Synthèse du paracétamol

Bac S 2014 Centres étrangers (ancien programme) · Exercice 1 **9 points** **Durée conseillée 1 h 30**

1 Recopier les molécules de para-aminophénol et de paracétamol, entourer leurs groupes caractéristiques et préciser les familles de composés associées.

Para-aminophénol :

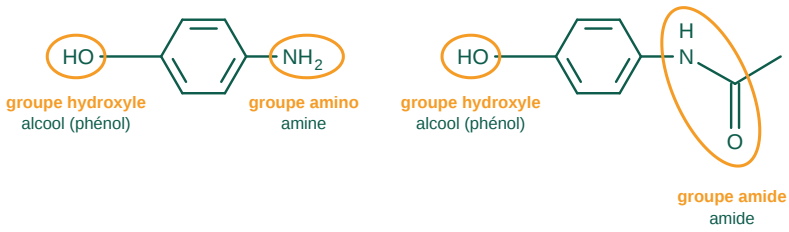
- groupe hydroxyle $-\mathrm{OH}$: famille des alcools (ici un phénol, car le groupe est porté par le cycle benzénique) ;
- groupe amino $-\mathrm{NH_2}$: famille des amines.

Paracétamol :

- groupe hydroxyle $-\mathrm{OH}$: famille des alcools (phénol) ;
- groupe amide $-\mathrm{NH}-\mathrm{CO}^-$: famille des amides.

Para-aminophénol : hydroxyle (alcool) et amino (amine).
Paracétamol : hydroxyle (alcool) et amide (amide).

PIÈGE
Dans le paracétamol, entourer séparément $\mathrm{N}-\mathrm{H}$ et $\mathrm{C}=\mathrm{O}$ et répondre « amine et cétone ». Un azote lié directement au carbone d'un $\mathrm{C}=\mathrm{O}$ forme un seul groupe : le groupe amide.



1 · Groupes caractéristiques (entourés en orange) et familles associées

2 Identifier, en justifiant, les deux sites donneurs de doublets d'électrons de la molécule de para-aminophénol.

Données utiles électronégativités : H 2,20 ; C 2,55 ; N 3,04 ; O 3,44

Un site donneur est un atome riche en électrons : il porte un doublet non liant ou une charge partielle négative.

- L'atome d'azote porte un doublet non liant. Il est plus électronégatif $(3{,}04)$ que ses voisins C $(2{,}55)$ et H $(2{,}20)$: il porte une charge partielle négative δ^-.
- L'atome d'oxygène porte deux doublets non liants. Il est lui aussi plus électronégatif $(3{,}44)$ que ses voisins C et H : il porte une charge δ^-.

Les deux sites donneurs sont l'atome d'azote N et l'atome d'oxygène O.

MÉTHODE
Pour repérer un site donneur : chercher les doublets non liants (N, O, halogènes), les liaisons multiples et les charges négatives. Pour un site accepteur : un atome lié à un ou plusieurs atomes plus électronégatifs que lui, donc porteur d'une charge δ^+.

3.1 Reproduire l'étape n°1 du mécanisme et représenter la ou les flèches courbes qui rendent compte de l'obtention de l'intermédiaire A. Justifier.

Dans l'intermédiaire A, une liaison $C-N$ s'est formée et l'atome d'oxygène du groupe $C=O$ attaqué porte une charge négative.

- Site donneur : l'atome d'azote, par son doublet non liant (question 2).
- Site accepteur : un atome de carbone lié aux atomes d'oxygène de l'anhydride. L'oxygène étant plus électronégatif $(3{,}44)$ que le carbone $(2{,}55)$, ce carbone porte une charge partielle δ^+.

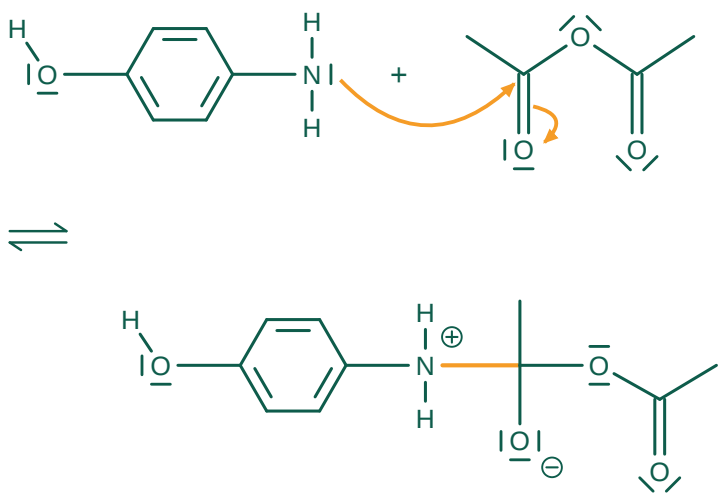
Première flèche : elle part du doublet non liant de N et pointe vers ce carbone (formation de la liaison $C-N$).

Deuxième flèche : le carbone ne peut pas s'entourer de plus de quatre doublets. Un doublet de la liaison double $C=O$ bascule sur l'oxygène, qui devient O^-.

Deux flèches courbes : du doublet non liant de N vers le carbone δ^+, puis de la liaison $C=O$ vers l'atome d'oxygène.

PIÈGE
Dessiner la flèche du carbone vers l'azote. Une flèche courbe représente le déplacement d'un doublet d'électrons : elle part toujours d'un doublet (site donneur) et arrive sur le site accepteur.

COMPRENDRE
L'azote a engagé son doublet non liant dans une quatrième liaison : il porte la charge $+$ dans l'intermédiaire A. La charge globale reste nulle, comme celle des réactifs.



3.1 · Étape 1 : flèches courbes (en orange) et liaison $C-N$ formée

3.2 Indiquer la catégorie de chacune des réactions des trois étapes du mécanisme.

- Étape 1 : deux réactifs s'unissent en un seul produit, et une liaison double $C=O$ devient simple. C'est une **addition**.
- Étape 2 : un seul réactif donne deux produits, et la liaison double $C=O$ se reforme. C'est une **élimination**.
- Étape 3 : l'atome d'azote chargé positivement cède un ion H^+ à l'ion éthanoate. C'est une réaction **acide-base** (transfert de proton).

Étape 1 : addition ; étape 2 : élimination ; étape 3 : réaction acide-base.

COMPRENDRE
Le bilan des étapes 1 et 2 est une substitution : sur le carbone attaqué, le groupe CH_3COO a été remplacé par l'atome d'azote. La question porte cependant sur chaque étape prise séparément.

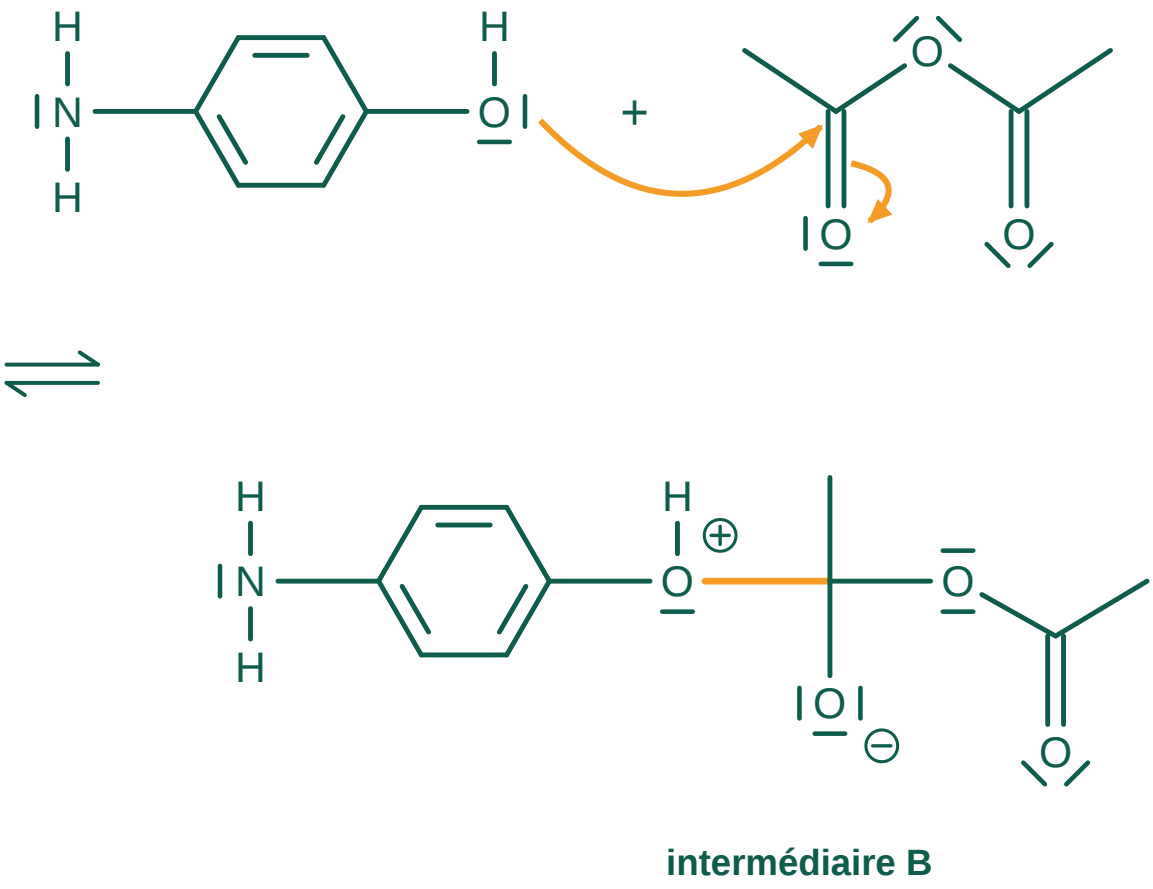
4.1 Représenter l'autre déplacement de doublets d'électrons possible dans l'étape 1, qui conduirait à un intermédiaire B différent de A.

Le para-aminophénol possède un second site donneur : l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle (question 2).

Un de ses doublets non liants peut attaquer le même carbone δ^+ de l'anhydride éthanoïque : il se forme une liaison $C-O$, et un doublet de la liaison $C=O$ bascule sur l'oxygène.

Dans l'intermédiaire B, l'oxygène lié au cycle porte la charge $+$ (trois liaisons, un seul doublet non liant) et le groupe $-NH_2$ est intact.

Les flèches courbes sont les mêmes qu'à l'étape 1, mais la première part d'un doublet non liant de l'oxygène du groupe hydroxyle.



intermédiaire B

4.1 · Autre étape 1 possible : l'oxygène du groupe hydroxyle est le site donneur

4.2 En supposant deux étapes analogues aux étapes 2 et 3, donner la formule topologique du produit final E formé à partir de l'intermédiaire B.

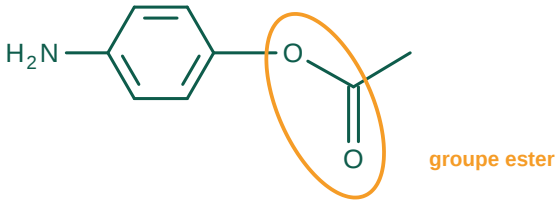
Étape analogue à l'étape 2 : l'intermédiaire B élimine un ion éthanoate CH_3COO^- et la liaison double $C{=}O$ se reforme.

Étape analogue à l'étape 3 : l'oxygène chargé positivement cède son ion H^+ à l'ion éthanoate, ce qui donne de l'acide éthanoïque.

Le groupe $-NH_2$ n'a pas réagi : E est un ester, de formule semi-développée $H_2N{-}C_6H_4{-}O{-}CO{-}CH_3$.

E : le groupe $-OH$ du para-aminophénol est remplacé par le groupe $-O-CO-CH_3$ (ester), le groupe $-NH_2$ est conservé.

COMPRENDRE
E et le paracétamol ont la même formule brute $C_8H_9NO_2$: ce sont des isomères. Seul le groupe qui a réagi diffère, d'où un ester à la place d'un amide.



4.2 · Produit final E (formule topologique)

5 Seul le paracétamol est obtenu lors de la synthèse. Quelle propriété possède donc la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque ?

Le para-aminophénol possède deux groupes caractéristiques capables de réagir avec l'anhydride éthanoïque (amino et hydroxyle). Un seul réagit dans les conditions du protocole : le groupe amino.

La réaction est **sélective** : l'anhydride éthanoïque réagit ici uniquement avec le groupe amino.

COMPRENDRE
On dit aussi que l'anhydride éthanoïque est un réactif chimiosélectif dans ces conditions. Sans cette sélectivité, il faudrait protéger le groupe hydroxyle avant la réaction, puis le déprotéger.

6.1 Donner un nom à chacune des cinq phases du protocole expérimental de synthèse.

- Phase 1 : dissolution du para-aminophénol (mise en solution du réactif, à chaud et en milieu acide).
- Phase 2 : transformation chimique (synthèse du paracétamol, à chaud).
- Phase 3 : isolement du produit brut (cristallisation puis filtration).
- Phase 4 : purification par recristallisation, puis séchage.
- Phase 5 : analyse du produit par chromatographie sur couche mince (CCM).

Dissolution du réactif ; transformation ; isolement (cristallisation, filtration) ; purification (recristallisation) ; analyse (CCM).

COMPRENDRE
Phase 1 : le para-aminophénol est peu soluble dans l'eau froide ($8\ g \cdot L^{-1}$ à 20 °C). Chauffer et ajouter de l'acide éthanoïque augmente sa solubilité, selon le tableau de données.

6.2 Justifier le choix des techniques utilisées dans les phases 3 et 4 du protocole, dans un texte précis et concis.

Données utiles solubilité du paracétamol dans l'eau : $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 20 °C, $250\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 100 °C ; acide éthanoïque très soluble de 0 à 100 °C ; température de fusion du paracétamol : 168 °C

Phase 3. La solubilité du paracétamol dans l'eau diminue fortement quand la température baisse ($250\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 100 °C, $10\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à 20 °C). Le bain d'eau glacée fait donc cristalliser le paracétamol, alors que l'acide éthanoïque, très soluble à toute température, reste en solution. Frotter la paroi avec un agitateur en verre aide les premiers cristaux à apparaître. La filtration sur Büchner sépare le solide du liquide ; l'aspiration la rend rapide et essore bien les cristaux. Le rinçage entraîne les impuretés solubles restées à la surface des cristaux ; l'eau est glacée et en faible quantité pour dissoudre le moins possible de paracétamol.

Phase 4. C'est une recristallisation : elle exploite la différence de solubilité, à chaud et à froid, entre le paracétamol et les impuretés. À chaud, 20 mL d'eau suffisent à dissoudre tout le solide (jusqu'à $250 \times 0{,}020 = 5{,}0$ g à 100 °C). Lors du refroidissement, lent pour obtenir des cristaux purs, le paracétamol recristallise presque entièrement, tandis que les impuretés, présentes en faible quantité, restent dissoutes. Le volume d'eau est limité à 20 mL car une partie du produit reste en solution à froid : plus il y a d'eau, plus la perte est grande. La nouvelle filtration récupère le solide purifié. Le séchage à l'étuve élimine l'eau ; à 80 °C, bien en dessous de 168 °C, le paracétamol ne fond pas.

Phase 3 : cristallisation à froid et filtration isolent le paracétamol, peu soluble dans l'eau froide. Phase 4 : la recristallisation dans un minimum d'eau le débarrasse des impuretés, qui restent en solution.

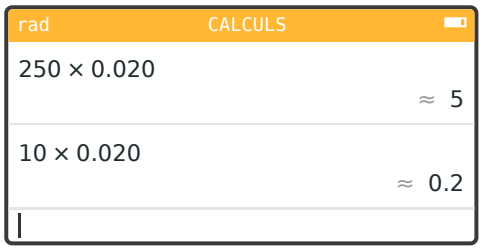
COMPRENDRE

Après refroidissement à 20 °C, 20 mL d'eau retiennent encore $10 \times 0{,}020 = 0{,}20$ g de paracétamol, perdus dans le filtrat. C'est pourquoi on utilise le minimum d'eau et on termine dans un mélange eau-glace.

MÉTHODE

Justifier une technique, c'est relier chaque geste à une donnée du tableau : solubilité à chaud et à froid pour la cristallisation, température de fusion pour le séchage. Citer les valeurs, sans réécrire le protocole.

À LA CALCULATRICE



6.3 Déterminer la masse maximale de paracétamol qui peut être obtenue avec ce protocole, en explicitant la démarche.

Données utiles $m_1 = 2{,}7$ g de para-aminophénol, $M_1 = 109\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $V_2 = 3{,}5$ mL d'anhydride éthanoïque, densité $1{,}08$, $M_2 = 102\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M(\text{paracétamol}) = 151\ \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Quantité initiale de para-aminophénol : $n_1 = \dfrac{m_1}{M_1} = \dfrac{2{,}7}{109} = 2{,}5 \times 10^{-2}\ \text{mol}$

Quantité initiale d'anhydride éthanoïque : sa densité vaut $1{,}08$, donc sa masse volumique est $\rho_2 = 1{,}08\ \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

$$n_2 = \frac{\rho_2 \times V_2}{M_2} = \frac{1{,}08 \times 3{,}5}{102} = 3{,}7 \times 10^{-2}\ \text{mol}$$

D'après l'équation de la réaction, les deux réactifs réagissent mole à mole. Comme $n_1 < n_2$, le para-aminophénol est le réactif limitant.

Une mole de para-aminophénol donne une mole de paracétamol : $n_{\text{max}} = n_1$, donc

$$m_{\text{max}} = n_1 \times M(\text{paracétamol}) = \frac{2{,}7}{109} \times 151 = 3{,}7\ \text{g}$$

$m_{\text{max}} = 3{,}7$ g de paracétamol au maximum

PIÈGE
Calculer avec la valeur arrondie $n_1 = 2{,}5 \times 10^{-2}$ mol donne $3{,}8$ g. Il faut garder la valeur non arrondie dans la calculatrice : $3{,}74$ s'arrondit à $3{,}7$ g.

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, comme les données les moins précises ($2{,}7$ g et $3{,}5$ mL).

MÉTHODE
Masse maximale : 1) quantités initiales des réactifs (pour un liquide, $n = \rho V / M$) ; 2) réactif limitant ; 3) quantité de produit, puis $m = n \times M$.

À LA CALCULATRICE

