

Capes externe 2014 (session extra)

texte adapté et augmenté

Du principe actif d'un médicament à sa formulation et son action

La chimie et la santé sont deux domaines intimement liés et les grandes évolutions médicales actuelles (allongement de la vie, recul des maladies graves, combat contre la douleur...) doivent leurs avancées aux programmes de recherches dans le domaine des médicaments.

A. Extraction et synthèse de principes actifs

Traitements contre le paludisme : de la quinine aux trioxaquinines

Le paludisme ou malaria est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. Selon le Rapport 2011 de l'OMS sur le paludisme dans le monde, on a enregistré en 2010 216 millions de cas de paludisme qui ont causé 655 000 décès. Les moyens de lutte existants sont les médicaments antipaludiques et la lutte contre les moustiques vecteurs du parasite *Plasmodium*. On se propose ici d'étudier l'évolution des traitements antipaludéens.

A.I. Quinine et chloroquine

A.I.1. Extraction de la quinine

L'écorce de quinquina utilisée dans la cordillère des Andes comme antipyrétique a été apportée en Europe au début du XVII^e siècle. En 1820, Pierre Pelletier et Joseph Caventou en ont extrait la quinine, représentée figure 1.

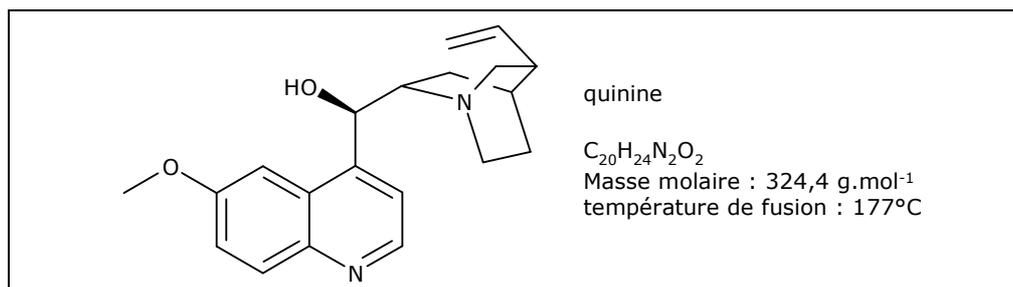


Figure 1

La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme.

1. Que signifie le terme « antipyrétique » ?

La quinine est une dibase notée Q dont les couples acido-basiques sont : QH_2^{2+} / QH^+ ($pK_{a1} = 5,1$) et QH^+ / Q ($pK_{a2} = 9,7$).

2. Identifier les couples acido-basiques et attribuer leur pK_a .

Un protocole d'extraction de la quinine de l'écorce de quinquina est décrit dans le bulletin de l'Union des professeurs de physique-chimie (*Bull. Un. Phys.*, mars 2009, vol 103, n°912, p.311-320), dont certaines étapes sont reproduites ci-après :

L'écorce est tout d'abord traitée par de la soude¹ dans l'éthanol, puis extraite au dichlorométhane. La solution limpide extraite est alors soumise au protocole de purification suivant :

- ≡ Prélever 50 mL de la solution de dichlorométhane résultant de l'extraction.
- ≡ Étape 1 : Extraire la solution de dichlorométhane à l'aide de deux fois 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration environ 0,1 mol.L⁻¹.
Réunir les deux phases aqueuses, les laver à l'aide de 10 mL de dichlorométhane.
- ≡ Étape 2 : Dans un erlenmeyer, ajouter goutte à goutte une solution de soude de concentration environ 0,5 mol.L⁻¹ (vérifier la valeur du pH grâce à du papier pH). L'ajout de soude provoque l'apparition d'un précipité blanc dans l'erlenmeyer.

¹ soude = solution aqueuse de NaOH

- ≡ Étape 3 : Une fois que le pH est de 12, extraire cette phase aqueuse à l'aide de deux fois 20 mL de dichlorométhane.
 - ≡ Étape 4 : Réunir les phases organiques, ajouter une spatule de sulfate de sodium anhydre, filtrer à l'aide d'un papier filtre plissé. Transvaser le filtrat dans un ballon taré et évaporer le solvant.
3. Analyser soigneusement le protocole afin d'expliquer en quoi les étapes 1 à 3 permettent d'isoler la quinine. On précisera en particulier, pour chaque étape, la forme acido-basique sous laquelle la quinine est présente et dans quelle phase elle se trouve majoritairement.
 4. Identifier les objectifs de l'étape 4.

A.I.2. Synthèse de la chloroquine

La chloroquine **H** est un antipaludéen de synthèse, mis sur le marché en 1949. Il présente moins d'effets secondaires que la quinine qui peut provoquer hypoglycémie, hypotension, vertiges, troubles allergiques... Sa structure est indiquée figure 2 :

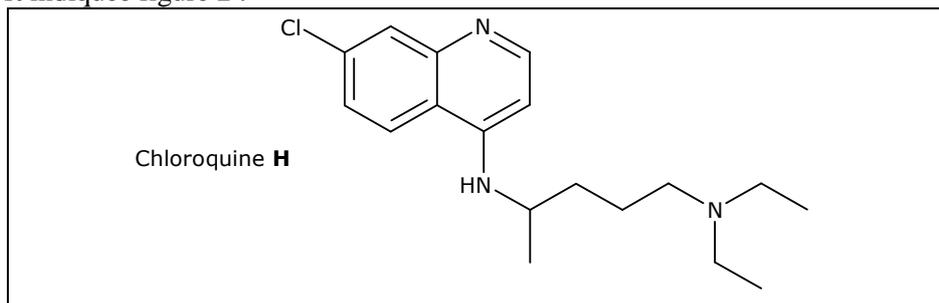


Figure 2

Une synthèse de la chloroquine à partir de la 2-chloroaniline a été publiée en 1946 (*J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 113-116). Les étapes de la synthèse sont schématisées figure 3 :

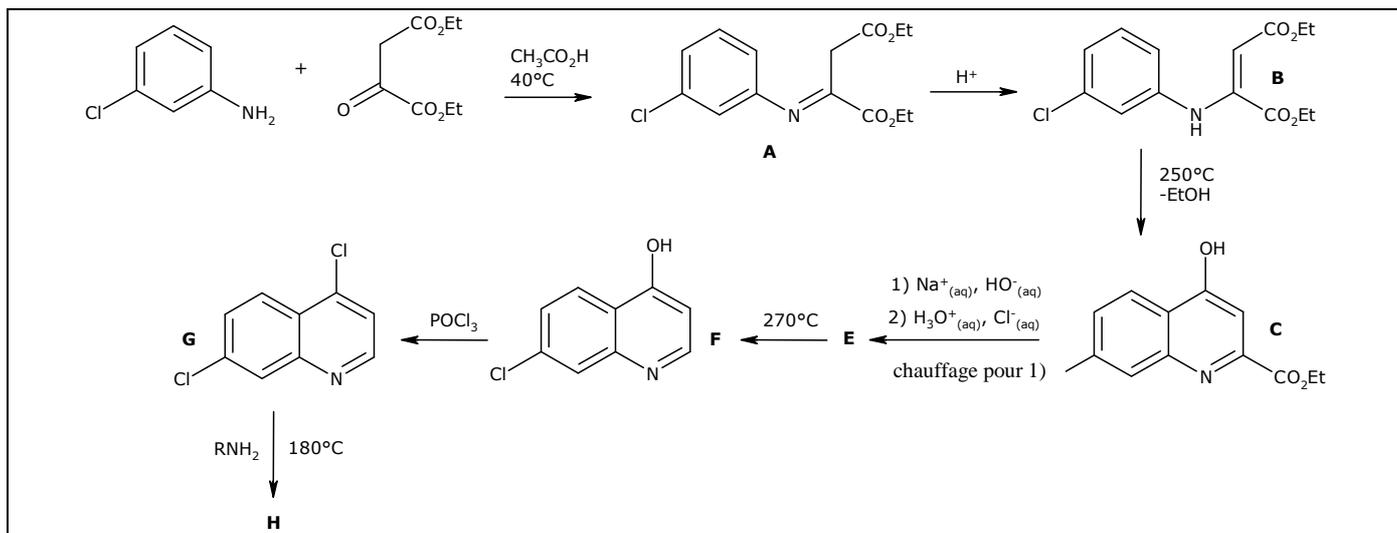


Figure 3

A.I.2.1. Préparation de l'imine **A**

5. Proposer un mécanisme pour la formation de **A**.
6. Pourquoi la formation d'une imine est-elle ralentie si le pH est trop faible ? si le pH est trop élevé ?
7. Proposer un mécanisme pour la réaction, catalysée par les ions H^+ , permettant de passer de l'imine **A** au composé **B**. **B** est une énamine (analogie avec les énols).

A.I.2.2. Étape **B** \rightarrow **C**

8. Reproduire la molécule **B** et indiquer les atomes qui se lient au cours de la réaction **B** \rightarrow **C**.
9. **C** est en équilibre avec la molécule **C'** représentée figure 4. De quel type d'équilibre s'agit-il ? Justifier par un argument structural que la molécule **C** est très largement majoritaire.

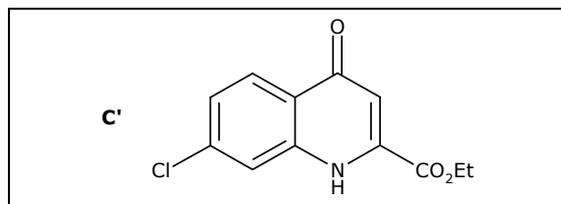


Figure 4

10. La transformation conduit également à un composé **D**, un isomère de **C**. Représenter le composé **D**.
 L'isomère **C** est séparé de l'isomère **D** par recristallisation dans l'acide acétique glacial.
11. Que signifie le qualificatif « glacial » dans ce contexte ? **question vieillote je réponds ici "pur"**
12. Expliquer le principe **et la mise en oeuvre** de la purification de **C** par recristallisation.

A.I.2.3. Étape C → E

13. Quel est le nom de la réaction mise en œuvre lors du traitement de **C** par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium **au reflux du solvant** ?
14. Donner le mécanisme de cette réaction (on pourra utiliser une représentation simplifiée de **C**).
15. Représenter le produit **E** obtenu.

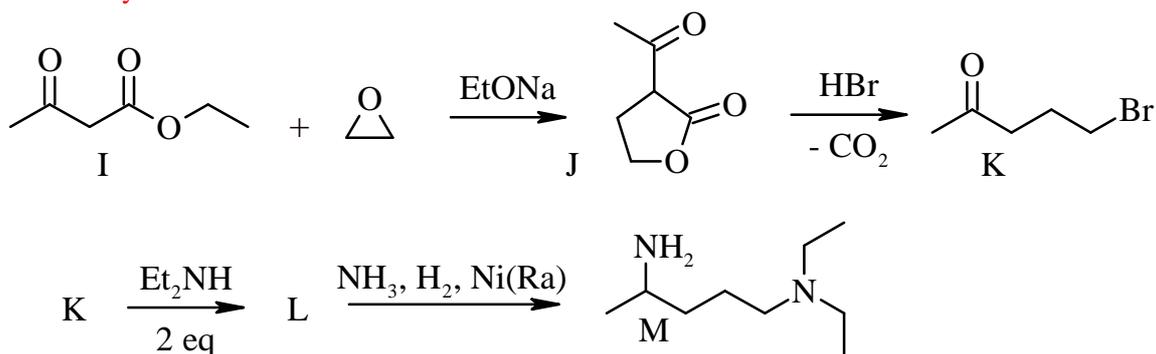
A.I.2.4. Étape E → F

- Le composé **F** est obtenu par simple chauffage de **E** dans une huile minérale.
16. Donner l'équation de la réaction modélisant le passage de **E** à **F**. Comment s'appelle cette réaction ?

ajout

A.I.2.5. Étape G → H

Il s'agit d'une substitution aromatique hors programme. Elle nécessite l'emploi d'une diamine **M** dont nous allons étudier une synthèse.



17. Proposer un mécanisme pour l'étape **I → J**.
18. Proposer un mécanisme pour l'étape **K → L**. Justifier l'emploi de deux équivalents de Et_2NH .
19. L'étape de synthèse de **K** est une amination réductrice qui passe par la formation d'une imine qui est réduite par hydrogénation sur Nickel de Raney. Rappeler le mécanisme de cette hydrogénation.

Note : l'hydroxychloroquine suppose l'emploi de $\text{Et-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ dans l'étape **K → L**.