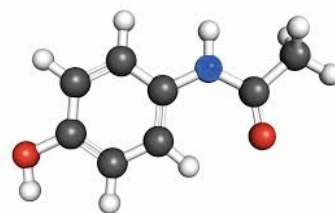
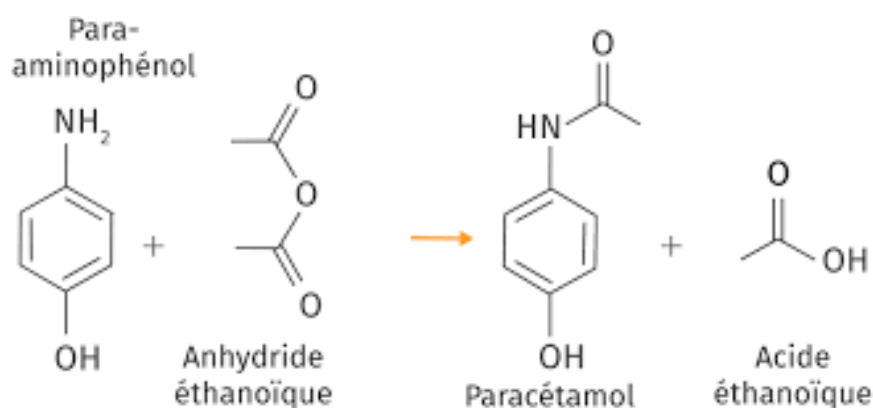


ACTIVITE EXP : SYNTHESE DU PARACETAMOL

Le paracétamol (contraction de **para-acétyl-amino-phénol**) 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 à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire.



Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir d'anhydride éthanoïque et de 4-aminophénol (ou «para-aminophénol») dissous en milieu aqueux. L'équation associée à la réaction s'écrit :



Cette réaction peut être considérée comme rapide et totale.

I. Réalisation du protocole

⇒ Réaliser l'ensemble des étapes décrites ci-dessous. En cas d'attente, répondre aux questions de la partie II.
GANTS + LUNETTES obligatoire

Etape1 :

- En utilisant un cristallisateur rempli à moitié d'eau, préparer un bain-marie à 80°C environ sur la plaque chauffante électrique.
- Préparer un autre cristallisateur contenant de l'eau et des glaçons.
- Dans un erlenmeyer propre et sec, introduire :
 - **$m=2,8g$** de 4-aminophénol
 - **$V_1 = 20mL$** de solution d'acide éthanoïque à $2mol.L^{-1}$.
- Introduire un barreau aimanté puis adapter un réfrigérant à air à l'erlenmeyer.
- Tout en agitant, chauffer l'erlenmeyer à l'aide du bain-marie à 80°C jusqu'à dissolution totale de l'aminophénol.
- Sortir l'erlenmeyer du bain-marie et refroidir le mélange en plaçant l'erlenmeyer sous un courant d'eau froide.
- Sous la hotte, ajouter lentement environ **$V_2 = 3,5mL$** d'anhydride éthanoïque (très corrosif) en agitant manuellement.
- Refroidir le mélange dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation. *Gratter éventuellement avec la baguette de verre le fond de l'erlenmeyer pour faciliter la cristallisation.*

Etape2 :

- Filtrer le mélange pour récupérer les cristaux à l'aide d'une fiole à vide et d'un filtre Büchner.
- Rincer avec un minimum d'eau distillée froide.
Les cristaux obtenus sont du paracétamol dit «brut » contenant des impuretés.

Etape3 :

- Dans un bécher, faire chauffer environ 40mL d'eau distillée à 80 °C.
- Transvaser les cristaux de paracétamol «brut » (avec le barreau aimanté) dans l'ermeneyer.
- Ajouter, petit à petit, lentement, environ 20mL d'eau distillée chaude.
ATTENTION : ne pas verser toute l'eau distillée d'un coup ! Poser sur la plaque chauffante et chauffer jusqu'à dissolution totale.
- Refroidir doucement l'ermeneyer : d'abord à l'air, puis en faisant couler de l'eau sur l'extérieur de l'ermeneyer, puis en le plaçant dans un bain d'eau glacée, jusqu'à la cristallisation totale du paracétamol.
- Filtrer à nouveau sur Büchner pour assécher les cristaux de paracétamol le mieux possible.
- Les récupérer dans une coupelle préalablement pesée.
- Les placer dans l'étuve.
- Au bout d'un certain temps (le plus long possible), repeser les cristaux obtenus.

Etape4 :

- Mesurer la température de fusion θ_{fus} des cristaux obtenus à l'aide d'un banc Köfler.

II. Questions

Composé	Aspect A 25°C et sous 10 ⁵ Pa (1 bar)	Risques	Solubilité dans l'eau	θ_{fusion}	Masse molaire(g. mol ⁻¹)
4-aminophénol	Solide blanc		8g.L ⁻¹ à 20°C 33g.L ⁻¹ à 60°C 85 g.L ⁻¹ à 100°C la solubilité augmente en milieu acide	186 °C	109
anhydride éthanoïque	Liquide incolore <i>densité: 1,08</i>		Réagit avec l'eau en donnant l'acide dont il est issu	-73°C	102
paracétamol	Solide blanc		10g.L ⁻¹ à 20°C 250g.L ⁻¹ à 100°C	168 °C	151
acide éthanoïque	Liquide incolore		Très grande solubilité de 0°C à 100°C	17 °C	60

1) **Mise en œuvre du protocole**

a- Etape 1 :

- Quel est le rôle de l'acide éthanoïque ?
- Pourquoi chauffe-t-on ?
- Justifier l'ajout lent d'anhydride éthanoïque au mélange.
- Pourquoi refroidir le mélange dans un bain d'eau glacée

b- Etape 2 :

- Comment élimine-t-on l'excès d'anhydride éthanoïque en fin de réaction ?
- Après filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux ?
- Justifier l'utilisation d'eau distillée froide en petite quantité.

c- Etape 3 : On dissout les cristaux bruts dans un solvant tel que :

- à chaud : solide et impuretés sont solubles dans ce solvant,
- à froid : solide insoluble, impuretés solubles dans ce solvant.

⇒ En déduire l'intérêt de cette étape dite de recristallisation.

d- Associer un nom choisi dans la liste suivante pour les différentes étapes (1 à 4) :

identification - isolement - purification - transformation chimique

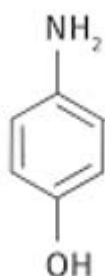
2) Bilan sur la synthèse organique

- a- Le produit obtenu est-il du paracétamol ? Ce produit est-il pur ?
- b- Proposer une autre méthode permettant de vérifier la pureté du produit final synthétisé.
- c- Définir puis calculer le rendement de la synthèse.
- d- Proposer différentes raisons permettant d'expliquer un rendement inférieur à 100 %.

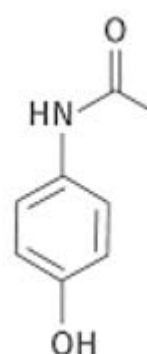
3) Réflexion autour de la réaction de synthèse

- a- Entourer et nommer les groupes fonctionnels caractéristiques présents dans la molécule de 4-aminophénol (ou para-aminophénol) et dans celle du paracétamol.

4-aminophénol

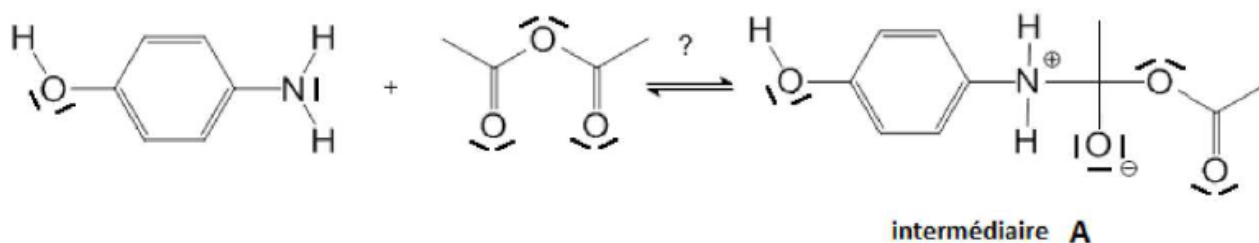


paracétamol



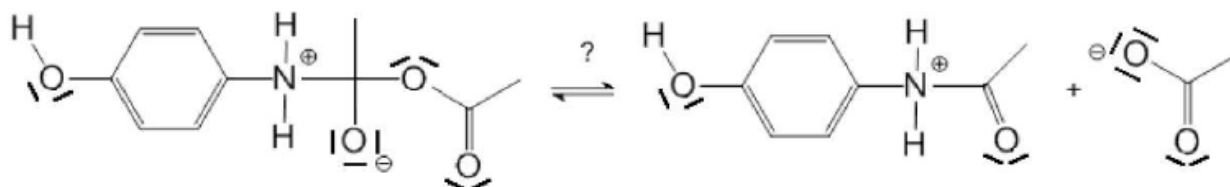
- b- Le mécanisme simplifié de la réaction de synthèse du paracétamol peut être modélisé par les trois étapes ci-contre.
 - Représenter la (ou les) flèche(s) courbe(s) qui rend(ent) compte des transferts des doublets d'électrons pour chaque étape.
 - Indiquer la catégorie de chacune des réactions des trois étapes du mécanisme.
 - L'anhydride éthanoïque est dit réactif chimiosélectif essayer d'en donner la définition.

Étape n°1



intermédiaire A

Étape n°2



Étape n°3

