

## Chapitre 13

# SÉLECTIVITÉ EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

### A. Le programme

Notions et contenus	Compétences exigibles
<b>Sélectivité en chimie organique</b> Composé polyfonctionnel : réactif chimiosélectif, protection de fonctions.	Extraire et exploiter des informations : – sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs, – sur la protection d'une fonction dans le cas de la synthèse peptidique, pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.  <i>Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.</i> <i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.</i>

#### ✓ Commentaires

Les notions de sélectivité en chimie organique et de protection de fonction, omniprésentes dans le quotidien des équipes de recherches, sont d'une importance capitale. Les synthèses organiques couramment mises en œuvre, par exemple pour synthétiser des principes actifs de médicaments, sont constituées d'un nombre significatif d'étapes de protection et de déprotection. Les chercheurs essaient de s'en affranchir en proposant des synthèses dont toutes les étapes sont chimiosélectives.

Nous avons donc fait le choix de traiter la sélectivité en synthèse organique dans un chapitre dédié, en fin de manuel, comme une ouverture aux études supérieures et au monde de la recherche.

Il permet en outre de réinvestir de nombreuses notions abordées dans les chapitres précédents comme les méthodes d'analyses spectroscopiques, la comparaison de protocole, la stratégie de synthèse, etc.

### B. La démarche adoptée dans le manuel

Le cours s'articule en deux parties. Dans une première partie, la chimiosélectivité est définie et illustrée d'un exemple après avoir introduit la notion de molécules polyfonctionnelles. Dans une seconde partie, le principe général de la protection de fonction est introduit sous forme de schéma avant d'être illustré sur l'exemple de la synthèse peptidique.

Ces notions, qui n'étaient pas traitées dans l'ancien programme, sont introduites très simplement grâce à trois activités expérimentales. La première activité « **Enquête sur l'action d'un réactif** » (p. 292) est une activité à caractère expérimental ; elle soulève la question de la chimiosélectivité tout en mobilisant des compétences expérimentales acquises précédemment. L'activité 2 « **Autour de la vanilline** » (p. 293), traitée sous la forme d'une activité documentaire, reprend des notions de spectroscopie IR et spectroscopie de RMN pour répondre à la compétence « Mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction ». Enfin, l'activité 3 « **La synthèse peptidique** » (p. 294-295) illustre les problèmes de chimiosélectivité rencontrés en synthèse organique, conformément à la compétence « S'informer sur la protection de fonction dans le cas d'une synthèse peptidique ».

## C. Commentaires sur les activités et documents proposés

### ► Vérifier ses acquis p. 290

- L'alanine est un acide aminé qui contient deux groupes caractéristiques : un groupe carboxyle et un groupe amine.
- Une modification de groupe caractéristique sur une molécule organique est facilement mise en évidence par la spectroscopie IR. La spectroscopie de RMN est plus adaptée à l'identification d'une modification de chaîne.
- On vérifie que la transformation chimique s'est produite par comparaison des analyses réalisées sur le réactif et sur le produit obtenu (tests caractéristiques et méthodes d'analyse spectroscopique, judicieusement choisis).

### ► S'interroger p. 290

Ce jeu fait découvrir aux élèves le principe de la succession d'étapes : protection/transformation chimique principale/déprotection. Ce schéma réactionnel en trois étapes sera repris par la suite dans le cours (doc. 11 p. 297).

### ✓ Réponses aux questions

Le robot n° 3 permet de passer de l'objet A–B à l'objet X–B. Puis l'action du robot n° 1 transforme X–B en X–Z. Enfin, le robot n° 2 permet d'aboutir à l'objet attendu A–Z.

### ► Activité 1 p. 292

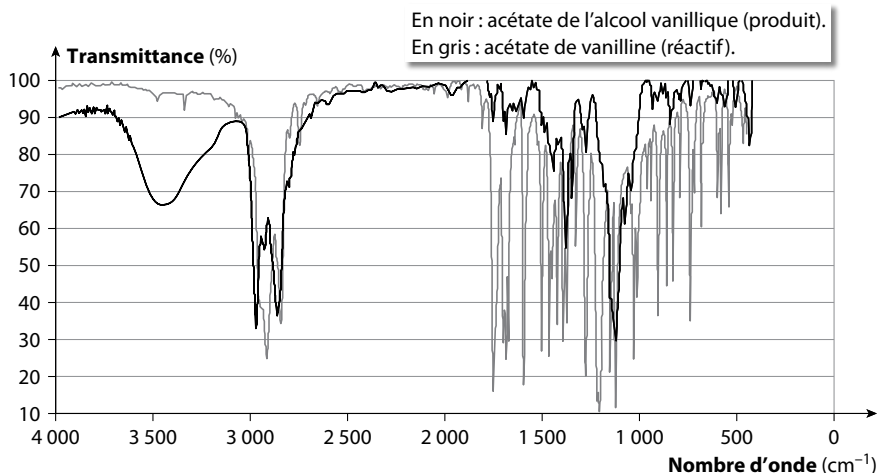
Cette activité, qui présente peu de difficultés du point de vue expérimental, est facilement réalisable en travaux pratiques. Une séance d'1 h 30 (dont 1 h de manipulation environ) suffit pour réaliser la manipulation et l'exploiter.

La synthèse proposée constitue une alternative à celles de l'acide acétylsalicylique ou du paracétamol (largement déclinées dans les anciens programmes).

#### Matériel

- 2 erlenmeyers de 50 mL ; 2 erlenmeyers de 100 mL ; spatule ; sabot de pesée ; balance ; cristalliseur ; barreau aimanté ; agitateur magnétique ; éprouvette de 10 mL ; éprouvette de 25 mL ; ampoule à décanter ; entonnoir et filtre ; 2 tubes à essais et porte tube.
- Glace ; acétate de vanilline ; tétrahydroborate de sodium ; eau distillée ; éther diéthylique ; solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; sulfate de magnésium anhydre ; éthanol ; solution de 2,4-DNPH.
- Spectres IR de l'acétate de vanilline et de l'acétate de l'alcool vanillique, téléchargeables sur [libtheque.fr](http://libtheque.fr).

Les spectres IR de l'acétate de vanilline et du produit obtenu sont donnés ci-dessous (version en couleur téléchargeable sur [www.libtheque.fr](http://www.libtheque.fr)).



### ✓ Réponses aux questions

**1.** L'acétate de vanilline contient trois groupes caractéristiques : le groupe carbonyle (en vert), le groupe ester (en bleu), et le groupe éther-oxyde (en orange), qui n'est pas nécessairement connu des élèves.

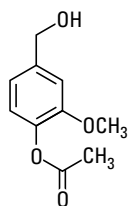
**2.** Le test à la 2,4-DNPH réalisé sur le réactif est positif : ce test met en évidence la présence du groupe carbonyle. Le test à la 2,4-DNPH réalisé sur le produit est négatif : le groupe carbonyle a donc « disparu » au cours de la synthèse.

La comparaison des spectres IR du réactif et du produit montre l'apparition d'une large bande entre  $3\,200\text{ cm}^{-1}$  et  $3\,600\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique de la liaison O–H du groupe hydroxyle.

La zone entre  $1\,700$  et  $1\,800\text{ cm}^{-1}$  est plus difficile à analyser. Néanmoins le spectre du réactif présente deux bandes très proches dans cette zone, alors qu'il en apparaît une seule et beaucoup moins intense sur le spectre du produit. L'analyse IR permet donc d'affirmer que l'un des deux groupes, carbonyle ou ester, a disparu au profit du groupe hydroxyle.

En conclusion, l'analyse conjointe des tests à la 2,4-DNPH et des spectres IR montre que le groupe ester reste inchangé au cours de la transformation chimique. En revanche, le groupe carbonyle est transformé en groupe hydroxyle.

**3.** La formule topologique de l'acétate de l'alcool vanillique est donc :



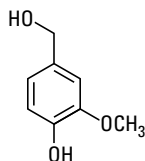
**4.** Le tétrahydruroborate de sodium induit la transformation chimique d'un seul des trois groupes caractéristiques initialement présents sur la molécule. C'est donc un réactif chimio-sélectif.

## ► Activité 2 p. 293

La vanilline, molécule polyfonctionnelle, peut faire l'objet de différentes transformations chimiques, chimiosélectives ou non. C'est autour de cet exemple riche que l'activité documentaire, réalisable en 1 h, illustre la notion de chimiosélectivité.

### ✓ Réponses aux questions

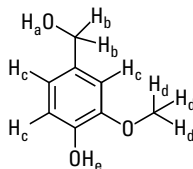
1. La vanilline présente trois groupes caractéristiques : le groupe carbonyle (encadré en rose), le groupe hydroxyle (encadré en bleu) et le groupe éther-oxyde (entouré en orange, pas nécessairement connu des élèves). On note de plus la présence d'un cycle présentant trois liaisons doubles conjuguées (repéré par l'hexagone vert).
2. L'anhydride éthanóique provoque la transformation du groupe hydroxyle en groupe ester. Le tétrahydruroborate de sodium conduit à une molécule B, dont la structure sera déduite des questions suivantes. L'oxyde d'argent permet la transformation du groupe carbonyle en groupe carboxyle. Et enfin, le dihydrogène implique la modification du groupe carbonyle en groupe hydroxyle, et la disparition des liaisons doubles du cycle.
3. Dans la zone surlignée en jaune, il apparaît une bande large et un pic fin caractéristiques de la fonction hydroxyle. Dans la zone surlignée en orange, aucune bande n'est visible. L'alcool vanillique ne présente donc ni fonction carbonyle, carboxyle ou ester.
4. Le pic à 9,9 ppm, caractéristique de l'atome d'hydrogène de la fonction aldéhyde, n'est pas présent dans le spectre RMN de l'alcool vanillique.
5. Les questions 3 et 4 permettent d'affirmer que la fonction carbonyle a été transformée en une fonction hydroxyle (suggérée par le nom de l'espèce B : alcool vanillique). En respectant la formule brute donnée dans le doc. 3, la structure de l'alcool vanillique est donc :



Cette structure est cohérente avec le spectre de RMN qui montre la présence de 10 atomes d'hydrogène au sein de la molécule. On repère en outre cinq types de protons équivalents dans la structure dessinée, ce qui est cohérent avec les cinq pics obtenus.

*Remarque* : une analyse plus approfondie du spectre de RMN est proposée dans le tableau suivant.

Déplacement chimique (ppm)	Intégration	Attribution
8,8	1 H	H <sub>e</sub>
6,8	3 H	H <sub>c</sub>
5,1	1 H	H <sub>a</sub>
4,4	2 H	H <sub>b</sub>
3,8	3 H	H <sub>d</sub>



- a. L'anhydride éthanóique, le tétrahydruroborate de sodium et l'oxyde d'argent induisent une transformation chimique ciblée sur la vanilline (un seul groupe caractéristique est modifié).
- b. L'anhydride éthanóique, le tétrahydruroborate de sodium et l'oxyde d'argent sont des réactifs chimiosélectifs, ce qui n'est pas le cas du dihydrogène.

### ► Activité 3 p. 294

Cette activité, réalisable en une séance de 1 h à 1 h 30, sert à découvrir la notion de protection de fonction, appliquée à la synthèse peptidique. Elle est présentée sur l'exemple simple du couplage de deux acides aminés (l'alanine et la glycine).

La synthèse de l'aspartame repose sur le même principe, mais nous avons choisi de ne pas la détailler ici, la taille des molécules pouvant s'avérer un obstacle à la compréhension.

#### ✓ Commentaire

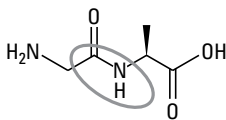
La synthèse d'acides aminés par la méthode présentée ici est une méthode « désuète » qui a néanmoins permis de synthétiser de nombreux acides aminés comme l'ocytocine (en 1953, doc. 6) ou l'aspartame (en 1965, exercice 19 p. 306). La synthèse de peptides plus complexes a rapidement montré les limites de cette méthode : la plupart des peptides synthétisés par l'industrie pharmaceutique contiennent plus de 40 acides aminés. C'est pourquoi, dès 1963, le chimiste américain R. B. Merrifield a proposé une nouvelle technique de synthèse peptidique « en phase solide », qui porte son nom (exercice 16 p. 303).

Actuellement, la synthèse peptidique est effectuée en laboratoire par des appareils automatisés qui synthétisent et purifient les peptides. La rubrique « S'interroger » du chapitre et ses robots y font référence.

#### ✓ Réponses aux questions

1. Le groupe amine est entouré en orange, le groupe carboxyle est entouré en bleu et le groupe amide formé est entouré de pointillés violets.

2. La « liaison peptidique » correspond à la liaison entre l'atome de carbone et l'atome d'azote du groupe amide.



3. La mise en présence des deux acides aminés (l'alanine et la glycine) conduit à la formation de quatre produits. Lorsqu'un seul dipeptide est désiré, la formation d'au moins trois sous-produits est alors inévitable par cette méthode : on ne peut s'attendre à un rendement satisfaisant pour le produit attendu (25 % statistiquement).

4. La « liaison peptidique » évoquée à la question 2 est formée au cours de l'étape 3, aussi appelée étape de couplage. Elle est entourée en rose dans la suite de la synthèse.

5. L'étape 4 a pour rôle de restaurer les deux groupes qui ont disparu au cours des étapes 1 et 2 de protection : le groupe amide de la glycine et le groupe carboxyle de l'alanine.

6. Le couplage de 2 acides aminés nécessite 4 étapes afin d'obtenir le dipeptide souhaité avec un rendement satisfaisant. Par cette méthode, l'assemblage de 51 acides aminés s'avérerait très long et le rendement global très faible. Il n'est donc pas facile, avec cette méthode classique, de synthétiser des peptides.

7. L'intérêt de ce type de synthèse en plusieurs étapes est l'obtention d'un produit unique avec un rendement satisfaisant. À l'inverse, elle nécessite plusieurs étapes, ce qui peut rallonger considérablement le coût et la durée de la synthèse.

8. Les étapes de protection (et de déprotection) ne doivent induire des transformations chimiques que sur un seul groupe caractéristique : celui à protéger ou déprotéger. En particulier, l'étape de déprotection ne doit pas casser la liaison peptidique formée au cours de l'étape de couplage. Les réactifs utilisés au cours de ces étapes doivent donc être chimiosélectifs.

## D. Déroulement du cours

Ce chapitre arrivant en fin de programme, le temps estimé pour le traiter peut être variable en fonction des notions réinvesties pour le traiter (méthodes spectroscopiques, stratégie de synthèse). Voici un exemple de progression (avec des séances de TP de 2 h) :

Séance de TP : Activité 1 (1 h) ; activité 2 (1 h).

Cours : **1.** Chimiosélectivité, et exercices d'application (1 h).

Cours : Activité 3 (1 h) ; **2.** Protection de fonction, et exercices d'application (1 h).

## E. Réponses aux exercices p. 298

*Les réponses aux exercices « S'autoévaluer » sont à la fin du manuel, p. 330.*

**3 1.** Le tétrahydroborate de lithium  $\text{LiBH}_4$  est chimiosélectif. Il ne transforme que le groupe ester en groupe hydroxyle, et laisse inchangé le groupe carboxyle.

**2.** Le chlorure d'étain  $\text{SnCl}_2$  est chimiosélectif. Il ne transforme que le groupe nitro en groupe amine, et laisse inchangé le groupe carbonyle.

**4 1.** Le 3-oxobutanoate d'éthyle présente deux groupes caractéristiques : un groupe carbonyle et un groupe ester. Ce réactif est donc polyfonctionnel.

**2.** L'éthane-1,2-diol présente deux groupes hydroxyle. Ce n'est pas un réactif polyfonctionnel.

**3.** L'éthane-1,2-diol ne réagit qu'avec le groupe carbonyle (et pas avec le groupe ester). C'est donc un réactif chimiosélectif dans les conditions de la réaction.

**5 1.** Le menthol possède un groupe hydroxyle. La muscone présente un groupe carbonyle. Le jasmonate de méthyle présente deux groupes caractéristiques : un groupe carbonyle et un groupe ester.

**2.** Le menthol et la muscone ne sont pas des molécules polyfonctionnelles. Le jasmonate de méthyle à l'inverse, avec deux groupes caractéristiques différents, est une molécule polyfonctionnelle.

**3.** Le menthol est extrait de la menthe (c). La muscone est extrait d'une glande située dans

l'abdomen du cerf porte-musc (a). Le jasmonate de méthyle est extrait des fleurs de jasmin (b). Les noms de ces espèces sont fortement liés au nom du végétal ou de l'animal desquels elles sont extraites.

**9 1.** Transformation A : le réactif contient les groupes amine et carboxyle.

Transformation B : le réactif contient les groupes hydroxyle et carbonyle.

Transformation C : le réactif contient les groupes ester et hydroxyle.

**2.** À la fin de la transformation A, le groupe amine a disparu. À la fin de la transformation B, c'est le groupe carbonyle qui a disparu. Enfin, à la fin de la transformation C, le groupe hydroxyle a disparu.

**3.** Les réactions étudiées correspondent toutes à des réactions de protection. Le groupe caractéristique transformé correspond donc au groupe fonctionnel protégé.

**10 1.** Cette synthèse présente l'inconvénient majeur de ne pas aboutir au produit attendu !

**2.** Au cours de l'étape 1, le groupe amine est transformé en groupe amide.

**3.** Le mélange sulfonitrique est chimiosélectif au cours de l'étape 2. En effet, le mélange sulfonitrique réagit avec le cycle et pas avec le groupe amide.

**4.** L'étape de protection est l'étape 1 et l'étape de déprotection est l'étape 3. L'étape de pro-

tection a pour but de masquer la réactivité du groupe amine afin d'éviter la transformation présentée dans l'introduction. L'étape de déprotection permet de reformer ce groupe pour aboutir à la 4-nitroaniline.

**12** 1. Les deux groupes caractéristiques responsables de l'appellation « acide aminé » sont le groupe amine et le groupe carboxyle (responsable des propriétés acides de la molécule).

2. Le réactif A est chimiosélectif, car il permet la transformation d'un seul groupe caractéristique (le groupe amine) et laisse inchangé le groupe carboxyle.

3. a. Sur la molécule protégée, puisqu'il n'y a plus de groupe amine, c'est le groupe carboxyle qui va réagir avec le groupe hydroxyle de l'alcool.

b. Cette transformation chimique est une étape de protection, car elle permet de « masquer » temporairement le groupe amine afin que seul le groupe carboxyle réagisse avec le groupe hydroxyle.

**13** 1. L'atome de carbone asymétrique est celui portant le groupe hydroxyle. Le produit est donc chiral : il existe sous la forme de deux énantiomères.

2. La levure de boulanger et le tétrahydroborate de sodium sont des réactifs chimiosélectifs, car ils n'agissent que sur le groupe carbonyle (et pas sur le groupe ester).

3. La synthèse à l'aide de la levure de boulanger est réalisée dans des conditions « douces » (température de 30 °C) et avec un réactif (la levure de boulanger) peu toxique pour l'homme et pour l'environnement. En revanche, c'est une réaction longue (50 à 60 heures).

4. La synthèse à l'aide de la levure de boulanger est qualifiée de « synthèse asymétrique » car elle privilégie la formation d'un énantiomère par rapport à l'autre.

**14** 1. La molécule de 4-aminophénol est une molécule polyfonctionnelle car elle pré-

sente deux groupes caractéristiques : le groupe amine et le groupe hydroxyle.

2. Dans la synthèse A, l'anhydride éthanoïque est chimiosélectif car il ne réagit qu'avec le groupe amine. En revanche, dans la synthèse B, l'anhydride éthanoïque n'est pas chimiosélectif car il réagit avec les deux groupes de la molécule polyfonctionnelle.

3. Dans la synthèse B, c'est la soude (NaOH) qui est chimiosélective, car elle ne transforme que le groupe ester (et non le groupe amide).

4. Le paramètre influençant la chimiosélectivité de l'anhydride éthanoïque est la quantité de matière de réactif introduit. En effet, dans la synthèse A, l'anhydride éthanoïque est introduit en proportions stœchiométriques par rapport à la molécule polyfonctionnelle, alors que pour la synthèse B, il est introduit en excès.

**15** 1. a. La première étape permet de faire apparaître un groupe carboxyle : c'est une étape de fonctionnalisation (le terme n'est pas au programme).

b. Si la première étape a bien eu lieu, le spectre IR du produit fait apparaître une bande intense et fine entre 1700 et 1725  $\text{cm}^{-1}$  (caractéristique de la liaison double C=O du groupe carboxyle) et une bande large et intense entre 2500 et 3200  $\text{cm}^{-1}$  (caractéristique de la liaison O-H du groupe carboxyle). Ces deux bandes sont caractéristiques du produit obtenu (espèce A) et n'apparaissent pas dans le spectre du réactif, le 4-nitrotoluène.

2. a. Le groupe caractéristique formé au cours de cette étape est un groupe ester. Le bilan correspond au remplacement d'un groupe OH du groupe carboxyle par un groupe O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> : il s'agit d'une substitution.

b. Le montage nécessaire pour mettre en œuvre cette transformation chimique est un montage à reflux avec ampoule de coulée (cf. fiche 3 p 318).

c. Expérimentalement, on peut vérifier que l'excès d'acide sulfurique a bien été neutralisé en déposant une goutte de milieu réaction-

nel sur du papier pH. Avant neutralisation, le pH doit être voisin de 1. Après neutralisation, il est voisin de 7.

**3. a.** Pour déterminer le réactif limitant, le calcul des quantités de matière à l'état initial est nécessaire :

$$n_A = \frac{m_A}{M_A} = \frac{6,8}{167} = 0,041 \text{ mol}$$

$$n_{\text{éthanol}} = \frac{m_{\text{éthanol}}}{M_{\text{éthanol}}} = \frac{47}{46} \approx 1,0 \text{ mol}$$

La réaction se fait mole à mole. Comme  $n_{\text{éthanol}} > n_A$ , l'espèce A est donc le réactif limitant.

**b.** D'après la question précédente, la quantité de matière attendue pour B est donc de 0,041 mol, soit une masse :

$$m_B = n_B M_B = 0,041 \times 195 = 8,0 \text{ g.}$$

Le rendement de cette étape est alors :

$$r = \frac{m_{\text{obtenue}}}{m_B} \times 100 = \frac{6,4}{8,0} \times 100 = 80 \%$$

**4. a.** On récupère 6,4 g de produit B, soit :

$$n_B = \frac{m_B}{M_B} = \frac{6,4}{195} = 0,033 \text{ mol.}$$

On peut donc espérer obtenir 0,033 mol de benzocaïne.

La masse molaire de la benzocaïne est égale à :

$$M_{\text{benzocaïne}} = M_B - 2 \times 16 + 2 \times 1 = 165 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}.$$

On peut donc espérer obtenir une masse :

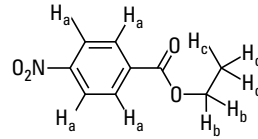
$$m_{\text{benzocaïne}} = n_{\text{benzocaïne}} M_{\text{benzocaïne}} = 0,033 \times 165 = 5,5 \text{ g.}$$

**b.** Le spectre de RMN est le spectre d'une espèce chimique contenant 9 atomes d'hydrogène (ou un multiple de 9), or la benzocaïne en possède 11. Ce n'est donc pas le spectre de la benzocaïne.

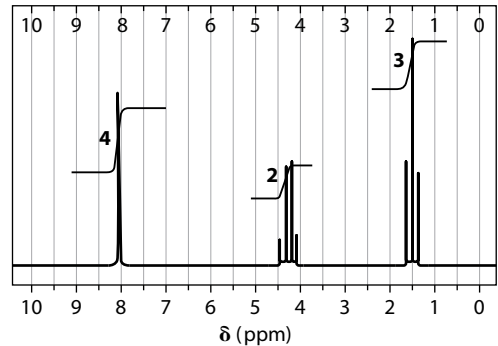
On remarque en outre que la benzocaïne comporte quatre types de protons équivalents, ce qui correspondrait à 4 multiplets sur le spectre.

*Remarque :* Une analyse plus approfondie du spectre est proposée dans le tableau ci-dessous.

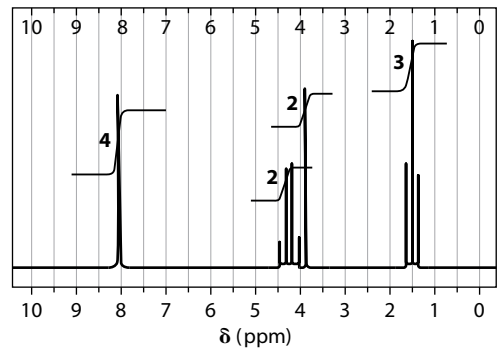
Déplacement chimique (ppm)	Intégration	Attribution
8,1	4 H	H <sub>a</sub>
4,3	2 H	H <sub>b</sub>
1,5	3 H	H <sub>c</sub>



Le spectre représenté correspond en fait au spectre de l'espèce chimique B. Le couplage n'a pas été représenté dans le manuel pour simplifier la lecture du spectre. Voici le spectre avec couplage :



La benzocaïne ne diffère de l'espèce B que par la présence d'un groupe amine plutôt qu'un groupe nitro sur le cycle. Le spectre RMN de la benzocaïne montrerait donc les mêmes signaux que le spectre de l'espèce B, plus 1 singulet entre 3 et 5 ppm, d'intégration 2 :



**5.** Les trois étapes de la synthèse sont chimio-sélectives, puisque pour chaque étape, la transformation ne touche qu'un groupe d'atomes du réactif.

**16 1.** L'étape de protection peut être schématisée de la façon suivante :





2. Si l'acide aminé n'est pas protégé, un problème de chimiosélectivité peut apparaître au cours de l'étape de couplage.

3. Le produit peut être récupéré par simple filtration et les problèmes de chimiosélectivité (évoqués dans l'activité 3 p. 294) sont évités.

4. a. Le rendement de la synthèse s'obtient en multipliant les rendements de chaque étape.

Ici, pour coupler 9 acides aminés, on obtient un rendement :

$$r = (1,000)^3 \times (0,995)^6 = 0,970 \text{ soit } 97,0 \%$$

b. Le rendement obtenu par cette méthode est donc 2,5 fois plus élevé que celui obtenu par la méthode classique.

5. Pour récupérer le peptide, il faudra donc casser la liaison entre la résine (représentée par un rectangle gris) et le premier acide aminé (cercle rouge).

## F. Réponses aux sujets BAC p. 304

**18** 1. Le précurseur de la frambinone présente deux groupes caractéristiques : un groupe hydroxyle et un groupe carbonyle. La molécule A présente aussi deux groupes caractéristiques : un groupe carbonyle et un groupe ester.

2. Le groupe carbonyle n'est pas présent dans la molécule 1 (le test à la 2,4-DNPH est négatif car il n'apparaît pas de précipité). Par contre, il est présent dans la molécule 2 (le test est positif).

3. Les deux spectres sont similaires sur la plage de nombre d'onde de 3 200 à 3 600  $\text{cm}^{-1}$  : ils présentent une bande caractéristique de la liaison O-H. Par contre, entre 1 700 et 1 800  $\text{cm}^{-1}$ , la molécule 2 présente une bande intense alors que ce n'est pas le cas pour la molécule 1. Cette bande intense est due à la présence d'une liaison double C=O.

4. D'après le document 1, le précurseur contient un groupe carbonyle. Le test à la 2,4-DNPH sur ce composé doit donc être positif et son spectre IR doit faire apparaître une bande entre 1 700 et 1 800  $\text{cm}^{-1}$ . D'après les questions précédentes, le précurseur correspond donc à la molécule 2.

5.  $\text{LiAlH}_4$  n'est pas chimiosélectif sur les composés polyfonctionnels, puisqu'il transforme les deux groupes caractéristiques de la molécule A (groupe carbonyle et groupe ester). En effet, la molécule 1 ne possède aucune bande entre 1 700 et 1 800  $\text{cm}^{-1}$ , caractéristique d'une liaison double C=O d'un groupe carbonyle ou ester, et le test à la 2,4-DNPH

confirme l'absence de groupe carbonyle.

6. La première étape dans l'essai 2 consiste à transformer le groupe carbonyle, qui sera ensuite restitué. C'est donc une étape de protection de la fonction carbonyle (elle réagirait sinon avec  $\text{LiAlH}_4$ ).

**19** 1. Les deux premières étapes de la synthèse enzymatique de l'aspartame correspondent à des étapes de protection (du groupe carbonyle et du groupe amine respectivement). La dernière étape correspond à l'étape de déprotection. Ce sont donc trois des quatre étapes de la synthèse enzymatique qui correspondent à des étapes de protection ou de déprotection.

2. L'étape 2 repérée en bleu dans le doc. 2 correspond à l'étape de couplage, évoquée dans le doc. 1.

3. C'est le groupe carboxyle de l'acide aspartique et le groupe amine de la phénylalanine qui réagissent ensemble au cours de l'étape de couplage.

	Voie de synthèse chimique	Voie de synthèse enzymatique
<b>Avantages</b>	Temps de réaction courts (15 minutes à 6 heures)	Conditions douces (pH neutre et température faible) Rendement très élevé (99 %) Nombre d'étapes réduit : 4 étapes
<b>Inconvénients</b>	Rendement faible (52 %) Nombre d'étapes important : 7 étapes	Temps de réaction longs (mais ce n'est pas indiqué dans le document)

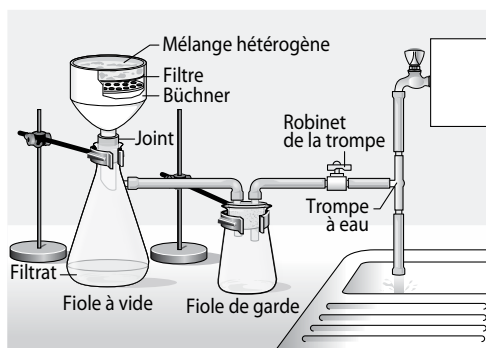
5. La mention « contient une source de phénylalanine » fait référence à l'aspartame, qui est synthétisé à partir de ce composé.

*Remarque :* la mention est obligatoire sur tous les produits alimentaires contenant de l'aspartame (article R112-9-1). En effet, l'aspartame est dégradé par l'organisme en méthanol, phénylalanine et acide aspartique (source Anses).

### **ECE** Synthèse du paracétamol p. 307

1. 1. Le paracétamol est commercialisé sous forme solide.

1. 2. Le paracétamol est récupéré par filtration sur Büchner.



L'eau est un bon solvant pour laver le paracétamol, car ce dernier est insoluble dans l'eau et ne risque donc pas d'être entraîné dans le filtrat lors des lavages.

1. 3. Les deux produits ayant des températures de fusion différentes, la mesure de la température de fusion sur banc Köfler (fiche 4 p. 319) est une méthode d'analyse physique envisageable. Les deux produits présentent de plus des groupes caractéristiques différents : une analyse IR permet de les différencier (on repère par exemple, pour l'espèce A, une bande entre  $3\ 200$  et  $3\ 600\text{ cm}^{-1}$  pour la liaison O-H).

3. 1. La mesure de la température de fusion permet d'affirmer que le paracétamol correspond à la molécule A. Ce résultat est confirmé par l'analyse du spectre IR de l'espèce A. On distingue en effet une bande intense et large entre  $3\ 200$  et  $3\ 600\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique du groupe hydroxyle. De plus, aucune bande entre  $1\ 735$  et  $1\ 750\text{ cm}^{-1}$  (caractéristique de la liaison C=O du groupe ester) n'est visible.

3. 2. Au cours de cette synthèse, l'anhydride acétique est chimiosélectif, car il réagit uniquement avec la fonction amine de la molécule polyfonctionnelle de départ (et ne transforme pas le groupe hydroxyle).

## G. Compléments pédagogiques

L'énoncé des exercices supplémentaires est disponible dans les compléments pédagogiques sur [www.libtheque.fr](http://www.libtheque.fr).

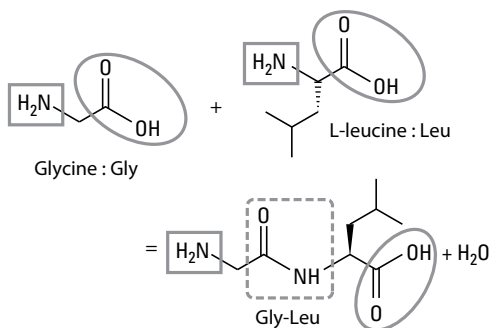
### ► Corrigé

1. 1. D'après le texte, les synthèses mettant en jeu des étapes de protection et de déprotection sont plus longues (au moins deux étapes supplémentaires), plus onéreuses, produisent plus de déchets à retraiter et conduisent à des rendements plus faibles que les synthèses les évitant.

2. Pour éviter des étapes de protection et de déprotection dans une synthèse, il faut utiliser des réactifs chimiosélectifs à chaque étape.

3. La « synthèse idéale » mentionnée dans le texte serait une synthèse sans étapes de protection et de déprotection, et qui conduirait au produit attendu par l'utilisation de réactifs chimiosélectifs.

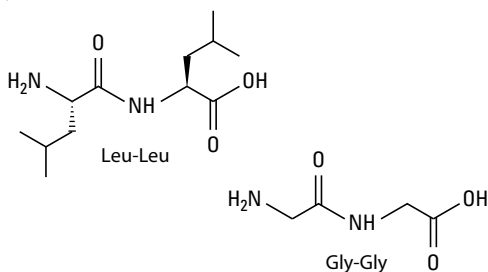
2. 1. a. Dans les molécules représentées ci-dessous, le groupe amine est encadré par un rectangle en trait plein et le groupe carboxyle par un ovale.



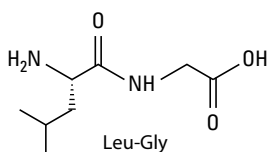
**b.** Le nouveau groupe caractéristique formé lors de la réaction est le groupe amide. Il est entouré en pointillé dans la réponse précédente (en vert dans l'énoncé).

**c.** Pour former Gly-Leu, c'est le groupe carboxyle de la glycine qui réagit avec le groupe amine de la leucine.

**2.** Les dipeptides Gly-Gly et Leu-Leu sont représentés ci-dessous.

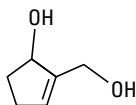


**3.** Le quatrième dipeptide susceptible de se former est le dipeptide Leu-Gly.



**3 1.** La molécule A est polyfonctionnelle car elle présente deux groupes caractéristiques : le groupe carbonyle et le groupe ester.

**2. a.** Le DIBAL est susceptible de réagir avec les deux groupements en présence. Le produit qui se formerait par action directe du DIBAL sur la molécule A est donc :



**b.** Le DIBAL n'est pas chimiosélectif pour

cette réaction, comme expliqué à la question précédente.

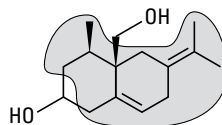
**3.** Le DIBAL est chimiosélectif dans la synthèse en trois étapes proposée, car il ne réagit qu'avec le groupe ester (et pas avec le groupe acétal cyclique).

**4.** La première étape de la synthèse est une étape de protection, car elle permet de masquer temporairement la réactivité du groupe carbonyle avant de le restituer.

**4 1.** Les groupes caractéristiques présents sur la molécule A sont les groupes carbonyle et ester.

**2. a.** Le réactif LiAlH<sub>4</sub> est chimiosélectif au cours de l'étape 2, puisqu'il n'a d'action que sur un seul groupe caractéristique : le groupe ester.

**b.** Au contact de la molécule A, le réactif LiAlH<sub>4</sub> n'est pas chimiosélectif puisqu'il transforme les deux groupes caractéristiques présents sur la molécule. Le produit alors obtenu est le suivant :



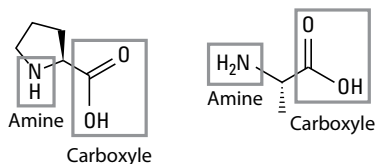
L'étape 1 est donc une étape de protection : elle permet de « masquer » le groupe carbonyle jusqu'à l'étape 5, au cours de laquelle il est restitué.

**3.** Le suivi de l'étape 2 par spectroscopie IR met en évidence la disparition de la vibration d'élongation de la liaison C=O du groupe ester (du produit B) vers 1700 cm<sup>-1</sup> et l'apparition de la vibration d'élongation de la liaison O-H du groupe hydroxyle du produit C (bande large entre 3200 cm<sup>-1</sup> et 3600 cm<sup>-1</sup>).

**4.** Les étapes de « défonctionnalisation » ont pour but la disparition du groupe hydroxyle.

**5.** On retrouve le groupe carbonyle que l'on avait protégé au cours de l'étape 1 pour éviter l'action de LiAlH<sub>4</sub> au cours de la dernière étape : c'est l'étape de déprotection du groupe carbonyle.

**5** 1. Les groupes amine et carboxyle sont encadrés ci-dessous :



2. L'étape 3 permet la formation d'une liaison entre les deux acides aminés : c'est un groupe amide qui est alors formé.

3. Les étapes 1 et 2 sont des étapes de protection. L'intérêt de telles étapes est d'éviter l'obtention du mélange des 4 dipeptides (Pro-Ala, Ala-Pro, Ala-Ala et Pro-Pro).

4. Par cette synthèse, et après une étape de déprotection, c'est le dipeptide Pro-Ala qui serait obtenu.

## H. Bibliographie

- ✓ J. CLAYDEN, N. GREEVES, S. WARREN, P. WOTHERS, *Chimie organique*, De Boeck, 2002.
- ✓ Neil E. SCHORE, K. PETER C. VOLLHARDT, *Traité de Chimie organique*, De Boeck, 1999.
- ✓ A. WILLIAM JOHNSON, *Invitation à la chimie organique*, De Boeck, 2002.
- ✓ J. DROUIN, *Introduction à la chimie organique*, Librairie du Cèdre, 2005.