

PARTIE 3 : Réactions acido-basiques et organiques

TP 23

La chimie de la synthèse du paracétamol

Comment réaliser la synthèse d'un médicament ?

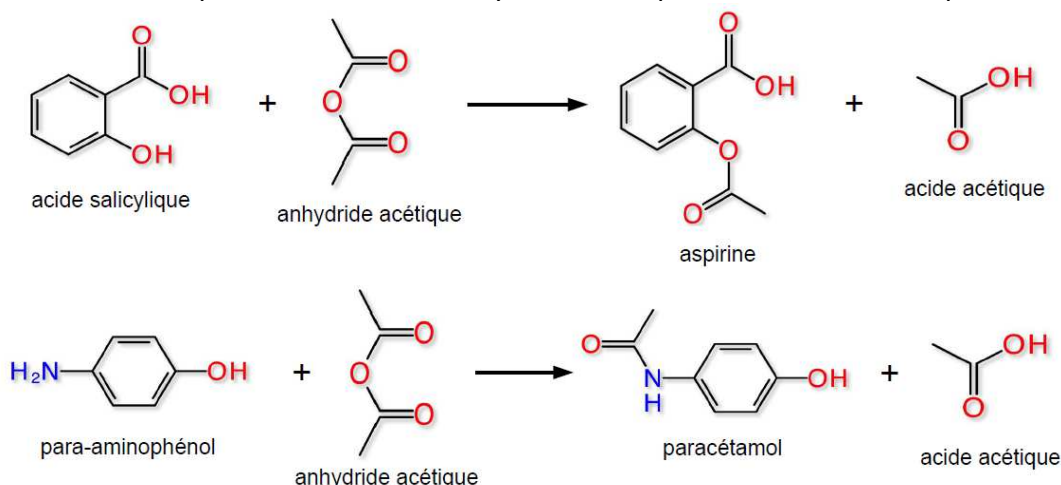
Objectif : Pratiquer une démarche expérimentale pour synthétiser une molécule organique d'intérêt biologique à partir d'un protocole.

Document 1 : Le paracétamol

Le paracétamol est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques et antipyrétiques mais il n'a pas de propriétés anti-inflammatoires au contraire de l'aspirine. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée. 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). Le début de son activité clinique date de 1893. Il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane[®], Dafalgan[®], Efferalgan[®], ...).

Document 2 : Synthèses du paracétamol et de l'aspirine

On donne ci-dessous les équations relatives aux synthèses du paracétamol et de l'aspirine :



Document 3 : Données physico-chimique

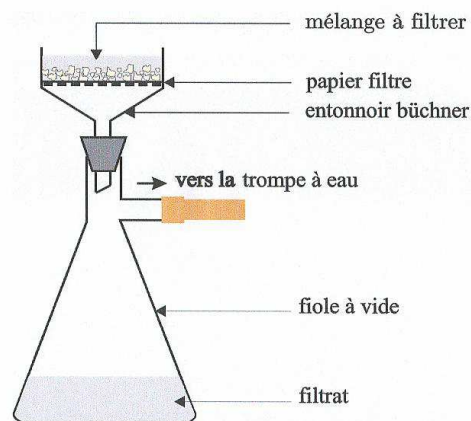
Composé	Para-aminophénol	Acide acétique	Anhydride acétique	Paracétamol
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	109,2	60,1	102,9	151,2
Température de changement d'état (°C)	T _{fus} = 184	T _{fus} = 16,6 T _{éb} = 118	T _{fus} = - 73,1 T _{éb} = 140	T _{fus} = 168
Solubilité	Peu soluble dans l'eau	Grande solubilité dans l'eau et les solvant organiques	S'hydrolyse lentement en acide acétique en présence d'eau ; très soluble dans la plupart des solvants organiques	Solubilité dans l'eau : 10 g.L ⁻¹ à 25°C 250 g.L ⁻¹ à 100°C
Pictogrammes de sécurité				

(*) Conditions ambiantes de température (25°C) et de pression (1 bar).

Document 4 : Filtration sous pression réduite sur Büchner

La filtration sous pression réduite permet de diminuer significativement le temps de filtration. La réduction de la pression s'effectue à l'aide d'une trompe à eau.

- Déposer sur le fond plat d'un entonnoir Büchner un papier filtre rond humidifié, épousant la forme de l'entonnoir.
- Placer l'entonnoir sur une fiole à vide fixée à un support de montage.
- Brancher la trompe à eau sur un robinet d'eau froide. Ouvrir le robinet : lorsque l'eau circule une dépression se crée dans la fiole à vide.
- Verser progressivement le produit à filtrer sur le papier filtre.



Document 5 : Protocole expérimental

La synthèse nécessite le port de gants et de lunettes

Étape 1 : dissolution du para-aminophénol

- Dans un erlenmeyer, on introduit 2,72 g de para-aminophénol, 25 mL d'eau distillée (en comptant l'eau de rinçage du sabot de pesée) et 2 mL d'acide éthanoïque.
- Après avoir adapté sur l'erlenmeyer un réfrigérant à air, le mélange est placé sous agitation dans un bain-marie à 70-80°C jusqu'à dissolution complète du para-aminophénol (environ 10 minutes).
- Après avoir vérifié que tout le para-aminophénol était bien dissous, ramener la solution à température ambiante en refroidissant l'erlenmeyer dans un bain d'eau froide ou sous un filet d'eau.

Étape 2 : obtention du paracétamol brut

- Sous la hotte et tout en agitant, enlever le réfrigérant à air et ajouter en deux fois 7,0 mL d'anhydride éthanoïque, à l'éprouvette graduée, tout en agitant. Le mélange s'échauffe légèrement.
- L'addition terminée, adapter le réfrigérant à air et porter le mélange au bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.

Étape 3 : cristallisation du paracétamol

- Refroidir le mélange réactionnel dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation complète (on amorcera éventuellement celle-ci en grattant les parois de l'erlenmeyer avec une baguette en verre).
- Filtrer sur filtre Büchner (sous pression réduite) en faisant attention de recueillir le maximum de solide.
- Rincer le solide avec un minimum d'eau glacée, puis le récupérer dans un erlenmeyer.

Étape 4 : caractérisation du produit par CCM

- Éluant : mélange acétate de butyle, cyclohexane, acétone, acide formique (dans les proportions 6/4/1,5/1 en volume).
- Échantillons :
 - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de para-aminophénol
 - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de paracétamol synthétisé et purifié
 - 1 mL d'éluant + une pointe de spatule de paracétamol du commerce.
- Révélation sous UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

ANALYSER :

1. Nommer les groupes caractéristiques présents dans les réactifs intervenant dans les synthèses de l'aspirine et du paracétamol. Identifier ceux qui réagissent. Quelles sont les fonctions (groupes caractéristiques) créées ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. À quelle catégorie de réaction appartiennent les deux réactions précédentes ?

.....

.....

.....

.....

3. Lors de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique, le paracétamol se forme majoritairement, mais une autre espèce chimique peut aussi se former minoritairement. En s'inspirant de la réaction de synthèse de l'aspirine, donner la formule topologique de cette espèce.

.....

.....

.....

.....

4. Situer les sites donneurs de doublets d'électrons du para -aminophénol et les sites accepteurs de doublets d'électrons de l'anhydride éthanóique. Le paracétamol se forme majoritairement ; que peut-on déduire sur le caractère donneur de doublets d'électrons de l'atome d'azote comparé à celui de l'atome d'oxygène ? La synthèse réalisée est-elle une réaction sélective ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....


.....

.....

.....

.....

.....

APPEL N°1 	Appeler le professeur pour lui présenter votre analyse ou en cas de difficulté
---	---

RÉALISER :

Mettre en œuvre le protocole de synthèse.

Peser la masse de solide sec obtenu.

Réaliser la caractérisation par chromatographie du produit obtenu :



APPEL N°2	Appeler le professeur pour lui présenter votre chromatogramme ou en cas de difficulté
↔	

VALIDER :

5. Quel est le réactif limitant de cette synthèse ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6. Le solide obtenu est-il bien du paracétamol ? Est-il pur ? Justifier.

.....

.....

.....

7. Quelle(s) autre(s) technique(s) d'identification aurait-on pu réaliser ?

.....

.....

.....

8. Calculer le rendement de la synthèse.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

APPEL N°3	Appeler le professeur pour lui présenter vos conclusions ou en cas de difficulté
↔	