

CHAPITRE IV

Pharmacie

IV.1. Généralités.

Dans le domaine de la synthèse proprement dite, la chimie lourde n'innove plus guère en matière de structure moléculaire. En revanche, dans le domaine de la *chimie fine*, c'est sur la synthèse de nouveaux composés que se portent les efforts de recherche dans les industries fabriquant des spécialités. Les tonnages étant plus limités, les produits peuvent supporter des coûts unitaires élevés, mais ils doivent satisfaire à des besoins très spécifiques : matières colorantes adaptées aux textiles synthétiques, pesticides (herbicides, fongicides et insecticides) plus sélectifs et moins dommageables pour l'environnement naturel, bases de parfums en remplacement des sources naturelles peu accessibles ou épuisées.

Mais c'est probablement dans le domaine de l'industrie pharmaceutique que le chimiste de synthèse sera le plus à même d'exercer ses talents, soit par la mise au point de médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés par l'organisme, soit par la recherche de nouvelles molécules actives dans des domaines encore mal couverts, tels que maladies virales ou cancers, où des résultats non négligeables ont déjà été enregistrés.

IV.2. Synthèse industrielle.

IV.2.1. Synthèse industrielle de vitamines.

Une vitamine est une substance organique, nécessaire en faible quantité (moins de 100 mg/jour) au métabolisme d'un organisme vivant, qui ne peut être synthétisée en quantité suffisante par cet organisme. Chaque organisme a des besoins spécifiques: une molécule peut être une vitamine pour une espèce et ne pas l'être pour un autre. C'est par exemple le cas de la vitamine C indispensable aux primates mais pas à la plupart des autres mammifères.

Molécules organiques. les vitamines B sont majoritairement des précurseurs de coenzymes (molécules qui participent au site actif d'une enzyme) qui renferment un ou plusieurs radicaux indispensables à la synthèse d'une enzyme ou d'une hormone. Elles doivent être apportées régulièrement et en quantité suffisante par l'alimentation. Chez l'être humain, deux vitamines sont synthétisées par des bactéries intestinales: les vitamines K et B₈. Les autres vitamines, par exemple la vitamine D ou la vitamine C jouent des rôles complètement différents, agissant respectivement comme hormone stéroïdienne et comme anti-oxydant (réactions d'oxydo-réduction). Ces vitamines ont été découvertes par le biochimiste polonais Kazimierz Funk qui, le premier, isola la vitamine B₁ dans l'enveloppe de riz en 1912.

Le terme « vitamine » vient du latin « vita » qui signifie vie et du suffixe *amine* qui est le nom d'un radical en chimie (toutes les vitamines ne possèdent pas pour autant le radical amine). La vitamine B₁₂, également appelée cobalamine, est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau (elle participe à la synthèse des neurotransmetteurs), c'est l'une des huit vitamines B. Elle est normalement impliquée comme cofacteur dans le métabolisme de chacune des cellules du corps humain, plus particulièrement dans la synthèse de l'ADN et sa régulation ainsi que dans la synthèse des acides gras et dans la production d'énergie. Les cobalamines ont une structure chimique proche de l'hème mais l'atome central de fer y est remplacé par un atome de cobalt, d'où leur nom.

Synthèse. Plusieurs étapes sont nécessaires pour modifier le D-glucose en vitamine C. La synthèse inclut une étape biologique nécessaire pour obtenir le bon stéréoisomère d'un produit intermédiaire.

***étape 1 :** hydrogénation du glucose en D-sorbitol à l'aide d'un catalyseur nickel de Raney ;

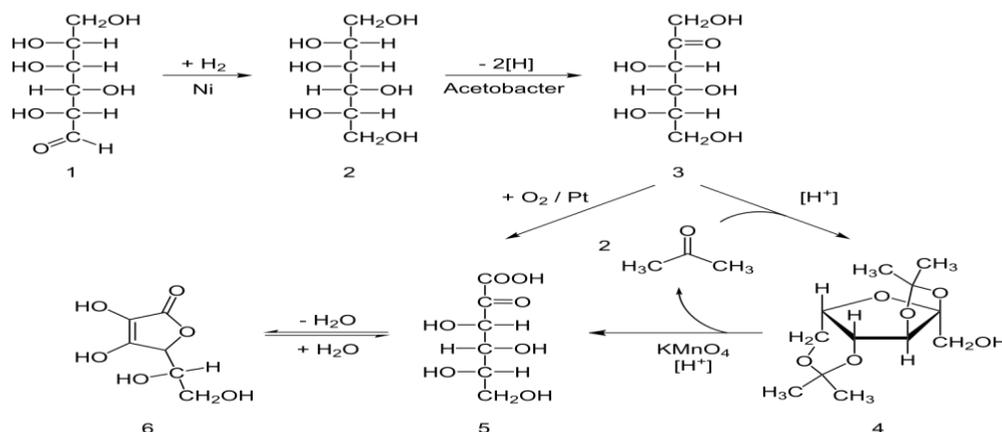
***étape 2 :** oxydation par fermentation microbienne du D-sorbitol en L-sorbose ;

***étape 3 :** protection des groupes hydroxyyles par formation d'acétals à l'aide d'acétone et d'acide sulfurique à basse température.

***étape 4 :** oxydation avec du permanganate de potassium en solution alcaline ;

***étape 5 :** fermeture du cycle par formation d'une γ -lactone par chauffage dans l'eau à 100 °C (rendement de 20 %)² ou par estérification et traitement au méthoxyde de sodium dans du méthanol suivie d'une acidification par l'acide chlorhydrique (rendement de 70 %). Il existe une étape 3.b qui permet la formation directe du composé intermédiaire 5 à partir de l'intermédiaire 3 :

***étape 3.b :** oxydation en présence d'oxygène et d'un catalyseur de platine:



1: D-glucose; **2:** D-sorbitol; **3:** L-sorbose; **4:** 2,3, 4,6 - di - O-isopropylidène - α - 1 - sorbofuranose; **5:** acide 2- kéto - L - gulonique; **6:** acide ascorbique.

Le rendement total de la synthèse (conversion du D-glucose en acide ascorbique) est de 15 à 18 %.

IV.2.2.Synthèse industrielle d'antibiotiques. La production industrielle au 20^{ème} siècle est semblable à celle d'aujourd'hui sauf que la purification était différente. Edward Abraham a utilisé la chromatographie pour la purification. Il faut que 3 conditions soit respectées avant de produire un antibiotique à grande échelle

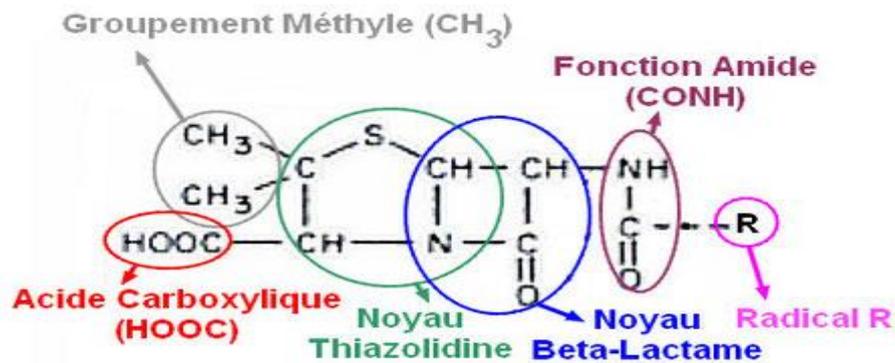
- l'antibiotique doit couvrir un large spectre d'action;
- la pharmacocinétique (l'étude des actions d'une substance active contenue dans un médicament sur l'organisme après son ingestion ou son administration) est vérifiée c'est-à-dire que l'on s'assure qu'il y ait absence d'effets secondaires néfastes sur l'organisme;
- et finalement on s'assure que la fabrication de l'antibiotique soit rentable.

IV.2.3.Synthèse industrielle de pénicilline. Elle se fait en plusieurs étapes, il faut tout d'abord fermenter les champignons, ainsi on obtient la pénicilline naturelle. Puis arrive l'hémisynthèse (procédé de fabrication mixte associant une fermentation à une synthèse chimique) qui est l'étape où l'on annexe une protéine de façon synthétique à un substrat commun qui est l'acide 6-aminopénicillanique.

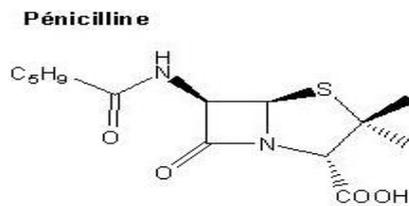
La fermentation des champignons se fait à partir de cultures en profondeur dans des milieux liquides se situant dans des cuves où elles se multiplient. Après que les champignons soient fermentés, on les introduit dans une bombe avec un liquide nutritif. Une fois que la réaction chimique eu lieu, un jus filtré est obtenu mais il ne possède pas que l'antibiotique: d'autres produit du métabolisme de l'organisme sont présents. Pour que l'en puisse obtenir l'antibiotique désiré on utilise des solvants volatils. Le jus est ensuite purifié et enfin desséché à basse température. La deuxième étape est la synthétisation des protéines sur l'antibiotique, l'hémisynthèse permet de produire différentes pénicillines qui remplaceront les antibiotiques devenu inefficaces comme on a pu déjà le voir dans les parties précédentes, c'est le radical qui le permet.

Composition de la molécule. La pénicilline est une molécule complexe, instable et fragile de formule brute $C_9H_{12}N_2O_4S-R$. La pénicilline est la dérivé de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) (l'acide 6-aminopénicillanique (ou 6-APA) est un composé chimique bicyclique), c'est le noyau de base des pénicillines. On peut observer la fusion d'un cycle de 4 atomes: le noyau bêta-lactame composé d'une fonction amine il y a aussi un hétérocycle à cinq atomes: le noyau Thiazolidine possédant deux groupes de méthyles et un groupe de carboxyle. La

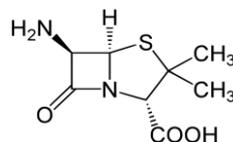
molécule de pénicilline a un poids atomiques compris entre 312 et 350 (thermolabiles).
(substance détruite ou qui perd ses propriétés à une température peu élevée).



Sur ces 2 molécules on peut observer des similitudes au niveau de la représentation. On retrouve dans la molécule de la pénicilline le noyau bêta-lactame et le noyau Thiazolidine.



Représentation de la molécule de pénicilline



Molécule de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA)

La pénicilline sous différentes formes . La pénicilline existe sous différentes variantes, les plus courantes sont:

-**La pénicilline A**, qui a la capacité de détruire différentes bactéries et de traiter les infections urinaires. On peut la retrouver dans des antibiotiques comme l'Amoxicilline ou encore l'Ampicilline.

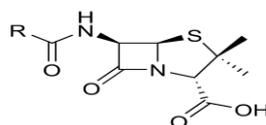
-**La pénicilline G** est une pénicilline qui est utilisé pour des infections graves comme la syphilis. Elle est retrouvée sous la forme parentérale.

-**La pénicilline V** se trouve sous forme orale, elle a les mêmes caractéristiques que la pénicilline G. Elle peut soigner les angines streptocoques.

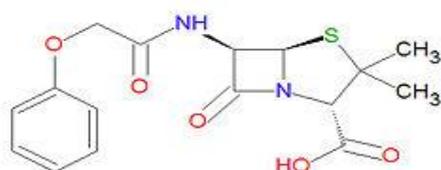
-**La pénicilline M** est différente de la pénicilline G et V, elle est résistante aux staphylocoques, elle est le plus souvent utilisé pour soigner les infections à Staphylocoques.

On la retrouve sous forme de comprimé, de gélules, et de flacon injectable intramusculairement.

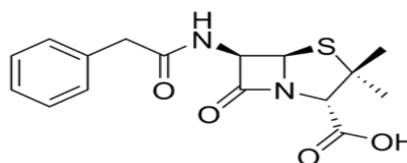
Comparaison. On peut observer sur les pénicilline qu'elle possédé une partie qui est leur toutes commune. Cette partie est la suivante :



L'existence de ces différentes pénicillines se fait aux niveaux de la molécule. Elle possède un radical qui permet de déterminer de quelle type de penicilline fait-elle partie. Le radicale permet d'accrocher à la pénicilline toutes sorte de proteines pour former de nouvelle pénicilline qui portent chacune des noms différents et possèdent des caractéristiques différentes. Ci-après la structure commune a toute les penicillines



Pénicilline V



Pénicilline G

IV.2.4. Production industrielle d'énantiomères purs. L'énantiométrie est une propriété de certaines molécules stéréoisomères (même formule semi-développée mais dont l'organisation spatiale des atomes est différente), dont deux des isomères sont l'image l'un de l'autre dans un miroir plan, mais ne sont pas superposables. Une molécule ayant deux énantiomères est dite chirale. En revanche si une molécule est identique à sa propre image dans un miroir, elle est dite achirale. La chiralité peut être due :

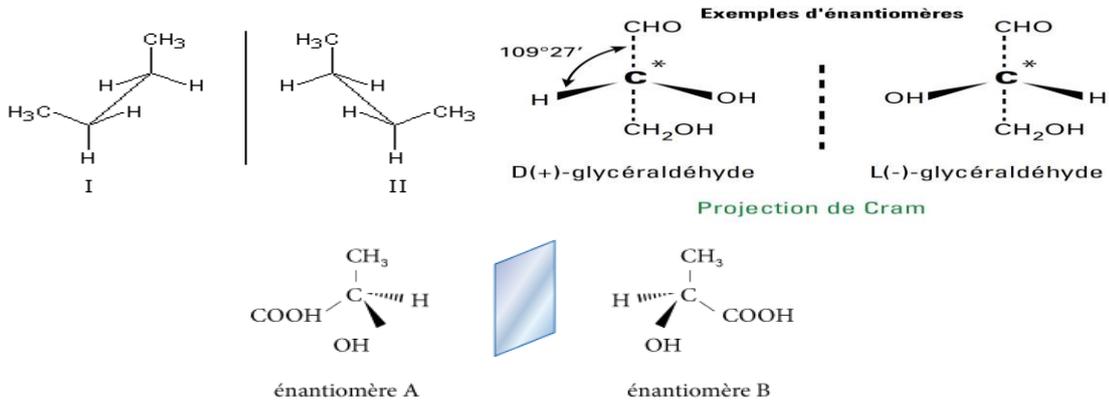
- A un centre stéréogène (un atome ou groupe d'atomes sur lequel la permutation de deux de ses substituants, génère deux stéréoisomères), comme un atome substitué asymétriquement (avec quatre substituants différents), qui est souvent un atome de carbone;
- Ou à un axe de chiralité (pas d'atome de carbone asymétrique dans la molécule);
- Ou à un plan de chiralité (il faut que la molécule ait une partie de ses atomes dans un plan et une autre partie en dehors du plan).

En chimie. Deux énantiomères ont des réactivités identiques avec d'autres molécules non chirales. Ils ont les mêmes propriétés physiques et un pouvoir rotatoire opposé.

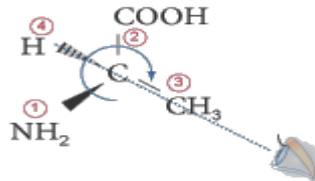
En biologie. Au niveau biologique, les deux énantiomères d'une molécule, un médicament par exemple, peuvent avoir des effets physiologiques différents, voire antagoniques. Cela s'explique par le fait que les systèmes biologiques dépendent directement de la forme de la molécule. Ils sont eux-mêmes énantiopurs et interagissent différemment

avec les deux énantiomères d'un centre chiral externe, où les interactions sont diastéréomériques.

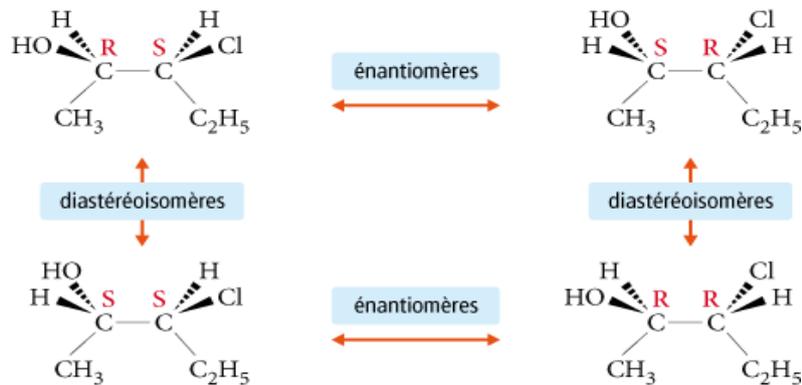
En pharmaceutique. L'analyse et la séparation des énantiomères (qui forment la structure spatiale et fonctionnelle de notre environnement biotique et abiotique) sont capitales pour l'avancée des recherches dans la plupart des domaines scientifiques.



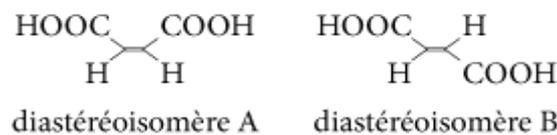
Exemple : la configuration du carbone asymétrique de l'aniline est R.



les diastéréoisomères. Ce sont des stéréoisomères de configuration qui ne sont pas énantiomères (ils ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir). Ils peuvent être chiraux ou achiraux. Les diastéréoisomères n'ont pas les mêmes propriétés physico-chimiques, ce qui permet de les séparer facilement contrairement aux énantiomères.



Les molécules contenant des liaisons multiples peuvent également être des diastéréoisomères. Exemple : l'acide maléique (ou acide butènedioïque) existe sous deux configurations :



Les groupes carboxyles ne sont pas placés de la même façon dans les deux molécules. Pour distinguer ces deux molécules, on utilise une nomenclature qui dépend de la position relative des groupes d'atomes par rapport à la double liaison.

On attribue un « rang » aux atomes ou groupes d'atomes reliés à chaque carbone intervenant dans la double liaison selon la règle de Cahn, Ingold et Prelog. Ici, les groupes COOH sont au rang 1 et les atomes d'hydrogène au rang 2. Si deux groupes de rang 1 se trouvent du même côté de la double liaison (on dit « en position cis »), la molécule sera le stéréoisomère *Z* (de l'allemand *zusammen* : ensemble) ; s'ils sont de chaque côté de la double liaison (on dit « en position trans »), la molécule sera le stéréoisomère *E* (de l'allemand *entgegen* : opposé).

Application à la synthèse de molécules chirales. Il existe différentes méthodes permettant de synthétiser des molécules chirales, et donc de contrôler la chiralité (→ synthèse). Cela est notamment utilisé dans la synthèse des médicaments qui, pour la plupart, sont formés de molécules chirales. Pour transmettre la chiralité, une méthode consiste à créer un carbone chiral, une autre à modifier la chiralité d'une molécule dans une réaction contrôlée, une troisième consiste à modifier une molécule chirale dans une réaction qui n'affectera pas son centre de chiralité.

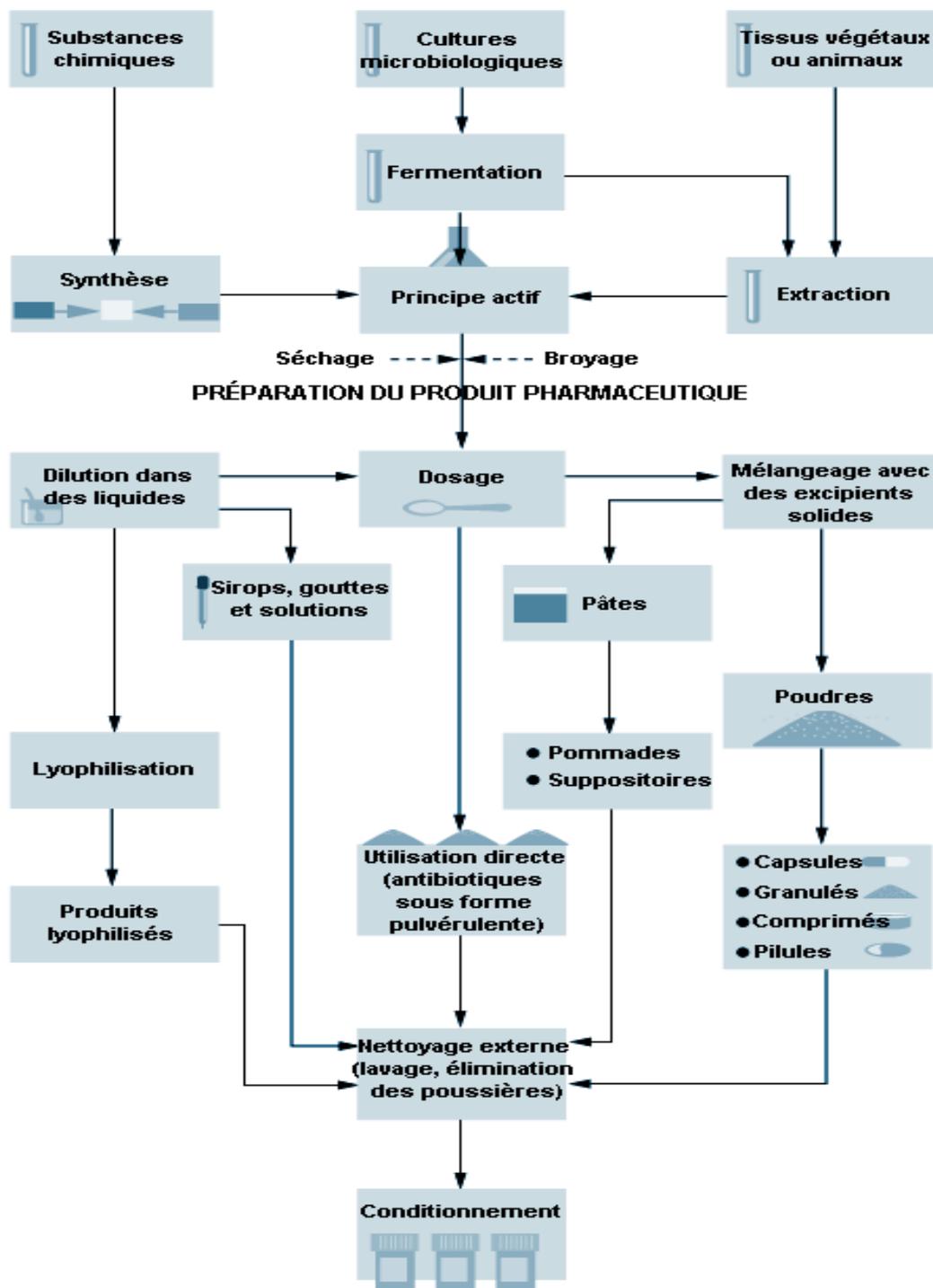
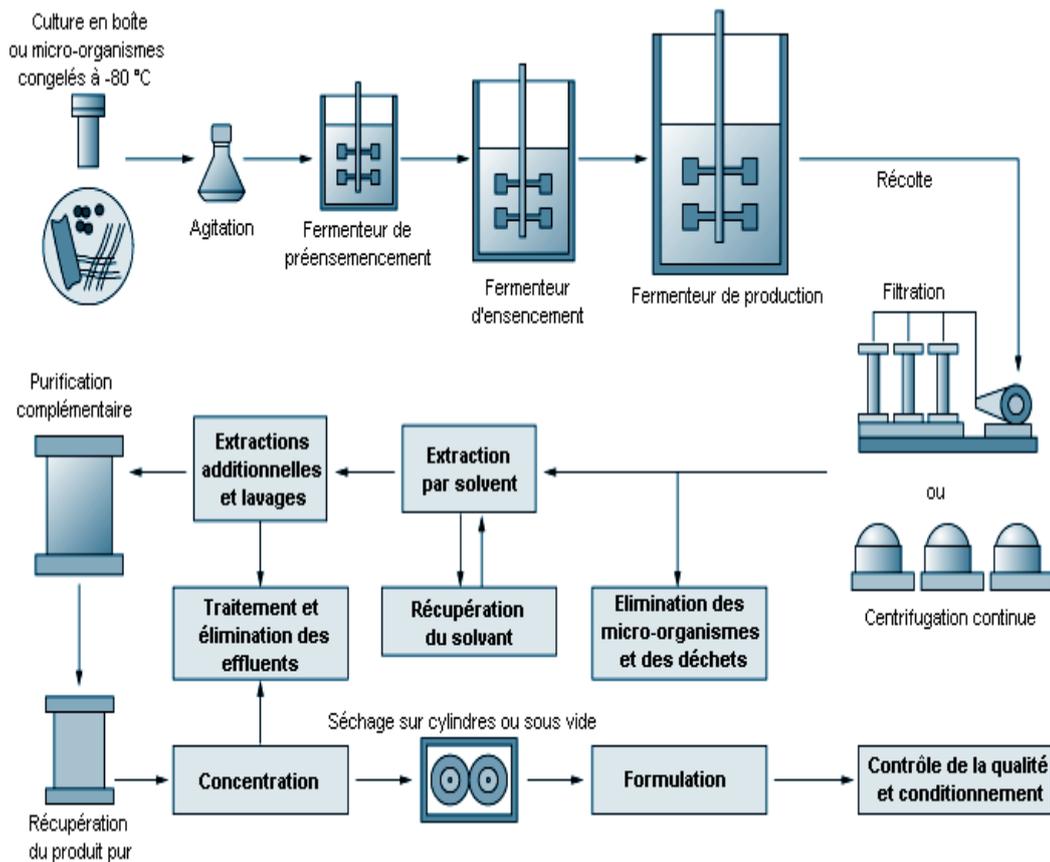


Schéma de fabrication d'une présentation médicamenteuse.

La fermentation.

La fermentation est un processus biochimique utilisant des micro-organismes sélectionnés et des techniques microbiologiques pour obtenir un produit chimique. Les procédés de fermentation par lots comportent trois étapes principales: la préparation de

l'inoculum (produit introduit par inoculation) et de l'ensemencement, la fermentation et la récupération ou l'isolement du produit. La préparation de l'inoculum part d'un échantillon de spore provenant d'une souche microbienne. Cette souche est cultivée sélectivement, purifiée et multipliée au moyen de techniques microbiologiques pour obtenir le produit désiré. Les spores sont activées en présence d'eau, d'éléments nutritifs et de chaleur. Les cellules issues de la culture sont multipliées par passage en série sur des plaques de gélose, dans des tubes à essai et des flacons, et cela dans des conditions d'environnement bien définies, afin d'obtenir une suspension dense.



Source: Kroschwitz, 1992.

Schéma d'un processus de fermentation.