

Dérivés du phosphore
– UE VI : Chimie organique et bioinorganique –
- Suite -

<i>Semaine</i> : n°11 (du 16/11/15 au 20/11/15) <i>Date</i> : 19/11/2015	<i>Heure</i> : de 8h à 9h	<i>Professeur</i> : Pr. DEPREZ
<i>Binôme</i> : D9		<i>Correcteur</i> : D8
<i>Remarques du professeur</i> : Aucune.		

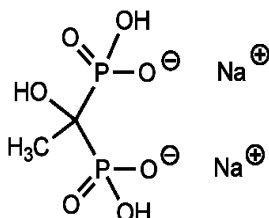
PLAN DU COURS

- I) Dans les lessives et savons**
- II) En tant que médicament**
- A) Dentifrices
 - B) Contre l'ostéoporose
 - C) Contre l'hypercalcémie maligne
 - D) Mode d'action
 - E) Problème d'utilisation
- III) Synthèse de l'étidronate**
- A) Réaction
 - B) Contraintes

I) Dans les lessives et savons

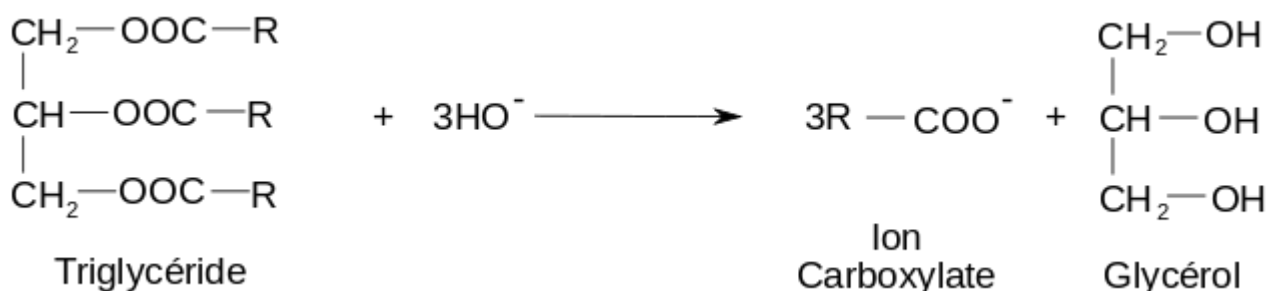
Les bisphosphonates sont des composés qui ont deux fois la fonction phosphonate. Le phosphonate est un analogue de l'acide phosphate, dans lequel une des fonctions -OH est remplacée par un reste alkyle.

L'étidronate possède un squelette carboné à 2 atomes de carbone. Ces bisphosphonates, appelés dronates, ont des utilisations thérapeutiques depuis plusieurs décennies. Cette classe thérapeutique est très utilisée notamment pour l'ostéoporose, et elle a été découverte par des industries de lessives et de savons.

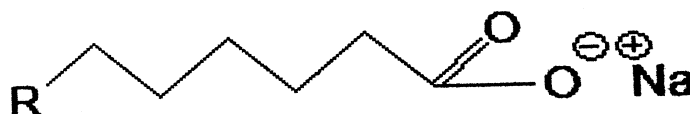


La Société Procter and Gamble a été la première entreprise à travailler sur ces molécules de bisphosphonate dans le but de combattre les effets du calcium. C'est une entreprise qui fabriquait au départ des savons et des bougies, qui sont des corps gras. Ces bougies peuvent être fabriquées à partir de la graisse (*graisse animale par exemple*).

Si on traite chimiquement un ester d'acide gras du glycérol avec une base forte (*de la soude par exemple*), cela sera une réaction de saponification (ester + soude) permettant de faire du savon. On obtiendra des fonctions alcools et des carboxylates.



Les savons sont des molécules avec une tête polaire (carboxylate), suivi d'un reste alkyle à longue chaîne hydrophobe, c'est donc une structure amphiphile. Ils peuvent alors créer de micelles et dissoudre des graisses. Ils jouent donc bien leur rôle de savon en enlevant les tâches.



Cette entreprise Procter and Gamble traitait des esters d'acide gras pour fabriquer des bougies et du savon.

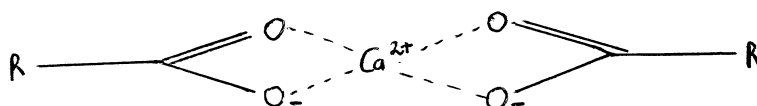
→ En 1911, elle invente des graisses totalement hydrogénées.

→ En 1917, elle met en place une division endochimique.

→ En 1933, elle commercialise le premier détergent totalement chimique.

→ En 1943, c'est une des premières sociétés à avoir une division réellement orientée vers la production de médicaments et les spécialités pharmaceutiques.

→ En 1950, elle commence à faire réellement de la recherche pharmaceutique. Sa recherche clinique donne naissance à une nouvelle classe de produits ménagers : les adoucissants. L'adoucissant est une solution qui va contenir un agent capable de chélater l'ion Ca^{2+} .



Le carboxylate fait des liaisons de coordination avec le calcium, c'est très insoluble soit plus amphiphile. Donc le calcium va masquer les fonctions carboxylate des acides gras et empêcher l'action détergente du savon.

L'ennemi du lessivier est le calcium dans l'eau de l'utilisateur, **il cherche donc des produits qui vont chélater ce calcium.**

II) En tant que médicament

Dans cette recherche de produits capables de chélater le calcium, P&G a découvert un autre bisphosphonate qui est l'étidronate.

→ Dès 1978, il y a une application médicale avec le didronate.

→ En 2000, des molécules comme le **rizédronate** sont utilisées dans l'ostéoporose.

A) Dentifrices

La première synthèse de l'étidronate a été faite au XIX^{ème} siècle. Sa première utilisation a été dans un dentifrice.

→ En 1960, apparition du premier dentifrice qui contient de fluorure.

On utilise le fluorure car l'émail des dents est constituée d'apatite c'est-à-dire de phosphate de calcium et hydroxyde de calcium.

Formule générique de l'hydroxyapatite :

$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ avec X=OH, c'est de l'hydroxyapatite : sensible aux **milieux acides**

ou X= F, c'est de de la fluorapatite : résistant aux **milieux acides**

Donc pour rendre l'émail dentaire plus résistant, on met du fluorure qui va substituer l'ion OH⁻, donc formation de fluorapatite, qui sera plus résistante.

On peut aussi mettre de l'étain, qui fait une couche protectrice insoluble à la surface de l'émail. Malheureusement, l'étain est trop toxique donc il n'est plus présent dans nos dentifrices actuels.

L'objectif marketing est de rendre les dents plus résistantes mais aussi plus blanches, en éliminant le tartre. La technique habituelle (*toujours retrouvée maintenant*), ce sont des abrasifs (*minéraux un peu plus durs que l'émail*) qui par frottement vont éliminer le tartre.

La Solution de P&G dans les années 60 est d'ajouter un 3^{ème} constituant dans le dentifrice qui est le **bisphosphonate**. L'idée ici est de dissoudre le tartre au lieu de le retirer par abrasion.

Le bisphosphonate est un analogue d'un dérivé très courant de l'acide phosphorique = le **pyrophosphate**, *produit d'hydratation de 2 phosphates*, retrouvé dans l'ATP, ou encore l'ADP.

La particularité de ces pyrophosphates est qu'ils lient très bien les alcalinos-terreux comme les ions M^{2+} , Mg^{2+} ou Ca^{2+} , par une **réaction de chélation**. On retrouve ces pyrophosphates dans les lessives.

L'étidronate n'enlève pas le tartre, ne le dissout pas, mais présente une activité intéressante, car elle **retarde la formation du tartre sans endommager la structure de la dent (pas d'effet abrasif)**.

Le dentifrice est composé : de l'eau en majorité, d'édulcorant pour donner un goût sucré, de liants, du pyrophosphate de calcium qui va être abrasif, de savons et de sel de sodium bisphosphonique (*pour obtenir un pH de 6*).

L'interaction du bisphosphonate avec de l'hydroxyapatite est très intéressante, elle a pu être étudiée grâce à de l'étidronate marqué au C₁₄. On met en évidence une **réaction de chemisorption** :

- Qui empêche la **croissance du cristal d'hydroxyapatite**, à partir d'ions phosphates, d'ions hydroxyde, et d'ions calcium qui sont en solution.
- Qui augmente la **solubilité apparente de l'hydroxyapatite** (*dû a la diminution de la croissance du cristal*) et empêche la **dissolution**.

→ **En empêchant à la fois la croissance du cristal et sa dissolution, c'est un inhibiteur cinétique du phénomène de cristallisation (bloque la cristallisation).**

Le bisphosphonate a donc la propriété de venir se coller à la surface du cristal. Les 2 phosphonates de l'étidronate sont à distance parfaite pour venir interagir avec les ions Ca^{2+} et les phosphates de la phase solide. De ce fait ils bloquent à la fois le départ des ions de la phase solide vers la solution et ils empêchent l'accès des ions en solution à la surface du cristal.

On retrouve ceci au niveau dentaire, sur le tartre et aussi au niveau systémique. Avec cet effet d'inhibition, ces entreprises ont essayé d'utiliser ces bisphosphonates dans des pathologies de l'os dont une pathologie principale qui est **l'ostéoporose**.

B) Contre l'ostéoporose

Avec l'âge, les vertèbres vont se déformer, car elles seront moins rigides et auront moins de calcium.

Quelques chiffres de l'incidence de l'ostéoporose :

- Au cours de la vie, les hommes comme les femmes perdent la densité minérale dans leurs os.
- Aux États-Unis, 10 millions de personnes ont une ostéoporose déclarée (*en-dessous d'un certain seuil de DMO= Densité Minérale Osseuse*).
- On estime que la moitié des femmes et un quart des hommes auront une fracture liée à l'ostéoporose dans leur vie.
- Aux États-Unis, 1,5 millions de fractures par an sont liées à l'ostéoporose, dont 300 000 de la hanche, 700 000 des vertèbres, 250 000 des poignets, et 300 000 d'autres os.
- L'ostéoporose représente donc un coût très élevé de 14 milliards de dollars par an.

C) Contre l'hypercalcémie maligne

Autre maladie où le calcium est largement mobilisé, c'est **l'hypercalcémie maligne**. Elle apparaît chez des individus atteints de tumeur cancéreuse. Ces tumeurs secrètent des facteurs qui vont stimuler les ostéoclastes, qui provoquent la dissolution de l'os (*en détruisant les cellules des os*).

Il y a alors libération de calcium dans le sang, ce qui va provoquer une déshydratation extracellulaire puis intracellulaire pouvant mener à la mort. Les bisphosphonates vont alors lutter contre cette dissolution de l'os.

Il y a différents types de bisphosphonates sur le marché :

- À chaîne latérale neutre.
- À chaîne latérale basique (pyridine, amine aliphatique, imidazole...).

Des études plus récentes ont été réalisées sur toutes ces familles de produits, sur leur capacité à empêcher la croissance du cristal d'hydroxyapatite. On a alors observé que les **bisphosphonates qui ont une affinité faible pour l'hydroxyapatite ont une chaîne neutre et ceux qui ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite ont une chaîne basique**.

→ On a donc une affinité des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite qui se fait en fonction de leur chaîne latérale.

D) Mode d'action

L'affinité et l'inhibition de croissance de l'hydroxyapatite sont liées de manière logique entre les différents bisphosphonates. Ces bisphosphonates vont stabiliser la matrice minérale de l'os.

On a découvert un autre mode d'action en intracellulaire : les bisphosphonates vont entrer dans les cellules qui sont présentes dans l'os, et vont provoquer la mort et inhiber ainsi le mécanisme des ostéoclastes.

Les bisphosphonates vont aller se loger dans le site catalytique d'une enzyme particulière qui est la farnésyl-pyrophosphate synthase (**FPPS**). Le substrat de cette FPPS est l'isopentényl-pyrophosphate ou le diméthylallyl-pyrophosphate. L'inhibition se fait alors par analogie de structure, le bisphosphonate ressemble au pyrophosphate et se met à sa place dans le site catalytique de l'enzyme.

Dans toutes les enzymes qui manipulent des pyrophosphates ou des phosphates, on aura des ions Mg^{2+} , pour venir positionner le pyrophosphate correctement (*ils positionnent ce ligand correctement dans le site catalytique*).

Les bisphosphonates agissent donc de 2 manières dans la protection de l'os en cas d'hypercalcémie maligne : l'inhibition de cette FPPS ou en recouvrant la surface minérale de l'os.

E) Problème d'utilisation

Les pyrophosphates ont des propriétés pharmacocinétiques particulières, leur **biodisponibilité est très faible**, car ils forment dans le bol alimentaire des complexes avec le calcium, qui sont peu résorbables. Ils forment des

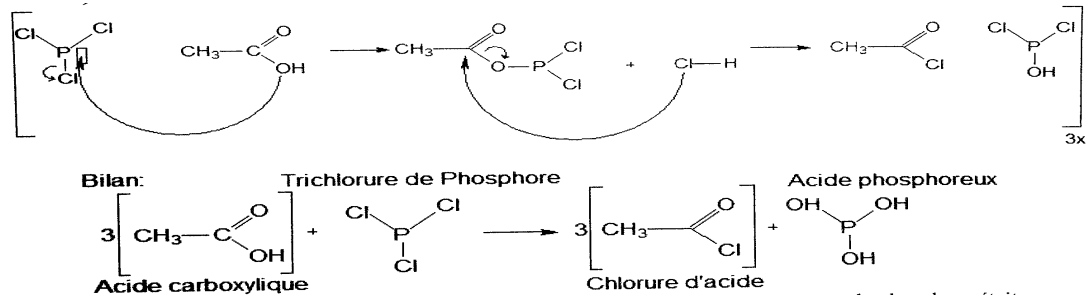
complexes avec le calcium qui ne sont pas du tout absorbés.

Donc dans les co-prescriptions entre du calcium et des bisphosphonates, le calcium sera pris à distance, plusieurs heures ou jours avant, pour éviter cette diminution de la résorption. **Il faut donc une distance entre la prise des bisphosphonates et celle du calcium.** Une fois qu'il est sur l'os, le bisphosphonate peut rester coller de manière prolongée pendant des heures, jours, mois ou années en fonction de la chaîne latérale présente sur la structure.

Les bisphosphonates peuvent ainsi être donnés en administration quotidienne, hebdomadaire voire trimestrielle.

III) Synthèse de l'etidronate

A) Réaction

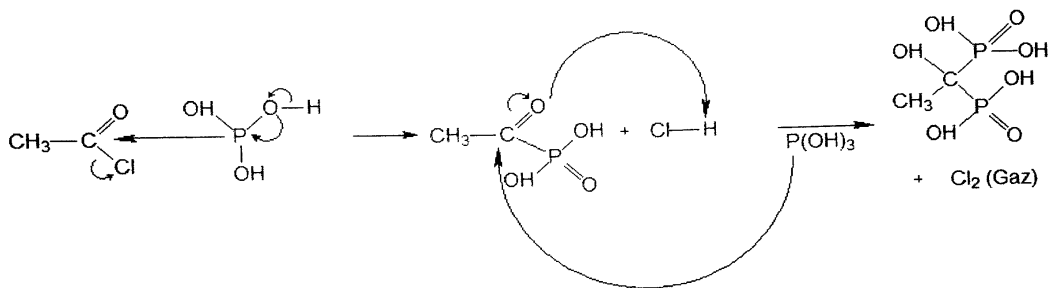


La réaction démarre à partir d'un réactif qui est le **trichlorure de phosphore**. Il y a donc un doublet non liant, qui est inactif → la réactivité de ce trichlorure de phosphore va être électrophile.

Sa réactivité électrophile se fera avec un **acide acétique**, qui est un acide carboxylique (1^{er} réactif).

Cette réaction entre le trichlorure de phosphore et l'acide acétique formera une liaison P-O.

Un intermédiaire est alors formé, celui ci pourra être attaqué par un ion chlorure. Si cette opération se répète 3 fois, on obtient de l'acide phosphoreux et 3 molécules de chlorure d'acide.



Puis la réaction continue, le chlorure d'acide peut réagir avec l'acide phosphoreux. L'acide phosphoreux va avoir une réactivité nucléophile. L'acide phosphoreux va donc attaquer le chlorure d'acide, puis un second acide phosphoreux vient attaquer le carbonyle. On obtient alors **l'etidronate**.

! Au départ, on a un dérivé du phosphore qui est électrophile et à la deuxième étape l'acide phosphoreux qui lui est nucléophile par rapport au chlorure d'acide.

B) Contraintes

Synthèse de l'etidronate :

- **Avantage** : molécules faciles à faire, matières premières très peu coûteuses.
- Mais synthèse qui a 1 comportement dangereux à l'échelle industrielle, car il y a un système **biphasique** et surtout, au fur et à mesure de la réaction, il y a des molécules qui font de plus en plus de liaisons hydrogènes. On passe donc d'un milieu qui est peu visqueux à un milieu extrêmement visqueux. De plus, il y a libération de gaz (HCl).

De ce fait la chaleur ne se libère pas, elle augmente, puis la libération des gaz augmente le volume, donc il y a une

forte augmentation de température pouvant aller jusqu'à l'explosion.

Dans un liquide chaud, la chaleur va s'évacuer par de la conduction thermique (à travers la matière, solide), et la convection (liquide).

La convection contribue à agiter le milieu, et donc évacuer plus facilement la chaleur. Mais si le milieu est très visqueux, il y aura peu de convection et on devra agiter avec des hélices pour évacuer la chaleur à l'aide d'un gros réacteur par exemple.