

CORRIGE

1. OBJECTIF

2. PRINCIPE

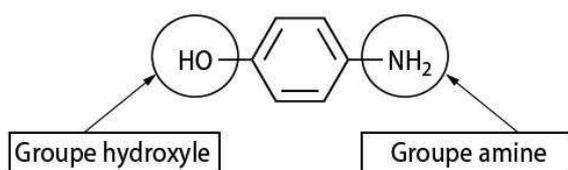
3. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL

4. ÉTUDE DE LA RÉACTION

L'examen des sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons du 1-amino-4-hydroxybenzène et de l'anhydride éthanoïque montre que, théoriquement, plusieurs réactions entre ces deux molécules sont envisageables et peuvent conduire à un mélange d'espèces chimiques, notées A et B. L'analyse spectrale infrarouge du produit de synthèse purifié montre qu'une seule espèce chimique s'est réellement formée.

Questions

1) Entourer et nommer les groupes d'atomes caractéristiques du 1-amino-4-hydroxybenzène.



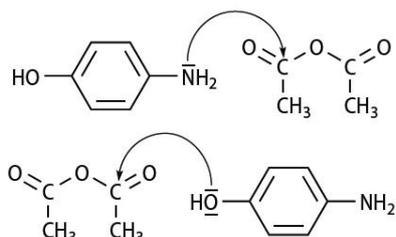
2) Justifier que les atomes d'oxygène et d'azote de cette molécule soient des sites donneurs de doublet d'électrons.

Les atomes d'oxygène et d'azote sont tous deux porteurs de doublets d'électrons libres, ce sont donc des sites donneurs de doublet d'électrons potentiels.

3) a. En justifiant, situer les sites accepteurs de doublet d'électrons de l'anhydride éthanoïque.

Les atomes de carbone liés aux atomes d'oxygène sont des sites accepteurs d'électrons, les liaisons carbone-oxygène étant polarisées car les atomes d'oxygène sont plus électronégatifs que les atomes de carbone.

b. Relier par une flèche les sites pouvant expliquer la formation d'une liaison entre les deux molécules.



4) Pour les deux molécules A et B possibles :

a. Préciser le groupe d'atomes caractéristique qui n'est pas modifié et celui qui a disparu.

Pour la molécule A : le groupe amine a disparu et le groupe hydroxyle est maintenu.

Pour la molécule B, c'est l'inverse.

b. Donner la nature du groupe d'atomes caractéristique qui apparaît.

Dans la molécule A, il apparaît le groupe d'atomes caractéristique -NH-CO- des amides

et dans la molécule B, le groupe d'atomes caractéristique -O-CO- des esters.

5) En comparant les spectres IR du 1-amino-4-hydroxybenzène et du paracétamol et en utilisant la table de données spectrales en annexe, montrer que le paracétamol correspond à la molécule A.

Le spectre du para-aminophénol présente les bandes caractéristiques des amines

(N-H vers 1 625 cm⁻¹ et 1 200 cm⁻¹)

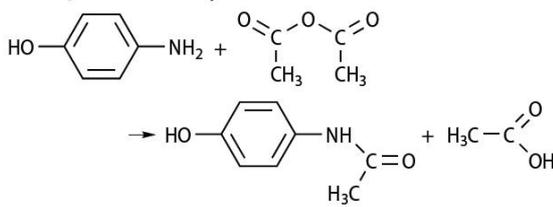
alors que celui du paracétamol présente les bandes d'absorption caractéristique des amides

(groupe C=O vers 1 650 cm⁻¹ et N-H vers 3 200 cm⁻¹) :

on peut en déduire que le groupe amine a disparu et que le groupe amide s'est formé.

Le paracétamol est donc la molécule A.

6) Écrire l'équation de la réaction de synthèse, sachant qu'il se forme aussi de l'acide éthanoïque.



7) Que peut-on déduire sur le caractère donneur de doublet d'électrons de l'atome d'azote comparé à celui de l'atome d'oxygène

Le caractère donneur de doublet d'électrons de l'atome d'azote est donc supérieur à celui de l'atome d'oxygène.

5. EXPLOITATION DU PROTOCOLE

1) On suppose que la réaction du 4.6) est totale, à l'aide d'un tableau d'avancement (à ne pas mettre sur le rapport) calculer x_{max} et trouver le réactif limitant ?

Calcul de x_{max} pour le para-aminophénol :

$$n_{\text{para}} - x_{\text{max}} \geq 0 \qquad x_{\text{max}} \leq n_{\text{para}} \qquad x_{\text{max}} \leq 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

Calcul de x_{max} pour l'anhydride éthanoïque

$$n_{\text{anh}} - x_{\text{max}} \geq 0 \qquad x_{\text{max}} \leq n_{\text{anh}} \qquad x_{\text{max}} \leq 3,7 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

Conclusion :

Le para-aminophénol est en défaut et $x_{\text{max}} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$

2) Calculer la masse théorique de paracétamol : $m_{\text{thé}}$

$$m_{\text{thé}} = M_{\text{paracétamol}} \cdot n_{\text{thé}} = M_{\text{paracétamol}} \cdot x_{\text{max}} = 151,2,5 \cdot 10^{-2} = 3,78 \text{ g}$$

3) Après avoir séché le produit à l'étuve pendant quelques heures, on obtient une masse de paracétamol pratique de $m = 2,66 \text{ g}$

a) En déduire le rendement de cette synthèse.

$$R = \frac{m}{m_{\text{thé}}} = \frac{2,6}{3,78} = 69 \%$$

b) Pourquoi n'est-il pas de 100% ?

Le rendement est inférieur à 100 % à cause, entre autre, des pertes de matière lors des différentes étapes d'extraction et de purification.

4) Un corps solide pur fond à sa température de fusion : le produit obtenu est-il du paracétamol ? Est-il pur ?

La mesure de la température de fusion du paracétamol purifié donne $q \approx 167 \text{ }^\circ\text{C}$, ce qui correspond pratiquement à celle des tables : le produit obtenu est donc pur.

5) La synthèse réalisée est-elle bien une synthèse sélective ?

La synthèse réalisée est bien une synthèse sélective puisqu'un seul groupe d'atomes caractéristique du para-aminophénol a réagi au cours de la réaction.

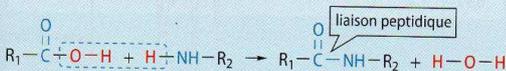
6. SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

Les réactions entre molécules polyfonctionnelles engendrent un grand nombre de produits si elles ne sont pas orientées.

6.1. Documents

Stratégie dans la synthèse de peptides

Les peptides sont des polymères entrant dans la composition des protéines et obtenus par condensation d'acides α -aminés (Fig. 1). Lors de la condensation de deux acides α -aminés A1 et A2, une liaison peptidique se forme entre l'atome de carbone fonctionnel de A1 et l'atome d'azote fonctionnel de A2. L'équation de la réaction peut s'écrire :



que l'on peut simplifier par :



La liaison peptidique est équivalente à une fonction amide.

La difficulté de la synthèse des peptides réside dans le caractère polyfonctionnel des acides α -aminés. La synthèse du

dipeptide noté A_1-A_2 , par exemple, à partir d'un mélange des deux acides α -aminés notés A_1 et A_2 conduirait, sans aucune précaution, à un mélange de 4 dipeptides dont celui désiré. Le problème à résoudre par le chimiste pour n'obtenir que le dipeptide voulu est donc de construire une stratégie de synthèse (Fig. 2) mettant en jeu des étapes intermédiaires :

- par un jeu de blocages sélectifs, certaines fonctions des molécules réactives vont être temporairement protégées et rendues « inactives » ;
- les fonctions réactives non bloquées seront activées afin d'améliorer le rendement de la synthèse ;
- une fois la synthèse terminée, les fonctions bloquées seront déprotégées.

Toutes ces étapes intermédiaires doivent avoir un rendement proche de 100 % pour ne pas altérer la qualité de la synthèse.

Formule générale		
Exemples	R = -H	glycine
	R = -CH ₃	alanine
	R = -CH ₂ -OH	sérine

Fig. 1 Les acides α -aminés.

Fonction	Protection	Déprotection	Activation
Amine R-NH ₂	blocage par le Boc (tertiobutoxycarbonyle)	déblocage par hydrolyse acide (acide trifluoroacétique)	
Acide carboxylique R-COOH	blocage par le méthanol	déblocage par hydrolyse acide	par $\text{SOC}\ell_2$

Fig. 2 Exemples de stratégies.

6.2. Questions

a) Entourer et nommer les groupes d'atomes caractéristiques portés par un acide α -aminé.

Les acides α -aminés portent les groupes d'atomes caractéristiques :

– amine : $-\text{NH}_2$;

– carboxyle : $-\text{COOH}$.

b) Pourquoi qualifie-t-on la molécule de polyfonctionnelle ?

Les deux groupes précédents confèrent à la molécule

les propriétés des amines et celles des acides carboxyliques,

on dit quelle porte une fonction amine et acide carboxylique, d'où le nom de molécule polyfonctionnelle.

La formation de la liaison peptidique est une réaction entre un site accepteur et un site donneur de doublet d'électrons.

c) Sur la formule générale d'un acide α -aminé, préciser les positions de ces deux sites (on ne tient pas compte des fonctions du groupe R).

Le carbone fonctionnel du groupe carboxyle est un site accepteur de doublet d'électrons :

les liaisons carbone-oxygène sont polarisées, l'électronégativité de l'atome d'oxygène étant supérieure à celle de l'atome de carbone.

L'atome d'azote du groupe amine porteur d'un doublet libre est un site donneur de doublet d'électrons.

d) La condensation est-elle une réaction d'addition, d'élimination ou de substitution ?

La condensation est une réaction de substitution :

le nombre de molécules ne varie pas entre réactifs et produits.

e) Quelles sont les formules simplifiées des quatre dipeptides obtenus par réaction de A_1 et A_2 ?

Les quatre acides aminés possibles sont :

A_1-A_1 , A_1-A_2 , A_2-A_1 et A_2-A_2 .

f) Le dipeptide Gly-Ala est obtenu par création d'une liaison peptidique entre la fonction acide carboxylique de la glycine et la fonction aminé de l'alanine. Avant création de cette seule liaison :

f)1. Quelle fonction de la glycine doit-on protéger ? Comment la protège-t-on ?

On doit protéger la fonction amine de la glycine :

on procède donc en premier lieu au blocage de cette fonction en faisant réagir la glycine avec le tertibutoxycarbonyle.

f)2. Mêmes questions pour l'alanine.

On doit d'autre part protéger aussi la fonction acide carboxylique de l'alanine :

on procède au blocage en la faisant réagir avec le méthanol (estérification de la fonction acide).

f)3. D'après le texte, quelle opération supplémentaire doit-on réaliser sur la molécule de glycine ?

Pour améliorer le rendement, on doit aussi activer la fonction acide carboxylique de la glycine par le chlorure de thionyle (transformation de la fonction acide carboxylique à la fonction chlorure d'acyle plus réactive).

g) Quelle(s) étape(s) finale(s) doit-on réaliser une fois la liaison peptidique formée ?

Il faut ensuite débloquer les fonctions bloquées en réalisant une hydrolyse acide douce (pour ne pas détruire la liaison peptidique formée).