

Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de Chimie

TRAVAUX PRATIQUES

SYNTHESE ORGANIQUE DES SUBSTANCES BIOACTIVES

3^{ème} année Chimie pharmaceutique

Responsable du module
Boutabet Kheira

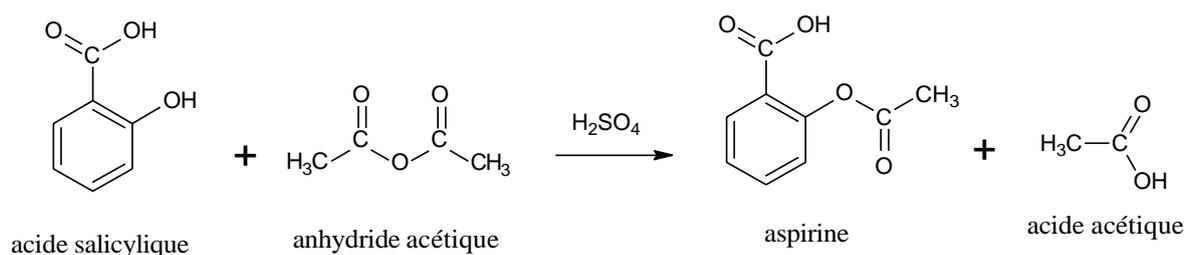
2020-2021

TP n°1 : Synthèse de l'aspirine

Introduction :

L'aspirine est le médicament le plus consommé au monde. Le principe actif qu'il contient est l'acide acétylsalicylique (aspirine), Il a des propriétés analgésiques.

L'aspirine est obtenue par une réaction d'estérification entre l'acide *O*-hydroxybenzoïque (acide salicylique) et l'anhydride acétique.



I- Protocole expérimental :

1. Dans un ballon de 100 mL bien sec, introduire un barreau aimanté et 5 g d'acide salicylique puis ajouter 10 mL d'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré (environ 5 gouttes).
2. Adapter un réfrigérant dessus le ballon et préparer un bain-marie sur l'agitateur magnétique chauffant.
3. Chauffer le tout au bain-marie à environ 70°C pendant 20 min en agitant continuellement.
4. Laisser refroidir quelques minutes puis plonger le ballon dans un bain d'eau froide. Ajouter 60 mL d'eau distillée froide, l'aspirine brute précipite.
5. Filtrer le solide obtenu sur büchner (ne pas oublier le papier filtre). Essorer et laver abondamment à l'eau distillée froide.
6. Recristalliser l'aspirine brute en utilisant un mélange eau-éthanol (15/5 mL). Après filtration sur büchner et lavage à l'eau glacée, sécher et peser l'aspirine sèche obtenue.
7. Prendre le point de fusion des cristaux obtenus.

II- Données :

	Acide salicylique	Anhydride acétique	Aspirine
Masse molaire	138 g.mol ⁻¹	102 g.mol ⁻¹	180 g.mol ⁻¹
Masse volumique		1,08 g.cm ⁻³	

Attention : Les anhydrides d'acide réagissent violemment avec l'eau. Donc attention aux muqueuses oculaires et respiratoires. Vous travaillerez avec des gants et des lunettes et dans un milieu sec.



III- Compte rendu :

1. Ecrire le mécanisme de la réaction d'estérification entre l'acide salicylique et l'anhydride acétique.
2. Quel est le rôle de l'acide sulfurique. Justifier.
3. Calculer le rendement de la réaction. Expliquez

4. Questions de recherche bibliographique :

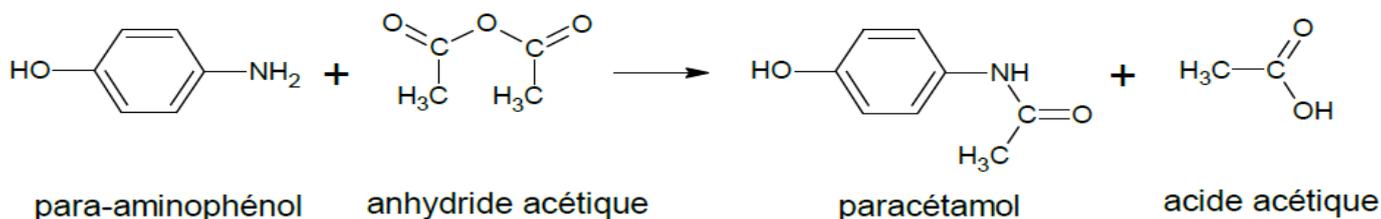
- a) Donner la dénomination scientifique, DCI et un nom commercial de ce médicament. Sous quelles formes se présente-t-il ?
- b) Quels sont les effets thérapeutiques de l'aspirine.
- c) Quels sont les effets secondaires possibles de ce médicament.

TP n°2 : Synthèse de paracétamol

Introduction :

Le paracétamol se trouve dans toutes les pharmacies familiales. Ce médicament a une activité analgésique et antipyrétique d'intensité comparable à celle de l'aspirine.

La synthèse du paracétamol peut être réalisée au laboratoire à partir d'un composé de structure proche, le para-aminophénol, sur lequel on fait réagir de l'anhydride éthanoïque d'après l'équation suivante :



I- Protocole expérimental :

1. Dans un ballon de 250 mL, introduire un barreau aimanté et 2,75 g de para-aminophénol puis ajouter 25 mL d'eau et 2 mL environ d'acide éthanoïque pur.
2. Adapter un réfrigérant dessus le ballon puis porter dans un bain-marie à 80°C, sous agitation magnétique jusqu'à la dissolution complète (10 mn environ).
3. Ramener la solution à température ambiante en refroidissant le ballon dans un bain d'eau froide.
4. Ajouter par petites quantités 3,5 mL d'anhydride éthanoïque (Agiter doucement entre chaque ajout) puis placer à nouveau le mélange au bain-marie à 80°C pendant 10 minutes.
5. Refroidir ensuite dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation totale. Si vous ne l'observez pas, gratter le fond du ballon avec un agitateur en verre puis le replacer dans l'eau glacée.
6. Filtrer le solide obtenu sur büchner à l'aide de la pompe à vide, rincer avec un peu d'eau glacée.
7. Transvaser le paracétamol brut dans un ballon. Introduire au maximum 20 mL d'eau distillée et chauffer le mélange placé sur un agitateur magnétique chauffant jusqu'à dissolution complète du solide. Laisser refroidir lentement jusqu'à l'amorce de la

cristallisation, puis la terminer dans un mélange eau-glace. Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus. Sécher et peser le paracétamol obtenu.

8. Prendre le point de fusion des cristaux obtenus.

II- Données :

	4-aminophénol	Anhydride acétique	Acide acétique	Paracétamol
Masse molaire	109,12 g.mol ⁻¹	102 g.mol ⁻¹	60 g.mol ⁻¹	151,16 g.mol ⁻¹
Masse volumique		1,082 g.cm ⁻³	1,049 g.cm ⁻³	

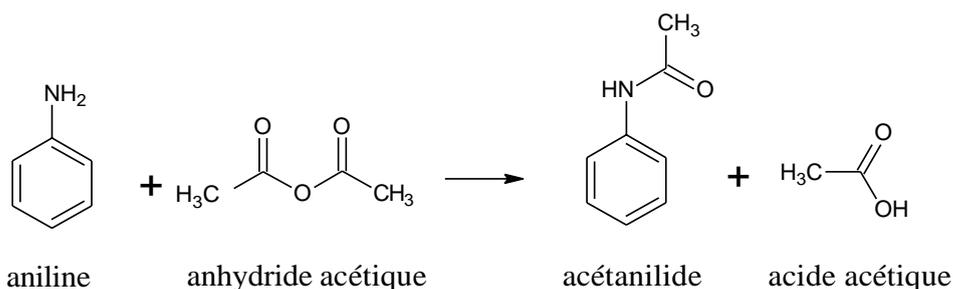
III- Compte rendu :

1. Résumer les différentes opérations de la synthèse de paracétamol en trois étapes ; les nommer et donner le rôle de chaque étape.
2. Quel est le rôle de l'acide éthanoïque ?
3. Ecrire le mécanisme de la réaction.
4. La réaction entre le 4-aminophénol et l'anhydride éthanoïque est-elle sélective ? Justifier.
5. Proposer un autre test caractéristique qui permettrait de confirmer que le produit obtenu est bien du paracétamol.
6. Calculer le rendement de cette synthèse.
5. **Question de recherche bibliographique** : le paracétamol est métabolisé dans l'organisme sous forme d'un métabolite très toxique : N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI). Ce dernier est rapidement détoxifié par le glutathion endogène puis éliminé.
 - a) Dans quelle condition le métabolite de paracétamol peut présenter une toxicité.
 - b) Ecrire le mécanisme de transformation de paracétamol en NAPQI.
 - c) Ecrire le mécanisme de détoxification de NAPQI par le glutathion.

TP n°3 : Synthèse de l'acétanilide

Introduction :

L'acétanilide est un principe actif qui a été utilisé pour lutter contre les douleurs et la fièvre (propriétés analgésiques) sous le nom antifebrine. L'acétanilide est un médicament abandonné à ce jour. L'acétanilide est synthétisé à partir de l'aniline (phénylamine) et d'anhydride éthanóïque :



I- Protocole expérimental :

1. Dans un ballon de 100 mL bien sec, introduire quelques grains de pierre ponce et 5 ml d'aniline puis ajouter 7 mL d'anhydride acétique et 7 ml d'acide acétique.
2. Adapter un réfrigérant dessus le ballon et porter à ébullition douce avec un chauffe-ballon pendant 15 à 20 minutes.
3. A l'issue de ces 15 min, cesser le chauffage. Une fois le mélange réactionnel tiède, le verser dans un bécher contenant 150 mL d'eau distillée et de glace pilée. Un solide blanc apparaît.
4. Filtrer le solide obtenu sur büchner. Essorer et laver avec l'eau glacée.
5. Dissoudre la totalité du produit obtenu dans 50 ml l'eau bouillante. Après dissolution, attendre la cristallisation puis effectuer une filtration sous vide. Sécher et peser l'acétanilide obtenue.
6. Prendre le point de fusion de l'acétanilide obtenue.

II- Données :

	Aniline	Anhydride acétique	Acide acétique	Acétanilide
Masse molaire	93 g.mol ⁻¹	102 g.mol ⁻¹	60 g.mol ⁻¹	135 g.mol ⁻¹
Masse volumique	1,02 g.cm ⁻³	1,08 g.cm ⁻³	1,05 g.cm ⁻³	
Température d'ébullition	184 °C	140 °C	118 °C	



Attention : L'aniline est très toxique, éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux et prévenir toute inhalation de vapeurs. Travailler avec des gants et des lunettes sous la hotte.

III- Compte rendu :

1. Ecrire le mécanisme de la réaction.
2. Comment appelle-t-on la technique de purification utilisée dans cette opération? Justifier votre réponse.
3. Calculer le rendement de cette synthèse.
4. **Question de recherche bibliographique :** Dans quels cas un médicament est-il retiré du marché