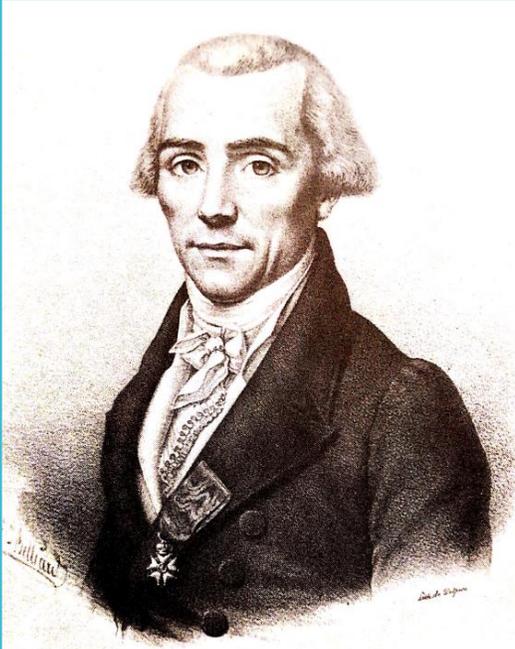
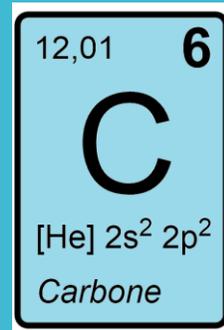


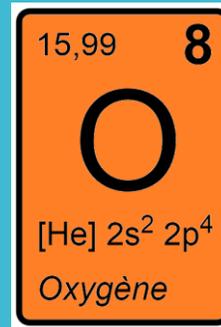
UE 8 Pharmacie



Louis-Nicolas Vauquelin (1763-1829)
Pharmacien et Chimiste
(Société d'Histoire de la Pharmacie)



Chimie



Organique

Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes.fr)

Faculté de
Pharmacie



Plan du cours



Easy_chemistry@4ever

Introduction

1_ Carbone et hybridation

2_ Effets électroniques

3_ Réactions de substitution

4_ Réactions d'élimination

5_ Réactions d'addition

Chapitre 2 : Effets électroniques

Effets électroniques  Création de centres réactifs
Permettent d'expliquer les transformations chimiques

Prise en compte également des facteurs stériques (taille des substituants) et des effets de solvant

2 types d'effets électroniques  Effets inductifs (concernent les liaisons σ)
Effets mésomères (concernent les liaisons π)

On retient Effets mésomères > effets inductifs

Intérêt pour la pharmacie : connaître la forme ionisée ou non de la molécule ! => passage membranaire et réactivité (mécanisme d'action, métabolisation !)

Chapitre 2 : Effets électroniques

1_Effets inductifs

Liaison chimique => localisation des électrons de liaison entre les deux atomes

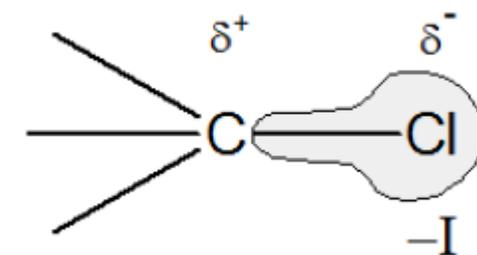
1.1 Électronégativité (χ)

Selon nature des deux atomes et des substituants environnants => déplacement préférentiel du nuage électronique vers l'un des deux atomes

= **Polarisation de la liaison vers l'atome le plus électronégatif** (apparition de charges formelles)

Sont distingués :

attracteurs (-I)		donneurs (+I)	
Attracteur	χ	Donneur	χ
F	3,98	SiR ₃	1,8
OH	3,7	MgBr	1,2
NO ₂	3,4	Li	1
NH ₂	3,35		
CF ₃	3,35		
CN	3,3		
Ph	3		



➔ Plus d'attracteurs
que de donneurs

Chapitre 2 : Effets électroniques

1.2 Polarité

Phénomène statique, concerne une liaison chimique

Moment dipolaire (μ , en Debye)

Constante diélectrique (ϵ)

Dans cas extrêmes, liaison covalente cesse d'exister et est remplacée par interaction électrostatique entre deux charges opposées (ex : Na^+ , Cl^-)

Liaison	Longueur en Å°	Polarité en Debye	Polarisabilité en cm^3
H-F	0,92	1,98	1,9
H-Cl	1,28	1,03	6,7
H-Br	1,43	0,78	9,6
H-I	1,62	0,38	13,7
H-C	1,10	0,30	1,69
H-N	1,01	1,31	1,83
H-O	0,96	1,53	1,88
C-O	1,43	0,86	1,51
C-N	1,47	0,50	1,54
C-F	1,41	1,81	1,72
C-Cl	1,77	1,6	6,53
C-Br	1,91	1,5	9,57
C-I	2,13	1,59	14,55

1.3 Polarisabilité

Aptitude du nuage électronique d'un dipôle à se déformer en présence d'un autre dipôle (champ électrique extérieur => effets du solvant, des réactifs !!)

Plus les électrons sont loin des noyaux plus le nuage est déformable. Ainsi liaison C-I plus facilement polarisable que liaison C-F (alors que liaison C-F plus polaire que liaison C-I)

Chapitre 2 : Effets électroniques

Effets inductifs et acidité :

Formes de l'acide carboxylique $\text{RCOOH} \rightleftharpoons \text{RCOO}^{\ominus} + \text{H}^{\oplus}$

$$K_a = \frac{[\text{RCOO}^{\ominus}] \times [\text{H}^{\oplus}]}{[\text{RCOOH}]}$$

K_a = force de l'acide, $\text{p}K_a$ = force de la base ($-\log K_a$)

On retient Effets inductifs attracteurs (-I) stabilisent la base conjuguée (carboxylate) => forme acide plus réactive = baisse du $\text{p}K_a$

	pKa
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	4,82
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHCl-COOH}$	2,85
$\text{CH}_3\text{-CHCl-CH}_2\text{-COOH}$	4,05
$\text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$	4,52

Plus l'atome Cl est proche de la fonction carboxyle plus l'effet est fort

Chapitre 2 : Effets électroniques

Effets inductifs et acidité :

Effets additifs

	pKa
CH ₃ -COOH	4,76
ClCH ₂ -COOH	2,87
Cl ₂ CH-COOH	1,3
Cl ₃ C-COOH	0,7

Acide trichloroacétique = acide fort

Nature du groupement attracteur (électronégativité)

	pKa	Électronégativité
FCH ₂ -COOH	2,58	3,98
ClCH ₂ -COOH	2,87	3,16
BrCH ₂ -COOH	2,90	2,96
ICH ₂ -COOH	3,17	2,66

Chapitre 2 : Effets électroniques

2_Effets mésomères

Concernent les liaisons π => insaturations

Effets mésomères > effets inductifs (à l'exception du fluor)

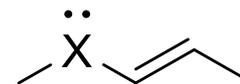
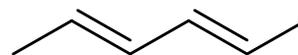
Effets mésomères concernent :

➔ Électrons π , doublets non liants et charges

Squelette carboné des molécules présentant une conjugaison et plan

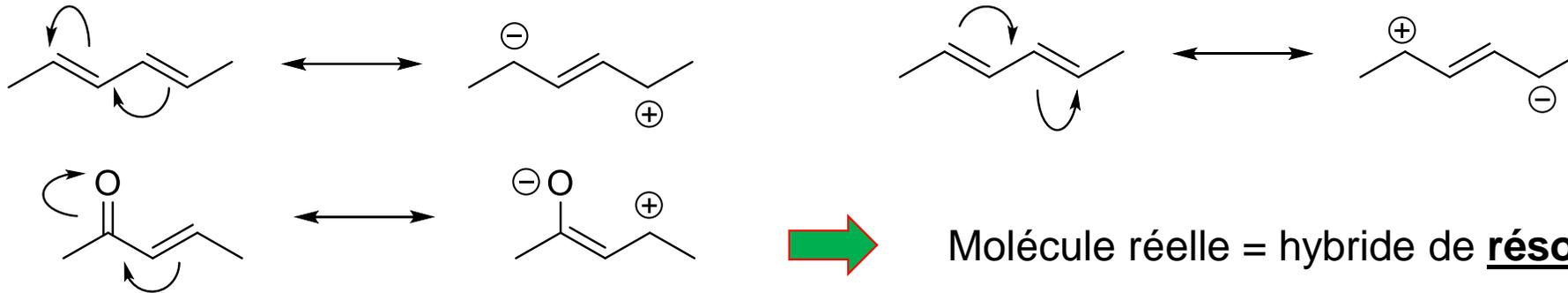
Déplacement des électrons en respectant la règle de l'octet

Exemples de molécules conjuguées



Chapitre 2 : Effets électroniques

Délocalisation des électrons  Formes 'limites' liées au transfert possible des électrons d'une orbitale à l'autre



 Molécule réelle = hybride de **résonance**

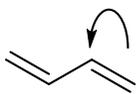
Conjugaisons possibles

π - σ - π	système π
n - σ - π	Hétéroatome (doublet)
(-)- σ - π	carbanion
(+)- σ - π	carbocation
•- σ - π	radical

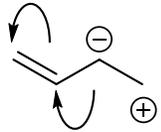
Chapitre 2 : Effets électroniques

π - σ - π

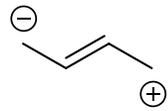
Système π (butadiène et benzène)



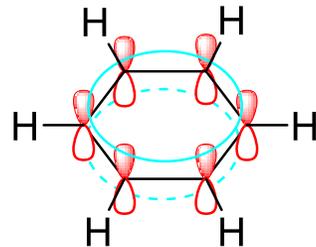
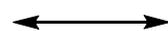
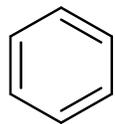
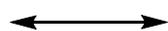
forme limite 1



forme limite 2
(négligeable)

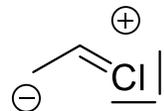
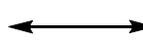
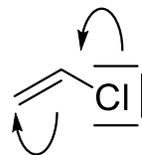


forme limite 3



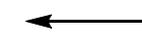
n - σ - π

Hétéroatome (chlorure de vinyle)



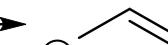
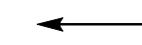
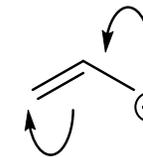
(+)- σ - π

Carbocation (cation allylique)



(-)- σ - π

Carbanion (anion allylique)



•- σ - π

Radical (radical allylique)



Chapitre 2 : Effets électroniques

Groupements mésomères
donneurs (+M)

-alkyle

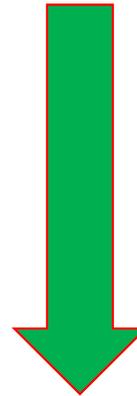
-NH₂, -NR₃, -OH, -OR

-X : Br, I, Cl, F

-SH, -SR

Charge négative (carbanion)

Force de l'effet



Groupements mésomères
accepteurs (-M)

-CN

-CONHR

-COOR

-CO-R

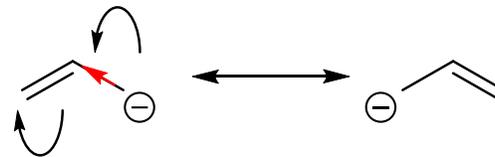
-NO₂

Chapitre 2 : Effets électroniques

Bilan des effets

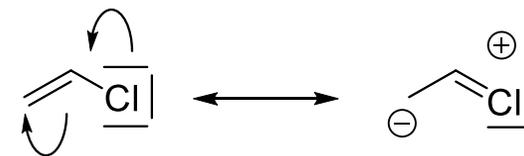
Effets (-I) et (-M) => très attracteurs (type A=B ou A≡B)
ex : fonction carbonyle (CO), fonction nitrile (CN), B plus électronégatif que A

Effets (+I) et (+M) => charges négatives



Effets (+I) et (-M) => n'existe pas !

Effets (-I) et (+M) => présence doublet, effet (+M) > (-I)
Ex : chlorure de vinyle



Chapitre 2 : Effets électroniques

3_Effets de solvant

Rôle du solvant dans les réactions organiques => essentiel, mais complexe



Différents facteurs (4)

- _Pouvoir solvant
 - Distinction H₂O / solvant organique (squelette carboné)
 - Certains solvants sont miscibles à l'eau (ex mélange hydroalcoolique du vin)
=> caractère **hydrophile**
 - D'autres solvants ne sont pas miscibles dans l'eau (huile, essence)
=> caractère **lipophile**
 - Appréciation du caractère hydrophile/lipophile d'un composé
=> Log P = coefficient de partage octanol/eau
 - Flash shaking method (C 0,01 M)
 - Candidat médicament : Log P idéal [2-3]
 - Intérêt Log P = passage membranaire

$$\text{Log P} = \log \frac{[\text{octanol}]}{[\text{eau}]}$$

Chapitre 2 : Effets électroniques

On retient

Alcanes, éthers, alcènes, aromatiques => caractère **lipophile**
Alcools, amines, acides, thiols => caractère **hydrophile**

_Polarité

Concerne les solvants organiques

Caractérisée par constante diélectrique (ϵ) et moment dipolaire (μ)
=> Plus sont élevées, plus solvant est polaire

Intervient dans la dissolution des réactants : composé polaire se dissout mal dans solvant apolaire (cyclohexane) et mieux dans solvant polaire (EtOH)

Polarité influence la formation des ions et leur solvation => stabilisation

_Solvation

Liée à la polarité. Solvants possédant des doublets libres se comportent comme des bases de Lewis et peuvent solvater des combinaisons ou des ions métalliques
Exemple : organomagnésiens n'existent qu'à l'état solvato par un éther-oxyde

_Point
d'ébullition

Conditionne la limite d'utilisation

Exemple : point ébullition éther diéthylique = 34°C

Chapitre 2 : Effets électroniques

 3 groupes de solvants

Solvants protiques polaires

donnent des liaisons H

augmentent polarisabilité

favorisent S_N1 , $E1$

très hydrophiles

H_2O , MeOH, EtOH, PhOH, AcOH, eau avec H_2SO_4 ou NaOH ou NH_4OH

Solvants aprotiques apolaires

très lipophiles

μ et ϵ faibles voir nulles

alcanes : pentane, cyclohexane, hexane

Toluène, Et_2O

Solvants halogénés : $CHCl_3$, CCl_4 (non inflammables, toxiques)

Solvants aprotiques polaires

μ et ϵ élevés = bons solvants

Passage cutané !

Exaltent nucléophilie des S_N2 et E_2

Acétone, DMF, ACN, DMSO, AcOEt, CH_2Cl_2

Chapitre 2 : Effets électroniques

polarité croissante ↑

Polarité de quelques solvants courants (constantes diélectriques)

Solvants protiques polaires		Solvants aprotiques polaires		Solvants apolaires	
eau	80	DMSO	47	chloroforme (CHCl ₃)	4,8
méthanol	33	DMF	38	éther diéthylique	4,3
éthanol	25	acétonitrile	38	toluène	2,4
acide acétique	6	acétone	21	benzène	2,3
		dichlorométhane	9,1	cyclohexane	2,0
		tétrahydrofurane (THF)	7,5	hexane	1,9
		acétate d'éthyle	6,0	pentane	1,8

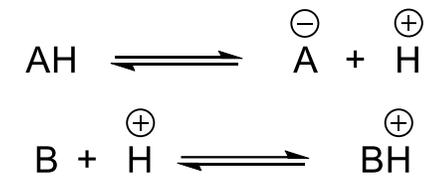
Chapitre 2 : Effets électroniques

4_Échelle d'acidité et de basicité

Définitions

Acide (Brønsted-Lowry) : espèce qui a tendance à perdre un proton

Base (Brønsted-Lowry) : espèce qui a tendance à accepter un proton



Transfert complet du proton => acide **fort** (ex : HCl)

Transfert partiel du proton => acide **faible** (ex : RCO₂H)

Plus acide est fort, plus sa base conjuguée est faible (AH/A⁻)

Plus base est forte, plus son acide conjugué est faible (A⁻/AH)

Utilisation du pKa (force de la base)

$$\text{pKa} = -\log \text{Ka} \quad \text{Ka} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

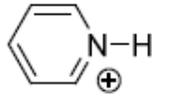
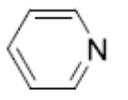
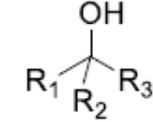
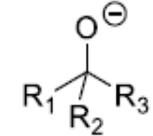
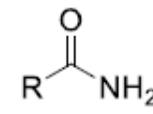
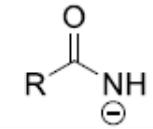
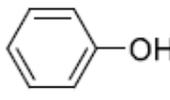
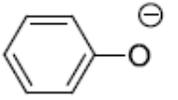
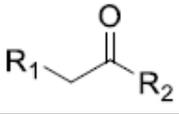
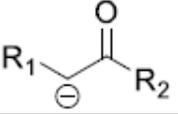
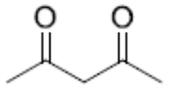
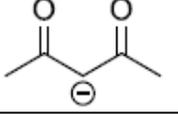
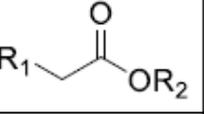
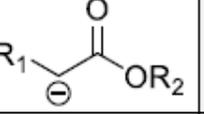
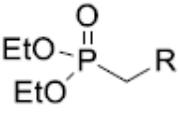
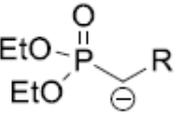
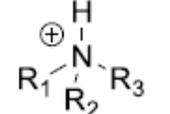
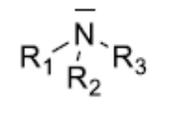
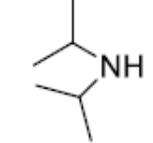
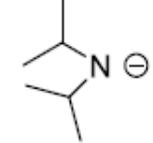
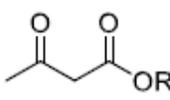
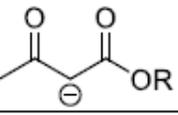
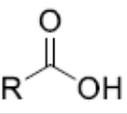
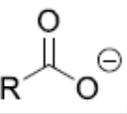
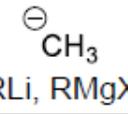
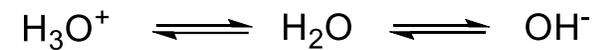
Acide	Base	pKa	Acide	Base	pKa	Acide	Base	pKa
HBr	Br [⊖]	-9			5,2			16
HCl	Cl [⊖]	-7	H ₂ CO ₃	HCO ₃ [⊖]	6,3			17
ArSO ₃ H	ArSO ₃ [⊖]	-6,5			8			19/ 20
H ₂ SO ₄	HSO ₄ [⊖]	-3,0			9			24
H ₃ O [⊕]	H ₂ O	-1,7	NH ₄ [⊕]	NH ₃	9,2	R-C≡H	R-C≡ [⊖]	25
HNO ₃	NO ₃ [⊖]	-1,3	HCO ₃ [⊖]	CO ₃ ^{2⊖}	10,3			27
H ₃ PO ₄	H ₂ PO ₄ [⊖]	2,1			10/ 11			36
ArNH ₃ [⊕]	ArNH ₂	3-5			11	NH ₃	NH ₂ [⊖]	38
HF	F [⊖]	3,2	MeOH	MeO [⊖]	15,2	PhH	Ph [⊖]	43
		4/5	H ₂ O	OH [⊖]	15,7	CH ₄	 RLi, RMgX	48

Table des principaux couples acide/base et leur pKa

Chapitre 2 : Effets électroniques

Composés amphotères

À la fois acide et basique !



Exemples



Acide de Lewis

Acceptent des électrons

Souvent halogénures de métaux : BF_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 , SbF_5 , TiCl_4

Rôle : catalyseur dans réactions => génération espèces actives

Intermède : présentation réactions chimiques



Transformation chimique = rupture de liaisons dans les composés de départ et formation de nouvelles liaisons dans les produits d'arrivée

Rupture de liaison

Homolytique Espèces radicalaires, chaque partenaire récupère un électron $X-Y \longrightarrow \dot{X} + \dot{Y}$

Hétérolytique Formation d'espèces chargées (électronégativité) $X-Y \longrightarrow X^{\oplus} + Y^{\ominus}$

Formation de liaison

Rencontre espèce riche en électrons (Nucléophile, Nu-) avec espèce pauvre en électrons (Electrophile, E+)

Rencontre radicaux

Intermède : présentation réactions chimiques



Selon le mécanisme

1_Radicalaire

Espèce réactive = radical (1 électron célibataire)

Dépend de l'énergie des liaisons (liaisons σ faibles)

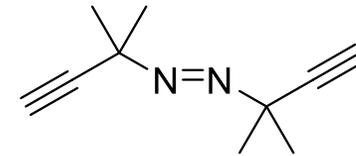
Clivage nécessite des **-promoteurs-**

Hybridation des radicaux méthyle de type sp^2

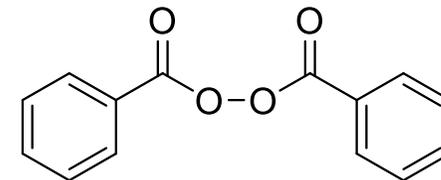
Stabilisation des radicaux par groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs et par effets stériques

Radicaux toxiques pour la santé => antioxydants naturels : vitamines C et E

AIBN = azaisobutyronitrile



peroxyde de benzoyle



Intermède : présentation réactions chimiques

2_Ionique

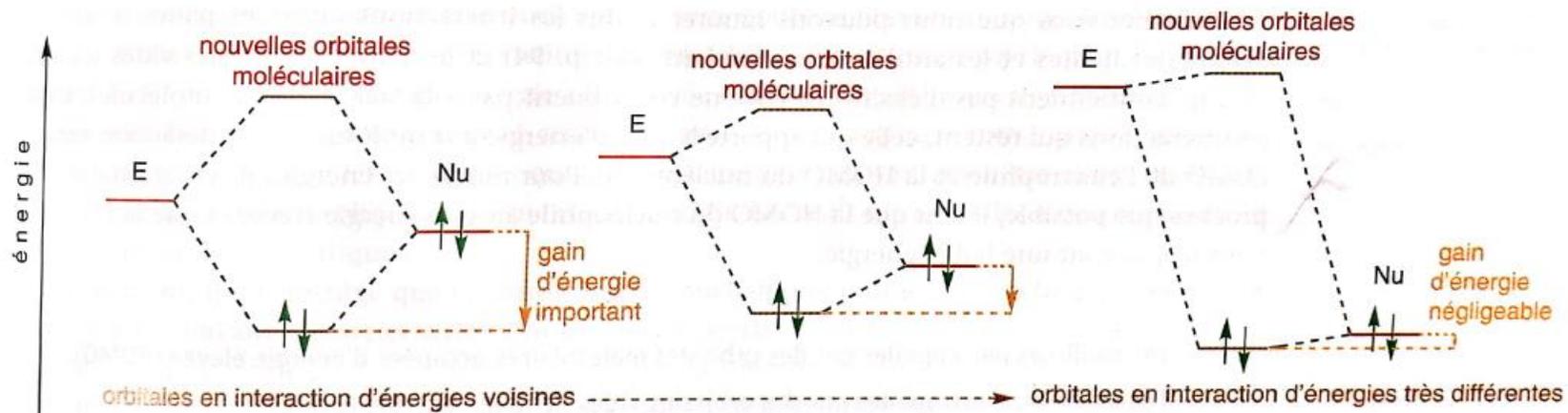
Rencontre Nu⁻ avec E⁺

Composés carbonés => Carbocation (C⁺), caractère électrophile (qui aime les anions)

Carbanion (C⁻), caractère nucléophile (qui aime les cations)

Réaction => interaction entre les OM pleines du Nu⁻ avec OM vide E⁺

Interaction HOMO Nu⁻ et LUMO E⁺, favorisée lorsque OM sont similaires (énergie)

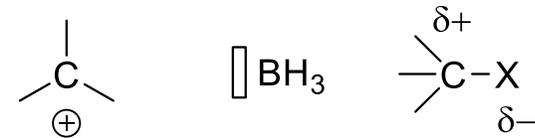


Intermède : présentation réactions chimiques

Electrophile

Composés neutres ou chargés positivement ou neutres ou présentant un défaut électronique (δ^+) dû à une polarisation d'une liaison

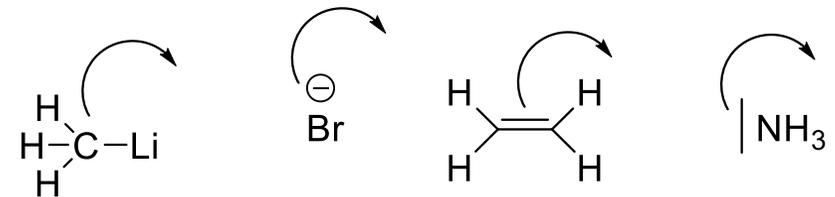
Exemples : carbocations, H^+ , **fonction carbonyle**, **imine**



Nucléophile

Composés chargés négativement ou présentant un excédant de charge par la présence d'un doublet électronique libre

Exemples : carbanions, halogénures, **alcoolates**, amidures, **amines**, alcools, **double liaison**



Terminologie : Attaque nucléophile, électrophile

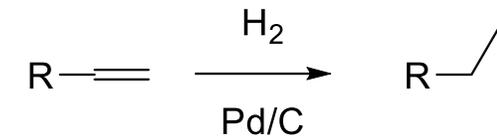
Convention : le nucléophile attaque l'électrophile

Intermède : présentation réactions chimiques

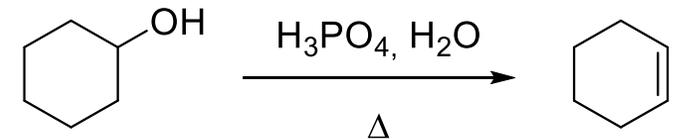


Selon le type de réaction

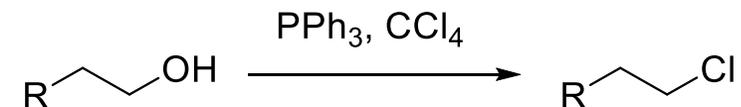
Addition On 'fixe' un élément sur un composé (ex : hydrogénation)



Elimination On 'perd' un élément sur un composé (ex : déshydratation)

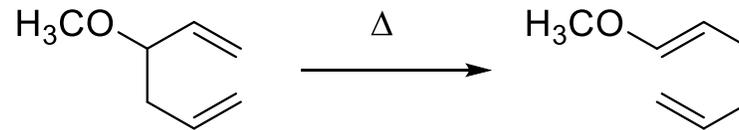


Substitution On 'remplace' un (hétéro)atome ou un groupe fonctionnel par un autre (hétéro)atome ou groupe fonctionnel

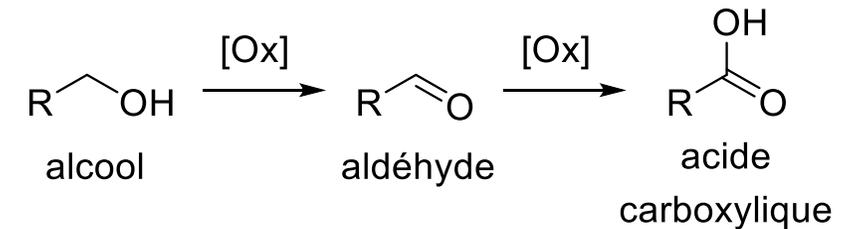


Intermède : présentation réactions chimiques

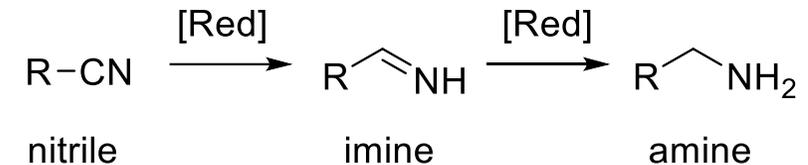
Transposition Au sein d'une même molécule, rupture de certaines liaisons avec formation de nouvelles liaisons



Oxydation Augmentation du degré d'oxydation du carbone



Réduction Diminution du degré d'oxydation du carbone



Fin cours 3

*Casein Micelle and
Fat Globule in Milk*
2021

A casein micelle (tan) from cow's milk includes many unstructured alpha and beta casein chains interacting with small calcium phosphate nanoclusters (white), and kappa casein chains extending from the surface. A fat globule (left) is surrounded by a multi-layered membrane with many embedded proteins, filled with fat molecules (yellow) and a few carotene molecules (orange). Whey proteins are shown in darker shades around the micelle.

doi: 10.2210/rcsb_pdb/
goodsell-gallery-039



Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes1.fr)



Faculté de
Pharmacie

