

**I. OBJECTIFS**

- Reconnaître le groupe fonctionnel amide.
- Réaliser les opérations suivantes : filtration sous vide, cristallisation, recristallisation.
- Calculer un rendement.

**II. GENERALITES**

Le paracétamol est une molécule entrant dans la composition des médicaments comme le Doliprane, le Dafalgan... Le paracétamol a les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques que l'aspirine. En revanche, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire et ne présente pas les effets indésirables de l'aspirine.

Les amines de formules  $R-NH_2$  réagissent avec les anhydrides d'acide pour conduire à des **amides** dont la formule comporte le groupe caractéristique  $-CO-NH-$  (cf doc 1)

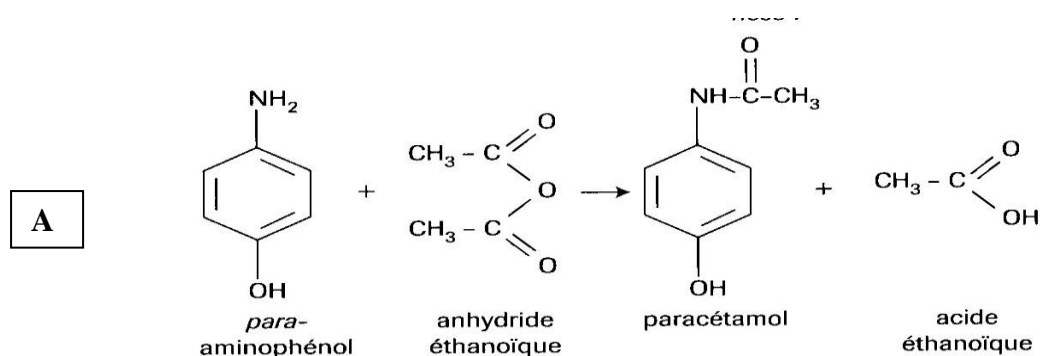
La transformation associée à cette réaction est rapide et totale.

Le paracétamol a pour formule :  $CH_3-CO-NH-C_6H_4-OH$  (cf doc 2)

Ce composé organique comprend un noyau benzénique, une fonction amide et une fonction alcool.

C'est un solide blanc, fondant à  $168^\circ C$ , peu soluble dans l'eau.

La synthèse du paracétamol (voir réaction A ci-dessous) est réalisée par réaction de l'anhydride éthanóique de formule  $(CH_3-CO)_2O$ , sur le 1-amino-4-hydroxybenzène (para amino-phénol) de formule  $(NH_2-C_6H_4-OH)$ . Cette réaction produit également de l'acide éthanóique. Cette réaction est exothermique.



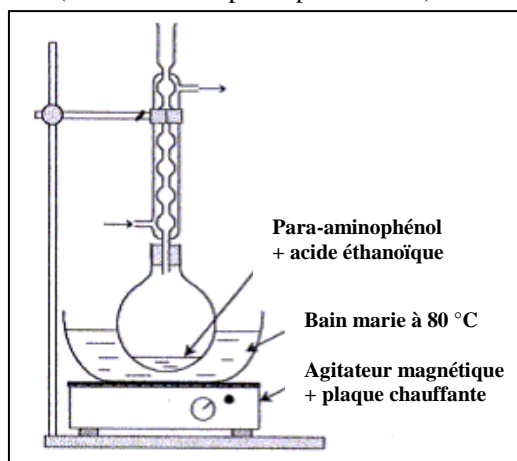
Les différentes formules semi-développées possibles d'un amide sont :

**III. HEMISYNTHESE DU PARACETAMOL****0) Préparation préliminaire**

- Allumer la plaque chauffante et mettre de l'eau à chauffer dans un cristalliseur pour le bain marie
- Mettre dans le bain marie un thermomètre pour surveiller la température (celle ci ne doit pas dépasser  $80^\circ C$ )

**1) Préparation du mélange réactionnel**

- Dans un ballon de 250mL, introduire successivement :
  - 2,73g de para-aminophénol,
  - environ 20mL (mesurée avec l'éprouvette graduée de 100 mL) d'acide éthanóique de concentration  $2 \text{ mol.L}^{-1}$ .
- Adapter un réfrigérant à boules
- Chauffer à  $80^\circ C$  en agitant jusqu'à dissolution complète (pendant environ **10** minutes)



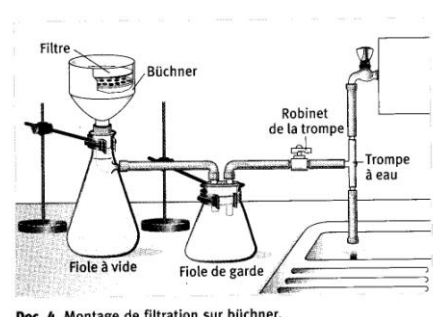
- Pendant que vous chauffez, préparer dans le cristalliseur un mélange d'eau et de glace

## 2) Formation du paracétamol

- Quand la dissolution est complète, remplacer le bain marie par le bain d'eau glacé.
  - Ajouter lentement, de préférence en gardant le réfrigérant à boules adapté sur le ballon, un volume  $V = 3,5\text{mL}$  d'anhydride éthanoïque (à l'aide de l'éprouvette de 10 mL)  $(\text{CH}_3\text{-CO})_2\text{O}$ . Le mélange s'échauffe.
  - L'addition terminée, chauffer doucement vers  $60^\circ\text{C}$  (surveiller la température à l'aide du thermomètre) au bain marie, pendant **environ 10** minutes.
  - Transvaser le mélange dans un erlenmeyer de 250 mL puis refroidir dans un bain d'eau glacée : le paracétamol formé précipite (il faut compter environ 10 min) ; on l'appelle **paracétamol brut**.
- Pendant que le ballon se trouve dans le bain d'eau glacée, préparer la chromatographie du 5)**

## 3) Filtration

- Filtrer le précipité sur büchner en tirant sous vide avec la trompe à eau.
- rincer l'erlenmeyer avec de l'eau glacée
- Récupérer les cristaux entre deux morceaux de papier-filtre pour les sécher



Doc. 4. Montage de filtration sur büchner.

## 4) Purification du paracétamol par recristallisation (à réaliser si on a assez de temps)

- Introduire le paracétamol brut dans un bécher de 100mL avec 20mL d'eau du robinet
- Porter à ébullition tout en agitant à l'aide d'une baguette en verre.
- Si la dissolution n'est pas complète, ajouter 5mL d'eau.
- Après dissolution complète à chaud, laisser refroidir, puis placer dans un bain d'eau glacée (attendre l'apparition des cristaux)
- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus.
- Rincer les cristaux avec un peu d'eau glacée. C'est du paracétamol purifié
- Sécher sur papier filtre

## 5) Analyse et caractérisation par chromatographie sur couche mince CCM

- Placer une hauteur de 0,5 cm d'éluant (3mL d'acétate d'éthyle, 2mL de cyclohexane et 0,5 mL d'acide formique, il se trouve sur le bureau) dans une cuve à chromatographie fermée à l'aide d'une plaque en verre
- Dans 2 tubes à essais notés T1, T2, introduire environ 1 mL d'éluant et dissoudre une pointe de spatule de :  
Doliprane broyé (à l'aide d'un mortier) dans T1  
paracétamol purifié dans T2
- Boucher chaque tube avec votre pouce et agiter vigoureusement (nettoyer bien votre pouce chaque fois que vous agitez un autre tube)
- Sur une plaque de silice, tracer au crayon la ligne de dépôt à environ 1,5 cm du bord inférieur, y mettre 2 croix équidistantes notée T1 et T2.
- Déposer à l'aide d'un cure dent une microgoutte des 2 solutions précédentes.
- Laissez sécher la plaque de chromatographie
- Placer la plaque dans la cuve que l'on referme aussitôt.
- Lorsque l'éluant a atteint 1cm du bord supérieur, sortir la plaque, tracer la ligne de front.
- Laisser sécher et observer la plaque en lumière ultraviolette.
- Entourer les taches révélées d'un trait crayon.

**IV. EXPLOITATION DE L'EXPERIENCE**

- 1) Quel est le rôle de l'acide éthanoïque dans le III.1).
- 2) Pourquoi doit-on rincer à l'eau glacée ?
- 3) Pourquoi parle t-on de paracétamol brut ?
- 4) a) Calculer le nombre de moles de para-aminophénol mis en jeu :  $n_{\text{para}}$   
 b) A l'aide de la densité, calculer le nombre de moles d'anhydride éthanoïque mis en jeu :  $n_{\text{anh}}$   
 c) On suppose que la réaction A du II. est totale, établir un tableau d'avancement puis calculer  $x_{\text{max}}$  et trouver le réactif limitant ?  
 d) Calculer la masse théorique de paracétamol :  $m_{\text{th}}$
- 5) Après avoir séché le produit à l'étuve pendant quelques heures, on obtient une masse de paracétamol de  $m = 2,66 \text{ g}$   
 a) En déduire le rendement de cette synthèse.  
 b) Pourquoi n'est-il pas de 100% ?
- 6) Joindre le chromatogramme obtenu au rapport :  
 - Identifier les taches.  
 - Interpréter le chromatogramme et conclure.

**DONNEES :****Acide éthanoïque :**

Corrosif, inflammable.

**Para-aminophénol :**

Toxique par inhalation et contact cutané.

**Anhydride éthanoïque :**

Corrosif, inflammable et lacrymogène.

**Densité :**Anhydride éthanoïque :  $d = 1,08$  à  $20^\circ\text{C}$ **Solubilités dans l'eau :**

Anhydride éthanoïque : infinie, réagit avec l'eau

Para-aminophénol :  $8\text{g.L}^{-1}$  à  $20^\circ\text{C}$  ;  $33\text{g.L}^{-1}$  à  $60^\circ\text{C}$  ;  $85\text{g.L}^{-1}$  à  $100^\circ\text{C}$ Paracétamol :  $10\text{g.L}^{-1}$  à  $20^\circ\text{C}$  ;  $250\text{g.L}^{-1}$  à  $100^\circ\text{C}$ 

	Para-aminophénol	Paracétamol	Anhydride éthanoïque
Aspect physique	Solide	Solide	Liquide
Solubilité dans l'eau	Peu soluble dans l'eau à froid, soluble à chaud.	Insoluble à chaud comme à froid.	–
Masse molaire	$109 \text{ g.mol}^{-1}$	$151 \text{ g.mol}^{-1}$	$102 \text{ g.mol}^{-1}$
Température de fusion	$186^\circ\text{C}$	$168^\circ\text{C}$	$-73^\circ\text{C}$
Température d'ébullition	–	–	$136^\circ\text{C}$

**Relation entre la densité et la masse volumique :**

$$d = \frac{\mu}{\mu_{\text{eau}}} \quad (\text{d n'a pas d'unité, } \mu \text{ et } \mu_{\text{eau}} \text{ en g.mL}^{-1} \text{ avec } \mu_{\text{eau}} = 1 \text{ g.mL}^{-1})$$

**Relation entre la masse volumique, la masse et la volume :**

$$\mu = \frac{m}{V} \quad (\mu \text{ en g.mL}^{-1}, m \text{ en grammes et } V \text{ en mL})$$

**Exercices :**

Exercice Résolu p155 : l'acétanilide

Exercice n°6 p157 : le nylon 6-6

**MATERIEL AU BUREAU :**

- 2 balances monoplateau
- 1 étuve à 80 °C
- réserve de glaçons
- 8 béchers de 250 mL
- 2 marqueurs
- 1 spatule métallique
- lampe UV

**PRODUITS AU BUREAU :**

- 30 g de para-aminophénol
- 250 mL d'acide éthanoïque à 2 mol L<sup>-1</sup>
- 50 mL d'anhydride éthanoïque
- 110 mL d'un solvant préparé à partir de 60mL d'acétate d'éthyle+40mL de cyclohexane+10 mL d'acide formique
- doliprane

**MATERIEL PAR GROUPE :**

- mortier (si le doliprane est en cachet et doit être broyé)
- 1 verre de montre
- 1 coupelle de pesée + 1 entonnoir à solide
- 1 plaque chauffante avec agitateur magnétique intégré (ou à part par défaut)
- 1 ballon bicol de 250 mL (ou monocol par défaut)
- 1 réfrigérant à boules
- 1 éprouvette graduée de 100 mL + 1 de 10 mL
- 1 pipette graduée de 5 mL + propipette (ou pipette pasteur)
- 1 dispositif de filtration sur Buchner avec trompe à eau + support (potence, noix, pince)
- 2 béchers de 100 mL
- 1 erlenmeyer de 250 mL
- 2 petits cristallisoirs (1 pour le bain marie, l'autre pour les glaçons)
- 1 spatule métallique
- papier filtre
- eau distillée
- gants
- lunettes de protection
- 1 thermomètre
- 1 dispositif de chromatographie (bécher +plaque de verre+ plaque CCM+ cure dent)
- portoir +2 tubes à essais