

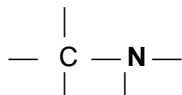
Synthèse d'un amide : le paracétamol

Objectifs: réaliser la synthèse d'un médicament, le paracétamol.

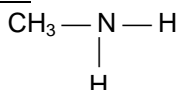
I. LES GROUPES AZOTES

1) Le groupe amine

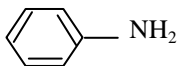
• Une **amine** est une espèce chimique qui présente le groupe:



Exemples:



Methylamine

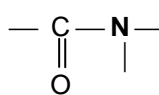


Aniline

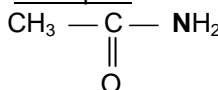
Rmq: une amine **primaire** présente le groupe: $\begin{array}{c} | \\ - \text{C} - \text{NH}_2 \\ | \end{array}$

2) Le groupe amide

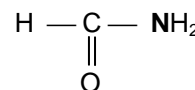
• Un **amide** est une espèce chimique qui présente le groupe:



Exemples:

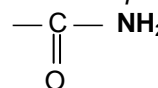


Ethanamide



méthanamide

Rmq: un amide **monosubstitué** présente le groupe:



II. LE PARACETAMOL

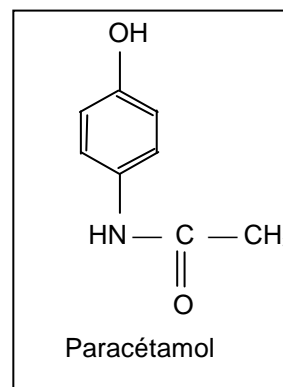
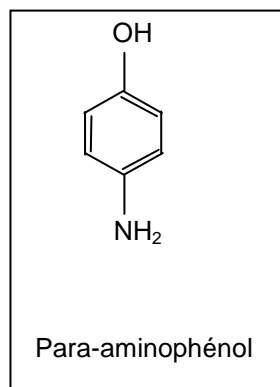
• Le **paracétamol** est un médicament qui se rapproche de l'aspirine par ses propriétés **analgsiques** et **antipyrétiques**. Il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane, Efferalgan...). Le paracétamol est dépourvu d'action **anti-inflammatoire**, mais il ne présente pas les contre-indications de l'aspirine

• Le **paracétamol** un solide blanc, de température de fusion égale à 168 °C, **peu soluble dans l'eau**.

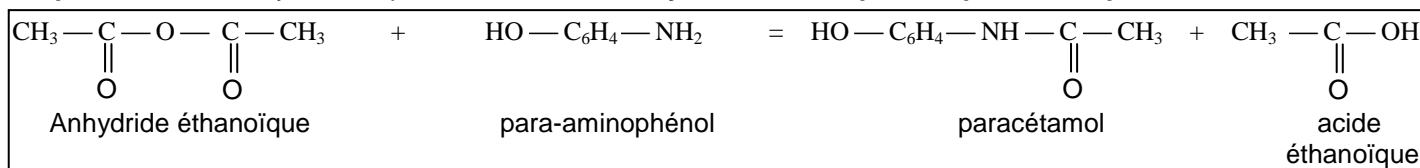
1) Qu'est-ce qu'un analgsique ? Un antipyrétique ? Un anti-inflammatoire ?

2) Copier les deux molécules: entourer et nommer les groupes fonctionnels azotés et oxygénés présents dans les deux molécules.

3) A partir de la molécule de para-aminophénol, écrire la formule semi-développée du **phénol**.



• Le **paracétamol** est synthétisé par réaction entre l'**anhydride éthanoïque** et le **para-aminophénol**:



Données:

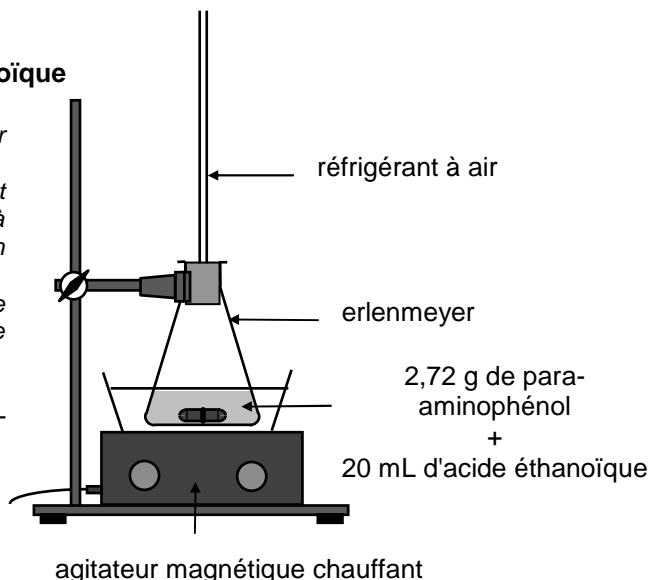
Composé	aspect à 25°C et sous 10 ⁵ Pa (1 bar)	Risques	Solubilité dans l'eau	Température de fusion	Température d'ébullition	Masse molaire en g.mol ⁻¹
Para-aminophénol	solide blanc		8 g.L ⁻¹ à 20°C 33 g.L ⁻¹ à 60°C 85 g.L ⁻¹ à 100°C	186 °C		109
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore Densité: 1,08	corrosif , 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	odeur piquante	Très grande solubilité de 0°C à 100°C	17°C		60

3) A l'aide du tableau, justifier les états physiques de l'anhydride éthanoïque et du para-aminophénol à température ambiante (20°C).

III. MANIPULATIONS

1) Dissolution du para-aminophénol dans l'acide éthanoïque

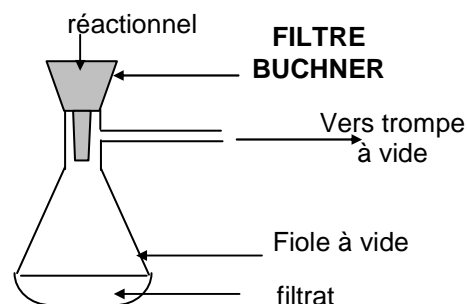
- Remplir au tiers d'eau, un récipient en verre et le placer sur un agitateur magnétique chauffant. Chauffer à environ 100°C.
- Dans un erlenmeyer de 250 mL, introduire **2,72 g** de para-aminophénol et environ 20 mL d'une solution d'acide éthanoïque à 2 mol.L⁻¹ (lunettes) à l'aide d'une éprouvette graduée. Boucher l'erlenmeyer et agiter à la main l'erlenmeyer pour commencer **la dissolution**.
- Adapter un réfrigérant à air au montage et placer l'erlenmeyer dans le récipient en verre. Mettre en route l'agitation pendant une dizaine de minutes, jusqu'à **dissolution totale** du para-aminophénol. Pendant ce temps, lire les parties I. et II. du TP. Répondre aux questions.
- Une fois tout le para-aminophénol dissous, retirer l'erlenmeyer du bain-marie, le laisser refroidir à l'air.



- Pourquoi a-t-on chauffé le mélange ?
- Quel peut être le rôle de l'acide éthanoïque ?

2) Synthèse du paracétamol brut par cristallisation

- Ajouter alors progressivement en deux fois, **3,5 mL** d'anhydride éthanoïque (**gants et lunettes !!**). Agiter doucement entre chaque ajout.
- Chauffer de nouveau avec le réfrigérant pendant 5 minutes environ.
- Refroidir le mélange dans un bain glace - gros sel: des cristaux blancs apparaissent lentement par **cristallisation**.
- On peut ensuite aider la cristallisation en "raclant" le fond de l'erlenmeyer avec un agitateur en verre (création de germes). Une fois les premiers cristaux apparus, la cristallisation continue d'elle-même, ne plus « racler ».



- La **cristallisation d'un solide S** 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.

- Lorsque la cristallisation est terminée, filtrer le solide sur **filtre buchner**, le rincer à l'eau glacée, puis le récupérer avec le papier filtre.
- Sécher le paracétamol entre deux morceaux de papier filtre.

- Quel est l'avantage de la filtration sur buchner par rapport à une filtration simple ?
- Quel est le type de cristallisation ici ? Pourquoi doit-on rincer les cristaux à l'eau glacée ?
- Calculer les quantités initiales des réactifs. Déterminer le réactif limitant.
- Quelle serait la masse de paracétamol obtenue dans le cas d'une réaction totale ?

3) Purification du paracétamol brut par recristallisation

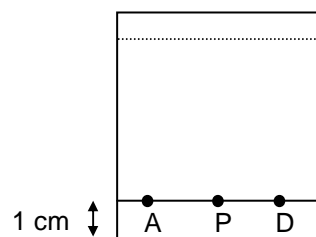
- Le solide obtenu peut être impur: en plus du paracétamol il peut contenir des impuretés. Afin de purifier le produit obtenu on peut procéder à une **recristallisation**.

- Une **recristallisation** consiste à **purifier un solide** en le **dissolvant à chaud** dans un solvant dans lequel il n'est **pas soluble à froid**.
- Les impuretés à éliminer sont, elles, **solubles à chaud et à froid dans le solvant utilisé**. Seul le solide est alors recristallisé lorsque le mélange refroidit (les impuretés restent en solution) : le produit obtenu est alors très pur.

IV. IDENTIFICATION DU PARACETAMOL

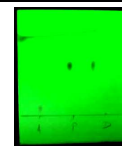
- Réaliser la chromatographie suivante:
 - **A**: para-Aminophénol dans acétate de butyle (déjà prêt)
 - **P**: pointe de spatule de Paracétamol de synthèse dans acétate de butyle (à préparer)
 - **D**: Doliprane en poudre dans acétate de butyle (déjà prêt).
- **Éluant**: (3 mL d'acétate de butyle, 2 mL de cyclohexane et 0,5 mL d'acide formique) déjà prêt. Ajouter 10 gouttes d'acétone dans le bécher.

- En analysant le chromatogramme, le paracétamol préparé est-il pur ?
- Température de fusion**: mesurer la température de fusion du solide obtenu sur un **banc Kofler**. Comparer avec celle du paracétamol.
- Rendement de la synthèse**: peser une coupelle en pyrex vide. Récupérer les cristaux secs dans la coupelle et les sécher. Mesurer la masse m de paracétamol obtenu. Calculer le rendement de la réaction de synthèse. Conclure.



TP Spé
Chim n°4

Synthèse d'un amide : le paracétamol



• Paillasse élève:

- erlenmeyer 250 mL
- réfrigérant vertical à air
- agitateur magnétique chauffant + barreau aimanté
- potence + pince + noix de serrage
- 1 éprouvette graduée 50 mL
- 1 pipette graduée de 5 mL + pipeteur
- barquette en aluminium
- bol métallique pour bain marie d'eau glacée
- glaçon et eau froide
- agitateur en verre
- capsule de pesée en verre pour récupérer le paracétamol
- minitube + bouchon

- bécher 150 mL pour chromatographie + boîte Pétri

- 2,72 g de para-aminophénol (déjà pesé)
- 3,5 mL d'anhydride éthanóïque (en tube fermé, déjà mesuré)
- flacon d'acide éthanóïque à 2 mol.L⁻¹

- 2 postes de filtration Buchner en classe prépa si possible ou dans la salle de TP (fiolle à vide + filtre Buchner + trompe à eau)

• Paillasse prof:

- piques en bois
- minitube avec Doliprane en poudre + acétate de butyle (solution saturée)
- minitube avec para-aminophénol + acétate de butyle
- éluant: 3 mL d'acétate de butyle + 2 mL de cyclohexane + 0,5 mL d'acide méthanoïque
- lampe UV
- flacon acétone + compte goutte
- banc Koffler
- balance électronique
- plaque CMM 4 cm x 5 cm
- acétate de butyle en flacon