

RSA des xénobiotiques



Dis moi qu'elle est ta structure ...
je te dirai qu'elles sont tes propriétés

1

Introduction

- La chimie pharmaceutique s'intéresse à la conception, à la préparation et à l'interprétation du mode d'action des médicaments.
- L'étude de la chimie des xénobiotiques vise à établir des **relations** entre **structure** et **activité biologique** ainsi que **devenir** ⇔ **objectif d'enseignement**.
- Cours introductif venant compléter support en ligne et TD.

2

Plan

- Hydrocarbures
- Dérivés halogénés
- Alcools
- Aldéhydes et cétones
- Acides
- Amines

3

Hydrocarbures

- Aliphatiques / cycliques
- Saturés / insaturés

ALCANES
ALCENES
HYDROCARBURES AROMATIQUES

4

Alcanes

- Les liaisons C-C et C-H n'étant pas polarisées, les alcanes sont **apolaires** et **inertes**.
- **Apolaires**, ils sont insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques non polaires.
- **Inertes**, ceci est rappelé par le terme de "paraffine", du latin "parum affinis " (qui a peu d'affinité).

5

Alcanes

- **Réactivité**
Quasi nulle
- **Propriétés biologiques**
Gaz: neurotoxique
Liquides, solides: inertes
- **Métabolisme**
Rare
C hydroxylation et conjugaison

Excipient
Huile de paraffine en toxicologie

6

Alcènes

L'introduction d'une **insaturation** dans la molécule:

- **accroît** sa lipophilie,
- **augmente** sa **réactivité**.

7

Alcènes

Rancissement des graisses
Pas excipient

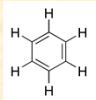
- **Réactivité**
Forte: additions, **oxydations**
- **Propriétés biologiques**
Gaz: neurotoxiques
Liquides: toxiques
- **Métabolisme**
Epoxydation


8


Epoxydation

9

Hydrocarbures aromatiques





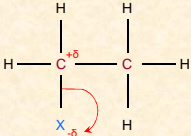


- **Réactivité**
- Forte: additions, oxydations
- **Propriétés biologiques**
- Liquides: toxiques
- **Métabolisme**
- Large Vd, bioaccumulable
- Epoxydation
- HAP inducteurs métaboliques

10

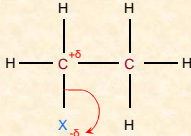
Dérivés halogénés

- La **liaison C-X** est **polarisée**.
- L'introduction d'un halogène n'augmente que modérément la polarité de la molécule : les dérivés halogénés **ne sont pas miscibles à l'eau**.
- La polarisation de la liaison C-X confère une **forte réactivité** aux dérivés halogénés qui ont de ce fait de **nombreuses propriétés biologiques**.



11

Dérivés halogénés



- **Réactivité**
- Forte: réactions hétérolytiques (EN2, SN2), homolytiques (radicalaires), oxydations
- **Propriétés biologiques**
- Nombreuses
- **Métabolisme**
- Très variable

Instable à la lumière, oxygène
Précautions de conservation

12

Dérivés halogénés

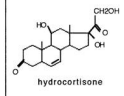
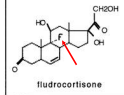
- **Propriétés biologiques**

Anesthésique: chloroforme
 Antiseptique et désinfectant: eau de javel, bétadine
 Antiparasitaire: lindane, fipronil ... insectes, helminthes
 Polluant: HCH, DDT, dioxines ...

Remarque: introduction d'un halogène modifie la pharmacologie de molécules complexes
 Ex1: modification de l'affinité au récepteur
 Ex2: résistance à des processus métaboliques
 Ex3: modifie la cinétique

13

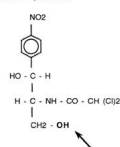
Modification de l'affinité pour le récepteur

	demi-vie plasmatique (min)	demi-vie biologique (h)	Activité minéralocorticoïde (rétention sodium)	Activité glucocorticoïde (anti-inflammatoire)
 hydrocortisone	90	8-12	1	1
 fludrocortisone	90	8-12	125-250	10

14

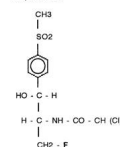
Résistance à des processus métaboliques

chloramphénicol



acétylation
=> perte de l'activité antibactérienne

florphénicol



même polarité et encombrement stérique qu'un hydroxyl mais acétylation impossible

15

Modification du devenir

Fenbendazole: antiparasitaire poison du fuseau
Spectre: nématodes (digestifs et respiratoires), cestodes

Triclabendazole: antiparasitaire poison du fuseau
Spectre: douve

16

Dérivés halogénés

- **Métabolisme**

Large Vd des composés liquides non volatils
Persistence +/- importante selon biotransformation:

- Déshydrohalogénéation
- Déshalogénéation oxydative
- Déshalogénéation réductrice
- Conjugaison au GSH

Excrétion biliaire, CEH (nombreux douvicides)
Bio-accumulation dans l'organisme et dans les écosystèmes cf. Ecotox

17

Déshydrohalogénéation

aucun H n'est en position trans par rapport à un Cl
pas de déshydrochloration
persistance dans l'organisme

glucuronocouplage et excrétion urinaire

18

Déshalogénéation oxydative

$$\text{Cl}_3\text{C-H} \xrightarrow{\text{P. 450}} \text{Cl}_3\text{C-OH} \xrightarrow{-\text{HCl}} \text{Cl}_2\text{C=O}$$

chloroforme phosgène

Toxique

Déshalogénéation réductive

$$\text{F}_3\text{C-CH} \begin{matrix} \text{Br} \\ \text{Cl} \end{matrix} \xrightarrow{\text{P. 450}} \text{Br}^- + \text{F}_3\text{C-CH} \begin{matrix} \cdot \\ \text{Cl} \end{matrix}$$

halothane **Toxique**

\swarrow association covalente
 \searrow

\swarrow F₃C-CH₂Cl (exhalé)
 \searrow F₃C-COOH (urine)

19

Conjugaison au glutathion

$$\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{matrix} \xrightarrow{\text{GSH-H}} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{Br} \quad \text{SG} \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{S}^+ \\ | \\ \gamma\text{-GLU-CYS-GLY} \end{matrix}$$

dibromoéthane sulfonium **Toxique**

$$\begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{matrix} \xrightarrow{\text{GSH-H}} \begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{S} \end{matrix} + \text{HCl} \xrightarrow{\gamma\text{-glutamyl transpeptidase}} \begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{S} \end{matrix} + \text{GLU} \xrightarrow{\text{dipeptidase}} \begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{S} \end{matrix} + \text{GLY} \xrightarrow{\text{N-acétyl transférase}} \begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{S} \end{matrix} + \text{CYS}$$

trichloroéthylène Foie Reins mercapturate

\swarrow 6 lyase
 pyruvate + $\begin{matrix} \text{CH}=\text{C}-\text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{S} \end{matrix}$

Toxique

20

Alcools

- La liaison C-OH est **polarisée**.
- L'introduction d'un hydroxyle augmente la polarité de la molécule : en fonction de leur taille les alcools sont **miscibles à l'eau** ou **amphiphiles**.
- La **réactivité** des alcools provient du **clivage de la liaison O-H** et de la **liaison C-O** et de leur **sensibilité à l'oxydation**.

Assez stables

21

Clivage de la liaison O-H: formation des esters

$$\begin{matrix} & \text{O-H} \\ & | \\ \text{H}_3\text{PO}_4 & \rightarrow & \text{R-O-P-O} \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

phosphate

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{H}_2\text{SO}_4 & \rightarrow & \text{R-O-S-O} \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

sulfate

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{HNO}_3 & \rightarrow & \text{R-O-N-O} \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

nitrate

↑ augmentation de l'hydrosolubilité

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{R}^1\text{-CO-OH} & \rightarrow & \text{R-O-C-R}^1 \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

ester carboxylique

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{R-O-C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O} \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

hémisuccinate

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{R-O-C-}(\text{CH}_2)_n\text{-CH}_3 \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

palmate

$$\begin{matrix} & \text{O} \\ & || \\ \text{R-O-C-CH}_3 \\ & | \\ & \text{O} \end{matrix}$$

acétate

↑ augmentation de l'hydrosolubilité

↓ diminution de l'hydrosolubilité

↓ faible variation de solubilité


Clivage de la liaison C-O: formation des éthers

22

Nombreuses applications
Pour les médicaments
« Prodrogues »
Cf. TD

Propriétés biologiques

Dépresseur SNC
Antiseptique
Métabolique
Diurétique:
Solvants: glycol
Remarque:
réactivité de récepteur)



glycol
vent à la
(fixation au

23

Métabolisme

Neutres, diffusibles => Vd eau libre

Phase 1:


$$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{alcool DH}} \text{HO-CH}_2\text{-CHO} \xrightarrow{\text{alcool DH}} \text{HO-CH}_2\text{-COOH}$$

éthylène glycol aldéhyde glycolique acide glycolique

$$\text{HO-CH}_2\text{-COOH} \xrightarrow{\text{P450 LDH}} \text{CHO-COOH} \xrightarrow{\text{LDH aldéhyde oxydase}} \text{HOOC-COOH}$$

acide glyoxallique acide oxalique

C^{2+} ↓
oxalates de calcium
insuffisance rénale

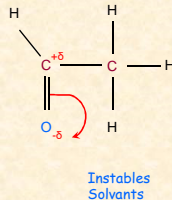


Phase 2: glucuroconjugaison, sulfoconjugaison

24

Aldéhydes et cétones

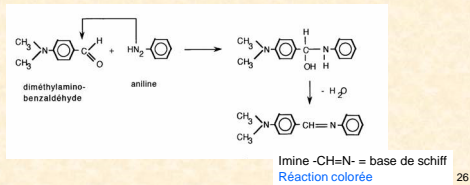
- La liaison C=O est **polarisée**.
- L'introduction d'un oxygène augmente la polarité de la molécule : en fonction de leur taille les aldéhydes et cétones **sont ou non miscibles à l'eau**, tous sont solubles dans les solvants organiques.
- La polarisation de la liaison C=O confère une **forte réactivité** aux aldéhydes et cétones.
- **Propriétés biologiques** proches des alcools en plus réactif et plus instable.



25

Réactivité

- **Additions:**
 - Aldéhydes et cétones: polymérisation
 - Eau, alcools, hydrures
 - Composés azotés



26

Viande grillée ou ... légumes bouillis ?

Imine -CH=N- = base de schiff ← Sucres + protéines
 Réarrangement d'Amadori (cétosamines)
 Réaction de Maillard (glycosylamines N-substituées)
 => Produits de Maillard: la glycathion (diabète, cétose métabolique)



La glycation, un phénomène culinaire
 Lors du chauffage des aliments à haute température (> 100°C mais surtout > 180°C) lors de la cuisson au four ou à la poêle, on parle de dégradation de Strecker qui donne l'aspect bruni et odorant à l'aliment. Ainsi, la consommation d'un steak de viande bien grillée équivaut en terme de toxicité environ à celle de la consommation de 1 000 cigarettes. Il n'est donc pas étonnant que la fréquence des cancers digestifs soit corrélée à la fréquence de consommation de viande grillée. Les végétaux grillés sont moins toxiques mais restent néanmoins à éviter. (NutraNews.org)

27

Réactivité et Métabolisme

- Enolisation
- Oxydation:
 - Formation d'acide carboxylique
 - **Modifie fortement les propriétés** (activité, devenir)
- Réduction:
 - Formation d'alcool
 - Modifie peu les propriétés
- Réactions radicalaires:
 - Lumière, chaleur => instabilité
 - Réductases => toxicité

28

Acides

- Les liaisons C-O et O-H sont **polarisées**, en fonction de leur taille les acides sont miscibles à l'eau ou amphiphiles.
- En milieux aqueux, la polarisation de la liaison C=O permet la **rupture de la liaison O-H** qui confère l'acidité.
- Réactivité permet la **formation de sels** et de **dérivés: esters et amides**.

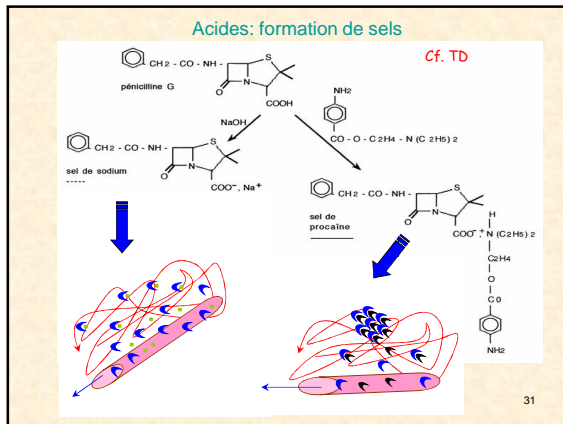
Acidité
Incompatibilités

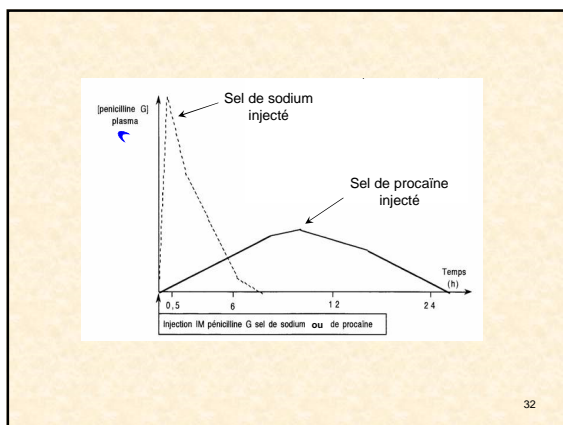
29

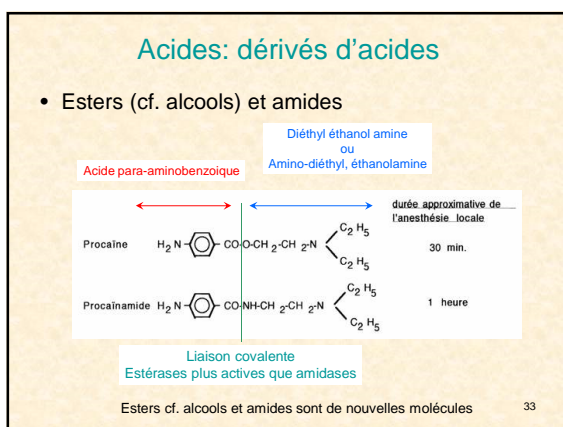
Acidité

Substance	pH approximatif
Acide chlorhydrique modérée	0
Drainage ménager - acide (DMA)	<1,0
Acide d'un ascoussubstant ou bactérie	<1,0
Acide antistatique	2,0
Jus de citron	2,4 - 2,6
Cola [®]	2,5
Vinaigre	2,5 - 2,9
Jus d'orange ou de pamplemousse	3,5
Bière	4,5
Café	5,0
Thé	5,5
Pluie acide	-5,6
Lait	6,5
Eau pure	7,0
Saline humaine	6,5 - 7,4
Sang	7,38 - 7,42
Eau de mer	8,0
Savon	9,0 à 10,0
Ammoniacale	11,5
Chaux	12,5
Soude potassique modérée	14,0

Substance	pH approximatif
Acide chlorhydrique modérée	0
Drainage ménager - acide (DMA)	<1,0
Acide d'un ascoussubstant ou bactérie	<1,0
Acide antistatique	2,0
Jus de citron	2,4 - 2,6
Cola [®]	2,5
Vinaigre	2,5 - 2,9
Jus d'orange ou de pamplemousse	3,5
Bière	4,5
Café	5,0
Thé	5,5
Pluie acide	-5,6
Lait	6,5
Eau pure	7,0
Saline humaine	6,5 - 7,4
Sang	7,38 - 7,42
Eau de mer	8,0
Savon	9,0 à 10,0
Ammoniacale	11,5
Chaux	12,5
Soude potassique modérée	14,0







• Devenir

- Acides: absorption variable selon force, distribution extracellulaires
- Esters et amides: neutres => devenir fonction du reste de la molécule

• Biotransformations

- Acides: glucurono- et sulfoconjugués
- Esters et amides: hydrolysés puis conjugués

34

Propriétés biologiques

Action caustique

↔ destruction des structures cellulaires
caractère irritant des préparations injectables.

Modification du pH

- Acidifiants digestifs: acide acétique à 6 % (vinaigre officinal), traitement de l'intoxication par l'urée (polygastriques).
- Sels alcalinisants: lactate de sodium à 1,9 % (isotonique), par voie IV, lutte contre l'acidose, alcalinisants urinaires.

Caractère chélateur:

- chélates insolubles (cf. Ac oxalique -> oxalates de calcium et insuffisance rénale)
- chélates solubles: EDTA -> lutte contre les intoxications par certains métaux lourds (Plomb: Pb²⁺, Cuivre: Cu⁺⁺...). Tétracyclines, quinolones: caractère chélateur entraîne une diminution de la biodisponibilité lors d'administration par VO avec du lait; participe au mécanisme d'action

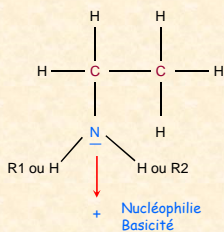
Autres

Le groupement acide est rencontré dans de nombreux médicaments, son estérification (et amidation) entraîne une perte d'activité.

35

Amines

- La **polarité** de la liaison C-N est **variable**. Les amines I et II forment des liaisons hydrogènes intermoléculaires mais pas aussi fortes que celles des alcools. Toutes les amines sont solubles dans une grande variété de solvants organiques.
- Le **doublet non liant** de l'**azote** est à l'origine de la **réactivité**: formation de **sels**, **amides** et nombreuses réactions à caractère **nucléophile**.

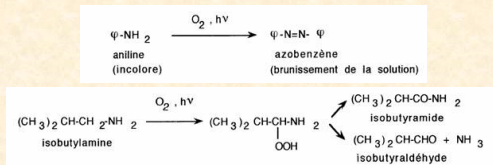


Nombreuses incompatibilités

36

Réactivité

- Formation de sels: cf. acides
- Formation d'amides: cf. acides
- Caractère nucléophile: cf. aldéhydes
- Oxydations:



Précautions de conservation

37

Devenir

- A, D, E

Très variables selon l'amine ou son dérivé

- **bases fortes**: toujours ionisées, pas absorbées, distribution extracellulaires

- **bases intermédiaires** dont forme NI liposoluble: bien absorbées, trappage ionique intracellulaire, Vd large

- **bases très faibles**, amides, dérivés nitrés: basicité ne s'exprime pas

38

Biotransformations

- **N-oxydation**: cf. dérivés nitrés
- **Réduction des dérivés nitrés**: Ex Nitrobenzène
- **N-désalkylation**: hydroxylation du C en α suivie du départ du substituant sous forme d'aldéhyde ou de cétone et libération de l'amine sous forme réduite
- **Désamination**: conséquence de l'oxydation du C en α
- **Hydrolyse des amides**: cf. acides
- **Conjugaisons**: glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, N-acétylation

39

Dérivés nitrés

chloramphénicol:
antibactérien

NC(=O)C1=CC=C(N1)C(O)C(=O)N

nitrofuranes
(structure générale)
antibactériens

O=C1C=CN(C1)C(=O)N

nitroimidazoles
(structure générale)
protozoocides

C1=CN(C=C1)C(=O)N

Remarque: Ammoniums quaternaires

- Neuromédiateurs**

Curarisant : Succinylcholine

CN(C)CC(=O)OCC(=O)N(C)C
- Surfactifs cationiques**

Chlorure de benzalkonium ou d'alcoyl diméthyl benzyl-ammonium

CCCCCCCC[N+](C)(C)Cc1ccccc1.[Cl-]
- Herbicides**

1,1'-diméthyl 4,4' dipyridine
parquet GRAMOXONE ND

CN1C=NC=C(C1)C2=CC=NC=C2

Propriétés biologiques

Action caustique
⇔ destruction des structures cellulaires, caractère irritant des préparations injectables

Modification du pH:
Pas d'application médicale, Nombreuses incompatibilités chimiques

Antiseptiques : usage externe

Autres : la fonction amine est rencontrée dans de nombreux médicaments où elle est nécessaire à l'activité (cinétique et fixation au récepteur).

Epilogue neurotoxique



- Propane (C_3H_8): mort par arrêt respiratoire et cardiaque
- Chloroforme ($CHCl_3$): anesthésique
- Ethanol (CH_3CH_2OH): ébriété, dépression
- Acide formique ($HCOOH$), méthyl amine (CH_3NH_2): aucune neurotoxicité

43

Conclusions

Structure détermine:

- > Solubilité \Leftrightarrow type de préparation galénique, mode d'administration, devenir dans l'organisme
- > Caractère acide, basique, neutre \Leftrightarrow type de préparation galénique, mode d'administration, devenir dans l'organisme
- > Stabilité (oxydation, hydrolyse) \Leftrightarrow précautions dans la conservation des médicaments, les modalités d'administration
- > Réactivité biologique \Leftrightarrow interaction avec les constituants cellulaires et toxicité, capacités de biotransformation

Illustration complémentaires et applications vétérinaires en TD

44
