EXERCICE III : COMPOSITION D'UN MÉDICAMENT (5 points)

L'acide benzoïque, avant tout connu comme conservateur alimentaire (E 210), a également des propriétés antiseptiques, ce qui explique aussi son utilisation comme médicament. Il constitue l'un des principes actifs du Rhinamide®, spray liquide utilisé en cas de congestion nasale (nez bouché).

L'acide benzoïque $C_6H_5CO_2H$ est produit industriellement par oxydation partielle du toluène par le dioxygène en présence d'un catalyseur mais il peut aussi être synthétisé au laboratoire en deux étapes. Dans un premier temps, des ions benzoate $C_6H_5CO_2^-$ sont synthétisés par oxydation de l'alcool benzylique $C_6H_5CH_2OH$ par les ions permanganate MnO_4^- en milieu basique suivant la réaction d'équation :

$$3\ C_6H_5CH_2OH_{(aq)} + 4\ MnO_4^-{}_{(aq)} \rightarrow 3\ C_6H_5CO_2^-{}_{(aq)} + 4\ MnO_{2(s)} + 4\ H_2O_{(l)} + OH^-{}_{(aq)}$$

L'acide benzoïque est ensuite obtenu par une réaction acide-base mettant en jeu les ions benzoate.

Au laboratoire, une synthèse de l'acide benzoïque est réalisée en suivant le protocole décrit ci-après :

- introduire dans un ballon 1 g de carbonate de sodium, 2,0 g de permanganate de potassium $KMnO_4$, 50 mL d'eau, 2,0 mL d'alcool benzylique et 3 grains de pierre ponce, puis bien mélanger ;

- proposition A, B ou C ci-dessous :

  proposition A :
  - faire chauffer à reflux le mélange réactionnel pendant 20 minutes environ ;

  proposition B :
  - faire chauffer le mélange réactionnel dans un ballon pendant 20 minutes environ ;

  proposition C :
  - distiller le mélange réactionnel pendant 20 minutes environ ;

- après refroidissement, filtrer sous vide le contenu du ballon et recueillir le filtrat dans un grand bécher ;

- sous la hotte, placer le bécher dans un mélange eau-glace puis ajouter lentement et en agitant, environ 20 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ($H_3O^+_{(aq)} + Cl^-_{(aq)}$) à 5 $mol.L^{-1}$: il se forme des cristaux blancs d'acide benzoïque ;

- recueillir ces cristaux par filtration sous vide et les rincer plusieurs fois avec un peu d'eau très froide ;

- placer ensuite les cristaux dans une soucoupe et les mettre à l'étuve ;

- réaliser alors un spectre IR du produit brut obtenu.

Données :

- masses molaires moléculaires :

Espèces chimiques	$C_6H_5CH_2OH$	$KMnO_4$	$C_6H_5CO_2H$
M (g.mol^{-1})	108	158	122

- masse volumique de l'alcool benzylique : ρ = 1,04 g.mL^{-1} ;

- solubilité de l'acide benzoïque dans l'eau: à 0°C, s = 1,7 g.L^{-1}
à 20°C, s = 2,9 g.L^{-1} ;

- solubilité de l'acide benzoïque dans l'éthanol : bonne ;

- conductivités molaires ioniques à 25°C :

Espèces ioniques	$C_6H_5CO_2^-$	HO^-	Na^+
λ(mS.m^2.mol^{-1})	3,23	19,9	5,01

- couples acide/base : $C_6H_5CO_2H_{(aq)}$ / $C_6H_5CO_2^-{}_{(aq)}$; $H_3O^+{}_{(aq)}$ / $H_2O_{(l)}$; $H_2O_{(l)}$ / $HO^-{}_{(aq)}$

- spectroscopie infrarouge :

Type de liaison	Nombre d'onde en cm^{-1}	Largeur de la bande	Intensité de l'absorption
O-H d'un groupe hydroxyle en phase condensée	3200-3400	large	forte
C-H	2900-3100	variable (bandes multiples)	moyenne à forte
O-H d'un groupe carboxyle	2500-3200	large	moyenne à forte
C=O	1650-1750	fine	forte

1. Étude du protocole de synthèse de l'acide benzoïque au laboratoire

1.1. Choisir, parmi les propositions A, B et C du protocole, celle permettant la synthèse de l'acide benzoïque. Justifier.

1.2. Montrer que les ions permanganate constituent le réactif limitant de la première étape de la synthèse dans ce protocole.

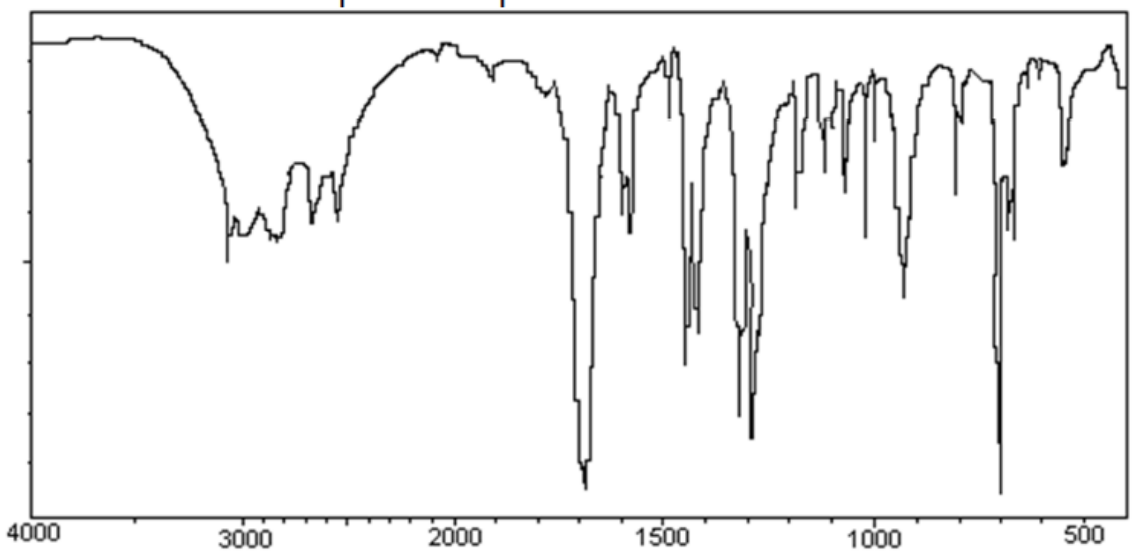
1.3. En analysant l'équation de la réaction de la première étape de la synthèse, justifier la nécessité de la première filtration.

1.4. Écrire l'équation de la réaction intervenant lors de l'ajout d'acide chlorhydrique.

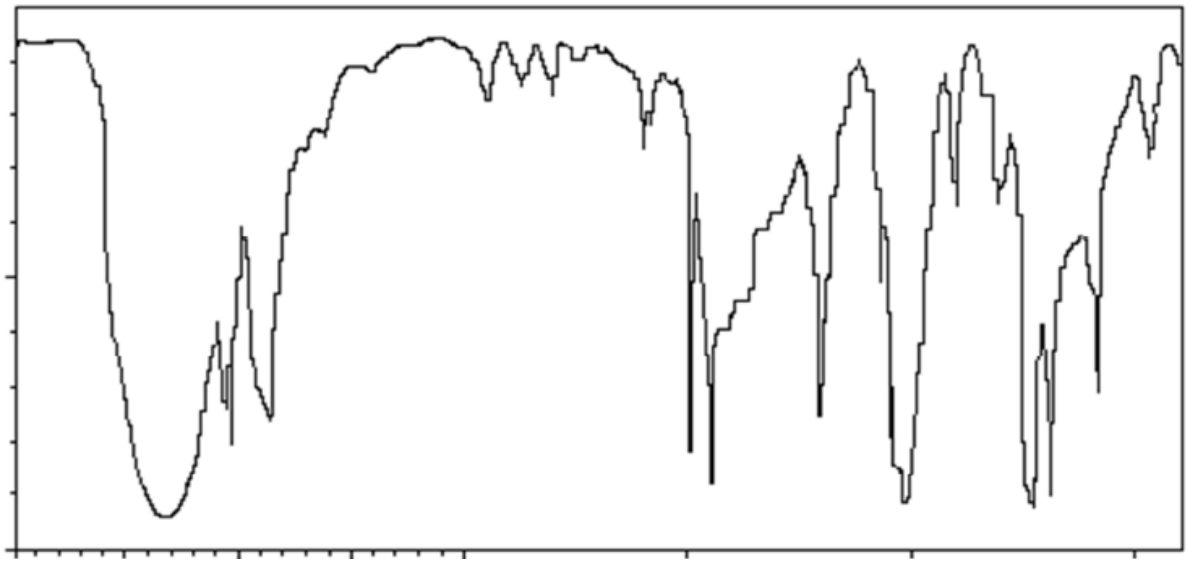
1.5. Pourquoi rince-t-on plusieurs fois les cristaux à l'eau froide ? Pourquoi les met-on à l'étuve ? Quand pourront-ils être sortis de l'étuve ? Justifier.

1.6. À l'issue de la synthèse réalisée au laboratoire, on réalise le spectre IR du produit brut obtenu. Par ailleurs, celui de l'alcool benzylique de départ a aussi été réalisé. Ces deux spectres sont reproduits ci-dessous, le nombre d'onde exprimé en cm^{-1} étant en abscisse.
Analyser ces spectres et conclure.

Spectre du produit brut obtenu :



Spectre de l'alcool benzylique :



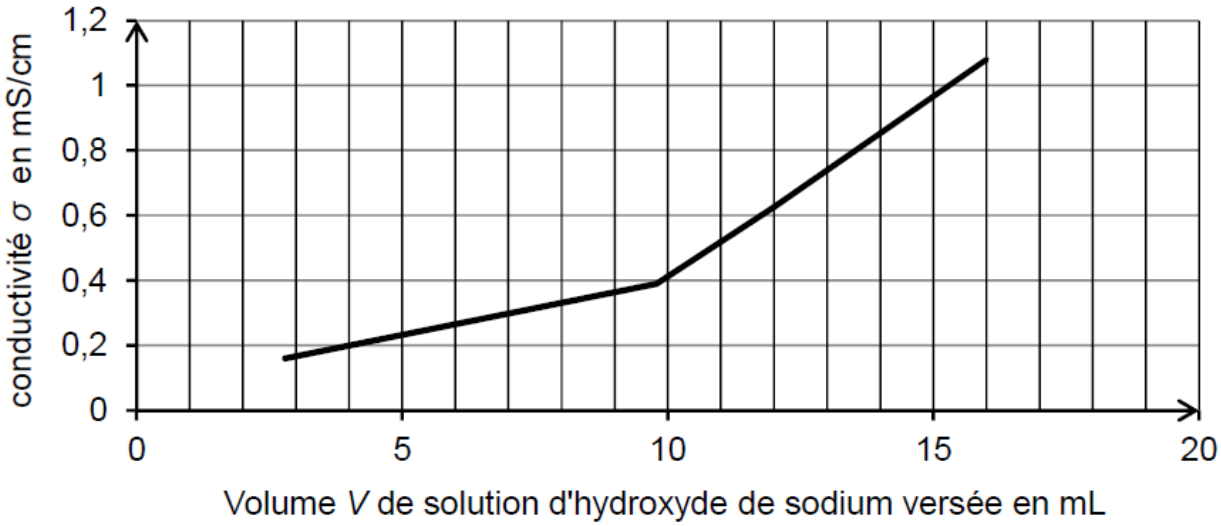
2. Analyse de la pureté du produit obtenu lors de la synthèse

Une masse de 0,12 g du produit brut est recueillie lors de la synthèse. Elle est dissoute dans environ 200 mL d'eau distillée. La solution obtenue est ensuite titrée par une solution d'hydroxyde de sodium ($Na^+_{(aq)} + HO^-_{(aq)}$) à 0,10 $mol.L^{-1}$.

L'équation de la réaction support du titrage est :

$$C_6H_5CO_2H_{(aq)} + HO^-_{(aq)} \rightarrow C_6H_5CO_2^-{}_{(aq)} + H_2O_{(l)}$$

Le titrage est suivi par conductimétrie et conduit au graphe représenté ci-après.



2.1. Interpréter qualitativement le changement de pente observé sur le graphe.

2.2. Que peut-on dire de la pureté du produit brut obtenu ? Une réponse quantitative est attendue.

Est-ce en accord avec l'analyse des spectres IR ?

3. Étude d'un des excipients du médicament

Dans la composition du Rhinamide®, il y a 200 mg d'acide benzoïque pour 100 mL de solution.
Parmi les excipients du médicament, on trouve de l'eau purifiée et de l'éthanol.
Pourquoi à votre avis, le laboratoire pharmaceutique utilise-t-il ce mélange ?