

Table des matières

Préface	11
Max MALACRIA	
Remerciements	13
Chapitre 1. La co-construction du passé pour une histoire de la chimie des substances naturelles	15
1.1. Une convergence	15
1.2. « Un tout petit monde »	18
1.3. Des sources partielles de l’histoire de la chimie des substances naturelles ?	23
1.4. Une méthode originale pour raconter l’histoire de la chimie : le compagnonnage	27
Chapitre 2. L’Institut de chimie des substances naturelles du CNRS (1955-2000), un emblème pour une recherche en évolution ?	35
2.1. La recherche en France et le CNRS, une ambivalence des sentiments ?	35
2.1.1. De la création du CNRS en 1939 à la première réorganisation en 1959	35

2.1.2. Du pragmatisme à la nouvelle réforme de 1979	39
2.1.3. Des Assises de la recherche 1981-1982 aux années 2000	41
2.2. La chimie au CNRS	42
2.3. L'ICSN, un lieu de découvertes (de 1955 aux années 2000)	48
2.4. « La science est un acte social et politique », Pierre Potier (1934-2006)	65
2.4.1. L'apprentissage de la recherche	66
2.4.2. La recherche est un moyen	69
2.4.3. L'intuition et l'audace pour servir une cause : les découvertes de la Navelbine® et du Taxotère®	71
2.4.3.1. La Navelbine®	71
2.4.3.2. Le Taxotère®	78

Chapitre 3. Des alcaloïdes de *Catharanthus roseus* à la découverte de la vinorelbine (Navelbine®) 83

3.1. <i>Catharanthus roseus</i> : botanique, herbiers, médecine empirique	84
3.1.1. La création du genre <i>Catharanthus</i>	85
3.1.2. Les premiers échantillons et herbiers de <i>C. roseus</i>	86
3.1.3. De l'utilisation de <i>C. roseus</i> en médecine populaire pour ses propriétés antidiabétiques à la découverte de propriétés cytotoxiques.	87
3.1.3.1. <i>C. roseus</i> , plante antidiabétique ?	87
3.1.3.2. Des propriétés antidiabétiques aux activités antitumorales	90
3.2. Les alcaloïdes bis-indoliques de <i>Catharanthus roseus</i> (années 1950-1960).	92
3.2.1. Des premières études chimiques à la caractérisation structurale de la vinblastine et de la vincristine	92
3.2.2. Vinblastine et vincristine : premiers médicaments anticancéreux d'origine végétale.	95
3.3. Etudes réalisées à l'ICSN : réaction de Polonovski modifiée et études chimiques de <i>Catharanthus</i> (années 1960-1970).	96
3.3.1. La réaction de Polonovski modifiée ou réaction de Polonovski-Potier	96
3.3.2. Premières études chimiques des <i>Catharanthus</i> à l'ICSN.	102

3.4. Etudes réalisées à l'ICSN : hémisynthèse d'alcaloïdes de type vinblastine, activité biologique et biosynthèse (années 1970-1980)	104
3.4.1. Etat de l'art : premiers essais d'hémisynthèse conduisant à des analogues de la vinblastine de configuration 18'R (non naturelle).	106
3.4.2. Première obtention de l'anhydrovinblastine, analogue de la vinblastine possédant la configuration 18'S (naturelle)	107
3.4.3. Mécanisme de formation de l'anhydrovinblastine.	109
3.4.4. Détermination de la configuration 18'S <i>versus</i> 18'R : dichroïsme circulaire électronique	113
3.4.5. Activité antitumorale et évaluation sur la tubuline	114
3.4.6. Biosynthèse des alcaloïdes bis-indoliques : l'anhydrovinblastine est un produit naturel.	117
3.5. De l'anhydrovinblastine à la leurosine, leurosidine, vinblastine et découverte de la vinorelbine	121
3.5.1. Transformation de l'anhydrovinblastine en leurosine, leurosidine et vinblastine	123
3.5.2. Découverte de la 7'-nor-anhydrovinblastine ou navelbine et premiers résultats pharmacologiques et cliniques	125
3.5.3. Recherche d'un nouveau procédé de synthèse de la 7'-nor-anhydrovinblastine	133

Chapitre 4. De l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) à l'if commun (*Taxus baccata*) : la découverte du docetaxel (Taxotère®). 139

4.1. L'if commun, <i>Taxus baccata</i>	140
4.1.1. Les ifs, botanique et toxicité	140
4.1.2. Premières études phytochimiques de l'if commun (<i>T. baccata</i>) et autres espèces de <i>Taxus</i>	142
4.2. De l'if du Pacifique, <i>Taxus brevifolia</i> , au Taxol®, molécule anticancéreuse au nouveau mécanisme d'action	145
4.2.1. Découverte du taxol, diterpène cytotoxique isolé de l'if du Pacifique	145
4.2.2. Le taxol, nouveau mécanisme d'action et difficultés rencontrées lors de son développement	149

4.3. Etudes phytochimiques réalisées à l'ICSN : découverte de la désacétyl-10 baccatine III à l'état naturel (années 1980)	151
4.3.1. Extraction et purification de <i>T. baccata</i> en suivant l'activité sur tubuline	152
4.3.2. Isolement de la désacétyl-10 baccatine III	154
4.3.3. Isolement d'autres taxanes et activité biologique sur tubuline	157
4.3.4. Etude des propriétés pharmacologiques du taxol à l'ICSN et à la Faculté de pharmacie de Grenoble.	160
4.4. Vers la première hémisynthèse du désacétyl-10 taxol, du taxol et découverte d'un analogue très actif <i>via</i> la réaction d'hydroxyamination	161
4.4.1. Etudes chimiques de la désacétyl-10 baccatine III.	161
4.4.1.1. Premières expériences concernant la réactivité chimique des groupements hydroxyles : l'acétylation	162
4.4.1.2. Recherche d'un groupement protecteur des hydroxyles en C-7 et C-10 et sa déprotection	163
4.4.2. Etudes sur l'estérification du ditroc-7,10 désacétyl-10 baccatine III. Hémisynthèse de l'ester cinnamique de la désacétyl-10 baccatine III	165
4.4.3. Fonctionnalisation de la double liaison 2',3' de l'ester cinnamique de la désacétyl-10 baccatine III : découverte d'un composé (Oxy 1) plus actif que le taxol	169
4.4.3.1. Dihydroxylation de l'ester cinnamique	170
4.4.3.2. Hydroxyamination de l'ester cinnamique et découverte d'un composé plus actif que le taxol sur les microtubules	171
4.4.4. Première hémisynthèse du désacétyl-10 taxol et du taxol	177
4.4.5. Premières études pharmacologiques de l'Oxy 1 (56 976 R.P.)	178
4.5. Seconde hémisynthèse du taxol <i>via</i> un procédé convergent	180
4.5.1. Première hémisynthèse convergente du taxol	181
4.5.2. Autres hémisynthèses convergentes et version hémisynthétique du taxol approuvée par la FDA.	182
4.6. Vers le développement du 56 976 R.P., futur Taxotère®	183
4.6.1. Extraction et purification de la désacétyl-10 baccatine III à grande échelle.	184
4.6.2. Vers la synthèse convergente du 56 976 R.P.	185

4.6.3. Des propriétés pharmacologiques et cliniques à l'autorisation de mise sur le marché du Taxotère® (56 976 R.P.).	189
---	-----

Conclusion. De la science à l'industrie, aller au plus près d'une histoire totale ?	193
--	------------

Bibliographie	197
--------------------------------	------------

Index	219
------------------------	------------