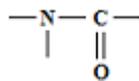


SYNTHÈSE D'UN MÉDICAMENT : LE PARACÉTAMOL

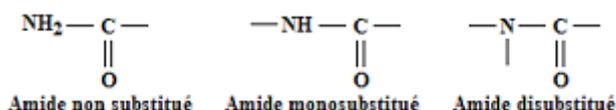
Le paracétamol (ou para-acétylaminophénol) se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. En revanche, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine. On trouve cette substance organique dans le Doliprane ou l'Eferalgan



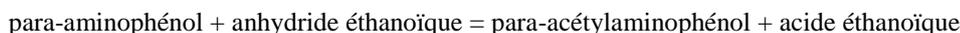
Le paracétamol contient le groupe caractéristique amide :

Les amides sont des composés organiques comportant ce groupe qui est lié, par des liaisons simples, à des atomes de carbone ou d'hydrogène.

Il existe trois classes d'amide selon la nature des liaisons de l'atome d'azote avec 2 atomes, 1 atome ou pas d'atome d'hydrogène.



Le paracétamol est obtenu à partir du para-aminophénol. Ce dernier subit une acétylation : l'un des atomes d'hydrogène du groupe caractéristique *amino* -NH₂ du para-aminophénol est remplacé par le groupe d'atomes CH₃-CO-. C'est l'anhydride éthanoïque qui réagit avec le para-aminophénol selon l'équation chimique :



Données diverses

masse molaire (g.mol⁻¹) : H : 1,00 C : 12,0 N : 14,0 O : 16,0

Solubilités :

para-aminophénol : < 1 g.L⁻¹d'eau à 23° C et 33 g.L⁻¹à 59 °C

paracétamol : 1 à 5 g.L⁻¹d'eau à 22°C ; plus soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans l'éther et dans le chloroforme.

		état physique 25°C, 1 bar	densité	θ _{fusion} (°C)	θ _{ébul} (°C)
para-aminophénol (cas 123-30-8)		solide		189	284
anhydride éthanoïque (cas 108-24-7)	$\text{H}_3\text{C---C(=O)---O---C(=O)---CH}_3$	liquide	1,08	- 73	140
acide éthanoïque (cas 64-19-7)	$\text{H}_3\text{C---C(=O)---O---H}$	liquide	1,05	17	118
Paracétamol (cas 103-90-2)		solide	1,29	169-170	

Ⓢ Précautions à prendre lors de l'emploi de certains réactifs.

Le paracétamol est un produit nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion. L'acide éthanoïque (acide acétique) et l'anhydride éthanoïque (anhydride acétique) sont tous deux corrosifs (ils provoquent des brûlures) et sont inflammables.

Para-aminohénol	paracétamol	Anhydride éthanoïque	Acide éthanoïque
H341 H332 H302 H410:	H302 H315 H319 H412. P273 P280. P302+P352: P305+P351+P338:	H226. H332 H302 H314 H335 P280 P301+P330+P331 P305+P351+P338 P309+P310.	H226: H314 P280 P301+P330+P331 P307+P310 P305+P351+P338

Voir : http://www.suva.ch/files/wbt_gefahren_im_griff/gefaehrlichstoffe/7.fr.html

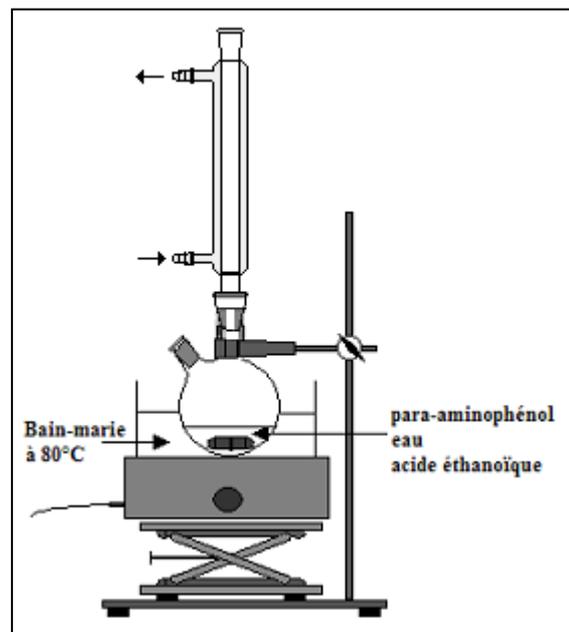
MANIPULATION

1- Préparation du paracétamol :

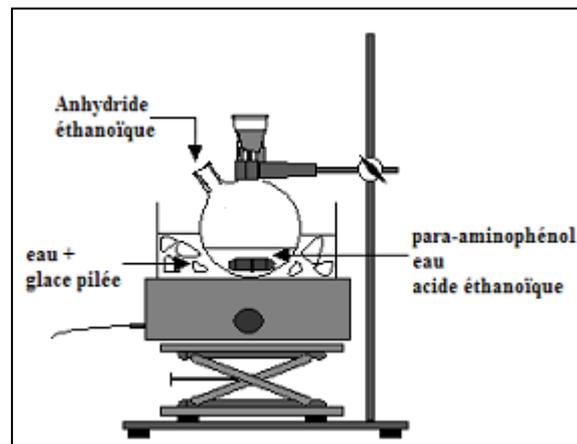
- Dans un ballon, introduire successivement :
 - 5,5 g de para-aminophénol,
 - 50 mL d'eau
 - 4 mL d'acide acétique pur (sous la hotte).

Ⓛ **Attention** lors de la manipulation de l'acide acétique puis de l'anhydride (gants, lunettes)

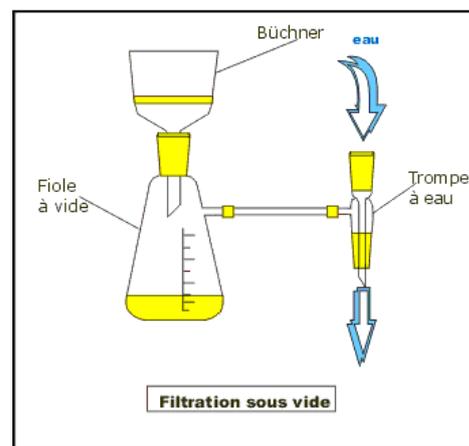
- Installer le ballon dans un bain-marie et adapter le réfrigérant sur le ballon.
- Le mélange est placé sous agitation (au moyen d'un agitateur magnétique chauffant) dans un bain marie à 80°C environ pendant 10 min. Le para-aminophénol se dissout rapidement.
- La solution est ensuite ramenée à la température ambiante en refroidissant le ballon dans un bain d'eau froide.



- Verser 7,0 mL d'anhydride éthanoïque dans une éprouvette (sous la hotte).
- Ajouter mL par mL, l'anhydride acétique tout en maintenant l'agitation. Le mélange s'échauffe un peu. Refroidir dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation totale.



- Filtrer les cristaux sur büchner en tirant sous vide à la trompe à eau.
- Déterminer la température de fusion au banc Köfler de quelques cristaux de ce produit brut préalablement séchés entre deux feuilles de papier filtre.



2- Purification : recristallisation

- Transvaser les cristaux bruts dans un erlenmeyer et les dissoudre dans environ 40 mL d'eau à ébullition. On pourra s'aider d'un agitateur magnétique chauffant. Après dissolution, le mélange est placé dans un bain d'eau glacée jusqu'à recristallisation complète.
- Filtrer sous vide sur büchner.
- Transvaser dans une boîte de Pétri préalablement taré. Peser et calculer le rendement.
- Déterminer la température de fusion au banc Köfler du produit sec.

3- Chromatographie du produit obtenu

- Dans la cuve à chromatographie, placer un peu d'éluant (*différents éluants sont préparés : essayer de répartir entre les binômes*) sur une hauteur d'environ 1/2 cm. Refermer la cuve.

A- Préparation des solutions à analyser

1) Paracétamol préparé précédemment :

- Dans un bécher de 25 mL, dissoudre une pointe de spatule du produit préparé dans 1 mL d'éthanol.

2) Substances de référence (un seul groupe fera la préparation, toute la classe utilisera la solution obtenue)

a) Paracétamol

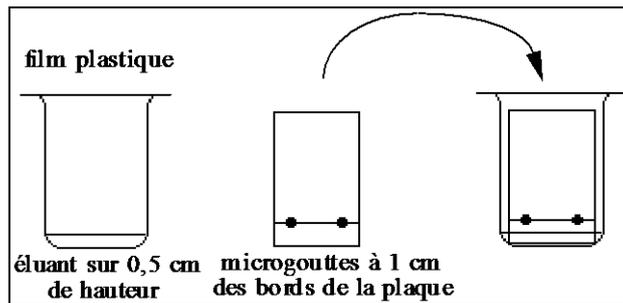
- Dans un mortier, écraser à l'aide d'un pilon un quart de comprimé de Doliprane ou d'Effergal.
- Dissoudre la poudre obtenue dans 5 mL d'éthanol.

b) Para-aminophénol

- Dans un bécher de 25 mL, dissoudre une pointe de spatule de para-aminophénol dans 1 mL d'éthanol.

B- Préparation de la plaque

- Sur la plaque de chromatographie (manipulée avec des gants), en utilisant une micropipette différente à chaque prélèvement, faire trois tâches correspondant respectivement :
 - au paracétamol préparé
 - au paracétamol de référence (Doliprane)
 - au para-aminophénol
- Sécher la plaque au sèche-cheveux.
- Placer la plaque dans l'éluant.



C- Révélation

- Une fois l'éluant terminée, sécher la plaque au sèche-cheveux et noter le niveau atteint par l'éluant.
- Révéler la plaque en lumière ultraviolette. ($\lambda_0 = 254 \text{ nm}$)
- Repérer les tâches obtenues et mesurer les R_f .
- Reproduire soigneusement le chromatogramme sur la fiche de réponses et conclure.

Définition du R_f

On repère le milieu de la tâche
Le R_f "Retarding Factor" ou "rapport frontal" - est défini par le rapport suivant :

$$R_f = \frac{d_{\text{subst}}}{d_{\text{solv}}}$$

Pour un système chromatoplaque-éluant donné, le R_f ne dépend que de la nature de la substance. Cette grandeur peut donc servir pour identifier une substance inconnue ou analyser un mélange de substances inconnues.

SYNTHÈSE D'UN MÉDICAMENT : LE PARACÉTAMOL

à rendre avec la copie double

1) Masse de produit obtenu

Masse expérimentale $m_{exp} = \dots\dots\dots$ g

Quel est le réactif introduit en excès dans cette réaction ?

Masse théorique $m_{théorique} = \dots\dots\dots$ g

Calcul du rendement $\rho = \dots\dots\dots$ %

2) Température de fusion

$\theta_{exp} = \dots\dots\dots$ °C

Conclure :

3) Description du chromatogramme

Préciser la nature de l'éluant :

Reproduire soigneusement le chromatogramme sur la figure ci-contre.

Calculer les R_f de chaque tâche.

Que peut-on déduire de l'examen du chromatogramme ?

QUESTIONS : (Joindre une feuille avec les réponses aux questions suivantes)

- a) Etude de la transformation étudiée
- 1) Le para-aminophénol est un dérivé du benzène de formule brute C_6H_6 : écrire la formule du benzène sachant qu'il s'agit d'un composé cyclique ?
- 2) Le para-aminophénol est un dérivé disubstitué du benzène : que signifie « disubstitué » ?
- 3) Les groupes substituants du benzène peuvent être en position « ortho » ou « para » ou « méta » : que signifie ces expressions ? (Utiliser une représentation des molécules pour répondre).
- 4) Écrire la formule du para-aminophénol : entourer et nommer les deux groupes substituants dans ce cas ?
- 5) Donner le nom normalisé du para-aminophénol
- 6) Écrire l'équation modélisant la transformation de formation du paracétamol. (en formules semi-développées)
- 7) Lors de la formation du paracétamol, quels sont les deux groupes fonctionnels qui réagissent ?
- 8) Quel type de liaison (dont l'importance est grande en biologie !) est alors formé ? À quelle famille appartient le composé organique ainsi synthétisé ?
- 9) En vous aidant, si nécessaire d'un tableau d'avancement, déterminer la masse $m_{théorique}$ de paracétamol que l'on devrait obtenir et le réactif en excès.

b) étude des spectres

(pour les références (des pics en IR, des déplacements en RMN, voir le document dans le cahier de texte)

10) Comparer les spectres IR du para-aminophénol et du paracétamol

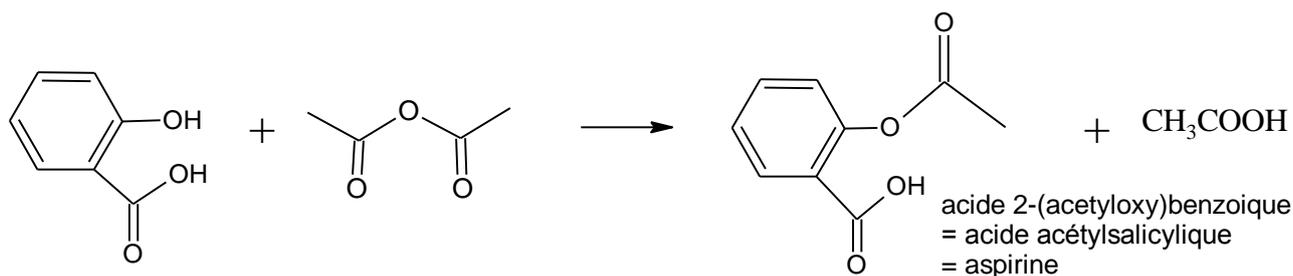
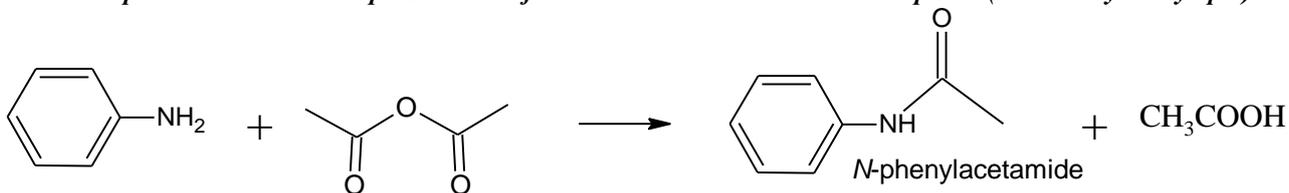
para-aminophénol	paracétamol

11) Même remarque pour le spectre RMN

para-aminophénol	paracétamol

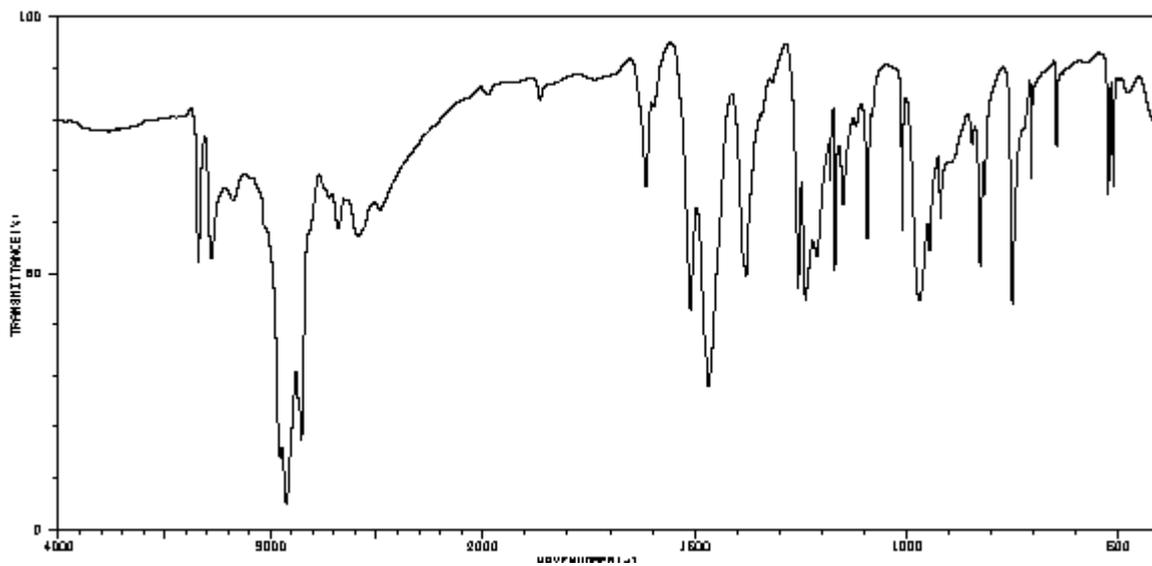
c) étude des mécanismes

Soient les équations des réactions permettant la formation de l'acétanilide et de l'aspirine (acide acétylsalicylique) :

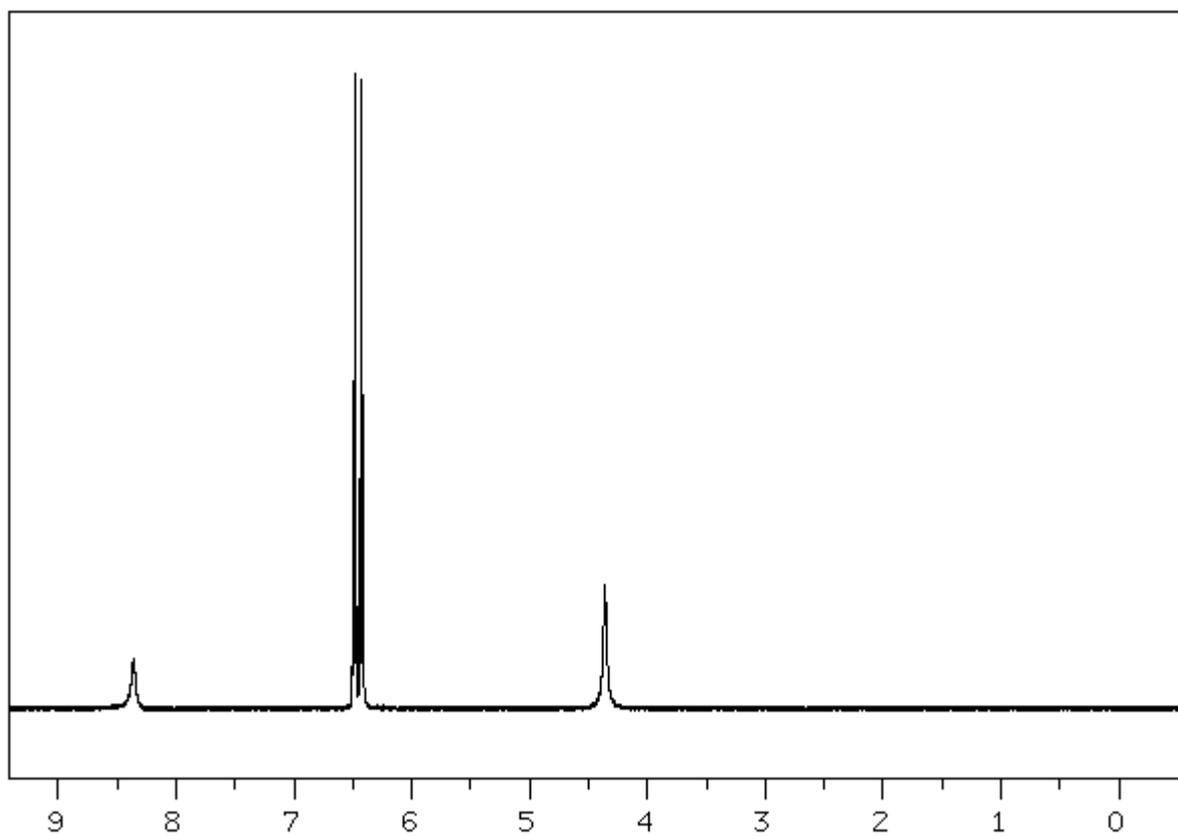


- 12) Quel est le réactif commun des équations ci-dessus et de la synthèse du paracétamol ?
- 13) Préciser la polarisation essentielle dans ce réactif.
- 14) Dans les trois réactions considérées, quelle est le type d'attaque sur le réactif commun ? Préciser les propriétés (électroniques) de l'autre réactif qui permettent cette attaque.
- 15) Compte tenu des bilans des trois synthèses, que peut-on déduire sur les propriétés comparées de « l'attaquant » sur le réactif commun.
- 16) Interpréter l'ensemble des bilans en terme de sélectivité dans une réaction chimique
- 17) Si on considère le réactif commun des trois réactions et le produit obtenu dans chaque cas, **du point de vue du bilan**, de quelle type de réaction s'agit-il (addition ? élimination ? substitution ?)
- 18) A vrai dire, du point de vue du mécanisme, ces transformations correspondent à un mécanisme de type AE (= Addition-Élimination) : interpréter cette qualification.

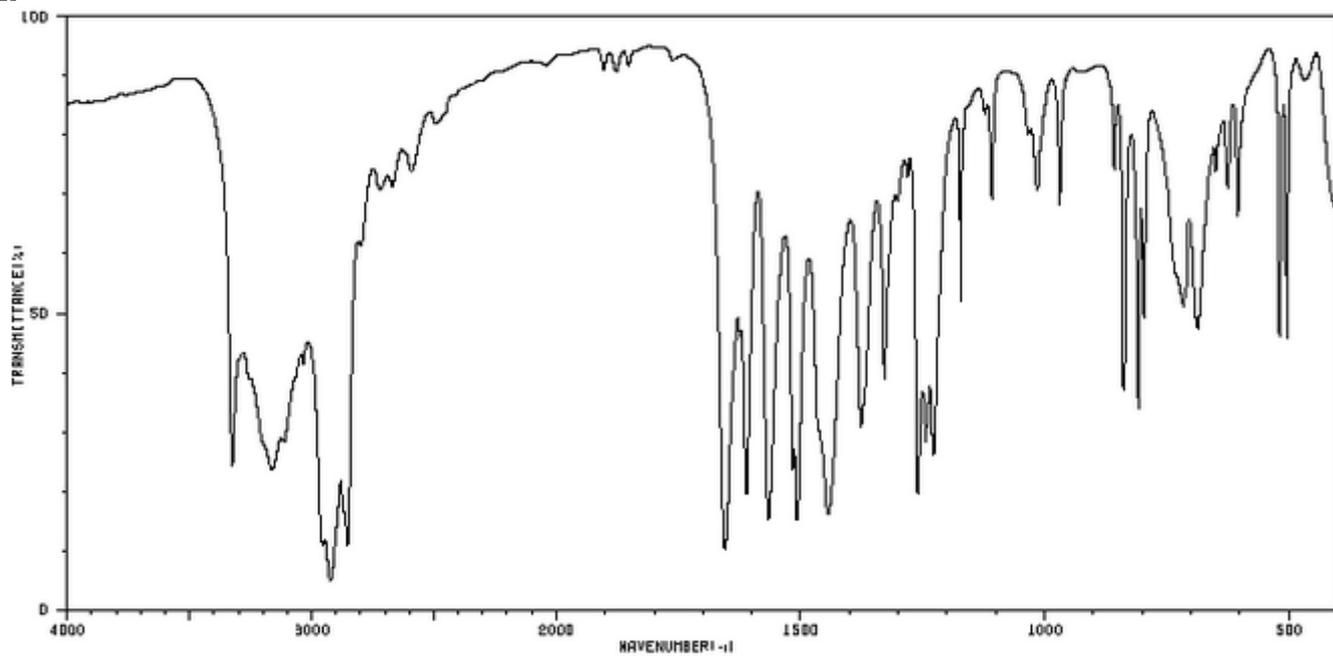
Para-aminophenol
IR



RMN (0,038 g dans 0,5 mL de DMSO appareil à 400 MHz)



Terminale S
Paracétamol
IR



RMN (0,034 g dans 0,5 mL de DMSO appareil à 400 MHz)

