

## LC11 : Molécules de la santé

**Niveau :** Lycée

**Pré-requis :**

- Synthèse organique et caractérisation
- Oxydoréduction
- Dosages
- Spectroscopie IR

**REFERENCES :**

[1] GuidePharmaSanté. Les chiffres du marché du médicament, 2017.

[2] Valéry Prévost, Physique Chimie, seconde générale. Nathan, 2017.

[3] Xavier Bataille, Physique Chimie seconde. Belin, 2010.

[4] Jean-Luc AZAN, Physique Chimie première STI2D/STL. Nathan, 2011.

[5] Florence DAUMARIE, Pascal GRIESMAR et Solange SALZARD. Florilège de chimie pratique, deuxième édition, Hermann, 2002.

Affichage titre leçon sur slide 1

**Introduction :** Les progrès de la médecine ont permis de considérablement rallonger notre espérance de vie. Jusqu'au XVIIIème siècle, on se contentait essentiellement de ce que la nature pouvait apporter, mais à partir du XIXème siècle, les connaissances en chimie ont permis d'améliorer les substances utilisées. Actuellement, l'industrie pharmaceutique constitue un pôle économique conséquent à l'échelle mondiale. Voici quelques chiffres pour ce qui concerne la France [1]:

- La France est au cinquième rang des marchés pharmaceutiques
- 8500 embauches par an
- 54,1 milliards d'euros de chiffre d'affaire en 2017
- 510 euros de consommation moyenne par an et par personne

**LA SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE AURA ÉTÉ FAITE DURANT LA PRÉPARATION. NOUS DÉTAILLONS ICI LE DÉROULE DE CETTE SYNTHÈSE. ATTENTION, IL FAUT PRÉVOIR DEUX SYNTHÈSES EN PRÉPARATION POUR POUVOIR FAIRE UNE ESSORATION DEVANT LE JURY.**

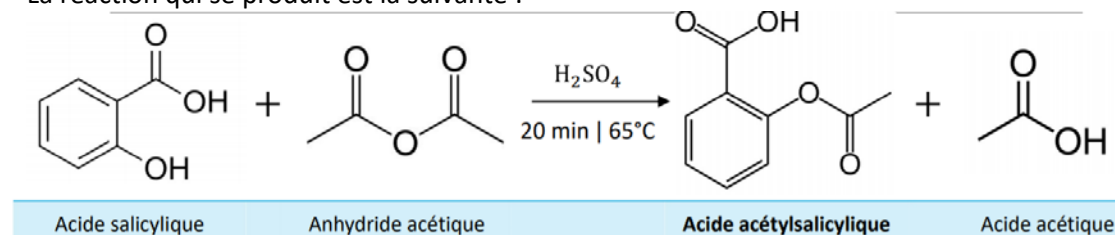
Explication manip : (synthèse de l'aspirine p.53 dans [1])

- Réaliser un montage à reflux classique avec bain marie en utilisant : un ballon bicol de 250 mL, un réfrigérant, un cristalliseur (bain marie) + eau + thermomètre, un agitateur magnétique chauffant et un élévateur.

- Introduire dans le ballon 3,0 g d'acide salicylique (c'est le réactif limitant), 6 mL d'acide éthanöique et 4 gouttes d'acide sulfurique concentré (18 mol/L).

- Chauffer à reflux au **bain marie** à 65°C pendant 20 min (vérifier la température du bain au thermomètre).

- La réaction qui se produit est la suivante :



- Après réaction, arrêter le chauffage en retirant le ballon du bain marie en continuant d'agiter.

- Sans attendre le refroidissement, ajouter 30 mL d'eau en agitant jusqu'à apparition des premiers cristaux.

- Lorsque l'ébullition est calmée, ajouter 30 mL d'eau **glacée**.

- Placer ensuite le ballon dans un bain eau-glace pendant dix minutes (pour former les cristaux).

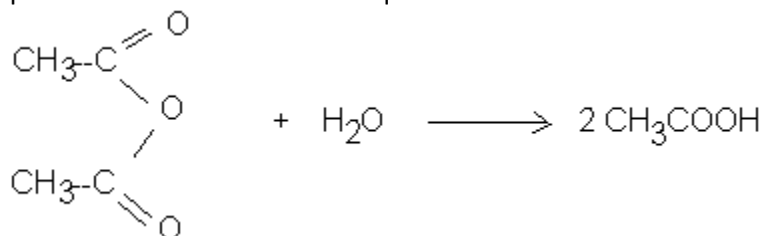
- Essorer le solide obtenu en filtrant sur Buchner en rinçant les cristaux à l'**eau glacée**. Sécher à l'étuve.

- On peut éventuellement recrystalliser l'aspirine de la manière suivante (aspirine peu soluble dans l'eau froide) :

- Dans un erlenmeyer de 50 mL, mélanger les cristaux d'aspirine dans 10 mL d'un mélange eau/acide éthanöique (50/50).
- Chauffer le mélange jusqu'à disparition des cristaux.
- Ajouter 15 mL d'eau distillée.
- Laisser la solution refroidir à l'air pendant 5 min puis dans un bain eau-glace pendant 5 min.
- Essorer sur Buchner en rinçant à l'eau glacée puis sécher à l'étuve.

- Commentaires :



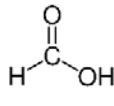

- L'acide sulfurique est le catalyseur de la réaction.
- Le matériel doit être bien sec sinon l'anhydride éthanöique va réagir violemment avec l'eau pour former de l'acide éthanöique :



- On met l'anhydride éthanöique en excès pour déplacer l'équilibre vers la production des réactifs. On choisit ce composé car il est moins cher que l'acide salicylique.
- On ajoute de l'eau à la fin de la réaction pour transformer l'anhydride en excès en acide éthanöique.
- L'acide éthanöique est soluble dans l'eau donc évacuée avec l'eau pendant lavage.

## EN TOUT DEBUT DE LECON, ON LANCE LA CCM QUI SERA EXPLOITEE AU MOMENT OPPORTUN

Explication manip : (CCM pour identification des espèces présentes)

- On utilise l'éluant suivant : soit **acétate d'éthyle**  / **cyclohexane**  / **acide méthanoïque**  en proportions 6/4/1 ou alors **pentane**  / **acide acétique** en proportions 4/1
- Sur une plaque de silice déposer :
- En A : **l'aspirine synthétisée en TP** que l'on aura diluée en en prélevant un peu (à l'aide d'une cure dent par exemple) pour la dissoudre dans un pilulier contenant de l'acétate d'éthyle.
  - En B : De même mais avec de **l'aspirine commerciale**.
  - En C : une goutte d'acide salicylique dans l'acétate d'éthyle

### EXPERIENCE 1

#### I. La chimie au service de la santé

##### a) Action thérapeutique : les médicaments

- La définition du mot médicament est fixée par une loi du 26/02/2007 : [montrer slide 2](#)

Un médicament contient au moins une substance active, appelée **principe actif**, connue pour prévenir ou guérir une maladie.

Les autres constituants d'un médicament sont appelés **excipients**.

- Ils servent à donner sa forme, son aspect, son goût mais aussi souvent à faciliter l'assimilation du principe actif.

- Il s'agit d'un concept important, car les excipients peuvent jouer un rôle néfaste sur les patients. On peut notamment penser à l'exemple du **Levothyrox** (la lévothyroxine est une hormone de substitution en thyroïdienne utilisée en cas d'hypothyroïdies) en 2017 :

- Auparavant composé avec l'excipient lactose, le Levothyrox comporte désormais de l'acide citrique et du mannitol. Il semblerait que ce changement soit à l'origine de nombreux nouveaux effets secondaires (principalement maux de tête, de ventre, diarrhées, ...)

Développement d'un médicament : Lorsqu'une substance active est susceptible d'aboutir à un médicament commercialisable, un **brevet** est déposé par un laboratoire pharmaceutique. Le brevet donne à celui qui le dépose une exclusivité de 20 ans sur l'exploitation du principe actifs. Il faut entre 10 et 15 ans pour que le médicament arrive sur le marché, ce qui donne entre 5 et 10 ans d'exclusivité commerciale du médicament appelé **princeps** au dépositaire du brevet.

Une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires : c'est le **médicament générique**.

- Le médicament générique contient la même substance active que le médicament original (princeps).
- Pour un même principe actif, il existe souvent différentes formes d'assimilation appelées **formes galéniques**. La formulation du médicament est choisie en vue d'une meilleure assimilation du principe actif. **Cette assimilation dépend principalement des excipients.**

Explication manip : (Dissolution de différentes formulations de l'aspirine dans des solutions à différents pH)

- On dispose d'une solution d'acide chlorhydrique à  $10^{-2}$  mol/L (pH = 2) et d'une solution de soude à  $10^{-6}$  mol/L (pH=8).

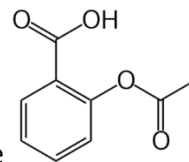
**Remarques :** Dans le cas où il faudrait préparer les solutions, on sait qu'une solution concentrée d'acide chlorhydrique à 23% à une concentration en acide d'environ 7,5 mol/L. De plus la masse molaire de la soude est de 39,997 g/mol.

- Préparer 4 béchers, deux contenant la solution acide et deux contenant la solution basique.
- De plus, on dispose de 4 cachets d'aspirine : deux d'**aspirine du Rhône** (aspirine simple) et deux d'**aspirine retard** (aspirine pH8).
- Mettre chaque type de cachet dans chaque type de solution et on observe :
  - L'aspirine du simple se dissout dans la solution de pH=2 mais pas dans celle de pH=8
  - L'aspirine retard se dissout dans la solution de pH=8 mais pas dans celle de pH=2

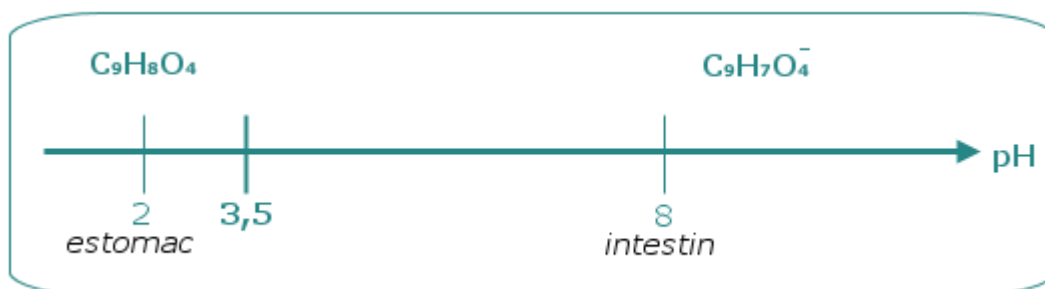
## EXPERIENCE 1

Montrer slide 3 sur le pH du système digestif

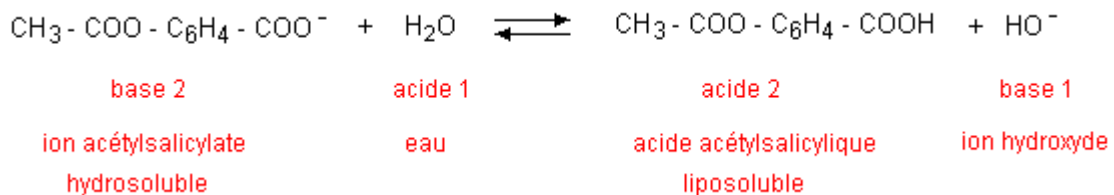
Interprétation des résultats de cette première expérience qualitative :



- Le principe actif contenu dans l'aspirine est l'acide acétylsalicylique. La forme déprotonée (basique) de ce composé est l'ion acétylsalicylate.
- Le diagramme de prédominance acide/base de ces espèces est le suivant (pKa=3,5):



- Une autre information capitale est que l'acide acétylsalicylique est liposoluble (soluble dans les graisses et en particuliers dans les tissus du système digestif) et peu soluble dans l'eau. En revanche l'ion acétylsalicylate est quant à lui très soluble dans l'eau.
- L'aspirine simple (cachet d'aspirine du Rhône) est donc présente dans l'estomac sous la forme d'acide acétylsalicylique (pH=2 dans l'estomac). Au contact de la muqueuse gastrique, le caractère lipophile de ce composé actif va lui permettre d'être absorbé par les graisses présentes dans les tissus. L'aspirine simple est donc assimilée au niveau de l'estomac. En revanche, si le comprimé reste trop longtemps en contact des parois de l'estomac, il peut provoquer des lésions (ulcères).
- Pour éviter cela on peut envisager d'utiliser de l'aspirine retard. En effet, le comprimé est cette fois-ci enrobé d'excipients résistants à l'acidité de l'estomac. Une fois le comprimé passé dans les intestins, des enzymes vont attaquer cet enrobage. Le composé actif sera alors majoritairement sous sa forme ionique basique (car le pH de l'intestin est de 8). Seulement, pour être assimilé par les muqueuses, le composé actif doit être sous sa forme acide. A pH=8, la forme basique est majoritaire mais la forme acide existe néanmoins grâce à l'équilibre suivant :



- Ainsi en absorbant petit à petit la forme acide les muqueuses déplacent l'équilibre vers la droite. On voit ici que c'est un processus lent qui privilégie une assimilation lente du composé actif. Cette formulation permet donc à la fois de prévenir les ulcères et un traitement de fond espacé en temps.

**Remarque :** Le principe actif de l'aspirine agirait en inhibant au niveau du système nerveux central la production de prostaglandines. Ce sont des métabolites impliqués dans les processus de la douleur et de la fièvre.

**Transition :** L'apport de la chimie à la santé ne se résume pas seulement au développement de médicaments. On utilise souvent des substances destinées à l'assainissement (bon hygiène).

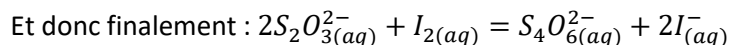
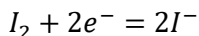
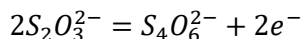
## b) Hygiène : antiseptiques et désinfectants

Définition (antiseptiques et désinfectants) : Les **antiseptiques** et **désinfectants** sont des composés chimiques qui éliminent certains micro-organismes (virus, bactéries, champignons, spores), ou du moins ralentissent leur prolifération. Leur point commun est un principe actif qui agit par oxydation.

- Les **antiseptiques** empêchent la prolifération de ces germes dans les tissus vivants ou à leur surface alors que les **désinfectants** tuent les germes présents en dehors de l'organisme.
- Nous allons maintenant réaliser une expérience montrer l'effet oxydant de la Bétadine et plus particulièrement de son principe actif : le diiode  $I_2$ .

Explication manip : (Mise en valeur de l'effet oxydant de la Bétadine)

- On dispose de bétadine 10% : Polyvidine iodée : 10 g pour 100 mL. Il s'agit de la solution S0.
- On dilue dix fois cette solution, on obtient la solution S1.
- Dans un tube à essais 1, verser 1 mL de la solution S1. Observer sa couleur.
- Ajouter dans le tube à essais 1 goutte à goutte et en agitant le tube une solution incolore de thiosulfate de sodium ( $S_2O_3^{2-}$ ,  $2 Na^+$ ) de concentration  $5,0 \cdot 10^{-3}$  mol/L
- On observe alors une décoloration de la solution.
- La réaction qui a lieu met en jeu les couples suivants :  $I_2/I^-$  et  $S_4O_6^{2-}/S_2O_3^{2-}$  :



- La solution se décolore car  $I^-$  est incolore contrairement à  $I_2$ . On a ainsi montré les propriétés oxydantes du composé actif diiode.

## EXPERIENCE 2

- Il existe beaucoup d'autres exemples d'antiseptiques. On peut notamment penser à l'eau oxygénée de principe actif  $H_2O_2$  (associé au couple  $H_2O_2/H_2O$ ) et à l'eau de Javel (ce sont les solutions aqueuses contenant  $ClO^-$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  et  $HO^-$  que l'on appelle « eaux de Javel ») de principe actif  $ClO^-$  (associé au couple  $ClO^-/Cl^-$ )

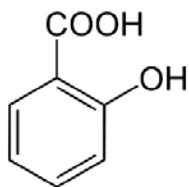
Remarque : Les désinfectants agissent souvent par dénaturation des protéines. L'éthanol dénature les protéines cytoplasmiques et membranaires et inhibe la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Les oxydants produisent des radicaux libres qui interagissent avec les lipides, les protéines et l'ADN.

Transition : Il existe de nombreuses façons d'obtenir le principe actif d'un médicament.

### II. Obtention de principes actifs

#### a) Extraction de principes actifs

- C'est la façon la plus simple d'obtenir un principe actif parce qu'elle exploite directement les composés présents dans la nature. C'est donc la première méthode employée par l'homme. Par exemple, l'acide



salicylique (précurseur de l'aspirine mais composé actif également efficace contre la fièvre) est ainsi employé depuis l'Antiquité en l'extrayant de l'écorce de saule blanc.

- La difficulté est toutefois d'isoler le produit.
- Lorsque l'espèce à extraire est présente dans un solide, l'extraction est réalisée par **macération** (on met une plante dans un solvant froid), **infusion** (le solvant bouillant sur la plante sans chauffage) ou

**décoction** (on fait cuire la plante dans le solvant bouillant en chauffant). On peut aussi procéder à ce qu'on appelle une **expression** (obtention des produits par pressage).

- Lorsque l'espèce à extraire est présente en solution, on peut procéder à une extraction liquide-liquide.

Principe : (montrer slide 4 extraction liquide-liquide) On considère deux solvants non miscibles. Soit un composé chimique peu soluble dans le solvant 1 et très soluble dans le solvant 2. Une extraction liquide-liquide consiste à faire passer ce composé chimique du solvant 1 vers le solvant 2. Pour ce faire on utilise une ampoule à décanter.

- On peut aussi citer l'hydrodistillation utilisée pour l'obtention des huiles essentielles (lavande). On utilise le principe de la distillation qui exploite la différence de températures d'ébullition du produit et des impuretés. Les vapeurs sont principalement constituées du composé le plus volatil.

**Transition** : L'extraction de principes actifs dans la nature présente plusieurs limitations :

- On est limité aux composés produits par la nature
- Il peut être difficile de s'approvisionner en matière première

La chimie de synthèse constitue une autre méthode souvent plus efficace pour l'obtention des principes actifs.

### **b) Synthèse de l'aspirine**

- Montrer la synthèse de l'aspirine qui se fait par réaction de l'acide salicylique avec l'anhydride acétique (slide 5).

- Lorsque la synthèse se fait à partir de composés naturels, proches de la molécule que l'on veut obtenir on parle d'**hémisynthèse**.

- Pour l'aspirine, il y a deux synthèses possibles : l'hémisynthèse à partir de l'essence de Gaulthérie (plante contenant de l'acide salicylique) ou la synthèse à partir de phénol (composé synthétisé à partir du pétrole). **Montrer les deux synthèses sur le slide 6.**

- Expliquer ce qui a été fait en préparation et montrer au jury la phase de filtrage de l'aspirine sur Buchner.

Explication manip : (isolement de l'aspirine)

IL FAUT QUE LES ETAPES SUIVANTES AIENT ETE FAITES EN PREPARATION (il faut faire deux synthèses)

- Après réaction, arrêter le chauffage en retirant le ballon du bain marie en continuant d'agiter.
- Sans attendre le refroidissement, ajouter 30 ml d'eau en agitant jusqu'à apparition des premiers cristaux.
- Lorsque l'ébullition est calmée, ajouter 30 ml d'eau **glacée**.
- Placer ensuite le ballon dans un bain eau-glace pendant dix minutes (pour former les cristaux).

A FAIRE DEVANT LE JURY

- Essorer le solide obtenu en filtrant sur Buchner en rinçant les cristaux à l'**eau glacée**.

### EXPERIENCE 3

**Transition :** Le principe actif synthétisé doit être pur, sans quo il peut représenter un danger lorsqu'il est ingéré. On doit de plus respecter la dose journalière. Il est donc important de réaliser un contrôle qualité.

#### III. Contrôle qualité

##### a) Identification, vérification de la pureté

- Etant donné ce qui vient d'être dit il est nécessaire de vérifier la pureté (qualité) du produit : on peut réaliser un spectre IR, une CCM, et aussi mesurer sa température de fusion. Une combinaison de ces mesures donne une bonne évaluation de la pureté du produit considéré.

**Montrer le spectre IR du produit slide 7: vérifier que c'est bien l'acide acétylsalicylique**

Principe de la recrystallisation : Une recrystallisation consiste à **solubiliser à chaud** un composé solide impur **dans un minimum de solvant dans lequel le solide est insoluble à froid**. En refroidissant, le composé recrystallise débarrassé des impuretés qui elles restent en solution.

**- Lancer la manip suivante puis faire la CCM en attendant de voir les cristaux réapparaître pour ensuite mesurer la température de fusion au banc Koffler avec la produit recrystallisé en préparation.**

Explication manip : (recrystallisation de l'aspirine)

- Pour recrystalliser l'aspirine on utilise le solide filtré sur buchner devant le jury un peu plus tôt dans la leçon.
- Recrystalliser l'aspirine de la manière suivante (aspirine peu soluble dans l'eau froide) :
  - Dans un erlenmeyer de 50 mL, mélanger les cristaux d'aspirine dans 10 mL d'un mélange eau/acide éthanoïque (50/50).
  - Chauffer le mélange jusqu'à disparition des cristaux.
  - Ajouter 15 mL d'eau distillée.
  - Laisser la solution refroidir à l'air pendant 5 min puis dans un bain eau-glace pendant 5 min.
  - Essorer sur Buchner en rinçant à l'eau glacée puis sécher à l'étuve.
- Mesurer au banc Koffler la température de fusion de l'aspirine recrystallisée faite en préparation.
- On s'attend à une température de fusion de 135 °C.

### EXPERIENCE 4

Explication manip : (analyse de la CCM lancée en début de leçon)



- Placer la plaque sous la lampe à UV. Entourer au crayon à papier les taches qui apparaissent.
- Interpréter.

## EXPERIENCE 5

### b) Dosage

- On souhaite dans cette partie vérifier l'information donnée par le fabricant sur la concentration en diiode dans une solution commerciale de diiode. **Montrer le slide 8 du dispositif expérimental**

Explication manip : (dosage du diiode de la Bétadine)

- On dispose de bétadine 10% : Polyvidone iodée : 10 g pour 100 mL. Il s'agit de la solution S0.
- Le polyvidone est un complexe formé par l'association d'une molécule de polyvidone et d'une molécule de diiode. On sait que la masse molaire de la polyvidone iodée est de 2362,8 g/mol. On s'attend donc à une concentration en diiode de  $C_{0,attendue} = \frac{\frac{10 \text{ g}}{2362,8 \text{ g/mol}}}{100 \text{ mL}} = 0,042 \text{ mol/L}$
- On dilue dix fois cette solution, on obtient la solution S1.
- On réalise le dosage de  $V_1 = 10 \text{ mL}$  de la solution S1 par la solution de thiosulfate de sodium ( $S_2O_3^{2-}, 2 Na^+$ ) de concentration  $C = 5,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$ .
- Le thiodène (empois d'amidon) est ajouté dans la solution juste avant l'équivalence. Il forme un complexe avec le diiode de couleur bleu. Lorsque la solution devient incolore, on est à l'équivalence.
- On a :
 
$$2S_2O_3^{2-}(aq) + I_{2(aq)} = S_4O_6^{2-}(aq) + 2I^-(aq)$$
- Ainsi  $C_1 V_1 = \frac{C V_{eq}}{2}$ , donc  $C_{0,mes} = 5C \frac{V_{eq}}{V_1}$
- Donner le résultat avec les incertitudes associées et comparer à la valeur marquée sur l'étiquette

## EXPERIENCE 6

**Conclusion :** On ouvre sur l'importance de la configuration spatiale des molécules avec l'exemple de la thalidomide commercialisée dans les années 1950s :

- La forme (R) est un antinauséux
- La forme (S) est un agent tératogène

