



## Synthèse du paracétamol

### Compétences travaillées

Compétences	Niveau Validé
<b>Réaliser</b> : Réaliser une synthèse avec un montage à reflux, filtration sous vide, séchage, cristallisation et recristallisation	A B C D
<b>Connaître</b> : Techniques expérimentales d'une synthèse. Groupe fonctionnel	A B C D
<b>Valider</b> : Extraire et exploiter des informations.	A B C D

### Objectifs :

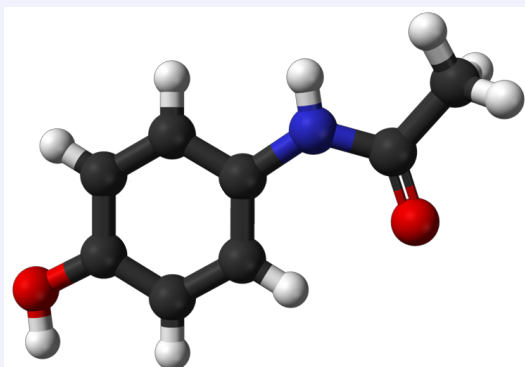
- Réaliser au laboratoire une étape dans la synthèse d'un médicament, le paracétamol.
- Mettre en œuvre les techniques de chauffage au reflux, filtration sous vide, séchage d'un solide, cristallisation et recristallisation.
- Calculer un rendement. Comparer le rendement avant et après recristallisation.
- Reconnaître le groupe fonctionnel amide

## I. Documents






### Document n° 1 : Le paracétamol

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est un composé chimique utilisé comme antalgique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre), qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde.

Il est indiqué dans le traitement des symptômes d'intensité faible à modérée, seul ou en association avec d'autres analgésiques, notamment opioïdes, et est très populaire car il a moins de contre-indications que d'autres antalgiques et jouit d'une bonne image auprès du public.



**Document n° 2 : Données**

	Anhydride acétique (ou anhydride éthanoïque)	4-aminophénol	Acide acétique (ou acide éthanoïque)	Paracétamol
Aspect physique	Liquide incolore d'odeur piquante	Solide Blanc	Liquide incolore d'odeur âcre	Poudre cristalline blanche
Solubilité dans l'eau	Soluble	Très peu soluble à froid, mais soluble à chaud	Miscible	Insoluble à froid et peu soluble à chaud
Formule semi- développée	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Rôle dans la réaction	Réactif	Réactif	Créer un milieu acide pour faciliter la dissolution du 4- aminophénol	Produit
Précautions	 Corrosif	 	 Nocif	 Corrosif

**II. Questions préliminaires**

1. Définir les termes : antalgique, antipyrétique.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Dans quel cas, on choisit de prescrire du paracétamol plutôt que de l'aspirine à une personne ayant de la fièvre ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3. Ecrire la formule développée du paracétamol et identifier les groupes caractéristiques

### III. Hemisynthèse du paracétamol

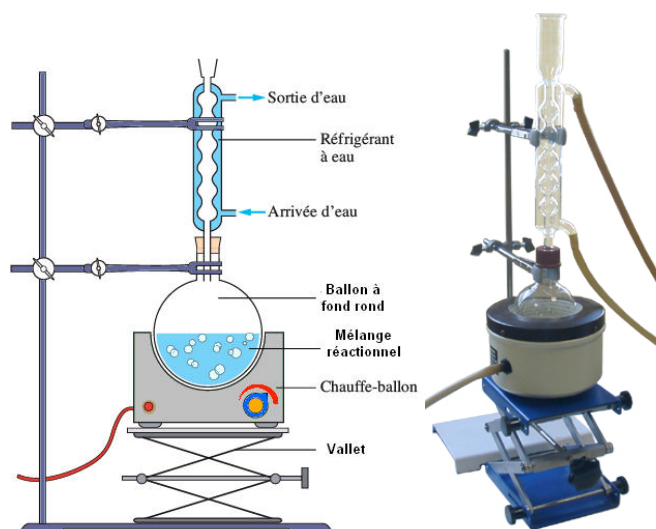
Porter gants et lunettes !

#### III.1. Préparation préliminaire

- Allumer la plaque chauffante et mettre de l'eau à chauffer dans un cristallisoir pour le bain marie
- Mettre dans le bain marie un thermomètre pour surveiller la température (celle ci ne doit pas dépasser 80 °C)

#### III.2. Préparation du mélange réactionnel

- Dans un ballon de 250 mL, introduire successivement :
  - 2,73 g de para-aminophénol,
  - environ 20 mL (mesurée avec l'éprouvette graduée de 100 mL) d'acide éthanoïque de concentration 2 mol.L<sup>-1</sup>.
- Adapter un réfrigérant à boules
- Chauffer à 80°C en agitant jusqu'à dissolution complète (pendant environ 10 minutes)

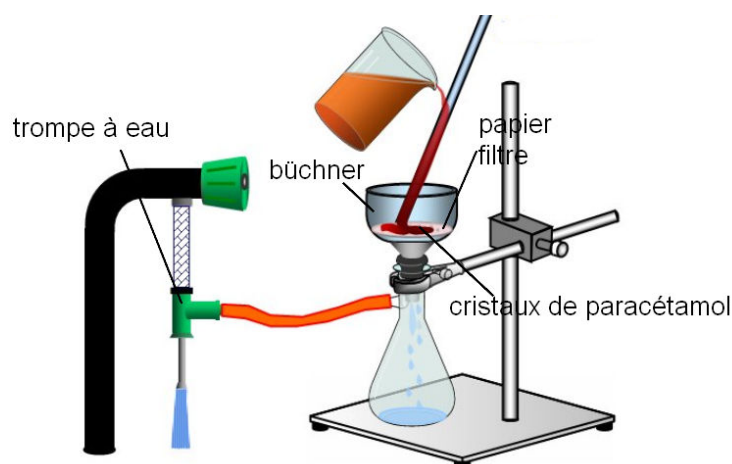


### III.3. Formation du paracétamol

- Quand la dissolution est complète, remplacer le bain marie par le bain d'eau glacé.
- Ajouter lentement, de préférence en gardant le réfrigérant à boules adapté sur le ballon, un volume  $V = 3,5$  mL d'anhydride éthanoïque (à l'aide de l'éprouvette de 10 mL). Le mélange s'échauffe.
- L'addition terminée, chauffer doucement vers  $60^{\circ}\text{C}$  (surveiller la température à l'aide du thermomètre) au bain marie, pendant environ 10 minutes.
- Transvaser le mélange dans un erlenmeyer de 250 mL puis refroidir dans un bain d'eau glacée : le paracétamol formé précipite (il faut compter environ 10 min) ; on l'appelle paracétamol brut.
- Préparer un cristalliseur d'eau et de glace puis refroidir le mélange dans l'eau glacée : des cristaux de paracétamol précipitent. Attendre 5 minutes pour que la cristallisation soit complète.

### III.4. Filtration

- Filtrer le précipité sur büchner en tirant sous vide avec la trompe à eau.
- Récupérer les cristaux entre deux morceaux de papier-filtre pour les sécher



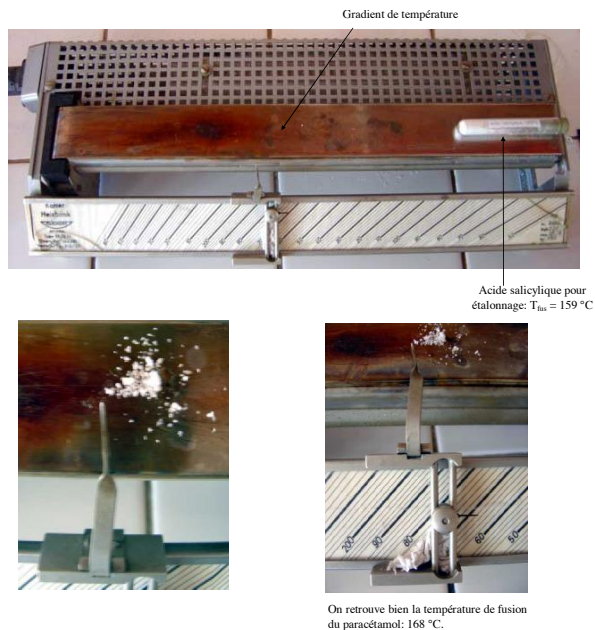
### III.5. Purification du paracétamol par recristallisation

- Introduire le paracétamol brut dans un bécher de 100 mL avec 20 mL d'eau du robinet
- Porter à ébullition tout en agitant à l'aide d'une baguette en verre.
- Si la dissolution n'est pas complète, ajouter 5 mL d'eau.
- Après dissolution complète à chaud, laisser refroidir, puis placer dans un bain d'eau glacée (attendre l'apparition des cristaux)



- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus.
- Rincer les cristaux avec un peu d'eau glacée. C'est du paracétamol purifié
- Sécher sur papier filtre

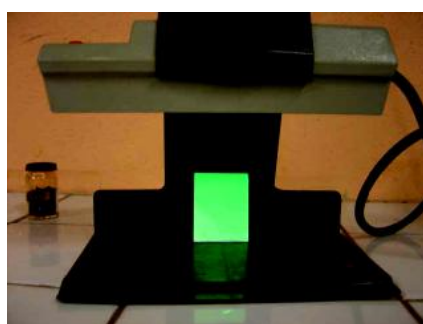
- Déterminer la masse m1 de produit obtenu.
- Prélever un peu du produit obtenu et déterminer son point de fusion (au banc Kofler) puis dissoudre quelques grains dans 1 mL de solvant (qui sert aussi d'éluant pour la chromatographie).



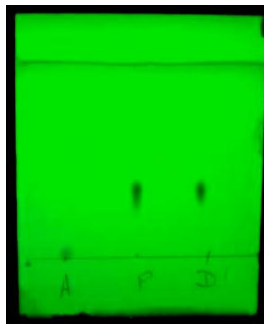
## IV. Identification par CCM

Préparer la cuve à chromatographie en y versant l'éluant, qui est soit l'éther diéthylique soit un mélange de chloroforme et de méthanol dans les proportions 60 % - 40 %. Préparer les solutions de 4 produits qui seront étudiés en mettant quelques cristaux dans 1 mL de solvant, qui est le même mélange que l'éluant. Les 4 produits sont :

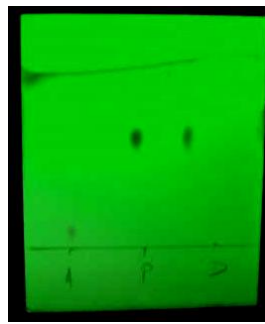
1. le produit brut (préparé précédemment)
2. le produit recristallisé
3. le para-aminophénol
4. la poudre obtenue en écrasant un comprimé de Doliprane ou de Dafalgan. Déposer une goutte de ces solutions sur la plaque à chromatographie et sécher. Ne pas oublier de repérer le front de l'éluant. Révéler le chromatogramme sous lumière U.V. et entourer les taches.



Révélation des tâches avec une lampe à UV



Avec l'éluant indiqué.  
Le para-aminophénol ne "décolle" pratiquement pas.  
Le paracétamol migre peu.



Avec le même éluant + 10 gouttes d'acétone du commerce **dans le bécher**.  
Le para-aminophénol "décolle" un peu plus.  
Le paracétamol migre davantage.

## V. Exploitation de l'expérience

1. Quel est le rôle du réfrigérant dans le montage de la synthèse ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

2. Tracer le tableau d'avancement de la transformation chimique.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

3. Calculer les quantités de matière des réactifs introduits (eau exceptée).

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

4. Quel est le réactif en excès ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5. Pourquoi avoir choisi ce réactif plutôt que l'autre sachant que le paracétamol est très peu soluble dans l'eau froide ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6. Est-il utile de mesurer le volume d'anhydride éthanoïque avec précision ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7. Calculer la masse de paracétamol que l'on peut théoriquement obtenir.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

— Fin —