



L'ibuprofène

Parties du programme : Stéréochimie ; réactions acido-basiques

Au XIX^e siècle, on utilisait déjà des principes actifs chiraux comme la morphine, administrée comme anti-douleur. Malgré les idées énoncées par Pasteur à la fin du XIX^e, les chimistes ont mis beaucoup de temps pour comprendre que la chiralité pouvait avoir un impact considérable sur les organismes vivants. Cette prise de conscience a eu lieu dans les années 1960 avec le drame de la thalidomide, médicament qui fut administré aux femmes enceintes comme anti-vomitif, et qui provoqua chez les nouveau-nés de graves malformations. On connaît aujourd'hui la raison de ce drame : alors que l'énantiomère R est bien anti-vomitif, l'énantiomère S est tératogène*. Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon l'énantiomère utilisé comme principe actif.

*tératogène : peut provoquer des malformations fœtales

L'ibuprofène est connu pour avoir un effet biologique anti-inflammatoire et antipyrétique sous sa forme S et sans effet thérapeutique notable sous sa forme R. 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 12 minutes après son absorption, alors que le mélange racémique n'est actif que 38 minutes après avoir été absorbé. Très curieusement, le corps humain possède par chance la propriété de pouvoir transformer chimiquement l'énantiomère R inactif en énantiomère S.

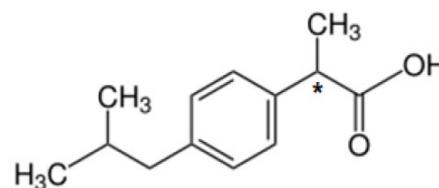
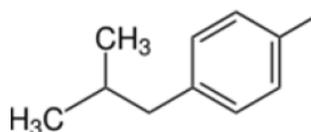
** Quand un mélange contient en proportion égale les deux énantiomères R et S d'une molécule ayant un seul carbone asymétrique, le mélange est qualifié de racémique.

Données :

Numéros atomiques de l'hydrogène, du carbone, de l'oxygène :
 $Z(\text{H}) = 1$; $Z(\text{C}) = 6$; $Z(\text{O}) = 8$.

Une représentation de la molécule d'ibuprofène est donnée ci-contre

Le groupe ci-dessous, pourra être noté MPP pour méthyl phénylpropane



1. Représenter la formule topologique de l'ibuprofène.
2. Entourer, sur la formule topologique, le groupe caractéristique présent dans la molécule d'ibuprofène et nommer la famille fonctionnelle associée.
3. Justifier que l'atome de carbone noté C* dans la représentation de la molécule d'ibuprofène est asymétrique.

4. La représentation d'un des énantiomères A de l'ibuprofène est donnée ci-contre. Représenter, en perspective de Cram, l'autre énantiomère B de l'ibuprofène.

5. Déterminer la configuration absolue, R ou S, de chaque énantiomère A et B en expliquant votre démarche.

6. Expliquer en quoi un mélange racémique dans le cas de l'ibuprofène :

- n'est pas dangereux pour l'Homme ;
- retarde son action par rapport à l'énantiomère S seul.

7. L'ibuprofène est un acide faible. Il appartient à un couple acide-base de pKa égal à 4,5 à 20°C.

7.1. Écrire la formule semi-développée de la base conjuguée de l'ibuprofène en notant MPP le groupe méthyl phénylpropane. Indiquer si la forme basique de l'ibuprofène possède les mêmes propriétés stéréochimiques que la forme acide.

7.2. Écrire l'équation de la réaction acide-base dont la constante d'acidité K_a de ce couple acide-base est la constante d'équilibre.

7.3. Indiquer sous quelle forme (acide ou basique) se trouve le principe actif d'un comprimé d'ibuprofène dans l'estomac de pH égal à environ 2, puis dans le sang de pH proche de 7,4. Un diagramme de prédominance légendé est accepté.

7.4. Déterminer la valeur du rapport des concentrations à l'équilibre de la forme acide et de la forme basique de l'ibuprofène dans le sang. Commenter.

