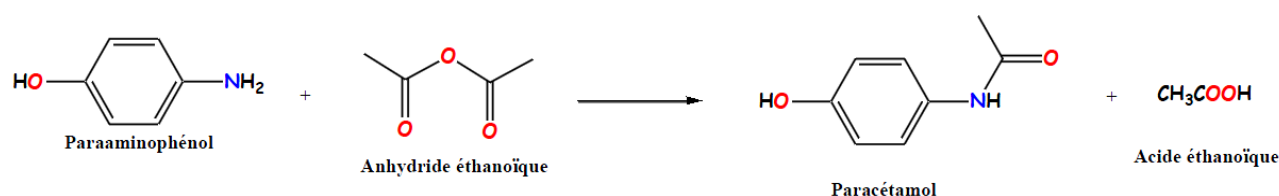


Tp 21 Synthèse du paracétamol

Le paracétamol se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. En revanche, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire, et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine. Il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane, Efferalgan...).

La transformation chimique étudiée:

Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir d'anhydride éthanoïque et de 4-aminophénol (ou para-aminophénol) en milieu aqueux. L'équation associée à la réaction s'écrit :



1. Activité expérimentale : synthèse du paracétamol

1.1. Etude préliminaire :

1.1.1. Rechercher les fiches de toxicité des composés suivants et compléter le tableau de données :

- 4-aminophénol
- anhydride éthanoïque
- acide éthanoïque.

Composé	Aspect à 25°C et sous 105 Pa (1 bar)	Risques	Solubilité dans l'eau	Température de fusion	Température d'ébullition	Masse molaire en g.mol ⁻¹
4-aminophénol	solide blanc		8 g.L ⁻¹ à 20°C 33 g.L ⁻¹ à 60°C 85 g.L ⁻¹ à 100°C	186 °C		109
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore Densité: 1,08		réagit avec l'eau en donnant de l'acide éthanoïque dont il est issu	-73°C	136 °C	102
Paracétamol	solide blanc		10 g.L ⁻¹ à 20°C 250 g.L ⁻¹ à 100°C	168 °C		151
Acide éthanoïque	liquide incolore		Très grande solubilité de 0° C à 100°C	17 °C		60

1.1.2. Justifier les états physiques de l'anhydride éthanoïque et du 4-aminophénol à température ambiante (20 °C).

1.1.3. *Sécurité* : Quelles précautions faut-il prendre lors de cette synthèse ?

Tp 21 Synthèse du paracétamol

1.2. Réalisation de la synthèse :

1.2.1. Dissolution du 4-aminophénol

- Préparation du bain-marie : Remplir à moitié un grand bol en métal d'eau distillée préalablement chauffée à 60 °C environ et le placer sur un bec électrique. Mettre à chauffer sans dépasser 80°C.
- Préparer à l'aide d'une éprouvette graduée 40 mL d'eau distillée.
- Peser, avec précaution, 2,80 g de para-aminophénol dans un sabot de pesée.
- Verser le 4-aminophénol dans un erlenmeyer de 250 mL et rincer le sabot de pesée à l'aide des 40 mL d'eau distillée.
- Ajouter dans l'erlenmeyer avec précaution, 2 mL d'acide éthanoïque pur à l'aide d'une dispensette.
- Adapter un réfrigérant à air (**attention : il est fragile !**) et placer l'ensemble au bain-marie à environ 80°C comme sur la photo ci-contre.
- Pour que la dissolution se fasse, il faut agiter légèrement : pour cela, desserrer légèrement la pince du support et tout en tenant délicatement le réfrigérant à air agiter tout doucement jusqu'à dissolution complète du solide. Il ne doit pas y avoir d'ébullition.
- Préparer un cristalliseur avec de l'eau glacée (mélange de glace et d'eau distillée).
- Une fois la dissolution terminée, retirer l'erlenmeyer du bain-marie en le tenant avec la pince. Le réfrigérant doit rester sur l'erlenmeyer pour éviter que les vapeurs s'échappent.
- Refroidir légèrement l'erlenmeyer dans le bain d'eau glacée pour ramener la solution à température ambiante avant d'enlever le réfrigérant.



1.2.2. Synthèse du paracétamol

- Sous la hotte, avec gants et lunettes, ajouter lentement environ 4 mL d'anhydride éthanoïque pur au mélange précédent (à l'aide d'une dispensette). Le mélange s'échauffe un peu.
- Replacer le réfrigérant à air sur l'erlenmeyer.
- Adapter le réfrigérant à air et porter le mélange au bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.
- Mettre à chauffer de l'eau distillée dans un erlenmeyer pour l'étape 4.

1.2.3. Cristallisation du paracétamol

- Refroidir le mélange réactionnel dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation complète (on amorcera éventuellement celle-ci en grattant le fond de l'erlenmeyer avec un agitateur en verre).
- Filtrer sur filtre Büchner (sous pression réduite).
- Rincer le solide avec un minimum d'eau glacée, puis le récupérer dans un erlenmeyer.

1.2.4. Purification du paracétamol

- Dans l'erlenmeyer contenant le solide à purifier, introduire au maximum 10 mL d'eau distillée préalablement chauffée (dans l'erlenmeyer).
- Eteindre votre bec électrique, placer le grand bol sur la table en conservant l'eau chaude.
- Y placer l'erlenmeyer contenant le solide et l'eau. Agiter manuellement.
- Si la dissolution du solide n'est pas totale, ajouter encore 5 mL d'eau très chaude.
- Procéder à la cristallisation lente du paracétamol purifié.
- Filtrer sous pression réduite les cristaux obtenus et les récupérer dans une coupelle préalablement pesée.
- Sécher les cristaux dans une étuve à 80 °C. Peser les cristaux secs.

1.2.5. Caractérisation du produit par CCM

Eluant : acétate de butyle / cyclohexane / acide formique (6/4/1 en volume)

Dépôts : Dépôt A : 4-aminophénol dissous dans l'éthanol

Dépôt B : poudre synthétisée dissoute dans l'éthanol

Dépôt C : paracétamol dissous dans l'éthanol

Dépôt D : poudre issue d'un sachet de doliprane dissoute dans l'éthanol

Révélation : Plonger la plaque jusqu'au front du solvant dans une solution de permanganate de potassium.

Tp 21 Synthèse du paracétamol

1.3. Questions :

1.3.1. Acide éthanoïque :

- a) Est-ce un réactif ? Quel doit-être alors le rôle de l'acide éthanoïque ?
- b) Pourquoi chauffe-t-on le mélange après l'ajout d'acide éthanoïque ?

1.3.2. Anhydride éthanoïque : la synthèse s'effectue en milieux aqueux.

- a) En utilisant le tableau de données, écrire l'équation de la réaction entre l'anhydride éthanoïque et l'eau.
- b) D'après les conditions opératoires, quelle conclusion peut-on donner quant à la cinétique de cette réaction ?

1.3.3. Analyse quantitative :

- a) Calculer les quantités initiales des réactifs. Déterminer le réactif limitant.
- b) Quelle masse de paracétamol pourrait-on alors obtenir ?
- c) Comment élimine-t-on l'excès d'anhydride éthanoïque en fin de réaction ?

1.3.4. Cristallisation :

- a) Pourquoi utilise-t-on de l'eau glacée pour faire apparaître les cristaux ?
- b) Compléter le schéma ci-dessous de filtration sous pression réduite.
- c) Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau ? Pourquoi avec un minimum d'eau ? Pourquoi de l'eau glacée ?

1.3.5. Recristallisation :

- a) Quel est le but d'une recristallisation ?
- b) Rappeler brièvement le principe de cette technique.
- c) Quelle masse de paracétamol obtient-on ? En déduire le rendement de cette synthèse.

1.3.6. Exploitation du chromatogramme :

- a) Commenter le chromatogramme obtenu. Le paracétamol synthétisé est-il pur ?
- b) Quelle autre méthode permettrait d'évaluer la pureté du paracétamol synthétisé ?

