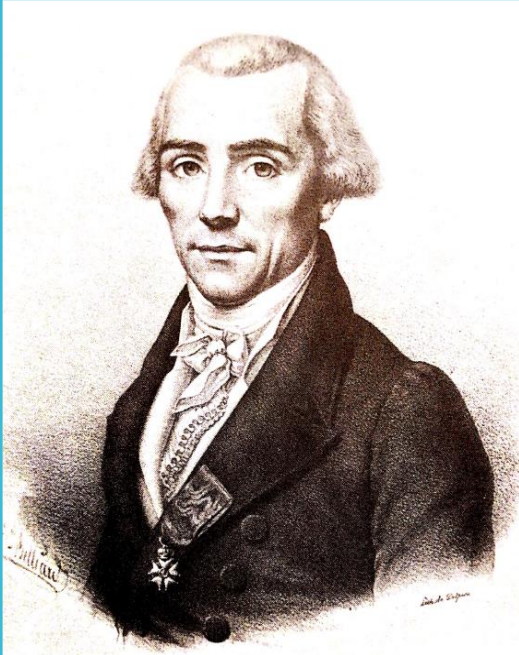
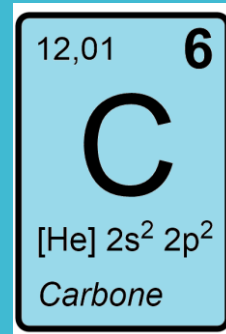


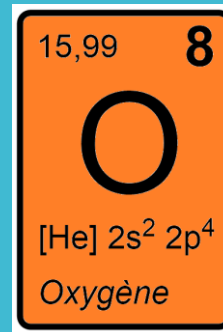
# UE 8 Pharmacie



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](mailto:francois-hugues.poree@univ-rennes.fr))

Faculté de  
Pharmacie



# Plan du cours

---



Easy\_chemistry@4ever

Introduction

1\_ Carbone et hybridation

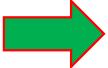
2\_ Effets électroniques

3\_ Réactions de substitution

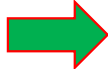
4\_ Réactions d'élimination

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  $\sigma$ )  
Effets mésomères (concernent les liaisons  $\pi$ )

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

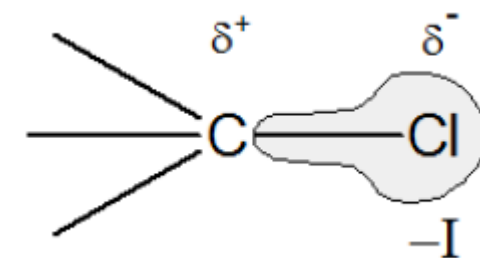
### 1.1 Électronégativité ( $\chi$ )

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       | $\chi$ | Donneur          | $\chi$ |
| F                | 3,98   | SiR <sub>3</sub> | 1,8    |
| OH               | 3,7    | MgBr             | 1,2    |
| NO <sub>2</sub>  | 3,4    | Li               | 1      |
| NH <sub>2</sub>  | 3,35   |                  |        |
| CF <sub>3</sub>  | 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 ( $\mu$ , en Debye)

Constante diélectrique ( $\epsilon$ )

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

| Liaison | Longueur en Å° | Polarité en Debye | Polarisabilité en $\text{cm}^3$ |
|---------|----------------|-------------------|---------------------------------|
| 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 :

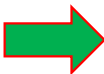
Formes de l'acide carboxylique  $\text{RCOOH} \rightleftharpoons \text{RCOO}^{\ominus} + \text{H}^{\oplus}$

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

$K_a$  = force de l'acide,  $pK_a$  = force de la base ( $-\log K_a$ )

On retient

Effets inductifs attracteurs (-I) stabilisent la base conjuguée (carboxylate) => forme acide plus réactive = baisse du  $pK_a$

|   | 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 <sub>3</sub> -COOH   | 4,76 |
| ClCH <sub>2</sub> -COOH | 2,87 |
| Cl <sub>2</sub> CH-COOH | 1,3  |
| Cl <sub>3</sub> C-COOH  | 0,7  |

Acide trichloroacétique = acide fort

Nature du groupement attracteur (électronégativité)

|                         | pKa  | Électronégativité |
|-------------------------|------|-------------------|
| FCH <sub>2</sub> -COOH  | 2,58 | 3,98              |
| ClCH <sub>2</sub> -COOH | 2,87 | 3,16              |
| BrCH <sub>2</sub> -COOH | 2,90 | 2,96              |
| ICH <sub>2</sub> -COOH  | 3,17 | 2,66              |

# Chapitre 2 : Effets électroniques

## 2\_Effets mésomères

Concernent les liaisons  $\pi \Rightarrow$  insaturations

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

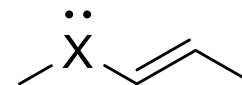
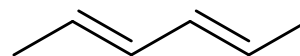
Effets mésomères concernent :

➔ Électrons  $\pi$ , doublets non liants et charges

Squelette carboné des molécules présentant une conjugaison et plan

Déplacement des électrons en respectant la règle de l'octet

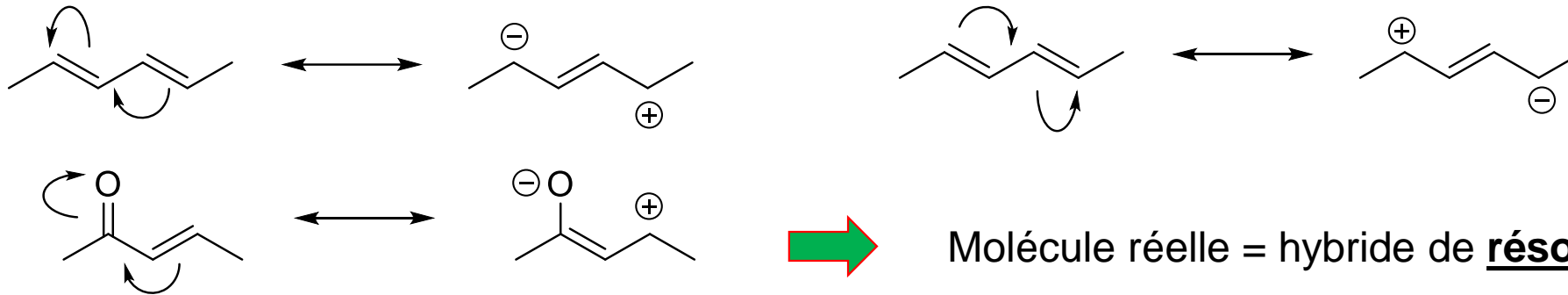
Exemples de molécules conjuguées

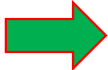




# Chapitre 2 : Effets électroniques

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



 Molécule réelle = hybride de **résonance**

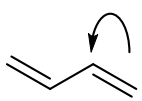
Conjugaisons possibles

|                          |                       |
|--------------------------|-----------------------|
| $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ | système $\pi$         |
| $n$ - $\sigma$ - $\pi$   | Hétéroatome (doublet) |
| (-)- $\sigma$ - $\pi$    | carbanion             |
| (+)- $\sigma$ - $\pi$    | carbocation           |
| •- $\sigma$ - $\pi$      | radical               |

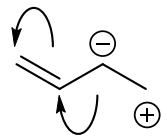
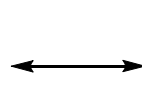
# Chapitre 2 : Effets électroniques

$\pi$ - $\sigma$ - $\pi$

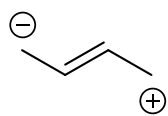
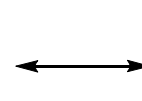
Système  $\pi$  (butadiène et benzène)



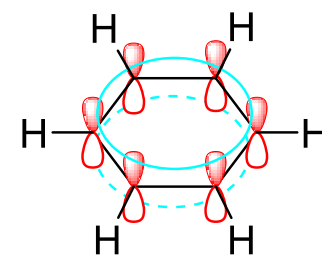
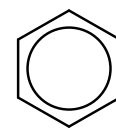
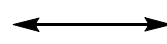
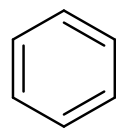
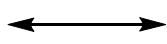
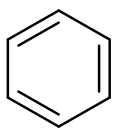
forme limite 1



forme limite 2  
(négligeable)

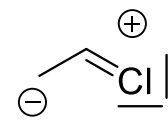
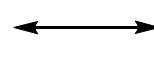
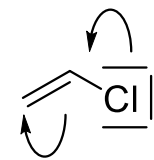


forme limite 3



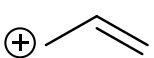
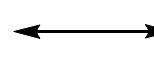
$n$ - $\sigma$ - $\pi$

Hétéroatome (chlorure de vinyle)



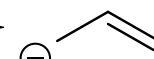
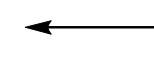
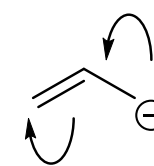
(+)- $\sigma$ - $\pi$

Carbocation (cation allylique)



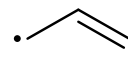
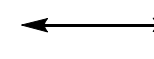
(-)- $\sigma$ - $\pi$

Carbanion (anion allylique)



•- $\sigma$ - $\pi$

Radical (radical allylique)



# Chapitre 2 : Effets électroniques

Groupements mésomères  
**donneurs (+M)**

-alkyle

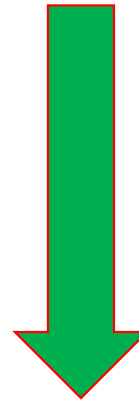
-NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>, -OH, -OR

-X : Br, I, Cl, F

-SH, -SR

Charge négative (carbanion)

Force de l'effet



Groupements mésomères  
**accepteurs (-M)**

-CN

-CONHR

-COOR

-CO-R

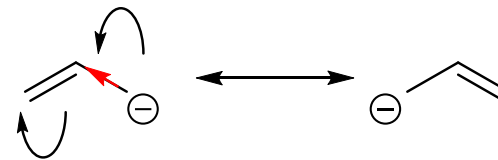
-NO<sub>2</sub>

# Chapitre 2 : Effets électroniques

## Bilan des effets

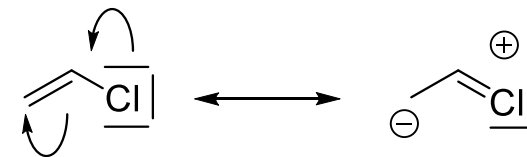
Effets (-I) et (-M) => très attracteurs (type A=B ou A≡B)  
ex : fonction carbonyle (CO), fonction nitrile (CN), B plus électronégatif que A

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



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

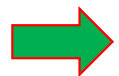
Effets (-I) et (+M) => présence doublet, effet (+M) > (-I)  
Ex : chlorure de vinyle



# Chapitre 2 : Effets électroniques

## 3\_Effets de solvant

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



Différents facteurs (4)

- \_Pouvoir solvant
  - Distinction H<sub>2</sub>O / 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 ( $\epsilon$ ) et moment dipolaire ( $\mu$ )  
=> 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 solvatation => stabilisation

\_Solvatation

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 solvaté 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

$\mu$  et  $\epsilon$  faibles voir nulles

alcanes : pentane, cyclohexane, hexane

Toluène,  $Et_2O$

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

## Solvants aprotiques polaires

$\mu$  et  $\epsilon$  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 de quelques solvants courants (constantes diélectriques)

polarité croissante ↑

| Solvants protiques polaires |    | Solvants aprotiques polaires |     | Solvants apolaires               |     |
|-----------------------------|----|------------------------------|-----|----------------------------------|-----|
| eau                         | 80 | DMSO                         | 47  | chloroforme (CHCl <sub>3</sub> ) | 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 |



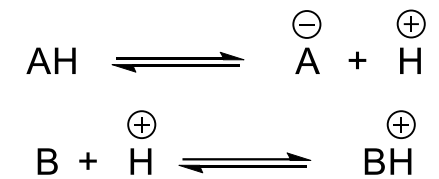
# Chapitre 2 : Effets électroniques

## 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 : RCO<sub>2</sub>H)

Plus acide est fort, plus sa base conjuguée est faible (AH/A<sup>-</sup>)

Plus base est forte, plus son acide conjugué est faible (A<sup>-</sup>/AH)

Utilisation du pKa (force de la base)

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

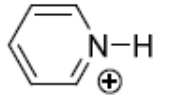
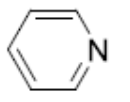
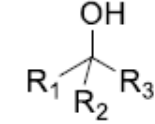
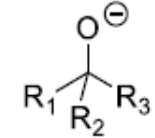
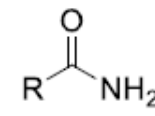
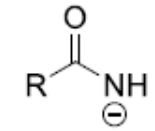
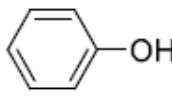
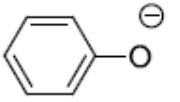
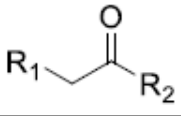
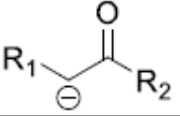
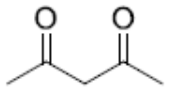
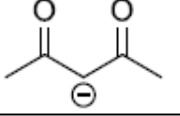
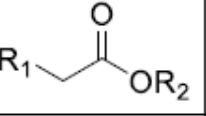
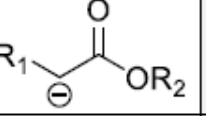
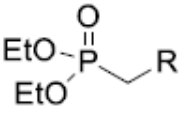
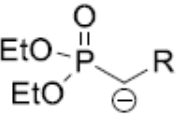
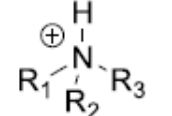
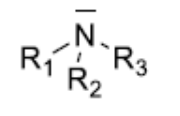
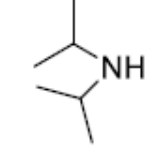
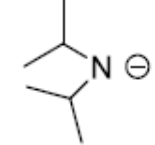
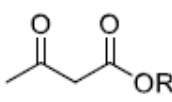
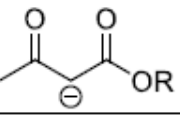
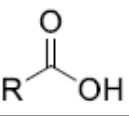
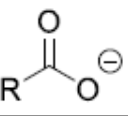
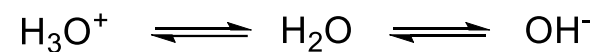
| Acide  | Base  | pKa  | Acide   | Base  | pKa       | Acide   | Base   | pKa       |
|--|---|------|---|---|-----------|---|--|-----------|
| HBr  | $\text{Br}^-$   | -9   |    |    | 5,2       |   |   | 16        |
| HCl  | $\text{Cl}^-$   | -7   | $\text{H}_2\text{CO}_3$   | $\text{HCO}_3^-$  | 6,3       |   |   | 17        |
| $\text{ArSO}_3\text{H}$  | $\text{ArSO}_3^-$   | -6,5 |    |    | 8         |   |   | 19/<br>20 |
| $\text{H}_2\text{SO}_4$  | $\text{HSO}_4^-$  | -3,0 |    |    | 9         |   |   | 24        |
| $\text{H}_3\text{O}^+$   | $\text{H}_2\text{O}$  | -1,7 | $\text{NH}_4^+$   | $\text{NH}_3$   | 9,2       | $\text{R}-\text{C}\equiv\text{H}$   | $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$  | 25        |
| $\text{HNO}_3$   | $\text{NO}_3^-$   | -1,3 | $\text{HCO}_3^-$  | $\text{CO}_3^{2-}$  | 10,3      |   |   | 27        |
| $\text{H}_3\text{PO}_4$  | $\text{H}_2\text{PO}_4^-$   | 2,1  |   |   | 10/<br>11 |  |  | 36        |
| $\text{ArNH}_3^+$  | $\text{ArNH}_2$   | 3-5  |  |  | 11        | $\text{NH}_3$   | $\text{NH}_2^-$  | 38        |
| HF   | $\text{F}^-$  | 3,2  | MeOH  | $\text{MeO}^-$  | 15,2      | PhH   | $\text{Ph}^-$  | 43        |
|  |  | 4/5  | $\text{H}_2\text{O}$  | $\text{OH}^-$   | 15,7      | $\text{CH}_4$   | $\text{CH}_3^-$<br>$\text{RLi}, \text{RMgX}$   | 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 :  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SbF}_5$ ,  $\text{TiCl}_4$

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  $X-Y \longrightarrow \dot{X} + \dot{Y}$

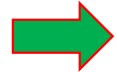
**Hétérolytique** Formation d'espèces chargées (électronégativité)  $X-Y \longrightarrow X^{\oplus} + Y^{\ominus}$

## 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  $\sigma$  faibles)

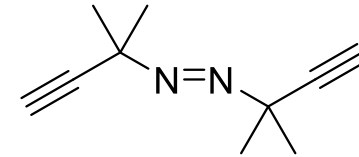
Clivage nécessite des **-promoteurs-**

Hybridation des radicaux méthyle de type  $sp^2$

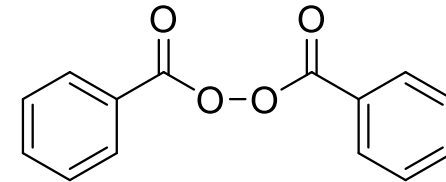
Stabilisation des radicaux par groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs et par effets stériques

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

AIBN = azaisobutyronitrile



peroxyde de benzoyle



# Intermède : présentation réactions chimiques

## 2\_Ionique

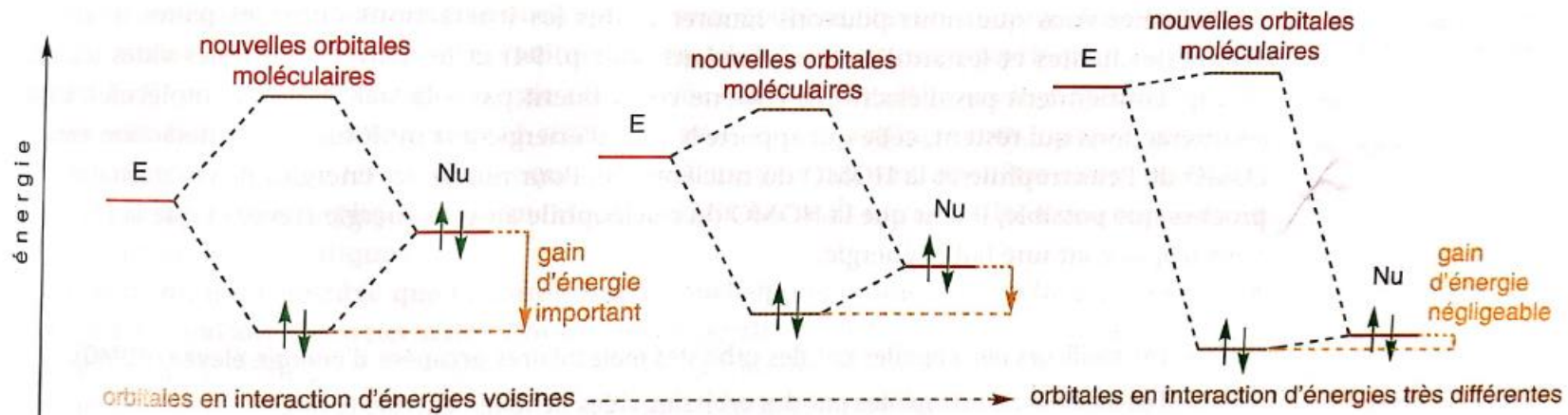
Rencontre Nu<sup>-</sup> avec E<sup>+</sup>

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

Carbanion (C<sup>-</sup>), caractère nucléophile (qui aime les cations)

Réaction => interaction entre les OM pleines du Nu<sup>-</sup> avec OM vide E<sup>+</sup>

Interaction HOMO Nu<sup>-</sup> et LUMO E<sup>+</sup>, favorisée lorsque OM sont similaires (énergie)

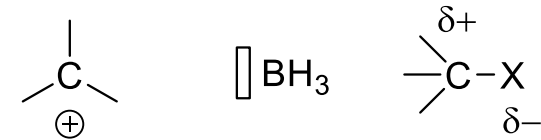


# Intermède : présentation réactions chimiques

## Electrophile

Composés neutres ou chargés positivement ou neutres ou présentant un défaut électronique ( $\delta+$ ) dû à une polarisation d'une liaison

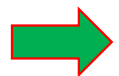
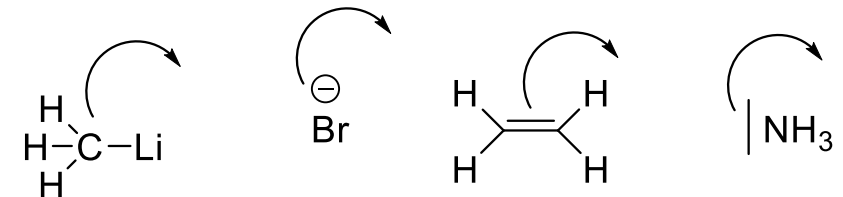
Exemples : carbocations,  $H^+$ , **fonction carbonyle**, **imine**



## Nucléophile

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

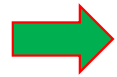
Exemples : carbanions, halogénures, **alcoolates**, amidures, **amines**, alcools, **double liaison**



Terminologie : Attaque nucléophile, électrophile

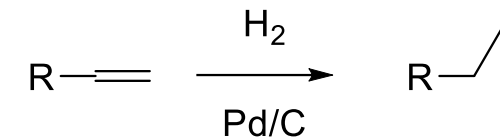
Convention : le nucléophile attaque l'électrophile

# Intermède : présentation réactions chimiques

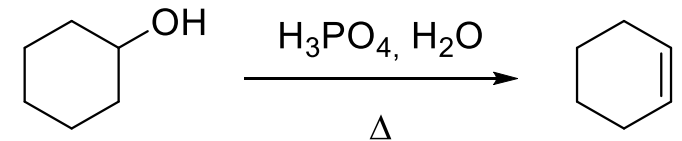


Selon le type de réaction

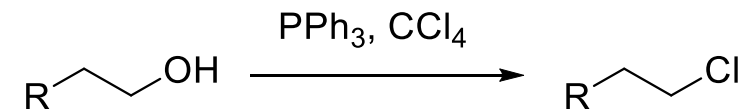
**Addition** On 'fixe' un élément sur un composé (ex : hydrogénation)



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



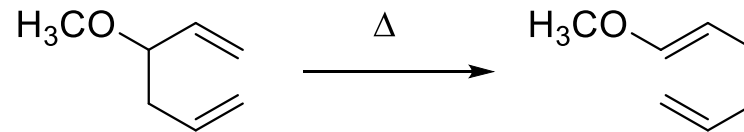
**Substitution** On 'remplace' un (hétéro)atome ou un groupe fonctionnel par un autre (hétéro)atome ou groupe fonctionnel



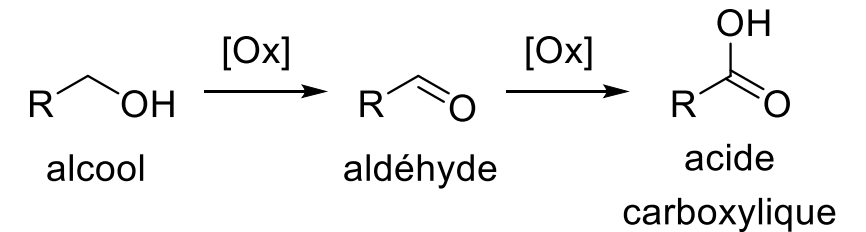


# Intermède : présentation réactions chimiques

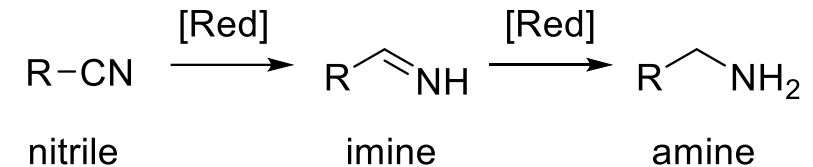
**Transposition** Au sein d'une même molécule, rupture de certaines liaisons avec formation de nouvelles liaisons



**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](mailto:francois-hugues.poree@univ-rennes1.fr))



Faculté de  
Pharmacie

