Synthèse d'un anesthésique : la benzocaïne

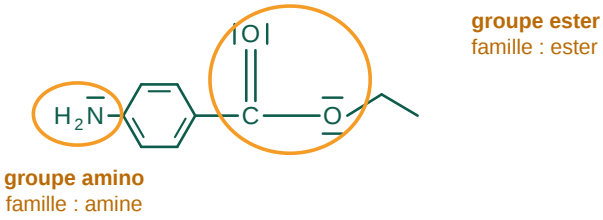
Bac S 2015 Antilles-Guyane (ancien programme) · Exercice 2 **9 points** **Durée conseillée 1 h 30**

1.1 Représenter la molécule de benzocaïne, entourer ses groupes caractéristiques et nommer les familles chimiques correspondantes.

La benzocaïne (document 1, étape (d)) a pour formule $H_2N-C_6H_4-CO-O-CH_2-CH_3$. Elle porte deux groupes caractéristiques :

- le groupe amino $-NH_2$: famille des **amines** ;
- le groupe ester $-CO-O-C$: famille des **esters**.

Groupe amino (amine) et groupe ester (ester), entourés sur la figure.



1.1 · Benzocaïne : groupes caractéristiques entourés

PIÈGE
Entourer seulement $C=O$, ou séparer $C=O$ et $-O-$: le groupe ester est l'ensemble $-CO-O^-$. L'azote est lié au cycle, pas au carbone de $C=O$: c'est une amine, pas un amide.

1.2 La molécule de benzocaïne présente-t-elle des énantiomères ou des diastéréoisomères ? Justifier.

- Aucun atome de carbone n'est asymétrique : les seuls carbones tétraédriques sont ceux de CH_2 et de CH_3, qui portent plusieurs atomes d'hydrogène identiques. La molécule n'est pas chirale : pas d'énantiomère.
- Sans carbone asymétrique, et sans double liaison $C=C$ en dehors du cycle (donc sans isomérie Z/E), il n'existe pas non plus de diastéréoisomère.

La benzocaïne ne présente ni énantiomères ni diastéréoisomères.

COMPRENDRE
Chiralité, carbone asymétrique et énantiomères ne figurent plus au programme actuel de la spécialité en terminale. Cette question relève du programme de l'ancien bac S.

MÉTHODE
Chercher d'abord les carbones asymétriques (tétraédriques, liés à quatre groupes tous différents), puis les doubles liaisons $C=C$ non cycliques dont chaque carbone porte deux groupes différents.

1.3.1 Pourquoi l'étape (a) de la synthèse peut-elle être classée dans la catégorie des réactions de substitution ?

Au cours de l'étape (a), un atome d'hydrogène porté par le cycle du toluène est remplacé par un groupe nitro $-NO_2$, le reste de la molécule étant inchangé.

Un atome est remplacé par un groupe d'atomes : c'est une substitution.

COMPRENDRE
En écriture topologique, les atomes H liés aux carbones ne sont pas dessinés : celui qui part n'apparaît pas sur le document. Une addition ajoute des atomes sur une liaison multiple ; une élimination en crée une.

1.3.2 L'étape (b) fait intervenir le palladium (Pd) comme catalyseur. Indiquer les propriétés d'un catalyseur.

Un catalyseur est une espèce chimique qui :

- augmente la vitesse de la réaction (il en diminue la durée) ;
- n'apparaît pas dans l'équation de la réaction : consommé dans une étape, il est régénéré dans une autre et se retrouve intact à la fin ;
- ne modifie pas l'état final du système ;
- est sélectif : il agit sur une réaction donnée.

Le catalyseur accélère la réaction sans être consommé ni changer l'état final.

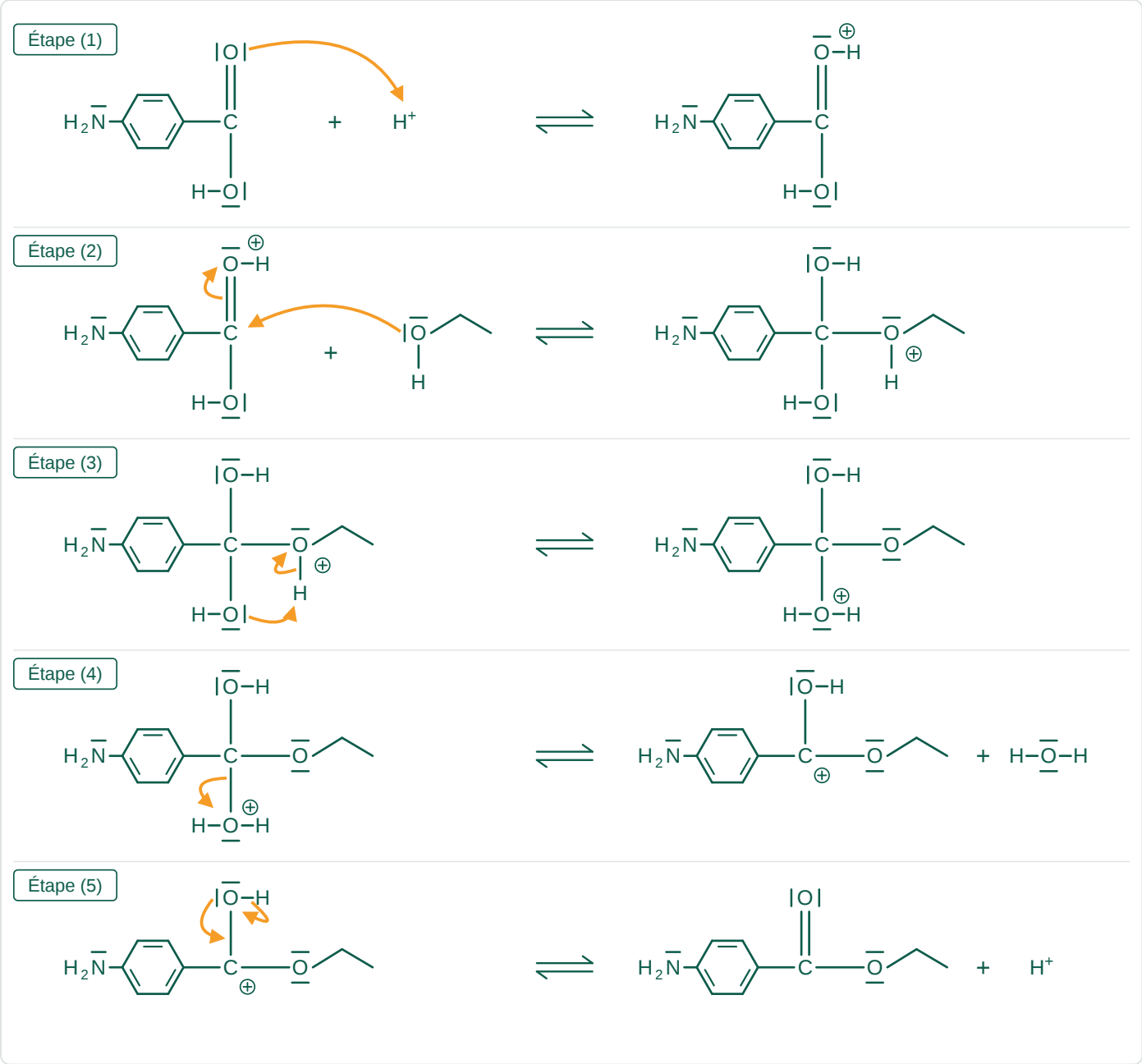
COMPRENDRE
Le palladium est un solide alors que les réactifs sont en solution ou gazeux (H_2) : la catalyse est hétérogène. Dans l'étape (d), l'ion H^+ est un catalyseur dissous : catalyse homogène.

1.4 Sur le document 2 (annexe à rendre), compléter le mécanisme réactionnel de l'étape (d) (estérification) à l'aide de flèches courbes.

Une flèche courbe représente le déplacement d'un doublet d'électrons : elle part d'un doublet (non liant ou liant) et pointe vers l'atome accepteur ou vers la liaison formée.

- Étape (1) : un doublet non liant de l'oxygène du groupe $C{=}O$ va vers l'ion H^+.
- Étape (2) : un doublet non liant de l'oxygène de l'éthanol va vers le carbone du groupe $C{=}O$, site accepteur ; un doublet de la double liaison $C{=}O$ bascule sur l'oxygène chargé.
- Étape (3) : un doublet non liant de l'oxygène d'un groupe OH va vers l'atome H porté par l'oxygène chargé ; le doublet de la liaison $O{-}H$ rompue revient sur cet oxygène.
- Étape (4) : le doublet de la liaison $C{-}O$ bascule sur l'oxygène chargé : une molécule d'eau se détache.
- Étape (5) : un doublet non liant de l'oxygène du groupe OH forme la double liaison $C{=}O$; le doublet de la liaison $O{-}H$ bascule sur l'oxygène et l'ion H^+ est libéré.

Huit flèches courbes au total (1 + 2 + 2 + 1 + 2), tracées en orange sur l'annexe.



1.4 · Annexe (document 2) complétée : les flèches courbes sont en orange

2.1.1 Justifier que l'espèce chimique dosée dans la solution S est l'ion $NH_3^+-C_6H_4-COO^-$(aq).

Données utiles $pK_{a1} = 2{,}5$; $pK_{a2} = 4{,}9$; pH de la solution S : 3,8

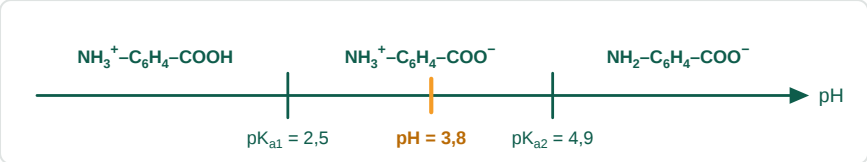
Diagramme de prédominance : $NH_3^+-C_6H_4-COOH$ prédomine pour $pH < 2{,}5$, $NH_3^+-C_6H_4-COO^-$ pour $2{,}5 < pH < 4{,}9$ et $NH_2-C_6H_4-COO^-$ pour $pH > 4{,}9$.

Le pH de la solution S vaut 3,8 : $pK_{a1} < pH < pK_{a2}$.

Dans S, l'espèce prédominante, donc l'espèce dosée, est $NH_3^+-C_6H_4-COO^-$.

COMPRENDRE

Cette espèce porte une charge positive et une charge négative : globalement neutre, c'est un amphion. Le groupe $COOH$ de l'acide 4-aminobenzoïque a cédé son proton au groupe NH_2.



2.1.1 · Diagramme de prédominance et pH de la solution S

2.1.2 Sous quelle forme se retrouve l'espèce chimique dosée à la fin du titrage ?

À la fin du titrage, le pH lu sur la courbe est voisin de 12, donc supérieur à $\mathrm{p}K_{a2} = 4{,}9$: la forme basique du second couple prédomine.

L'espèce dosée se retrouve sous la forme $\mathrm{NH_2{-}C_6H_4{-}COO^-}$.

2.1.3 Écrire l'équation chimique de la réaction support du titrage.

L'amphion, acide du couple de $\mathrm{p}K_{a2}$, cède un proton à l'ion hydroxyde, base forte :

$$\mathrm{NH_3^+{-}C_6H_4{-}COO^-(aq) + HO^-(aq) \rightarrow NH_2{-}C_6H_4{-}COO^-(aq) + H_2O(l)}$$

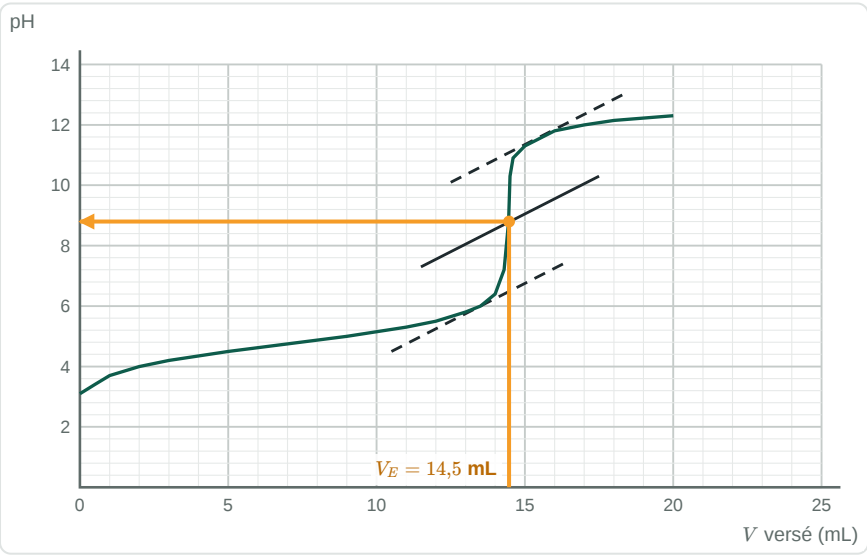
COMPRENDRE
Une réaction support de titrage doit être totale, rapide et unique : on l'écrit avec une flèche simple. Les ions $\mathrm{Na^+}$, spectateurs, n'y figurent pas.

2.2 À l'aide du graphique, déterminer le volume à l'équivalence en précisant la méthode utilisée.

Méthode des tangentes parallèles : on trace deux tangentes à la courbe, parallèles entre elles, de part et d'autre du saut de pH, puis la droite parallèle située à égale distance des deux. Cette droite coupe la courbe au point d'équivalence E, dont on lit l'abscisse.

$V_E = 14{,}5\ \mathrm{mL}$

MÉTHODE
Autre méthode possible : l'équivalence correspond au maximum de la courbe dérivée $\frac{\mathrm{d\,pH}}{\mathrm{d}V}$. Ici le saut est presque vertical : son abscisse donne directement V_E.



2.2 · Courbe de titrage : tangentes parallèles et lecture de V_E

2.3 En déduire la concentration molaire de la solution aqueuse d'acide 4-aminobenzoïque, avec deux chiffres significatifs.

Données utiles $C_a = 5{,}00 \times 10^{-1}\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; volume titré $V_S = 50{,}0$ mL ; $V_E = 14{,}5$ mL (2.2)

À l'équivalence, l'acide titré et les ions hydroxyde versés sont en proportions stœchiométriques, ici une mole pour une mole :

$$n(\text{acide})_{\text{titré}} = n(\text{HO}^-)_{\text{versé}} \quad \text{soit} \quad C \times V_S = C_a \times V_E$$

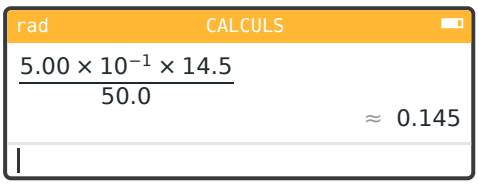
$$C = \frac{C_a \times V_E}{V_S} = \frac{5{,}00 \times 10^{-1} \times 14{,}5}{50{,}0} = 0{,}145\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$C = 0{,}15\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

PIÈGE
Le volume titré est celui de toute la fiole, 50,0 mL, puisque l'on titre la solution S entière. Ne pas le confondre avec V_E ni avec le volume total de la burette.

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, comme demandé : la lecture graphique de V_E limite la précision. Les deux volumes restent en mL, leurs unités se simplifient dans le rapport.

À LA CALCULATRICE



2.4 Une méthode plus précise donne $C = 1{,}44 \times 10^{-1}\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Le produit contenu dans le flacon peut-il être utilisé dans la synthèse envisagée ?

Données utiles $V_S = 50{,}0$ mL ; $M(\text{acide}) = 137{,}1\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; masse de l'échantillon $m = 1{,}00$ g ; pureté exigée : supérieure à 98 %

Masse d'acide 4-aminobenzoïque contenue dans l'échantillon dissous :

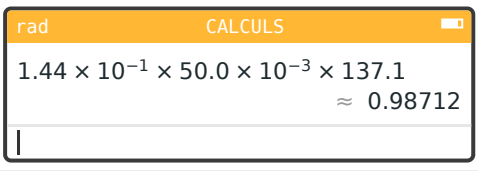
$$m_{\text{acide}} = C \times V_S \times M = 1{,}44 \times 10^{-1} \times 50{,}0 \times 10^{-3} \times 137{,}1 = 0{,}987\ \text{g}$$

Degré de pureté : $p = \dfrac{m_{\text{acide}}}{m} = \dfrac{0{,}987}{1{,}00} = 0{,}987$, soit 98,7 %.

$p = 98{,}7\ \% > 98\ \%$: le produit du flacon peut être utilisé.

PIÈGE
Laisser V_S en mL : il faut $50{,}0 \times 10^{-3}$ L. Avec la valeur arrondie $0{,}15\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, on trouverait une pureté supérieure à 100 % : d'où la valeur plus précise fournie.

À LA CALCULATRICE



3.1 Montrer que la masse de benzocaïne que l'on peut espérer former à l'issue de la synthèse vaut $m_{\text{théorique}} = 1{,}80$ g.

Données utiles $m = 1{,}50$ g d'acide ($M_A = 137{,}1\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$) ; $V = 20{,}0$ mL d'éthanol ($\rho = 0{,}79\ \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $M_E = 46{,}0\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$) ; $M_B = 165{,}2\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ (benzocaïne)

D'après l'étape (d), une mole d'acide réagit avec une mole d'éthanol pour donner une mole de benzocaïne.

$$n_A = \frac{m}{M_A} = \frac{1{,}50}{137{,}1} = 1{,}09 \times 10^{-2}\ \text{mol} \qquad n_E = \frac{\rho \times V}{M_E} = \frac{0{,}79 \times 20{,}0}{46{,}0} = 0{,}34\ \text{mol}$$

$n_A < n_E$: l'acide 4-aminobenzoïque est le réactif limitant, l'éthanol est en large excès.

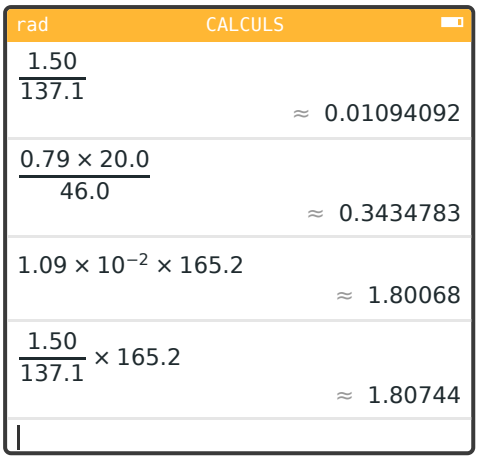
Si la transformation était totale : $n_{\text{max}}(\text{benzocaïne}) = n_A$, d'où

$$m_{\text{théorique}} = n_A \times M_B = 1{,}09 \times 10^{-2} \times 165{,}2 = 1{,}80\ \text{g}$$

$m_{\text{théorique}} = 1{,}80$ g, valeur attendue (1,81 g sans arrondir n_A : écart non significatif).

PIÈGE
Calculer la masse à partir de l'éthanol, ou oublier de justifier le réactif limitant. L'acide sulfurique n'entre pas dans le bilan : il apporte les ions H^+, catalyseur de l'estérification.

À LA CALCULATRICE



3.2 La masse de produit récupéré est $m_{\text{expérimental}} = 0{,}81$ g. Définir et calculer le rendement de cette réaction.

Données utiles $m_{\text{théorique}} = 1{,}80$ g (3.1)

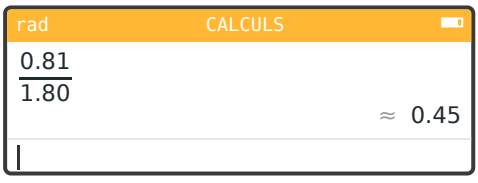
Le rendement est le quotient de la quantité de produit réellement obtenue par la quantité maximale que l'on obtiendrait si la transformation était totale. Le produit étant le même, ce quotient est aussi celui des masses :

$$\eta = \frac{n_{\text{expérimental}}}{n_{\text{max}}} = \frac{m_{\text{expérimental}}}{m_{\text{théorique}}} = \frac{0{,}81}{1{,}80} = 0{,}45$$

$\eta = 45\ \%$

COMPRENDRE
Un rendement inférieur à 100 % est normal ici : l'estérification est une transformation limitée, et les étapes de séparation et de séchage font perdre du produit.

À LA CALCULATRICE



4.1 Associer à chaque molécule (acide 4-aminobenzoïque, produit obtenu) son spectre infrarouge du document 3, en justifiant.

Les deux molécules possèdent un groupe $-NH_2$ et une liaison $C{=}O$. Seul l'acide 4-aminobenzoïque possède la liaison $O{-}H$ d'un acide carboxylique, remplacée dans la benzocaïne par le groupe ester.

- Spectre 1 : large bande entre 2500 et 3200 cm^{-1}, caractéristique de la liaison $O{-}H$ d'un acide carboxylique.
- Spectre 2 : cette large bande est absente ; il ne reste dans cette zone que les bandes fines des liaisons $N{-}H$ (3100 à 3500 cm^{-1}) et $C{-}H$.

Spectre 1 : acide 4-aminobenzoïque ; spectre 2 : produit obtenu (benzocaïne).

PIÈGE
S'appuyer sur la bande $C{=}O$: les intervalles de l'ester (1700 à 1740 cm^{-1}) et de l'acide (1680 à 1710 cm^{-1}) se chevauchent. Les bandes $N{-}H$, présentes sur les deux spectres, ne distinguent rien non plus.

4.2 Vérifier, à l'aide du spectre RMN du produit obtenu, que l'étape d'estérification s'est bien déroulée.

L'estérification greffe un groupe éthyle $-O-CH_2-CH_3$, absent de l'acide de départ. On le retrouve sur le spectre :

- signal à 1,3 ppm, intégrant pour 3 H, triplet : les protons de CH_3 ont 2 voisins (ceux de CH_2), d'où $2+1=3$ pics ;
- signal à 4,3 ppm, intégrant pour 2 H, quadruplet : les protons de CH_2 ont 3 voisins (ceux de CH_3), d'où $3+1=4$ pics ; ce déplacement appartient à l'intervalle 3,7 à 4,8 ppm des protons $R-CO-O-CH$ d'un ester.

Les autres signaux correspondent au reste de la molécule : 7,8 et 6,6 ppm (2 H chacun) pour les quatre protons du cycle, 4,1 ppm (2 H) pour NH_2.

Le spectre contient les signaux du groupe éthyle lié à l'oxygène d'un ester : l'estérification a bien eu lieu.

COMPRENDRE
La spectroscopie RMN ne figure plus au programme actuel de la spécialité en terminale ; la spectroscopie infrarouge de la question 4.1 y figure toujours.

MÉTHODE
Règle des $(n+1)$-uplets : un groupe de protons équivalents ayant n protons voisins donne un signal à $n+1$ pics. L'intégration donne le nombre de protons du groupe.