

ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES
ÉCOLE NATIONALE DES PONTS ET CHAUSSÉES

CONCOURS D'ADMISSION SESSION 2015

FILIÈRE BCPST

COMPOSITION DE CHIMIE

Épreuve commune aux ENS de Cachan, Lyon, Paris et de l'ENPC

Durée : 4 heures

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

* * *

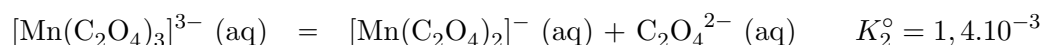
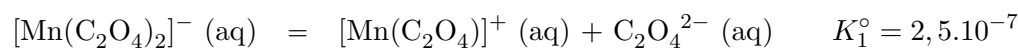
Données utiles pour la résolution de la première partie

Potentiels standard à $T = 298$ K (à pH = 0)

Couple	$\text{CO}_2(\text{g})/\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4(\text{aq})$	$\text{MnO}_4^-(\text{aq})/\text{Mn}^{2+}(\text{aq})$	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}(\text{aq})/\text{S}_4\text{O}_6^{2-}(\text{aq})$	$\text{I}_2(\text{aq})/\text{I}^-(\text{aq})$
E° / V	-0,49	1,51	0,09	0,65

On donne à 298 K : $\frac{RT \ln 10}{\mathcal{F}} = 0,06$ V ; $\ln 10 = 0,693$; $\log x = \frac{\ln x}{\ln 10}$.

Constantes d'équilibre à $T = 298$ K



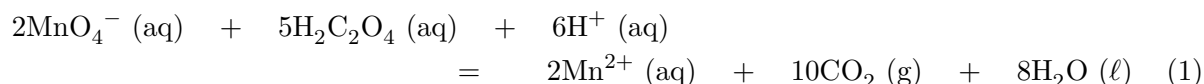
Données numériques

$$\log 2 = 0,3 \quad ; \quad e^2 \simeq 7,5 \quad ; \quad e^{2,5} \simeq 12 \quad ; \quad e^3 \simeq 20.$$

1 Réaction entre l'acide oxalique et les ions permanganate

1.1 Étude cinétique

La réaction entre les ions permanganate et l'acide oxalique ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) fait l'objet d'études depuis plus de 150 ans. Cette transformation présente des caractéristiques cinétiques étonnantes. L'équation ajustée de la réaction entre les ions permanganate et l'acide oxalique est la suivante :



1.1.1 Calculer la constante d'équilibre de la réaction (1) à 298 K et pH = 0. Conclure.

On suit l'évolution de cette transformation par spectroscopie UV-visible. On précise que l'acide oxalique n'absorbe pas dans la région 400 – 600 nm. Le spectre d'absorption de l'ion permanganate en solution aqueuse est présenté **figure 1**.

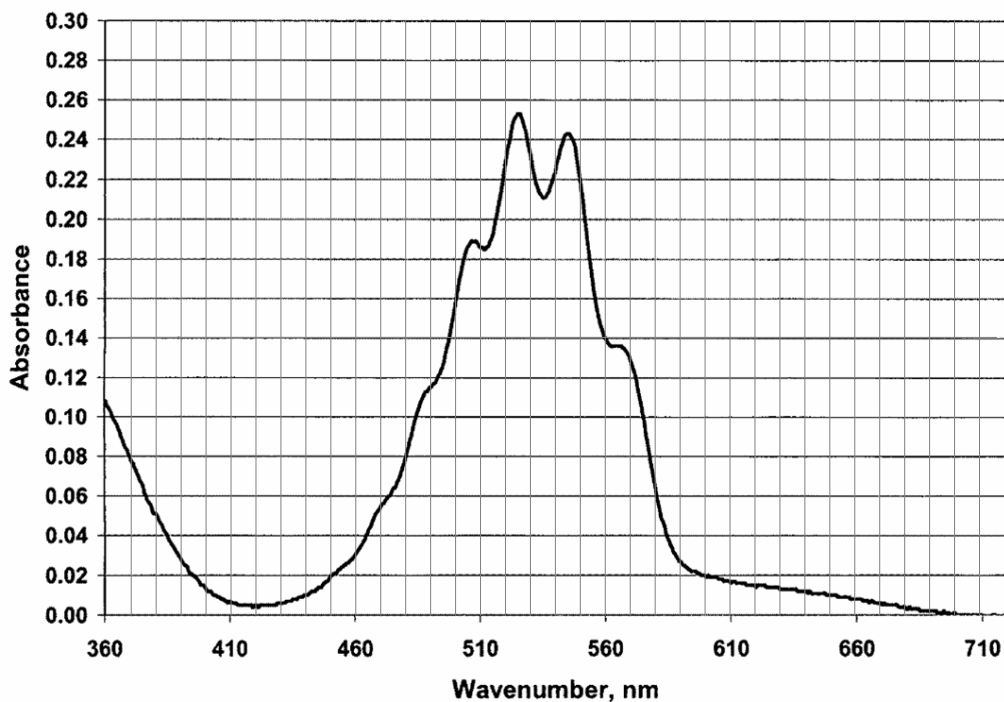


FIGURE 1 – Spectre UV-visible de l'ion permanganate en solution aqueuse

La concentration en ions permanganate dans la solution est déterminée, à chaque instant, à partir de la relation (2).

$$[\text{MnO}_4^-] = \frac{A(528) - \left(\frac{\varepsilon_R(528)}{\varepsilon_R(420)} \right) A(420)}{\varepsilon_p(528)\ell} \quad (2)$$

dans laquelle :

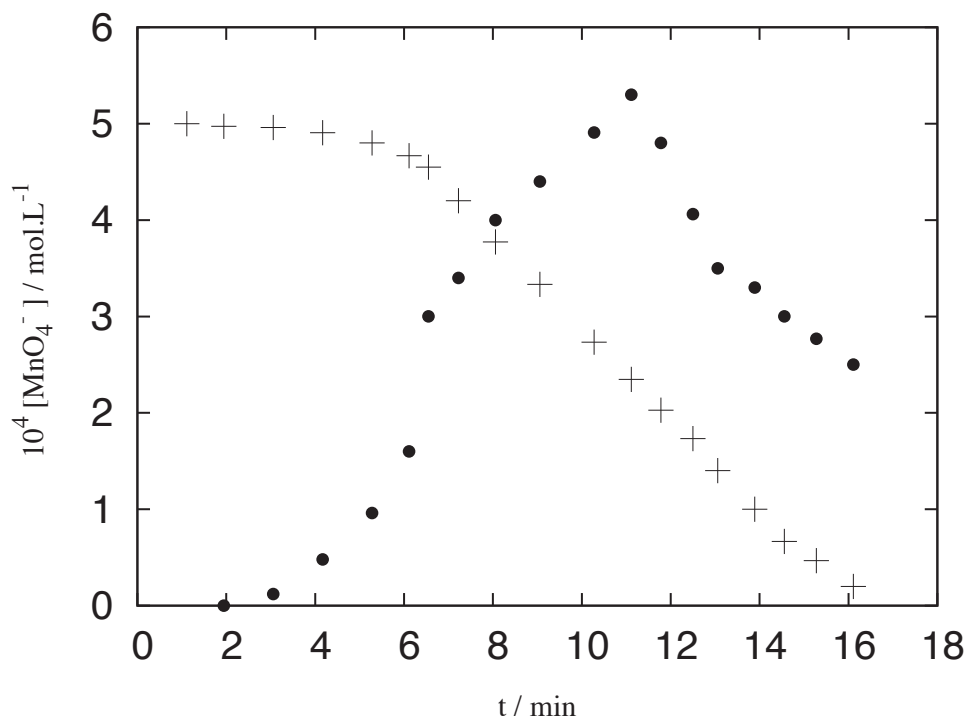
- $A(\lambda_i)$ est l'absorbance de la solution à la longueur d'onde λ_i ;
- $\varepsilon_p(\lambda_i)$ est le coefficient d'absorption molaire de l'ion permanganate à la longueur d'onde λ_i ;
- $\varepsilon_R(\lambda_i)$ est le coefficient d'absorption molaire d'une autre espèce R présente en solution, à la longueur d'onde λ_i ;
- ℓ est la longueur de la cuve.

1.1.2 Rappeler la relation de BEER-LAMBERT. Donner l'unité et la signification des différents termes de cette relation. Donner les conditions de validité de cette relation.

1.1.3 Discuter le choix des longueurs d'onde utilisées dans l'équation (2) et l'emploi d'une telle relation pour la détermination de la concentration en ions permanganate dans la solution. On commentera notamment le choix de ne pas simplement utiliser la valeur de l'absorbance à 528 nm.

1.1.4 Démontrer la relation (2).

YAMASHITA et ses collaborateurs ont suivi, par spectrophotométrie, l'évolution de la concentration en ions permanganate en solution au cours du temps. Les points expérimentaux obtenus sont présentés **figure 2**.



- + : concentration en ions permanganate en fonction du temps.
- : vitesse de disparition des ions permanganate en fonction du temps

FIGURE 2 – Suivi de l'évolution temporelle de la réaction (1) par spectroscopie UV-visible

Cette transformation est réalisée dans les conditions suivantes :

- la température est maintenue constante ($\theta = 20\text{ °C}$) ;
- les concentrations des espèces à l'instant initial sont :
 - * $[\text{MnO}_4^-]_0 = 5,00 \cdot 10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$;
 - * $[\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]_0 = 0,225\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$;
 - * $[\text{HCl}]_0 = 96,0 \cdot 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

On suppose dans un premier temps que la réaction (1) admet un ordre.

1.1.5 Donner, dans les conditions de l'expérience, l'expression de la vitesse de la réaction (on considère que la réaction admet un ordre par rapport à chacun des réactifs).

1.1.6 En déduire l'expression de la vitesse, notée v , de disparition des ions permanganate.

1.1.7 Déterminer la loi de variation de $[\text{MnO}_4^-]$ en fonction du temps sachant que le temps de demi-réaction est indépendant de la concentration initiale en ions permanganate.

1.1.8 Donner l'allure de l'évolution de la concentration en ions permanganate et de l'évolution de la vitesse de disparition des ions permanganate en fonction du temps (un graphe sommaire suffit dans les deux cas, le calcul de l'ensemble des points n'est pas demandé).

1.1.9 Comparer les courbes obtenues à la question 1.1.8. aux courbes expérimentales de la **figure 2** et indiquer les principales différences.

Afin de comprendre les différences observées, on modélise la réaction d'oxydation de l'acide oxalique par les ions permanganate (notés M) à l'aide des équations cinétiques (3) et (4). Les paramètres de la modélisation sont les suivants :

- à l'instant initial : $[M]_0 = c_0$ et $[N]_0 = 0$;
- à un instant t , on note $[M] = c$;
- les actes sont supposés élémentaires.



1.1.10 Proposer un protocole expérimental permettant de mettre en évidence l'existence de la seconde équation (4). Comment s'appelle ce phénomène ?

1.1.11 Écrire l'équation différentielle donnant la vitesse v de disparition totale des ions permanganate en fonction de c , c_0 et des constantes de vitesse k_1 et k_2 .

1.1.12 Résoudre cette équation différentielle par une décomposition en éléments simples pour obtenir l'expression de la concentration c en fonction du temps au moyen des paramètres de description du système (c_0 , k_1 , k_2).

1.1.13 Analyser la fonction $c = f(t)$ obtenue et discuter l'accord entre cette courbe et les résultats expérimentaux obtenus par YAMASHITA **figure 2**. Conclure quant à la validité du modèle.

En traçant $\ln\left(\frac{v}{c^2}\right) = f(t)$ on peut déterminer graphiquement les constantes de vitesse k_1 et k_2 .

Le graphe correspondant est présenté **figure 3**. L'expérience est réalisée à 20 °C dans les conditions suivantes :

- $[\text{MnO}_4^-]_0 = 5,00 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- $[\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]_0 = 0,225 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- $[\text{HCl}]_0 = 96,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

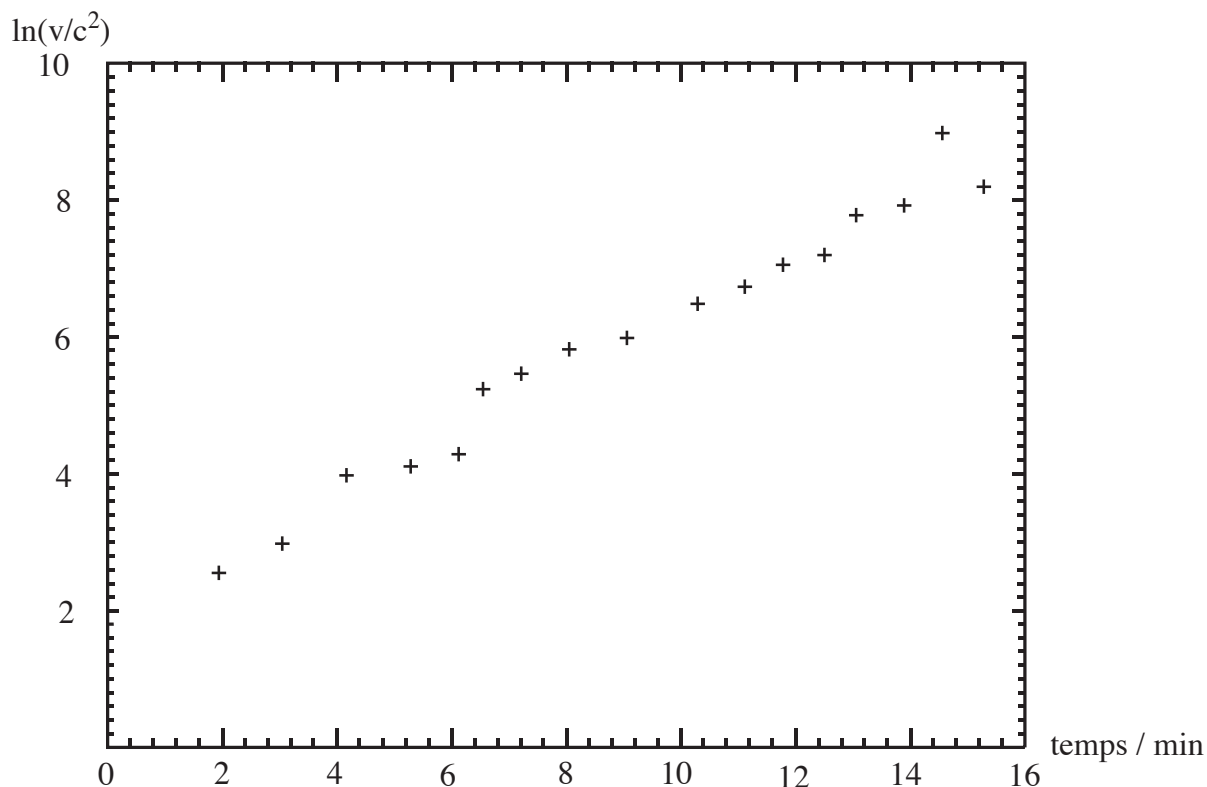


FIGURE 3 – Détermination graphique des constantes de vitesse k_1 et k_2

1.1.14 Montrer que la pente et l'ordonnée à l'origine de $\ln\left(\frac{v}{c^2}\right) = f(t)$ permettent la détermination de k_1 et de k_2 .

1.1.15 Déterminer les valeurs numériques de k_1 et de k_2 dans le cas présenté.

On définit la contribution, notée τ_2 , de la réaction (3) au processus total par la relation :

$$\tau_2 = \frac{1}{c_0} \int_0^{c_0} \frac{v_2}{v} dc$$

dans laquelle :

- v_2 est la vitesse de la réaction (3) : $M \xrightarrow{k_1} N$;
- v la vitesse totale de disparition de M .

1.1.16 Déterminer l'expression et la valeur de τ_2 . Conclure.

On constate **figure 2** que la vitesse de la réaction présente un maximum pour une valeur donnée du temps. Ce phénomène n'existe cependant pas toujours.

1.1.17 Donner les conditions portant sur k_1 , k_2 et c_0 pour que ce maximum apparaisse.

1.1.18 Commenter le résultat obtenu.

1.2 Nature des intermédiaires réactionnels et étude de leur réactivité

TAUBE et NOYES ont étudié la nature et la réactivité des intermédiaires réactionnels formés à l'issue de la réaction entre les ions MnO_4^- et les ions Mn^{2+} . Nous examinons une partie de leurs travaux.

En présence d'acide oxalique, le diagramme potentiel-pH du manganèse est modifié. Le diagramme prenant en compte l'existence de complexes manganèse-oxalate est présenté **figure 4**.

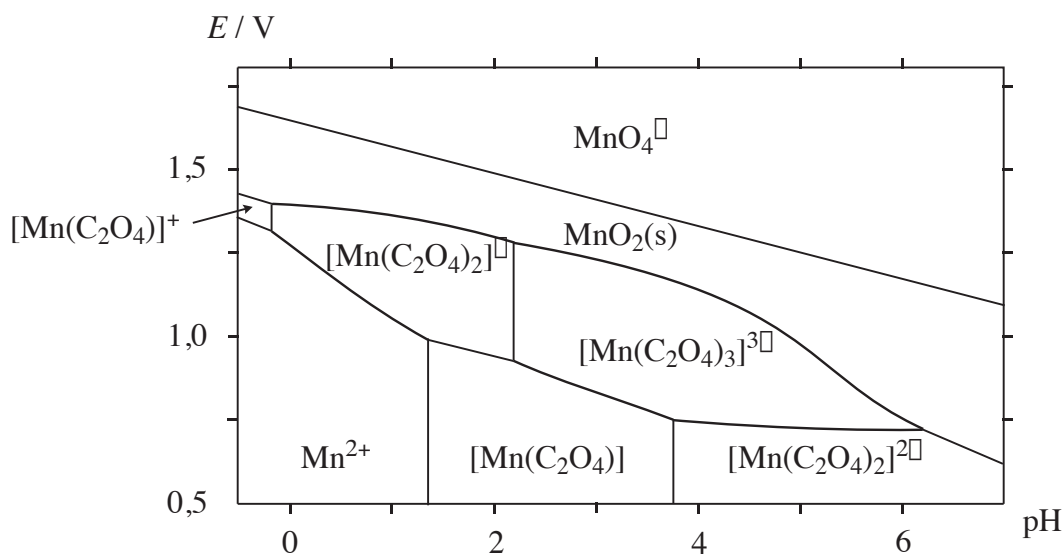


FIGURE 4 – Diagramme potentiel-pH de l'élément manganèse en présence d'acide oxalique

Les conventions utilisées sont les suivantes :

- les activités des gaz et des espèces insolubles sont prises égales à 1 ;
- sur la frontière :
 - * la pression partielle des espèces gazeuses vaut 1 bar ;
 - * il y a conservation de l'élément considéré pour les espèces solubles et égalité des concentrations en élément ;
- le diagramme est tracé à 298 K ;
- concentration de tracé pour l'élément manganèse : $c_T = 5,00 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- concentration de tracé en oxalate : $[\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]_0 = 0,200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

La **figure 5** représente les courbes de distribution de l'acide oxalique ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) en fonction du pH pour une concentration totale en espèce égale à $0,200 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

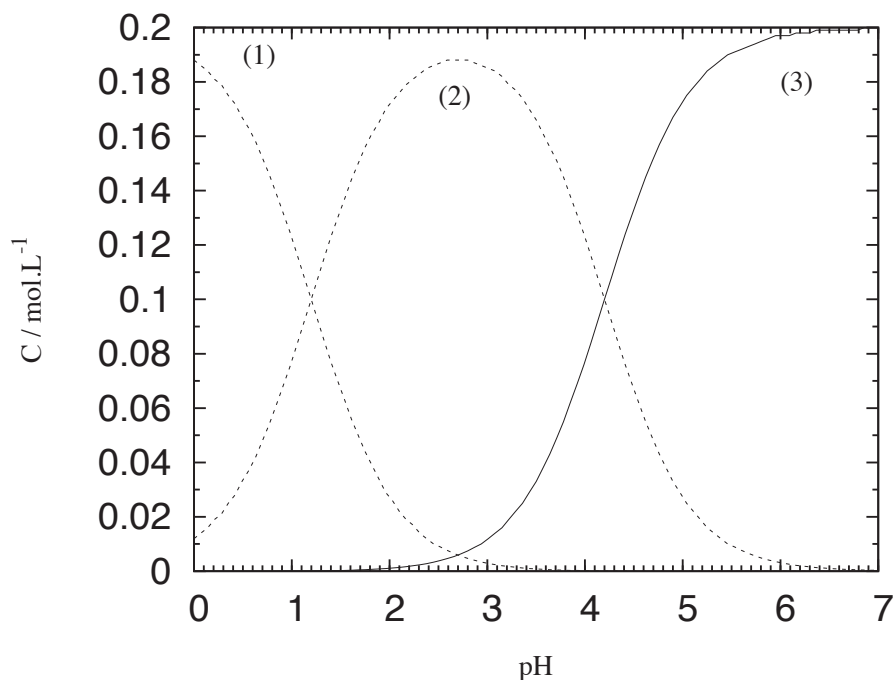


FIGURE 5 – Courbes de distribution de l'acide oxalique en fonction du pH

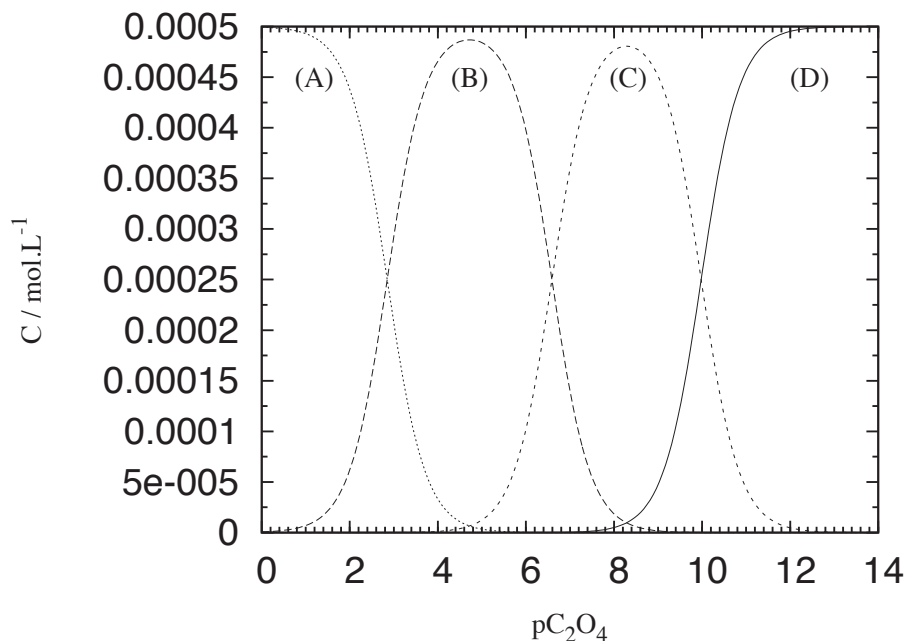
1.2.1 Attribuer à chaque courbe de la **figure 5** l'espèce qui lui correspond et déterminer la valeur des $\text{p}K_{\text{A}}$ des couples acido-basiques impliqués.

Lors de la préparation d'une solution d'acide oxalique à la concentration $0,200 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, on détermine une concentration en ions HC_2O_4^- à l'équilibre : $[\text{HC}_2\text{O}_4^-]_{\text{eq}} = 85,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

1.2.2 Déterminer le pH de la solution préparée.

1.2.3 Déterminer à l'aide des **figures 4** et **5** la valeur de la constante de formation du complexe $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_2]^{2-}$.

La **figure 6** représente les courbes de distribution des complexes manganèse (+III)-oxalate en fonction de $\text{pC}_2\text{O}_4 = -\log \frac{[\text{C}_2\text{O}_4^{2-}]}{c^\circ}$ pour une concentration totale en ions manganèse (+III) égale à $5,00 \cdot 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.



(A) : $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]^{3-}$; (B) : $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_2]^{-}$; (C) : $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)]^{+}$; (D) : Mn^{3+}

FIGURE 6 – Courbes de distribution des complexes de l'ion oxalate $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ avec l'ion manganèse au degré d'oxydation +III.

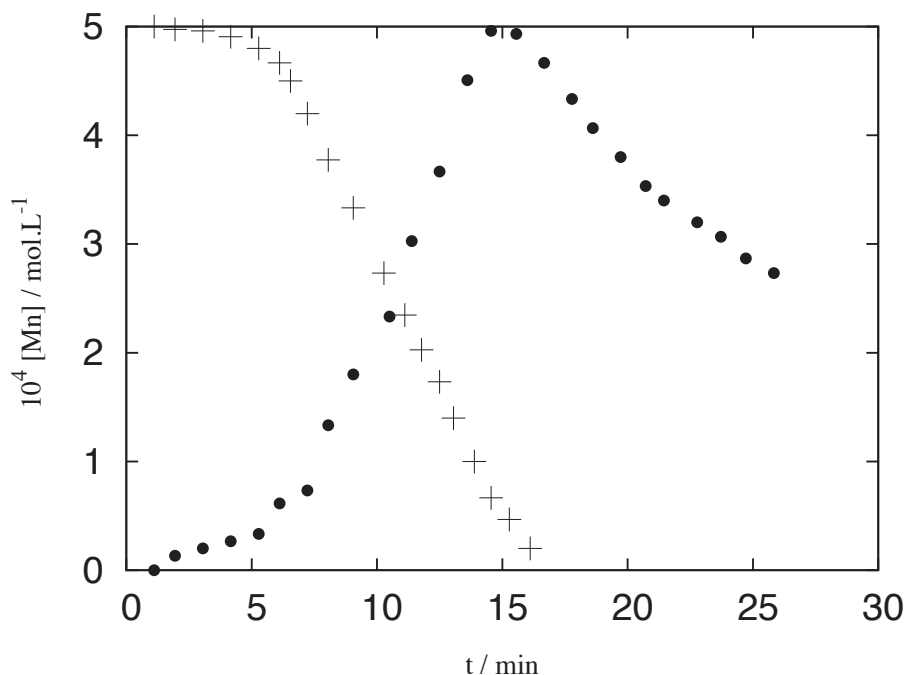
Lors de son étude, YAMASHITA a démontré qu'au cours de l'oxydation de l'acide oxalique, les ions permanganate réagissent en solution avec les ions Mn^{2+} .

1.2.4 Écrire l'équation de la transformation en ne faisant intervenir que les espèces présentes dans les conditions de pH déterminé question 1.2.2 (deux équations sont possibles, une seule réponse est demandée).

Par la suite, on suppose, en se fondant sur les travaux de TAUBE et ADLER, que lors de la réaction des ions permanganate sur l'acide oxalique, seuls les intermédiaires de manganèse au degré d'oxydation (+III), de formule générale $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_n]^{(3-2n)+}$, se forment.

L'évolution de la concentration de ces intermédiaires au cours du temps est présentée **figure 7**; l'expérience est réalisée à 20 °C dans les conditions suivantes :

- $[\text{MnO}_4^-]_0 = 5,00 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- $[\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]_0 = 0,225 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- $[\text{HCl}]_0 = 96,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.



+ : concentration en ions permanganate en fonction du temps.

• : concentration en complexes de manganèse (+III) $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_n]^{(3-2n)+}$ en fonction du temps.

FIGURE 7 – Suivi de l'évolution temporelle de la transformation (1) par spectroscopie UV-visible

Afin de suivre l'évolution au cours du temps de la *concentration totale* des complexes de manganèse au degré d'oxydation (+III), notée $[\text{Mn}^{\text{III}}]$, TAUBE a réalisé le protocole suivant :

i) Préparer un litre de solution contenant les ions permanganate, l'acide oxalique et l'acide chlorhydrique. Les concentrations initiales de ces espèces sont :

* $[\text{MnO}_4^-]_0 = 5,00 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;

* $[\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]_0 = 0,225 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;

* $[\text{HCl}]_0 = 96,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

ii) Laisser le mélange évoluer jusqu'à disparition de la coloration violette de la solution (environ 15 minutes) et déclencher le chronomètre.

iii) Prélever à un instant t connu, 50,0 mL de la solution et la transférer dans 100 mL d'une solution contenant 1,00 g d'iodure de potassium (KI). La solution se colore.

iv) La solution résultante est immédiatement titrée par une solution de thiosulfate de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ de concentration $1,00 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Dans les conditions de l'expérience on suppose que les ions iodure sont en excès et que le potentiel standard du couple $\text{I}_2 : \text{I}^-$ est égal à 0,65 V.

1.2.5 Donner les équations des réactions ayant lieu aux étapes *iii*) et *iv*) du protocole. Montrer que toutes les espèces contenant le manganèse au degré d'oxydation (+III) peuvent réagir avec les ions iodure.

1.2.6 En déduire la relation entre le volume à l'équivalence du titrage V_{eq} et la concentration en espèce $[\text{Mn}^{\text{III}}]$.

Disposant de l'évolution de la concentration totale en ions manganèse (+III), TAUBE a pu démontrer que la disparition des complexes du manganèse au degré d'oxydation +III suit une cinétique d'ordre 1 pour laquelle la constante de vitesse est notée k . Il a ensuite démontré que la constante de vitesse dépend de la concentration en ions oxalate $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ (**figure 8**).

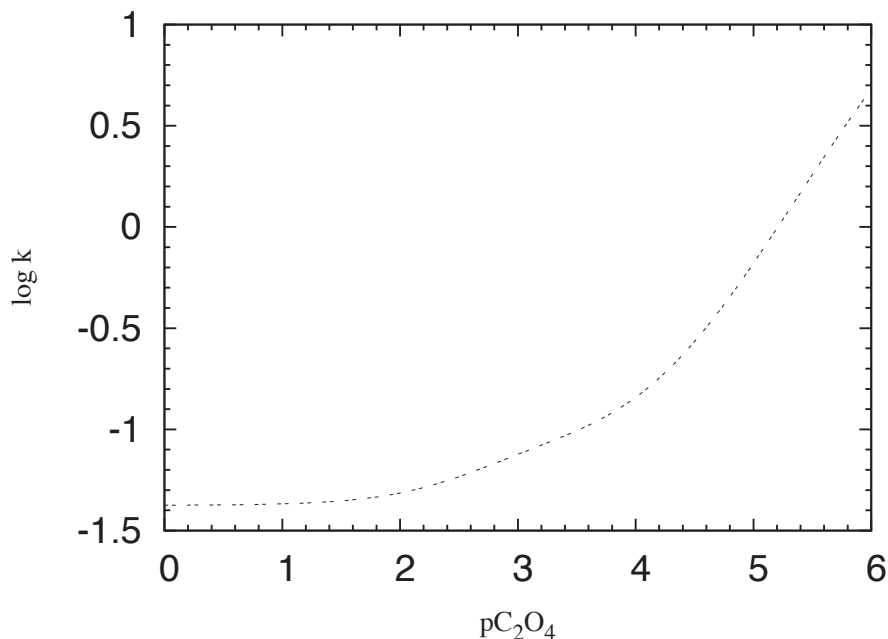
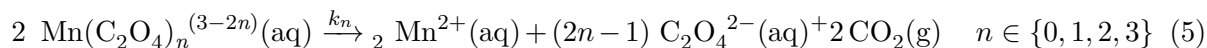


FIGURE 8 – Variation de la constante de vitesse de disparition des complexes de manganèse (+III) $\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_n^{3-2n}$ en fonction de $\text{pC}_2\text{O}_4 = -\log \frac{[\text{C}_2\text{O}_4^{2-}]}{c^\circ}$

Afin d'expliquer cette dépendance, TAUBE a suggéré que tous les ions manganèse au degré d'oxydation (+III) peuvent réagir selon le processus élémentaire décrit équation (5).



1.2.7 Parmi tous les intermédiaires réactionnels possibles $\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_n^{(3-2n)}$ ($n \in \{0, 1, 2, 3\}$), lequel peut, dans les conditions de l'expérience, légitimement être exclu ?

Par définition, nous avons la relation :

$$[\text{Mn}^{\text{III}}] = \sum_{n=0}^3 [\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_n^{(3-2n)}]. \quad (6)$$

1.2.8 Exprimer la vitesse de disparition de $[\text{Mn}^{\text{III}}]$ en fonction de k .

1.2.9 En déduire, en utilisant l'équation (6), l'expression de la constante de vitesse k en fonction des constantes de vitesse k_n , des constantes d'équilibre K_1° , K_2° et de la concentration en ions oxalate $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$.

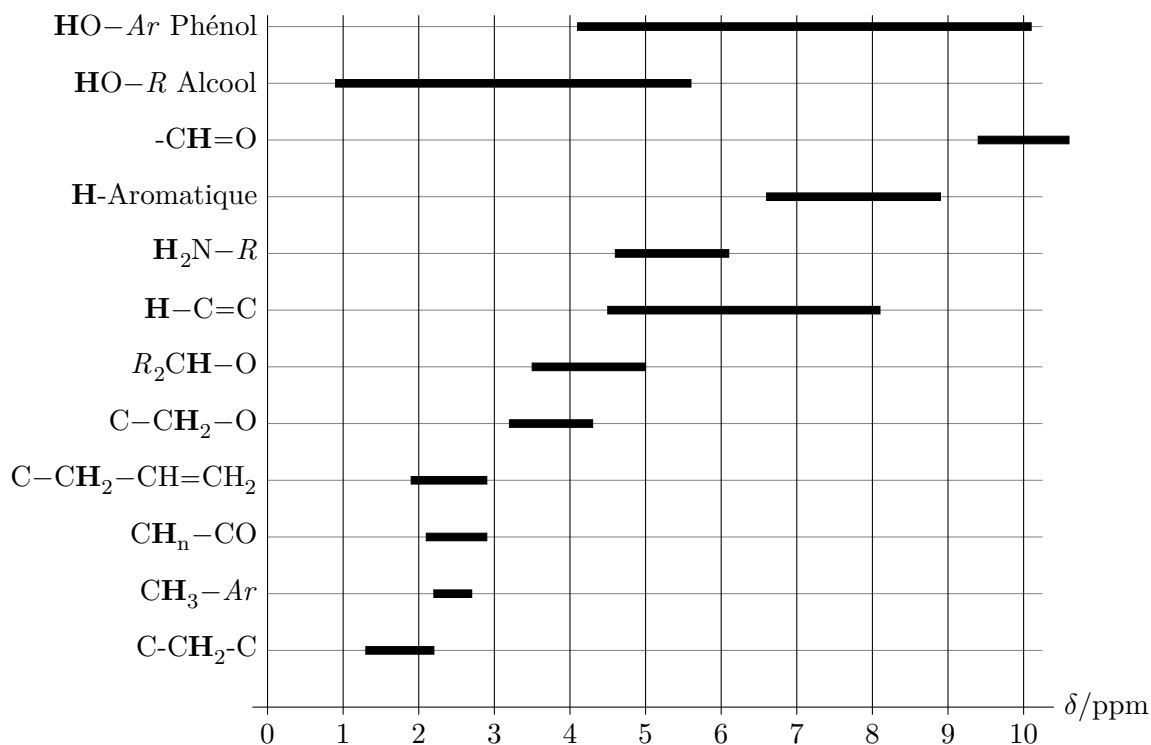
1.2.10 En utilisant la **figure 6**, simplifier l'expression obtenue à la question 1.2.

1.2.11 Déterminer graphiquement la constante de vitesse k_3 .

1.2.12 Proposer une méthode de détermination de la constante k_2 sachant que $k_1 = 23,6 \text{ min}^{-1}$.

Données utiles pour la résolution de la deuxième partie

Déplacements chimiques en RMN du proton par rapport au tétraméthylsilane.



Les abréviations utilisées pour la description du spectre RMN sont les suivantes : *s*, singulet ; *d*, doublet ; *t*, triplet ; *q*, quadruplet ; *m*, multiplet.

Constantes de couplage des protons sur un cycle aromatique

Constante	H <i>ortho</i>	H <i>mé</i> ta	H <i>para</i>
<i>J</i> / Hz	6 – 8	3 – 1	1 – 0

2 Deuxième partie – Synthèse du Diltiazem

En France, comme dans tous les pays industrialisés, les affections cardio-vasculaires occupent une place prépondérante dans la mortalité et la morbidité : elles constituent la première cause de décès, le premier motif d'admission en affection de longue durée et le troisième motif d'hospitalisation (Rapport 2006 de la Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé). De nombreux médicaments destinés à lutter contre ces maladies ont fait l'objet de synthèses. Cette partie a pour objet l'étude d'une synthèse du Diltiazem représenté **figure 9**. Cette molécule freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique.

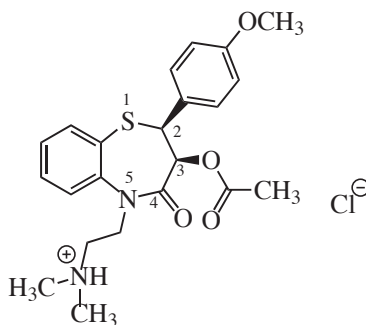


FIGURE 9 – Structure moléculaire du Diltiazem (sous forme de chlorhydrate)

Ce médicament augmente le débit coronaire et est utilisé dans la prise en charge des angines de poitrine, de l'hypertension artérielle, des ischémies myocardiques et des tachycardies.

2.1 Stéréochimie – Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

2.1.1 Combien la molécule de chlorhydrate de Diltiazem possède-t-elle de centres stéréogènes ? Donner, en justifiant votre réponse, le nombre total de stéréoisomères de configuration possibles du chlorhydrate de Diltiazem.

2.1.2 Indiquer, en justifiant votre réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes du chlorhydrate de Diltiazem représenté ci-dessus.

Les signaux observés dans le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton du chlorhydrate de Diltiazem, stéréoisomère biologiquement actif représenté **figure 9** sont rassemblés **table 1** :

déplacement chimique δ	multiplicité	constantes de couplage	intégration
11,3	s (<i>large</i>)	–	1H
7,76	dd	7,8 Hz ; 1,5 Hz	1H
7,73	dd	7,8 Hz ; 1,3 Hz	1H
7,65	ddd	7,8 Hz ; 7,7 Hz ; 1,5 Hz	1H
7,42	ddd	7,8 Hz ; 7,7 Hz ; 1,3 Hz	1H
7,38	m (<i>complexe</i>)	–	2H
6,92	m (<i>complexe</i>)	–	2H
5,15	d	7,71 Hz	1H
4,99	d	7,71 Hz	1H
4,47 – 4,37	m (<i>complexe</i>)	–	2H
3,73	s	–	3H
3,45	m (<i>complexe</i>)	–	1H
3,10	m (<i>complexe</i>)	–	1H
2,78	s (<i>large</i>)	–	6H
1,79	s	–	3H

TABLE 1 – Signaux RMN du chlorhydrate de Diltiazem

2.1.3 Le constructeur indique que le spectromètre utilisé fonctionne à la fréquence de 300 MHz. Que signifie cette indication ?

2.1.4 Indiquer la valeur, en ppm, correspondant à l'écart entre deux signaux séparés par une différence de fréquence de 8 Hz à la fréquence de fonctionnement du spectromètre.

2.1.5 Les appareils les plus récents fonctionnent à des fréquences supérieures au gigahertz (10^9 Hz). Quel est l'intérêt de travailler à de telles fréquences ? Quelle autre grandeur physique de l'instrument doit être modifiée lorsque la fréquence de fonctionnement du spectromètre augmente ?

2.1.6 Quelles caractéristiques d'un spectre de résonance magnétique nucléaire se trouvent modifiées (ou non) par ce changement de la fréquence de fonctionnement de l'instrument ?

2.1.7 Attribuer aux atomes d'hydrogène du chlorhydrate de Diltiazem, en justifiant votre réponse, les signaux qui apparaissent sous forme de singulets.

2.1.8 Attribuer aux atomes d'hydrogène du chlorhydrate de Diltiazem, en justifiant votre réponse, les signaux qui apparaissent sous forme de massifs complexes à 7,38 ppm et 6,92 ppm.

2.1.9 Attribuer aux atomes d'hydrogène du chlorhydrate de Diltiazem, en justifiant votre réponse, les signaux possédant une ou plusieurs constantes de couplage.

2.1.10 Peut-on attendre une modification des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons en travaillant sur le mélange racémique au lieu de l'énantiomère pur ? sur l'énantiomère du produit analysé ci-dessus ? Pour quelle raison ?

2.1.11 Peut-on attendre une modification des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons en travaillant sur un diastéréoisomère du produit analysé ci-dessus ? Pour quelle raison ?

2.2 Synthèse de l'intermédiaire [4]

La première étape de cette synthèse du chlorhydrate de Diltiazem utilise une réaction d'ouverture d'un époxyde (éther cyclique à trois atomes) par un nucléophile. Le mécanisme de cette réaction d'ouverture d'un époxyde [B] par un nucléophile [A] est donné **figure 10** :

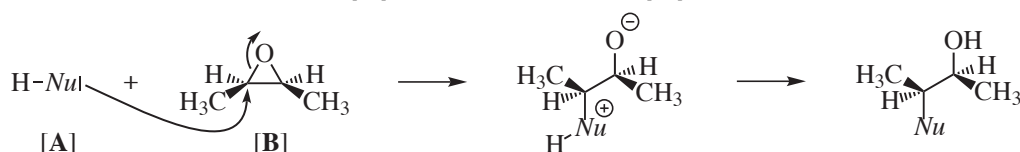


FIGURE 10 – Mécanisme d'ouverture de l'époxyde

La réaction du nucléophile sur l'autre atome de carbone du cycle (réaction équiprobable) conduit à l'alcool énantiomère.

Cette réaction possède une stéréochimie de type *anti*, c'est-à-dire que le nucléophile vient former la liaison avec l'atome de carbone en *anti* de la liaison carbone-oxygène rompue.

On s'intéresse à la réaction d'ouverture de l'époxyde de l'ester cinnamique [2] (stéréoisomères *trans*) par le nitrothiophénol [1], réaction représentée **figure 11**.

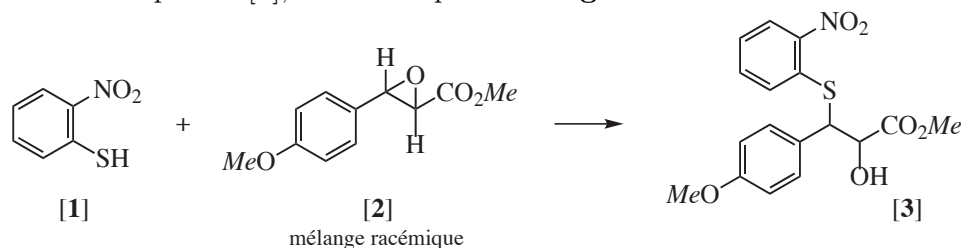


FIGURE 11 – Première étape de la synthèse

2.2.1 Sur la base du mécanisme indiqué **figure 10**, donner le nombre et la structure des produits possibles lors de la réaction de l'époxyde [2] de stéréochimie *trans* avec le 2-nitrothiophénol [1]

2.2.2 Préciser la nature des relations d'isomérisie entre ces différents produits.

Dans les conditions employées, la réaction d'ouverture s'effectue selon un mécanisme ionique avec une protonation de l'époxyde par le thiol dans la première étape.

2.2.3 Identifier les sites possibles de protonation de l'époxyde [2]. Donner la structure de l'acide conjugué [2'] de cette première étape.

La base conjuguée de [1] réagit ensuite sur l'époxyde protoné [2'].

2.2.4 Comparer les produits obtenus lors de cette réaction d'ouverture avec les produits écrits à la question **2.2.1**. Quel type de sélectivité observe-t-on pour la formation de [3] ?

La sélectivité observée peut s'expliquer au moyen d'effets stériques ou électroniques.

2.2.5 Sur la base du seul encombrement stérique des atomes de carbone de l'époxyde, que peut-on attendre comme produit majoritaire d'ouverture ?

2.2.6 En analysant la structure de l'intermédiaire [2], montrer qu'il est possible de mettre en évidence que les deux atomes de carbone de l'époxyde ne sont pas équivalents, et sur la base des effets électroniques, d'expliquer la sélectivité observée pour la réaction d'ouverture de l'époxyde. L'alcool sulfure [3] est obtenu sous la forme d'un mélange d'énantiomères. Ces énantiomères sont séparés au moyen d'un agent de résolution chiral, la cinchonidine (**figure 12**).

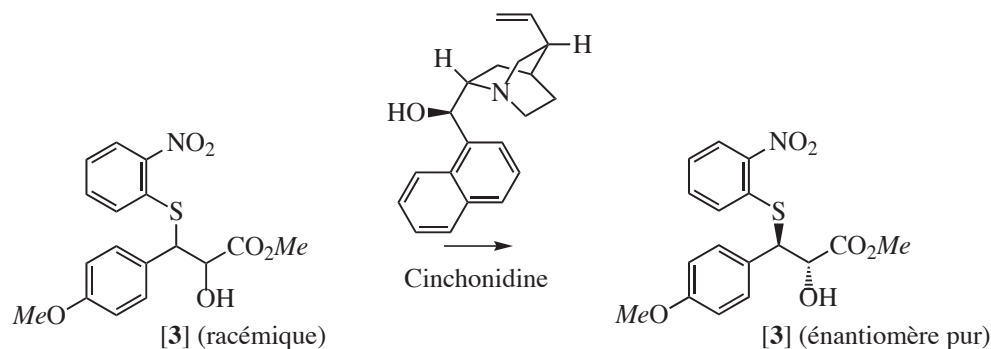


FIGURE 12 – Résolution du racémique [3] par la cinchonidine

2.2.7 Rappeler en quelques lignes le principe de la séparation d'énantiomères au moyen d'un agent de résolution chiral.

L'agent de résolution chiral peut interagir avec les énantiomères de l'espèce racémique à purifier soit au moyen d'une liaison covalente (comme la formation d'un ester à partir d'un alcool et d'un acide par exemple), soit au moyen d'une interaction faible (comme une association cation/anion comme dans le cas de la cinchonidine)

2.2.8 Discuter l'intérêt d'une méthode par rapport à l'autre (formation d'une liaison covalente ou établissement d'interactions faibles) pour effectuer la séparation.

Une autre synthèse de l'alcool sulfure [3] chiral utilise pour la réaction d'ouverture de l'époxyde, une espèce énantiopure [2] obtenue au moyen d'une époxydation stéréosélective représentée **figure 13**.

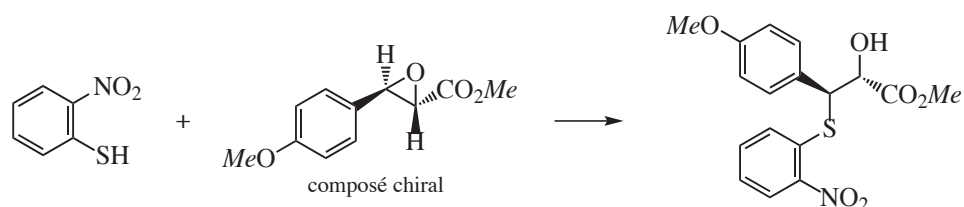


FIGURE 13 – Synthèse de l'alcool sulfure [3] chiral

2.2.9 Expliquer en quoi et à quelles conditions la synthèse présentée ci-dessus est intéressante par rapport à la synthèse fondée sur la séparation des énantiomères de [3] présentée précédemment.

Le groupe nitro (-NO₂) de [3] est transformé en groupe amine (-NH₂) par les ions ferreux pour donner [4] selon la **figure 14**.

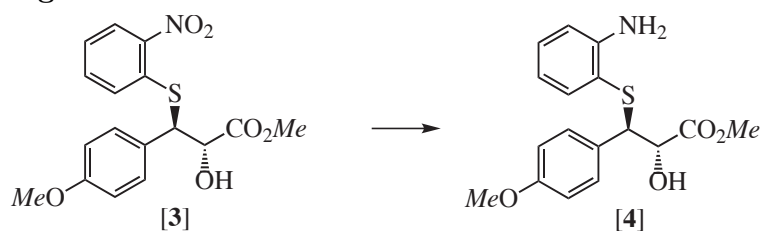


FIGURE 14 – Réduction du groupe nitro de l'alcool sulfure [3]

2.2.10 Écrire les demi-équations d'oxydoréduction pour chacun des couples concernés et l'équation bilan de la réaction. Indiquer le nombre d'équivalents d'ions ferreux nécessaires pour transformer un groupe nitro en groupe amine (les couples à considérer sont : $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ et $R\text{-NO}_2/R\text{-NH}_2$).

2.2.11 Pour quelle raison les auteurs n'ont-ils pas utilisé le tétrahydruroaluminat de lithium (LiAlH_4), également capable de réduire le groupe nitro en groupe amine ?

2.3 Formation du cycle à 7 atomes et obtention du Diltiazem

Par chauffage, l'aminoalcool sulfure [4] est transformé en amide [5] selon la **figure 15**.

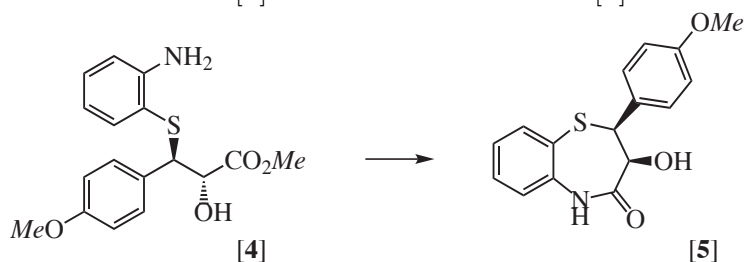
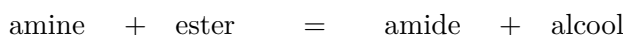


FIGURE 15 – Synthèse du cycle à 7 atomes

2.3.1 Déterminer la valeur du logarithme de la constante d'équilibre de la réaction modèle :



On donne les enthalpies libres standard des réactions suivantes :

- $\text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{OH} = \text{RCO}_2\text{R}' + \text{H}_2\text{O}$ ($\Delta_r G^\circ = -4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$);
- $\text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{NH}_2 = \text{RCONHR}' + \text{H}_2\text{O}$ ($\Delta_r G^\circ = -54 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

On prendra $RT = 2,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

La formation de l'amide à partir d'un mélange équimolaire d'amine et d'ester est-elle spontanée ? La réaction est-elle totale ?

2.3.2 Quel facteur supplémentaire intervient dans le cas de la formation de [5] à partir de [4] ?

La fixation de la chaîne N,N-diméthylaminoéthyle sur l'atome d'azote de l'amide est réalisée comme suit : dans le diméthylsulfoxyde (solvant aprotogène polaire de constante diélectrique $\epsilon = 46,7$), on place [5] et de l'hydrure de sodium (NaH). Lorsque le dégagement gazeux cesse (1 h), le 2-(N,N-diméthylamino)chloroéthane ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) est ajouté et laissé réagir pendant 1 h 30 à 50 °C. Après hydrolyse et extraction, le produit est purifié par chromatographie sur une colonne de silice pour conduire à [6], voir **figure 16**.

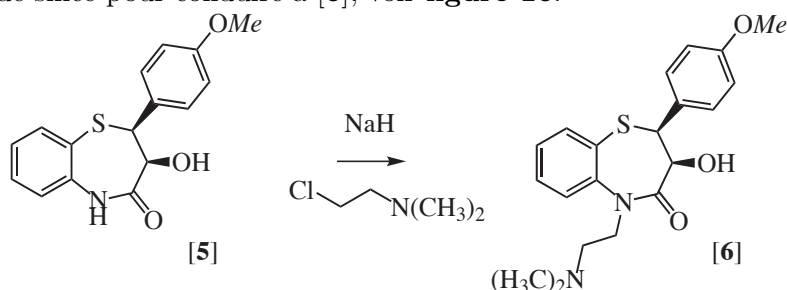


FIGURE 16 – Fixation de la chaîne N,N-diméthylaminoéthyle sur [5]

2.3.3 Quel est le rôle de l'hydrure de sodium ? Donner la structure du produit issu de la réaction de l'hydrure de sodium sur l'amide. Justifier la stabilité de l'espèce formée en écrivant les formes mésomères. Quelle autre réaction similaire est-il possible d'envisager ?

2.3.4 Expliquer en une demi-page le principe de la séparation au moyen d'une colonne de chromatographie (seul le principe est demandé, la présentation de la réalisation d'une colonne n'est pas nécessaire). Préciser les similitudes et les différences avec la chromatographie sur couche mince (CCM).

Le produit [6] est mis à réagir avec de l'anhydride acétique pendant 5 heures à 100 °C. On obtient le Diltiazem après extraction et purification.

2.3.5 Donner le mécanisme de la réaction de formation du Diltiazem à partir de [6] et d'anhydride acétique.

2.3.6 D'une manière générale, les réactions de formation d'ester à partir d'alcool et d'un anhydride d'acide sont réalisées en présence d'une base. Pour quelle raison la présence d'une base n'est-elle pas indispensable ici ?

Lorsque la réaction est effectuée en présence d'une base, on obtient le Diltiazem et un peu d'un diastéréoisomère.

2.3.7 Donner la structure de ce diastéréoisomère et proposer un mécanisme expliquant sa formation.

2.3.8 Quelle réaction doit-on effectuer pour obtenir le chlorhydrate de Diltiazem ?

* *
*