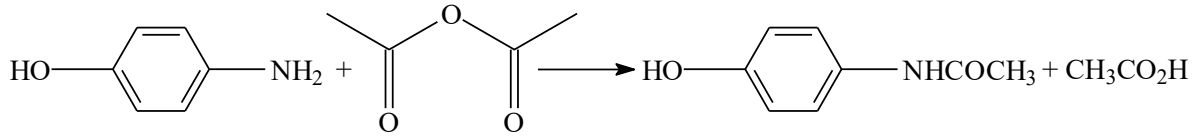


TP S2PC.2 : synthèse du paracétamol

1. Principe

Le paracétamol est le principe actif de différents médicaments antalgiques et antipyrétiques tels que le Doliprane®, le Dafalgan®, l'Efféalgan®. Il est obtenu par réaction entre une amine aromatique, le paraaminophénol et l'anhydride éthanoïque selon l'équation-bilan :



La réaction se fait dans de l'eau acidifiée avec de l'acide éthanoïque de manière à solubiliser l'amine aromatique (celle-ci, très faiblement basique, ne réagit que de manière très limitée avec l'acide éthanoïque). Parmi les différentes réactions possibles, la réaction de synthèse du paracétamol est celle qui se fait le plus rapidement, car la fonction amine du paraaminophénol est un **nucléophile** bien meilleur que la fonction phénol ou que l'eau.

2. Synthèse

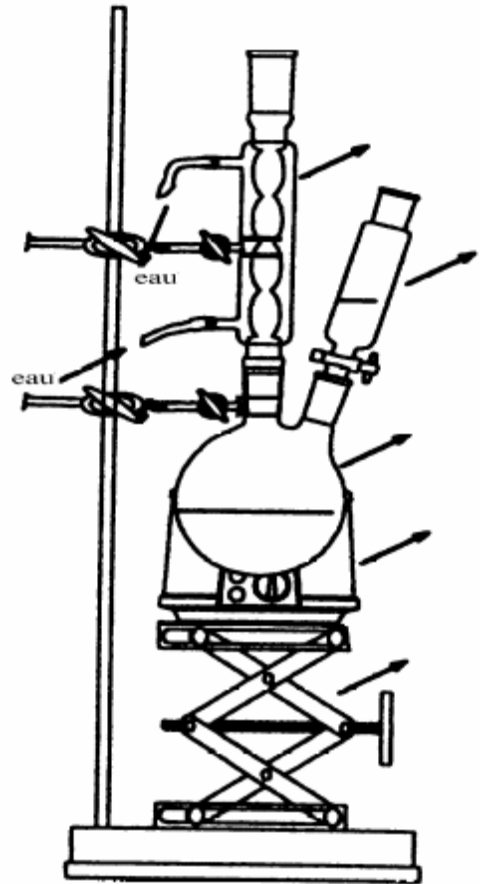
Réaliser le montage à reflux représenté sur la figure ci-contre (précisez les noms des éléments repérés), en plaçant le chauffe-ballon sur le support élévateur, déjà légèrement élevé (faire l'étanchéité au niveau des rodages avec de la graisse à vide).

Mettre les lunettes de protection.

Dans le ballon bicol, introduire 50 mL d'eau distillée, 4,0 mL d'acide éthanoïque, quelques billes de verre et une masse $m \approx 5,4$ g de paraaminophénol (pesée dans une coupelle en plastique souple ; noter la masse exacte mesurée : $m =$ g).

Mettre en route la circulation d'eau dans le réfrigérant et chauffer le mélange pendant 5 minutes de manière à dissoudre la totalité du paraaminophénol.

- Arrêter le chauffage et descendre le chauffe-ballon.
- Dans l'ampoule de coulée, sèche et robinet fermé, verser 8,0 mL d'anhydride éthanoïque ; ajouter alors très progressivement l'anhydride éthanoïque, puis porter le mélange réactionnel à ébullition douce pendant 5 minutes.
- Arrêter le chauffage et descendre le chauffe-ballon ; laisser le mélange refroidir à l'air puis dans une bassine remplie d'eau froide en maintenant toujours la circulation d'eau (environ 10 minutes) ; introduire dans le ballon par petits ajouts successifs de la glace pilée, des cristaux apparaissent ; attendre encore une dizaine de minutes.
- Filtrer sous vide sur un filtre Büchner muni d'une rondelle de papier filtre ; avec de l'eau distillée froide laver le ballon pour récupérer tout le solide, puis rincer le solide (et les billes de verre) pour éliminer l'acide éthanoïque. Récupérer le solide dans un bécher de 100 mL.



3. Recristallisation

- Mesurer 40 mL d'eau distillée portée à ébullition ; verser l'eau bouillante dans le bécher qui contient le solide, agiter doucement avec une spatule jusqu'à ce que la redissolution soit totale (on pourra, si nécessaire, remettre le mélange à chauffer pour permettre la dissolution).
- Laisser le mélange refroidir d'abord à l'air libre, puis dans une bassine contenant de l'eau et des glaçons : des cristaux blancs apparaissent progressivement.
- Filtrer les cristaux ainsi obtenus sur Büchner muni d'un filtre, les récupérer dans une boîte de pétri (soigneusement séchée) **pesée au préalable** : $m_{\text{tare}} = \quad \text{g}$ et les mettre à sécher vers 80 °C à l'étuve pendant 30 minutes (préparer le début de la C.C.M.).

Questions (réponse à développer) : Pourquoi doit-on utiliser de l'eau froide pour rincer le solide ? Sur quel principe est basée la recristallisation ? Pourquoi faut-il utiliser le minimum de solvant pour redissoudre à chaud le solide à purifier ?

Peser le produit sec : $m_{\text{PC}} = \quad \text{g}$ et **déterminer le rendement de cette synthèse.**

4. Identification

L'identification du produit synthétisé et recristallisé peut se faire par chromatographie sur couche mince CCM ou par mesure de sa température de fusion.

- Déterminer au banc Köfler, après avoir étalonné celui-ci, la température de fusion du paracétamol et la comparer à la valeur attendue.
- Dans une cuve CCM sèche, introduire au fond de la cuve 0,5 cm d'éluant (mélange de 60 mL d'éthanoate de butyle, 40 mL de cyclohexane et 10 mL d'acide méthanoïque) ; puis la fermer de manière à ce que son atmosphère se sature en vapeurs d'éluant.
- Préparer une plaque à chromatographie (4 × 6) cm, sensible aux U.V., en traçant un trait fin au crayon à papier à 1 cm du bord inférieur et y repérer les emplacements de trois dépôts 1, 2 et 3.
- Dans un tube à essai propre et sec, dissoudre, dans 1 mL d'éthanoate de butyle, une petite pointe de spatule du paracétamol synthétisé (tube 2).
- Déposer à l'aide d'un capillaire, en 1 une goutte de la solution de paraaminophénol (tube 1), en 2 une goutte de la solution de votre produit (tube 2) et en 3 une goutte de la solution du paracétamol de référence (comprimé de Doliprane® broyé) (tube 3). Vérifier, sous la lampe U.V., que les dépôts sont suffisants.
- Placer rapidement la plaque séchée dans le bécher (les dépôts ne doivent pas être immergés), le refermer et laisser éluer jusqu'à environ 1cm du haut de la plaque. La retirer et repérer le front du solvant.
- Placer la plaque séchée sous la lampe U.V. et repérer les différentes taches qui apparaissent.

Produits	M (g.mol ⁻¹)	T _{fus} (°C)	Densité à 20 °C	Solubilité à 20 °C (g.L ⁻¹)
Acide éthanoïque	60,05	16,6	1,05	toute proportion
Anhydride éthanoïque	102,09	-73,1	1,08	120
Paraaminophénol	109,12	186	—	6
Paracétamol	151,16	169	1,29	14

- Décrire le principe et la réalisation d'une chromatographie sur couche mince CCM.