

Chapitre C12 : Sélectivité en chimie organique

Synthèse du paracétamol ou de l'acétanilide

| Notions et contenus | Compétences exigibles | | |
|--|---|---|---|
| Sélectivité en chimie organique 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. (TPC15)</i> | ☺ | ☹ |
| | <i>Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis. (TPC11)</i> | ☺ | ☹ |

I. Synthèse du paracétamol : (Groupes pairs)

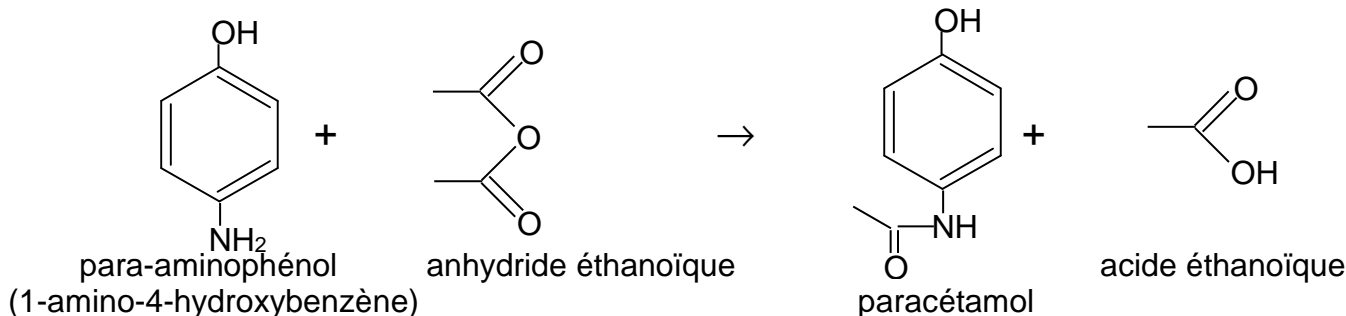
Document 1 : Le paracétamol

Le paracétamol (contraction de para-acétyl-amino-phénol) est un médicament qui se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques¹ et antipyrétiques². Il est dépourvu d'action anti-inflammatoire, mais ne présente pas les contre-indications de l'aspirine (il n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire).

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France.



Document 2 : Équation de la réaction de synthèse



¹ Analgésique : médicament ayant pour but d'éliminer la douleur

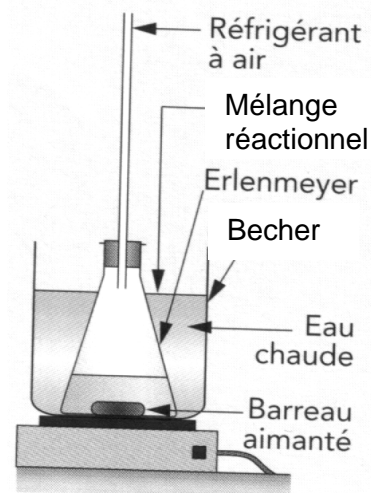
² Antipyrétique : médicament dont le rôle est de combattre la fièvre

Document 3 : Données physicochimiques et relatives à la sécurité

| Produits | Para-aminophénol | Acide acétique | Anhydride acétique | Paracétamol |
|-------------------------|--|---|--|---|
| Masse molaire | 109 g.mol ⁻¹ | 60 g.mol ⁻¹ | 102 g.mol ⁻¹ | 151 g.mol ⁻¹ |
| Densité | Solide | 1,05 | 1,08 | Solide |
| Température de fusion | T _f = 187 °C | T _f = 16°C | T _f = -73 °C | T _f = 170 °C |
| Solubilité | Peu soluble dans l'eau. Solubilité accrue en solution aqueuse d'acide éthanoïque. | Grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques | S'hydrolyse en acide acétique en présence d'eau ; très soluble dans la plupart des solvants organiques | Solubilité dans l'eau 10 g.L ⁻¹ à 25°C 250 g.L ⁻¹ à 100°C |
| Pictogramme de sécurité | | | | |

Document 4 : Protocole de la synthèse du produit brut

- Dans un erlenmeyer, introduire : 2,5 g de para-aminophénol, 25 mL d'eau et 5,0 mL d'acide éthanoïque pur.
- Réaliser le montage ci-contre et porter l'erlenmeyer dans le bain-marie à 80°C, environ, préalablement chauffé, en agitant modérément, pour obtenir une dissolution complète.
- Laisser refroidir la solution, sous de l'eau froide, jusqu'à température ambiante, tout en agitant.
- Sous hotte, ajouter mL par mL, 5,0 mL d'anhydride éthanoïque, tout en agitant.
- L'addition terminée, adapter le réfrigérant à air et porter au bain-marie vers 60°C pendant 10 min. Refroidir dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation du paracétamol.



1) Au regard des pictogrammes de sécurité des réactifs, indiquer quelles précautions expérimentales doivent être prises.

2) Réaliser la synthèse du paracétamol ; une synthèse s'effectue en plusieurs étapes :

- Synthèse du produit brut,
- Séparation du produit d'intérêt des autres espèces,
- Purification par recristallisation,
- Identification du produit obtenu.

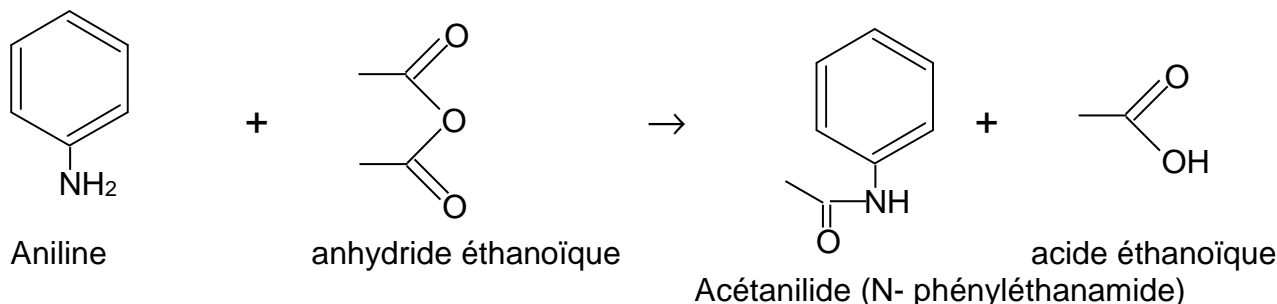
3) Calculer le rendement de la réaction. $\eta = \frac{\text{masse de produit obtenu}}{\text{masse de produit attendu}}$

II. Synthèse de l'acétanilide : (Groupes impairs)

Document 1 : L'acétanilide

L'acétanilide, aussi appelé acétylaniline ou acétylaminobenzène, a des propriétés analgésiques³. Elle se classe dans la même catégorie de médicaments que le paracétamol. Elle fut commercialisée sous le nom d'antifébrine®. En 1948, Julius Axelrod⁴ et Bernard Brodie⁵ ont découvert que l'acétanilide était beaucoup plus toxique dans ses utilisations que les autres médicaments, endommageant notamment le foie et les reins. C'est donc un médicament abandonné à ce jour. De plus, ce composé est souvent responsable de méthémoglobinémie mortelle (taux important d'une protéine dérivée de l'hémoglobine, la méthémoglobine, dans le sang).

Document 2 : Équation de la réaction de synthèse



Document 3 : Données physicochimiques et relatives à la sécurité

| Produits | Aniline | Acide acétique | Anhydride acétique | Acétanilide |
|-------------------------|-------------------------|---|--|--|
| Masse molaire | 93 g.mol ⁻¹ | 60 g.mol ⁻¹ | 102 g.mol ⁻¹ | 135 g.mol ⁻¹ |
| Densité | 1,02 | 1,05 | 1,08 | Solide |
| Température de fusion | T _f = -6,3°C | T _f = 16°C | T _f = -73 °C | T _f = 114°C |
| Solubilité | Soluble dans l'eau | Grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques | S'hydrolyse en acide acétique en présence d'eau ; très soluble dans la plupart des solvants organiques | Solubilité dans l'eau 5,6 g.L ⁻¹ à 25°C 35 g.L ⁻¹ à 80°C |
| Pictogramme de sécurité | | | | |

Document 4 : Protocole de la synthèse du produit brut

- Dans un ballon rodé propre et sec, introduire lentement 7,0 mL d'acide éthanoïque qui joue ici le rôle de solvant, 7,0 mL d'anhydride éthanoïque, 5,0 mL d'aniline, quelques grains de pierre ponce et un turbulent ;
- Adapter sur le ballon rodé un réfrigérant à boules ; chauffer modérément avec un chauffe-ballon pendant environ 15 minutes ;
- Remplacer le chauffe-ballon par un agitateur magnétique et verser immédiatement par le sommet du réfrigérant 10 mL d'eau sans attendre le refroidissement en faisant attention aux vapeurs chaudes et acides, agiter modérément ;

³ Analgésique : médicament ayant pour but d'éliminer la douleur

⁴ Julius Axelrod (1912 – 2004) est un biochimiste américain. Il obtient le prix Nobel de médecine en 1970

⁵ Bernard Beryl Brodie (1907 - 1989) est un chercheur, anglais, travaillant sur la thérapie médicamenteuse

- Ajouter 50 mL d'eau froide et agiter à température ambiante jusqu'à apparition des cristaux, éventuellement utiliser un bain d'eau glacée ;
- Lorsque les premiers cristaux blancs apparaissent, ajouter 50 mL d'eau froide et refroidir le ballon dans la glace jusqu'à cristallisation complète

1) Au regard des pictogrammes de sécurité des réactifs, indiquer quelles précautions expérimentales doivent être prises.

2) Réaliser la synthèse de l'acétanilide ; une synthèse s'effectue en plusieurs étapes :

- Synthèse du produit brut,
- Séparation du produit d'intérêt des autres espèces,
- Purification par recristallisation,
- Identification du produit obtenu.

3) Calculer le rendement de la réaction. $\eta = \frac{\text{masse de produit obtenu}}{\text{masse de produit attendu}}$

III. Étude des réactions de synthèse :

1) Écrire les équations caractérisant les bilans de chacune des deux synthèses :

- Synthèse paracétamol
- Synthèse acétanilide.

2) Repérer et nommer les groupes caractéristiques présents ainsi que les fonctions chimiques correspondantes.