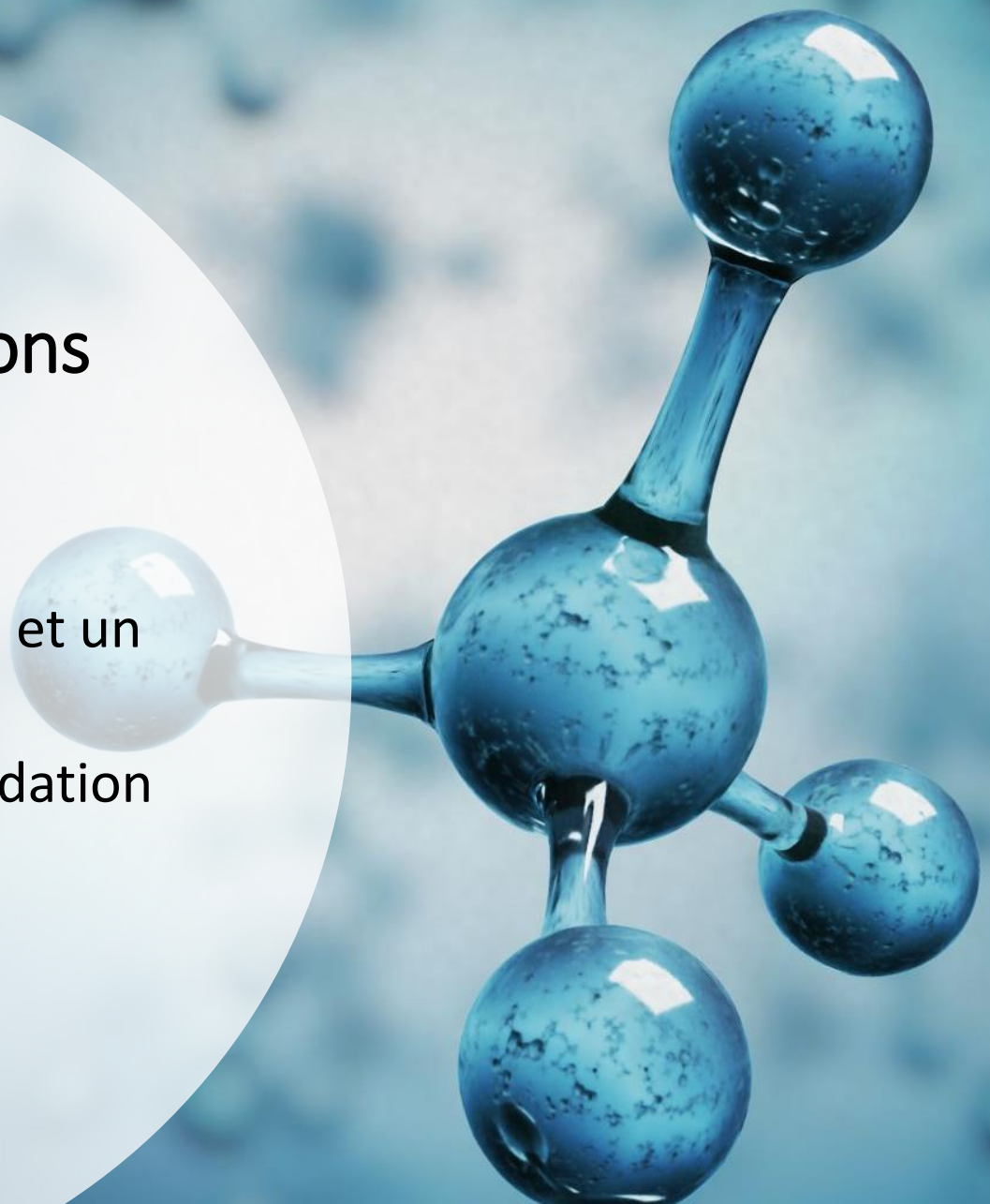
Pré-rentrée du tutorat 2020
Semestre 2:
UE15: Bases chimiques du médicament

- Bases de chimie organique à travers:
  - L'exemple des aromatiques
  - L'exemple des phénols
  - L'exemple des organomagnésiens

Bases de chimie organique: les notions utiles pour le S2

- Différencier un électrophile et un nucléophile
- La différence entre une oxydation et une réduction
- Les règles de Holleman



Définitions Rapides du S1

- **Un nucléophile:** - « phile » = aime
  - « nucléo » = le noyau, de charge +
  -> atome qui aime les charges +, c'est-à-dire un atome ayant un excédent de charges – et cherchant à capter des charges +
  -> exemples: I-, Br-, Cl-…

- **Un électrophile:** - « phile » = aime
  - « électro » = électrons
  -> atome qui aime les électrons, c'est-à-dire un atome ayant un excédent de charges + et cherchant à capter des charges –
  -> exemples: Na+, Ca2+, Fe2+...

Oxydation et réduction

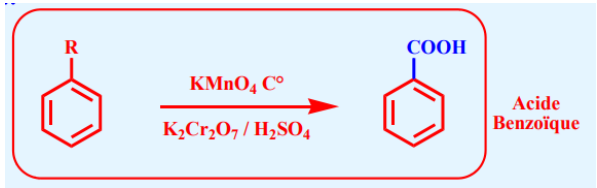
- **Une oxydation** : perte d'électrons
  (donc souvent lorsqu'on rajoute des H à une molécule)

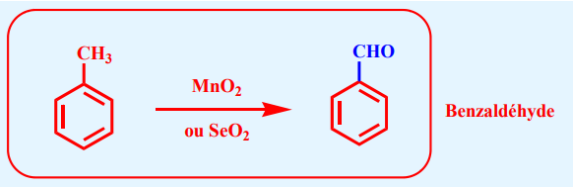
- **Une réduction** : gain d'électrons
  (donc souvent lorsqu'on rajoute des O à une molécule)

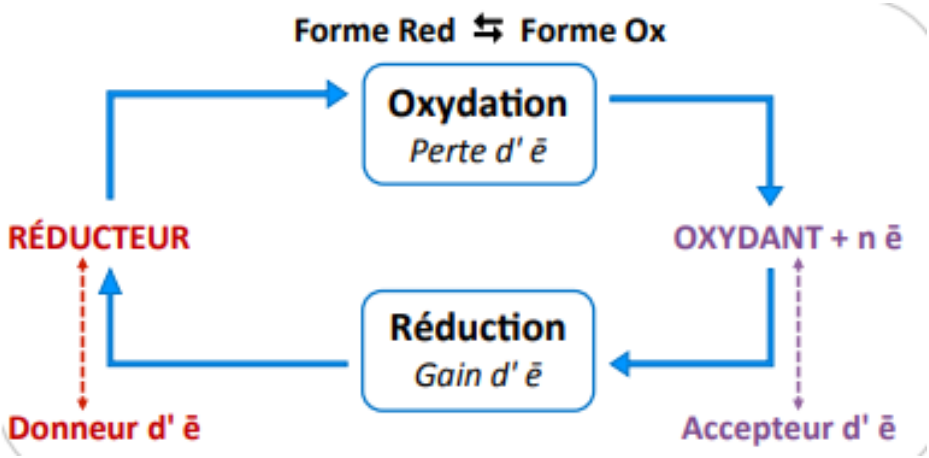
-> Lorsqu'un **oxydant** capte des électrons, il est **réduit**

-> Lorsqu'un **réducteur** donne des électrons, il est **oxydé**

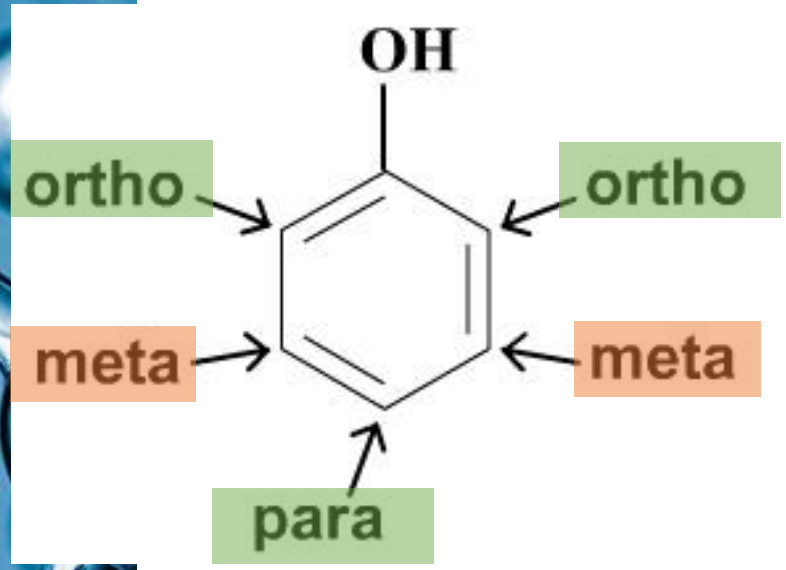
- **Exemple d'oxydants:** K2Cr2O7 (fort), CrO3 (doux), KMnO4
- **Exemple de réducteurs:** Zn, Ni, Pb







Les Règles de Holleman



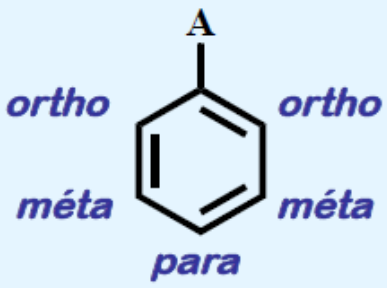
Activateur : ortho/para orienteur

-> grpmts donneurs d'électrons au cycle aromatique par effet inductif / mésomère donneur

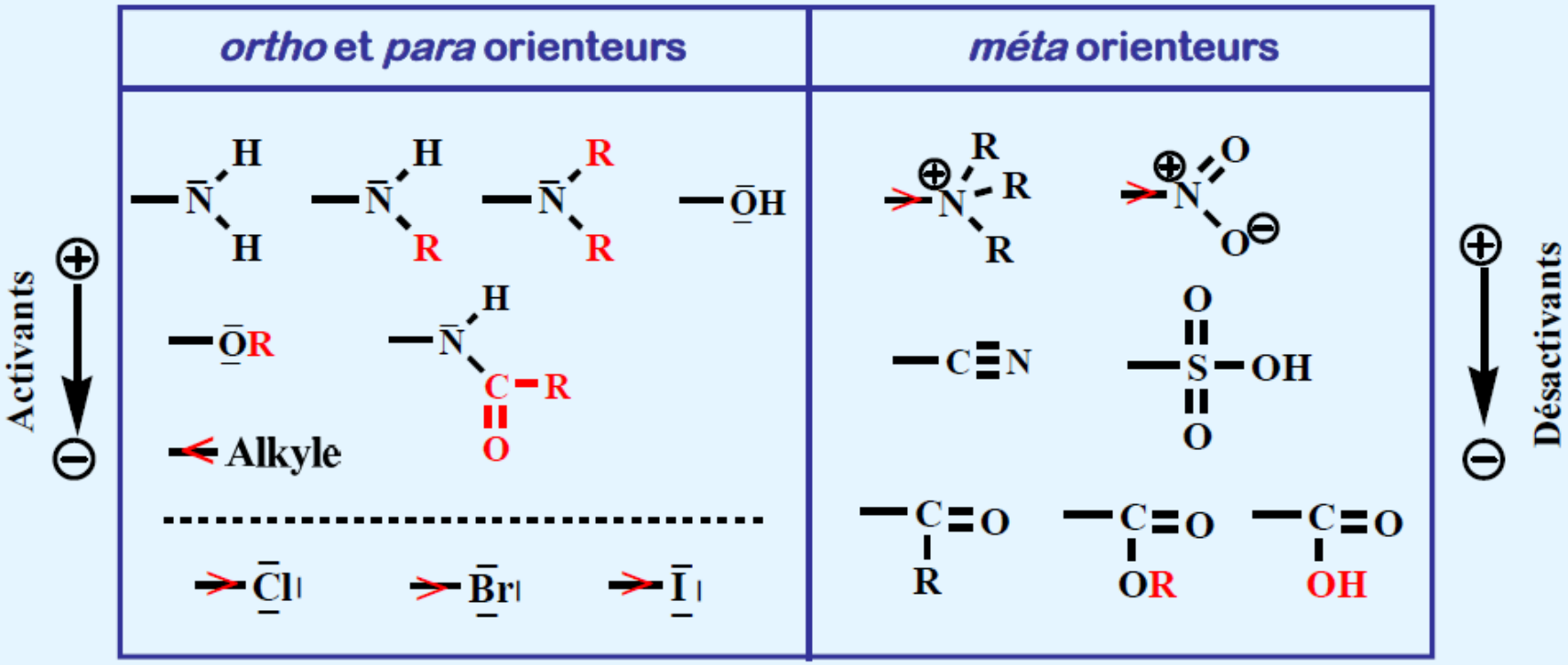
Inhibiteur/Désactivateur : méta orienteur

-> grpmts attracteurs d'électrons au cycle par effet inductif/ mésomère accepteur

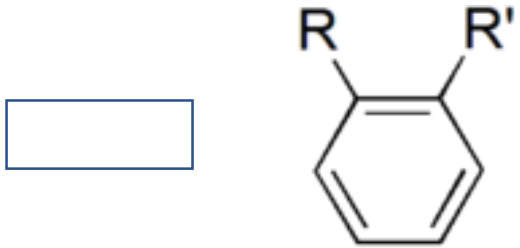
Pluri-substitution

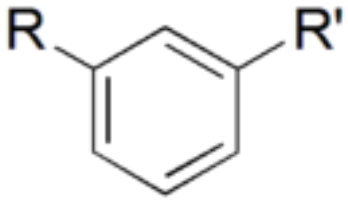


Règles de Holleman



Effet Mésomère > Effet inductif : +M >> +I


R
R'


R
R'

R
R'

Les Dérivés Aromatiques : Benzène

Généralisation du Caractère Aromatique – Règle de Hückel

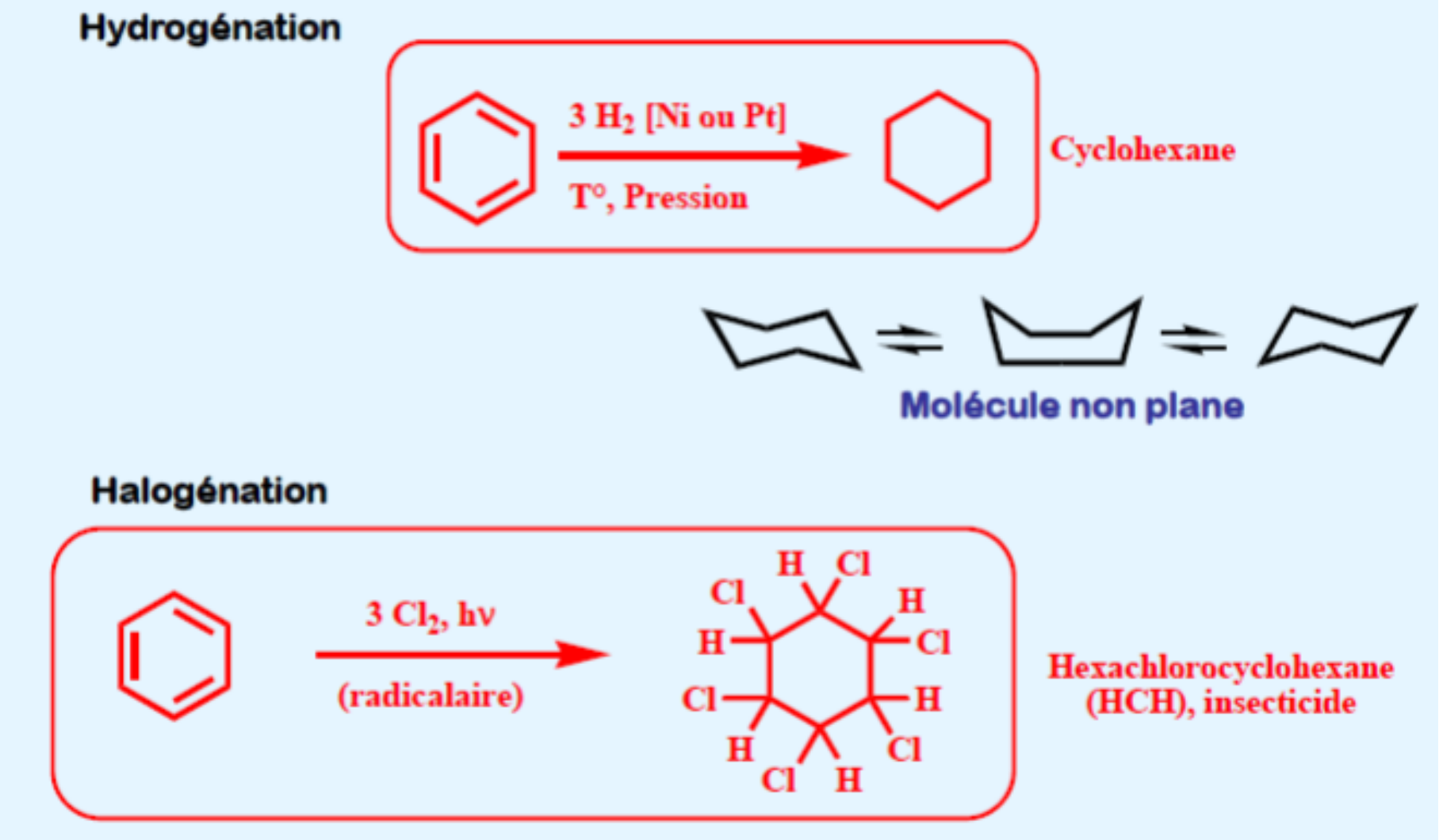
Un composé est aromatique si :

-
-
-

insaturé
aromatique (stable)
riche en électron (nucléophile)

- Réaction d'addition ⚠
- Réaction de Substitution Electrophile ✓
- Réaction de Substitution Nucléophile sur Aromatique ⚠
- Réaction d'oxydation ⚠

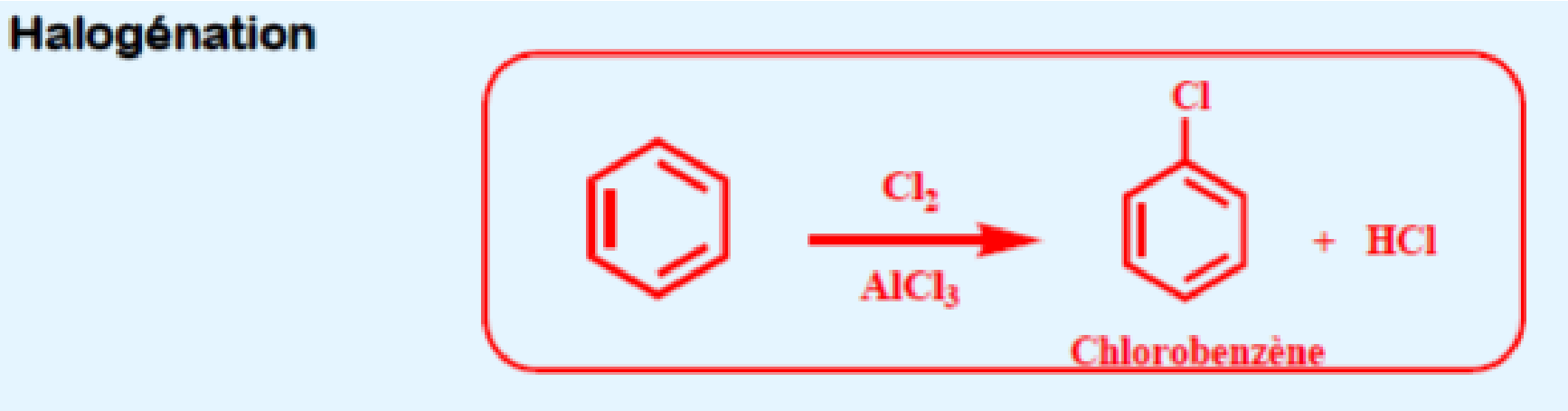
Réactions d'addition



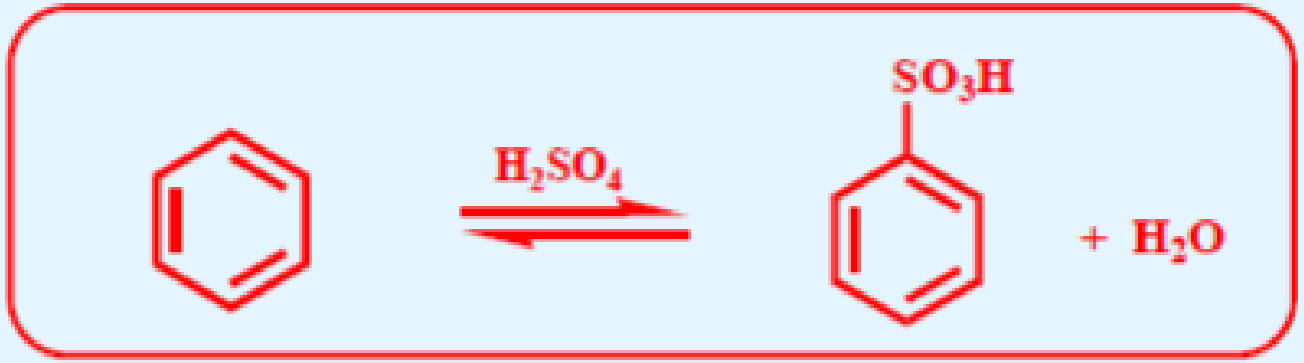
Les Substitutions Electrophiles

3 phases:

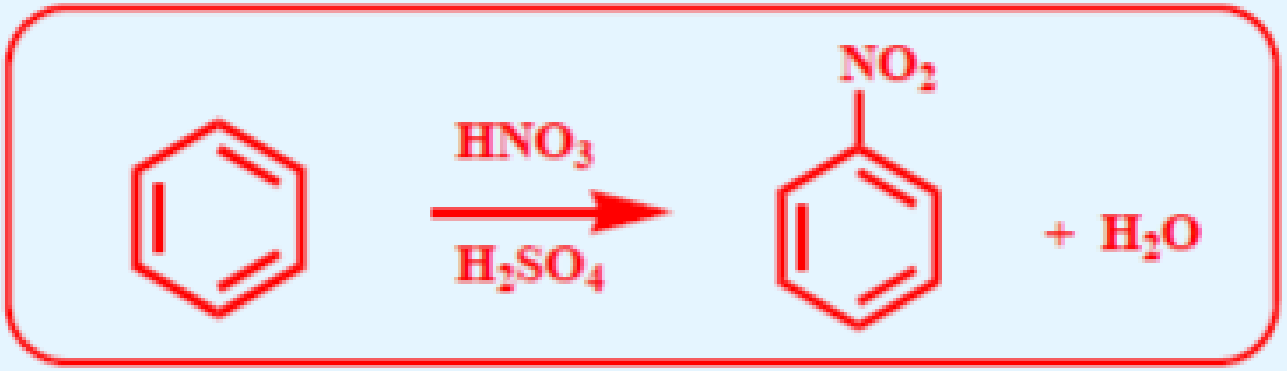
1) Génération de l'électrophile E+
2) Réaction de SE, avec création du complexe de Wheland ou complexe σ
3) Régénération du catalyseur



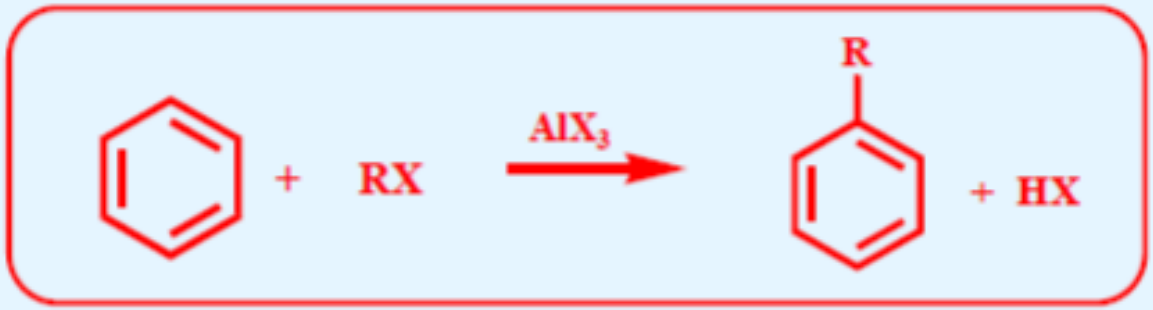
Sulfonation

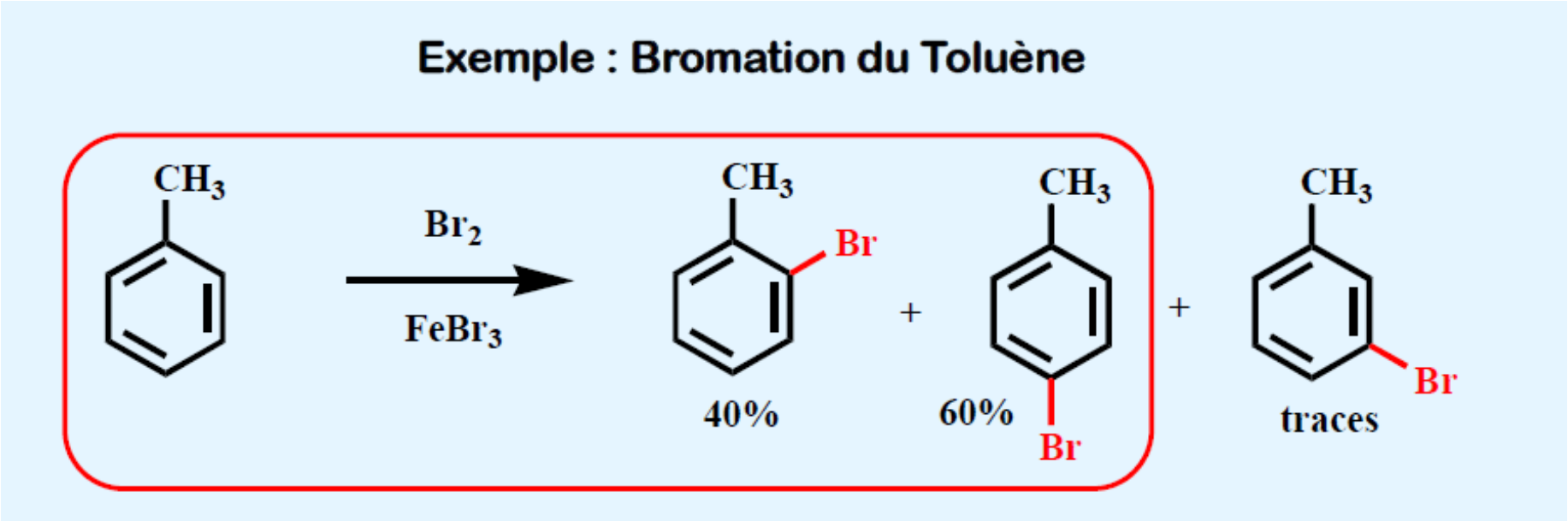


Nitration

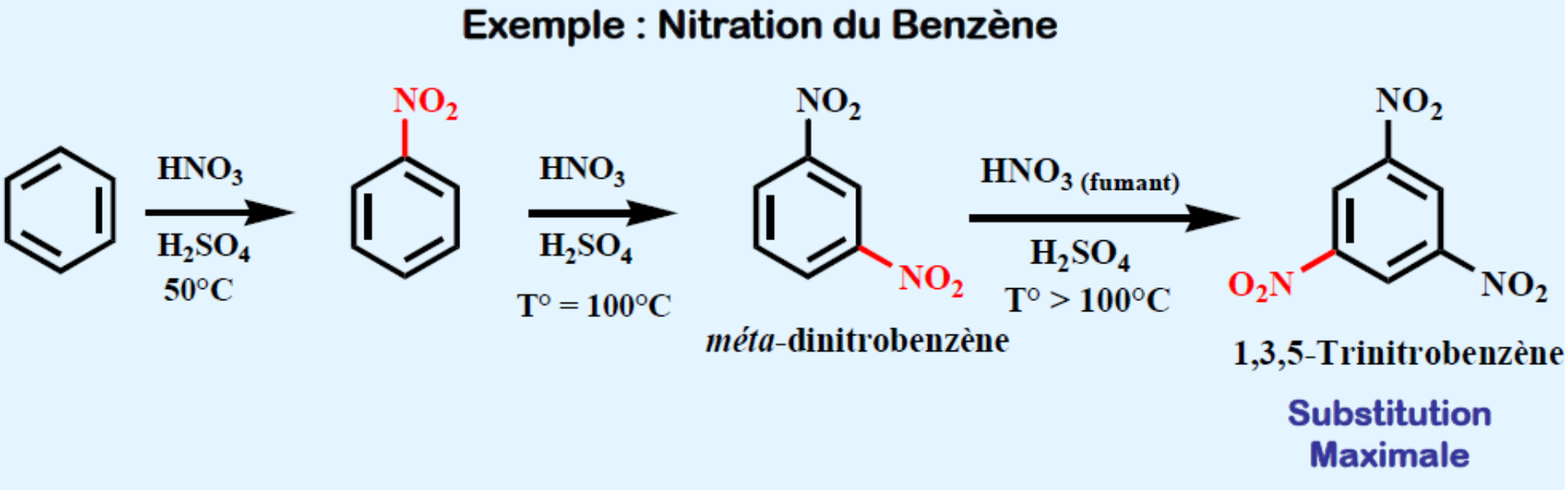


Alkylation = Réaction de Friedel et Crafts



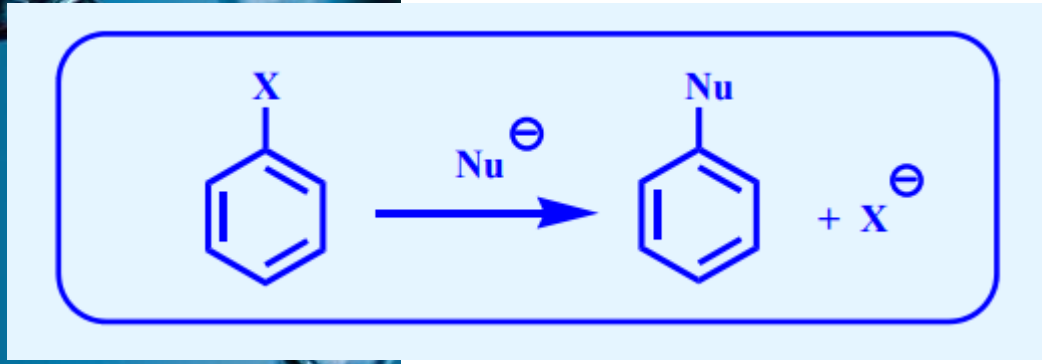


-> ortho et para orienteur activant



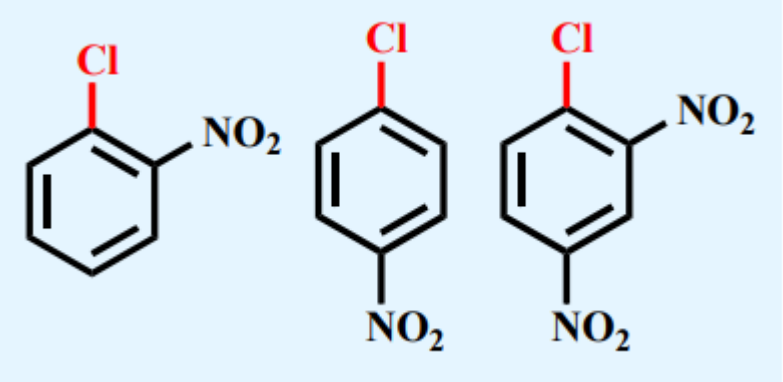
-> méta orienteur désactivant

Les Substitutions Nucléophiles et Addition-Elimination

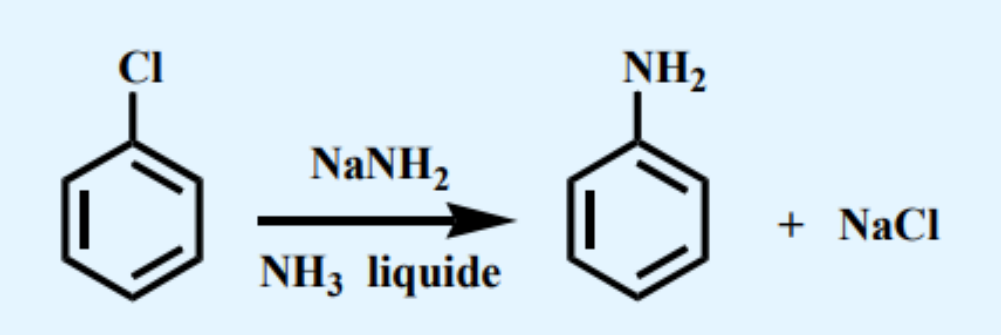


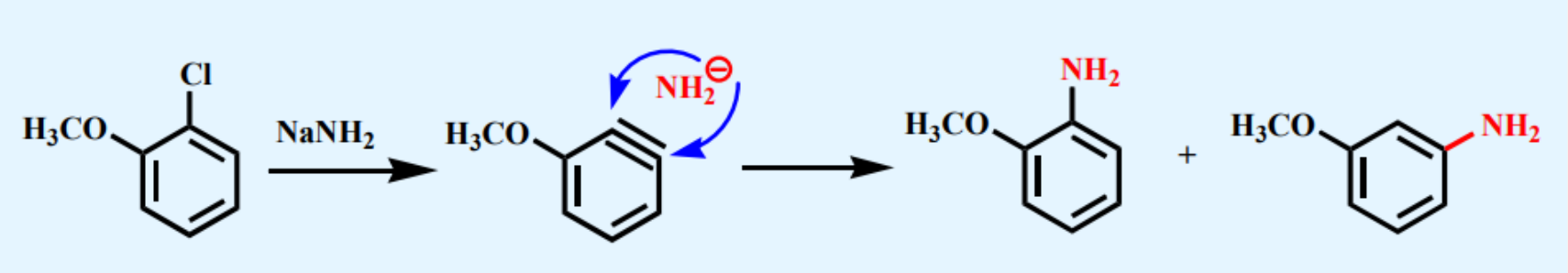
- Maintien de l'aromaticité
- Difficile (nucléophile-nucléophile)
- Possible sous certaines conditions

Pour faciliter la réaction, il faut un groupement attracteur en ortho ou en para du X: Halogène activé



Addition Elimination





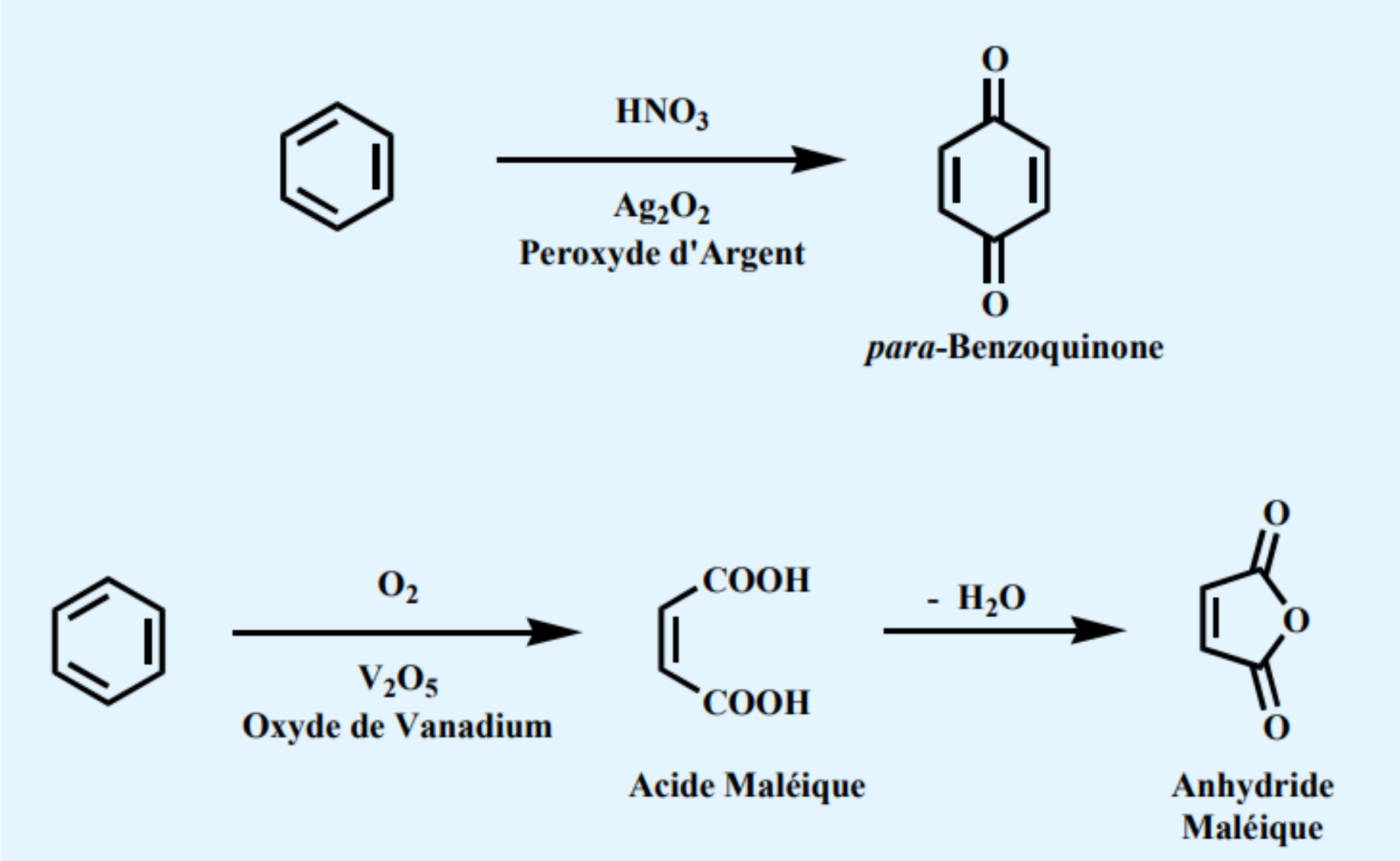
Compétition S_NAr - EA

Halogène non-activé + base forte ($NaNH_2$) — EA

Halogène activé avec base + faible — S_NAr

Le chauffage (Δ) favorise la substitution par EA

Oxydation

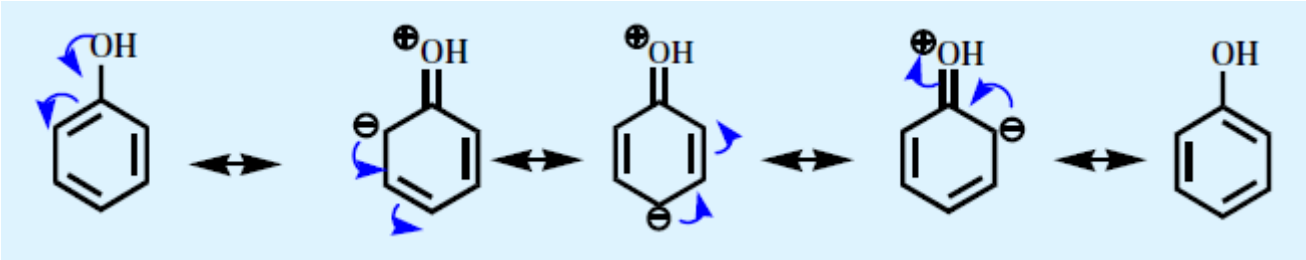

HNO3
Ag2O2
Peroxyde d'Argent
O
O
para-Benzoquinone
O2
V2O5
Oxyde de Vanadium
COOH
COOH
Acide Maléique
- H2O
O
O
O
Anhydride
Maléique

Les Phénols

- <u>Définition</u>: tous dérivés du benzène substitué par une fonction alcool (= groupement hydroxyle).

- <u>Préparation</u> (vu avec le prof)

- <u>Réactivité</u>: +M et –I



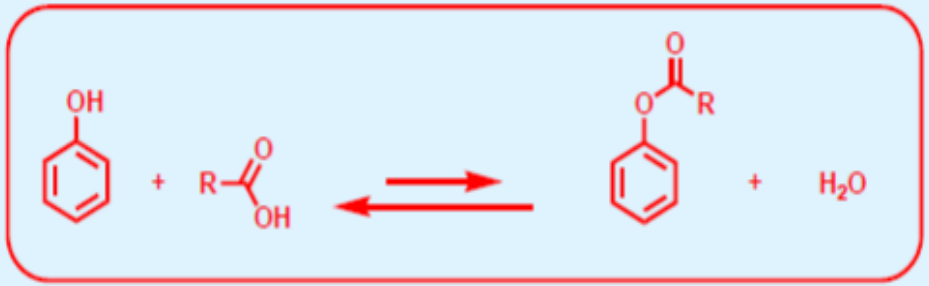
Activation de la SE en para/ortho

- Propriétés acido basique:

- Plus acide que les alcools (capable de céder un proton)
- Stabilité grâce à la base conjuguée

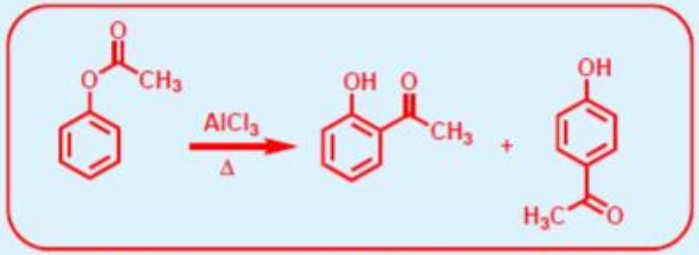
Mobilité de l'atome d'hydrogène

a. Réaction d'estérification



Rendement faible en ester

Application : Transposition de Fries



Acétate de phényle

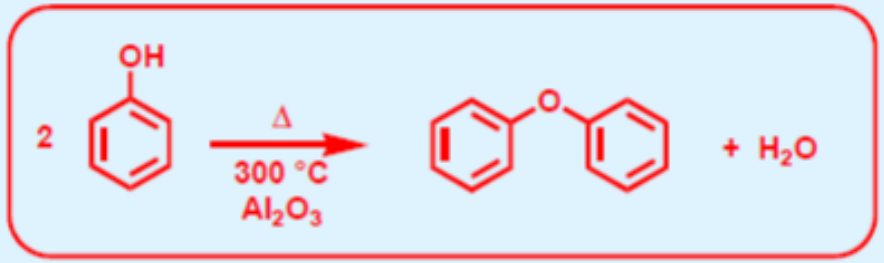
T > 100 °C

(hydroxyacétophénone)

T < 100 °C

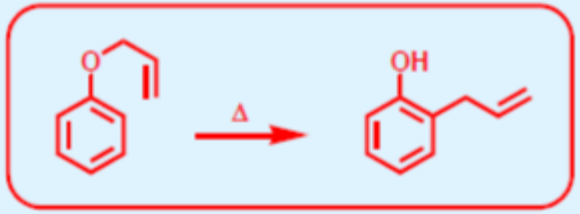
b. Ethérification

• Déshydratation



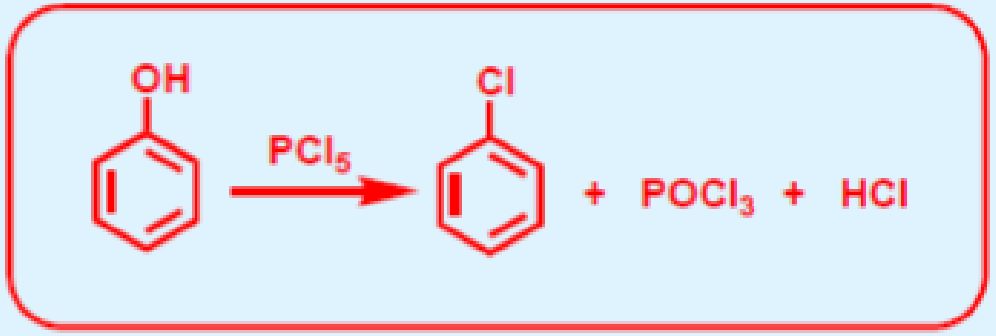
Diphényl éther

réarrangement de Claisen

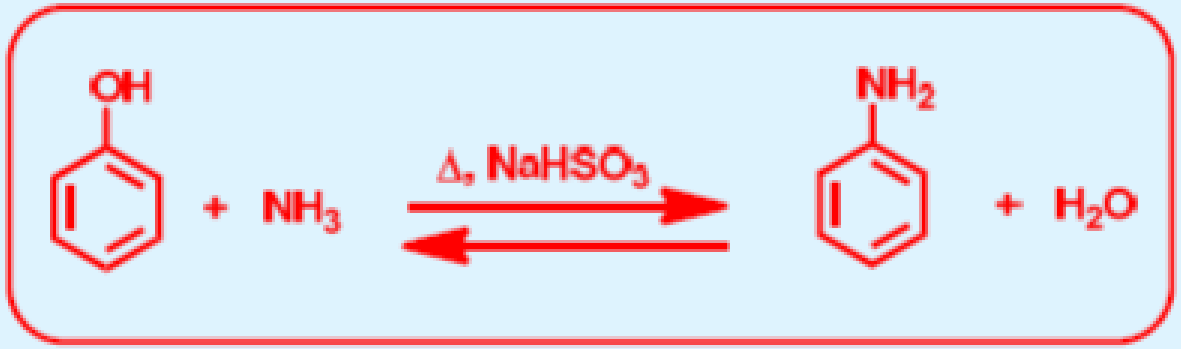


Groupement hydroxyle phénolique

a. Réaction d'halogénation



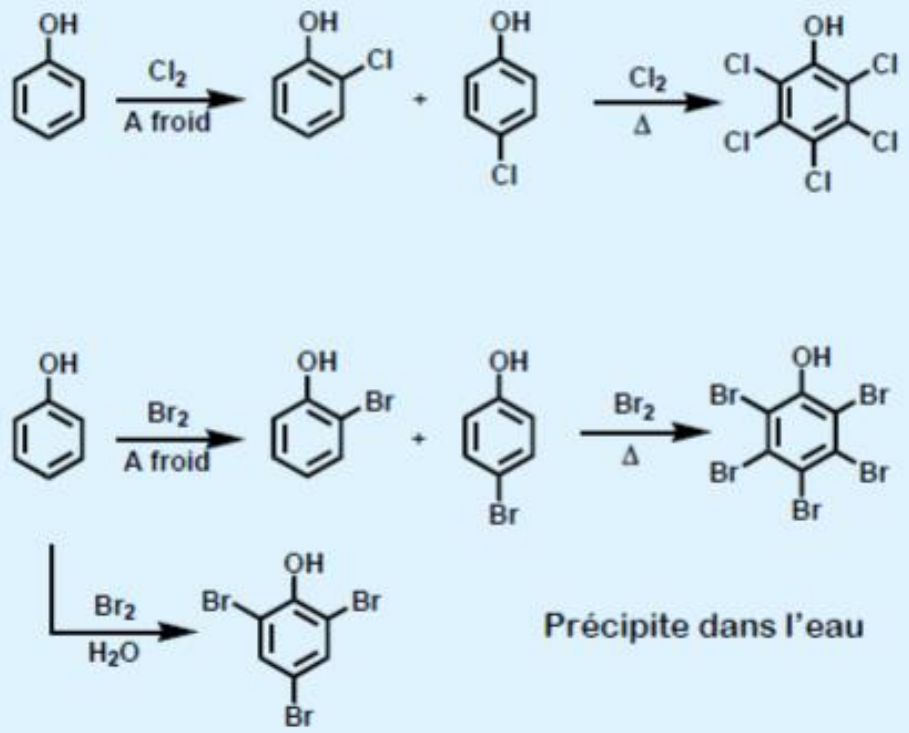
b. Réaction d'amination : réaction de Bücherer



$NaHSO_3$: bisulfite de sodium

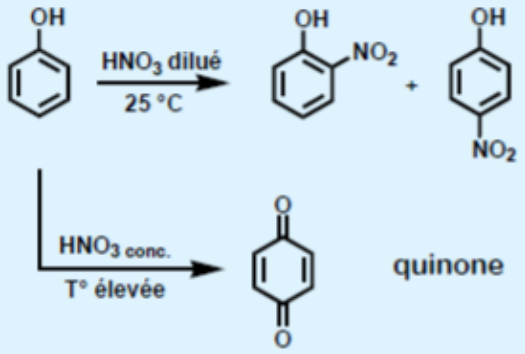
Noyau aromatique: SE

a. Réaction d'halogénation



Précipite dans l'eau

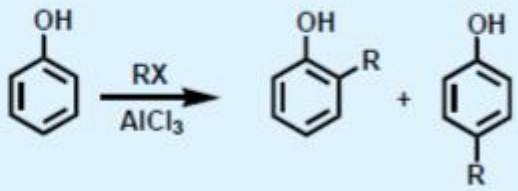
b. Réaction de nitration



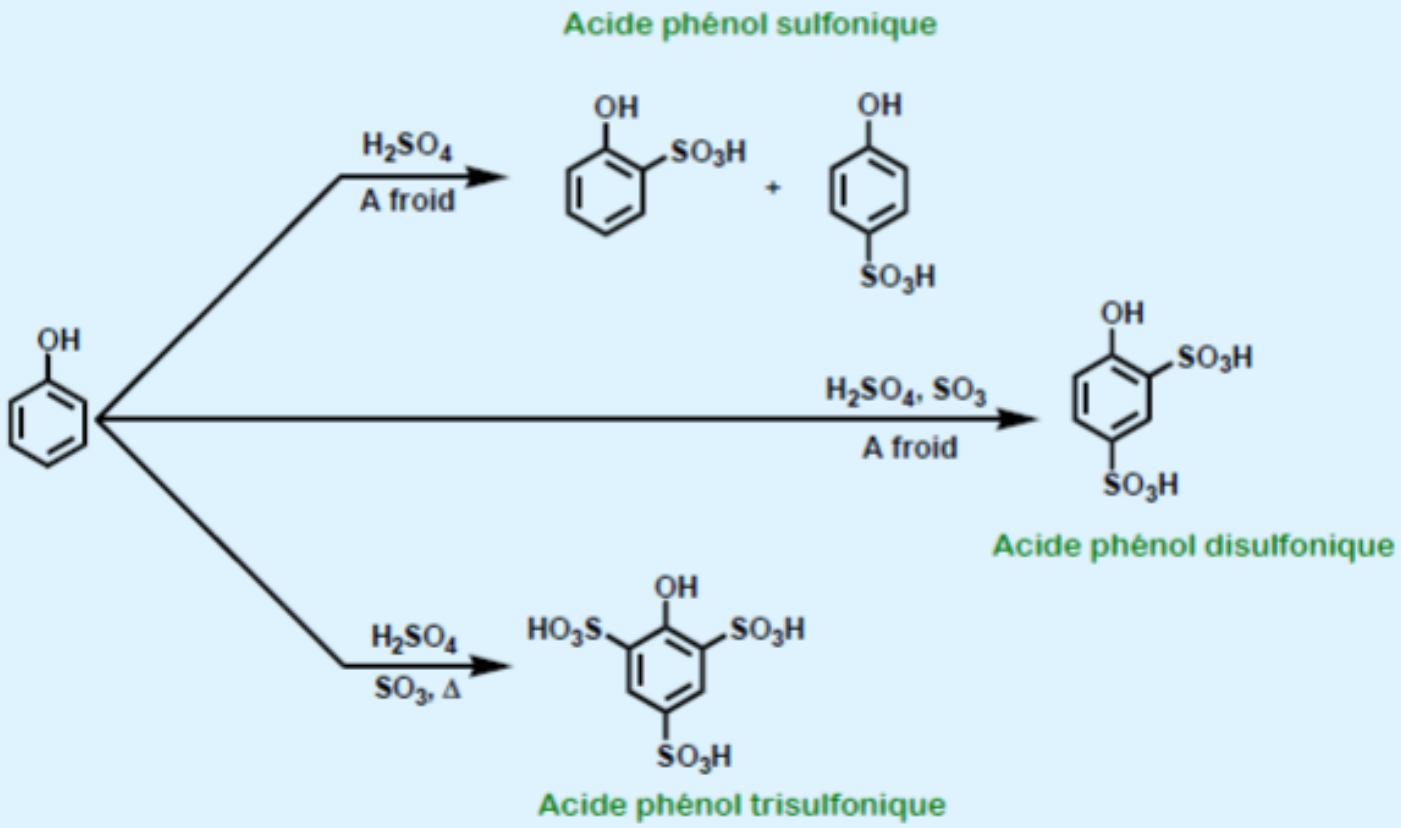
Rendements faibles

quinone

c. Réaction d'alkylation : réaction de Friedel et Crafts

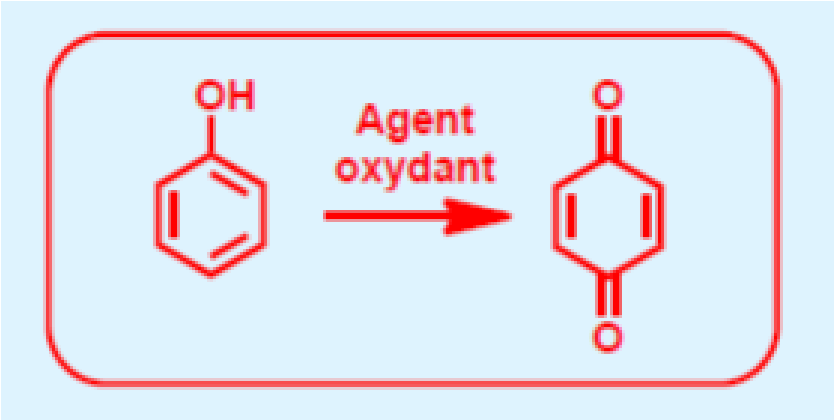


d. Réaction de sulfonation

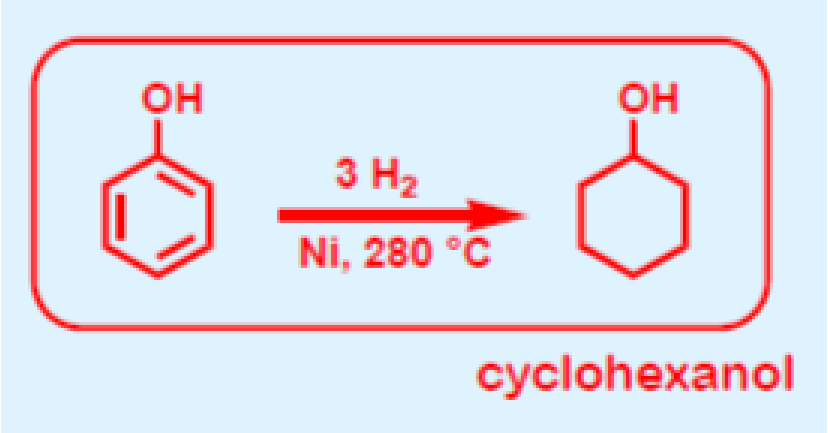


+ propriétés propres aux noyaux activés

Oxydation



Réduction



Bases de Chimie Générale

Energie Totale	Pression constante	ENTHALPIE (H)
	Volume constant	ENERGIE INTERNE (U)
Energie Utilisable	Pression constante	ENTHALPIE LIBRE (G)
	Volume constant	ENERGIE LIBRE (A)
Ordre du système		ENTROPIE (S)

L'enthalpie H:

$\Delta H_R < 0$	EXOTHERMIQUE	Produit de la chaleur
$\Delta H_R > 0$	ENDOTHERMIQUE	Absorbe de la chaleur
$\Delta H_R = 0$	ATHERMIQUE	N'existe pas sinon Q_P serait nulle

L'entropie de réaction : L'entropie d'un système à l'état macroscopique est fonction du nombre Ω de ses états microscopiques -> il s'agit donc d'une mesure du désordre du système.

SI la T° est cste:

$$\Delta S_{syst} = \frac{Q_p}{T} = \frac{\Delta H_{syst}}{T}$$

où Q_p, quantité totale de chaleur échangée

Si c'est fonction de la T°:

$$\Delta S_{syst} = \int_{Ti}^{TF} C_p \frac{dT}{T} = C_p \ln \frac{T_F}{T_i}$$

L'enthalpie Libre G / Critère d'évolution du système:

transformation spontanée irréversible isobare à T constante

$$\Delta G_{syst} = \Delta H_{syst} - T\Delta S_{syst}$$

ENTHALPIE LIBRE

Enthalpie Libre	Transformation spontanée à T et P constante
$\Delta G < 0$	POSSIBLE
$\Delta G > 0$	IMPOSSIBLE
$\Delta G = 0$	EQUILIBRE

Dans le cas des systèmes à l'état gazeux:

- A Pression constante:

  -> Energie interne U:

$$\Delta U_{syst} = \Delta H_{syst} - PdV$$

  -> Energie libre A:

$$\Delta A_{syst} = \Delta U_{syst} - T\Delta S_{syst}$$

- A volume constant:

$$\Delta U_{syt} = Q_v$$