



Nom : ; prénom : Binôme :

Classe :

TP 11 : Synthèse du paracétamol

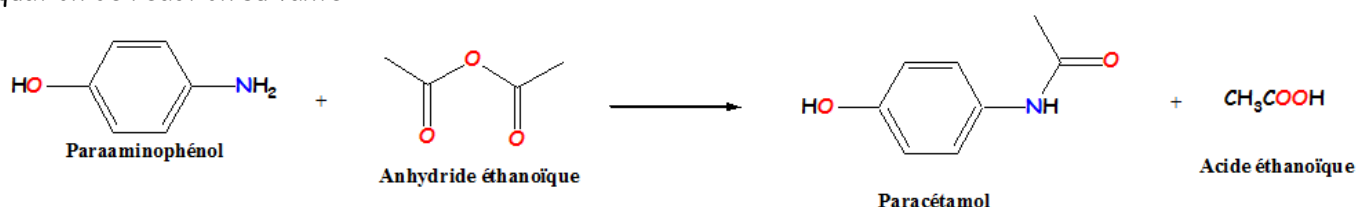
Le paracétamol (contraction de para-acétyl-amino-phénol), synthétisé pour la première fois par Harmon Northrop Morse en 1878, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés, comme le Dafalgan®, le Doliprane®... Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'a pas ses effets secondaires. Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France. Il a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée.

Objectifs : - Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.

- Mettre en œuvre les techniques de chauffage au reflux, filtration sous vide, séchage d'un solide, cristallisation et recristallisation.
- Calculer un rendement.

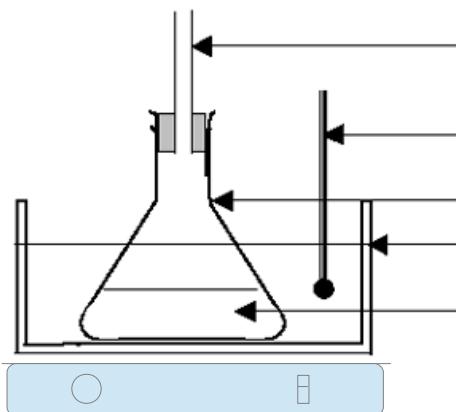
Doc 1 : Equation bilan de la synthèse du paracétamol :

Au laboratoire, on prépare le paracétamol par réaction de l'anhydride éthanóïque avec le para-aminophénol selon l'équation de réaction suivante :

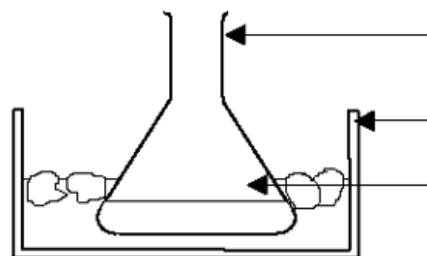


Doc 2 : matériels et montages :

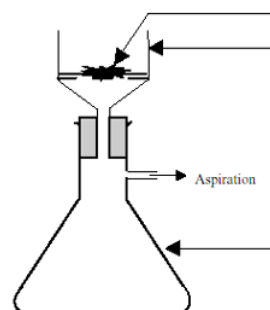
étape 1 : dissolution :



étape 2 : cristallisation :



étape 3 : filtration :



Doc 3 : Protocole expérimental :

Etape n°1 : dissolution du para-aminophénol

- * En utilisant un cristallisateur rempli de moitié d'eau, préparer un bain-marie à 80 °C environ sur la plaque chauffante électrique.
- * Préparer un autre cristallisateur contenant de l'eau et des glaçons.
- * Dans un erlenmeyer propre et sec, peser une masse **m = 2,8 g de para-aminophénol** et introduire environ **20 mL** de solution **d'acide éthanóïque** à 2 mol.L⁻¹. Adapter un réfrigérant à air et chauffer l'erlenmeyer à l'aide du bain-marie à 80 °C tout en agitant (agitateur magnétique) jusqu'à dissolution totale du para-aminophénol puis sortir l'erlenmeyer du bain-marie et refroidir le mélange en plaçant l'erlenmeyer sous un courant d'eau froide.

Etape n°2 : synthèse

* Sous la hotte, mettre des gants et ajouter lentement environ **3,5 mL d'anhydride éthanóique** (très corrosif), en agitant ; refroidir le mélange dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation. *Gratter éventuellement avec la baguette de verre le fond de l'ermeneyer pour faciliter la cristallisation.* Des cristaux blancs apparaissent lentement.

Etape n°3 : filtration et rinçage

* Filtrer le mélange pour récupérer les cristaux à l'aide d'une fiole à vide et d'un filtre Büchner. Rincer avec un minimum d'eau distillée glacée. Les cristaux obtenus sont du paracétamol dit « brut » contenant des impuretés. Le récupérer dans un petit bécher.

Etape n°4 : recristallisation






* Dans un bécher de 100 mL, faire chauffer environ **40 mL d'eau distillée** puis les verser dans le bécher contenant le paracétamol à purifier. Maintenir ce mélange à ébullition tout en agitant : le précipité se redissout.

ATTENTION : ne pas verser toute l'eau distillée d'un coup !

* Refroidir doucement : d'abord à l'air, puis en faisant couler de l'eau sur l'extérieur de l'ermeneyer, puis en le plaçant dans un bain d'eau glacée, jusqu'à la cristallisation totale du paracétamol.

* Filtrer à nouveau sur Büchner pour assécher les cristaux de paracétamol le mieux possible ; les récupérer dans un boîte de pétri préalablement pesée et les placer dans l'étuve puis peser les cristaux obtenus.

Doc 4 : données physico-chimiques :

Composé	Aspect à 25°C et sous 10 ⁵ Pa (1 bar)	Risques	Solubilité dans l'eau	θ_{fusion}	$\theta_{\text{éb}}$	Masse molaire (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		109,2
Anhydride éthanóique	liquide incolore <i>densité: 1,08</i>	 	réagit avec l'eau en donnant l'acide dont il est issu	-73°C	136 °C	102,9
Paracétamol	solide blanc		10 g.L ⁻¹ à 20°C 250 g.L ⁻¹ à 100°C	168 °C		151,2
Acide éthanóique	liquide incolore		très grande solubilité de 0° C à 100°C	17 °C		60,1

Partie 1 : S'approprier (à la maison) :

1- Légender et expliquer le schéma du dispositif de chauffage à reflux doc 2. Quel est le rôle de l'agitation ?

.....

.....

2- Quel est le rôle de l'acide éthanóique ? Pourquoi chauffe-t-on le mélange ?

.....

.....

3-Pourquoi introduit-on l'anhydride éthanóique progressivement ? Quelle autre précaution prendre ?

.....

.....

4- Légender le schéma de la filtration sous vide doc 2. Quel est l'avantage de ce système par rapport à une filtration normale ?

.....

.....

5- Rechercher le principe de la recristallisation lors de la synthèse organique. Comment doit-on choisir le solvant utilisé, et quelle quantité de solvant doit-on mettre ?

.....

.....

Partie 2 : Réaliser (60 min)

6- Réaliser le protocole du doc 3.

Partie 3 : analyser (15 min) : comprendre l'aspect expérimental de la synthèse

7- Justifier la verrerie utilisée pour mesurer les 40 mL d'eau ou 20 mL d'acide éthanoïque :

.....

les 3,5 mL d'anhydride éthanoïque :

.....

8- Etape 3 : Pourquoi doit-on rincer à l'eau glacée ? Pourquoi avec un minimum d'eau glacée ?

.....

.....

9- Etape 4 : A l'aide du tableau de données du doc 4, dire quelle est la nature des impuretés susceptibles d'être éliminées lors de la purification du paracétamol.

.....

.....

Partie 4 : Valider (20 min)

10- Entourer et nommer les groupes fonctionnels caractéristiques présents dans la molécule de para-aminophénol et dans celle du Paracétamol.

11- En utilisant l'équation de la synthèse du paracétamol, préciser les relations existant entre les quantités de matière de para-aminophénol et de d'anhydride éthanoïque.

.....

12- Montrer que l'anhydride éthanoïque est bien en excès par rapport au para-aminophénol lors de cette synthèse.

.....

.....

.....

.....

13- Calculer la masse de paracétamol attendue.

.....

.....

.....

14- Calculer le rendement R de la synthèse sachant que :

Le rendement est le rapport de la quantité de produit obtenu sur la quantité de produit attendu ; il s'exprime en % :

$$\text{Rendement} = \frac{n(\text{obtenue})}{n(\text{attendue})} = \frac{m(\text{obtenue})}{m(\text{attendue})}$$

.....

.....

.....

15- Quelles sont les raisons qui font que le rendement n'est pas de 100 % ?

.....

.....

16- Proposer au moins trois méthodes permettant de vérifier la pureté du produit final synthétisé.

.....

.....

.....