

LC 17 : Molécules de la santé

Vincent DE ZOTTI et Charles-Edouard LECOMTE

7 octobre 2013

Table des matières

1	Un exemple de médicament : le paracétamol	2
1.1	Présentation	2
1.2	Synthèse	2
1.3	Purification et caractérisation	4
2	L'édulcorant le plus utilisé : l'aspartame	4
2.1	Présentation	4
2.2	Hydrolyse de l'aspartame	5
2.3	Caractérisation	6
A	L'eau de Javel	7
A.1	Présentation et intérêt	7
A.2	La dosage indirect de l'eau de Javel	7
A.3	Degrés chlorométrique	8

Pré-requis

- Banc Kofler
- Formule topologique
- CCM
- Mécanisme réactionnel
- Réaction d'oxydoréduction

Références

- [1] Dictionnaire Larousse
- [2] DULAURENS, T. - DURUPHY, A. *Terminale S, Physique chimie* Hachette, 2012.
- [3] BUP 847
- [4] Sous la direction de Michèle BUSNEL *Terminale ST2S Physique-chimie* Nathan, 2008
- [5] Jacques MESPLÈDE, Christian SALUZZO *100 manipulations de chimie organique et inorganique* Bréal, 2004

Cette leçon sera traitée au niveau de la Terminale ST2S. C'est la première année que cette leçon est à traiter. Sur des leçons voisines, le jury insistait sur la nécessité de maîtriser les bases de la chimie organique biologique (la leçon devait alors s'orienter sur les acides aminés). Une autre leçon s'intitulait "Synthèse et dosage d'un composé pharmaceutique", le jury souhaitait voir d'autres exemples que l'aspirine.

Introduction

Selon le dictionnaire Larousse[1], la santé désigne le bon fonctionnement de l'organisme. Voyons ce que la chimie peut y apporter.

Les molécules de la santé désignent les molécules qui sont liées à la santé. On pense dans un premier temps aux médicaments. Dans l'antiquité, les feuilles de saule étaient utilisées pour lutter contre la fièvre. L'aspirine, qui est à l'origine de l'effet, a été synthétisée en 1900 par Hoffmann. Mais les molécules de la santé ne se limitent pas aux médicaments mais peuvent concerner :

- les molécules permettant d'effectuer des contrôles de qualité (médicament, eau du robinet) ;
- les désinfectants, utilisés dans le milieu médical et hospitalier en particulier ;
- les molécules servant à l'élaboration de régimes alimentaires particulier.

Les molécules de la santé recouvrent donc un domaine très vaste de la chimie. Nous verrons dans le cadre de cette leçon deux exemples de molécules de la santé :

- un médicament, avec le paracétamol ;
- un édulcorant, avec l'aspartame.

On étudiera à travers ces exemples les groupes fonctionnels dans les molécules et des techniques de synthèse, de purification et de caractérisation des molécules.

1 Un exemple de médicament : le paracétamol

[2, 5]

1.1 Présentation

La paracétamol est une molécule analgésique (pour lutter contre la douleur) et antipyrétique (pour lutter contre la fièvre). Sa formule topologique est la suivante :

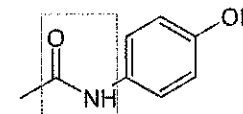


FIGURE 1 -- Formule topologique du paracétamol

Le paracétamol fut pour la première fois synthétisé en 1878 par Morse mais ne fut commercialisé que dans les années 1930. Ce médicament a été mis au point car il présente les mêmes propriétés que l'aspirine, mais sans présenter l'effet anticoagulant de l'aspirine. En effet, l'aspirine est dangereuse pour les personnes cardiaques car elle fluidifie le sang. Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France.

Il présente deux groupes fonctionnels qui sont entourés sur le schéma :

- la fonction amide, entourée en noir ;
- un alcool, entouré en gris clair.

1.2 Synthèse

Le paracétamol va être ici synthétisé à partir du paraaminophénol et de l'anhydride éthanoïque. Les fonctions réagissant ici sont les fonctions amine du paraaminophénol et anhydride d'acide de l'anhydride éthanoïque pour former une amide.

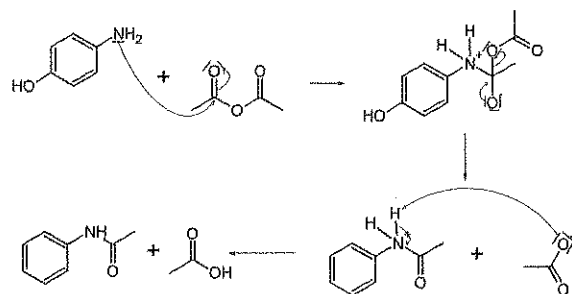


FIGURE 2 -- Mécanisme de la synthèse du paracétamol

On rappelle le principe de la construction d'un mécanisme réactionnel et la réactivité des différentes fonctions des réactifs.

Protocole expérimental [5]^a

1. Introduire dans un ballon bicol de 250 mL 5.45 g de paraaminophénol, 50 mL d'eau et 5 mL d'acide acétique pur.
2. Disposer une ampoule de coulée. Y introduire 7.0 mL d'anhydride acétique.
3. Faire chauffer à reflux 10 minutes dans un bain-marie à 80 °C, refroidir ensuite dans un bain d'eau froide.
4. Ajouter goutte à goutte l'anhydride éthanóique
5. Tremper le ballon dans un bain d'eau glacé pour faire cristalliser le paracétamol. Attendre 30 minutes.
6. Filtrer les cristaux obtenus sur Büchner.

^a Ne pas utiliser le protocole du livre de TS, car la quantité d'eau utilisée est trop importante et le paracétamol ne cristallise pas !

Explication du protocole On a chauffé à reflux dans un bain-marie pour dissoudre le paraaminophénol. On a ajouté de l'acide éthanóique car la réaction entre l'anhydride d'acide et l'amine se déroule en catalyse acide. On a ensuite ajouté goutte à goutte l'anhydride et enfin refroidi le tout pour faire cristalliser le paracétamol.

Pourquoi doit-on refroidir le mélange ? On commence par introduire la notion de solubilité. La solubilité est la quantité maximale d'une espèce que l'on peut dissoudre dans un volume fixé de solvant pur. Elle dépend seulement de la température. La solubilité du paracétamol à 25 °C est de 10 g.L⁻¹, et est de 250 g.L⁻¹ à 100 °C. Le paracétamol ne peut cristalliser à une température élevée mais cristallise en refroidissant.

On filtre enfin le composé obtenu sur Büchner mais il contient des impuretés. Pour le caractériser complètement, on doit donc le purifier en réalisant une recristallisation.

1.3 Purification et caractérisation

Protocole expérimental [5]

1. Recristalliser le paracétamol avec une eau très froide. Laisser en attente la moitié pour effectuer la filtration sur Büchner du produit recristallisé en direct.
2. Filtrer l'autre moitié sur Büchner et placer le produit récupéré à l'étuve.

La recristallisation est la dissolution d'un solide impur dans la quantité minimale d'un solvant porté à une température proche de sa température d'ébullition. Le refroidissement entraîne la cristallisation du solide pur, tandis que les impuretés, ayant une concentration inférieure à leur solubilité, restent dans le solvant.

On a dissous le produit dans un minimum d'eau chaude puis refroidit le tout, filtré les cristaux obtenus sur Büchner et placé le composé obtenu à l'étuve. On réalise la filtration du produit recristallisé en direct.

Pour caractériser le produit, on mesure la température de fusion du produit recristallisé sec (sorti de l'étuve) et on la compare à la température de fusion tabulée qui est de 168 °C sous 1 bar.

On conclut quant à la nature du produit et à l'efficacité de la recristallisation.

Les molécules de la santé ne concernent pas que les médicaments, nous allons maintenant étudier un exemple d'édulcorant : l'aspartame.

2 L'édulcorant le plus utilisé : l'aspartame

[3, 4]

2.1 Présentation

L'aspartame, dont la formule topologique est présentée en figure 3, est un édulcorant, c'est-à-dire un composé de synthèse au goût sucré : il sert donc à remplacer le sucre pour une personne souffrant de diabète ou suivant un régime appauvri en sucre.

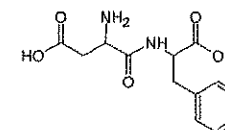


FIGURE 3 - Formule topologique de l'aspartame

L'aspartame a été découvert en 1965 par Schlatter et a été commercialisé peu après. Aujourd'hui, il est l'édulcorant le plus utilisé et on le retrouve principalement dans les boissons dites "light".

Un édulcorant est caractérisé par son pouvoir sucrant. Le pouvoir sucrant d'un édulcorant est sa capacité à donner un goût sucré, par rapport au saccharose dont le pouvoir sucrant est défini par convention égal à 1.

Composé	Pouvoir sucrant
Sucralose	500
Aspartame	200
Saccharose	1
Lactose	0.3

L'aspartame présente différents groupes fonctionnels :

- un groupe acide carboxylique,

- une amine (primaire),
- une amide,
- et une fonction ester.

On remarque sur la boîte d'aspartame la mention d'une dose journalière admissible : 40 mg/kg. La dose journalière admissible d'un composé est la quantité d'additif que l'on peut consommer tous les jours sans risque pour la santé. Pour un adulte de 70 kg, cette quantité est de 2,8 g.

Pourquoi l'aspartame peut-il être dangereux pour la santé ?

2.2 Hydrolyse de l'aspartame

L'hydrolyse est la décomposition d'une espèce chimique par l'eau sous l'action d'une catalyse acide (H_3O^+) ou basique (HO^-).

L'aspartame présente deux fonctions pouvant être hydrolysées : l'amide et l'ester.

Une fonction ester qui peut être hydrolysée en milieu acide suivant le mécanisme présenté en figure 4.

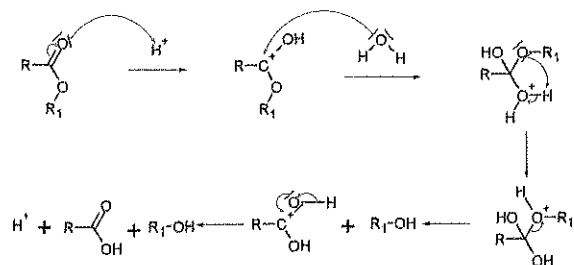


FIGURE 4 -- Mécanisme de l'hydrolyse d'un ester

La fonction amide peut elle aussi être hydrolysée en milieu acide dans l'eau selon le mécanisme présenté figure 5 (non présenté à l'oral).

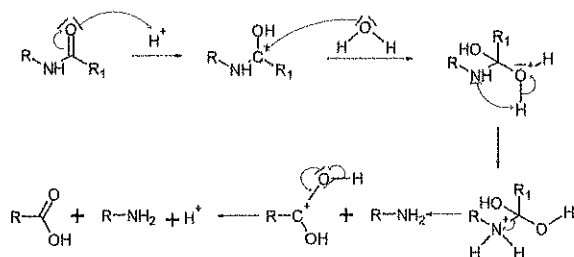


FIGURE 5 -- Mécanisme de l'hydrolyse d'une amide

Les produits de l'hydrolyse de l'aspartame sont donc l'acide aspartique, la phénylalanine et le méthanol.

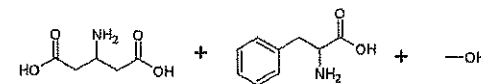


FIGURE 6 -- Produits de l'hydrolyse de l'aspartame : acide aspartique, phénylalanine et méthanol

La réaction d'hydrolyse a lieu dans l'estomac en catalyse acide et libère donc du méthanol. Le méthanol est un composé toxique, que l'on retrouve aussi dans les vins, qui peut par exemple provoquer la cécité. On comprend donc l'origine de l'existence de la dose journalière admissible d'aspartame.

Pour montrer que cette réaction a lieu, on réalise l'expérience suivante :

Protocole expérimental [3]^a

1. Dans un ballon monocol de 200 mL, introduire deux sucettes d'aspartame (2×20 mg d'aspartame pur) et 20 mL d'acide chlorhydrique à 12 mol.L^{-1} .
2. Chauffer à reflux deux heures^b sous agitation.
3. Refroidir et mettre le contenu du ballon dans deux bécher.
4. Dans un des béchers, ajouter une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) la plus concentrée possible jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux (environ 10 mL en pratique). (Faire la même chose avec l'autre bécher en direct devant le jury.)

^a Les protocoles des livres de terminale ST2S ne sont pas efficaces. Voir le BUP pour une discussion sur ces protocoles.
^b Le plus longtemps possible, en préparation

Explication du protocole L'hydrolyse de l'aspartame se déroule en milieu acide. On neutralise ensuite la solution en ajoutant du carbonate de sodium :



Cela permet l'arrêt de la réaction car le catalyseur acide devient absent.

On va caractériser les produits obtenus par CCM.

2.3 Caractérisation

Protocole expérimental [3]

1. Réaliser 8 mL d'un éluant composé de 6 mL de butane-1-ol, de 1 mL d'eau et de 1 mL d'acide acétique pur. Réaliser une CCM du produit^a, d'une goutte d'acide aspartique pur (dissout dans l'éluant au préalable) et d'une goutte de phénylalanine (dissoute dans l'éluant) commerciaux.
2. Après une heure, sécher la plaque de CCM au sèche-cheveux
3. Révéler la plaque à la ninhydrine et chauffer la plaque de CCM chauffer un court instant sur plaque chauffante.

^a En ajouter plusieurs fois, car l'hydrolysate n'est pas très concentré.

La ninhydrine est un composé (toxique) qui sert à révéler les acides aminés. On retrouve les deux acides aminés dans le produit final, avec les mêmes rapports frontaux, ce qui nous permet d'affirmer que la réaction s'est bien produite.

Conclusion

Les molécules de la santé couvrent plusieurs domaines de la chimie, des médicaments à la purification de l'eau. Ici, on en a vu deux aspects :

- Un médicament : le paracétamol
- Un édulcorant permettant des régimes alimentaires adaptés : l'aspartame

Bien sûr, les molécules de la santé peuvent être d'autre nature : on aurait pu étudier d'autres médicaments, des désinfectants, des molécules associées à l'hygiène...

Cela nous a permis de voir sur ces exemples certains groupes fonctionnels, de définir des notions liées à la santé (pouvoir sucrant, dose journalière admissible,...) et de revoir certaines techniques de synthèse, de purification et de caractérisation.

Nous présentons ici une partie que nous avons préparés sur l'eau de Javel, mais que nous ne présenterons pas à l'oral par manque de temps.

A L'eau de Javel

A.1 Présentation et intérêt

L'eau de Javel est une solution issu du mélange d'une solution d'hydroxyde de sodium (sonde) et une solution d'hypochlorite de sodium. Les ions Na^+ , ClO^- et Cl^- constituent donc la solution.

L'eau de Javel est un bactéricide, c'est une molécule qui est utilisée pour purifier l'eau et ainsi la rendre potable.

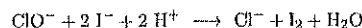
Il est important de connaître la concentration d'une eau de Javel car celle-ci décroît au cours de temps car les ions hypochlorite et chlorure réagissent en milieu basique pour former du dichlore.

On va ici titrer l'eau de Javel par iodométrie.

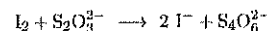
A.2 La dosage indirect de l'eau de Javel

Les ions ClO^- ne sont pas dosés directement : on passe par un intermédiaire, le diiode. On réalise donc un **dosage indirect**, c'est-à-dire le dosage d'une espèce chimique produite par réaction de l'espèce de concentration à déterminer avec une espèce introduite en excès.

On obtient d'abord le diiode par réaction entre les ions iodure et les ions hypochlorite :



Puis on titre le diiode avec une solution de thiosulfate de sodium :



Protocole expérimental [5] Pour cela, on introduit dans un erlenmeyer de 100 mL, 10 mL d'une solution d'eau de Javel (mesurés à la pipette jaugée), 10 mL d'eau et 20 mL d'iodure de potassium KI à 0.10 mol.L^{-1} (mesurés à l'éprouvette graduée). On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique à 6 mol.L^{-1} jusqu'à obtenir un pH acide. On ajoute un peu d'Iotect en vue de détecter l'apparition des ions iodures.

On titre ensuite le mélange obtenu avec une solution de thiosulfate de sodium à $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

Au voisinage de l'équivalence, la solution, violette jusqu'alors, devient incolore. On mesure alors un volume équivalent de :

$$V_{\text{eq}} =$$

À l'équivalence, on a :

$$n_{\text{I}_2} = \frac{n_{\text{S}_2\text{O}_3^{2-}}}{2}$$

Or, comme I^- a été ajouté en excès :

$$n_{\text{I}_2} = n_{\text{ClO}^-}$$

Ainsi :

$$[\text{ClO}^-] = \frac{[\text{S}_2\text{O}_3^{2-}] V_{\text{eq}}}{2V_{\text{ClO}^-}}$$

La concentration en ClO^- fournie par le vendeur est de :

A.3 Degrés chlorométrique

Le degré chlorométrique est le nombre de litres de Cl_2 dégagés par un litre d'eau de Javel. Or le volume est reliée à la quantité de matière par le volume molaire, égal à 24 L.mol^{-1} à 25°C . On a donc :

$$V_{\text{dégagé}} = V_m c_{\text{ClO}^-} \times 1\text{L}$$

On a donc un degré chlorométrique de :