

Synthèse du paracétamol

1 - Données

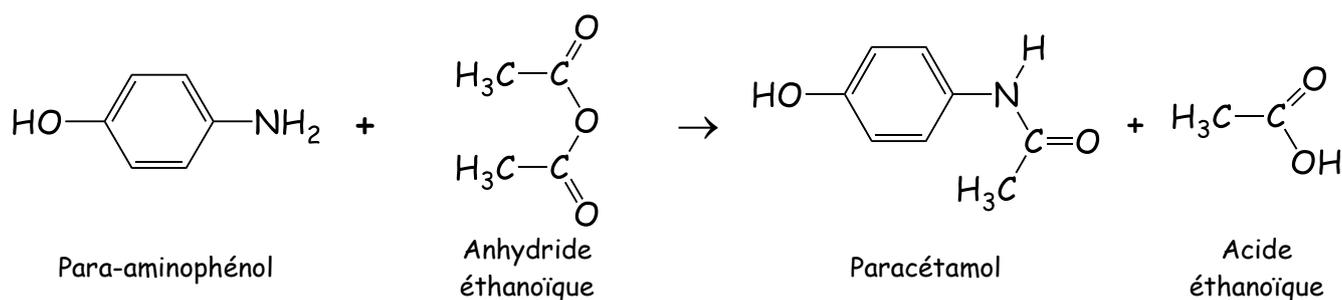
Substance	Para-aminophénol (solide)	Anhydride éthanóique (liquide)	Paracétamol (solide)	Acide éthanóique (liquide)
Risque				
Solubilité dans l'eau	Peu soluble 1g/L à 0°C 8g/L à 20°C 33g/L à 60°C 80g/L à 100°C	Réagit vivement avec l'eau en donnant l'acide dont il est issu	Peu soluble à froid, très soluble à chaud 10g/L à 20°C 250g/L à 100°C	Très soluble à froid comme à chaud
Solubilité dans l'acide éthanóique	Peu soluble à froid. Très soluble à chaud			
Masse molaire	109g/mol	102g/mol	151g/mol	60g/mol
Densité		1,08		1,05
Température de fusion	186°C	-73°C	170°C	16°C
Température d'ébullition				

Le paracétamol est une molécule entrant dans la composition des médicaments (Dafalgan, Doliprane, ...) qui comptent aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés en France avec l'Aspirine. C'est un solide blanc peu soluble dans l'eau ($15\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 25°C).

Le paracétamol a les mêmes propriétés analgésiques ou antalgiques (il diminue la douleur) et antipyrétiques (il fait baisser la fièvre) que l'aspirine, mais à efficacité égale, il présente moins d'effets indésirables. En effet, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine (ulcère gastroduodéal, maladies hémorragiques....).

2- Equation de la transformation

La transformation chimique utilisée pour la synthèse du paracétamol est l'acétylation du para-aminophénol, qui peut être modélisée par la réaction chimique d'équation chimique suivante:



Les amines réagissent avec les anhydrides d'acide pour conduire à des amides. La transformation associée à cette réaction est rapide et totale.

L'acylation directe d'une amine par un acide carboxylique est difficile à réaliser. En effet, la réaction acide-base entre l'acide et l'amine conduit à la formation du carboxylate d'ammonium. Ainsi disparaissent à la fois le caractère nucléophile de l'amine et le caractère déjà faiblement électrophile de l'acide.

3- Protocole expérimental

3-1- Synthèse du paracétamol

□ Dans un erlenmeyer, introduire 1,4g de 1-amino-4-hydroxybenzène (ou para-aminophénol), 10mL d'une solution d'acide éthanoïque à 2mol.L^{-1} et le barreau aimanté.

□ Sous la hotte aspirante, verser dans un bécher 2,0mL d'anhydride.

□ Adapter le réfrigérant à eau sur l'erlenmeyer avec son clip, et placer l'ensemble, sous agitation magnétique, pendant 10 minutes environ dans un bain-marie à 80°C .

□ Après 10 minutes, baisser l'agitateur magnétique chauffant et laisser refroidir l'erlenmeyer à l'air puis dans un bain d'eau froide.

Le para-aminophénol a été dissous dans la solution d'acide éthanoïque.

□ Ajouter progressivement (par petites quantités) l'anhydride éthanoïque. Le mélange s'échauffe un peu.

□ L'ajout étant terminé, placer l'ensemble, sous agitation magnétique, pendant 10 minutes environ dans un bain-marie à 60°C .

□ Après 10 minutes, baisser l'agitateur magnétique chauffant et laisser refroidir l'erlenmeyer à l'air puis dans un bain d'eau froide.

□ Verser le contenu de l'erlenmeyer dans un bécher.

□ Refroidir ensuite le bécher dans un bain d'eau glacée (mélange eau-glace) et amorcer la cristallisation en grattant, avec un agitateur en verre, le fond du bécher. Dès apparition des premiers cristaux blancs de paracétamol, arrêter l'agitation. La cristallisation se poursuit toute seule.

□ Filtrer ensuite les cristaux sous Buchner et les rincer avec un minimum d'eau distillée glacée.

□ Rincer correctement l'erlenmeyer et le sécher.



3-2- Purification et recristallisation

Le produit obtenu est impur, il est nécessaire de le recristalliser.

□ Introduire les cristaux obtenus dans l'erlenmeyer et ajouter 20mL d'eau distillée préalablement chauffée ainsi que le barreau aimanté.

□ Porter ensuite à ébullition sur l'agitateur magnétique chauffant jusqu'à dissolution complète des cristaux.

□ Si la dissolution n'est pas totale, ajouter 5mL à 10mL d'eau distillée préalablement chauffée.

On procède ensuite à la cristallisation lente du paracétamol purifié.

□ Pour cela, refroidir l'erlenmeyer sous un filet d'eau froide puis le plonger dans un bain eau-glace. Le paracétamol cristallise.

□ Pour finir, filtrer sur Büchner et récupérer les cristaux dans une boîte de Pétri préalablement pesée.

□ Placer l'ensemble dans une étuve dont la température a été réglée à 80°C .

□ Peser la boîte contenant le produit pur, en déduire la masse du produit sec recristallisé.

3-3- Identification par CCM

On veut identifier le paracétamol synthétisé à l'aide d'une CCM.

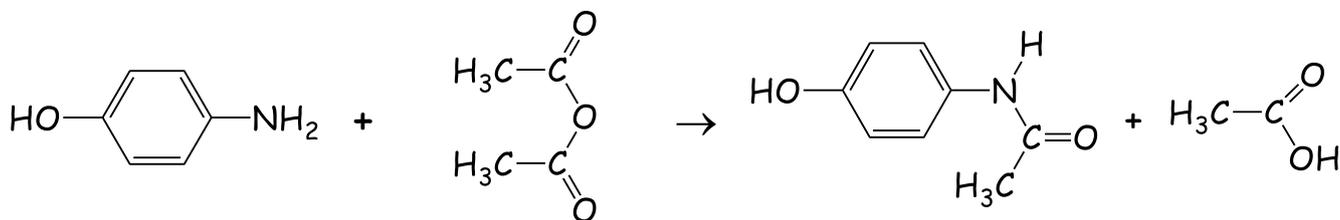
- Dissoudre une pointe de paracétamol de synthèse purifié dans un tube à hémolyse contenant 2mL environ d'acétate de butyle. Puis faire 3 dépôts sur une plaque de CCM (paracétamol du commerce, de paracétamol synthétisé et purifié et du para-aminophénol).
- Réaliser la chromatographie sur couche mince. Laisser sécher puis révéler sous UV.
- Entourer les taches.

4- Exploitation

Citer et identifier les deux groupes caractéristiques présents dans le para-aminophénol (les entourer en vert).

L'anhydride éthanoïque ou acétique appartient à la famille des anhydrides. Citer et identifier le groupe caractéristique de cette famille (l'entourer en bleu).

Identifier les groupes hydroxyle et amide du paracétamol (les entourer en rouge).



Justifier l'emploi de l'anhydride éthanoïque pour effectuer l'acylation du 4-aminophénol.

A partir de la nature des réactifs et des produits, déterminer si cette réaction correspond à une substitution?, addition? ou élimination?

Le caractère de l'azote est-il nucléophile ou électrophile dans cette réaction?

L'anhydride éthanoïque aurait-il pu réagir de façon différente?

En déduire si le groupe -OH est plus ou moins nucléophile que le groupe -NH₂?

En utilisant le tableau de données, écrire l'équation de la réaction entre l'anhydride éthanóique et l'eau.

D'après les conditions opératoires, quelle conclusion peut-on donner quant à la cinétique de cette réaction?

Quel est le rôle de l'acide éthanóique?

Pourquoi chauffe-t-on le mélange après l'ajout d'acide éthanóique?

Comment élimine-t-on l'excès d'anhydride éthanóique en fin de réaction?

Pourquoi utilise-t-on de l'eau glacée pour faire apparaître les cristaux?

Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau? Pourquoi avec un minimum d'eau? Pourquoi de l'eau glacée?

Quel est le but d'une recristallisation?

Déterminer les différentes quantités de matière initiales de réactifs utilisés.

Quelle est l'espèce chimique limitant la réaction?

Quelle masse de paracétamol est recristallisée?

Quelle masse de paracétamol peut-on espérer obtenir si on suppose que la réaction est totale?

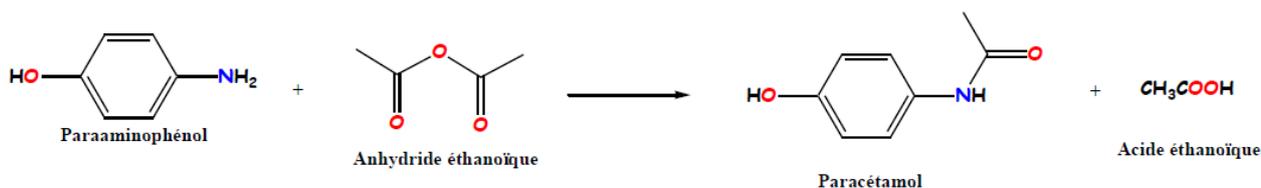
Calculer alors le rendement de la synthèse. Discuter sa valeur.

Exploiter les résultats obtenus avec la CCM.

Conclure (Bilan de la réaction, pureté du paracétamol synthétisé, etc.....).

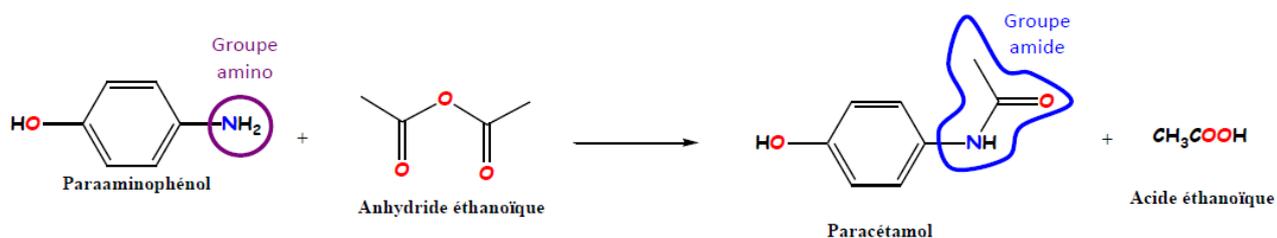
4- Complément

Bilan macroscopique de la synthèse :



Précisions sur la transformation chimique

■ Classe de la réaction basée sur la comparaison des structures :



Lors de cette transformation chimique, seul un groupe caractéristique amino du réactif principal (paraaminophénol) est modifié : il est remplacé par un groupe amide : il s'agit d'une réaction de **substitution**.

■ Approche microscopique (mécanisme réactionnel) :

