

LC11 - Molécules de la santé (Lycée)

Cléments (COLLÉAUX et DE LA SALLE)

18 juin 2020

Niveau : Lycée

Bibliographie

↗ Hachette PC TS 2012	→ Synthèse du paracétamol p.492
↗ Hachette PC TS Spé PC 2012	→ Savons p.151
↗ Cachau-Herreillat	→ dosage de la bétadine
↗ JFLM2	→ Infos sur l'aspirine et la paracétamol!?
↗ Mesplède	→ Synthèse du paracétamol
↗ site	→
↗ Fiche des savons	→ Sur l'Élémentarium.
↗ <i>Florilège de chimie pratique, Daumarie</i>	→ aspirine p.53

Prérequis

➤

Expériences

👨‍🔬

Programme

Table des matières

Table des matières	1
1 Se guérir	2
1.1 Généralités sur le paracétamol	2
1.2 Synthèse du paracétamol	2
1.3 Contrôle de pureté	3
1.4 Excipients	3
2 Prévenir	4
2.1 La bétadine	4
2.2 Contrôle de qualité	5
2.3 Les savons (si y a du temps)	5

Introduction

1 Se guérir

1.1 Généralités sur le paracétamol

Aspirine

On aurait pu faire l'aspirine aussi... Le Mesplède la fait aussi et on trouve des infos dans le JFLM2. Globalement, ça peut-être une meilleure idée parce que les infos sont plus faciles à trouver. Après peut-être que JFLM il parle aussi du paracétamol, mais ça j'en sais à cause du confinement :'

Le paracétamol est la molécule de la santé les plus synthétisée au monde. On compte 422 millions de boîtes vendues dans le monde par an, ce qui représente (en France) 64% du marché des médicaments! Il s'agit d'un antalgique (anti-douleur) et d'un antipyrétique (anti-fièvre) (mais pas anti-inflammatoire contrairement à l'aspirine!). On le trouve dans des médicaments tels

- Le doliprane
- L'effergalant
- La dafalgant

qui sont au passage les trois médicaments les plus prescrits en France!

(<https://www.doctissimo.fr/asp/medicaments/les-medicaments-les-plus-prescrits.htm>)

On le découvre fin XIX^e en même temps que la phénacétine. Mais il sera oublié pendant plus de cinquante ans au profit de cette dernière, supposée moins toxique. Finalement en remarquant l'augmentation de l'insuffisance rénale chronique chez les consommateurs de phénacétine, on repenche pour le paracétamol, qui devient finalement le king MWAHAHA

(<https://www.pharmaservices.fr/le-conseil-de-votre-pharmacien/lhistoire-du-paracetamol>).

On peut projeter une petite molécule, ça mange pas de pain :

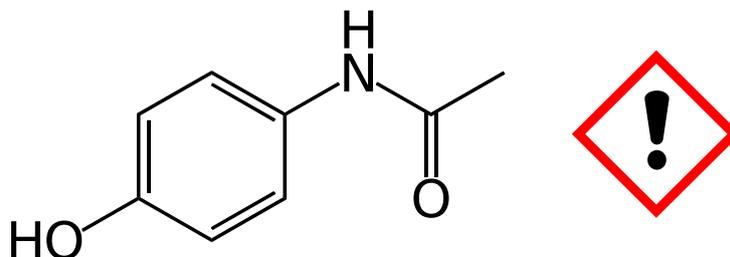


FIGURE 1.1 – Formule topologique du paracétamol et indications

1.2 Synthèse du paracétamol

La flemme de copier-coller donc cf. la biblio : ↗ *LC01 + LC05*

Expérience : Synthèse du paracétamol

↗ Mespède p.125

⌚ 30 min

En préparation Bien checker les commentaires dans les LC01 et LC05! Faire trois tas :

- S'arrêter avant le BÜCHNER (2 tas)
- Aller jusqu'au bout de la recri (1 tas)

En live

- Faire la filtration sur Büchner en live pour l'un des deux premiers tas
- Expliquer à l'oral la recré à l'aide de cette vidéo à 3'41

1.3 Contrôle du pureté

↪ *LC01 + LC05*

Il est important de vérifier que le produit est pur... Sinon pour un médicament ce serait dommage quand même...

Expérience : CCM du paracétamol

↪ Mesplède ?

⊖ 5 min

Faire la CCM avec le deuxième tas pré-purification et dernier tas (diluer les solides dans un peu d'éluant avant de les poser). Éluant = eau / éthanol (95/5)? Révélation UV? Nous pourrions répondre à ces questions quand ce PUTAIN DE CONFINEMENT sera terminé et qu'on aura ENFIN accès aux bouquins... JFLM, tu nous manques tellement :(

Alternative

On peut aussi faire ça au KOFER, mais bon... Pourquoi se priver d'une CCM quand on sait que le jury tout le monde adore ça!

Aspirine

Toujours possible de faire l'aspirine. On peut déterminer la quantité de 'aspirine dans un cachet par dosage ↪ *JFLM2 p.155*

1.4 Excipients

Mais le truc c'est que quand on avale un doliprane, y a pas que du paracétamol... Pour être plus facilement absorbé par l'organisme, il faut ajouter d'autres composants appelés **excipients**.

Ce que je vais dire là, c'est pour l'aspirine! Il me semble pas avoir trouvé de telles infos pour le paracétamol, donc faire attention ce n'est sans doute pas généralisable!

↪ *JFLM2*

L'aspirine se trouve souvent sous forme de sachets ou de cachets effervescents. En fait elle est mieux tolérée par l'organisme sous sa forme basique. On la fout donc dans un mélange d'hydrogencarbonate de sodium et d'acide citrique, censé tamponner le milieu à un pH légèrement inférieur à 7. Dans l'eau, on a alors création de $\text{CO}_2(g)$, d'où l'effervescence :



Dans l'estomac, le pH est de 2 donc l'aspirine est reprotonée et peut donc agir en précipitant sous forme de fines particules facilement assimilables. On limite en plus les effets secondaires qui auraient été plus violents en injectant directement l'acide salicylique.

Mais tant qu'à faire autant éviter de choper des maladies ! C'est le principe de prévenir les maladies pour ne pas avoir à les guérir : genre on se lave bien les mains pour éviter de devoir faire le séjour en soins intensifs à cause du COVID-19 (ah la préparation de leçons pendant le confinement, un plaisir !).

2 Prévenir

2.1 La bétadine

C'est le rôle, en particulier, des désinfectants et l'on parlera en particulier des antiseptiques.

Définition : Antiseptique

Un **antiseptique** est une substance qui tue ou prévient la croissance des bactéries, champignons et des virus (micro-organismes) sur les surfaces externes du corps.

Ceux qui ont déjà eu le plaisir de subir une opération chirurgicale ont sûrement déjà entendu parler des fameuses douches à la Bétadine, nécessaire pour être sûr de ne pas amener des bactéries dans la salle d'opération.

La Bétadine est en effet un antiseptique composé d'une solution de povidone iodée. Le principe actif est le diiode et l'excipient est une macro-molécule, la povidone qui sert à retenir les molécules de diiode et à les stabiliser.

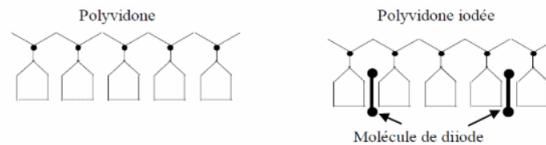


FIGURE 2.1 – Caption

Mode d'action

La Bétadine est un antiseptique oxydant (présence de I_2) ce qui permet d'expliquer son mode d'action. Les antiseptiques oxydants pénètrent dans le cytoplasme de la bactérie cible et s'attaquent directement à l'ADN. Celui-ci est une protéine, c'est-à-dire une longue chaîne d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Un acide aminé particulier, la cystéine, comporte une fonction thiol SH, susceptible d'être oxydée (justement par le I_2 de la Bétadine). Cela aboutit à la création de ponts disulfure très forts entre les différentes cystéines de la protéine, ce qui provoque son repliement, puis sa coagulation et agrégation (putain elle est partout alors..). La protéine n'est alors plus fonctionnelle et la bactérie meurt.

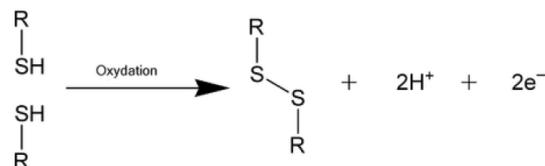


FIGURE 2.2 – Oxydation de la fonction thiol des bactéries par le diiode de la Bétadine

2.2 Contrôle de qualité

Comme tous les médicaments ou autres molécules de la santé, il est important de contrôler la composition des produits qui entrent en contact avec notre corps. En particulier pour un flacon de bétadine commerciale, qu'on se verra allégrement sur le corps, on souhaite vérifier que la concentration en diiode est bien celle indiquée par le constructeur, ie 10% en masse. On effectue pour cela un dosage colorimétrique du diiode par...des ions thiosulfate, bien joué ce n'est que la troisième leçon avec ce titrage! Écrire la réaction support du titrage au tableau.

Expérience : Titrage du diiode de la Bétadine

📍 Cachau-Hereillat

⌚ 5 min

- Diluer la solution de Bétadine commerciale par 10, histoire d'avoir un volume équivalent accessible rapidement en live (à ne pas confondre avec Levi)
- Préparer le montage d'un dosage en remplissant la burette d'une solution de thiosulfate de sodium à $c_1 = 5 \times 10^{-2}$ M et le bécher de 25 mL de solution de Bétadine diluée.
- Lors du titrage, le diiode est consommé et la solution perd sa couleur brune. Juste avant l'équivalence, rajouter de l'empois d'amidon qui prend une coloration bleue en présence de diiode. À l'équivalence la solution devient parfaitement translucide.
- Avec le volume équivalent on peut remonter au titre massique de diiode dans la bétadine et comparer à la valeur attendue pour une Bétadine à 10 % : $w_{I_2} = 1\%$ ($M_{I_2} = 253$ g/mol)

2.3 Les savons (si y a du temps)

📖 *Hachette TS Spé Physique*

📺 *Petite vidéo*

Parler des savons et du principe de fonctionnement avec la queue et la tête hydrophile et hydrophobe.

$$\bar{F} = \frac{\sum_c F_c P_c}{\sum_c P_c}$$

Questions

Mécanisme de la saponification ? Proportions de soude dans la réaction ? Pourquoi le savon précipite ? Pourquoi laver à l'éthanol ?

Qu'est-ce qu'un virus ? vs micro-organisme ? Autres molécules qui peuvent être dangereuses ?

Structure de l'ion hypochlorite ? Demi-équation ? Sous-produits de l'eau de Javel ? Contre-ion ?

Conditions pour une réaction de dosage ?

Eau oxygénée à l'air, que se passe-t-il ?

Différence entre cachet/gellule/pillule/comprimé ?

Seuls les médicaments peuvent agir ?

Effet Placebo ?

Dangers de l'excès de paracétamol ?

Principe de la recristallisation ?

Étapes des essais cliniques ? Phase I 20-100 Plusieurs mois Sécurité / tolérance
Phase II jusqu'à 100 Plusieurs mois à 2 ans Tolérance à court terme et surtout efficacité
Phase III 100 à plusieurs 1000 1 à 4 ans Évaluation et comparaisons Bénéfice / risque
Phase IV Plusieurs 1000 1 à 4 ans Tolérance et recherche effets indésirables

Pourquoi "Paracétamol" Paracetylaminophenol

Pourquoi anhydride acétique ? Pourquoi plus réactif ? Par quoi peut-on le remplacer ?

Est-ce que c'est l'acide salicylique qu'on extrait de l'écorce de saule ? D'où vient le nom « aspirine » ? Qui a déposé le brevet en premier (1899) ? Quelles propriétés a l'aspirine ? Est-ce que vous conseillerez l'aspirine à un hémophile ? Comment mesure-t-on un pH ? Comment mesurer le point d'équivalence d'un dosage devant une classe de terminale ? Quel conseil d'acquisition donner aux élèves pour utiliser la méthode de la dérivée ? Dans la fiole jaugée dans laquelle vous avez dissout le cachet, il reste du solide en suspension, c'est quoi ? Pourquoi un mélange eau éthanol 40/60 pour la solution mère ? Êtes-vous satisfait de votre mesure ? (j'ai trouvé 432mg pour un cachet de 500mg car j'ai évalué le volume équivalent sur une courbe incomplète et donc sous-estimé ce volume) Quelle précision s'impose l'industriel sur le cachet de 500mg ? Pourquoi certaines peaux sont-elles sensibles au savon ? Quel est le pH de l'eau savonneuse ? Dosage de l'eau de javel par iodométrie : établir les équations du dosage à partir des demi-équations RedOx. Quel est le degré d'oxydation du chlore dans Cl^- ? Dans ClO^- ? Utiliser HCl pour acidifier la solution avant le dosage, c'est discutable ?

différence avec Dakin qui contient aussi des ions ClO^- ? (peut être la différence de concentration en ions ClO^-) - Quelle est la différence entre un antiseptique et un désinfectant ? (idem différence de concentration en principe actif, je pense) - Il y a présence d'ions MnO_4^- dans Dakin, pourquoi ne pas en avoir tenu compte dans la réaction avec I^- sachant que $E_0(\text{MnO}_4^-) > E_0(\text{I}^-)$? (je n'ai pas su tout de suite mais, on n'en tient pas compte car $[\text{MnO}_4^-][\text{ClO}^-]$) - Sur l'incertitude pour ClO^- , d'où vient l'incertitude sur $[\text{S}_2\text{O}_4^{2-}]$? (J'ai pris 5% sur la valeur indiquée) - Pourquoi avoir choisi 5% ? (en général, c'est ce qu'on prend sur les valeurs indiquées des solutions préparées. Il aurait fallu vérifier l'importance de cette erreur par rapport aux autres) - Pour le dosage de Dakin, que peut-on utiliser pour mieux voir l'équivalence ? (empois d'amidon que j'ai oublié de mettre) - Pour la partie II), vous avez parlé d'infection qui engendrait des maux de tête, d'où l'utilisation du paracétamol. Or en général on utilise des antibiotiques pour une infection, comment agissent-ils ? - Pouvez-vous redétailler le protocole de la synthèse du paracétamol ? - Comment peut-on suivre la réaction de synthèse au cours du temps ? (spectre IR ?) - Quel est le nom des fonctions de la molécule de paracétamol ? - Pour la partie III), quelle est la représentation générale des acides aminés ? - Pourquoi sont-ils essentiels pour le corps ? Le sont-ils tous ? - Qu'est-ce qui différencie les acides aminés par rapport à ClO^- et le paracétamol ?

Vous avez dit plusieurs fois "hydrolyse basique de l'ester". Cette réaction porte un autre nom. Lequel ? (Diverses questions triviales dont je vous passe le détail, ici, sur l'expérience du titrage indirect de l'acide acétylsalicylique...)

Pourriez-vous écrire au tableau la réaction d'hydrolyse de l'aspartame ? Vous pouvez juste mettre les noms des espèces chimiques, si vous voulez. - Pourriez-vous me dessiner l'acide aspartique ? - Pourriez-vous me donner les pKa associés aux différentes fonctions ? - Vous êtes sûr qu'il n'y a que deux pKa caractéristiques pour cette molécule ? - Pouvez-vous représenter la stabilisation dont vous parlez, qui justifie l'existence d'un troisième pKa, de façon explicite ? - Vous parlez d'effet chélate... Euh... Comment ça s'appelle ce que vous avez dessiné en pointillés ? - Pour revenir au diagramme de prédominance, pouvez-vous me dire les différentes formes possibles de l'acide aspartique en fonction du pH ? - Et pour conclure, comment se présente l'acide aspartique à pH neutre ? - Vous êtes passé très rapidement sur votre I - 3 -, vous avez dit que vous y reviendriez dans une prochaine leçon : qu'est-ce que vous envisagiez de dire sur la synthèse peptidique ? - Vous parlez de groupement protecteur, avez-vous une idée des groupements utilisés pour ce genre de synthèse ? - Vous avez parlé de représentation de Fischer, pouvez-vous me dessiner l'alanine dans cette représentation ? - Pour revenir à votre CCM qui n'a pas marché, avez-vous une idée de ce qui explique cet échec ? - Est-ce qu'on peut seulement mouiller une plaque de CCM avec de l'eau ? - Est-ce que c'est classique comme protocole ? Qu'est-ce qu'on fait d'habitude ? - Connaissez-vous une autre méthode que la CCM pour séparer des acides aminés ? - Savez-vous si une difficulté particulière se pose quand on veut synthétiser l'aspartame ? En lien avec l'acide aspartique ? - Savez-vous ce qu'est le point isoélectrique ? - Pourquoi avoir voulu faire un suivi pH-métrique en plus du suivi avec l'indicateur coloré ? -

Aspartame : Fonctionnement d'une CCM ? Révélation UV : comment ça marche ? Est-ce la silice de la plaque qui est fluorescente ? Comment oriente-t-on la molécule dans la représentation de Fischer ? Quelle est la composition du saccharose ?

Aspirine : Banc Kofler : justifier qu'un produit impur a toujours un point de fusion inférieur au produit pur. Justification à l'aide d'un diagramme binaire ? Pourquoi avoir mis quelques gouttes d'acide pour la réaction d'estérification ? Est-ce nécessaire pour les estérification habituelles ? Quelle fonction possède la molécule d'acide salicylique (le correcteur en question considère la fonction phénol comme "à part", car ses propriétés sont assez différentes des alcools habituels). Justifier le départ du groupe H₂O du phénol protoné.