

EPREUVE : Hétérochimie

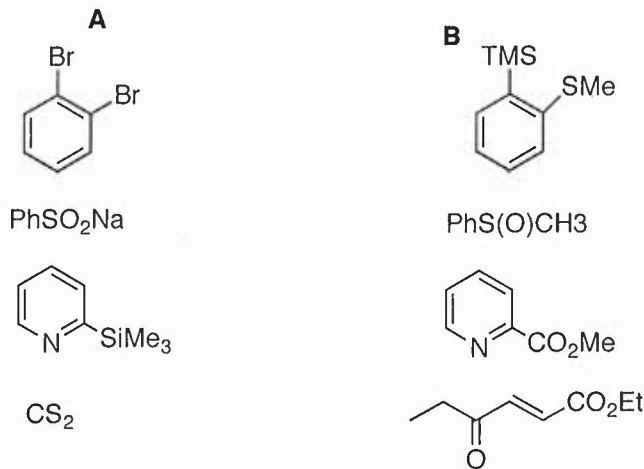
Durée : 9-10h30

sur 28,5

(Sans document) Les temps sont donnés à titre indicatif

6,5 **Exercice 1** (25 mn): On dispose de tous réactifs minéraux et organiques nécessaires. Proposer une synthèse de **B** à partir de **A**

1,5
1,5
1,5
2



5,5 **Exercice 2** (15 mn): d'après T.,-P. Loh et coll. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 739-742.

La réaction de pent-3-ynoate d'éthyle **1** avec le fumarate d'éthyle **2** en présence de 20% de tri-*n*-butylphosphine, conduit à la formation du dérivé cyclopentène **3** avec 75 % de rendement (Schéma 1). En présence de triéthylamine le pent-3-ynoate d'éthyle **1** conduit seulement à l'allénoate **4**. En revanche, **4** réagit avec **2** en présence de tri-*n*-butylphosphine pour donner le dérivé cyclopentène **3**. Expliquer cette réactivité et proposer un mécanisme pour la formation du dérivé cyclopentène **3** en mettant en évidence le rôle de la phosphine. S'agit-il d'une organocatalyse? (La stéréochimie n'est pas demandée).

1,5
3,5
0,5 organocatalyse

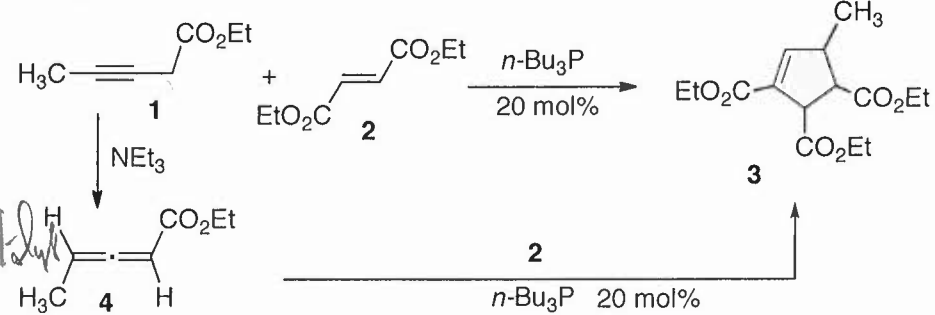


Schéma 1

10,5 **Exercice 3** (40 mn): d'après A.S. Ivanov et coll. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7105-7108.

Le Bortézomib (initialement PS-341) **1** est le premier inhibiteur de protéasomes, commercialisé par la société Millennium Pharmaceuticals sous le nom Velcade. Il est approuvé aux États-Unis pour le traitement des rechutes multiples du myélome et du lymphome des cellules du manteau. Le Bortézomib **1** agit comme un inhibiteur réversible du protéasome 26S. Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multiprotéiques que l'on trouve dans le noyau des cellules eucaryotes, dont la fonction principale est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée. En bloquant la protéolyse, normalement effectuée par le protéasome, le Bortézomib **1** perturbe diverses cascades de signalisation cellulaire, conduisant à la mort cellulaire. Le Bortézomib **1** présente la particularité d'être porteur d'un aminoacide boronoleucine non protéogénique.

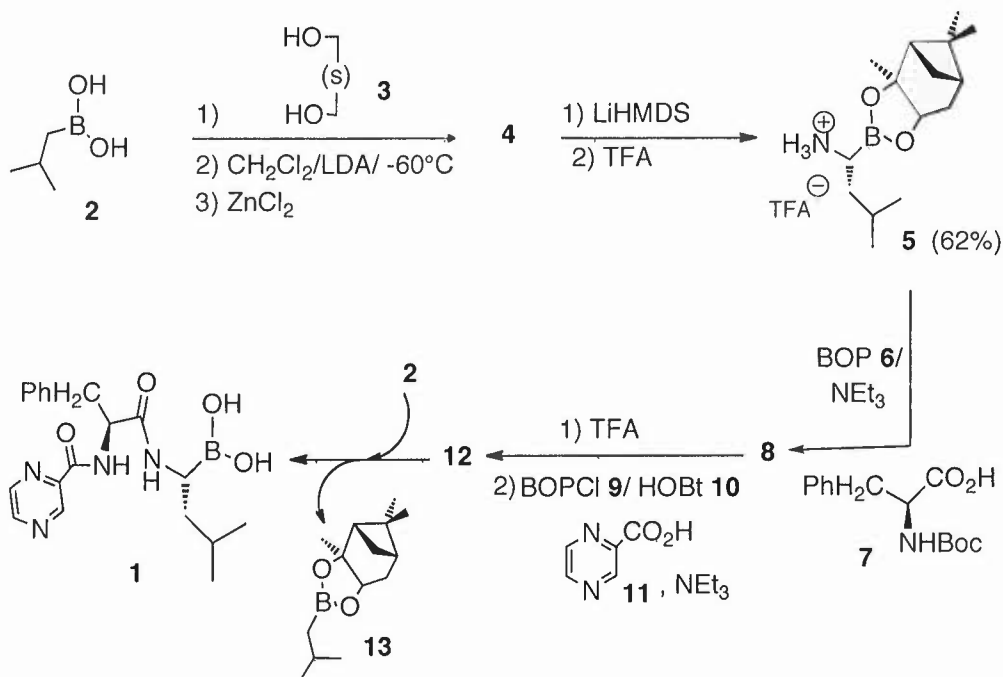


Schéma 2

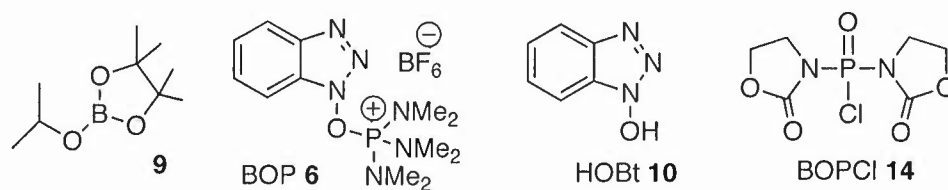


Figure 1

La synthèse du Bortézomib **1** est réalisée à partir d'acide *i*-butylboronique **2** (Schéma 2).

1) Proposez une synthèse de l'acide boronique **2** à partir de 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **9**.

2) L'acide *i*-butyl boronique **2** réagit avec le pinane diol **3** pour donner un composé **X** qui est utilisé pour la suite de la synthèse. Ecrire la réaction et donner la structure du composé **X** formé.

3) La réaction de LDA avec le dichlorométhane donne un réactif **Y** qui réagit avec **X**, pour donner un adduit **Z** qui se réarrange en un composé **4** en présence de chlorure de zinc (Schéma 2). Ecrire les réactions et donner la structure des intermédiaires **Y**, **Z** et du composé **4** formé.

4) Le composé **4** est soumis à l'action de LiHMDS, puis de l'acide trifluoroacétique (TFA) pour donner le composé **5** (Schéma 2). Donner la structure du LiHMDS. Ecrire les réactions, justifier l'emploi d'acide TFA au cours du traitement, et retrouver la stéréochimie de **4**.

5) Le composé **5** est traité par la triéthylamine, puis mis à réagir avec le dérivé NHBoc de la phénylalanine **7** en présence de BOP **6** pour donner le composé **8** (Schéma 2). Ecrire la réaction et donner le mécanisme de réaction.

6) Le composé **8** est traité par l'acide trifluoroacétique (TFA) pour donner un dérivé **W** qui réagit avec l'acide pyrazine carboxylique **11** en présence de BOPCl **14**, d'hydroxybenzotriazole HOBt **10** et de triéthylamine, pour donner finalement le dérivé **12**. Ecrire les réactions et donner la structure de l'intermédiaire **W** ainsi que celle du composé **12**. Justifier l'emploi d'acide TFA en début de réaction. Donner les mécanismes.

7) Le Bortézomib **1** est obtenu par traitement de **12** dans le méthanol avec l'acide *i*-butylboronique **2**. Expliquer cette réaction.

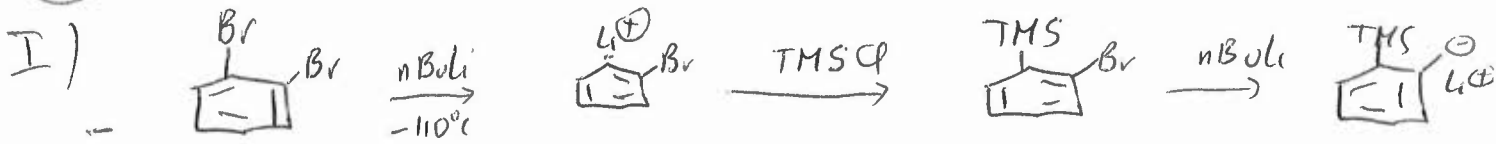
Materi M2 - Heteroatom
 examen du 24 jan 13
 corrigé

2012-13

Jan 29 13

(1)

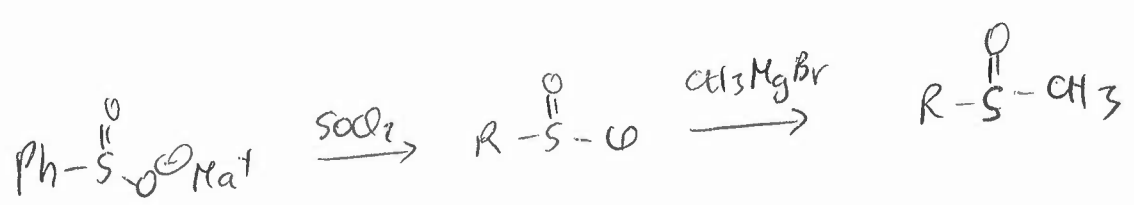
(6,5)



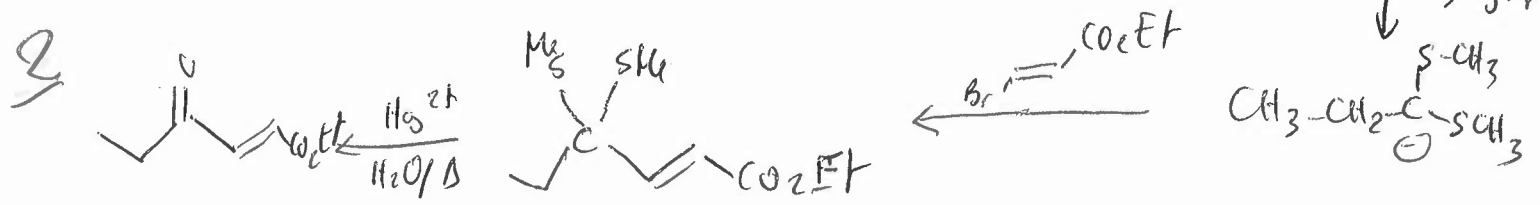
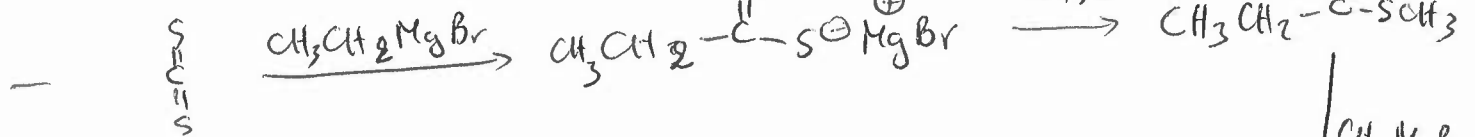
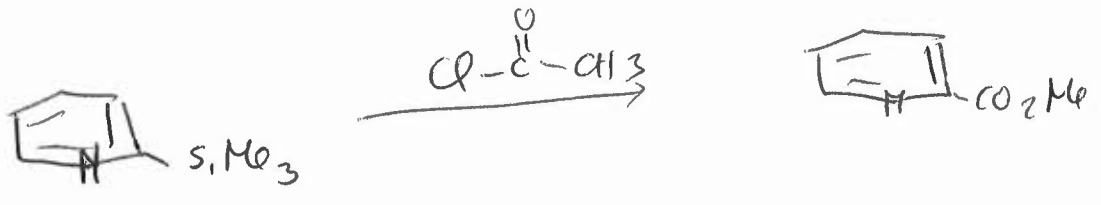
1,5



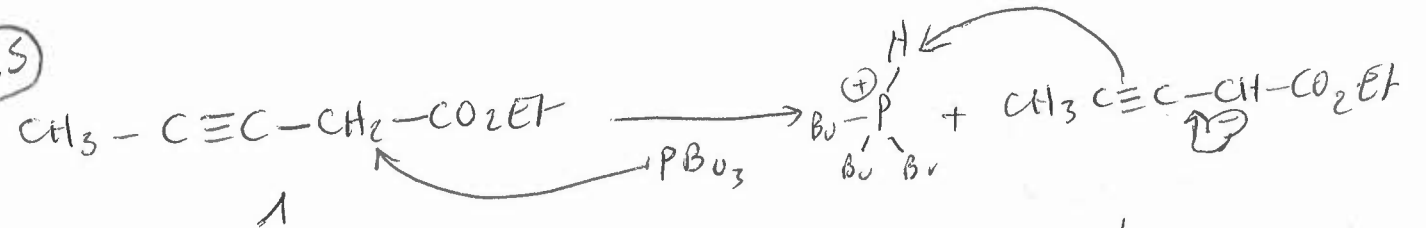
1,5



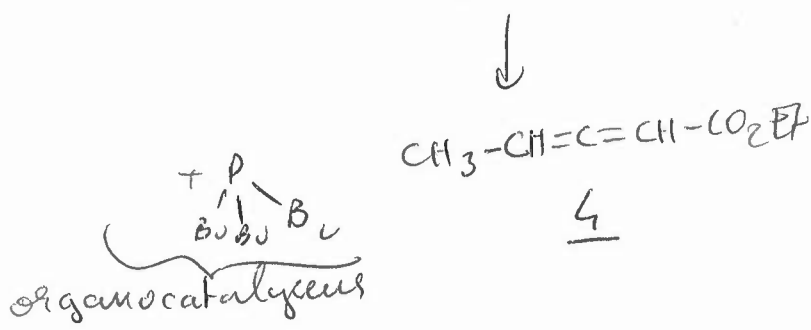
1,5



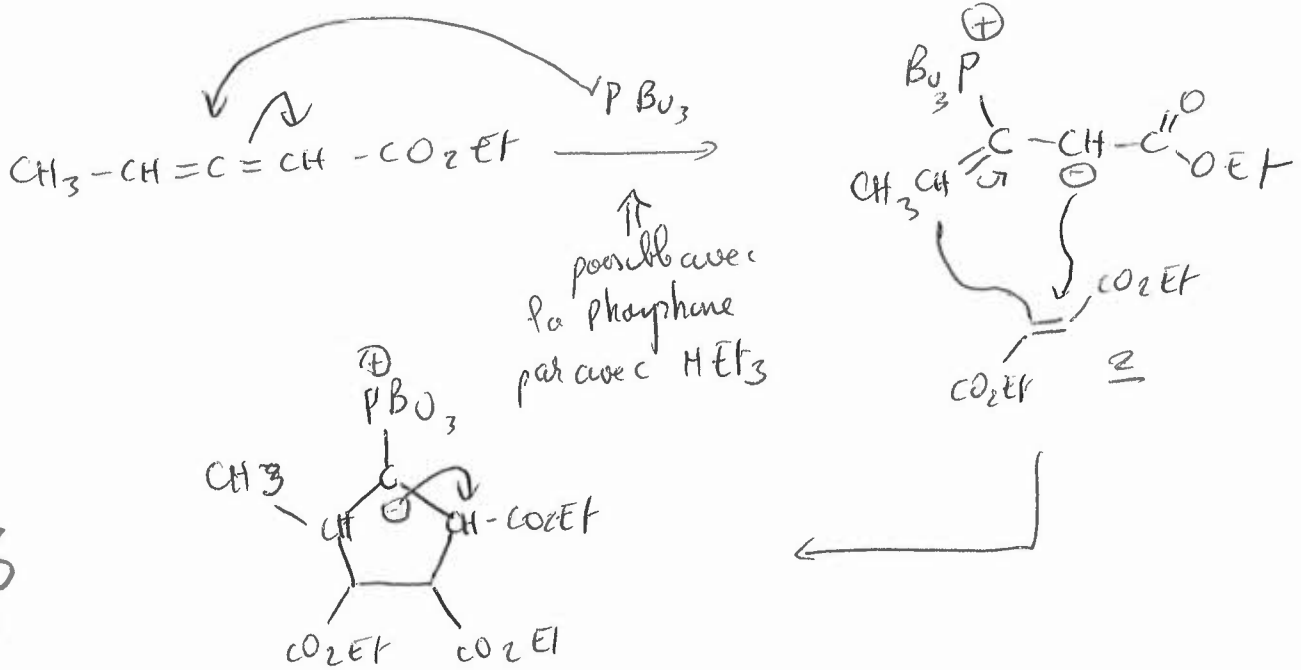
II (5,5)



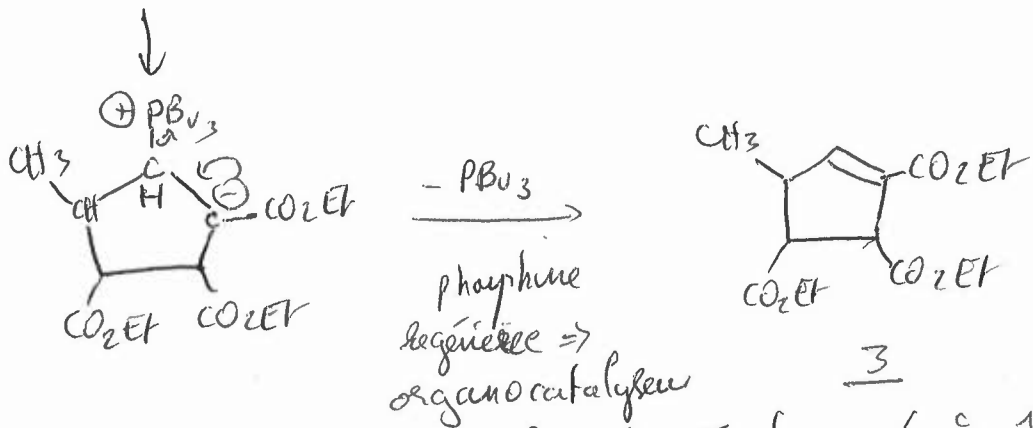
1,5



Examen du 24 janvier 2013 - corrigé



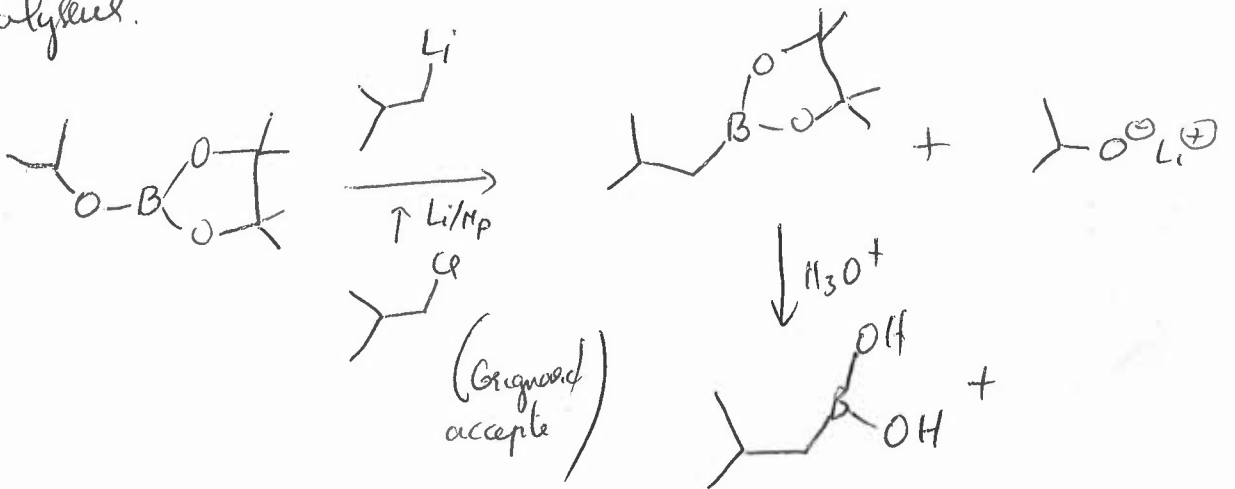
3,5



0,5

La phosphine n'entrant pas dans le bilan de réaction, elle est l'organocatalyseur.

III) 10,5

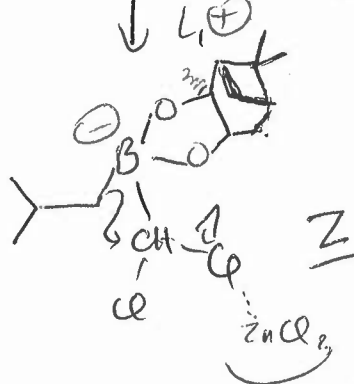
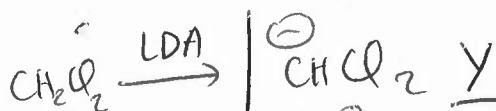
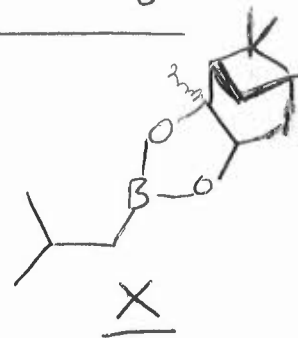
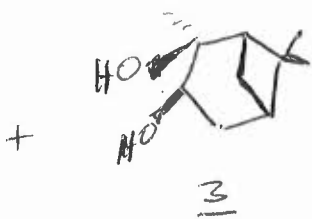
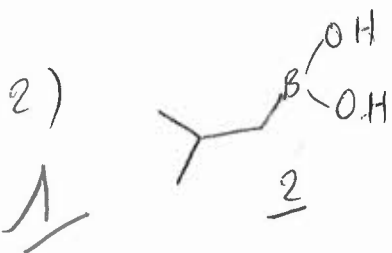


1)

1

Masters M2 - Hétérochimie

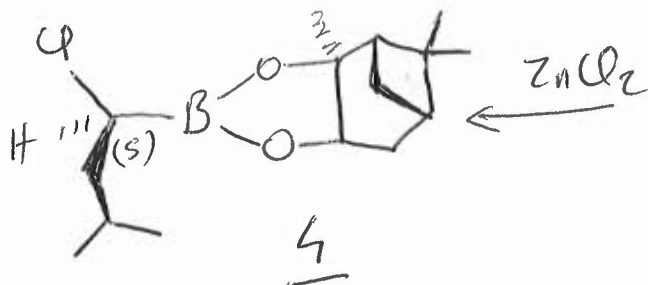
Examen du 24 janvier 2013 - corrigé



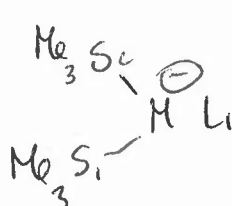
acide de Lewis

3)

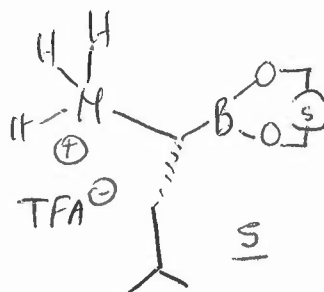
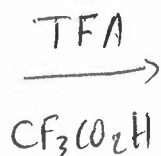
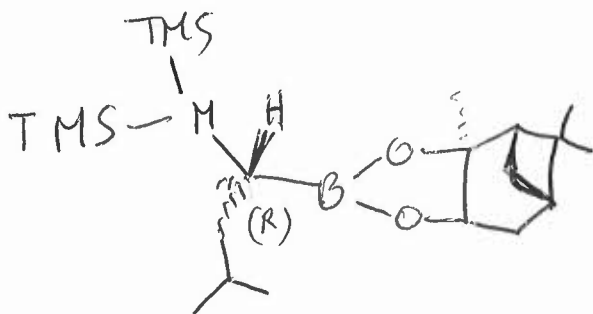
1 1 mecc



4)



"Amination nucleophile"
"inversion de configuration"

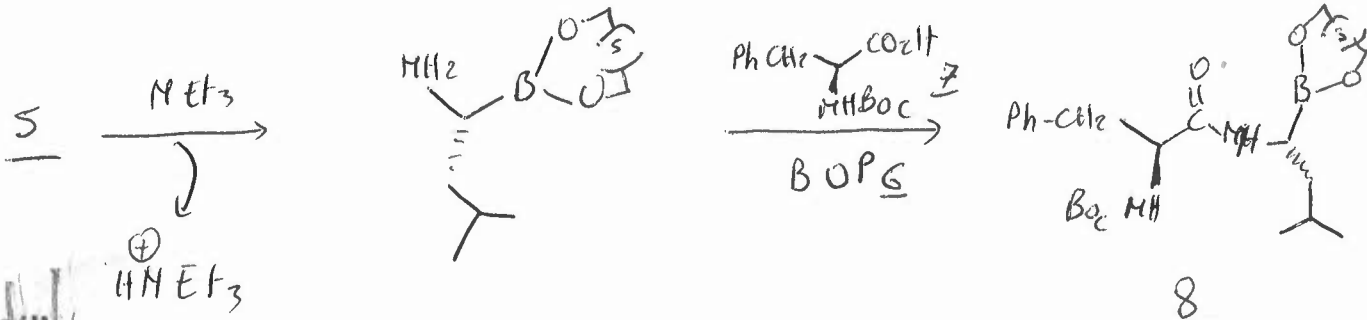


couper des liaisons TMS-M⁺
et protonation de l'amine formée

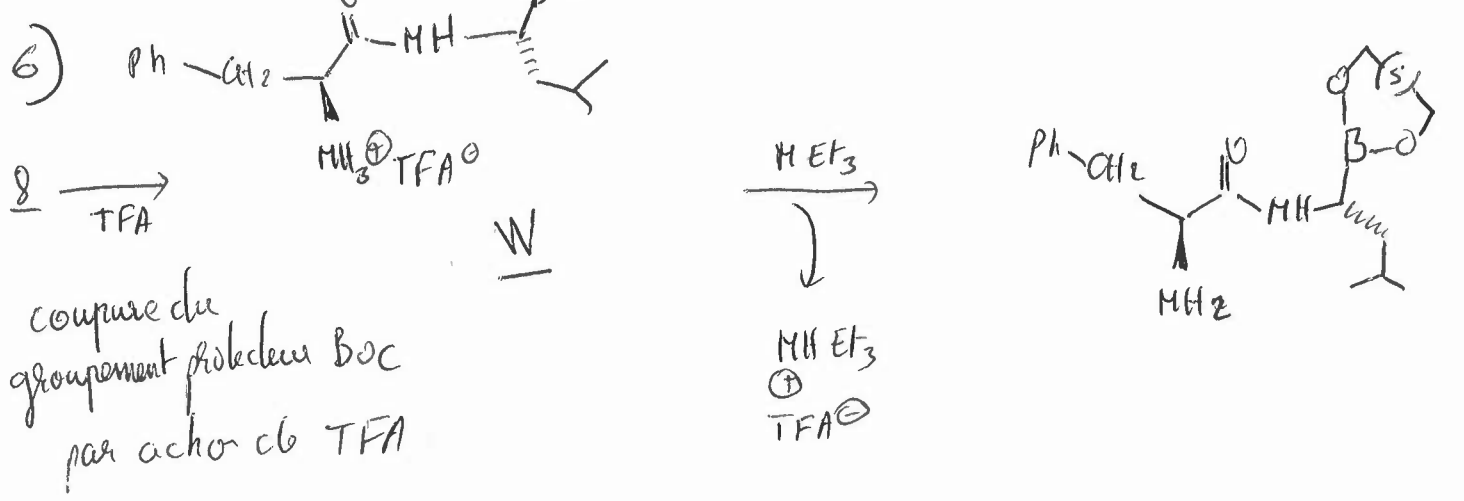
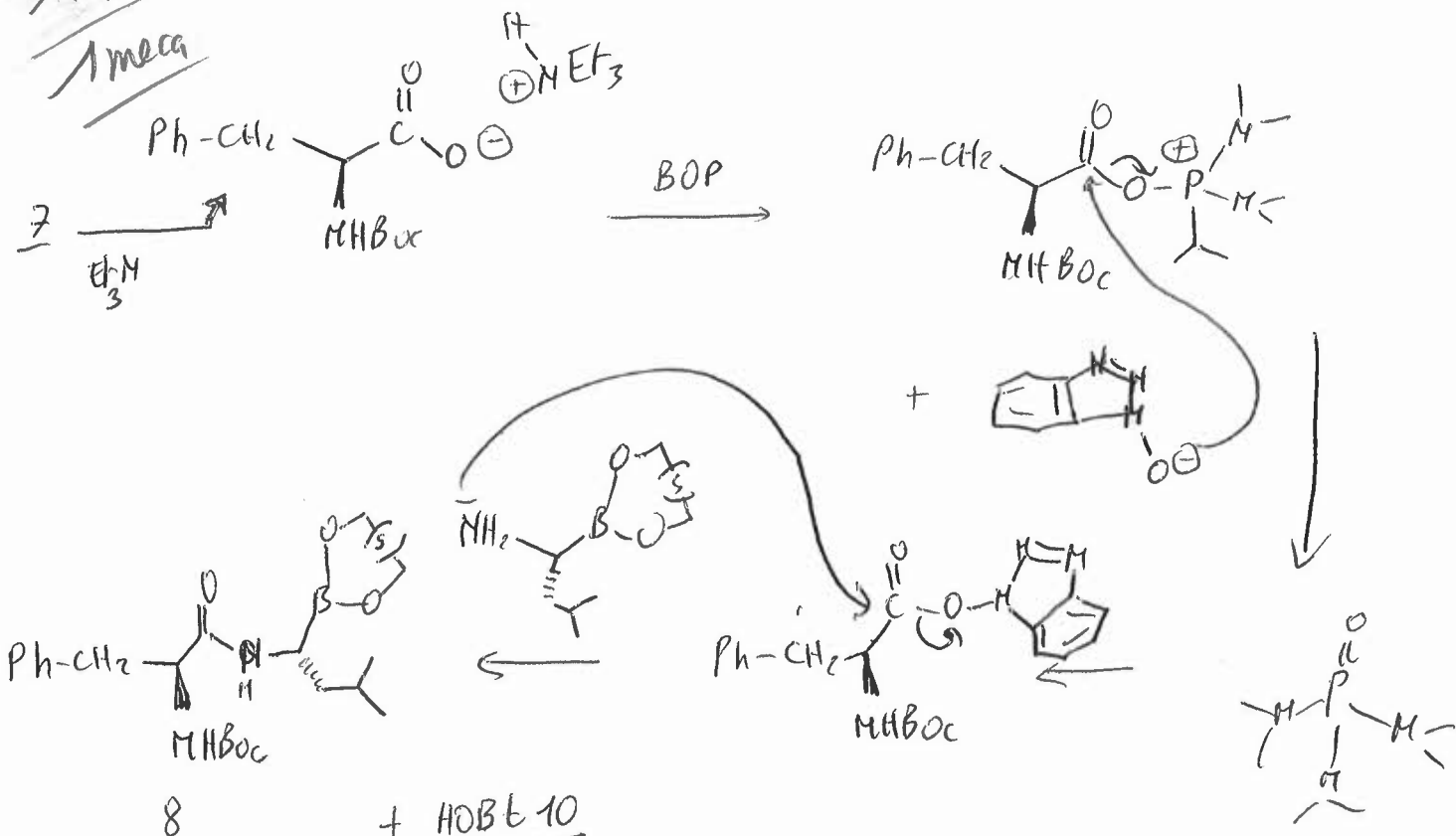
Maître M2 - Hétérochimie

Examen du 24 janvier 2013 - corrigé

5)



Produit
mecc



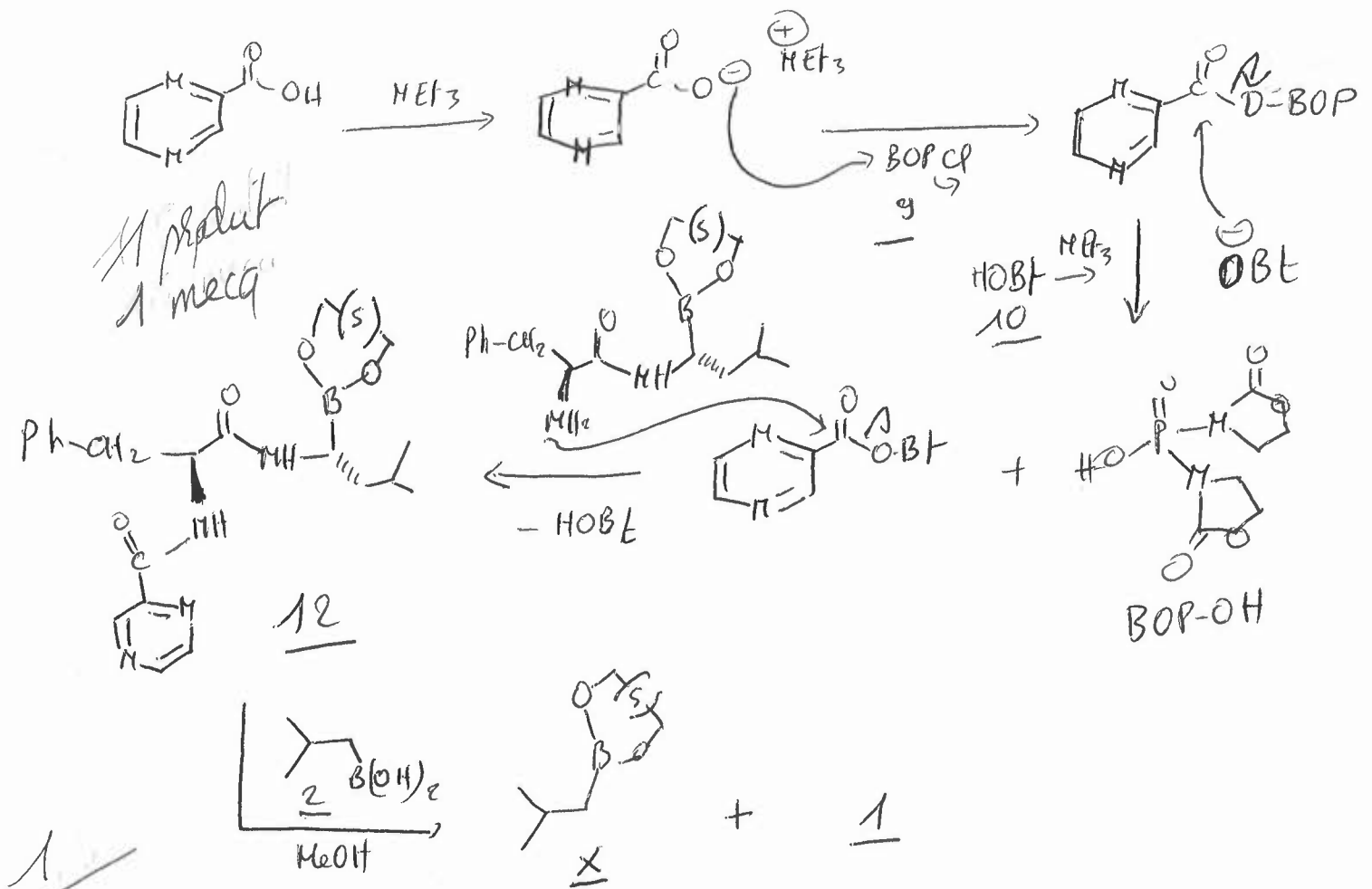
coupage du groupement protecteur Boc par action de TFA



Master 2 - Hétérochimie

(5)

Examen du 26 janvier 2013 - Collège



transesterification
 le dioxaborolane est plus stable que
 le boronate de méthyle