



UNIVERSITE DE CERGY-PONTOISE

Laboratoire de Synthèse Organique et Chimie  
Organométallique

Unité CNRS UMR 8123 - UCP - ESCOM

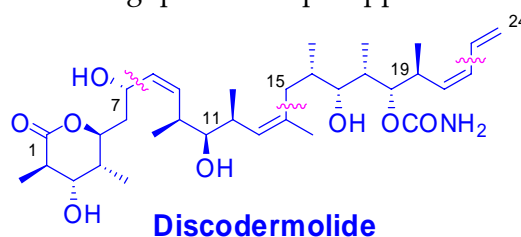
Université de Cergy-pontoise 5 Mail Gay-Lussac  
F-95031 Neuville-Cergy-pontoise Cedex  
Tél : (33) 1 34 25 73 91 - Fax : (33) 1 34 25 70 71Ange Pancrazi Directeur de Recherche CNRS  
ange.pancrazi@u-cergy.fr

UMR 8123

## Synthèse Totale du Discodermolide

Le discodermolide est un composé naturel d'origine marine, isolé en 1990 à partir d'une éponge des Caraïbes *Discodermia dissoluta* par une équipe de chercheurs du Harbor Branch Oceanographic Institute dirigée par Gunasekera.<sup>1</sup> Le discodermolide obtenu avec un rendement de 0.002% à partir de la matière sèche de l'éponge, s'est avéré être un puissant stabilisant du fuseau d'activité cytotoxique comparable à celle des taxoïdes (IC<sub>50</sub> de 2.4 nM contre 2.1 pour les taxanes) ; ce composé a également montré une action synergique intéressante avec le Taxol.

Sa très faible disponibilité naturelle nécessite donc le développement de synthèses totales efficaces pour permettre son évaluation biologique et clinique approfondie.



La structure relative du discodermolide a pu être déterminée par analyses RMN 1D et 2D, et par cristallographie aux rayons X ; la configuration absolue a été établie par la suite par Schreiber<sup>2</sup> en réalisant la synthèse des deux antipodes (+) et (-)-discodermolide, le produit naturel correspondant au (+)-discodermolide.

La synthèse réalisée au laboratoire<sup>3</sup> repose sur une stratégie basée sur la mise en œuvre de réactions d'allylation d'aldéhyde par un crotyltitane.<sup>4,5</sup> Cette méthode a permis d'une part, d'assurer l'installation dia- et énantiosélective des diades hydroxyle-méthyle *anti* du discodermolide, et d'autre part de faciliter grandement la mise en place des insaturations de géométrie *Z* en C8-C9 et C21-C22. La double liaison trisubstituée *Z* C13-C14 a été quant à elle générée par transposition dyotropique d'un cuprate à partir d'un dihydrofurane substitué.

1) Gunasekera, S.P.; Gunasekera, M.; Longley, R.E.; Schulte, G.K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912-4915. Corrections et suppléments : *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346. Gunasekera, S.P.; Pomponi, S.A.; Longley, R. E. U.S. Patent No. US5840750, Nov 24, 1998.

2) Nerenberg, J.B.; Hung, D.T.; Somers, P.K.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622. Hung, D.T.; Nerenberg, J.B.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

3)  $\alpha$ -Oxygenated Crotyltitanium and Dyotropic rearrangement in the Total Synthesis of Discodermolide De Lemos E.; Porée, F.-H.; Commerçon, A.; Betzer, J. F. ; Pancrazi, A. ; Ardisson, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917.

4) Efficient preparation of (*Z*)-alkenyl derivatives from (*Z*)-Vinyl(*N,N*-Diisopropyl)Carbamate via Ni-catalysed coupling reactions. Porée, F.-H.; Clavel, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7553-56

5) Synthesis of geminal dimetal-substituted terminal alkenes utilizing a cuprate rearrangement: toward an efficient and general access to trisubstituted olefins. Le Ménez, P.; Brion, J.-D.; Lensen, N.; Chelain, E.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synthesis* **2003**, 2530-2534