

**PRÉPAS SCIENTIFIQUES**

Erwan Beauvineau • Jeanne-Laure Dormieux  
Christophe Honnorat • Émilie Ramel

# Chimie

## TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

CPGE scientifiques et Concours

**Travaux pratiques**



**Fiches méthode et conseils**  
pour acquérir les bons réflexes



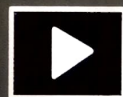
**11 sujets de TP guidés**  
avec les questions possibles  
du jury



**29 fiches techniques et  
démarches expérimentales**  
accompagnées de + de 100  
et schémas explicatifs



**Vuibert**



**20 VIDÉOS**  
de TP pas à pas



## TP 4 - Titrage indirect du paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane®


Le paracétamol, grâce à ses propriétés analgésiques et antipyrétiques, constitue le principe actif de nombreux médicaments comme le Doliprane®.





Le paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane® commercial est dosé, dans ce cas, par titrage indirect. Cette méthode permet de vérifier la masse de paracétamol contenue dans un comprimé et constitue la méthode officielle décrite par la pharmacopée européenne, ouvrage de référence pour le contrôle qualité des médicaments.

### Protocole

- Peser un comprimé de Doliprane® commercial. La masse relevée est notée  $m_{\text{comprimé}}$ .
- Broyer le comprimé puis **peser une masse  $m_{\text{échantillon}}$  proche de 0,3 g**.
- Introduire l'échantillon dans un ballon et additionner 10 mL d'eau distillée puis 30 mL d'acide sulfurique à 1 mol.L<sup>-1</sup>. **Chauffer à reflux** pendant 1h.
- Refroidir le milieu réactionnel puis l'introduire dans une fiole jaugée de 100 mL ( $V_{\text{fiole}}$ ) complétée avec de l'eau distillée.
- Prélever un volume  $V_{\text{essai}} = 20$  mL de la solution précédemment préparée et les introduire dans un Erlenmeyer, auquel on ajoute 40 mL d'eau distillée, 15 mL d'acide chlorhydrique à 2 mol.L<sup>-1</sup> et quelques gouttes d'une solution de ferroïne.
- **Titrer** par une solution de sulfate de cérium à 0,1 mol.L<sup>-1</sup>.
- Exploiter les résultats afin de vérifier la masse de paracétamol indiquée sur l'étiquette. L'incertitude élargie sera prise égale à 3 %.

### Données

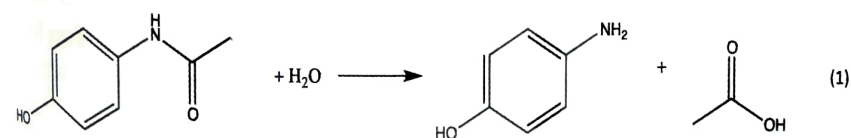
Paracétamol	$M = 151,2 \text{ g.mol}^{-1}$  Toxicité aiguë, Oral(e) (Catégorie 4), Irritation cutanée (Catégorie 2), Irritation oculaire (Catégorie 2), Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique (Catégorie 3), Système respiratoire
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Solution de sulfate de Cérium ( $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ) à $C_{\text{Ce}} = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$	  <p>Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux (Catégorie 1), Irritation cutanée (Catégorie 2), Irritation oculaire (Catégorie 2), Toxicité chronique pour le milieu aquatique (Catégorie 2)</p>
Solution d'acide chlorhydrique à $2 \text{ mol.L}^{-1}$	 <p>Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux (Catégorie 1).</p>
Solution d'acide sulfurique à $1 \text{ mol.L}^{-1}$	 <p>Substances ou mélanges corrosifs pour les métaux (Catégorie 1), Irritation cutanée (Catégorie 2), Irritation oculaire (Catégorie 2)</p>
Ferroïne (Solution aqueuse à $0,025 \text{ mol.L}^{-1}$ )	<p>Toxicité chronique pour le milieu aquatique (Catégorie 2)</p>

## Avant de commencer

### La réaction

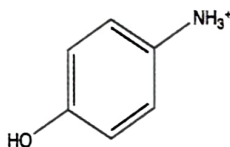
La réaction d'hydrolyse du paracétamol en milieu acide est la suivante :



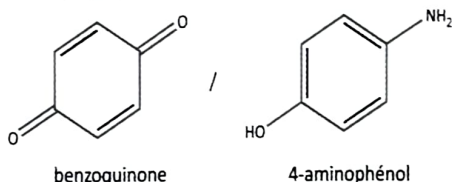
Cette réaction est l'inverse de la réaction de synthèse du paracétamol, réalisée à partir de 4-aminophénol et d'acide acétique.

**Remarque**

En milieu acide, le 4-aminophénol est présent dans le milieu sous sa forme acide, représentée ci-dessous. Par la suite, le raisonnement sera détaillé à partir du 4-aminophénol sous sa forme basique pour simplifier les notations.

**Le titrage**

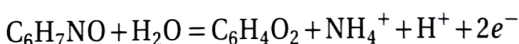
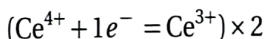
Le paraminophénol formé est le réducteur du couple benzoquinone/4-aminophénol de potentiel standard  $E^\circ(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2/\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}) = 0,73 \text{ V}$  :



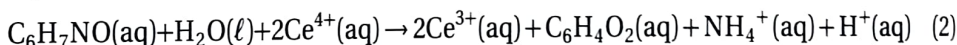
Il peut donc être dosé par un oxydant, ici, les ions  $\text{Ce}^{4+}$ , oxydant du couple  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  de potentiel standard  $E^\circ(\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}) = 1,44 \text{ V}$ .

L'équation mise en jeu au cours du titrage est alors la suivante :

**Demi-équation électronique :**



**Équation du titrage :**

**À retenir.**

La réaction de titrage (2) fait participer le produit de la réaction d'hydrolyse du paracétamol (1) : il s'agit donc bien d'un titrage indirect.

**Remarque**

Le titrage peut également être mis en œuvre pour évaluer la pureté d'un lot de paracétamol commercial avant formulation ou d'un lot de 4-aminophénol, matière première utilisée lors de la synthèse du paracétamol.

**Prévision du volume versé à l'équivalence**

À l'équivalence, les réactifs sont introduits dans les proportions stœchiométriques.



D'après (2),

$$n_{4\text{-aminophénol,dosé}} = \frac{n_{\text{Ce}^{4+}}}{2}$$

d'où,

$$n_{4\text{-aminophénol,dosé}} = \frac{C_{\text{Ce}} \times V_e}{2}$$

avec  $V_e$ , le volume de réactif titrant versé à l'équivalence.

Puisque le 4-aminophénol dosé est celui contenu dans  $V_{\text{essai}} = 20 \text{ mL}$ , la quantité de 4-aminophénol contenu dans le milieu réactionnel est :

$$n_{4\text{-aminophénol,total}} = \frac{V_{\text{fiolle}}}{V_{\text{essai}}} \times n_{4\text{-aminophénol,dosé}} = 5 \times n_{4\text{-aminophénol,dosé}} = 5 \times \frac{C_{\text{Ce}} \times V_e}{2}$$

D'après l'équation (1), cette quantité de matière correspond à la quantité de matière en paracétamol contenue dans  $m_{\text{échantillon}}$  :

$$n_{\text{paracétamol,échantillon}} = 5 \times \frac{C_{\text{Ce}} \times V_e}{2}$$

soit,

$$m_{\text{paracétamol,échantillon}} = 5 \times \frac{C_{\text{Ce}} \times V_e}{2} \times M_{\text{paracétamol}}$$

La masse de paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane® commercial est alors :

$$m_{\text{paracétamol, échantillon}} \rightarrow m_{\text{échantillon}}$$

$$m_{\text{paracétamol, comprimé}} \rightarrow m_{\text{comprimé}}$$

Soit :

$$\begin{aligned} m_{\text{paracétamol, comprimé}} &= \frac{m_{\text{paracétamol, échantillon}} \times m_{\text{comprimé}}}{m_{\text{échantillon}}} \\ &= 5 \times \frac{C_{\text{Ce}} \times V_e}{2} \times M_{\text{paracétamol}} \times \frac{m_{\text{comprimé}}}{m_{\text{échantillon}}} \end{aligned}$$

Grâce aux données de l'énoncé, on peut évaluer le volume de réactif titrant versé à l'équivalence, sachant qu'un comprimé de paracétamol (500 mg) pèse environ 0,6 g.

$$V_e = \frac{2}{5} \times \frac{m_{\text{paracétamol, comprimé}}}{C_{\text{Ce}} \times M_{\text{paracétamol}}} \times \frac{m_{\text{échantillon}}}{m_{\text{comprimé}}} = \frac{2}{5} \times \frac{0,5}{0,1 \times 151,2} \times \frac{0,3}{0,6} = 6,6 \text{ mL.}$$

Le volume versé à l'équivalence de sulfate de cérium est donc d'environ 6,6 mL.

## Pendant la manipulation

### Les pesées

Toutes les pesées doivent être réalisées à l'aide de balances de précision, les masses mesurées ( $m_{\text{échantillon}}$ ,  $m_{\text{comprimé}}$ ) devant être déterminées le plus précisément possible puisqu'elles apparaissent dans l'expression littérale de la masse de paracétamol contenue dans le comprimé :  $m_{\text{paracétamol, comprimé}}$ .

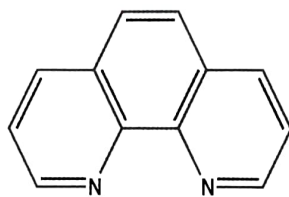
## Choix de la verrerie

Les volumes mesurés pour l'eau, l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique peuvent être mesurés avec des éprouvettes graduées.

Les deux volumes intervenant dans l'expression littérale établie précédemment ( $V_{\text{fiolle}}$  et  $V_{\text{essai}}$ ) doivent être mesurés précisément. C'est pourquoi, la solution préparée à partir du milieu réactionnel, après hydrolyse est réalisée dans une fiole jaugée de 100 mL et le volume de solution est prélevé à l'aide d'une pipette jaugée de 20 mL.

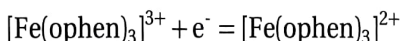
## Choix de l'indicateur coloré

La ferroïne, aussi notée  $[\text{Fe}(\text{Ophen})_3]^{2+}$ , correspond à un complexe des ions fer (II) par l'orthophénantroline de formule :



orthophénantroline (Ophen)

La ferroïne est donc le réducteur d'un couple d'oxydoréduction pour lequel la forme oxydée et la forme réduite sont de couleurs différentes. La demi-équation correspondant au couple est la suivante :



**bleu pâle**

**rouge**

Ce couple peut donc servir d'indicateur rédox à condition que le changement de couleur ait lieu à l'équivalence, c'est-à-dire lors du saut de potentiel. Pour cela, il faut que le potentiel standard du couple de l'indicateur coloré soit compris entre les potentiels standard des couples participant à la réaction.

Par exemple, ici, la ferroïne peut convenir pour détecter l'équivalence car le potentiel standard du couple  $\text{Fe}(\text{ophen})_3^{3+}/\text{Fe}(\text{ophen})_3^{2+}$  (1,06 V) est bien compris entre celui du couple benzoquinone/4-aminophénol (0,73 V) et celui du couple  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  (1,44 V).

$$E^\circ(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2/\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}) < E^\circ(\text{Fe}(\text{ophen})_3^{3+}/\text{Fe}(\text{ophen})_3^{2+}) < E^\circ(\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+})$$

$$0,73\text{ V} < 1,06\text{ V} < 1,44\text{ V}$$

## Choix de la méthode de détection de l'équivalence

Comme suggéré dans la pharmacopée européenne, l'équivalence est détectée visuellement à l'aide d'un indicateur coloré de fin de réaction. L'ajout de ferroïne permet un changement du rouge au vert à l'équivalence. Néanmoins, le titrage aurait pu être suivi par potentiométrie, en utilisant deux électrodes : une électrode de platine pour la mesure et une électrode de référence ( $\text{AgCl(s)}/\text{Ag(s)}$ , par exemple).

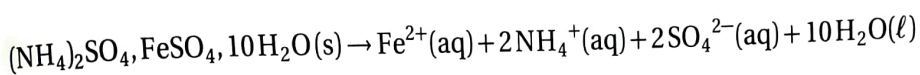
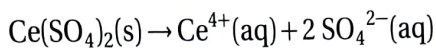
## Étalonnage du réactif titrant

La solution de sulfate de cérium utilisée doit avoir une concentration connue précisément de  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ . Pour cela, il est possible de se la procurer auprès d'un fournisseur de produits chimiques qui indiquera sur le certificat la concentration exacte de la solution (par exemple, entre  $0,0995$  et  $0,1005 \text{ mol.L}^{-1}$ ). Sinon, la solution peut être préparée au laboratoire puis étalonnée.

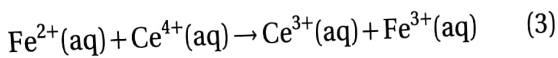
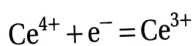
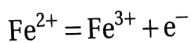
L'étalonnage est alors réalisé à l'aide de pesées de sel de Mohr (contenant les ions  $\text{Fe}^{2+}$ ), en milieu acidifié avec de l'acide sulfurique.

Les équations mises en jeu lors de l'étalonnage sont les suivantes :

**Équations des réactions de dissolution :**



**Équation de la réaction de titrage :**



À l'équivalence, selon (3),  $n(\text{Fe}^{2+}) = n(\text{Ce}^{4+})$

donc d'après les équations de dissolution,  $n(\text{Ce}(\text{SO}_4)_2) = n(\text{sel de Mohr})$  soit

$$C_{\text{Ce}} \times V_1 = \frac{m_{\text{selMohr}}}{M_{\text{selMohr}}}$$

En pesant une masse de sel de Mohr proche de  $0,2 \text{ g}$ , le volume attendu pour l'équivalence est alors de  $V_1 = 10 \text{ mL}$ . Le titrage est réalisé deux fois et, grâce à la relation

$$C_{\text{Ce}} = \frac{m_{\text{selMohr}}}{M_{\text{selMohr}} \times V_1}$$

la concentration précise de la solution de sulfate de cérium est déterminée.



## Exploiter les résultats

### Résultats

Les résultats obtenus pour trois essais, sur un même lot de comprimés, sont les suivants :

Masse d'un comprimé de Doliprane® $m_{\text{comprimé}}$ (g)	Masse échantillon $m_{\text{échantillon}}$ (g)	Volume versé à l'équivalence $V_E$ (mL)	Concentration de la solution de sulfate de cérium $C_{\text{Ce}}$ (mol/L)	Masse de paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane® $m_{\text{comprimé}}$ (g)	Masse moyenne de paracétamol contenu dans un comprimé de Doliprane® $m_{\text{comprimé}}$ (g)
0,6004	0,3001	6,90	0,0954	0,4978	0,5027
0,5983	0,3040	6,80	0,0986	0,4988	
0,5493	0,3243	8,40	0,0951	0,5115	

La masse de paracétamol contenue dans le comprimé de Doliprane® commercial est donc, en moyenne, 502,7 mg soit  $m = (503 \pm 16)$  mg avec une incertitude élargie relative de 3 %. La masse indiquée en paracétamol sur l'étiquette de Doliprane® est donc contenue dans l'intervalle mesuré (487 mg à 519 mg).

## Les questions du jury

