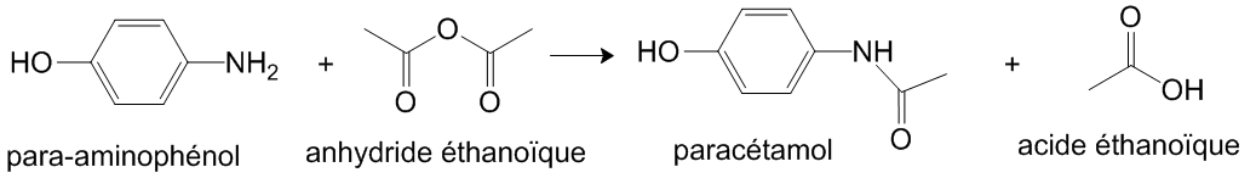
Exercice I : Synthèse du paracétamol (9 points)

*Le paracétamol ou **par**a-**acét**yl-**am**ino-phén**ol** est un antipyrétique, entre autres, synthétisé pour la première fois par Harmon Northrop Morse en 1878. Jusque-là les antipyrétiques étaient obtenus à partir de préparations réalisées avec des écorces de Cinchona ou de Saule. Le paracétamol découvert par Morse ne fut commercialisé qu'une cinquantaine d'années plus tard sous le nom de paracétamol.*

Remarque : Le genre Cinchona rassemble en vérité une vingtaine d'espèces d'arbres ou d'arbustes, tous originaires d'Amérique du Sud.

La synthèse du paracétamol peut être réalisée au laboratoire à partir du para-aminophénol et de l'anhydride éthanoïque. L'équation de la réaction de la synthèse est la suivante :



Les différentes phases d'un protocole de synthèse sont décrites ci-après :

- ***Phase n°1 :***

Dans un erlenmeyer de 150 mL, introduire 2,7 g de para-aminophénol, 25 mL d'eau distillée, 2 mL d'acide éthanoïque pur prélevés à la pipette graduée, et un barreau aimanté.
Adapter sur l'erlenmeyer un réfrigérant à air et plonger pendant 10 minutes dans un bain-marie à 80°C placé sur un agitateur magnétique chauffant.

- ***Phase n°2 :***

Ramener la solution à température ambiante puis, sous la hotte, enlever le réfrigérant à air et ajouter lentement 3,5 mL d'anhydride éthanoïque au mélange précédent.
L'addition terminée, adapter le réfrigérant à air et placer à nouveau le mélange au bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.

- ***Phase n°3 :***

Refroidir le mélange réactionnel dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation complète.
Amorcer le cas échéant, la formation du paracétamol solide à l'aide d'un agitateur en verre.
Filtrer les cristaux sur Büchner (sous pression réduite).
Rincer le solide avec un minimum d'eau glacée, puis le récupérer dans un erlenmeyer.

- ***Phase n°4 :***

Dans l'erlenmeyer contenant le solide, introduire au maximum 20 mL d'eau distillée et chauffer le mélange placé sur un agitateur magnétique chauffant jusqu'à dissolution complète du solide.
Laisser refroidir lentement jusqu'à l'amorce de la cristallisation, puis la terminer dans un mélange eau-glace.
Filtrer sous pression réduite les cristaux obtenus et les récupérer dans une coupelle.
Sécher les cristaux dans une étuve à 80 °C, puis peser le solide obtenu.

- **Phase n°5 :**

Éluant : mélange $CHCl_3$ (chloroforme) et CH_3OH (méthanol) ; 60/40 en volume.
Échantillons :

1 mL d'éluant + une pointe de spatule de 4-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 (λ = 254 nm)

Données :

- *Électronégativité (échelle de Pauling) de quelques éléments chimiques :*

Numéro atomique	Nom	Symbole	Électronégativité (Pauling)
1	Hydrogène	H	2,20
6	Carbone	C	2,55
7	Azote	N	3,04
8	Oxygène	O	3,44

- *Données physico-chimiques*

Composé	Aspect à 25°C et sous 10^5 Pa	Risques	Solubilité dans l'eau	Temp. de fusion en °C	Temp. d'ébullition en °C	Masse molaire en $g.mol^{-1}$
Para-aminophénol	Solide blanc		8 $g.L^{-1}$ à 20°C 33 $g.L^{-1}$ à 60°C 85 $g.L^{-1}$ à 100°C Solubilité accrue en solution aqueuse d'acide éthanoïque	186	284	109
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore de densité 1,08		Réagit avec l'eau en donnant l'acide dont il est issu	- 73	136	102
Paracétamol	Solide blanc		10 $g.L^{-1}$ à 20°C 250 $g.L^{-1}$ à 100°C	168	388	151
Acide éthanoïque	Liquide incolore de densité 1,05		Très grande solubilité de 0 °C à 100 °C	17	118	60

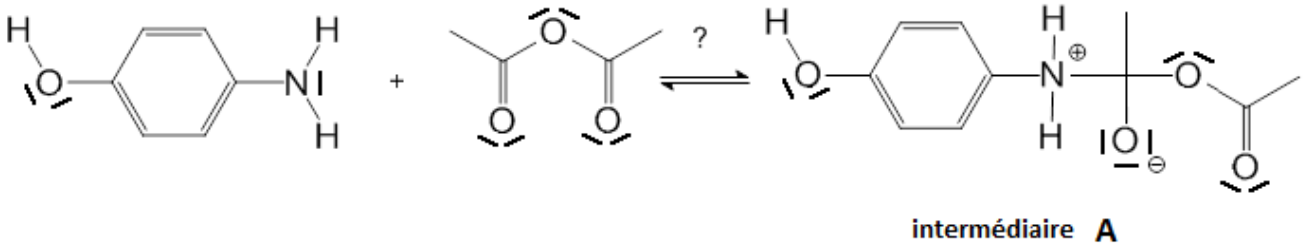
Questions :

1. 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.

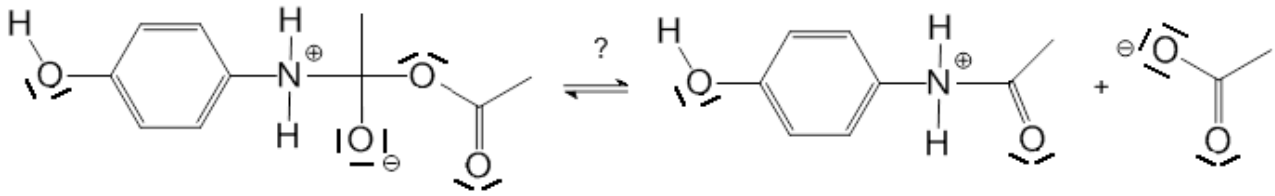
2. Identifier, en justifiant votre réponse, les deux sites donneurs de doublets d'électrons présents sur la molécule de para-aminophénol.

3. Le mécanisme simplifié de la réaction de synthèse du paracétamol peut être modélisé par les trois étapes représentées en page suivante :

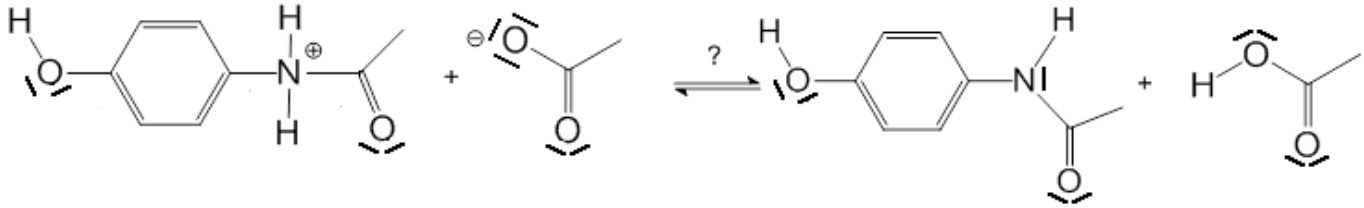
Étape n°1



Étape n°2



Étape n°3



3.1 Reproduire sur votre copie, l'étape n°1 de ce mécanisme et représenter la (ou les) flèche(s) courbe(s) qui rend(ent) compte de l'obtention de l'intermédiaire **A**. Justifier votre schéma.
3.2 Indiquer la catégorie de chacune des réactions des trois étapes du mécanisme.

4. Un autre déplacement de doublets d'électrons pourrait intervenir dans l'étape 1 et produire un intermédiaire **B** différent de l'intermédiaire **A**.
4.1 Représenter ce déplacement de doublets d'électrons, en reproduisant sur votre copie cette première étape qui conduirait à l'intermédiaire **B**.
4.2 A partir de cet intermédiaire **B**, et en supposant deux étapes analogues aux étapes 2 et 3, donner la formule topologique du produit final **E** qui serait alors formé.

5. 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 ?

6. Analyse du protocole expérimental.
6.1 Donner un nom à chacune des cinq phases du protocole expérimental de synthèse mis en œuvre au laboratoire.
6.2 À l'aide de vos connaissances et des documents fournis, justifier le choix des techniques utilisées dans les phases 3 et 4 du protocole expérimental, en rédigeant un texte précis et concis.
6.3 Déterminer la masse maximale de paracétamol qui peut être obtenue à partir du protocole expérimental mis en œuvre. Expliciter votre démarche pour la déterminer.