

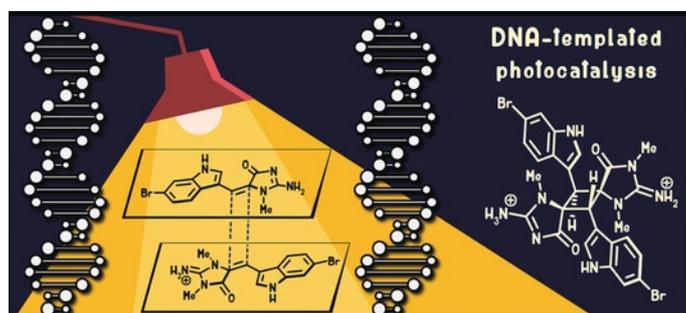
Synthèse d'alcaloïdes marins via une étape de catalyse à l'ADN

Laurent Evanno

BioCIS *Biomolécules Conception Isolement Synthèse*, UMR 8076, CNRS, Université Paris-Saclay

La famille des aplysinopsines est une série d'alcaloïdes marins isolés de différents coraux et éponges marines.¹ Sous le terme de « famille des aplysinopsines » vont être regroupés différentes structures ayant un lien biosynthétique évident : (i) les aplysinopsines monomériques ; (ii) les dictazoles correspondant à des dimères cyclobutaniques et *bis*-spiraniques ; (iii) les cycloaplysinopsines correspondant à des dimères de type tétrahydrocarbazoles *bis*-spiraniques. En observant ces voies de biosynthèse, il est apparu très tôt qu'il était possible de réaliser des synthèses totales très courtes (3 étapes) avec une haute économie d'atomes. L'économie est réalisée par l'absence de sous-produits (dimérisation / isomérisation) et le nombre limité de réactifs. La stratégie initiale, faisait intervenir un cycloaddition [2+2] réalisée laborieusement à l'état solide puis une extension de cycle cyclobutanique en carbazole par chauffage au micro-onde.

Dans le cadre d'un projet collaboratif, nous avons pu ainsi **transposer la cyclisation [2+2]** à une méthodologie **par catalyse à l'ADN**. Par une interaction électrostatique entre le guanidium du substrat et les phosphates de l'ADN, les monomères sont maintenus par paires dans la double hélice. L'ADN fonctionne ainsi comme un « *micro-réacteur* » assurant la proximité. Ensuite, l'irradiation lumineuse induit la cycloaddition [2+2]. Les gains ont été la possibilité de travailler en solution, de très largement augmenter les rendements et de développer un *scale-up* sur une plus grande échelle. Cette stratégie a été appliquée à une série de monomères produisant une chimiothèque d'analogues synthétiques.



¹ a) D. Bialonska, J. Zjawiony, *Mar. Drugs* **2009**, 7, 166–183 ; b) E. M. Boyd, J. J. Sperry, *Chem. N. Z.* **2010**, 74, 109–112.