

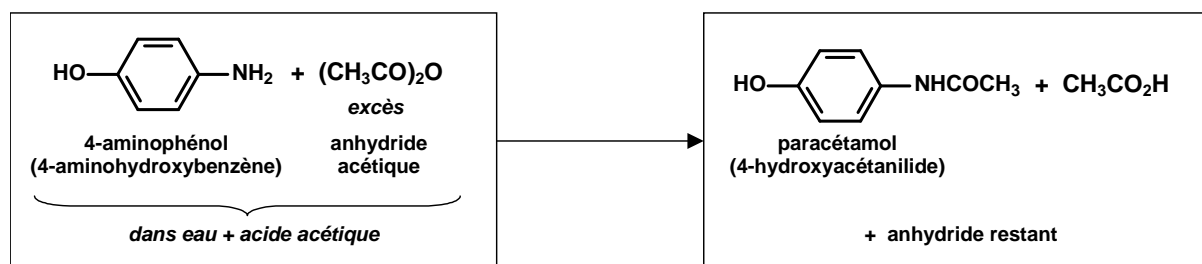
SC4. Une étape dans la synthèse d'un médicament : le paracétamol

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.
- Identifier le produit de synthèse par mesure de point de fusion au banc de Koffler.
- Analyser une fiche de contrôle de qualité.

La réaction mise en jeu

La réaction en milieu acide entre le groupe amino du 4-aminophénol constitue la dernière étape de la synthèse du paracétamol. Le paracétamol porte un groupe amide ; c'est un médicament possédant des propriétés analgésiques.



Protocole

Matériel et produits

2 erlenmeyers de 100 mL
Pipettes graduées 5 mL
Eprouvette graduée de 25 mL
1 petit cristalliseur avec glace
Entonnoir, papier filtre
Entonnoir de Büchner, filtres et fiole à vide
Thermomètre de 0 à 100°C
Plaque chauffante et bain-marie

Étuve (réglée à 80°C)
Banc de Koffler
Acide éthanoïque
Anhydride éthanoïque
4-aminophénol
Un sachet de Doliprane®, commercial

Données physico-chimiques

ANHYDRIDE ACETIQUE

Liquide incolore d'odeur piquante, inflammable
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
S'hydrolyse en acide en présence d'eau (éviter l'humidité, bien refermer la bouteille).

4-AMINOPHENOL

Solide blanc
Température de fusion ($p = 1$ bar) : 184°C
Solubilité dans l'eau : 8,0 g/L à 20°C ; 33 g/L à 60°C ; 85 g/L à 100°C.
Soluble dans l'acide éthanoïque
Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

ACIDE ETHANOÏQUE

Liquide incolore d'odeur piquante, inflammable
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.

PARACETAMOL

Poudre cristalline blanche
Température de fusion ($p = 1$ bar) : 168-172°C
Assez soluble dans l'eau : 10 g/L à 20°C ; 250 g/L à 100°C
Facilement soluble dans l'éthanol

1. Préparation du paracétamol

LE PORT DE LUNETTES ET DE GANTS EST VIVEMENT CONSEILLÉ

Dans un erlenmeyer de 100 mL surmonté d'un condenseur à air, introduire successivement :

- 2,8 g de 4-aminophénol,
- 25 mL d'eau, prélevés à l'éprouvette,
- 2 mL d'acide éthanoïque pur, prélevés à la pipette graduée.

Placer l'erlenmeyer dans un bain marie à 85°C environ, initialement préchauffé (le maintenir à l'aide d'une pince en bois). Le chauffage de ce mélange doit être rapide, mais jusqu'à dissolution complète (ne pas laisser « cuire »).

La solution est ensuite ramenée à la température ambiante en refroidissant l'erlenmeyer dans un bain d'eau froide.

SOUS LA HOTTE, ajouter alors doucement, à l'aide d'une pipette graduée, 3,5 mL d'anhydride éthanoïque en maintenant l'agitation.

Refroidir dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation.

Essorer les cristaux à l'aide de l'entonnoir de Büchner, en tirant sous vide à la trompe à eau. Laver avec un peu d'eau bien froide, puis aspirer de nouveau.

Sécher quelques cristaux entre deux feuilles de papier filtre. Prendre leur point de fusion (c'est à dire: mesurer leur température de fusion) au banc de Koffler.

2. Purification par recristallisation

Transvaser les cristaux bruts, obtenus précédemment, dans un erlenmeyer de 100 mL et les dissoudre dans environ 20 mL d'eau.

Pour cela, placer l'erlenmeyer au bain marie à l'ébullition :

- *s'il reste des cristaux non dissous, ajouter très peu d'eau chaude,*
- *s'il y a des impuretés insolubles, filtrer à chaud sur entonnoir et papier filtre.*

La solution obtenue est refroidie doucement, puis dans un bain d'eau glacée jusqu'à cristallisation.

Filtrer à nouveau sur Büchner, laver à l'eau et essorer.

Réserver quelques cristaux qui seront de nouveau séchés entre deux feuilles de papier filtre, puis prendre leur point de fusion.

Sur un verre de montre, mettre le reste des cristaux obtenus à l'étuve (à 80°C).

Peser les cristaux lorsqu'ils sont secs (après 1/4h à 1/2h de chauffage).

Questions

1. Écrire l'équation de la réaction de préparation du paracétamol. Indiquer les groupes caractéristiques portés par les différentes espèces et préciser ceux qui réagissent entre eux (livre p114).
2. Quel est le rôle de l'acide éthanoïque pur dans la 1^{ère} étape de cette synthèse?
3. Calculer la quantité de matière des réactifs introduits dans l'erlenmeyer. Déterminer celui qui est en excès.
4. Quelle masse de paracétamol peut-on théoriquement obtenir ? Calculer le rendement de la synthèse réalisée.
5. Justifier les conditions de température aux différentes étapes du protocole.
6. Indiquer les points de fusion du produit brut et du produit recristallisé. Conclure.
7. Analyser la fiche de contrôle de qualité projetée en classe: produit analysé et nom du fournisseur, nom du laboratoire d'analyse et date de l'analyse, les 3 premiers critères d'analyse.
8. Exercice n°4 page 121