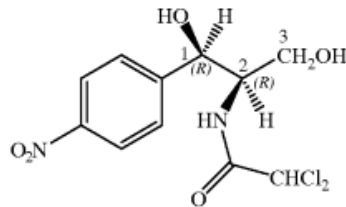


## Chloramphénicol et dérivés

### I-Chloramphénicol :

#### 1-Structure :



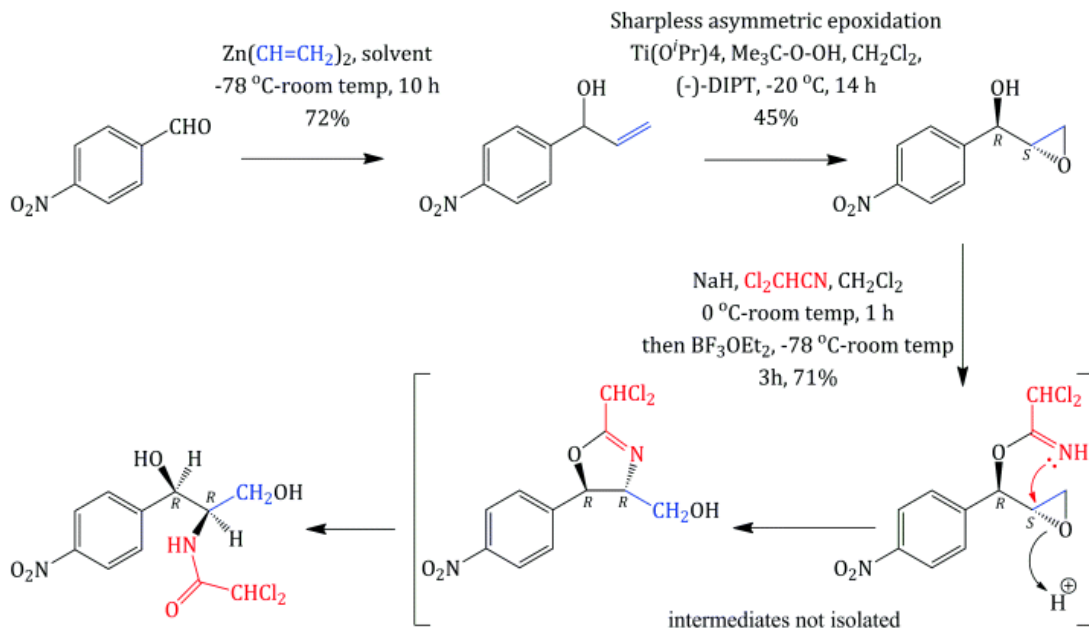
- ✓ Un noyau benzénique nitré en para
- ✓ Une chaîne amino-2 propanediol-1,3
- ✓ Un groupement dichloracétyle

#### 2-Stéréochimie :

- ✓ Deux carbone asymétrique (4 stéréo-isomères)
- ✓ Seul le stéréo-isomère (1R,2R) présente une activité bactéricide puissante et constitue le produit officinal

#### 3-Voies d'accès :

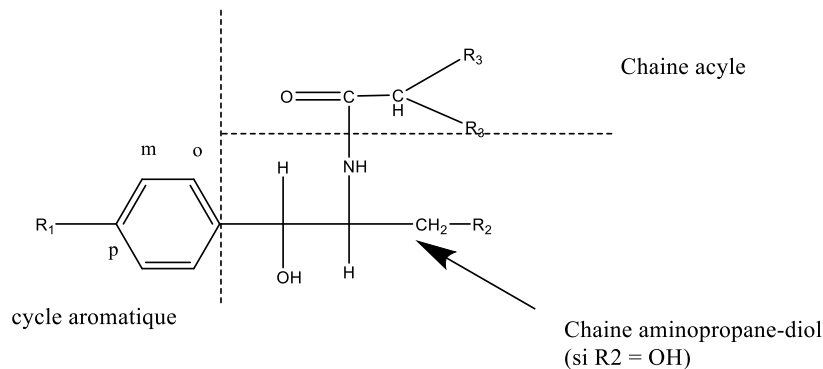
- ✓ L'époxydation asymétrique de Sharpless (K. B. Sharpless, prix Nobel de chimie, 2001).



#### 4-Relations structure activité

- Trois sites essentiels :
- ✓ Le cycle aromatique

- ✓ La chaîne aminopropanediol
- ✓ La chaîne dichloroacétyle

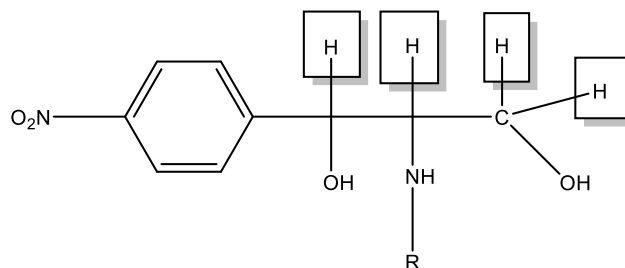


### A-Modification apportées au cycle aromatique :

- ✓ La substitution du grpt  $\text{NO}_2$  en para par un autre grpt à effet électronégatif (CN, Br, Cl, F...) fournit des dérivés dont l'activité est à peu proportionnelle à l'électronégativité du substituant
- ✓ Le grpt  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  donne le thiamphénicol dont l'activité antibiotique est du même ordre que celle du chloramphénicol
- ✓ Les substitutions en ortho et en méta ne semblent pas favorables car elles diminuent l'activité
- ✓ Le cycle benzénique est indispensable pour l'activité
- ✓ Le remplacement de ce cycle benzénique par un cycle nitro-thiophène fournit un dérivé dont l'activité est de l'ordre de 20% de celle du chloramphénicol

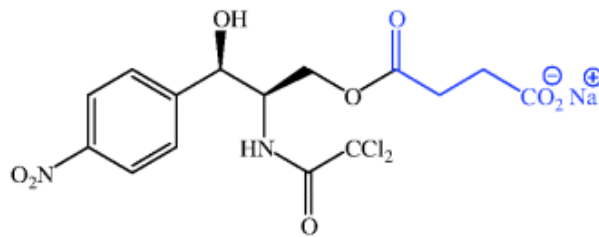
### B-Modification apportées à la chaîne aminopropanediol:

- ✓ La configuration stérique de la chaîne aminopropanediol est importante sur l'activité, seul l'isomère naturel D (-) -thréo est actif (1R,2R)
- ✓ L'encombrement stérique constitue un facteur critique : le remplacement de l'un quelconque des 4 atomes d'hydrogène portés par la chaîne conduit à des produits inactifs

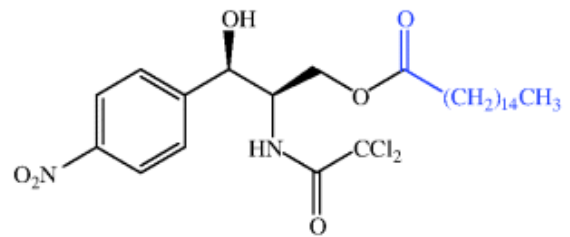


- ✓ L'estérification des groupes alcools ou leur remplacement par un atome d'hydrogène donne des produits inactifs.

- ✓ En effet, que certains esters du chloramphénicol utilisées avec succès en thérapeutique doivent leur activité à une hydrolyse *in vivo* avec libération de la molécule

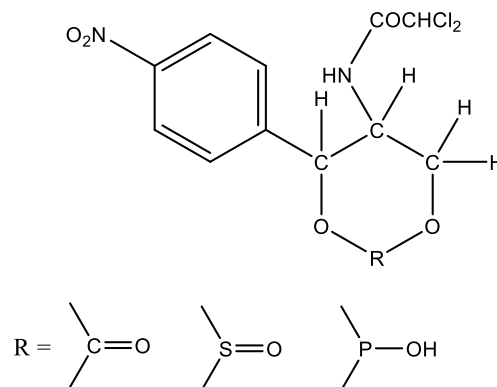


Chloramphenicol succinate



Chloramphenicol palmitate

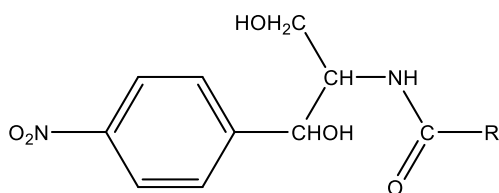
- ✓ L'étude de la structure cristalline du chloramphénicol montre l'existence d'un pseudocycle hexagonal au niveau de la chaîne latérale



- ✓ On constate que les carbonate, sulfite et phosphite sont doués d'une certaine activité

### C-Modification apportées à la chaîne Dichloroacétyle:

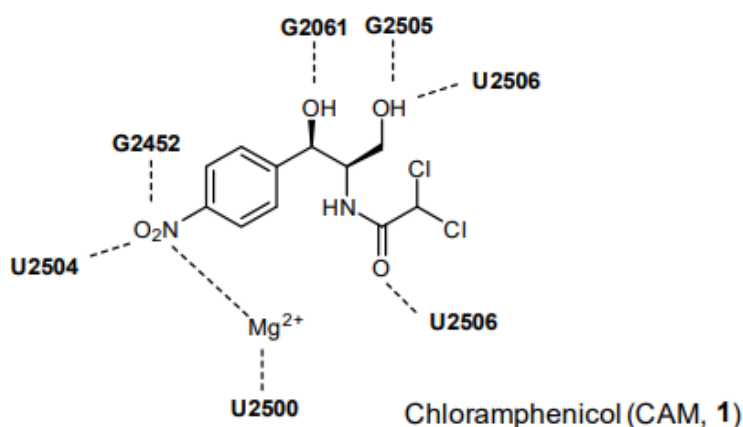
- ✓ La chaîne latérale acylée est essentiel à l'activité
- ✓ Son électronégativité et sa lipophilie favorisent la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie
- ✓ La spécificité de la chaîne dichloroacétamide est assez étroite ; l'amine libre ne possède que 2% de l'activité du produit naturel et le dérivé acétylé 14 %
- ✓ L'allongement de la chaîne carbonée par un groupe méthylène ou le remplacement de l'hydrogène amidique par un groupe méthyle conduisent à des produits inactifs
- ✓ Le remplacement des atomes de chlore par d'autres grpts diminuent généralement l'activité
- ✓ Celle-ci est en partie respectée lorsque ces substituants possèdent un effet électronégatif
- ✓ L'activité n'est toutefois pas directement proportionnelle à cet effet car l'encombrement stérique semble intervenir également



R	Activité Relative
CHCl <sub>2</sub>	100
CH <sub>2</sub> CN	60
CH <sub>2</sub> Cl	80
CH <sub>2</sub> Br	15
CH <sub>3</sub>	14

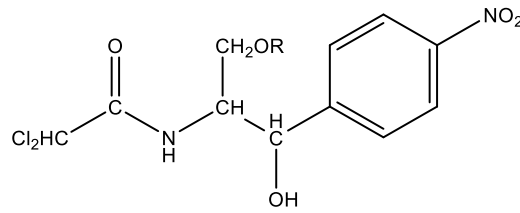
### 5-Mode d'action

- ✓ Le chloramphénicol inhibe la synthèse des protéines en se liant à la grande sous-unité du ribosome (50S) sur le site du centre A de la peptidyltransférase, empêchant ainsi la liaison de l'ARNt chargé, et il a été suggéré que la liaison du chloramphénicol à ce site résulte de sa similarité de structure avec un nucléoside aminoacylé.
- ✓ Le chloramphénicol présente un certain nombre de caractéristiques structurales qui facilitent cette liaison par liaison hydrogène :
- ✓ Les oxygènes du groupe nitro (sur G2452 et U2504),
- ✓ Le groupe 1-OH (sur G2061),
- ✓ Le groupe carbonyle (sur U2506) et le groupe 3-OH, qui est crucial pour l'activité antibactérienne (sur U2506 et G2484, et qui interagit avec un ion Mg<sup>2+</sup> sur le site catalytique).



### II-Dérivés du Chloramphénicol :

#### 1-Esters du chloramphénicol

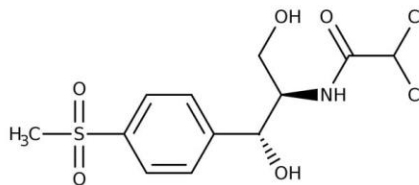


R	Esters du chloramphénicol
-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	Ester paimitique
-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	Ester stéarique
-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-ONa	Hémisuccinate (sel de sodium)

## 2-Thiamphénicol :

### a-Structure :

Produit synthétique



### b-Mode d'action :

- ✓ Le groupement méthylsulfone confère au thiamphénicol une activité intrinsèque sur les bactéries légèrement plus faibles que le groupement nitré
- ✓ Le thiamphénicol est plus soluble dans l'eau, ce qui entraîne une moindre toxicité, De plus l'absence de groupement nitré ne permet pas la formation d'un dérivé de réduction toxique
- ✓ Par ailleurs son effet sur la synthèse protéique mitochondriale est plus faible (il faut 3 à 4 fois plus de thiamphenicol que de chloramphénicol)