

I. Renseignements divers :

1. La molécule.

Le paracétamol est une molécule entrant dans la composition des médicaments comme l'Efferalgan[®], le Doliprane[®]...

Le paracétamol a une activité analgésique et antipyrétique d'intensité comparable à celle de l'aspirine mais il n'a pratiquement pas d'effet sur l'inflammation. 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).

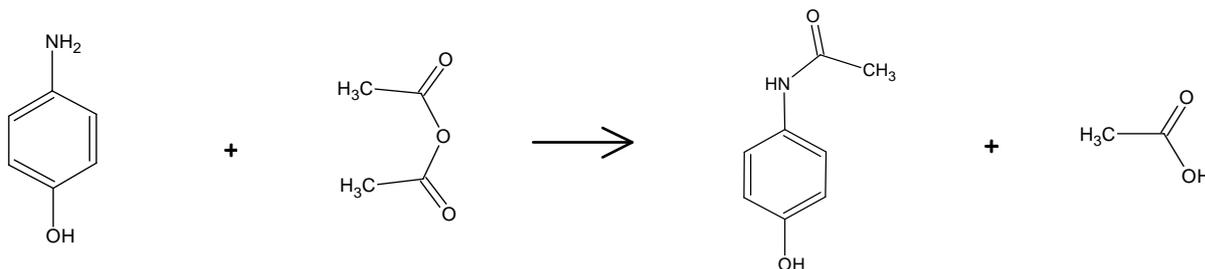
Comme l'aspirine, c'est un analgésique périphérique car il agit principalement au niveau de la lésion qui entraîne la douleur c'est à dire là où se situent les terminaisons des fibres nerveuses situées dans la peau, les muscles, les viscères, les articulations et les vaisseaux. Il inhibe la production des prostaglandines (substances qui déclenchent un signal de douleur transmis au cerveau) et donc bloque l'influx nerveux qui génère la sensation de douleur dans l'encéphale.

Il est utilisé également comme antipyrétique, par activité sur le centre thermorégulateur hypothalamique en inhibant l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines. Il agit aussi directement sur l'hypothalamus provoquant une augmentation des pertes caloriques. Il est utilisé dans le traitement contre fièvre.

2. Synthèse.

Le mode opératoire ci-dessous constitue la dernière étape de synthèse du paracétamol. On se propose de réaliser cette étape et de vérifier ensuite la qualité du produit synthétisé.

La transformation chimique utilisée est l'acétylation du para-aminophénol, qui peut être modélisée par la réaction chimique d'équation chimique ci-dessous :



Para aminophénol

Anhydride éthanoïque

Paracétamol

Acide éthanoïque

3. Données.

Espèce chimique :	Para-aminophénol	Anhydride éthanoïque	Paracétamol
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	109,0	102,0	151,0
Masse volumique (g.cm ⁻³)		1,08	
Solubilité dans l'eau	Soluble à chaud	Très soluble	Insoluble à froid
Température de fusion	186°C	- 73°C	168°C

II. MODE OPERATOIRE

1. Dissolution du para-aminophénol

- Dans un ballon de 250 mL, introduire successivement 5,5 g de para-aminophénol puis 40 mL d'acide éthanoïque à 2 mol.L⁻¹.

- Placer le ballon dans un chauffe ballon, adapter un réfrigérant à air ainsi qu'une pince métallique puis chauffer doucement (jusqu'à 80°C) , en agitant de temps à autre, jusqu'à obtention de la dissolution complète. (10 min environ)

- Ramener la solution à température ambiante en refroidissant le ballon sous un filet d'eau mais en évitant la recristallisation.

2. Synthèse du paracétamol

- Ajouter à la burette graduée **avec précaution et sous la hotte avec gants et lunettes** en trois à quatre fois, 7 mL d'anhydride éthanoïque tout en agitant le ballon à la main. Le mélange s'échauffe légèrement.
- L'addition terminée, adapter à nouveau le réfrigérant à air et chauffer légèrement au chauffe ballon (à 60°C) durant 5 min à 10 min environ tout en agitant légèrement. Le paracétamol est synthétisé.

3. Cristallisation

- Refroidir le ballon sous le robinet puis dans un mélange eau-glace et attendre la cristallisation totale. Si elle n'a pas lieu, gratter en même temps le fond du ballon avec un agitateur en verre.
- Filtrer l'ensemble des cristaux sur Büchner, rincer avec un peu d'eau glacée.
- Garder une pointe de spatule de ces cristaux pour les analyser par chromatographie (A : paracétamol brut).

4. Purification par recristallisation.

Recristalliser consiste à dissoudre un corps impur dans un solvant qui le dissout mieux à chaud (voir données). Quand la température diminue, le corps précipite et les impuretés restent en solution.

- Après avoir parfaitement nettoyé le ballon, y transvaser les cristaux, ajouter 40 cm³ d'eau et porter le tout à ébullition en agitant de temps à autre (s'il reste des cristaux, ajouter encore un peu d'eau).
- Laisser refroidir, puis placer dans un bain d'eau glacée. Le paracétamol recristallise (gratter à nouveau le fond du ballon si la cristallisation ne se fait pas).
- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus ; les rincer avec un peu d'eau froide
- Placer les cristaux dans un becher et sécher au sèche cheveux. (normalement on place la coupelle à l'étuve environ 30 min puis on détermine la masse de paracétamol purifié synthétisé)

5. Vérification de la pureté des cristaux :

a) au banc Köfler « maison ».

b) par CCM

- Au bureau on a placé dans 4 petits bechers, 2 mL environ d'éthanol pour dissoudre dans chacun de ces 4 bechers une pointe de spatule de :

A : paracétamol brut.

B : paracétamol purifié.

C : poudre issue d'un comprimé de Doliprane broyé.

D : para-aminophénol.

- Réaliser la chromatographie des 4 solutions sur plaque à chromatographie en prenant comme éluant le mélange toluène (60 mL), éther (30 mL), acide éthanoïque (9 mL) et méthanol (1 mL). Laisser sécher puis révéler sous UV.

III. EXPLOITATION DES RESULTATS

1. Quels sont les deux groupes caractéristiques présents dans le para-aminophénol ?
2. Identifier le groupe caractéristique de la famille des anhydrides.
3. Identifier les deux groupes caractéristiques du paracétamol
4. Quel est le rôle de l'acide acétique ?
5. Pourquoi chauffer le mélange après addition de l'anhydride éthanoïque ?
6. Pourquoi rincer à l'eau glacée ?
7. Justifier la méthode mise en œuvre pour recristalliser le paracétamol.
8. Déterminer les quantités de matière de chacun des réactifs.
9. Quelle masse de paracétamol peut-on espérer obtenir si on suppose la réaction totale ?
10. On suppose qu'on récupère 3,65 g de paracétamol recristallisé. Quel est le rendement de cette synthèse ?

<p>Matériel pour 8 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> - chauffe ballon + ballon + réfrigérant à air - pince pour fixer le ballon à un support - cristalliseur - agitateur en verre - balance électronique - éprouvette graduée de 50 mL - gants et lunettes - coupelle (plastique) - récipient pour chromatographie - un petit becher en verre 	<p>réactifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - plaques pour chromatographie - para-aminophénol - anhydride éthanoïque - acide éthanoïque à 2 mol.L⁻¹ - comprimés de doliprane - éluant = mélange toluène (60 mL), éther (30 mL), acide éthanoïque (9 mL) et méthanol (1 mL). - glaçons
<p style="text-align: center;">Matériel pour paillasse centrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lampe à UV - 2 sèche cheveux - 2 burettes graduées sous la hotte - « banc Köfler » - 4 petits bechers - 1 filtre Büchner + trompe à eau - 1 mortier 	