But du TP : Compléter un protocole de synthèse.

CE TP SE DÉROULE SUR DEUX SÉANCES.

Manipulation par groupe de 4, répartie sur 2 paillasses + hotte, mais réponses aux questions par binôme.

Le paracétamol se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. En revanche, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire, et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine. Il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane, Efferalgan...).

Dans ce TP, nous allons procéder à la synthèse du paracétamol d'après un protocole donné. Dans le prochain TP, nous procéderons à l'identification de l'espèce produite et au calcul du rendement de la synthèse.

Protocole expérimental

SÉCURITÉ : Tous les prélèvements se font sous hotte. Port des lunettes obligatoire pour tous.
Port des gants obligatoire pour la seule personne du groupe qui manipule (**UNE SEULE** paire pour le TP – une fois mise, on ne l'enlève plus)

Merci de vous organiser en avance pour fluidifier les passages sous la hotte.

Répondre aux questions pendant les temps d'attente.

ATTENTION : IL FAUT ABSOLUMENT FINIR L'ÉTAPE DE SYNTHÈSE AVANT LA FIN DU TP 1.

Dissolution du 4-aminophénol

Dans un erlenmeyer (apporté sous la hotte), introduire 3,0 g de 4-aminophénol, un barreau aimanté, 30 mL d'eau distillée et 3 mL d'acide éthanoïque prélevé à l'aide de la burette.

Sous la hotte prélever 5 mL d'anhydride éthanoïque à l'aide de la burette et les introduire dans un tube à essai propre et sec. Boucher le tube à essai pour le transport. Le produit sera utilisé dans l'étape suivante.

Après avoir adapté sur l'erlenmeyer un réfrigérant à air et avoir placé la pince sur le col de l'erlenmeyer, placer le mélange sous agitation dans un bain-marie (on soulève la plaque chauffante à l'aide de l'élévateur jusqu'à ce que l'erlenmeyer trempe dans l'eau, mais sans toucher le fond du cristallisoir) à 100°C jusqu'à dissolution complète du solide.

Obtention du paracétamol brut

Retirer le réfrigérant (et le bouchon) et ajouter l'anhydride éthanoïque goutte à goutte avec une pipette Pasteur. Replacer le réfrigérant.

Veiller à bien reboucher le tube à essai entre chaque ajout et à être rapide car les vapeurs sont très irritantes.

Une fois l'addition terminée, continuer le chauffage pendant environ 20 minutes (penser à mettre une alarme).

Pendant ce temps, préparer sur la seconde paillasse un mélange eau + glace dans un cristallisoir et y placer un bécher de 50 mL (bécher A) contenant 40 mL d'eau distillée.

Cristallisation du paracétamol

Baisser l'élévateur, laisser refroidir à température ambiante.

Quand l'erlenmeyer est assez refroidi pour être saisi, verser son contenu dans un bécher de 100 mL (bécher B).
Placer le bécher dans le bain glacé (sur la seconde paillasse).

Attendre la précipitation complète (on amorcera éventuellement celle-ci en grattant les parois de l'erlenmeyer avec un agitateur en verre).

Procéder à la filtration sur filtre Büchner (sous pression réduite) du contenu du bécher B.
Pour cela, commencer par mettre le vide et mouiller le filtre avec de l'eau distillée.

Verser le contenu du bécher B dans l'entonnoir et ouvrir le vide.
Une fois filtré, rincer le solide avec l'eau contenue dans le bécher A.
La seconde filtration terminée, casser le vide en soulevant le joint en caoutchouc, puis éteindre le vide.

✪ Peser la boite de pétri (bas et couvercle) et noter la masse. ✪

Récupérer tout le solide du filtre dans une boite de Pétri (partie du bas, la plus petite), en cassant les gros morceaux.

Fermer la boite de pétri, écrire sur le couvercle les noms des membres du groupe puis placer la boite à l'étuve à 110°C pendant 10 min (manipulation faite par le professeur).

Fin de l'étape de synthèse – vous récupérerez votre produit au TP suivant.
TP 2 : Reprendre le protocole ICI !

✪ Peser la boite de pétri contenant le paracétamol purifié obtenue et noter la masse. ✪

Identification du produit obtenu par CCM

Préparer une plaque de silice en traçant au crayon à papier la ligne de dépôt et 3 croix de dépôt notées A, B et C.
Emmener un bécher de 50 mL et la cuve à CCM, ainsi qu'une spatule, la plaque et votre paracétamol purifié sous la hotte.
Verser l'éluant dans la cuve.
Dans le bécher, dissoudre dans l'éluant une pointe de spatule de votre paracétamol purifié.

A l'aide de capillaires (un pour chaque échantillon), déposer les échantillons sur la plaque de silice :

- A : 4-aminophénol
- B : paracétamol purifié
- C : paracétamol commercial.

Procéder à plusieurs dépôts par échantillon (poser le capillaire sur la marque de dépôt, attendre que l'échantillon sèche, recommencer au moins 3 fois).
Vérifier les dépôts sous la lampe à UV.

Une fois la migration terminée (une dizaine de minutes), sortir la plaque de silice et noter l'emplacement de la ligne de front au crayon à papier.
Regarder le résultat de la CCM sous la lampe à UV.

Purification du paracétamol par recristallisation ***(Qui ne sera pas faite lors du TP – pas le temps)***

Dans un erlenmeyer de 100 mL propre, verser à l'aide d'un entonnoir l'intégralité du paracétamol brut ainsi que de l'eau distillée (en rinçant la boite de pétri) pour tout juste recouvrir le solide, ainsi qu'un barreau aimanté.
Adapter le réfrigérant sur l'erlenmeyer et le placer sur la potence.
Faire chauffer le mélange sur l'agitateur magnétique chauffant (en soulevant la plaque chauffante à l'aide de l'élévateur jusqu'à ce que l'erlenmeyer soit dessus) jusqu'à dissolution complète du solide.

Baisser l'élévateur, laisser refroidir à température ambiante (environ 10 minutes).

Pendant ce temps, préparer sur la seconde paillasse un mélange eau + glace dans un cristallisoir et y placer un bécher de 50 mL contenant 20 mL d'eau distillée.

Quand l'erlenmeyer est assez refroidi pour être saisi, verser son contenu dans un bécher de 100 mL (bécher B) et le placer dans le bain glacé. Penser à récupérer le barreau aimanté.

Attendre la précipitation complète (on amorcera éventuellement celle-ci en grattant les parois de l'erlenmeyer avec un agitateur en verre).

Procéder à la filtration sur filtre Büchner (sous pression réduite) du contenu du bécher B.
Pour cela, commencer par mettre le vide et mouiller le filtre avec de l'eau distillée.
Verser le contenu du bécher B dans l'entonnoir et ouvrir le vide.
Une fois filtré, rincer le solide avec l'eau contenue dans le bécher A.
La seconde filtration terminée, casser le vide en soulevant le joint en caoutchouc, puis éteindre le vide.

Récupérer tout le solide du filtre dans la boite, en cassant les gros morceaux.

Questions

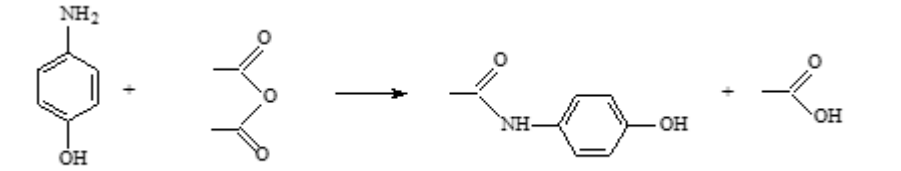
Données physico-chimique des espèces en jeu

Composé	4-aminophénol	Anhydride éthanoïque	Paracétamol	Acide éthanoïque
Informations	solide blanc	Liquide incolore Densité: 1,08	solide blanc	liquide incolore
Masse molaire ($g.mol^{-1}$)	109	102	151	60
Solubilité dans l'eau	8 $g.L^{-1}$ à 20°C 33 $g.L^{-1}$ à 60°C 85 $g.L^{-1}$ à 100°C		10 $g.L^{-1}$ à 20°C 250 $g.L^{-1}$ à 100°C	Très grande solubilité de 0°C à 100°C
Température de fusion	186°C	-73°C	168°C	17°C
Température d'ébullition		136°C		
Pictogramme de sécurité				

A. Etude de la réaction

Document 1 : Transformation chimique dans la synthèse du paracétamol

Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir d'anhydride éthanoïque et de 4-aminophénol en milieu aqueux. L'équation associée à la réaction s'écrit :



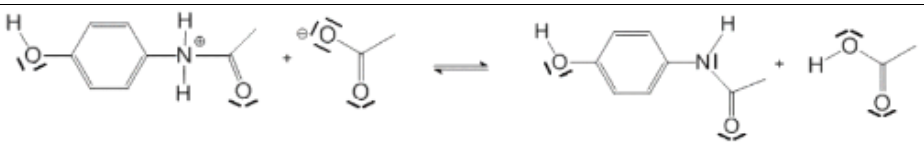
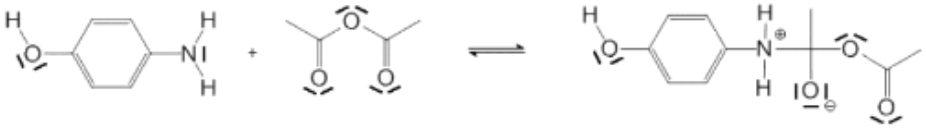
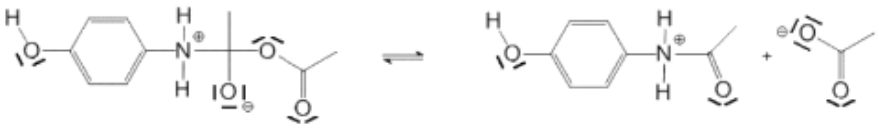
4-aminophénol anhydride éthanoïque paracétamol acide éthanoïque

1. Entourer et nommer les groupes fonctionnels caractéristiques présents dans les molécules de 4-aminophénol et de paracétamol du document 1.

2. Convertir les formules topologiques en formules brutes puis donner l'équation bilan complète de la synthèse du paracétamol.

3. Classer les réactions données dans la banque de réactions ci-dessous pour la synthèse du paracétamol pour mettre les étapes de la réaction dans l'ordre puis compléter le mécanise réactionnel à l'aide de flèches courbes rendant compte des mouvements de doublets d'électrons. Electronégativités relatives H ≈ C < N ≈ O

Banque de réactions pour la synthèse du paracétamol

Réaction A	
Réaction B	
Réaction C	

Appeler le professeur pour évaluer les résultats.

B. Analyse du protocole de synthèse

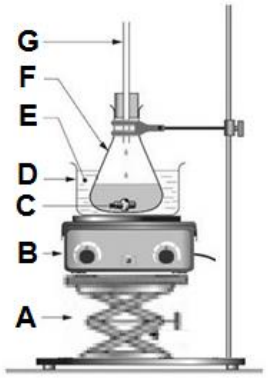
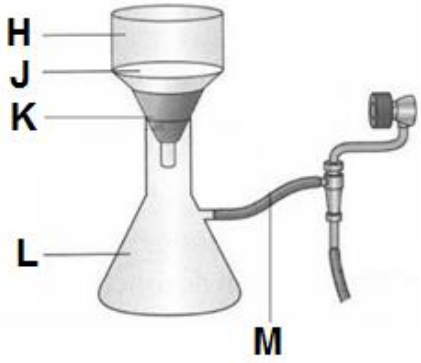
4. Pour quelle raison prélève-t-on les espèces chimiques sous la hotte ? Justifier clairement.

5. Quel est le rôle de l'acide éthanoïque introduit dans le mélange réactionnel ?

6. Pourquoi chauffe-t-on le mélange après l'ajout d'acide éthanoïque ?

7. Pourquoi choisi-t-on un réfrigérant à air plutôt qu'un réfrigérant à eau ?

8. Compléter les schémas ci-dessous, en nommant les techniques.

Schéma A	Schéma B
	

9. Pourquoi placer le solide à l'étuve avant de peser la masse finale de produit purifié ?

10. Déterminer l'encadrement de la température de choix de l'étuve ($T_{min} < T_{étuve} < T_{max}$). Justifier.

Appeler le professeur pour évaluer les résultats.

C. Rendement

11. Déterminer le réactif limitant de la réaction.

12. Quelle masse maximale de paracétamol pourrait-on obtenir sans pertes ?

13. Déterminer le rendement de votre synthèse. Commenter sur sa valeur.

Appeler le professeur pour évaluer les résultats.

D. Analyse du protocole de traitement

14. Pourquoi utilise-t-on un support élévateur pour soulever la plaque chauffante ?

15. Quel est le but d'une recristallisation ? Soyez aussi précis que possible.

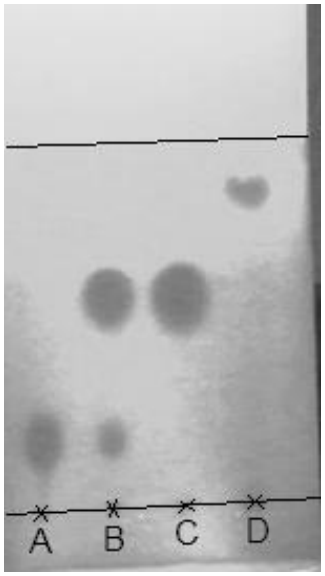
16. Quel est l'intérêt de la filtration sous vide ?

17. Après la filtration, pourquoi faut-il laver les cristaux à l'eau glacée ?

Appeler le professeur pour évaluer les résultats.

E. Identification

On donne ci-dessous le résultat d'une chromatographie sur couche mince.



Dépôt A : 4-aminophénol

Dépôt B : Paracétamol brut expérimental (avant purification)

Dépôt C : paracétamol du commerce (R_{Para} = 0,57)

Dépôt D : aspirine du commerce

18. Calculer le rapport frontal R_{Asp} de l'aspirine, en explicitant mesures et calculs. Justifier que l'aspirine n'est pas en réalité du paracétamol.

19. D'après ce premier chromatogramme, l'étape de purification réalisée était-elle nécessaire ? Justifier.

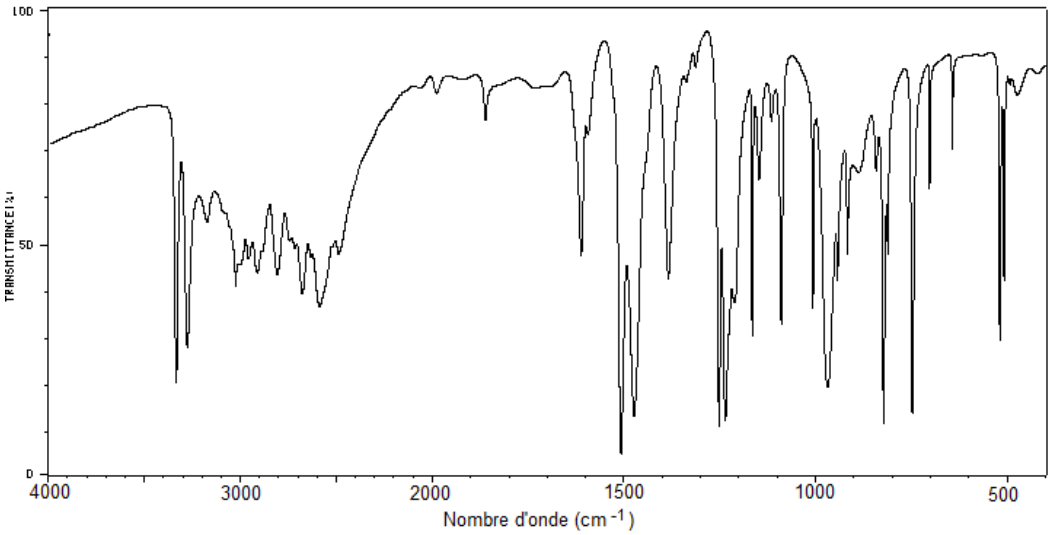
20. Commenter sur le résultat de **votre** CCM après purification.

21. On donne le spectre du paracétamol purifié expérimental et celui du 4-aminophénol dans le document 2 ci-dessous. Justifier à partir de ces spectres que la transformation chimique donnée en début de TP a bien eu lieu.

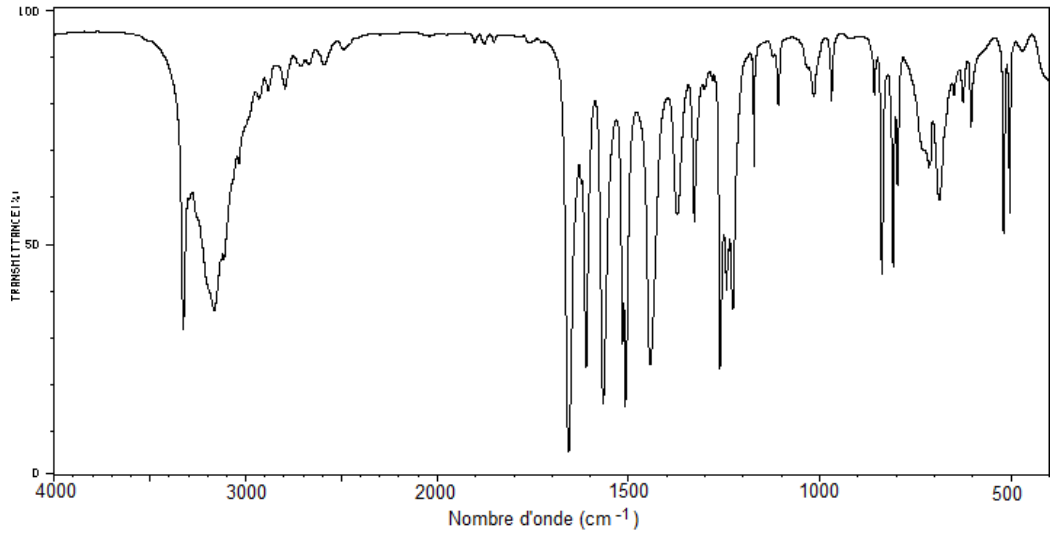
22. Quelle autre technique d'identification aurait-on pu utiliser pour ce produit ? Justifier.

Document 2 : Spectres IR et tableau de données

4-aminophénol



Paracétamol



liaison	nombre d'onde (cm^{-1})	intensité
O–H (alcool)	3200 - 3700	forte, bande large
N–H	3100 - 3500	moyenne à forte
C–H	3000 - 3300	moyenne à forte
O–H (acide)	2500 - 3200	forte, bande large
C=O (ester)	1700 - 1740	forte
C=O (aldéhyde, cétone)	1650 - 1730	forte
C=O (acide)	1680 - 1710	forte
C=N	1600 - 1680	forte
N–H	1560 - 1640	moyenne à forte
C–O	1050 - 1450	forte
C–N (amine)	1020 - 1360	moyenne à forte