

LC12 : LES MOLÉCULES DE LA SANTÉ

17/10/2017

Rose Lauren & Mangeolle Léo

Santé !.. mais pas des pieds.
GEORGE W. BUSH

Niveau : Lycée

Bibliographie

- ♣ *Terminale ST2S*, Bordas → Des infos sur l'action du savon sur les graisses.
- ♣ *Première ST2S*, Foucher → Des infos sur l'action des antiseptiques.
- ♣ *Terminale S*, Hachette → Qlqs infos sur le paracétamol, et lien avec l'aspirine.
- ♣ *Première STI2D/STL*, Nathan → Infos sur la Bétadine.
- ♣ *100 Manipulations de chimie*, Mesplède → Expériences de saponification et du paracétamol.
- ♣ *Des expériences de la famille Red-Ox*, Cachau-Herraillat → Expérience du titrage de la Bétadine.
- ♣ *La chimie expérimentale 2.*, JFLM → Quelques infos utiles sur la iodométrie.

Prérequis

- Oxydo-Réduction
- Dosage/Titrage
- Techniques expérimentales de base en chimie organique
- Nomenclature de la chimie organique

Expériences

- ♣ Synthèse du paracétamol (en préparation) → recristallisation, rendement, T_f sur banc Kofler
- ♣ Dosage iodométrique direct de la Bétadine
- ♣ Saponification express

Table des matières

1 Prévenir : hygiène et antiseptique	2
1.1 Le savon : principe de fonctionnement	2
1.2 La saponification	2
1.3 La Bétadine : un antiseptique	4
1.4 Contrôle de qualité : titrage de la Bétadine	4
2 Guérir : le paracétamol	5
2.1 Le paracétamol, c'est quoi?	5
2.2 Synthèse du paracétamol	5
2.3 Recristallisation du paracétamol	6
2.4 Contrôle de pureté	6

Introduction

Qu'entend-on par "molécules de la santé", et par "santé" en général ? La santé est une notion assez vague mais très largement utilisée dans la vie courante. On peut tenter de la définir comme étant l'état physiologique normal ou moyen d'un individu. Ainsi, si l'on a de la fièvre, soit que notre température corporelle interne est plus élevée que d'habitude, nous ne sommes plus en "bonne santé". On peut alors agir pour revenir à notre état habituel.

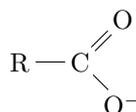
Les molécules de la santé regroupent donc entre autres les molécules naturelles ou de synthèse qui permettent d'agir sur les causes d'un trouble ou sur ses symptômes, comme le fait le paracétamol par exemple. Ce sont aussi plus largement les molécules qui empêchent l'apparition de ces troubles. Cela passe donc d'abord par une bonne hygiène, mais aussi par l'utilisation de produits antiseptiques, telle la Bétadine, pour éviter les infections.

1 Prévenir : hygiène et antiseptique

1.1 Le savon : principe de fonctionnement

L'origine du savon dans la civilisation est très floue. On sait que le savon existait déjà dans l'Antiquité, en Mésopotamie. La méthode alors utilisée consistait à mélanger en chauffant modérément de l'huile végétale ou animale à de l'argile et des cendres (contenant de la soude ou du carbonate de potassium).

Ce qu'on appelle communément "savon" est un solide ou un liquide contenant des molécules **amphiphiles**, c'est à dire qu'elles possèdent à la fois une partie **hydrophile** et une partie **hydrophobe** (souvent appelée **lipophile**). Souvent, il s'agit d'un ion carboxylate possédant une longue chaîne carbonnée R :



La chaîne carbonnée R est lipophile, puisque c'est la partie organique (apolaire, aprotique) de la molécule, tandis que la partie carboxylate est la partie hydrophile : l'oxygène chargé négativement peut facilement être solubilisé dans l'eau (polaire, protique) par liaison H.

SCHÉMA

Ces molécules vont donc s'attacher aux graisses présentes à la surface du corps *via* leur partie lipophile, puis être entraînées par l'eau lors du rinçage *via* leur partie hydrophile. Les micro-organismes comme les bactéries sont en général attachés à ces graisses pour vivre et sont donc entraînés également lors du rinçage. Les molécules de savon s'organisent sous forme de **micelles** pour coincer les corps gras. C'est pour cela que le savon pique les yeux : il s'attaque aux graisses qui protègent l'œil, d'où une sensation de picotement.

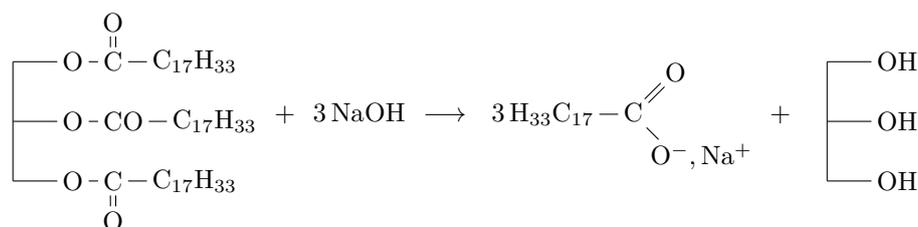
⌚ 2 min – **Fonctionnement du savon** : Dans un petit béccher, mettre beaucoup d'eau et un peu d'huile, de sorte à avoir une fine couche d'huile qui flotte. Agiter vigoureusement avec une baguette en verre : rahhaha, ça ne veut pas se mélanger ! on a toujours l'huile au dessus de l'eau, en petites gouttelettes. Ajouter un peu de savon fait maison et mélanger à nouveau vigoureusement : miracle ! ça se mélange. On obtient "une" phase un peu laiteuse.

Anecdote

Le principe est le même pour une mayonnaise ou une vinaigrette en ajoutant de la moutarde. Dans l'industrie, pour la fabrication de ces deux produits, on utilise de la lecithine, qui est aussi une molécule amphiphile. Cela permet d'avoir une sauce onctueuse en une seule phase (pas comme vous quand vous mélangez de l'huile et du vinaigre et que ça ressemble à rien).

1.2 La saponification

La réaction chimique mise en jeu est la **saponification** et permet la création d'un savon. Dans le cadre général, il s'agit de l'hydrolyse basique d'un ester en un ion carboxylate et un alcool. La plupart du temps, du moins au lycée, on utilise de la soude (ou du carbonate de potassium K_2CO_3 , aussi appelé potasse) et un corps gras comme de l'huile de tournesol (type trioléine) comme réactifs. Cela produit un oléate (le savon) et du glycérol.



Nous avons testé deux méthodes. La plus couramment utilisée est faite à chaud : solution de soude ultra concentrée dans un mélange eau/éthanol, huile de tournesol, on chauffe dans un ballon avec un montage à reflux. On laisse tiédir, on lave avec une solution de NaCl saturée et on filtre sur Buchner. (Voir l'encadré ☹, la vérité n'est pas aussi simple.)

La saponification (en préparation)

☞ 100 manipulations de chimie, p161

⊖ 1000h

Bon, les amis, soyons clair, la saponification n'est pas une très bonne idée pour cette leçon. À moins que vous soyez un pro de la saponification (ce que je vous souhaite d'ici la fin de l'année), et que vous ayez eu la présence d'esprit de **diviser les quantités par 5** (ce qui n'est pas notre cas), et de mettre plus de solvant, cette expérience est le danger ultime.

Il a fallu plus d'une heure pour l'élaboration d'une solution de soude ultra concentrée (50 g de soude dans 100 mL d'eau/éthanol) parce que la dissolution est très lente ; au moins trois quarts d'heure pour que le mélange réactionnel se mette enfin à bouillir (mettez de l'aluminium autour, si vous voulez que ça aille plus vite) ; le lavage au NaCl est trop peu expliqué dans le livre (combien on doit en mettre ?) et la filtration est impossible (puisque le savon n'a pas encore complètement précipité, la moitié se fait aspirer et du coup ÇA MOUSSE dans la fiole à vide (dans ce cas, couper le vide)) et il faudrait de toute manière disposer d'un Buchner de la taille d'un pot à confiture si vous ne voulez pas passer 3h à écoper votre savon. Bref. La saponification : testée et non approuvée.

Remarques générales sur la saponification à chaud : le pourquoi du comment.

- Il est important d'avoir un solvant eau/éthanol, car l'huile et la soude sont naturellement dans deux phases différentes (l'huile dans la phase organique et la soude dans la phase aqueuse). Le fait d'ajouter de l'éthanol, un alcool, permet de mettre plus facilement les réactifs en contact (solubilité non nulle des deux réactifs dans l'alcool). Ne prendre que de l'éthanol comme solvant n'est pas non plus génial, car la soude est quand même moins soluble dans l'éthanol que dans l'eau. L'élaboration de la solution de soude concentrée deviendrait alors un calvaire.
- Si l'on regarde la quantité de réactifs introduits, la soude est en grand excès. Cela permet de déplacer l'équilibre dans le sens direct. C'est aussi à cause de cet excès qu'il faut bien laver le mélange réactionnel au NaCl, pour se débarrasser de la soude résiduelle.

Comme cette saponification est très longue, la présenter devant un jury n'est pas faisable (sauf peut-être la fin). On peut donc essayer une saponification à froid, rapide, avec les mêmes réactifs, mais des solvants différents. Ce sont ces solvants qui permettent la réaction rapide et sans chauffage.

Saponification express

☞ 100 manipulations de chimie, p162

⊖ 5-7 min

Dans cette saponification, il n'y a pas de chauffage. Les quantités sont divisées par 5 par rapport au protocole du livre. On mélange donc 2 g de soude dans 10 mL d'éthanol, et 3 mL d'huile de tournesol dans 6 mL d'éther diéthylique (vapeurs toxiques qui puent la mort → sous hotte !). On mélange le tout et on attend un peu. Sans qu'on s'en rende spécialement compte, tout a pris en gelée ! (ATTENTION : ça pue.)

Remarques générales sur la saponification à froid : le pourquoi du comment.

- Le chauffage dans la saponification classique permet d'augmenter la thermodynamique dans le sens direct et indirect (oui, c'est piège). Seulement, la thermodynamique est favorisée dans le sens de la création du produit le plus stable dans le milieu : ici, c'est le savon. Le chauffage permet aussi la mise en contact des réactifs grâce à l'ébullition, et augmente donc la cinétique : en effet, la lenteur de la réaction est principalement dû à la difficulté des réactifs à entrer en contact.
- Ici, si l'on ne chauffe pas, c'est qu'il n'y en a pas besoin : tous les réactifs sont miscibles dans l'éthanol et l'éther diéthylique, ils sont donc directement mis en contact. Le savon doit également être très stable et donc sa création est rapide et thermodynamiquement favorisée. Il n'y a pas besoin d'aider.

Si cette réaction est peu souvent faite, c'est que :

- l'éther diéthylique est très volatile et ses vapeurs sont toxiques et inflammables,
- il est presque impossible de laver le savon obtenu et très difficile de le filtrer,
- sa consistance est celle d'un flan, pas terrible pour un savon.

Il est important d'avoir une bonne hygiène, afin d'éviter la prolifération des bactéries sur une peau saine, ce qui risquerait de poser problème si une coupure apparaissait. Dans tous les cas, notamment pour des plaies ouvertes, il vaut mieux nettoyer la plaie pour éviter des infections futures.

1.3 La Bétadine : un antiseptique

La Bétadine est couramment utilisée comme antiseptique. Un **antiseptique** est un produit qui a la capacité de tuer ou d'inhiber des micro-organismes, comme des bactéries, et qui s'applique sur des tissus vivants, à l'inverse des **désinfectants** comme l'eau de Javel qui ne s'applique PAS sur des tissus vivants. Lorsque l'action de l'antiseptique est létale, c'est qu'il s'est attaqué aux parois ou à la membrane du micro-organisme, souvent par oxydation. Dans ce cas, le milieu intracellulaire peut se répandre à l'extérieur et donc conduire à la mort du micro-organisme. Ce mode d'action est par exemple celui de la chlorhexidine, présente dans les bains de bouche. L'action peut être inhibitrice ou létale lorsque l'antiseptique s'attaque par oxydation aux protéines comme les enzymes ou aux acides nucléiques, respectivement. L'oxydation va déformer la conformation 3D des molécules, les rendant inopérantes. Dans le cas des enzymes, ceux-ci étant les catalyseurs des réactions chimiques du micro-organisme, celui-ci dysfonctionne. La prolifération des bactéries est alors stoppée. Ce dernier mode d'action est celui du diiode I_2 , la molécule active de la Bétadine. On a alors une élimination chimique des bactéries.

1.4 Contrôle de qualité : titrage de la Bétadine

Si l'on veut que l'antiseptique ait un bon fonctionnement, il faut qu'il y ait suffisamment (mais pas trop) de molécules actives dans le produit. On va donc effectuer un contrôle de qualité de la Bétadine par titrage colorimétrique.

La réaction de titrage est la suivante :



Elle est rapide, totale et spécifique, comme doivent l'être les réactions d'un titrage.

Titrage de la Bétadine

↗ Des expériences de la famille Red-Ox, p300

⊖ 5-7 min

Dilution de la Bétadine par 10 en préparation : S_0 . On prélève 25 mL de S_0 qu'on dose avec du thiosulfate de sodium à 0.05 mol/L. On n'oublie pas le papier blanc sous le bécher pour mieux voir le changement de couleur, et le thiodène peu avant l'équivalence, lorsque la solution est jaune paille. On trouve $V_{eq} = 3,8 \pm 0.1$ mL. On note $w_{I_2} = \frac{m_{I_2}}{m_{solution}}$, le titre massif en diiode. La Bétadine indique $w_{I_2,th} = 1$ %. (En vrai, elle indique 10 % en polyvidone iodée, la polyvidone étant un polymère permettant de solubiliser I_2 . En cherchant dans la documentation, on trouve que cela équivaut à 1 % de diiode.) On trouve : $w_{I_2} = 10 \frac{V_{eq} C_{thio}}{2} \frac{M_{I_2}}{\rho_B V_{B,prélevée}}$, ($\rho_B \simeq \rho_{eau} = 1$ g/mL). On trouve : $w_{I_2} = 0.97 \pm 0.03$ %. La Bétadine est donc de qualité (malgré sa péremption en 2013).

Si malgré toutes ces précautions, vous tombez quand même malade, il faut y remédier. Il existe toute sorte de médicaments pour soigner toutes sortes de maux. Nous avons donc choisi de nous concentrer sur le médicament le plus consommé en France : le paracétamol

2 Guérir : le paracétamol

2.1 Le paracétamol, c'est quoi ?

Le paracétamol est effectivement le **principe actif**, c'est-à-dire la molécule responsable de l'effet thérapeutique du médicament, présente dans les trois médicaments les plus vendus en France : le Doliprane, le Daffalgan et l'Efferalgan. La différence entre ces médicaments réside dans leurs **excipients**, c'est-à-dire les substances autres que le principe actif présentes dans le médicament. Ces excipients servent principalement à faciliter soit le conditionnement (comme la polyvidone dans la Bétadine), soit l'assimilation (comme le fait d'avoir un comprimé effervescent pour le paracétamol) du principe actif. On appelle **forme galénique** ou **forme médicamenteuse** l'association du principe actif et des excipients (en gros, c'est le médicament).

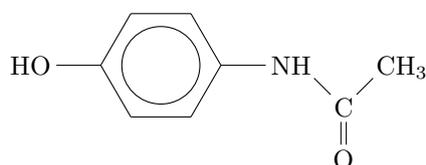


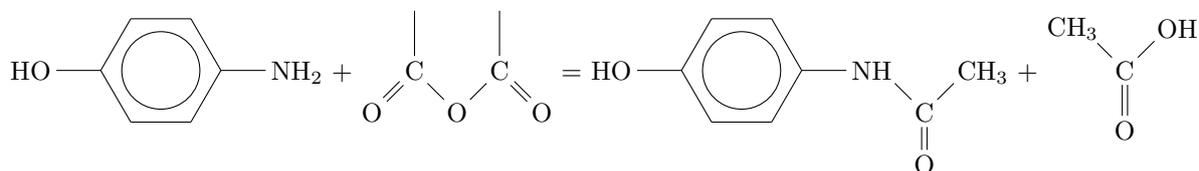
FIGURE 1 – Molécule de paracétamol : para-acétylamino-phénol.

Le paracétamol est utilisé pour son action **antalgique** (ou **analgésique**), c'est-à-dire qu'elle atténue la douleur, mais aussi **antipyrétique**, puisqu'elle réduit la fièvre. Malheureusement, il est aussi toxique pour le foie à haute dose et en cas d'usage prolongé. On le contre-indique donc pour les personnes souffrant d'insuffisance hépatique.

La synthèse du paracétamol a été découverte en 1878 par Harmon Morse, mais la découverte de ses vertus thérapeutiques n'est faite que 50 ans plus tard. Au contraire, l'aspirine n'a été synthétisée qu'en 1897 (soit presque 10 ans plus tard), mais l'on connaissait déjà ses propriétés analgésiques. En effet, l'aspirine est un dérivé de la salicine, tirée du saule, dont l'écorce était utilisée depuis très longtemps pour ces mêmes propriétés analgésiques.

Le paracétamol a cet avantage sur l'aspirine qu'il n'est pas anti-coagulant, et il peut donc être donné à des personnes hémophiles.

2.2 Synthèse du paracétamol



Synthèse du paracétamol (en préparation)

🔗 100 Manipulations de chimie, p126

⌚ ~ 30 min en préparation

Le protocole du livre est très bien fait. On a respecté les quantités indiquées, mais il est possible de les diviser par 2 (mais pas plus, sinon il y a des problèmes de cinétique qui apparaissent lors de la recristallisation..., cf TP). Quelques modifications cependant : nous n'avons pas utilisé de bain marie (trop long) et pour le refroidissement rapide, si le paracétamol ne cristallise pas, on agite le mélange réactionnel avec une baguette en verre, pour amorcer la cristallisation (cela contrecarre peut-être un phénomène de surfusion).

Il est préférable d'effectuer une recristallisation pour avoir un produit plus pur.

2.3 Recristallisation du paracétamol



Recristallisation du paracétamol

⚡ 100 Manipulations de chimie, p126

⌚ 10-15 min

On re-dissout le paracétamol dans de l'eau en fin de préparation, de sorte à enlever le chauffage un peu avant le début de la leçon (prévoir au moins 15 min). Le refroidissement lent se fait alors durant le début de la leçon, et on espère que le mélange réactionnel est revenu à température ambiante au moment d'aborder ce paragraphe. On dispose un bain de glace pour refroidir encore plus, puis on filtre sur Buchner. Pas de séchage, car trop long. Pesée puis calcul du rendement.

2.4 Contrôle de pureté



⌚ 5 min – **Mesure d'une température de fusion T_f au banc Kofler** : Séchage d'une pointe de produit sur plaque poreuse. Étalonnage du banc Kofler (allumé tôt en préparation). Mesure de la $T_{f,pur}$ du produit purifié, comparaison avec celle du produit brut (fait en préparation) : $T_{f,brut} = 168 \pm 2^\circ\text{C}$. On trouve normalement une $T_{f,pur}$ plus grande : $T_{f,pur} = 170^\circ\text{C}$.

Conclusion et ouverture

Les molécules de la santé sont destinées à un usage courant, qui englobe l'hygiène, les désinfections par application cutanée, et la consommation sous diverses formes. Il est donc nécessaire de procéder à des lavages, des purifications et des contrôles de qualité, qui sont des techniques certes usuelles mais d'autant plus nécessaires ici que les produits seront utilisés par de nombreuses personnes.

Mais c'est surtout d'un point de vue biologique que ces molécules sont particulières, du fait de leurs interactions souvent compliquées avec les molécules du vivant et entre elles. Par exemple, à ce jour on ne sait toujours pas comment fonctionne le paracétamol (il semble seulement qu'il agisse quelque part dans le système nerveux central), en outre celui-ci est susceptible d'avoir une action néfaste sur le foie et des interactions dangereuses avec certains autres médicaments. Tout cela rend la recherche sur les molécules de la santé compliquée.

Questions, commentaires, brouillon...