

## TP N°3 de Chimie Spécialité : Synthèse du paracétamol

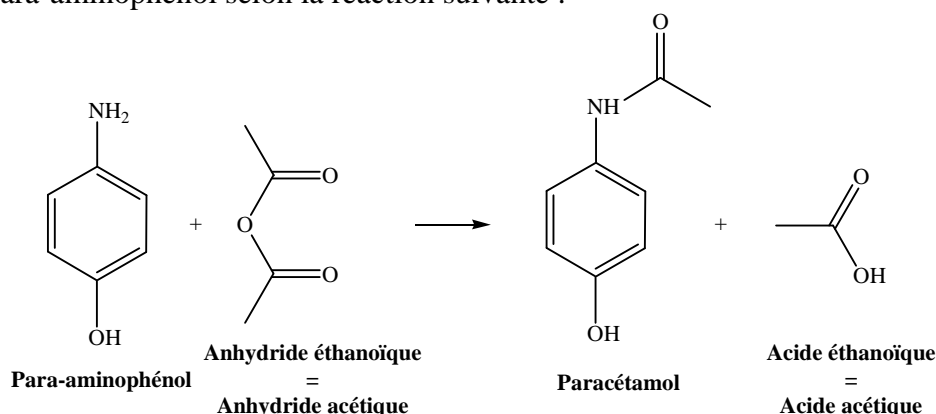
### Objectifs :

- Savoir réaliser un montage à reflux, une filtration sous vide, une recristallisation ;
- Caractériser un produit par la mesure d'un point de fusion et par une CCM ;
- Calculer puis interpréter le rendement d'une synthèse.

**Le paracétamol :** C'est un analgésique (qui calme la douleur) et un antipyrétique (qui fait diminuer la fièvre) présent dans certains médicaments de la vie courante (Doliprane<sup>®</sup>, Efferalgan<sup>®</sup>) dont les propriétés sont proches de l'aspirine. Il est dépourvu d'action anti-inflammatoire, contrairement à l'aspirine, mais ne présente pas autant de contre-indications (comme les risques d'hémorragie, ulcère de l'estomac). Le paracétamol est un solide blanc, peu soluble dans l'eau.

### I. Synthèse du paracétamol

Le paracétamol peut-être synthétisé par réaction entre l'anhydride éthanoïque (aussi appelé anhydride acétique) et le para-aminophénol selon la réaction suivante :



#### I.1. Données physico-chimiques

	Para-aminophénol	Paracétamol	Anhydride éthanoïque (Anhydride acétique)	Acide éthanoïque (Acide acétique)
<b>Aspect</b>	solide blanc	solide blanc	liquide incolore	liquide incolore
<b>Solubilité dans l'eau froide</b>	peu soluble	insoluble	très soluble	très soluble
<b>Solubilité dans l'eau chaude</b>	soluble	peu soluble	très soluble	très soluble
<b>Masse molaire en g·mol<sup>-1</sup></b>	109	151	102	60,0
<b>Masse volumique en g·mL<sup>-1</sup></b>	/	/	1,08	1,05
<b>Température de fusion en °C sous 1,013 bar</b>	186	168	-73	17
<b>Température d'ébullition en °C sous 1,013 bar</b>	/	/	139	118

#### I.2. Manipulation

- Introduire 5,45 g de Para-aminophénol dans un ballon bicol de 250 mL, ainsi que quelques grains de pierre ponce ;
- Rajouter 50 mL d'eau distillée à l'aide d'une éprouvette et 3,5 mL d'acide éthanoïque pur (= acide acétique glacial) ;
- Faire le montage du chauffage à reflux ;
- Adapter une ampoule de coulée sur le deuxième col du ballon contenant 7,0 mL d'anhydride acétique (à faire sous la hotte, l'anhydride acétique est un produit lacrymogène). Boucher l'ouverture de l'ampoule avec du coton ;
- Allumer le chauffe-ballon et chauffer jusqu'à dissolution complète du para-aminophénol ;

- *Enlever le chauffe-ballon et refroidir le ballon dans un cristalliseur rempli d'eau froide puis ajouter goutte à goutte l'anhydride acétique (attention, la réaction est exothermique !);*
- *Remettre le chauffe-ballon en place et laisser chauffer à reflux pendant environ 15 minutes ;*
- *Refroidir le mélange dans un bain de glace et amorcer la cristallisation du paracétamol en grattant avec une baguette en verre le fond du ballon ;*
- *Attendre quelques minutes que la précipitation du paracétamol soit terminée ;*
- *Filtrer sous vide avec un Büchner le solide blanc, et rincer à l'eau froide pour éliminer les impuretés ;*
- *Sécher sur un papier filtre ;*
- *Tarer le récipient qui contiendra le solide blanc et noter sa masse puis peser le produit obtenu et noter aussi sa masse ;*
- *Prendre le point de fusion sur le banc Köffler.*

### I.3. Exploitation

- 1) Pourquoi est-il nécessaire de chauffer lors de la synthèse du paracétamol ?
- 2) Faire le schéma annoté du chauffage à reflux et de la filtration sous vide sur Büchner.
- 3) Calculer la quantité de matière initiale de para-aminophénol et celle d'anhydride acétique.
- 4) A l'aide d'un tableau d'avancement, en déduire quel est le réactif limitant en considérant la réaction comme totale.
- 5) Déterminer la masse de paracétamol que l'on doit théoriquement obtenir.
- 6) Déterminer le rendement de la synthèse du paracétamol.
- 7) A votre avis, pourquoi le rendement de cette réaction n'est pas de 100 % ?
- 8) La valeur mesurée du point de fusion peut être inférieure ou supérieure à celle des données physico-chimiques, quelle en est la raison ?

## II. Purification et caractérisation par CCM du paracétamol

### II.1. Recristallisation du paracétamol

Le solide obtenu n'est pas constitué que de paracétamol, il contient aussi des impuretés. Il est donc nécessaire d'effectuer une purification par recristallisation.

- 1) La recristallisation se fait dans l'eau. Pour que la purification soit efficace, les impuretés doivent-elles être plus ou moins solubles dans l'eau froide que le paracétamol ?
- 2) En fin de recristallisation, où se trouvent majoritairement les impuretés ?
  - *Introduire le produit brut dans un erlenmeyer (réserver de côté 1 g de produit brut) ;*
  - *Ajouter quelques mL d'eau distillée et chauffer au bec bunsen jusqu'à une légère ébullition.*
  - *Ajouter de l'eau par très petites quantités, tout en maintenant l'ébullition et cela, jusqu'à la disparition complète du produit ;*
  - *Refroidir l'erlenmeyer sous un filet d'eau, le paracétamol purifié cristallise ;*
  - *Filtrer sur Büchner et sécher sur papier filtre.*
  - *Peser le produit obtenu ;*
  - *Reprendre le point de fusion du paracétamol purifié.*
- 3) Comparer les valeurs des points de fusion avant et après recristallisation et conclure.
- 4) Recalculer le rendement de la synthèse (**n'oubliez pas de rajouter les 1g réservé**). Commenter.

### II.2. Identification par CCM

Pour l'analyse du paracétamol, vous déposerez quatre produits dissous dans un peu d'éthanol :

- dépôt 1 : le paracétamol synthétisé avant recristallisation,
- dépôt 2 : le paracétamol synthétisé après purification par recristallisation,
- dépôt 3 : le para-aminophénol,
- dépôt 4 : le paracétamol commercial.

L'éluant utilisé est composé de 60 % d'acétate d'éthyle et de 40 % de cyclohexane.

La plaque est révélée sous une lampe UV.

- 1) Dessiner la plaque obtenue puis interpréter le chromatogramme.
- 2) Conclure quant à l'intérêt de la recristallisation.