

T S Synthèse	Synthèse du paracétamol	TP
-----------------	--------------------------------	----

Le paracétamol [...] est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire. Le nom paracétamol vient de la contraction de para-acétyl-amino-phénol. d'après *Wikipedia*

L'objectif de cette séance est la synthèse du paracétamol à partir du para-aminophénol et d'anhydride éthanoïque. Elle sera suivie d'une purification par recristallisation et d'une analyse par chromatographie.

Données physico-chimiques

Dans le tableau ci-dessous, M désigne la masse molaire de l'espèce, θ_f sa température de fusion, θ_e sa température d'ébullition et Φ un cycle aromatique ($-C_6H_4-$).

Molécule	Para-aminophénol	Acide éthanoïque	Anhydride éthanoïque	Paracétamol
Formule	$HO\Phi NH_2$	CH_3COOH	$CH_3COOCOCH_3$	$HO\Phi NHCOCH_3$
M en $g.mol^{-1}$	109,2	60,1	102,9	151,2
θ_f en $^{\circ}C$	184	16,6	-73,1	168
θ_e en $^{\circ}C$		118	140	
Solubilité dans l'eau	8 $g.L^{-1}$ à 20 $^{\circ}C$ 85 $g.L^{-1}$ à 100 $^{\circ}C$	en toute proportion	en toute proportion	10 $g.L^{-1}$ à 20 $^{\circ}C$ 250 $g.L^{-1}$ à 100 $^{\circ}C$
Sécurité				

Protocoles

Synthèse du paracétamol

- ① Dans un ballon bicol, introduire $m = 5,5$ g de para-aminophénol, 50 mL d'eau distillée, puis 4 mL d'acide éthanoïque pur.
- ② Adapter à un réfrigérant à boules et boucher le col non utilisé. Chauffer à reflux jusqu'à ébullition et dissolution complète du para-aminophénol.
- ③ Ajouter progressivement, à l'ampoule de coulée, $V = 7$ mL d'anhydride éthanoïque pur.
- ④ Chauffer à reflux pendant douze minutes.
- ⑤ Transvaser le mélange dans un erlenmeyer plongé dans un bain d'eau glacée. Agiter et gratter le fond de l'erlenmeyer jusqu'à cristallisation. Laisser cristalliser.
- ⑥ Filtrer sous pression réduite, rincer le solide à l'eau glacée et récupérer les cristaux.

Recristallisation

- ⑦ Introduire le solide dans 40 mL d'eau bouillante.
- ⑧ Faire refroidir pour recristalliser. Filtrer sous pression réduite et récupérer les cristaux.

Caractérisation : chromatographie et mesure du point de fusion

- ⑨ Réaliser une **chromatographie** en déposant sur la plaque des solutions du produit obtenu, du para-aminophénol et du paracétamol de référence, dissous dans l'éthanoate de butyle. L'éluant est un mélange d'éthanoate de butyle (50%), de cyclohexane (40%) et d'acide méthanoïque (10%). Révéler le chromatogramme et entourer les taches.
- ⑩ Mesurer au tube de Thiele le **point de fusion** du produit obtenu.

Exploitation

- Écrire l'équation de la synthèse réalisée en utilisant les formules topologiques ou semi-développées.
- Pour chaque espèce impliquée dans la réaction, entourer et nommer les groupements fonctionnels.
- Faire un schéma légendé du montage de synthèse.
- Justifier l'utilisation d'un chauffage à reflux.
- Justifier les étapes de chauffage, puis de refroidissement du mélange.
- Quelles espèces cherche-t-on à éliminer en rinçant le solide obtenu ? Pourquoi rincer à l'eau glacée ?
- Expliquer le principe et l'intérêt de la recristallisation.
- Schématiser et interpréter le chromatogramme obtenu.
- Décrire la technique de mesure de point de fusion et donner ses résultats.
- Déterminer la masse maximale de paracétamol obtainable, puis le rendement de la synthèse.

Approfondissement

1 La synthèse, la purification et l'analyse

- Identifier les sites donneurs d'électrons sur le para-aminophénol et les sites accepteurs d'électrons sur l'anhydride éthanoïque.
- La réaction peut être décomposée en trois étapes : l'attaque nucléophile du doublet non-liant de l'azote sur un carbone de l'anhydride, suivie du départ d'un ion éthanoate, puis d'une dernière étape. Schématiser ces étapes et matérialiser les mouvements de doublets. Nommer la dernière étape.
- La mise en présence du para-aminophénol et de l'anhydride éthanoïque peut également être suivie de l'attaque d'un doublet de l'oxygène du para-aminophénol sur un carbone de l'anhydride, conduisant finalement à une espèce formée minoritairement, de la famille des esters. Écrire l'équation de la réaction dans ce cas. Justifier que la réaction peut être qualifiée de *sélective*.
- Pourquoi introduit-on de l'acide éthanoïque au début de la réaction ?
- Proposer une méthode permettant d'évaluer la durée de la réaction de synthèse.
- Estimer le volume d'eau minimal nécessaire à la recristallisation.
- On donne ci-joint les spectres RMN des quatre espèces impliquées dans la synthèse du paracétamol. Attribuer à chaque espèce son spectre et à chaque signal son groupe de protons équivalents.
- On donne les spectres IR du paracétamol et du para-aminophénol. Identifier chaque spectre en justifiant.

2 Le rendement et la synthèse industrielle

- Il se produit 115 kilotonnes de paracétamol par an dans le monde, essentiellement en Chine et en Inde. Déterminer la masse de para-aminophénol nécessaire en supposant le rendement industriel de 95%.
- Deux voies de synthèse industrielle conduisent au para-aminophénol à partir du benzène (cycle C_6H_6 , production annuelle mondiale de 33 millions de tonnes) :
 - nitration du benzène par l'ion nitronium NO_2^+ , conduisant au nitrobenzène $C_6H_5 - NO_2$, suivie de l'hydrogénation partielle du nitrobenzène en phénylhydroxylamine $C_6H_5 - NH - OH$, qui est ensuite réarrangée en para-aminophénol ;
 - production du cumène $C_6H_5 - CH(CH_3)_2$ par action du propène sur le benzène ; le cumène, en présence de dioxygène, forme le phénol $C_6H_5 - OH$ et de la propanone ; le phénol ainsi formé est nitré en para-nitrophénol $HO - \Phi - NO_2$ sous l'action de l'acide nitrique HNO_3 ; enfin, le para-nitrophénol est réduit en para-aminophénol sous l'action de l'étain en milieu acide (couple de l'étain : Sn^{2+}/Sn).

Écrire les réactions des étapes conduisant au para-aminophénol à partir du benzène. Faire un bilan d'atomes de chacune d'elle.