

# LP12 – MOLÉCULES DE LA SANTÉ

5 janvier 2017

Benjamin CRINQUAND & Eric BRILLAUX

*Le travail, c'est la santé!*  
UN AGRÉGATIF ANONYME

## Niveau : Lycée

## Bibliographie

- *100 manipulations en chimie organique*, **Jacques Mesplède** → Protocole de synthèse de l'aspirine
- *La chimie expérimentale 2. Chimie organique et minérale*, **Jean-François Le Maréchal** → Informations sur l'aspirine
- *Des expériences de la famille Red-Ox*, **Danielle Cachau-Herreillat** → Dosage de la Bétadine
- *Molécules*, **Theodore Gray** → Un beau bouquin, avec beaucoup de culture chimique
- *Traité de chimie organique*, **Vollhardt** → Une somme conséquente en chimie organique, remplie d'applications à la biologie

## Prérequis

- Groupements fonctionnels en chimie organique
- Techniques expérimentales en chimie organique
- Estérification
- Equilibres acido-basiques
- Dosages par oxydo-réduction

## Expériences

- ☞ Recristallisation de l'acide acétylsalicylique
- ☞ Chromatographie sur couche mince
- ☞ Dosage de la Bétadine

## Table des matières

|   |          |
|---|----------|
| <b>1 Un analgésique : l'aspirine</b>                | <b>2</b> |
| 1.1 Description, mode d'action . . . . .            | 2        |
| 1.2 Synthèse de l'acide acétylsalicylique . . . . . | 2        |
| 1.3 Contrôle de pureté . . . . .                    | 3        |
| 1.4 Importance de l'excipient . . . . .             | 4        |
| <b>2 Un antiseptique : la Bétadine</b>              | <b>5</b> |
| 2.1 Description, mode d'action . . . . .            | 5        |
| 2.2 Contrôle de qualité . . . . .                   | 5        |

## Introduction

La santé est une notion très familière et pourtant assez mal définie. Que signifie "être en bonne santé" ? On pourrait tenter de la définir comme étant l'état de fonctionnement "normal" de l'ensemble du corps humain (bien que cela reste vague). Dans ce cas la santé est perçue comme une donnée macroscopique ; pourtant elle est régulée par l'ensemble de nos composants microscopiques et se situe donc au niveau moléculaire. Il existe donc un lien entre certaines molécules de la santé et leur action, visible à notre échelle.

Dans cette leçon, on va s'attacher à décrire certaines molécules bénéfiques pour notre santé. Ce sont donc les principes actifs de médicaments couramment utilisés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rédigé à l'attention des gouvernements une liste de médicaments dits essentiels, c'est-à-dire dont l'accès doit être facilité pour la population. On trouve dans cette liste plusieurs types de molécules actives sur notre santé, en particulier on trouve des analgésiques (réduisent la douleur) et des antiseptiques (tuent les bactéries) en surface. Il est alors intéressant de détailler la structure des principes actifs constituant ces médicaments, ainsi que la façon dont ils sont mis en forme, pour souligner le rôle de l'excipient.

## 1 Un analgésique : l'aspirine

### 1.1 Description, mode d'action

✦ JFLM 2, Vollhardt

L'aspirine est un analgésique (réduit la douleur), antipyrétique (fait baisser la fièvre) et anti-inflammatoire. Ce fut en 2015 le médicament le plus vendu au monde (consommation annuelle de 40000 tonnes), toutefois dépassé en France par le paracétamol (un autre analgésique, mais pas anti-inflammatoire).

Le principe actif de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique, représenté ci-dessous sur la figure . L'acide acétylsalicylique est un dérivé de l'acide salicylique, traditionnellement extrait de l'écorce de saule (d'où la racine latine "salix" de ce nom à rallonge...). Les propriétés analgésiques de l'écorce de saule étaient connues depuis longtemps, mais l'acide salicylique ne fut isolé et synthétisé qu'au cours du XIXème siècle. Son goût amer et ses effets secondaires (reflux gastriques !) ont eu pour effet la recherche d'un dérivé. Comme souvent, la découverte d'un principe actif plus efficace possédant moins d'inconvénients s'est faite en modifiant légèrement une molécule naturelle. L'acide acétylsalicylique a été synthétisé pour la première fois en 1897 par Félix Hoffmann, et a été commercialisé par les entreprises Bayer peu après en 1899. C'est le premier médicament à avoir été testé cliniquement avant d'être commercialisé.



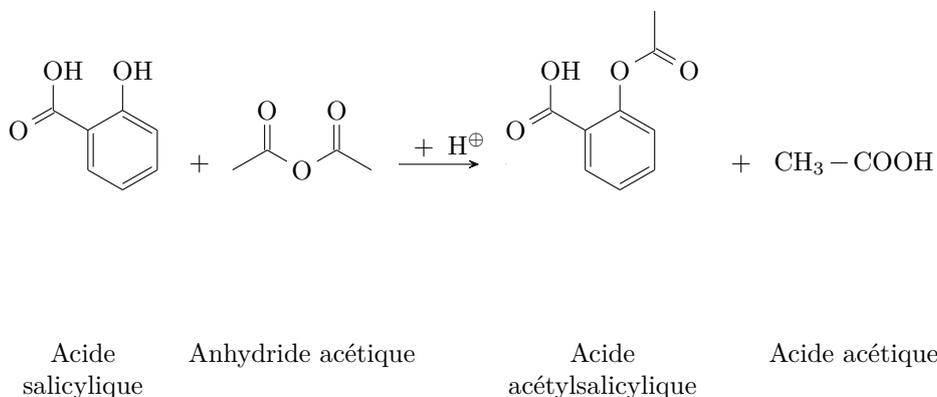
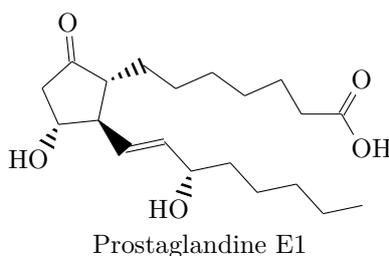
On note sur la molécule la présence de plusieurs groupes fonctionnels : un noyau benzénique, une fonction ester et une fonction carboxyle. On note la ressemblance de structure avec l'acide salicylique, avec lequel seul la fonction ester diffère. Cette différence a pourtant des conséquences importantes sur l'efficacité du médicament, car c'est grâce au fragment acétyle que l'aspirine fonctionne.

Le mode d'action de l'acide acétylsalicylique est de bloquer l'action d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, qui permet de produire les prostaglandines. Ces molécules sont des hormones qui induisent, entre autres, les processus inflammatoires et la douleur, en appelant les leucocytes sur le lieu de l'infection. Les prostaglandines possèdent un groupement carboxyle : elles résultent de l'hydrolyse d'un acide gras spécifique, l'acide arachidonique (provenant de la phospholipase des lipides des membranes cellulaires). L'inhibition d'une des fonctions importantes de l'enzyme se fait par l'intermédiaire du fragment acétyle : on voit là en quoi la structure microscopique de la molécule influe sur son efficacité médicale. Cela explique pourquoi l'acide acétylsalicylique est beaucoup plus efficace que l'acide salicylique.

Les effets indésirables de l'aspirine sont dus au rôle des prostaglandines dans la protection de la muqueuse gastrique. Par ailleurs, l'une des prostaglandines provoque la coagulation. C'est pourquoi l'aspirine, qui possède des propriétés anti-coagulantes, est déconseillée aux hémophiles.

### 1.2 Synthèse de l'acide acétylsalicylique

✦ Mesplède, JFLM 2



Actuellement, l'acide acétylsalicylique est synthétisé à partir du phénol, issu de la pétrochimie. Le protocole de synthèse employé ici n'est qu'historique. Il s'agit d'une estérification de l'acide salicylique par l'anhydride éthanoïque. L'emploi de l'anhydride a plusieurs avantages. Il sert ici à la fois de réactif et de solvant, ce qui permet de réaliser une économie de solvant. Il possède de plus une réactivité supérieure à l'acide éthanoïque. Enfin, il réagit fortement avec l'eau, ce qui permet d'assécher le milieu réactionnelle et d'éviter une hydrolyse de l'ester que l'on cherche à former (réaction étudiée précédemment en cours). On a réalisé cette réaction pendant la préparation, cependant il reste des impuretés dans le produit cristallisé. Compte tenu de son usage futur en tant que médicament, il est important que le produit obtenu soit le plus pur possible. En pratique, les industries pharmaceutiques réalisent plusieurs cristallisations.

### Recristallisation de l'acide acétylsalicylique

☞ Mesplède

⊖ 5 min

On rappelle les étapes de la synthèse.

- Dans un ballon monocol sec de 100 mL, introduire 5 g d'acide salicylique, puis 7 mL d'anhydride acétique et deux gouttes d'acide sulfurique concentré (le catalyseur).
  - Introduire un barreau aimanté, monter un réfrigérant, et chauffer le mélange réactionnel pendant 15 min. *Refroidir le ballon dans un bain d'eau glacée. Filtrer l'aspirine sur Büchner, peser la masse de cristaux.*
- Pour la recristallisation :

- On emploie un mélange eau/méthanol en proportions 5/1, l'acide acétylsalicylique étant beaucoup plus soluble dans le méthanol que dans l'eau.
- Dissoudre le brut réactionnel dans le mélange de solvants porté à ébullition, **en employant le minimum de solvant.**
- Laisser lentement refroidir à température ambiante.
- Filtrer et sécher sur Büchner

## 1.3 Contrôle de pureté

Comme souligné précédemment, il est important de contrôler la pureté d'un médicament produit. On va donc effectuer une chromatographie sur couche mince afin de comparer notre produit avec l'acide acétylsalicylique produit en laboratoire, et avec le produit avant recristallisation.

## CCM de l'acide acétylsalicylique

🔧 QUE DALLE

⌚ 5 min

Contrairement à ce qu'annonce un certain livre que j'ai déjà assez cité, l'éluant à employer pour cette CCM est exclusivement l'acétate d'éthyle. Après, c'est comme d'habitude :

- Saturer en éluant un bocal fermable, et tracer deux traits sur la phase stationnaire en silice
- Dissoudre quelques grains de chaque produit à analyser (l'acide salicylique, le produit avant et après recristallisation, et de l'acide acétylsalicylique industriel) dans un peu d'éluant
- Déposer les échantillons sur la plaque à l'aide d'un capillaire sur le premier trait, situé un peu au-dessus du niveau de l'éluant dans le bocal
- Ne pas déplacer le bocal, jusqu'à ce que le niveau de l'éluant atteigne le second trait
- La révélation se fait à la lampe UV.

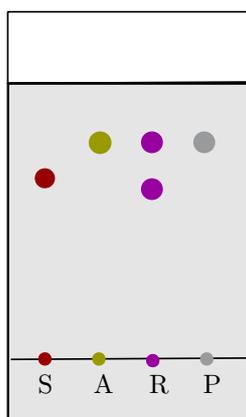


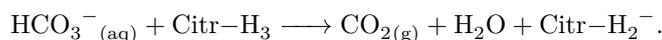
FIGURE 1

Il est important de bien sécher le produit, sinon l'éluant entraîne trop la phase aqueuse (JAMAIS!). Une alternative pour tester l'efficacité de la recristallisation est le test des phénols (décrit dans le JFLM 2). Dans trois tubes à essai, on verse quelques mL d'éthanol, quelques gouttes de  $\text{FeCl}_3$  et on y dissout des grains d'acide salicylique, et de notre produit avant et après recristallisation. Sans recristallisation, une teinte violette apparaît, signe d'un complexe qui se forme entre le fer et un phénol. Dans le produit recristallisé, le mélange garde une teinte jaunâtre. Si ça vous tente, ce test marche très bien!

## 1.4 Importance de l'excipient

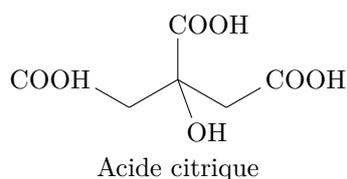
🔧 JFLM 2

On appelle formulation d'un médicament la façon dont le principe actif est conditionné dans le médicament. Il existe généralement deux formulations de l'aspirine : on le trouve en poudre dans un sachet, ou en comprimés effervescents. Dans les deux cas, le but est de rendre l'acide acétylsalicylique plus rapidement absorbé, donc mieux toléré par l'organisme. Il est favorable que le principe actif soit ingéré sous forme d'ions acétylsalicylate. Pour cela, l'aspirine doit se trouver dans une solution possédant un pH supérieur au pKa de ce couple. A cet effet, le comprimé effervescent contient de l'acide citrique (dont le formule est donnée en Figure ) et de l'hydrogénocarbonate de sodium. L'effervescence résulte de la formation de  $\text{CO}_2$  provenant de l'acidification des ions  $\text{HCO}_3^-$ , selon la réaction



Ce mélange constitue une solution tampon qui fixe le pH de l'eau légèrement en-dessous de 7. Le principe actif est alors sous la forme voulue. Dans l'estomac, de pH égal à 2, les ions acétylsalicylate sont reprotonnés et précipitent sous la forme de fines particules facilement assimilables. Ainsi, les effets secondaires se font beaucoup moins sentir que dans le cas de l'acide salicylique.

Cela permet de réaliser l'importance de l'excipient. Même si l'action sur la santé du patient se fait grâce au principe actif, qui est une "vraie" molécule de la santé, cette action est permise grâce à la formulation particulière du médicament, qui permet d'éviter les effets secondaires et augmente son efficacité.



## 2 Un antiseptique : la Bétadine

### 2.1 Description, mode d'action

Contrairement aux antibiotiques, les antiseptiques ne sont pas faits pour être ingérés mais appliqués sur la peau. La Bétadine est un antiseptique composé d'une solution de povidone iodée. Le principe actif est le diiode  $I_2$ , responsable de la couleur de la solution, tandis que l'excipient est une macromolécule (la povidone) représentée en figure . La povidone a pour effet de retenir le diiode entre ses motifs, afin de ralentir son action et d'empêcher sa décomposition (le diiode est peu stable en eau). Cela permet de souligner là aussi l'importance de l'excipient dans la préparation du médicament. L'excipient, qui n'est pas une molécule de la santé à proprement parler, permet et favorise l'action du principe actif. La Bétadine comporte en moyenne une molécule de diiode tous les 20 motifs. De cela on pourra en déduire la concentration en principe actif.

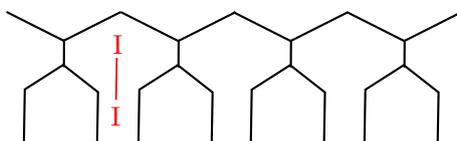


FIGURE 2

Il existe deux classes majoritaires d'antiseptique : les cations et les oxydants. Dans la première classe on retrouve par exemple la chlorohexidine, tandis que la seconde classe comporte, outre la Bétadine, l'eau de Dakin (une solution d'acide hypochloreux  $\text{HClO}^-$ ). Cela traduit deux modes d'attaque de la molécules. Les cations s'attaquent à la membrane de la bactérie, constituée de phospholipides. Les lipides résultent de l'estérification par le glycérol (propan-1,2,3-triol) d'acides gras à longues chaînes carbonées). Ainsi, ces phospholipides comportent deux longues chaînes hydrophobes provenant des acides gras et un groupe de tête polaire hydrophile (le substituant phosphate). L'action de l'antiseptique consiste à remplacer les groupes protecteurs hydrophiles des phospholipides. Il y a alors fuite du cytoplasme et mort de la bactérie.

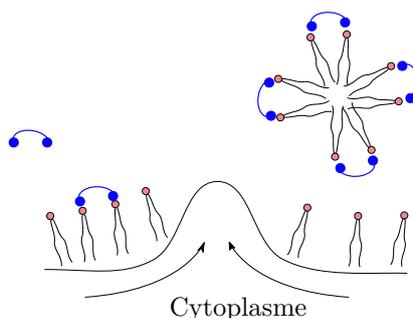


FIGURE 3 – Ouverture de la membrane cellulaire et fuite du cytoplasme. Les tiges bleues représentent les molécules d'antiseptique.

Au contraire, les oxydants pénètrent dans le cytoplasme et s'attaquent directement à l'ADN de la molécule. Celui-ci est une protéine, c'est-à-dire une longue chaîne d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Un acide aminé particulier, la cystéine, comporte une fonction thiol  $\text{S-H}$ , susceptible d'être oxydée. Cela aboutit à la création de ponts disulfure très forts entre les différentes cystéines de la protéine, ce qui provoque son repliement, puis sa coagulation et agrégation (LOL). La protéine n'est alors plus fonctionnelle et la bactérie meurt.

### 2.2 Contrôle de qualité

#### ☛ Cachau

On souhaite évaluer la concentration en diiode dans la solution de Bétadine, celle-ci étant indiquée être "à 10%". Il faut donc effectuer un titrage d'une solution de Bétadine, qu'on diluera 10 fois pour obtenir un volume équivalent

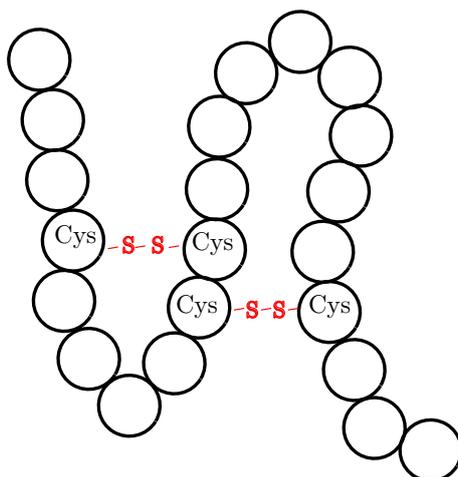


FIGURE 4

raisonnable (de l'ordre de 10 mL). Le diiode étant un oxydant coloré, on va effectuer un titrage colorimétrique par oxydoréduction. Le réducteur choisi est l'ion thiosulfate  $S_2O_3^{2-}$ , incolore. La réaction de dosage s'écrit



### Dosage de la Bétadine

☞ Cachau

⊖ 5 min

- Préparer 200 mL d'une solution de thiosulfate de sodium à  $0.05 \text{ mol.L}^{-1}$
- Prélever 10 mL de Bétadine, diluer 10 fois
- Prélever 25 mL de solution de Bétadine diluée et la verser dans un bécher de 250 mL. Doser par la solution de thiosulfate placée dans la burette. Lorsqu'on s'approche du volume équivalent, verser un peu d'empois d'amidon qui prend une coloration bleue en présence de diiode. Au volume équivalent, la solution devient parfaitement translucide. L'équivalence se repère mieux en plaçant une feuille blanche sous le bécher.

Le flacon indique une concentration en povidone iodée à 10%, ce qui ne nous aide pas beaucoup. D'après l'ouvrage de référence en pharmacologie, le "Vidal", la Bétadine contient environ 1% de diiode. A l'équivalence, en prenant en compte la dilution de la Bétadine, on doit avoir

$$n_{S_2O_3^{2-}} = V_{eq} C_{S_2O_3^{2-}} = 10 \times 2n_{I_2}.$$

Cela indique une concentration en diiode de ..., c'est-à-dire un pourcentage massique de ...

## Conclusion

L'étude de ces deux médicaments essentiels a permis de mettre en exergue quelques concepts importants. D'une part, l'efficacité d'un médicament est directement reliée à ses propriétés microscopiques, donc à sa structure moléculaire. D'autre part, l'excipient a une grande importance dans le bon fonctionnement du médicament. On peut souligner que s'il est un domaine où le contrôle de la pureté et de la qualité du produit final est important, c'est bien celui de la santé et de l'industrie pharmaceutique. Il est donc utile dans ce domaine de mettre en oeuvre quelques techniques chimiques de contrôle de pureté.

**Si vous aussi vous avez trouvé que le mot "acétylsalicylique" intervient beaucoup trop souvent dans cette leçon, tapez 1. Et si vous avez trouvé un endroit où j'ai inversé un i un le y, tapez 2**