

Approche documentaire : dédoublément d'un mélange racémique.

En 1992, la Food and Drug Administration encourage la commercialisation de principes actifs sous forme d'énantiomères purs : pourquoi est-il nécessaire de séparer deux énantiomères d'un mélange racémique ? Comment procéder ?

Travail à réaliser

- Décrire le protocole expérimental mis en œuvre pour réaliser le dédoublément d'un mélange racémique et justifier son impérieuse nécessité dans l'industrie pharmaceutique.
- Montrer l'importance du concept de diastéréoisomérisation dans ce procédé de dédoublément.

Document 1 : *Source:* Chemical and Engineering News : The Top Pharmaceuticals That Changed The World (Vol. 83, Issue 25 (6/20/05))

According to "Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation," by Philip J. Hilts (New York: Alfred A. Knopf, 2003), the German drugmaker Chemie Grünenthal introduced thalidomide--under the brand name Contergan--to the German market on Oct. 1, 1957, as a sedative to treat insomnia as well as to reduce nausea associated with pregnancy. By 1960, the drug was in more than 20 countries in Europe and Africa. On Nov. 18, 1961, the German paper Welt am Sonntag reported on a study finding that pregnant women who had been taking thalidomide were giving birth to babies with gross deformities. "By November 27, Grünenthal had pulled the drug off the market, blaming the sensationalism of the press". [...]

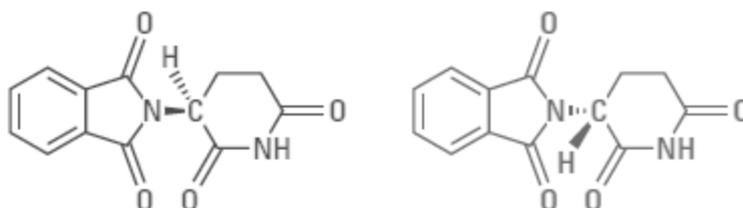


Figure 1 : Le principe actif de l'anti-nauséux Contergan (Thalidomide) est constitué d'un mélange racémique

[...] Thalidomide's notoriety has been accompanied by a myth that must be dispelled as the drug continues to gain respectability: that the birth defects the drug caused could have been avoided had it been made available as a single enantiomer rather than a racemate.

According to Israel Agranat, a chemistry professor at Hebrew University of Jerusalem with particular interest in chiral drugs, the popularity of this myth was enhanced after the Nobel Prize in Chemistry was awarded in 2001 for achievements in asymmetric synthesis, when thalidomide was offered as the quintessential example of enantiomers having very different biological activities. That may be true, but in the case of thalidomide, its enantiomers undergo rapid chiral inversion in vivo. The good enantiomer, therefore, will convert to the bad enantiomer anyway, and the birth defects would not have been avoided.

Document 2 : Propriétés biologiques et stéréochimie

En biochimie, de nombreuses transformations (intervenant dans la perception des odeurs, dans l'action thérapeutique d'un principe actif de médicaments, etc) font intervenir la fixation d'un substrat sur un site actif spécifique d'une protéine. Les sites actifs spécifiques ont une structure tridimensionnelle bien définie, car ils sont formés par l'enchaînement d'acides aminés naturels, chiraux pour la plupart. L'étude de l'interaction substrat/site actif permet de comprendre pourquoi deux stéréoisomères n'ont pas la même activité biologique. Souvent, les énantiomères, diastéréoisomères et certaines conformations d'une molécule réagissent de façon différente dans un environnement biologique dont la structure est définie et induisent des réponses biologiques différentes.

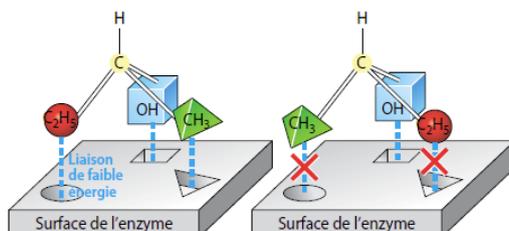


Figure 2 : Analogie clé-serrure : un seul des deux énantiomères est reconnu par le site actif d'une protéine

Document 3 : « Dédoublément à l'aide de composés actifs »

Source : Stéréochimie – Dix années dans l'histoire d'une théorie » : van't Hoff – 1892.

<http://gallica.bnf.fr>

Le chimiste français Louis Pasteur a été le premier à réaliser la séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique en 1848. La technique de séparation alors utilisée s'appelle *dédoublément* (en anglais : *resolution*).

C'est encore M. PASTEUR qui observa chez les isomères à pouvoir rotatoire opposé une aptitude inégale à se combiner avec un corps actif, ainsi que des propriétés différentes dans les combinaisons obtenues, de part et d'autre, particularité sans doute en relation intime avec le mode d'action différent des organismes; aussi sont-ils formés en grande partie de composés optiquement actifs.

Il en résulte, par exemple, qu'en évaporant une solution d'acide racémique, neutralisé par la cinchonine active, on voit cristalliser d'abord l'acide tartrique gauche, combiné à la base active, de sorte que l'acide droit isolé reste dans la dissolution. Depuis lors, cette méthode de dédoublément a reçu plus d'une application.



Figure 3 : Louis Pasteur (1822-1895) dans son laboratoire

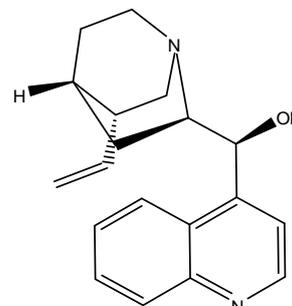
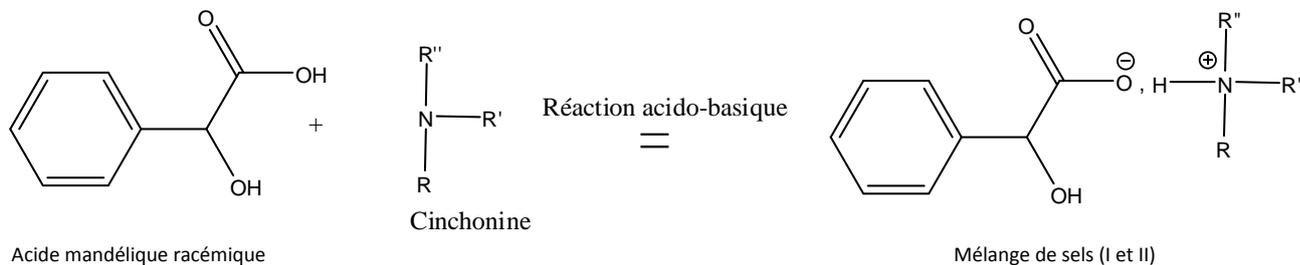


Figure 4 : la cinchonine : molécule chirale, extraite de la fleur du quinquina.

Document 4 : propriétés physico-chimiques de quelques composés

Il est possible de réaliser le dédoublément de l'acide mandélique racémique en le faisant réagir avec la cinchonine.

L'équation de la réaction du mélange racémique d'acide mandélique avec la cinchonine est présentée ci-dessous. On obtient un mélange de sels (I et II), de solubilités différentes dans le solvant utilisé pour cette transformation.



	$\Theta_{\text{fus}} / ^\circ\text{C}$	Pouvoir rotatoire spécifique/ $^\circ \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$	pKa (solvant : eau)
Acide mandélique racémique	118-120	0	3.4
Cinchonine	255	228	Groupe amine tertiaire : $\text{pK}_A=9,9$
Sel I	176-178	154	
Sel II	165	92	
Acide (<i>S</i>)-mandélique	133-135	-158	3.4
Acide (<i>R</i>)-mandélique	133-134	+157	3.4