

EPREUVE : Hétérochimie

Durée : 9-10h30

(Sans document) Les temps sont donnés à titre indicatif

Exercice I (20 min): (D'après *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2751-2756)

L'addition conjuguée d'acyl silanes **1** à l'amides α,β -unsaturé **2** pour donner le γ -céto-amide correspondant **3**, est réalisée en présence de 30% du phosphite **4** et de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (Schéma 1).

- a) Donner le nom de ce type de catalyse?
 b) Quel est le nom de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$. Indiquer son mode de préparation.
 c) Proposer une synthèse du phosphite **4** à partir de tartrate d'éthyle **5**, de PCl_3 ou de tout réactif phosphoré approprié.

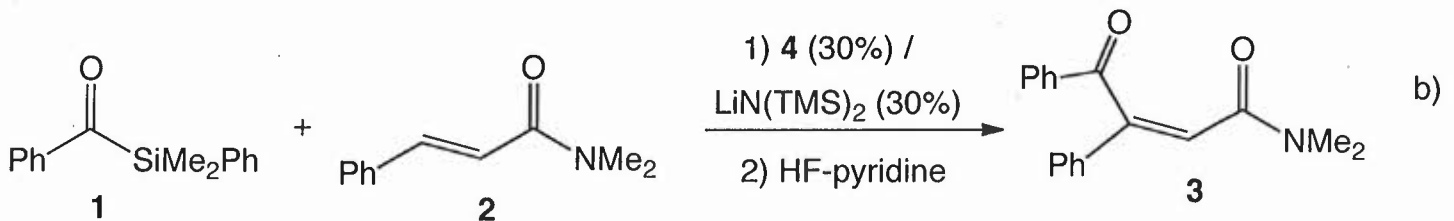
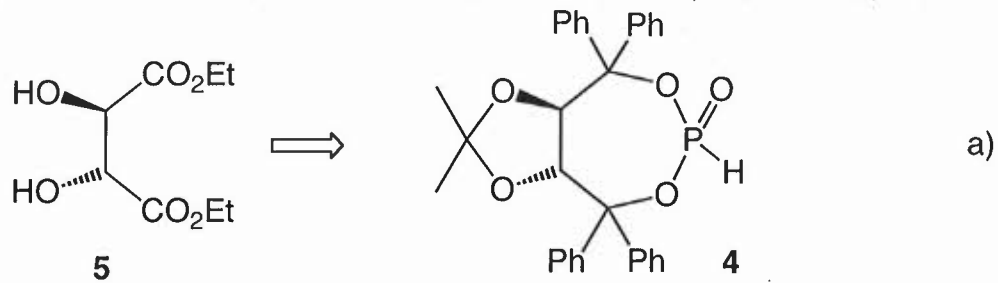


Schéma 1

- d) Expliquer le rôle de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ et du complexe de HF.Pyridine en fin de réaction. Proposer un mécanisme pour l'addition conjuguée.

Exercice II (25 min): d'après *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1558-1571

Le sel de (*S*)-(3,5-diméthyl-phenyl)-(2-méthoxy-phenyl)phénanthren-9-yl-phénylphosphonium **4** est préparée par quaternisation de la phosphine P-chirogénique **3** avec le triflate de [10-triméthylsilyl]-9-phénanthryle **2** (Schéma 2).

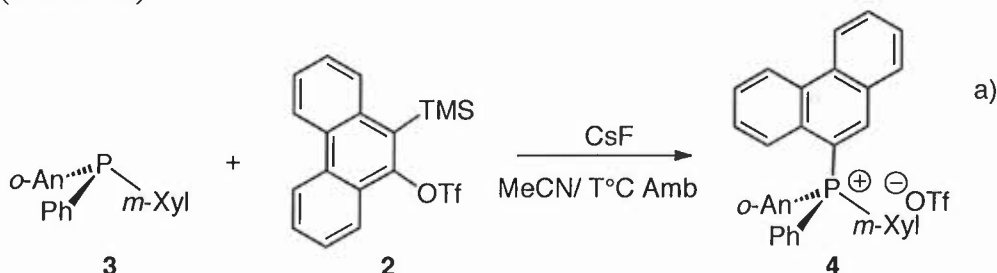


Schéma 2

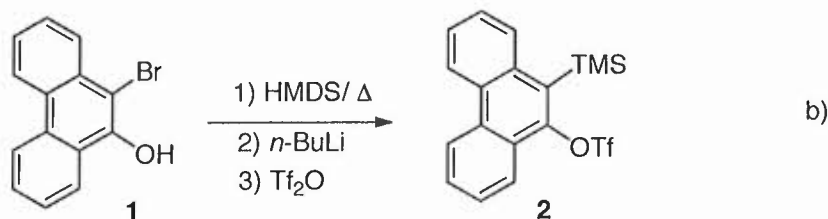


Schéma 3

1) La préparation du dérivé triflate **2** est réalisée à partir du 10-bromo-9-phénanthrol **1** (Schéma 3), selon le mode opératoire suivant:

Mode opératoire:

A une solution de 10 mmol de bromophénanthrol **1** dans 40 mL de THF distillé, sont introduits 2 mL (10 mmol) de HMDS [HN(TMS)₂]. Le mélange est porté à reflux pendant 90 min, puis le solvant est évaporé et le résidu est séché sous vide. Après redissolution avec 40 mL de THF, 8 x 4 mL (11 mmol) de *n*-BuLi sont ajoutés goutte à goutte à -100°C. L'agitation est maintenue pendant 20 min en laissant remonter la température à -80°C avant d'introduire 40 mL d'éther. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidit à -100°C pour y introduire 2 mL (60 mmol excès) d'anhydride triflique (Tf₂O = (CF₃SO₂)₂O) avant de remonter la température à -80°C. Après hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃, la phase aqueuse est extraite avec 3x75 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2 Expliquer la synthèse du triflate **2** en proposant un mécanisme.

2) La phosphine **3** est obtenue à partir du complexe d'oxazaphospholidine **5** selon le schéma 4 ci-dessous:

a) Retrouver la structure des intermédiaires **6**, **7**, **9** et du chlorhydrate d'éphédrine **8**.

b) Justifier la réactivité et retrouver la stéréochimie à chacune des étapes.

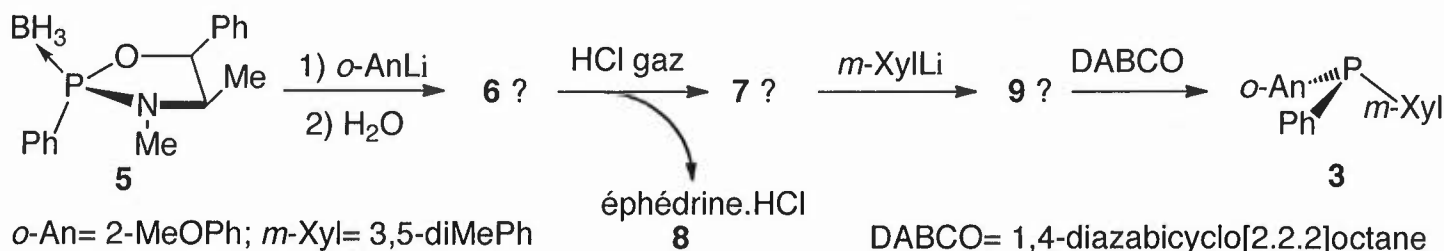


Schéma 4

3) Finalement la quaternisation de la phosphine **3** en sel de phosphonium **4** (Schéma 2), est réalisée selon le mode opératoire suivant:

Mode opératoire général

A une solution de phosphine **3** (0.2 mmol) dans l'acétonitrile sont ajoutés successivement le fluorure de césium (1.2 mmol, 6 eq.) et le triflate **2** (0.5 mmol, 2.5 eq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures puis hydrolysé avec de l'eau distillée (2 mL) et extrait au dichlorométhane (3 x 5 mL). Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par cristallisation dans un mélange dichlorométhane/diethyl éther pour obtenir le sel de phosphonium **4**.

a) Expliquer la synthèse du phosphonium **4** en proposant un mécanisme.

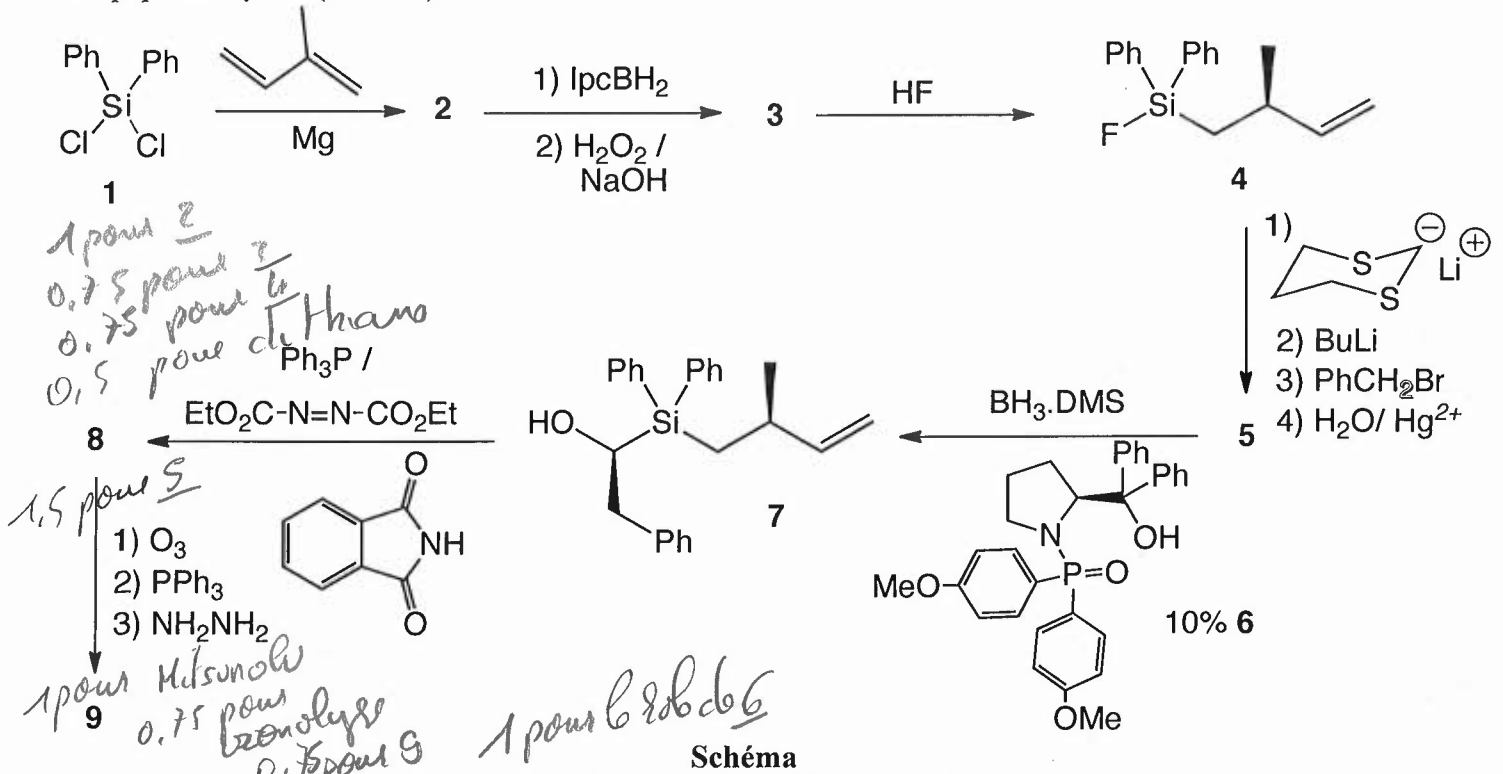
b) Lorsque la quaternisation est réalisée dans l'acétonitrile deutéré (CD₃CN), le sel de phosphonium **4** donne un signal en RMN ²D dans la région des aromatiques. Justifier ce résultat.

3

8

Exercice III (30 min): d'après *Org. Lett.* **2012** *14*, 4422-4425

La synthèse d'un peptide silylé est réalisée à partir de dichlorodiphénylsilane **1**. Après réaction avec le magnésium et l'isoprène, l'intermédiaire **2** obtenu réagit avec le monoisopinocampheyl borane puis l'eau oxygénée en milieu basique pour donner **3**. La réaction du composé **3** avec HF conduit au produit **4**. La réaction de **4** avec l'anion dithiane puis le butyl lithium et enfin le bromure de benzyle, conduit au produit **5**. La réaction du borane avec le composé **5** en présence de 10% de phosphinamide **6** donne stéréosélectivement **7**. La réaction de **7** avec le phthalamide en présence de triphénylphosphine et de diazodicarboxylate de diéthyle, conduit au produit **8** qui est traité par l'ozone puis la triphénylphosphine et enfin par l'hydrazine, pour donner le dipeptide silylé **9** (Schéma).

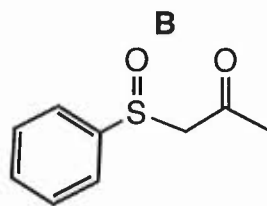
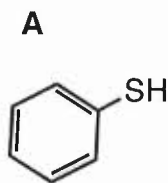


Schéma

- Retrouver la structure du peptide silylé **9** et des intermédiaires **2,3, 5** et **8**, avec la stéréochimie.
- Expliquer chaque étape 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 7-8 et 8-9, en proposant un mécanisme.
- Proposer une méthode de préparation de l'anion dithiane à partir de propane dithiol.
- Quel est le rôle du phosphinamide **6** dans la réaction 5-7. Proposer un mécanisme.

Exercice IV (15 min): Proposer une synthèse du β -cétosulfoxyde **B** à partir du thiophénol **A**

3



3

examen du 24 janvier 2014 - corrigé

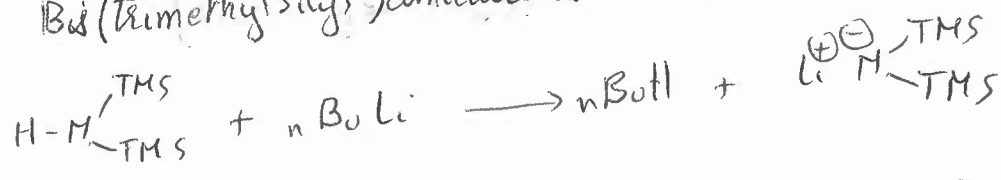
(1)

Ques 27
ramené
par 22

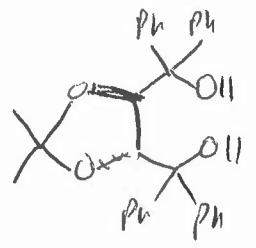
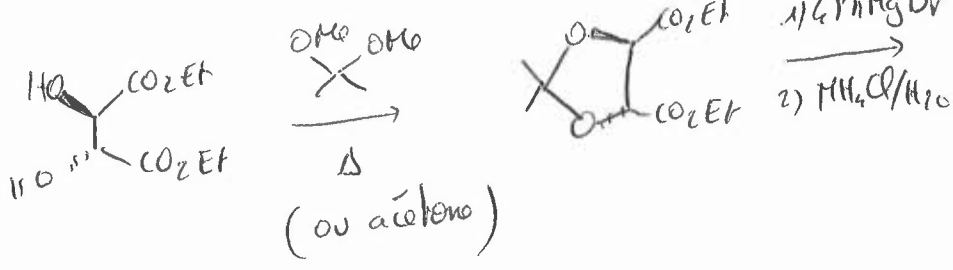
0,5 I) 8

a) organocatalyse = catalyse par une molécule organique
b) Bis(triméthylsilyl)amide de lithium:

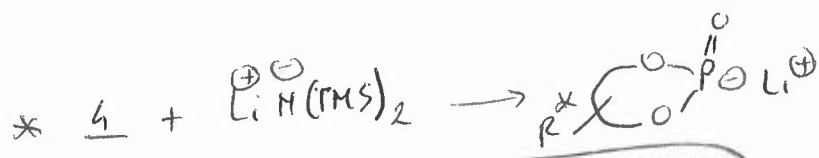
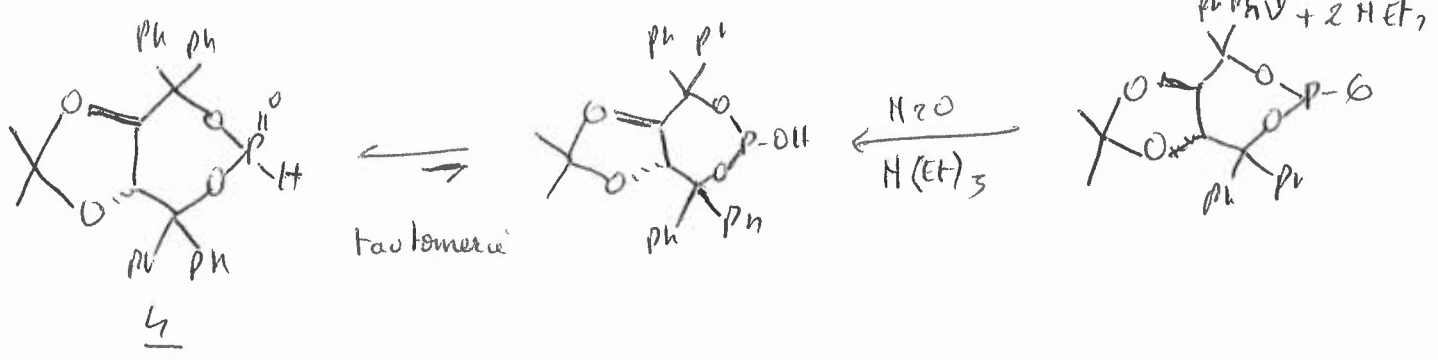
0,5
0,5



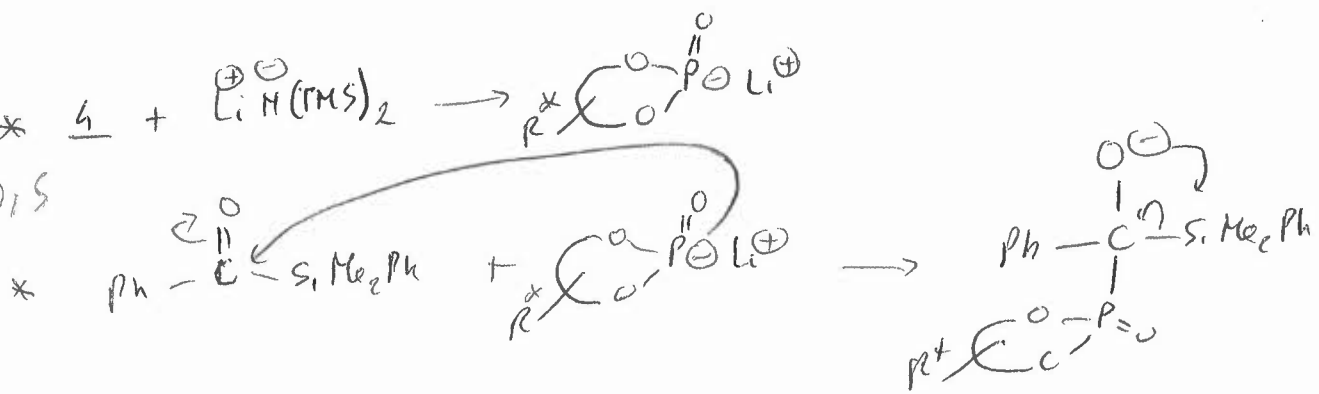
c)
*



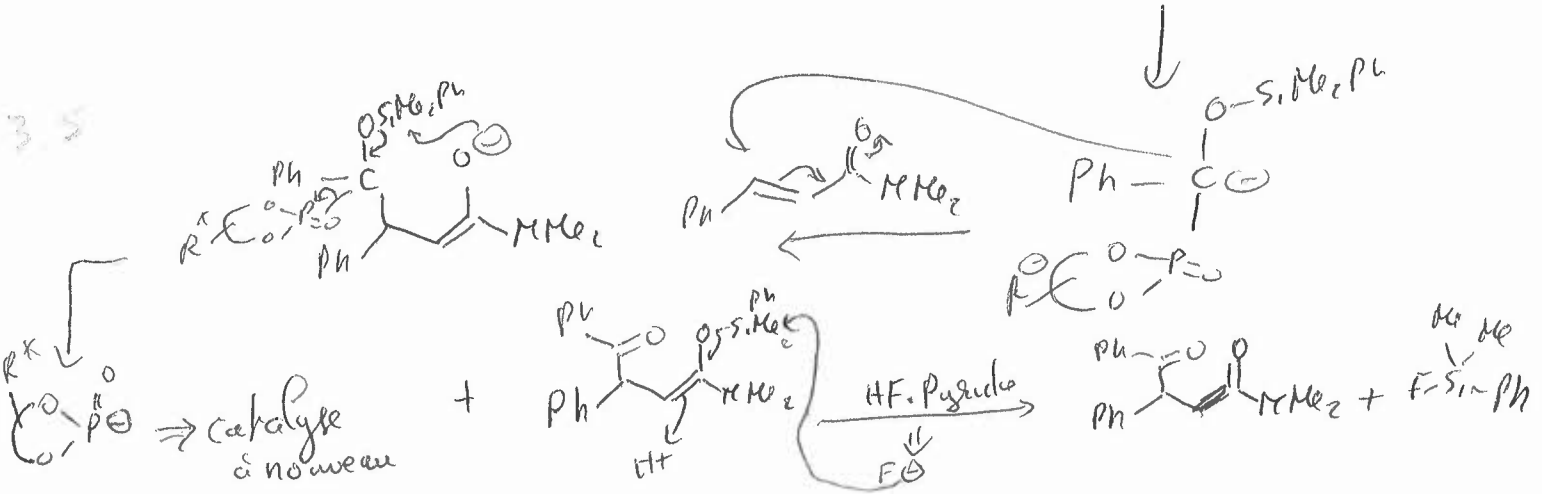
2,5



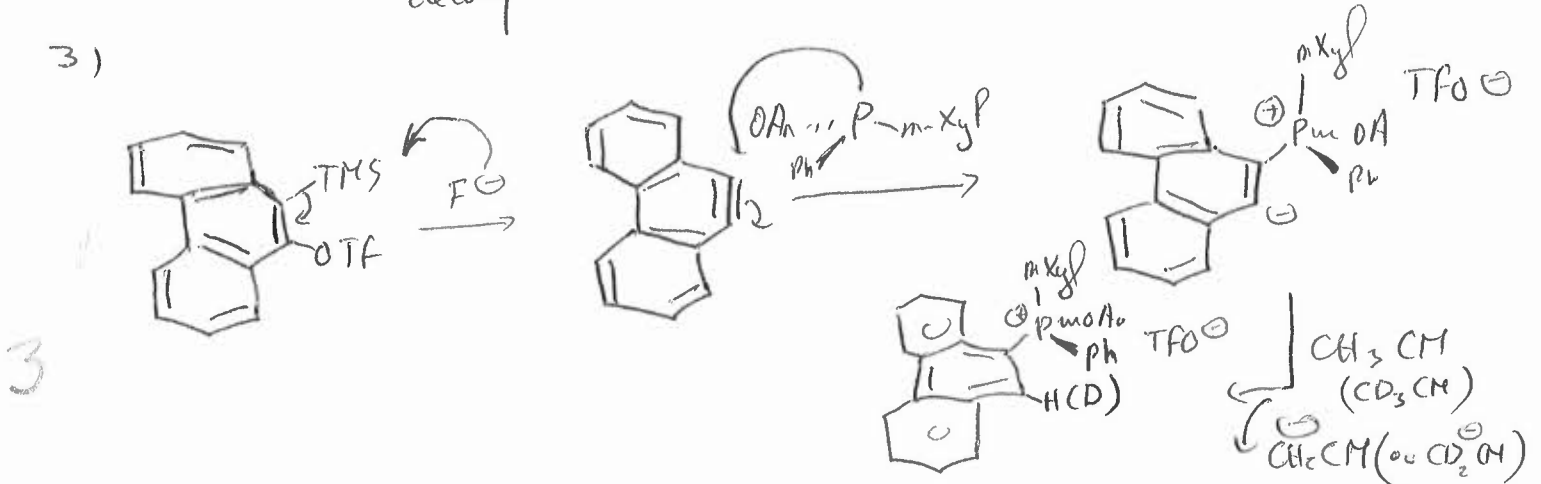
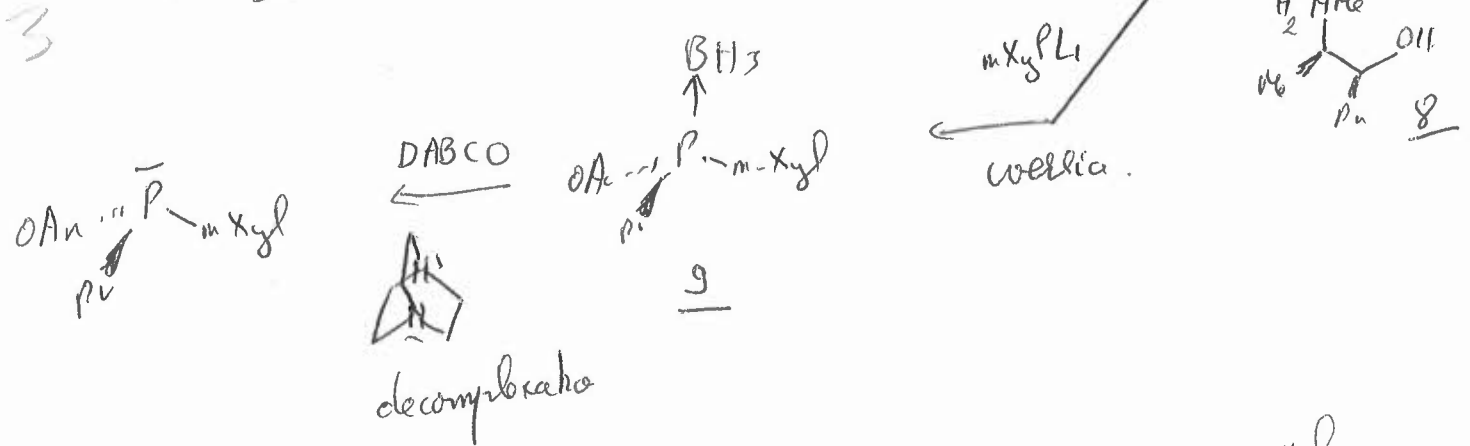
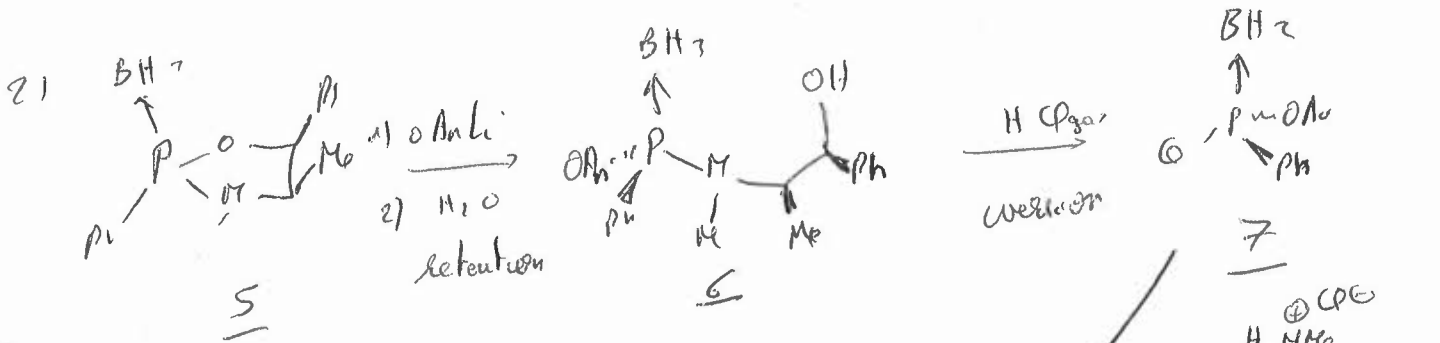
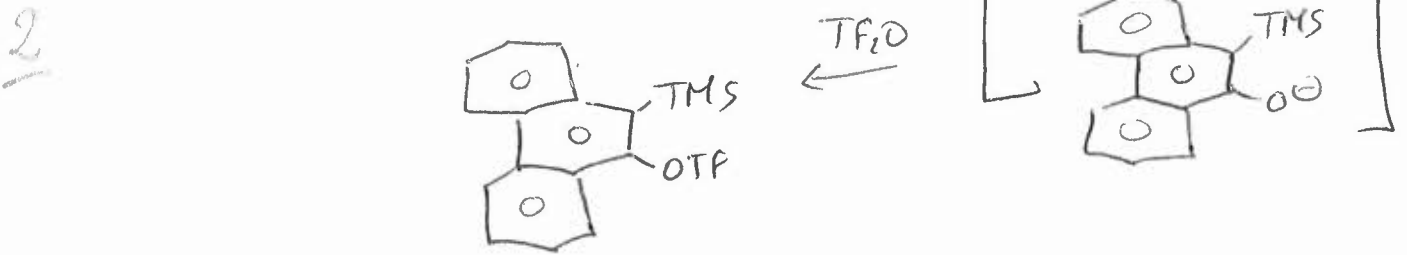
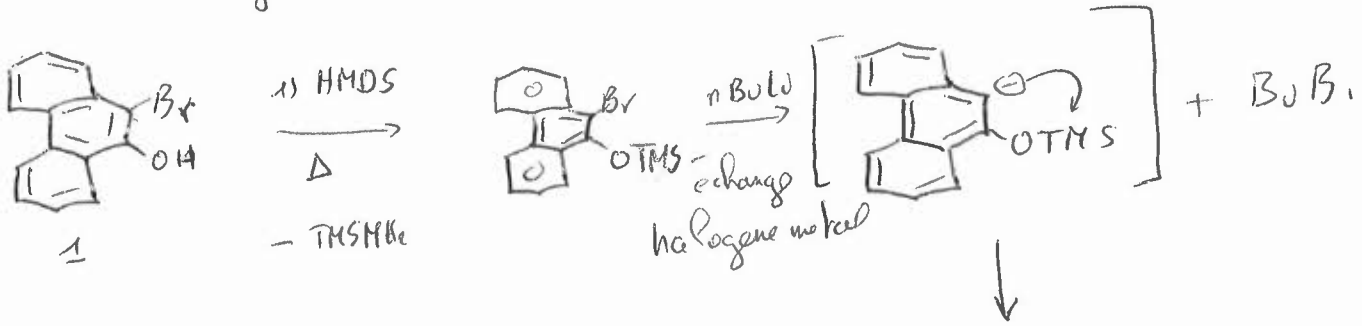
0,5



3,5

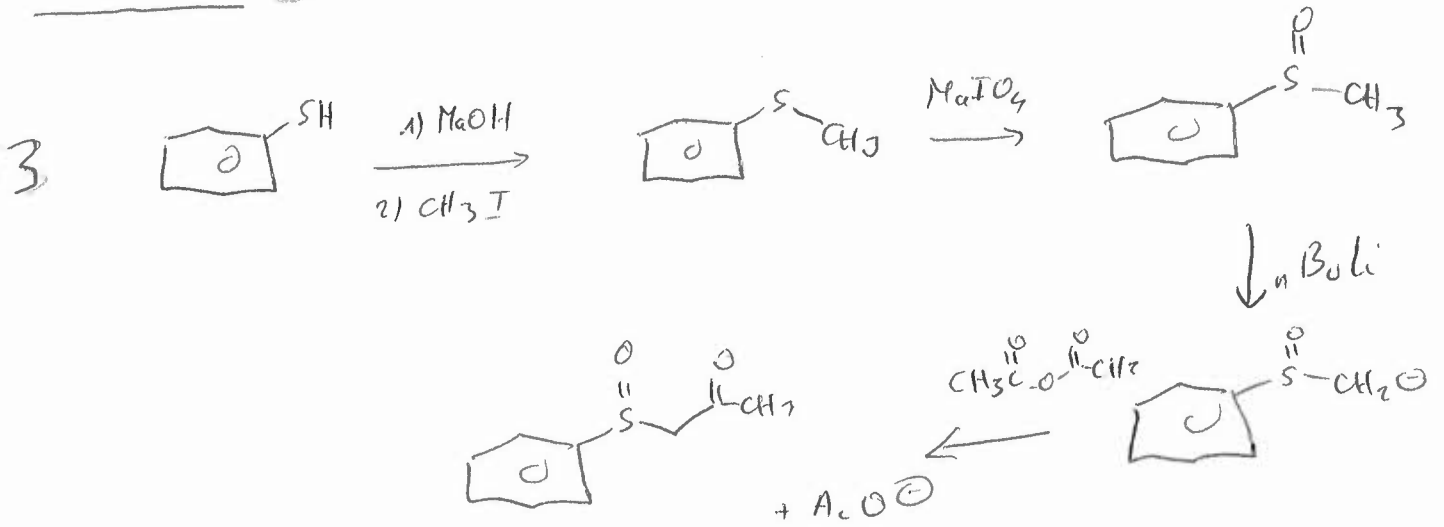


Exercice II 8 1) synthèse du TriFlab



Corrige

exercice 4 (3)



Rob du phosphorylamine G

