

Chapitre 4

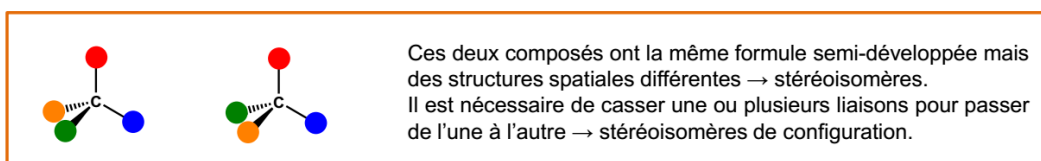
Stéréo-isoméries et médicaments

1. Rappels sur la Stéréo-isomérie de configuration (chiralité)

1.1. La stéréo-isomère

Deux stéréo-isomères (même formule semi-développée mais structures spatiales différentes) sont dits stéréo-isomères de configuration s'il est nécessaire de rompre des liaisons pour passer de l'un à l'autre.

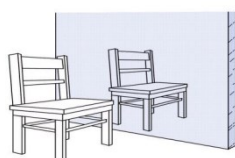
Exemples :



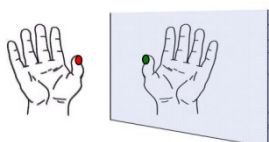
Ces deux composés ont la même formule semi-développée mais des structures spatiales différentes → stéréoisomères. Il est nécessaire de casser une ou plusieurs liaisons pour passer de l'une à l'autre (pas de rotation autour d'une liaison double) → stéréoisomères de configuration.

1.2. La chiralité

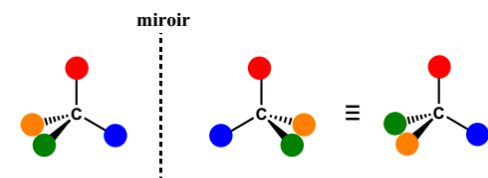
Une molécule est dite chirale si et seulement si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.



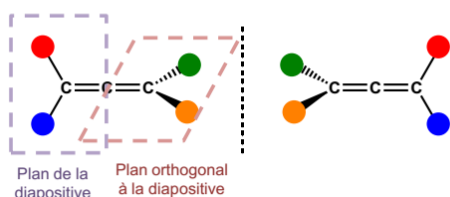
Objet achiral



Objet chiral



Ces deux molécules non superposables sont deux molécules chirales. La chiralité est due à la présence d'un **carbone asymétrique** (noté C*, il porte 4 substituants différents).



Ces deux molécules non superposables sont deux molécules chirales. La chiralité n'est pas due à la présence d'un carbone asymétrique.

Une molécule chirale ne contient donc pas obligatoirement de carbone asymétrique.

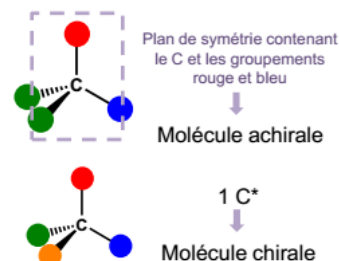
Conditions de chiralité

Une molécule est chirale si elle ne possède pas d'élément de symétrie S_n , c'est-à-dire si elle n'est pas identique à elle-même après rotation de $2\pi/n$ autour d'un axe, suivie d'une symétrie plane par rapport à un plan orthogonal à cet axe (condition nécessaire et suffisante).

En pratique

➤ *condition nécessaire mais non suffisante* : une molécule chirale ne possède ni plan ni centre de symétrie (si une molécule possède un plan ou un centre de symétrie alors elle n'est pas chirale).

➤ *condition suffisante de chiralité (mais non nécessaire)* : une molécule possédant un seul C^* est une molécule chirale.



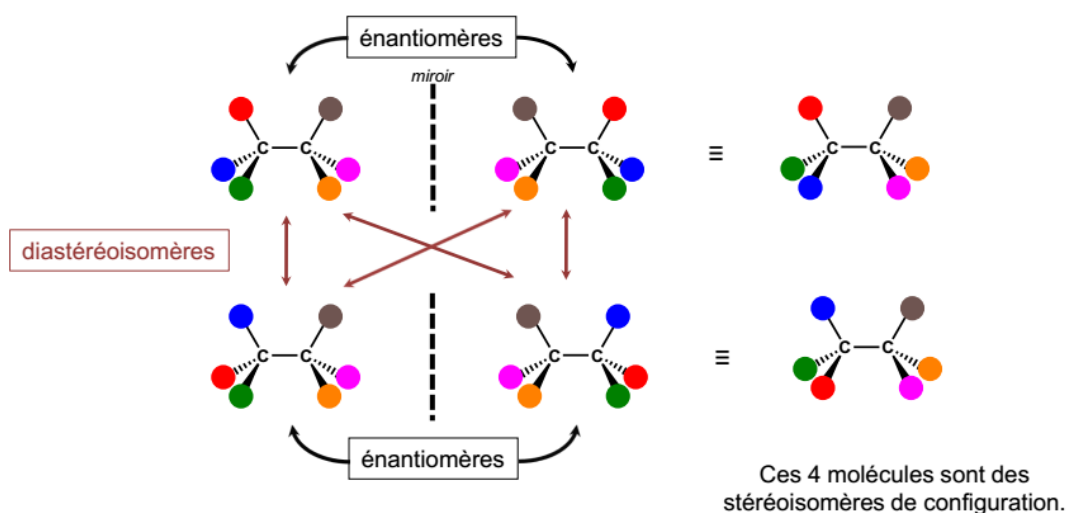
Remarque : si plusieurs C^* dans une molécule, elle peut ne pas être chirale



1.3. Les énantiomères et les diastéréoisomères

Deux énantiomères sont deux molécules qui sont images l'une de l'autre dans un miroir plan (mais qui ne sont pas superposables).

Deux diastéréoisomères sont deux molécules stéréoisomères qui ne sont pas des énantiomères.



2. Quelques définitions

Isomères : Deux molécules sont isomères lorsqu'elles ont la même formule brute mais un arrangement d'atomes différent.

Stéréoisomères : Ce sont des isomères ne différant que par la disposition géométrique dans l'espace de leurs atomes, ces derniers étant liés selon le même enchaînement dans chacun d'eux (formules développées planes identiques). Parmi les stéréoisomères on distingue les énantiomères et les diastéréoisomères.

Enantiomères : Ce sont deux molécules non superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir. Ce sont les deux formes non superposables d'un composé chiral.

Mélange racémique : C'est un mélange en quantité égale des deux énantiomères d'un composé chiral.

Diastéréoisomères : Deux diastéréoisomères sont deux stéréoisomères de configuration ne présentant pas de relation d'énantiomérisation. Ce sont deux molécules ni superposables, ni image l'une de l'autre dans un miroir.

Carbone asymétrique : On appelle carbone asymétrique, un carbone lié à quatre substituants différents.

Chiralité : La chiralité est une notion géométrique générale qui dépasse le cadre de la chimie organique. Un objet ou une molécule chirale ne possède ni centre, ni axe de symétrie et n'est pas superposable à son image dans un miroir. L'objet ne doit pas posséder de plan de symétrie. Toute molécule superposable à son image dans un miroir ou possédant un axe et/ou un plan de symétrie est dite achirale.

3. Introduction :

L'omniprésence de molécules asymétriques dans le monde vivant explique l'intérêt actuellement porté au contrôle de la stéréochimie en synthèse organique. En effet, l'existence de la chiralité dans les molécules naturelles est une condition nécessaire à leur reconnaissance par les récepteurs biologiques¹. La chiralité des récepteurs (enzymes, membranes ...) implique très souvent des propriétés biologiques différentes pour les deux énantiomères d'un mélange racémique. Parmi les molécules d'intérêt industriel dont les deux énantiomères présentent des activités différentes on peut citer les cas de l'*albuterol* **1** où l'énantiomère (*S*) a un effet broncho-dilatateur et antiasthmatique tandis que le (*R*) augmente l'hypersensibilité du trait respiratoire, de même la (*S*)-*ketamine* **2** est un anesthésique et un analgésique tandis que le (*R*) produit des hallucinations et agitation.

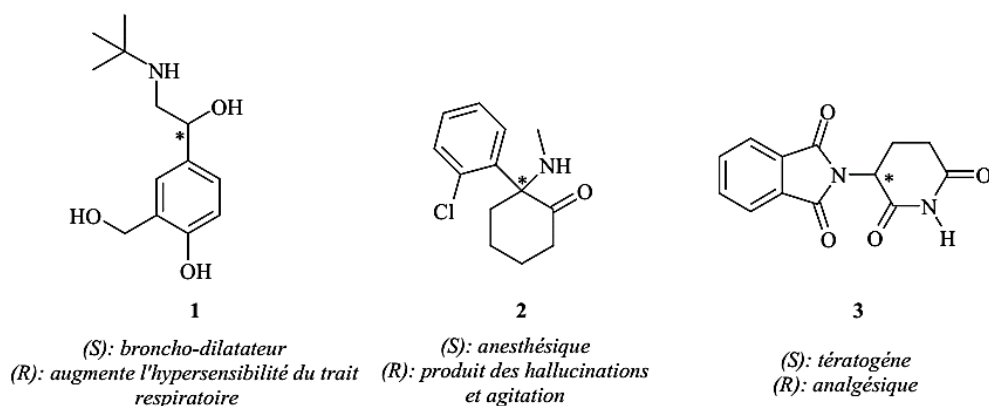
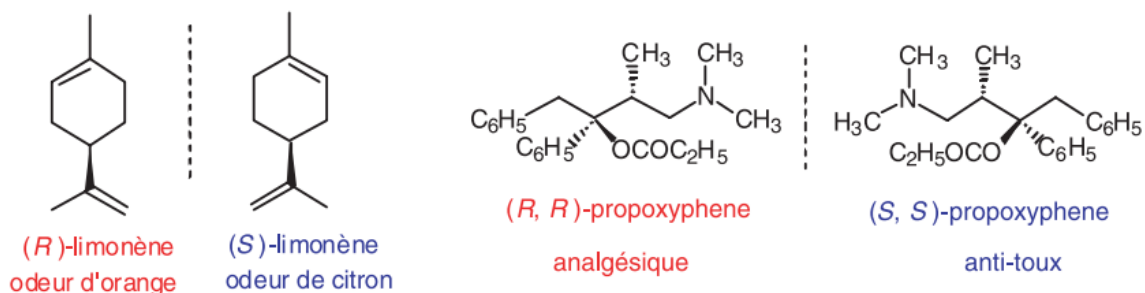


Figure 1 : Structure de l'*albuterol*, la *ketamine* et la *thalidomide*.

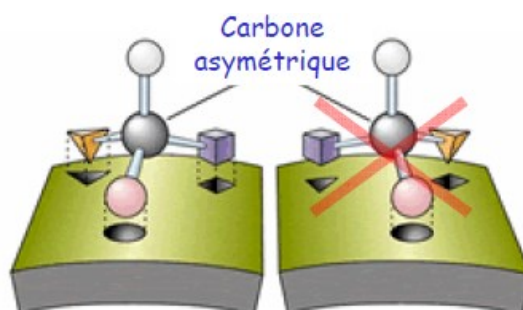
L'exemple le plus connu est celui de la *thalidomide* **3** ; à la fin des années 1950 ce sédatif doux était commercialisé en Europe sous la forme d'un mélange racémique (*Contergon*®). Le médicament était surtout utilisé par les femmes enceintes pour le traitement des nausées matinales. Après quelques années de commercialisation, de nombreuses malformations chez les nouveaux nés ont été attribuées à l'usage de la thalidomide. Une étude pharmacologique sur les animaux a montré que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (*S*). Retirée du marché au début des années 1960, elle est revenue sur scène tout récemment comme traitement éventuel contre la lèpre et en tant que médicament antitumoral et anti-inflammatoire en phase clinique.

Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon leur forme énantiomère.



4. Mécanisme de reconnaissance et isomérisation :

Les mécanismes de reconnaissance entre molécules biologiques (enzymes-substrat, médicament protéine cible, ...) se font selon le mode de stéréospécificité, assurant la reconnaissance par un seul des 2 énantiomères. Ainsi pour qu'une molécule ait un effet biologique, elle doit interagir avec un site récepteur particulier de l'organisme. La forme du site récepteur est telle que seule la molécule présentant une forme complémentaire peut s'adapter correctement. Les sites récepteurs sont chiraux : si le mauvais énantiomère se présente, il ne sera pas reconnu par le site récepteur. La situation est semblable à celle que l'on expérimenterait si on essayait d'insérer la main gauche dans un gant droit !



5. Mélanges racémiques et médicaments

L'examen des différents médicaments chiraux commercialisés jusqu'à ces dernières années montre qu'il s'agit le plus souvent de mélanges racémiques constitués d'égales proportions des deux énantiomères. Avec le développement de méthodes de synthèse énantiosélectives ainsi que le perfectionnement des techniques de séparation, la préparation de quantités importantes de composés optiquement purs a été possible, permettant l'étude des propriétés biologiques propres de chaque énantiomère. De fait, depuis quelques années, la commercialisation d'un énantiomère pur de préférence au mélange racémique a pris un grand essor. De multiples raisons sont à l'origine de cette orientation. Outre la plus grande facilité

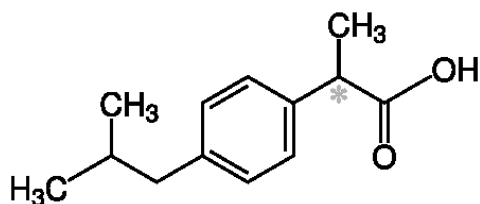
d'obtention des énantiomères purs précédemment évoquée, il convient de citer principalement celui de son intérêt thérapeutique, conséquence d'une meilleure prise en compte des propriétés pharmacologiques, toxicologiques, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses propres à chaque énantiomère. Par ailleurs, cette approche présente un aspect économique pour le fabricant, dans la mesure où un médicament comportant un seul énantiomère en lieu et place du racémique est considéré comme un principe actif nouveau, prolongeant la durée de vie du brevet d'exploitation.

6. Médicaments chirals et différent approche de synthèse

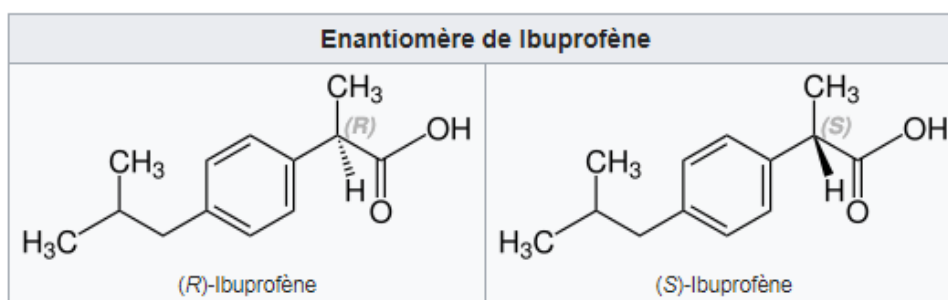
6.1. Ibuprofène :

L'ibuprofène (DCI) appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgique et antipyrétique, elle constitue le principe actif de divers médicaments.

L'ibuprofène est une molécule de formule brute $C_{13}H_{18}O_2$. Son nom en nomenclature officielle est acide 2-(4-isobutylphényl) propanoïque.



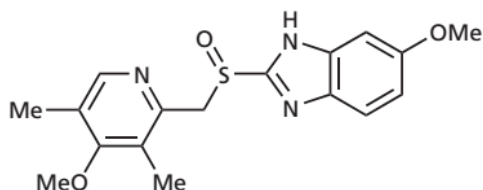
L'ibuprofène possède un seul carbone asymétrique et peut dès lors exister sous forme de deux énantiomères. Le produit commercial est généralement le mélange racémique. Cependant, seul l'énantiomère S est biologiquement actif et présente les effets thérapeutiques désirés. L'énantiomère R est très difficile à séparer du S, mais est heureusement inoffensif. L'énantiomère S seul commence à produire son effet après 12 minutes, alors que le mélange racémique n'est actif qu'après 38 min. Très curieusement, le corps humain possède par chance la propriété de pouvoir transformer chimiquement l'énantiomère R inactif en énantiomère S.



6.2. Oméprazole :

L'oméprazole est une substance active médicamenteuse de la famille des inhibiteurs de la pompe à protons qui réduit la sécrétion acide de l'estomac.

L'oméprazole (DCI) est une molécule de formule brute $C_{17}H_{19}N_3O_3S$. Son nom en nomenclature officielle est -5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl)methylsulfinyl]-3H-benzimidazole

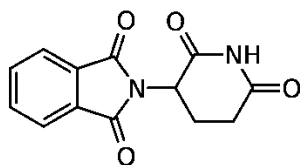


L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons. Les deux isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

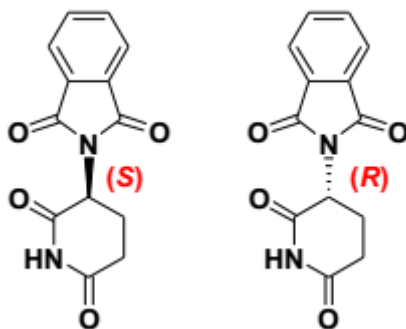


6.3. Thalidomine

Dans les années 50, le Thalidomide est commercialisé sous sa forme racémique comme sédatif et hypnotique, mais aussi recommandé comme anti-nauséux chez la femme enceinte. Ce médicament provoqua chez les nouveaux-nés de graves malformations.



La séparation des deux énantiomères et étude de leurs propriétés biologiques respectives ainsi que celles de leurs métabolites. Initialement, l'effet tératogène est attribué à l'énantiomère (S) et l'effet sédatif au composé de configuration (R). La réalité est plus complexe ...



Au-delà du problème de santé publique provoqué par le thalidomide, cette affaire a eu le mérite de mettre l'accent sur la prudence nécessaire à la commercialisation d'un médicament racémique.

Aujourd'hui la législation distingue clairement un énantiomère de son mélange racémique. L'usage systématique d'un énantiomère n'est pas imposé, mais il est exigé une étude biologique poussée des deux énantiomères d'un mélange racémique.

Conséquence = dans le cas de médicaments chiraux, nécessité d'avoir soit une méthode de séparation des énantiomères en cours ou en bout de synthèse, soit d'avoir une approche synthétique énantiosélective.