

FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

**TRAVAUX PRATIQUES
DE SYNTHÈSE
DE MÉDICAMENTS**

3^{ème} ANNEE

A.A.E.P.L.
Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8 avenue Rockefeller - 69373 LYON CEDEX 08
Tél. : 78-74-40-37

INTRODUCTION

Ces travaux pratiques sont une illustration de synthèses exposées au cours.

Les synthèses ont été choisies selon deux critères :

- réalisation dans le cadre de la durée d'une séance de travaux pratiques,*
- limitation des risques.*

L'étudiant doit utiliser son acquis de chimie organique et il est indispensable de lire attentivement le manuel avant de commencer toute manipulation.

Il doit ainsi organiser au mieux son travail.

Le manuel comporte deux parties :

- la première partie intitulée "Matériel et Méthodes" consiste en un rappel de certaines techniques et de notions pratiques,*
- la deuxième partie est consacrée à la description de synthèse de quelques médicaments courants.*

Cet enseignement pratique devrait permettre aux étudiants d'accéder à un domaine où les pharmaciens devraient conserver une place importante.

CONSIGNES DE SECURITE

PRECAUTIONS CONTRE L'INCENDIE

Il est formellement interdit de fumer en salle de T.P. et d'allumer un bec bunsen pendant les manipulations utilisant des solvants inflammables (éther, benzène,...).

TOXICITE

- Manipuler sous la hotte (ventilée) lors des synthèses mettant en jeu des solvants toxiques ou s'accompagnant de dégagement.

- Les produits que vous préparez peuvent être toxiques.

BRULURES

- Verser avec précaution les acides et les bases concentrées dans l'eau lentement en agitant.

- Le port des lunettes de protection (ou correctrices) est obligatoire.

- Attention aux projections, maintenir l'ouverture du récipient dans une direction sans danger pour le manipulateur et ses voisins.

- Porter des gants lors de certaines manipulations

- Les blouses en coton sont obligatoires.

PREMIERE PARTIE

OBJET ET METHODES

CHAPITRE I : MATERIEL

I - MATERIEL DE SOUTIEN

Des montages sont utilisés pour effectuer les synthèses chimiques. Ceux-ci correspondent à l'assemblage de divers éléments, généralement en verre, maintenus entre eux dans une position convenable grâce à des éléments annexes dénommés "matériel de soutien".

- Statifs, pinces et noix :

Il est possible de fixer sur ces statifs des pinces de types variés par l'intermédiaire de noix.

Les pinces peuvent être de deux types :

- pinces à mâchoires (pour ballons),
- pinces à quatre doigts (pour réfrigérants).

Il est important d'utiliser le matériel convenablement.

- Supports

. Anneaux de liège ou valets permettant de poser sur la paillasse des objets à fond rond (ballons, réacteurs,...)

. Anneaux métalliques terminés par une tige permettant de les fixer grâce à une noix sur le statif. On dispose alors d'un support à hauteur variable (pour ampoules à décanter).

. Support élévateur ou élévateur "Boy".

II - MATERIEL DE CHAUFFAGE

Trois sortes d'appareils de chauffage sont couramment utilisés :

- les plaques chauffantes : ces plaques sont destinées à recevoir des bains d'huile ou des bains-marie dont le choix est fonction de la température à atteindre et de la réaction mise en oeuvre,

- les chauffe-ballons: appareils électriques utilisés pour chauffer des ballons en verre (notamment lors de recristallisations). L'alimentation électrique est faite par l'intermédiaire d'un rhéostat permettant de régler l'intensité du chauffage.

- les agitateurs électromagnétiques chauffants : appareils constitués par une plaque chauffante sous laquelle peut tourner un aimant de forme allongée.

Le socle de l'appareil possède deux boutons de réglage pour le chauffage et la vitesse d'agitation.

Remarque : Tous ces appareils de chauffage ne doivent jamais être utilisés à vide.

III - VERRERIE

A - Matériel d'utilisation non spécifique

- . Ballons à fond rond, à col rodé
- . Béchers
- . Cristallisoirs
- . Fioles coniques ou erlenmeyers
- . Entonnoirs à tige courte
- . Eprouvettes graduées

Toujours choisir le matériel convenablement en fonction des réactifs et de la réaction envisagée.

B - Matériel d'utilisation spécifique

a) Ampoules à décanter : elles sont utilisées pour séparer deux liquides non miscibles,

b) Ampoules à brome : destinées à faciliter l'introduction lente d'un liquide dans le milieu réactionnel,

c) réfrigérants,

d) réacteur : le réacteur est un appareil dans lequel on effectue une réaction chimique. Il est constitué de différentes parties :

- le corps du réacteur, sphérique ou cylindrique suivant sa capacité, surmonté d'un rodage plan permettant une étanchéité parfaite avec l'autre partie du rodage situé sur le couvercle,

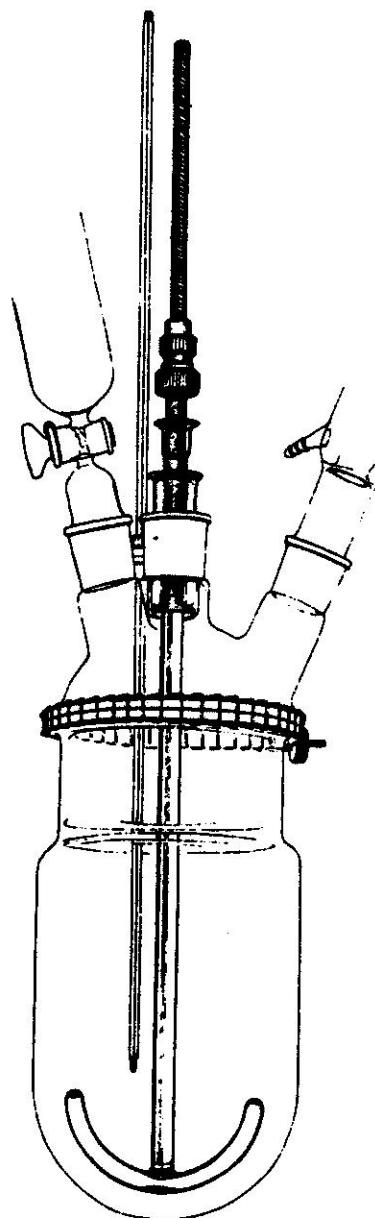
- le couvercle du réacteur : il comporte, en dehors du rodage plan déjà cité, un nombre variable de rodages normalisés :

- . un col central CN 29/32 permettant de faire passer le système d'agitation
- . deux cois latéraux CN 29/32 sur lesquels on peut fixer, d'une part une ampoule à brome, d'autre part un réfrigérant ascendant,

. un col latéral pour le passage éventuel d'un thermomètre.

- Le système de fermeture : afin de maintenir l'étanchéité entre les deux parties du réacteur (le corps et le couvercle), on ferme ce dernier par l'intermédiaire d'une pince spéciale à fermeture rapide ou d'une chaîne.

- Le système d'agitation : l'agitation est provoquée par un moteur relié à un arbre d'agitation ou ancre par l'intermédiaire d'un mandrin à flexible.



Réacteur

CHAPITRE II - METHODES D'ISOLEMENT ET DE PURIFICATION

Au stade final d'une réaction ou d'une étape de synthèse, le produit attendu se trouve le plus souvent, au sein du milieu réactionnel, mélangé à d'autres substances : produits provenant de réactions secondaires, matières premières n'ayant pas réagi.

Il est donc nécessaire de l'isoler et de le purifier. Plusieurs techniques sont utilisées : nous rappellerons ici le principe des méthodes les plus courantes.

I - FILTRATION

Cette technique a été étudiée et utilisée aux Travaux Pratiques de Chimie Organique de 2ème année.

II - PURIFICATION PAR RECRISTALLISATION

La recristallisation a pour but de purifier un produit organique solide à la température ambiante. Pour se placer dans le cas le plus favorable, on choisit un solvant dans lequel le produit à recristalliser est très soluble à chaud et peu soluble à froid.

Les impuretés dont il faut le débarrasser peuvent elles-mêmes être solubles ou insolubles dans le solvant ; elles seront éliminées, selon les cas, à différents moments de la recristallisation.

Technique :

- Choix du solvant

Introduire un peu du produit dans un petit tube à essai, ajouter le minimum de solvant. Chauffer jusqu'à dissolution complète. Refroidir sous un courant d'eau froide. Observer la cristallisation à froid.

Recommencer l'opération avec d'autres solvants. Choisir le plus approprié.

- Recristallisation proprement dite :

Dissoudre à chaud l'ensemble du produit dans le minimum de solvant choisi. Laisser refroidir lentement jusqu'à cristallisation complète.

Certaines impuretés sont parfois insolubles dans le solvant de cristallisation : il est possible de les éliminer par filtration rapide à chaud.

N.B. : Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de filtrer la solution chaude sur du charbon actif.

III - DISTILLATION SOUS PRESSION REDUITE

La distillation est un procédé d'isolement et de purification très utilisé : son principe est basé sur la différence entre les points d'ébullition des différents composés formant le milieu réactionnel.

La distillation sous pression réduite permet donc de distiller un produit à une température beaucoup plus basse, ce qui est un avantage pour les corps à haut point d'ébullition ou sensibles à la chaleur. Cette technique a été décrite dans le fascicule des Travaux Pratiques de Chimie Organique.

IV - EVAPORATION SOUS PRESSION REDUITE

Cette technique permet d'éliminer un solvant par évaporation rotative, sous pression réduite.

V - CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNE

La chromatographie sur colonne en phase liquide est mise en jeu pour isoler et/ou purifier des produits réactionnels lorsque les autres techniques (filtration, cristallisation ou distillation) se révèlent inefficaces. En effet, des composés ayant des propriétés physiques très voisines sont rarement séparables par les moyens classiques. De plus, cette méthode permet de réaliser la séparation de diastéréoisomères. Enfin, elle permet d'isoler de très faibles quantités de produits.

Dans ce type de chromatographie, le partage entre phases fixe et mobile est basé sur la différence d'adsorption des constituants de la phase mobile sur la phase fixe. Le plus souvent, on l'applique à la séparation de corps en solution, mais également à la séparation de mélanges de liquides.

La phase fixe ou stationnaire est constituée par un adsorbant : gel de silice, alumine ; la phase mobile est un liquide : solvant pur ou mélange de solvants, dont la polarité sera choisie en fonction du composé à séparer .

N.B. : Il peut être intéressant de transposer sur colonne des séparations déjà effectuées par chromatographie sur couches minces.

CHAPITRE III - IDENTIFICATION DES STRUCTURES

L'identification d'un composé organique fait appel à deux grands types de procédés :

1 - Procédés chimiques :

- analyse élémentaire (qualitative et quantitative)
- réactions caractéristiques permettant de mettre en évidence la présence de certains groupements fonctionnels ou de certains fragments du squelette moléculaire.

2 - Procédés physiques :

- détermination des constantes physiques usuelles : point de fusion, point d'ébullition, indice de réfraction, R_f chromatographique
- techniques spectroscopiques : spectre ultra-violet, infra-rouge, résonance magnétique nucléaire, spectre de masse.

I - DETERMINATION DES CONSTANTES PHYSIQUES USUELLES

A - Point de fusion

La méthode de détermination du point de fusion d'un solide est importante et elle doit toujours être précisée lorsque l'on indique le point de fusion d'une substance.

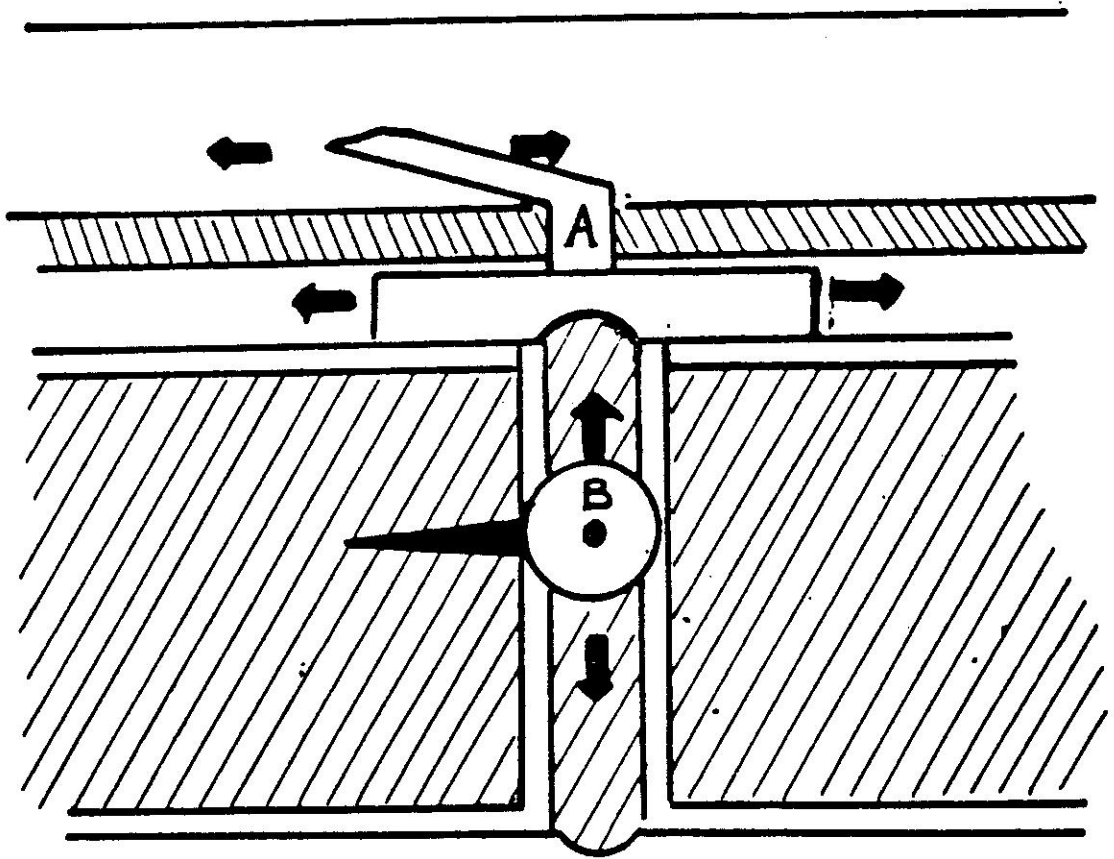
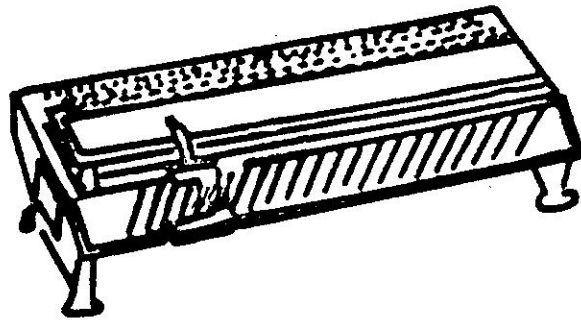
a) Méthode du point de fusion instantané

Dans cette méthode, on projette quelques cristaux de la substance sur une plaque chauffée et l'on note la température à laquelle la phase solide fait place à la phase liquide.

Deux appareils sont couramment utilisés :

1) Le bloc Maquenne : il est constitué par un bloc métallique chauffé de manière uniforme sur toute sa longueur (chauffage électrique ou au gaz). Un thermomètre s'enfonce dans la masse métallique, ce qui permet de négliger la correction de colonne émergente.

2) Le banc chauffant de Kofler (figure) : c'est l'appareil d'usage le plus courant au laboratoire. Il est constitué par un bloc métallique allongé chauffé électriquement. Le chauffage est tel que la température varie linéairement d'une extrémité à l'autre de la platine supérieure. Un curseur mobile permet de repérer, sur une échelle thermométrique latérale, la température correspondant à la plage de fusion de la substance.



BANC DE KOFLER

La linéarité entre la température et la position sur le banc n'étant qu'approximative, il convient d'effectuer un étalonnage dans le domaine du point de fusion de la substance à étudier.

- Déterminer approximativement le point de fusion en déposant quelques cristaux sur la platine tout d'abord dans la zone des basses températures, puis dans des zones de températures de plus en plus élevées, jusqu'à ce qu'on observe la fusion. L'index B étant approximativement en position centrale, lire à l'aide de l'index A la température approximative de fusion.

- Choisir parmi les produits de référence dont on dispose celui dont le point de fusion est le plus proche de la température lue précédemment

- Rechercher l'endroit exact de la platine où commence la fusion de la substance de référence. Placer alors l'index B de telle sorte qu'il indique la température exacte de fusion du produit de référence et ne plus y toucher par la suite.

- Rechercher l'endroit exact de la platine où commence la fusion de la substance à examiner, y placer l'index A et lire la valeur correspondante de la température.

b) Méthode du tube capillaire : Cf Travaux Pratiques de Chimie Organique

c) Méthode de la platine chauffante

Elle consiste à observer au microscope les phénomènes de fusion. Le produit, pulvérisé finement, est placé entre lame et lamelle sur une platine chauffante et on observe l'apparition de la phase liquide.

Dans son principe, cette méthode se rapproche le plus de la vraie fusion au sens des physiciens.

Le passage des cristaux de l'état solide à l'état liquide est facile à observer. D'autre part, il est aisé de s'apercevoir si l'échantillon est homogène ou s'il est constitué d'un mélange de plusieurs types de cristaux. Enfin, on peut observer assez nettement les phénomènes de décomposition.

Remarques : le point de fusion est un critère de pureté :

- les écarts fréquemment relevés dans la littérature entre les valeurs du point de fusion d'un même composé laissent à penser que la méthode et l'appareil jouent un rôle important dans cette détermination. Il convient donc de bien préciser les conditions opératoires lorsqu'on indique le point de fusion d'une substance.

- la présence d'impuretés, même en petites quantités, provoque presque toujours un abaissement du point de fusion, jamais une élévation.

B - Indice de réfraction : Cf Travaux Pratiques de Physique

C - Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (C.C.M.) est une chromatographie d'adsorption solide-liquide. Son extrême sensibilité en fait une technique de choix pour l'analyse des médicaments. Elle permet en outre de suivre le déroulement d'une réaction à partir d'une prise d'essai effectuée au sein du milieu réactionnel. La couche mince (phase stationnaire) est constituée par une substance finement pulvérisée jouant le rôle d'adsorbant. Il s'agit le plus souvent d'un gel de silice ou d'alumine ; ce gel est appliqué sur un support de verre, de plastique ou de métal.

Une substance est caractérisée par le R_f , en précisant l'éluant.

$$R_f = \frac{\text{Distance du point milieu de la tache au point de départ}}{\text{Distance du front du solvant au point de départ}}$$

II - TECHNIQUES SPECTROSCOPIQUES

Parmi les outils mis à disposition des chimistes pour la détermination de la structure des molécules organiques, les méthodes spectroscopiques fournissent de très nombreux renseignements.

La spectroscopie d'absorption dans le visible ou l'ultra-violet est une technique d'utilisation courante en analyse quantitative, les spectroscopies infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire (RMN) représentent les moyens d'investigation de routine d'étude des structures.

A - Spectroscopie infra-rouge

a) Principe : Cf Travaux Pratiques de Chimie Analytique

b) Techniques d'échantillonnage

Les spectres infra-rouges sont généralement réalisés soit en phase solide, soit en phase liquide.

1) Spectres en phase solide :

Ces méthodes s'adressent à des solides cristallisés et nécessitent la réduction de la substance en très fines particules (au mortier d'agate ou à l'aide d'un vibreur-broyeur).

Deux techniques sont couramment utilisées :

. Suspensions :

Les liants les plus employés sont le nujol (huile de paraffine) et l'hexachlorobutadiène (H.C.B.U.)

L'échantillon est broyé avec le liant de manière à obtenir une suspension homogène, que l'on place sur une lame de sel gemme à l'aide d'une spatule ou d'un agitateur.

Puis on recouvre la première lame par une seconde que l'on presse doucement sur la première de manière à étaler la suspension sous forme de film mince. Une rotation légère des deux lames, l'une par rapport à l'autre, permet d'obtenir une distribution plus uniforme.

La cuve ainsi confectionnée, maintenue à l'aide d'un support, est placée sur le trajet du faisceau échantillon du spectrophotomètre.

- Pastilles comprimées

On broie intimement un halogénure alcalin (le plus souvent KBr)* avec l'échantillon solide, comme pour la préparation d'une suspension.

On utilise en général 1 mg de solide pour 100 mg d'halogénure alcalin (pour des substances de P.M. voisin de 200). On augmente la concentration avec le P.M. . Le mélange doit être pulvérisé très finement dans un mortier en agate.

On comprime le mélange à température ordinaire, sous vide, et l'on obtient une pastille solide qui doit être transparente.

La pastille est fixée sur un support et placée sur le faisceau échantillon.

2) Spectres en phase liquide

On peut ainsi examiner les spectres de liquides purs, ou de solutions de solides ou de liquides

- Liquides purs

On peut appliquer la technique des suspensions pour obtenir des films minces de liquides

Cependant, les mesures d'intensité et les comparaisons de spectres sont réalisées plus facilement quand on peut contrôler l'épaisseur de l'échantillon.

C'est pourquoi l'on préfère utiliser des cuves pour spectres de solutions, d'épaisseur variant entre 0,005 et 0,1 mm.

Les liquides volatils doivent être étudiés en cuve scellée.

- Solutions

Les trois solvants les plus utilisés sont :

- . le tétrachlorure de carbone,
- . le sulfure de carbone,
- . le chloroforme (exempt d'alcool).

* Il faut utiliser du bromure de potassium pour spectroscopie.

L'épaisseur des cuves employées varie de 0,1 mm à 1 cm. Cependant, pour la pratique courante, on peut obtenir la plupart des spectres de solutions avec la même épaisseur de cuve (environ 0,5 mm), et un ensemble de 5 cuves de longueur 0,05 ; 0,1 ; 0,5 et 2,0 mm permet d'étudier à peu près tous les cas.

Le volume de la solution à préparer doit être d'environ 1 ml.

Il existe deux types principaux de cuves pour solutions :

- les cuves démontables, dont l'opérateur assemble les différentes parties pour chaque spectre (faciles à nettoyer),
- les cuves scellées, d'épaisseur déterminée.

Quel que soit le type de cuve utilisé, on place sur le faisceau de référence une cuve de même épaisseur contenant le solvant pur.

On enregistre alors la différence entre le spectre de la solution et celui du solvant, c'est-à-dire le spectre du soluté (sauf dans les régions où le solvant absorbe fortement) à condition que la cuve échantillon et la cuve de compensation aient la même épaisseur (avantage des cuves scellées).

N.B. : On peut aussi utiliser des cuves à épaisseur variable.

B - Résonance magnétique nucléaire (RMN du proton)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est sans aucun doute devenue le moyen le plus puissant pour la détermination de la structure des composés organiques, ainsi que pour l'étude de leur stéréochimie et de leur conformation.

a) Principe : Cf Chimie Analytique

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire est étroitement lié au spin nucléaire.

b) Préparation des échantillons

Pour réaliser le spectre de RMN d'une substance, il faut la dissoudre dans un solvant approprié de manière à obtenir une concentration d'environ 10 % (> 5 %).

Le solvant idéal en RMN est celui qui ne contient pas de protons. C'est le cas pour exemple du tétrachlorure de carbone CCl_4 .

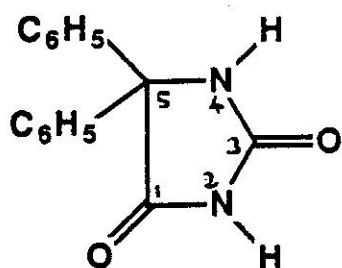
En réalité, il faut presque toujours recourir à d'autres solvants dans lesquels l'hydrogène est remplacé par du deutérium.

Les solvants deutérés les plus utilisés sont CDCl_3 (chloroforme deutéré) et $\text{CD}_3\text{-SO-CD}_3$ (DMSO d_6).

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESES

Phénytoïne - DIHYDAN*



5, 5-diphényl imidazolidine-2,4-dione

$C_{15}H_{12}O_2N_2$ $M = 252$

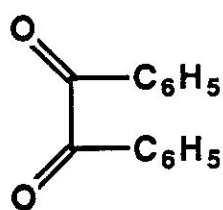
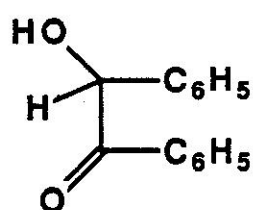
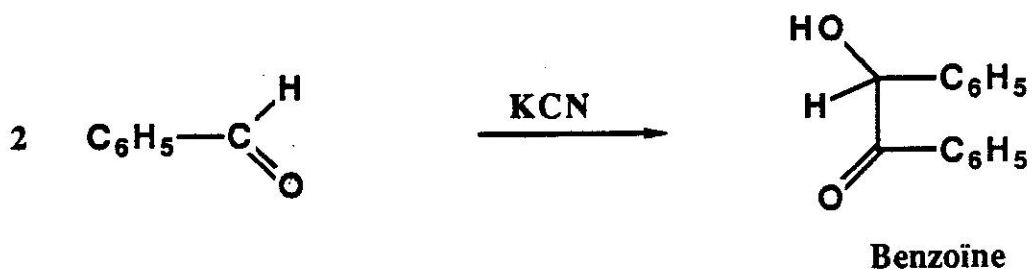
La phénytoïne est un dérivé des hydantoïnes ou uréides cycliques. C'est un composé qui possède des propriétés anticonvulsivantes et surtout anti-épileptiques.

Ce composé est inscrit à la Pharmacopée Française 1965.

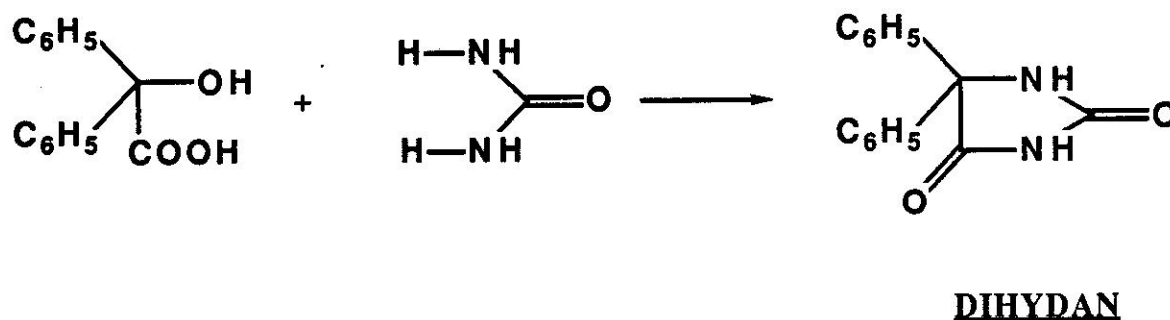
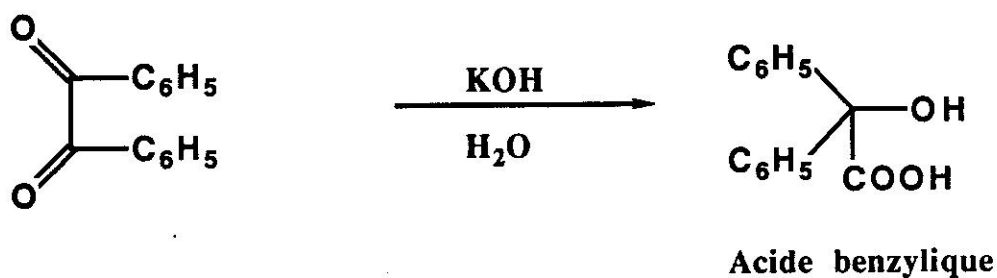
Principe de la préparation :

L'accès à cette molécule se fait en condensant l'urée avec l'acide benzylique. L'hétérocyclisation est une double addition élimination.

L'acide benzylique peut être préparé à partir de l'aldéhyde benzoïque.



Benzile



Mode opératoire :

N.B. : La technique décrite ci-dessous utilise la benzoïne comme produit de départ.

1 - Préparation du benzile

Dans un ballon de 500 ml, surmonté d'un réfrigérant, introduire :

- 10,5 g de benzoïne (0,05 mole)
- 120 ml d'acide nitrique concentré

Chauffer au bain-marie bouillant pendant 2 heures ; il se produit un important dégagement de vapeurs nitreuses, tandis qu'apparaissent deux couches distinctes (**opérer sous la hotte**).

Verser le contenu du ballon encore chaud dans 0,5 l d'eau contenant de la glace. Agiter vigoureusement à l'aide d'une baguette en verre.

Filter le précipité formé, le laver abondamment à l'eau, l'essorer et le sécher sur du papier filtre.

Prendre le point de fusion du produit brut et calculer le rendement de l'opération.

Peser le produit, prendre son point de fusion et calculer le rendement.

2 - Préparation de la diphénylhydantoïne

Dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant, introduire :

- 10,5 g de benzile (0,05 mole)
- 4,5 g d'urée (0,075 mole)
- 250 ml d'alcool à 95°
- 25 ml de solution aqueuse de potasse à 66 %

Porter à reflux 2 heures. Laisser refroidir et diluer le mélange par un égal volume d'eau, soit 275 ml.

Acidifier par HCl à 20 % en présence de tournesol (indicateur externe).

Après refroidissement, filtrer le précipité formé, le laver avec le minimum d'eau distillée et l'essorer.

Peser le produit sec et calculer le rendement : déterminer son point de fusion (Kofler).

3 - Recristallisation dans l'alcool à 95°.

Déterminer le point de fusion du produit après recristallisation, calculer le rendement.

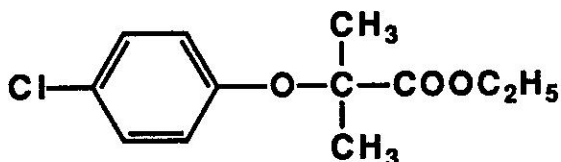
Calculer le rendement global à partir du benzile.

Caractérisation :

- 1) Caractères organoleptiques : aspect, couleur, odeur.
- 2) Point de fusion :
- 3) Solubilités : dans l'eau, l'alcool, l'éther
- 4) Chromatographie sur couches minces : vérifier la pureté, déterminer le Rf
- 5) Spectre infra-rouge : indiquer les principales bandes caractéristiques
- 6) Spectre de RMN H¹

Clofibrate LIPAVLON*

2-(p-chlorophénoxy)-2-méthyl propionate d'éthyle



$C_{12}H_{15}ClO_3$

PM = 242,5

Le clofibrate est un normolipémiant, inhibiteur de la synthèse hépatique des lipides.

Principe de la préparation :

La préparation met en oeuvre, au titre des matières premières :

- le parachlorophénol,
- l'acétone,
- le chloroforme,
- l'éthanol.

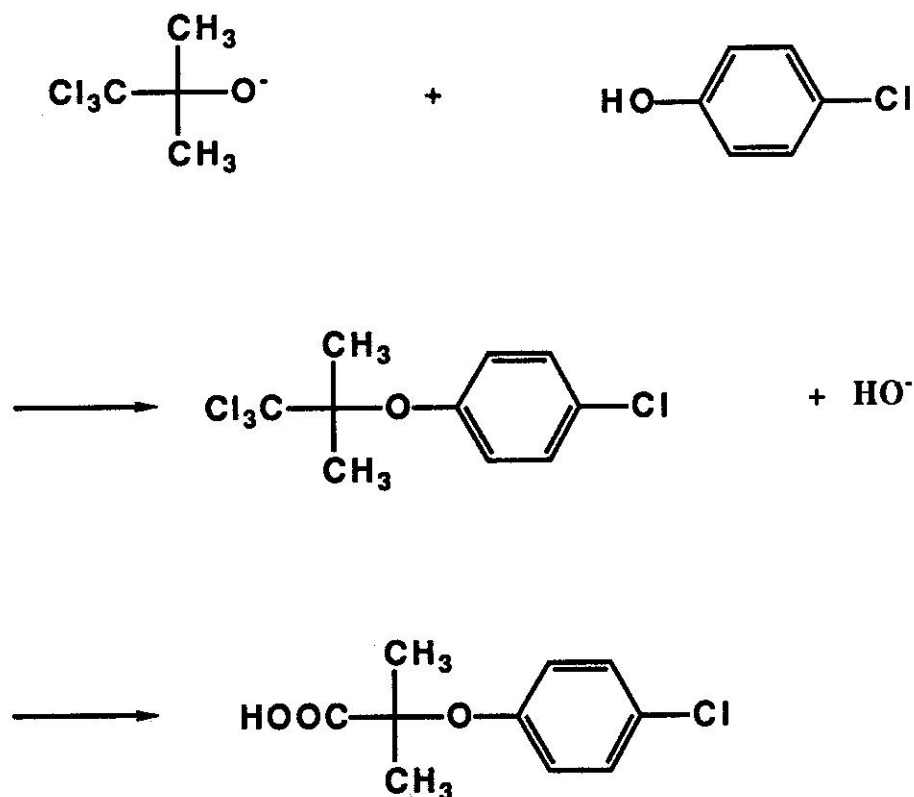
Cette synthèse comporte deux étapes :

a) dans un premier temps, formation de l'acide clofibrrique

- le chloroforme en présence de soude donne naissance à un carbanion qui se condense avec l'acétone:



- en présence de parachlorophénol, le dérivé trichloré est formé puis rapidement hydrolysé en acide clofibrique.



b) dans un deuxième temps, l'estérification en présence d'éthanol absolu fournit le clofibrate d'éthyle.

Mode opératoire :

1- Acide 2-(p-chlorophénoxy)-2-méthyl propionique

Dans un réacteur d'un litre muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on introduit successivement :

- 13 g (0,1 mole) de parachlorophénol,
- 100 ml d'acétone,
- 20 g (0,5 mole) de soude.

On porte à reflux avec agitation. On ajoute alors goutte à goutte 15 g (0,125 mole) de chloroforme.

On laisse 2 h à reflux après la fin de l'addition.

On évapore ensuite sous pression réduite et reprend le résidu par 250 cm³ d'eau froide. On lave à deux reprises par 50 cm³ d'éther.

La phase aqueuse est acidifiée lentement jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Il se forme une huile qui se prend en masse progressivement. Le précipité est filtré.

Prendre le point de fusion.

Le produit obtenu est mis en suspension dans deux litres d'eau bouillante. L'huile est décantée et la liqueur est filtrée à chaud.

On filtre après refroidissement. L'huile restante est alors épuisée à chaud par les eaux mères. On obtient ainsi un deuxième jet.

Prendre le point de fusion du produit.

Calculer le rendement.

N.B. : le produit peut être recristallisé à nouveau dans l'eau chaude ou même sublimé si nécessaire.

2 - Formation de l'ester : Clofibrate d'éthyle

A une solution de 10,7 g (0,05 mole) d'acide clofibrigue dans 50 ml d'éthanol absolu, on ajoute 2 ml d'acide sulfurique concentré et on porte au reflux pendant 5 heures. L'alcool est évaporé et le résidu est dilué avec de l'eau et extrait par du chloroforme. La phase organique est lavée à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium. Le chloroforme est ensuite évaporé sous pression réduite.

Le résidu est purifié par distillation sous pression réduite (bp = 148-150°/20 mmHg).

Caractérisation :

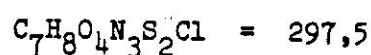
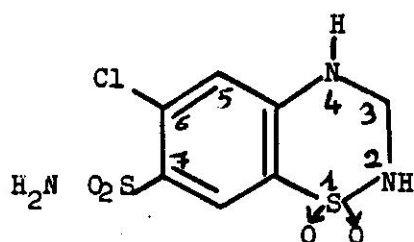
- 1) Caractères organoleptiques : aspect, couleur, odeur
- 2) Point de fusion
- 3) Solubilités : dans l'eau, l'alcool, l'éther éthylique, l'acétone
- 4) Chromatographie sur couches minces : vérifier la pureté, déterminer le Rf
- 5) Spectre infra-rouge : vérifier la présence des principales bandes caractéristiques de l'acide et du sel.
- 6) Spectre de RMN : Commenter le spectre de RMN H¹

N.B. : D'autres dérivés de l'acide clofibrigue sont commercialisés :

- un amide clofibrigue LIPENAN*
- fénofibrate LIPANTHIL*
- Bézafibrate BEFIZAL*
- Ciprofibrate LIPANOR*

Hydrochlorothiazide - ESIDREX*

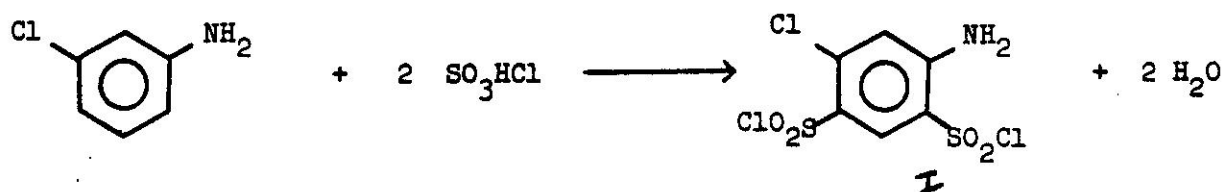
1,1-dioxyde-6-chloro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine



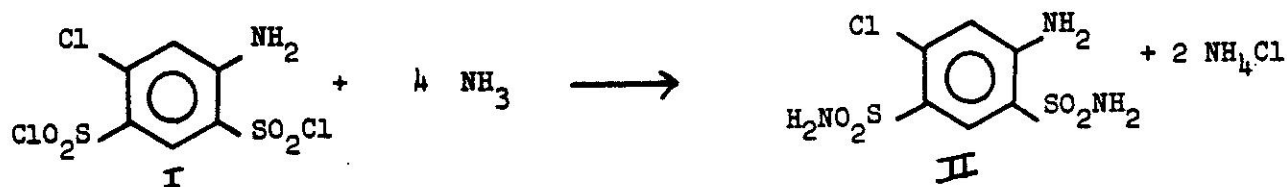
Principe de la préparation :

La méthode utilisée emprunte les étapes suivantes :

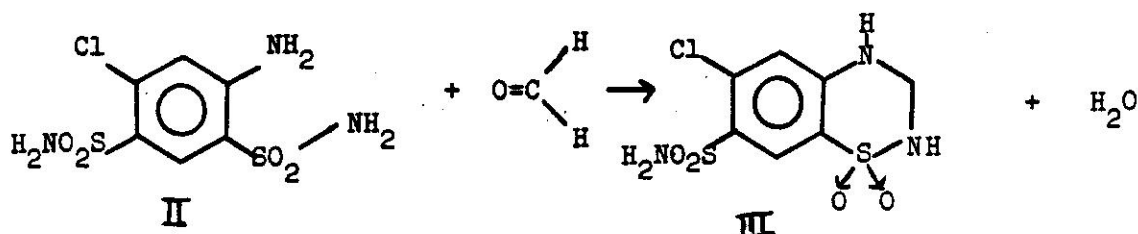
a) Sulfochloruration poussée de la m-chloraniline : traitée par un excès d'acide chlorosulfonique, la m-chloraniline fixe deux radicaux SO_2Cl



b) Transformation à l'aide d'ammoniac liquide du di-sulfochlorure I en disulfonamide II



c) Cyclisation du disulfonamide II, par action du formaldéhyde en milieu aqueux :



Mode opératoire* :

a) 4-Amino-6-chlorobenzène -1, 3-disulfochlorure

N.B. : Précautions indispensables :

- Les manipulations doivent être effectuées **sous la hotte**, et à l'abri de l'humidité, l'acide chlorosulfonique étant un liquide extrêmement corrosif et donnant des projections en présence d'eau. Il est nécessaire de se munir de **gants de protection et de lunettes de sécurité**.

- Un réacteur d'un litre est équipé d'un dispositif d'agitation, d'une ampoule cylindrique avec tube d'équilibrage de pression et de deux tubes pour l'entrée et la sortie des gaz. Un lent courant d'azote balaie l'appareil pendant la réaction et le gaz effluent traverse un piège à HCl.

- On place dans le ballon 325 cm³ d'acide chlorosulfonique, puis l'on ajoute **goutte à goutte**, à l'aide d'une ampoule à brome, à un mélange glace-eau contenu dans un bécher de 2 litres et agité magnétiquement.

N.B. : Cette opération, délicate en raison des projections possibles, doit être conduite à l'abri d'un écran de sécurité ; **le port de lunettes est obligatoire**.

Pour éviter que la température du mélange ne s'élève, il convient de rajouter de la glace au fur et à mesure de l'addition de la solution.

- Le solide formé est séparé par filtration à la trompe à eau, puis lavé par 100 à 200 cm³ d'eau glacée.

- Après essorage, le produit est séché sous vide phosphorique pendant 24 heures.

- Calculer le rendement en produit brut et déterminer son point de fusion instantané (Kofler).

- Le produit brut peut être recristallisé dans le chloroforme. Donner le rendement de la recristallisation et prendre le nouveau point de fusion.

- Spectre infra-rouge (KBr) : déterminer les principales bandes caractéristiques.

b) 4-Amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide (II)

- Dans un récipient de Dewar contenant 200 cm³ d'ammoniac liquide, maintenu sous agitation, on ajoute peu à peu, 45,4 g (0,14 mole) de disulfochlorure I.

- Après 30 minutes d'agitation, la solution est versée dans un bécher métallique, puis abandonnée jusqu'à évaporation complète de l'ammoniac.

- Le résidu est pulvérisé au mortier, puis divisé en deux parts égales. Chacune de ces parts est reprise par une quantité d'eau juste suffisante pour dissoudre le produit à l'ébullition.

*Selon W.J. CLOSE et coll. - J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 1132.

Après filtration à chaud de la solution, le sulfamide cristallise par refroidissement. Il est filtré puis séché pendant 24 heures.

- Calculer le rendement en produit cristallisé et déterminer son point de fusion instantané (Kofler) et son point de fusion sous microscope à platine chauffante (Reichert).

Effectuer un spectre I.R. du produit (en pastille de KBr), en indiquant les pics caractéristiques.

c) Hydrochlorothiazide (III)

- Dans un réacteur muni d'un dispositif d'agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on met en suspension 14,3 g (0,05 mole) de disulfonamide II dans 250 cm³ d'eau.

- On porte à reflux et on ajoute une solution de 5 cm³ de soluté de formaldéhyde à 30 % (0,05 mole) et de 3 g de chlorure d'ammonium dans 5 cm³ d'eau. Le reflux est maintenu pendant 90 minutes.

- Après refroidissement complet, le mélange est filtré sous vide et le solide est séché pendant 24 heures.

Calculer le rendement en produit brut et prendre son point de fusion sous le microscope.

- Après recristallisation dans l'eau, déterminer le nouveau point de fusion et effectuer un spectre I.R.. Comparer ce spectre avec celui du composé intermédiaire II.

TABLE DES MATIERES

	Pages
PREMIERE PARTIE - MATERIEL ET METHODES	3
CHAPITRE I - Matériel	4
I - Matériel de soutien	4
II - Matériel de chauffage	4
III - Verrerie	5
CHAPITRE II - Méthodes d'isolement et de purification	7
I - Filtration	7
II - Purification par recristallisation	7
III - Distillation sous pression réduite	8
IV - Evaporation sous pression réduite	8
V - Chromatographie sur colonne	8
CHAPITRE III - Identification des structures	10
I - Détermination des constantes physiques usuelles	10
A - Point de fusion	10
B - Indice de réfraction	13
C - Chromatographie sur couche mince	13
II - Techniques spectroscopiques	13
A - Spectroscopie infra-rouge	13
B - Résonance magnétique nucléaire	15
DEUXIEME PARTIE - SYNTHESSES	16
Phénytoïne - DIHYDAN*	17
Clofibrate de calcium - DABICAL*	20
Hydrochlorothiazide - ESIDREX*	23