

SESSION 2004

Filière BCPST

CHIMIE

Epreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, non imprimantes et sans document d'accompagnement, est autorisé. Cependant, une seule calculatrice à la fois est admise sur la table ou le poste de travail et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Tournez la page S.V.P.

Cette épreuve est constituée de quatre parties indépendantes. La première partie traite de la chimie du cuivre qui est le troisième métal le plus abondant dans l'organisme, après le fer et le zinc. La deuxième partie concerne d'ailleurs le complexe d'aspirinate de cuivre dont l'activité biologique a été récemment établie. La troisième partie est consacrée à l'étude d'inhibiteurs d'une enzyme intervenant dans la biosynthèse de certains acides aminés tandis que la dernière partie concerne la synthèse d'un constituant essentiel de l'huile de vétiver, la β -vétivone. Les réponses devront être justifiées avec soin et concision.

Données :	Fraction molaire de dioxygène dans l'air : 20%			
	Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$			
	Constante de Faraday : $F = 96500 \text{ C.mol}^{-1}$			
	Produit ionique de l'eau à 25°C : $K_e = 10^{-14}$			
	Constante de Planck : $h = 6,62.10^{-34} \text{ J.s}$			
	Célérité de la lumière : $c = 3,0.10^8 \text{ m.s}^{-1}$			
	Constante d'Avogadro : $N_A = 6,022.10^{23} \text{ mol}^{-1}$			
	Numéros atomiques: Cu : 29	P : 15	Li : 3	Al : 13
	Masse molaire atomique : C	12,0 g.mol ⁻¹	Na	23,0 g.mol ⁻¹
		H 1,0 g.mol ⁻¹	S	32,0 g.mol ⁻¹
		O 16,0 g.mol ⁻¹	Cu	63,5 g.mol ⁻¹
	Potentiels standard d'oxydo-réduction à 25°C :		Cl_2/Cl^-	$E^\circ = 1,36 \text{ V}$
			$\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	$E^\circ = 1,23 \text{ V}$
			Cu^{2+}/Cu	$E^\circ = 0,34 \text{ V}$
			Cu^+/Cu	$E^\circ = 0,52 \text{ V}$
			NO_3^-/NO	$E^\circ = 0,96 \text{ V}$
			H^+/H_2	$E^\circ = 0,00 \text{ V}$
	Champ cristallin de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ en symétrie octaédrique : 151 kJ.mol^{-1}			
	Constantes de formation à 25°C : $4,0.10^{12}$ pour $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2^+$			
	$6,3.10^{10}$ pour $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$			
	Produit de solubilité de l'hydroxyde de cuivre (II) à 25°C dans l'eau : 10^{-20}			
	Formule de la cystéine : $\text{HS-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CO}_2\text{H}$			
	Formule du chlorure de méthane sulfonyl MsCl : $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$			
	Formule de l'amidure de lithium de la diisopropylamine LDA : $i\text{Pr}_2\text{NLi}$			
	Isopropyle $i\text{Pr}$: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$			
	Tertbutyle $t\text{Bu}$: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$			
	Allyle All : $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$			

Partie A – Le cuivre

1 - Corrosion sèche

On appelle corrosion sèche l'attaque des métaux par l'air en l'absence d'eau liquide. On s'intéresse ici à l'oxydation du cuivre métallique en oxydes de cuivre (I) et (II), respectivement. Les enthalpies libres standard de ces réactions, exprimées en J.mol^{-1} pour une mole de dioxygène, sont respectivement $\Delta_r G^\circ \text{ (I)} = -337200 + 151,6 T$ et $\Delta_r G^\circ \text{ (II)} = -314600 + 186,2 T$ où la température T est exprimée en K.

- 1.1. Donner les équations bilans de ces 2 réactions.
- 1.2.a. En déduire les valeurs numériques des enthalpies standard de réaction correspondantes (supposées indépendantes de la température).
- 1.2.b. En déduire les valeurs numériques des entropies standard de réaction correspondantes (supposées indépendantes de la température). Justifier leur signe.
- 1.3. L'air sec sous un bar peut-il oxyder le cuivre métallique en oxyde de cuivre (I), respectivement (II), à 25°C ? Justifier.
- 1.4. Ecrire l'équation bilan de l'action de dioxygène sur l'oxyde de cuivre (I) conduisant à l'oxyde de cuivre (II). Calculer l'enthalpie libre standard de cette réaction. D'après ces données thermodynamiques, quel produit devrait être obtenu lors de l'oxydation du cuivre métallique par l'air sous un bar à 25°C ?
- 1.5. On cherche maintenant à savoir si l'oxyde de cuivre (II) peut cohabiter de façon stable avec le cuivre métallique. Ecrire l'équation bilan de la réaction que l'on peut envisager entre ces deux espèces. De quel type de réaction s'agit-il ?
- 1.6. Déterminer et commenter la variance de cet équilibre sachant que le cuivre et ses oxydes sont solides et non miscibles dans l'intervalle de température considéré ici.
- 1.7. Conclure quant à la cohabitation de l'oxyde de cuivre (II) et du cuivre métallique. Quelle sera finalement la nature de la couche protectrice, dite de passivation, formée par l'attaque de dioxygène sur la surface du cuivre métallique ? Quel facteur peut permettre d'expliquer la stabilité de cette couche ?

2 - Elaboration du cuivre par la voie hydrométallurgique

Ce procédé concernant les minerais oxydés comporte trois étapes principales.

2.1. L'étape de lixiviation

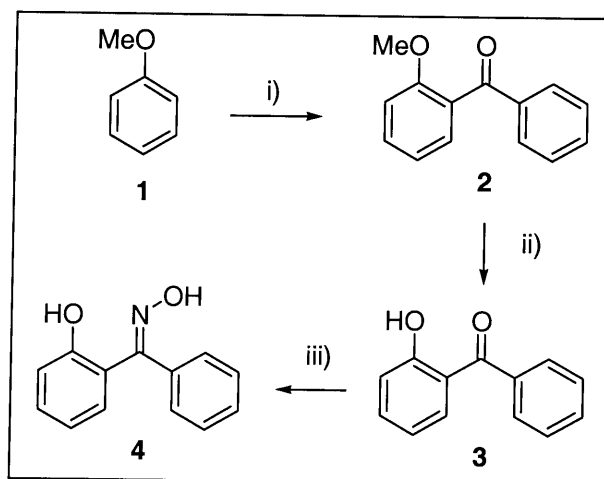
Cette étape consiste en une attaque du minerai, ici à base d'oxyde de cuivre (II) par l'acide sulfurique concentré.

- 2.1.a. Donner l'équation bilan de cette réaction dont la constante d'équilibre à 25°C est $4,0 \cdot 10^7$.
- 2.1.b. Dans quelle gamme de pH faut-il travailler pour obtenir une solution contenant au moins $5,0 \text{ mol.L}^{-1}$ de cuivre (II) dissous ?

Tournez la page S.V.P.

2.2. L'étape d'extraction liquide-liquide

Cette étape consiste à séparer les ions cuivre (II) des autres ions métalliques de la phase aqueuse par extraction sélective avec un solvant organique, classiquement du kérosène, contenant de l'*ortho*-hydroxybenzophénoxime **4**. Un schéma de synthèse de **4** est détaillé ci-après.



- 2.2.a. Quels réactifs utilise-t-on pour passer de **1** à **2** ? Comment appelle-t-on ce type de réaction ? A quels produits secondaires peut-on s'attendre ? Justifier brièvement la formation majoritaire de **2**.
- 2.2.b. Quel réactif permet de transformer **3** en **4** ? Ecrire l'équation bilan et détailler le mécanisme de cette réaction.
- 2.2.c. Pourquoi utilise-t-on l'anisole **1** et non pas directement le phénol comme produit de départ de cette synthèse ?
- 2.2.d. L'action de deux équivalents d'oxime **4** sur les ions cuivre (II) conduit à un complexe neutre, soluble en phase organique. Quelle est la structure de ce complexe, sachant que le groupe hydroxyle de l'oxime est plus acide que celui du phénol ? Ecrire l'équation bilan de sa formation.
- 2.2.e. Une fois que les ions cuivre (II) ont été sélectivement extraits en phase organique, comment peut-on simplement les relarguer en phase aqueuse ? Sous quelle forme et dans quelle phase récupère-t-on alors l'oxime **4** ?

2.3. L'étape électrométallurgique

On réalise l'électrolyse d'une solution de sulfate de cuivre de concentration $5,0 \text{ mol.L}^{-1}$ à $\text{pH} = 1$ entre une anode de graphite et une cathode de cuivre. Dans cette configuration, l'anode est inerte et seule l'eau s'oxyde à son contact.

- 2.3.a. Ecrire les réactions d'oxydo-réduction intervenant sur chacune des électrodes et donner l'équation bilan.
- 2.3.b. Exprimer l'affinité chimique de cette réaction en fonction de la pression partielle en oxygène p_{O_2} . Pour quelles valeurs de p_{O_2} cette réaction est-elle réalisable ? Commenter.
- 2.3.c. Quelle masse de cuivre est-on susceptible de produire par jour dans une cellule d'électrolyse d'aire cathodique totale 5 m^2 parcourue par un courant de 4000 A ?

3 – Les ions du cuivre en solution aqueuse

3.1. Champ cristallin

Les sels des ions divalents M^{2+} de la première série de transition sont généralement solubles dans l'eau. On considérera ici que tous ces ions conduisent alors à des complexes de formule $[M(H_2O)_6]^{2+}$. Les enthalpies d'hydratation correspondantes sont données dans le tableau suivant :

métal	Ca	Ti	V	Mn	Fe	Co	Ni	Zn
Numéro atomique Z	20	22	23	25	26	27	28	30
$\Delta_{hyd}H (M^{2+})$ en $kJ.mol^{-1}$ à 25°C	- 2465	- 2725	- 2775	- 2700	- 2840	- 2915	- 2980	- 2930

- 3.1.a. Tracer la courbe des enthalpies d'hydratation en fonction du nombre d'électrons d de chacun des ions.

On supposera dans la suite que l'influence du rayon ionique (qui diminue lorsqu'on se déplace de gauche à droite dans une période) se traduit en première approximation par une diminution linéaire des enthalpies d'hydratation avec le numéro atomique.

- 3.1.b. Quel est le phénomène responsable des écarts observés entre cette variation linéaire et les valeurs expérimentales ?
- 3.1.c. En déduire une estimation de l'enthalpie d'hydratation du cuivre (II) tenant compte à la fois de l'influence du rayon ionique et du champ cristallin.
- 3.1.d. En fait, la valeur expérimentale est de $-3000 \text{ kJ.mol}^{-1}$. L'ion Cu^{2+} présente donc une stabilisation supplémentaire due à la déformation de l'octaèdre. En quoi cette déformation peut-elle être responsable de la stabilisation observée ?

3.2. Propriétés électroniques

L'ion complexe $[Cu(H_2O)_6]^{2+}$ présente une large bande d'absorption dans le spectre visible.

- 3.2.a. Justifier l'existence de cette bande d'absorption.
- 3.2.b. Calculer la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption. La valeur trouvée permet-elle de rendre compte de la couleur bleu-vert des solutions aqueuses de cuivre (II) ?
- 3.2.c. Quel changement de couleur peut-on attendre lors de l'addition d'ammoniac ?

3.3. Propriétés magnétiques

Le complexe $Cu(acétate)_2(H_2O)$ présente un moment magnétique de 1,4 magnéton de Bohr (μ_B) à température ambiante.

- 3.3.a. Quelle est la structure électronique du cuivre dans ce complexe ?
- 3.3.b. En déduire une estimation de son moment magnétique à température ambiante, exprimé en magnéton de Bohr μ_B .
- 3.3.c. Sachant que ce complexe existe sous forme de dimère, quel type d'interaction électronique peut permettre d'expliquer l'abaissement de l'aimantation observé expérimentalement ?

3.4. *Stabilité des ions cuivre (I)*

On cherche ici à savoir si le cuivre métallique et les ions cuivre (I) et (II) peuvent cohabiter en solution aqueuse.

- 3.4.a. Calculer le potentiel standard d'oxydo-réduction à 25°C du couple $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$.
- 3.4.b. Donner l'équation-bilan de la réaction envisageable entre les trois espèces du cuivre.
- 3.4.c. Calculer la constante thermodynamique K associée à 25°C. Commenter.
- 3.4.d. Calculer les potentiels standard d'oxydo-réduction des couples $\text{Cu(II)}/\text{Cu(I)}$ et $\text{Cu(I)}/\text{Cu}$ en présence d'ammoniac à 25°C.
- 3.4.e. En déduire que le cuivre (I) est stabilisé en solution ammoniacale.
- 3.4.f. Une solution ammoniacale de cuivre (I) est incolore, mais on peut observer un bleuissement avec le temps. Expliquer et donner l'équation bilan de la réaction mise en jeu.

3.5. *Stabilité du cuivre métallique*

- 3.5.a. Le cuivre métallique est-il attaqué par une solution d'acide chlorhydrique, respectivement d'acide nitrique, à $\text{pH} = 0$ et 25°C ? Ecrire, le cas échéant, l'équation bilan de la réaction mise en jeu.

On considère maintenant une solution contenant des ions cuivre (II) à la concentration $1,0 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$. Par souci de simplification, on prendra en compte la présence possible de précipité d'hydroxyde de cuivre (II) mais pas de cuivre (I).

- 3.5.b. Quel est le potentiel d'une électrode de cuivre plongeant dans cette solution en l'absence d'hydroxyde de cuivre (II) ?
- 3.5.c. A partir de quelle valeur du pH y aura-t-il précipitation de l'hydroxyde de cuivre (II) ?
- 3.5.d. Donner l'expression du potentiel de la solution en fonction du pH, en présence d'hydroxyde de cuivre (II).
- 3.5.e. Une plaque de cuivre est placée dans un milieu aqueux de $\text{pH} = 10$ à potentiel 0,5 V. Que va-t-il se passer ?

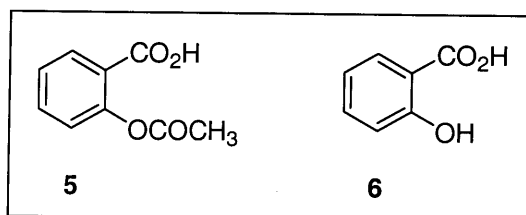
3.6. *Acidité des ions cuivre (II)*

En solution aqueuse, le cuivre (II) existe sous forme d'ion complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ qui peut perdre un proton, cette acidité s'exprime par un pK_a de 7,3 à 25°C.

- 3.6.a. Donner la structure de la base conjuguée de l'ion complexe $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ et écrire la réaction acide-base qui a lieu dans l'eau.
- 3.6.b. Calculer le pH d'une solution aqueuse de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ de concentration $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$, en supposant que l'hydroxyde de cuivre (II) ne précipite pas.
- 3.6.c. Vérifier l'hypothèse précédente.

Partie B – Aspirine et complexes métalliques

L'aspirine **5** ou acide acétyl salicylique possède, entre autres, des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Son mode d'action continue à faire l'objet de nombreux travaux. Ainsi les chercheurs étudient notamment l'influence de différents paramètres tels que le pH sur son mécanisme d'hydrolyse conduisant à l'acide salicylique **6**. On se propose ici d'étudier les complexes de cuivre (II) et de fer (III) de l'aspirine, dont l'activité biologique a été mise en évidence.



1 – Généralités

- 1.1. Donner l'équation-bilan de l'hydrolyse de **5** en **6**.
- 1.2. Pourquoi cette réaction est-elle beaucoup plus rapide en milieu acide ou en milieu basique qu'en milieu neutre ?

L'acide salicylique présente deux acidités dont les pK_a sont respectivement 2,9 et 13,6 dans l'eau à 25°C.

- 1.3. Donner la structure des bases correspondantes. Comment peut-on expliquer la différence observée entre ces valeurs de pK_a et celles des couples de l'acide benzoïque ($pK_a = 4,2$) et du phénol ($pK_a = 9,9$) ?

2 – Complexe aspirinate – cuivre (II)

Aussi bien l'aspirine **5** que l'acide salicylique **6** forment des complexes stables avec les ions cuivre (II). Pour préparer le complexe aspirinate – cuivre (II) **7**, on additionne d'abord 0,59 g de bicarbonate de sodium Na_2CO_3 ($pK_{a1} = 6,3$ et $pK_{a2} = 10,3$) sur une solution d'aspirine (1,0 g) dans 200 mL d'eau. Une fois le dégagement gazeux terminé, 0,44 g de sulfate de cuivre $CuSO_4$ sont ajoutés. Le complexe **7** se forme immédiatement sous forme d'un précipité bleu qui est filtré, lavé à l'eau froide et séché.

- 2.1. La stoechiométrie du complexe **7**, c'est-à-dire le nombre de ligands aspirinate, est déterminée en dosant les ions cuivre (II) par spectrophotométrie. Pour cela on utilise l'éthylène-diamine (en) qui donne un complexe violet ($\lambda_{max} = 550$ nm) de formule connue $Cu(en)_2^{2+}$. On trouve alors que la teneur en masse de cuivre du complexe **7** est d'environ 15%. En déduire sa stoechiométrie.
- 2.2. Quelle est la nature du gaz formé lors de la synthèse du complexe ? Ecrire l'équation bilan de la formation de **7** à partir de **5**. Les quantités de réactifs utilisés dans cette synthèse sont-elles appropriées ?

Tournez la page S.V.P.

3 – Complexe salicylate – fer (III)

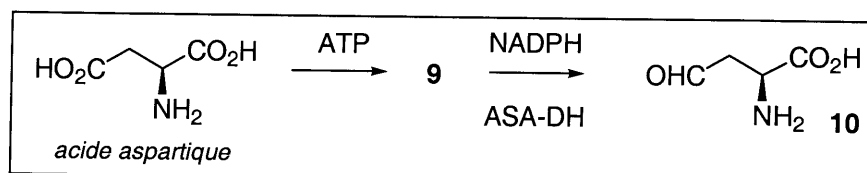
Contrairement au cuivre (II), seul l'acide salicylique **6** se complexe sur les ions fer (III) pour conduire à un complexe **8** qui présente un maximum d'absorption à 525 nm. Pour déterminer la stoechiométrie du complexe **8**, on prépare deux solutions **A** et **B** d'acide chlorhydrique à $2,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ contenant respectivement du nitrate de fer (III) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ et de l'acide salicylique **6** à $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Neuf solutions notées S1 à S9 sont préparées en mélangeant ces deux solutions A et B dans différentes proportions et on mesure l'absorbance Abs de chacune de ces solutions à 525 nm.

solution	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
Sol. A (mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sol. B (mL)	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Abs (525 nm)	0,41	0,83	1,21	1,60	1,76	1,48	1,11	0,74	0,38

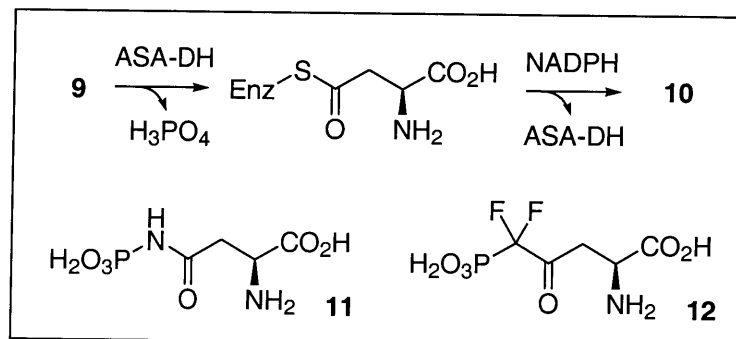
- 3.1. Pourquoi le dosage est-il réalisé en milieu acide ?
- 3.2. Quelle est la relation entre l'absorbance mesurée et la concentration en complexe **8** ?
- 3.3. Tracer l'absorbance en fonction de la fraction molaire en ions fer (III) définie par la relation $x_{\text{Fe(III)}} = n_{\text{Fe(III)}} / (n_{\text{Fe(III)}} + n_{\text{Ac. Salic.}})$. En déduire la formule du complexe **8**. Justifier votre raisonnement.
- 3.4. Expliquer comment la formation du complexe **8** peut a priori être exploitée pour suivre la cinétique d'hydrolyse de l'aspirine **5** en acide salicylique **6**.
- 3.5. En pratique, il faudrait pour cela utiliser un excès d'ions fer (III) mais on observe alors que la cinétique d'hydrolyse dépend assez fortement de la concentration en ces ions fer (III). Quelle propriété du complexe $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ est mise en jeu dans ce cas ?

Partie C – Inhibition de l'enzyme ASA-DH

Une des stratégies développées pour lutter contre la résistance croissante des bactéries consiste à bloquer la biosynthèse des parois des cellules bactériennes, par exemple en inhibant la biosynthèse de certains aminés telle que la lysine. Chez les bactéries et les plantes supérieures, cet acide aminé est issu du semi-aldéhyde **10** de l'acide aspartique. Les chercheurs essayent donc de mettre au point de puissants inhibiteurs de l'enzyme ASA-DH qui intervient dans la synthèse de **10**.



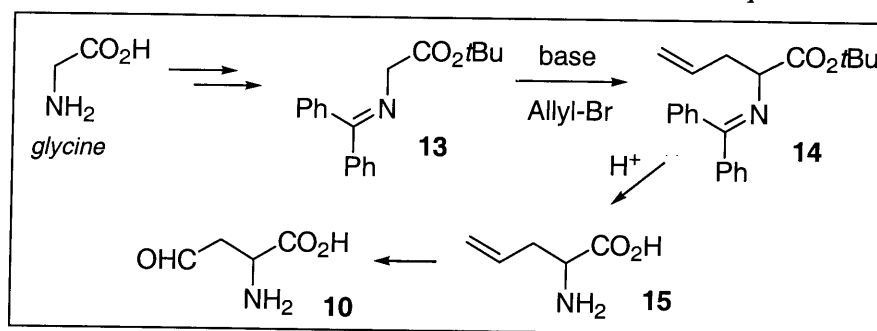
- 1.1. Dans un premier temps, la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique située en position β est phosphorylée à l'aide d'ATP. Donner la structure du produit obtenu **9** et l'équation bilan de cette réaction.
- 1.2. La conversion de **9** en **10** nécessite ensuite la présence d'un cofacteur, le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate NADPH. De quel type de réaction s'agit-il ? Donner l'équation bilan.
- 1.3. Quel est l'intérêt « chimique » de la première étape de cette synthèse ?



- 1.4. La conversion de **9** en **10** se fait en pratique en deux étapes. Dans un premier temps, une cystéine du site actif de l'enzyme ASA-DH déplace le groupement phosphoré de **9**. La réduction par le NADPH de l'adduit covalent enzyme-substrat ainsi formé conduit ensuite au produit **10** avec régénération de l'enzyme. En comparant la structure des composés **11** et **12** avec celle du substrat **9**, expliquer en quoi ces composés sont a priori de bons candidats en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme ASA-DH et préciser le type d'interaction enzyme-inhibiteur que l'on peut envisager dans chacun des cas ?
- 1.5. Le composé **9** n'étant pas facilement disponible, les études cinétiques nécessaires à l'évaluation d'un inhibiteur potentiel sont réalisées en faisant fonctionner l'enzyme ASA-DH en mode inverse c'est-à-dire la conversion de **10** en **9**. Expliquer pourquoi cela revient au même.

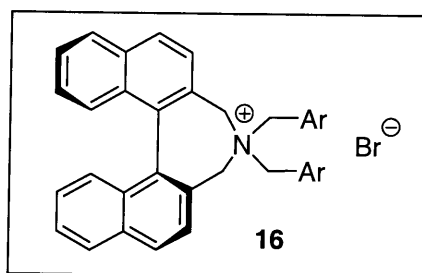
Tournez la page S.V.P.

Le semi-aldéhyde **10** peut quant à lui être préparé à partir de glycine, selon la séquence suivante :



- 2.1. Donner les réactifs permettant d'obtenir **13**, en deux étapes à partir de la glycine. Justifier l'ordre dans lequel il vaut mieux réaliser ces deux réactions.
- 2.2. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de **14**.
- 2.3. La synthèse du semi-aldéhyde **10** est achevée en deux étapes. L'action d'acide conduit d'abord à l'allyl-glycine **15**. Donner le(s) réactif(s) permettant d'obtenir enfin le semi-aldéhyde **10**. Ecrire l'équation bilan de la réaction correspondante.
- 2.4. Pourquoi cette séquence nécessite-t-elle d'abord de transformer la glycine en composé **13** ?

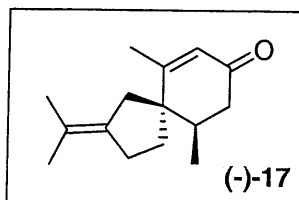
Une version asymétrique de la conversion de **13** en **14** a été mise au point en utilisant des catalyseurs chiraux de formule générale **16**. Après 1 heure de réaction à 0°C, le composé **14** est alors obtenu avec 84% de rendement, le rapport des deux énantiomères étant $R/S = 97/3$.



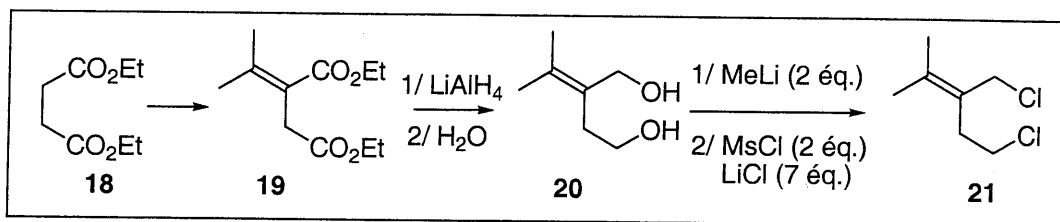
- 3.1. Expliquer en quoi les composés **16** sont chiraux.
- 3.2. La réaction est réalisée dans ce cas en milieu biphasique toluène / eau en utilisant de la potasse KOH comme base. Pourquoi les sels d'ammonium quaternaires tels que **16** sont-ils solubles à la fois en phase organique et en phase aqueuse ?
- 3.3. Quels sont les rôles de ce catalyseur **16** ?
- 4.1. NADPH absorbe fortement à 340 nm tandis que NADP^+ n'absorbe pratiquement pas à cette longueur d'onde. En déduire que la cinétique de la conversion de **10** en **9** catalysée par l'enzyme ASA-DH peut être suivie en mesurant l'absorbance de la solution à 340 nm en fonction du temps.
- 4.2. On trouve alors que le composé **11** est un inhibiteur compétitif vis-à-vis de **10** ($K_I \approx 214 \mu\text{M}$). Qu'appelle-t-on inhibiteur compétitif ? Comment est définie la constante d'inhibition K_I ?
- 4.3. Dans les mêmes conditions, le dérivé **12** donne $K_I > 2 \text{ mM}$. Quel est le meilleur inhibiteur ?

Partie D – Synthèse de la β -vétivone

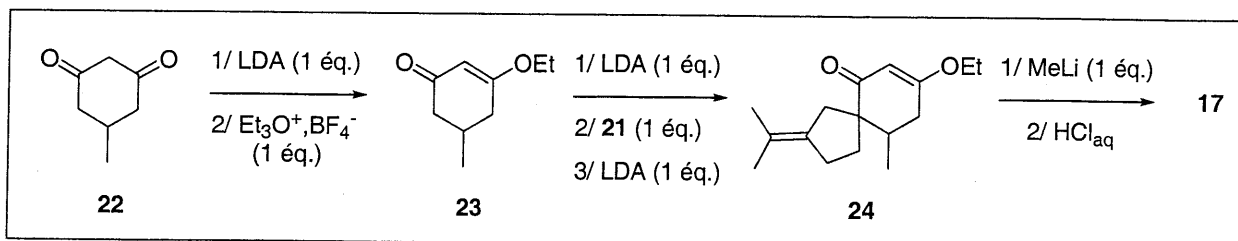
La β -vétivone **17** est un constituant essentiel de l'huile de vétiver qui est très utilisée en parfumerie et qui se caractérise par un parfum boisé. On se propose ici d'étudier une des premières synthèses développées pour préparer ce composé.



- 1.1. Combien de stéréoisomères présente le composé **17** ? Préciser la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)- β -vétivone.



- 2.1. Le succinate de diéthyle **18** est dans un premier temps converti en composé **19**. Donner les réactifs nécessaires à cette transformation et détailler son mécanisme.
- 2.2. Donner l'allure du spectre RMN ^1H du succinate de diéthyle **18**. On indiquera le nombre de signaux attendu ainsi que leur multiplicité et leur intégration.
- 2.3. Même question pour le composé **19**.
- 2.4. L'hydrure mixte de lithium et d'aluminium LiAlH_4 , de structure analogue à NaBH_4 , permet ensuite de passer au diol **20**. Proposer un mécanisme pour cette réduction d'ester en alcool primaire.
- 2.5. Le dichlorure **21** est ensuite obtenu par action de methyllithium, puis de chlorure de méthane sulfonyle et de chlorure de lithium. Quelles sont les produits intermédiaires mis en jeu ?
- 2.6. Cette étape est en pratique assez délicate et le produit **21** n'est obtenu qu'avec 35% de rendement. Quelle réaction parasite peut-on envisager ?



- 3.1. Donner le mécanisme de formation du dérivé **23** à partir de la dicétone **22**. A quel(s) sous-produit(s) peut-on s'attendre ? Comment peut-on expliquer la formation majoritaire de **23** ?

Tournez la page S.V.P.

- 3.2. Le composé **24** est ensuite obtenu en couplant **21** et **23**. Proposer un mécanisme.
- 3.3. La synthèse de la β -vétivone **17** s'achève par action successive de méthyllithium et d'acide chlorhydrique aqueux. Donner la structure des intermédiaires mis en jeu dans ces transformations.
- 3.4. Combien de stéréoisomères obtient-on a priori à la fin de cette synthèse ? Expliquer brièvement comment il faudrait s'y prendre pour isoler la (-)- β -vétivone désirée.