

CHAP 07

SYNTHESE ORGANIQUE

Sujet 1 : Synthèse du paracétamol – Centres étrangers – Juin 2014

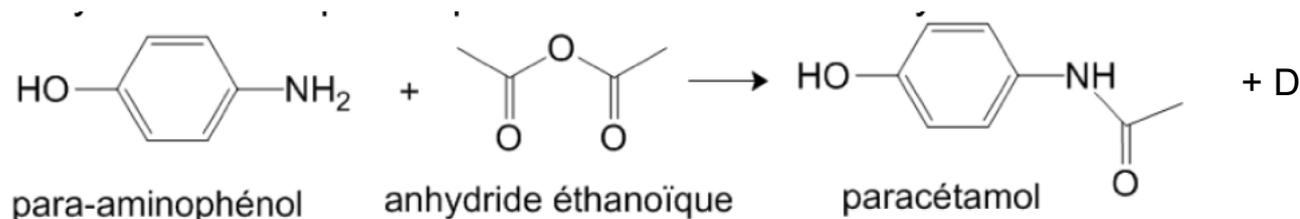
Sujet 2 : Synthèse du paracétamol – Centres étrangers – Juin 2003

Étude du mécanisme réactionnel.

Le paracétamol est un médicament qui se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Il est dépourvu d'action anti-inflammatoire, mais ne présente pas les contre-indications de l'aspirine.

On l'obtient par réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque en milieu aqueux.



1. Identifier le produit D formé. Donner sa représentation semi-développée. Y entourer le groupe caractéristique. Donner le nom de ce groupe et la famille à laquelle appartient D. Donner le nom de cette molécule en nomenclature officielle.

2. Recopier, avec soin sur votre copie, les molécules de para-aminophénol et de paracétamol, et entourer les groupes caractéristiques sur ces deux molécules.

Préciser les familles de composés qui leur sont associées.

3. Identifier, en justifiant votre réponse, les deux sites donneurs de doublets d'électrons présents sur la molécule de para-aminophénol.

4. Découper et coller le mécanisme 1.

Il présente le mécanisme simplifié en trois étapes de la réaction de synthèse du paracétamol.

Représenter la (ou les) flèche(s) courbe(s) qui rend(ent) compte de l'obtention du paracétamol.

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

6. Découper et coller le mécanisme 2.

Un autre déplacement de doublets d'électrons pourrait intervenir dans l'étape 1 et produire un intermédiaire **B** différent de l'intermédiaire **A**.

Représenter la (ou les) flèche(s) courbe(s) qui rend(ent) compte de l'obtention du produit final E

7. Quelle propriété ne posséderait donc pas cette réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque ?

8. Le but de cette réaction étant d'aboutir à la synthèse du paracétamol et non pas du produit final E, il est donc apparemment nécessaire d'effectuer une stratégie de protection puis de déprotection.

Expliquer le principe en quelques mots.

Vous préciserez le groupe caractéristique nécessitant une protection.

9. Découper et coller le mécanisme 3.

Identifier les étapes de la synthèse.

Quelle propriété possède donc ces trois réactions de remplacement ?

Indiquer la catégorie de chacune des réactions des trois types du mécanisme.

10. En réalité, seul le paracétamol est obtenu lors de la mise en œuvre de ce protocole de synthèse.

Quelle propriété possède donc cette réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque ?

Analyse du matériel employé dans le protocole expérimental.

Découper et coller le protocole donné en Annexe et le document 1 (avec montages 1 et 2)

11. Dans le protocole on parle d'un montage à reflux.

Lequel des deux est un montage à reflux ? Comment se nomme l'autre montage ?

Indiquer le nom des diverses parties des deux montages.

Préciser le rôle de chacun des montages.

12. Découper et coller le montage 3.

En réalité pour être précis (hors programme), on parle dans le protocole « *d'un ballon à trois cols muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée* »

Quel est l'intérêt de ce montage plus complexe qu'un simple montage à reflux

13. Découper et coller les données physico-chimiques données en Annexe.

À partir des données physico-chimiques, justifier l'état physique du para-aminophénol avant d'être versé dans le ballon à trois cols (ou tricol).

14. Justifier légalement à partir des données physico-chimiques, l'apparition du précipité de paracétamol lors du refroidissement dans le bain de glace.

15. Découper et coller le montage 4.

Légender le schéma de l'ensemble de filtration sous vide représenté sur ce document.

Quel est l'avantage de ce montage par rapport à une simple filtration.

Analyse du protocole expérimental.

16. Déterminer la masse maximale de paracétamol qui peut être obtenue à partir du protocole expérimental mis en œuvre.

Expliciter votre démarche pour la déterminer.

17. En déduire le rendement de cette réaction.

Purification du paracétamol

18. Le rendement n'étant pas suffisant, on effectue une purification du produit brut sec P.

On réalise deux parts P_1 et P_2 de masse identique.

Après purification de la part P_2 , on obtient une masse: $m_{P_2}=4,2$ g.

Calculer le nouveau rendement η' de cette synthèse, après cette purification.

Comparer η' et η .

Quel est le vrai rendement en paracétamol ?

Analyse par chromatographie

Mode opératoire :

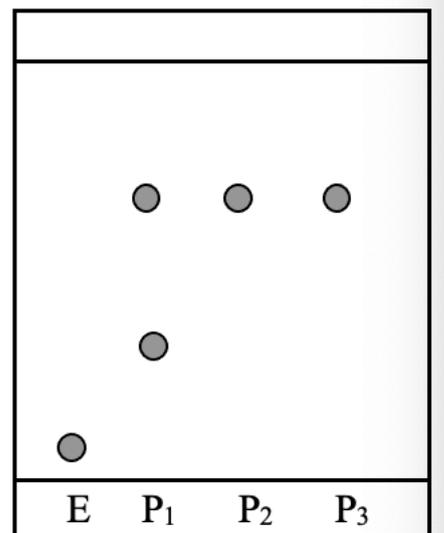
Sur une plaque de silice sensible aux UV on effectue les dépôts suivants :

- paraminophénol (E) en solution dans l'éthanol ;
- paracétamol brut (P_1) en solution dans l'éthanol ;
- paracétamol purifié (P_2) en solution dans l'éthanol ;
- paracétamol issu d'un comprimé pharmaceutique (P_3) en solution dans l'éthanol ;
- L'éluant est un mélange organique complexe.

Après révélation, on obtient le chromatogramme ci-contre.

19. Interpréter le chromatogramme ci-dessus.

20. Peut-on utiliser la chromatographie sur couche mince pour vérifier la pureté du paracétamol?



CHAP 07bis

SYNTHESE ORGANIQUE

Sujet 1 : Paracétamol – Afrique – Juin 2018

Le paracétamol est le principe actif de nombreux médicaments. Ses indications thérapeutiques sont proches de celles de l'aspirine (propriétés analgésiques (contre la douleur) et antipyrétiques (contre la fièvre)).

L'objectif de cet exercice est de vérifier la masse du principe actif (paracétamol) contenue dans un comprimé de Doliprane® 500 mg. Pour effectuer le titrage, on réalise au préalable une hydrolyse du paracétamol.

Hydrolyse du paracétamol en para-aminophénol

- Découper et coller le document relatif à l'hydrolyse du paracétamol.
Nommer les fonctions associées aux groupes caractéristiques comportant un atome d'azote présents dans le paracétamol et dans le para-aminophénol.
- Nommer le sous-produit A, formé lors de l'hydrolyse et justifier le nom attribué.
- Découper et coller les deux spectres donnés en Annexe.
Attribuer à chacune de ces deux espèces chimiques (paracétamol et para-aminophénol) le spectre correspondant en justifiant votre raisonnement.
- Pour réaliser l'hydrolyse du paracétamol, on utilise un montage de chauffage à reflux.
Découper et coller le doc 2 avec différents montages.
Lequel correspond au montage à reflux ?
- Découper et coller les données de sécurité.
Préciser les précautions à prendre en lien avec la sécurité pour la mise en œuvre de cette hydrolyse en laboratoire.
- À quelle catégorie de réaction appartient la réaction d'hydrolyse du paracétamol ? Préciser s'il s'agit d'une modification de chaîne ou de groupe caractéristique. Justifier votre réponse.
- Découper et coller le mécanisme 4.
Il présente les différentes étapes du mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide du paracétamol.
Pour les étapes 3 et 4, compléter les schémas en faisant apparaître les doublets non-liants non représentés.
- Compléter le mécanisme par des flèches courbes.
- Découper et coller les données couple acide/base.
Construire les diagrammes de prédominance de l'acide acétique et para-aminophénol.
- Compte tenu des conditions du milieu réactionnel, déterminer, en fin de réaction, la forme prédominante sous laquelle se trouvent le para-aminophénol et l'acide acétique.
Proposer une nouvelle écriture de la dernière étape du mécanisme.
- Utiliser pour les 5 étapes, les termes de réaction d'addition, substitution, élimination, acido-basique.

Étude du titrage du para-aminophénol par les ions cérium IV, Ce⁴⁺

- Découper et coller le protocole du titrage donné en Annexe.
Schématiser le dispositif expérimental mis en œuvre pour réaliser le titrage du para-aminophénol par les ions cérium. Préciser, sur le schéma, le nom de la verrerie utilisée.
- La réaction support du titrage est une réaction d'oxydoréduction. Le réactif titrant joue-t-il le rôle d'oxydant ou de réducteur ? Justifier en faisant apparaître la demi-équation.
- Rappeler les critères que doivent remplir une réaction chimique pour être utilisée en réaction de titrage.
- Comment repère-t-on l'équivalence ?
- Parmi les quatre propositions suivantes, déterminer celle qui est correcte. Justifier votre réponse.
À l'équivalence, la quantité de matière du paracétamol initialement présente est égale à :
 - La quantité de matière de Ce⁴⁺ versée à l'équivalence
 - Deux fois la quantité de matière de Ce⁴⁺ versée à l'équivalence
 - La moitié de la quantité de matière de Ce⁴⁺ versée à l'équivalence
- Déterminer, en utilisant les résultats du titrage, la masse de paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane®. Donnée : $M_{\text{Paracétamol}} = 151 \text{ g/mol}$.
- Citer deux éventuelles sources d'écart possibles avec la valeur indiquée sur l'étiquette

Protocole.

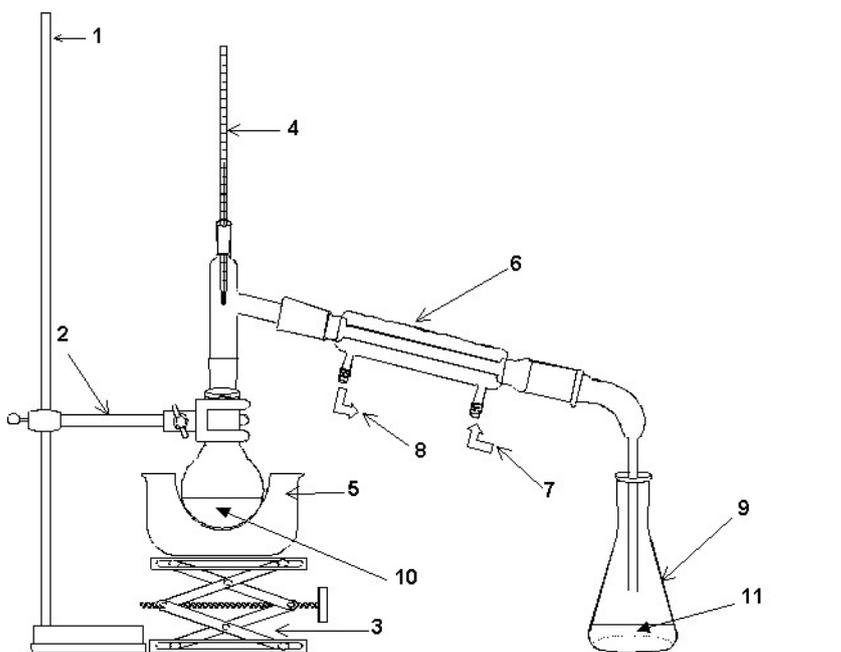
- Dans un ballon à trois cols (ou tricol), muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée, introduire 10,0 g de para-aminophénol.
- Sous vive agitation, introduire rapidement 30 mL d'eau puis un peu plus lentement 12,0 mL d'anhydride éthanoïque.
- Porter l'ensemble à reflux pendant environ 20 minutes.
- Refroidir puis transvaser dans un bécher.
- Refroidir alors dans un bain de glace : le paracétamol précipite.
- Filtrer sous vide et laver à l'eau glacée.
- Essorer et sécher sur papier filtre.
- Placer le produit brut humide obtenu à l'étuve à 80 °C : on obtient une masse de produit brut sec $P_{m_p} = 10,8$ g

Données :

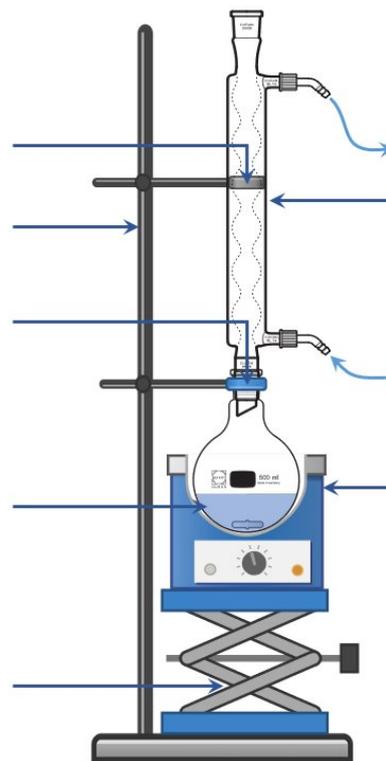
Para-aminophénol :	$M(\text{para-aminophénol}) = 109 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = 187 \text{ °C}$ solubilités dans l'eau: 0,8 g dans 100 g à 20 °C 8,5 g dans 100 g à 100 °C
Paracétamol :	$M(\text{paracétamol}) = 151 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = 170 \text{ °C}$ solubilités dans l'eau: 1 g dans 100 g à 20 °C 25 g dans 100 g à 100 °C
Anhydride éthanoïque :	$M(\text{anhydride éthanoïque}) = 102 \text{ g.mol}^{-1}$ $T_{fus} = -73 \text{ °C}$ masse volumique: $1,082 \text{ g.mL}^{-1}$

Doc 1.

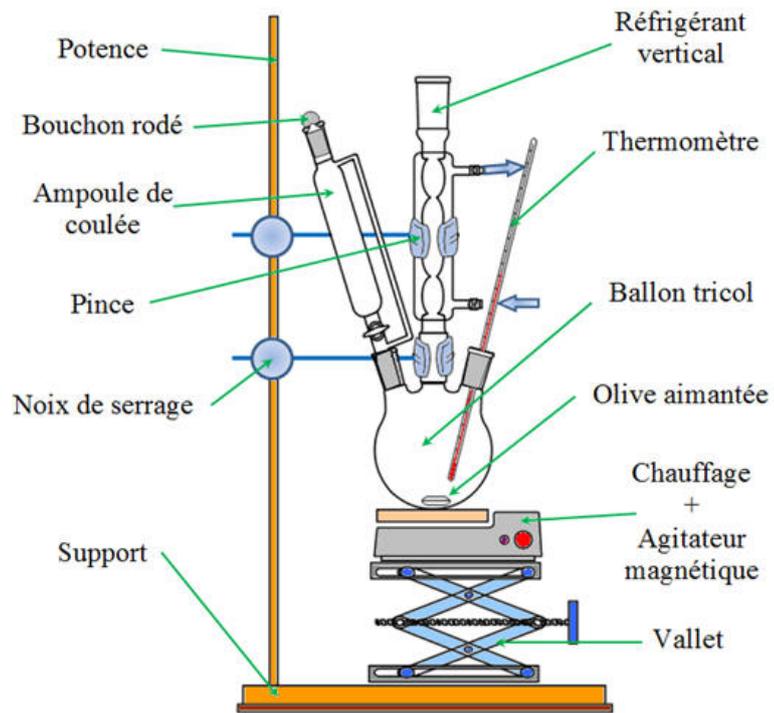
Montage 1.



Montage 2.



Montage 3.



Montage 4

