

## 3 Synthèse du paracétamol

Lors d'une synthèse, lorsque plusieurs produits peuvent se former, le chimiste peut obtenir de façon majoritaire le produit souhaité en travaillant avec des réactions sélectives.  
Qu'est-ce qu'une réaction sélective ?

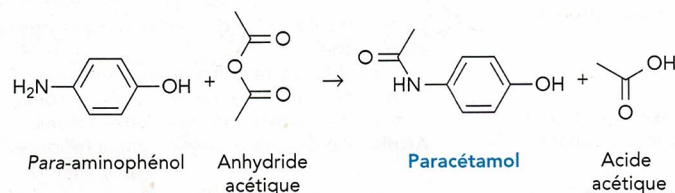
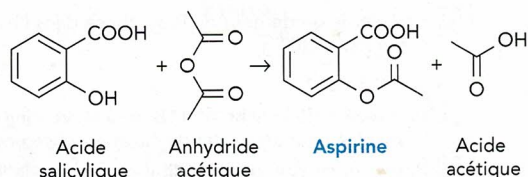
### Compétence exigible au baccalauréat

- Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule d'intérêt biologique à partir d'un protocole.

### A Sélectivité de la réaction

En cas de douleurs, l'aspirine ou le paracétamol est prescrit, pourtant il ne s'agit pas des mêmes molécules. L'aspirine a, entre autres, un effet anticoagulant que n'a pas le paracétamol (doc. 3).

On donne ci-après les équations relatives aux synthèses de l'aspirine et du paracétamol.



Doc. 3 Boîtes d'aspirine et de paracétamol.

1 Nommer les groupes caractéristiques présents dans les réactifs intervenant dans ces synthèses. Identifier ceux qui réagissent. Quelles sont les fonctions créées ?








2 Lors de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique, le paracétamol se forme majoritairement, mais une autre espèce chimique peut aussi se former minoritairement.

En s'inspirant de la réaction de synthèse de l'aspirine, donner la formule topologique de cette espèce.

### Un pas vers le cours...

3 On dit que le paracétamol est obtenu via une réaction sélective. À l'aide de cet exemple, définir ce qu'est une réaction sélective.

Données pour la partie B :

Produits	Para-aminophénol	Acide acétique	Anhydride acétique	Paracétamol
Masse molaire	$M = 109,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 60,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 102,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 151,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Température de changement d'état	$T_{\text{fus}} = 184 \text{ }^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 16,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 118 \text{ }^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{fus}} = -73,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 140 \text{ }^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 168 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Solubilité	Peu soluble dans l'eau.	Grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques.	S'hydrolyse lentement en acide acétique en présence d'eau ; très soluble dans la plupart des solvants organiques	Solubilité dans l'eau : $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $250 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .
Pictogrammes de sécurité	  		 	



L'**extraction liquide-liquide** permet de transférer sélectivement des espèces présentes dans un solvant vers un autre solvant, **non miscible** au premier, dans lequel elles sont **plus solubles**.

- ▶ Lorsque le produit synthétisé est très soluble dans la phase organique, on peut, pour améliorer la séparation :
  - **saturer la phase aqueuse en sels** (par exemple  $\text{Na}^+(\text{aq}) + \text{Cl}^-(\text{aq})$ ) afin de diminuer la solubilité du produit organique dans la phase aqueuse. Cette technique s'appelle le **relargage** ;
  - **laver la phase organique** avec de l'eau pour en retirer les espèces solubles dans l'eau (**doc. 3**) ;
  - **extraire le produit de la phase aqueuse** avec un solvant organique.
- ▶ Ces étapes doivent être suivies :
  - d'un séchage afin d'éliminer l'eau contenue dans la phase organique avec un desséchant chimique, par exemple  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$  anhydre ;
  - de l'évaporation du solvant grâce à un évaporateur rotatif (**doc. 4**).

### 1.4 Étape 3 : la purification

La **purification** consiste à éliminer les faibles quantités d'impuretés, contenues dans le produit brut afin d'obtenir le **produit purifié**.

Les deux méthodes de purification les plus employées sont la **recristallisation** pour les solides (**activité 1**) et la **distillation** pour les liquides (**activité 2**).

- ▶ La **recristallisation** est une méthode de purification des solides fondée sur la **différence de solubilité** du produit et des impuretés dans un solvant\*.
- ▶ La **distillation** est une méthode de purification des liquides fondée sur les **différences de température d'ébullition** du produit et des impuretés.

### 1.5 Étape 4 : les analyses

Les étapes d'analyse permettent de **contrôler la pureté** du produit synthétisé et de le **caractériser** (de l'identifier).

Il existe plusieurs méthodes, certaines dépendent de l'état physique du produit.

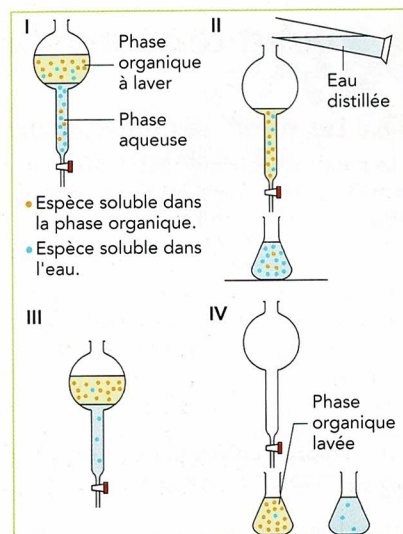
- Pour les solides : mesure de la température de fusion, par exemple, à l'aide du banc Köfler (**doc. 5**).
- Pour les liquides : mesure de l'indice de réfraction à l'aide d'un réfractomètre ou mesure de la température d'ébullition (**activité 2**).
- Pour les liquides et les solides : spectroscopie IR ou de RMN (**activités 1 et 2**), chromatographies (**activités 1 et 3**).

### 1.6 Étape 5 : le calcul du rendement

On appelle **rendement**  $\rho$  de la synthèse le quotient de la quantité du produit  $P$  effectivement obtenue  $n_p$  par la quantité maximale attendue  $n_{\text{max}}$  :  $\rho = \frac{n_p}{n_{\text{max}}}$ .

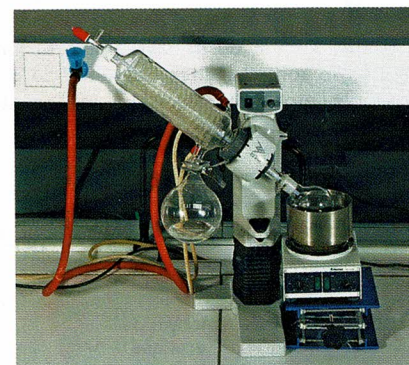
Les synthèses se font rarement en une seule étape ; dans ce cas, on parle alors de **synthèse multi-étape**. Le **rendement de la synthèse** est, dans ce cas, égal au **produit des rendements de chaque étape** qui doivent être les plus proches possible de 1 pour que le rendement global soit acceptable (**activité 6**).

▶ Voir exercices 1, p. 503, et 5 à 8, p. 506 et 507.

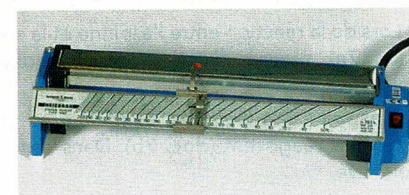


Doc. 3 Lavage de la phase organique avec de l'eau.

\* Lors d'une recristallisation on introduit un minimum de solvant afin de limiter les pertes de solide contenu dans le solvant saturé.



Doc. 4 L'évaporateur rotatif permet d'éliminer les solvants sous pression réduite.



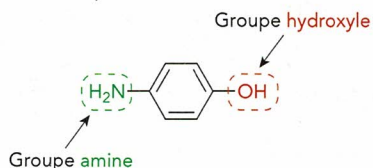
Doc. 5 Le banc Köfler permet de mesurer la température de fusion des solides.



## 2 Qu'est-ce qu'une réaction sélective?

### 2.1 Les composés polyfonctionnels

Le para-aminophénol, réactif utilisé lors de la synthèse du paracétamol (activité 3) est un exemple de composé polyfonctionnel car il possède deux groupes caractéristiques :



Un **composé polyfonctionnel** est un composé possédant plusieurs groupes caractéristiques.

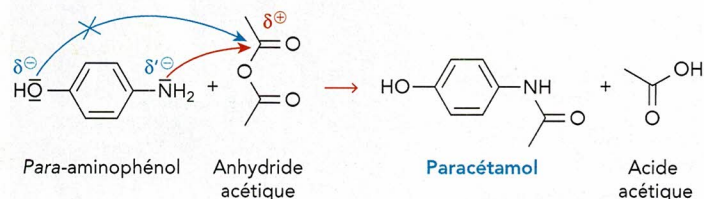
Dans le nom d'un composé organique polyfonctionnel, la présence de groupes caractéristiques est indiquée par sa terminaison et par certains des préfixes du nom (voir tableau, p. 288, et doc. 6).

### 2.2 Réactifs chimiosélectifs

En synthèse, les réactifs sont souvent polyfonctionnels. Plusieurs fonctions sont alors susceptibles de réagir dans les conditions de l'expérience.

Lors de la synthèse du paracétamol (activité 3), le groupe amine réagit très majoritairement sur l'anhydride d'acide : on dit alors que la réaction est sélective et que l'anhydride d'acide est un réactif chimiosélectif.

L'atome d'azote du groupe amine et l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle sont des sites donneurs de doublet d'électrons. Dans cet exemple l'atome d'azote est un meilleur site donneur de doublet d'électrons que l'atome d'oxygène.

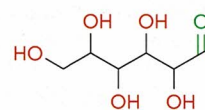


Une réaction est **sélective** lorsque, parmi plusieurs fonctions d'une même molécule, l'une d'elles réagit **préférentiellement** avec le réactif considéré. Ce réactif est dit **chimiosélectif**.

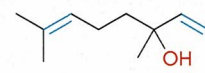
Lors de la réaction entre l'aspirine et la soude, à température ambiante (doc. 7a), seule la fonction acide carboxylique réagit : la réaction est sélective.

Si l'aspirine est chauffée à reflux avec un excès de soude, les deux fonctions réagissent (doc. 7b). Dans ces conditions la réaction est non sélective.

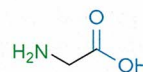
La sélectivité ou non-sélectivité d'une réaction dépend des réactifs utilisés, mais aussi des **conditions expérimentales**.



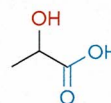
2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal



3,7-diméthyl-1,6-diène-3-ol

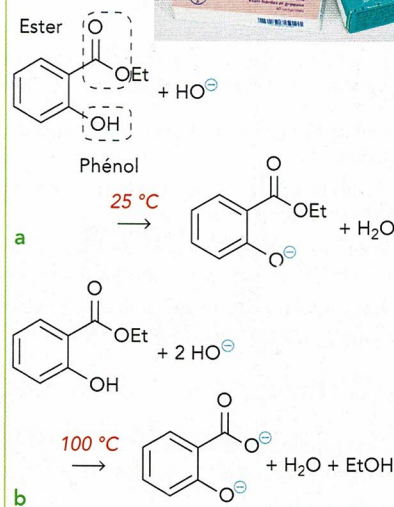


Acide 2-aminoéthanoïque



Acide 2-hydroxypropanoïque

Doc. 6 Exemples de composés polyfonctionnels.



Doc. 7 La masse d'aspirine présente dans ces diverses formulations peut se déduire de dosages acido-basiques. Les réactions mises en jeu dans ces dosages entre l'aspirine et une solution de soude conduisent à des produits différents selon les conditions opératoires (a ou b).

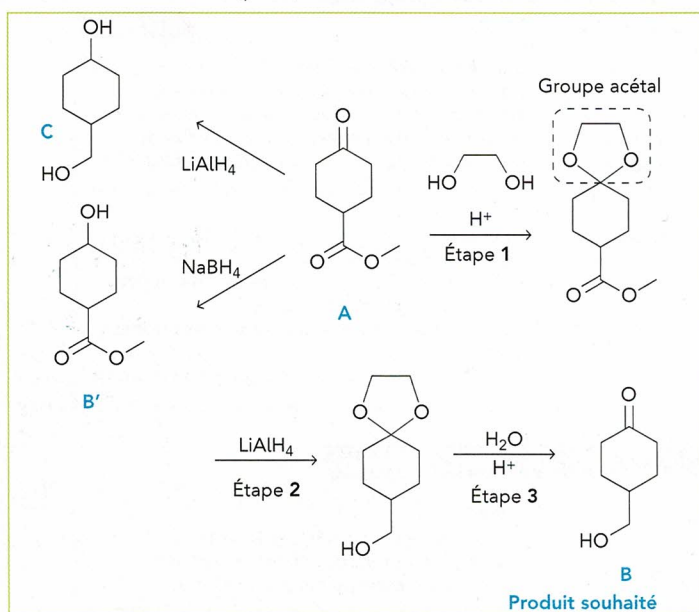


## 2.3 Protection de fonctions

► Lorsqu'il n'est pas possible de mettre en œuvre une réaction sélective pour faire réagir une seule des fonctions d'un composé polyfonctionnel, il faut protéger les autres fonctions.

Un **groupe protecteur** est un groupe caractéristique, volontairement créé dans la molécule d'un composé polyfonctionnel afin de **bloquer** la réactivité de l'une de ses fonctions. Cette fonction est **temporairement transformée** en une autre fonction.

► La réduction par  $\text{LiAlH}_4$  du produit **A** étudiée dans l'**activité 5** est non sélective, car les deux fonctions, ester et cétone, réagissent et conduisent au produit **C**. L'utilisation d'un réactif chimiosélectif tel que  $\text{NaBH}_4$  ne conduit pas non plus au composé **B** souhaité, car la cétone, plus réactive que l'ester, est réduite. Il est donc nécessaire de protéger temporairement la fonction cétone à l'aide d'un groupe acétal, non réactif vis-à-vis de  $\text{LiAlH}_4$  (étapes 1 à 3).



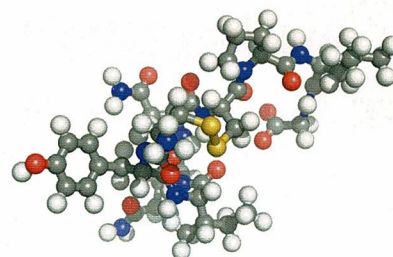
► Le **groupe protecteur** utilisé doit :

- réagir de manière sélective avec la fonction à protéger ;
- être stable lors des réactions suivantes ;
- pouvoir être enlevé (clivé) facilement et de manière sélective, une fois la réaction effectuée.

► L'utilisation d'un groupe protecteur nécessite au moins deux étapes supplémentaires dans une synthèse. Il faut donc que les étapes de protection et de déprotection aient lieu avec de très bons rendements.

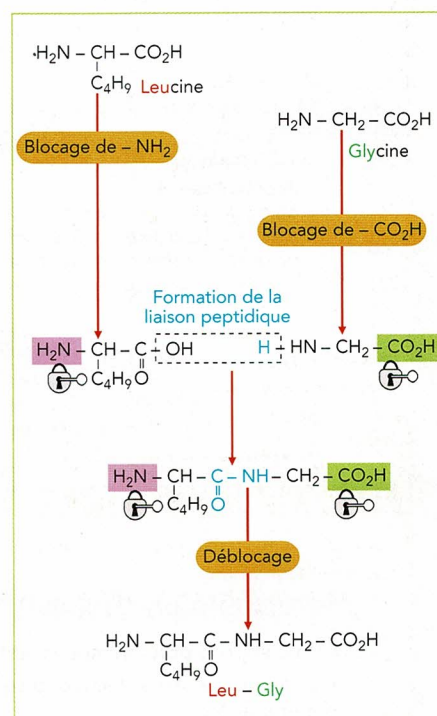
► Les acides  $\alpha$ -aminés (**doc. 8**) sont des composés polyfonctionnels. Lors de la synthèse du dipeptide **Leu-Gly** (**activité 4**), plusieurs dipeptides sont obtenus si aucune précaution n'est prise : **Leu-Leu**, **Gly-Gly**, **Gly-Leu** et enfin **Leu-Gly**. La stratégie de synthèse du dipeptide **Leu-Gly** est résumée dans le **document 9**.

La synthèse d'un **dipeptide** (ou d'un polypeptide) nécessite d'utiliser des **groupes protecteurs** et des **groupes activateurs**.



► **Doc. 8** L'ocytocine est le premier polypeptide à avoir été synthétisé à partir de ses acides  $\alpha$ -aminés constitutifs.

Lors d'une synthèse peptidique, la réaction entre la fonction amine et la fonction acide carboxylique étant très lente, on active la fonction acide carboxylique en la transformant en une fonction plus réactive.



► **Doc. 9** Exemple d'utilisation de groupes protecteurs dans une synthèse peptidique.