

Protocole de transformation de la GBL en GHB

24 décembre 2023

1 Intérêt en réduction des risques de transformer la GBL en GHB

- Le GHB a été synthétisé pour la première fois en 1874 [11]. Sa première autorisation de mise sur le marché par l'ANSM date de 1961 [9], et a été concrètement utilisé comme médicament depuis [10] [9] [11] [5]. En 2024, il reste le composant principal d'au moins deux médicaments ([Xyrem®](#) et [Gamma-OH](#)). On dispose donc d'un bagage scientifique de 150 ans et d'un bagage médical de 63 ans sur cette substance.
- À contrario, la GBL est un solvant exclusivement d'usage industriel [1]. C'est une substance capable de dissoudre le caoutchouc et certains types de plastique [8], et il est entre autre utilisé comme décapant, en particulier dans l'industrie automobile [8]. Cette substance n'a jamais été utilisée comme médicament [1].
- Il est démontré que la GBL est absorbée beaucoup plus rapidement que le GHB [2] [3] [6] [5] [1] [7]. La consommation de GBL provoque un pic plasmatique de GHB beaucoup plus rapide et important que son équivalent molaire en GHB [2] [7] [1]. La consommation de GBL est donc plus addictive que le GHB, et suscite d'avantage de risques d'endormissement, voire d'overdose [7] [1].
- La GBL est corrosive pour les muqueuses, ce qui n'est pas le cas du GHB [8] [1]
- C'est de toute façon suivant cette réaction que le GHB vendu au marché noir est fabriqué, parce que c'est la façon la plus simple d'en faire et que les précurseurs sont facilement accessible. C'est également suivant cette réaction que le GHB de [10] a été synthétisé. Cependant, si vous achetez du GHB au marché noir, vous n'avez pas la main sur ce processus. Le faire soi-même offre l'avantage de maîtriser cette variable, d'autant plus qu'il est tout à fait possible d'obtenir un produit consommable dans des condition de sécurité raisonnables.
- Pour les raisons citées ci dessus, il est recommandé par des personnes formées à la réduction des risques de consommer plutôt du GHB que de la GBL, et des tutoriel à cette intention sont diffusés :
 - [Sur psychoactif](#)
 - [Sur Psychonaut](#)

2 Glossaire des molécules impliquées

2.1 Gamma-butyrolactone (GBL)

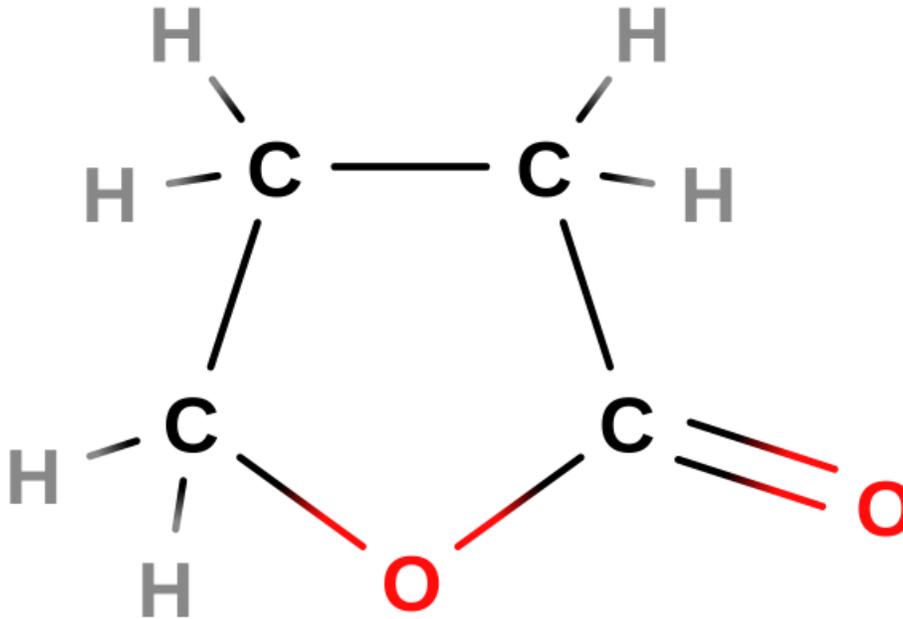


FIGURE 1 – Molécule de GBL [4]

2.2 Acide 4-hydroxybutanoïque (GHB)

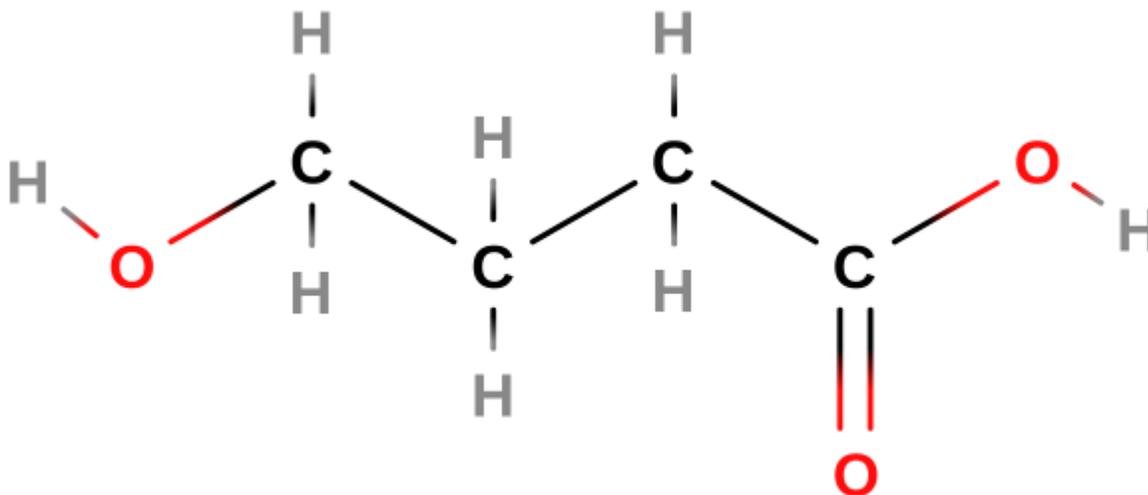


FIGURE 2 – Molécule de GHB [4]

2.3 Anion 4-hydroxybutanoate

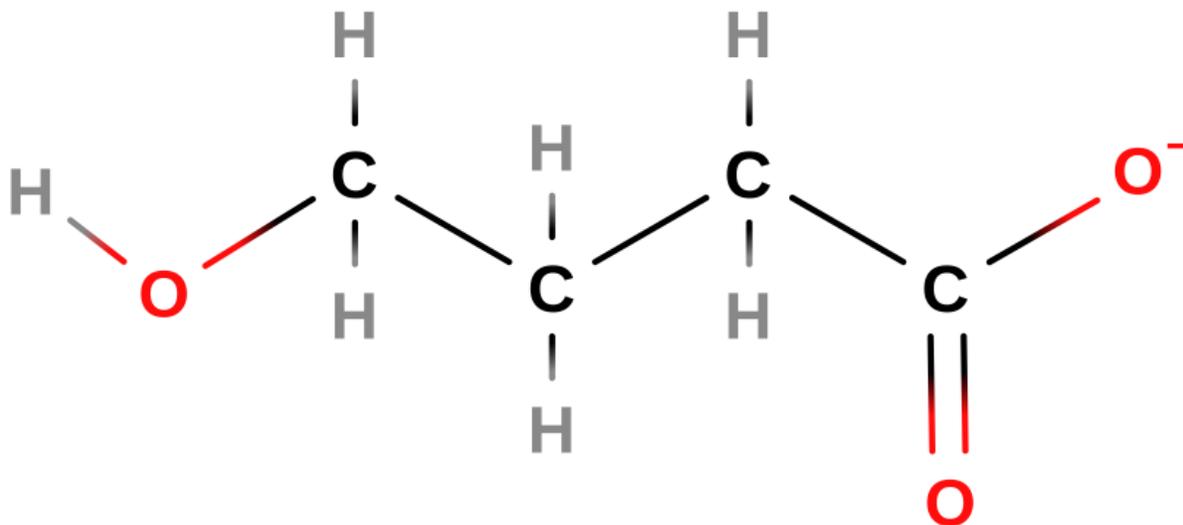


FIGURE 3 – Anion 4-hydroxybutanoate, aussi appelé gamma-hydroxybutyrate [4]

2.4 Anion hydroxyde (Soude)



FIGURE 4 – anion hydroxyde

3 Partie théorique

la réaction qui permet de transformer la GBL en GHB est une réaction de [saponification](#). De manière générale, la réaction de saponification est une réaction d'hydrolyse en milieu basique qui permet de séparer un [ester](#) en un ion carboxylate d'une part, et en un alcool (au sens chimique) d'autre part [12] (page 1400) [4]. Cette réaction se produit lors de l'ajout d'une solution contenant des ions hydroxyde. C'est une réaction lente, exothermique et totale [12].

Dans le cas qui nous intéresse, la gamma-butyrolactone est un [ester carboxylique cyclique](#) à quatre carbones [4]. Le fait que cet ester soit cyclique implique que la réaction de saponification ne va pas produire deux, mais une seule molécule comportant une fonction alcool sur son carbone terminal, et une fonction acide carboxylique sur son premier carbone [12].

Cette réaction se déroule en trois étapes :

3.1 Addition nucléophile de l'ion OH^- sur l'ester

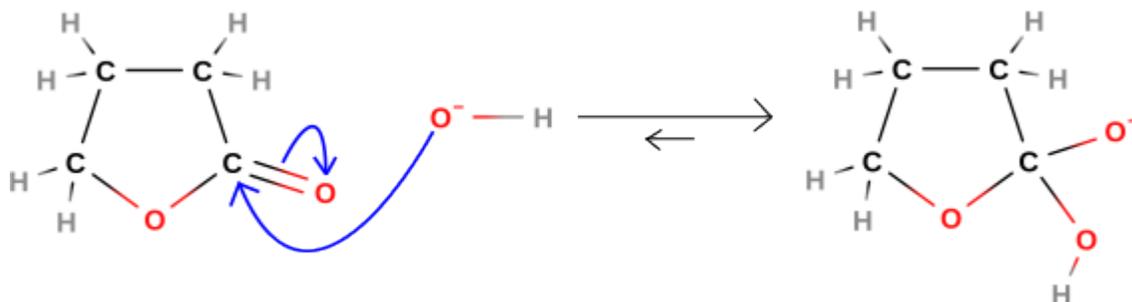


FIGURE 5 – Addition nucléophile de OH^- pour former un ion alcoolate. Cette réaction est à double sens, avec un équilibre déplacé vers l'ion alcoolate. Cette réaction est permise car l'oxygène est un atome électronégatif. L'atome d'oxygène du groupe carbonyle tend à attirer vers lui la double liaison, ce qui confère une charge partielle positive à l'atome de carbone. Cette charge partielle confère à l'atome de carbone les propriétés d'un [acide de Lewis](#), susceptible d'accepter une liaison dative de l'ion hydroxyde possédant un doublet d'électrons.

3.2 Transfert du groupe alcoolate

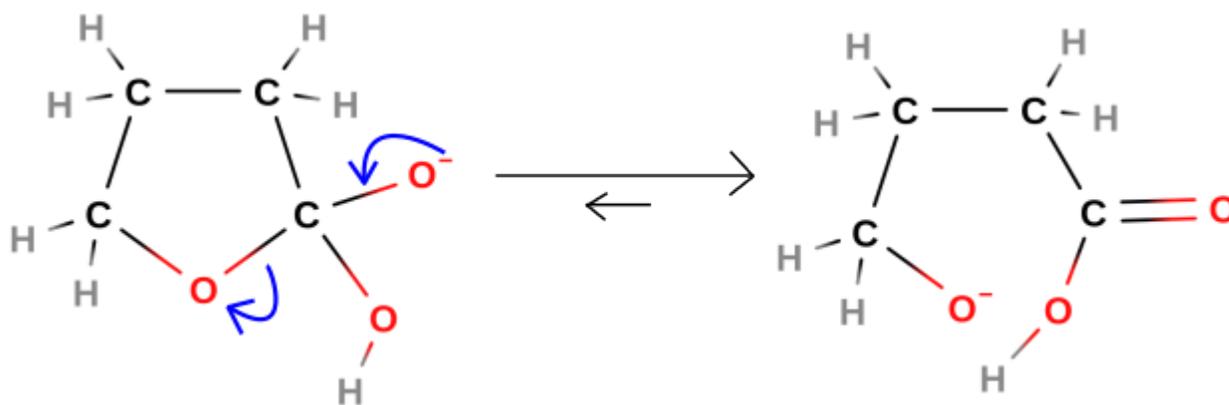


FIGURE 6 – Transfert du groupe alcoolate sur le carbone 4 (le carbone gamma) et ouverture du cycle. Cette réaction est à double sens, mais est aussi déplacée vers la droite.

3.3 Réaction acido-basique intramoléculaire

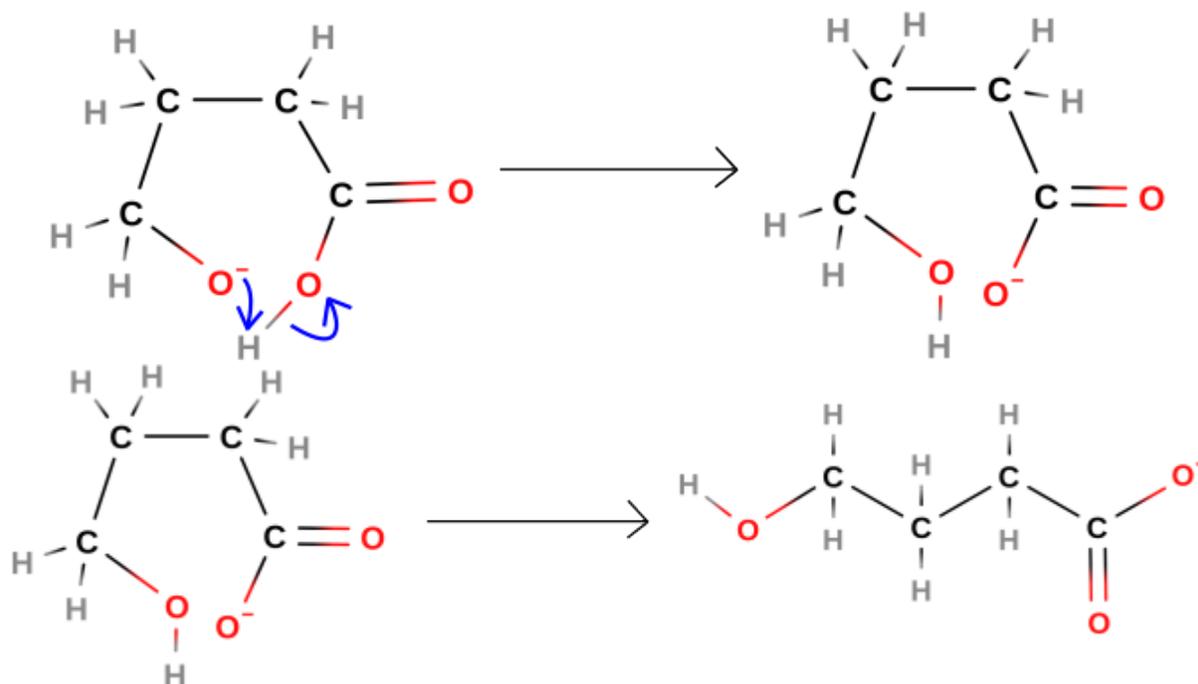


FIGURE 7 – Le groupe alcoolate ($R-O^-$) du carbone 4 réagit avec la fonction acide carboxylique au sein de la même molécule pour former l’anion 4-hydroxybutanoate, qui est le produit que nous souhaitons obtenir. L’ion alcoolate est une base extrêmement forte. De ce fait, la réaction avec l’acide carboxylique est totale (pK_a compris entre 18 et 20). C’est cette partie de la réaction qui rend l’ensemble de la réaction de saponification totale, car elle consomme l’ensemble des sous-produits précédents.

4 Protocole expérimental

Ce protocole expérimental compile les informations de [ce tutoriel](#), de [celui ci](#), et de [cet article scientifique](#).

4.1 Stœchiométrie

La première chose à faire est de déterminer la **masse de soude à utiliser** pour réaliser la transformation. L’étude de la réaction de la GBL avec l’ion hydroxyde montre qu’une molécule de GBL réagit avec un ion hydroxyde. Afin d’obtenir un pH neutre et de consommer tous les réactifs durant la réaction, la GBL et les ions hydroxydes doivent être préparés en **proportions stœchiométriques**.

Soit m_{gbl} la **masse** de GBL à transformer (Attention! On parle ici de la masse. Pas du volume). La masse molaire M_{gbl} de la GBL est de $86,0892 \pm 0,0042$ g/mol. La quantité de

matière contenue dans m_{gbl} est par définition :

$$n_{gbl} = \frac{m_{gbl}}{M_{gbl}} \quad (1)$$

Or pour respecter la stœchiométrie, la quantité de matière d'hydroxyde de sodium (NaOH) doit être la même. Donc :

$$n_{NaOH} = n_{gbl} \quad (2)$$

Or

$$n_{NaOH} = \frac{m_{NaOH}}{M_{NaOH}} \quad (3)$$

Avec $M_{NaOH} = 39,9971 \pm 0,0004$ g/mol

Donc, en combinant (1) et (3) via (2), on obtient

$$\frac{m_{NaOH}}{M_{NaOH}} = \frac{m_{gbl}}{M_{gbl}} \quad (4)$$

$$m_{NaOH} = \frac{m_{gbl} \times M_{NaOH}}{M_{gbl}} \quad (5)$$

Application numérique :

$$\frac{M_{NaOH}}{M_{gbl}} = 0.4607$$

Donc

$$m_{NaOH} = 0.4607 \times m_{gbl} \quad (6)$$

Sur le site de Psychoactif, on peut trouver [ici](#) un tutoriel simplifié de transformation par un usager. Celui ci mélange 120 ml de GBL (c'est à dire 135 grammes, car la masse volumique de la GBL est de 1.13 g/ml) avec 63 grammes de soude. l'application de l'équation (6) nous donne une masse théorique de 62.2g, ce qui confirme l'exactitude de cette équation.

4.2 Matériel

4.2.1 Matériel de protection

- Une blouse
- Des lunettes
- Des gants

4.2.2 Produits chimiques

- De la GBL
- De l'hydroxyde de sodium solide
- De l'eau distillée
- Du sulfate de cuivre anhydre (optionel)
- Une bouteille de vinaigre : en cas de projections de soude, asperger de vinaigre et ensuite, rincer abondamment à l'eau (neutralisation de la soude par l'acide acétique).

4.2.3 Instruments

- Une balance de précision
- Un thermomètre à sonde
- Un agitateur magnétique chauffant
- Un barreau aimanté
- Du papier pH à large plage de valeurs (de 0 à 14)
- Du papier pH à plage de valeurs centrée entre 6 et 8

4.2.4 Verrerie

- Un beshher pour la GBL
- Un bol pour l'hydroxyde de sodium solide
- Un erlenmeyer pour la solution d'hydroxyde de sodium
- Un cristalliseur pour le GHB

4.3 Évaluation de la pureté de la GBL (optionel)

Le sulfate de cuivre permet de détecter la présence d'eau. Lorsqu'il est anhydre, il est blanc. En présence d'eau, il devient bleu. Ce test permet de détecter si la GBL a été coupée avec de l'eau.

- Si le sulfate de cuivre est déjà bleu, le deshydrater en le faisant chauffer. Il devient alors blanc.
- Déposer un peu de sulfate de cuivre anhydre dans une assiette.
- Pipetter quelques dixièmes de ml de GBL et le déposer sur les cristaux de sulfate de cuivre.
- Le sulfate de cuivre doit rester blanc. S'il vire au bleu, c'est que la GBL est coupée avec de l'eau.

4.4 Préparation de la solution d'hydroxyde de sodium

- Choisir une masse approximative de GBL à transformer (On pèsera la quantité exacte ultérieurement). Par exemple 130 grammes. Attention à garder un peu de GBL en réserve en cas de foirage (voir chapitre Rétrospectives).
- En déduire la masse approximative de soude de soude à utiliser à l'aide de l'équation (6). En l'occurrence 62.2 grammes.
- Pesez cette quantité approximative et notez la valeur exacte m_{NaOH} affichée par la balance (Par exemple 63.348g).
- Peser dans le beshher la masse exacte de GBL m_{gbl} à transformer en fonction de la masse exacte m_{NaOH} pesée précédemment en inversant l'équation (6) (En l'occurrence 137.50g). Nous procédons dans cet ordre parce qu'il est plus facile d'ajuster la masse d'un liquide en le pipettant que la masse d'un solide. Réserver la GBL pour plus tard.
- Mettez environ 3 fois la masse d'hydroxyde de sodium m_{NaOH} en eau distillée dans l'erlenmeyer.
- Isérez le barreau magnétique dans l'erlenmeyer. Posez sur l'agitateur magnétique et activez l'agitation sans chauffer.
- incorporez *lentement* la poudre d'hydroxyde de sodium. **!! Attention !! : la réaction de dissolution de l'hydroxyde de sodium est exothermique (dégage de la chaleur) : Toujours mettre l'hydroxyde de sodium dans l'eau, et non l'inverse.**
- Attendre que la solution soit devenue totalement transparente avant de continuer.

4.5 Saponification de la GBL

- Récupérez le barreau aimanté et mettez le dans le beshher de GBL
- Mettez le beshher de GBL sur l'agitateur magnétique. Activez l'agitation et le chauffage. Amenez la GBL à 120°.
- Incorporez lentement la solution d'hydroxyde de sodium et tester régulièrement le pH. Attention : la GBL est un **acide de Lewis** (Par opposition à un **acide de Brønsted-Lowry**). Un acide de Lewis n'est pas nécessairement un donneur de proton, et la GBL n'en est pas un. De fait, le papier pH ne réagit pas avec la GBL. La soude est à la fois une base de Brønsted et une base de Lewis, mais elle est consommée par la réaction. Ça signifie qu'on s'attend à ce que le pH monte lors de l'ajout de la soude, mais qu'il est supposé redescendre ensuite. Là, Deux cas de figure peuvent se présenter :
 - La GBL est de bonne qualité et a été achetée récemment. Dans ce cas, les réactifs sont en proportions stœchiométriques et toute la soude peut être ajoutée car il y en a la quantité exactement suffisante.
 - La GBL a été coupée avec de l'eau par le dealer. Ou alors, elle a été conservée pendant longtemps et une partie a été hydrolysée en GHB. En effet, il est prouvé que la saponification de la GBL est une réaction spontanée qui se produit à pH neutre (Sur une échelle de plusieurs semaines à plusieurs mois) [4]. **Dans les deux cas, ça signifie qu'il y a moins de GBL que prévu et que la soude est dans ce cas en excès.**

- Dans tous les cas, lorsque le pH ne redescend plus, c'est que la soude devient le réactif en excès et qu'il faut arrêter d'en ajouter.
- Remuez pendant 10 à 20 minutes, jusqu'à obtenir un mélange parfaitement homogène à l'arrêt de l'agitation (Pour rappel, la réaction de saponification est une réaction lente).
- Testez le pH. A ce moment là, il ne doit pas être supérieur à 8. **Si ce n'est pas le cas, le produit n'est pas consommable.** Passez à la partie Rétrospective et récupération d'un foirage.
- Montez la température pour faire évaporer l'eau. La température ne doit pas dépasser 150°C.
- Au fur et à mesure que l'eau s'évapore, le liquide va devenir de plus en plus visqueux. C'est du 4-hydroxybutanoate de sodium à l'état liquide.
- Lorsque le niveau du mélange ne diminue plus, éteindre le réchaud et versez le contenu du beshher dans un cristalliseur
- Le 4-hydroxybutanoate de sodium va se solidifier. Vous devriez obtenir à la fin des cristaux blancs.

4.6 Rétrospectives et comment récupérer un foirage

Après avoir fait la manipulation, il est très facile de rajouter trop de soude et d'avoir un pH non consommable, même lorsque la stoechiométrie a été scrupuleusement respectée. Lors j'ai effectué la manipulation, le pH était de 7.2 jusqu'à ce qu'il ne reste qu'un petit fond de soude dans l'erenmeyer. J'ai donc cru que ma pesée était correcte et j'ai ajouté la soude qu'il restait. J'ai obtenu un pH de 12.

Ceci est du au fait que le pH est par définition $-\log[H^+]$. Il s'agit d'une échelle logarithmique et un excès de soude de seulement quelques gouttes peut générer une erreur de plusieurs ordres de grandeur.

Si ça arrive, ça peut être récupéré en utilisant la réserve de GBL. On rajoute l'un des réactifs pour épuiser la soude en excès :

- Rajouter lentement la réserve de GBL en testant régulièrement le pH. Ça provoque une ébullition soudaine en raison de la saponification exothermique de la GBL.
- Lorsque cette ébullition commence à être moins importante, continuer à incorporer la GBL en testant régulièrement le pH sur la plage de valeur entre 6 et 8.
- Vous pouvez vous arrêter quand le pH passe en dessous de 8. Personnellement, je me suis arrêté à un pH de 7. À ce moment, l'ajout de GBL ne provoque plus d'ébullition soudaine.

Références

- [1] Jan van AMSTERDAM et al. « Risk assessment of GBL as a substitute for the illicit drug GHB in the Netherlands. A comparison of the risks of GBL versus GHB ». In : *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70.2 (nov. 2014), p. 507-513. ISSN : 0273-2300. DOI : [10.1016/j.yrtph.2014.08.014](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.08.014). URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230014002037>.
- [2] C. ARENA et Ho-Leung FUNG. « Absorption of Sodium γ -hydroxybutyrate and its Prodrug γ -butyrolactone : Relationship Between in vitro Transport and in Vivo Absorption ». In : *Journal of Pharmaceutical Sciences* 69.3 (mars 1980), p. 356-358. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1002/jps.2600690331](https://doi.org/10.1002/jps.2600690331). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600690331>.
- [3] Francesco Paolo BUSARDÒ et al. « Replacing GHB with GBL in Recreational Settings : A New Trend in Chemsex ». In : *Current Drug Metabolism* 19.13 (nov. 2018), p. 1080-1085. ISSN : 1389-2002. DOI : [10.2174/1389200219666180925090834](https://doi.org/10.2174/1389200219666180925090834). URL : <http://dx.doi.org/10.2174/1389200219666180925090834>.
- [4] Laura A CIOLINO et al. « The chemical interconversion of GHB and GBL : forensic issues and implications ». In : *Journal of Forensic Sciences* 46.6 (2001), p. 1315-1323. URL : https://www.researchgate.net/publication/11641451_The_chemical_interconversion_of_GHB_and_GBL.
- [5] Laurène DUFAYET et al. « Acide γ -Hydroxybutyrique (GHB), γ -butyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD) : revue de la littérature des aspects pharmacologiques, cliniques, analytiques et médico-légaux ». In : *Toxicologie Analytique et Clinique* 35.1 (mars 2023), p. 1-22. ISSN : 2352-0078. DOI : [10.1016/j.toxac.2022.09.004](https://doi.org/10.1016/j.toxac.2022.09.004). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2022.09.004>.
- [6] Melanie A. FELMLEE, Bridget L. MORSE et Marilyn E. MORRIS. « γ -Hydroxybutyric Acid : Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology ». In : *The AAPS Journal* 23.1 (jan. 2021). ISSN : 1550-7416. DOI : [10.1208/s12248-020-00543-z](https://doi.org/10.1208/s12248-020-00543-z). URL : <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-020-00543-z>.
- [7] A. K. GOODWIN et al. « Behavioral effects and pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1, 4-butanediol (1, 4-BD) in baboons ». In : *Psychopharmacology* 204.3 (fév. 2009), p. 465-476. ISSN : 1432-2072. DOI : [10.1007/s00213-009-1477-8](https://doi.org/10.1007/s00213-009-1477-8). URL : https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00213-009-1477-8.pdf?error=cookies_not_supported&code=9cd6a2df-fb5e-4b58-9bb2-92637bdbff8c.
- [8] INRS. *gamma-Butyrolactone - Fiche toxicologique*. Report. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), 2018. URL : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_247§ion=caracteristiques.
- [9] Pascal KINTZ et al. « GHB dans le sang post-mortem. Critères d'interprétation ». In : *Annales de Toxicologie Analytique* 16.2 (2004), p. 133-138. ISSN : 0768-598X. DOI : [10.1051/ata/2004018](https://doi.org/10.1051/ata/2004018). URL : <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2004/02/ata20042p133.pdf>.
- [10] H. LABORIT. « Sodium 4-hydroxybutyrate ». In : *International Journal of Neuropharmacology* 3.4 (sept. 1964), 433-IN8. ISSN : 0375-9458. DOI : [10.1016/0028-3908\(64](https://doi.org/10.1016/0028-3908(64)

- 90074-7. URL : <https://chemistry.mdma.ch/hiveboard/rhodium/pdf/ghb.review.laborit.pdf>.
- [11] Alexander SAYTZEFF. « 4. Ueber die Reduction des Succinylchlorids ». In : *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 171.2 (jan. 1874), p. 258-290. ISSN : 0075-4617. DOI : [10.1002/jlac.18741710216](https://doi.org/10.1002/jlac.18741710216). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18741710216>.
- [12] M.B. SMITH et J. MARCH. *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure*. Wiley, 2007. ISBN : 9780470084946. URL : <https://rushim.ru/books/mechanizms/march6ed.pdf>.