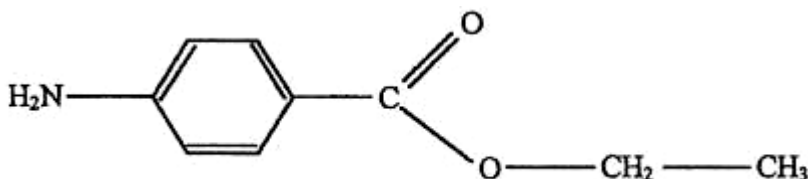


EXERCICE I : SYNTHÈSE D'UN MÉDICAMENT, LA BENZOCAÏNE (4 points)

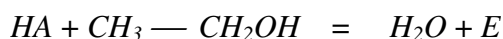
La benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle) est le principe actif de médicaments pouvant soulager la douleur, Par exemple, il est présent dans une pommade qui traite les symptômes de lésions cutanées (brûlures superficielles, érythèmes solaires).

Dans la suite de l'exercice, la benzocaïne sera notée E, sa formule semi-développée est :



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 :



Mode opératoire

Première étape : estérification

- dans un ballon de 100 mL, introduire une masse $m_{HA} = 1,30$ g de HA, solide constitué de cristaux blancs et un volume $V = 17,5$ 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.

Deuxième étape : séparation de la benzocaïne

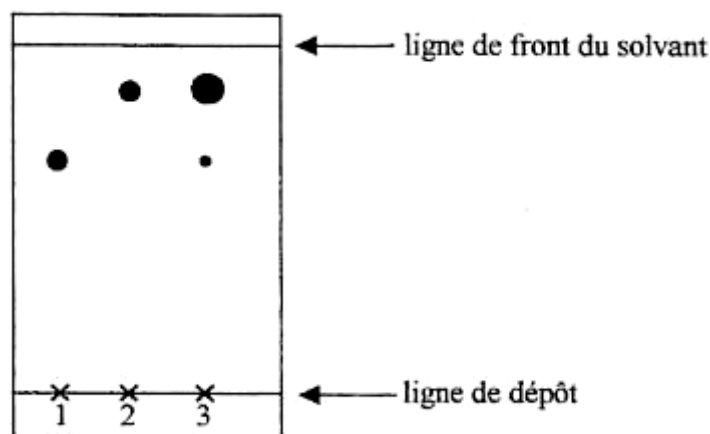
- verser le mélange très acide contenu dans le ballon dans un bécher et y ajouter peu à peu une solution saturée de carbonate de sodium en mélangeant le tout jusqu'à obtenir une solution ayant un pH voisin de 9. On observe un dégagement gazeux et la formation d'un précipité (sulfate de sodium) ;
- filtrer le mélange pour éliminer le précipité ;
- placer le filtrat dans une ampoule à décanter, rincer le bécher avec 15 mL d'éther que l'on ajoute au contenu de l'ampoule, agiter l'ampoule et laisser décanter ;
- récupérer la phase organique dans un erlenmeyer, rincer de nouveau la phase aqueuse avec 15 mL d'éther, laisser décanter et joindre la phase organique à celle déjà présente dans l'erlenmeyer ;
- ajouter un peu de sulfate de magnésium anhydre au contenu de l'erlenmeyer, laisser au contact 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 ; laver le solide obtenu à l'eau, le sécher ;
- peser le solide obtenu.

Troisième étape : vérification de la pureté du produit

Afin de vérifier la pureté du produit préparé, on effectue une chromatographie sur couche mince, Tous les échantillons à étudier sont d'abord dissous dans l'éthanol.

- réaliser les dépôts de gauche à droite dans l'ordre suivant : le dépôt 1 correspond à l'acide HA, le dépôt 2 à la benzocaïne pure, le dépôt 3 au solide obtenu à la fin de la deuxième étape ;
- placer la plaque dans une cuve de chromatographie contenant l'éluant ;
- après élution, sortir la plaque, repérer le front de solvant, sécher, révéler sous UV pour repérer les différentes taches.

Le chromatogramme obtenu après révélation est fourni ci- après.



Données :

Valeurs de pK_A à $25^\circ C$: $pK_A(HA(aq)/A^-(aq)) = 4,9$; on rappelle que l'ion carbonate est une base.

Quelques solubilités :

Solubilité dans 100 mL	HA : acide 4-aminobenzoïque	NaA : 4-aminobenzoate de sodium	E : benzocaïne	éthanol	éther
d'eau	très faible	très soluble	très faible	infinie	7,5 g
d'éthanol	11,3 g	très faible	20,0 g		infinie
d'éther	8,2 g	très faible	14,3 g	infinie	

Masses volumiques : eau : $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$; éther : $0,79 \text{ g.cm}^{-3}$

1. À propos de l'estérification.

1.1. La benzocaïne est un ester. Recopier sa formule et entourer le groupe caractéristique justifiant

l'appartenance à cette famille.

1.2. Écrire la formule semi-développée de l'acide HA.

1.3. Citer deux caractéristiques de la réaction d'estérification.

2. Quelques justifications de certaines opérations du mode opératoire.

2.1. À propos de la première étape.

2.1.1. Quel est le rôle des ions hydronium apportés par l'acide sulfurique ?

2.1.2. Pourquoi faut-il chauffer ? Et pourquoi à reflux ?

2.1.3. L'éthanol est le réactif en excès. Quel est l'intérêt d'un tel excès dans ce type de transformation chimique ?

2.2. À propos de la deuxième étape.

2.2.1. Pourquoi ajouter la solution de carbonate de sodium ?

2.2.2. Quelle est l'espèce prédominante du couple $HA(aq)/A^-(aq)$ présente dans le bécher après ajout de la solution de carbonate de sodium ? Justifier la réponse.

2.2.3. En déduire dans quelle phase se trouve cette espèce dans l'ampoule à décanter ?

2.2.4. Faire le schéma annoté de l'ampoule à décanter. Préciser sur le schéma les différentes phases.

2.2.5. Quel est le rôle du sulfate de magnésium ?

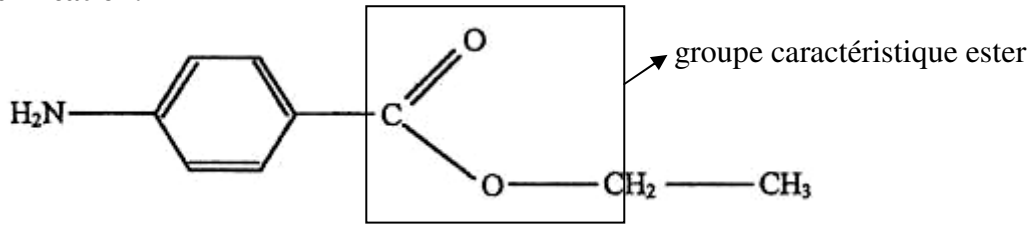
2.3. À propos de la troisième étape.

Le solide synthétisé est-il pur ? Justifier.

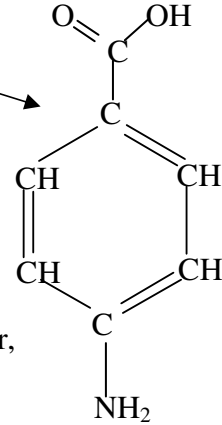
EXERCICE I : SYNTHÈSE D'UN MÉDICAMENT, LA BENZOCAÏNE (4 points)
CORRECTION

1. À propos de l'estérification.

1.1.



1.2. Formule semi-développée de l'acide 4-aminobenzoïque :



1.3. La réaction d'estérification est **lente** et **limitée**.

2. Quelques justifications de certaines opérations du mode opératoire.

2.1. À propos de la première étape.

2.1.1. Les ions hydronium (appelés également oxonium) jouent le rôle de catalyseur, ils permettent d'augmenter la vitesse de réaction.

2.1.2. Le chauffage permet d'augmenter la température (facteur cinétique), ainsi la réaction est plus rapide.

Le chauffage à reflux permet d'éviter les pertes de matières, puisque les espèces gazeuses sont condensées dans le réfrigérant à boules et elles retombent dans le ballon.

2.1.3. En utilisant un large excès d'un des deux réactifs, on améliore le rendement de la réaction. L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de l'ester E.

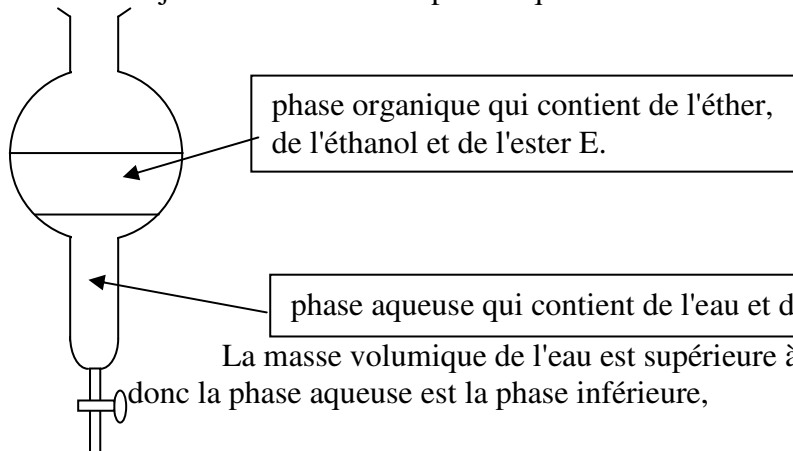
2.2. À propos de la deuxième étape.

2.2.1. Lors de la première étape (estérification), l'acide HA n'a pas été totalement consommé. Sa solubilité dans l'éther et l'éthanol est assez importante, HA est donc dans la phase organique avec l'ester. Il faut éliminer HA : en augmentant le pH alors HA se transforme en A^- (voir réponses ci-après).

2.2.2. Après ajout de solution de carbonate de sodium le pH vaut 9, il est supérieur au pK_A donc c'est la base conjuguée A^- qui prédomine en solution.

2.2.3. A^- (4-aminobenzoate) est très soluble dans l'eau, mais très peu soluble dans l'éther et l'éthanol. Cette espèce sera donc très majoritairement dans la phase aqueuse. On a ainsi extrait HA de la phase organique.

2.2.4.



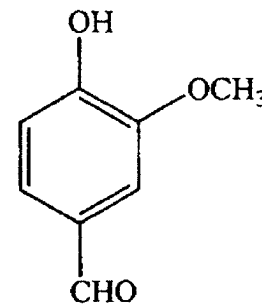
2.2.5. Le sulfate de magnésium anhydre réagit avec l'eau éventuellement encore présente dans la phase organique. Il **déshydrate la phase organique**, on évite ainsi une éventuelle hydrolyse de l'ester.

2.3. À propos de la troisième étape.

Le chromatogramme montre deux taches pour le solide synthétisé. Une large tache à la même hauteur que celle de la benzocaïne et une petite tache à la même hauteur que HA. Donc le solide contient majoritairement de la benzocaïne mais aussi un peu d'acide HA, **le solide n'est pas pur**.

Exercice 3**Synthèse d'un arôme: la vanilline 4 points**

La vanille contient de nombreux composés aromatiques. La note dominante de son parfum est due à la molécule de vanilline (hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde) représentée ci-contre. Depuis plus d'un siècle, la vanilline est essentiellement produite artificiellement. Elle est utilisée en parfumerie.

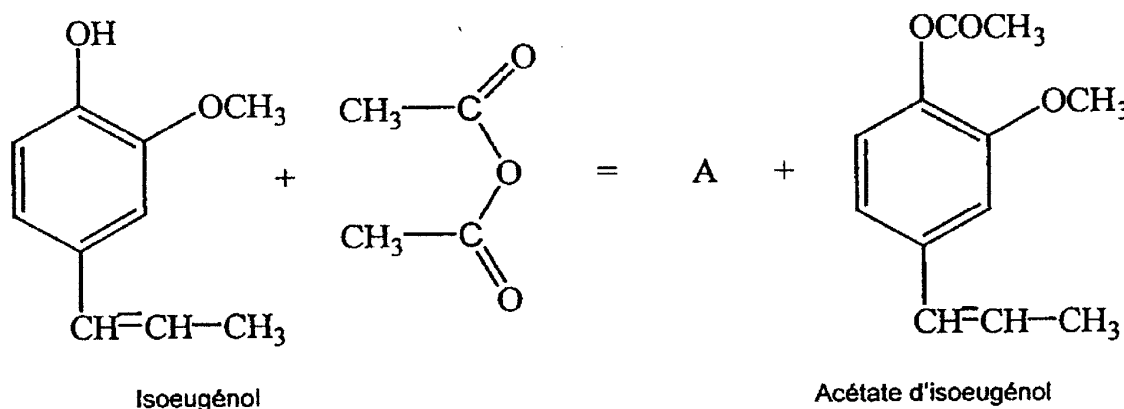


(4-d'un très

La synthèse de la vanilline se fait en trois étapes.

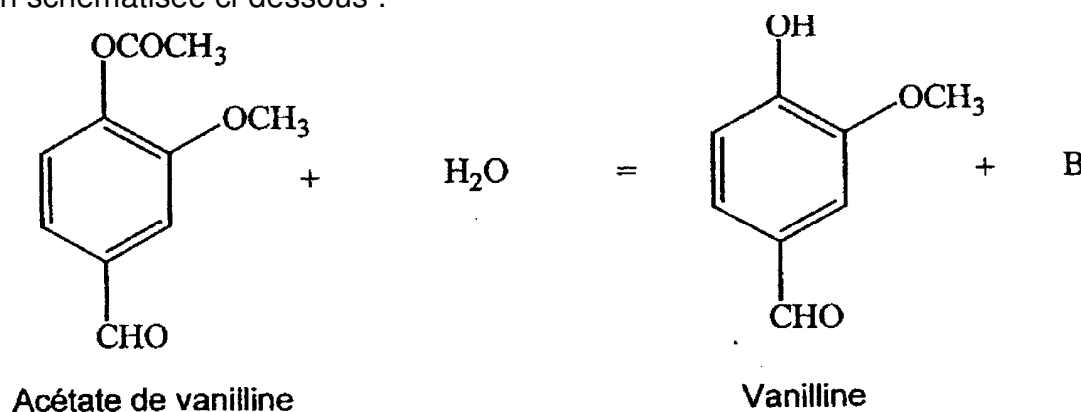
Première étape : synthèse de l'acétate d'isoeugénol à partir de l'isoeugénol.

La réaction est représentée par l'équation suivante :



Deuxième étape : transformation de l'acétate d'isoeugénol en acétate de vanilline.

Troisième étape : obtention de la vanilline par action de l'eau sur l'acétate de vanilline, selon une réaction schématisée ci-dessous :



On se propose d'étudier la première et la dernière étape de ce procédé chimique conduisant à la synthèse de la vanilline.

Les parties A et B sont indépendantes.

Données:

Espèce chimique	Masse molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Quelques propriétés
Isoeugénol	164	$d = 1,08$ Nocif en cas d'ingestion et irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.
Acétate d'isoeugénol	205	$T_{\text{fusion}} = 80^{\circ}\text{C}$ Soluble dans la plupart des solvants organiques et insoluble dans l'eau glacée.
Anhydride éthanoïque	102	$d = 1,08$ Corrosif, inflammable, provoque des brûlures. Réagit avec l'eau.

Partie A: Première étape : Synthèse de l'acétate d'isoeugénol

Mode opératoire:

- Dans un ballon de 250 mL, introduire 10,0 g d'isoeugénol, 20,0 mL d'anhydride acétique (anhydride éthanoïque) et quelques gouttes d'acide orthophosphorique.
- Chauffer en utilisant un montage à reflux et maintenir une ébullition douce pendant 30 minutes.
- Refroidir jusqu'à température ambiante.
- Verser le contenu du ballon dans un becher contenant 30 mL d'eau glacée, tout en agitant.
- Filtrer sur büchner et laver les cristaux formés avec de l'eau glacée.

1. Quel est le rôle du montage à reflux ?
2. a) Quelles précautions faut-il prendre pour manipuler l'anhydride éthanoïque ?
2.b) Pourquoi utilise-t-on l'anhydride éthanoïque à la place de l'acide éthanoïque ?
3. L'acide orthophosphorique est un catalyseur de la synthèse. Quel est son rôle ?
4. Quelle est la formule semi-développée et le nom de l'espèce A qui se forme au cours de la réaction de synthèse étudiée ?
5. Pourquoi verse-t-on le contenu du ballon dans l'eau glacée ?
6. a) Calculer la quantité de matière initiale de chacun des réactifs.
6. b) L'expérimentateur a obtenu 11,3 g de cristaux d'acétate d'isoeugénol. Calculer le rendement de la synthèse.

Partie B: troisième étape: synthèse de la vanilline

1. Donner le nom et la formule semi-développée de l'espèce chimique B.
2. Quel est le nom donné à cette réaction ?
3. Comment peut-on déplacer l'état d'équilibre du système dans le sens favorable à la synthèse de la vanilline ?

Partie A: Première étape : Synthèse de l'acétate d'isoeugénol

1. Le montage à reflux permet d'augmenter la température du milieu réactionnel et donc d'augmenter la vitesse de réaction.

2.a) On manipule l'anhydride éthanoïque sous hotte, en portant une blouse, des gants et des lunettes de protection. La verrerie utilisée doit être sèche afin d'éviter l'hydrolyse de cette espèce.

2.b) Avec l'anhydride éthanoïque la transformation chimique est totale. Elle serait limitée avec l'acide éthanoïque.

3. L'acide orthophosphorique permet d'augmenter la vitesse de réaction. Il ne modifie pas l'état final du système.

4. L'espèce A est de l'acide éthanoïque de formule semi-développée : $\text{CH}_3 - \overset{\text{OH}}{\text{C}} = \text{O}$

5. L'acétate d'isoeugénol qui se forme est insoluble dans l'eau glacée. Il précipite et apparaît sous forme de cristaux solides. On le récupère par filtration sur bûchner.

6.a) quantité de matière initiale d'isoeugénol notée n_1 :

$$n_1 = \frac{m}{M}$$

$$n_1 = \frac{10,0}{164} = 6,10 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

- quantité de matière initiale d'anhydride éthanoïque, notée n_2 :

$$d = \frac{\rho_{\text{anhydride}}}{\rho_{\text{eau}}}$$

$$\rho_{\text{anhydride}} = \frac{m}{V} \quad \text{soit } m = \rho_{\text{anhydride}} \cdot V \quad \text{donc } m = d \cdot \rho_{\text{eau}} \cdot V$$

$$n_2 = \frac{d \cdot \rho_{\text{eau}} \cdot V}{M}$$

$$n_2 = \frac{1,08 \times 1,00 \times 20,0}{102} = 0,212 \text{ mol}$$

6.b) rendement $\eta = \frac{x_f}{x_{\text{max}}}$

- Calcul de l'avancement final :

D'après l'équation de la réaction $x_f = n_{\text{acétate isoeugénol}}$

$$x_f = \frac{m}{M}$$

$$x_f = \frac{11,3}{205} = 5,51 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

- Calcul de l'avancement maximal :

D'après les coefficients stœchiométriques de l'équation, comme $n_1 < n_2$ alors le réactif limitant est l'isoeugénol. Ainsi $x_{\text{max}} = n_1 = 6,10 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$.

- Rendement : $\eta = \frac{5,51 \cdot 10^{-2}}{6,10 \cdot 10^{-2}} = 90,4 \%$ (calcul effectué avec les valeurs non arrondies de x_f et x_{max})

Partie B: troisième étape: synthèse de la vanilline

1. L'espèce B est de l'acide éthanoïque.

2. Cette réaction est une hydrolyse.

3. Pour favoriser la réaction en sens direct, on peut utiliser un excès d'un des deux réactifs. (ici un excès d'eau pour des raisons économiques).

Une autre méthode consiste à extraire, par distillation fractionnée, un produit au fur et à mesure de sa formation. Cette méthode n'est réalisable que si un des produits possède une température d'ébullition inférieure à celle des réactifs.