

Stratégie de synthèse en vue de l'obtention de la phénacétine à partir du 4-aminophénol

Introduction : Qu'est-ce qu'une stratégie de synthèse ?

La synthèse organique consiste en l'obtention d'une molécule par transformation chimique.

Nous mettons en œuvre le mélange d'espèces chimiques que nous appelons les réactifs, nous avons remarqué des zones particulières dans les molécules de réactifs, des zones de réactivité.

Exemple :

Nous avons repéré dans une molécule A un atome donneur et dans une molécule B un atome accepteur. Nous envisageons de mélanger A et B dans des conditions adaptées afin d'accrocher ces deux molécules l'une à l'autre par une liaison entre l'atome donneur de A et l'atome accepteur de B. La formation de la liaison va sans doute être suivie d'autres modifications, toujours est-il que la transformation est déclenchée et le système évolue vers la formation de la molécule cherchée que nous notons C ?

Nous pourrions écrire une équation de réaction ($A + B \rightarrow C$, $A + B \rightarrow C + D$, etc.)

La stratégie de synthèse dans un cas aussi simple sera simple et reposera sur seulement deux grands axes de réflexion :

- La réaction chimique envisagée doit bien fonctionner
 - o Etre rapide
 - o Etre totale
- Les principes de chimie verte doivent être le plus possible respectés : voir partie « chimie verte » dans le cours.

Mais la chimie de synthèse en une seule étape avec de petites molécules, c'était il y a 150 ans !!

Qu'en est-il si nous envisageons quelque chose de plus complexe ?

Par exemple une transformation au cours de laquelle nous devons modifier une molécule sur deux parties de celle-ci. Cela suppose trois espèces chimiques principales :

- La molécule de départ que nous notons BC.
- Un réactif A que nous voulons accrocher sur la partie B de BC.
- Un réactif D que nous voulons accrocher sur la partie C de BC.

Nous obtiendrons alors la structure A-BC-D.

Quelles sont les nouvelles questions que l'on doit se poser (en vue de proposer une stratégie cohérente) ?

- Si je mélange BC et A, suis-je certain de former uniquement A-BC ? Ne risque-t-on pas de former BC-A ?
- Si je mélange BC et D, suis-je certain de former uniquement BC-D ? Ne risque-t-on pas de former D-BC ?
- Si je mélange tout, n'y a-t-il pas un risque de réaliser une réaction parasite plus favorable entre A et D qui empêcherait la réaction souhaitée d'avancer ?

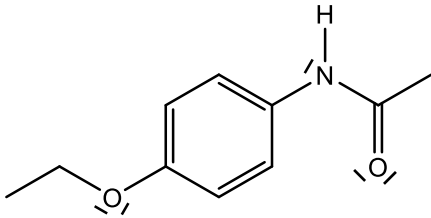
Les questions techniques sont :

- Je mélange les trois réactifs ensemble ou je réalise la synthèse en deux étapes ?
- Si je réalise la synthèse en deux étapes, je commence par laquelle, l'accrochage de A ou l'accrochage de D ?

Nous allons répondre sur un exemple très simple qui peut être mis en œuvre en séance de TP : La synthèse de la phénacétine.

Nous traiterons par la suite dans le cours une autre synthèse nécessitant une stratégie bien précise : la synthèse peptidique (Synthèse de Merrifield).

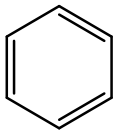
La phénacétine est le N-(4-éthoxyphényl)-éthanamide :



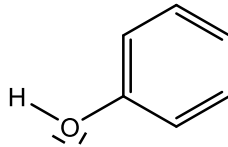
Cette molécule a été prescrite en tant qu'antalgique et antipyrétique, mais elle est interdite depuis 1994, car elle générerait de graves problèmes rénaux. Elle est toutefois assez répandue à notre époque car on l'utilise mélangée à la cocaïne !

Une petite révision de nomenclature avant de nous lancer :

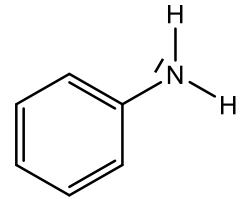
Benzène :



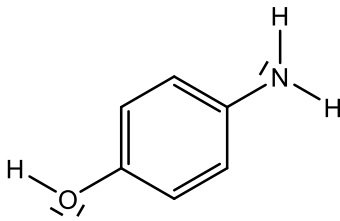
Phénol (hydroxybenzène) :



Aniline (aminobenzène) :



La synthèse de la phénacétine est assez simple si nous partons de la molécule suivante, le 4-aminophénol :



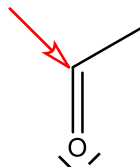
Il y a trois groupes donneurs dans la molécule de 4-aminophénol :

- le cycle aromatique en tant que zone très riche en électrons (il s'y trouve l'équivalent de 3 doubles liaisons sur un espace très restreint et qui ne peut pas se déformer : le cycle).
- L'oxygène et ses doublets non liants du groupe hydroxy.
- L'azote et son doublet non liant du groupe amino.

Nous souhaitons y accrocher (en remplacement d'atomes d'H) des nouveaux groupes d'atomes :

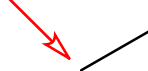
- un groupe éthanoyl sur l'azote :

Accrochage ici avec l'azote



- un groupe éthyl sur l'oxygène :

Accrochage ici avec l'oxygène



Les questions de stratégie sont :

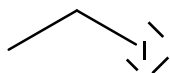
- Je commence par quoi ?
- Quel est le meilleur site donneur : l'azote, l'oxygène ou les doubles liaisons du cycle ?
- Autrement dit, la réaction est-elle sélective ? A-t-on intérêt à ce qu'elle le soit ?
- Y a-t-il un risque d'obtenir d'autres produits que celui souhaité ?

Indice 1 : l'azote d'un groupe amino est plus donneur que l'oxygène d'un groupe alcool ou phénol ou que les électrons d'un cycle aromatique.

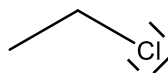
Indice 2 : l'oxygène du groupe hydroxy d'un alcool ou d'un phénol et les électrons d'un cycle aromatique sont à peu près aussi donneur l'un que l'autre, mais si on transforme le phénol en phénolate (base conjuguée) l'oxygène devient (avec ses trois doublets non liants) très bon groupe donneur.

Indice 3 : Si nous comparons par exemple l'iodoéthane et le chloroéthane, les atomes de carbone liés à l'atome d'halogène sont tous deux de bons sites accepteurs, mais il y a en plus le fait que l'iode, parce qu'il est beaucoup plus gros, va se détacher beaucoup plus facilement que le chlore.

Iodoéthane :

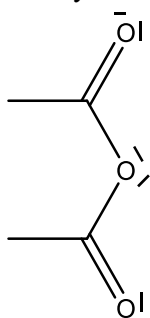


Chloroéthane :

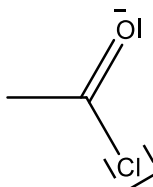


Indice 4 : Pour greffer un groupe éthanoyl de manière efficace et selon une réaction totale, on utilise plutôt des réactifs qui sont des dérivés de l'acide éthanóïque :

L'anhydride éthanóïque :



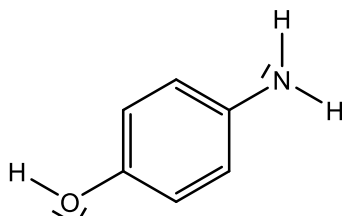
Le chlorure d'éthanóyle :



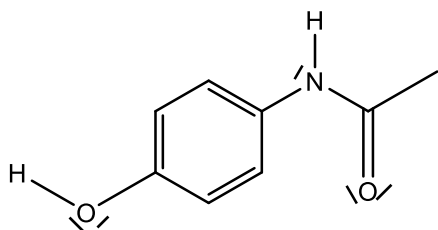
(L'un des deux est toutefois plus problématique que l'autre du point de vue de la chimie verte)

SOLUTION :

Partant, on le rappelle de 4-aminophénol :



Selon une réaction sélective entre le 4-aminophénol et l'anhydride éthanóïque, nous envisageons d'abord la formation de paracétamol :



Nous formons ensuite la phénacétine à partir du paracétamol que l'on transforme d'abord en sa base conjuguée puis que l'on fait réagir avec l'iodoéthane :

