

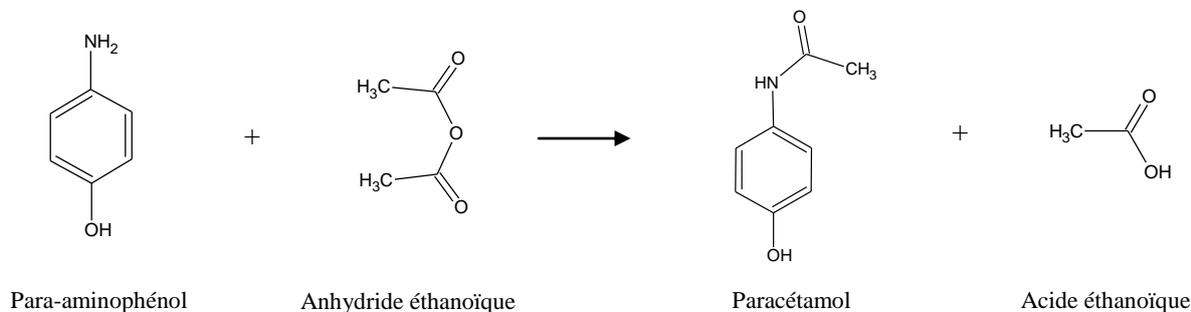
Commencer tout de suite les manipulations !

1. LE PARACETAMOL :

Le paracétamol est une molécule entrant dans la composition des médicaments comme le Dafalgan[®], le Doliprane[®]... qui comptent aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés en France avec l'Aspirine[®]. Le paracétamol a les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques (il fait baisser la fièvre) que l'aspirine, mais à efficacité égale, il présente moins d'effets indésirables.

Le mode opératoire ci-dessous constitue la dernière étape de synthèse du paracétamol. On se propose de réaliser cette étape et de vérifier ensuite la qualité du produit synthétisé.

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



La synthèse s'effectue en milieux aqueux.

1. Quels sont les deux groupes caractéristiques présents dans le para-aminophénol ?
2. L'anhydride éthanoïque ou acétique appartient à la famille des anhydrides. Identifier le groupe caractéristique de cette famille.
3. Le paracétamol possède un groupe hydroxyle et un groupe caractéristique amide. Identifier ce dernier

2. MANIPULATIONS :

2.1. Dissolution du para-aminophénol dans l'acide éthanoïque

Dans un erlenmeyer, on introduit 5,45 g de 4-aminophénol, 50 mL d'eau et 3,5 mL d'acide éthanoïque.

Après avoir adapté sur l'erlenmeyer un réfrigérant, le mélange est placé sous agitation dans un bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.

Quel est le rôle de l'acide éthanoïque ?

1. Pourquoi chauffe-t-on le mélange après l'ajout d'acide éthanoïque ?
2. Calculer les quantités initiales des réactifs. Déterminer le réactif limitant.
3. Quelle masse de paracétamol pourrait-on alors obtenir ?

2.2. Obtention du paracétamol brut

Sous la hotte et tout en agitant, enlever le réfrigérant à air et ajouter lentement environ 7 mL d'anhydride éthanoïque au mélange précédent. Le mélange s'échauffe un peu.

L'addition terminée, adapter le réfrigérant à air et porter le mélange au bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.

1. A partir de la nature des réactifs et des produits, déterminer si cette réaction correspond à une :
 substitution ? addition ? élimination ?
2. Le caractère de l'azote est-il nucléophile ou électrophile dans cette réaction ?
3. L'anhydride éthanoïque aurait-il pu réagir de façon différente ?
4. En déduire si le groupe -OH est plus ou moins nucléophile que le groupe -NH₂ ?

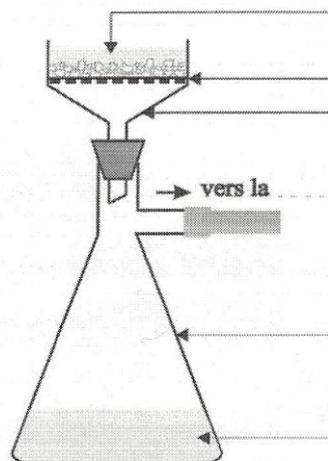
4.1. Cristallisation du paracétamol :

Refroidir le mélange réactionnel dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation complète (on amorcera éventuellement celle-ci en grattant les parois de l'erenmeyer 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. Comment élimine-t-on l'excès d'anhydride éthanoïque en fin de réaction ?
2. Pourquoi utilise-t-on de l'eau glacée pour faire apparaître les cristaux ?
3. Compléter le schéma ci-dessous de filtration sous pression réduite.
4. Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau ? Pourquoi avec un minimum d'eau ? Pourquoi de l'eau glacée ?



4.2. Purification du paracétamol :

Dans l'erenmeyer contenant le solide à purifier, introduire au maximum 20 mL d'eau distillée préalablement chauffée et continuer à chauffer le mélange placé sur un agitateur magnétique chauffant.

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

4.3. Caractérisation du produit par CCM

Eluant : mélange CHCl_3 (chloroforme) et CH_3OH (méthanol) : 60/40 en volume.

Echantillons : 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de 4-aminophénol

1 mL d'éluant + une pointe de spatule de paracétamol synthétisé et purifié

1 mL d'éluant + une pointe de spatule de paracétamol du commerce.

Révélation sous UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

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

Données :

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 l'acide 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