\_\(acide\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Shikimique_(acide))

Lignanes :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/>

LignanePolyphénols :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Polyph%C3%A9nol>

Alcaloïdes :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alcalo%C3%AFde>

Biosynthèse :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Biosynth%C3%A8se>

Synthèse biomimétique :

<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Synth%C3%A8se>

Au-delà du propos de cet article, une vidéo sur le biomimétisme en lien avec les catalyseurs bio-inspirés est disponible à cette adresse :

<https://www.college-de-france.fr/site/marc-fontecave/course-2012-05-23-10h00.htm>

Les réactions de la chimie organique évoquées dans cet article sont référencées dans de nombreux ouvrages ou sites internet tels que Organic Chemistry Portal :

<https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/>

# GAGNEZ DU TEMPS ET SÉCURISEZ VOS PROJETS EN UTILISANT UNE SOURCE ACTUALISÉE ET FIABLE

Techniques de l'Ingénieur propose la plus importante collection documentaire technique et scientifique en français !

Grâce à vos droits d'accès, retrouvez l'ensemble des **articles et fiches pratiques de votre offre, leurs compléments et mises à jour,** et bénéficiez des **services inclus.**



RÉDIGÉE ET VALIDÉE  
PAR DES EXPERTS



MISE À JOUR  
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE  
SUR TOUS SUPPORTS  
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS  
DANS CHAQUE OFFRE

- + de 350 000 utilisateurs
- + de 10 000 articles de référence
- + de 80 offres
- 15 domaines d'expertise

- Automatique - Robotique
- Biomédical - Pharma
- Construction et travaux publics
- Électronique - Photonique
- Énergies
- Environnement - Sécurité
- Génie industriel
- Ingénierie des transports
- Innovation
- Matériaux
- Mécanique
- Mesures - Analyses
- Procédés chimie - Bio - Agro
- Sciences fondamentales
- Technologies de l'information

**Pour des offres toujours plus adaptées à votre métier,  
découvrez les offres dédiées à votre secteur d'activité**

Depuis plus de 70 ans, Techniques de l'Ingénieur est la source d'informations de référence des bureaux d'études, de la R&D et de l'innovation.

[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)

# LES AVANTAGES ET SERVICES compris dans les offres Techniques de l'Ingénieur

ACCÈS



### Accès illimité aux articles en HTML

Enrichis et mis à jour pendant toute la durée de la souscription



### Téléchargement des articles au format PDF

Pour un usage en toute liberté



### Consultation sur tous les supports numériques

Des contenus optimisés pour ordinateurs, tablettes et mobiles

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



### Questions aux experts\*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



### Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



### Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



### Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



### Impression à la demande

Commandez les éditions papier de vos ressources documentaires



### Alertes actualisations

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

\*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

## ILS NOUS FONT CONFIANCE



[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)