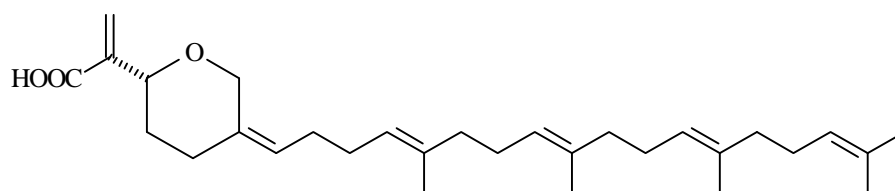


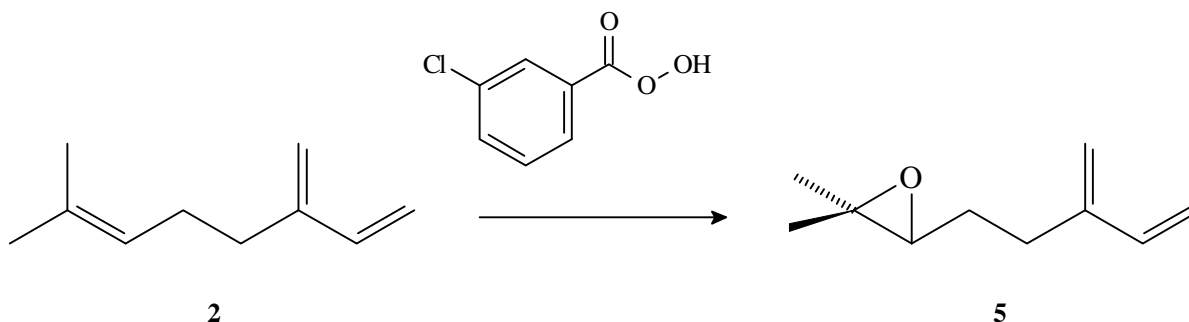
## Problème 3 : synthèse énantiosélective de l'acide hippospongique

Isolé d'une éponge marine, *Hippospongia sp.*, l'acide hippospongique (**1**) est un inhibiteur de la gastrulation des embryons de poissons. Un regain d'intérêt pour cette molécule a été observé récemment depuis que des analogues de **1** semblent montrer une activité anti-tumorale contre certaines lignées malignes humaines.

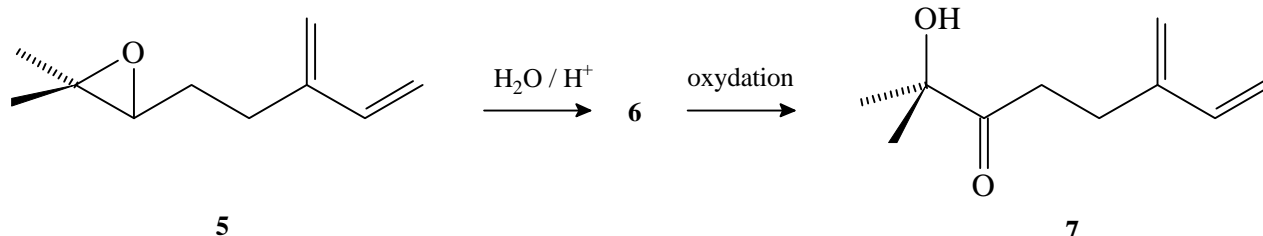
**1**

1. Préciser la configuration absolue (*R* ou *S*) du centre asymétrique de l'acide hippospongique (**1**). Combien de stéréo-isomères de configuration ce composé possède-t-il ?

Une synthèse totale a récemment été décrite par Kodama et collaborateurs en partant du myrcène **2**. Le traitement de **2** par l'acide métachloroperbenzoïque qui conduit à l'époxyde **5**.

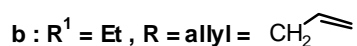
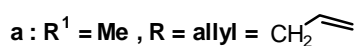
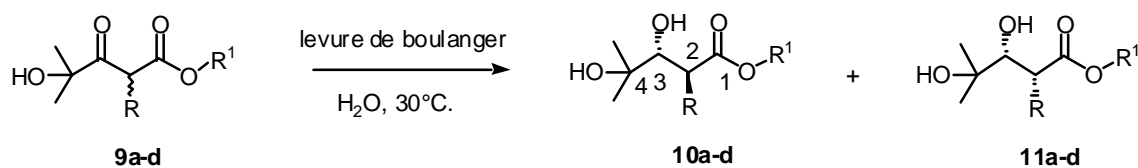
**2****5**

Ensuite **5** est traité en milieu acide aqueux pour donner **6** qui est ensuite oxydé en présence de diméthylsulfoxyde et de chlorure d'oxalyle à  $-78^{\circ}\text{C}$ , suivi d'un traitement avec de la triéthylamine — méthode de Swern, permettant une oxydation très douce — fournissant ainsi le composé **7** représenté ci-dessous :

**5****7**

2. Donner la structure de **6** et proposer un mécanisme pour sa formation. Quels sous-produits peut-on observer si le traitement acide est prolongé ?
3. Commenter la sélectivité de l'oxydation de **6**.

En présence de levure de boulanger, le composé **7** fournit le produit **8** de formule  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ . Pour déterminer la configuration absolue de l'atome de carbone stéréogène de **8**, nous proposons l'étude de la levure de boulanger dans la réaction de transformation des composés **9a-d** :



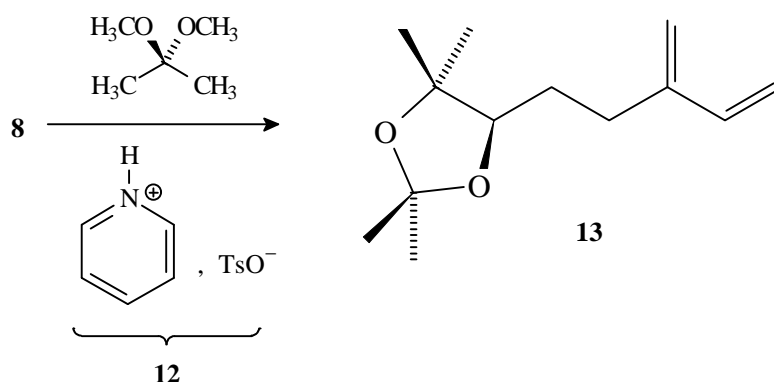
- De quel grand type de réaction s'agit-il ?
- Quelles sont les configurations absolues des carbones stéréogènes (C2 et C3) des composés **10** et **11** ?
- Le tableau 1 donne les résultats concernant la transformation de **9a-d**. Dans le cas du composé **9a**, donner la structure de tous les composés obtenus en précisant celui qui est majoritaire.

substrat	rapport 10 / 11	e.e. (%)	rendement <sup>a</sup> (%)	
<b>9a</b>	94 / 6	> 93 <sup>b</sup>	44	a : rendement isolé des diastéréoisomères majoritaires
<b>9b</b>	97 / 3	> 92 <sup>c</sup>	50	b : mesuré par RMN <sup>1</sup> H de l'ester de Mosher
<b>9c</b>	85 / 15	> 93	35	c : mesuré par RMN <sup>1</sup> H en présence de Eu(hfc) <sub>3</sub>
<b>9d</b>	98 / 2	54	25	

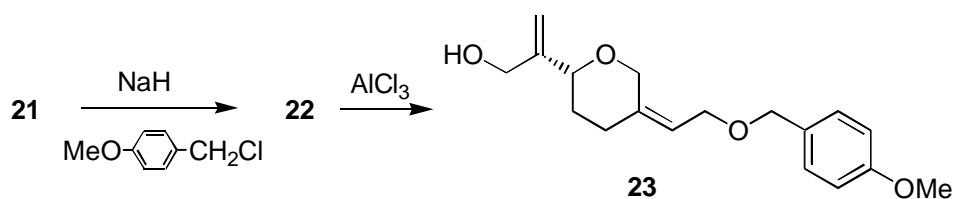
e.e. désigne l'excès énantiomérique, défini comme le rapport de la différence des quantités des deux énantiomères divisé par la somme des quantités correspondantes.

- En supposant identique le mécanisme d'action de la levure de boulanger sur les composés **7** et **9** et par analogie avec l'étude précédente, donner la structure de **8** et la configuration absolue de l'atome de carbone stéréogène.
- Proposer une explication brève de l'origine de la pureté énantiomérique de **8**.

**8** est protégé en présence de 2,2-diméthoxypropane et de para-toluènesulfonate ( $\text{TsO}^-$ ) de pyridinium **12**, pour donner **13** selon le schéma suivant :



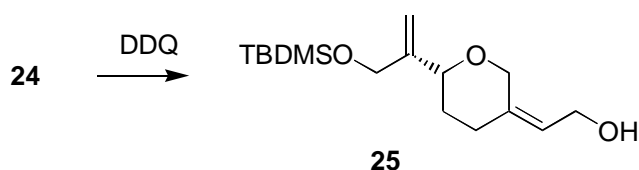




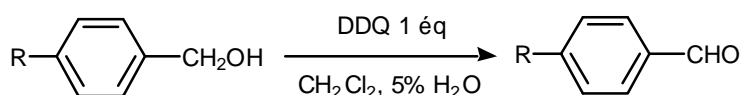
16. Proposer un mécanisme pour la transformation **22** → **23**.

17. Pourquoi n'était-il pas nécessaire de séparer les diastéréoisomères de **20** ?

Le composé **23** est protégé par réaction avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS-Cl) pour donner **24**. Le traitement de **24** par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (DDQ, voir formule ci-après) permet d'obtenir l'alcool **25** selon une réaction qui va être examinée dans les questions suivantes.

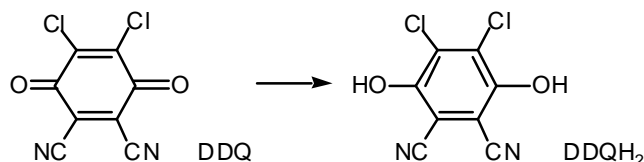


La DDQ est capable de transformer certains alcools benzyliques en aldéhydes à température ambiante :



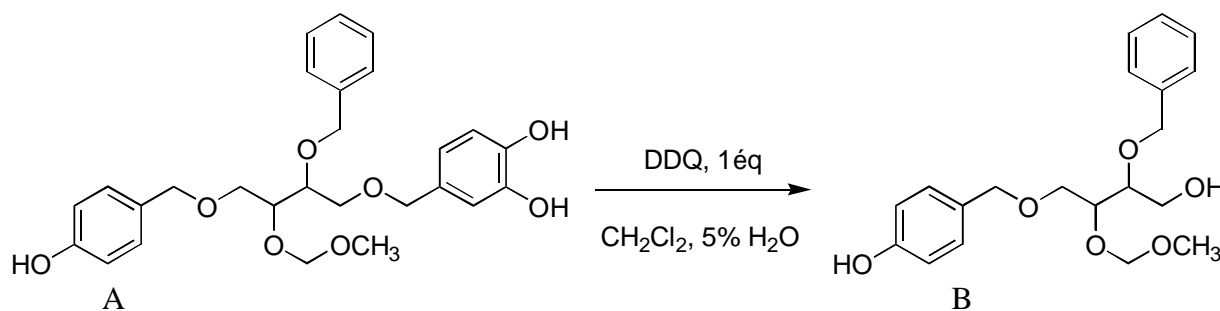
La réaction est complète (rendement 93%) en 16 heures, quand R = Me, il faut deux jours pour l'alcool benzylique ordinaire (R = H), et seulement 40 minutes quand R = *p*-MeO. Dans le cas où R = PhSO<sub>2</sub> le rendement en aldéhyde n'est que de 14% après 5 semaines.

Parallèlement, la DDQ est transformé en DDQH<sub>2</sub>.



18. À quelle grande classe de réaction la transformation ci-dessus appartient-elle ? Commenter de **façon qualitative** l'ordre de réactivité observé en fonction du substituant R.

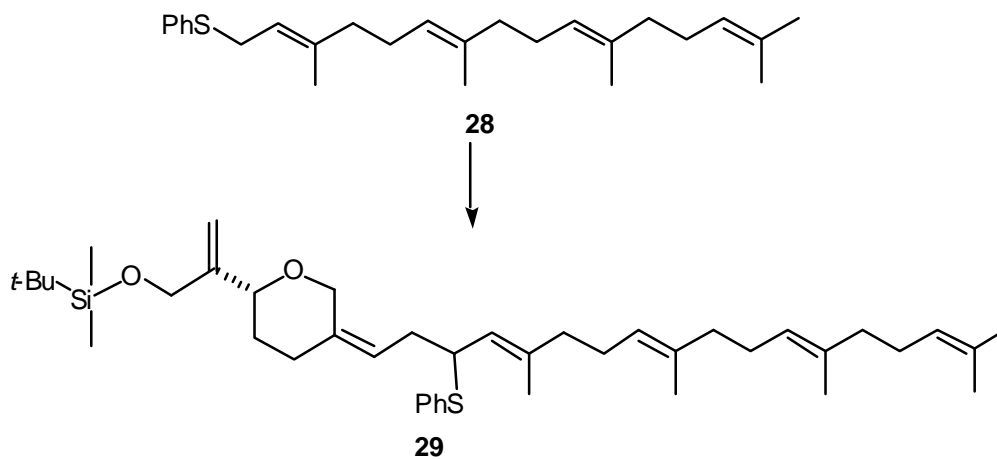
19. Le traitement, dans les mêmes conditions, du dérivé **A** ci-dessous fournit l'alcool **B** très proprement :



Montrer, à partir de cet exemple, l'intérêt de l'utilisation de la DDQ dans une stratégie de synthèse de molécule complexe, en particulier polyhydroxylée.

À titre indicatif (pas de question sur cette partie), la synthèse est finalisée comme suit:

**25** est transformé en dérivé chloré **26** correspondant à l'aide de diméthylsulfure et de *N*-chlorosuccinimide. Le sulfure **28** suivant est déprotoné sélectivement avec du butyllithium puis couplé au dérivé chloré **26** pour donner **29**.



Le dérivé **29** peut être transformé en acide hippospongique (**1**) en réduisant au nickel de Raney puis, après déprotection en oxydant en acide carboxylique.