

EXERCICE I – PARACÉTAMOL (9 points)

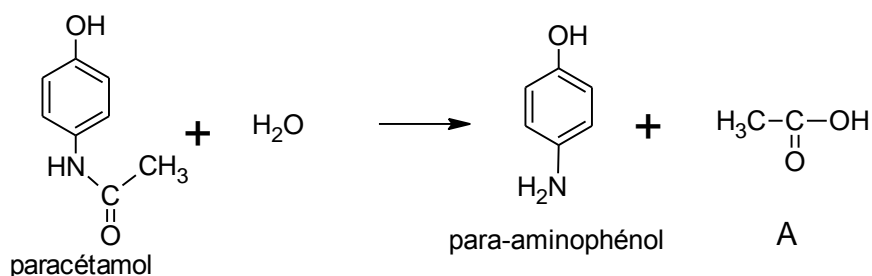
Le paracétamol est le principe actif de nombreux médicaments. Ses indications thérapeutiques sont proches de celles de l'aspirine (propriétés analgésiques (contre la douleur) et antipyrétiques (contre la fièvre)).

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

On dissout un comprimé de Doliprane® dans un ballon contenant 40 mL d'une solution d'acide sulfurique et on chauffe à reflux pendant une heure environ.

En milieu acide, le paracétamol est hydrolysé en para-aminophénol selon la réaction, considérée comme totale, d'équation :



On refroidit ensuite le ballon sous un courant d'eau froide. On verse le contenu du ballon dans une fiole jaugée de 100 mL et on complète jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. Soit S_1 la solution ainsi préparée contenant le para-aminophénol à la concentration molaire c_1 .

Titrage du para-aminophénol par les ions cérium IV, Ce^{4+}

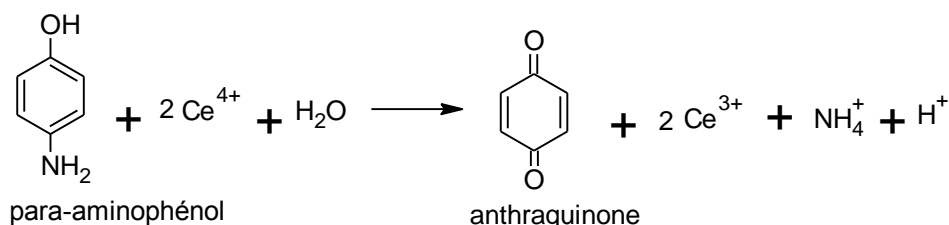
On prélève $V_1 = 10,0$ mL de la solution S_1 que l'on place dans un erlenmeyer.

On ajoute 20 mL d'eau, environ 20 g de glace pilée, 12 mL de solution d'acide sulfurique et 2 gouttes de solution de ferroïne. La ferroïne est un indicateur coloré de titrage d'oxydoréduction.

Le titrage est réalisé par une solution titrante S_2 contenant les ions cérium IV, Ce^{4+} , à la concentration molaire $c_2 = 5,00 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

L'équivalence du titrage, repérée par le changement de couleur de la ferroïne, est obtenue pour un volume $V_{2E} = 13,1$ mL de solution titrante versé.

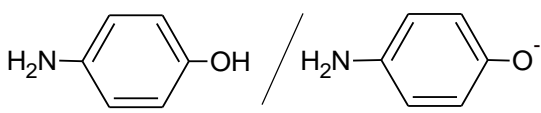
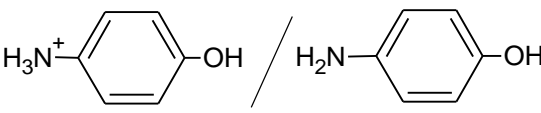
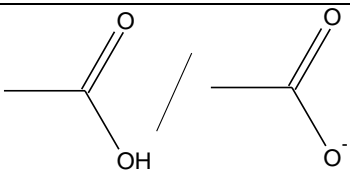
L'équation de la réaction, support du titrage est la suivante :






Données à 25 °C :

- Masse molaire du paracétamol : $M = 151 \text{ g.mol}^{-1}$
- Table de nombres d'onde en spectroscopie IR :

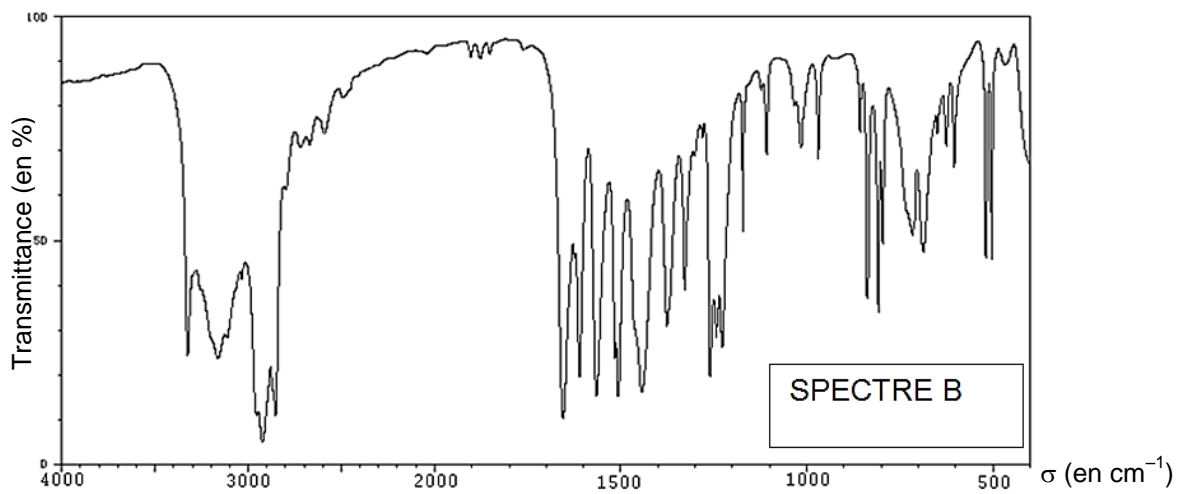
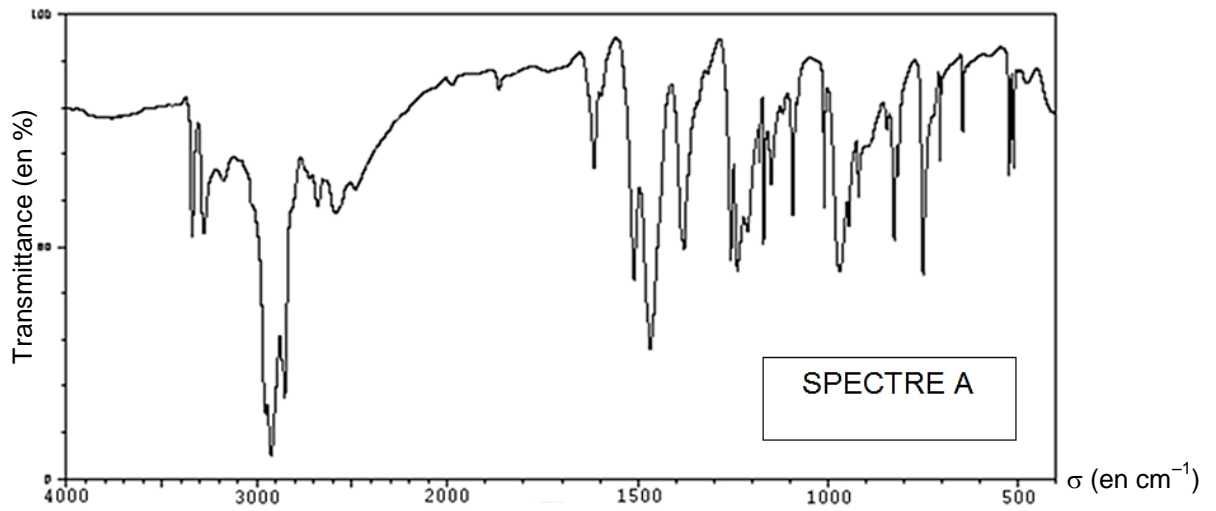
Liaison	Nombre d'onde $\sigma = \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$
O-H	3200- 3670
C=O	1650-1750
C=C	1500-1650
N-H amine primaire	3100-3500 deux bandes d'intensité moyenne
N-H amide	3100-3500 une bande d'intensité forte
C-H	2850-3000

Couples	pKa
	10,5
	5,6
	4,8

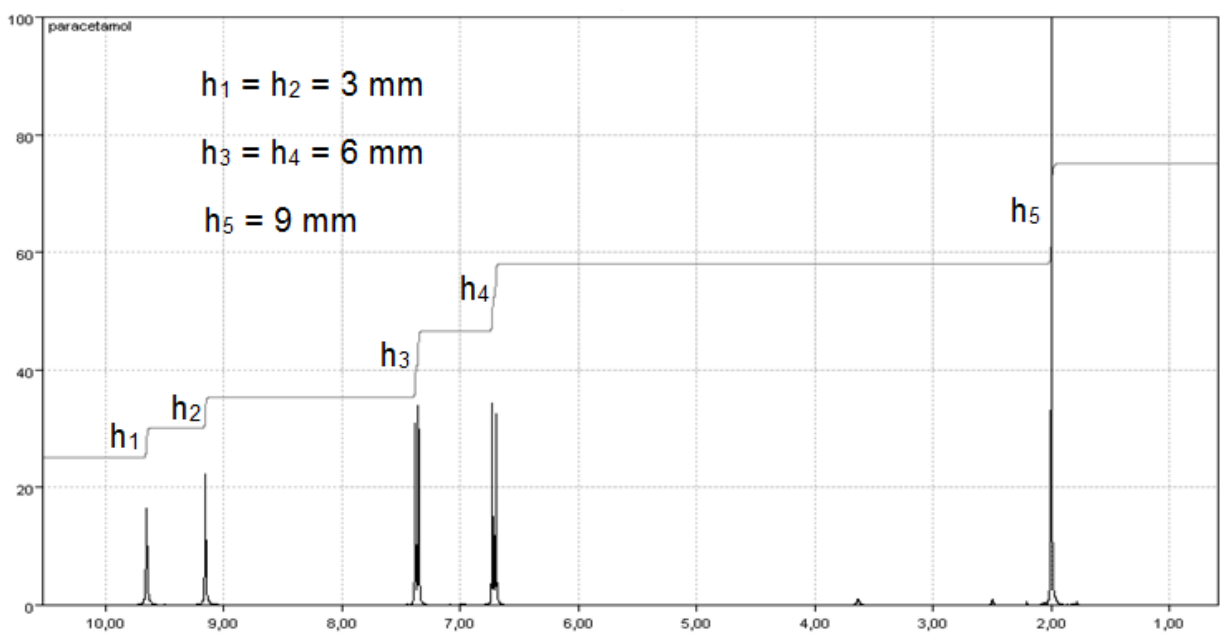
Composé	Risques
Para-aminophénol	
Acide sulfurique	
Paracétamol	

1. Étude de l'hydrolyse du paracétamol en para-aminophénol

- 1.1. Nommer les fonctions associées aux groupes caractéristiques comportant un atome d'azote présents dans le paracétamol et dans le para-aminophénol.
- 1.2. Nommer le sous-produit A, formé lors de l'hydrolyse et justifier le nom attribué.
- 1.3. Les deux spectres reproduits ci-dessous donnant la transmittance en fonction du nombre d'onde σ en cm^{-1} sont ceux du paracétamol et du para-aminophénol.
 - 1.3.1. De quel type de spectroscopie s'agit-il ? Justifier, en vous appuyant sur un raisonnement quantitatif.
 - 1.3.2. Attribuer à chacune de ces deux espèces chimiques le spectre correspondant en justifiant votre raisonnement.



1.4. Le spectre RMN simulé ci-dessous est celui du paracétamol.
 Identifier le signal correspondant aux atomes d'hydrogène du groupe CH₃ de la molécule. Justifier la multiplicité de ce signal.



- 1.5. Pour réaliser l'hydrolyse du paracétamol, on utilise un montage de chauffage à reflux. Préciser les précautions à prendre en lien avec la sécurité pour la mise en œuvre de cette hydrolyse en laboratoire.
- 1.6. 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.
- 1.7. Le document en **annexe à rendre avec la copie** présente les différentes étapes du mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide du paracétamol.
- 1.7.1. Pour les étapes 3 et 4, compléter les schémas en faisant apparaître les doublets non-liants non représentés.
- 1.7.2. Pour l'étape 2, identifier les sites donneur et accepteur de doublets d'électrons qui interviennent et compléter le mécanisme par des flèches courbes.
- 1.8. 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.

2. Étude du titrage du para-aminophénol par les ions cérium IV, Ce^{4+}

- 2.1. 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.
- 2.2. La réaction support du titrage est une réaction d'oxydoréduction. Le réactif titrant joue-t-il le rôle d'oxydant ou de réducteur ? Justifier.
- 2.3. 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 :
- A- La quantité de matière de Ce^{4+} versée à l'équivalence
 - B- Deux fois la quantité de matière de Ce^{4+} versée à l'équivalence
 - C- La moitié de la quantité de matière de Ce^{4+} versée à l'équivalence
 - D- Deux fois la quantité de matière de Ce^{3+} formé
- 2.4. Déterminer, en utilisant les résultats du titrage, la masse de paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane®.

Toute démarche correcte, même si elle n'est pas aboutie, sera valorisée.

- 2.5. Citer deux éventuelles sources d'écart possibles avec la valeur indiquée sur l'étiquette.

ANNEXE DE L'EXERCICE I À RENDRE AVEC LA COPIE.

Document : les quatre étapes du mécanisme de l'hydrolyse du paracétamol

