

## Leçon de Chimie 12 : Molécules de la santé

Nicolas-Alexandre Goy

Le 13 Avril 2017

**Niveau :** Lycée : Seconde générale, Première et Terminale STL-SPCL

**Pré-requis :** Ici nous allons nous placer à différents niveaux.

⇒ *Seconde* : Notions de molécule, chauffage à reflux, chromatographie, réaction chimique.

⇒ *Première* : Notions de chimie organique : les différentes fonctions, les acides carboxyliques et alcools (+ acides/bases et dosage) et leur représentation, solubilité.

⇒ *Terminale* : Notions de stéréoisomérisation, réaction d'estérification, lecture de spectres IR et RMN. Notion de mécanisme réactionnel.

**Objectifs :** Définir ce qu'est un médicament à partir de notions simples. Constaté des ressemblances dans les médicaments et les molécules du vivant. Appliquer toutes les notions de synthèse vues au lycée pour pouvoir synthétiser, purifier et caractériser une molécule de la santé (réalisable en TP) : l'aspirine ou plutôt : l'acide acétylsalicylique.

### **Bibliographie :**

[1] : *Chimie expérimentale, T2 : Chimie organique et minérale*, J-F. Le Maréchal, Édition Dunod

[2] : *Florilège de chimie pratique*, Daumarie, Édition Hermann

[3] : *TS Physique-Chimie*, Collection Dulaurans/Durupthy, Édition Hachette

**INTRODUCTION :** Depuis des siècles l'Homme essaye de comprendre sa santé : ce qui le rend "faible" et ce qui le rend "plus fort". Pour cela il s'est mis à ingérer des substances qui peuvent être néfastes ou non-néfastes pour le corps humain. Les chimistes et les biologistes ont donc essayé de caractériser la structure chimique du corps humain ainsi que les structures nécessaires à la bonne tenue physique de l'Homme. De par l'expérience, l'Homme a inventé les médicaments, ayant une certaine affinité avec certains processus biologiques internes au corps humain. Nous allons donc étudier le principe d'un médicament, ainsi que sa synthèse.

## **I. Les molécules de la santé**

### **A. Molécules et groupes chimiques**

Une molécule est un édifice électriquement neutre formé d'un nombre d'atomes limité (et de nature fixée) liés les uns aux autres. C'est la base de la matière organique : enchaînements d'atomes de carbone, d'hydrogènes : le squelette de la molécule ; et éventuellement d'autres atomes (azote, oxygène, halogènes, etc... représentant les fonctions chimiques).

Une molécule a une formule brute (ex :  $C_6H_{12}O_6$  le glucose), mais cette formule brute ne représente en rien la molécule considérée et peut être la même pour plusieurs molécules : ce sont des isomères. Nous devons connaître la répartition des atomes (qui est lié à qui et comment?) entre eux : c'est là qu'interviennent les formes de Lewis (et formule semi-développée, etc...) qui nous informe de la topologie et de la nomenclature des molécules. Une molécule (enchaînement d'atome particulier) possède des propriétés physico-chimiques particulières qui nous intéressent, nous noterons : température de changement d'état, acidité, caractère oxydant, indice de réfraction (+ magnétisme et électricité), spectres, etc.... Ces propriétés dépendent des fonctions chimiques de la molécule, du

squelette, et de la topologie de la molécule, même au sein d'une même molécule sous plusieurs formes (énantiomères, diastéréoisomères).

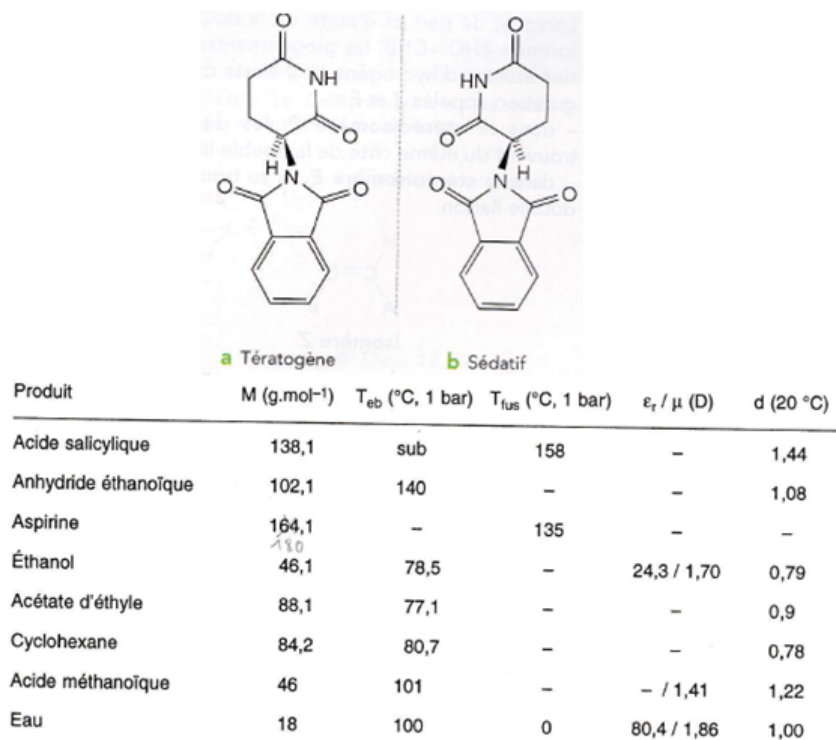


Figure 1: *Exemple de représentation. Données de la synthèse étudiée.*

Parmi les différentes molécules de la santé, nous distinguons plusieurs cas : les molécules du vivant qui constituent le corps humain (acides aminés, protéines (liaison peptidique)) qui seront étudiés un peu plus en détail dans la leçon correspondante. Il y a en revanche les médicaments qui correspondent aux molécules interagissant avec notre organisme via des fonctions spécifiques et un mode d'action particulier. Nous notons que retrouvons en général les mêmes fonctions chimiques dans ces molécules : alcool (propanol comme antiseptique et soulageant les douleurs musculaires), éther, ester, acides carboxyliques, amines, amides (paracétamol), aromatiques excluant ainsi aldéhydes, cétones (anti-inflammatoires) et dérivés halogénés (sauf le diiode dans la bétadine : agent antiseptique).

## B. Les médicaments

Selon la définition fixée par la loi du 26/02/2007 : "On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales". Un médicament est un mélange de composés naturels et/ou synthétisés de manière artificielle ou non par l'Homme. Un médicament se présente sous une forme dite galénique (comprimé, poudre, etc...). Un médicament contient un principe actif qui a les propriétés curatives (exemple : acide acétylsalicylique pour l'aspirine). En revanche ce principe n'est pas tout le temps ingérable par l'Homme, et c'est pour cela que l'on rajoute des excipients (autres molécules non actives) pour pouvoir réaliser la formulation du médicament. La formulation correspond aux proportions du mélange, et elle est optimisée pour pouvoir au mieux soigner l'infection à un endroit précis, rapidement (ou libération prolongée) et avec une assimilation adaptée et efficace. On parle de princept comme la première version du médicament, et les génériques des versions améliorées

(autres formulations, mais même principe actif).

Ces médicaments sont principalement issus de la chimie du pétrole et de la chimie de synthèse, produisant des substances sans trop épuiser les ressources naturelles. L'aspirine correspondant à l'un des principes actifs les plus vendus dans le monde (environ 40 000 tonnes/an). Son mode d'action consiste à inhiber la réaction chimique (ou récepteur biochimique) géant la douleur, notamment pour les céphalées.

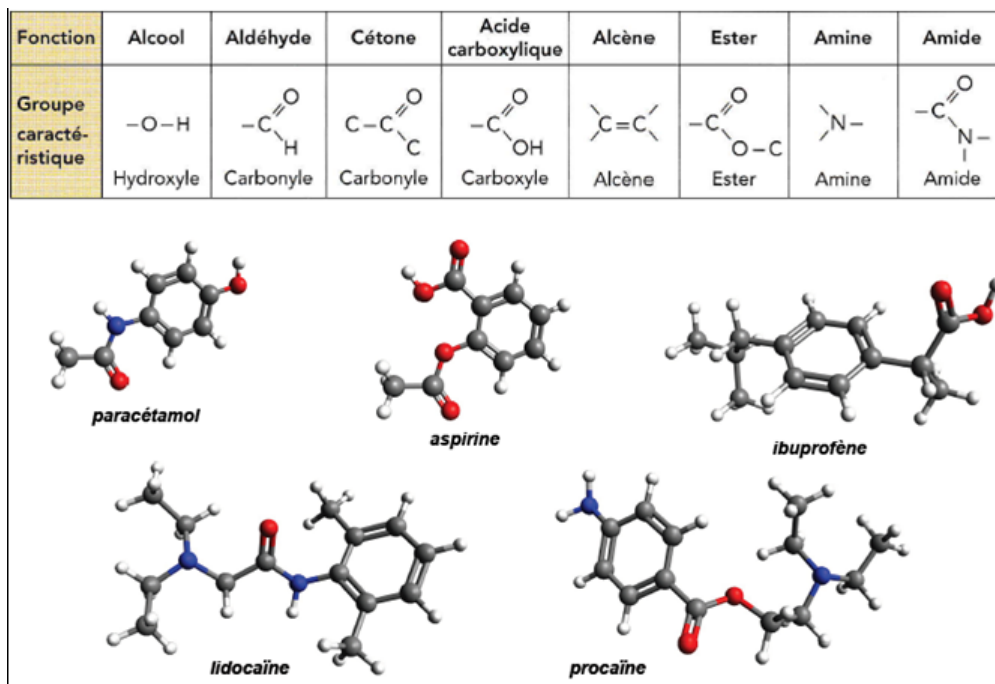


Figure 2: *Groupes fonctionnels et principes actifs des médicaments.*

Il est donc nécessaire de savoir doser les mélanges, et lors de synthèse : de purifier les produits obtenus tout en appliquant la meilleure stratégie possible. Ici, nous proposons la synthèse du principe actif de l'aspirine. Nous pourrions réaliser le paracétamol, mais celui-ci peut être fait dans le leçon sur la stratégie et sélectivité. Les molécules du vivant (acides aminés) ainsi que la stéréoisométrie seront étudiées dans le leçon correspondante bien que cette étude soit importante pour comprendre le mode d'action des molécules sur les récepteurs biologiques. Nous utiliserons les principes établis dans la leçon sur la séparation, extraction et purification (illustrable avec la réaction de Cannizzaro).

## II. Synthèse et purification du principe actif de l'aspirine

Les protocoles proposés sont tirés de [1] avec de temps en temps une légère référence au [2].

### A. Synthèse de l'acide acétylsalicylique

Historiquement, le médicament contre les céphalées a été commercialisé en 1899. C'était la salicyline qui était connue depuis 1838 et qui provenait des écorces de saule. Après hydrolyse donnant glucose + alcool salicylique, l'oxydation de ce dernier par le dioxygène dans l'air donne l'acide salicylique : le réactif de la réaction que nous allons faire. En réalité l'acide salicylique est commercialisée directement, celui-ci étant produit depuis 1860 par carboxylation du phénol. On note ces caractéristiques :  $M = 138.1g/mol$ ,  $d = 1.44$  et  $T_{fus} = 158$  degrés Celsius. L'aspirine est le médicament le plus vendu

au monde et la production atteint 40 000 tonnes/an.

La réaction formant l'aspirine (acide acétylsalicylique) à partir de l'acide salicylique n'est rien d'autre qu'une réaction d'estérification avec l'acide acétique, l'acide salicylique jouant le rôle d'alcool. Comme la réaction d'estérification est athermique, lente et équilibrée (rendement max 66%), nous utiliserons plutôt de l'anhydride acétique (dessèchement de deux acides éthanoïques) afin d'éliminer toutes traces d'eau et donnant de l'acide acétique (déplacement d'équilibre) en catalyse acide (acide sulfurique) pour une réaction totale.

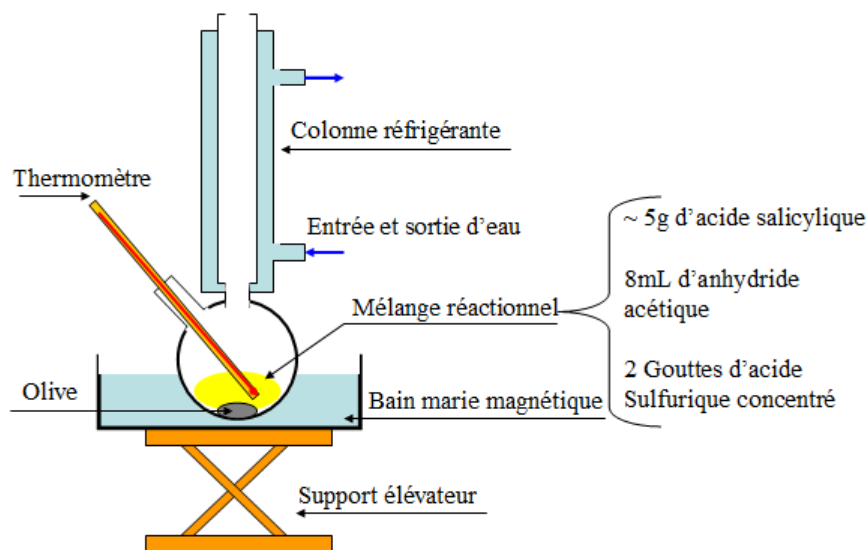


Figure 3: *Montage du chauffage à reflux.*

Le montage utilisé est un montage de chauffage à reflux contenant (pesé précisément) 5g d'acide salicylique, 8mL d'anhydride acétique et deux gouttes d'acide sulfurique concentré. On chauffe à 80 degrés Celsius pendant 45 minutes en agitant avec une olive dans un bain-marie afin d'accélérer la réaction et d'éviter toute perte de matière.

## B. Purification par recristallisation et rendement

Après réaction, il nous reste des réactifs et des produits. Nous devons extraire le composé qui nous intéresse qui est peu soluble dans l'eau : on le retrouve sous forme de cristaux. Pour cela, rajoutons environ 75mL d'eau glacée dans le milieu réactionnel sous agitation. Cela permettra d'éliminer l'anhydride acétique restant. L'eau va aussi récupérer le proton de l'acide acétique. On filtre sur Büchner afin de récupérer les acides (acétyl)salicylique sous forme de poudre et évacuer dans le filtrat le reste. Il y a rinçage à l'eau glacée.

Le problème ici est que nous avons un mélange de solides aux propriétés de solubilité proches. Nous allons donc essayer une purification par recristallisation consistant à tout solubiliser à chaud dans un solvant adéquat, pour ensuite laisser recristalliser à froid le principe actif de l'aspirine dans un minimum de solvant (ajout produit + solvant à la limite d'ébullition et de saturation en agitation). Selon le Handbook et [1], le meilleur solvant correspond à cette recristallisation est un mélange en volume 1/5 d'éthanol/eau. Le produit recristallisé est ensuite essoré (et un peu lavé) sur Büchner avec de l'eau glacée. On laisse ensuite à l'étude pour avoir des cristaux blancs secs.

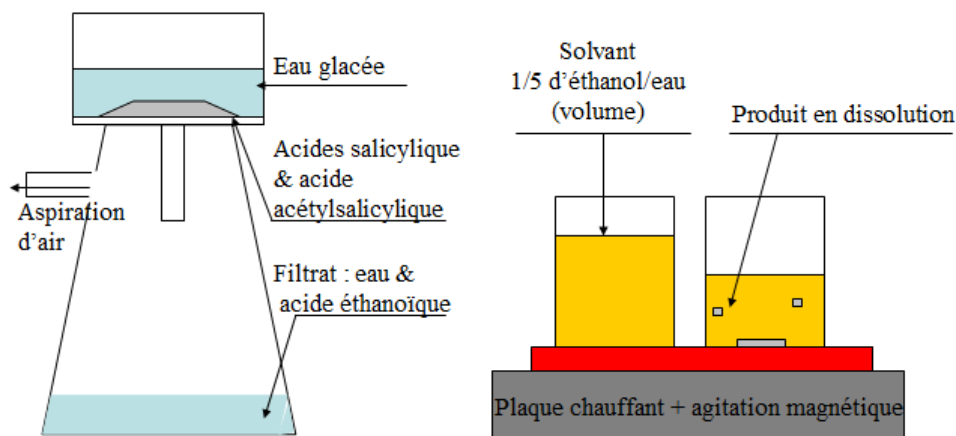


Figure 4: *Filtration et purification par recristallisation.*

L'acide acétylsalicylique a pour propriétés :  $M = 164.1g/mol$  et  $T_{fus} = 135$  degrés Celsius. Le rendement de la réaction est alors :

$$\eta = \frac{n_{exp}}{n_{th\ max}} = \frac{m_{asp}M_{sal}}{m_{sal}M_{asp}} \quad (1)$$

En général, le rendement est de l'ordre de 20 à 40 pourcents à cause de la réaction d'estérification et de la perte des solides par dispersion dans les solvants lors des filtrations. Pour ma part, avec  $m_{sal} = 5.11g$ , 7mL ajoutés d'anhydride et 2 gouttes d'acide, j'obtiens un rendement de 32% ce qui est intéressant compte tenu de ce qui s'obtient selon la littérature et des éventuelles pertes durant les manipulations de la verrerie.

### III. Contrôle de qualité

#### A. Contrôle de pureté par CCM

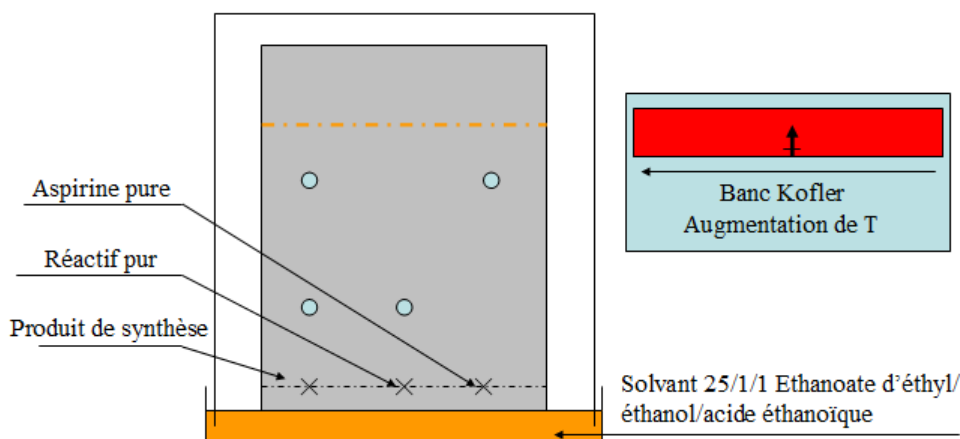


Figure 5: *Principe de la CCM et du banc Kofler.*

Pour contrôler la pureté par rapport à une référence, on se base sur l'analyse par Chromatographie sur Couche Mince (CCM). Pour cela, nous allons dissoudre le composé d'un solvant appelé éluant (phase mobile) qui va monter par capillarité sur une plaque de Silice (phase fixe). En déposant une microgoutte sur la plaque en question, nous allons, lors de l'éluion, séparer les composés

grâce à une compétition d'affinités du produit entre éluant et adsorption par la plaque de silice (par différence de polarité). La chromatographie est effectuée en considérant un éluant contenant des proportions volumiques de 6/4/1 respectivement d'acétate d'éthyle/cyclohexane/acide éthanoïque. Les espèces à analyser sont dissoutes dans de l'acétate d'éthyle. Après élution, nous révélons à l'UV. Cette élution ne marche pas bien sauf erreur de manipulation. En revanche un mélange 90% de dichlorométhane et de 10% d'éthanol est bien.

Remarque : L'acide acétylsalicylique peut se faire hydrolyser en milieu basique (saponification) pour reformer la base conjuguée de l'acide salicylique. Solubilisé dans l'éthanol (grande solubilité par rapport à l'eau), ajouter quelques gouttes de chlorure de fer III à 1 pourcent en masse permettra de former un complexe violet (c'est le "test" phénol).

## B. Caractérisation : température de fusion, spectres IR et RMN

Le produit obtenu est alors à analyser. On utilise le banc Kofler (allumé à l'avance) pour pouvoir vérifier sa température de fusion. On doit le nettoyer avec un coton imbibé d'éthanol de la zone chaude à la zone froide. On étalonne avec un composé ayant une température de fusion entre 130 et 140 degrés Celsius. La température de fusion de l'aspirine est de 139 degrés Celsius. Pour ma part j'ai obtenu  $136 \pm 2$  degrés Celsius ce qui est satisfaisant. Le léger abaissement est sans doute dû à des traces d'humidité qui sont apparues lorsque j'ai laissé à l'air libre le produit.

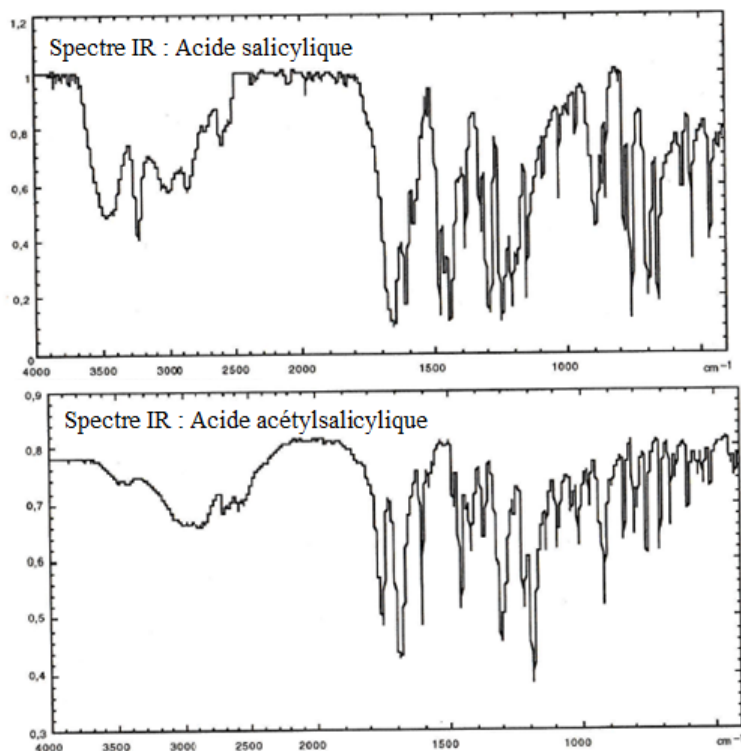


Figure 6: Spectres IR de l'acide salicylique et de l'acide acétylsalicylique.

Pour faire le spectre IR de la molécule, nous devons créer une pastille du produit. La pastille est constituée de *KBr* (qui n'absorbe pas l'UV) et tous les instruments sont lavés avec du dichlorométhane (attention à la manipulation). On n'oublie pas de faire le blanc. L'analyse du spectre IR de la molécule nous renseigne sur les différentes liaisons et groupements de la molécule. On ne s'intéresse pas au squelette carboné (donc en dessous de  $1000\text{cm}^{-1}$ ). Entre 3000 et 3500 nous avons le groupe

caractéristique de la liaison OH et vers 1700 nous avons la double liaison C=O. Dans l'acide salicylique nous avons deux groupes O-H (un hydroxyle + un carboxyle)  $\Leftrightarrow$  grosse patate et un groupe C=O (carboxyle). En revanche dans l'acide acétylsalicylique, nous avons deux groupes C=O (carboxyle + ester bien séparés, le carboxyle à droite car il est conjugué avec l'aromatique) en revanche nous n'avons qu'un seul groupe O-H correspondant au carboxyle avec un C-O d'ester. J'ai obtenu le même spectre. Cependant il y a une légère bosse au niveau de  $3600\text{cm}^{-1}$  correspondant à quelques molécules d'eau piégées par l'humidité.

Bonus : spectre RMN Ici c'est l'occasion d'analyser le spectre RMN de la molécule : cela nous renseigne sur l'environnement des protons de la molécules. Au niveau des signaux, nous avons un singulet intégré sur trois H : c'est le groupement méthyle. Nous avons ensuite des doublets et des doublets de doublets correspondant au cycle aromatique. Enfin, il reste le proton labile de l'acide carboxylique qui sera un singulet et qui présentera un pic large.

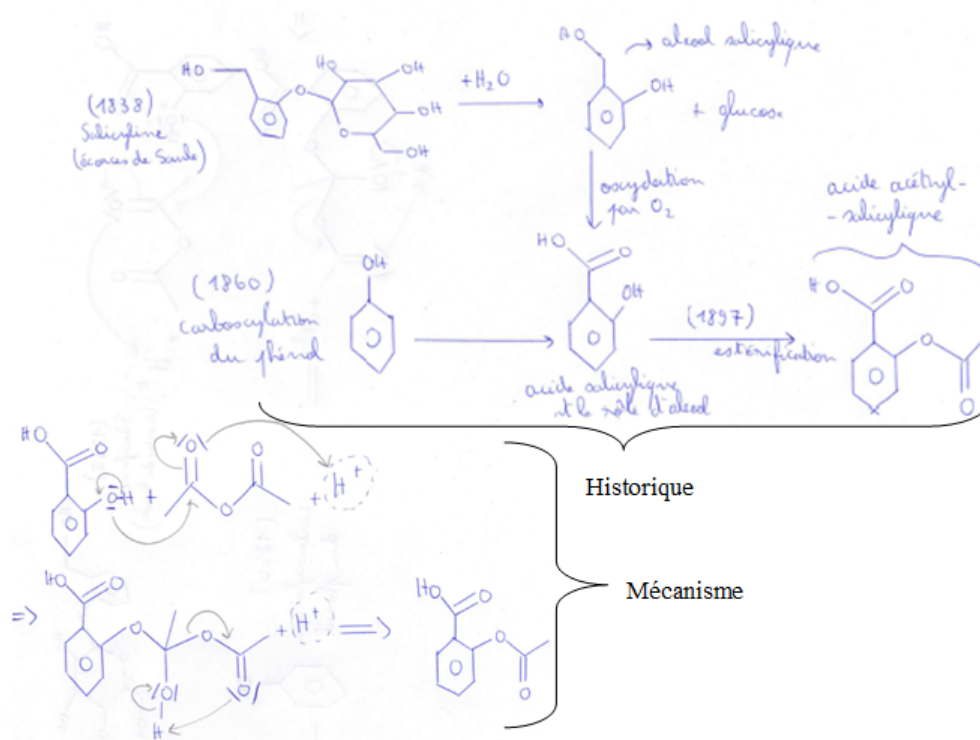


Figure 7: Historique et mécanisme de la synthèse de l'aspirine.

### C. Dosage de la quantité d'acide acétylsalicylique dans un comprimé

Remarque : Ceci est une idée supplémentaire (en bonus).

Ici, nous cherchons à vérifier que la masse d'acide acétylsalicylique contenue dans un sachet d'aspirine de 500mg est bien égale à 500mg. Il s'agit de faire un titrage acido-basique indirect. Nous allons dissoudre dans 15mL d'éthanol la poudre (ou comprimé broyé), et nous allons faire réagir tout ceci avec 20mL de soude à 0.5 mol/L sous agitation pendant 10min. Cela va permettre d'hydrolyser toutes les fonctions de l'acide acétylsalicylique, donnant la base conjuguée de l'acide salicylique. Attention, ici nous avons consommé 2 moles de soude pour 1 mole d'aspirine. Le dosage se fait par pH-métrie (électrode en verre combinée étalonnée) par de l'acide chlorhydrique à 0.25 mol/L. L'équivalence est repérée avec du BBT. Attention, le pH d'équivalence n'est pas 7 ce coup-ci (acide fort dans base forte) car le solvant n'est pas de l'eau pure.