

**12.04B**

SESSION 2012

---

**Filière BCPST**

**CHIMIE**

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

---

Durée : 4 heures

---

*L'usage de calculatrices est interdit*

# 1 Première partie – Réactivité

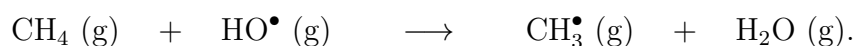
Cette partie est consacrée à l'étude historique de différentes théories de la réaction chimique. Les prémisses de celles-ci sont apparues à la fin du 19<sup>e</sup> siècle grâce aux travaux de VAN'T HOFF (Prix Nobel de Chimie 1901) et ARRHÉNIUS (Prix Nobel de Chimie 1903) principalement sur la cinétique chimique.

## 1.1 Équation d'Arrhénius

ARRHÉNIUS a établi en 1889 la relation empirique portant son nom, permettant d'évaluer la dépendance de la constante de vitesse de réaction en fonction de la température.

**1.1.1.** Dans le cas d'une réaction bimoléculaire, rappeler l'équation d'ARRHÉNIUS. Définir les différents termes et préciser leur unité.

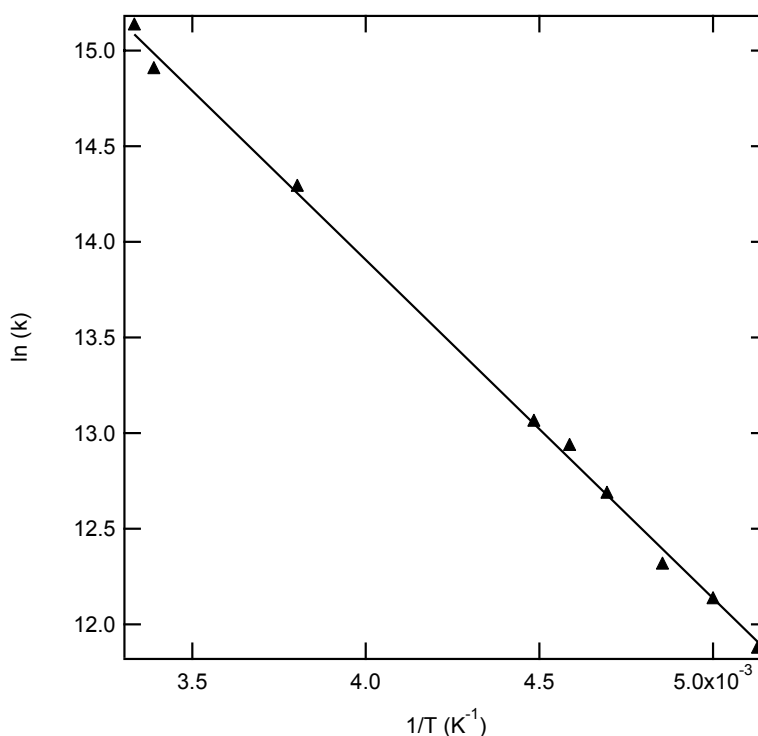
Le méthane est un sous-produit de plusieurs processus naturels comme la digestion de la cellulose chez les ruminants. Il s'agit d'un puissant gaz à effet de serre. Son impact serait 25 fois plus important que celui du dioxyde de carbone. La voie privilégiée de disparition du méthane de la basse atmosphère est une réaction avec le radical hydroxyle HO• selon :



On donne ci-dessous les valeurs de la constante de vitesse  $k$  de la réaction bimoléculaire entre le méthane et le radical hydroxyle pour différentes températures.

| Température / K                                                   | 300  | 295  | 263  | 223   | 218   | 213   | 206   | 200  | 195   |
|-------------------------------------------------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| $k / \times 10^6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ | 3,72 | 3,36 | 1,60 | 0,468 | 0,389 | 0,321 | 0,241 | 0,18 | 0,147 |

Le tracé de  $\ln(k)$  en fonction de  $\frac{1}{T}$  est également fourni sur la figure ci-dessous.



Évolution de  $\ln(k)$  en fonction de  $1/T$

*Triangles : points expérimentaux ; trait plein : ajustement selon une relation affine*

**1.1.2.** Calculer les paramètres d'ARRHÉNIUS de la réaction. On reliera la pente de la droite de la figure précédente à l'un des paramètres d'ARRHÉNIUS. L'autre sera ensuite déterminé en utilisant la valeur de la constante de vitesse à 200 K.

(Données : constante des gaz parfaits  $R = 8,0 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ , on prendra :  $\exp(-9) = 1,2\cdot 10^{-4}$ ).

**1.1.3.** Évaluer la vitesse de disparition du méthane à  $\theta = -10^\circ\text{C}$  ( $T = 263 \text{ K}$ ). On suppose que les concentrations moyennes en radical hydroxyle et en méthane dans la basse atmosphère sont respectivement de  $1,5\cdot 10^{-15} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  et  $4,0\cdot 10^{-8} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

**1.1.4.** En déduire la masse globale de méthane éliminée par cette voie annuellement en supposant que le volume apparent de la basse atmosphère est d'environ  $4,0\cdot 10^{18} \text{ m}^3$ .

(Données :  $1 \text{ an} \simeq 3,0\cdot 10^7 \text{ s}$ ;  $M(\text{C}) = 12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $M(\text{H}) = 1,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

**1.1.5.** Quels facteurs peuvent influencer la constante de vitesse d'une réaction ?

Le processus de production du méthane chez les ruminants fait intervenir différents enzymes.

**1.1.6.** Dans le cas d'une réaction catalysée par une enzyme, proposer l'allure de la courbe représentant l'évolution de la constante de vitesse de la réaction en fonction de la température. Justifier en particulier le comportement aux hautes températures.

À la fin du 19<sup>e</sup> siècle, les chimistes tels que VAN'T HOFF ou ARRHÉNIUS avaient conclu que la réaction chimique en phase gazeuse se produisait au cours d'un choc entre espèces. Les résultats de la théorie cinétique des gaz ont donc naturellement été utilisés pour établir une théorie de la réaction chimique en phase gazeuse : la théorie des collisions.

## 1.2 Théorie des collisions

### Chocs gazeux

Établie indépendamment par TRAUTZ et LEWIS en 1916, la théorie des collisions se limite à des réactions en phase gazeuse. Les molécules sont considérées comme des sphères dures dans le cadre de la théorie cinétique des gaz.

On souhaite calculer la constante de vitesse de l'acte élémentaire bimoléculaire en phase gazeuse suivant entre deux réactifs  $A$  et  $B$  pour donner un produit  $P$  :



On appelle  $k$  la constante de vitesse de la réaction. On considère un gaz constitué d'un ensemble de molécules  $A$  et  $B$ . On définit :

- $N_A$  la densité volumique de molécules  $A$
- $N_B$  la densité volumique de molécules  $B$
- $d_A$  le diamètre des molécules  $A$
- $d_B$  le diamètre des molécules  $B$

- $\langle u \rangle$  la vitesse moyenne moléculaire donnée par :  $\langle u \rangle = \sqrt{\frac{8k_B T}{\pi \mu_{AB}}}$

–  $k_B$  est la constante de BOLTZMANN ;

–  $\mu_{AB}$  la masse réduite :

$$\mu_{AB} = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$$

– avec  $m_A$  et  $m_B$  les masses des molécules  $A$  et  $B$  respectivement.

La réaction chimique se traduit au niveau microscopique par la rencontre entre deux molécules  $A$  et  $B$  au cours d'un choc. On cherche à évaluer la fréquence des collisions, c'est-à-dire le nombre de collisions que subissent les molécules par unité de temps.

On considère initialement une seule molécule  $A$  fixe située à l'extrémité d'un cylindre, appelé tube de collision. On suppose que les molécules  $B$  se déplacent vers la molécule  $A$  à la vitesse  $\langle u \rangle$ . Le tube de collision représente le volume contenant l'ensemble des molécules  $B$  avec lesquelles la molécule  $A$  subit un choc pendant un certain intervalle de temps  $\Delta t$ .

On appelle  $\sigma = \pi r^2$  la section efficace de collision avec  $r$  le rayon du tube de collision.

**1.2.1.** Schématiser le tube de collision en y faisant figurer les paramètres de l'énoncé. On exprimera  $r$  en fonction de  $d_A$  et  $d_B$ .

**1.2.2.** Exprimer  $z$ , le nombre de collisions que subit la molécule  $A$  par unité de temps.

**1.2.3.** En déduire  $Z_{AB}$  la densité de collisions c'est-à-dire le nombre de collisions entre les molécules  $A$  et  $B$  par unité de temps et de volume.

**1.2.4.** Exprimer  $Z_{AB}$  en fonction des concentrations molaires  $[A]$  et  $[B]$ .

**1.2.5.** Exprimer la vitesse volumique de formation du produit  $P$  en fonction de  $Z_{AB}$ . En déduire l'expression de la constante de vitesse  $k$  de la réaction en précisant son unité.

## Chocs et réaction chimique

Lorsqu'une collision entre deux molécules  $A$  et  $B$  a lieu, celle-ci n'induit pas nécessairement une réaction chimique entre les deux molécules. En effet, seule une fraction des collisions (les plus énergétiques) sont efficaces (c'est-à-dire conduit à la transformation des réactifs en produits). On caractérise le choc par une énergie cinétique relative  $\varepsilon$  qui tient compte des deux molécules susceptibles de réagir.

**1.2.6.** Exprimer la vitesse relative  $v$  en fonction notamment de l'énergie cinétique relative  $\varepsilon$ .

On définit une énergie cinétique seuil  $\varepsilon_a$  en deçà de laquelle la collision entre  $A$  et  $B$  n'induit pas de réaction. La section efficace de collision est nulle pour une énergie cinétique inférieure à  $\varepsilon_a$ . Au delà de  $\varepsilon_a$ , on suppose que la section efficace de collision varie selon l'équation suivante :

$$\sigma(\varepsilon) = \left(1 - \frac{\varepsilon_a}{\varepsilon}\right)\sigma.$$

D'autre part, dans l'échantillon, les vitesses des molécules sont très variables, on effectue une moyenne des valeurs de la constante de vitesse de réaction selon une distribution de BOLTZMANN de l'énergie. On écrit  $k$  sous la forme :

$$k = \mathcal{N}_A \int_0^\infty \sigma(\varepsilon) f(\varepsilon) d\varepsilon$$

avec :

- $\mathcal{N}_A$  la constante d'AVOGADRO ;
- $v$  la vitesse relative ;
- $f(\varepsilon)$  la distribution de BOLTZMANN de l'énergie cinétique donnée par :

$$f(\varepsilon) = 2\pi \left( \frac{1}{\pi k_B T} \right)^{3/2} \varepsilon^{1/2} \exp\left(\frac{-\varepsilon}{k_B T}\right)$$

**1.2.7.** Montrer que la constante de vitesse  $k$  s'écrit sous une forme analogue à l'équation d'ARRHÉNIUS. On exprimera les paramètres d'ARRHÉNIUS selon les données de la théorie des collisions.

**1.2.8.** Interpréter ce que représentent d'un point de vue physico-chimique les paramètres d'ARRHÉNIUS dans le cadre de la théorie des collisions.

Un critère uniquement énergétique n'est pas suffisant pour distinguer les collisions efficaces de celles qui ne le sont pas. En effet, l'orientation relative entre les molécules réagissantes est également un paramètre crucial lors de la collision. On corrige donc la constante de vitesse précédente  $k$  par un préfacteur  $P$  (appelé facteur stérique) généralement compris entre 0 et 1 tel que  $k^* = Pk$  où  $k^*$  est la constante de vitesse mesurée expérimentalement.

Dans la suite, on souhaite déterminer le facteur stérique  $P$  à 200 K pour la réaction de disparition du méthane présentée en partie 1.1.

**1.2.9.** Les sections efficaces de collision du radical hydroxyle et du méthane sont égales à  $0,34 \text{ nm}^2$  et  $0,46 \text{ nm}^2$  respectivement. En déduire la section efficace moyenne de collisions.

**1.2.10.** Déterminer la valeur du facteur stérique  $P$  à 200 K de la réaction de disparition du méthane.

(Données :  $\mathcal{N}_A = 6,0 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ,  $\langle u \rangle = 700 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ ).

### 1.3 Théorie de l'état de transition

Le désaccord entre la théorie des collisions et l'expérience peut être parfois relativement important. De plus, il est difficile d'estimer la valeur du facteur stérique simplement en étudiant la géométrie d'approche des molécules réagissantes. Celui-ci est généralement introduit *a posteriori* en comparant les résultats expérimentaux et ceux fournis par la théorie des collisions. Enfin, cette théorie n'est applicable qu'aux molécules en phase gazeuse. Elle a été supplantée une vingtaine d'années après sa création par la théorie de l'état de transition qui peut être étendue à des phases autres que la phase gazeuse.

La théorie de l'état de transition a été élaborée au début des années 1930 par EYRING d'une part, EVANS et POLANYI d'autre part suite aux contributions de WIGNER, TOLMAN et MARCELIN.

On considère un acte élémentaire bimoléculaire, modélisé par le schéma ci-dessous :



où  $AB^\ddagger$  représente le complexe activé ;  $k^\ddagger$  est la constante de vitesse de la réaction monomoléculaire donnant le produit  $P$  à partir du complexe activé. On suppose qu'il existe un équilibre entre les réactifs et le complexe activé ; on appelle  $K^\ddagger$  la constante de cet équilibre.

#### De la modélisation ...

**1.3.1.** Exprimer  $k$  la constante de vitesse de l'acte élémentaire bimoléculaire en fonction de  $k^\ddagger$  et  $K^\ddagger$ . On appelle  $c^\circ = 1,0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  la concentration de référence.

On suppose que la constante de vitesse de la réaction de décomposition du complexe activé est reliée à une vibration particulière du complexe activé qui le conduit au produit  $P$ , c'est-à-dire une vibration le long de la coordonnée réactionnelle vers les produits. On appelle  $\nu$  la fréquence de cette vibration et on définit  $k^\ddagger$  par  $k^\ddagger = \nu$ .

On admet également la relation suivante :

$$K^\ddagger = \frac{1}{1 - \exp(-\frac{h\nu}{k_B T})} K^{\ddagger'}$$

avec  $h$  la constante de PLANCK.

**1.3.2.** Sachant que  $\frac{h\nu}{k_B T} \ll 1$ , en déduire une nouvelle expression de la constante de vitesse  $k$ .

**1.3.3.** Si l'on admet que  $K^{\ddagger'}$  est une constante d'équilibre, on peut relier celle-ci à l'enthalpie libre standard d'activation  $\Delta_r G^{\circ\ddagger}$ . Exprimer  $K^{\ddagger'}$  en fonction de  $\Delta_r G^{\circ\ddagger}$  et donner la nouvelle expression de  $k$ .

**1.3.4.** Réexprimer  $k$  en faisant apparaître respectivement  $\Delta_r H^{\circ\ddagger}$  et  $\Delta_r S^{\circ\ddagger}$  l'enthalpie et l'entropie standard d'activation.

**1.3.5.** Que représentent  $\Delta_r S^{\circ\ddagger}$  et  $\Delta_r H^{\circ\ddagger}$  ?

On définit l'énergie d'activation d'ARRHÉNIUS  $E_a$  par :

$$E_a = RT^2 \frac{d \ln(k)}{dT}.$$

**1.3.6.** Exprimer les paramètres d'ARRHÉNIUS dans le cadre de la théorie de l'état de transition. Interpréter.

**1.3.7.** Préciser l'origine thermodynamique du facteur stérique  $P$  défini dans la seconde partie. Donner une expression de ce facteur dans le cadre de la théorie de l'état de transition.

### ... À l'information mécanistique.

**1.3.8.** Comment peut-on accéder expérimentalement aux valeurs de l'entropie standard d'activation  $\Delta_r S^{\circ\ddagger}$  et de l'enthalpie standard d'activation  $\Delta_r H^{\circ\ddagger}$  ?

La théorie de l'état de transition est souvent utilisée pour recueillir des informations concernant le mécanisme réactionnel d'une action enzymatique par exemple. L'étude de l'inactivation thermique d'une aminotransférase conduit au tracé d'EYRING suivant. Cette enzyme catalyse une réaction de transamination, c'est-à-dire une réaction entre un acide aminé et un  $\alpha$ -cétoacide.

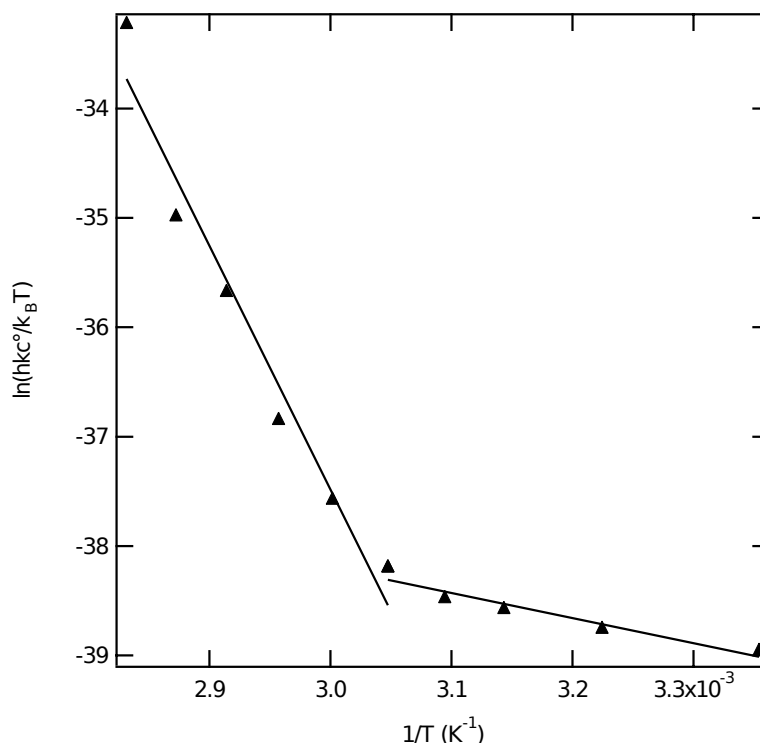
*Voir graphique page suivante*

Ce type de tracé nous renseigne sur le mécanisme réactionnel de l'inactivation thermique.

Les deux portions de courbe sont ajustées selon une relation affine de la forme  $a + b \frac{1}{T}$ .

On regroupe dans le tableau ci-après les valeurs de  $a$  et de  $b$  obtenues grâce à cet ajustement.

|                     | $a$ | $b / K$           |
|---------------------|-----|-------------------|
| Basses températures | -31 | $-2,3 \cdot 10^3$ |
| Hautes températures | 29  | $-2,2 \cdot 10^4$ |



Tracé d'EYRING : évolution de  $\ln(\frac{hkc^\circ}{k_B T})$  en fonction de  $\frac{1}{T}$

( $k$  est la constante de vitesse de la réaction de transamination)

*Triangles : points expérimentaux ; trait plein : ajustement selon une relation affine*

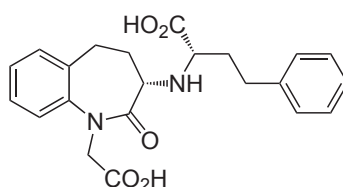
**1.3.9.** En préambule à la réflexion, déterminer quel est le signe de l'entropie standard d'activation  $\Delta_r S^\circ^\ddagger$  pour un mécanisme de type associatif (on fera l'analogie avec un mécanisme  $S_N2$ ). Faire de même pour un mécanisme dissociatif (on fera l'analogie avec un mécanisme  $S_N1$ .)

**1.3.10.** Pour la réaction étudiée ci-dessus, que dire du type de mécanisme avant et après  $t = 60^\circ\text{C}$  ( $\frac{1}{T} \approx 3,0 \cdot 10^{-3} \text{ K}^{-1}$ ) ? Justifier.

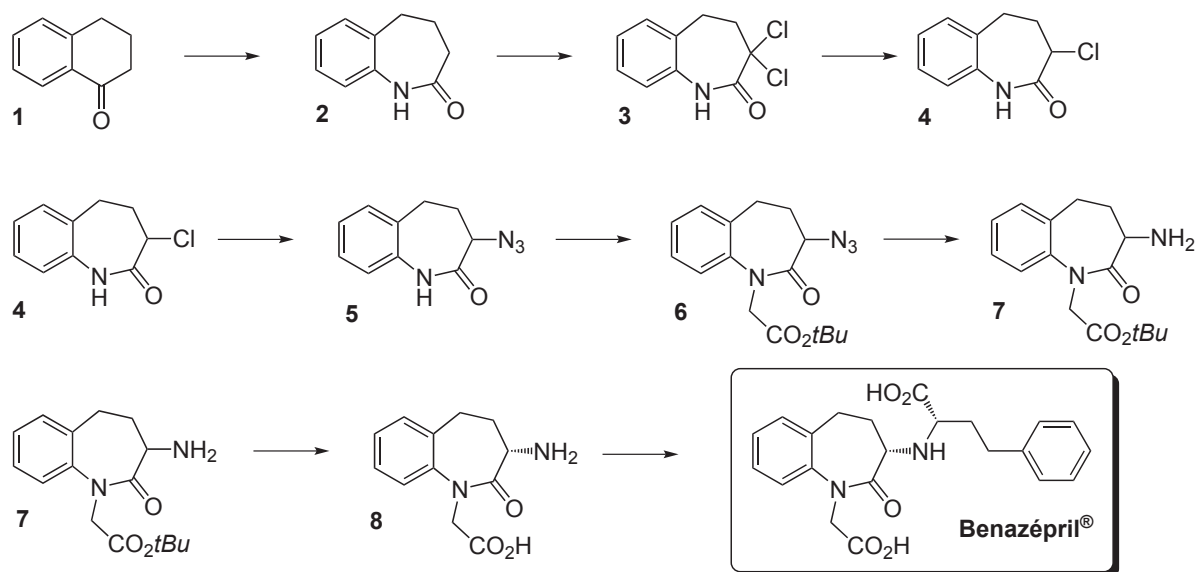
Les chimistes ont aujourd'hui une représentation de plus en plus précise du déroulement d'un acte élémentaire grâce à des méthodes qui permettent de sonder les processus de formation de liaisons chimiques pour des temps inférieurs à la picoseconde. C'est le domaine de la femtochimie. L'un de ses représentants (A. ZEWAIL) a reçu le prix Nobel de Chimie en 1999 pour avoir étudié « des états de transition d'une réaction chimique à l'aide de la spectroscopie femtoseconde. »

## 2 Deuxième partie – Synthèse du Benazépril®

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (enzyme responsable de la stabilité du volume et de la tension artérielle) possèdent une structure moléculaire similaire à la séquence de 3 amino-acides (Tryptophane-Alanine-Proline) du polypeptide présent dans le venin du serpent brésilien Jararaca - fer de lance (*Bothrops jararaca*). L'intérêt thérapeutique de ces inhibiteurs réside dans leur emploi pour le traitement de l'hypertension artérielle. Le benazépril®, un hypotenseur de deuxième génération, dont la structure chimique est donnée page suivante, est une prodrogue, c'est-à-dire une espèce chimique activée dans l'organisme.



L'objet de cette partie est l'étude de la synthèse du système bicyclique 6-7 et de la purification stéréochimique du précurseur du benazépril® chiral développée en 1985 par J.W.H. Watthey (*J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1511). Le schéma général de la synthèse est :



Le groupe noté *tBu* ci-dessus est l'abréviation de *tertiobutyle* :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

## 2.1 Stéréochimie – Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

**2.1.1.** Combien la molécule de benazépril® possède-t-elle de centres stéréogènes ?

**2.1.2.** Donner le nombre de stéréoisomères de configuration possibles du benazépril®.

**2.1.3.** Indiquer, en justifiant votre réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes du benazépril® représenté ci-dessus.

**2.1.4.** Les deux atomes d'azote du benazépril® possèdent des géométries différentes. Indiquer lesquelles et expliquer l'origine de cette différence.

Les signaux du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (enregistré à 300 MHz) de la tétralone **1**, réactif à partir duquel est élaboré le Bénazépril®, sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

| Déplacement chimique / ppm | 8,02      | 7,45       | 7,28       | 7,25      | 2,94     | 2,65     | 2,20-2,08 |
|----------------------------|-----------|------------|------------|-----------|----------|----------|-----------|
| Type de signal             | <i>dd</i> | <i>ddd</i> | <i>ddd</i> | <i>dd</i> | <i>t</i> | <i>t</i> | <i>m</i>  |
| Intégration                | 1 H       | 1 H        | 1 H        | 1 H       | 2 H      | 2 H      | 2 H       |
| Constantes de couplage     | 8 Hz      | 8 Hz       | 8 Hz       | 8 Hz      | 7 Hz     | 7 Hz     |           |
|                            | 1 Hz      | 8 Hz       | 8 Hz       | 1 Hz      |          |          |           |
|                            |           | 1 Hz       | 1 Hz       |           |          |          |           |



La table en fin de sujet regroupe les déplacements chimiques et les constantes de couplage caractéristiques.

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

**2.1.6.** La modification de la fréquence de fonctionnement de l'instrument entraîne-t-elle une variation des déplacements chimiques des signaux ? Pour quelle raison ?

**2.1.7.** Quelle est l'intérêt d'une modification de la fréquence de fonctionnement d'un spectromètre de résonance magnétique nucléaire ?

**2.1.8.** Attribuer, en justifiant votre réponse, les signaux à 8,02, 7,45, 7,28 et 7,25 ppm aux atomes d'hydrogène de la tétralone **1**.

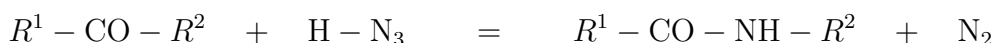
**2.1.9.** À quels atomes d'hydrogène de la tétralone **1** peut-on attribuer le signal entre 2,20 et 2,08 ppm ?

Sur le spectre, ce signal ressemble à un quintuplet avec une constante de couplage  $J = 7$  Hz.

**2.1.10.** Expliquer les raisons qui font que ce signal ne peut être considéré comme un quintuplet. Pour quelle raison apparaît-il ainsi ?

## 2.2 Synthèse du système bicyclique 6-7

La synthèse du système bicyclique 6-7 du benazépril® s'effectue à partir de la tétralone **1** par une transposition de SCHMIDT ; on obtient l'amide **2**. La transposition de SCHMIDT permet la transformation des cétones en amides. L'équation-bilan de cette réaction est :



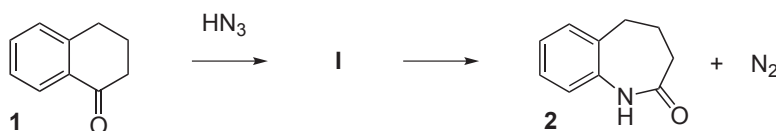
**2.2.1.** Indiquer, dans le cas de la tétralone, la structure de l'autre produit possible issu de la transposition de SCHMIDT.

L'acide hydrazoïque ( $H-N_3$ , espèce instable,  $pK_A (HN_3/N_3^-) = 4,72$ ) est préparé à partir de l'azide de sodium ( $NaN_3$ ) et d'un acide tel que l'acide sulfurique.

**2.2.2.** Écrire la formule de LEWIS de l'ion azide.

**2.2.3.** Montrer que cet ion peut s'écrire sous deux formes mésomères.

La première étape de la réaction de SCHMIDT est une addition de l'acide hydrazoïque sur la cétone pour conduire à un intermédiaire noté **I**. Ce produit intermédiaire d'addition **I** subit, dans une deuxième étape, une transposition avec départ de diazote pour donner l'amide **2**.



**2.2.4.** Préciser la nature de cette addition.

**2.2.5.** Proposer une structure de LEWIS pour le produit de l'addition **I**.

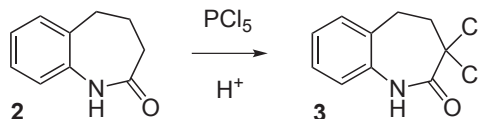
**2.2.6.** Écrire les différentes formes mésomères du produit d'addition (les formes mésomères du cycle aromatique ne sont pas demandées).

**2.2.7.** Par analogie avec le mécanisme de l'addition des alcools sur les cétones en milieu acide, proposer un mécanisme pour cette réaction de l'acide hydrazoïque avec une cétone.

**2.2.8.** Proposer un mécanisme de type ionique permettant d'expliquer la formation de l'amide **2** à partir du produit intermédiaire **I**.

## 2.3 Formation de l'amine racémique 7

L'amide **2** est transformé en composé dichloré **3** par deux réactions d'halogénéation successives en milieu acide. La transformation débute par une réaction de tautomérisation de l'amide **2**, catalysée par un acide protonique.



**2.3.1.** Définir les formes tautomères et donner un exemple impliquant une autre fonction qu'un amide.

**2.3.2.** Indiquer les atomes de l'amide **2** sur lesquels une réaction de protonation est possible.

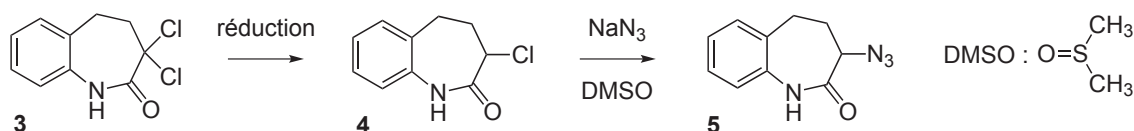
**2.3.3.** Montrer, en écrivant les formules de LEWIS, que l'un des produits de la protonation présente une plus grande stabilité que l'autre.

L'amide protoné (noté **2-H<sup>+</sup>**) est ensuite transformé, par perte d'un proton, en tautomère de l'amide (noté **2'**). Deux tautomères structurellement différents (que l'on notera **2a'** et **2b'**) peuvent être formés à partir de **2-H<sup>+</sup>**.

**2.3.4.** Écrire la structure de LEWIS de ces deux tautomères **2a'** et **2b'**.

**2.3.5.** Préciser le mécanisme de formation de ces deux tautomères **2a'** et **2b'**, à partir de l'amide protoné **2-H<sup>+</sup>**.

Après action du pentachlorure de phosphore en excès, le composé dichloré **3** est réduit par le palladium sur charbon en composé monochloré **4** puis transformé en un dérivé azide **5** par action de l'azide de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 80 °C.

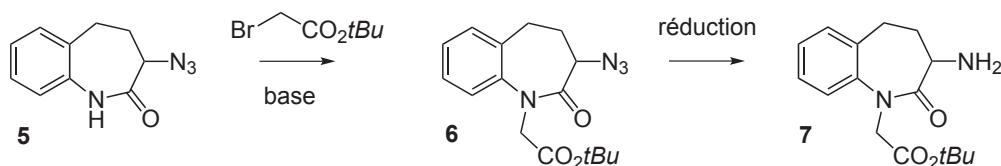


**2.3.6.** Écrire l'équation-bilan (en utilisant les formules semi-développées) de la réaction de l'azide de sodium sur le composé monochloré **4**.

**2.3.7.** Préciser les caractéristiques principales des deux mécanismes-limites possibles pour cette réaction de substitution.

**2.3.8.** Indiquer quel mécanisme est le plus raisonnable en argumentant.

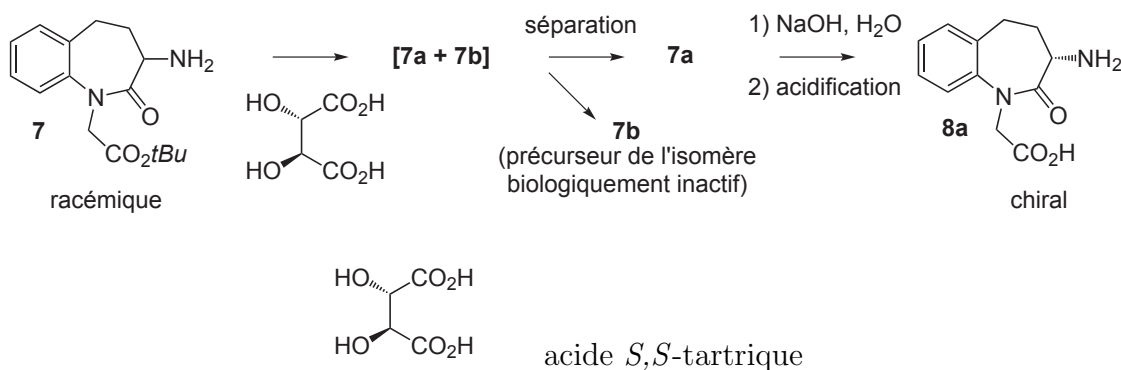
L'azide **5** est traité par le bromoacétate de *tertiobutyle* pour donner l'amide-ester **6** lequel est réduit en amine **7** par le dihydrogène avec un catalyseur de type palladium sur charbon.



**2.3.9.** Expliquer pour quelle raison l'alkylation par le bromoacétate de *tertiobutyle* suivie de réduction a été retenue par les chimistes plutôt que la séquence inverse (réduction suivie d'alkylation par le bromoacétate de *tertiobutyle*).

## 2.4 Résolution du racémique et synthèse de l'acide-amino

L'amine **7** (sous forme de mélange racémique) est mise à réagir avec l'acide *S,S*-tartrique. On obtient deux produits solides séparés par recristallisation **7a** et **7b**, et possédant des températures de fusion différentes. Chaque produit solide obtenu est mis à réagir séparément avec une solution d'hydroxyde de sodium à chaud en excès. On obtient un sel de sodium qui est ensuite acidifié pour conduire respectivement à **8a** et **8b**.



2.4.1. Quelle est la nature de la réaction entre l'amine racémique **7** et l'acide tartrique ?

2.4.2. Écrire l'équation-bilan de cette réaction.

2.4.3. Montrer que les produits solides **7a** et **7b** sont dans une relation de diastéréoisomérisie.

2.4.4. Quelle propriété des diastéréoisomères est mise à profit pour effectuer la séparation ?

2.4.5. Quelles sont les réactions chimiques qui se produisent durant la transformation de **7a** en **8a** (ou de **7b** en **8b**) ?

2.4.6. Écrire le mécanisme de la transformation de l'ester avec l'hydroxyde de sodium.

2.4.7. Préciser la nature des étapes élémentaires de ce mécanisme.

2.4.8. Pour quelle raison la transformation de l'ester est-elle totale dans les conditions employées ?

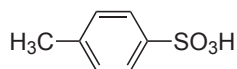
2.4.9. Quel rendement pouvait-on attendre pour l'hydrolyse de cet ester effectuée avec une catalyse acide ?

2.4.10. Dans le cas de l'hydrolyse avec l'hydroxyde de sodium, sous quelle forme le produit de la réaction est-il obtenu avant puis après acidification ?

( $pK_A$  du couple  $R-NH_3^+/R-NH_2 = 9,2$  ;  $pK_A$  du couple  $R-CO_2H/R-CO_2^- = 4,7$ )

## 2.5 Recyclage du stéréoisomère biologiquement inactif

L'étape de séparation des stéréoisomères exposée en 2.4 ( $7 \rightarrow 7a + 7b \rightarrow 8a + 8b$ ) ne produit que 50 % de stéréoisomère biologiquement inactif **8b**, ce qui constitue un défaut économique important pour une voie de synthèse de médicament. Pour remédier à ce défaut, les chimistes mettent en place des procédés de recyclage. Le procédé employé dans la synthèse du benazépril<sup>®</sup> s'appuie sur la formation d'une imine intermédiaire. L'amine (**8b**) est mise à réagir avec du benzaldéhyde ( $C_6H_5-CH=O$ ) en présence d'acide *para*-toluènesulfonique en quantité catalytique.



acide *para*-toluènesulfonique

On obtient une imine **9b**, de formule générale :  $R^1\text{-CH=N-}R^2$

**2.5.1.** Écrire le mécanisme de formation de l'imine ; préciser le rôle de l'acide *para*-toluène-sulfonique dans le mécanisme.

Les imines  $R^1\text{-CH=N-}R^2$ , possédant des substituants  $R^1$  et  $R^2 = \text{alkyle}$  (imines aliphatiques) sont en général très sensibles à l'hydrolyse en milieu acide ou basique ; si  $R^1$  et  $R^2 =$  sont des groupes aryle, les imines aromatiques correspondantes sont moins sensibles à l'hydrolyse dans les mêmes conditions.

**2.5.2.** Interpréter cette différence de réactivité entre les imines aliphatiques et les imines aromatiques vis-à-vis de l'hydrolyse.

L'imine chirale **9b** obtenue à partir de **8b** et du benzaldéhyde est ensuite traitée par une base (telle que la triéthylamine :  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ ) en quantité catalytique. On observe une décroissance du pouvoir rotatoire ( $\alpha$ , exprimé en degrés) de la solution au cours du temps  $t$  selon une loi du type  $\alpha = \alpha_0 \cdot \exp(-kt)$ . À l'issue de la réaction (lorsque  $\alpha = 0^\circ$ ), la fonction chimique imine est toujours présente dans la molécule, mais la solution constitue un mélange racémique. Un traitement en milieu aqueux libère l'amine **8** sous forme de mélange racémique (**8a** + **8b**).

**2.5.3.** Interpréter en terme de mécanisme cette décroissance du pouvoir rotatoire de la solution.

**2.5.4.** Expliquer, en écrivant les formules mésomères appropriées, pour quelle raison cette racémisation de l'imine **9b** n'est pas observée en l'absence de la fonction amide ( $-\text{NR-CO-}$ ) en position  $\alpha$  de l'imine.

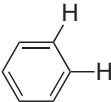
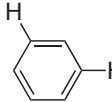
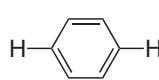
**2.5.5.** Écrire sous forme synthétique (le mécanisme n'est pas nécessaire) la séquence des étapes du cycle à réaliser pour transformer le stéréoisomère biologiquement inactif **8b** en stéréoisomère biologiquement actif **8a**. La résolution du racémique **8a+8b** est réalisée par la même méthode (tartrate) que celle employée pour la résolution de **7a+7b**.

**2.5.6.** Indiquer le nombre minimal de séquences à répéter pour transformer 80 % du stéréoisomère biologiquement inactif **8b** en stéréoisomère biologiquement actif **8a** (on considérera que chaque séquence a une efficacité de 100 %).

**2.5.7.** Même question que **2.5.6.** pour 99 % de produit transformé. Conclure sur l'intérêt d'une synthèse asymétrique.

### Tables de spectroscopie RMN $^1\text{H}$

| Type de proton             | <i>Ar</i> -H | <i>Ar</i> -CO-CH <sub>2</sub> - | <i>Ar</i> -CH <sub>2</sub> - | <i>Alk</i> -CH <sub>2</sub> - |
|----------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Déplacement chimique / ppm | 8,5 - 6,5    | 3,0 - 2,5                       | 2,5 - 2,0                    | 1,5 - 1                       |

| Positions des protons          |  |  |  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Constante de couplage $J$ / Hz | 6 - 8                                                                               | 1,5 - 0,5                                                                            | 0,5 - 0                                                                               |

Dans la description des spectres de résonance magnétique nucléaire, les multiplicités des signaux sont données de la manière suivante : *s*, singulet ; *d*, doublet ; *t*, triplet ; *q*, quadruplet ; *m*, multiplet ou massif. Ainsi *dd* signifie que le massif apparaît sous forme d'un doublet de doublet. L'intégration des signaux est donnée dans les spectres sous la forme  $n \text{ H}$ ,  $n$  étant le nombre d'atomes d'hydrogène magnétiquement équivalents.

FIN DE L'ÉPREUVE