

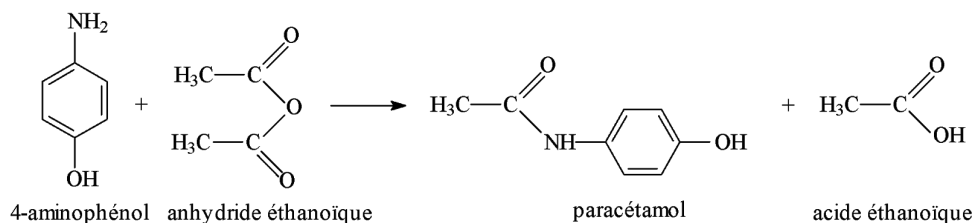
TP : Synthèse du paracétamol.

Contexte du sujet :

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 :

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



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

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-aminophéno l	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

- 1) Justifier les états physiques de l'anhydride éthanoïque et du 4-aminophénol à température ambiante (20 °C).
- 2) Sécurité : Quelles précautions faut-il prendre lors de cette synthèse ?

Protocole expérimental :

1. Synthèse.

Il ne faut pas oublier de mettre en route la circulation d'eau dans le réfrigérant avant de commencer à chauffer.

- Dans un ballon à fond rond de 250 mL, introduire 5,0 mL d'acide acétique pur, 2,0 g de para-aminophénol et 15 mL d'eau distillée.
- Équiper le ballon d'un réfrigérant à eau et placer le tout dans le bain marie réglé à 80°C. Mettre en route l'agitateur magnétique.
- Chauffer jusqu'à dissolution complète du para-aminophénol (environ 10 minutes sont nécessaires).
- Après avoir vérifié que tout le para-aminophénol était bien dissous, éloigner l'appareil de chauffage et laisser refroidir le ballon à l'air libre.
- Sous la hotte, ajouter progressivement 5,0 mL d'anhydride acétique et chauffer à nouveau pendant 5 min.
- Retirer le système de chauffage et le remplacer par un bain d'eau glacé.

2. Cristallisation du paracétamol.

- Refroidir le mélange réactionnel dans le bain **d'eau glacée** en maintenant l'agitation et attendre la cristallisation complète.
- Filtrer sur filtre Büchner (sous pression réduite).
- Rincer le solide avec un minimum d'eau glacée, puis le récupérer dans un bécher.

3. Purification du paracétamol.

- Dans le bécher 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 en le refroidissant lentement, d'abord à température ambiante, à l'eau froide du robinet puis dans le bain d'eau glacée.
- 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.

4. Caractérisation du produit par CCM.

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

Questions à propos de la réaction :

1. Entourer et nommer les groupes caractéristiques présents dans la molécule de 4-aminophénol et dans celle du paracétamol.

2. A partir de la nature des réactifs et des produits, déterminer si cette réaction correspond à une :

☐ Substitution ?

☐ Addition ?

☐ Élimination ?

3. Dans cette réaction, l'azote est-il accepteur ou donneur d'électrons ?

4. Repérer dans la molécule d'anhydride éthanoïque les liaisons polarisées et noter les charges partielles. En déduire les sites accepteurs d'électrons.

5. Représenter par une flèche le déplacement d'électrons que l'on observe lors de la première étape de la synthèse du paracétamol. Proposer une suite possible du mécanisme réactionnel.

6. 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 ?

Questions à propos du protocole :

7 Quel est le rôle de l'acide éthanoïque ?

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

7. Calculer les quantités initiales des réactifs. Déterminer le réactif limitant.

9. Quelle masse de paracétamol pourrait-on alors théoriquement obtenir ?

10. Indiquer la verrerie utilisée pour mesurer les volumes prélevés.

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

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

13. Compléter le schéma ci-dessous de filtration sous pression réduite.

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

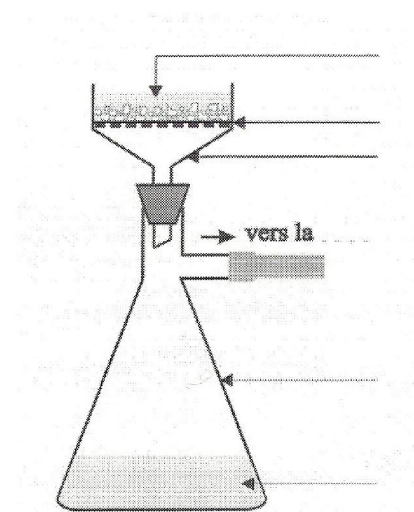
15. Quel est le but d'une recristallisation ?

16. Rappeler brièvement le principe de cette technique.

17. Quelle masse de paracétamol obtient-on ? En déduire le rendement de cette synthèse.

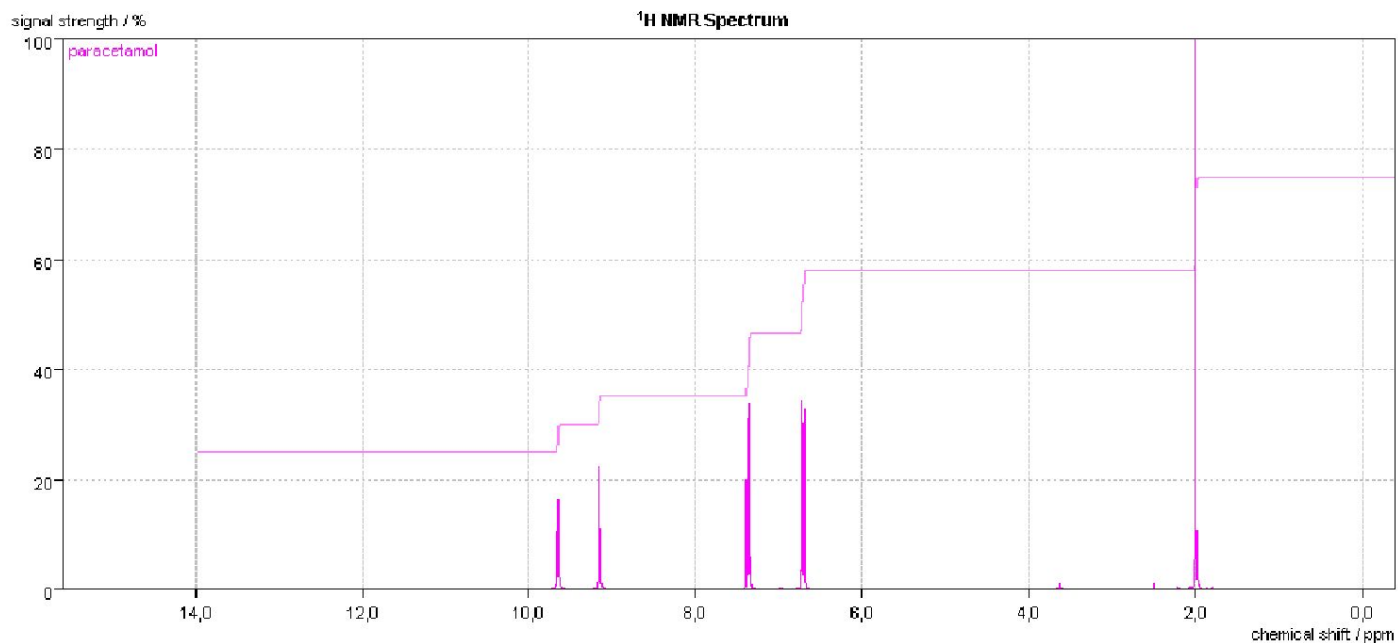
18. Commenter le chromatogramme obtenu. Le paracétamol synthétisé est-il pur ? La synthèse est-elle achevée ?

19. Quelle autre méthode permettrait d'évaluer la pureté du paracétamol synthétisé ?

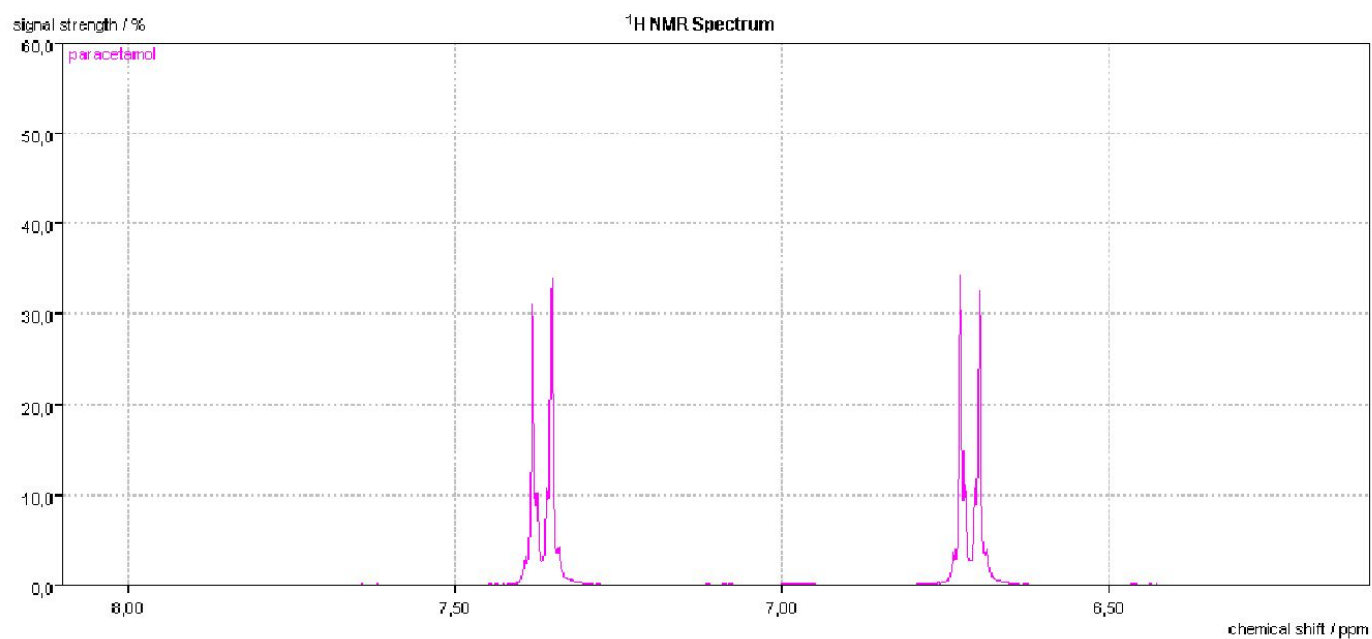


Analyse du produit de synthèse :

On donne le spectre RMN du produit purifié obtenu. Montrer à l'aide d'une analyse de ce spectre que la synthèse est bien réussie.



Zoom sur les massifs 2 et 3

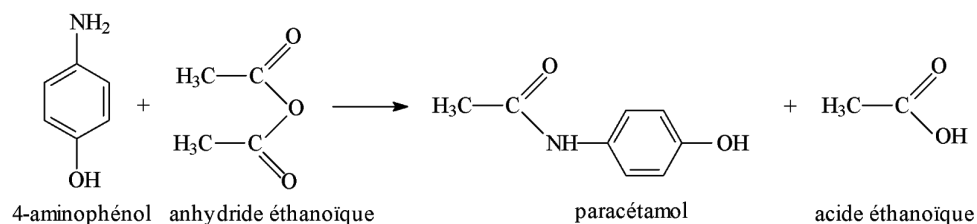


Correction

La transformation chimique :

Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir d'anhydride éthanoïque et de 4-aminophénol.

L'équation associée à la réaction s'écrit :



Réflexions préalables :

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.

Données :

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	Nocif par contact, inhalation et ingestion	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	Corrosif, inflammable, irritant	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	Corrosif, inflammable, irritant	Très grande solubilité de 0° C à 100°C	17 °C		60

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

L'anhydride éthanoïque est liquide car sa température de fusion est inférieure à 20 °C et sa température d'ébullition supérieure à 20 °C. Le 4-aminophénol est solide car sa température de fusion est supérieure à 20 °C.

Sécurité :

Quelles précautions faut-il prendre lors de cette synthèse ?

Il faut se protéger avec des gants, des lunettes, une blouse et manipuler sous une hotte aspirante.

Protocole expérimental :

Questions à propos de la réaction :

1. Entourer et nommer les groupes fonctionnels caractéristiques présents dans la molécule de 4-aminophénol et dans celle du paracétamol.

3. A partir de la nature des réactifs et des produits, déterminer si cette réaction correspond à une :

☒ substitution ?

☐ addition ?

☐ élimination ?

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

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

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

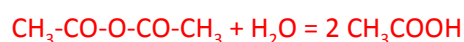
L'anhydride pourrait agir sur le groupe –OH du 4-aminophénol .

6. 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 .

7. 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 ?

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

Questions à propos du protocole :

1.1. Quel est le rôle de l'acide éthanoïque ?

L'acide éthanoïque joue le rôle de solvant.

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

La solubilité du 4-aminophénol augmente avec la température.

2.1. Calculer les quantités initiales des réactifs. Déterminer le réactif limitant.

$$n_i(4\text{-aminophénol}) = m / M = 5,4 / 109 = 5,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

$$n_i(\text{anhydride éthanoïque}) = (X_{\text{eau}} \times d \times V) / M = (1,0 \times 1,08 \times 7) / 102 = 7,4 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$$

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

2.2. Quelle masse de paracétamol pourrait-on alors obtenir ?

$$m(\text{paracétamol}) = 5,0 \cdot 10^{-2} \times 151 = 7,5 \text{ g}$$

2.3. Indiquer la verrerie utilisée pour mesurer : 50 mL d'eau,
3,5 mL d'acide éthanoïque,
7 mL d'anhydride éthanoïque.

Ces 3 volumes ne demandent pas une grande précision, car ces composés sont utilisés soit comme solvant, soit en excès, donc on utilisera une éprouvette graduée de 50 mL pour mesurer 50 mL d'eau, une éprouvette graduée de 10 mL pour mesurer 3,5 mL d'acide éthanoïque et 7 mL d'anhydride éthanoïque.

2.4. 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.

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

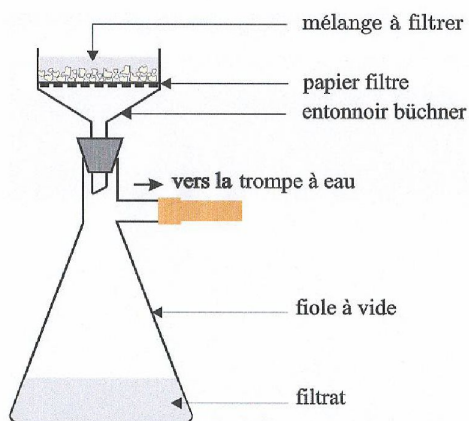
La cristallisation d'un solide dans un mélange est sa formation par diminution de sa solubilité dans le mélange.

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.

3.2. Compléter le schéma ci-dessous de filtration sous pression réduite.



3.3. 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.

4.1. Quel est le but d'une recristallisation ?

Cette technique permet de purifier le paracétamol brut.

4.2. Rappeler brièvement le principe de cette technique.

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.

4.3. Quelle masse de paracétamol obtient-on ? En déduire le rendement de cette synthèse.

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

$$\eta = (\text{.....} / 7,5) \times 100 = \text{.....} \%$$

5.1. Commenter le chromatogramme obtenu. Le paracétamol synthétisé est-il pur ?

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.

5.2. Quelle autre méthode permettrait d'évaluer la pureté du paracétamol synthétisé ?

On peut aussi mesurer la température de fusion du solide obtenu sur un banc Köfler et la comparer à celle du paracétamol, soit 168 °C.