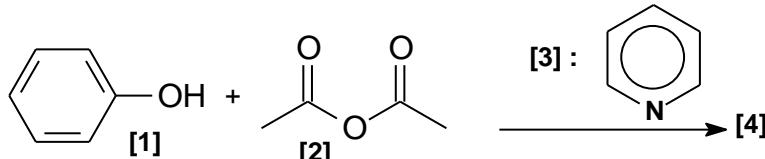


Ex 1 : UTILISATION DU BORE EN CHIMIE ORGANIQUE

Cette partie décrit la synthèse de la **bervastatine**, molécule de la famille des statines. Les statines sont des médicaments hypocholestérolémiants qui font baisser le taux de cholestérol dans le sang.

Cette synthèse met en jeu une étape clé diastéréosélective utilisant un dérivé du bore comme agent diastéréodirecteur efficace sur les hydroxycétones. Cette réaction est étudiée en D9. Les composés seront notés entre crochets.

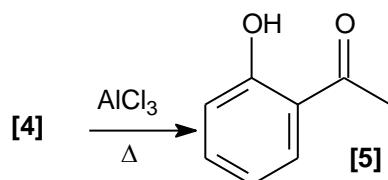
Le phénol [1] réagit avec l'anhydride éthanoïque [2], en présence de pyridine [3]. Après agitation et chauffage à 80°C, le composé [4] est obtenu selon le bilan :



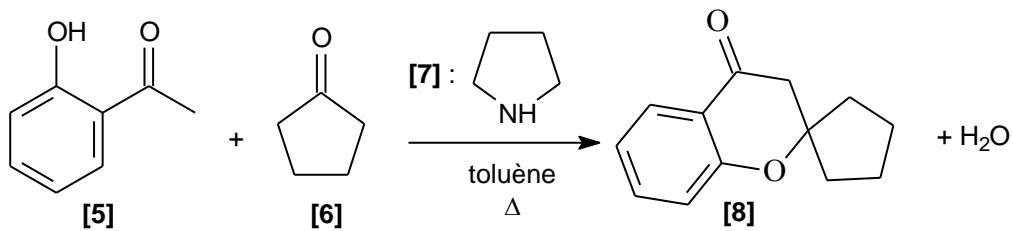
Le composé [4] présente en RMN 1H un multiplet à 7,91 ppm intégrant 5 protons et un singulet à 2,59 ppm intégrant 3 protons.

1. Préciser la structure de [4] en interprétant le spectre RMN.
2. Nommer la réaction mise en jeu et donner le mécanisme de la formation de [4].
3. Quel est le rôle de la pyridine ?
4. Cette réaction ne peut pas être facilement réalisée avec l'acide éthanoïque et une catalyse par l'acide sulfurique. Expliquer pourquoi.

Le chauffage de [4] en présence de chlorure d'aluminium AlCl₃ conduit au composé [5] dont la structure est donnée ci-dessous :

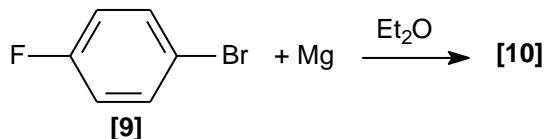


Opposé à la cyclopentanone [6] en présence de pyrrolidine [7] dans le toluène à reflux, le composé [5] conduit à la molécule tricyclique [8]. Le mécanisme de cette étape n'est pas demandé.



5. Qu'appelle-t-on chauffer à reflux ? Comment choisir la température de chauffage ?

Le composé [9] est opposé à du magnésium dans le diéthoxyéthane anhydre. Le dérivé [10] est alors obtenu :



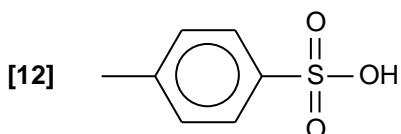
6. Préciser la structure de [10]. Justifier la sélectivité de la réaction.
7. Expliquer la nécessité de travailler dans des conditions anhydres.
8. Représenter le montage nécessaire à cette synthèse.

Une solution de [8] dans le diéthoxyéther est ajoutée goutte à goutte à [10].

9. Ecrire la formule semi-développée du composé [11] obtenu après hydrolyse en milieu acide.
10. Proposer un schéma mécanistique qui rende compte de la formation de [11].

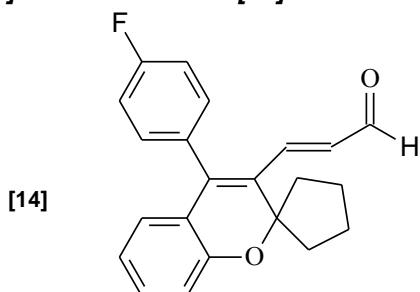
Chauffé avec de l'acide paratoluène sulfonique [12] en quantité catalytique, [11] conduit à [13].

11. Expliquer le caractère acide de [12], dont la structure est donnée ci-dessous :

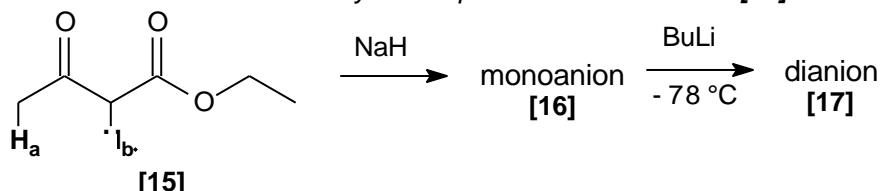


12. Ecrire la formule semi-développée de [13], puis donner son mécanisme de formation.

Après une étape admise, [13] est transformé en [14] dont la structure est donnée :

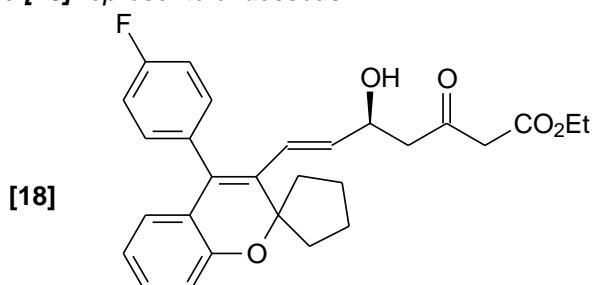


Le cétoester [15] est traité par l'hydrure de sodium NaH pour donner régiosélectivement un monoanion [16]. Ce dernier est traité à - 78 °C avec du butyllithium pour donner un dianion [17].



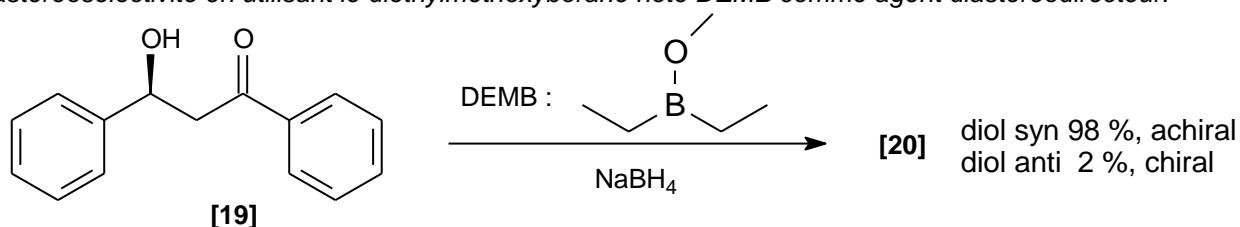
13. L'hydrure de sodium NaH est conservé sous la forme d'une suspension dans de l'huile. Pourquoi faut-il le conserver et l'utiliser dans des conditions anhydres et aprotiques ? Avant utilisation, la suspension est lavée par du pentane. Quel est le rôle de ce lavage ?
 14. Montrer que les deux atomes d'hydrogène H_a et H_b du cétoester [15] sont acides.
 15. Ecrire la réaction de formation de [16]. Expliquer la régiosélectivité de la réaction.
 Donner la structure de [17].

Le dianion [17] est opposé au composé [14] pour donner, après hydrolyse, le produit [18]. Cette réaction n'est pas stéréosélective et une séparation des stéréoisomères est nécessaire. La synthèse se poursuit avec le stéréoisomère [18] représenté ci-dessous :



16. Expliquer la réactivité du dianion et donner un schéma mécanistique qui rende compte de la formation de [18].
 17. Donner la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique.

La réduction de l'hydroxycétone [19] a été observée avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité en utilisant le diéthylméthoxyborane noté DEMB comme agent diastéréodirecteur.



Le protocole expérimental est le suivant :

A une millimole de l'hydroxycétone [19] dans 8 mL de THF(solvant) sec et 2 mL de méthanol sec à - 70 °C sous atmosphère inerte, il est ajouté goutte à goutte 1,1 millimole de diéthylméthoxyborane DEMB. La

solution est alors agitée pendant 15 minutes. Puis 1,1 millimole de tétrahydruborate (borohydrure) de sodium NaBH_4 est introduite avant de laisser agiter pendant 5 heures. Ensuite 1 mL d'acide éthanoïque est ajouté. La solution ainsi obtenue après acétoxyse (l'acétoxyse est l'action de l'acide éthanoïque) est diluée dans l'acétate d'éthyle, puis lavée avec de l'hydrogénocarbonate (bicarbonate) de sodium. Enfin, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis évaporée à l'évaporateur rotatif. Une purification par chromatographie sur colonne permet d'obtenir 223 mg du diol [20] souhaité (syn et anti). Par ailleurs, la formation des diols est suivie par chromatographie sur couche mince. Au début, au milieu et vers la fin de la réaction, les fronts suivants de diffusion sont observés (figure 4) sur des plaques de silice avec un éluant composé d'un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol dans les proportions 90/10.

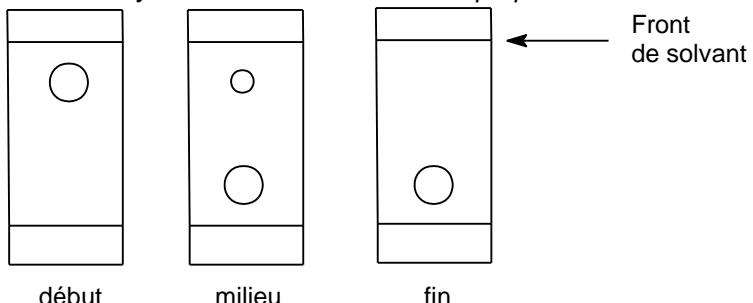


Figure 4

18. Rappeler le schéma mécanistique de la réaction du tétrahydruborate de sodium sur un dérivé carbonylé.
19. Dessiner les stéréoisomères de [20] obtenus par réduction de [19]. Indiquer les relations de stéréoisomérie entre eux.
20. En déduire la structure du diol achiral syn [20] majoritaire et donner la configuration absolue de ses atomes de carbone asymétriques.
21. Proposer un autre réducteur que le tétrahydruborate de sodium NaBH_4 utilisé pour réduire les dérivés carbonylés. Est-il utilisable pour réduire la fonction cétone de [18] ?
22. Rappeler le principe d'une chromatographie sur couche mince. Pourquoi y a-t-il deux taches sur la plaque du milieu ? Comment interpréter leurs positions relatives ?
23. Comment révéler simplement la plaque ?
24. Calculer le rendement de la synthèse de [20] sachant que la masse molaire moléculaire de [20] est égale à 228 g.mol⁻¹.

Le dérivé [18] est engagé dans les conditions du protocole précédent pour obtenir la bervastatine.

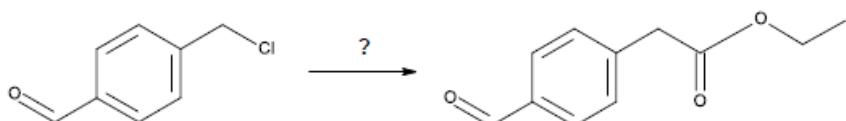
Données RMN

Hydrogène (en gras)	Déplacement chimique (δ) (en ppm)	Hydrogène (en gras)	Déplacement chimique (δ) (en ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0 (convention)	R-CH ₂ -OR	3,3 - 3,9
ROH	0,5 - 6,0	R-CH ₂ -I	3,1 - 3,3
R-NH ₂	0,8 - 1,0	R-CH ₂ -Br	3,4 - 3,6
R-CH ₃	0,8 - 1,0	R-CH ₂ -Cl	3,6 - 3,8
R-CH ₂ -R'	1,2 - 1,4	R-CH ₂ -F	4,4 - 4,5
R ₃ CH	1,4 - 1,7	Ar-OH	4,5 - 7,5
R ₂ C=CR-CHR ₂	1,6 - 1,9	R ₂ C=CH ₂	4,6 - 5,0
R-C≡C-H	2,5 - 3,1	R ₂ C=CH-R	5,2 - 5,7
Ar-CH ₃	2,2 - 2,5	Ar-H	6,8 - 8,5
Ar-CH ₂ -R	2,3 - 2,8	RCHO	9 - 10
R-CH ₂ -OH	3,3 - 4,0	RCOOH	8,5 - 13

EX 2 : RETROSYNTHÈSE

Proposer une séquence réactionnelle (en plusieurs étapes) permettant de réaliser les synthèses suivantes à partir et de tout composé minéral et solvant.

25. Tous composés à 2 C au plus → propan-1-ol
26. Le réactif organique proposé + tous composés organiques à 2 C au plus



Rmq : aucun mécanisme n'est demandé. Seules les COP et la structures des produits intermédiaires sont attendus

Ex 3 : REDOX 1
A RESOUDRE AVEC LES METHODES DE 2EME ANNEE

On considère une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en équilibre avec le dioxygène de l'air O_2 . Puisque les espèces H_2O , O_2 et H_2O_2 sont présentes, on peut calculer le potentiel d'électrode de cette solution en appliquant la formule de NERNST à chacun des trois couples $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$, $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ et $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$.

27. En déduire le potentiel standard associé au couple $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$: $E^\circ_3(\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O})$.
28. En plaçant les couples $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ et $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ sur un axe gradué en potentiel standard, montrer que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 n'est pas une espèce stable et qu'il se dismute. Donner l'équation-bilan de sa dismutation et calculer la constante d'équilibre K_e de cette réaction.

En pratique, il est possible de stocker pendant plusieurs mois de l'eau oxygénée.

29. Commenter cette observation expérimentale.

On considère $V = 1,0 \text{ L}$ d'eau oxygénée à $C = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. On appelle « titre » d'une eau oxygénée le volume de dioxygène gazeux $\text{O}_2(g)$ (exprimé en litres) dégagé par 1 L d'eau oxygénée par dismutation dans les conditions normales de température et de pression (0°C et 1 bar).

30. Calculer le titre de cette eau oxygénée.

Données

- potentiel standard du couple $\text{O}_2(g)/\text{H}_2\text{O}_2(aq)$: $E^\circ_1(\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2) = +0,68 \text{ V / ESH}$
- potentiel standard du couple $\text{O}_2(g)/\text{H}_2\text{O}(l)$: $E^\circ_2(\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}) = +1,23 \text{ V / ESH}$
- constante universelle des gaz parfaits : $\mathcal{R} = 8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$