

3 Synthèse du paracétamol

Lors d'une synthèse, lorsque plusieurs produits peuvent se former, le chimiste peut obtenir de façon majoritaire le produit souhaité en travaillant avec des réactions sélectives.

Qu'est-ce qu'une réaction sélective ?

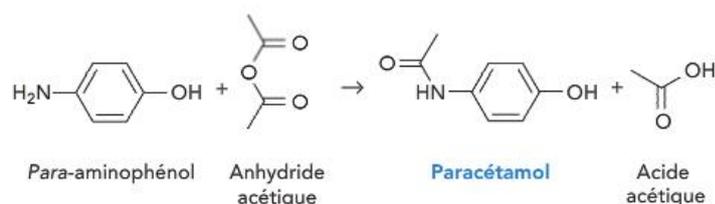
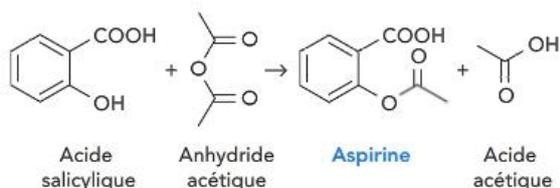
Compétence exigible au baccalauréat

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

A Sélectivité de la réaction

► En cas de douleurs, l'aspirine ou le paracétamol est prescrit, pourtant il ne s'agit pas des mêmes molécules. L'aspirine a, entre autres, un effet anticoagulant que n'a pas le paracétamol (doc. 3).

► On donne ci-après les équations relatives aux synthèses de l'aspirine et du paracétamol.



Doc. 3 Boîtes d'aspirine et de paracétamol.

1 Nommer les groupes caractéristiques présents dans les réactifs intervenant dans ces synthèses. Identifier ceux qui réagissent. Quelles sont les fonctions créées ?

2 Lors de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique, le paracétamol se forme majoritairement, mais une autre espèce chimique peut aussi se former minoritairement.

En s'inspirant de la réaction de synthèse de l'aspirine, donner la formule topologique de cette espèce.

Un pas vers le cours...

3 On dit que le paracétamol est obtenu via une réaction sélective. À l'aide de cet exemple, définir ce qu'est une réaction sélective.

Données pour la partie B :

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				

B Les étapes de la synthèse

Étape préliminaire

Observer les pictogrammes des réactifs utilisés. Rechercher les risques que peut présenter leur manipulation et s'organiser en conséquence (rabat IV).

Étape 1 : synthèse

- ▶ Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à eau, introduire 2,50 g de *para*-aminophénol, 5,0 mL d'acide acétique pur et 50 mL d'eau utilisée, entre autres, pour rincer la coupelle et l'entonnoir.
- ▶ Adapter une ampoule de coulée sur le deuxième col et y introduire 7,0 mL d'anhydride acétique ($d = 1,08$).
- ▶ Chauffer à reflux pendant 10 minutes.
- ▶ Refroidir le ballon avec un bain d'eau froide.
- ▶ Ajouter, progressivement, l'anhydride acétique tout en agitant.
- ▶ Refroidir avec un bain d'eau glacée et laisser cristalliser. Gratter les parois du ballon à l'aide d'une baguette en verre pour favoriser la cristallisation.

Étape 2 : séparation

- ▶ Filtrer sous pression réduite le produit cristallisé et le rincer à l'eau glacée. Peser le produit brut obtenu.
- ▶ En prélever une très petite quantité (50 mg) et la placer à l'étuve.

Étape 3 : purification

- ▶ Placer le reste du solide obtenu dans un ballon de 250 mL et effectuer une recristallisation dans un minimum d'eau (activité 1).
- ▶ Filtrer sous pression réduite le produit cristallisé et le rincer avec un peu d'eau glacée.
- ▶ Déterminer la masse m_p du produit sec obtenu.

Étape 4 : caractérisation

- ▶ *Température de fusion* : mesurer les points de fusion du produit brut et du produit obtenu après purification et séchage.
- ▶ *Chromatographie sur couche mince* : réaliser la chromatographie dans les conditions suivantes :
 - Dans trois tubes à essais contenant 2 mL d'acétate de butyle, dissoudre respectivement une pointe de spatule de *para*-aminophénol (1), de solide synthétisé (2) et de Doliprane® en poudre (3).
 - Éluer avec un mélange d'acétate de butyle (3 mL), de cyclohexane (2,0 mL), d'acide formique (0,5 mL) et d'acétone (10 gouttes).
 - Révéler à l'aide d'une lampe UV.

Synthèse

- 4 Schématiser et légender le montage.
- 5 Quel est le rôle de l'agitation ?
- 6 Justifier les étapes de chauffage, puis de refroidissement du mélange.
- 7 Quel est le rôle de l'ampoule de coulée ? Pourquoi introduit-on l'anhydride acétique progressivement ?

Séparation

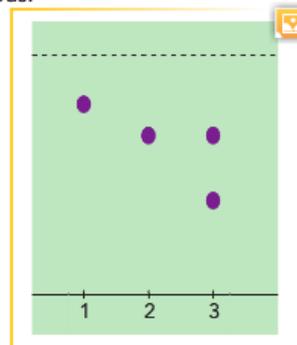
- 8 Quel est l'avantage d'une filtration sur Büchner par rapport à une simple filtration ?
- 9 Pourquoi rince-t-on le solide ? Pourquoi utilise-t-on de l'eau glacée ?

Purification

- 10 Lors de la recristallisation :
 - a. pourquoi chauffe-t-on ?
 - b. pourquoi met-on le minimum de solvant de recristallisation ?
- 11 Estimer le volume minimum d'eau nécessaire pour recristalliser le produit brut.
- 12 Pourquoi laisse-t-on refroidir à température ambiante avant de refroidir dans un bain de glace ?
- 13 Comment choisit-on le solvant de recristallisation ?

Caractérisation

- 14 Quelle est la température de fusion du produit synthétisé ? La comparer à la valeur tabulée. Conclure sur la pureté du produit obtenu.
- 15 Dans l'hypothèse où le temps a manqué pour réaliser la CCM, analyser le chromatogramme ci-dessous.



- 16 Citer les précautions expérimentales à prendre lorsqu'on réalise une CCM.

Rendement

- 17 Calculer le rendement de la synthèse.

La présence d'impuretés dans un solide abaisse sa température de fusion.