

Synthèse du paracétamol

1 - Données

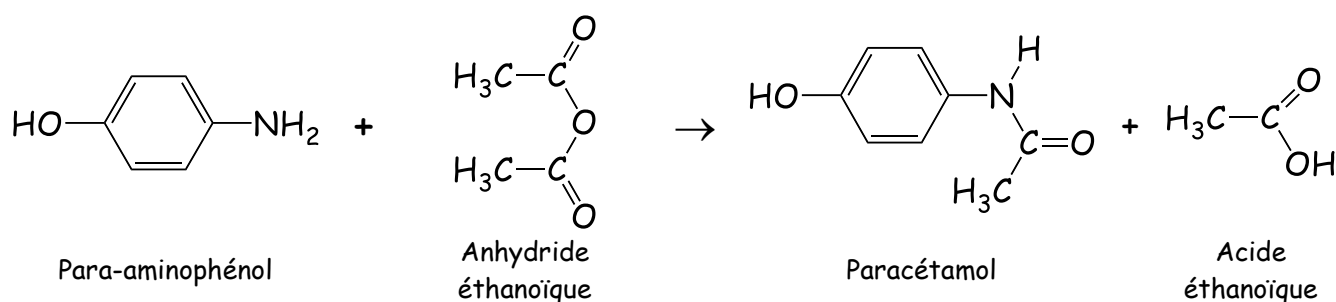
| Substance | Para-aminophénol (solide) | Anhydride éthanóïque (liquide) | Paracétamol (solide) | Acide éthanóïque (liquide) |
|------------------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| Risque | | | | |
| Solubilité dans l'eau | Peu soluble 1g/L à 0°C 8g/L à 20°C 33g/L à 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 éthanóïque | 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.

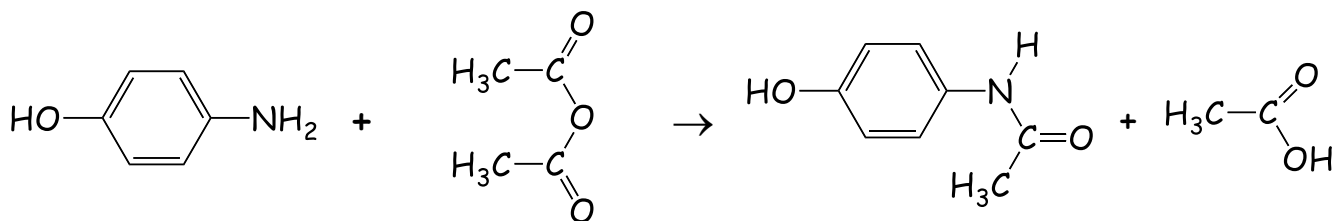
- Dissoudre une pointe de paracétamol de synthèse purifié dans un tube à hémolyse contenant 2mL environ d'acétate de butyle. Puis faire 3 dépôts sur une plaque de CCM (paracétamol du commerce, de paracétamol synthétisé et purifié et du para-aminophénol).
- Réaliser la chromatographie sur couche mince.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

Le 4-aminophénol possède un groupe amine, l'acylation avec l'anhydride éthanoïque est alors rapide et totale.

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

Il s'agit d'une réaction de substitution.

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

L'azote dans le groupe amine a un caractère nucléophile.

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

L'anhydride pourrait agir sur le groupe -OH du 4-aminophénol.

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

Le groupe -OH est moins nucléophile que le groupe -NH₂.

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



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

L'anhydride éthanoïque s'hydrolyse lentement en milieu aqueux à température ambiante.

Quel est le rôle de l'acide éthanoïque?

L'acide éthanoïque joue le rôle de solvant.

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

La solubilité du 4-aminophénol augmente avec la température.

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

Le mélange réactionnel est chauffé, ce qui permet d'accélérer l'hydrolyse de l'anhydride éthanoïque.

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

La cristallisation d'un solide dans un mélange est sa formation par diminution de sa solubilité dans le mélange. La diminution de la solubilité du solide peut-être due à une variation de température, une variation de pH. L'existence d'impuretés dans la solution (particules de verre ...) favorise aussi la cristallisation. Le paracétamol est peu soluble dans l'eau froide.

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

L'acide éthanoïque présent dans le mélange est très soluble dans l'eau. Un minimum d'eau est à utiliser afin de solubiliser le minimum de paracétamol dans les eaux de rinçage, et de l'eau glacée pour abaisser encore la limite de solubilité.

Quel est le but d'une recristallisation?

Cette technique permet de purifier le paracétamol brut. Le produit à purifier et les impuretés à éliminer sont solubles à chaud dans le solvant utilisé, mais à froid, seules les impuretés restent très solubles. Lorsque le mélange refroidit, seul le produit est alors recristallisé (les impuretés restent en solution) : le produit obtenu est alors pur.

Déterminer les différentes quantités de matière initiales de réactifs utilisés.

$$n_i(\text{4-aminophénol}) = m / M = 1,4 / 109 = 1,3 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

$$n_i(\text{anhydride éthanoïque}) = (\rho_{\text{eau}} \times d \times V) / M = (1,0 \times 1,08 \times 2,0) / 102 = 2,1 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

Quelle est l'espèce chimique limitant la réaction?

On remarque que $n_i(\text{anhydride éthanoïque}) > n_i(\text{4-aminophénol})$, or 1 mol d'anhydride éthanoïque réagit avec 1 mol de 4-aminophénol; le 4-aminophénol est le réactif limitant.

Quelle masse de paracétamol est recristallisé?

$$\text{On obtient une masse: } m(\text{paracétamol}) = 1,8 \text{ g}$$

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

$$m(\text{paracétamol}) = 1,3 \cdot 10^{-2} \times 151 = 2,0 \text{ g}$$

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

Le rendement η est le rapport entre la masse obtenue expérimentalement et la masse maximale que l'on pourrait obtenir.

$$\eta = (1,8 / 2,0) \times 100 = 90 \%$$

Exploiter les résultats obtenus avec la CCM.

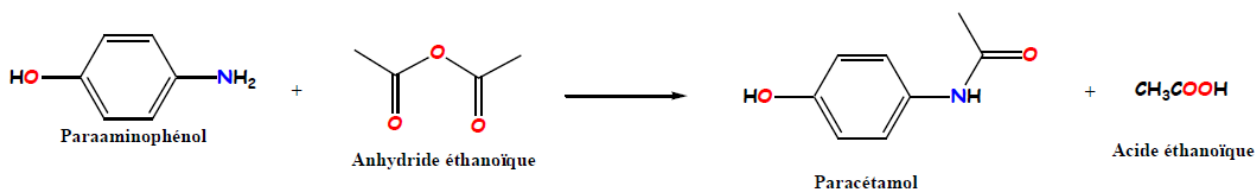
Le paracétamol synthétisé et purifié ne devrait montrer qu'une seule tache, à la même hauteur que celle du paracétamol commercial (même rapport frontal). Il sera alors considéré comme pur.

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

Le rendement est inférieur à 100 % à cause, entre autres, des pertes de matière lors des différentes étapes d'extraction et de purification.

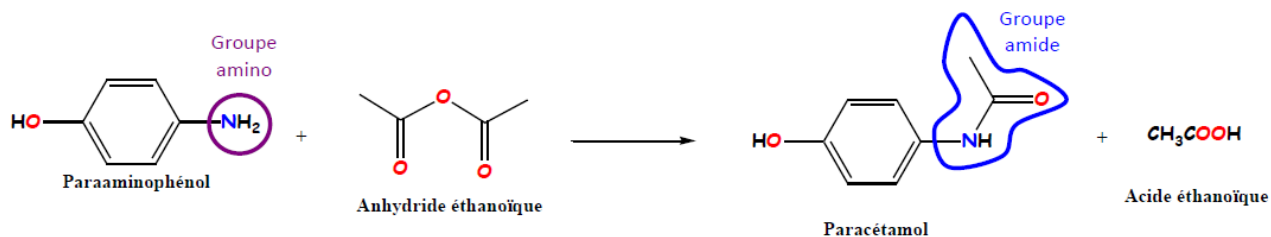
5- Complément

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) :

