

PAES

cours communs

CHIMIE ORGANIQUE



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 1

GENERALITES



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

1. Définitions

Chimie :

- décrire, comprendre la matière aux niveaux atomique, moléculaire, supramoléculaire, macromoléculaire, macroscopique
- prévoir ses transformations
- **créer** de nouvelles molécules, de nouveaux matériaux

1. Définitions

Chimie **organique** : chimie des composés du carbone

Combinaison d'atomes de	carbone	C
	hydrogène	H
	azote	N
	oxygène	O
	phosphore	P
	soufre	S
	divers	(F, Cl, Br, I, B, Si, ...)

1. Définitions

Chimie **organique** : chimie des composés du carbone

Combinaison d'atomes de	carbone	C
	hydrogène	H
	azote	N
	oxygène	O
	phosphore	P
	soufre	S
	divers	(F, Cl, Br, I, B, Si, ...)

Chimie organique = chimie du **VIVANT**

2. Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

1- Vous êtes tous des gros tas de molécules organiques

- 60% d'eau, 3 kg d'os, 30 kg de molécules organiques
- Environ $30 \cdot 10^{23}$ molécules associées par liaisons réversibles

« Tout n'est fait que d'atomes et de vide »
Démocrite (420 av. JC)

2. Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

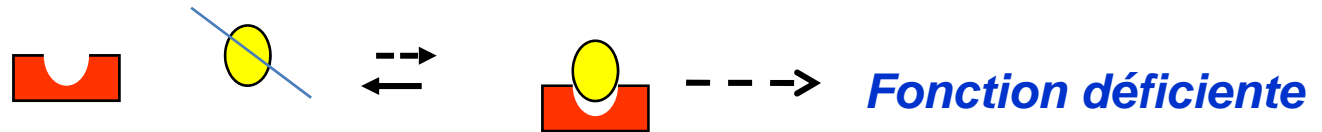
2- Toute fonction biologique est moléculaire



« La vie est un équilibre dynamique »
Jacques Monod (1950)

2. Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

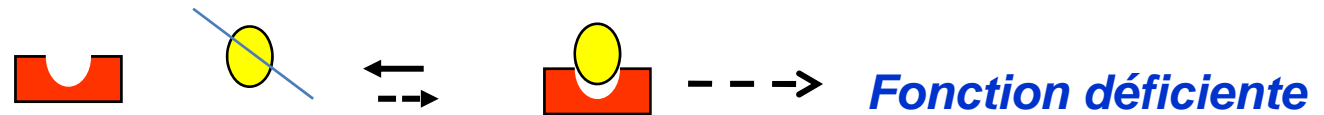
3- Toute maladie implique des mécanismes moléculaires



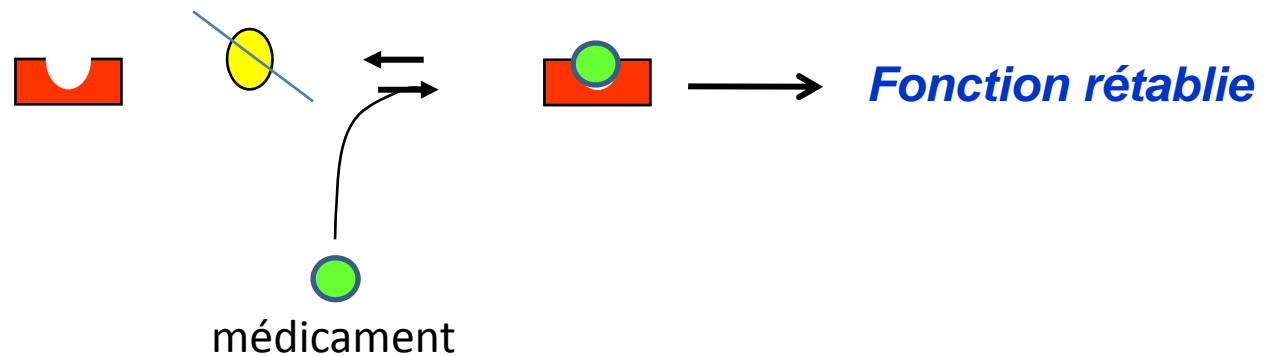
Molécules manquantes , en excès ou altérées
Reconnaissance altérée

2. Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

4- Tout médicament est une molécule



Molécules manquantes , en excès ou altérées
Reconnaissance altérée



2. Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

Vous allez accueillir, écouter, ausculter,
masser, accoucher, soigner, guérir des tas de molécules...

Vous allez étudier, imaginer, fabriquer, prescrire, vendre,
injecter, appliquer, masser, fraiser des molécules ...

Autant de raisons de s'intéresser à la chimie organique !

3. Les questions abordées en Chimie organique

- Isoler et purifier des molécules
- Identifier la structure des molécules
- Représenter et modéliser des molécules
- Synthétiser ('fabriquer') des molécules
- Comprendre comment des molécules interagissent entre elles
- Imaginer de nouvelles molécules biologiquement actives

4. Les champs d'application de la Chimie organique

Le Bien :

- Médicaments
- Carburants (fuel, kérosène)
- Polymères
- Textiles synthétiques (nylon, tergal,)
- Colorants (textiles, alimentaires, ...)
- Savons, détergents
- Cosmétique, parfums
- Insecticides, phytosanitaires.

et le Mal ! :

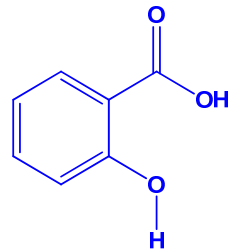
- Drogues (cocaïne, LSD, crack, ...)
- Explosifs (TNT, ...)
- Armes chimiques (gaz de combat, défoliants, ...)

5. La Chimie organique est un jeu !

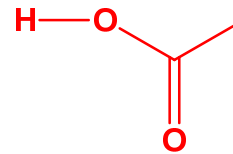
MOLEKO® JM LEHN

➤ Eléments du jeu : Atomes, molécules

(description, nomenclature, propriétés)



acide salicylique

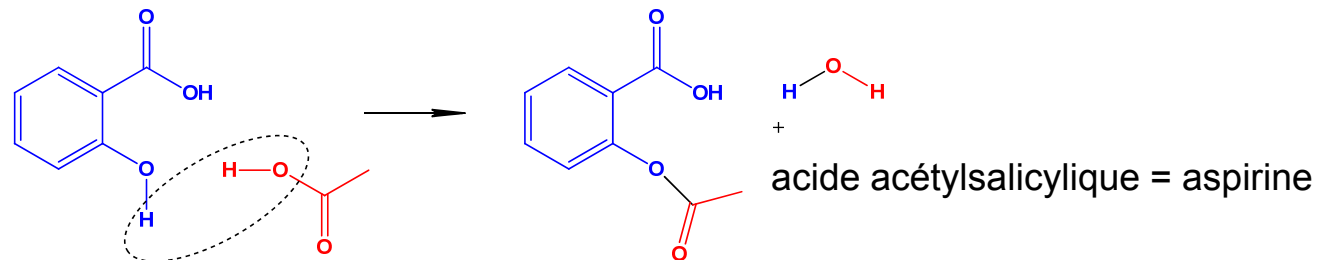


acide acétique



➤ Règles du jeu : Règles d'assemblage = réactions chimiques

(dictées par un bilan énergétique)



➤ But du jeu : Construire des molécules élaborées

➤ Récompense: Nouvelles propriétés (médicaments, etc ...)



5. La Chimie organique est un jeu !

5.1. Eléments du jeu : Atomes

•Atomes :

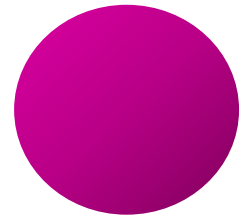
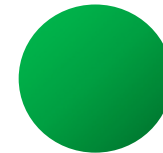
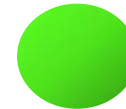
C – toujours



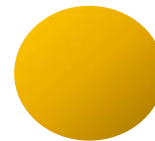
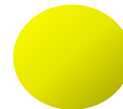
H,N,O – très souvent



Halogènes (F, Cl, Br, I) – *souvent*



S, P - *souvent*

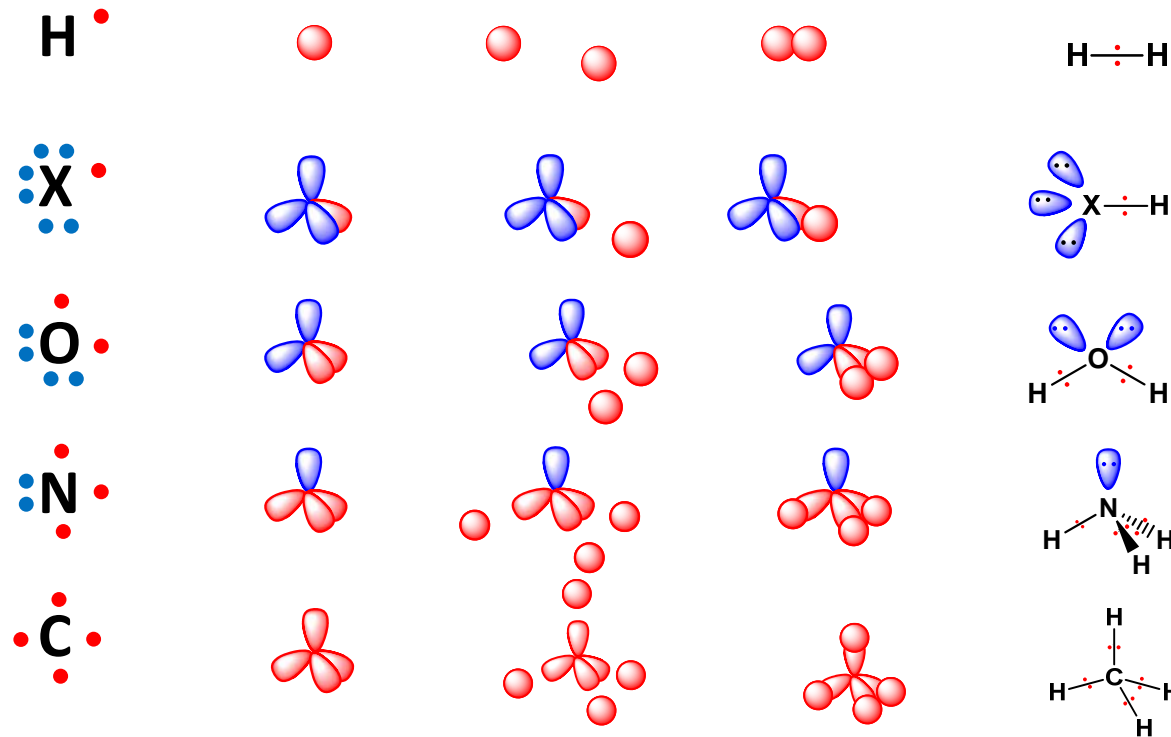


Si, B, métaux (Na, Li, Mg, Zn, Cd, Pd, Se, Hg, Pb,) – parfois

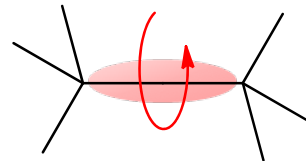
5. La Chimie organique est un jeu !

5.2. Eléments du jeu : Liaisons

Les atomes tendent à saturer leurs orbitales externes s ou p



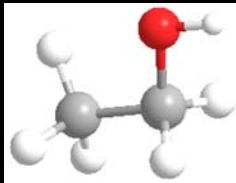
Liaison simple covalente sigma



Libre rotation

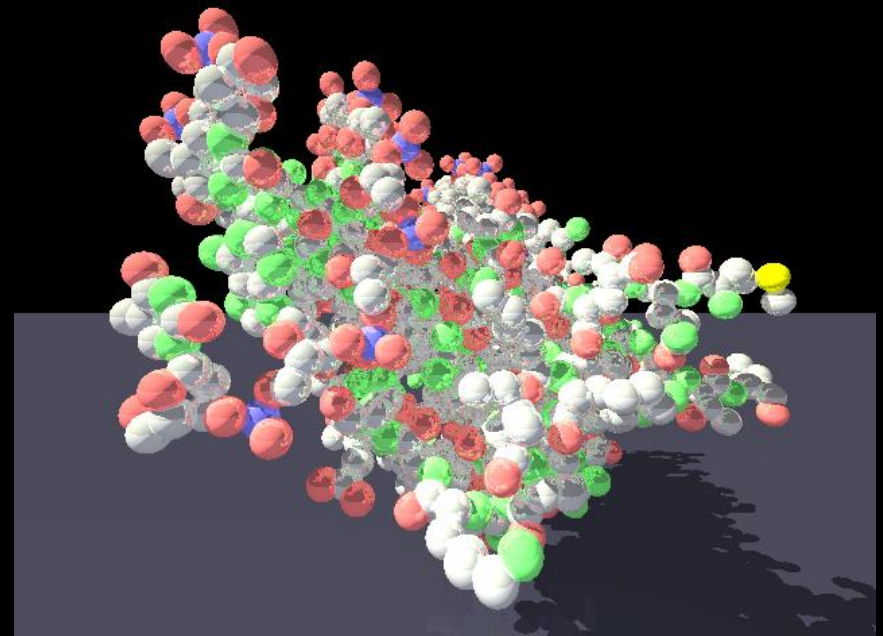
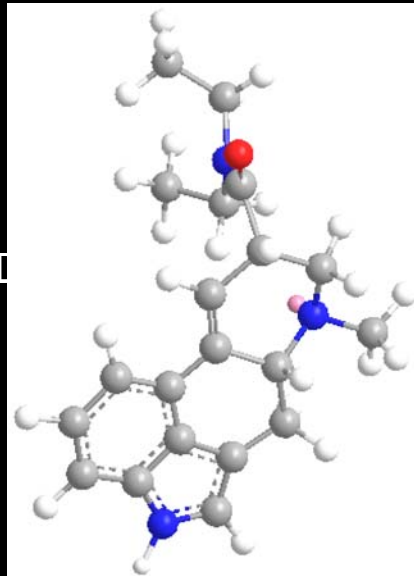
5. La Chimie organique est un jeu !

- Molécules : assemblages d'atomes par liaisons covalentes



éthanol

LSD



protéine

Chimie organique en PAES: Pourquoi ?

Chimie organique = chimie du **VIVANT**

	Cours	TD
1 ^{ère} année commune	12 heures	3 heures
1 ^{ère} année Pharmacie	12 heures	3 heures
2 ^{ème} année Pharmacie	36 heures	
3 ^{ème} année – option	XX heures	
Masters M1 – M2		
Doctorat (3 ans)		



« Alors? Passionnés de chimie? »

Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 2

Structure des molécules organiques squelette et fonctions



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

1. Représentation des molécules organiques

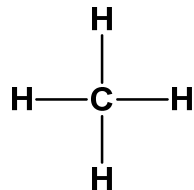
➤ *Formule brute* : correspond à la composition

Exemples :	CH_4	méthane
	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	éthanol? éther méthylique?

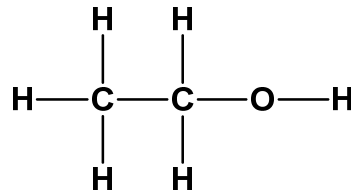
ambigu dès que la molécule se complique

➤ *Formule développée* : explicite la connectivité entre atomes

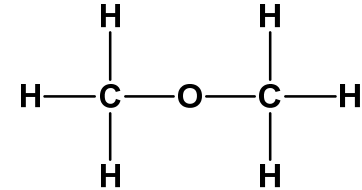
• Plane : exemples



méthane



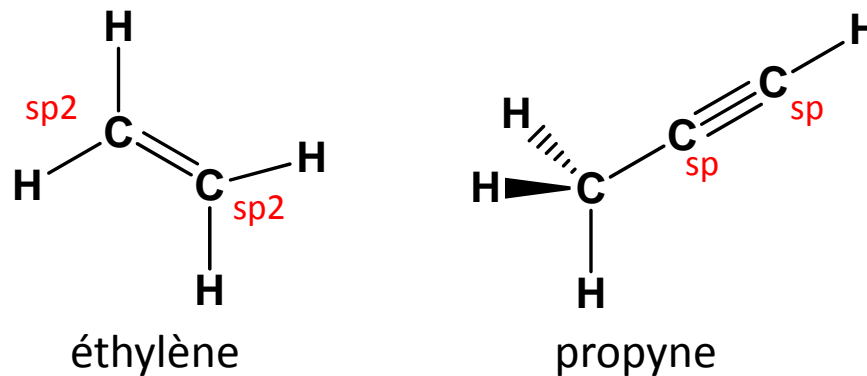
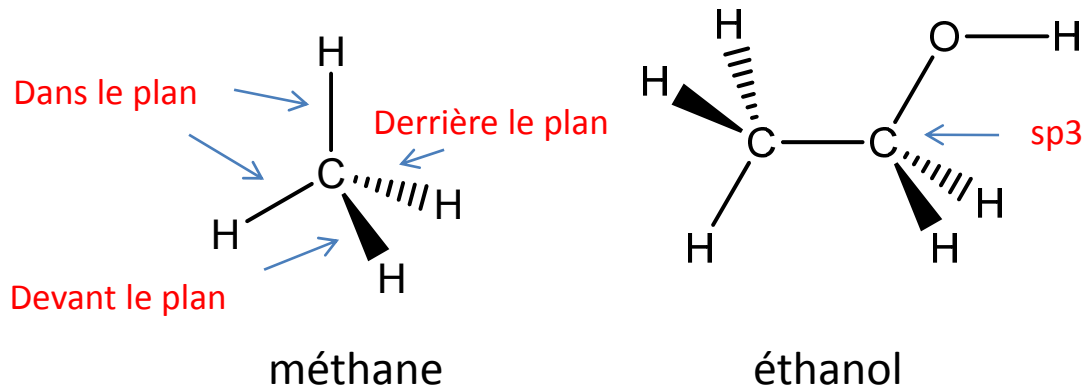
éthanol



éther méthylique

1. Représentation des molécules organiques

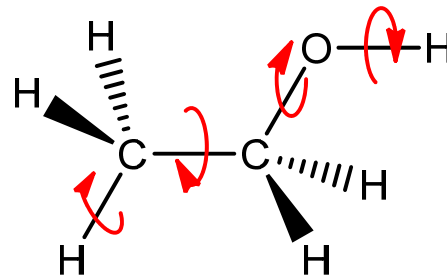
- dans l'espace : Tient compte de la géométrie des orbitales atomique (sp^3 , sp^2 , sp , s)



1. Représentation des molécules organiques

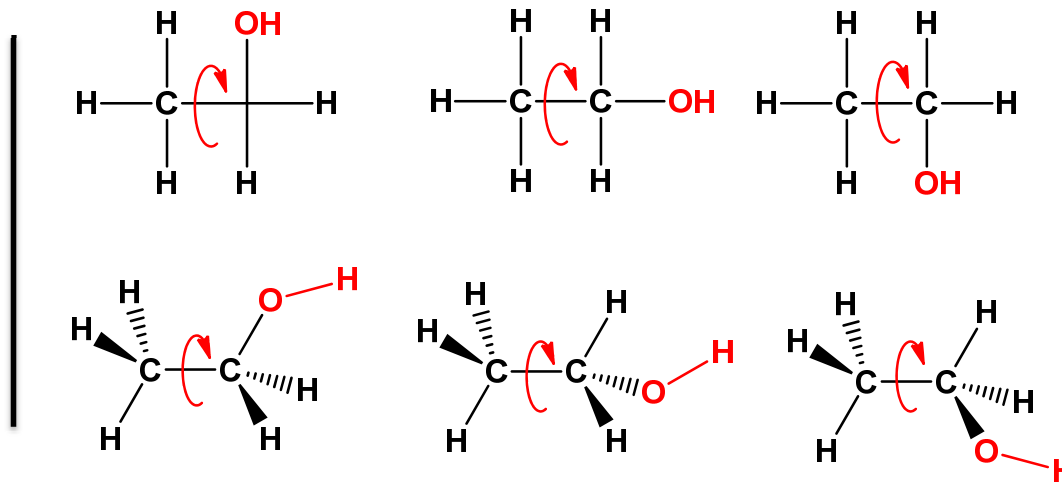
Les molécules sont des objets tridimensionnels dynamiques

L'énergie thermique (Big Bang) se traduit en énergie cinétique → rotation autour des **simples** liaisons σ



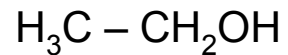
éthanol

même molécule

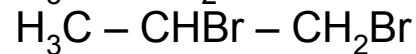


1. Représentation des molécules organiques

➤ *Formules semi-développées* : On ne représente que les liaisons C – C



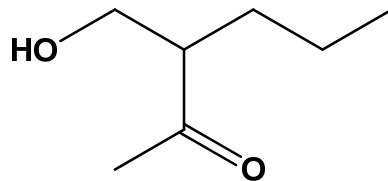
éthanol



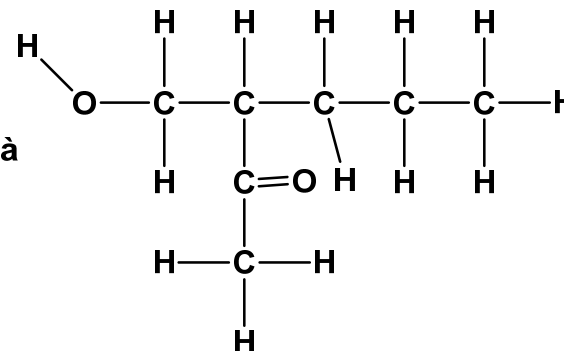
1,2-dibromopropane

➤ *Formules simplifiées* :

- On utilise une ligne brisée pour représenter le squelette carboné
- On ne dessine pas les C (représentés par les coins ou les extrémités de ligne)
- On représente les liaisons avec les hétéroatomes
- On ne représente pas les H sur les C



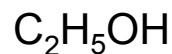
équivalent à



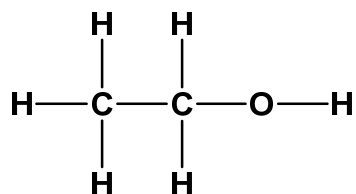
1. Représentation des molécules organiques

En résumé, représentations pour l'éthanol:

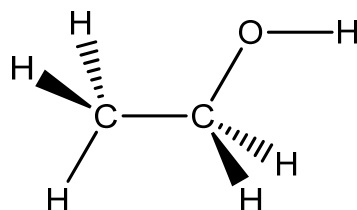
Brute



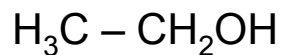
Développée
Plane



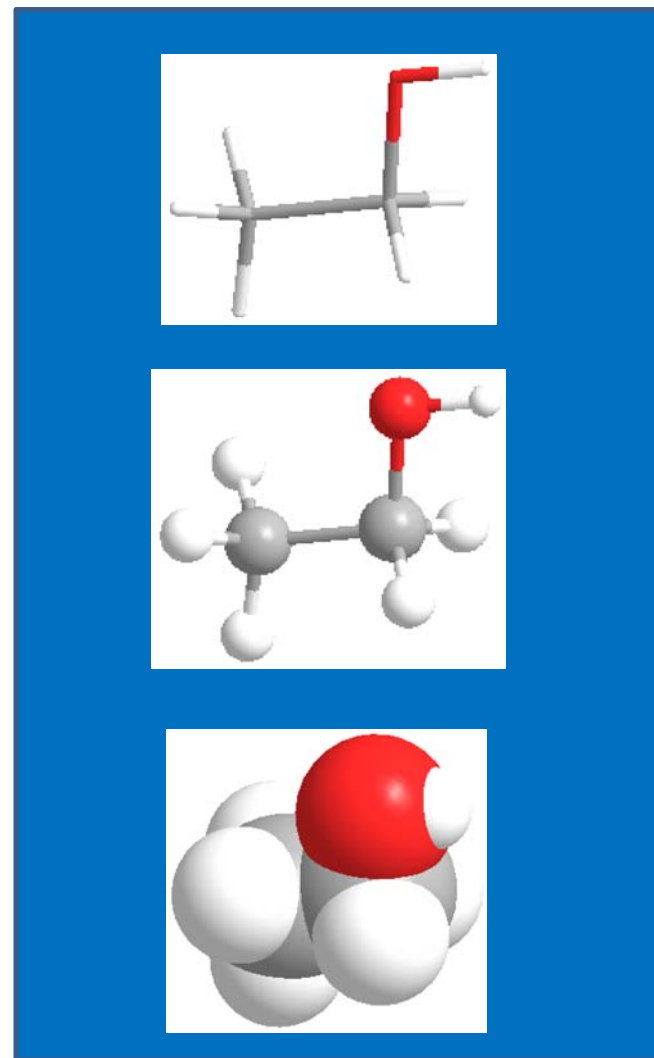
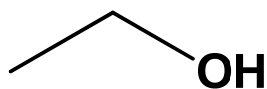
Développée
dans l'espace



Semi-développée



Simplifiée



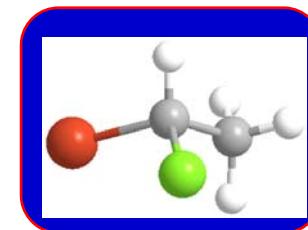
Modèles moléculaires en 3D
3 types de représentation²⁴

1. Représentation des molécules organiques

➤ *Autres modes conventionnels de représentation:*

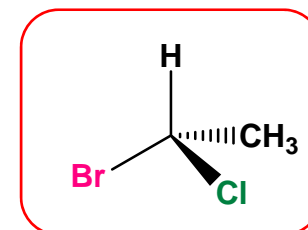
Comment passer d'une représentation plane à une représentation dans l'espace ?

Structure dans l'espace



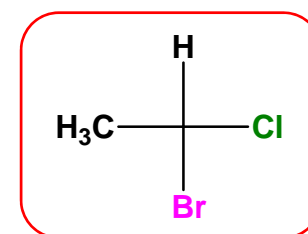
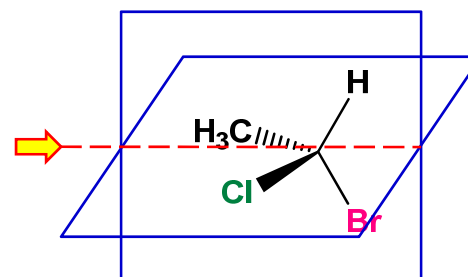
Représentation de Cram:

- Ligne en trait plein: dans le plan de représentation
- Ligne en triangle plein: substituant venant vers l'avant du plan
- Ligne en triangle pointillé: substituant allant vers l'arrière du plan



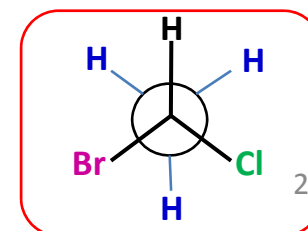
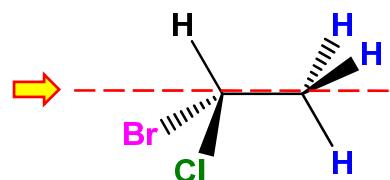
Représentation de Fisher:

- Liaisons dans un plan vertical, **vers l'arrière**
- autres liaisons dans plan horizontal, **vers l'avant**.
- On regarde selon l'axe d'intersection des plans et on projette sur un plan

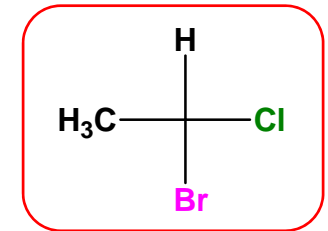
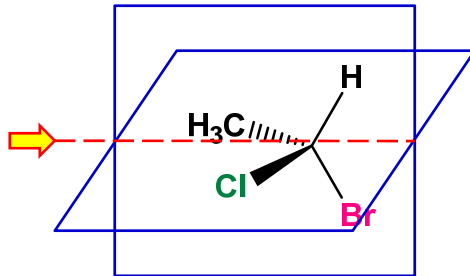


Représentation de Newman:

- On regarde selon une liaison C-C que l'on représente par un cercle et on projette la molécule sur un plan



1. Représentation des molécules organiques

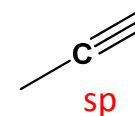
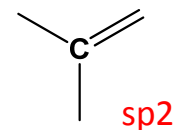
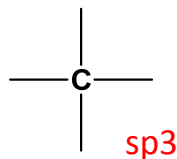
*Représentation de Fisher*

1. Représentation des molécules organiques

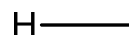
Règles à suivre :

- respecter la valence des atomes (neutres)

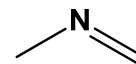
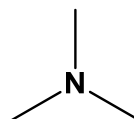
• C: valence 4



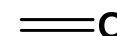
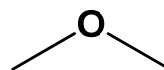
• H: valence 1



• N: valence 3



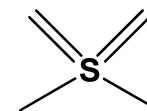
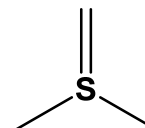
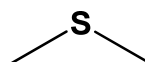
• O: valence 2



• F, Cl, Br, I: valence 1



• S: valence 2, 4 ou 6

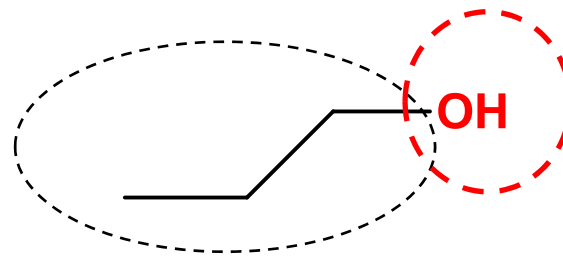


- respecter la connectivité

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

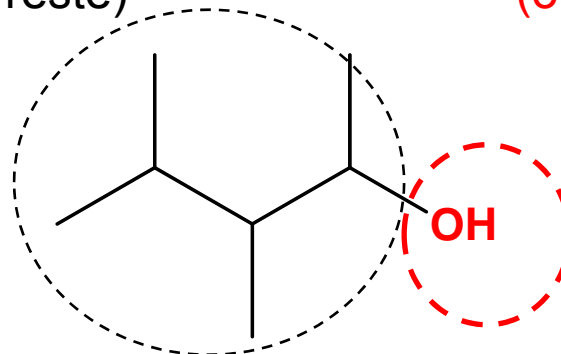
Les molécules organiques peuvent être considérées comme ayant un squelette constitué d'atomes de carbone et de groupes fonctionnels qui vont contrôler la réactivité de la molécule.

Exemples:



squelette carboné
(ou radical, ou reste)

groupe fonctionnel
(ou fonction)

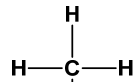


2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

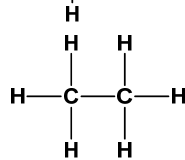
2.1. chaînes carbonées:

- hydrocarbures → seulement C et H
- *si seulement liaisons simples* → **alcane, cycloalcanes**

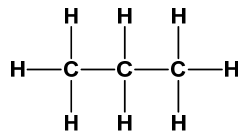
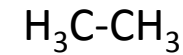
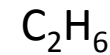
•alcanes



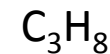
Méthane



Éthane



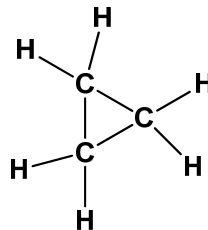
Propane



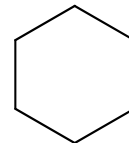
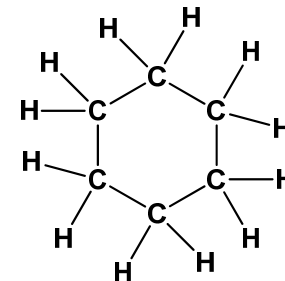
Formule générale : $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$

•cycloalcanes

Formule générale : C_nH_{2n}



cyclopropane

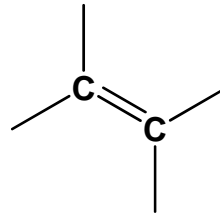


cyclohexane

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

- *si liaisons multiples :*

double liaison



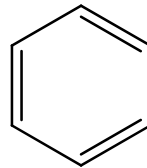
alcènes

triple liaison



alcynes

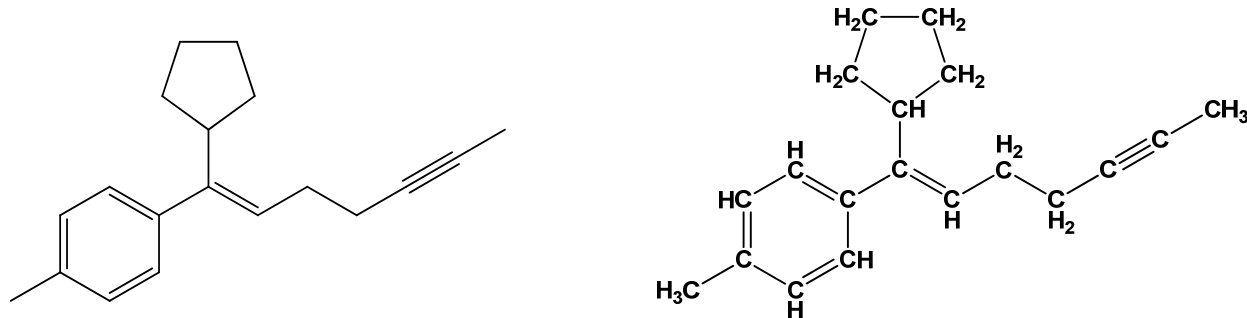
aromatique



arènes

Toutes combinaisons possibles :

exemple

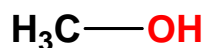


2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

2.2. Les groupes fonctionnels :

ensemble d'atomes conférant des propriétés physicochimiques et une réactivité similaires dans une série de chaînes carbonées.

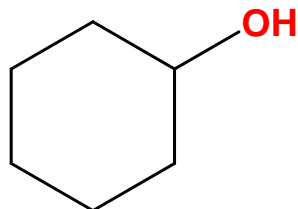
Exemples :



méthanol



éthanol



cyclohexanol



Formule générale des alcools

'Radical' carboné

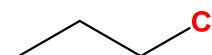
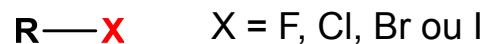
Fonction alcool

Tous les alcools auront une réactivité similaire.

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

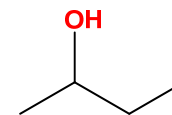
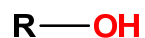
- Principaux groupes fonctionnels

Halogénure



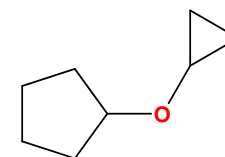
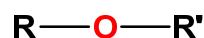
1-chloropropane

Alcool

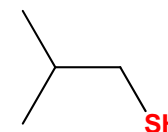
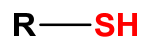


Butane-2-ol

Ether ou étheroxyde

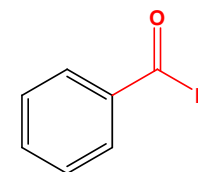
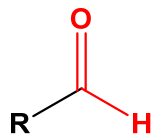
Oxyde de cyclopropyle
et de cyclopentyle

Thiol



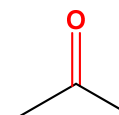
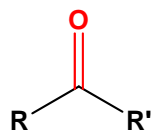
2-méthyl-propan-1-thiol

Aldéhyde



benzaldéhyde

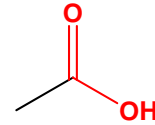
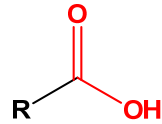
Cétone

Diméthyl-cétone
ou acétone

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

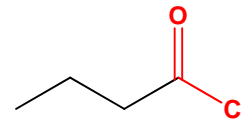
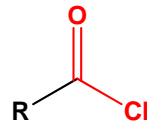
- Principaux groupes fonctionnels

Acide carboxylique



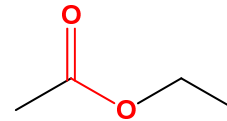
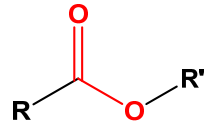
Acide éthanoïque
(Acide acétique)

Chlorure d'acide



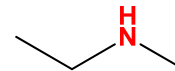
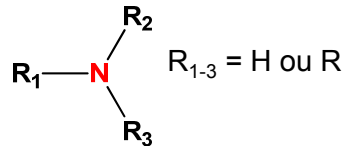
Chlorure d'acide butanoïque

Ester



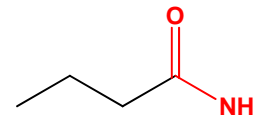
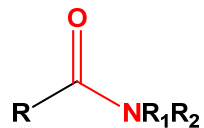
Ethanoate d'éthyle

Amine (féminin)



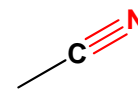
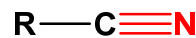
N-méthyl-éthylamine

Amide (masculin)



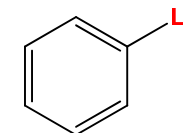
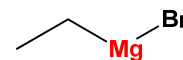
butanamide

Nitrile



Éthanitrile (acétonitrile)

Organométalliques



Bromure d'éthyl magnésium
et phényl-Lithium 33

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

2.3. Nomenclature

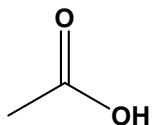
Chimie: langage universel - dessin + nom ne doivent pas être ambigus

Il existe un nombre quasi infini de molécules possibles, ± complexes

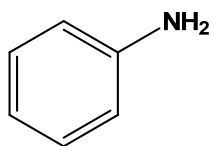
- Nomenclature usuelle : issue de la tradition
- Nomenclature officielle : IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)

→ règles générales et spécifiques

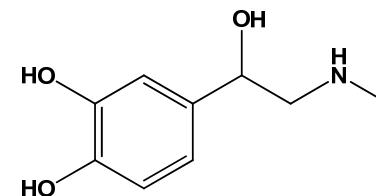
Exemples:



Usage: Acide acétique
IUPAC: Acide éthanoïque



Usage: aniline
IUPAC: phénylamine



Usage: adrénaline
IUPAC: N-méthyl-2-(3,4-dihydroxyphényl)2-hydroxy-éthylamine

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

Principes et mise en œuvre:

1. Identification de la chaîne carbonée de base
 - La plus longue possible
 - Constitue le cœur du nom chimique:
méthane, éthane, propane, butane, pentane, hexane, heptane, ...dodécane, ...
2. Identification des groupes fonctionnels
 - Fonction prioritaire
 - Positions
3. Numérotation
 - Groupement prioritaire doté de l'indice le plus petit possible
4. Composition du nom

Préfixes des
fonctions et
restes carbonés
non-prioritaires

Squelette de la
chaîne carbonée


Suffixe désignant
la nature de la chaîne
(alcane, alcène, alcyne)

Suffixe de la
fonction prioritaire

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

- Suffixe de chaîne: -ane pour alcane; -ène pour alcène; -yne pour alcyne
- Indication du nombre de fonctions ou d'insaturations identiques en utilisant le préfixe di, tri, tétra
- Détermination de la fonction prioritaire à mettre en suffixe
- Nomination des préfixes non prioritaires par ordre alphabétique
- Numérotation des indices des fonctions non prioritaires pour avoir une somme des indices la plus petite possible

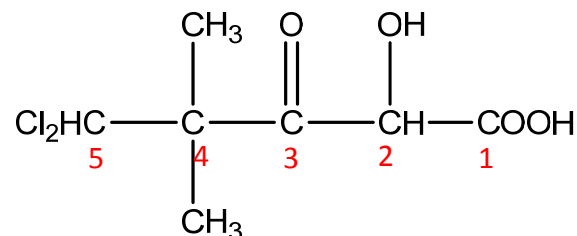
Fonctions par priorité décroissante



Fonction	Formule	Préfixe	Suffixe	Exemple
Acide carboxylique	-COOH	Carboxy-	-oïque	Acide éthanoïque CH ₃ -COOH
Ester	-CO-O-	Oxycarbonyl-	-oate	Ethanoate d'éthyle CH ₃ -COOC ₂ H ₅
Amide	-CO-NH-	Carbamoyl-	-amide	Ethanamide CH ₃ -CO-NH ₂
Nitrile	-CN	Cyano-	-nitrile	Ethanenitrile CH ₃ -CN
Aldéhyde	-CHO	Oxo-	-al	Propanal CH ₃ -CH ₂ -CHO
cétone	-CO-	Oxo-	-one	Propanone CH ₃ -CO-CH ₃
Alcool	-C-OH	Hydroxy	-ol	Méthanol CH ₃ -OH
Amine	-C-N-	Amino-	-amine	Méthanamine CH ₃ -NH ₂
Imine	-C=N	Imino-	-imine	Iminoéthane CH ₃ -CH=NH
Thiol	-C-SH	Mercapto-	-thiol	Ethanethiol CH ₃ -CH ₂ -SH

2. Chaînes carbonées et groupes fonctionnels

Exemple:



- Squelette de chaîne carbonée la plus longue = 5 carbones: *pent*
- Elle est saturée (alcane). Suffixe de la chaîne: *an(e)*
- La fonction prioritaire est l'acide carboxylique: suffixe *oïque*
- Numérotation 1, 2, 3,... à partir du C de la fonction prioritaire : COOH
- Les groupes non-prioritaires sont classés par ordre alphabétique: *chloro*, *hydroxy*, *méthyl* et *oxo* (sans tenir compte du nombre di ou tri pour cet ordre alphabétique)
- On assemble en faisant précéder les groupes du numéro du C où ils sont connectés

D'où la Nomenclature officielle IUPAC:

Acide 5,5-dichloro-2-hydroxy-4,4-diméthyl-3-oxopentanoïque

Acide 5,5-dichloro-2-hydroxy-4,4-diméthyl-3-oxopentanoïque

3. Isomérisation

Deux molécules peuvent avoir la même formule brute mais être différentes. Elles seront dites : **isomères**.

La connectivité des atomes qui les constituent est différente.

On distingue :

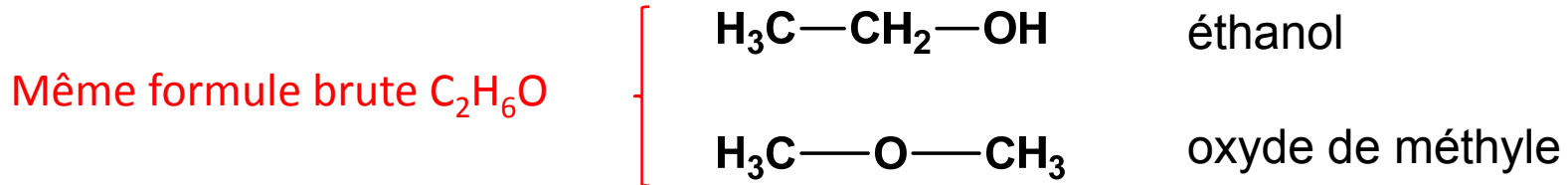
- *Isomérisation plane* : peut se traduire par les formules planes
- *Isomérisation stérique* : nécessite une représentation spatiale.

3. Isomérisation

3.1. Isomérisation plane:

a) Isomérisation de constitution

- Isomères qui possèdent des fonctions chimiques différentes



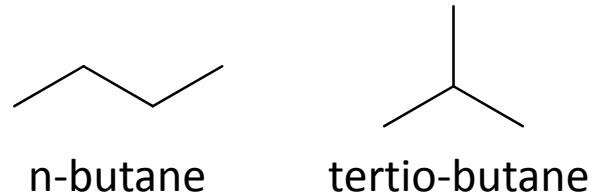
propriétés physiques et chimiques très différentes

3. Isomérisation

b) Isomérisation de position

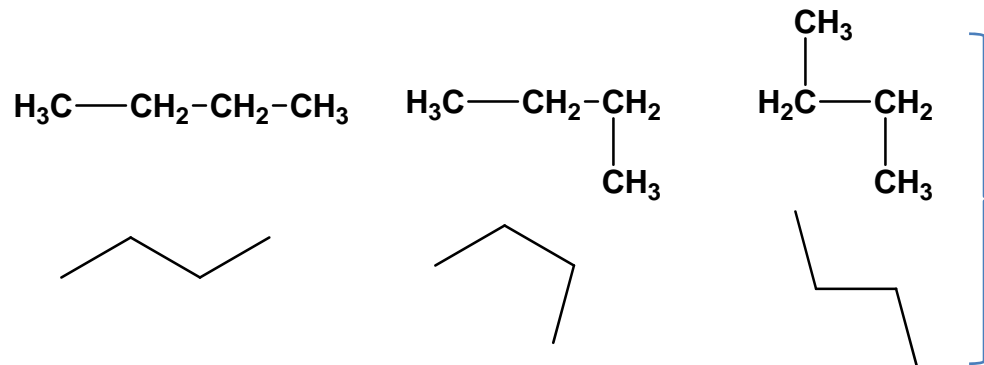
- Appartiennent à la même série fonctionnelle mais diffèrent par leurs squelettes carbonés ou par l'emplacement du groupe fonctionnel.

exemple : C_4H_{10}



Isomères de position

Attention :



Pas isomères

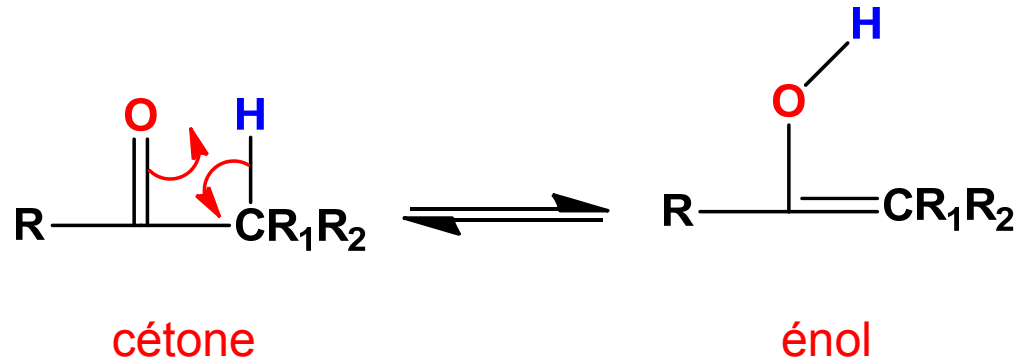
diffèrent par l'écriture mais même molécule, même enchaînement

3. Isomérisation

c) Tautomérie

Cas particulier de deux isomères de constitution qui peuvent se transformer l'un dans l'autre, réversiblement.

Tautomérie énol – cétone :



déplacement de H⁺ (proton) → prototropie

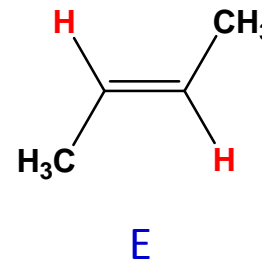
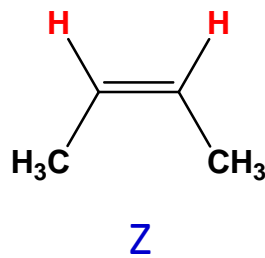
même molécule mais va réagir sous forme cétone ou sous forme énol selon les conditions expérimentales (solvant, température, autre réactif).

3. Isomérisation

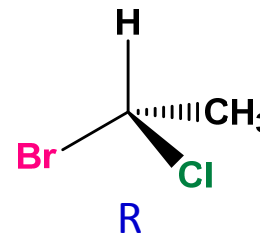
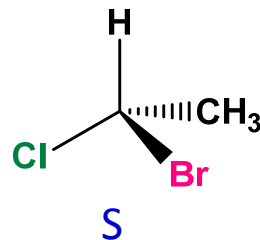
3.2. Isomérisation stérique = Stéréoisomérisation :

Arrangement spatial différent des atomes

- Stéréoisomérisation E/Z: E (Entgegen); Z (Zusammen)



- Diastéréoisomérisation : isomérisation optique (cf chapitre ultérieur)



Échange de deux substituants

4. Réactivité

Les fonctions chimiques peuvent réagir entre elles pour conduire à de nouvelles fonctions. Pourquoi ? Comment ?

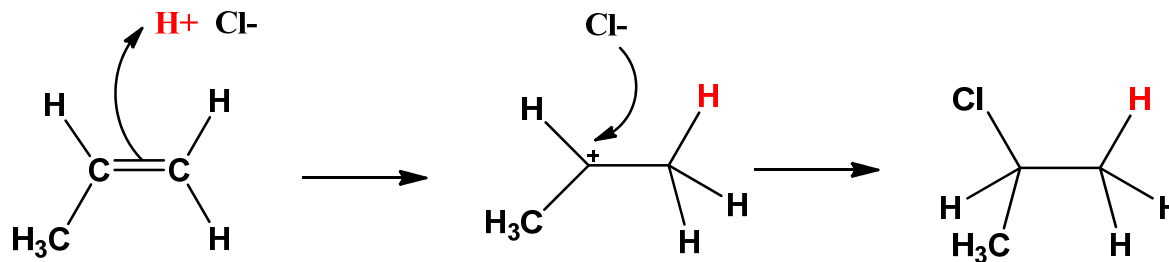
Pourquoi : pour aller vers un système globalement plus stable énergétiquement.

Comment : des électrons vont se réarranger pour former de nouvelles liaisons, dans une même molécule ou entre plusieurs molécules.

La densité des électrons sur les atomes des groupes fonctionnels et l'accessibilité de ces groupes va conditionner leur réactivité selon des mécanismes réactionnels.

En général, les atomes ou liaisons riches en électrons vont transférer leurs électrons vers des atomes ou liaisons plus pauvres en électrons.


Exemple




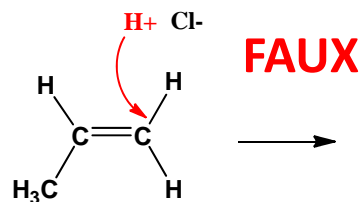
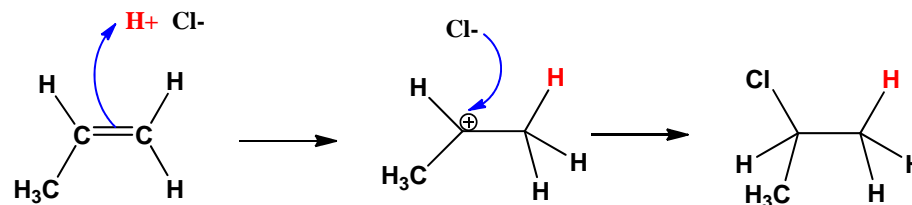
4. Réactivité

Symbolisme des flèches:

Les flèches dans les mécanismes représentent le mouvement des électrons et indiquent leurs points de départ et d'arrivée

 représente le mouvement d'une paire d'électrons (doublet, liaison)

 représente le mouvement d'un seul électron (réactions radicalaires)





« Pas belle la Chimie? »

Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 3

Stéréoisomérisation



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

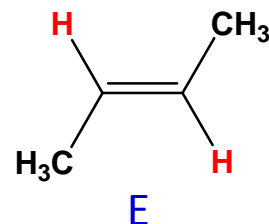
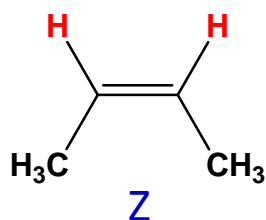
1. Définition

L'isomérisation stérique ou « stéréo-isomérisation » décrit les isomères dont les atomes sont connectés dans le même ordre mais différents par leur arrangement spatial. Les stéréoisomères sont des molécules différentes qui peuvent être produites ou isolées séparément.

1.1. Stéréoisomérisation E/Z: E (Entgegen); Z (Zusammen)

définie par rapport à une double liaison

Il n'y a généralement pas de rotation autour des doubles liaisons → deux possibilités

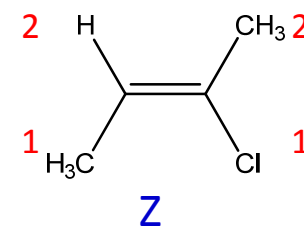
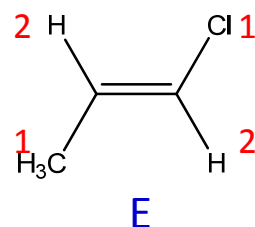
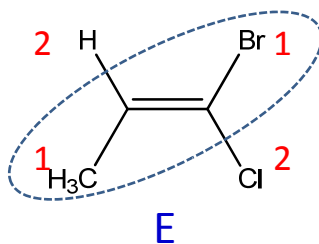
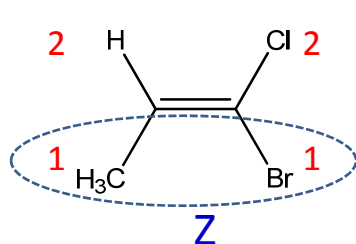


Règle de nomenclature de configuration E/Z:

On affecte une priorité aux substituants à gauche et à droite de la double liaison selon le numéro atomique de l'atome porté.

Si les substituants de priorité 1 sont du même côté (zusammen = ensemble), la liaison sera dite **Z**.

Si ils sont opposés (entgegen), elle sera dite **E**.

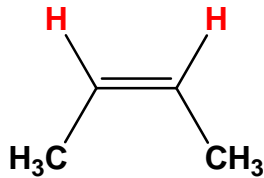


1. Définition

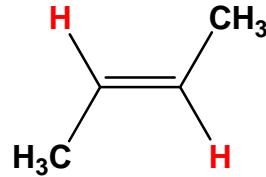
1.2. Stéréoisomérisation cis/trans:

Définit la position relative de deux substituants désignés par rapport à une double liaison ou au plan moyen d'un cycle

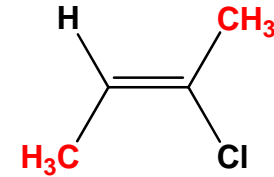
Double liaison:



2 H sont cis
(mais configuration Z)

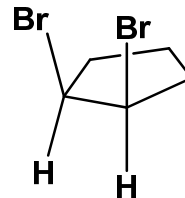
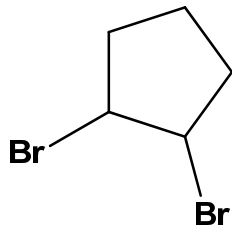


2 H sont trans
(mais configuration E)

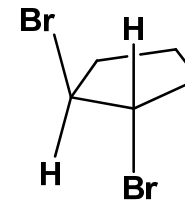


2 CH₃ sont trans
(mais configuration Z !!!)

Système cyclique:



2 Br sont cis



2 Br sont trans

1. Définition

1.3. Stéréoisométrie optique :

Des molécules peuvent avoir les mêmes structures planes et les mêmes connectivités mais peuvent présenter une asymétrie dans l'espace qui les différencie.

Phénomène de **chiralité**:

Chiral → grec ΧΣΙΡ = main

Se dit d'un objet (par ex. molécule) **non superposable à son image dans un miroir**

Exemples :



mains



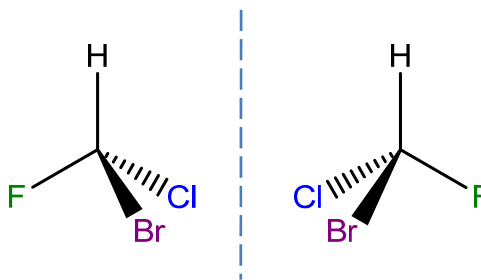
hélices

gauche

droite

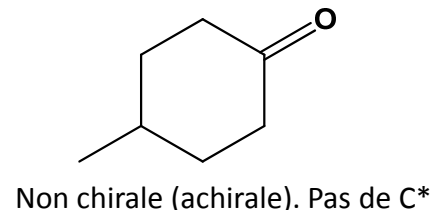
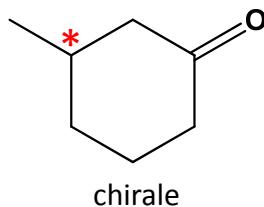
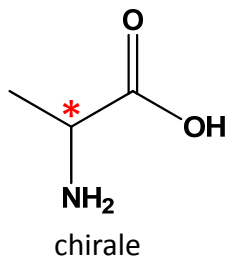
2. Chiralité

Molécules:



Plan du miroir

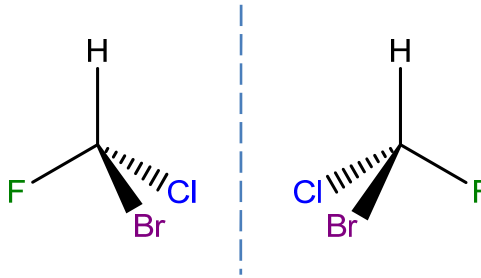
- Les deux molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir
- Elles ne sont pas superposables
- Ce sont des **énantiomères**
- Ces molécules sont dites 'chirales' ou 'optiquement actives'
- L'atome de C avec 4 substituants différents est dit 'carbone asymétrique'
- Il est parfois indiqué par un astérisque: C*
- Quand une molécule ne contient qu'un C asymétrique, elle est chirale. c'est-à-dire qu'elle peut exister sous deux formes énantiomères



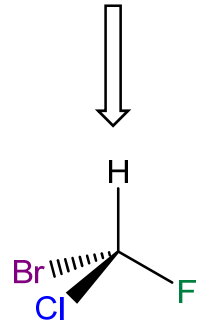
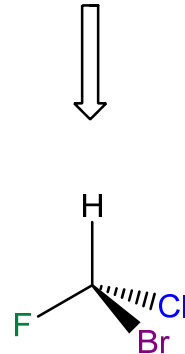
- Il suffit d'échanger la connexion de deux des substituants du C* pour passer d'un énantiomère à l'autre

2. Chiralité

Molécules:



Échange de deux substituants

Rotation de 180° autour
d'un axe vertical

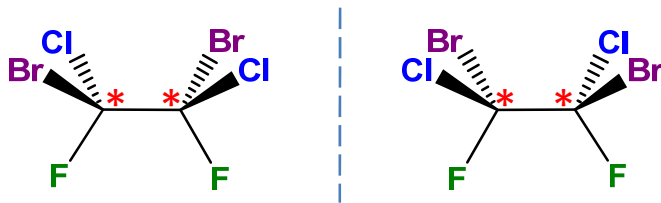
Idem à l'autre énantiomère

- Il suffit d'échanger la connexion de deux des substituants du C* pour passer d'un énantiomère à l'autre

2. Chiralité

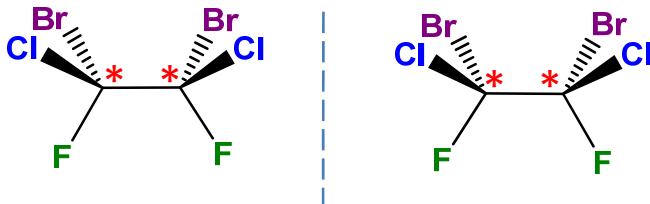
- Quand une molécule contient plus d'un carbone asymétrique elle est généralement chirale, mais pas toujours (symétrie interne)

chirale



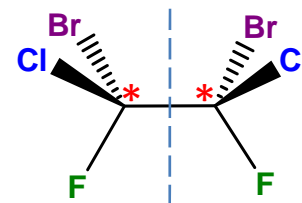
Les deux images sont **différentes**
(non superposables dans l'espace)
Ces molécules sont **énantiomères**

non chirale



Les deux images sont **identiques**
(superposables dans l'espace)
Ces molécules ne font qu'**une** !

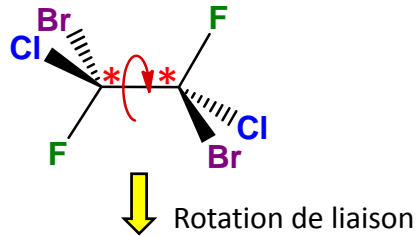
L'asymétrie des deux carbones asymétriques s'annule du fait de la présence d'un élément (plan) de symétrie interne à la molécule.
Une telle molécule est dite « **méso** »



2. Chiralité

➤ Attention! : chiralité et conformation

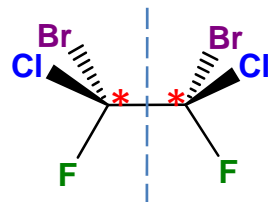
Chirale ?



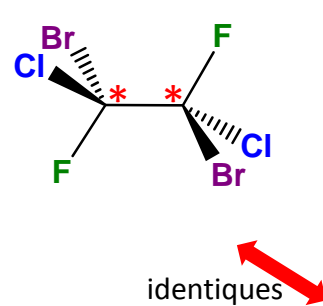
Deux C*

Pas de symétrie apparente dans la molécule...

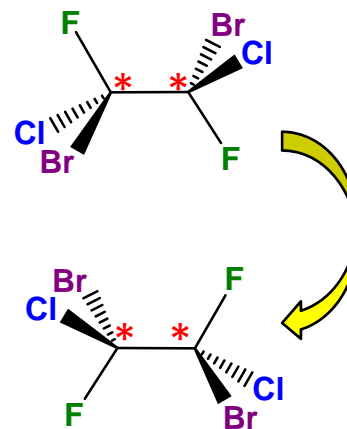
Non chirale !
« méso »



...mais possibilité de rotation autour de liaison sigma
Un plan de symétrie apparait dans la molécule



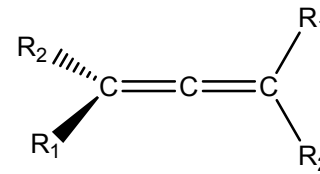
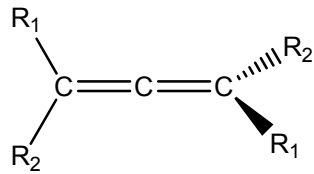
Identiques (en en retournant une)
Le test du miroir fonctionne toujours



2. Chiralité

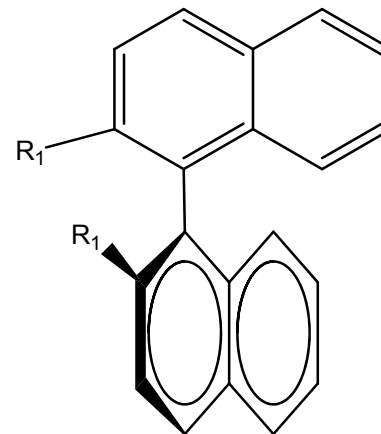
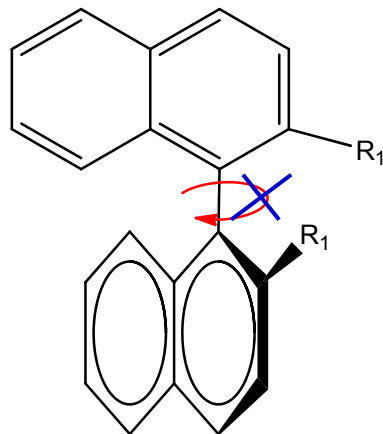
➤ Cas particuliers: chiralité sans carbone asymétrique C* - **atropisomérisation**

allène



rigide

binaphtalène



Rotation
restreinte

3. Conséquences de la chiralité:

1. l'énantiométrie

Une molécule chirale existe sous deux formes images l'une de l'autre dans un miroir

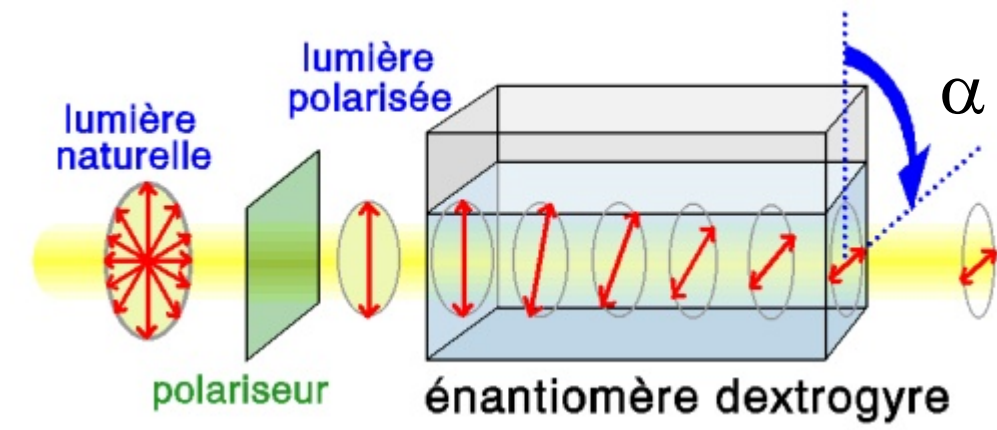
- deux molécules différentes dites 'énantiomères'
- mêmes propriétés chimiques
- même propriétés physiques sauf le « pouvoir rotatoire »

2. l'activité optique

Deux énantiomères vont avoir des « pouvoirs rotatoires » de signes opposés, c'est-à-dire qu'ils vont provoquer une rotation du plan de polarisation de la lumière dans des directions opposées.

Lumière = onde électromagnétique

Lumière polarisée plane : une seule direction



3. Conséquences de la chiralité:

- Une solution contenant une substance achirale ou un mélange 50/50 de deux énantiomères ne dévie pas la lumière.
- Une solution ne contenant qu'un énantiomère va provoquer une rotation du plan de polarisation d'un angle α positif ou négatif
- Un énantiomère est « optiquement actif » : il possède un « pouvoir rotatoire ».

Pouvoir rotatoire spécifique (loi de Biot): $[\alpha]_{\lambda}^t = \alpha / l.c$

$[\alpha]$ = pouvoir rotatoire spécifique

t = température en °Celsius

λ = longueur d'onde de la lumière incidente (généralement longueur d'onde D du sodium)

α = rotation optique observée en °

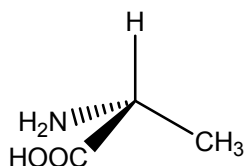
l = longueur de la cellule traversée (en dm)

c = concentration de la substance dans la cellule (en g/ml de solution)

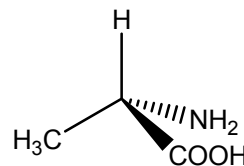
La caractéristique physique d'une molécule dépend du solvant et de la concentration.

On doit toujours préciser par exemple : $[\alpha]_D^{20} = +28,2^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

Dans les mêmes conditions expérimentales, deux énantiomères purs auront des $[\alpha]$ de même valeur mais de signes opposés.



$$[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ \text{ (c = 1, CH}_3\text{OH)}$$



$$[\alpha]_D^{20} = +8,5^\circ \text{ (c = 1, CH}_3\text{OH)}$$

3. Conséquences de la chiralité:

- Un mélange 50/50 de deux énantiomères est dit « mélange racémique ».
Son pouvoir rotatoire est nul.
- On peut doser la proportion en énantiomères dans un mélange par mesure du pouvoir rotatoire $[\alpha]$ observé:

$$\% \text{ pureté optique} = [\alpha] \text{ observé} / [\alpha] \text{ énant. pur} \times 100$$

- Par usage,
 - un énantiomère qui a $[\alpha]$ positif → dextrogyre
 - un énantiomère qui a $[\alpha]$ négatif → lévogyre

(abus !!! le signe peut changer en fonction du solvant dans lequel α est mesuré !)

4. Configurations absolues R et S

4.1. Comment caractériser la structure d'énantiomères ?

Positions relatives des atomes dans l'espace = **configuration absolue**

- Pas de corrélation avec α
- Seule approche expérimentale directe: cristallographie aux rayons X

4.2. Comment nommer les énantiomères ?

Nomenclature Cahn-Ingold-Prelog : R / S

Pour les carbones asymétriques :

1- définir une échelle de priorité pour $a > b > c > d$.

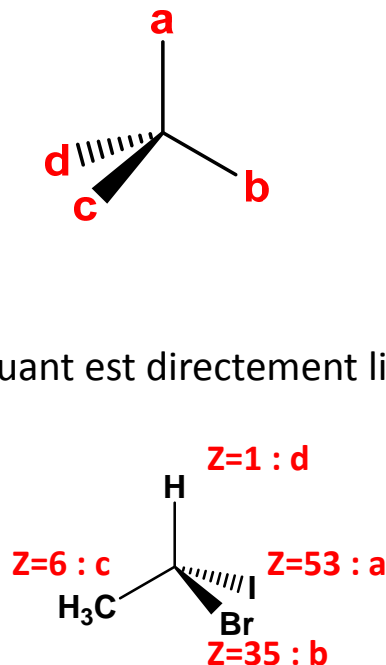
Critères : numéro atomique z de l'atome qui dans le substituant est directement lié au C asymétrique.

+ z est grand, + sa priorité est haute.

Exemple :

Priorité: I > Br > C > H

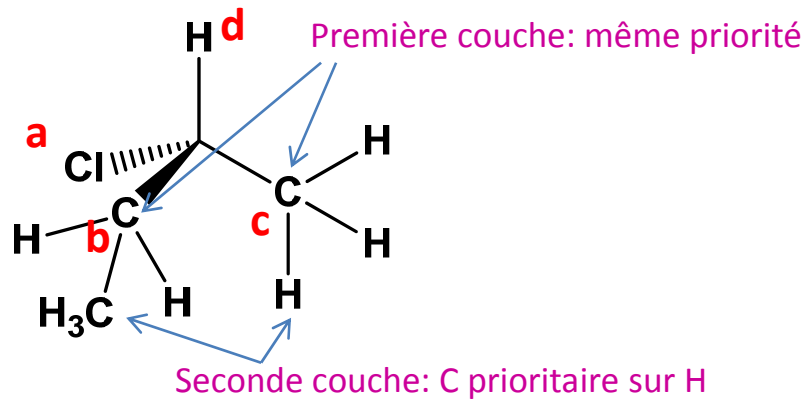
↓ ↓ ↓ ↓
a > b > c > d



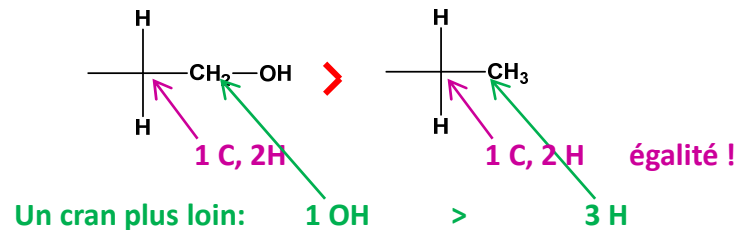
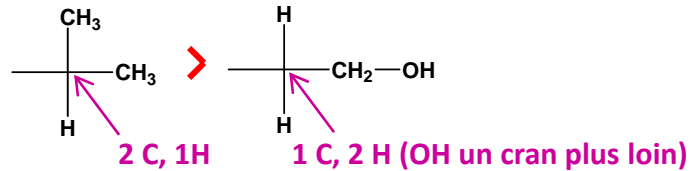
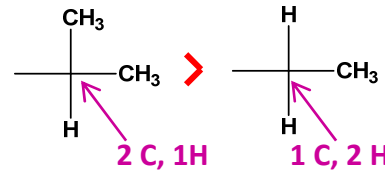
4. Configurations absolues R et S

- Si deux substituants ont le même rang, on les départage en remontant le long de leurs chaînes aux atomes suivants jusqu'à ce qu'on puisse hiérarchiser.

Exemple:



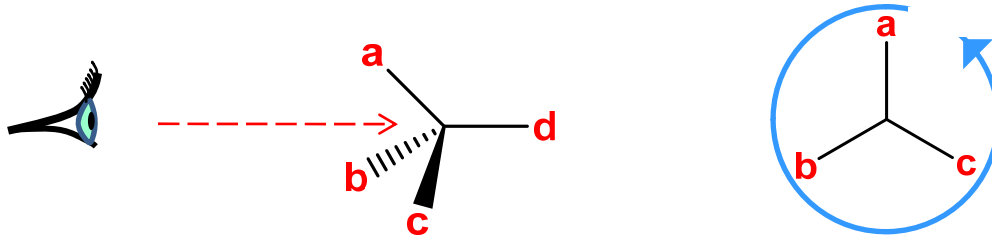
Pour trancher en bout de chaîne...:



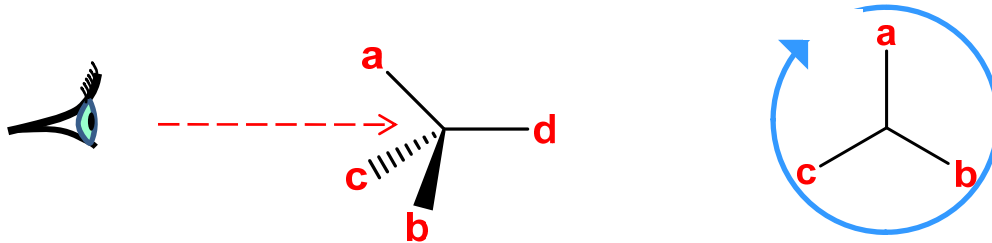
Les liaisons doubles ou triples sont traitées comme 2 ou 3 liaisons simples

4. Configurations absolues R et S

2- attribuer la configuration absolue R ou S :

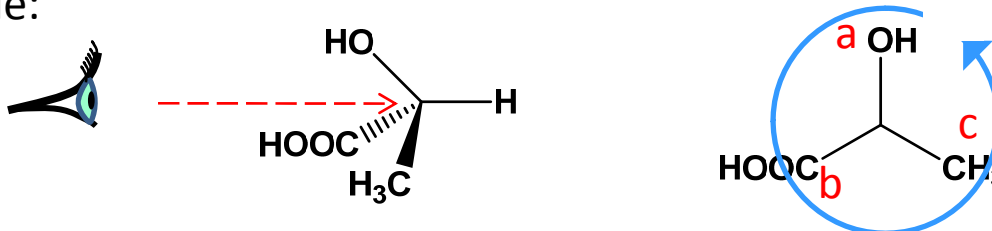


S
Sinister = gauche

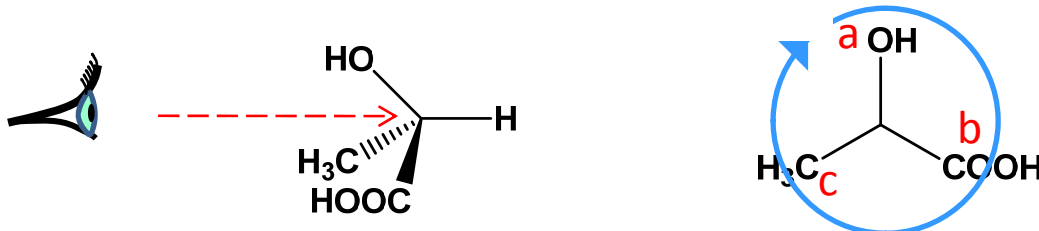


R
Rectus = droit

Exemple:



Énantionère de
configuration absolue S



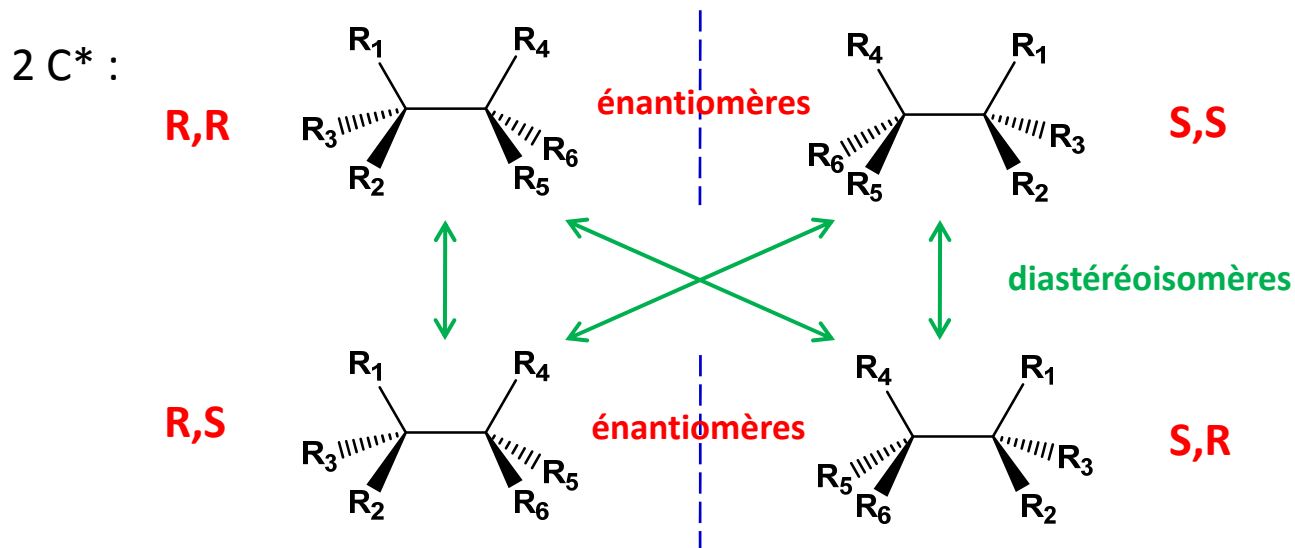
Énantionère de
configuration absolue R

5. Diastéréoisomérisation

5.1. Définition:

Lorsque deux molécules sont stéréoisomères (ne diffèrent que dans l'espace) mais ne sont pas énantiomères (images l'une de l'autre), elles sont dites **diastéréoisomères**.

➤ Présence de plusieurs carbones asymétriques: chacun peut être R ou S

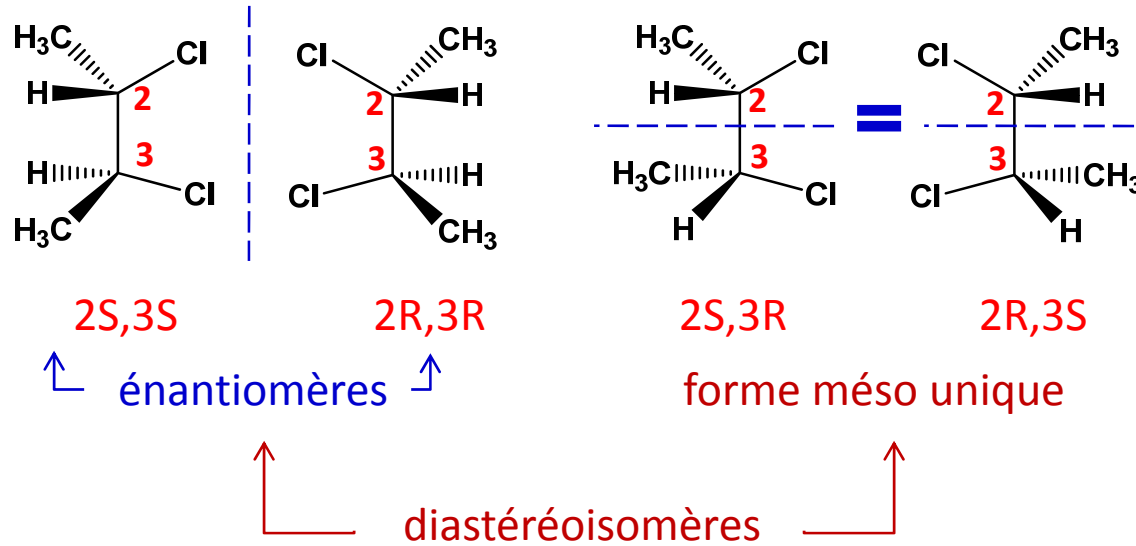


- Les diastéréoisomères diffèrent par leurs propriétés physiques et chimiques
- Peuvent être isolés par distillation, cristallisation, chromatographie, etc

5. Diastéréoisomérisie

➤ Cas particulier : deux C* portent des substituants identiques → forme « **méso** »

Exemple : $\overset{*}{\text{H}_3\text{C}}-\overset{*}{\text{CHCl}}-\text{CHCl}-\text{CH}_3$

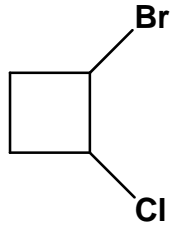


• Dans la paire d'énantiomères (R,S) (S,R), un plan de symétrie les rend identiques → une seule molécule méso

➡ au total, 3 molécules différentes : (2S,3S), (2R,3R) et une méso

5. Diastéréoisomérisation

➤ Cas des systèmes cycliques:

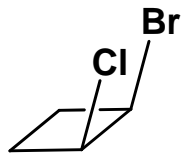


1-bromo-2-chlorocyclobutane

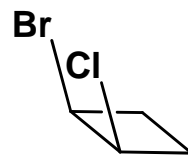
2 carbones asymétriques



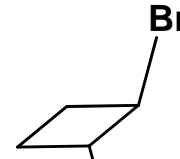
4 stéréoisomères (2 paires d'énantiomères)



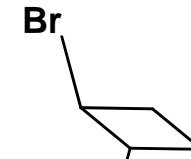
1R,2S



1S,2R

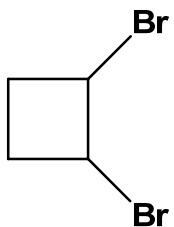


1R,2R

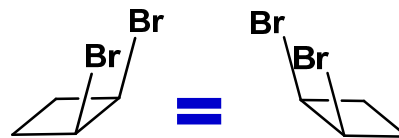


1S,2S

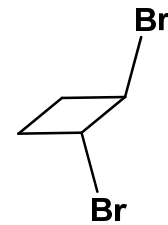
Cas de méso cyclique:



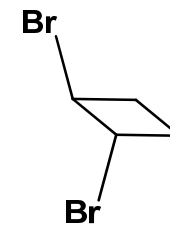
1,2-dibromocyclobutane



méso



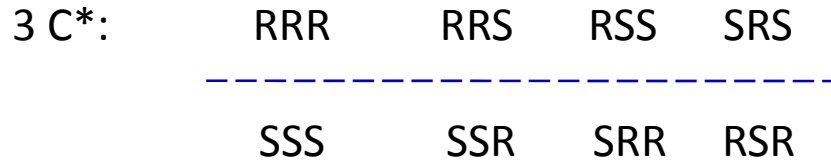
1R,2R



1S,2S

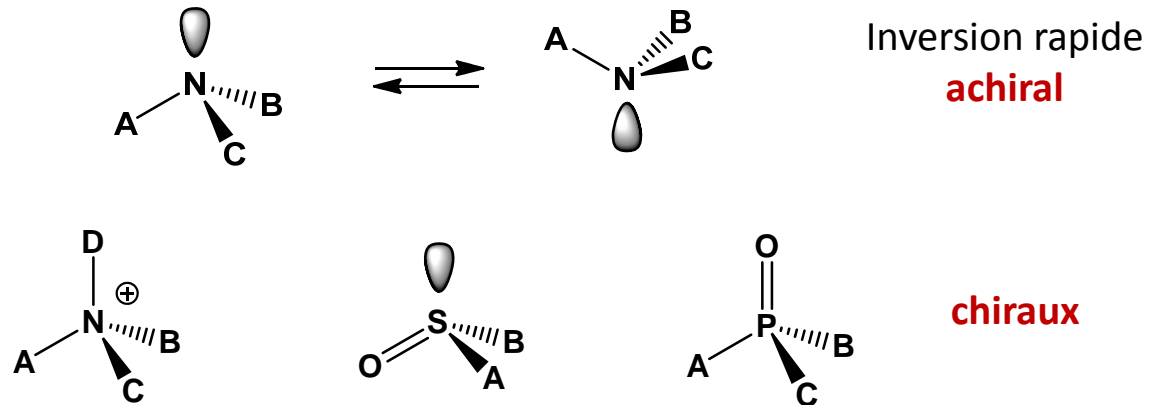
5. Diastéréoisomérisation

- Cas de 3 C* et plus: chaque C* peut être R ou S



n C* : 2^n stéréoisomères ($2^n/2$ paires d'énantiomères)

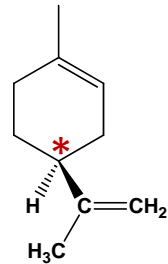
- autres atomes prochiraux:



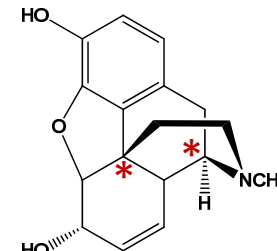
6. Importance de la diastéréoisomérie

Le vivant est chiral !

➤ Substances naturelles

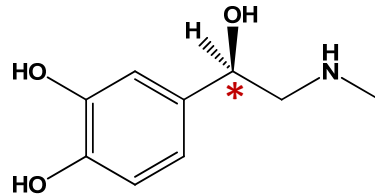


limonène

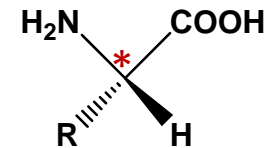


morphine

➤ Substances endogènes

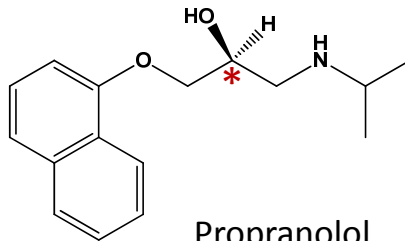


adrénaline (-),R

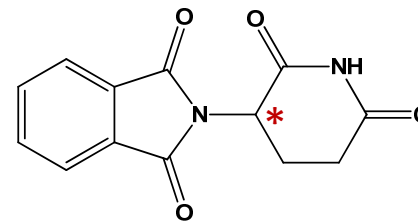


acides aminés (L ; S)

➤ Médicaments



Propranolol
antihypertenseur



Thalidomide
sédatif
tératogène

7. Obtention d'énantiomères

➤ L'asymétrie ne peut naître que de l'asymétrie



- mystères: origine de la chiralité dans l'univers?
- Le Big Bang était-il asymétrique?
- Dieu était-il gaucher?

➤ Dédoublément de mélange racémique:

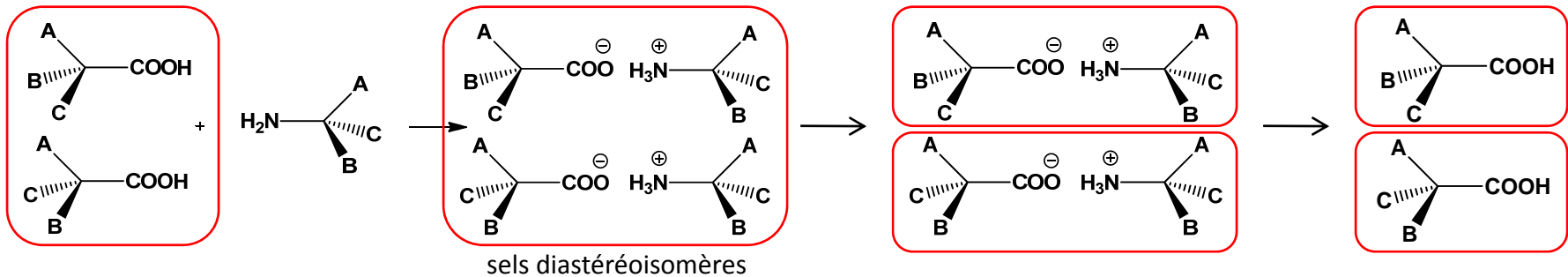
- Mécanique: parfois certains énantiomères cristallisent séparément et les cristaux peuvent être séparés visuellement.

Exemple: cristaux de tartrate d'ammonium de Pasteur



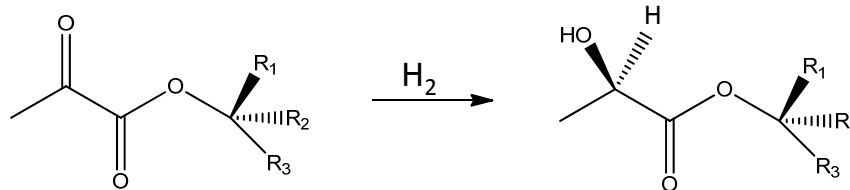
- Cristallisation sélective de sels diastéréoisomères:

Exemple:



➤ Synthèse asymétrique

Principe: Un élément de la synthèse (C^* d'un réactif, du solvant) induit la formation préférentielle d'un nouveau C^*



« alors, chiral? »



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 4

Résonance - mésomérie



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

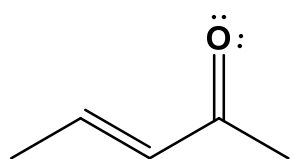
Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

1. Définitions:

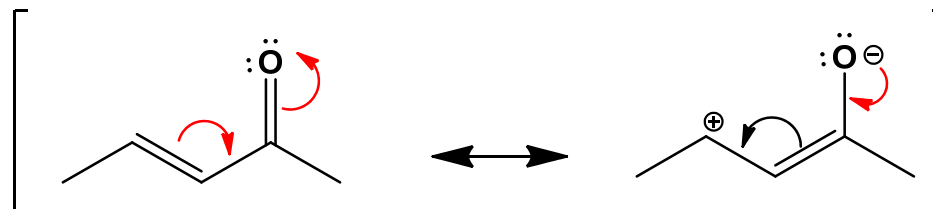
Mésomérie: phénomène correspondant à la délocalisation d'électrons π , de doublets libres ou de charges lorsque ceux-ci sont séparés par une liaison σ sur une molécule.

exemple



Liaison π d'alcène et liaison π de carbonyle séparées par une seule liaison σ

↓
« système conjugué »

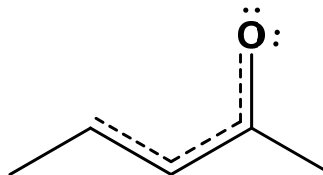


- Les formules chimiques ne diffèrent que par la localisation des électrons sur un même enchaînement d'atomes,
- Aucune de ces formules ne correspond à la structure réelle de la molécule,
- L'*ensemble* de ces formules décrit au mieux la structure et les propriétés d'une molécule.

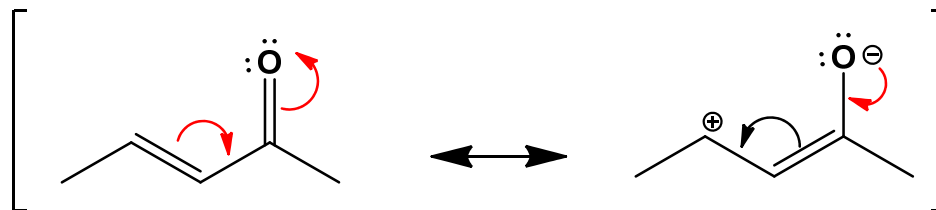
Formules = 'formes limites' ou 'formes mésomères' ou 'formes résonantes'

Phénomène = **résonance** ou **mésomérie**

Molécule réelle = combinaison des « différentes formes limites » ou « hybride de résonance »



1. Définitions:

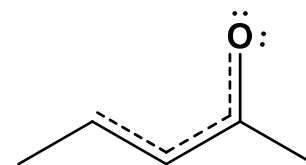


Symbolisme: forme limites représentées entre crochets [.....]
 utilisation de \longleftrightarrow entre formes limites

Notez:

- ce n'est pas une réaction $A \longrightarrow B$ qui transforme une molécule A en B
- ce n'est pas un équilibre $A \rightleftharpoons B$ entre deux molécules différentes
- ce n'est pas un mélange de molécules

Ce sont des photos instantanées du mouvement des électrons se déplaçant sur le squelette d'une molécule comme des dominos. La réalité nécessiterait de faire un film de ce mouvement.

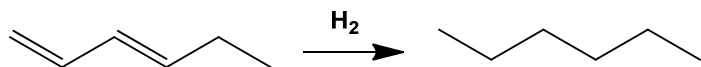


- Quand il y a possibilité de résonance, il y a stabilisation énergétique de la structure
- Plus il y a de formes mésomères possibles, plus une molécule est stable.
- Gain = énergie de résonance.

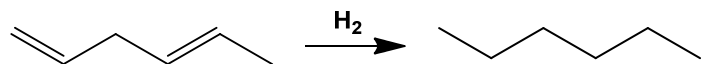
2. Energie de résonance:

Mise en évidence:

chaleur (énergie) d'hydrogénation



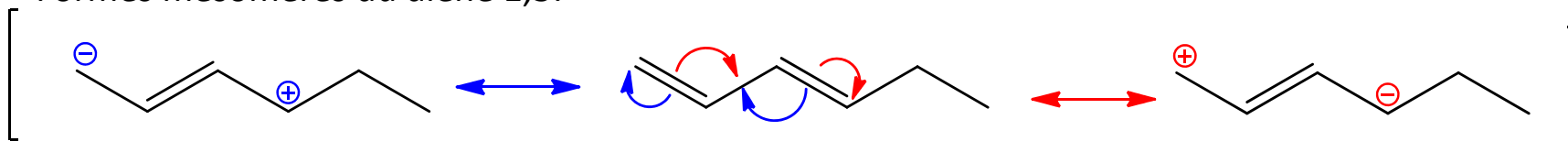
54 Kcal/mole pour diène 1,3



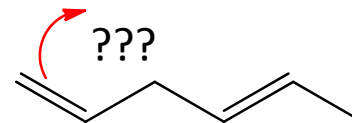
61 Kcal/mole pour diène 1,4

$\Delta = 7$ Kcal/mole
énergie de résonance

Formes mésomères du diène 1,3:



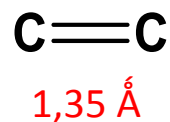
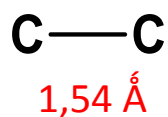
Pas de formes mésomères possibles pour le diène 1,4:



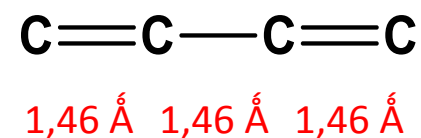
Pas « d'effet dominos » possible

3. Conséquences:

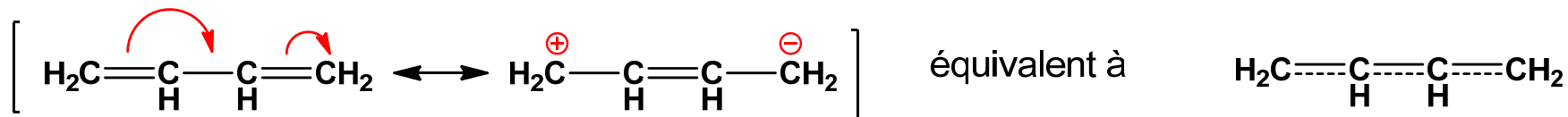
3.1. longueur de liaison :



butadiène



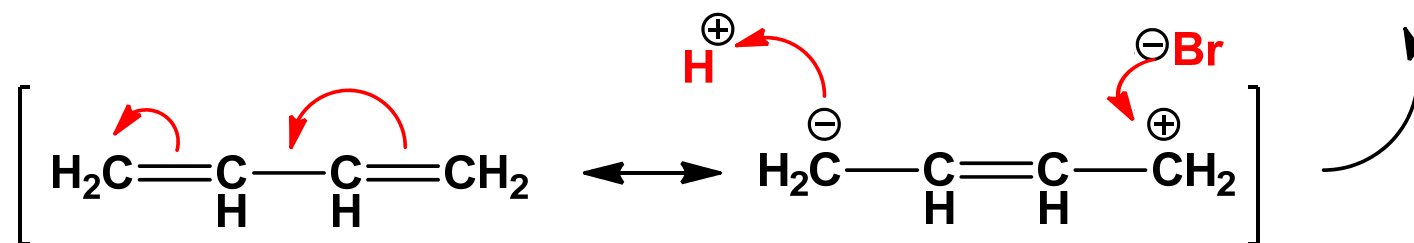
en fait :



4 e- π délocalisés sur 3 liaisons

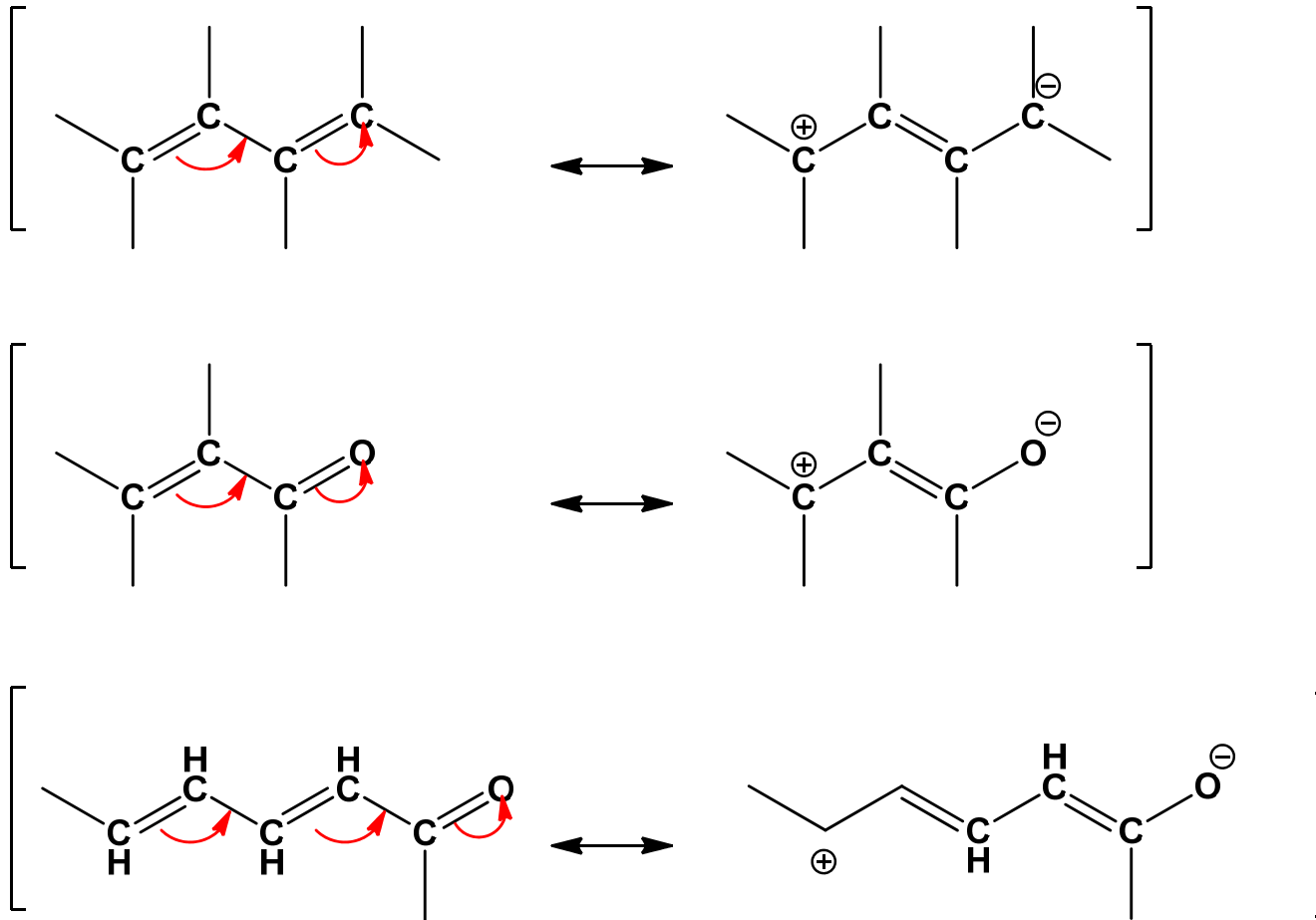
3. Conséquences:

3.2. réactivité chimique



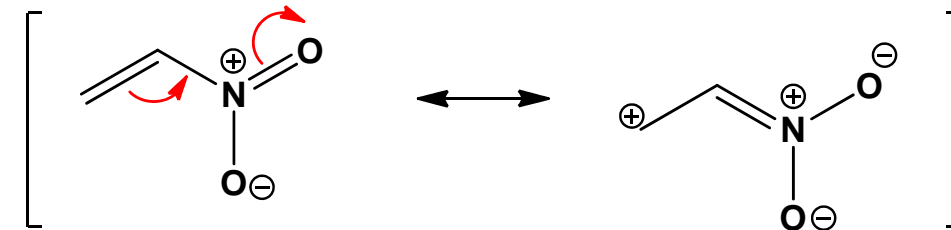
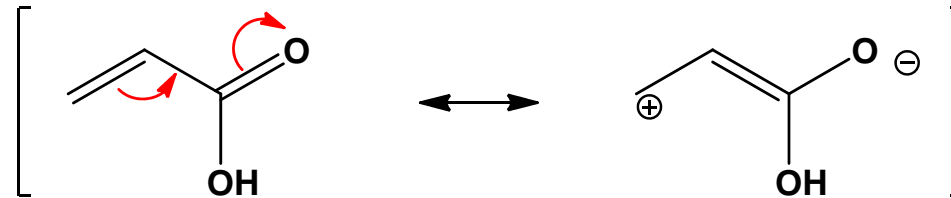
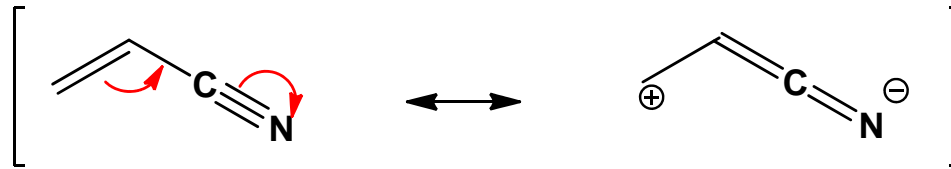
4. Exemples:

4.1. Système à électrons π conjugués



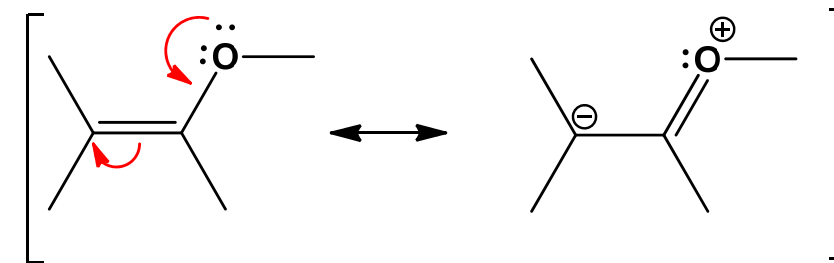
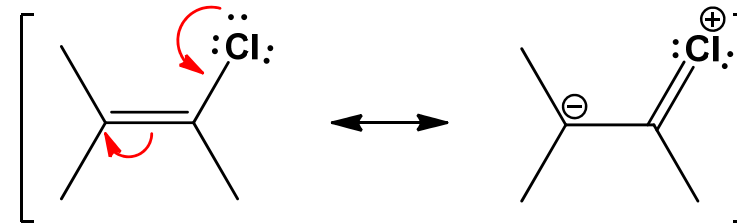
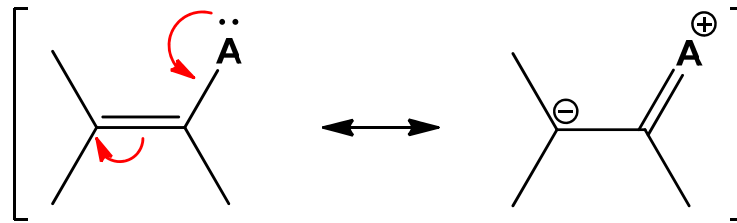
4. Exemples:

4.1. Système à électrons π conjugués (suite)



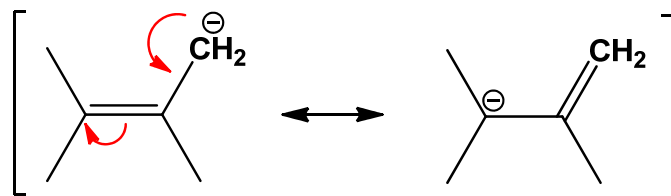
4. Exemples:

4.2. Système conjuguant électrons π et électrons n

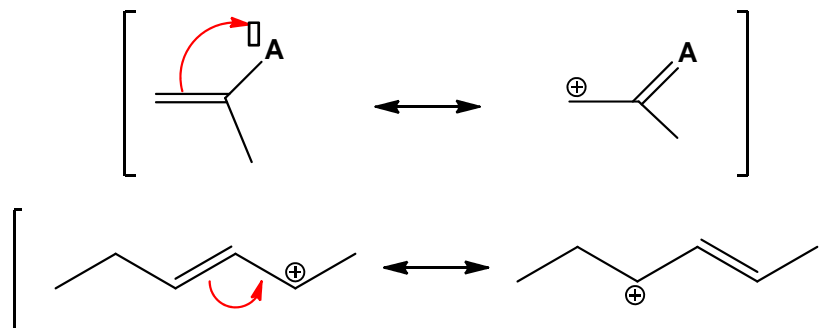


4. Exemples:

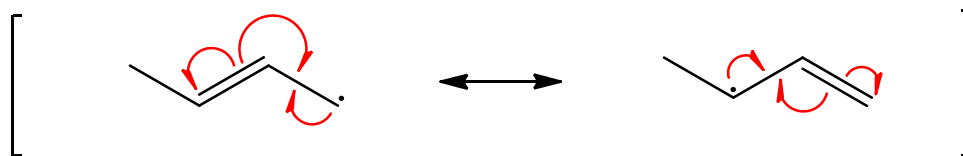
4.3. Système conjuguant électrons π et charge négative



4.4. Système conjuguant électrons π et « case vide » ou charge positive



4.5. Système conjuguant électrons π et radical

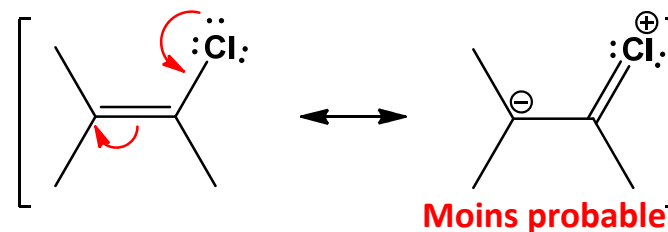


5. Poids relatifs des formes mésomères:

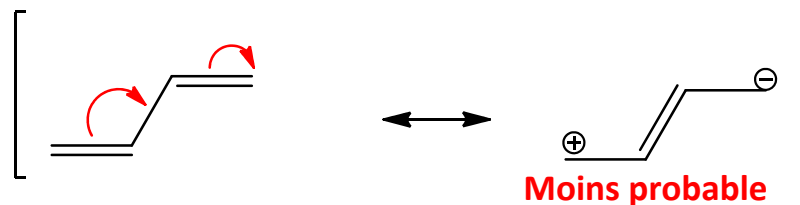
Contribution d'une forme limite à la représentation d'une molécule

➤ Accord avec électronégativité relative

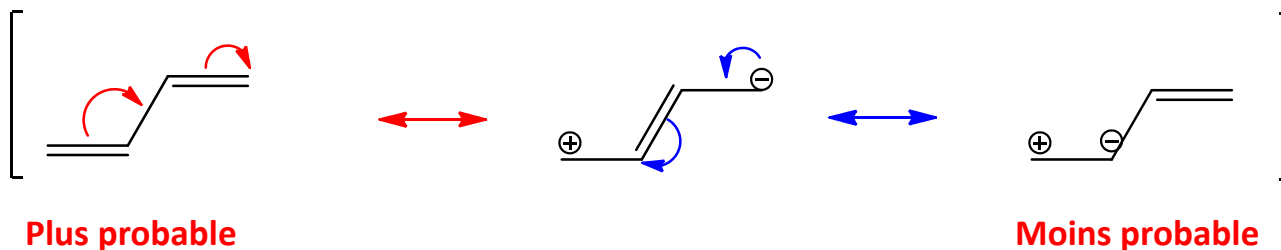
Le chlore est plus électronégatif que le carbone



➤ Neutre plus 'probable' que chargé



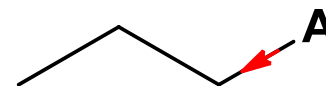
➤ charges de même signe le plus éloignées possible



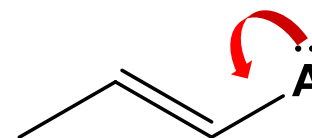
6. Effets inductifs et effets mésomères:

Sur une chaîne carbonée, des fonctions ou des substituants peuvent moduler la densité électronique de la chaîne, de fonctions ou de substituants voisins par effet inductif ou/et par effet mésomère.

Effet inductif : résulte de l'électronégativité relative des substituants d'une liaison σ



Effet mésomère : résulte de la capacité d'un substituant à délocaliser ses électrons vers ses voisins à travers un système conjugué.



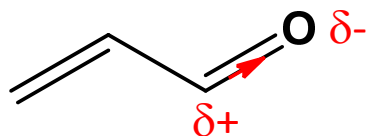
- L'effet inductif passe par liaisons σ
- L'effet mésomère passe par liaisons π

Notation conventionnelle:

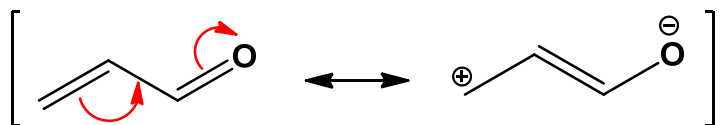
- | | |
|------------------------|-----|
| ○ Donneur Mésomère: | + M |
| ○ Attracteur Mésomère: | - M |
| ○ Donneur Inductif: | + I |
| ○ Attracteur Inductif: | - I |

6. Effets inductifs et effets mésomères:

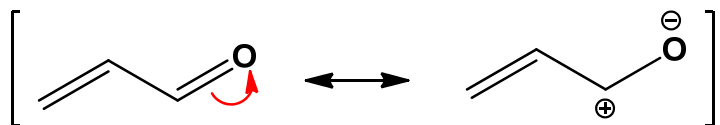
Exemple 1:



Effet inductif attracteur (-I) de O sur C1 car O plus électronégatif que C



Effet mésomère attracteur (-M) de C=O sur C3



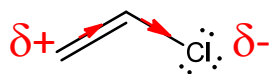
Effet mésomère attracteur (-M) de C=O sur C1

Les effets peuvent se combiner

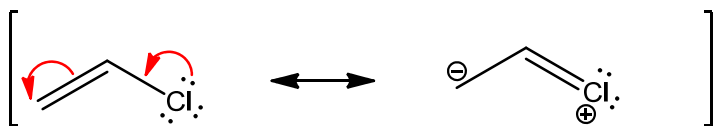
Dans l'exemple: -I et -M s'ajoutent sur C1 \longrightarrow C1 fortement $\delta+$
 seulement -M sur C3 \longrightarrow C3 moyennement $\delta+$

6. Effets inductifs et effets mésomères:

Exemple 2:



Effet inductif attracteur (-I) de Cl sur C1 et C2 car Cl plus électronégatif que C



Effet mésomère donneur (+M) de Cl par conjugaison, surtout sur C2

Dans cet exemple, les effets mésomère donneur et inductif attracteur se contrarient
L'effet mésomère l'emporte généralement. Exemples:

Groupe	Effet inductif	Effet mésomère	Bilan
-NO ₂	-I moyen	-M fort	Attracteur fort
-CO-	-I faible	-M fort	Attracteur fort
-CN	-I faible	-M fort	Attracteur fort
-OR	-I moyen	+M fort	Donneur
-X (F, Cl, Br, I)	-I fort	+M moyen	Attracteur faible



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 5

Réactivité



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

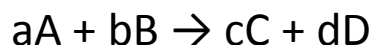
Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

1. Aspects cinétiques et énergétiques:

1.1. Facteurs déterminant les réactions organiques

➤ *Rôle de la concentration des réactifs*



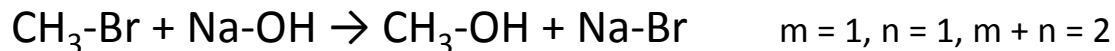
$$V = k [A]^m \cdot [B]^n$$

k = c^{te} de réaction

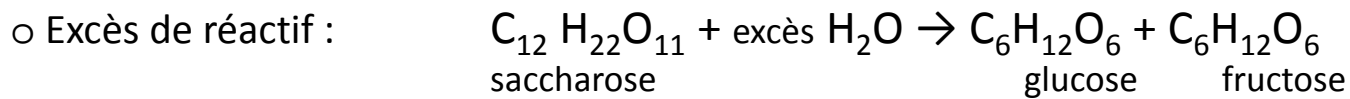
m, n = ordres partiels de la réaction

$m + n$: ordre global expérimental

- Réaction d'ordre 2 ou bimoléculaire :



- Réaction d'ordre 1 :



1. Aspects cinétiques et énergétiques:

➤ *Rôle de la température*

La vitesse de réaction V augmente avec la température T (x2 par 10°C)

- Augmentation du nombre de chocs
- Activation par absorption d'énergie

➤ *Rôle de la pression*

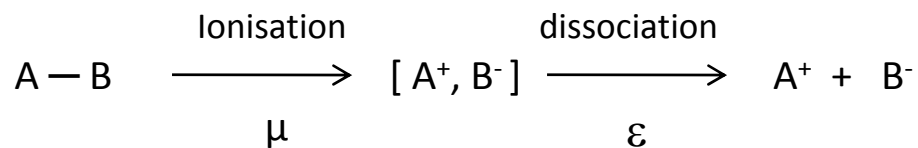
Réactions en phase gazeuse ou gaz/liquide sont favorisées par la pression

➤ *Rôle du solvant* CRUCIAL !

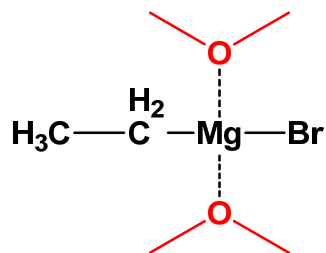
- Polarité : moment dipolaire μ de la molécule de solvant
 constante diélectrique ϵ du solvant (eau: 81; méthanol: 40; etc.)
- Protique / aprotique : donne ou pas des liaisons H
- Bases / acides de Lewis: 'donne' ses doublets d'électrons libres

1. Aspects cinétiques et énergétiques:

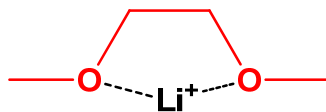
Polarité : important pour ionisation des liaisons et dissolution des réactants



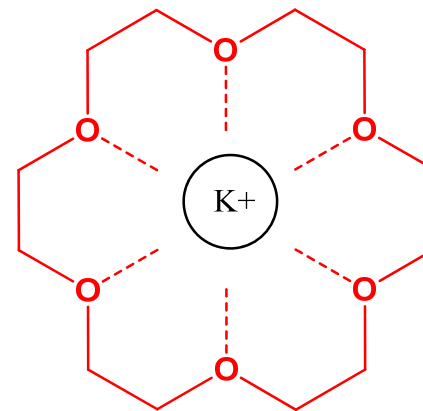
solvatation par bases de Lewis: Stabilisent les espèces chimiques en 'donnant' leur doublet



Solvant: diméthyl éther



monoglyme



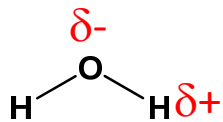
éther couronne [18,6]

1. Aspects cinétiques et énergétiques:

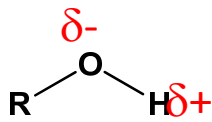
Protique / aprotique :

Les solvants protiques possèdent un H électropositif (H⁺ : proton)

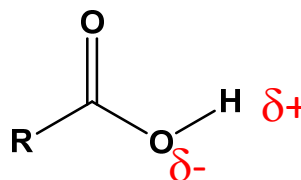
Exemples:



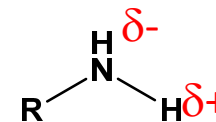
eau



alcools

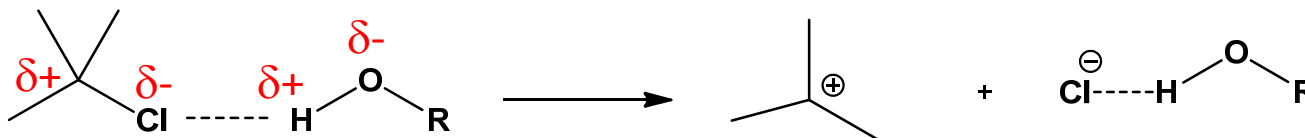


acides



amines

Facilite la solvation des groupes électro-négatifs (hétéroatomes, anions)



Stabilisent les anions, favorisent la formation de carbocations

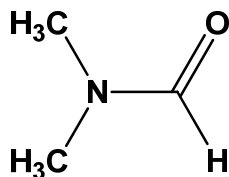
Les solvants aprotiques ne possèdent pas d'H électropositif:

• Apolaires : hexane:

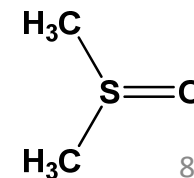
benzène: peu d'interactions

• Polaires : favorisent la solvation des cations

DMF: diméthylformamide

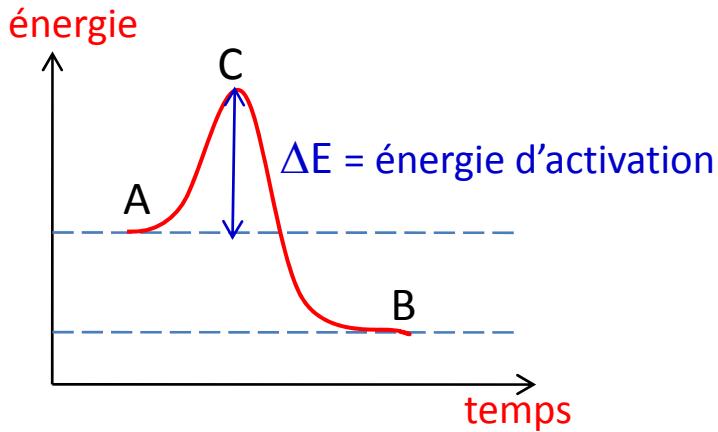
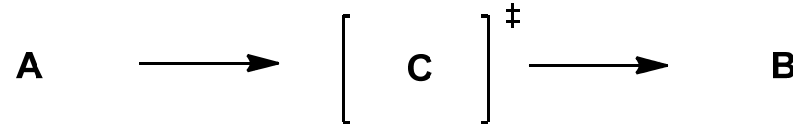


DMSO : diméthylsulfoxyde

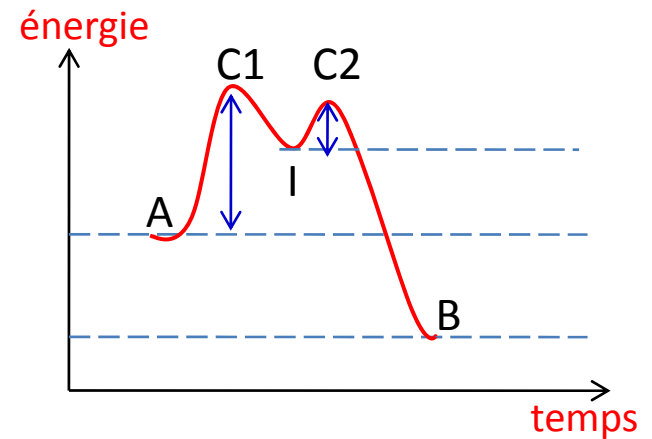


1. Aspects cinétiques et énergétiques:

1.2. Activation de la réaction



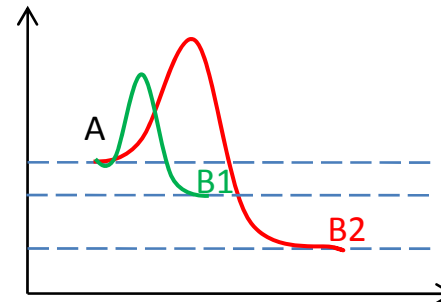
A état initial
 B état final
 C état de transition
 I intermédiaire



L'énergie d'activation est fournie par chauffage ou par irradiation par des photons

Une réaction peut être sous contrôle **cinétique**
 (B1: produit qui se forme le plus vite)

ou sous contrôle **thermodynamique**
 (B2: produit le plus stable).



1. Aspects cinétiques et énergétiques:

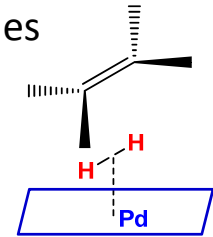
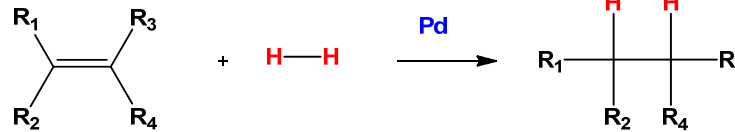
1.3. Catalyse

Un catalyseur est une substance qui n'apparaît pas dans le bilan énergétique mais qui accélère la réaction en abaissant ΔE

➤ **Catalyse hétérogène:** Catalyseur solide pour réactifs gazeux ou liquides

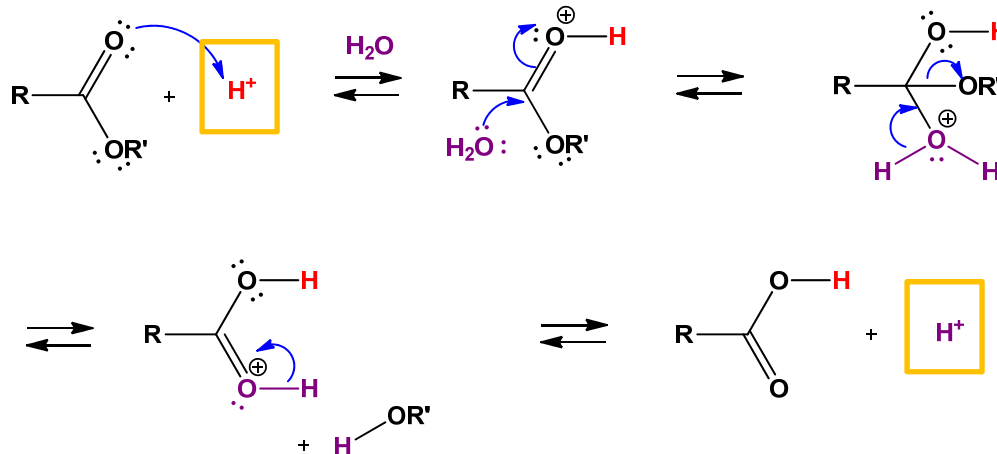
Exemple : réduction

H₂ adsorbé sur catalyseur solide poreux



➤ **Catalyse homogène:** Catalyseur et réactifs sont en solution

Exemple: hydrolyse d'ester catalysée par un acide H⁺



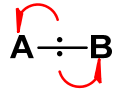
un H⁺ prêté pour un rendu catalytique

2. Aspects structuraux et réactionnels:

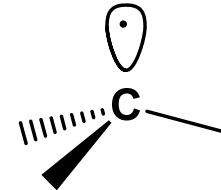
2.1. Nature des intermédiaires

➤ Clivage homolytique et réactions radicalaires

Clivage homolytique : rupture de liaison covalente dans laquelle chaque atome garde un e⁻



- Durée de vie très courte sauf stabilisation particulière
- Radical libre carboné : structure pyramidale
- Radical 3^{aire} plus stable que 2^{aire}, plus stable que 1^{aire}



Le clivage nécessite un promoteur :

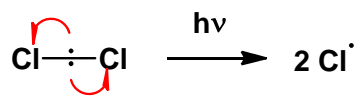
- Rayonnement U.V.
- Haute température
- Présence de promoteur chimique (peroxides, etc ...)

Phase d'initiation : le promoteur engendre les premiers radicaux

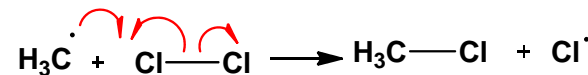
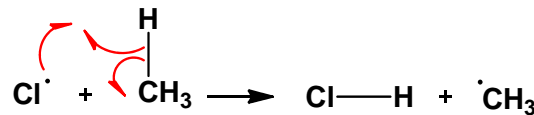
Phase de propagation : les premiers radicaux clivent d'autres molécules en cascade (réaction en chaîne)

Phase de terminaison : deux radicaux se réassocient pour former une liaison covalente.

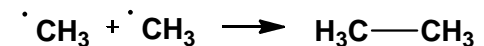
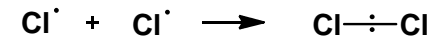
Exemple:



initiation



propagation

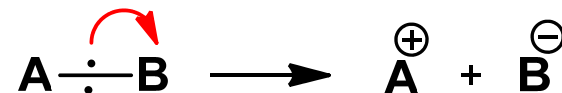


terminaison

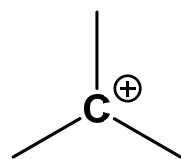
2. Aspects structuraux et réactionnels:

➤ *Clivage hétérolytique et réactions ioniques*

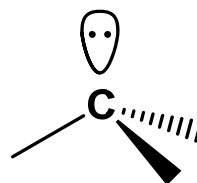
Clivage hétérolytique: Rupture dissymétrique d'une liaison covalente, le doublet d'e⁻ étant gardé par un des atomes de la molécule initiale



Cas des ions carbonés:

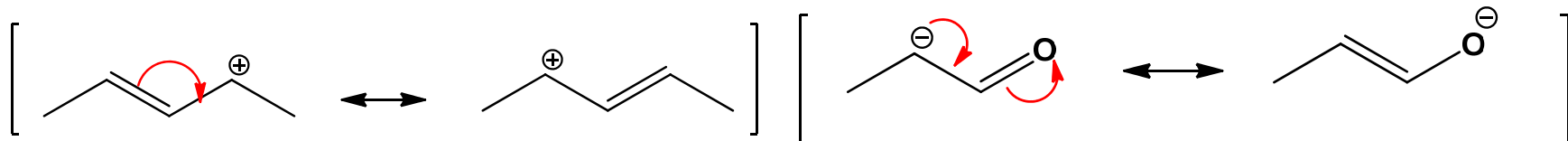


Carbocation
(plan)

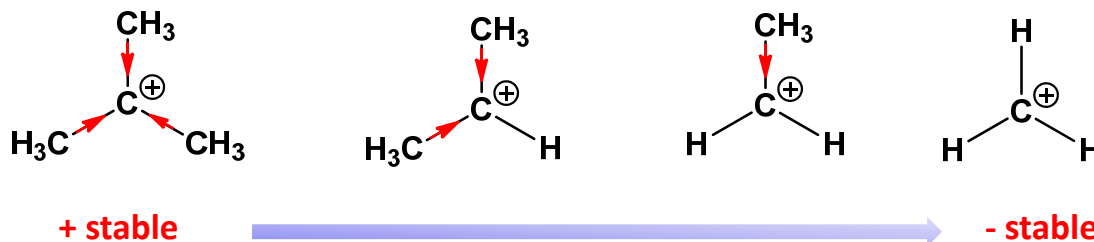


Carbanion
(pyramidal)

- Stabilité augmentée (= formation facilitée) lorsque la charge peut se délocaliser par effet mésomère



- Stabilité des carbocations augmentée par effet inductif donneur des substituants – inverse pour les carbanions



2. Aspects structuraux et réactionnels:

- Nu^- = **nucléophile**: espèce 'riche' en électrons; attiré par particules pauvres en électrons

Exemples: Cl^- , Br^- , R-O^- , $\text{H}_3\text{C-CH}_2^-$, HO^-

- E^+ = **électrophile**: espèce 'pauvre' en électrons; attiré par particules riches en électrons

Exemples: H^+ , $\text{H}_3\text{C-C}^+\text{H}_2\text{-CH}_3$

- Attaque initiale par Nu^- → **réaction nucléophile**

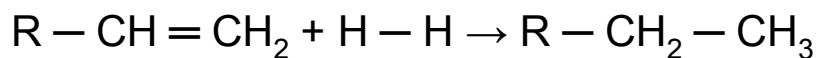
- Attaque initiale par E^+ → **réaction électrophile**

2. Aspects structuraux et réactionnels:

2.2. Quelques réactions générales

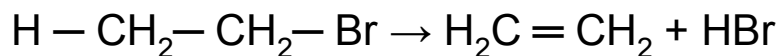
➤ Réaction d'addition :

Fixation des éléments d'une molécule sur une autre



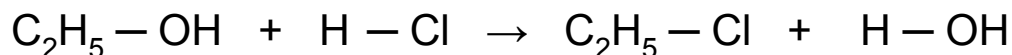
➤ Réaction d'élimination

Perte de certains atomes d'une molécule



➤ Réaction de substitution

Remplacement d'un ou plusieurs atomes de la molécule initiale par un ou plusieurs atomes de molécule réagissant

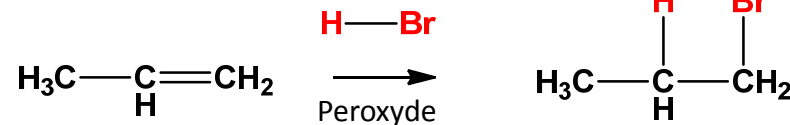


3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

3.1. Réactions radicalaires

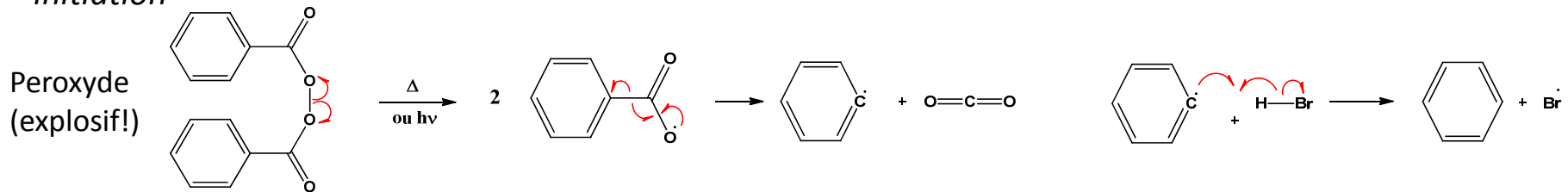
➤ Addition radicalaire (AR)

Ex : addition d'HBr à un alcène
Réaction de Kharasch

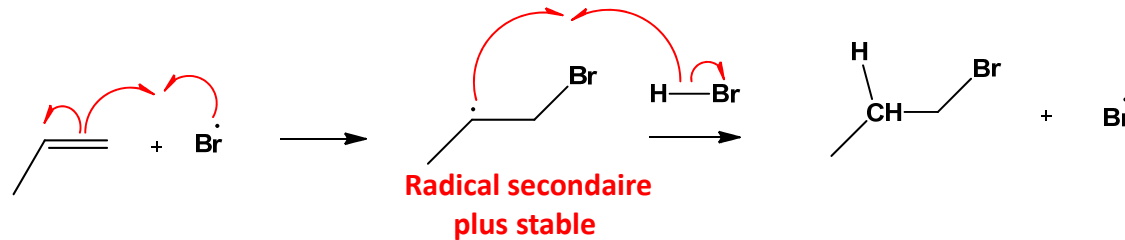


Mécanisme : 3 stades

✓ initiation



✓ propagation

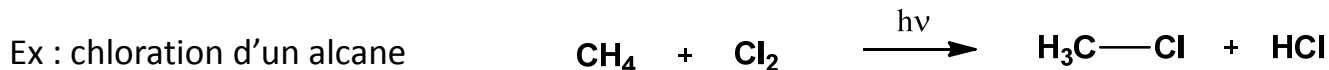


✓ terminaison



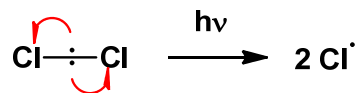
3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

➤ Substitution radicalaire (SR)

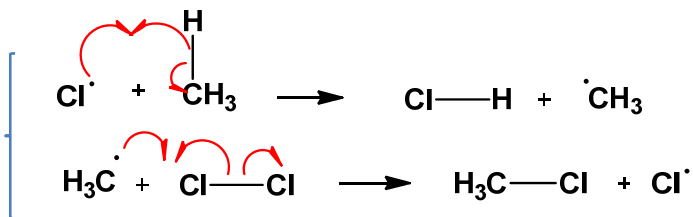


Mécanisme : 3 stades

✓ *initiation*



✓ *propagation*

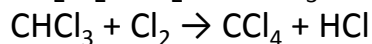
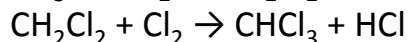
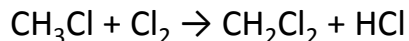


✓ *Terminaison*



Problème: ne se limite pas à la monochloration

→ mélanges :



Préparation industrielle de solvants halogénés:

CH₃Cl chlorure de méthyle

CH₂Cl₂ dichlorométhane

CHCl₃ chloroforme

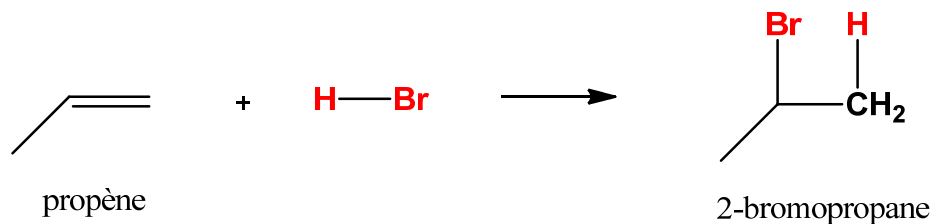
CCl₄ tétrachlorure de carbone

3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

3.2. Réactions ioniques

➤ Addition ionique

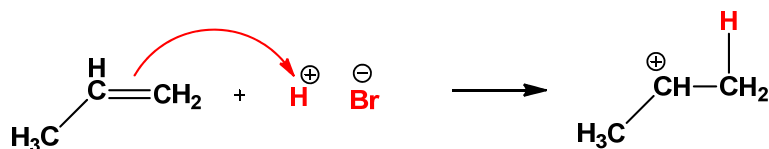
▪ Addition électrophile :



Règle de Markovnikov: L'hydrogène de l'hydracide se fixe toujours sur le carbone le **moins** substitué.

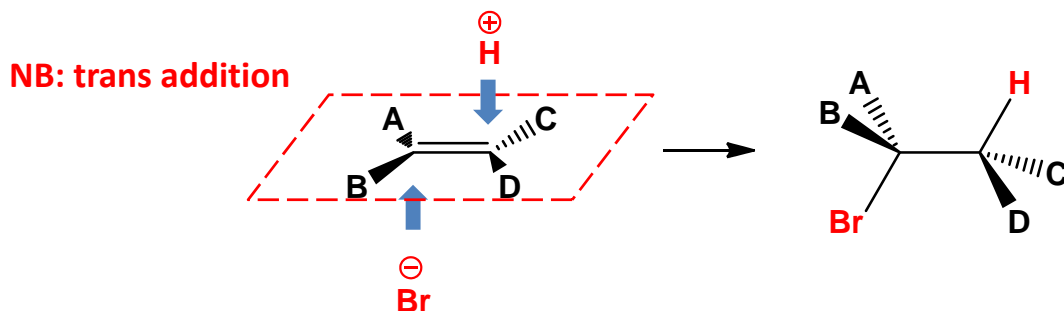
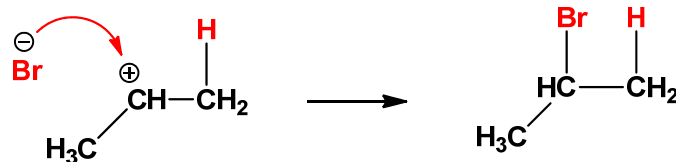
Mécanisme:

étape lente



Formation du carbocation le plus stable

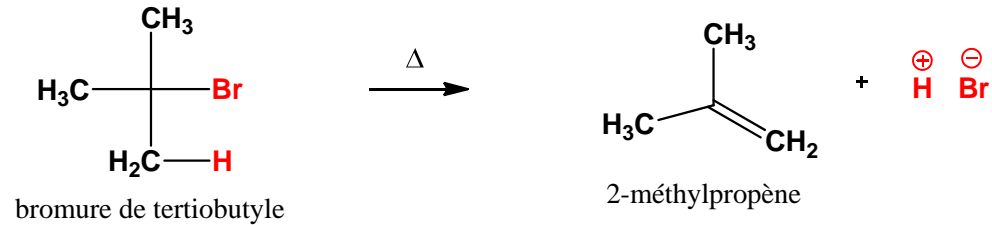
étape rapide



3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

➤ Elimination ionique

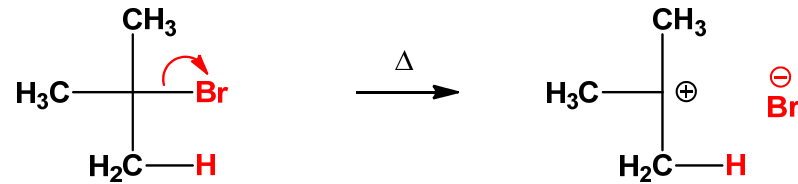
• Elimination E1



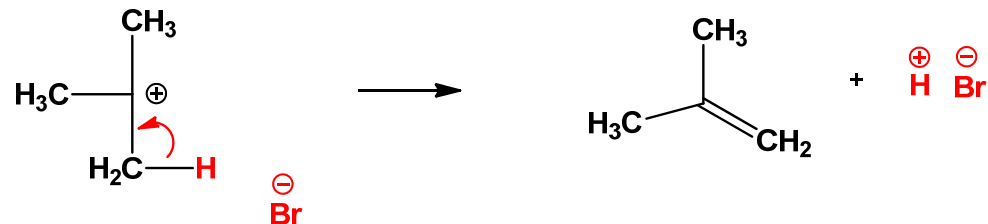
réaction d'ordre 1 : $V = k [\text{bromure}]$

Mécanisme

étape lente



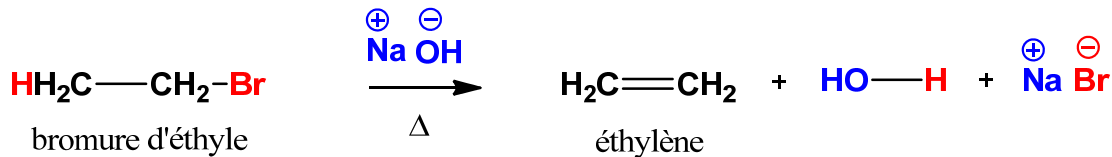
étape rapide



Elimination E1 favorisée par stabilisation du carbocation intermédiaire (par exemple: carbone tertiaire)

3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

- Elimination E2

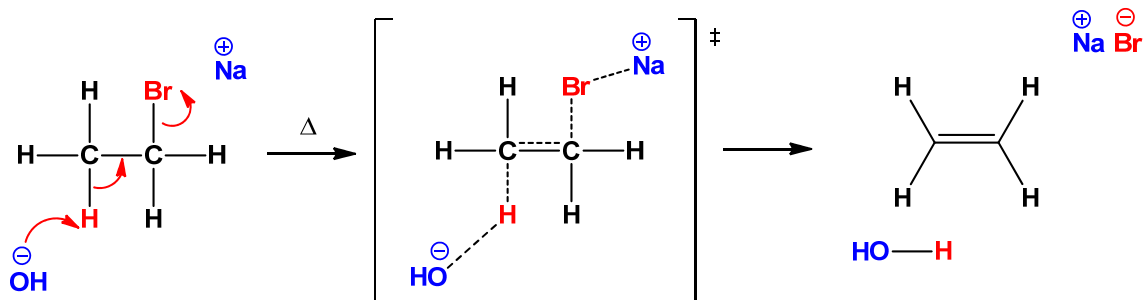


réaction d'ordre 2 : $V = k [\text{bromure}] \cdot [\text{soude}]$

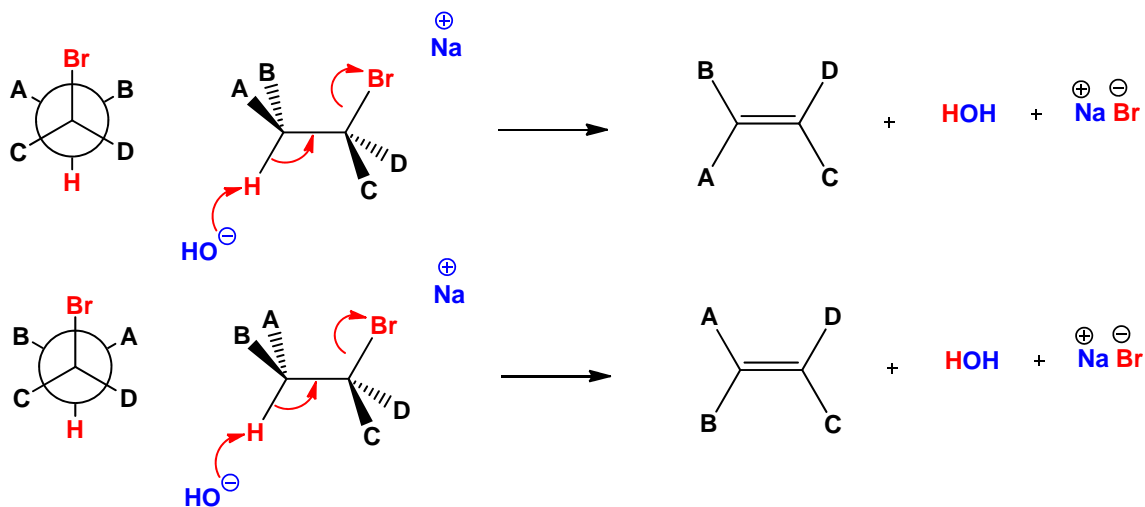
Mécanisme

- Une seule étape

Mécanisme concerté



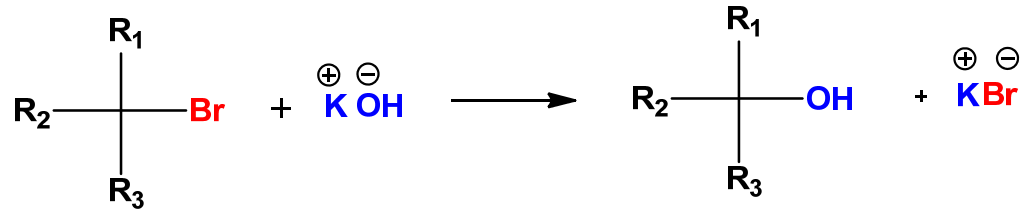
- Trans-élimination



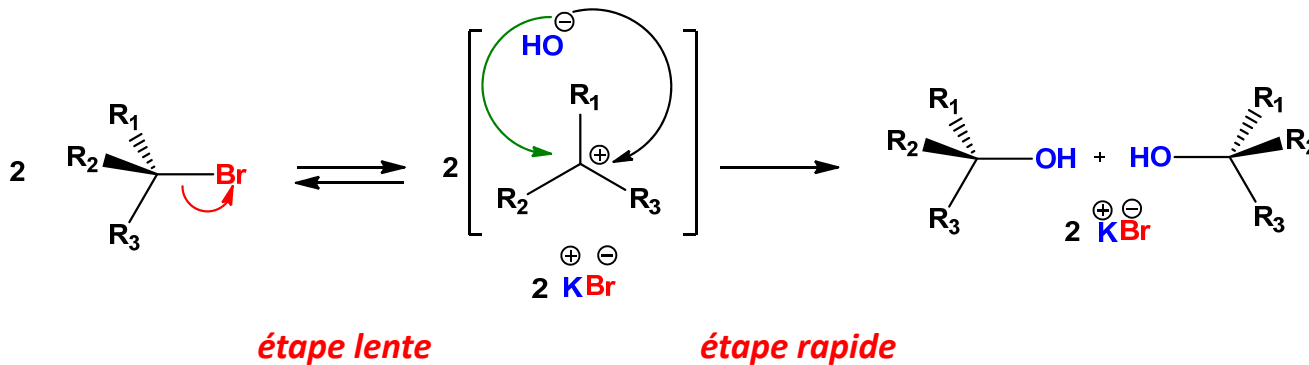
3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

➤ Substitution ionique

• Substitution SN1



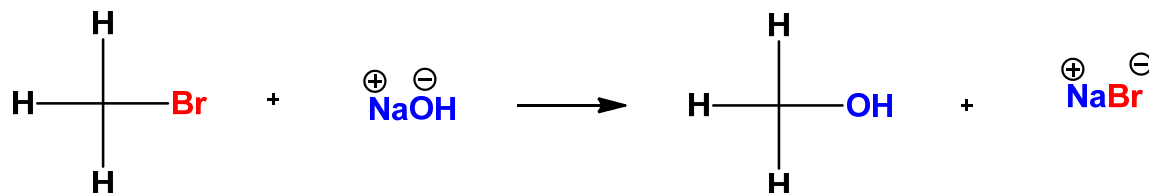
Mécanisme



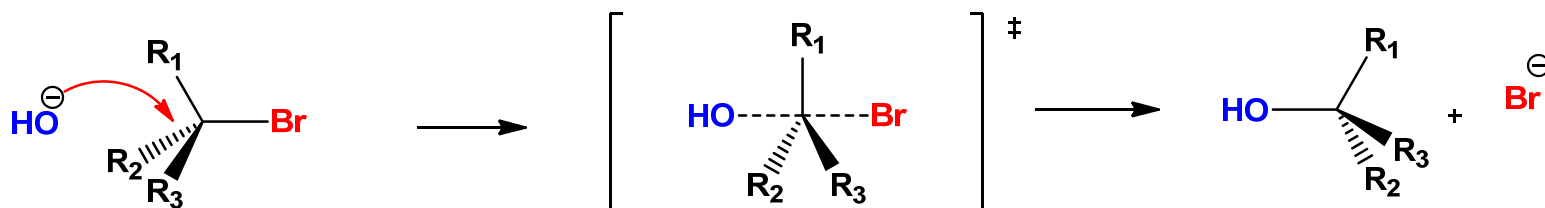
- Intermédiaire carbocation plan: attaque du HO⁻ par une face ou par l'autre → mélange 50/50 des deux configurations
- $V = k \cdot [\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{C}-\text{Br}] \longrightarrow$ ordre 1 (SN1)
- Réaction favorisée si possibilité de former un carbocation stabilisé (tertiaire ou conjugué)
- Réaction favorisée par des bases faibles
- Compétition entre substitution SN1 et élimination E1 → donne des mélanges de proportions variables

3. Mécanismes de quelques réactions 'classiques'

• Substitution SN2



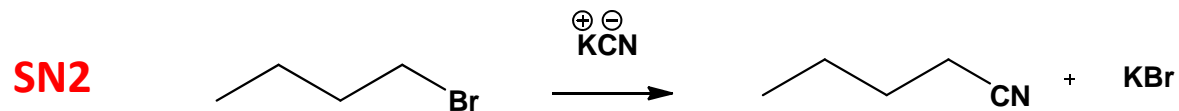
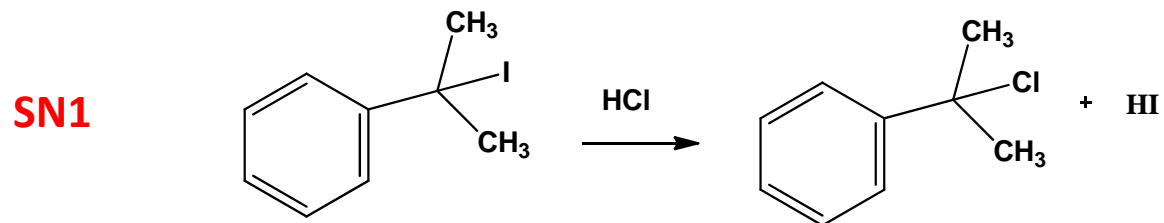
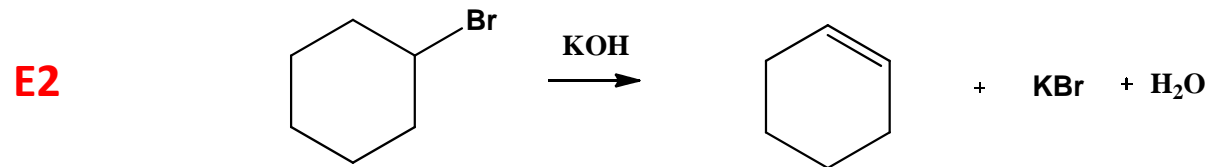
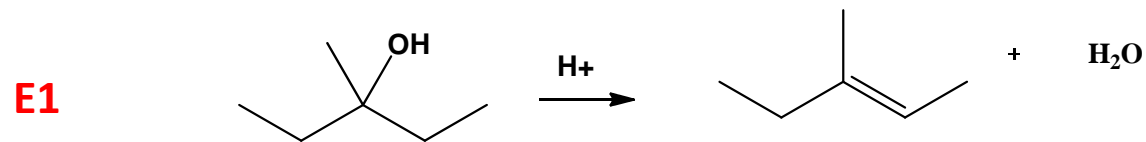
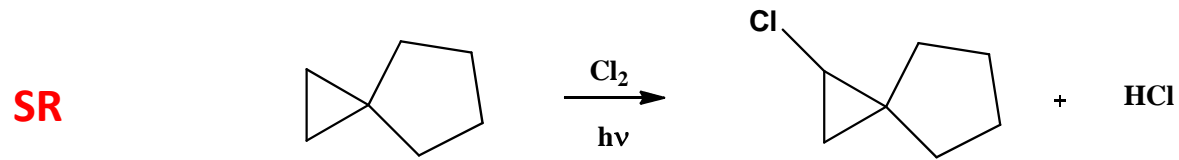
Mécanisme



état de transition

- Mécanisme concerté: **inversion de configuration**
- $V = k.[\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{C}-\text{Br}].[\text{NaOH}] \longrightarrow$ ordre 2 (SN2)
- Réaction favorisée par carbone peu encombré (carbone primaire, voire secondaire)
- Réaction favorisée en présence de bon nucléophile
- Réaction favorisée en solvant aprotique
- Compétition entre substitution SN2 et élimination E2 \longrightarrow donne des mélanges de proportions variables

4. Quelques exemples





Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS

Chapitre 6

Chimie organique descriptive



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

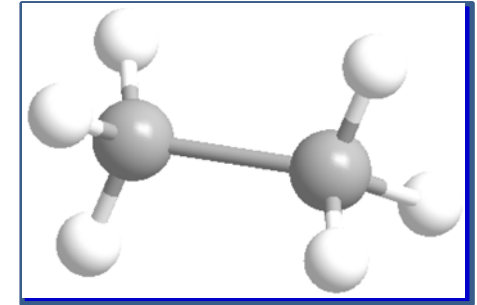
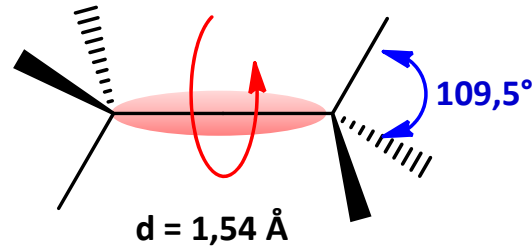
Université de Strasbourg / CNRS

1. Les alcanes

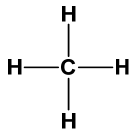
Hydrocarbures (seulement C et H) saturés (seulement liaisons simples)

➤ structure:

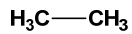
- Carbones sp^3 tétraédrique
- Liaisons simples σ
- Libre rotation



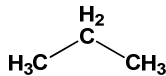
• alcanes



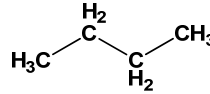
Méthane
 CH_4



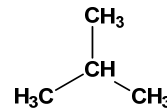
Éthane
 C_2H_6



Propane
 C_3H_8



n-butane
 C_4H_{10}



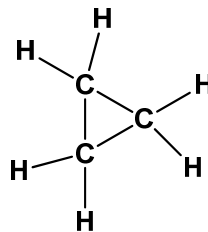
iso-butane
 C_4H_{10}

puis pentane, hexane, heptane, octane, nonane, décane, ...

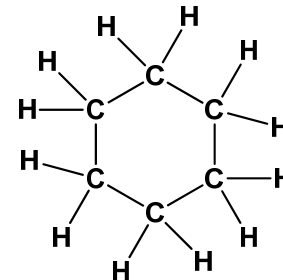
Formule générale : $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$

• cycloalcanes

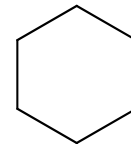
Formule générale : C_nH_{2n}



cyclopropane



cyclohexane



➤ Caractéristiques physiques:

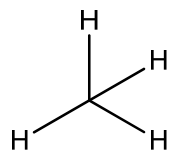
- gaz jusqu'à C₄, liquides à partir de C₅
- Insolubles dans l'eau. Solubles dans les solvants organiques

➤ Réactivité:

- Liaisons fortes (350kJ/mol), très peu polarisées et très peu polarisables
- Très stables, très peu réactives
- Rupture homolytique et chimie radicalaire (substitution radicalaire)
- Combustion / explosion : $C_nH_{2n+2} + (3n+1) O_2 \longrightarrow 2n CO_2 + (2n+2)H_2O \quad \Delta H^\circ = - 50 \text{ kJ/g}$

➤ Etat naturel; molécules importantes

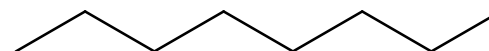
- Gisements naturels de gaz (méthane) et de pétrole (C₁ à C₄₀)
- Solvants apolaires aprotiques
- Squelette des molécules organiques



Méthane



butane



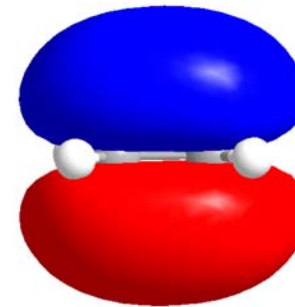
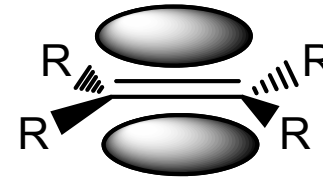
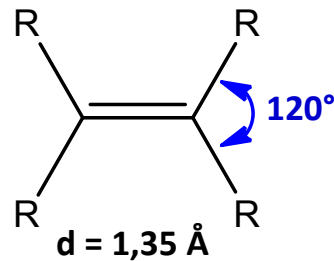
octane

2. Les alcènes

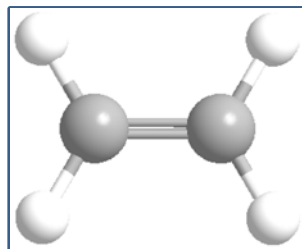
Hydrocarbures (seulement C et H) insaturés avec une ou plusieurs liaisons doubles

➤ Structure la double liaison:

- Carbones sp²
- Liaison simple σ + liaison π
- rotation impossible
- plan
- stéréoisomérie E / Z



Formule générale : C_nH_{2n}

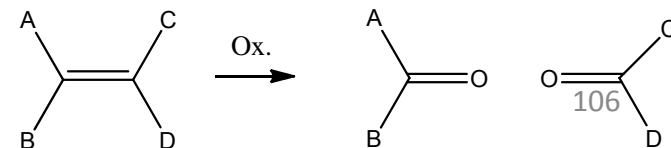
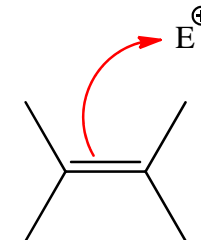


➤ Caractéristiques physiques:

- gaz jusqu'à C₄, liquides à partir de C₅
- Insolubles dans l'eau. Solubles dans les solvants organiques

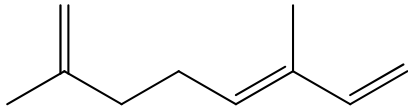
➤ Réactivité:

- Liaison π relativement faible (250kJ/mol)
- liaison riche en électrons et donc réactive
- peut se comporter en nucléophile et attaquer des électrophiles
- peut ainsi être impliquée dans des réactions d'addition
- peut être oxydée pour donner deux carbonyles

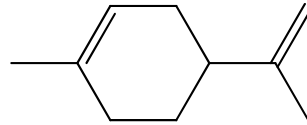


➤ Etat naturel; molécules importantes:

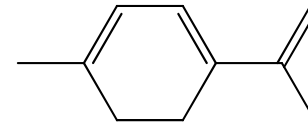
- les alcènes sans autres fonctions sont rares dans la nature



Ocimène (basilic)

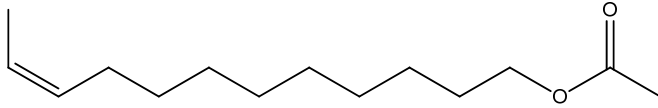


Limonène (pin)

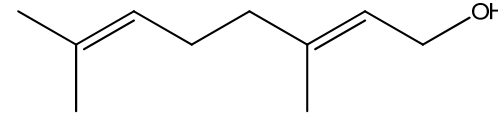


α -terpinène (pin)

- Les alcènes fonctionnalisés sont très courants

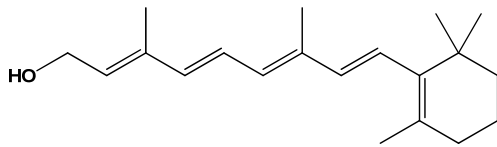


Acétate de Z-tétradéc-11-ényle (phéromone de papillon)

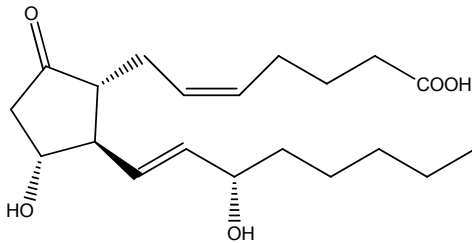


Géraniol (parfums)

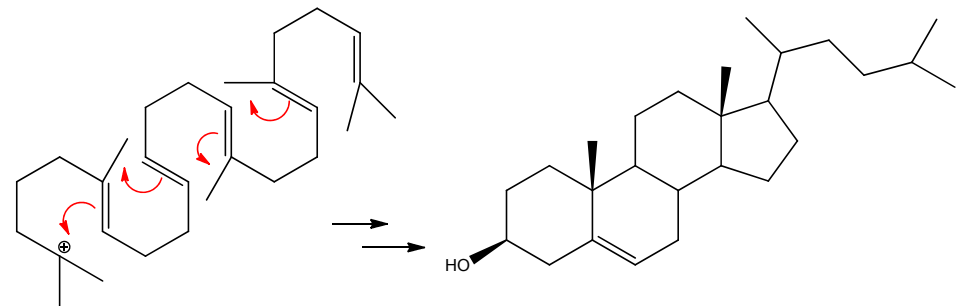
- Ce sont des molécules importantes pour l'homme



Vitamine A



Prostaglandine E2 (hormone humaine)



squalène

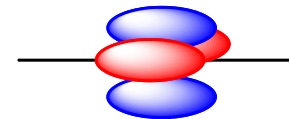
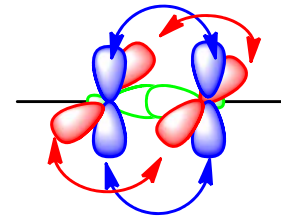
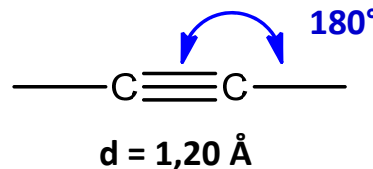
cholestérol

3. Les alcynes

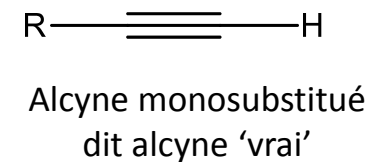
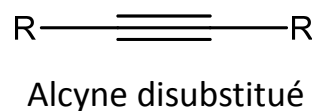
Hydrocarbures (seulement C et H) insaturés avec une ou plusieurs liaisons triples

➤ Structure la liaison triple :

- Carbones sp
- Liaison simple σ + 2 liaisons π
- linéaire



Formule générale : $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$

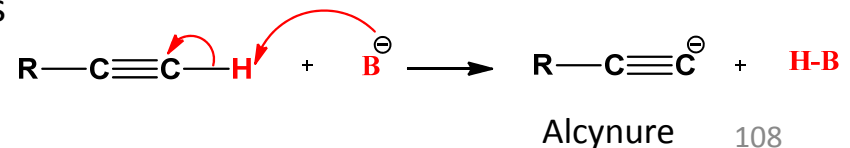


➤ Caractéristiques physiques:

- gaz jusqu'à C_4 , liquides à partir de C_5
- Insolubles dans l'eau. Solubles dans les solvants organiques

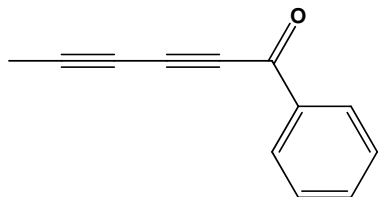
➤ Réactivité:

- Deux liaisons π avec fort recouvrement
- liaison très riche en électrons mais courte et donc un peu moins réactive que les alcènes
- comme les alcènes, peut se comporter en nucléophile et attaquer des électrophiles
- peut ainsi être impliquée dans des réactions d'addition (d'halogènes, d'hydrogène, d'eau...)
- peut être oxydée pour donner deux carbonyles
- Le H des alcynes vrais est acide (relativement)
- L'alcyne est un bon nucléophile



➤ Etat naturel; molécules importantes:

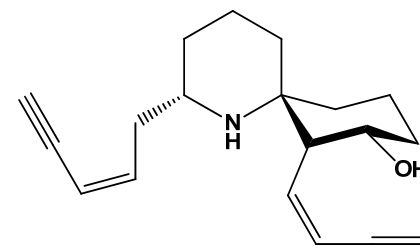
- l'éthyne (l'acétylène) est un des produits de base majeur de l'industrie source de nombreux autres dérivés fonctionnalisés et de polymères (polyéthylène, polyacétate, etc.)
- les alcynes sans autres fonctions sont rares dans la nature
- les alcynes fonctionnalisés sont courants



Capilline
Chrysanthème (antifongique)

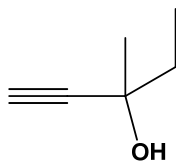


Ichthyotérool
Poison d' Amazonie (convulsions)

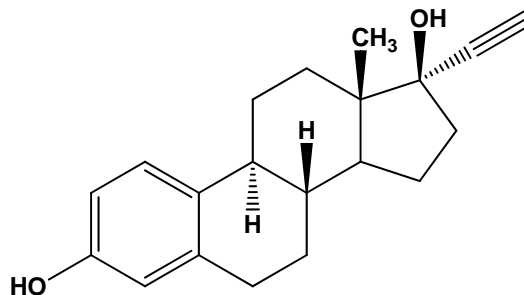


Hystrionicotoxine
Poison extrait de peau de grenouille

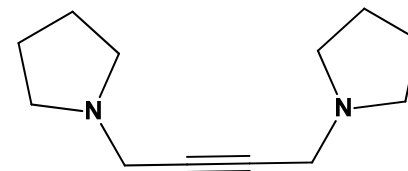
- Ce sont des molécules importantes pour l'homme



3-méthylpent-1-yn-3-ol
hypnotique



17-Éthynyl-estradiol
contraceptif

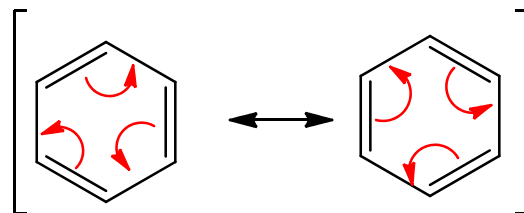
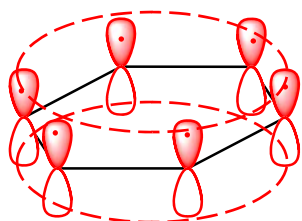
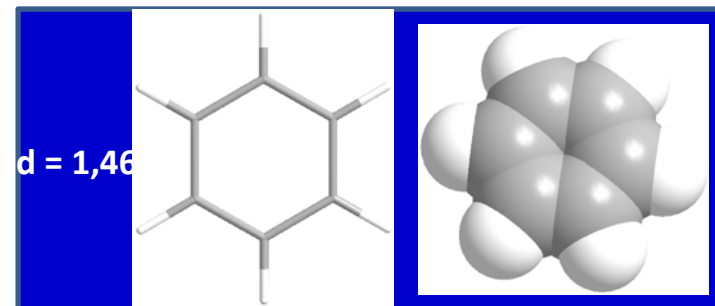
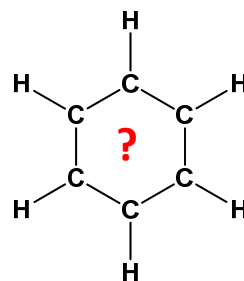


Tremorine
convulsivant

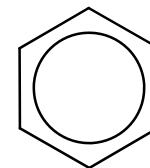
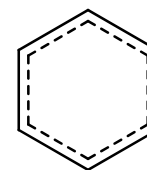
4. Les dérivés benzéniques

➤ Structure du benzène C_6H_6 :

- six carbones sp^2
- six liaisons simples σ + 3 liaisons π délocalisées sur 6 atomes par mésomérie
- plan, symétrique



énergie de résonance = 123 kJ/mole



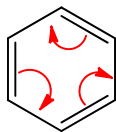
➤ Caractéristiques physiques:

- Liquide incolore. Ebullition: 80 °C
- Insoluble dans l'eau. Soluble dans les solvants organiques.
- Utilisé comme solvant apolaire aprotique (toxique - cancérigène)

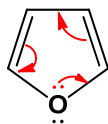
➤ Extension au principe d'aromaticité

Définition: sont dits **aromatiques** les composés cycliques, plans, à nombre impair de doublets d'électrons, avec une délocalisation (mésomérie) possible

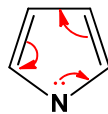
Benzène et autres molécules aromatiques



benzène



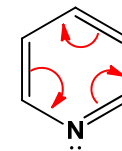
furane



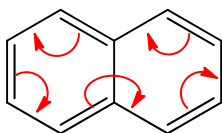
pyrrole



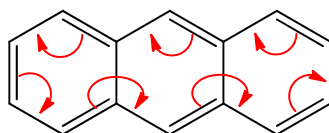
thiophène



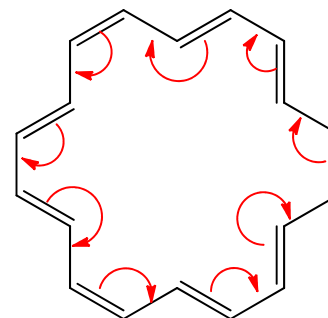
pyridine



naphthalène



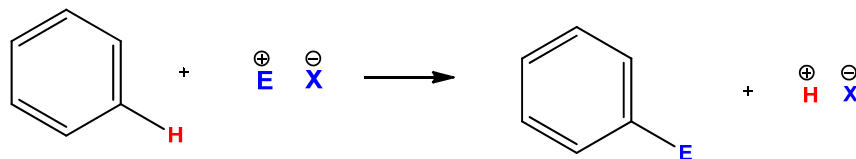
anthracène



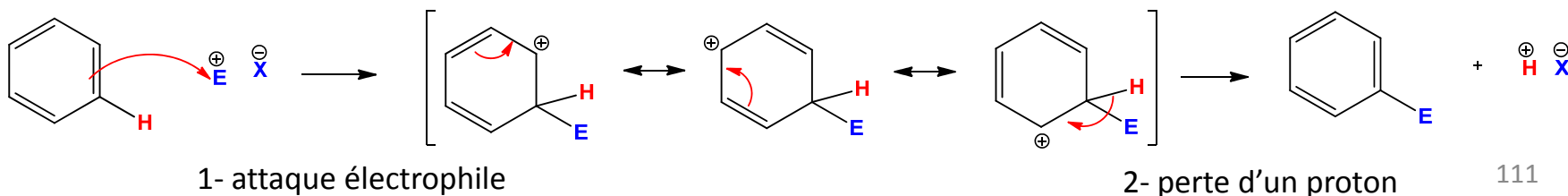
18-annulène

➤ Réactivité:

- Stabilité exceptionnelle par résonance
- Les réactions qui déstabiliseraient cette résonance (addition, élimination) sont défavorisées
- Mais les réactions qui la préservent (substitutions) sont nombreuses
- On parlera de **substitution électrophile** mais ce sont les e^- du système π qui attaquent l'électrophile

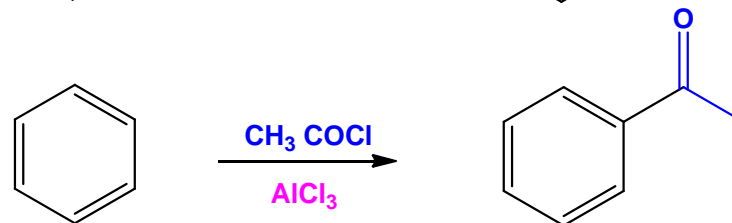
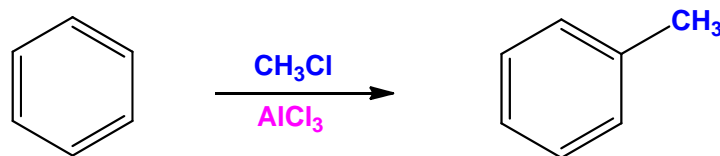
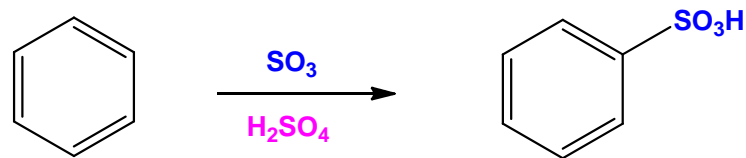
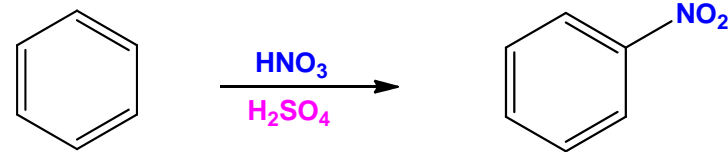
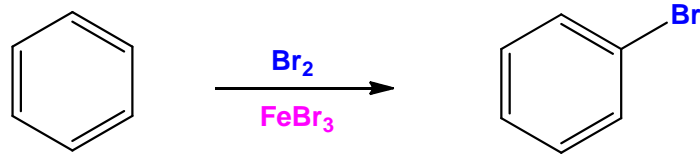


Mécanisme:

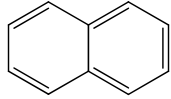


Quelques exemples de substitution électrophile aromatique

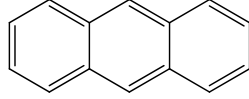
Un **catalyseur** est généralement nécessaire pour renforcer le caractère δ^+ de l'**électrophile**



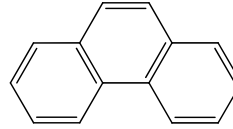
➤ systèmes condensés



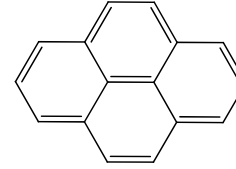
Naphtalène



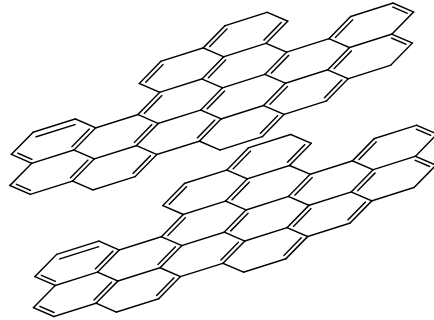
anthracène



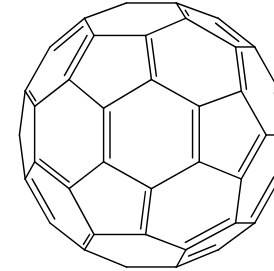
phénanthrène



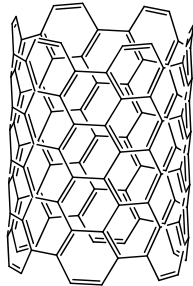
pyrène



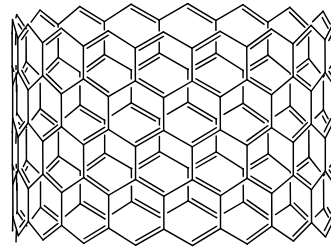
Couches de graphite



Buckminsterfullérène



(6,6) Armchair

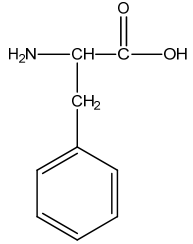


(18,0) Zigzag

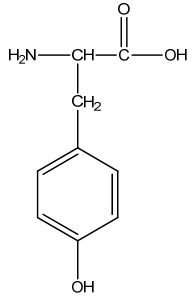
nanotubes

➤ présence des dérivés aromatiques dans le Vivant et en thérapie:

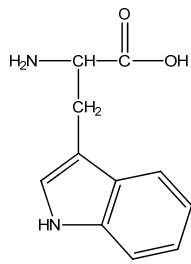
Acides aminés aromatiques des protéines



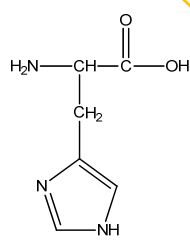
phénylalanine



tyrosine

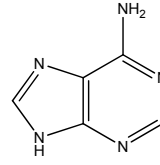


tryptophane

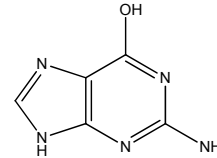


histidine

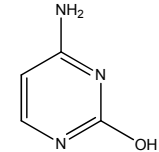
Bases aromatiques de l'ADN



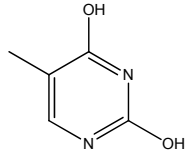
adénine



guanine

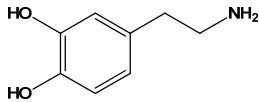


cytosine

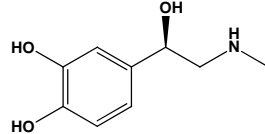


thymine

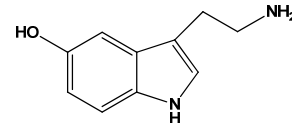
Hormones, neurotransmetteurs



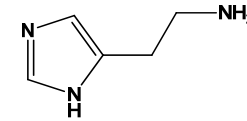
dopamine



adrénaline

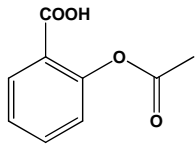


sérotonine

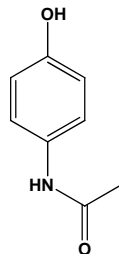


histamine

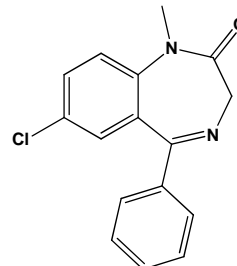
Médicaments



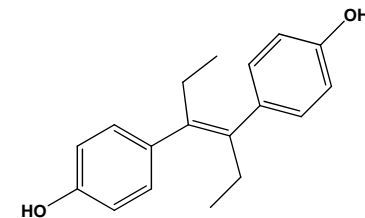
Acide acétylsalicylique
Aspirine (fièvre, douleur)



paracétamol
(fièvre, douleur)



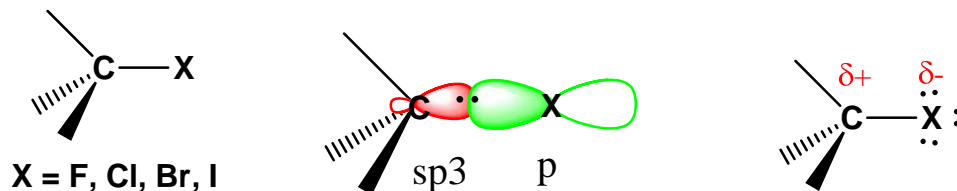
Valium
(anxiété)



diéthylstilbestrol
(œstrogène-toxique)

5. Les dérivés halogénés

➤ Structure



- Les halogènes sont le Fluor, le Chlore, le Brome et l'Iode
- Fixés à une chaîne carbonée = halogénures (X)
- Les halogènes sont plus électronégatifs que le C ($F > Cl > Br > I > C$)
- La liaison est très polarisée
- La liaison C-F est très courte lui donnant une réactivité particulière

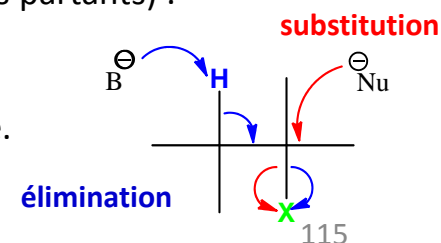
Liaison C-X	Longueur (Å)	Force (kJ/mole)
C – F	1,38	460
C – Cl	1,78	356
C – Br	1,92	297
C – I	2,13	238

➤ Propriétés physiques

- Points d'ébullition élevés comparés aux alcanes correspondants
- Très denses
- Insolubles dans l'eau. Très utilisés comme solvants organiques aprotiques, polaires (si non symétriques)

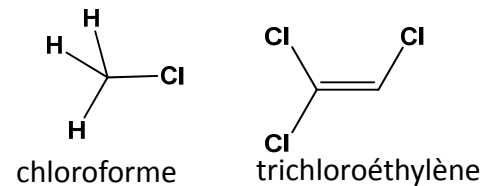
➤ Réactivité

- La polarisabilité de la liaison C-X fait des halogènes (Cl, Br, I) de bons nucléofuges (groupes partants) . Ils peuvent être l'objet de **substitutions** par des nucléophiles.
- L'**élimination** par une base de X et d'un H sur le C voisin est également facile.
- I est meilleur nucléofuge que Br, qui est meilleur que Cl. F est un très mauvais nucléofuge. Cette propriété résulte de la polarisabilité de la liaison (longueur et déformabilité) et non pas de sa polarité qui devrait donner un ordre inverse

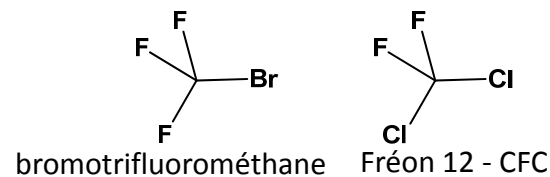


➤ importance des dérivés halogénés

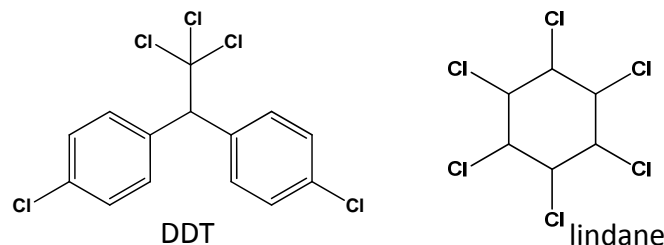
• Solvants, intermédiaires de synthèse essentiels



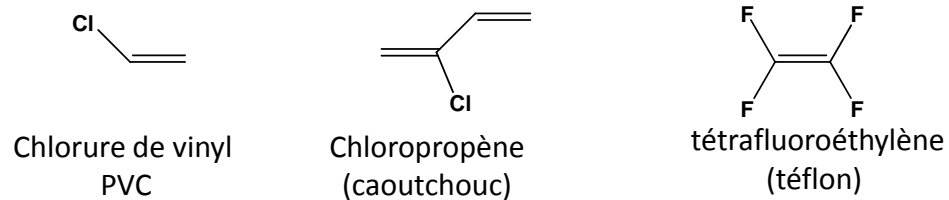
• Fluides d'extincteurs, réfrigérants, fluides propulseurs



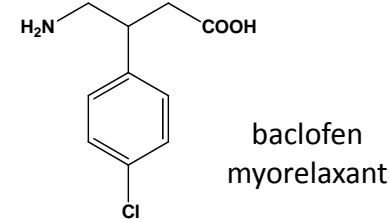
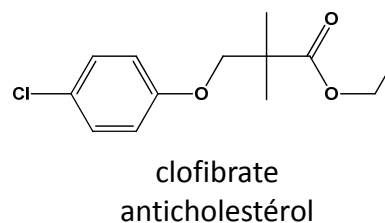
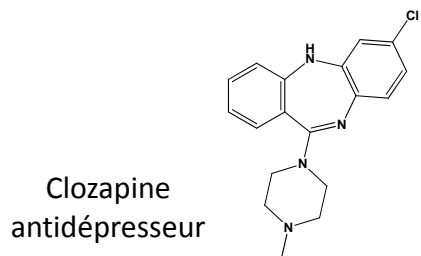
• Insecticides, pesticides, herbicides



• Préparation de polymères et plastiques



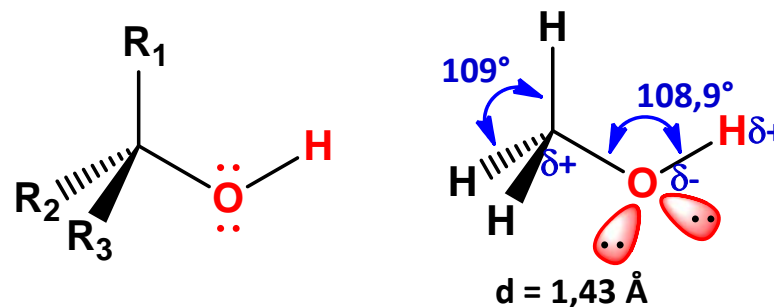
• Médicaments



5. Les alcools

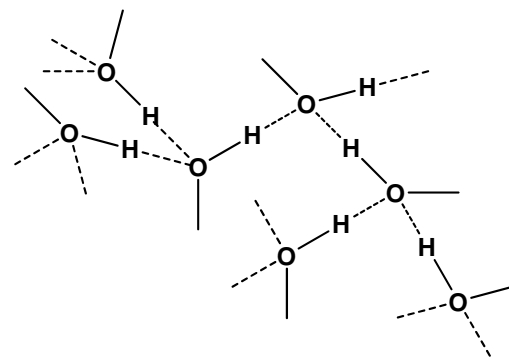
➤ Structure

- Groupe OH sur le C sp³ d'une chaîne carbonée
- L'O est plus électronégatif que C : liaison C-O polarisée
- L'O est plus électronégatif que H : liaison O-H polarisée
- la liaison OH est similaire à celle de l'eau
 - R₁ ≠ H; R₂, R₃ = H : alcool primaire
 - R₁, R₂ ≠ H; R₃ = H : alcool secondaire
 - R₁, R₂, R₃ ≠ H : alcool tertiaire



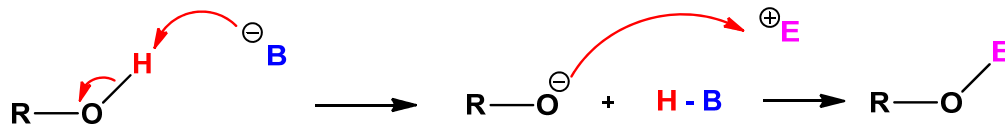
➤ Propriétés physiques

- Les alcools jusqu'en C12 sont liquides à Tamb.
- Points d'ébullition élevés du fait des liaisons hydrogènes entre atome δ^+ et doublet d'atome δ^-
- Bons solvants polaires et protiques

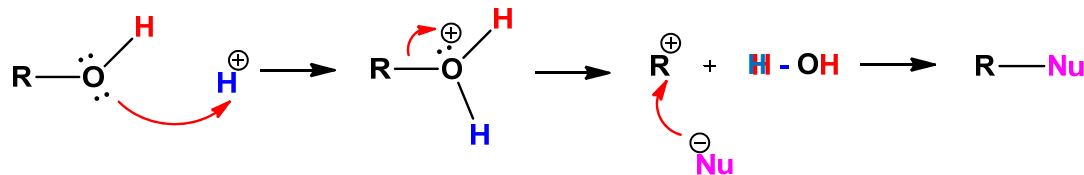


➤ Réactivité

- liée à la polarisation des liaisons C-O et O-H ainsi qu'aux doublets libres de O
- Il pourra y avoir rupture de O-H en présence de base

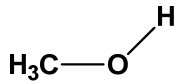


- Il pourra y avoir rupture de la liaison C-O en catalyse acide

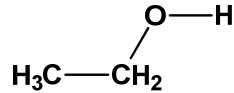


➤ importance des alcools

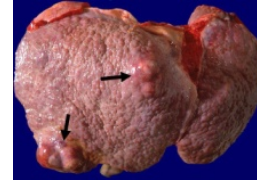
- Solvants, intermédiaires de synthèse essentiels



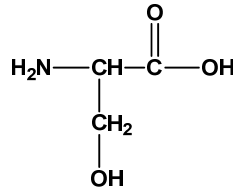
méthanol



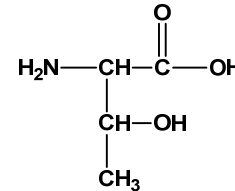
éthanol



- Acides aminés

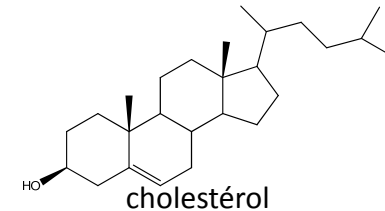
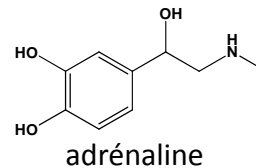
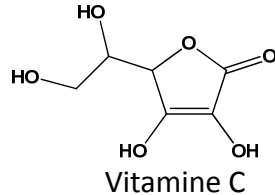


sérine

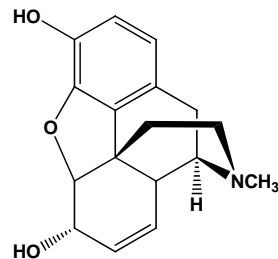


thrénine

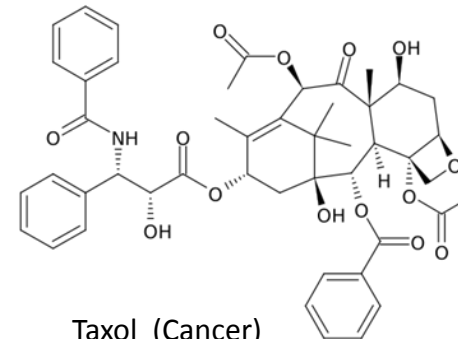
- vitamines, neurotransmetteurs, métabolites



- Médicaments



Morphine (douleur)

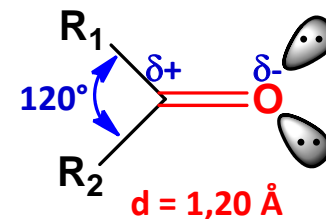
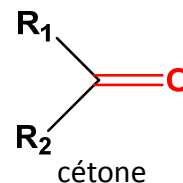
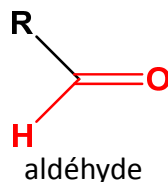


Taxol (Cancer)

6. Les aldéhydes et cétones

➤ Structure

- Groupe oxo =O sur une chaîne carbonée
- Sur carbone terminal : aldéhyde
- Sur C non terminal : cétone
- C et O sont sp²; 1 liaison σ + 1 liaison π; PLAN
- l'O est plus électronégatif que C : liaison C-O polarisée

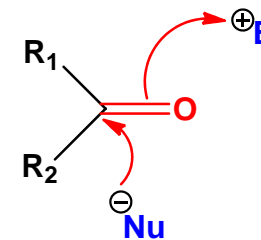


➤ Propriétés physiques

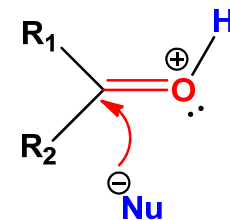
- le méthanal (formaldéhyde ou formol) est gazeux; les autres aldéhydes et cétones sont liquides
- les aldéhydes et cétones de faibles masses (moins de 5 C) sont solubles dans l'eau
- la propanone (acétone) est utilisée comme solvant polaire aprotique

➤ Réactivité

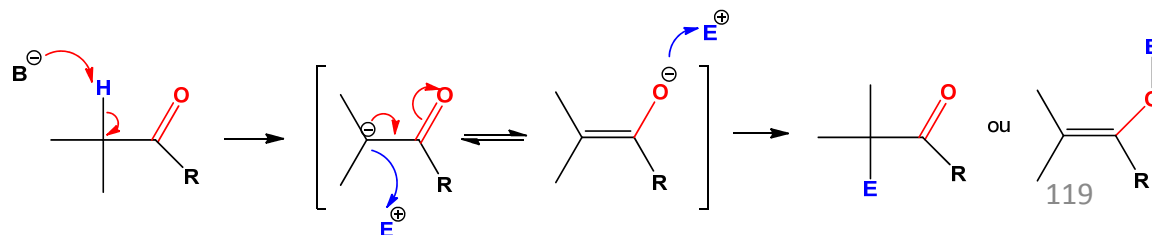
- la présence d'une liaison π, similaire à un alcène, va permettre les **additions**
- cette liaison est polarisée ce qui va orienter l'addition



- les doublets de l'O lui donne une certaine basicité: possibilité de **protonation** en milieu acide



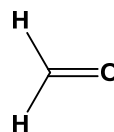
- Équilibre cétone-énol ou aldéhyde-aldol : le H du C en α est labile en milieu acide (spontané) ou en milieu basique



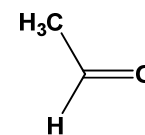
➤ importance des aldéhydes et cétones

- Solvants, intermédiaires de synthèse essentiels

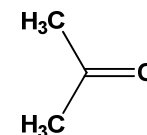
Formol : solution de méthanal dans l'eau
Plastiques, colles, antiseptiques



Méthanal
(formaldéhyde-formol)

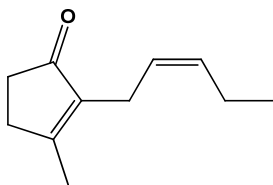


éthanal

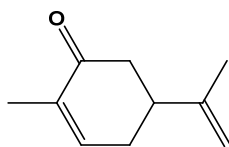


propanone
(acétone)

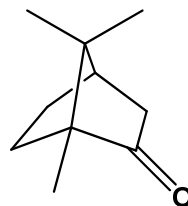
- substances naturelles



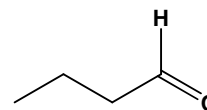
jasmone



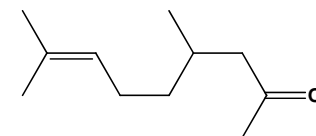
carvone



camphre

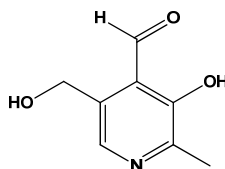


Butanal
(butyraldéhyde)

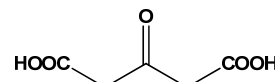


citronellal

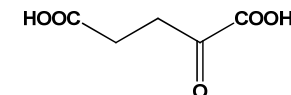
- co-enzymes, métabolites



pyridoxal

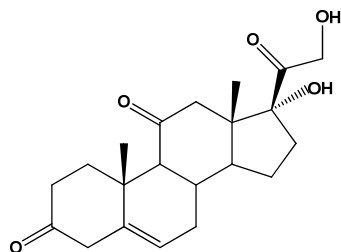


Oxaloacétate (Krebs)

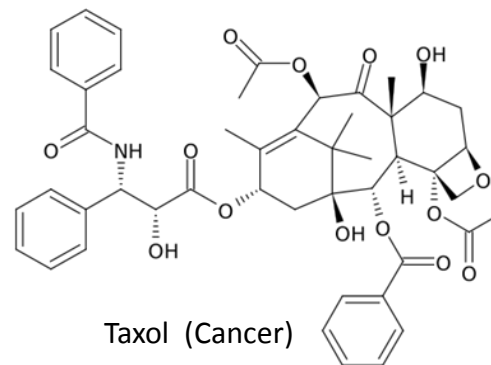


Cétoglutarate (Krebs)

- Médicaments



Cortisone
(inflammation)



Taxol (Cancer)

7. Les amines

➤ Structure

- Un atome d'azote sp^3 est lié à un ou plusieurs atomes de C
- un doublet libre sur N

- $R_1 \neq H$; $R_2, R_3 = H$: amine primaire
- $R_1, R_2 \neq H$; $R_3 = H$: amine secondaire
- $R_1, R_2, R_3 \neq H$: amine tertiaire

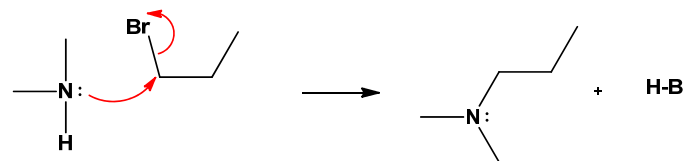
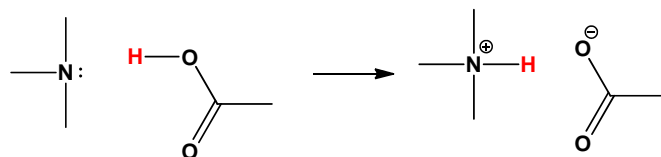
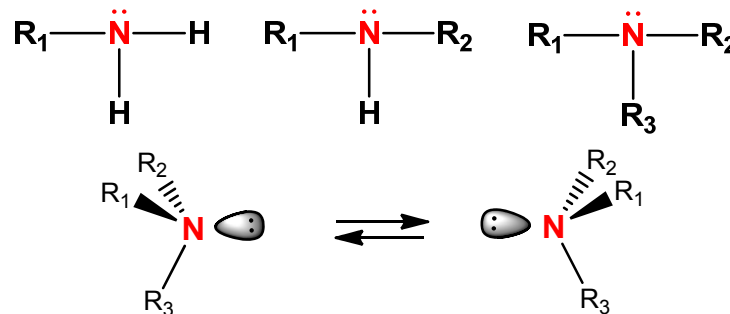
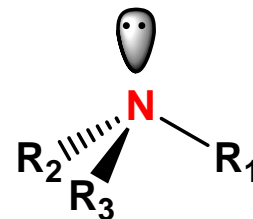
- géométrie tétraédrique avec inversion rapide :
Pas de stéréoisomérie au niveau de l'azote

➤ Propriétés physiques

- Les amines jusqu'à 3 C sont gazeuses
- au dessus, liquides à points d'ébullition élevés du fait des liaisons hydrogènes mais plus faibles que pour les alcools (N est moins électronégatif que O)
- Solubilité dans l'eau jusqu'à 6 C

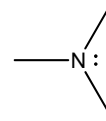
➤ Réactivité

- N est moins électronégatif que O
 - La liaison C-N est stable. Le doublet est beaucoup plus 'disponible'
 - les amines sont beaucoup plus basiques que les alcools ($pK_a \approx 10$)
 - les amines sont beaucoup plus nucléophiles que les alcools

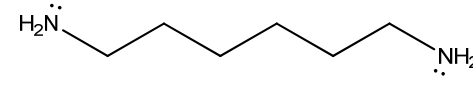


➤ importance des amines

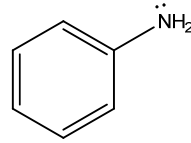
- **intermédiaires de synthèse essentiels**
Colorants, médicaments, etc.



triméthylamine



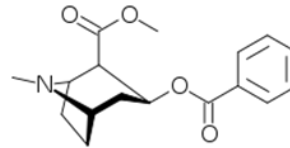
Hexane-1,6-diamine
(précurseur du nylon)



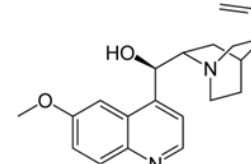
Phénylamine
(aniline)

- **substances naturelles:**

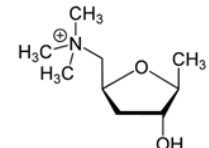
Très présents : Alcaloïdes



cocaïne

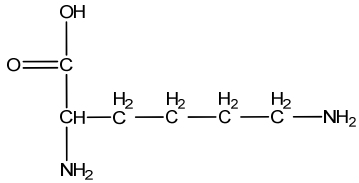


quinine

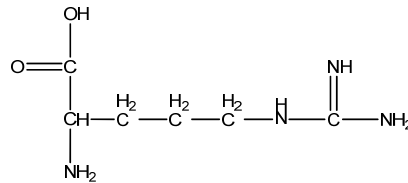


muscarine

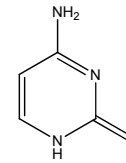
- **Acides aminés, bases nucléiques (ADN, ARN)**



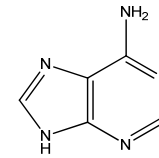
Lysine



arginine

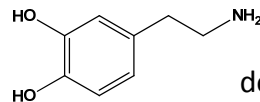


cytosine

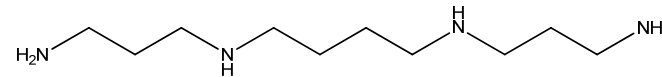


adénine

- **hormones, neurotransmetteurs, métabolites**



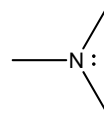
dopamine



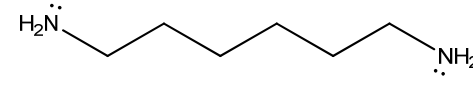
spermine

➤ importance des amines

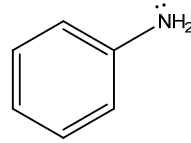
- intermédiaires de synthèse essentiels
Colorants, médicaments, etc.



triméthylamine



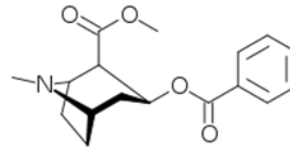
Hexane-1,6-diamine
(précurseur du nylon)



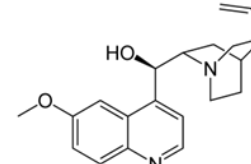
Phénylamine
(aniline)

- substances naturelles:

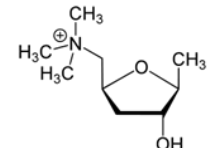
Très présents : Alcaloïdes



cocaïne

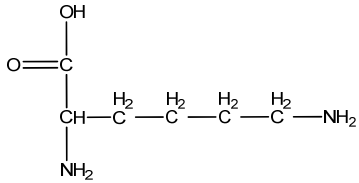


quinine

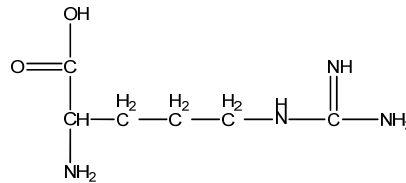


muscarine

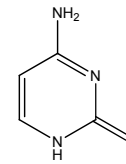
- Acides aminés, bases nucléiques (ADN, ARN)



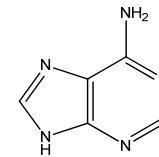
Lysine



arginine

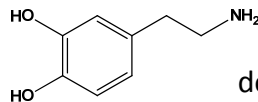


cytosine

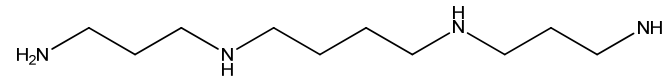


adénine

- hormones, neurotransmetteurs, métabolites

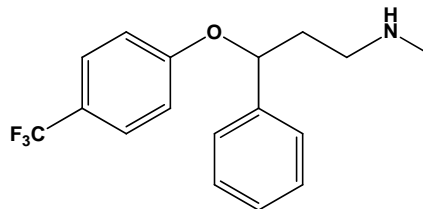


dopamine



spermine

- Médicaments

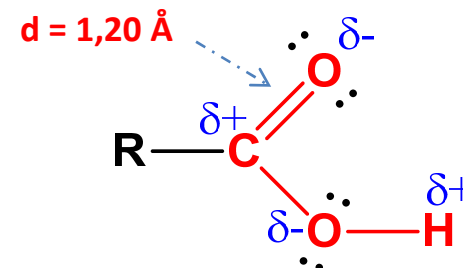
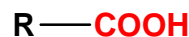
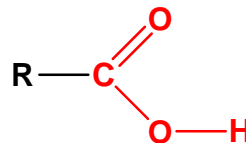


Prozac

8. Les acides carboxyliques

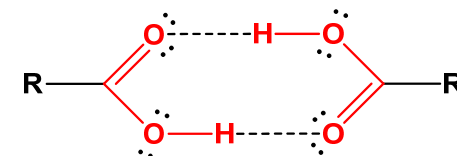
➤ Structure

- un carbone sp^2 portant un oxo et un OH
- le C et les 2 O sont dans un plan
- Liaisons fortement polarisées



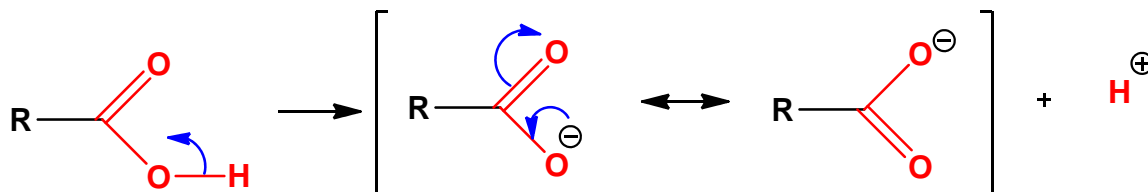
➤ Propriétés physiques

- Liquides ou solides de bas points de fusion
- Très hauts points d'ébullition du fait de formation de dimères par liaisons H
- Bonne solubilité dans l'eau jusqu'à 6-8 C du fait de la polarité, de la polarisabilité et des liaisons H avec l'eau



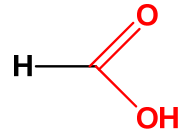
➤ Réactivité

- à la différence des aldéhydes et cétones, le C=O est très peu électrophile (rarement attaqué par un nucléophile)
- l'hydrogène est très acide du fait de l'électronégativité des O et de la stabilisation par résonance de la forme déprotonée (carboxylate)

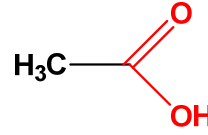


➤ importance des acides carboxyliques

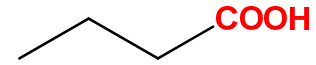
• quelques 'classiques'



Acide méthanoïque
formique

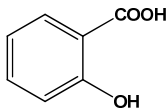


Acide éthanoïque
acétique

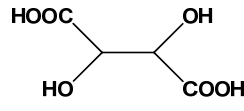


Acide butanoïque
butyrique

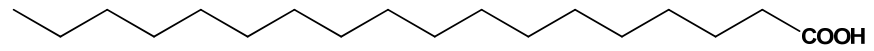
• substances naturelles:



Acide salicylique

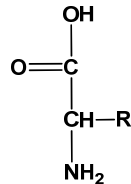


Acide tartrique

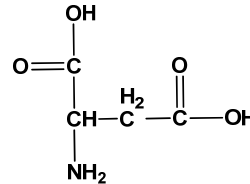


Acide stéarique

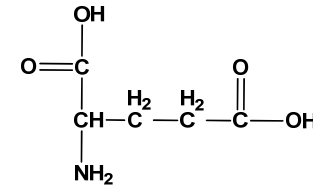
• Acides aminés



Formule générale

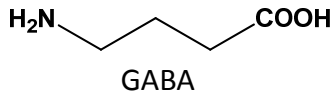


aspartate

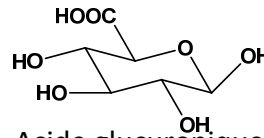


glutamate

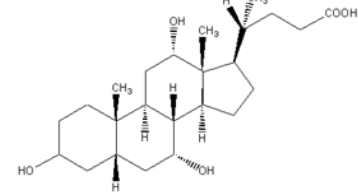
• Neurotransmetteurs, métabolites



GABA

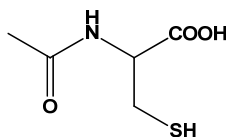


Acide glucuronique

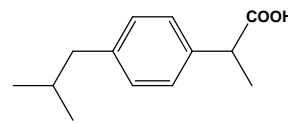


Acide cholique (bile)

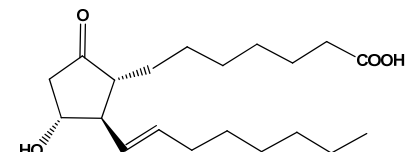
• Médicaments



Acétylcystéine
mucolytique



ibuprofen
Anti-inflammatoire

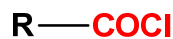
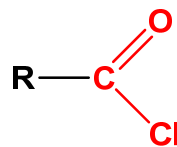


Alprostadiil
(PGE1 - érection)

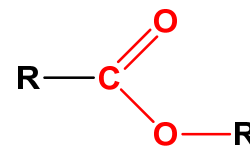
9. Les chlorures d'acide, esters et amides

➤ Structure

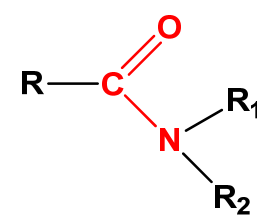
- ester: un carbone sp² portant un oxo et un OR
- amide: un carbone sp² portant un oxo et un NR₁R₂
- La fonction est plane
- Liaisons fortement polarisées



Chlorure d'acide



ester

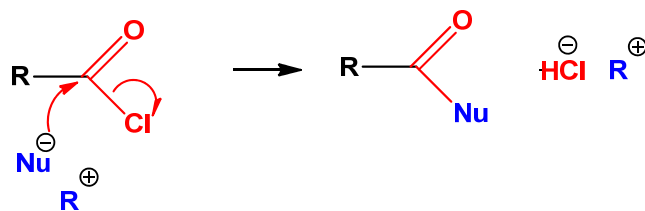


amide

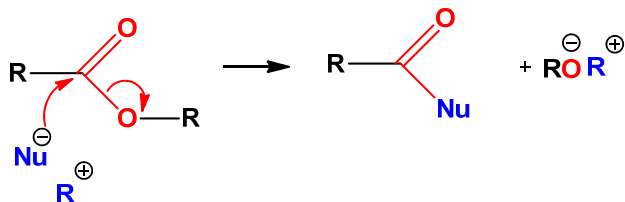
➤ Réactivité

- le Cl va être un très bon nucléofuge à Tamb. Instable à l'eau. Intermédiaire réactionnel.
- Le -OR ou le HOR est un bon groupe partant en chauffant légèrement
- L'amide est relativement stable. Peut être substitué par chauffage avec un très bon nucléophile

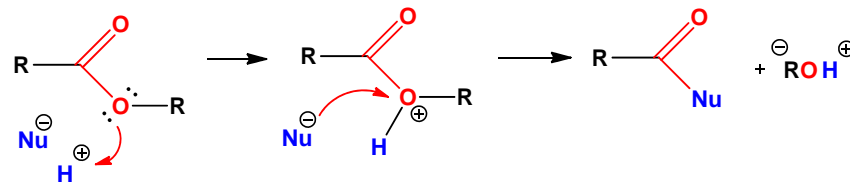
Chlorure d'acide



ester

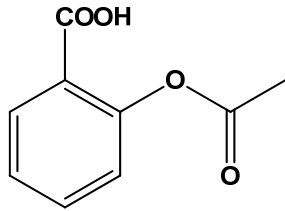


Nucléophile, milieu neutre

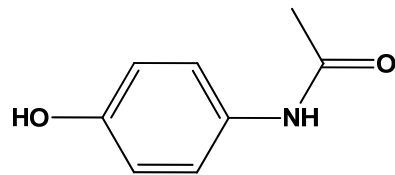


Nucléophile, milieu acide

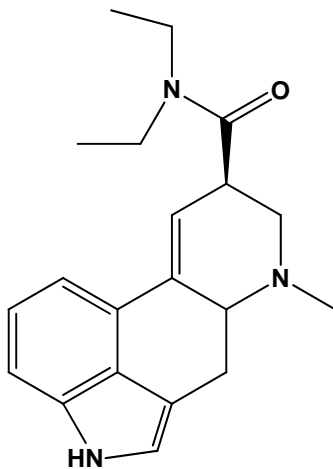
➤ quelques exemples:



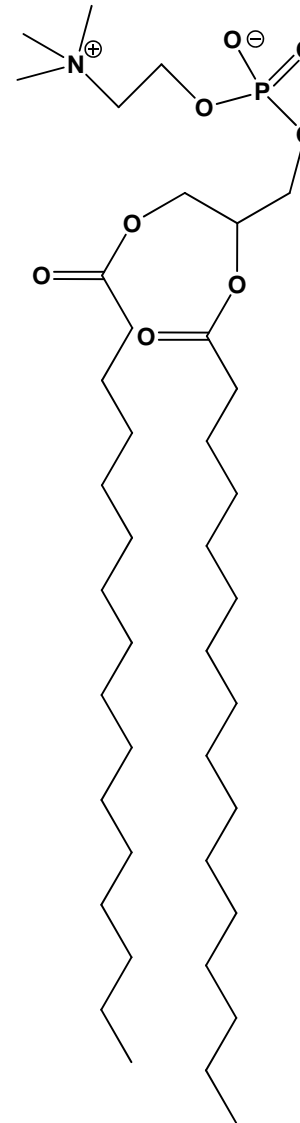
Acide acétyl salicylique
aspirine



paracétamol



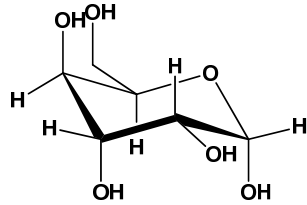
LSD



Phospholipide
(membranes cellulaires)

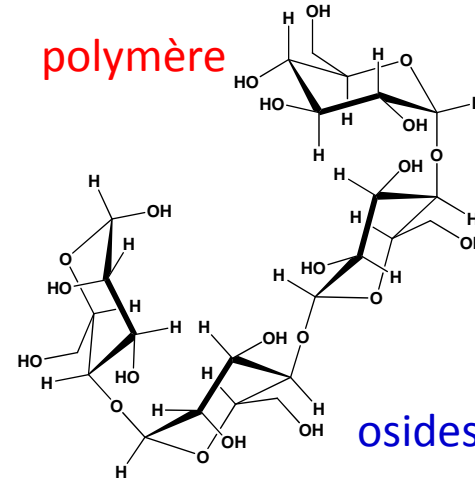
10. Classes multi-fonctionnelles importantes

monomère

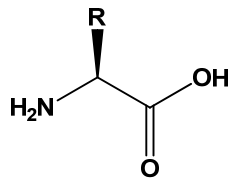


oses

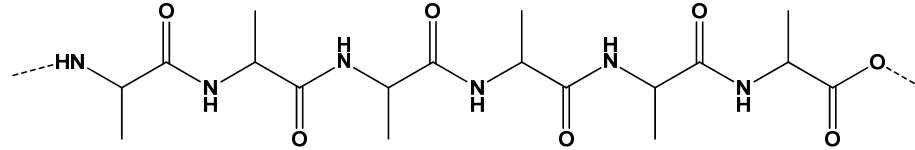
polymère



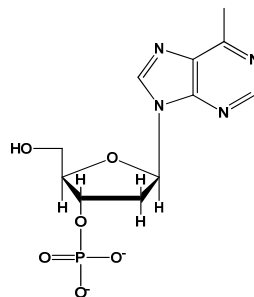
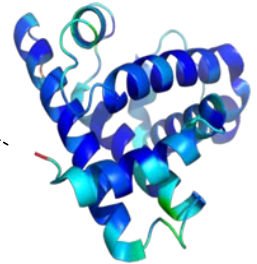
osides



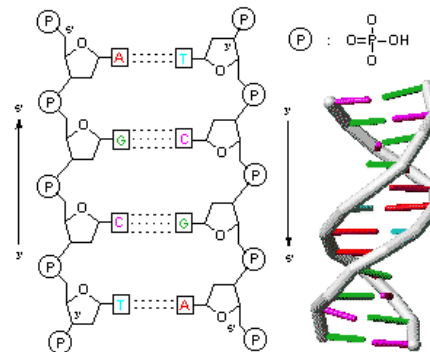
Acide aminé



Peptide / protéine



nucléotide



ADN



Professeur Marcel HIBERT

Directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

Faculté de Pharmacie

Université de Strasbourg / CNRS