

STRATEGIE DE LA SYNTHÈSE ORGANIQUE

TP : Synthèse du paracétamol

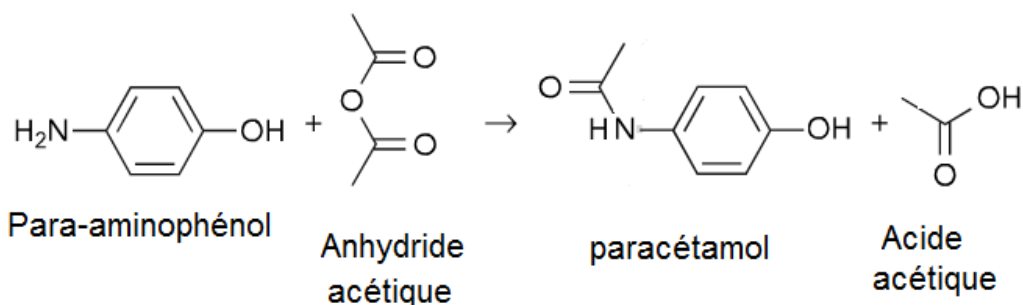
Objectifs :

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

I Principe

1) Réaction chimique

Le paracétamol est synthétisé par réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque (ou acétique).



2) Caractéristiques des réactifs et des produits

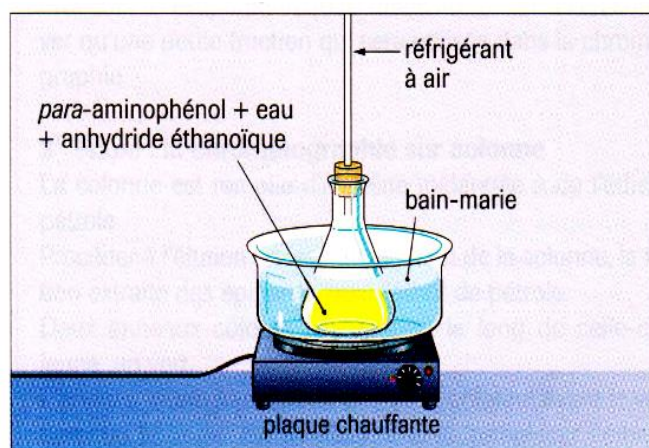
Produits	Para-aminophénol	Acide acétique	Anhydride acétique	Paracétamol
Masse molaire	$M = 109,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 60,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 102,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$M = 151,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Température de changement d'état	$T_{\text{fus}} = 184 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 16,6 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 118 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = -73,1 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_{\text{éb}} = 140 \text{ }^\circ\text{C}$	$T_{\text{fus}} = 168 \text{ }^\circ\text{C}$
Solubilité	Peu soluble dans l'eau.	Grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques.	S'hydrolyse lentement en acide acétique en présence d'eau; très soluble dans la plupart des solvants organiques	Solubilité dans l'eau : $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à $25 \text{ }^\circ\text{C}$ $250 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à $100 \text{ }^\circ\text{C}$.
Pictogrammes de sécurité				

II Protocole

1) Etape 1 : synthèse.

a) Dissolution préalable du para-aminophénol

- **Préparer** un bain-marie proche de l'ébullition (90°).
- Dans un erlenmeyer de 100 mL, **introduire 2,8 g** de para-aminophénol (peser directement dans l'erlenmeyer en tarant la balance), environ **25 mL** d'eau distillée et **2 mL** d'acide acétique pur (sous la hotte)
- Adapter immédiatement un réfrigérant à air, fixer une pince autour du col de l'erlenmeyer pour tenir l'ensemble à la main.
- **Chauffer** dans le bain-marie en agitant à la main l'erlenmeyer tenu par une pince jusqu'à ce que la dissolution du para-aminophénol soit complète (ne pas laisser "cuire").
- Ramener la solution à température ambiante en refroidissant l'erlenmeyer dans un bain d'eau froide sans refaire cristalliser le para-aminophénol.



Montage pour la préparation du paracétamol.

b) Réaction

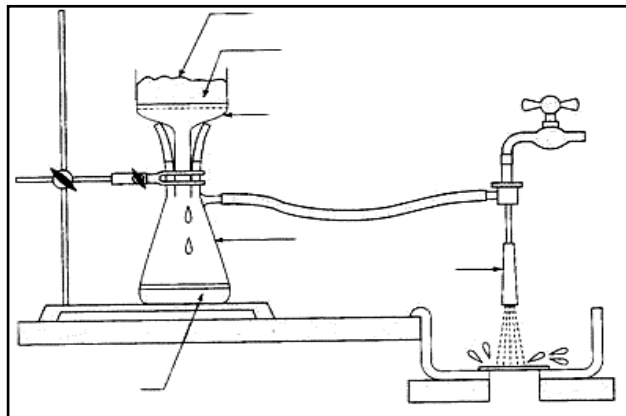
- **Sous la hotte** et muni de **gants**, **ajouter** doucement **3,5 mL d'anhydride éthanoïque** en maintenant l'agitation à la main puis replacer sous la hotte le réfrigérant à air. La réaction se produit instantanément et le mélange s'échauffe un peu car la réaction entre l'eau et l'anhydride éthanoïque est exothermique.

c) Cristallisation

- Remplacer l'eau chaude du cristallisateur par un bain de glace.
- **Refroidir** l'erenmeyer et son contenu dans le bain de glace. Des cristaux apparaissent quand le mélange est suffisamment froid. Si ce n'est pas le cas au bout de 30 secondes, gratter le fond de l'erenmeyer avec un agitateur de verre propre pour la faire démarrer.

2) Etape 2 : séparation

- Lorsque la cristallisation semble terminée, **filtrer** sous vide avec le montage représenté ci-contre, comportant un büchner muni de papier filtre, une fiole à vide et une trompe à vide.
- **Laver** le solide avec un peu d'eau glacée (pour cela verser un peu d'eau glacée directement dans le büchner).
- Essorer au maximum jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de goutte qui tombe.
- **Sécher** les cristaux entre deux feuilles de papier filtre. On a obtenu le paracétamol brut.



3) Etape 3 : purification par recristallisation (**ne sera pas faite** faute de temps disponible)

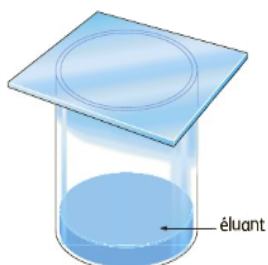
- Transvaser les cristaux bruts dans l'erenmeyer de 100 mL et les **dissoudre** dans 20 mL d'eau distillée.
- Porter à ébullition.
- Laisser refroidir doucement à l'air ambiant puis dans un bain d'eau froide pour **recristalliser**.
- Filtrer sur büchner, essorer, laver à l'eau et sécher entre deux feuilles de papier filtre.
- Peser une capsule vide (m_1), mettre les cristaux dans cette capsule et sécher à l'étuve à 60 °C pendant 10 minutes environ.
- Peser (m_2).

4) Etape 4 : Identification par chromatographie sur couche mince

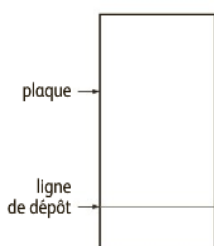
Une cuve à chromatographie contient l'éluant (6 mL d'acétate de butyle, 4 mL de cyclohexane et un millilitre d'acide méthanoïque) sur une hauteur de 1 cm.

- Dans trois tubes à hémolyse (les deux premiers sont prêts, sur la paillasse prof), introduire environ 1 mL d'éluant ou d'acétate de butyle) et :
 - dans le 1er tube, une pointe de spatule de paracétamol du commerce (A).
 - dans le 2ème tube, une pointe de spatule de para-aminophénol (B).
 - dans le 3ème tube, une pointe de spatule du solide cristallisé obtenu (C).
- Préparer la ligne des dépôts sur une plaque de C.C.M. à 1,5 cm du bord inférieur en répartissant (avec un crayon fin et sans appuyer), 3 points pour les dépôts de (A), (B) et (C).
- Effectuer les dépôts avec des capillaires propres (une goutte suffit). Couvrir. Laisser éluer. Sortir la plaque lorsque le front parvient à 0,5 cm du bord supérieur. Sécher.

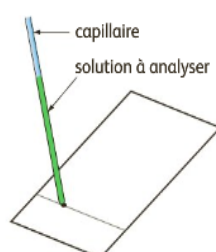
a Préparation de la cuve à élution



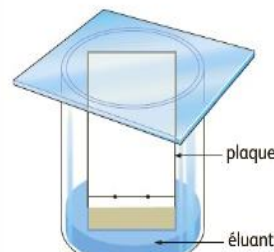
b Préparation de la plaque



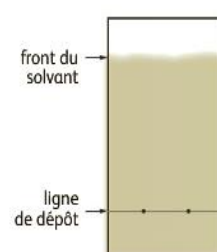
c Dépôt des espèces chimiques



d Élution



e Séchage de la plaque



III Interprétation et exploitation

1) La synthèse

1. Quel est le rôle de l'agitation ?
2. Pourquoi chauffe-t-on le mélange ? Pourquoi le refroidir ensuite avec un bain d'eau froide ?
3. Justifier les précautions prises lors de l'ajout de l'anhydride éthanoïque.
4. Pourquoi la cristallisation a lieu en fin de synthèse ?

2) La séparation

5. Quel est l'avantage d'une filtration sur Büchner par rapport à une filtration simple ?
6. Pourquoi rince-t-on le solide ?
7. Pourquoi a-t-on utilisé de l'eau glacée pour ce rinçage ?

3) La purification

8. Lors de la recristallisation :
 - pourquoi chauffe-t-on ?
 - pourquoi met-on le minimum de solvant de recristallisation ?
9. Pourquoi laisse-t-on refroidir à température ambiante avant de refroidir à l'eau froide ?
10. Comment choisir le solvant de recristallisation ?

4) La caractérisation

11. D'après votre CCM, la synthèse a-t-elle atteint son but ? Justifier
12. Le produit obtenu semble-t-il pur ? Justifier
13. Donner une autre technique pour vérifier la pureté et l'identité du produit obtenu.

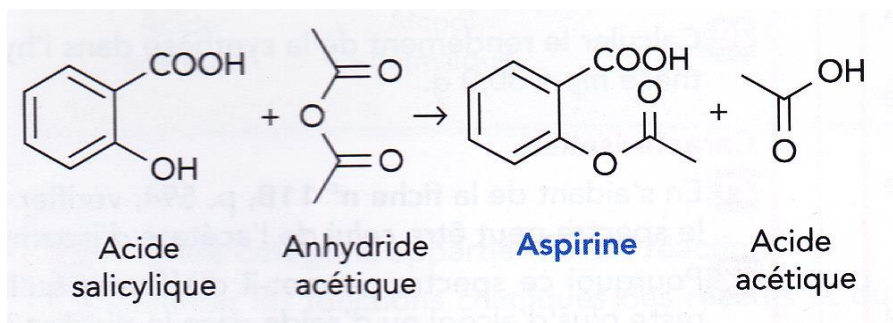
5) Le rendement

14. En prenant $m_2 = 3,4$ g, calculer le rendement de la synthèse ($d_{\text{anhydride acétique}} = 1,08$).
15. Interpréter sachant qu'elle est totale et rapide.

6) Sélectivité de la réaction

En cas de douleurs, l'aspirine ou le paracétamol est prescrit, pourtant il ne s'agit pas des mêmes molécules et elles n'ont pas exactement les mêmes effets.

On a vu l'équation relative à la synthèse du paracétamol. On donne ci-après l'équation relative à la synthèse de l'aspirine :



16. Nommer les groupes caractéristiques présents dans les réactifs intervenant dans ces synthèses. Identifier ceux qui réagissent. Quels sont les groupes caractéristiques créés ?
17. Lors de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique, le paracétamol se forme majoritairement, mais une autre espèce chimique peut se former minoritairement. En s'inspirant de la réaction de synthèse de l'aspirine, donner la formule topologique de cette espèce.
18. On dit que le paracétamol est obtenu via une réaction sélective. Pourquoi ?

III Interprétation et exploitation

1) La synthèse

1. Quel est le rôle de l'agitation ?
2. Pourquoi chauffe-t-on le mélange ? Pourquoi le refroidir ensuite avec un bain d'eau froide ?
3. Justifier les précautions prises lors de l'ajout de l'anhydride éthanoïque.
4. Pourquoi la cristallisation a lieu en fin de synthèse ?

2) La séparation

5. Quel est l'avantage d'une filtration sur Büchner par rapport à une filtration simple ?
6. Pourquoi rince-t-on le solide ?
7. Pourquoi a-t-on utilisé de l'eau glacée pour ce rinçage ?

3) La purification

8. Lors de la recristallisation :
 - pourquoi chauffe-t-on ?
 - pourquoi met-on le minimum de solvant de recristallisation ?
9. Pourquoi laisse-t-on refroidir à température ambiante avant de refroidir à l'eau froide ?
10. Comment choisir le solvant de recristallisation ?

4) La caractérisation

11. D'après votre CCM, la synthèse a-t-elle atteint son but ? Justifier
12. Le produit obtenu semble-t-il pur ? Justifier
13. Donner une autre technique pour vérifier la pureté et l'identité du produit obtenu.

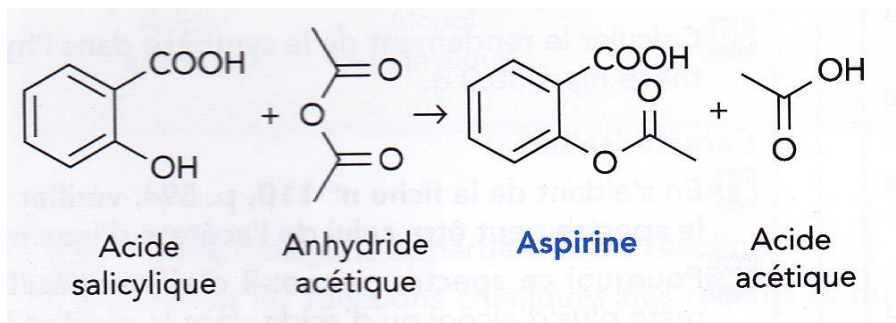
5) Le rendement

14. En prenant $m_2 = 3,4$ g, calculer le rendement de la synthèse (anhydride acétique = 1,08).
15. Interpréter sachant qu'elle est totale et rapide.

6) Sélectivité de la réaction

En cas de douleurs, l'aspirine ou le paracétamol est prescrit, pourtant il ne s'agit pas des mêmes molécules et elles n'ont pas exactement les mêmes effets.

On a vu l'équation relative à la synthèse du paracétamol. On donne ci-après l'équation relative à la synthèse de l'aspirine :



16. Nommer les groupes caractéristiques présents dans les réactifs intervenant dans ces synthèses. Identifier ceux qui réagissent. Quels sont les groupes caractéristiques créés ?
17. Lors de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique, le paracétamol se forme majoritairement, mais une autre espèce chimique peut se former minoritairement. En s'inspirant de la réaction de synthèse de l'aspirine, donner la formule topologique de cette espèce.
18. On dit que le paracétamol est obtenu via une réaction sélective. Pourquoi ?