

Partie Agir : Défis du XXI^{ème} siècle

CHAP 19-ACT EXP Synthèse sélective du paracétamol

Objectifs :

- Extraire et exploiter des informations :
 - sur l'utilisation de réactifs chimio sélectifs,
 - 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.
- Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.
- calculer un rendement.
- Identifier des réactifs et des produits à l'aide de spectres et de tables fournis.

1. PRINCIPE

Le paracétamol est le principe actif que l'on trouve dans les comprimés utilisés contre la douleur et la fièvre. Au laboratoire, on le prépare par réaction de l'anhydride éthanoïque avec le 1-amino-4-hydroxybenzène (ou para-aminophénol).

2. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL



attention attention attention attention attention attention attention attention

- Pour manipuler, mettre obligatoirement des lunettes et des gants

- L'anhydride éthanoïque est un produit inflammable, corrosif, aux vapeurs très irritantes

attention attention attention attention attention attention attention attention

2.1. Préparation préliminaire

- Allumer la plaque chauffante et mettre de l'eau à chauffer dans un cristallisoir pour le bain marie
- Mettre dans le bain marie un thermomètre pour surveiller la température (celle ci ne doit pas dépasser 80°C)

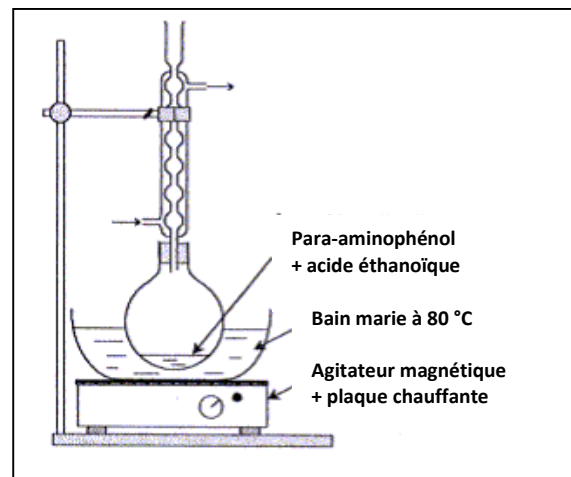
2.2. Préparation du mélange réactionnel

Dans un ballon de 250mL, introduire successivement :

- 1 barreau aimanté
- 2,73g de para-aminophénol,
- environ 20mL (mesurée avec l'éprouvette graduée de 100 mL) d'acide éthanoïque de concentration 2 mol.L⁻¹.

- Adapter un réfrigérant à boules
- Chauffer à 80°C en agitant jusqu'à dissolution complète (pendant environ 10 minutes)

- Pendant que vous chauffez, préparer dans le cristallisoir un mélange d'eau et de glace



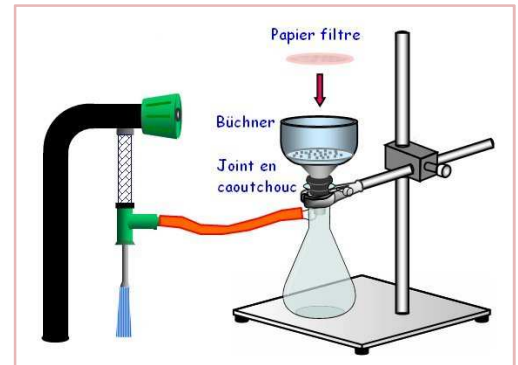
2.3. Formation du paracétamol

- Quand la dissolution est complète, remplacer le bain marie par le bain d'eau glacé.
- Ajouter lentement, de préférence en gardant le réfrigérant à boules adapté sur le ballon, un volume V = 3,5mL d'anhydride éthanoïque (à l'aide de l'éprouvette de 10 mL) (CH₃-CO)₂O. Le mélange s'échauffe.

- L'addition terminée, chauffer doucement vers 60°C (surveiller la température à l'aide du thermomètre) au bain marie, pendant environ 10 minutes.
- Transvaser le mélange dans un erlenmeyer de 250 mL puis refroidir dans un bain d'eau glacée et amorcer la cristallisation en grattant la paroi avec un agitateur en verre: le paracétamol formé précipite (il faut compter environ 10 min) ; on l'appelle paracétamol brut.
- **Pendant que le ballon se trouve dans le bain d'eau glacée, préparer la chromatographie du 2.6 b)**

2.4. Filtration

- Filtrer le précipité sur Büchner en tirant sous vide avec la trompe à eau.
- Rincer l'erlenmeyer avec de l'eau glacée
- Récupérer les cristaux dans un bécher



Normalement le précipité obtenu devrait être purifié par recristallisation avant identification par chromatographie, mais cette opération est relativement longue.
 On fera donc la chromatographie directement sur le précipité obtenu par synthèse.
 1 des membres du groupe réalisera la purification alors que l'autre s'occupera de l'identification.

2.5. Purification du paracétamol par recristallisation

Attention : Penser à garder un peu de produit pour la personne qui va faire la chromatographie

- Introduire le paracétamol brut dans un bécher avec 20mL d'eau du robinet
- Mettre le bécher sur l'agitateur chauffant, porter à ébullition tout en agitant à l'aide du barreau aimanté.
- Si la dissolution n'est pas complète, ajouter 5mL d'eau.
- Après dissolution complète à chaud, laisser refroidir, puis placer dans un bain d'eau glacée (attendre l'apparition des cristaux)
- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus.
- Rincer les cristaux avec un peu d'eau glacée. C'est du paracétamol purifié
- Sécher les cristaux à l'aide de papier filtre et peser

2.6. Caractérisation

a) Point de fusion :

Un corps pur est caractérisé par son point de fusion. À l'aide du banc Kofler, mesurer la température de fusion du solide obtenu.

$T_f = \dots\dots\dots$ °C

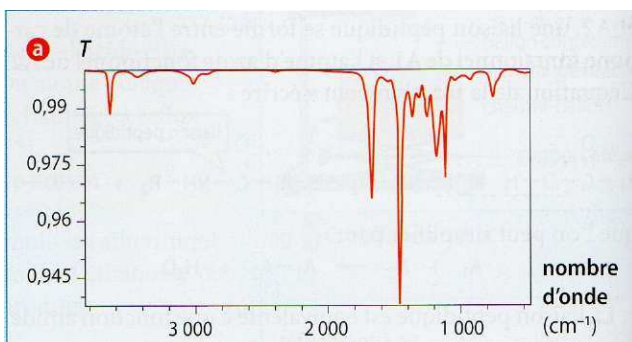
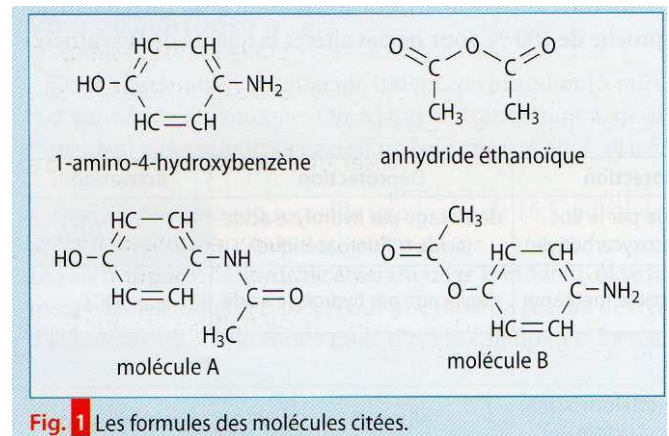
b) Chromatographie sur couche mince CCM :

- Placer une hauteur de 0,5 cm d'éluant (3mL d'acétate d'éthyle, 2mL de cyclohexane et 0,5 mL d'acide formique, il se trouve sur le bureau) dans une cuve à chromatographie fermée à l'aide d'une plaque en verre.
- Dans 2 tubes à essais notés T1, T2, introduire environ 1mL d'éluant et dissoudre une pointe de spatule de:

- Doliprane broyé (à l'aide d'un mortier) dans T1
 - paracétamol purifié dans T2
- Boucher chaque tube avec votre pouce et agiter vigoureusement (utiliser des gants et nettoyer bien votre pouce chaque fois que vous agitez un autre tube)
- Sur une plaque de silice, tracer au crayon la ligne de dépôt à environ 1,5 cm du bord inférieur, y mettre 2 croix équidistantes notée T1 et T2.
- Déposer à l'aide d'un cure dent une microgoutte des 2 solutions précédentes.
- Laissez sécher la plaque de chromatographie
- Placer la plaque dans la cuve que l'on referme aussitôt.
- Lorsque l'éluant a atteint 1cm du bord supérieur, sortir la plaque, tracer la ligne de front.
- Laisser sécher et observer la plaque en lumière ultraviolette.
- Entourer les taches révélées d'un trait crayon.
- Coller le chromatogramme sur votre rapport.

3. ETUDE DE LA REACTION

L'examen des sites donneurs et accepteurs de doublet d'électrons du 1-amino-4-hydroxybenzène et de l'anhydride éthanoïque montre que, théoriquement, plusieurs réactions entre ces deux molécules sont envisageables et peuvent conduire à un mélange d'espèces chimiques, notées A et B. L'analyse spectrale infrarouge du produit de synthèse purifié montre qu'une seule espèce chimique s'est réellement formée.



Questions

- Entourer et nommer les groupes d'atomes caractéristiques du 1-amino-4-hydroxybenzène.
- Justifier que les atomes d'oxygène et d'azote de cette molécule soient des sites donneurs de doublet d'électrons.
- En justifiant, situer les sites accepteurs de doublet d'électrons de l'anhydride éthanoïque.
 - Relier par une flèche les sites pouvant expliquer la formation d'une liaison entre les deux molécules.
- Pour les deux molécules A et B possibles :
 - Préciser le groupe d'atomes caractéristique qui n'est pas modifié et celui qui a disparu.
 - Donner la nature du groupe d'atomes caractéristique qui apparaît.

5) En comparant les spectres IR du 1-amino-4-hydroxybenzène et du paracétamol et en utilisant la table de données spectrales en annexe, montrer que le paracétamol correspond à la molécule A.

6) Écrire l'équation de la réaction de synthèse, sachant qu'il se forme aussi de l'acide éthanoïque.

7) Que peut-on déduire sur le caractère donneur de doublet d'électrons de l'atome d'azote comparé à celui de l'atome d'oxygène

4. EXPLOITATION DU PROTOCOLE

1) On suppose que la réaction du 3.6) est totale, à l'aide d'un tableau d'avancement (à ne pas mettre sur le rapport) calculer x_{\max} et trouver le réactif limitant ?

Données :

Nombre de moles de para-aminophénol mis en jeu : $n_{\text{para}} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$

Nombre de moles d'anhydride éthanoïque mis en jeu : $n_{\text{anh}} = 3,7 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$

2) Calculer la masse théorique de paracétamol : $m_{\text{thé}}$

3) Après avoir séché le produit à l'étuve pendant quelques heures, on obtient une masse de paracétamol pratique de $m = 2,66 \text{ g}$

a) En déduire le rendement de cette synthèse.

b) Pourquoi n'est-il pas de 100% ?

4) Un corps solide pur fond à sa température de fusion: le produit obtenu est-il du paracétamol ? Est-il pur ?

5) Ce résultat est-il confirmé par la CCM. Justifier

6) La synthèse réalisée est-elle bien une synthèse sélective ?

DONNEES :

Espèce chimique	Formule brute	État physique à 20 °C	Température de fusion (°C)	Solubilité dans l'eau	Masse molaire (g · mol ⁻¹)	Masse volumique (g · mL ⁻¹)	Risque et sécurité
Acide éthanoïque	C ₂ H ₄ O ₂	Liquide		Très grande	60	1,05	Très corrosif
1-Amino-4-hydroxybenzène	C ₆ H ₇ NO	Solide	186	Très faible à froid Grande à chaud	109		Toxique Polluant
Anhydride éthanoïque	C ₄ H ₆ O ₃	Liquide	- 73	Très grande	102	1,08	Très corrosif
Paracétamol	C ₈ H ₉ NO	Solide	168	Faible à froid Grande à chaud	151		Toxique

Fig. 4 Données concernant les espèces chimiques et la synthèse.

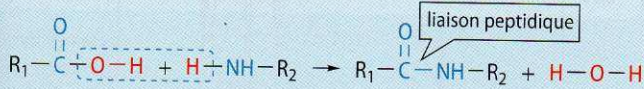
5. SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

Les réactions entre molécules polyfonctionnelles engendrent un grand nombre de produits si elles ne sont pas orientées.

5.1. Documents

Stratégie dans la synthèse de peptides

Les peptides sont des polymères entrant dans la composition des protéines et obtenus par condensation d'acides α -aminés (Fig. 1). Lors de la condensation de deux acides α -aminés A1 et A2, une liaison peptidique se forme entre l'atome de carbone fonctionnel de A1 et l'atome d'azote fonctionnel de A2. L'équation de la réaction peut s'écrire :



que l'on peut simplifier par :



La liaison peptidique est équivalente à une fonction amide.

La difficulté de la synthèse des peptides réside dans le caractère polyfonctionnel des acides α -aminés. La synthèse du

dipeptide noté A_1-A_2 , par exemple, à partir d'un mélange des deux acides α -aminés notés A_1 et A_2 conduirait, sans aucune précaution, à un mélange de 4 dipeptides dont celui désiré. Le problème à résoudre par le chimiste pour n'obtenir que le dipeptide voulu est donc de construire une stratégie de synthèse (Fig. 2) mettant en jeu des étapes intermédiaires :

- par un jeu de blocages sélectifs, certaines fonctions des molécules réactives vont être temporairement protégées et rendues « inactives » ;

- les fonctions réactives non bloquées seront activées afin d'améliorer le rendement de la synthèse ;

- une fois la synthèse terminée, les fonctions bloquées seront déprotégées.

Toutes ces étapes intermédiaires doivent avoir un rendement proche de 100 % pour ne pas altérer la qualité de la synthèse.

Formule générale	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	
Exemples	R = -H	glycine
	R = -CH ₃	alanine
	R = -CH ₂ -OH	sérine

Fig. 1 Les acides α -aminés.

Fonction	Protection	Déprotection	Activation
Amine R-NH ₂	blocage par le Boc (tertiobutoxycarbonyle)	déblocage par hydrolyse acide (acide trifluoroacétique)	
Acide carboxylique R-COOH	blocage par le méthanol	déblocage par hydrolyse acide	par SOCl ₂

Fig. 2 Exemples de stratégies.

5.2. Questions

a) Entourer et nommer les groupes d'atomes caractéristiques portés par un acide α -aminé.

b) Pourquoi qualifie-t-on la molécule de polyfonctionnelle ?

La formation de la liaison peptidique est une réaction entre un site accepteur et un site donneur de doublet d'électrons.

c) Sur la formule générale d'un acide α -aminé, préciser les positions de ces deux sites (on ne tient pas compte des fonctions du groupe R).

d) La condensation est-elle une réaction d'addition, d'élimination ou de substitution ?

e) Quelles sont les formules simplifiées des quatre dipeptides obtenus par réaction de A_1 et A_2 ?

f) Le dipeptide Gly-Ala est obtenu par création d'une liaison peptidique entre la fonction acide carboxylique de la glycine et la fonction aminé de l'alanine. Avant création de cette seule liaison :

f)1. Quelle fonction de la glycine doit-on protéger ? Comment la protège-t-on ?

f)2. Mêmes questions pour l'alanine.

f)3. D'après le texte, quelle opération supplémentaire doit-on réaliser sur la molécule de glycine ?

g) Quelle(s) étape(s) finale(s) doit-on réaliser une fois la liaison peptidique formée ?