

Particules et matière au niveau chimique microscopique : organisation spatiale et propriétés réactives

I Rappels : constituants de la matière au niveau chimique microscopique

Protons et neutrons sont des particules qui se rassemblent en édifices appelés

En ajoutant un nombre d'électrons (particule élémentaire) exactement égal au nombre de protons, on obtient les

Si ces atomes perdent ou gagnent un ou plusieurs électrons, l'espèce résultante est un

Les atomes peuvent aussi se réunir pour former des liaisons covalentes entre eux : apparaissent les

Ces dernières peuvent à leur tour perdre un ou plusieurs électrons et devenir des

Noyaux, atomes, molécules, ions sont des au niveau microscopique.

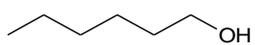
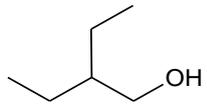
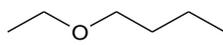
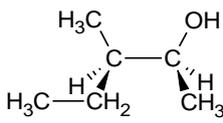
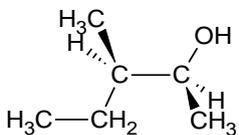
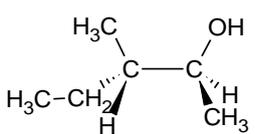
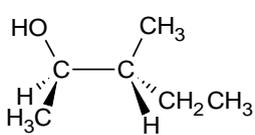
Un élément chimique est une famille d'entités chimique regroupant

En quoi deux édifices possédant une même structure brute peuvent-ils être différents ?

Comment prévoir la réactivité d'une structure chimique ?

II Isomérisation

Deux structures sont isomères l'une de l'autre si

Structure	représentation	Formule brute	Formule topologique	Formule semi-développée
A				
B				
C				
D				
E				
F				
G				

Prendre deux structures au choix et répondre aux questions suivantes dans l'ordre

0) Les deux structures sont-elles superposables ?

* oui → c'est la même structure, pas d'isomère

* non → les deux structures sont isomères → 1)

1) Les deux structures possèdent-elles même formule semi-développée ?

Oui : ce sont des stéréoisomères → 3)

Non : ce sont des isomères de constitution → 2)

2) Les deux structures font-elles partie de la même classe fonctionnelle ?

* Oui → 2')

* Non : exemple :

Ce sont des **isomères de fonction**

2') Les deux structures ont-elles même chaîne carbonée ?

Pour répondre à cette question, le plus simple est de regarder la formule

* Oui → exemple :

Ce sont des **isomères de position (de la fonction)**

* Non : exemple :

Ce sont des **isomères de chaîne ou de squelette**

3) Cas des stéréoisomères : passe-t-on d'une structure à l'autre par rotation autour d'une ou plusieurs liaisons simples ?

* Oui : exemple :

Ce sont des **isomères de conformation**. Ils décrivent la même molécule «dans une conformation différente »

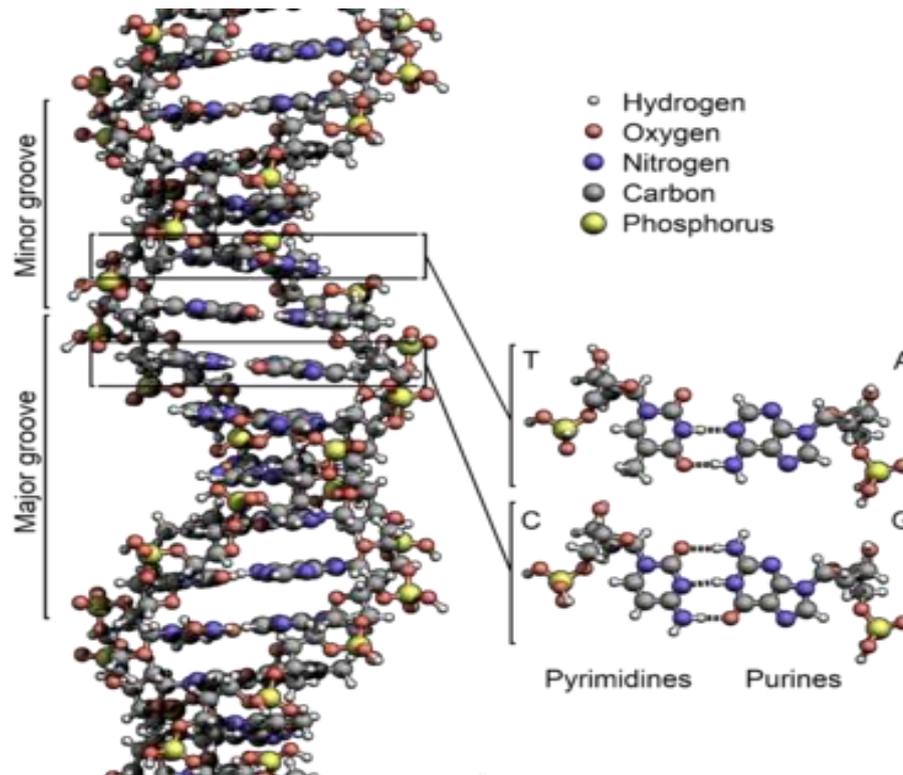
La conformation d'une molécule est la disposition dans l'espace des atomes de cette molécule les uns par rapport aux autres. On passe d'une conformation à l'autre (isomère de conformation à l'autre) sans rompre de liaison.

A température ambiante, on ne peut isoler deux conformations, le passage de l'une à l'autre étant extrêmement rapide. Néanmoins, certaines conformations présentent une énergie potentielle entre atomes plus faible que pour certaines autres conformations. Ces conformations sont plus stables.

Exemple :

Le choix d'une certaine conformation dictée par des interactions d'ordre électrostatique entre atomes est absolument capitale en biologie :

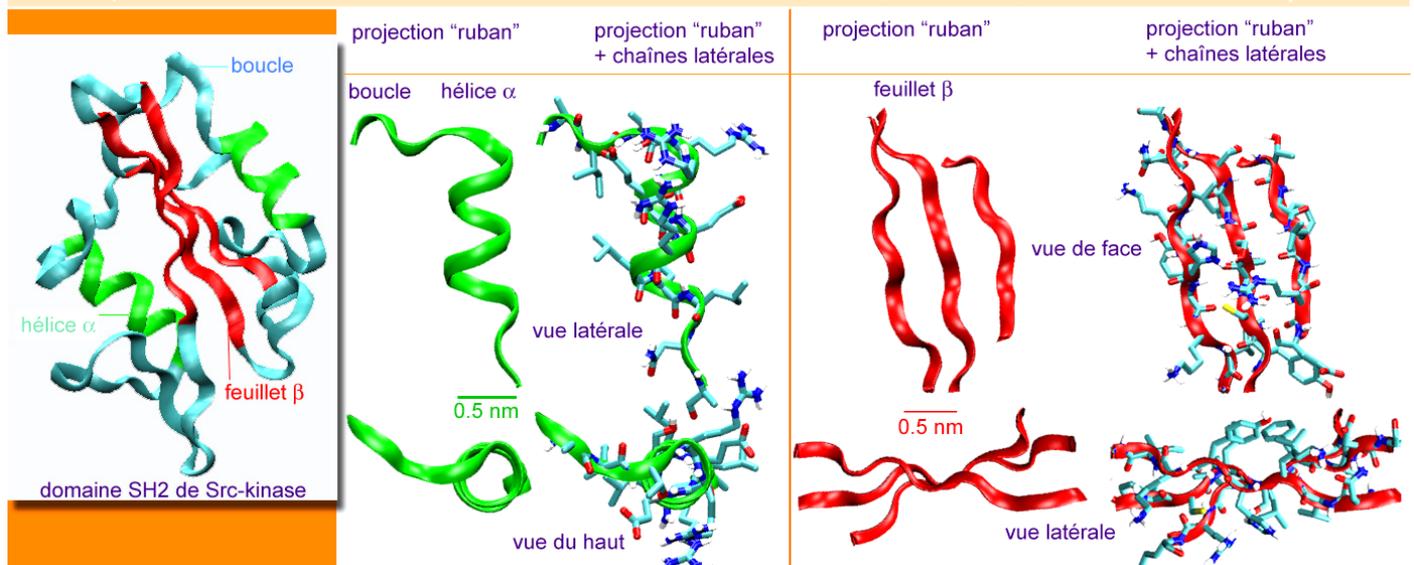
ADN :



(wikipédia)

Protéines :

les protéines sont des chaînes d'acides aminés formant des boucles, des hélices α et/ou des feuillets β



(http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.107.b3/content/anno03b.htm)

Dans les protéines, un seul AA remplacé par un autre par erreur, par exemple, ou un seul AA éliminé dans la chaîne peut engendrer une conformation (la plus stable) totalement différente de la protéine et donc la rendre partiellement ou complètement inactive. De nombreuses maladies génétiques sont dues à ce genre d'anomalie structurale sur telle ou telle protéine.

* Non \rightarrow Ce sont des **isomères de configuration** \rightarrow 4)

4) Cas des isomères de configuration : les deux molécules sont-elles images l'une de l'autre dans un miroir plan sans être superposables ?

* Oui : exemple (les redessiner)

ce sont des **énantiomères** → a)

* Non : exemple (les redessiner)

ce sont des **diastéréoisomères** → b)

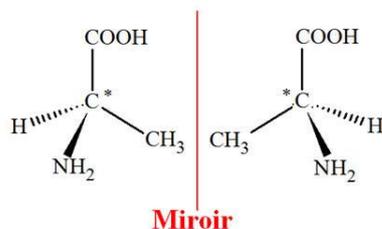
a) Les énantiomères

* Un couple d'énantiomères est un couple de deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir plan sans être superposables (en faisant éventuellement pivoter des liaisons simples).

* Forcément, chacune des espèces d'un couple d'énantiomères est

* Toute molécule chirale fait partie d'un couple d'énantiomères.

* Un des exemples rencontrés souvent est celui des molécules possédant un seul carbone asymétrique :



Remarque importante : une espèce possédant un seul carbone asymétrique est chirale et possède un énantiomère. Pour trouver cet énantiomère :

- Soit.....(voir ci-dessus)

- Soit on inverse deux atomes ou groupements d'atomes sur le carbone asymétrique : on trouve alors forcément l'énantiomère de la première molécule.

- Un mélange dans lequel on trouve deux molécules énantiomères l'une de l'autre en même quantité (50% 50%) est dit « **racémique** ». Dans le cas contraire, il est plus riche en un des énantiomères.

Attention au vocabulaire ! Ne pas confondre les trois termes suivants :

- Asymétrique :

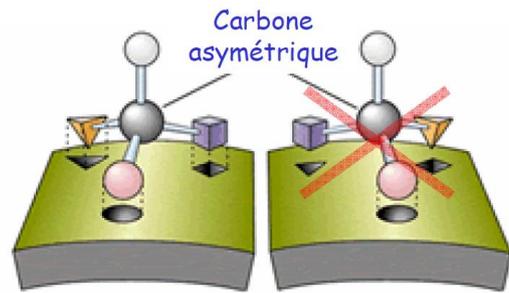
- Chiral

- Enantiomère

Les êtres vivants étant chiraux au niveau microscopique, parmi deux énantiomères, très souvent, seulement l'un va pouvoir interagir correctement comme on le souhaite avec les molécules du vivant.

Document 1 : comprendre la complémentarité lors d'un mode d'action biologique

Tous les mécanismes de reconnaissance entre molécules biologiques (enzymes-substrat, récepteur-ligand, médicament protéine cible) se font selon le mode de stéréospécificité, assurant la reconnaissance par un seul des 2 énantiomères. Ainsi pour qu'une molécule ait un effet biologique, elle doit interagir avec un site récepteur particulier de l'organisme. La forme du site récepteur est telle que seule la molécule présentant une forme complémentaire peut s'adapter correctement. **Les sites récepteurs sont la plupart chiraux** : si le mauvais énantiomère se présente, il ne sera pas reconnu par le site récepteur (avoir en tête le schéma ci-contre, faire l'essai chez vous avec une feuille de papier où se trouvent dessinés un triangle, un carré et un cercle rose représentant le site récepteur chiral, et une mandarine percée par 4 cure-dents avec une pyramide, un cube, une sphère rose et une sphère blanche en pâte à modeler aux extrémités). La situation est semblable à celle que l'on expérimenterait si on essayait d'insérer la main gauche dans un gant de boxe droit !



Document 2 : l'histoire de la commercialisation de la thalidomide, L'ÉMERGENCE D'UN HYPNOTIQUE

Bien que l'histoire connaisse quelques variantes dans la littérature, il ressort qu'en 1953, la firme suisse CIBA, ayant synthétisé la thalidomide, ne lui trouva aucune utilité lors d'essais cliniques et l'abandonna. En 1954, une petite société pharmaceutique allemande dont les ambitions commerciales dépassaient la rigueur scientifique, la Chemie Grunenthal, reprit à son compte les recherches sur cette molécule, la testant sans résultat comme antigrippal, antiépileptique, antihistaminique, antibiotique, ... Le seul effet réellement constant de la substance semblait résider dans le profond sommeil paisible qu'expérimentaient les volontaires. Le produit paraissait par ailleurs incroyablement sûr, aucun effet secondaire n'ayant été observé sur les animaux de laboratoire.

Sachant qu'à l'époque les hypnotiques sont essentiellement représentés par les barbituriques dont la sécurité est moindre, la firme Chemie Grunenthal décide de commercialiser la thalidomide à cet usage, sous l'appellation de Contergan®.

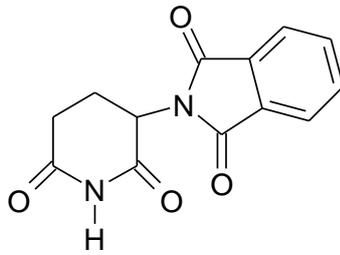
Les nausées matinales du début de la grossesse représentent une autre indication officielle du médicament qui peut être consommé également par les femmes durant l'allaitement et pour calmer les enfants « difficiles ». Suite à une vaste campagne publicitaire (50 revues médicales, 50 000 circulaires thérapeutiques, 250 000 lettres aux médecins en Allemagne), le produit, commercialisé le 1er octobre 1957, devient rapidement un best-seller.

En 1959, on estime à un million le nombre d'utilisateurs quotidiens en Allemagne, la firme écoule une tonne de thalidomide par mois, et le produit est le troisième médicament le plus vendu en Europe. Une compagnie anglaise, la Distillers Company, acquerra la licence et commercialisera la thalidomide sous le nom de Distaval®, stipulant à son tour dans la notice qu'elle pouvait être prise sans risque par les femmes enceintes. *In fine*, la molécule sera vendue dans 46 pays, par une bonne douzaine de compagnies sous licence, en Europe mais aussi en Asie, en Australie et en Afrique, sous une quarantaine de noms différents (dont le Softénon® en Belgique) ; dans bon nombre de formulations, la thalidomide sera mélangée à de la quinine, à de la vitamine C, (...) ou de l'aspirine, et même à des barbituriques.(...)

Assez rapidement également, les centres allemands de néonatalogie constatèrent une augmentation du nombre de nouveau-nés ayant des malformations rares et graves touchant surtout les membres (agénésie ou hypogénésie des bras et/ ou des jambes), mais également absence d'oreilles et surdité, paralysie faciale, lésions oculaires, anomalies cardiaques, digestives, urinaires et génitales. Faute de communication adéquate et d'enquête épidémiologique (rendues difficiles par l'absence de prescription obligatoire), chaque centre se croira victime de la fameuse loi des séries liées au hasard, d'autant plus que beaucoup de femmes enceintes avaient pris le médicament durant leur grossesse sans que cela n'entraîne de malformations. Aussi, et bien que le premier bébé atteint par la thalidomide soit né le 25 décembre 1956 (malformation des oreilles, le bébé était celui d'un employé de la firme qui avait reçu des échantillons ...), il faudra attendre le 16 septembre 1961 pour que Wiedeman publie (dans le Journal of the American Medical Association) 27 cas de phocomélie et suggère qu'une des nouvelles substances sur le marché en soit responsable. Dès lors, le Dr Lenz, chef du service de pédiatrie à l'hôpital universitaire d'Hambourg interrogera les mères des enfants mal formés et collectera, notamment par voie de petites annonces dans la presse, quatorze cas supplémentaires ayant pour dénominateur commun la prise de thalidomide. Au moment même, à l'autre bout de la terre, un obstétricien australien qui avait prescrit la thalidomide à ses patientes, le Dr Mc Bride arrive aux mêmes conclusions. Grâce à la divulgation au grand public des conclusions du Dr Lenz, les firmes Chemie Grunenthal et Distillers Co accepteront finalement, fin 1961, après des semaines de dénis obstinés, de retirer la thalidomide des marchés allemand et anglais. (...)

Chez l'Homme, la molécule est tératogène du 35^e au 50^e jour après les dernières menstruations, une période précoce où la femme peut encore aisément ignorer qu'elle est enceinte. Un seul et unique comprimé durant cette période suffit ! (...)

Document 3 : la molécule de thalidomide



Problématique :

Comment expliquer les deux propriétés très différentes de la thalidomide mises en évidence dans le texte du document 2 ? Répondre pour cela aux questions suivantes sur feuille séparée après avoir lu les trois documents précédents.

- 1) Initialement dans quels cas était prescrite la thalidomide ?
- 2) Quels ont été les effets dramatiques observés ?
- 3) A votre avis pourquoi ces effets n'ont-ils pas été observés dans les premiers tests sur animaux ?
- 4) Montrer que la thalidomide est une molécule chirale (on pourra chercher la présence d'éventuels carbones asymétriques) en justifiant et représenter les deux énantiomères correspondant.

5) Quelles sont les propositions exactes ?

Deux énantiomères ont :

- a/ toujours les mêmes propriétés chimiques
- b/ les mêmes propriétés chimiques vis-à-vis de molécules achirales
- c/ les mêmes propriétés chimiques vis-à-vis de molécules chirales
- d/ des propriétés chimiques toujours différentes

6) Comment expliquer alors les deux propriétés différentes de la thalidomide dans le corps humain ?

7) Est-ce que l'effet tératogène aurait été évité en administrant un seul énantiomère de la thalidomide ? Justifier.

8) Les laboratoires pharmaceutiques peuvent-ils mettre sur le marché une molécule sous la forme d'un mélange racémique sans étude préalable poussée ? Justifier.

b) Les diastéréoisomères

Deux molécules sont diastéréoisomères si elles sont des isomères de configuration tout en n'étant pas énantiomères.

Deux cas sont au programme :

- L'isomérisie Z/E

Exemple : le pent-2-ène présente deux diastéréoisomères, les dessiner et trouver l'isomère Z et l'isomère E.

Rappeler pourquoi ces deux molécules ne sont en effet pas superposables.

- Le cas des molécules avec deux carbones asymétriques

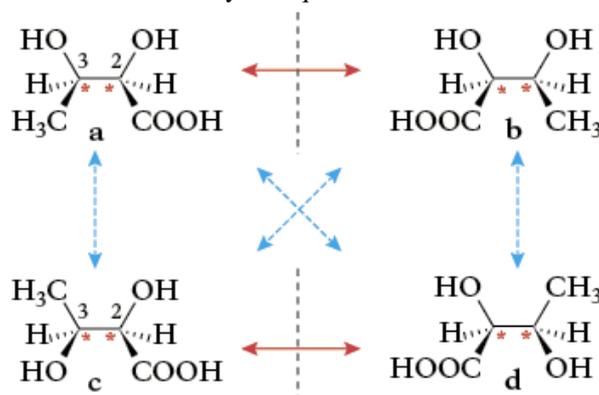
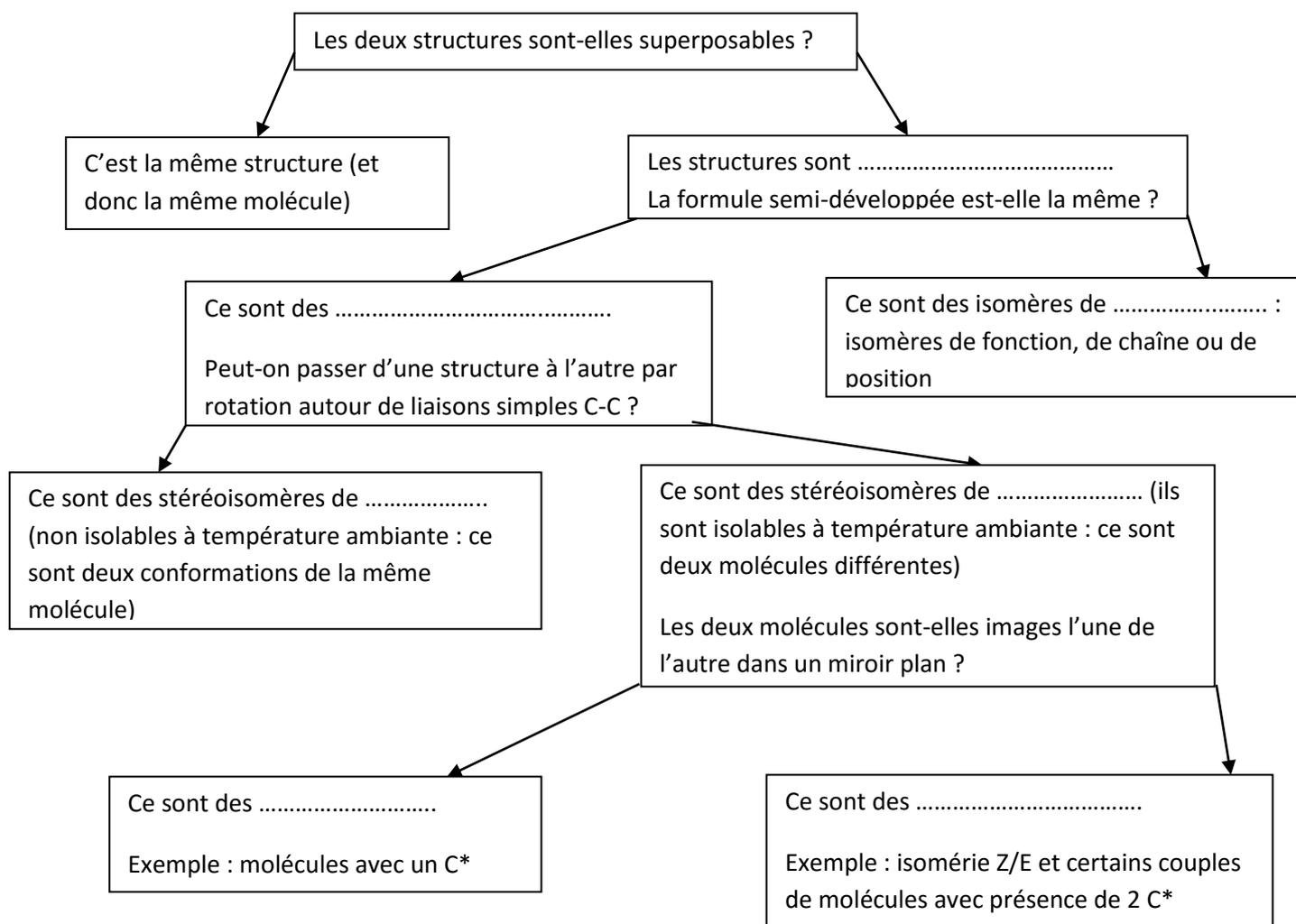


Diagramme récapitulatif sur l'isomérisation



III Réactivité des entités au niveau microscopique en chimie organique

L'idée générale est la suivante : lors d'une réaction élémentaire (c'est-à-dire une réaction qu'on ne peut plus décomposer en plusieurs sous-réactions dans un mécanisme réactionnel), un site riche en électrons d'une entité est capable de transférer/partager un doublet électronique à/avec un site pauvre en électrons, capable lui d'accepter ce transfert/partage de doublet électronique. (Si les deux sites sont sur deux entités différentes, la réaction élémentaire est une réaction entre deux entités par exemple entre deux molécules donc..... Si les sites sont sur la même entité, la réaction élémentaire se fera sur la même entité, par exemple sur la même molécule donc.....)

Attention ! Il est impératif, dans tous les cas, de faire apparaître tous les doublets liants et non liants susceptibles d'intervenir ainsi que les charges portées par les atomes intervenant dans le mécanisme.

1) Quels sont les sites donneurs de doublet(s) d'électrons ?

a) Ce sont en priorité les atomes porteurs d'une charge négative notée –

exemple : trouver et entourer en rouge le site donneur de doublet sur

l'ion méthanoate HCOO^- ,

l'ion hydroxyde,

l'ion bromure,

b) un atome très électronégatif porteur d'une charge partielle négative marquée δ^- –

On se reporte pour cela à l'électronégativité relative des éléments dans la molécule pour polariser les liaisons.

Rappels : l'électronégativité d'un élément, représentée par la lettre χ (lettre grecque « khi ») traduit sa capacité à attirer le ou les doublets d'électrons d'une liaison dans laquelle un atome de cet élément est engagé. Plus la valeur de l'électronégativité est élevée, plus l'élément est électronégatif. Les éléments les plus électronégatifs se trouvent dans le tableau périodique.

Dans une liaison A-B, si A et B ont des électronégativités différentes, si B est par exemple plus électronégatif que A, l'atome B portera une charge notée et l'atome A portera une charge

Les électronégativités ne sont pas à apprendre par cœur, elles seront fournies et il faudra les utiliser pour justifier la polarisation d'une liaison. Néanmoins, il est bien de connaître l'électronégativité relative des éléments par rapport au carbone : F, O, Cl, N, Br et I sont plus électronégatif que C ; H et C sont à peu près autant électronégatif et Mg est moins électronégatif que C.

élément	χ	élément	χ
F	4	Fe	1,8
O	3,5	Al	1,6
Cl	3,2	Mg	1,3
N	3	Li	1,0
Br	2,9	Na	0,9
I	2,7		
S	2,6		
C	2,5		
H	2,2		

Trouver et entourer en rouge le(s) site(s) donneurs des molécules suivantes en justifiant :

eau,

ammoniac,

propan-2-ol,

méthanoate de propyle,

éthanamine,

bromure de butylmagnésium $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Mg-Br}$

c) Un atome porteur d'un doublet non liant

Très souvent, cela recoupe les cas a) et b) précédents

d) L'un des deux atomes de carbone d'une liaison multiple CC (on ne peut pas savoir lequel à l'avance à votre niveau)

exemple : but-1-ène

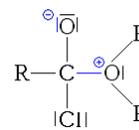
2) Quels sont les sites accepteurs de doublets ?

a) En priorité les atomes porteurs d'une charge positive et/ou d'une lacune électronique (il leur manque un doublet pour satisfaire la règle du duet ou de l'octet)

exemple : entourer en vert les sites accepteurs de doublets dans les entités suivantes :

ion hydrogène,

carbocation $C^+(CH_3)_3$,



b) un atome voisin d'atomes électronégatifs (porteur d'une charge partielle positive marquée δ^+)

Entourer en vert les sites accepteurs de doublets sur les entités de 1) b)

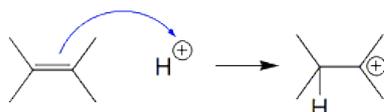
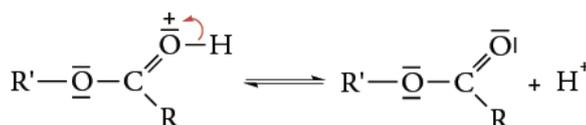
c) L'un des deux atomes de carbone d'une liaison multiple CC.

3) Transfert de doublet d'électrons

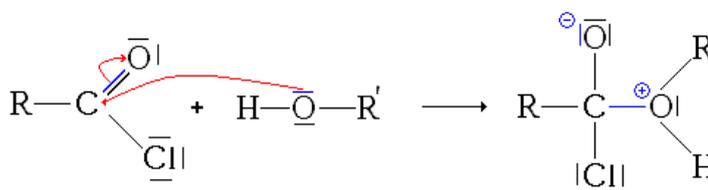
a) Interpréter une flèche courbe

Un transfert de doublet peut s'opérer du site donneur de doublet vers le site accepteur de doublet. Ce transfert est symbolisé par une flèche courbe qui part obligatoirement d'un doublet du site donneur de doublet et qui aboutit au site accepteur de doublet.

Exemples où un seul doublet est mis en jeu :



Exemple où deux doublets sont mis en jeu



Pour chacun des exemples précédents :

- Corriger éventuellement la flèche courbe si elle ne part pas parfaitement d'un doublet (elle doit toucher le doublet)
- Repasser en bleu dans les produits le doublet de chaque liaison créée éventuellement et trouver et repasser alors en bleu dans les réactifs le doublet à l'origine de cette création de liaison.
- Repasser en noir dans les réactifs le doublet de chaque liaison rompue éventuellement et trouver et repasser en noir alors dans les produits le doublet provenant de cette liaison rompue.
- Interpréter alors pour chaque liaison créée ou chaque liaison rompue le transfert électronique en trouvant **sur les réactifs** le site donneur (à encadrer en rouge par exemple en précisant en légende votre code de couleur) de doublet et le site accepteur (à encadrer en vert par exemple) de doublet pour chacun d'eux en justifiant

Remarque (ne pas apprendre) : scientifiquement, l'entité qui possède le site donneur de doublet est appelée le nucléophile (elle recherche et « aime » les noyaux chargés positivement pour leur donner ses doublets d'électrons) et l'entité qui possède le site accepteur de doublet est appelée l'électrophile (qui aime accueillir les électrons). Ces deux termes ne sont pas au programme de terminale mais vous les rencontrerez sûrement par ailleurs. Eviter de les employer cette année.

b) Dessiner une flèche courbe en la justifiant

Il s'agit maintenant de retrouver seul les flèches courbes permettant d'interpréter les étapes élémentaires d'un mécanisme réactionnel. La méthode est la suivante (par cœur) :

- Faire figurer tous les doublets liants et non liants intervenant dans la réaction en la réécrivant.
- Repasser en bleu dans les produits le doublet de chaque liaison créée éventuellement et trouver et repasser alors en bleu dans les réactifs le doublet à l'origine de cette création de liaison.
- Repasser en noir dans les réactifs le doublet de chaque liaison rompue éventuellement et trouver et repasser en noir alors dans les produits le doublet provenant de cette liaison rompue.
- Interpréter alors pour chaque liaison créée ou chaque liaison rompue le transfert électronique en trouvant **sur les réactifs** le site donneur (à encadrer en rouge par exemple en précisant en légende votre code de couleur) de doublet et le site accepteur (à encadrer en vert par exemple) de doublet pour chacun d'eux en justifiant et en faisant simultanément apparaître la ou les flèche(s) courbe symbolisant ce ou ces transfert(s) de doublet électronique.

Exemples :

- L'ammoniac est une base qui réagit avec l'ion hydrogène : $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$. Interpréter cette réaction au niveau microscopique.
- Hydrolyse basique d'un ester : interpréter les trois réactions élémentaires

