

TP CH B 3-4 Synthèse d'un médicament : le paracétamol

Thème : Créer et reproduire des espèces chimiques

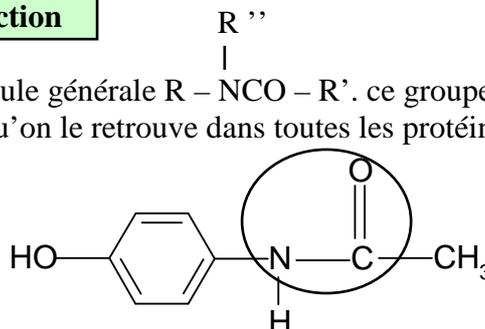
Compétences exigibles :

- réaliser les opérations suivantes : séchage d'un solide, cristallisation, recristallisation.
- appliquer des consignes de sécurité
- justifier les opérations d'un protocole
- calculer un rendement

Introduction

Les amides constituent une famille de composés de formule générale $R - \text{NCO} - R'$. ce groupe caractéristique est extrêmement répandu dans le monde du vivant puisqu'on le retrouve dans toutes les protéines.

Le paracétamol porte un groupement amide $-\text{NCO}-$:



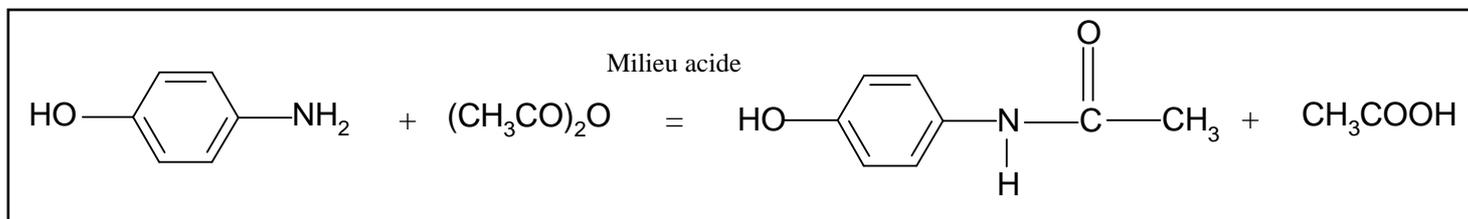
Le paracétamol est un médicament de la vie quotidienne dont les indications thérapeutiques sont proches de celles de l'aspirine. Il présente des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il est dépourvu d'action anti-inflammatoire et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine. Il est présent dans plus d'une cinquantaine de médicaments (Doliprane®, Efferalgan®,)

I – Synthèse du paracétamol

1) Présentation de la démarche

Le paracétamol peut être synthétisé en milieu acide par réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_3$. La synthèse réalisée est une synthèse d'un amide.

L'équation chimique de cette transformation est :



para-aminophénol
ou 4-amino-phénol

anhydride éthanoïque

paracétamol

acide éthanoïque

Remarque : la synthèse réalisée est une hémisynthèse car elle correspond à la dernière étape de la synthèse du paracétamol avec des réactifs déjà élaborés.

2) Protocole

- Dans un erlenmeyer de 100 mL introduire successivement :
 - 2,8 g de para-aminophénol,
 - 25 mL d'eau, prélevés à l'éprouvette,
 - 2 mL d'acide éthanoïque pur prélevés à l'aide d'une pipette jaugée munie d'une propipette. (PORT LUNETTES et LAVEZ-VOUS LES MAINS SI VOUS ETES EN CONTACT AVEC !)
- Adapter sur l'erlenmeyer, un réfrigérant à air.
- Placer l'erlenmeyer sur un agitateur chauffant (position entre 25 et 50 %) pendant 15 minutes en agitant à l'aide d'une pince en bois jusqu'à dissolution complète...
- Refroidir l'erlenmeyer à l'air puis dans une bassine d'eau froide de façon à ramener la solution à la température ambiante. Le para-aminophénol a été dissous dans la solution d'acide acétique.

- Placer l'erenmeyer sous la hotte et ajouter très doucement à l'aide d'une burette, 3,5 mL d'anhydride éthanoïque tout en agitant. Le mélange s'échauffe un peu. (GANTS et LUNETTES)
 - Placer l'erenmeyer sur l'agitateur chauffant (20 minutes à thermostat 50 %). Eviter la production de vapeurs... en écartant l'erenmeyer si celles-ci sortent du réfrigérant à air.
 - Refroidir dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation du paracétamol. (si nécessaire, gratter les parois de l'erenmeyer avec un agitateur en verre pour amorcer la cristallisation)
 - Essorer les cristaux à l'aide de la fiole à vide et du Büchner, en tirant sous vide à la trompe à eau.
 - Laver avec un peu d'eau bien froide.
 - Placer ensuite les Büchners dans l'étuve.
 - Le solide blanc synthétisé doit sécher pendant 30 minutes environ.
- FIN DE LA SEANCE** (à la semaine prochaine !)

II – Purification et caractérisation du paracétamol.

1) *Recristallisation*

- Mesurer la masse m_1 , du paracétamol obtenu, dit « paracétamol brut » avant purification.
- Transvaser les cristaux bruts obtenus dans un erlenmeyer de 100 mL et ajouter environ 20 mL d'eau distillée.
- Poser l'erenmeyer sur l'agitateur chauffant et porter à ébullition très douce (thermostat 25% - 50%) en agitant avec la pince en bois :
 - s'il reste des gros cristaux non dissous après l'ébullition, ajouter très peu d'eau chaude,
 - afin d'éliminer les impuretés insolubles, filtrer **rapidement à chaud** sur entonnoir et papier filtre.
- La solution obtenue est refroidie à l'air, puis dans un bain d'eau glacée jusqu'à recristallisation (si nécessaire, gratter les parois de l'erenmeyer avec un agitateur en verre).
- Filtrer alors à nouveau sur Büchner, laver à l'eau froide, récupérer le solide et sécher entre deux feuilles de papier filtre.
- Mettre le solide dans une coupelle en verre puis mettre à l'étuve (à 80°C) pendant 30 minutes environ.
- Mesurer la masse m_2 du paracétamol purifié.

2) *Identification par chromatographie sur couche mince (alors !)*

Se reporter à la technique de la chromatographie sur couche mince vue lors du TP CH A2.

a) Préparation de la cuve à élution, environ une demie heure avant utilisation.

Eluant utilisé : acétate d'éthyle (50%) / cyclohexane (40%) / acide formique (10%)

- Préparer 20 mL de solvant en utilisant les burettes graduées mises à disposition (Placer 10 mL dans la cuve et garder le reste pour la suite...)

b) Dépôts des solutions

- Préparer dans 3 tubes à essais, 3 solutions en dissolvant dans 2 mL d'éluant une pointe de spatule de :
 - paracétamol pharmaceutique (Doliprane) : tube n°1 → dépôt 1
 - para-aminophénol : tube n°2 → dépôt 2
 - paracétamol recristallisé : tube n° 3 → dépôt 3
- boucher et agiter légèrement
chacun des tubes
- Déposer à l'aide de trois piques en bois différents, 1 goutte de chaque solution sur une plaque à chromatographie.

c) Elution

- Introduire la plaque dans la cuve et la fermer.
- Attendre que l'éluant parvienne à 1 cm du bord supérieur de la plaque puis la sortir et noter immédiatement la position atteinte par le front de l'éluant.
- Sécher la plaque.

d) Révélation de la plaque

- placer la plaque sous une lampe UV, entourer les taches et conclure...

Compte rendu

Données physico-chimiques :

| | Anhydride acétique | Para-aminophénol | Paracétamol |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Aspect physique | Liquide incolore d'odeur piquante | Solide blanc | Solide blanc |
| Température d'ébullition | 136 °C | - | - |
| Température de fusion | -73 °C | 186 °C | 170 °C |
| Solubilité dans l'eau | soluble | Peu soluble à froid, soluble à chaud | Peu soluble à froid soluble à chaud |
| Masse volumique | 1,08 g.cm ⁻³ | - | - |

- 1) Que signifient les termes analgésique et antipyrétique ?
- 2) Le para-aminophénol contient le groupe caractéristique – NH₂, à quelle famille ce composé appartient-il ?
- 3) Ecrire la formule du paracétamol et entourer, en les nommant les 2 groupes caractéristiques présents.
- 4) Quel est le rôle de l'acide éthanoïque lors de cette synthèse ?
- 5) Pourquoi observe-t-on un échauffement lors de l'addition de l'anhydride acétique ?
- 6) Pourquoi doit-on rincer à l'eau froide le solide obtenu ?
- 7) La recrystallisation est effectuée à froid. En déduire si les impuretés sont plus ou moins solubles dans l'eau à froid que le paracétamol.
- 8) Calculer la quantité de matière des réactifs introduits dans l'erlenmeyer. Déterminer, parmi les deux réactifs intervenant dans la réaction de synthèse, celui qui est limitant.
- 9) Quelle masse de paracétamol peut-on théoriquement obtenir ? Indiquer les masses obtenues expérimentalement de produit brut et de produit recrystallisé.
- 10) Définir le rendement. Calculer le rendement du produit brut et du produit recrystallisé.
- 11) Reproduire l'aspect de la plaque révélée aux UV. Calculer les rapports frontaux et identifier les produits.
- 12) Quelle autre méthode aurait-on pu utiliser pour caractériser le paracétamol ?

Matériel TP CH B 3-4 Synthèse du paracétamol (spécialité chimie)

1^{ère} séance : synthèse du paracétamol (salle avec hotte)

Par binôme (x 8)

- erlenmeyer de 100 mL + 1 réfrigérant à air à adapter sur l'erenmeyer
- grosse pince en bois adaptée au col de l'erenmeyer
- Büchner + fiole à vide + trompe à eau + papier filtre rond
- éprouvette graduée 60 mL (x1)
- agitateur chauffant magnétique
- thermomètre (x1)
- cristalliseur pour bain de glace
- eau distillée
- entonnoir (petit en plastique)
- agitateur en verre (x 1)
- papier filtre

au bureau

- spatule
- verres de montre
- balance
- glace
- Pissette d'eau distillée mise au réfrigérateur avant (autant que de Büchner)
- Papier essuie tout

- Anhydride acétique
 - Burette de 50 mL
 - Lunettes et gants
- } sous la hotte

- pipette 2 mL + propipette
 - acide acétique glacial (pur)
 - 4-aminophénol ou para aminophénol
- } Sur la paillasse centrale

- Balance au 1/10^{ème} de g (x 2)

- Etuve en SVT (Le produit obtenu par les élèves doit être mis à l'étuve (80 °C) pendant environ 20 min)

Matériel TP synthèse du paracétamol suite (spécialité chimie)

2^{ème} séance : purification et chromatographie

- Produits de synthèse de la séance précédente

purification :

Elèves :

- erlenmeyer de 100 mL (x1)
- éprouvette graduée de 60 mL (x 1)
- Bec Bunsen + trépied
- Pince en bois adaptée au col de l'erenmeyer
- Dispositif de filtration avec entonnoir en verre + papier filtre
- Bassine rouge emplie à moitié d'eau
- Agitateur en verre
- Papier filtre carré épais pour sécher le solide (x 4)
- Coupelle en verre

Au bureau :

- Glace
- Büchner monté sur l'évier du bureau
- Balance au 1/10 de g (x2 si possible)

Chromatographie :

Elèves :

- cuve à chromatographie avec couvercle
- Eluant : mélange acétate de butyle , cyclohexane, acide formique dans les proportions respectives (6 / 4 / 1 en volumes) (100 mL pour tout le groupe)
- Une plaque CCM pour 3 dépôts
- Piques en bois
- Tubes à essai (x 3) + bouchons adaptés
- Pipette 1 mL + propipette

Au bureau :

- 1 mortier + pilon + 2 cachets de Doliprane 500 + une spatule
- Sèche cheveu
- Lampe UV
- Cachet de Doliprane 500
- Para – aminophénol

Prévoir étuve de SVT allumée et réglée à 80 °C

Plateau en bois pour « transporter » produit de synthèse dans l'étuve de SVT