

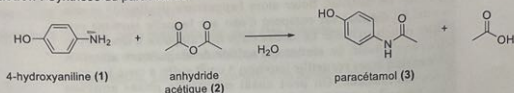
# Synthèse du paracétamol.

## II.A- Synthèse du paracétamol

### Références :

- Physique Chimie TS collection Sirius (540.73/PREV)
- J. Mesplède et C. Saluzzo, 100 manipulations de chimie organique et inorganique (540.76/MESP)

### Réaction : Synthèse du paracétamol



Techniques : montage à reflux, filtration sur fritté, recristallisation, point de fusion, IR, CCM

Caractérisation : point de fusion, IR, CCM

Durée : 1h

Leçons dans lesquelles cette manipulation peut être intégrée :

- Séparations, purifications, contrôles de pureté (Lycée)
- Stratégie de synthèse (Lycée)
- Molécules d'intérêt biologique (Lycée)
- Solvants (CPGE)
- Solubilité (CPGE)

### Mode opératoire :

#### Remarques

Diviser les quantités par 3 par rapport au protocole initial

Cette réaction peut s'effectuer à température ambiante dans un erlenmeyer pour un gain de temps  
Ne pas ajouter d'acide éthanoïque avec les réactifs.

| Composé                  | M      | Quantité | mmol | T <sub>ap</sub> (°C) | d <sub>20</sub> <sup>20</sup> | T <sub>f</sub> (°C) |
|--------------------------|--------|----------|------|----------------------|-------------------------------|---------------------|
| (1)                      | 109,13 | 5,5 g    | 50,4 | Déc.                 | 1,02                          | 188-7               |
| (2)                      | 102,09 | 7 mL     | 74   | 140                  | 1,08                          | -73,1               |
| (3)                      | 151    |          |      |                      | 1,29                          | 171                 |
| CH <sub>3</sub> COOH pur | 60     | 5 mL     |      |                      |                               |                     |

### • Mode opératoire

Dans un ballon de 200 mL, surmonté d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée, introduire : 5,45 g de 4-hydroxyaniline ; 50 mL d'eau et 5 mL d'acide éthanoïque pur.

Le mélange est placé sous agitation au moyen d'un agitateur magnétique chauffant dans un bain-marie à environ 80°C pendant 10 minutes.

Ajouter ensuite, goutte à goutte, 7 mL d'anhydride éthanoïque, en maintenant l'agitation pendant 5 minutes.

Refroidir le ballon dans un bain d'eau glacée. Le paracétamol précipite, filtrer sur Buchner ou sur verre fritté. Rincer avec de l'eau froide. Sécher sous courant d'air. Récupérer les cristaux, les peser et établir le rendement brut.

### • Purification

Le paracétamol est éventuellement recristallisé avec de l'eau.

### • Caractérisation

- Point de fusion.

- IR : Faire le spectre en solution dans le dichlorométhane, sous forme de pastille de KBr, en dispersion dans la vaseline ou dans du nujol.

Comparer le spectre obtenu avec celui du produit de départ.

- CCM : éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone (50/50 v/v).

Questions auxquelles il faut savoir répondre : (peuvent être posées à l'oral ou à l'écrit)

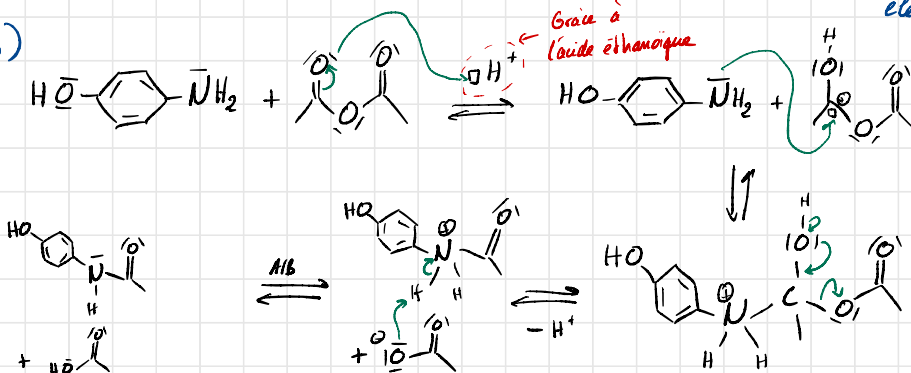
- Quel est le nom de la réaction effectuée ? Quel est l'intérêt d'utiliser un anhydride d'acide plutôt qu'un acide carboxylique ?
- Ecrire le mécanisme de la réaction.
- Pourquoi cette réaction pourrait-elle illustrer la notion de sélectivité ?
- Pourquoi a-t-on ajouté un excès d'anhydride éthanoïque ?
- Représenter la technique de filtration sur fritté et détailler le matériel nécessaire.
- Pourquoi faut-il couper le vide avant de laver le solide placé sur fritté ? Pourquoi faut-il casser le vide avant d'arrêter la trompe à eau ?
- Comment vérifier que le produit est sec après filtration ?
- Que signifie l'expression environ exactement ?
- Quel est le principe d'une recristallisation ?
- Représenter un montage de recristallisation et détailler le matériel nécessaire.
- Expliquer pourquoi la recristallisation peut éliminer des impuretés qui auraient la même solubilité que le paracétamol.
- Comment évolue le point de fusion après recristallisation ? Commenter.

## Réponses questions :

a) On a une substitution nucléophile d'ordre 1.

Anhydride d'acide plus réactif que l'acide carboxylique (carbone central  $\oplus$  électrophile).

b)



c) On réagit via le doublet de l'azote et pas celui de l'oxygène de l'hydroxamiliène (avec la fonction amine et pas la fonction alcool).

d) Pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du paracétamol.

e) → g) cf fiche filtration.

i) → l) cf fiche recristallisation.

## • Remarques :

\* Acide éthanoïque ajouté au début : permet de se placer en milieu acide pour activer l'électrophilie des carbones de l'anhydride. Cependant,

il ne faut pas se mettre en milieu trop acide sinon on forme  $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_3^+$  et on casse la nucléophilie de l'azote.

+ Ne pas s'étonner que la précipitation du paracétamol prenne du temps (faible  $K_{\text{sol}}$ ).

## • Menip :

$$m_0 = 2,7132 \text{ g.}$$

$$V_{\text{anhydride}} = 4,0 \text{ mL.}$$

⇒ rendement d'environ 60%.