

TP03 : SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL

OBJECTIFS

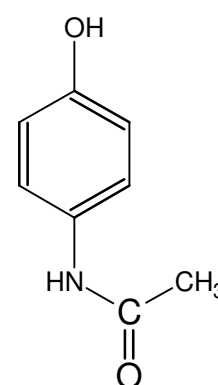
- Réaliser au laboratoire une étape dans la synthèse d'un médicament : le paracétamol.
- Mettre en œuvre les techniques de chauffage au reflux, filtration sous vide, séchage d'un solide, cristallisation et recristallisation.
- Calculer un rendement. Comparer le rendement avant et après recristallisation.
- Identifier le produit de synthèse par CCM et mesure de point de fusion au banc de Koffler
- Analyser une fiche de contrôle de qualité.

I. PROPRIETES DU PARACÉTAMOL

Le paracétamol a une activité analgésique et antipyrétique d'intensité comparable à celle de l'aspirine mais il n'a pratiquement pas d'effet sur l'inflammation. Il n'a pas les effets secondaires de l'aspirine, il ne provoque pas de lésion de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec l'agrégation plaquettaire (ne retarde pas la coagulation sanguine).

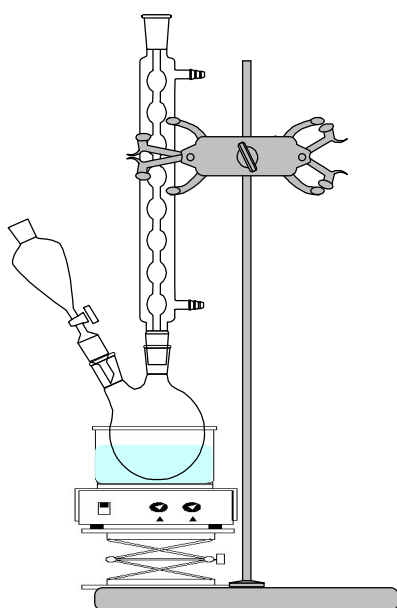
Comme l'aspirine, c'est un analgésique périphérique car il agit principalement au niveau de la lésion qui entraîne la douleur c'est à dire là où se situent les terminaisons des fibres nerveuses situées dans la peau, les muscles, les viscères, les articulations et les vaisseaux. Il inhibe la production des prostaglandines (substances qui déclenchent un signal de douleur transmis au cerveau) et donc bloque l'influx nerveux qui génère la sensation de douleur dans l'encéphale.

Il est utilisé également comme antipyrétique, par activité sur le centre thermorégulateur hypothalamique en inhibant l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines. Il agit aussi directement sur l'hypothalamus provoquant une augmentation des pertes caloriques. Il est utilisé dans le traitement contre fièvre.



II. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL

1. Dissolution du para-aminophénol

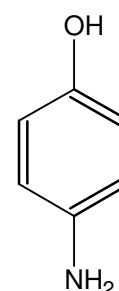


- Dans un ballon bicol de 250 mL, introduire successivement 2,75g de para-aminophénol, 25 mL d'eau et 2mL environ d'acide éthanoïque pur.
- Adapter un réfrigérant à boules puis porter dans un bain-marie à 80°C environ, en agitant de temps à autre, pour obtenir la dissolution complète.

Pourquoi a-t-on chauffé le mélange ?

Quel est le rôle du réfrigérant dans le montage à reflux ?

Quels groupes caractéristiques reconnaît-on dans le para-aminophénol ?



Para-aminophénol

2. Synthèse du paracétamol

- Ramener la solution à température ambiante en refroidissant le ballon dans un bain d' eau froide (baisser le support élévateur puis remplacer la cuve par un cristalliseur d'eau froide).
- Ajouter *par petites quantités* (par l'ampoule de coulée) 3,5 mL d' anhydride éthanoïque.
- L' addition terminée porter au bain-marie vers 60 °C pendant 5 à 10 minutes.

Quel est le nom du montage utilisé pour réaliser cette synthèse ? Faire un schéma annoté de celui-ci.

Quel groupe caractéristique reconnaît-on dans l'anhydride éthanoïque ?

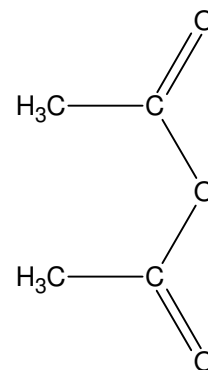
Ecrire l'équation bilan de la synthèse du paracétamol issu de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque. Nommer les produits obtenus.

Quel groupe caractéristique reconnaît-on dans le paracétamol ?

Déterminer les quantités de réactifs mis en jeu. Quel est le réactif en excès ?

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

Quelle masse de paracétamol peut-on espérer obtenir si on suppose la réaction totale ?



Anhydride éthanoïque

3. Cristallisation

- Refroidir ensuite dans un bain d' eau glacée et attendre la cristallisation totale. Si vous ne l'observez pas, gratter le fond du ballon avec un agitateur en verre puis le replacer dans l'eau glacée.
- Filtrer les cristaux sur Büchner à l'aide de la pompe à vide, rincer avec un peu d' eau glacée
- Garder une pointe de spatule de ces cristaux pour déterminer leur point de fusion puis étudier le produit obtenu par chromatographie.

Faire un schéma annoté de la filtration sous vide

Pourquoi rincer à l'eau glacée ?

Après la préparation du paracétamol brut, on réalise une recristallisation. Quel est l'intérêt d'effectuer cette opération ?

Calculer le rendement de la réaction en paracétamol recristallisé et commenter.

III. PURIFICATION DU PARACETAMOL

- Transvaser les cristaux dans le ballon de 250 mL qui a été rincé à l' eau, et ajouter 40 mL d' eau.
- Porter à ébullition jusqu'à dissolution complète.
- Laisser refroidir, puis placer dans un bain d' eau glacée. Le paracétamol se recristallise (gratter également le fond du ballon si vous ne l'obtenez pas).
- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus ; les rincer avec un peu d' eau froide
- Placer les cristaux dans une coupelle.

Justifier la méthode mise en œuvre pour recristalliser le paracétamol.

Déterminer à l'aide du banc de Kofler la température de fusion des cristaux.

IV. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM)

- Placer dans 4 cavités du pilulier, 1 mL environ d'éluant (3 mL d'acétate butyle, 2 mL de cyclohexane et 0,5 mL d'acide formique) puis dissoudre dans chacune de ces 4 cavités une pointe de spatule de :
 - paracétamol brut

- paracétamol purifié
 - poudre issue d'un comprimé de Doliprane
 - para-aminophénol.
- Réaliser la chromatographie sur couche mince de 4 solutions. Laisser sécher puis révéler sous UV ou au diode.

Interpréter le chromatogramme obtenue.

Déterminer les rapports frontaux des différentes tâches obtenues. Conclure.

DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES

	Para-aminophénol	Anhydride éthanoïque	Paracétamol
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	109,0	102,0	151,0

ANHYDRIDE ACETIQUE OU ETHANOÏQUE

Liquide incolore d' odeur piquante
 Température d' ébullition ($p = 1$ bar) : 136 °C
 Température de fusion : - 73 °C
 Soluble dans l' eau et dans les alcools (méthanol, éthanol...)
 Densité : 1,082
 Hydrolyse en acide en présence d' eau (éviter l' humidité, bien refermer la bouteille).

ACIDE ETHANOÏQUE

Liquide incolore d' odeur piquante
 Température d' ébullition ($p = 1$ bar) : 118 °C
 Température de fusion ($p = 1$ bar) : 16-17 °C
 Soluble dans l' eau et dans l' éthanol
 Densité : 1,049
 Provoque de graves brûlures par contact avec la peau.

4-AMINOPHENOL OU PARA-AMINOPHENOL

Solide blanc
 Température de fusion ($p = 1$ bar) : 168 °C
 Solubilité dans l' eau 8 g.L⁻¹ à 20 °C ; 33 g.L⁻¹ à 60°C et 80 g.L⁻¹ à 100°C.
 Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

PARACETAMOL

Poudre cristalline blanche
 Température de fusion ($p = 1$ bar) : 168-172 °C
 Assez soluble dans l' eau 1 volume pour 70 volumes d' eau froide (pour 20 volumes d' eau chaude) g.L⁻¹ à 20 °C ; 250 g.L⁻¹ à 100°C
 Facilement soluble dans l' éthanol
 Très peu soluble dans l' éther et le chloroforme

MATÉRIEL

- Ballon tricol de 250 mL.
- Coupelle en plastique
- Éprouvettes de 10 mL et 50 mL.
- Cuve thermostaté.
- Cristallisateur.
- Réfrigérant à boules
- Dispositif de filtration sous vide
- Banc de Kofler.
- Support élévateur
- Matériel pour CCM (avec détection sous UV).
- Para-aminophénol (solide).
- 2 mL d'acide éthanoïque pur (tube à essai noté A)
- 3,5 mL d'anhydride éthanoïque. (tube à essai noté B)
- Éluant : acétate de butyle/cyclohexane/acide formique.