

# LC12 – MOLÉCULES DE LA SANTÉ

13 octobre 2015

François Damon & Timothée Chauviré

« Les gens bien portant sont des malades qui s'ignorent. »

LOUIS JOUVET – KNOCK

## Niveau : Lycée

## Commentaires du jury

Les leçons 1, 4, 12, 13 ne doivent pas être des « leçons de choses » ou des catalogues mais demandent à être développées à un niveau scientifique suffisant montrant les qualités de synthèse et de rigueur des candidats.

Cette leçon a changé de dénomination après 2010, et s'appelait *Molécules de la santé : acides aminés et peptide*. Ceci laisse à supposer que le jury s'attend à une large ouverture sur les molécules ayant des propriétés

## Bibliographie

- |   |   |
|---|---|
| ➤ <i>Physique Chimie T.S</i> , Microméga                          | → L'essentiel des notions sur les acides aminés et les peptides pour les T.S. |
| ➤ <i>Traité de Chimie organique</i> , Volhard                     | → Pour alimenter la discussion sur la porphyrine.                             |
| ➤ <i>Florilège de chimie pratique</i> , Daumarie                  | → Un des rares bouquin traitant de la spectroscopie de la porphyrine.         |
| ➤ <i>100 manipulations de Chimie</i> , Masplède                   | → Synthèse du paracétamol.  |
| ➤ <i>Des expériences de la famille Réd-Ox</i> , Cachau-Herreillat | → Dosage de la Bétadine.  |
| ➤ <i>Chimie Industrielle</i> , Perrin                             | → Pour une discussion plus concrète sur les enjeux économiques.               |

## Prérequis

- Spectre UV-visible
- Représentation de Lewis
- Complexes et liaisons ioniques
- Dosage et tableau d'avancement

## Expériences

- ☞ Métallation et étude spectrale de la porphyrine.
- ☞ Synthèse du paracétamol.
- ☞ Dosage de la Bétadine.

## Table des matières

<b>1 Molécules du métabolisme</b>	<b>2</b>
1.1 Acides aminés et peptides . . . . .	2
1.2 Étude d'une molécule « d'assistance biologique » . . . . .	2
<b>2 Principe actif</b>	<b>5</b>
2.1 Le paracétamol . . . . .	5
2.2 Analyse de la réaction . . . . .	6
<b>3 Les antiseptiques</b>	<b>6</b>
3.1 Propriété oxydante . . . . .	6
3.2 Dosage de la Bétadine® . . . . .	7

## Motivations

Le plus souvent on définit le concept de santé comme un état physique pour lequel aucune maladie se manifeste de manière symptomatique. Un état de bonne santé (physique) est rarement atteignable en pratique car nécessiterai un contrôle absolu de tout les processus biologiques ayant cours chez un individu.

À l'orée de la seconde guerre mondial, les Nations Unis ont créé une Organisation Mondiale de la Santé dont le but est de garantir un bon niveau de santé pour la population mondiale. Elle s'est assignée de répondre à deux problématiques :

- Une couverture sanitaire universelle (passant par la production de médicaments et de produits de préventions au coût abordables).
- Un développement en matière de recherche médicale (passant par une meilleure compréhension des mécanismes chimiques du vivant).

## 1 Molécules du métabolisme

L'ensemble des processus chimiques ayant lieu dans le corps humain revêt la dénomination de métabolisme. Ces processus peuvent prendre diverses formes et nous allons dans cette partie discuter en particulier de deux d'entre-elles.

### 1.1 Acides aminés et peptides

➤ Terminal S, Microméga (p. 502)

Un acide aminé est une molécule caractérisée par un groupe amino ( $-\text{NH}_2$ ) et un groupe carboxyle. La plupart des **acides  $\alpha$ -aminés**<sup>1</sup> dont le corps humain a besoin pour son fonctionnement sont synthétisés *in vivo*. La réaction entre le groupe amino et le groupe carboxyle ( $-\text{COOH}$ ) de deux acides  $\alpha$ -aminés conduit à la formation d'un groupe amide ( $-\text{CONH}-$ ), et donne lieu à une molécule qui est un **dipeptide** (cf. Prix Nobel de Chimie 1902, Hermann Fisher). Lorsque le nombre d'acides aminés composant le peptide est compris entre 50 et 100, on parle de **polypeptide** et pour un nombre supérieur à 100 la molécule est appelée **protéine**.

↓ Une des protéines centrale pour le métabolisme respiratoire est l'**hémoglobine**, que l'on retrouve au sein des globules rouge. La biologie nous apprend que cette protéine permet le transport du dioxygène dans le sang. Il est légitime de ce demander quel est le mécanisme mis en jeu dans ce cadre. On associe aussi généralement à l'hémoglobine une couleur : le rouge.

### 1.2 Étude d'une molécule « d'assistance biologique »

➤ Traité de Chimie organique, Volhard (p. 1221)

Ces deux propriétés proviennent d'une seule et même molécule : l'**hème**<sup>2</sup> composée d'une molécule cyclique, la porphyrine qui est complexée par un métal<sup>3</sup> (cf. figure 1). Nous nous intéressons ici plus particulièrement à sa métallation par un atome de Fer(II), qui compose le site actif de la molécule de hème. C'est la présence de cet atome de Fer qui donne à l'hémoglobine une **affinité pour le dioxygène**.

1. La dénomination, issue de la biochimie,  $\alpha$  provient de la position du groupement amino dans la chaîne carbonée.

2. Qui n'est pas un peptide.

3. Elle est au cœur de plusieurs molécules biologiques (ex : Cobalt pour la vitamine B12, Manganèse pour la Chlorophylle).

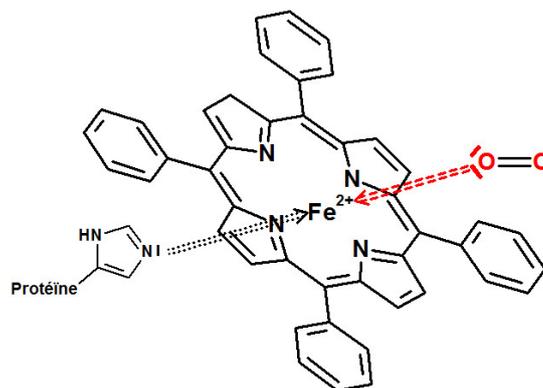


FIGURE 1 – Représentation de la molécule de m-TTP complexée par un atome de Fer(II). Les flèches en pointillées représentent schématiquement les liaisons ioniques rentrant en jeu dans le cadre de l'hémoglobine liant l'atome de Fer à une protéine et à une molécule de dioxygène.

↓ Il est donc, de manière générale, indispensable de trouver des moyens de réguler le métabolisme.

### Métallation et étude spectrale de la porphyrine

🔗 Florilège de chimie pratique (p. 47)

⌚ 15 minutes

#### Matériel

- Spectromètre UV-Visible, cuve UV-Visible en verre.
- Tube à essai, fiole jaugée 100 mL, condenseur à air pour tube à essai, bec Bunsen, fiole jaugée de 25 mL.

#### Réactifs

7 mg de méso-TétraPhénylPorphyrine (m-TTP), acide éthanoïque pur, 70 mg d'acétate de Fer(II) ( $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ ) (en excès), sulfate de magnésium anhydre.

#### Protocole

- Peser 7 mg de m-TTP ( $M=614,7 \text{ g.mol}^{-1}$ ), l'introduire dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'acide éthanoïque pur. ( $C_{\text{porphyrine}} = 1.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ).
- (on a changé le protocole sur cette étape pour moins s'embêter avec la verrerie) Prélever 10 mL de la solution de m-TTP et l'introduire dans un tube à essai muni d'un condenseur à air. Ajouter l'acétate de Fer (70 mg) et chauffer l'ensemble durant 5 minutes avec une flamme de Bec Bunsen. On observe un changement de couleur.
- On procède à une extraction en récupérant le mélange réactionnel dans une ampoule à distiller. On ajoute ensuite 10 mL de toluène environ et 10 mL de sel NaCl saturé. On agite puis on rajoute de l'eau distillé (10 mL environ) et on sépare enfin phase aqueuse et phase organique. On lave ensuite une seconde fois avec de l'eau distillé.
- On récupère finalement la phase organique qu'on sèche avec du sulfate de magnésium anhydre. On réserve la solution dans une fiole jaugée de 25 mL que l'on complète avec du toluène.
- On réalise une dilution par 10, puis on prélève quelques millilitres de cette solution obtenue, que l'on place dans une cuve pour une analyse au spectromètre UV-visible. (On fait le blanc en parallèle avec une cuve de solvant (toluène)).

Chauffer dans un tube à essai pour montrer le changement de couleur + analyse du spectre UV-visible.

L'analyse spectroscopique de la m-TTP (figure 2, gauche courbe noire) montre un pic intense à une longueur d'onde de  $\lambda = 514 \text{ nm}$  (couleur complémentaire Orange) ainsi que trois autres pics à  $\lambda = 548 \text{ nm}$ ,  $591 \text{ nm}$  et  $648 \text{ nm}$  (couleurs complémentaires resp. Violet-Rouge, Violet et Bleu-Vert). Après métallation par un atome de  $\text{Fe}^{2+}$ , (courbe rouge de la figure 2) révèle dans le visible un seul pic en absorbance à la longueur d'onde  $\lambda = 508 \text{ nm}$  (figure 2, gauche courbe

rouge). La solution est alors de couleur orange.

Il est intéressant de comparer le spectre obtenue pour le complexe avec celui d'une solution de myoglobine (forme de l'hémoglobine n'ayant d'un seul hème). La figure 2 de droite obtenue en laboratoire révèle un pic à 504 nm. Il est difficile de comparer quantitativement ces deux spectres en intensité, pour autant on observe une bonne adéquation pour la longueur d'onde du pic.

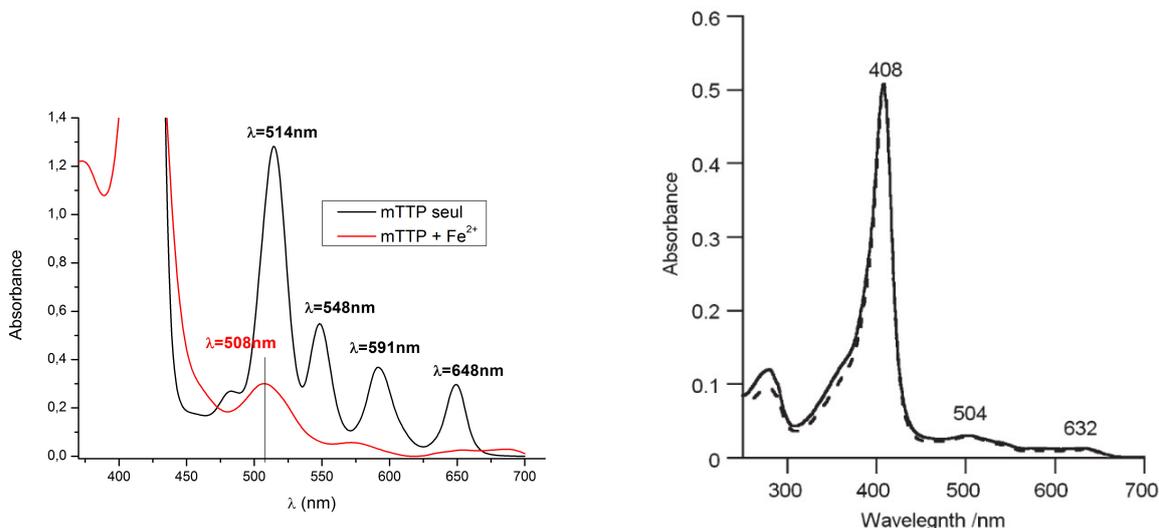


FIGURE 2 – (Gauche) : Spectre UV-visible de la m-TTP et de la m-TTP complexée par un atome de Fer(II). (Droite) : Spectre UV-visible obtenu pour une solution de myoglobine. *Chem. Comm.* **29** 3131 (2006).

Cette molécule a la propriété de se complexer avec des molécules diatomiques comme le dioxygène, amenant à son transport dans le sang. Malheureusement, ce type de complexe peut aussi se faire avec du monoxyde de carbone qui est quand à lui très toxique. Il est alors conseillé en cas d'intoxication de respirer de l'air enrichi en dioxygène.

Nous venons de voir que la présence de porphyrine dans l'hémoglobine est indispensable au bon fonctionnement du système respiratoire. Pour autant, une quantité trop importante de cette molécule dans l'organisme se traduit par des dysfonctionnements aigus du métabolisme (porphyrie).

## 2 Principe actif

### Définition :

*Le principe actif désigne la molécule d'un médicament ayant l'effet thérapeutique.*

Une des première molécule à avoir été synthétisée dans le but de soigner des symptômes fut l'aspirine en 1897. Ce médicament aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, est un des plus produits dans le monde avec plus de 10.000 tonnes par ans rien qu'au États-Unis. Cette molécule a cependant certains effets secondaires comme un prolongement de la coagulation, des irritations toxiques et est hépatotoxique.

Il existe aujourd'hui d'autres molécules ayant les mêmes propriétés anti-inflammatoires mais n'ayant pas ces effets secondaires indésirables. Une des plus connue est le paracétamol (para-acétyl-amino-phénol). C'est le principe actif du Doliprane<sup>®</sup> qui est encore aujourd'hui le médicament le plus vendu en France depuis de nombreuses années.

### 2.1 Le paracétamol

Le paracétamol est une molécule obtenue par la réaction entre le 4-aminophénol et l'anhydride d'acide éthanoïque en milieu aqueux. Cette réaction ayant des applications industrielles, il peut être intéressant d'estimer en fonction de leurs prix, les quantités de réactif. Sachant que le coût pour 1 kg de d'anhydride d'éthanoïque est de 33 € et que celui pour 1 kg de 4-aminophénol s'élève à 1920 €, il sera préférable choisir ce dernier comme réactif limitant !

## Synthèse et purification

⚡ 100 manipulations de Chimie, Mesplède (p. 125) ☹ 1 heure

### Matériel

- *Synthèse* : Ballon bicol de 100 mL, ampoule de coulée, 1 bécher, éprouvette graduée réfrigérant simple, support boy, plaque chauffante et agitateur magnétique, barreau aimanté.
- *Traitement* : Büchner, fiole à vide, joint, trompe à eau.
- *Purification* : ballon monocol (100 mL), réfrigérant simple, bain marie, support boy, pierres ponce, plaque chauffante et agitateur magnétique, barreau aimanté, Büchner, fiole à vide, joint, trompe à eau.
- *Identification du produit* : banc Köfler.

### Réactifs

1.8 g de 4-aminophénol, 2.3 mL d'anhydride acétique, 1.7 mL d'acide acétique pur.

### Synthèse

1. Introduire dans un ballon bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant 5.5 g de 4-aminophénol, 50 mL d'eau et 5 mL d'acide acétique pur.
2. Faire chauffer 10 minutes dans un bain marie à 80 °C.
3. On introduit ensuite goutte à goutte par une ampoule de coulée les 7 mL d'anhydride acétique. On poursuit l'agitation durant 5 minutes.
4. Refroidir le ballon dans un bain d'eau glacée.
5. Le paracétamol précipite et on récupère les cristaux au Büchner.

### Recristallisation

On dissout les cristaux dans un minimum d'eau chaude puis on laisse refroidir à température ambiante. On filtre les cristaux obtenus sur Büchner.

Présenter la première filtration sur Büchner + banc Köfler.

## 2.2 Analyse de la réaction

### Caractérisation

Comme les différents produits possibles de cette réactions ont des températures de fusion différentes (cf. Tableau), on peut déterminer l'équation de la réaction par une évaluation du **point de fusion** en utilisant un banc Köfler.

Composé	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	T <sub>fusion</sub> (°C)
4-aminophénol	109	187
Paracétamol	151	170
1-(5-amino-2-hydroxy-phényl) éthanone	151	112
Éthanoate de 4-aminophényle	151	-

Cette expérience permet d'identifier le paracétamol comme produit majoritaire. On montre dans ce cadre que la réaction est **chimiosélective**.

*Une réaction chimiosélective ce fait lorsqu'un des réactifs vient transformer un groupe caractéristique d'une espèce polyfonctionnelle sans modifier les autres groupes.*

Ici l'anhydride d'acide éthanoïque transforme, durant la réaction, le groupe amino (-NH<sub>2</sub>) du 4-aminophénol en un groupe amide (-CO-NH-). Néanmoins, cette réaction peut donner lieu à deux autres produits le 1-(5-amino-2-hydroxy-phényl) éthanone et le éthanoate de 4-aminophényle. Il est donc nécessaire malgré cela de procéder à une purification.

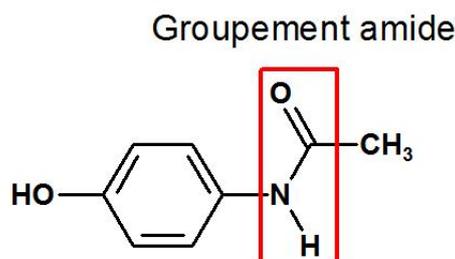


FIGURE 3 – Représentation topologique de la molécule de paracétamol.

↓ Nous venons d'étudier une molécule visant à palier des symptômes. Lors d'un traitement d'une maladie, il est aussi indispensable de détruire la source de ces symptômes, (pouvant être d'origine bactériologique) par l'utilisation de molécules à visée thérapeutique.

### 3 Les antiseptiques

Une solution antiseptique a pour rôle de **désinfecter**, c'est-à-dire de détruire les bactéries, à la surface de la peau ou à l'intérieur du corps.

#### 3.1 Propriété oxydante

Un oxydant est un espèce susceptible de recevoir un ou plusieurs électrons d'une autre espèce (un réducteur) lors d'une réaction dite d'oxydo-réduction.

Certaines solutions oxydantes sont utilisées dans la vie courante pour aseptiser comme par exemple :

- l'eau de Javel (hypochlorite de sodium),
- la solution de Dakin (qui est une solution diluée d'hypochlorite de sodium et de permanganate de potassium, très utilisée dans les hôpitaux),
- l'eau oxygénée<sup>4</sup> (peroxyde d'hydrogène).

La destruction de bactérie se fait elle aussi par oxydation, ce qui confère à ces solutions un fort pouvoir antibactérien.

#### 3.2 Dosage de la Bétadine®

Un autre antiseptique qui est utilisé dans les hôpitaux est la Bétadine®. La molécule active de cette solution est composée de diiode. On propose ici de réaliser un dosage de ce diiode par **titrage colorimétrique** de manière à déterminer sa concentration molaire et de la comparer avec celle donnée par le fabricant.

4. Pour la petite histoire, l'eau oxygénée vient réduire le Fer(II) contenu dans l'hémoglobine (cf. partie I), lorsque nous l'utilisons pour soigner une plaie.

## Expérience de titrage

⚡ Des expériences de la famille Réd-Ox, Cachau-<sup>⊖</sup> 15 minutes  
Herreillat, (p. 399)

### Matériel

Erlenmeyer gradué 250 mL (+bouchon), burette graduée, Fiole jaugée 100 mL.

### Réactifs

10 mL de Bétadine<sup>®</sup> à 10% de polyvidone iodée à peser (mBet), solution 0,05 mol.L<sup>-1</sup> de thiosulfate de sodium (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O).

### Protocole

1. Dilution 10× d'une solution de Bétadine<sup>®</sup>. Dans une fiole jaugée 100 mL, verser les 10 mL de Bétadine<sup>®</sup> et compléter avec de l'eau au trait de jauge.
2. Titration de la solution diluée de Bétadine<sup>®</sup>. Prélever V<sub>1</sub>=25 mL de Bétadine<sup>®</sup> dans un bécher de 250 mL. Doser avec la solution de thiosulfate 0,02 mol.L<sup>-1</sup>. Ajouter de l'empois d'amidon proche de l'équivalence pour repérer de façon plus précise le virage coloré. Le volume équivalent s'observe à décoloration totale vers V<sub>eq</sub>=10,8 mL.

Montrer le titrage colorimétrique avec l'ajout d'empois d'amidon proche de l'équivalence.

### Réaction

On réalise un dosage du diode à l'aide de l'ion thiosulfate qui est ici **titrage direct**<sup>5</sup> s'appuyant sur une réaction redox.



Faire un tableau d'avancement classique.

La détection de l'équivalence se fait par observation de la couleur de la solution. La solution de thiosulfate de sodium étant incolore, il est possible de suivre l'avancement uniquement à l'aide de la couleur brune du diode. Comme cette coloration devient très pâle proche de l'équivalence il est fortement conseillé d'ajouter, à ce moment là, 1 mL d'empois d'amidon qui a une coloration bleue foncée en présence d'iode.

### Remarque

*La réaction de titrage redox doit être instantanée, totale et univoque.*

La concentration de la solution de diode titrée est alors :  $[I_2] = [S_2O_3^{2-}] \times \xi V_{eq} / (2V_1)$ . La Bétadine<sup>®</sup> possède donc une concentration en diode [Bét] = 10[I<sub>2</sub>] soit une concentration massique  $c_m(\text{Bét}) = [\text{Bét}] \times M(I_2)$  avec  $M(I_2) = 253,8 \text{ g.mol}^{-1}$ . Finalement, on trouve un pourcentage massique de diode dans la Bétadine<sup>®</sup> de :  $m(\text{Bét})/m(I_2)$ . Typiquement le pourcentage de diode est de l'ordre de 100%. On peut comparer la concentration en diode obtenue lors du titrage à celle donnée par le fabricant qui est de 10 % (polyvidone iodée) : 10 g pour 100 mL, soit une concentration molaire de :  $4.23 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ .

## Conclusion

Nous avons vu, au cours de cette leçon, que les mécanismes associés au bon fonctionnement du métabolisme doivent être régulés. Parmi la très grande variété des molécules agissant dans ce but, nous nous sommes concentrés sur l'une d'entre elle : le paracétamol, présentant un enjeu majeur en terme de production industrielle. Les médicaments ne sont pas les seuls éléments à rentrer dans ce cadre de la gestion des risques sanitaires. Les produits désinfectant et en particulier les antiseptiques, jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies. La Bétadine est une solution iodée dont le rôle est de détruire les bactéries. À l'aide d'un dosage colorimétrique nous avons été en mesure de vérifier la concentration en diode donnée par le fabricant.

<sup>5</sup>. Ce qui distingue cette expérience de celle mettant en jeu une solution d'eau de Javel qui nécessite un titrage indirect au moyen de diode.