

Un exemple de stratégie de synthèse liée à la sélectivité : synthèse de la phénacétine

La phénacétine ou N-(4-éthoxyphényl)-éthanamide, composé analgésique et antipyrétique, peut être préparée à partir du 4-aminophénol.

Documentation :

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Phénacétine>

Document de l'OFDT

Stratégie de synthèse : après avoir consulté attentivement le « guide rapide de l'utilisateur », expliquez votre stratégie de synthèse (vous pouvez vous aider de la série de questions posées ci-dessous)

- 1) Présenter les formules topologiques du réactif de départ, le 4-aminophénol, ainsi que du produit final, la phénacétine.
- 2) Comment procéder pour réaliser la transformation ?
 - a) Proposez des réactifs

Nous réalisons qu'il y aura probablement deux étapes.

- b) Proposez un ordre des deux réactions envisagées et justifiez votre choix.
 - c) Quels réactifs ? Précisez maintenant pour chaque étape la réaction envisagée (vous pouvez proposer plusieurs solutions). Vous écrirez l'équation de la réaction et vous en présenterez le mécanisme. Au passage, vous indiquerez le nom du produit de la première étape.
 - d) Pour chaque solution proposée, attachez-vous à des considérations de chimie verte : nature (toxicité, recyclabilité, biodégradabilité) des sous-produits, énergie nécessaire à la réalisation des transformations, ...
 - 3) Quels solvants (étapes 1 et 2) ?

Pourquoi pas H₂O ?

Pourquoi pas l'éthanol ?

L'évacuation de l'éthanol dans les éviers pose-t-elle un problème de pollution (signaler l'influence des alcools aliphatiques sur les bactéries des stations de traitement des eaux) ?

Quelques données (sécurité et solubilités)

- Paraaminophénol très peu soluble dans l'eau (0,8 g dans 100 cm³ à 30°C)
(8,5 g dans 100 cm³ à 96°C);
très soluble dans l'éthanol à chaud et à froid;
se décompose à l'air ou à la lumière;
toxique par contact ou inhalation.
- Paracétamol très légèrement soluble dans l'eau froide, beaucoup plus soluble
à chaud;
soluble dans l'éthanol à chaud et à froid.
- Phénacétine solubilité dans l'eau: 1 g dans 1310 cm³ d'eau froide;
1 g dans 85 cm³ d'eau bouillante;
solubilité dans l'éthanol: 1 g dans 15 cm³ d'éthanol froid;
1 g dans 3 cm³ d'éthanol
bouillant.
- anhydride acétique **substance corrosive et inflammable (point éclair 64°C)**
- sodium F = 98°C, température d'autoinflammation 115°C, se conserve
dans l'éther de pétrole.
PRODUIT TRÈS DANGEREUX
- Iodoéthane légèrement soluble dans l'eau avec décomposition lente.
Soluble dans l'éthanol en toutes proportions.
Inflammable (point éclair: 53°C).
- Ethanol absolu soluble dans l'eau en toutes proportions
très inflammable (point éclair 9°C).
- Ether diéthylique **extrêmement inflammable** (point éclair: -40°C).
- Toluène nocif par inhalation
très inflammable (point éclair: 4°C).
- Acide acétique **corrosif;**
inflammable (point éclair: 40°C)
- Méthanol **très toxique par inhalation et ingestion;**
très inflammable (point éclair: 12°C).

MODE OPÉRATOIRE

1) Préparation du paracétamol (matin)

- Dans un ballon de 100 cm³ introduire 5 g de 4 - aminophénol. Equiper le ballon d'un réfrigérant, et d'un chauffe ballon.
- En agitant vigoureusement, **mais sans chauffer**, ajouter par le haut du réfrigérant 15 cm³ d'eau puis 6 cm³ d'anhydride éthanoïque (lunettes obligatoires).
- Porter le mélange à reflux pendant environ 30 minutes.
- Refroidir.
- Filtrer sous pression réduite (entonnoir büchner) et laver avec de l'eau glacée.
- Sécher soigneusement sur papier filtre, puis à l'étuve à 90°C pendant une demi-heure maximum.
- Peser le produit.

Présenter le produit au professeur avant de l'utiliser pour la manipulation suivante. Garder un petit peu de produit pour la CCM et la mesure de la température de fusion.

2) préparation de la phénacétine (après-midi)

- Sécuriser un ballon de 250 cm³ puis l'équiper d'une agitation
- introduire 22 cm³ d'éthanol absolu.
- Ajouter 1,1 g de sodium (déjà pesé et mis à votre disposition) par petites portions en contrôlant la réaction.
- Quand tout le sodium a réagi, introduire l'ensemble du paracétamol préparé.
- équiper le montage d'un réfrigérant et verser par le haut du montage 5 cm³ d'iodoéthane.
- Porter le mélange à reflux pendant 45 minutes.
- Après refroidissement, transformer le montage de façon à pouvoir effectuer une distillation simple (*pas de colonne, juste la tête de colonne au dessus du ballon, puis réfrigérant + recette*) ayant pour but d'éliminer par distillation une grande partie de l'éthanol (environ 15 cm³).
- Refroidir puis ajouter 100 cm³ d'eau glacée.
- Filtrer sur büchner et laver à l'eau glacée.
- Sécher sur papier filtre.
- Peser.

3) Purification de la phénacétine (par le professeur avec une portion de vos échantillons, voir pendant la séance)

Sur 1 g de phénacétine : recristallisation dans un mélange éthanol-eau + traitement au noir animal (présentation, principe de la recristallisation).

Sécher soigneusement sur papier filtre, (puis à l'étuve à 90°C si le temps le permet). Peser.

4) Analyses

a. CCM

On chromatographiera sur la même plaque: le 4-aminophénol de départ, le paracétamol obtenu à l'issue de la première étape, la phénacétine brute obtenue, On réalisera aussi une CCM de référence dans les mêmes conditions avec des échantillons commerciaux de paracétamol et de phénacétine.

les échantillons (environ 0,1 g) seront dissous dans 10 cm³ d'éthanol absolu.

Eluant: toluène-éther diéthylique-acide acétique-méthanol (60-30-9-1).

révélation: sous UV ou sur vapeurs d'iode.

b. Mesures des températures de fusion

c. Réalisation de spectres IR

COMPTE RENDU

- 1) Réponses aux questions de la séance « stratégie de synthèse » (travail rendu à l'issue de la séance n°1)

Pour les questions qui suivent, vous retrouverez probablement des situations déjà proposées au cours de la séance n°1. Les questions sont maintenant plus explicites et directes.

2) synthèse du paracétamol

- a) Ecrire l'équation de la réaction de synthèse.
- b) L'anhydride éthanoïque aurait-il pu réagir de façon différente ? Quelle conclusion peut-on en tirer sur la nucléophilie comparée de O, de N et du cycle benzénique ?
- c) Ecrire l'équation de la réaction de l'anhydride acétique avec l'eau. d'après les conditions opératoires, quelles conclusions peut-on donner quant à la cinétique de cette réaction ?
- d) Comment vérifie-t-on la qualité des lavages ?
- e) Si l'on avait voulu purifier le produit préparé par recristallisation, quel solvant aurait-on pu choisir ?
- f) Donner la température de fusion du produit préparé. Commenter.

3) synthèse de la phénacétine

- a) Ecrire les équations des réactions mises en jeu au cours de cette partie de la synthèse.
- b) Quelles précautions doit-on prendre pour la manipulation du sodium ? Justifier éventuellement par une équation de réaction.
- c) Pourquoi élimine-t-on une grande partie de l'éthanol ?
- d) Quel est l'intérêt de distiller l'éthanol puis de rajouter massivement de l'eau ?
- e) Calculer et commenter la valeur du rendement de la synthèse de la phénacétine. On veillera à présenter en particulier le rendement global de la synthèse (partant du 4-aminophénol)
- f) Donner le point de fusion de la phénacétine synthétisée.

3) CCM : analyser le chromatogramme obtenu, commenter, conclure.

3) Contrôle de la réaction par spectroscopies IR et de RMN

- a) Sur le spectre IR du paracétamol, identifier les bandes d'absorption situées à 3400 cm^{-1} , 3250 cm^{-1} et 1650 cm^{-1} .
- b) En analysant la zone $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ du spectre IR de la phénacétine (brute), indiquer si elle contient une impureté.
- c) Commenter les différents spectres obtenus : confirment-ils la réalisation de la synthèse envisagée ?