

EPREUVE : Hétérochimie

Durée : 9-10h30

dur 25

(Sans document) Les temps sont donnés à titre indicatif

Exercice I (35 min): (D'après *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 8829)

85

L'(+)-lleabethoxazole **9** est un diterpène qui a été isolé en 2006 à partir de gorgones des Iles de la Providence. Une synthèse stéréosélective dont l'étape clé repose sur une carbocyclisation intramoléculaire de Pauson-Khand conduisant au précurseur **1**, a été récemment décrite (voir conf. Pr. N. Kann).

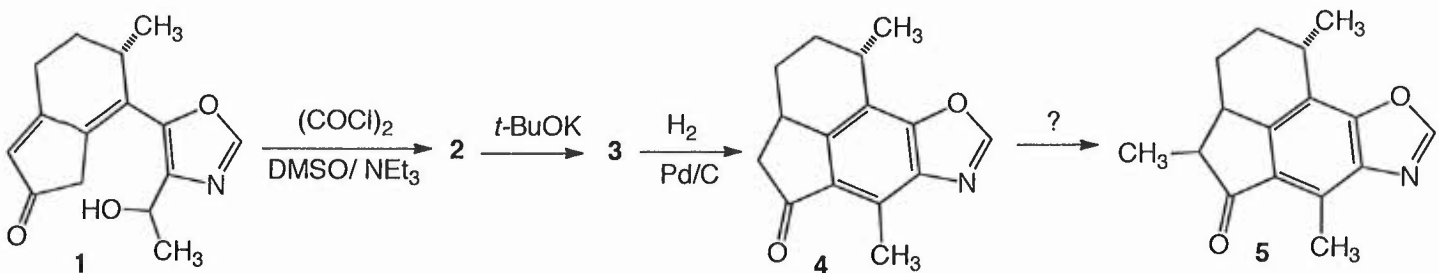


Schéma 1

1) Le composé **1** est alors soumis à une suite de réactions pour donner **2**, **3**, **4** et enfin **5** (Schéma 1).

- 1,5
1+0,5
1
- Donner le nom et le mécanisme de la réaction permettant de passer de **1** à **2**.
 - Expliquer la transformation de **2** en **4** en proposant un mécanisme pour la formation du composé **3**.
 - Proposer un ou des réactifs pour obtenir sélectivement **5** à partir de **4**.

2) Le composé **5** est transformé successivement en **6** puis en **7** (Schéma 2).

- 1+1
1
- Expliquer les deux réactions et donner les mécanismes.
 - On dispose de tous réactifs minéraux et organiques nécessaires, proposer une synthèse du réactif (a) à partir de méthane-thiol.

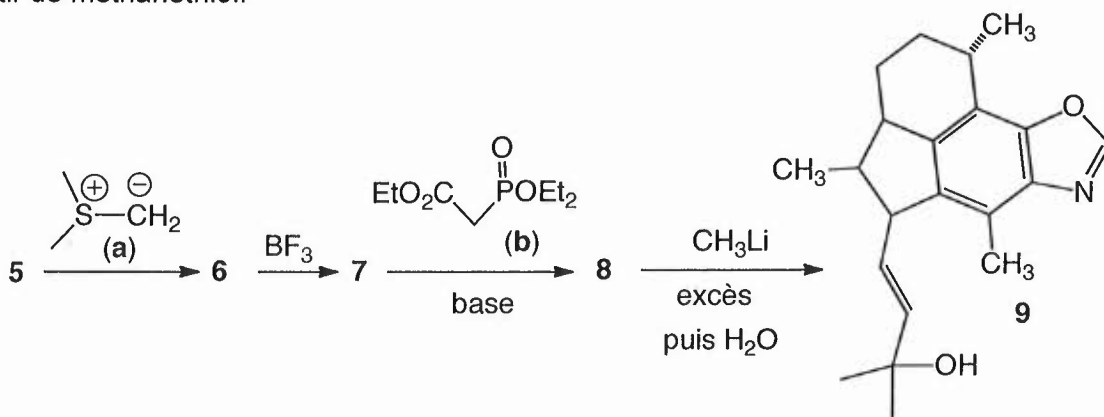


Schéma 2

3) Le composé **7** réagit avec le phosphonate (b) en présence de base pour donner **8**, dont la réaction avec le méthyllithium en excès conduit à l'lleabethoxazole **9** (Schéma 2).

- 1
0,5
- Donner le nom et le mécanisme de la réaction permettant de passer de **7** à **8**. Justifier la stéréochimie obtenue.
 - On dispose de tous réactifs minéraux et organiques nécessaires, proposer une méthode de synthèse du phosphonate (b) à partir de phosphite d'éthyle.

10.25

Exercice II (30 min): d'après brevet US 20140142325; EP 2731956; WO 2013 007724 A1, soumis *Org. Lett.*

Les phosphines boronates font actuellement l'objet de beaucoup d'attention car ces composés sont à la fois acide et base de Lewis, ce qui leur confèrent des propriétés extrêmement intéressantes en chimie de coordination, pour l'activation des petites molécules telles que H₂ ou CO₂, pour la catalyse, l'organocatalyse mais aussi pour la complexation d'anions. La synthèse stéréosélective de l'*o*-boronato phenylphosphine **6** a été récemment mise au point au laboratoire à partir de la phosphine secondaire borane P-chirogénique **1**, selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 3):

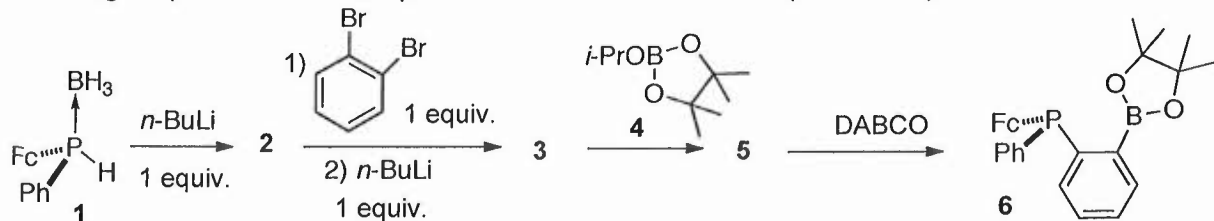


Schéma 3

1) La synthèse est réalisée selon le mode opératoire suivant:

A une solution de phosphine secondaire borane **1** (1 mmol) dans du THF anhydre (2 ml) est ajoutée goutte à goutte sous argon à -78 °C du *n*-BuLi (1 mmol). Après agitation à cette température pendant 1 heure, le 1,2-dibromobenzène (1 mmol) puis du *n*-BuLi (1 mmol) sont ajoutés successivement. Après 10 minutes à -78 °C, du pinacolborate d'*i*-propyle **4** (1,00 mmol) est alors ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Après hydrolyse (5 ml) la solution est extraite avec du dichlorométhane (3x10 ml) et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après filtration le solvant est évaporé pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie pour donner **5**. L'ajout de DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane) à une solution de **4** dans le toluène donne l'*o*-boronato phenyl phosphine **6** (Schéma 3).

2x0,75
0,5
0,5
1,5
0,75

- Retrouver la structure des intermédiaires **2**, **3** et **5**.
- Donner la configuration absolue la phosphine boronate **6**
- Proposer un mécanisme de réaction pour la synthèse et donner la stéréochimie.
- Lorsque la réaction est réalisée à -20°C le composé **6** est obtenu partiellement racémisé. Proposer une explication.
- Donner la structure du DABCO et expliquer la réaction de formation de **6** à partir de **5**.
- Proposer une synthèse du pinacolborate d'*i*-propyle **4** à partir de B(OMe)₃.

2) La phosphine secondaire **1** est obtenue préalablement à partir du complexe d'oxazaphospholidine **8** préparé à partir de l'éphédrine **7**, selon le schéma 4 ci-dessous:

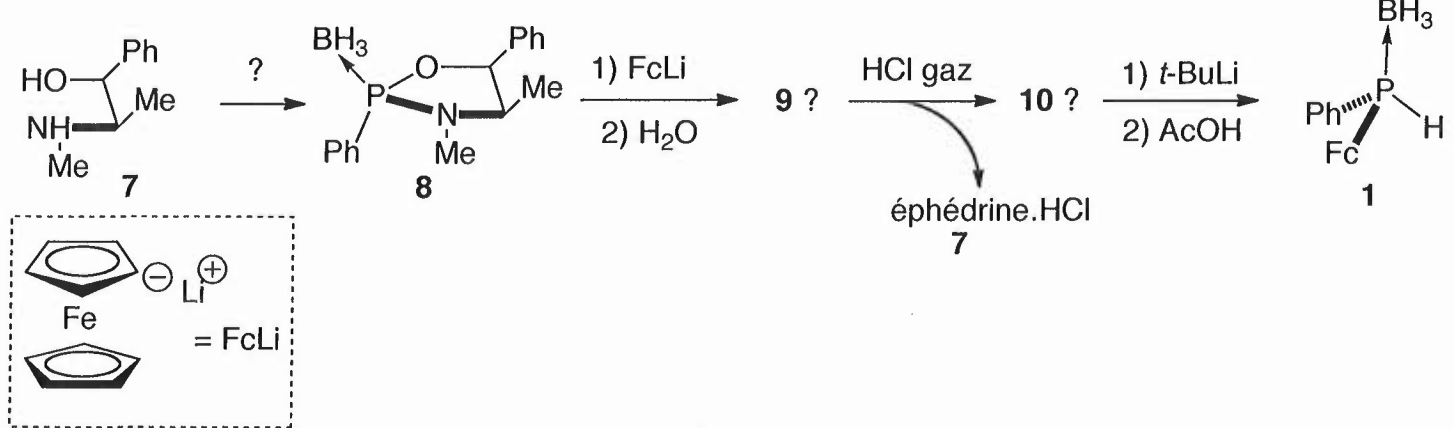


Schéma 4

1
0,75
0,75
0,75

- Retrouver les réactifs pour préparer **8** à partir de l'éphédrine **7**. Justifier la stéréochimie de **8**.
- Retrouver la structure des intermédiaires **9** et **10**.
- Proposer un mécanisme des réactions conduisant de **8** à **1** et donner leur stéréochimie.

5,5

Exercice III (25 min): d'après *Bioorg. Lett.* 1978 7, 235

La synthèse d'un analogue de phéromone 5 est réalisée selon la suite réactionnelle suivante (Schéma 5):

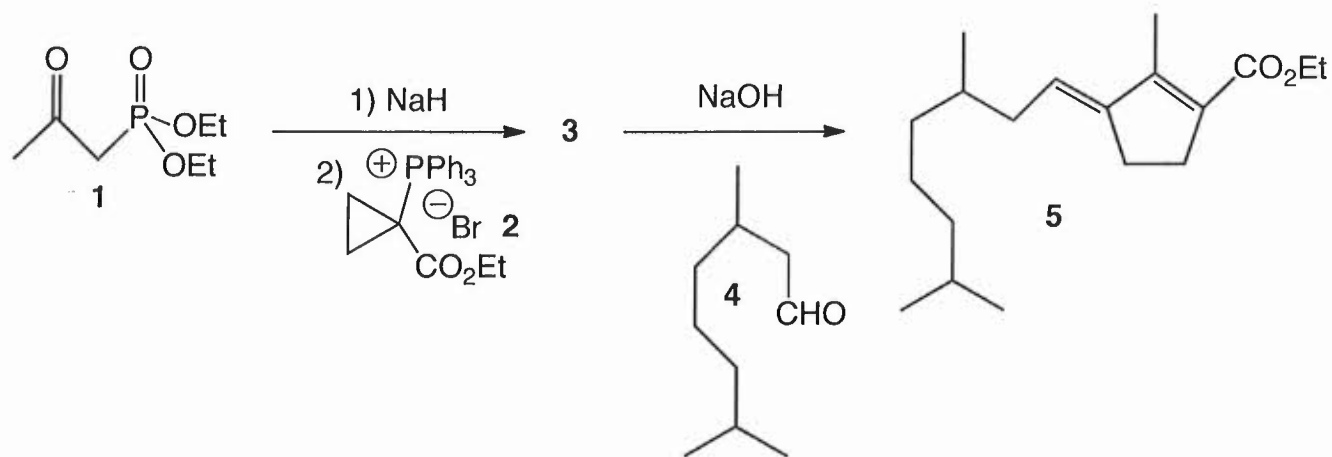
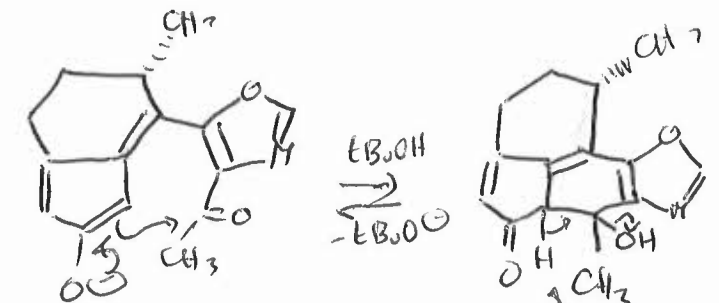
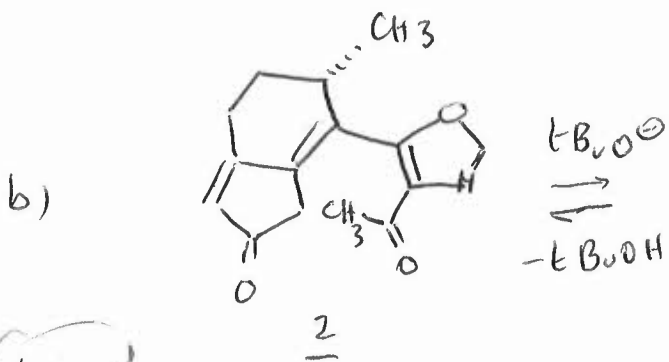
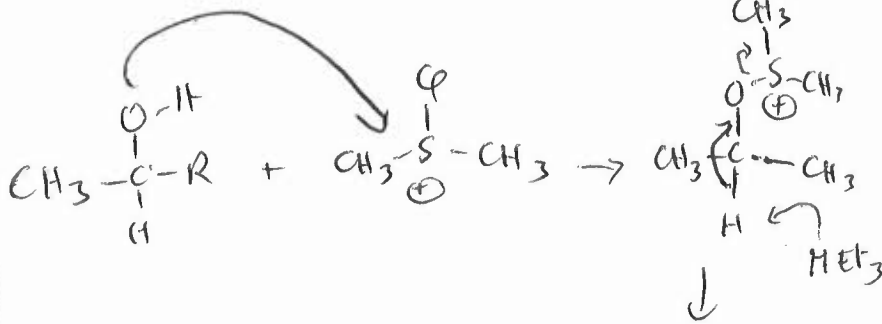
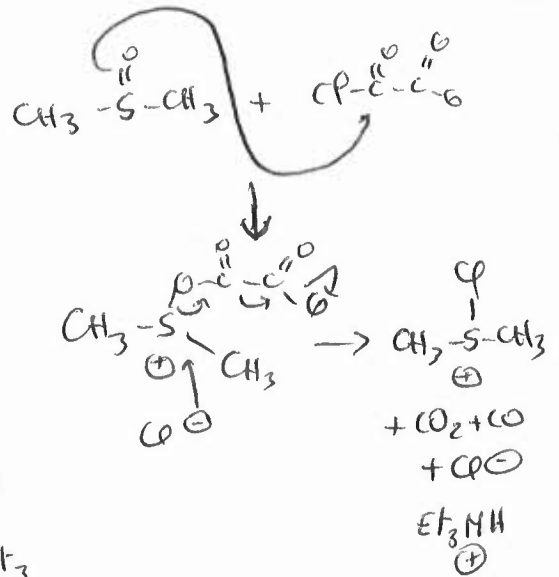
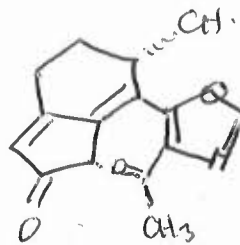
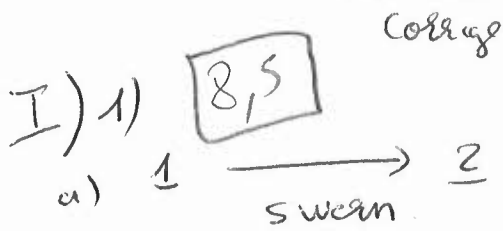
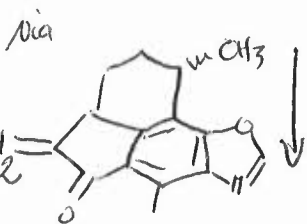
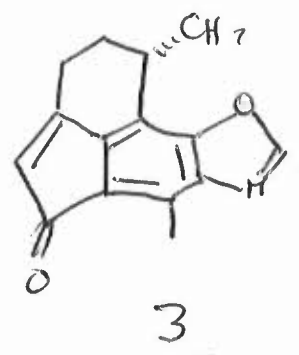
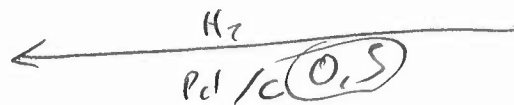
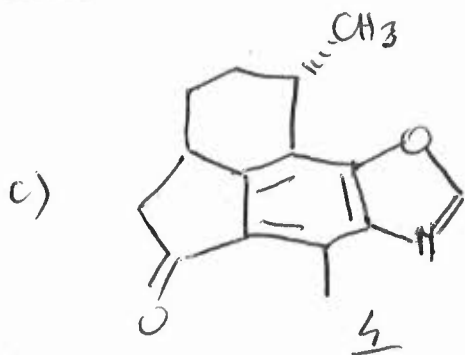


Schéma 5

- 2 a) Retrouver la structure de l'intermédiaire 3 et justifier sa formation par l'écriture d'un mécanisme.
 1 b) Expliquer la formation de 5 à partir de 3.
 1 c) On dispose de tous réactifs minéraux et organiques nécessaires, proposer une synthèse du β-céto phosphonate 1 à partir de phosphite d'éthyle, d'iodure de méthyle et de chlorure d'acétyle.
 1,5 d) On dispose de tous réactifs minéraux et organiques nécessaires, proposer une synthèse du cyclopropylphosphonium carboxylate d'éthyle 2, à partir de triphénylphosphine, de 1,3-dibromopropane et de chlorocarbonate d'éthyle.



"annelation" par
 catolisation - catonisation
 intramoléculaire



$\text{CH}_2\text{O}/\text{H}^+$ puis $\text{H}_2/\text{Pd/C}$
 ($\text{HMET}_2 \rightarrow$ énamine \rightarrow alkylation CH_3I) \rightarrow quaternisation de l'oxazoline ?
 (avec LDA -78°C DME puis CH_3I) \rightarrow quaternisation ?
 de l'oxazoline

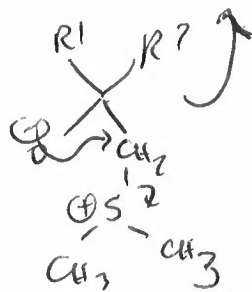
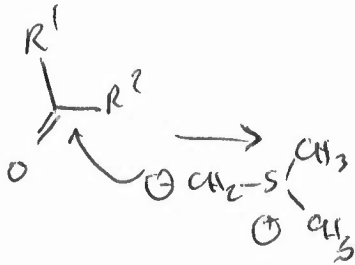
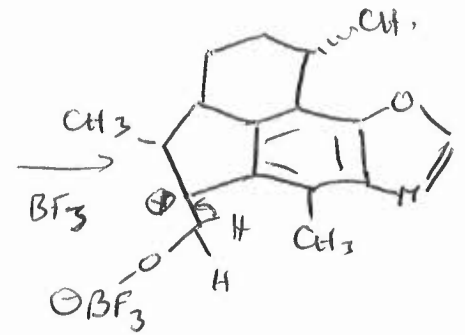
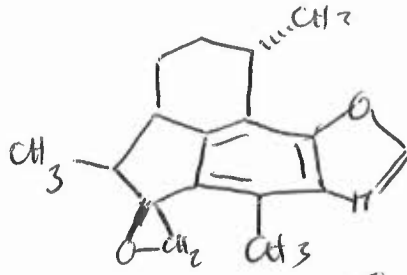
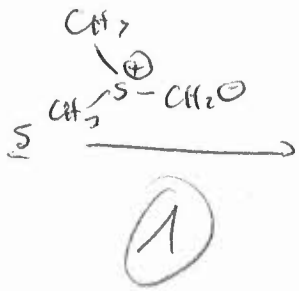
①
5

Collège

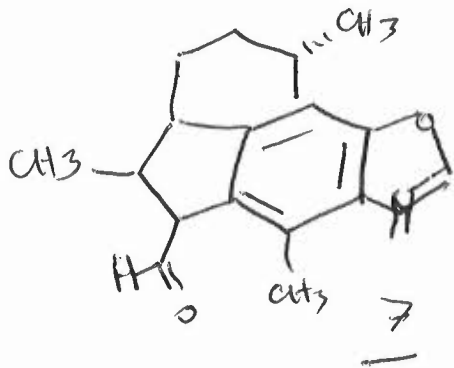
2

2)

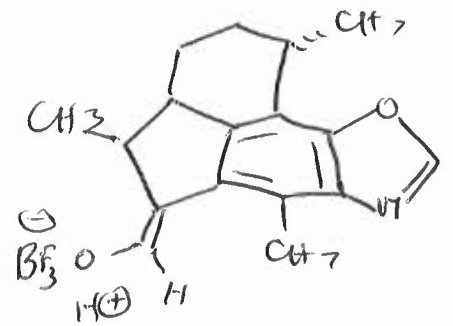
a)



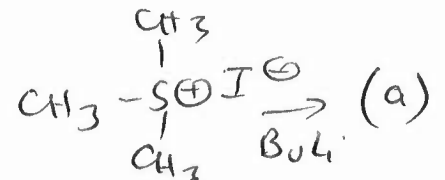
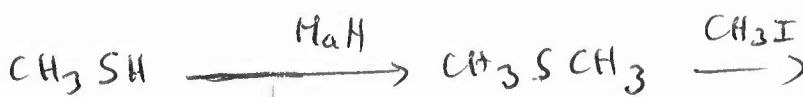
①



-BF₃

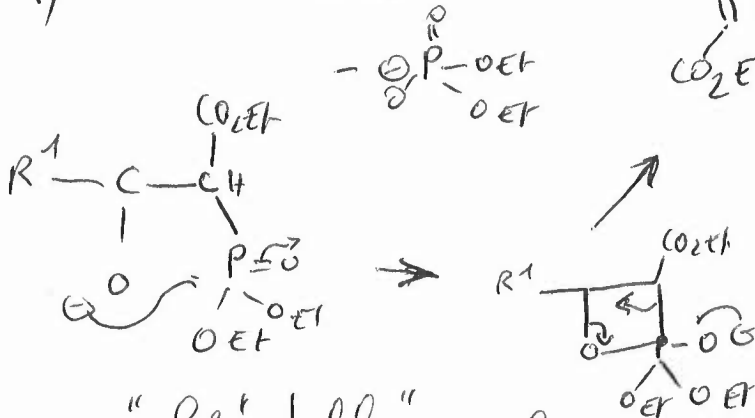
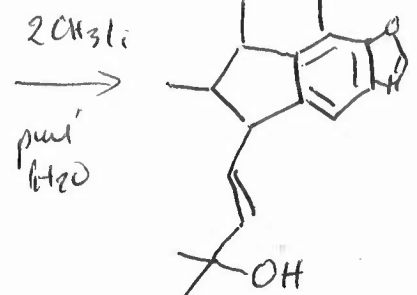
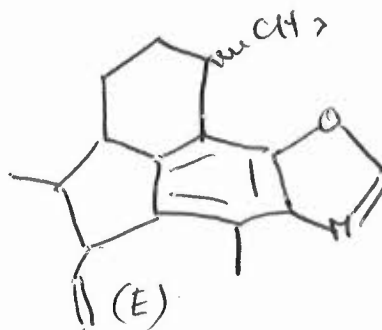
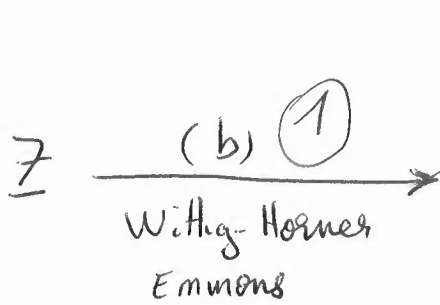


b) ①



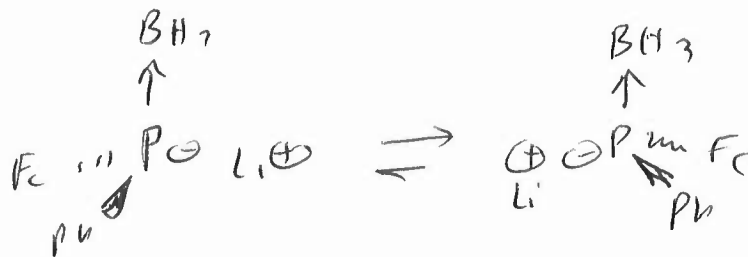
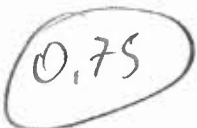
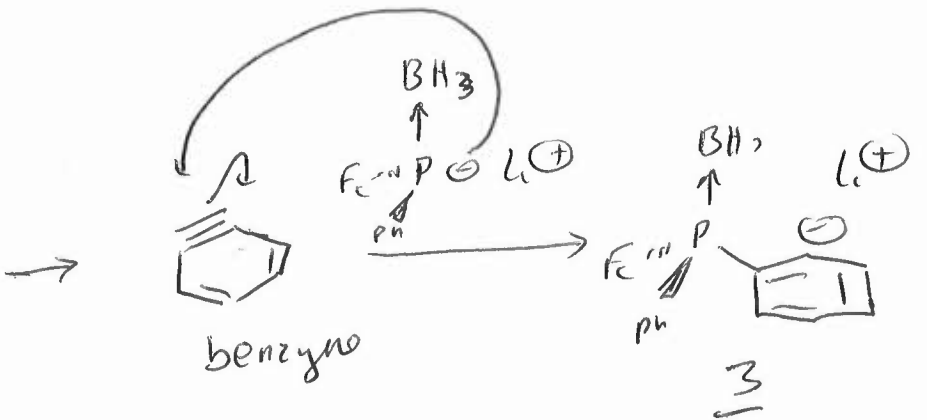
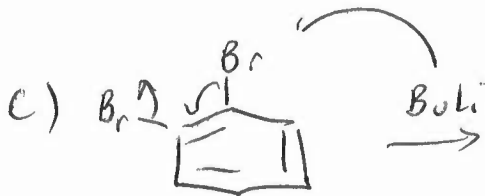
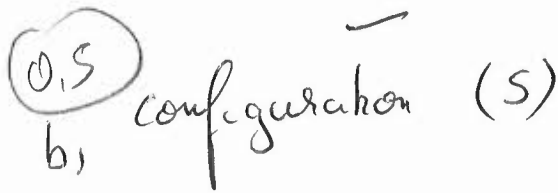
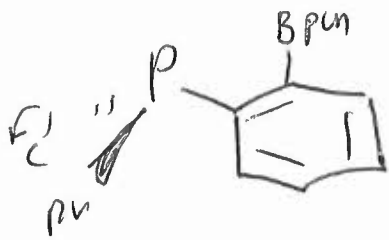
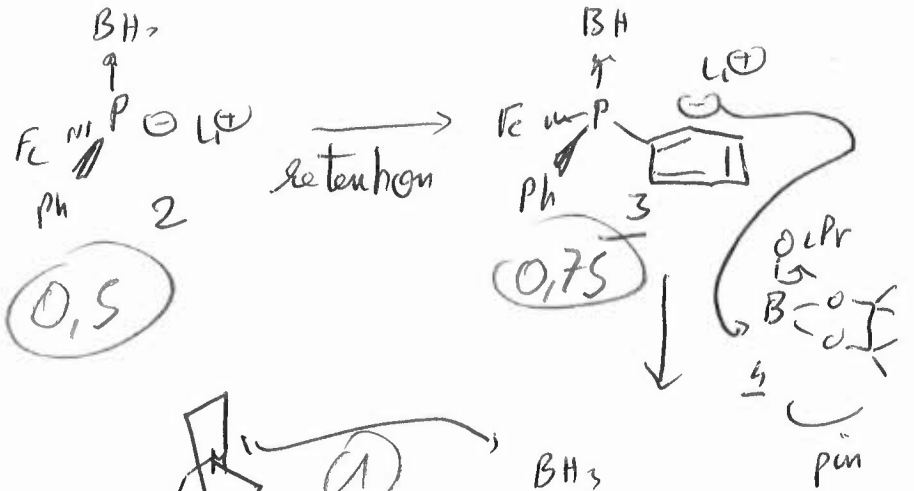
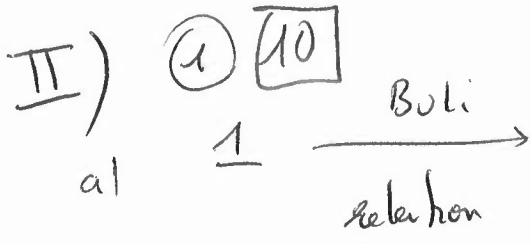
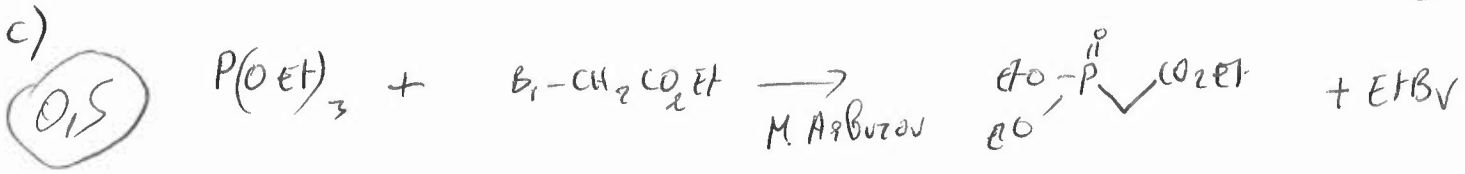
3)

a)



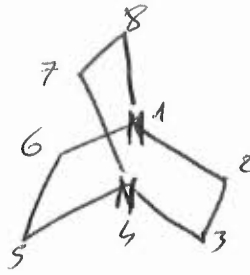
"y base stabilise" ⇒ olefine trans

9



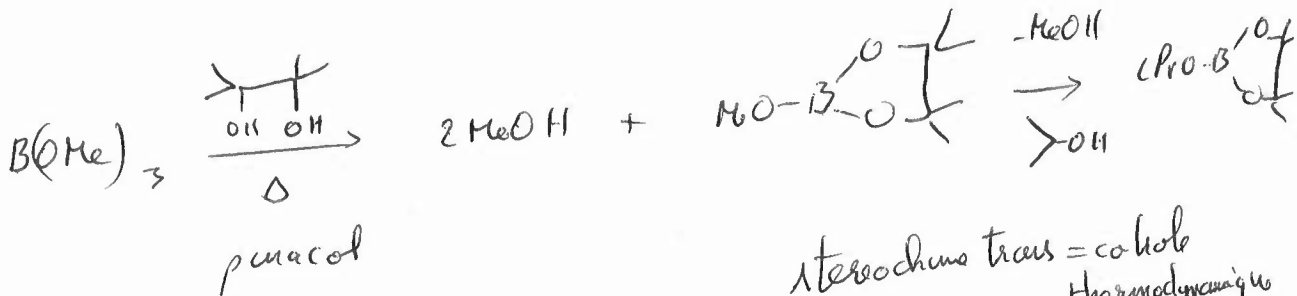
racemisation du phosphore

e) DABCO



1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

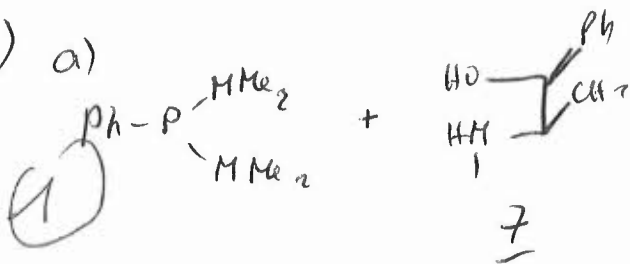
f)



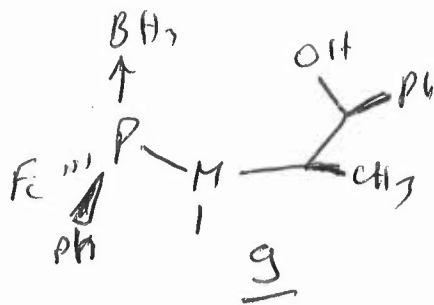
1

sterochimie trans = cohérent thermodynamique

2) a)



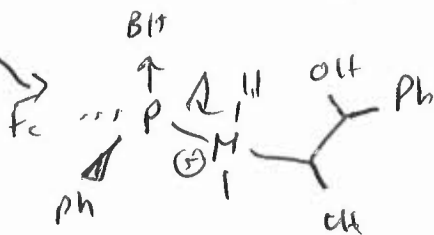
0,75



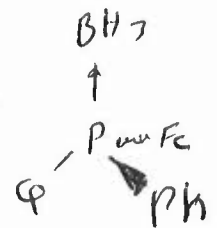
1) FcLi
debenzoyler
2) H₂O

HCl
wersi.

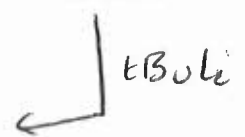
0,75



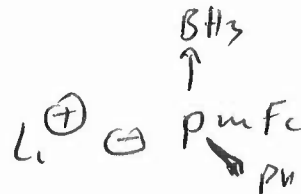
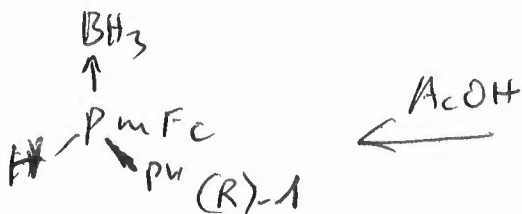
7. HCl +
wersi.



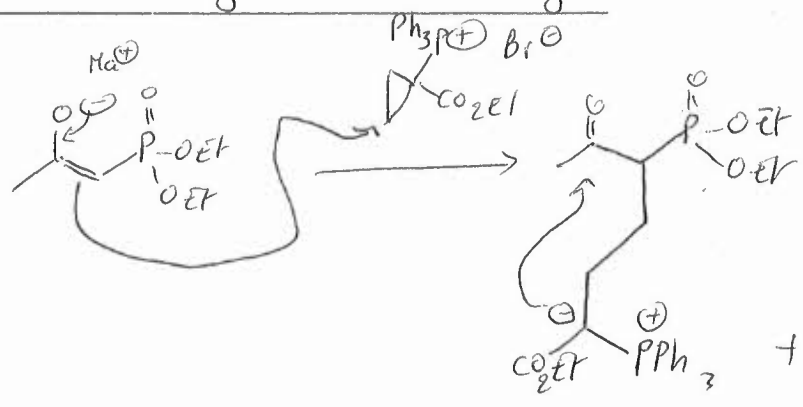
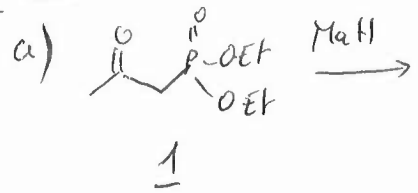
10



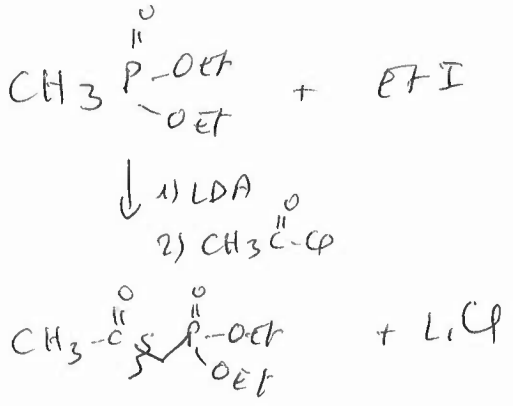
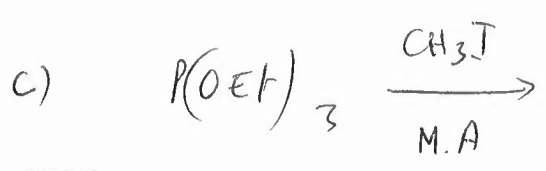
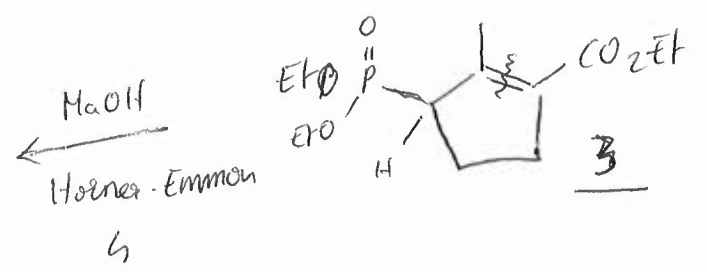
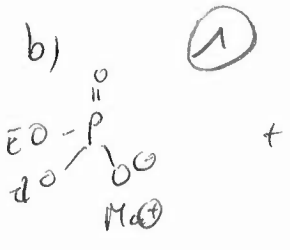
0,75



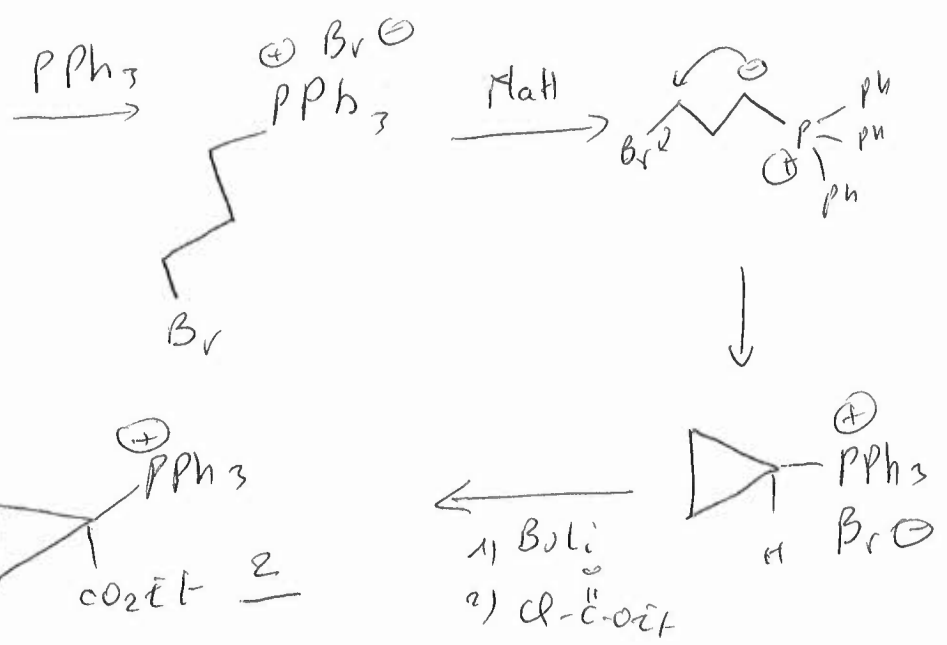
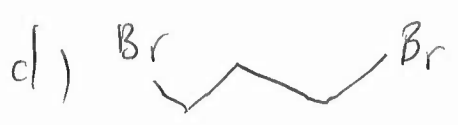
III 5,5



2



1



1,5