

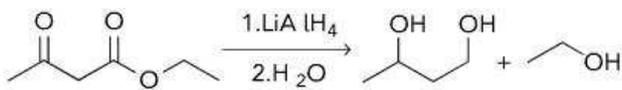
Exercices résolus p 503 à 505 N° 01 à 04

Exercices p 506 à 513 N°10-13-14-15-18

**10** Reconnaître un réactif chimiosélectif

Le tétrahydrualuminate de lithium  $\text{LiAlH}_4$  est un réducteur puissant très souvent utilisé en chimie organique.

La molécule de 2-oxobutanoate d'éthyle réagit avec  $\text{LiAlH}_4$  selon la réaction d'équation :

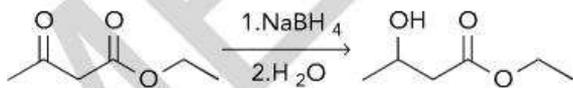


1. Recopier les formules du réactif et des produits, et repérer les fonctions chimiques présentes dans ces molécules.

2. Dans cette réaction,  $\text{LiAlH}_4$  est-il un réactif chimiosélectif? Justifier.

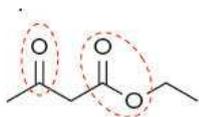
Le tétrahydruborate de sodium  $\text{NaBH}_4$  est un réducteur moins puissant que  $\text{LiAlH}_4$ .

La molécule de 2-oxobutanoate d'éthyle réagit avec  $\text{NaBH}_4$  selon la réaction :

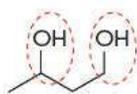


3. Dans cette réaction,  $\text{NaBH}_4$  est-il un réactif chimiosélectif? Justifier.

1.



Cétone et ester

Deux fonctions alcool  
(secondaire et primaire)

2. Dans cette réaction,  $\text{LiAlH}_4$  n'est pas un réactif chimiosélectif, car la fonction cétone et la fonction ester du réactif sont toutes deux réduites.

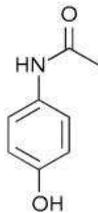
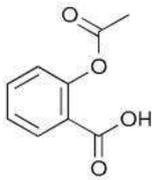
3. Dans ce cas, seule la fonction cétone est réduite.  $\text{NaBH}_4$  est donc un réactif chimiosélectif.

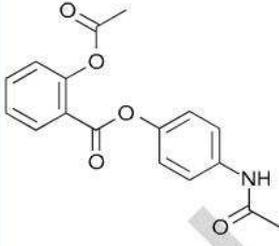
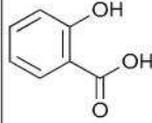
### 13 Bac Un di-antalgique, le Salipran®

COMPÉTENCE Mobiliser ses connaissances.

Le Salipran® est un médicament di-antalgique utilisé notamment contre la douleur. Le principe actif en est le bénomilate. C'est le seul produit organique obtenu lors de la réaction entre l'aspirine et le paracétamol.

Données :

Nom	Paracétamol	Aspirine
Formule topologique		
M	151 g · mol <sup>-1</sup>	180 g · mol <sup>-1</sup>
Propriétés	Antalgique	Antalgique

Nom	Bénomilate	Acide salicylique
Formule topologique		
M	313 g · mol <sup>-1</sup>	138 g · mol <sup>-1</sup>
Propriétés	Di-antalgique	Antalgique

#### 1. Reconnaissance de fonctions

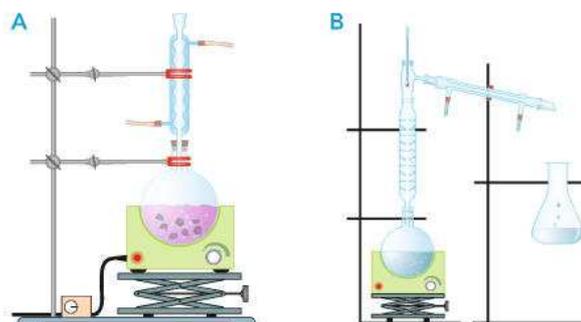
- Recopier les formules des réactifs et du produit, entourer et nommer leurs caractéristiques.
- Écrire l'équation de la réaction de synthèse du bénomilate. Cette réaction est-elle sélective ?

#### 2. Mode opératoire de la synthèse du bénomilate

Dans un ballon contenant 100 mL d'une solution hydro-alcoolique (mélange à 50 % en volume d'eau et d'éthanol), on introduit  $m_1 = 18,0$  g d'aspirine,  $m_2 = 15,1$  g de paracétamol et on y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique concentré.

Après réaction, extraction, purification et séchage, on obtient une masse  $m = 18,8$  g de bénomilate solide.

- Parmi les deux schémas fournis ci-dessous, recopier et annoter le montage correspondant à un chauffage à reflux. Indiquer le sens de circulation de l'eau.
- Quand utilise-t-on le deuxième montage ?



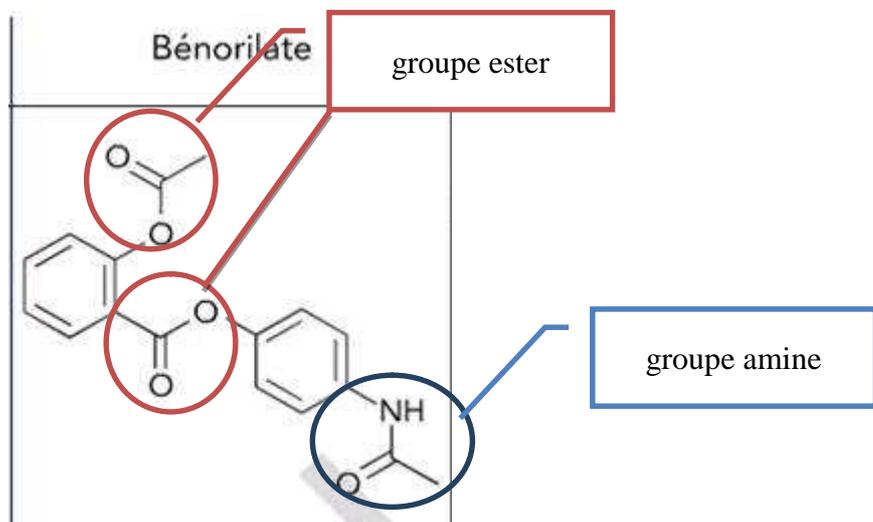
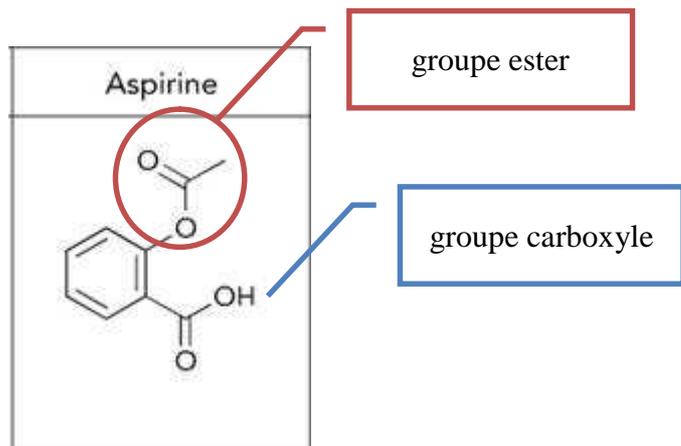
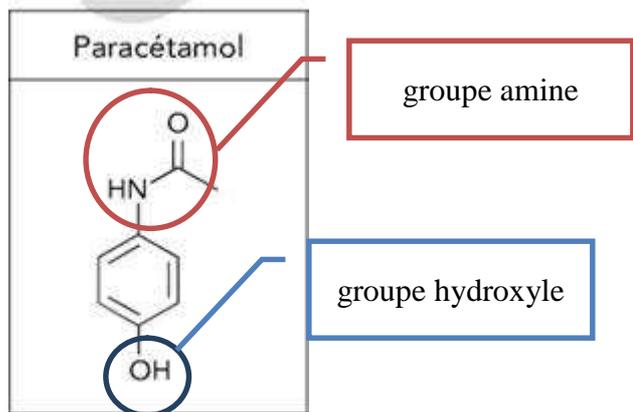
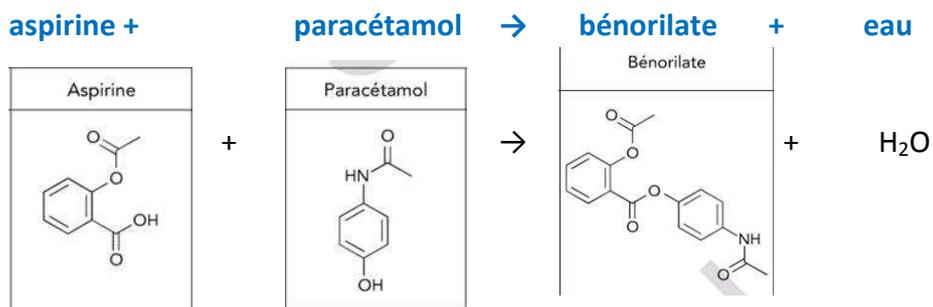
- Pourquoi faut-il chauffer ? Pourquoi à reflux ?
- Quelle méthode utilise-t-on pour isoler le bénomilate ?
- Quelle méthode peut-on utiliser pour le purifier ?
- Comment sèche-t-on le solide obtenu ?
- Calculer le rendement de la synthèse.

#### 3. Assimilation par l'organisme du bénomilate

Après ingestion du comprimé de Salipran®, le bénomilate subit une réaction inverse de celle de sa synthèse.

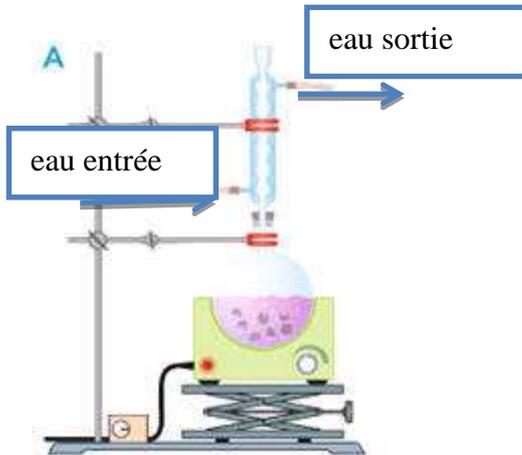
- Quelles sont les deux molécules aux propriétés antalgiques alors obtenues ?
- Pourquoi le bénomilate est-il un « di-antalgique » ?

➤ Voir, si nécessaire, l'exercice résolu 3, p. 504.

**1.a. Groupes caractéristiques****b. Equation de la réaction ;**

La réaction de synthèse du b norigate est sélective, car le groupe hydroxyle du paracétamol réagit exclusivement avec le groupe carboxyle de l'aspirine. Les fonctions amide et ester de ces deux réactifs ne sont pas affectées par cette réaction.

### 2.a. montage.



b. Le deuxième montage est un montage de distillation fractionnée. On l'utilise pour séparer deux espèces miscibles ou pour purifier des espèces.

c. On chauffe pour dissoudre les solides et augmenter la vitesse de la réaction. On chauffe à reflux pour travailler à volume constant et pour pas perdre de produit

d. Pour isoler le b norigate, on doit filtrer le mélange réactionnel sous pression réduite.

e. Pour le purifier, on peut procéder à une recristallisation.

f. Le séchage du produit obtenu peut se faire à l'aide d'une étuve.

**g. Calcul du rendement.**

	aspirine	+ paracétamol	=	bénorilate	+ eau
El $x = 0$	$n_0(\text{asp}) =$	$n_0(\text{para}) =$		$n_0(\text{béno}) = 0$	$n_0(\text{eau}) = 0$
EF $x_{\text{max}}$	$n_f(\text{asp}) =$ $n_0(\text{asp}) - x_{\text{max}}$	$n_f(\text{para}) = n_0$ $(\text{para}) - x_{\text{max}}$		$n_f(\text{béno}) = x_{\text{max}}$	$n_f(\text{eau}) = x_{\text{max}}$

**- Calcul de  $n_0(\text{asp})$  :**

$$n_0(\text{asp}) = \frac{m(\text{asp})}{M} = \frac{18}{180} = 0,1 \text{ mol.}$$

**- Calcul de  $n_0(\text{para})$  :**

$$n_0(\text{para}) = \frac{m(\text{para})}{M} = \frac{151}{151} = 0,1 \text{ mol.}$$

**- Calcul de  $x_{\text{max}}$  si la réaction est totale****Pour l'aspirine**

$$0,1 - x_{\text{max}} = 0$$

$$x_{\text{max}} = 0,1 \text{ mol.}$$

**Pour paracétamol**

$$0,1 - x_{\text{max}} = 0$$

$$x_{\text{max}} = 0,1 \text{ mol.}$$

**Conclusion.**

$$x_{\text{max}} = 0,1 \text{ mol.}$$

**Calcul de la masse de bénorilate si la réaction est totale**

$$n_f(\text{béno}) = x_{\text{max}} = 0,1 \text{ mol.}$$

$$n_f(\text{béno}) = \frac{m}{M}$$

$$m = n_f(\text{béno}) \cdot M$$

$$m = 0,1 \cdot 313 = 31,3 \text{ g}$$

**Calcul du rendement.**

$$r = \frac{m_{\text{pratique}}}{m_{\text{théorique}}} \cdot 100 = \frac{18,8}{31,3} \cdot 100 = 60 \%$$

**3.a. La réaction inverse de celle de sa synthèse est la réaction d'hydrolyse de l'ester. On obtient de l'aspirine et du paracétamol.**

**b. On appelle ce médicament di-antalgique, car il libère deux molécules antalgiques après son ingestion.**

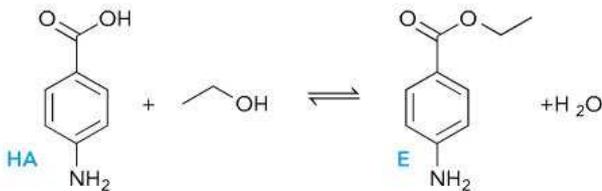
## 14 Bac Synthèse d'un médicament : la benzocaïne

**COMPÉTENCES** Extraire l'information ; mobiliser ses connaissances.



La benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle), notée **E**, est le principe actif de médicaments pouvant soulager la douleur. Par exemple, il est présent dans une pommade qui traite les symptômes de lésions cutanées (brûlures superficielles, érythèmes solaires).

On se propose de préparer la benzocaïne en faisant réagir de l'acide 4-aminobenzoïque, noté ensuite **HA**, et un composé liquide à température ambiante, l'éthanol. L'équation de la réaction est :



### Étape 1 : réaction d'estérification

Dans un ballon de 100 mL, introduire une masse  $m_{\text{HA}} = 1,30 \text{ g}$  d'acide **HA**, solide blanc, et un volume  $V = 17,5 \text{ mL}$  d'éthanol.

Agiter doucement dans un bain de glace et ajouter peu à peu 2 mL d'une solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique. Chauffer à reflux pendant une heure, puis laisser revenir le mélange à température ambiante.

### Étape 2 : séparation de la benzocaïne

Verser le mélange dans un bécher, puis ajouter peu à peu, tout en agitant, une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à obtenir une solution ayant un pH voisin de 9. Un dégagement gazeux se produit et un précipité de sulfate de sodium apparaît. Filtrer le mélange pour éliminer le précipité. Introduire le filtrat dans une ampoule à décanter ; agiter l'ampoule et laisser décanter. Récupérer la phase organique.

Ajouter du sulfate de magnésium anhydre, agiter quelques minutes, puis filtrer. Évaporer le solvant de la phase organique sous hotte ; une huile apparaît qui se solidifie dans un bain de glace. Filtrer sur Büchner, rincer avec de l'eau le solide obtenu. Le sécher et le peser.

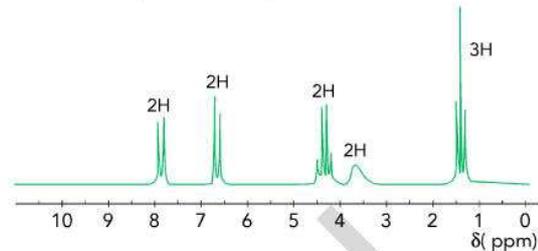
Données :

Solubilité dans 100 mL à 25 °C	Acide 4-aminobenzoïque (HA)	4-aminobenzoate de sodium (NaA)	Benzocaïne (E)	Éthanol	Éther
d'eau	Très faible	Très soluble	Très faible	Très grande	7,5 g
d'éthanol	11,3 g	Très faible	20,0 g	–	Très grande
d'éther	8,2 g	Très faible	14,3 g	Très grande	–

- Valeur de  $pK_A$  à 25 °C :  $pK_A(\text{HA}(\text{aq})/\text{A}^-(\text{aq})) = 4,9$ .
- Couples acide/base :  $\text{HCO}_3^-(\text{aq})/\text{CO}_3^{2-}(\text{aq})$  et  $\text{CO}_2(\text{aq})/\text{HCO}_3^-(\text{aq})$ .
- Masses volumiques : eau :  $1,0 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$  ; éther :  $0,79 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ .

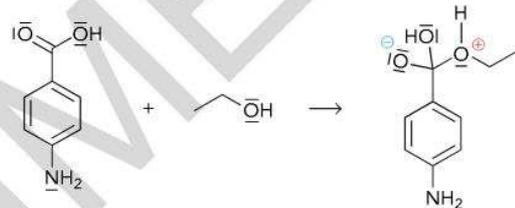
### Étape 3 : identification du produit

Pour analyser le produit synthétisé, on réalise un spectre de RMN. Ce spectre est reproduit ci-dessous.



**1. À propos de la réaction d'estérification :**

- Recopier les formules de **HA** et de **E**, puis entourer et nommer les groupes fonctionnels.
- Recopier l'équation ci-dessous, représenter, par des flèches courbes, le mouvement des doublets d'électrons permettant d'expliquer la formation de la liaison C–O.



**c. La réaction est-elle sélective ? Justifier.**

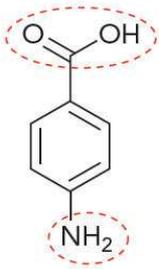
**2. À propos de l'étape 1**

- Quel rôle les ions oxonium apportés par l'acide sulfurique peuvent-ils jouer ?
- Quel est l'intérêt du chauffage à reflux ?

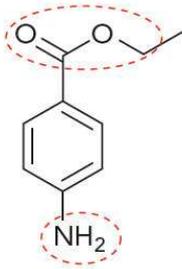
**3. À propos de l'étape 2**

- Dessiner le diagramme de prédominance du couple  $\text{HA}(\text{aq})/\text{A}^-(\text{aq})$ . Quelle espèce prédomine dans le bécher après ajout de la solution de carbonate de sodium ?
- En déduire à quelle phase se trouve cette espèce dans l'ampoule à décanter.
- Faire le schéma annoté de l'ampoule à décanter. Préciser, sur ce schéma, les différentes phases et indiquer leur composition.
- Montrer que le spectre de RMN obtenu est bien celui de la benzocaïne.

## 1. Groupes fonctionnels

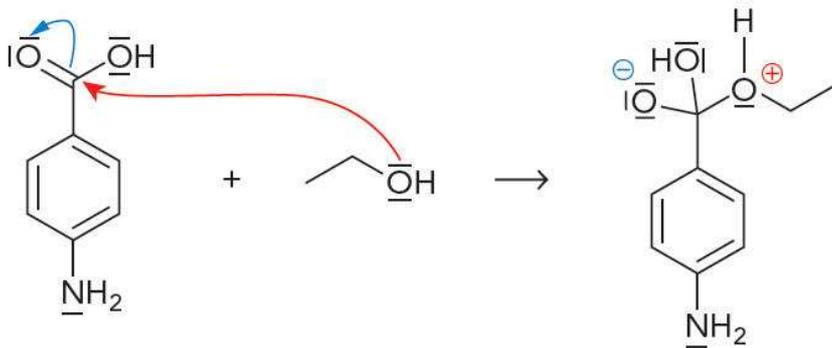


Groupes carboxyle  
et groupe amine



Groupes ester  
et groupe amine

## 2. Mécanisme réactionnel

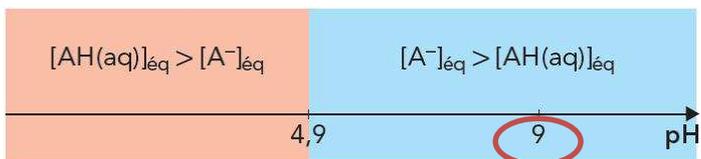


3. La réaction est sélective, car on obtient un seul produit, alors qu'on aurait pu envisager d'autres mouvements de doublets d'électrons.

2. a. Les ions oxonium apportés par l'acide sulfurique jouent le rôle de catalyseur.

b. Il faut chauffer pour accélérer la réaction, car la température est un facteur cinétique. L'intérêt du chauffage à reflux est de pouvoir chauffer sans perte.

## 3. a. Diagramme de prédominance



Après l'ajout de carbonate de calcium, le pH du milieu vaut 9, l'espèce qui prédomine est donc l'espèce  $A^-$ , l'ion 4-aminobenzoate issu de l'acide HA qui n'a pas réagi.

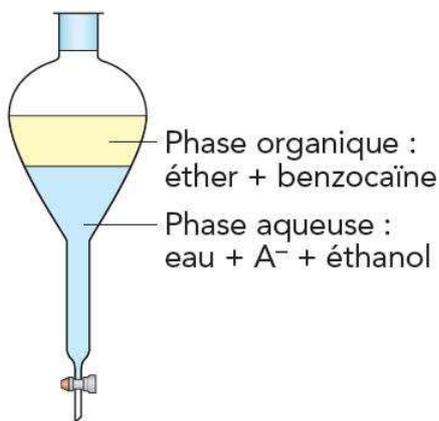
**b. Cette espèce est très soluble dans l'eau et faiblement soluble dans l'éther, elle se trouve donc dans la phase aqueuse.**

Données :

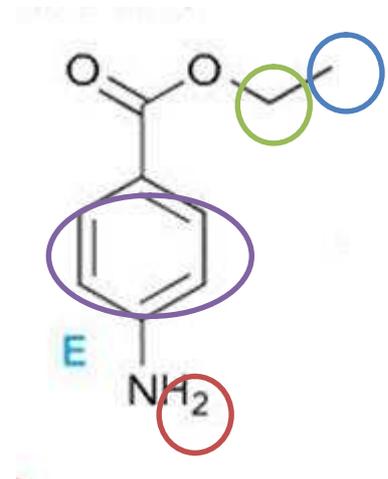
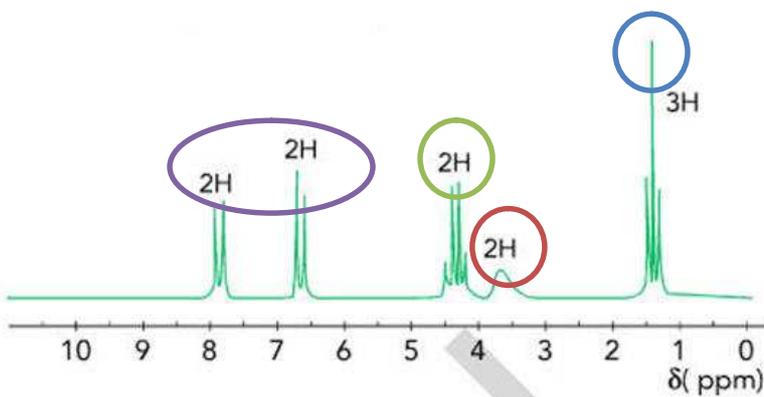
Solubilité dans 100 mL à 25 °C	Acide 4-aminobenzoïque (HA)	4-aminobenzoate de sodium (NaA)	Benzocaïne (E)	Éthanol	Éther
d'eau	Très faible	Très soluble	Très faible	Très grande	7,5 g
d'éthanol	11,3 g	Très faible	20,0 g	-	Très grande
d'éther	8,2 g	Très faible	14,3 g	Très grande	-

- Valeur de  $pK_A$  à 25 °C :  $pK_A(\text{HA}(\text{aq})/\text{A}^-(\text{aq})) = 4,9$ .
- Couples acide/base :  $\text{HCO}_3^-(\text{aq})/\text{CO}_3^{2-}(\text{aq})$  et  $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}(\text{aq})/\text{HCO}_3^-(\text{aq})$ .
- Masses volumiques : eau :  $1,0 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ; éther :  $0,79 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ .

**c. Schéma :**



**4. Spectre RMN**



Par ordre de déplacement chimique, on trouve les signaux caractéristiques de :

• 3 H du groupe méthyle de la chaîne terminale de l'ester.  
Le triplet indique bien qu'il se trouve adjacent à un groupe  $-\text{CH}_2-$  ;

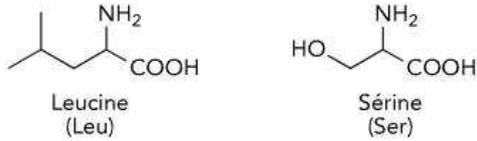
- 2 H sur un signal large du groupe  $-\text{NH}_2$  ;
- 2 H présentant un quadruplet : il s'agit donc du groupe  $-\text{CH}_2-$  adjacent au  $-\text{CH}_3$  ;

les 4 H suivants sont ceux du noyau benzénique.

## 15 Bac Synthèse d'un dipeptide

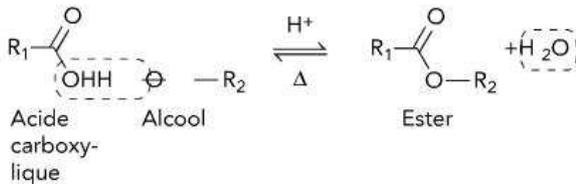
COMPÉTENCE Raisonner.

La condensation d'une molécule de leucine et d'une molécule de sérine, dont les formules sont données ci-dessous, conduit à un mélange de plusieurs dipeptides.

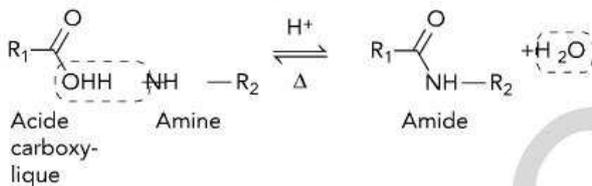


Données :

• Réaction de synthèse des esters :



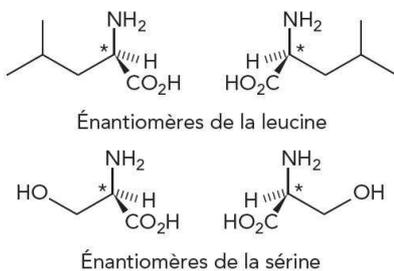
• Réaction de synthèse des amides :



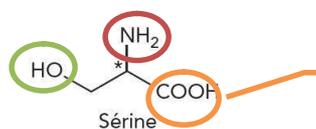
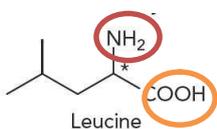
1. a. La leucine et la sérine possèdent toutes deux un carbone asymétrique :



b. Ces molécules sont chirales et possèdent chacune un énantiomère :



c. groupes fonctionnels



groupe carboxyle

groupe amine

d. La sérine est plus soluble dans l'eau que la leucine, car la présence du groupe hydroxyle permet un plus

### 1. Étude structurale

a. La leucine possède-t-elle des atomes de carbone asymétrique? Même question pour la sérine.

Si oui, reproduire les molécules et indiquer leur présence par un astérisque « \* ».

b. Ces molécules sont-elles chirales?

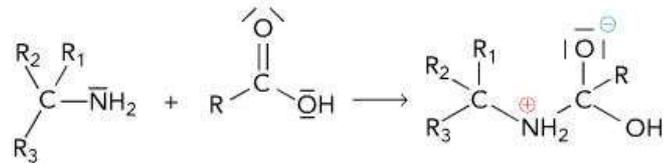
Si oui, représenter les stéréoisomères de configuration envisageables et indiquer les relations de stéréoisométrie qui les relie.

c. Nommer les groupes fonctionnels présents dans les molécules de leucine et de sérine.

d. La solubilité dans l'eau, à 25 °C, de la leucine est de 0,18 mol·L<sup>-1</sup> alors que celle de la sérine est de 0,48 mol·L<sup>-1</sup>. Justifier cette différence de solubilité.

### 2. Mécanisme de la réaction de couplage

La première étape du mécanisme de la réaction entre une amine et un acide carboxylique est donnée ci-dessous :



a. Recopier l'équation et indiquer, dans les réactifs, les sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons.

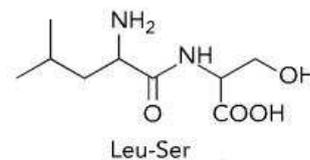
b. Indiquer, par des flèches courbes, le mouvement des doublets d'électrons permettant d'expliquer la formation et la rupture de liaisons observées lors de cette étape.

### 3. Stratégie de synthèse

a. Lors de la réaction entre la leucine et la sérine, on obtient un mélange de six produits différents (sans prendre en compte d'éventuels stéréoisomères).

Écrire leurs formules topologiques.

On souhaite synthétiser le dipeptide Leu-Ser représenté ci-dessous :



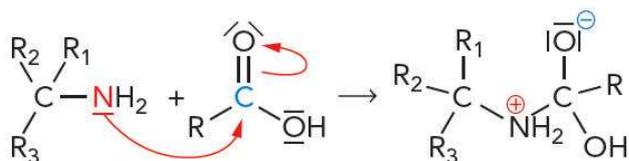
b. Quelle est la fonction acide carboxylique à activer pour réaliser cette synthèse?

c. Repérer les fonctions qu'il est nécessaire de protéger.

➤ Voir, si nécessaire, l'exercice résolu 4, p. 505.

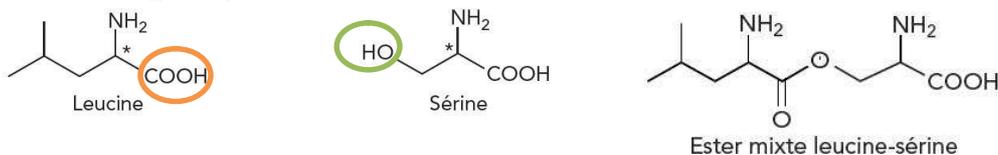
grand nombre de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau.

### 2.a.b. Mécanisme réactionnel

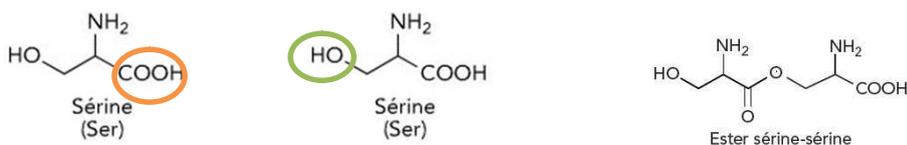


### 3.a. Les formules :

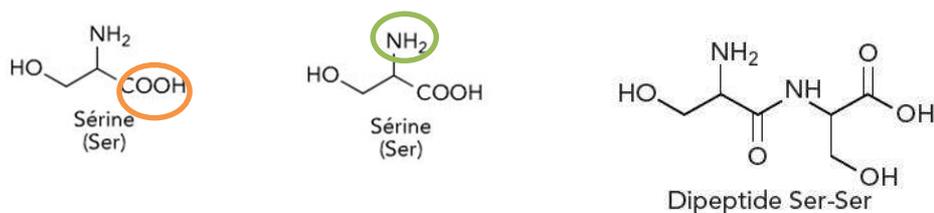
#### 1. Réaction groupe acide de (Leu) sur groupe alcool de (Ser)



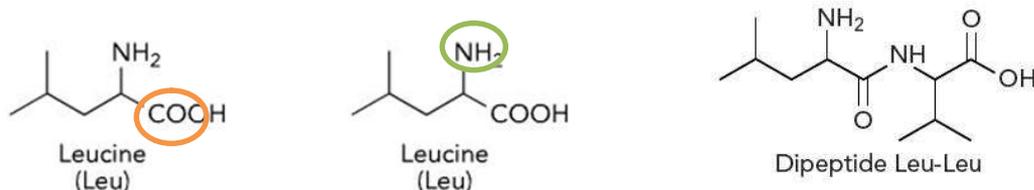
#### 2. Réaction groupe acide de (Ser) sur groupe alcool de (Ser)



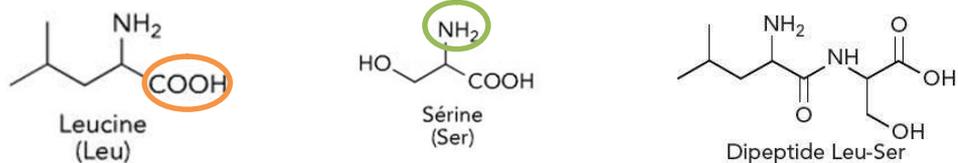
#### 3. Réaction groupe acide de (Ser) sur groupe amine de (Ser)



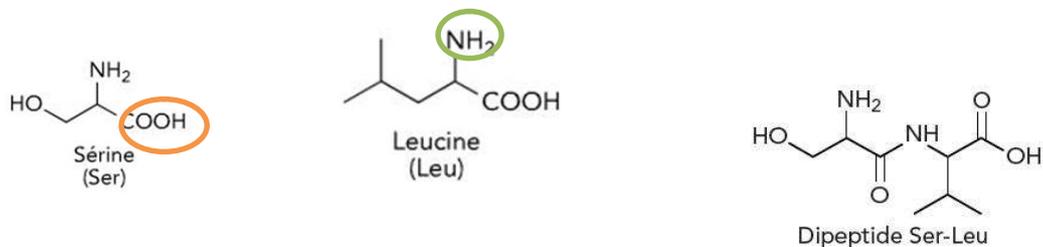
#### 4. Réaction groupe acide de (Leu) sur groupe amine de (Leu)



### 5. Réaction groupe acide de (Leu) sur groupe amine de (Ser)

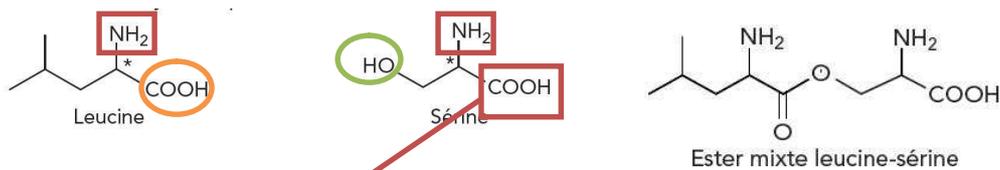


### 6. Réaction groupe acide de (Ser) sur groupe amine de (Leu)



### 3.b. cf avant

#### 1. Réaction groupe acide de (Leu) sur groupe alcool de (Ser)



## 18 Autour de l'aspartame

COMPÉTENCES Extraire des informations; mobiliser ses connaissances.

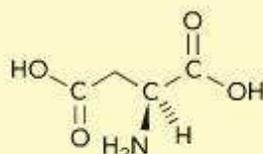
L'aspartame est un *édulcorant artificiel* découvert en 1965. C'est un dipeptide qui résulte de la condensation entre la fonction amine de la phénylalanine (sous forme d'*ester méthylique*) et d'une des fonctions acide de l'acide aspartique. L'aspartame a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer des boissons et aliments à

faible apport calorique ainsi que des médicaments. Cet additif alimentaire est autorisé dans de nombreux pays. Il est référencé dans l'Union européenne par le code E951. Les *stéréoisomères* de l'aspartame, comme son *isomère* résultant du *couplage peptidique* sur le second acide carboxylique de l'acide aspartique, sont tous amers. Les conditions expérimentales doivent

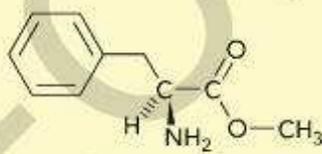


donc être convenablement choisies pour éviter toute réaction parasite. Vers 160 °C, une succession de réactions transforme l'aspartame en ses stéréoisomères.

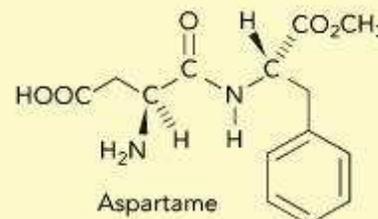
D'après J. Drouin, *Initiation à la chimie organique*, Librairie du cèdre, 2005, p. 683.



Acide aspartique



Ester méthylique de la phénylalanine



Aspartame

La phénylalanine peut être synthétisée à partir du malonate de diéthyle en dix étapes, dont certaines sont résumées ci-dessous.

### Étape 3

Ajout d'une mole de chlorure de benzyle  $C_6H_5 - CH_2 - Cl(\ell)$  et chauffage au reflux de l'éthanol.

### Étape 4

Distillation fractionnée sous pression réduite du mélange pour isoler le composé B formé à l'étape 3.

### Étape 10

Recristallisation de la phénylalanine dans un mélange eau-éthanol.

1. @ Rechercher la définition des termes en italique.
2. Recopier la formule de l'aspartame, puis entourer et nommer les fonctions chimiques présentes.
3. a. En analysant la structure de l'aspartame, quelle est, des deux fonctions acide carboxylique de l'acide aspartique, celle qui doit réagir lors de la synthèse?  
b. Recopier les formules des réactifs et repérer les sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons.  
c. Expliquer la formation de la liaison C-N (liaison peptidique) à l'aide d'une flèche courbe.  
d. Donner la formule topologique de l'isomère amer de l'aspartame.  
e. Pour éviter les réactions parasites, on se propose d'utiliser des groupes protecteurs. Quelles sont les fonctions à protéger?
- f. Une fois le couplage réalisé, que reste-t-il à faire pour terminer la synthèse?
4. a. Identifier les atomes de carbone asymétriques dans la molécule d'aspartame.  
b. Expliquer pourquoi l'aspartame ne peut pas être utilisé dans la fabrication de gâteaux ou de biscuits.
5. Étape 3 : que signifie l'expression « chauffage au reflux de l'éthanol » ?
6. Étape 4 : sur quel principe repose la distillation fractionnée ?
7. Étape 10 : a. Quel est le rôle de cette étape ?  
b. Sur quel principe repose cette technique ?
8. Proposer au moins trois méthodes permettant de caractériser le produit obtenu.

1. Un **édulcorant artificiel** est une substance au goût sucré fabriqué par l'homme ; il n'y a pas d'équivalent dans la nature.

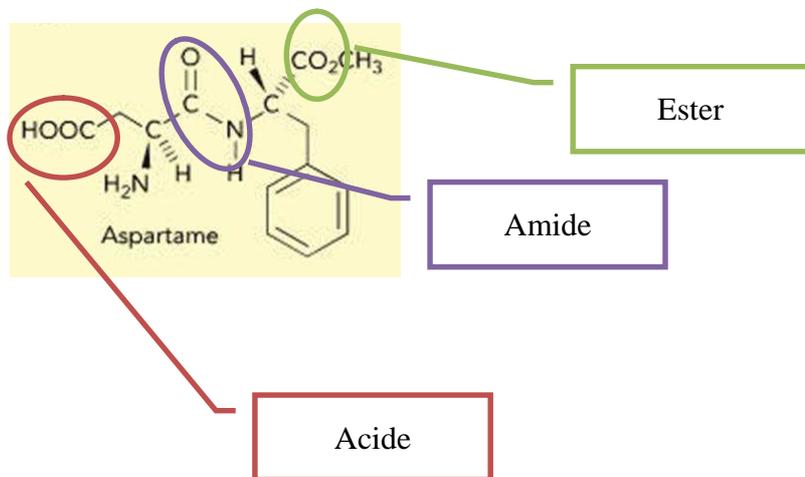
Un **ester méthylique** est un ester dont la chaîne alkyle est un groupe méthyle.

Des **stéréoisomères** ont même formule semi-développée ; ils diffèrent par la position relative des atomes dans la molécule.

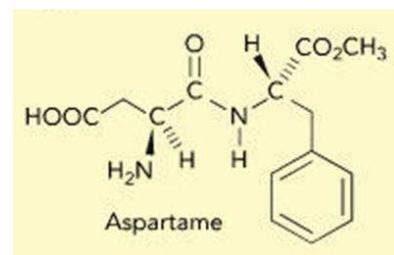
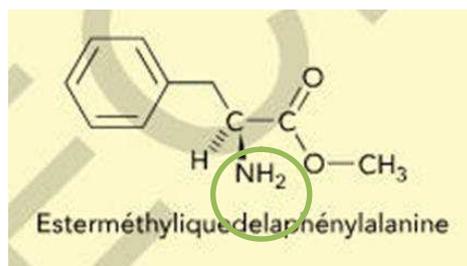
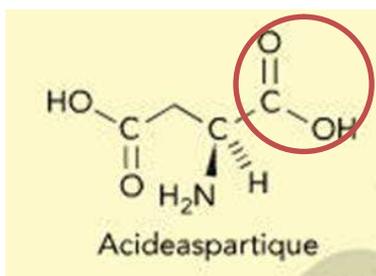
Deux **isomères** ont même formule brute, mais des formules développées différentes.

Le couplage peptidique est une réaction chimique qui résulte de la réaction de deux acides aminés. Lors de cette réaction, la fonction acide carboxylique de l'un des acides aminés réagit avec la fonction amine de l'autre.

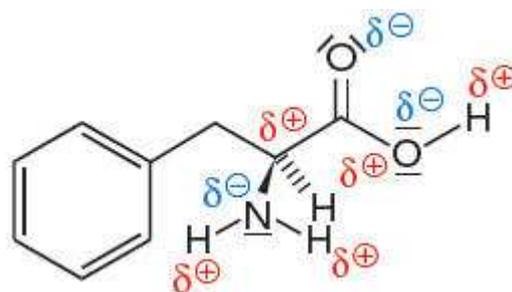
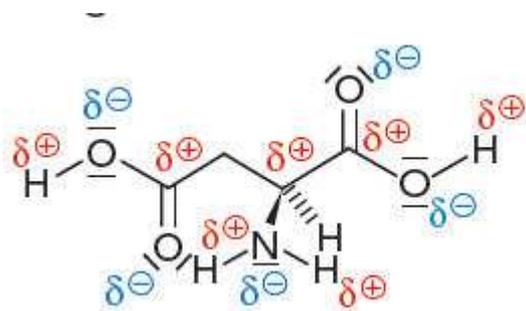
## 2. Fonctions



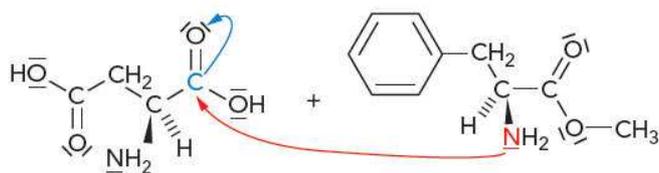
## 3. a. Groupe qui réagit



## 3. b. Sites donneurs et accepteurs



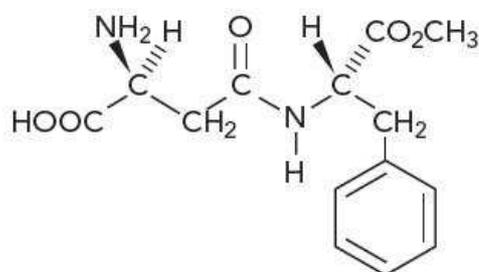
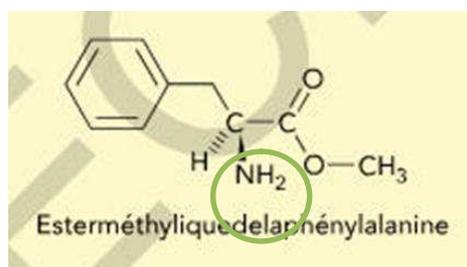
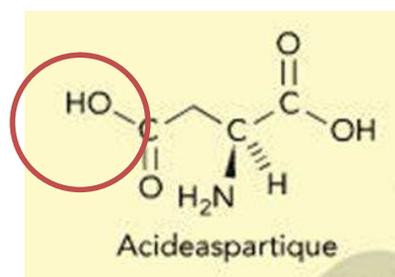
### c. Mécanisme réactionnel



### d. Isomère

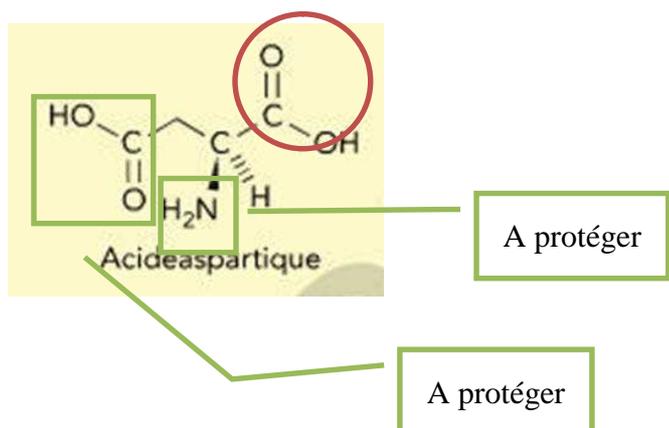
La formule topologique de l'isomère amer de l'aspartame, celui qui résulte du couplage peptidique sur le second acide carboxylique de l'acide aspartique, est présentée ci-dessous :

#### 3. a. Groupe qui réagit



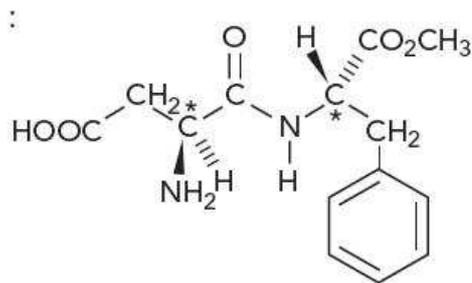
### e. Fonctions à protéger

Pour éviter les réactions parasites, on doit protéger la fonction amine et la deuxième fonction acide carboxylique de l'acide aspartique.



f. Une fois le couplage réalisé, il faudra « cliver », casser les groupes protecteurs.

4. a. Les atomes de carbone asymétriques dans la molécule d'aspartame sont indiqués sur la formule ci-dessous :



b. L'aspartame ne peut pas être utilisé dans la fabrication de gâteaux, car, vers 160 °C, il « s'épimérise » se transforme en ses stéréoisomères qui sont amers.

5. L'expression « chauffage au reflux d'éthanol » signifie que le chauffage se fait en présence d'éthanol comme solvant ; c'est lui qui est condensé dans le tube réfrigérant à boules.

6. Cette technique repose sur les différences de températures d'ébullition des divers composés présents dans le mélange.

7. a. Il s'agit de l'étape de purification appelée recristallisation.

b. Elle est basée sur la différence de solubilité des impuretés et du produit synthétisé dans le solvant.

8. On peut caractériser le produit formé soit par CCM, soit par mesure de son point de fusion, soit par spectroscopie (RMN ou IR).