

COURS D'ETUDE DES MEDICAMENTS ORGANIQUES

A l'usage des étudiants de 2^{ème} bachelier en Sciences Pharmaceutiques et années suivantes

ANALYSE DES MEDICAMENTS ORGANIQUES

Partie générale: stéréoisométrie, propriétés physico-chimiques et réactivité des principales fonctions et groupements d'atomes.

Professeur F. Dufrasne,

Faculté de Pharmacie,

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique Organique.

Avec la collaboration du Prof. J. Nève et du Prof. M. Gelbcke.

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION (abréviations et symboles, types de réaction et colorants).....	4
B. NOTIONS DE STEREOCHIMIE	9
B.1. CONCEPTS ET DEFINITIONS	9
B.2. PROPRIETES DES STEREOISOMERES	18
C. ANALYSE ET PROPRIETES DES FONCTIONS CHIMIQUES.....	19
C.1. HYDROCARBURES	19
C.1.a. Hydrocarbures saturés.....	19
C.1.b. Hydrocarbures insaturés à doubles liaisons : les alcènes	23
C.1.c. Hydrocarbures insaturés à triples liaisons : les alcynes	26
C.2. ORGANOHALOGENES	28
C.3. ALCOOLS.....	35
C.4. ETHERS OXYGENES ou ETHERS OXYDES	41
C.5. COMPOSES CARBONYLES (aldéhydes et cétones).....	43
C.5.a. Aldéhydes	44
C.5.b. Cétones	54
C.6. DERIVES SOUFRES	58
C.6.a. Thiols, disulfures et thioéthers.....	58
C.6.b. Dérivés oxygénés des thiols : sulfones, sulfoxydes, acides sulfoniques, sulfonates, sulfates et sulfonamides	61
C.7. ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES	64
C.7.a. Acides carboxyliques	64
C.7.b. Dérivés d'acides carboxyliques : esters et lactones.....	80
C.7.b.1. Esters	80
C.7.b.2. Lactones.....	82
C.8. AMINES ET DERIVES	83
C.8.a. Amines aliphatiques.....	83
C.8.b. Dérivés des amines	97
C.8.b.1. Ammoniums quaternaires	97
C.8.b.2. Amides et dérivés	99
C.8.b.3. Amidines et guanidines	106
C.8.b.4. Hydrazines, hydrazides et hydrazones.....	108
C.8.b.5. Alcaloïdes	110
C.8.b.6. Acides aminés	111
C.8.b.7. Protéines et peptides.....	115
C.9. POLYOLS ET SUCRES	116
C.9.a. Polyols	116
C.9.b. Sucres ou Oses.....	119
C.10. SERIE AROMATIQUE	125
C.10.a. Phénols.....	128
C.10.b. Amines aromatiques	137
C.10.c. Nitroaromatiques (Dérivés Nitrés).....	142
C.10.d. Dérivés Hétéroaromatiques	145
C.10.d.1. Dérivés de la pyridine.....	145
C.10.d.2. Dérivés du pyrrole et de l'indole	151
C.10.d.3. Dérivés de l'imidazole	157
C.10.d.4. Autres hétérocycles.....	160
C.11. REACTIONS DE DETECTION DES OXYDANTS ET REDUCTEURS	162
C.11.a. Réducteurs	162

C.11.b. Oxydants	166
ANNEXE 1 : Nomenclature des principaux cycles et hétérocycles	167
ANNEXE 2 : Principaux réactifs, leur composition et leurs utilisations	169
ANNEXE 3: Principaux réactifs acides, bases, oxydants et réducteurs utilisés en analyse pharmaceutique	176
ANNEXE 4: Principaux agents chimiques utilisés pour salifier les médicaments acides et basiques	178
INDEX GENERAL	179

A. INTRODUCTION

Les fonctions et groupements d'atomes sont à l'origine même du fonctionnement des médicaments. En effet, ceux-ci doivent interagir avec leur cible de manière plus ou moins intense afin de la bloquer ou de l'activer. Ces interactions peuvent être de plusieurs types: forces ioniques, de Van der Waals, ponts H, interactions aromatiques et hydrophobes. Dans certains cas, ce sont de véritables réactions chimiques qui se produisent, conduisant à la formation de liaisons covalentes entre un élément de la cible et le médicament (liaison plus ou moins réversible voire irréversible selon la nature des atomes présents). Enfin, si la cible contient un élément métallique, on peut agir en complexant ce métal au moyen de groupements chimiques appropriés.

A côté de ces phénomènes propres à l'action du médicament, il existe toute une série de modulations pharmacologiques qui peuvent être effectuées sur les structures afin de modifier la pharmacocinétique et la toxicité des molécules à intérêt thérapeutique. Dans cette catégorie, on retrouvera les prodrogues et les soft-drogues qui sont des structures chimiquement modifiées dans le but d'améliorer la biodisponibilité du médicament, de diminuer sa toxicité, de faciliter sa prise ou de cibler un ou des organes particuliers. Il est également possible d'augmenter ou de diminuer la durée de vie de la molécule dans l'organisme, respectivement, en protégeant ou fragilisant des groupements chimiques.

Enfin, on doit également signaler que de nombreux excipients sont choisis afin d'obtenir des caractéristiques galéniques bien précises telles que la consistance, le point de fusion, la solubilité dans l'eau en fonction de la température ou du pH, ainsi que leur propriétés tensioactives.

Toutes ces caractéristiques dépendent presque totalement des fonctions chimiques ou groupements d'atomes présents dans les molécules. Les propriétés individuelles des atomes, celles de leurs liaisons ainsi que leur agencement spatial permet d'expliquer une très grande majorité des propriétés physico-chimiques, biologiques et pharmacocinétiques des médicaments. L'évolution de la chimie organique vers la chimie « bioorganique », qui tente de rassembler tous ces paramètres, conduit à une vision plus générale de l'influence de la chimie organique sur les sciences pharmaceutiques et médicales.

Le but du présent syllabus est donc de présenter les grands concepts de chimie organique qui interviennent en chimie médicinale et en chimie pharmaceutique. Il est subdivisé en deux grandes parties. La première est un rappel des notions principales de stéréochimie, une discipline cible d'un intérêt grandissant depuis une vingtaine d'années et qui est aujourd'hui incontournable. La deuxième est une présentation des différentes fonctions et groupements d'atomes que l'on retrouve le plus souvent dans les médicaments organiques. Chaque fonction est présentée de la manière suivante:

- propriétés physico-chimiques générales: répartition électronique et interactions possibles, propriétés oxydoréductrices et acido-basiques, solubilité dans l'eau, les bases ou les acides;
- propriétés chimiques générales: stabilité, réactions générales ou spécifiques d'identification de la fonction (le cas échéant);
- utilisation en chimie pharmaceutique organique avec des exemples de médicaments.

Des informations moins essentielles mais qui peuvent aider l'étudiant au laboratoire seront également données en petits caractères. On trouvera également, à la fin de l'ouvrage, un tableau reprenant les principaux cycles et hétérocycles avec leur nom, ainsi qu'un répertoire des réactifs couramment utilisés au laboratoire avec leurs utilisations principales.

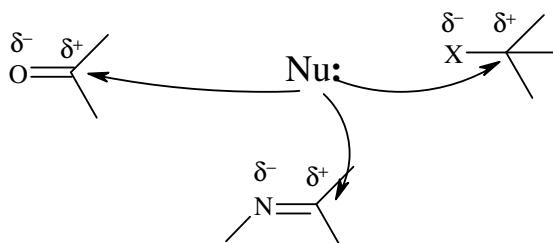
• Abréviations et symboles:

:	Doublet électronique non-liant	ΔT	Chauffage
$A\bar{\square}$	Acide de Lewis	GP	Groupe partant
Ar	Aryle = benzène = phényle	L	Ligand
$B:$	Base de Lewis	h ν	Lumière
$E\square$	Electrophile	[Ox]	Oxydant (sans autre précision)
EA	Electroattracteur	Nu:	Nucléophile
ED	Electrodonneur	R	Radical = chaîne hydrocarbonée variable
\ddagger	Etat de transition	X^-	Halogénure
δ^+, δ^-	Charge partielle + et -	$Y\bullet$	Radical libre

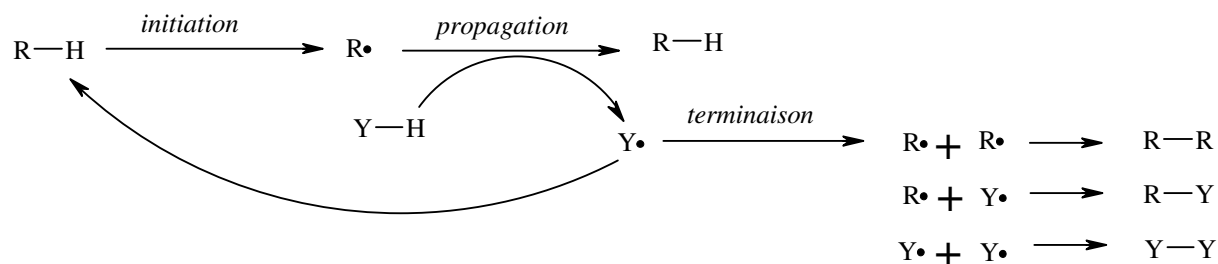
• Types de réactions rencontrées:

Pour comprendre les réactions chimiques appliquées aux médicaments, il suffit de bien retenir les deux types de réactions chimiques représentatives des mécanismes présentés dans la suite du syllabus. On retrouve principalement deux types de réactions: les réactions d'attaque ou d'addition nucléophiles (1) et les réactions radicalaires (2). Les réactions nucléophiles sont, de loin, les plus nombreuses.

(1) Attaques nucléophiles: le principe est qu'un atome riche en électron va réagir avec un atome pauvre en électron. On retrouve, dans cette catégorie, les substitutions nucléophiles, et les additions sur les carbonyles (et leurs dérivés), mais aussi les réactions oxydations et de réductions:



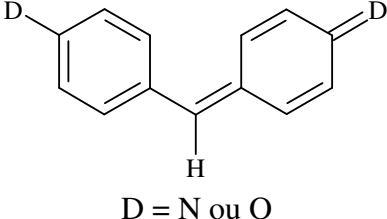
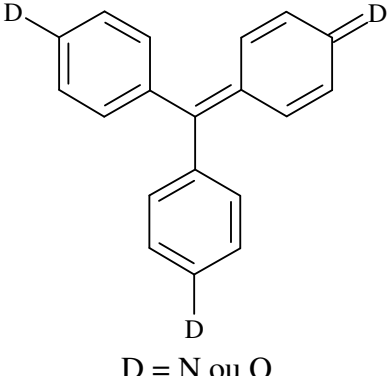
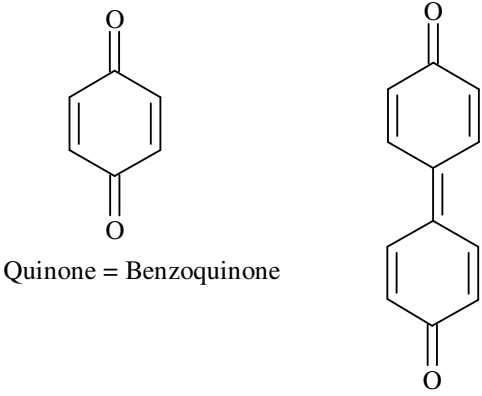
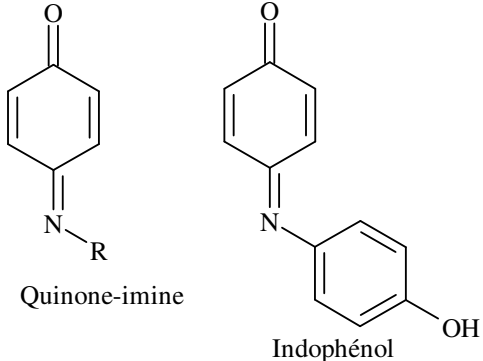
(2) Réactions radicalaires: entre deux radicaux. Elles nécessitent un agent activant qui est initiateur de radicaux libres. Celui-ci peut être un peroxyde (réaction de type *FENTON* par exemple), un halogène (dihalogène comme Cl_2), de l'oxygène singulet, de la lumière,...

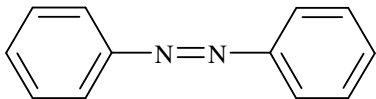
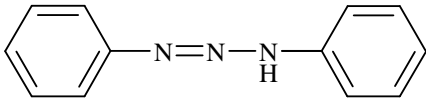
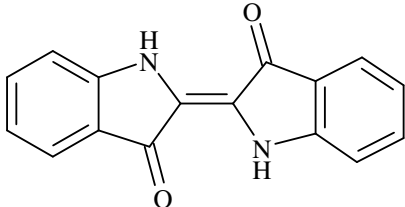
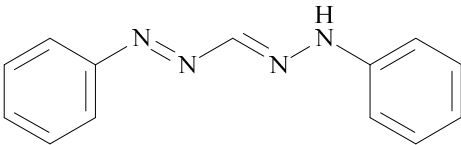


• Types de colorants:

Tous les colorants sont basés sur des structures dans lesquelles un grand nombre de doubles liaisons sont conjuguées et peuvent conduire à des délocalisations. La présence d'un hétéroatome portant au moins au doublet non-liant, comme un O ou un N, augmente encore la chance de voir apparaître un chromophore dans le domaine du visible.

Les molécules reprises ci-dessous sont les structures de bases des colorants que l'on retrouve dans la très grande majorité des réactions chimiques du syllabus.

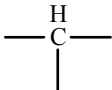


Diarylméthanes	 <p style="text-align: center;">D = N ou O</p>
Triarylméthanes	 <p style="text-align: center;">D = N ou O</p>
Quinones	 <p style="text-align: center;">Quinone = Benzoquinone</p>
Quinone-imine et indophénol	 <p style="text-align: center;">Quinone-imine</p> <p style="text-align: center;">Indophénol</p>

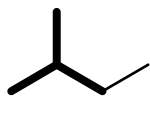
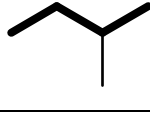


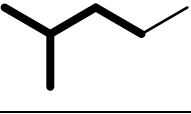

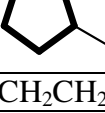
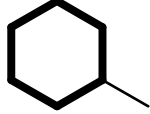
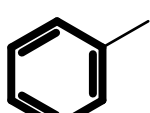
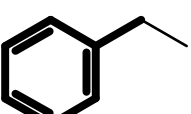
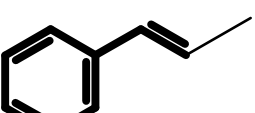
Diazoïque	
Triazoïque	
Indigo	
Formazan	

• Radicaux alkyles (classés par nombre de C) :

Un radical (attention : à ne pas confondre avec un radical libre !) est un groupe d'atomes formé de carbone, d'hydrogène et parfois d'hétéroatomes, possédant généralement un nom particulier calqué sur la nomenclature IUPAC classique ou dérivé d'un produit naturel connu sous un nom vernaculaire.

Dans les structures chimiques développées, les groupements en question sont en traits gras.

Nombre de C	Nom du radical	Nom alternatif	Structure
1	Méthyle		CH ₃ -
	Méthylène		-CH ₂ -
	Méthyne	-form-	
	Méthanoyle	Formyle	HCO-
2	Ethyle		CH ₃ CH ₂ -
	Ethanoyle	Acétyle	CH ₃ CO-
	Vinyle		CH ₂ =CH-
	Ethynyl	Acétylène	CH≡CH-
3	Propyle = n-propyle*		CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
	Propanoyle	Propionyle	CH ₃ CH ₂ O-
	Isopropyle		
	Allyle		CH ₂ =CHCH ₂ -
	Propargyle		CH≡CHCH ₂ -
	Cyclopropyle		

Nombre de C	Nom du radical	Nom alternatif	Structure
4	Butyle	n-butyle*	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
	Butanoyle	Butyryle	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$
	Isobutyle		
	Sec-butyle	2-butyle	
	Tert-butyle		
	Cyclobutyle		
5	Pentyle = n-Pentyle*	Amyle	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
	Isopentyle		
	Néopentyle		
	Cyclopentyle		
6	Hexyle = n-Hexyle*		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
	Cyclohexyle		
	Phényle		
7	Benzyle	Phényléméthyle	
8	Styryle		

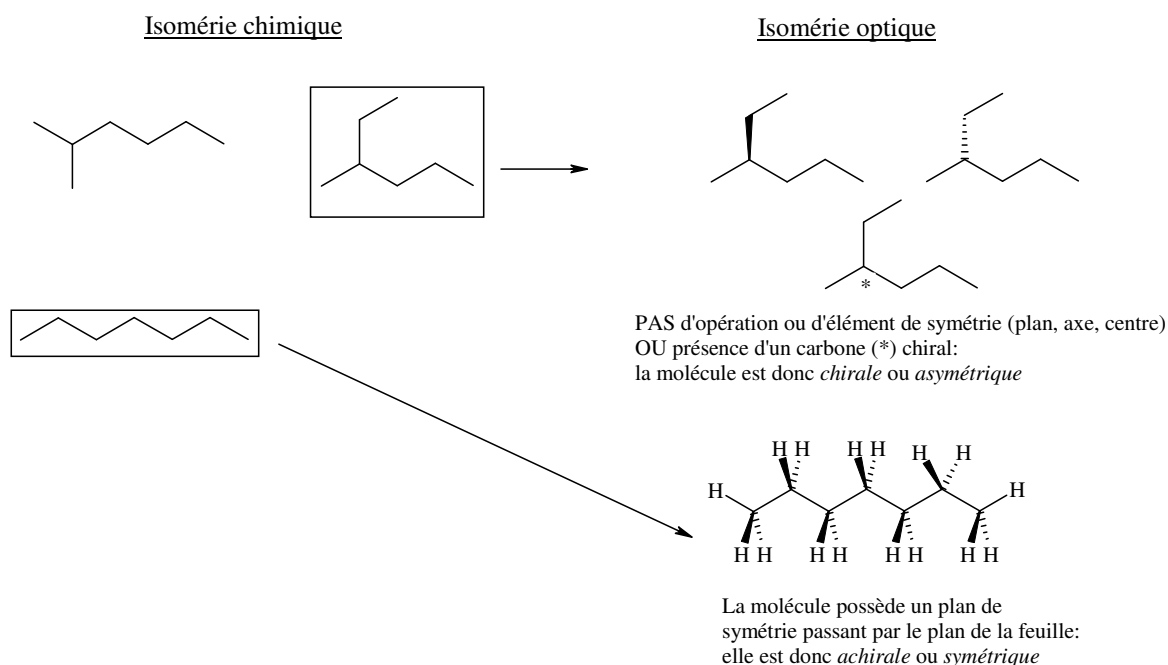
* Un alcane « normal » ou « n »-alcane est un hydrocarbure à chaîne linéaire.

B. NOTIONS DE STEREOCHIMIE

B.1. CONCEPTS ET DEFINITIONS

Les **isomères** sont des structures chimiques qui possèdent la même formule brute mais qui peuvent se différencier de deux manières. On trouvera d'abord les **isomères chimiques** pour lequel l'organisation des atomes les uns par rapport aux autres est différente. Ensuite, on parlera d'**isométrie optique** ou de **stéréochimie**. La stéréochimie est la branche de la chimie qui traite de l'agencement spatial des atomes les uns par rapport aux autres. Elle décrit et étudie donc les isomères optiques ou **stéréoisomères** que l'on peut définir de la manière suivante: des stéréoisomères sont des molécules pour lesquelles la position des atomes et les liaisons qu'ils forment les uns avec les autres sont les mêmes mais qui se différencient par la position d'au moins deux atomes ou groupement d'atome dans l'espace (cf. exemple de l'heptane ci-dessous). Pour détecter s'il existe plusieurs stéréoisomères pour une même molécule, on peut procéder de deux manières différentes: soit on recherche s'il existe des éléments de symétrie dans la molécule (plan, axe, centre); soit on recherche la présence d'un **carbone chiral** au moins (carbone dont les quatre substituants sont différents). Cette définition est extrêmement simple, voire simpliste, mais elle est tout à fait utilisable pour les médicaments qui ne présentent pas d'éléments de stéréoisométrie « exotiques » comme on peut en trouver en chimie. Il existe en effet des cas où la stéréochimie peut être extrêmement complexe. Cependant, ceux-ci sont plutôt des curiosités scientifiques et sortent du cadre de ce cours.

Isoméries de l'heptane

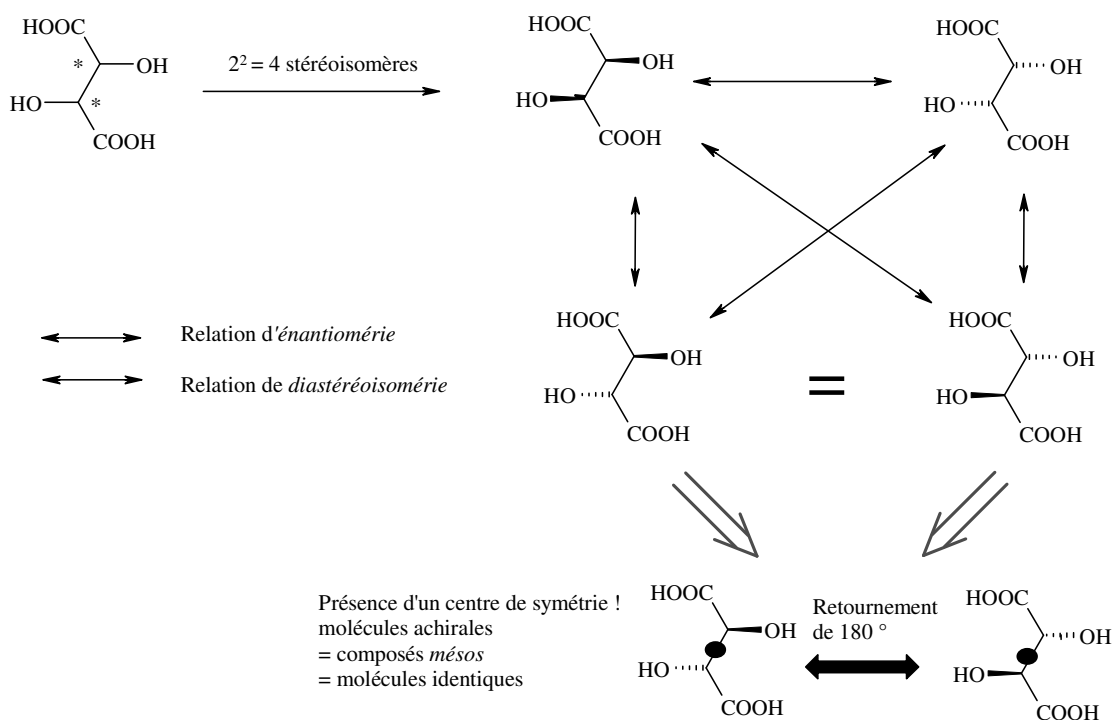


Dès qu'un élément source de chiralité est présent, on peut observer différents types de stéréoisomères dont le nombre et la qualité varie en fonction du nombre de ces éléments. On trouvera d'abord les **énantiomères**, qui sont des images spéculaires, c'est-à-dire des images les uns des autres dans un miroir, non superposables. A partir de deux éléments de chiralité, on se trouve également devant la possibilité d'avoir des stéréoisomères qui ne sont plus images l'un de l'autre dans un miroir: ce sont des **diastéréoisomères**. Le nombre de stéréoisomères totaux est égal à 2^n , n étant le nombre d'éléments de chiralité. Cependant, il existe deux grandes exceptions à cette règle générale:

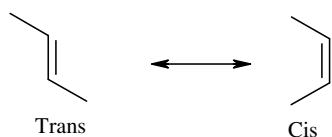
1. dès que 2 éléments de chiralité sont présents, des éléments de symétrie peuvent apparaître, réduisant ainsi le nombre de stéréoisomères. C'est ce que l'on nomme des composés **mésos** (cf. cas de l'acide tartrique ci-dessous qui possède 3 stéréoisomères et non 4 car les deux composés mésos sont en fait la même molécule);
2. des relations de diastéréoisomérisie peuvent exister sans qu'il y ait de relation d'énantiomérisie. C'est le cas des alcènes qui présentent une isomérisie **cis-trans** (ou Z-E) dans laquelle chaque isomère n'est pas une image spéculaire de l'autre (cf. le cas du but-2-ène ci-dessous).

La relation de diastéréoisomérisie fait partie du domaine de la **configuration relative**: elle étudie la *position relative* des atomes les uns par rapport aux autres. L'énantiomérisie, elle, va être en relation avec la **configuration absolue** des atomes, c'est-à-dire leur *position réelle* dans l'espace, autour de l'élément de chiralité.

Acide tartrique

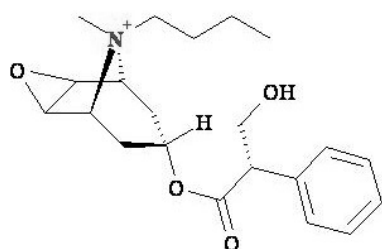


But-2-ène

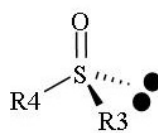


Possèdent un élément de symétrie (plans passant dans le sens de la feuille) MAIS ne sont pas les mêmes molécules, ne sont pas des images spéculaires et ne sont pas superposables: ce sont donc des **diastéréoisomères** !

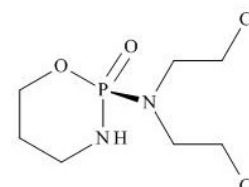
Pour être complet, il faut signaler que d'autres atomes que le carbone peuvent présenter une chiralité. Dans les médicaments en particulier, on retrouvera principalement les sulfoxydes (ex.: oméprazole), les ammoniums quaternaires (ex.: N-butylscopolamine) et les dérivés des phosphates et phosphites (ex. : la cyclophosphamide) qui, tout comme le carbone, possèdent 4 substituants et une structure tétraédrique.



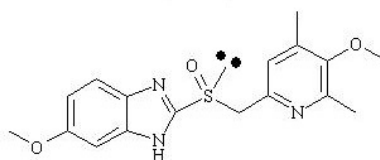
Ammonium quaternaire
N-butylscopolamine
(antispasmodique gastro-intestinal)



Sulfoxyde
Oméprazole
(ulcère)

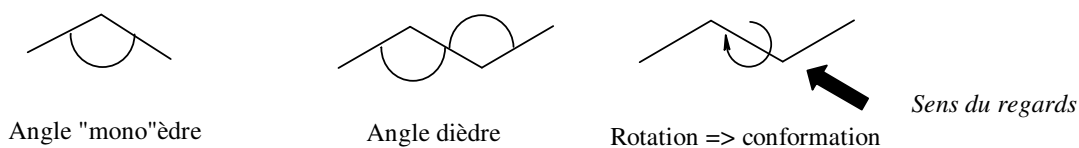


Phosphamide
Cyclophosphamide (anticancéreux)

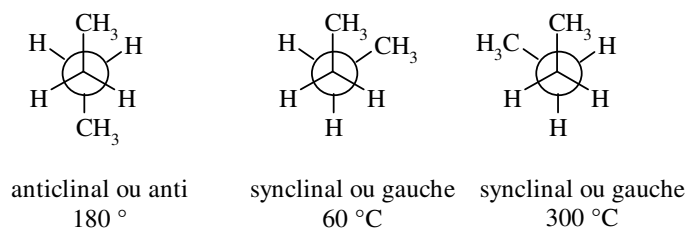


Le monde des isomères serait finalement très simple si l'on s'arrêtait aux isomères purement structuraux. Cependant, si les atomes sont « fixés » dans une configuration absolue bien précise, ils peuvent néanmoins bouger les uns par rapport aux autres et subir différents mouvements: élongation, déformation, rotation. Dès que l'on s'intéresse à la rotation autour d'une liaison et aux différents angles obtenus, on va parler de la **conformation** (ou plutôt des conformations) de la molécule. L'angle dont on parle ici est un dièdre (« qui possède deux angles »), formé par trois liaisons chimiques (cf. schéma). En faisant une rotation de 360° autour de la liaison centrale, on obtient ainsi des **conformères** ou **rotamères**, associés chacun à une énergie qui rend compte de sa stabilité relative. Il existe une nomenclature pour ces conformations. On distingue d'abord les conformations **éclipsées** et **décalées** (ou **alternées**). Ensuite, on retrouve deux sous-types de conformations décalées: l'**anti** (substituants les plus volumineux totalement opposés, les plus éloignés possibles) et la **syn** (substituants plus proches). Il convient aussi de rappeler que, sauf de rares cas dans lesquels des molécules sont presque uniquement représentées par un seul conformère, ils coexistent tous en solution et que leur distribution est en relation directe avec leurs énergies respectives.

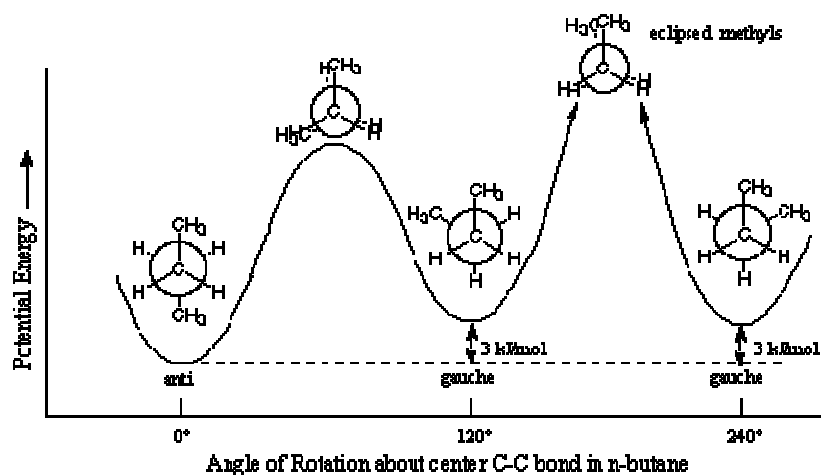
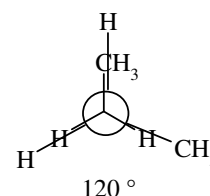
Exemple du butane



CONFORMATIONS DECALEES



CONFORMATIONS ECLIPSEES

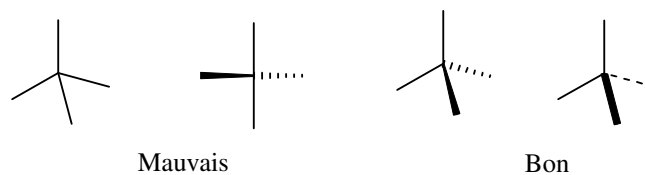


Pour définir et décrire les stéréoisomères et les conformères, ainsi que leur composition, on utilise une nomenclature extrêmement précise dont nous nous limiterons ici à détailler les notions les plus importantes.

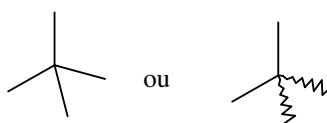
• **Enantiomères:** c'est la nomenclature de *CAHN-INGOLD-PRELOG* (ou CIP) qui les décrits. On utilise les termes *R* ou *S* pour chaque atome chiral. On procède comme suit:

1. classer les substituants par ordre d'importance (masse moléculaire relative ou numéro atomique → même opération mais aux « rangs » suivants → nombre de liaisons),
2. « regarder » le centre chiral dans le sens de la liaison entre le C et l'élément placé en dernier,
3. déterminer le sens de rotation.

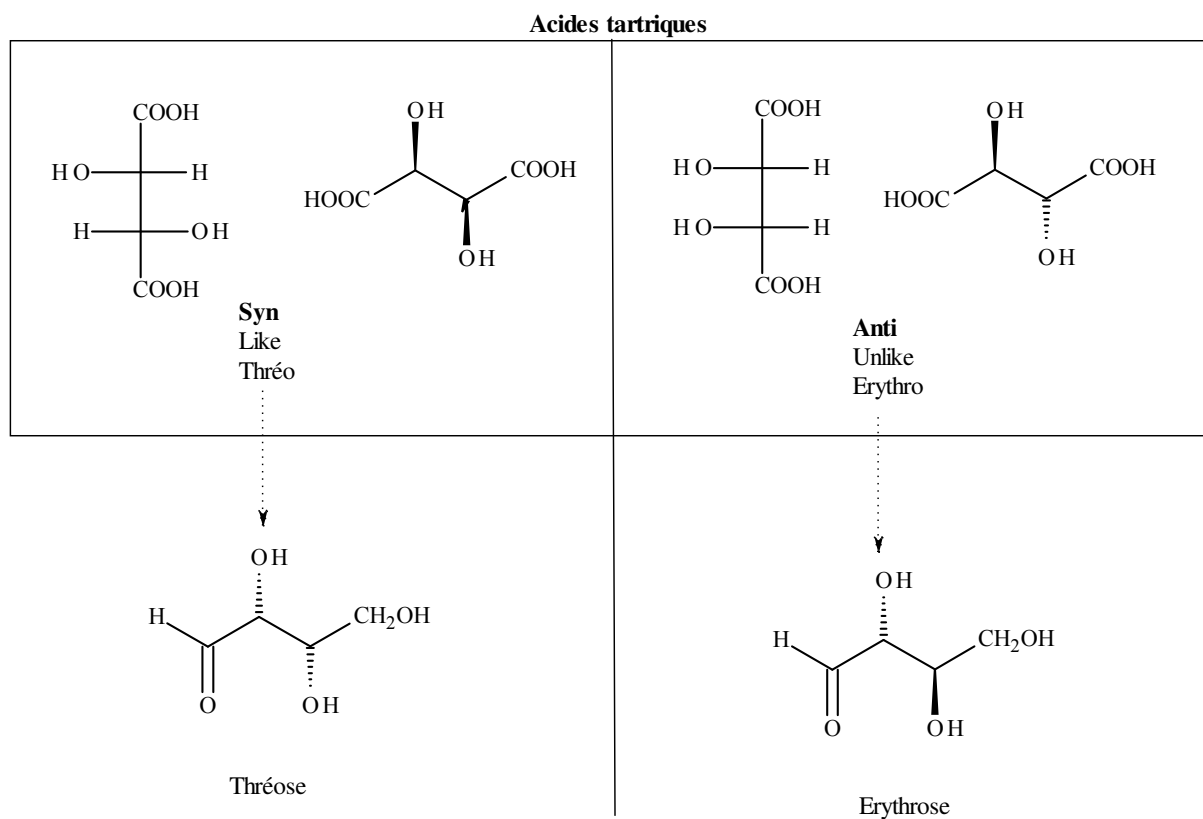
La représentation doit se faire au moyen des descripteurs suivants:



Si on ne connaît pas la configuration absolue d'un carbone ou si on parle d'un mélange racémique, on utilisera les représentations suivantes:



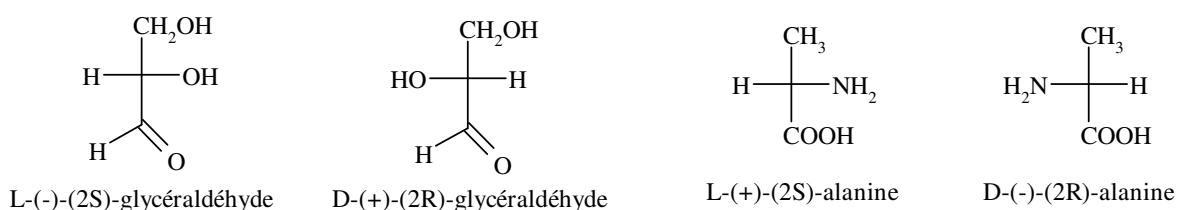
- **Diastéréoisomères:** une nomenclature existe pour les composés à 2 carbones chiraux contigus mais elle n'est pas utilisée dans la pharmacopée européenne. Pour information, il s'agit des descripteurs *érythro* (aussi appelé *anti* ou *unlike*, calqué sur la configuration absolue du sucre érythrose) et *thréo* (aussi appelé *syn* ou *like*, calqué sur la configuration absolue du sucre thréose).



• **D,L**: cette nomenclature est source de confusion et est de moins en moins utilisée. Elle trouve deux applications:

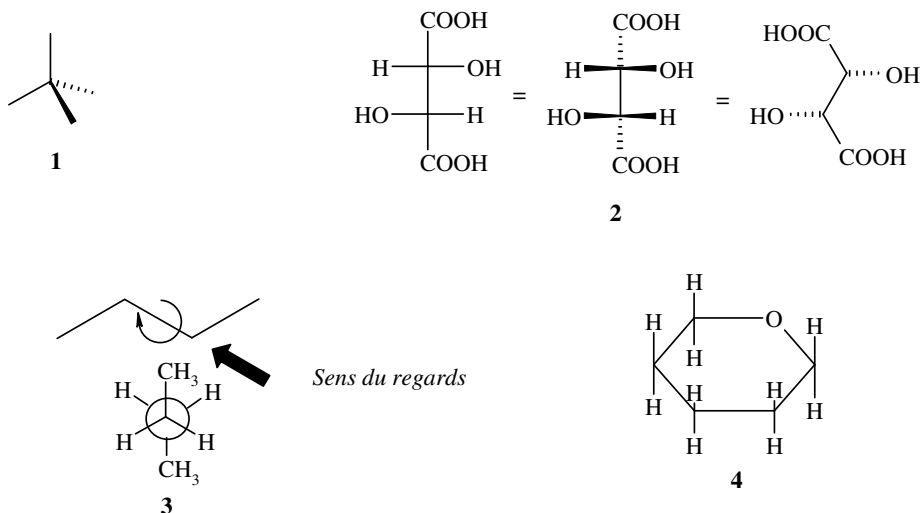
1. Pour certains « produits naturels »: les sucres et les acides aminés. Elle se base sur la configuration absolue du carbone porteur de l'aldéhyde ou de la fonction acide suivant le cas. Les modèles de base sont toujours les énantiomères du glycéraldéhyde. Il faut cependant faire attention au fait que, dans cette nomenclature, il n'existe aucune relation directe entre le fait qu'un composé soit D ou L et le sens de la déviation optique qu'il induit. Cela se fait au cas par cas.
2. Pour tous les autres, le D signifie dextrogyre, le L lévogyre et le « D,L » mélange racémique (ex.: D-éphédrine, L-noradrénaline). Il est en rapport avec le sens de la déviation de la lumière polarisée.
3. Pour éviter les confusions, on préfère parfois utiliser les lettres minuscules : « d » et « l » ou « *d* » et « *l* », en particulier dans les livres anglo-saxons.

Symbolisme D/L



• **Représentations**: on distingue plusieurs représentations, parfois spécifiques de certaines catégories de produit. En voici un rappel (voir page suivante):

1. Carbone chiral: méthode de *CRAM* ou méthode dite du « coin volant ».
2. Projection de *FISHER*: autre méthode générale.
3. Projection de *CRAM* : la chaîne hydrocarbonée principale est dans le plan de la feuille et les substituants sont placés sur les côté selon la méthode du « coin volant » (ce qui sort du plan est en trait plein, ce qui rentre en trait hachuré). On peut omettre d'indiquer les H pour simplifier la représentation.
3. Projection de *NEWMAN*: pour l'étude des conformères.
4. Projection de *HAWORTH*: pour les sucres et dérivés.



• **Mélange racémique:** c'est un mélange équimoléculaire de deux énantiomères. Pour le signifier, on peut utiliser deux moyens distincts:

1. DL ou (\pm) en début de nom chimique ou vernaculaire (p.ex. DL-phényléthanol ou DL-amphétamine): on peut l'utiliser pour n'importe quel produit, y compris ceux qui ne sont pas des sucres ou des acides aminés. Cette nomenclature est de moins en moins courante.
2. RS dans le nom chimique de la molécule, avec des chiffres indiquant le carbone chiral ou non (p. ex. (1RS)-1-Phényléthan-1-ol).

Quand le mélange des énantiomères n'est pas dans la proportion 50:50, on a un simple mélange d'énantiomères. On dit alors qu'il y a un énantiomère majoritaire et qu'il n'est pas optiquement pur sans autre indication. On peut toutefois calculer un **excès énantiomérique** de la manière suivante:

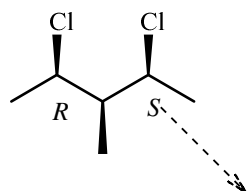
pourcentage en énantiomère majoritaire - pourcentage en énantiomère minoritaire

On peut aussi calculer des excès diastéréoisomériques mais l'usage de cette formule est strictement limité aux mélanges de 2 composants seulement (mélanges dits « binaires »).

• **Anomère et épimère :** des épimères sont des molécules qui ne se différencient que par la configuration absolue d'un seul carbone chiral. Ce terme est en fait un synonyme de diastéréoisomère. Par exemple, les acides tartriques (R,R) et (R,S) sont des épimères (voir p.9). Le terme anomère est apparenté à épimère mais ne s'applique qu'à des molécules cycliques qui diffèrent par la configuration absolue d'un carbone chiral à condition que ce carbone soit né lors d'une réaction de cyclisation spontanée. On emploie par exemple ce terme avec les sucres (voir chapitre C.9.b.).

● **Pseudochiralité** : un atome est dit pseudochiral s'il n'est pas chiral car symétriquement substitué, mais présente des substituants asymétriques de chiralité opposée. En voici 2 exemples dont l'un est une molécule d'intérêt pharmaceutique : l'atropine.

Dans le premier exemple, la molécule n'est pas chirale dans son ensemble, mais comporte pourtant 2 carbones chiraux de configuration absolue *R* et *S*.

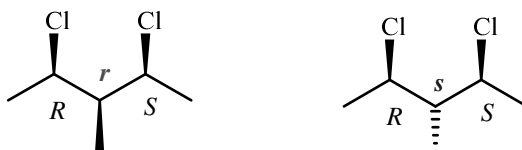


La molécule est symétrique :
elle n'est donc pas chirale

Les atomes portant les Cl sont eux chiraux

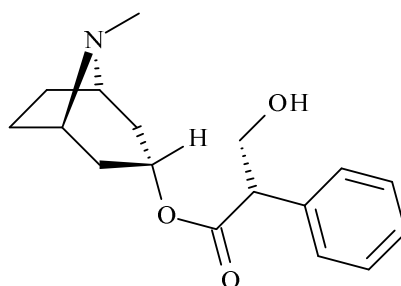
Il existe pourtant 2 stéréoisomères possibles, suivant que le CH₃ en position 3 est « vers le haut ou vers le bas ». Ces deux stéréoisomères sont en fait des diastéréoisomères et il faut définir la configuration absolue du C central. Or, c'est possible puisque les C adjacents sont, respectivement, *R* et *S* (le *R* étant prioritaire par rapport au *S*). On peut donc classer les substituants par ordre d'importance : (1) le C de configuration absolue *R* portant le Cl, (2) le C de configuration absolue *S* portant le Cl, (3) le CH₃ et (4) le H.

Pour bien différencier la nomenclature de la configuration absolue des atomes chiraux de celles des atomes pseudochiraux, on ne leur attribue pas les lettres *R* et *S* mais bien *r* et *s*.

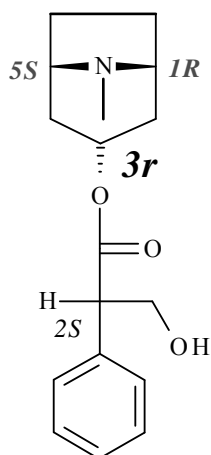


L'exemple de l'atropine peut être expliqué de la même manière. Son nom IUPAC est (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Voici sa structure :

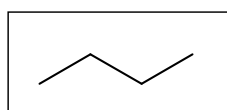


et une autre représentation permettant de mieux comprendre la pseudochiralité sur base du premier exemple:

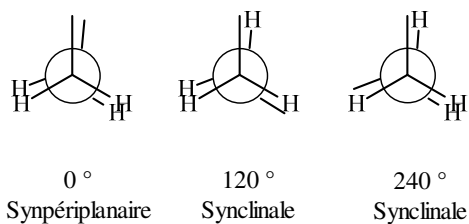


• **Conformères** : la nomenclature des conformères est relativement compliquée et varie selon les angles dièdres entre les substituants les plus volumineux ou « lourds » en terme de nomenclature CIP. Les angles correspondant sont mis en relation avec m'énergie du système afin d'étudier la stabilité relative de ces différents isomères. L'exemple du butane illustre ces différents cas.

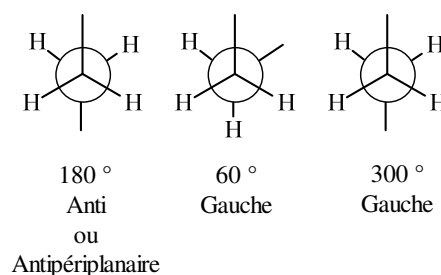
1. La première phase de description, relativement simple, comprend les formes **éclipsées** (ou **syn**) et **décalées**. Les formes éclipsées, dans lesquelles les substituants les plus volumineux sont face-à-face, sont énergétiquement très défavorables et transitoires (considérées comme des états de transition). Elles se présentent lorsque les angles sont situés aux environs de 0° (**syn-périplanaire**), et de 120° et 240° (**synclinale**).
2. Parmi les formes décalées, on peut distinguer, selon les angles dièdres formés, les conformères suivants :
 - 180° = **anti** ou **anti-périplanaire** : les substituants les plus volumineux sont les plus éloignés,
 - 60° et 300° = **gauche**.



Eclipsées



Décalées



B.2. PROPRIETES DES STEREOISOMERES

Les propriétés des stéréoisomères varient selon que l'on a affaire à des énantiomères ou à des diastéréoisomères. De manière très générale, on peut dire que deux diastéréoisomères d'une même substance se comportent comme deux produits chimiques distincts, alors que des énantiomères se différencient uniquement par leurs propriétés optiques, c'est-à-dire par **polarimétrie**. Il faut néanmoins faire la distinction entre les propriétés chimiques et physiques. En effet, il est possible que des réactions chimiques donnent des résultats différents pour deux diastéréoisomères. Ces cas sont toutefois trop peu nombreux pour en faire une généralité. Ce sont bien les propriétés physiques qui permettent de manière sûre de différencier des diastéréoisomères. Les techniques suivantes peuvent être utilisées: point de fusion, solubilité, techniques chromatographiques, point d'ébullition. La polarimétrie donne bien sûr des résultats différents pour les diastéréoisomères, mais cette technique est bien plus utile pour différencier les énantiomères.

C. ANALYSE ET PROPRIETES DES FONCTIONS CHIMIQUES

C.1. HYDROCARBURES

C.1.a. Hydrocarbures saturés.

- **Structure chimique générale.**

Les hydrocarbures saturés ne contiennent que du carbone et de l'hydrogène. Toutes les liaisons C-C sont saturées ou, dit autrement, tous les atomes de carbones sont hybridés sp^3 .

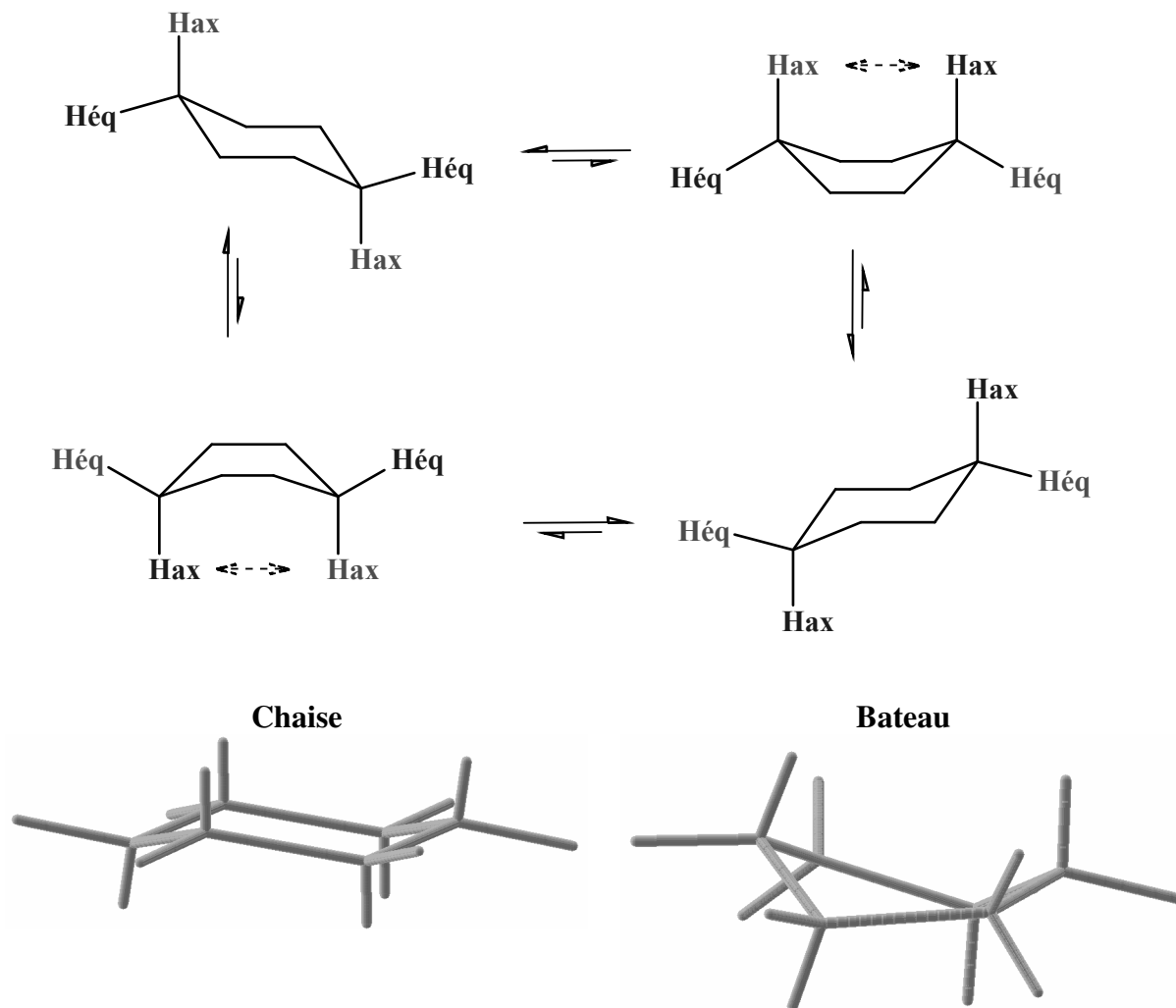
Les hydrocarbures organisés en chaîne sont appelés alcane aliphatiques.

Les hydrocarbures cycliques sont qualifiés d'alcane alicycliques.

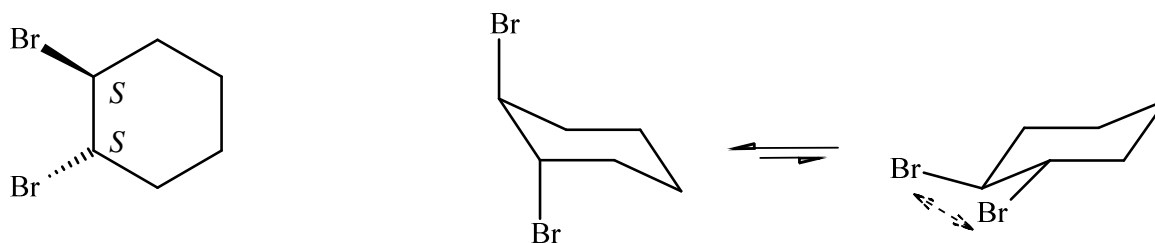
La structure tridimensionnelle des hydrocarbures aliphatiques dépend des conformations majoritaires existantes qui peuvent être très nombreuses et, par conséquent, extrêmement difficiles à analyser. Les hydrocarbures cycliques, substitués ou non par des hétéroatomes, existent également sous forme de différents conformères. Cependant, comme ils possèdent naturellement moins de degré de liberté en raison de la fermeture du cycle, le nombre de conformations stables est réduit. Il devient alors plus aisé de les différencier et de les décrire.

La description des différents conformères se fait en considérant la position **équatoriale** (dans l'axe du plan du cycle) ou **axiale** (perpendiculaire à l'axe du plan du cycle) des différents substituants. Dans tous les conformères les plus stables, il faut que les liaisons σ prises isolément soient, dans leur grande majorité, dans une conformation la plus décalée possible.

Si on prend l'exemple du cyclohexane, comparé à l'hexane, on peut remarquer que ce dernier possède environ $3*3*3* = 27$ conformations différentes (pas plus car la molécule est symétrique est certaines conformations sont équivalentes). On ne tient compte ici que des conformations décalées qui sont les plus stables. Le cyclohexane n'en possède que 2 que l'on nomme ici « **chaise** » et « **bateau** ». Il existe en fait 2 formes chaise et 2 formes bateau suivant que les hydrogènes sont équatoriaux ou axiaux. Dans le cas du seul cyclohexane, les 2 formes bateau et les 2 formes chaise sont toutefois équivalentes car tous les substituants sont égaux (H). Les équilibres se produisent entre les différentes formes dans cet ordre : chaise 1 \leftrightarrow bateau 1 \leftrightarrow chaise 2 \leftrightarrow bateau 2 \leftrightarrow chaise 1. Dans le cyclohexane non-substitué, les 2 formes chaise et les 2 formes bateau sont énergétiquement équivalentes.

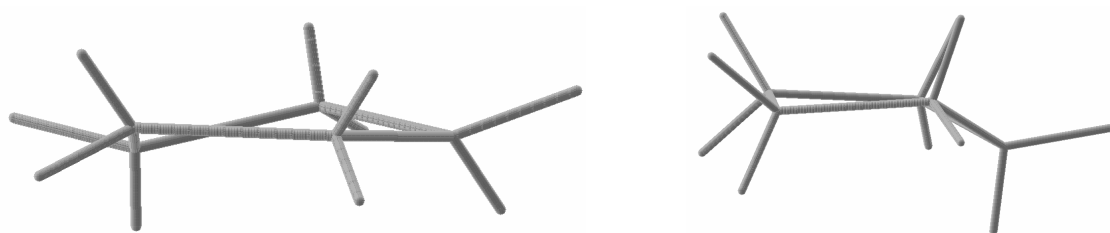


Ce n'est plus le cas dès que l'on commence à substituer le cycle et certains conformères deviennent nettement majoritaires, même parmi les formes bateau. Ces conformères majoritaires sont ceux dans lesquels les substituants les plus encombrants sont les plus éloignés les uns des autres. Ils peuvent se montrer très nombreux et l'analyse devient très compliquée. On peut prendre comme exemple le cas du (1S,2S)-1,2-dibromocyclohexane.



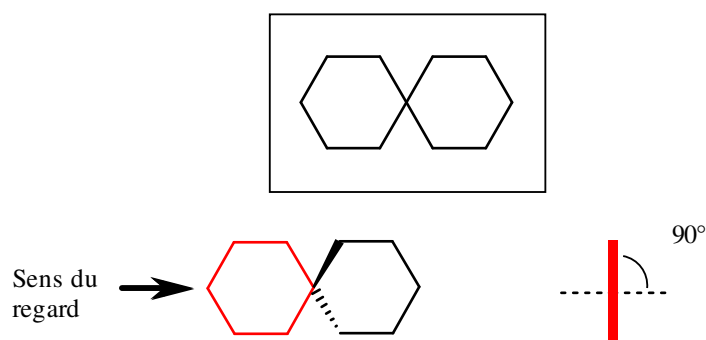
Le cyclohexane est probablement le cycle le plus important car on le rencontre très souvent dans la nature mais aussi dans les médicaments sous des formes hétérocycliques surtout (nous le verrons plus loin). Le second cycle dont nous parlerons ici et qui est moins important est le cyclopentane. Les conformations du cyclopentane sont qualifiées d'« **enveloppes** » (même si ce n'est pas vraiment le cas en réalité). Elles sont au moins au nombre de 5, d'énergie équivalente. Les substitutions vont aussi rendre le système plus complexe.

Voici, par exemple, 2 conformations quasi identiques du cyclopentane :

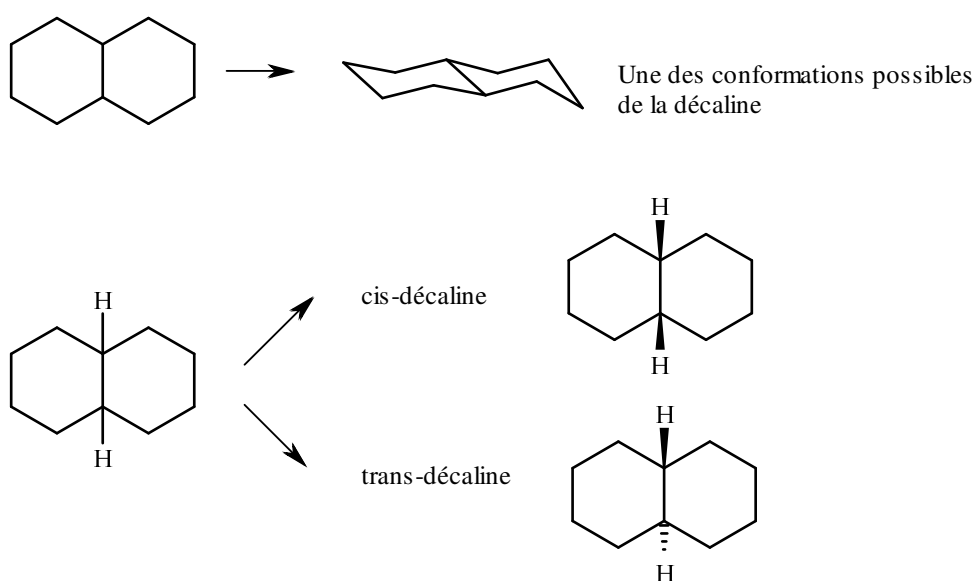


Pour terminer, on doit aussi signaler deux formes particulières des hydrocarbures cycliques qui sont fusionnées:

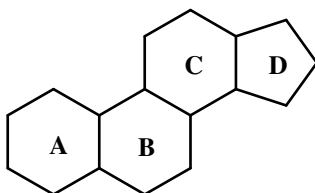
- les formes **spiro** dans lesquelles deux cycles sont fusionnés par un seul carbone. Les dérivés spiro forment des structures dans lesquelles les cycles forment des angles de 90° entre eux.



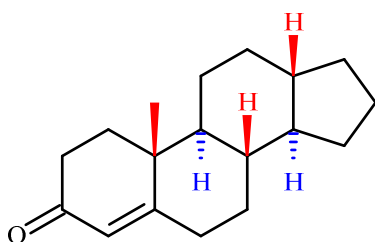
- les **cycles accolés** : on voit apparaître plusieurs conformations pour chaque cycles et le système devient très complexe. Mais ce qui est plus important est l'existence d'isomères *cis* et *trans* suivant la position relative des substituants placés à la jointure des cycles (par exemple, le décahydronaphtalène aussi appelé décaline).



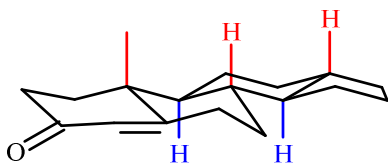
On retrouve des exemples célèbres dans le monde naturel et de la pharmacochimie comme les stéroïdes hormonaux et les stéroïdes cardiotoniques (issus notamment de la digitale) dont la configuration relative des cycles A/B, B/C et C/D est différente.



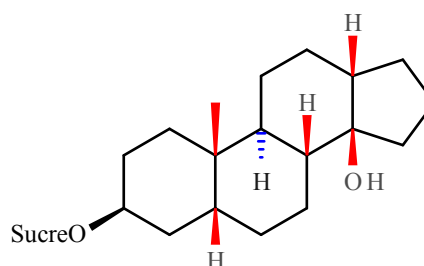
Stéroïdes hormonaux
(testostérone, ...)



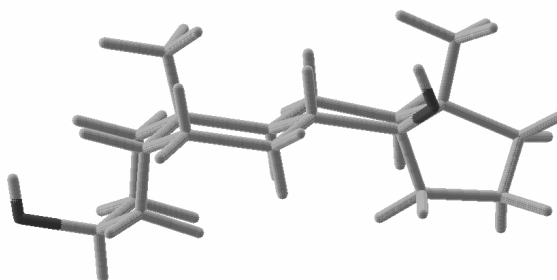
A/B : Ø
B/C : trans
C/D : trans



Hétérosides cardiotoniques
(digitoxine, ...)



A/B : cis
B/C : trans
C/D : cis



• Nomenclature.

La nomenclature de base est appliquée à savoir l'utilisation des préfixes habituel: C₁ = méthane ou radical méthyle, C₂ = éthane ou radical éthyle, ... Les carbones

peuvent être primaire (CH₃-), secondaire (-CH₂-), tertiaire (-CH-) ou quaternaire (-C-).

Notons également qu'il existe un nom usuel pour les groupements -CH₂- que l'on nomme méthylènes.

• Propriétés physico-chimiques.

- Les hydrocarbures courants sont des gaz ou des liquides, ceux de haute masse moléculaire peuvent être solides (paraffines). Ils sont pratiquement insolubles dans l'eau mais, par contre, très solubles dans les solvants organiques saturés ou insaturés.
- Ils n'ont aucune propriété acido-basique et sont très difficilement oxydables.

- **Stabilité.**

Les hydrocarbures étant chimiquement inertes, ils sont parmi les produits les plus stables de la chimie organique.

- **Réactivité.**

Ils se caractérisent par leur non-réactivité en comparaison avec tous les autres composés organiques. La seule réaction chimique est la combustion en présence d'oxygène qui fournit de l'eau et des oxydes de carbone (CO et CO₂).

- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Le caractère hydrophobe permet de former des interactions hydrophobes avec les parties de protéines contenant des acides aminés à chaînes hydrocarbonées aliphatiques ou aromatiques. Ils permettent également d'augmenter la liposolubilité d'une molécule. Enfin, ils peuvent servir de groupements encombrants pour diminuer la métabolisation de certaines fonctions chimiques comme les esters.

- Leurs utilisations en thérapeutiques sont très limitées. En raison de leur caractère hydrophobe, ils sont de très bons isolants de la peau en formant une barrière grasse (onguents gras). On les utilise également comme excipients en galénique.

C.1.b. Hydrocarbures insaturés à doubles liaisons: les alcènes.

- **Structure chimique générale.**

- Les alcènes sont des composés contenant des doubles liaisons C=C. Il est à noter que les composés aromatiques, bien que contenant ce type de liaisons, ne sont pas à proprement parler des alcènes car leurs propriétés physico-chimiques sont différentes.

- Les alcènes peuvent être isolés ou conjugués (C=C-C=C). La conjugaison augmente encore la réactivité et modifie fortement les propriétés spectrales en UV-visible (effet bathochrome).

- **Nomenclature.**

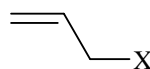
- Les suffixes « ényl » ou « ène » apparaissent dans le nom développé.

- On les appelle également par l'ancien terme « oléfine ».

- Certains groupements portant des fonctions alcènes ont des noms particuliers: ce sont les vinyles et les allyles.

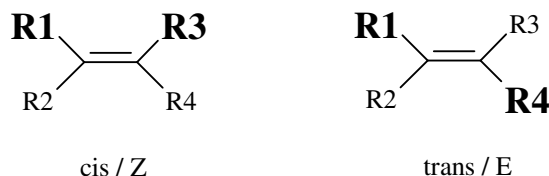


Vinyle



Allyle

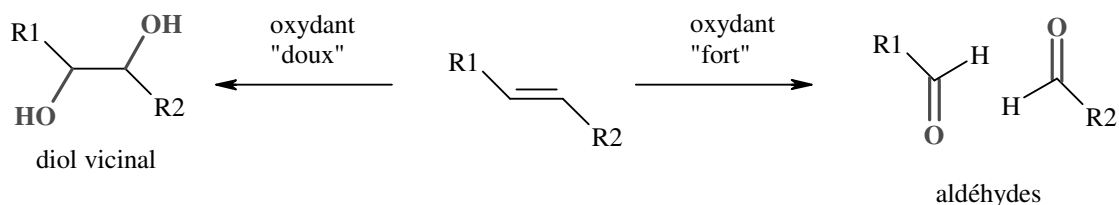
- Les alcènes peuvent exister sous forme de diastéréoisomères dont l'isomérisation est définie par les termes cis ou Z (zusammen, terme allemand pour « ensemble ») et trans ou E (pour entgegen, « opposé »). Pour rappel, c'est la position relative des substituants possédant la masse moléculaire relative la plus élevée qui détermine le nom utilisé: s'ils sont en vis-à-vis l'alcène est trans ou E, dans le cas contraire il est cis ou Z.



• Propriétés physico-chimiques.

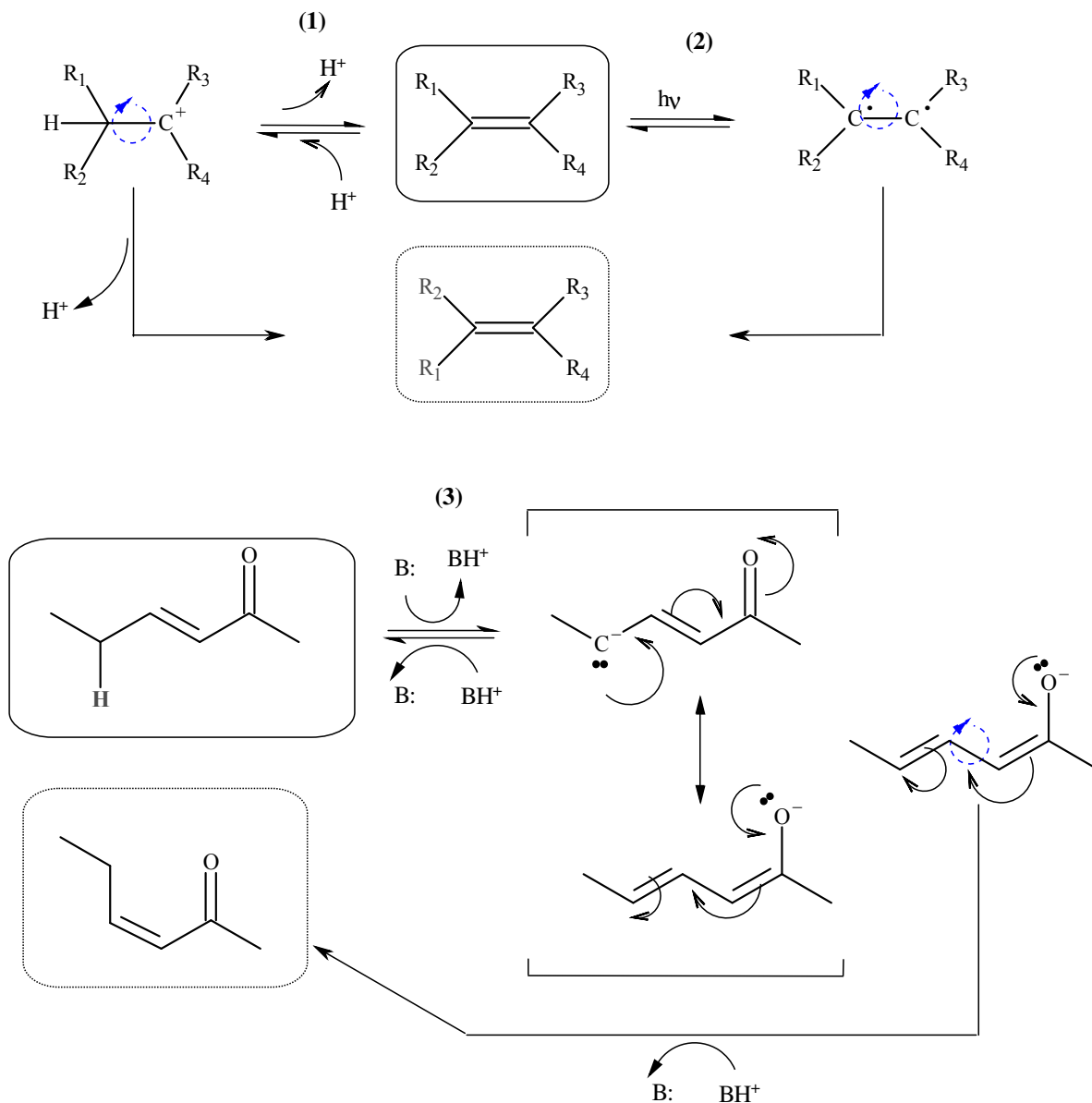
- Les propriétés physiques des alcènes ne sont que très peu différentes de celles des hydrocarbures saturés, principalement en ce qui concerne leur état et leurs solubilités en milieu aqueux et organique.

- Ils n'ont aucune propriété acido-basique mais sont beaucoup plus réducteurs que les hydrocarbures saturés. Ceci provient de l'augmentation de la densité électronique au niveau de la double liaison. L'oxydation peut aller de la simple hydroxylation jusqu'au clivage de la double liaison et libération de deux carbonyles. Les agents métalliques sont les meilleurs réactifs pour dégrader les alcènes. Les oxydants « doux » (hypochlorites, oxyde de vanadium,...) les transforment en diols vicinaux (glycols), tandis que les oxydants plus forts (permanganate, dichromate, ...), surtout en milieu acide, peuvent décomposer ces diols intermédiaires en aldéhydes, qui peuvent à leur tour donner des acides carboxyliques.

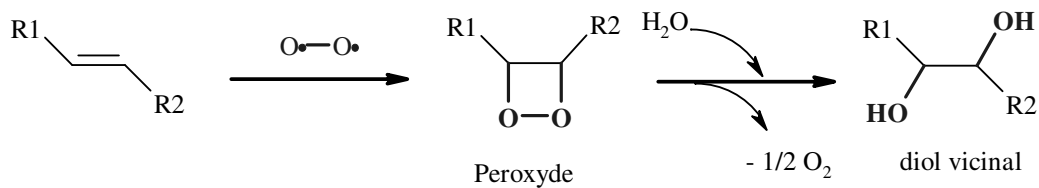


• Stabilité.

- L'**isomérisation** se fait très lentement, sous l'effet de la catalyse acide (1) ou basique (3), ou sous l'effet de la lumière (2). En effet, pour que le phénomène se produise, il faut que la liaison π se rompe pour que la rotation soit à nouveau possible via la nouvelle liaison σ . La lumière peut le faire en faisant passer un e^- de la liaison à l'état excité, dans une orbitale non-liante π^* par exemple. Un acide peut réagir avec les électrons π pour former un carbocation qui sert d'intermédiaire dans la réaction en se déprotonant par la suite. L'isomérisation se produit dans certains cas en milieu basique mais ce phénomène est relativement rare car il faut à la fois qu'un proton acide se trouve sur le C allylique de la double liaison (par exemple si un carbonyle est présent de l'autre côté de la double liaison) et que l'anion obtenu puisse entrer en résonance ce qui fragilise la double liaison en la rendant structurellement plus proche d'une liaison σ , ce qui permet son isomérisation par rotation.



- Les alcènes sont moins stables que les hydrocarbures saturés vis-à-vis de l'oxygène de l'air et donnent des produits d'oxydation colorés, signes de vieillissement. L'oxygène « activé » (oxygène singulet) attaque la double liaison pour former d'abord un peroxyde instable qui, en présence d'eau ou d'autres nucléophiles, peut s'ouvrir et donner un diol.

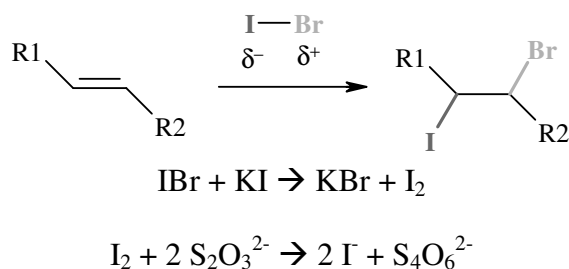


- **Réactivité.**

- Réactions d'additions sur la double liaison: Les composés insaturés peuvent fixer par addition beaucoup de molécules comme de l'hydrogène, des halogènes, des acides halogénés, de l'acide sulfurique, de l'acide hypochloreux, de l'oxygène... (Cf. Chimie organique).

Deux réactions méritent quelque commentaire: l'indice d'iode et l'oxydation.

- ▶ La pharmacopée fait appel à la détermination de l'**indice d'iode** (I_I), qui est la quantité d'halogène en g (calculée en iode) susceptible d'être fixée, dans des conditions précisées dans les monographies, par 100 g de substance. On ajoute un excès de bromure d'iode (BrI) et, après réaction, on ajoute du KI. Il y a libération d'iode que l'on titre par le thiosulfate). On peut aussi utiliser le mélange bromure/bromate ($\text{Br}^-/\text{BrO}_3^-$).



- ▶ **Réactions d'oxydation**: cf. propriétés physico-chimiques.

- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

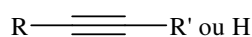
L'adjonction d'une insaturation dans une molécule organique permet généralement de rigidifier la structure et de la linéariser (liaisons en configuration E), surtout en cas de poly-insaturation. En effet, en raison de la présence de la liaison π supplémentaire, une double liaison ne peut subir de rotation comme les liaison C-C σ , ce qui enlève un degré de liberté au système. Elle est également beaucoup moins sensible aux déformations.

L'isomérisation se fait très lentement, sous l'effet de la catalyse acide ou basique, ou sous l'effet de la lumière.

C.1.c. Hydrocarbures insaturés à triples liaisons: les alcynes.

- **Structure chimique générale.**

- Les alcynes sont des hydrocarbures linéaires à triple liaison. Ils peuvent être « terminaux » lorsque l'un des deux carbones est substitué par un H.
- Ils ne possèdent aucun élément de chiralité.



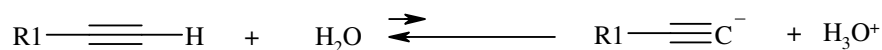
- **Nomenclature.**

- Les suffixes « yne » ou « ynyl » apparaissent dans le nom.

- **Propriétés physico-chimiques.**

- Ils sont réducteurs au même titre que les alcènes et pour les mêmes raisons.

- Au contraire des alcanes et alcènes, les alcynes possèdent des propriétés acides très faibles mais non-négligeables. L'électronégativité des carbones augmentant légèrement avec leur degré d'hybridation (par ordre croissant $sp^3 < sp^2 < sp$), les alcynes non-substitués possèdent un hydrogène acide:



La charge négative est stabilisée grâce à l'effet inductif capteur faible du C sp. Cette acidité n'est pas révélée dans l'eau et le proton ne peut être arraché que dans deux cas bien précis: soit en présence de bases très fortes, soit au moyen d'un échange avec un métal de transition (généralement Ag^+). On obtient un sel d'acétylure.

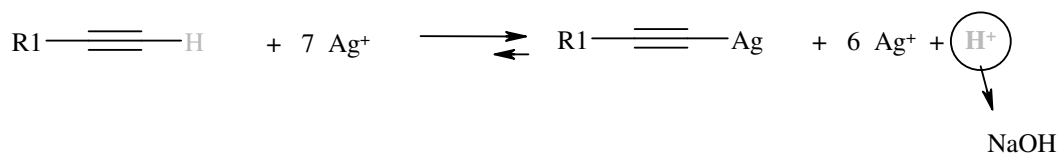
- **Stabilité.**

Les alcynes sont des fonctions stables (stabilité supérieure aux alcènes).

- **Réactivité.**

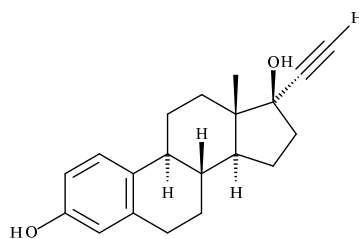
- Réaction des alcynes non-substitués

► **Echange H^+ -métal:** On l'utilise pour le dosage de certaines hormones, parmi lesquels l'éthinylestradiol et ses dérivés. Le groupe éthinyl forme, avec certains sels métalliques comme l'argent, des acétylures (carbures) peu solubles. Le produit est dissous dans le tétrahydrofurane; après traitement par un excès de solution de nitrate d'argent, on titre l'acidité libérée par la soude:



- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

Le caractère légèrement acide des alcynes non-substitués pourrait expliquer leur intérêt en « drug design », permettant ainsi la formation de ponts H. Cependant, ceci n'est pas prouvé dans tous les cas. Le second intérêt des alcynes est leur utilisation pour rigidifier et linéariser la structure du médicament, sans introduire d'encombrement stérique défavorable (les alcynes sont totalement linéaires, comparés aux alcènes qui sont légèrement courbés. C'est le cas dans la molécule de terbinafine ou dans l'éthinylestradiol (voir page suivante).



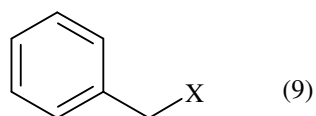
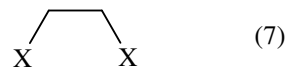
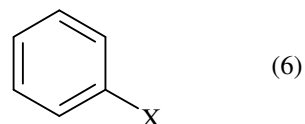
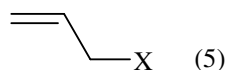
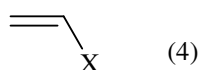
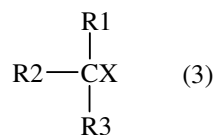
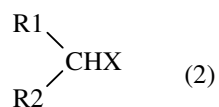
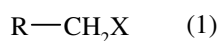
Ethinyloestradiol
(Estrogène contraceptif)

C.2. ORGANOHALOGENES

• Structure chimique générale.

- Les organochlorés, encore appelés halogénures d'alkyles, sont composés d'un halogène (F, Cl, Br ou I) et d'une chaîne aliphatique ou aromatique. Dans la représentation générale, l'halogène est remplacé par un X-.

- On peut trouver des halogénures de différents types:



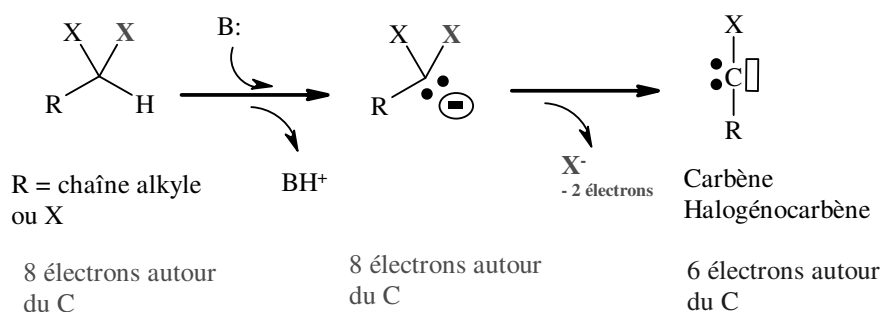
(1) Halogénure d'alkyle primaire, (2) Halogénure d'alkyle secondaire, (3) Halogénure d'alkyle tertiaire, (4) halogénure de vinyle, (5) halogénure d'allyle, (6) halogénoarène ou halogénoaromatique, (7) halogénure d'alkyle voisin (vicinal), (8) halogénure d'alkyle jumeau (géminal ou gem-dihalogénoalcane) et (9) halogénure de benzyle.

• Nomenclature.

La nomenclature de type « halogénure de ... » tombe en désuétude et ne correspond plus aux noms actuellement utilisés. On préférera maintenant les préfixes fluoro-, chloro-, bromo- et iodo-.

• Propriétés physico-chimiques.

- Ils peuvent être volatils et odorants.
- Ils sont souvent insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques.
- La présence d'halogénures confère un caractère peu ou ininflammable.
- Tous les dérivés halogénés relativement simples (c'est-à-dire ne comportant qu'un nombre limité d'autres atomes non-halogénés ou ayant un rapport $n_{\text{halogènes}} / n_{\text{autres atomes}}$ assez élevé) ont une densité supérieure à 1. Ils sont donc plus denses que l'eau et, mélangés à celle-ci, se retrouvent en dessous.
- La liaison C-F est la plus stable et cette stabilité décroît avec l'augmentation de la masse moléculaire. Les organochlorés conservent une grande stabilité, bien que moins importante que celles des organofluorés qui sont pratiquement inertes. Les dérivés bromés et, surtout, iodés, peuvent être facilement oxydés par les oxydants classiques, moyens ou forts, en brome et iode qui donnent des vapeurs respectivement brunes et violettes.
- Les dérivés gem-polyhalogénés possèdent de faibles propriétés acides: l'anion obtenu par réaction avec une base est stabilisé par l'effet capteur des halogènes. Les dérivés chlorés, bromés et iodés donnent ce type de réactions. On obtient alors un carbanion qui peut perdre un des halogènes sous forme d'anion. L'espèce générée est neutre et possède une case vide: il s'agit donc d'un électrophile instable qui peut réagir avec des nucléophiles. On appelle cet intermédiaire un carbène et, plus particulièrement dans le cas présent, un halogénocarbène. Les espèces simples comme le chloroforme (CHCl_3), le bromoforme (CHBr_3) et l'iodoforme (CHI_3) en font également partie.



• Stabilité.

- La stabilité vis-à-vis de la lumière, des oxydants et des bases décroît depuis les fluorés jusqu'aux iodés. Les dérivés iodés et, dans une moindre mesure, les bromés libèrent du I_2 et du Br_2 sous l'effet des oxydants et même de la lumière par des réactions radicalaires.
- Tous les produits halogénés sont, par contre, insensibles à l'eau et aux acides, sauf si ceux-ci sont oxydants et concentrés comme les acides sulfurique et nitrique.

• Réactivité.

- Réactivité générale: elle est basée sur deux mécanismes:

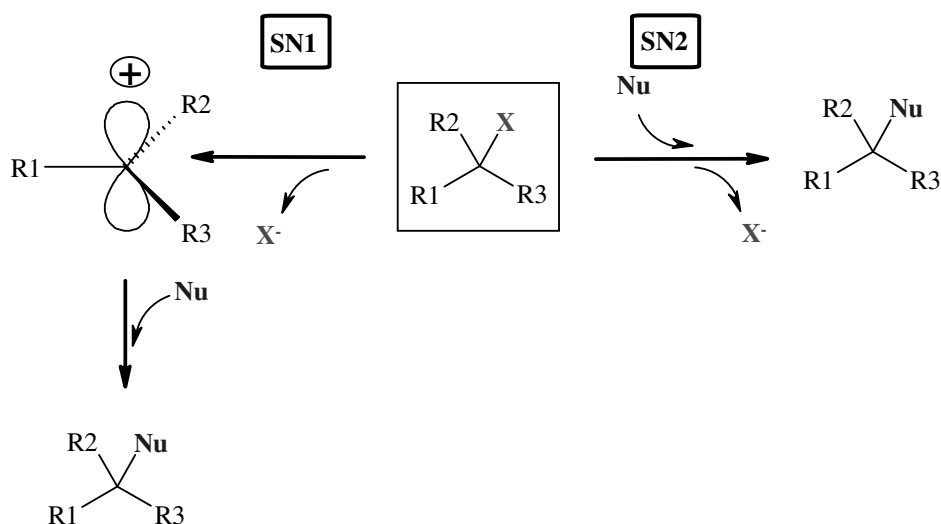
- ▶ **Formation de carbène intermédiaire en milieu alcalin** (cf. propriétés physico-chimiques)

► **Substitutions nucléophiles uni- ou bimoléculaires** (respectivement SN1 et SN2) (cf. cours de chimie organique).

Pour rappel, la SN1 passe par un carbocation intermédiaire après départ de l'halogène et se fait donc en deux étapes, tandis que la SN2 passe par un intermédiaire de transition et se fait en une étape.

De manière très simpliste, on peut dire que l'orientation vers une SN1 ou une SN2 dépendra de deux éléments:

1. la stabilité du carbocation intermédiaire: elle est plus grande pour les produits di- et trisubstitués, ou substitués par un élément stabilisateur comblant partiellement la case vide. Elle conduit à des SN1. Les composés repris plus haut et portant les numéros 2, 3, 5 et 9 appartiennent à cette catégorie.
2. l'encombrement stérique autour du carbone porteur de l'halogène: plus il est faible, plus on a de chance d'avoir une SN2. On retrouvera dans cette catégorie les dérivés halogénés 1, 2, 7, 8 et 9.



- Réactivité particulière:

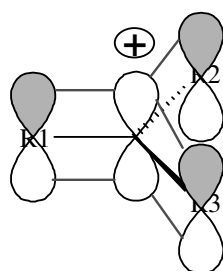
► **Réaction avec le nitrate d'argent**

Certains composés précipitent très rapidement un halogénure d'argent lorsqu'on les traite par une solution éthanolique ou aqueuse de nitrate d'argent.¹ Cette réaction dépend fortement de la nature du composé et de la température à laquelle on opère.

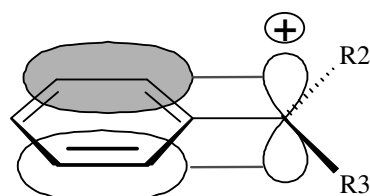
¹ Pour rappel : le AgCl est blanc et soluble dans l'ammoniaque, le AgBr est légèrement jaunâtre et difficilement soluble dans l'ammoniaque et le AgI est jaune et insoluble dans l'ammoniaque.

D'une manière générale, on peut classer les dérivés en 3 groupes selon leur réactivité avec la solution éthanolique de nitrate d'argent:

1. Ceux qui précipitent rapidement à température ordinaire: ce sont les chlorures d'allyle, les chlorures de benzyle, les chlorures d'alkyle tertiaires, ainsi que les bromures et les iodures correspondants. Cette réaction touche surtout les composés repris sous les numéros 3 et 9 et, dans une moindre mesure, sous le numéro 2. Tous les carbocations générés à partir de ces produits sont stabilisés par conjugaison avec les substituants.



Carbocation aliphatique



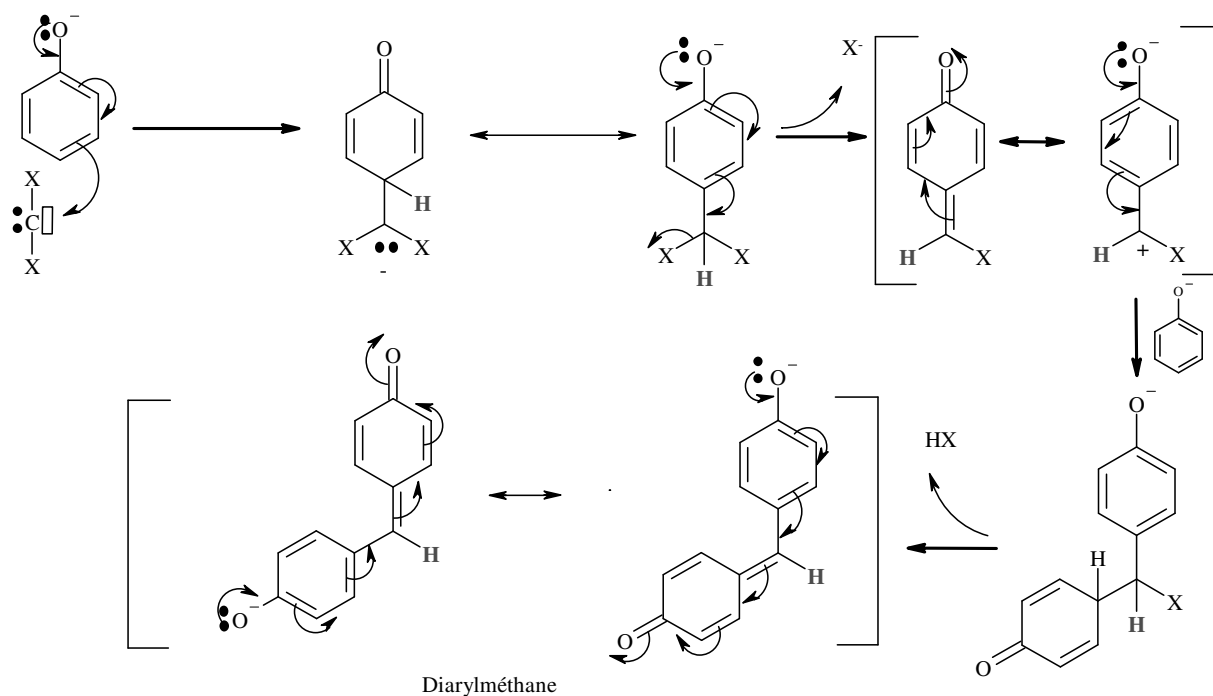
Carbocation benzylique

2. Ceux qui précipitent lentement à température ordinaire ou dont la réaction se fait plus rapidement à température élevée: ce sont les halogénures d'alkyle primaires et secondaires ainsi que les halogénures d'alkyle voisins (pas de possibilité de stabilisation par résonance du cation restant). Il est à noter que l'on peut également réussir à précipiter ces halogénures en ajoutant au milieu réactionnel une base qui jouera le rôle de nucléophile pour forcer la SN2 (OH⁻). On libérera alors les halogénures à température ambiante malgré tout et, après acidification, le sel d'argent pourra précipiter.
3. Ceux qui ne précipitent jamais d'halogénure d'argent: ce sont les halogénures de vinyle et les composés halogénés aromatiques. En fait, les électrons de l'halogène sont inclus dans les électrons du reste de la structure, et il se forme un lien qui ne peut pas être dissocié. Pour ces composés non réactifs, il faudra minéraliser la molécule pour identifier l'halogène (minéralisation en conditions oxydantes ou réductrices). Un autre moyen utilisé pour « déplacer » les halogènes solidement fixés au carbone est d'utiliser de l'hydrogène (gazeux ou naissant, généré *in situ* par des métaux comme l'aluminium, l'alliage nickel-aluminium ou le zinc en milieu acide ou basique). De cette manière, tous les halogènes sont expulsés à l'exception des F. Enfin, signalons un test de coloration très simple mais pas spécifique qui consiste à placer la substance sur une lame ou un fil de cuivre et à l'enflammer. L'halogène est alors libéré sous forme d'acide HX qui attaque le cuivre et libère de petites quantités d'ions cuivriques. Ceux-ci seront excités par la flamme et vont donner une coloration verte.

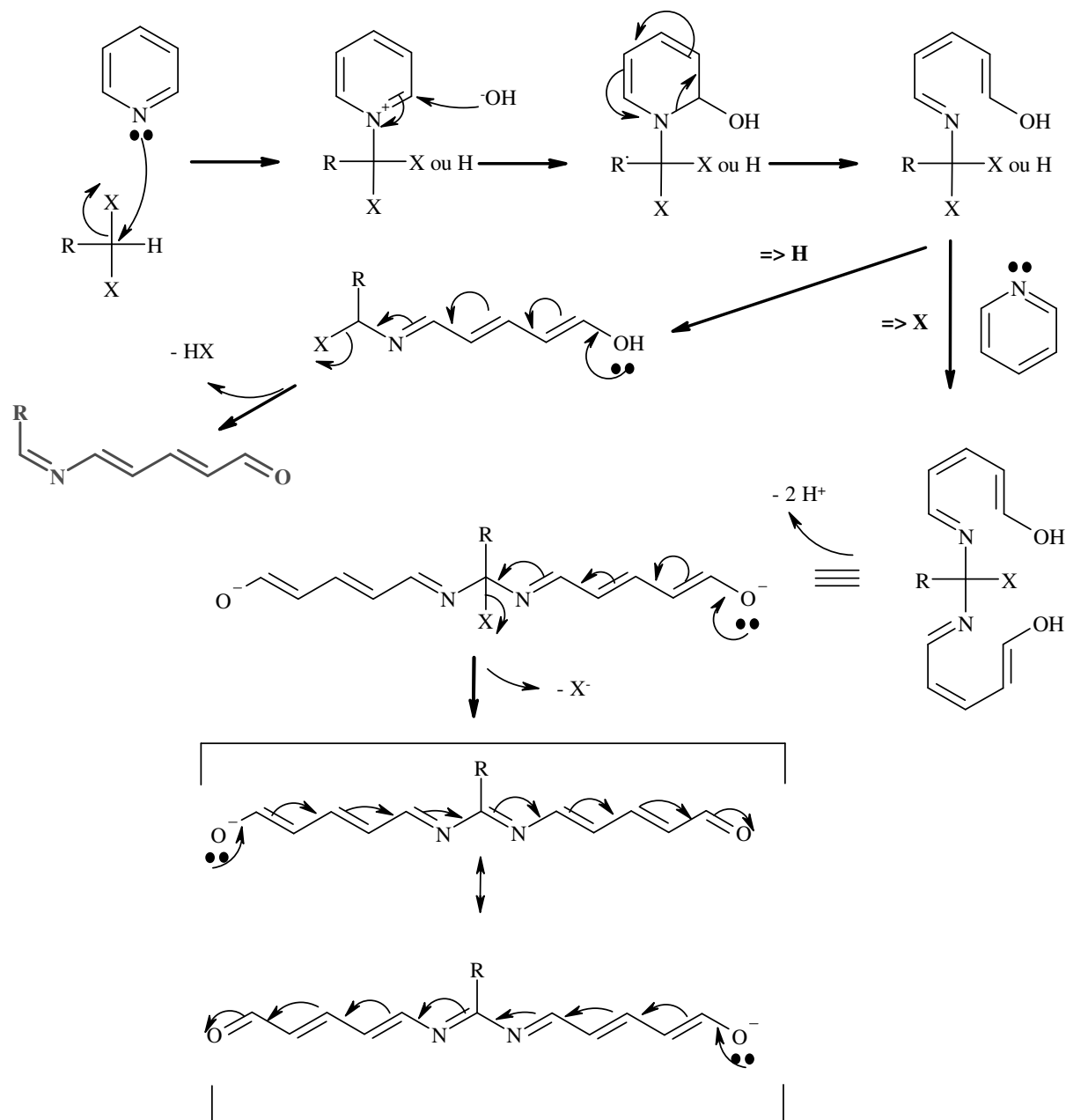
► **Réactions du fluor** : le fluor possède deux caractéristiques qui le placent à part dans la série des halogènes : d'une part le fait qu'il ne réagit pas avec le nitrate d'argent, d'autre part le fait que l'énergie de liaison au C-F soit très élevée. En conséquence, il est toujours nécessaire de minéraliser la molécule (généralement en présence d'oxyde de magnésium). On doit ensuite pratiquer une réaction spécifique du fluor utilisant le nitrate de zirconyle et l'alizarine (voir cours d'analyse minérale). Il existe toutefois une méthode plus simple qui consiste à détruire la molécule au moyen d'un mélange acide sulfurique concentré/trioxyde de chrome (aussi appelé anhydride chromique) dans un tube à essai en verre et d'observer les parois du tube. En présence de F (libéré sous forme de HF) dans la molécule, le liquide ainsi obtenu ne monte pas par capillarité sur la paroi du tube (pas de ménisque) mais forme plutôt une surface plane ce qui est un comportement anormal pour un liquide dans un tube en verre. On dit que le liquide « n'humecte pas la paroi du tube ». Ce phénomène est dû à l'attaque du verre par le HF qui empêche le liquide de monter par capillarité.

► **Réaction de GUARESCHI-LUSTGARTEN (phénol en milieu alcalin)**: Cette réaction est basée sur la formation d'un halogénocarbène. Il s'agit d'une réaction spécifique des composés R-CX₃. C'est une réaction très fréquente, connue auparavant sous le nom de réaction de CRUMP. Elle permet aussi d'identifier un phénol (en ajoutant du chloroforme en milieu alcalin). Elle implique également la formation de dihalogénocarbène, qui réagit avec l'anion phénolate, en position para du phénol (cette position est particulièrement riche en électrons, ce qui permet une réaction aisée avec le dihalogénocarbène électrophile). On obtient par réaction successive de 2 phénols sur le dihalogénocarbène un produit coloré du type diarylméthane.

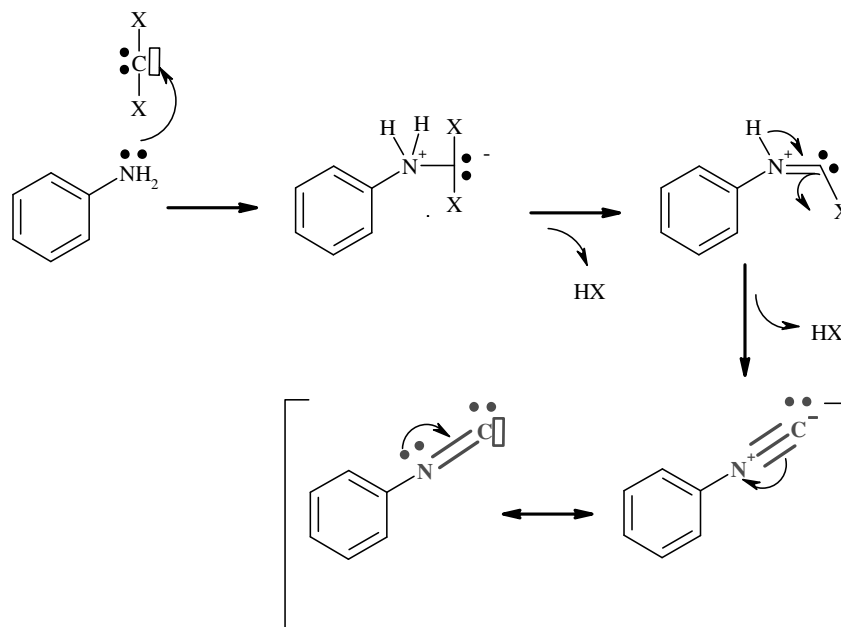
La coloration dépend du phénol que l'on utilise. Elle est par exemple bleue avec le α -naphthol, rouge avec le résorcinol et jaune avec le thymol.



- **Réaction de FUJIWARA (pyridine en milieu alcalin):** La réaction de *FUJIWARA* est une des réactions les plus sensibles données par les polyhalogénoalcanes. Elle peut être utilisée pour identifier ces derniers ou le cycle pyridinique en les utilisant comme réactifs dans ce cas. La réaction est basée sur une substitution nucléophile de l'azote pyridinique sur le carbone portant les halogènes. On obtient un pyridinium, sensible aux nucléophiles. Celui qui va attaquer cette position est ici le HO^- , qui provoque l'ouverture du cycle avec apparition d'une structure possédant plusieurs doubles liaisons. En raison de la présence de deux hétéroatomes à chaque extrémité, des délocalisations peuvent se produire, générant des colorations variables. En cas de substitution par deux pyridines, on obtient une coloration rouge.



- **Formation d'isonitrile ou carbylamines:** Il s'agit d'une réaction spécifique des composés $R-CX_3$ (par exemple, le chloroforme $CHCl_3$, le bromoforme $CHBr_3$, et l'iodoforme CHI_3 , tous trois molécules médicamenteuses). Il faut, en tout cas, qu'il y ait un H libre sur le carbone halogéné. Elle implique la formation en milieu alcalin d'un dihalogénocarbène, intermédiaire électrophile très réactif). Elle se fait en présence d'une amine primaire aromatique, généralement l'aniline. Le produit de réaction est un isonitrile, qui a une odeur repoussante, toxique (réaction à faire sous hotte; après identification, décomposer le produit par l'acide chlorhydrique).



● Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

L'utilisation des halogènes varie en fonction de leur électronégativité, de leur taille et de leurs propriétés électroniques:

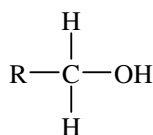
- la petite taille du fluor en fait un bon substitut de l'atome d'hydrogène. Etant doté de propriétés électroniques très différentes de dernier, il permet de faire varier la densité électronique sans modifier les paramètres stériques. Il est métaboliquement très stable, ce qui permet de diminuer la métabolisation des composés sur les positions substituées par le fluor. Les dérivés polyfluorés (sur un même carbone) sont, quant à eux, très lipophiles et très déficients en électrons. Enfin, selon certaines théories, les atomes de fluor seraient capables de former des « ponts H ».
- le chlore et le brome sont plus gros que le fluor. Ils sont difficilement métabolisables.
- l'iode est le plus volumineux des halogènes. Il est peu utilisé en chimie médicinale du fait de sa sensibilité en milieu biologique (l'iode est libéré des molécules organiques et peut être toxique pour la thyroïde). Ses propriétés sont par contre utiles pour créer des agents de contrastes pour la radiographie.

Certains dérivés étaient utilisés comme anesthésiants. C'était le cas du chloroforme ($CHCl_3$) il y a une cinquantaine d'année mais celui-ci a été remplacé par d'autres produits moins toxiques. Le bromoforme ($CHBr_3$) était, quant-à-lui, administré comme antitussif. L'iodoforme (CHI_3) est encore utilisé comme désinfectant car il libère de petites quantités d'iode.

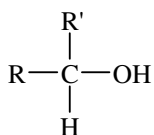
C.3. ALCOOLS

• Structure chimique générale.

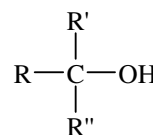
- Les alcools sont des composés organiques présentant une fonction -OH fixée sur un carbone hybridé sp^3 .
- Il existe des alcools primaires, secondaires ou tertiaires.



Alcool primaire



Alcool secondaire



Alcool tertiaire

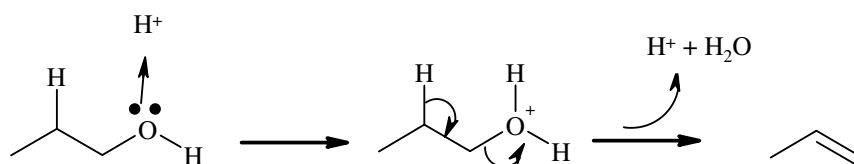
- Il existe aussi des polyols qui sont décrits dans un chapitre spécifique.

• Nomenclature.

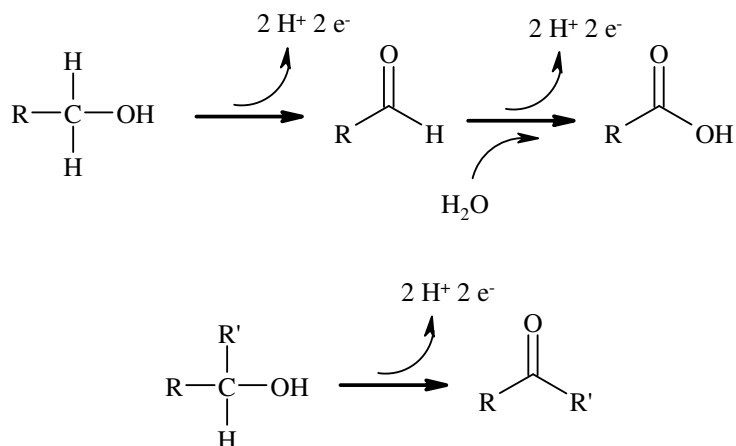
- Le préfixe « hydroxy- » et le suffixe « -ol » sont utilisés.
- Les alcools les plus importants sont le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol. En raison de son importance en chimie pharmaceutique, l'éthanol est très souvent appelé par le terme générique « alcool » ou encore alcool éthylique.

• Propriétés physico-chimiques.

- L'adjonction d'une fonction alcool dans une molécule augmente son point d'ébullition et son point de fusion.
- Les groupements hydroxyles présents dans une molécule permettent d'augmenter sa solubilité dans l'eau par formation de ponts H avec le solvant. Les alcools de bas poids moléculaires sont miscibles à l'eau en toutes parties (le butanol est le premier alcool devenant peu miscible).
- Les alcools n'ont aucune propriété acido-basique dans l'eau. Ils ne peuvent être protonés ou déprotonés que, respectivement, par des acides et des bases extrêmement forts. Les acides de $pK_a < 0$ comme l'acide sulfurique et les acides halogénés (HCl, HBr et HI) sont les seuls acides courants qui peuvent protoner l'oxygène. Il peut s'ensuivre alors une déshydratation de l'alcool par réaction d'élimination pour donner un alcène. Un éther peut aussi se former dans certains cas.



- Les alcools sont oxydables. La réaction se fait avec perte de 2 électrons et de 2 H⁺ pour donner un aldéhyde à partir d'un alcool primaire et une cétone à partir d'un alcool secondaire. L'oxydation supplémentaire de l'aldéhyde peut donner un acide carboxylique. Les alcools tertiaires ne réagissent pas par des mécanismes oxydoréductifs mais forment des esters chromiques. La plupart des réactions d'identification des alcools sont basées sur leur oxydation. Seule la détection du produit formé au moyen d'une réaction chimique ou, de manière moins précise, par l'odeur, la rend plus ou moins spécifique car beaucoup d'autres composés organiques sont oxydables.



• Stabilité.

- Les alcools sont très stables vis-à-vis de l'eau, de l'air et de la lumière.
- Ils sont toutefois assez voire très hygroscopiques.

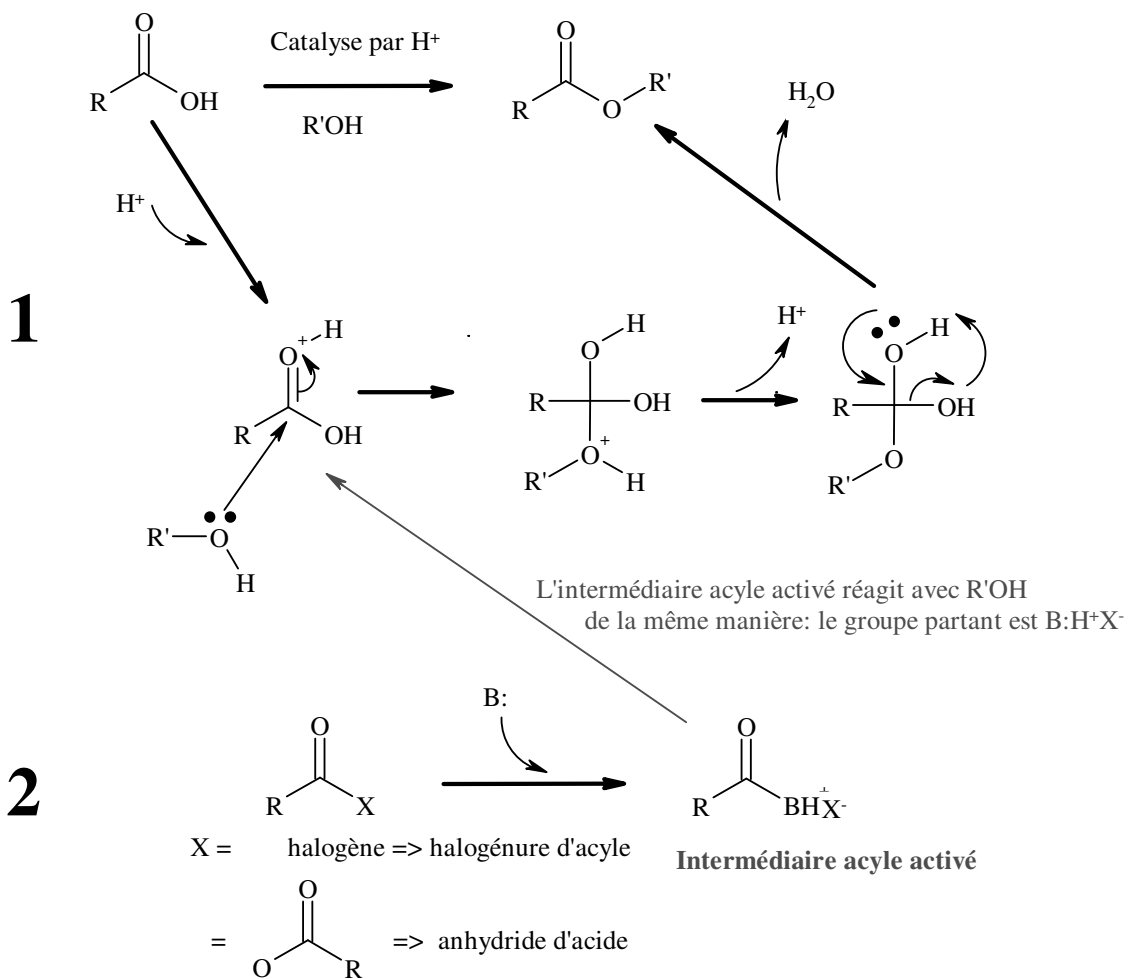
• Réactivité.

Les identifications des alcools sont basées sur deux techniques:

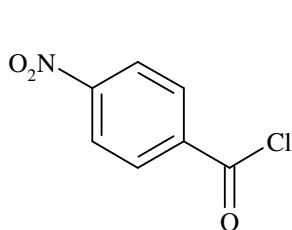
- formation de dérivés chimiques dont on prend le point de fusion,
- oxydation et réactions colorées avec le dérivé formé.

- Formation de dérivés:

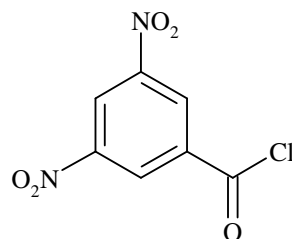
- **Formation d'esters:** Il est très aisé d'identifier les alcools en formant, dans des conditions précises, divers esters avec des acides, des chlorures d'acides ou des anhydrides d'acides. Certains d'entre eux (benzoates, paranitrobenzoates, dinitrobenzoates) sont peu solubles et facilement séparables: ils ont des points de fusion caractéristiques de l'alcool de départ. D'autres sont volatils et ont une odeur caractéristique (acétate d'éthyle à odeur fruitée par exemple). On peut former les esters de deux manières: soit à partir de l'acide, soit à partir d'un dérivé de celui-ci (chlorure d'acyle, aussi appelé chlorure d'acide, ou anhydride). Dans les deux cas, il faut toujours utiliser un catalyseur pour activer la fonction acyle: il peut s'agir d'un acide concentré (cas **1**) ou d'une base (cas **2**). Dans ce dernier cas, la base sert également à capter les H⁺ libérés lors de la réaction sous forme de HX (voir page suivante).



La pharmacopée fait souvent appel au chlorure de 3,5-dinitrobenzoyl, mais aussi à d'autres réactifs comme le chlorure de benzoyl, le chlorure de paranitrobenzoyl, l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyl en présence de pyridine ou de NaOH pour caractériser les alcools.



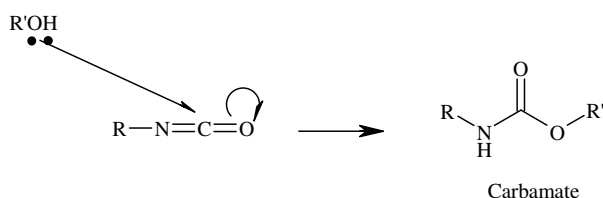
Chlorure de para-nitrobenzoyl



Chlorure de 3,5-dinitrobenzoyl

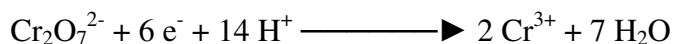
La pharmacopée fait également appel à la détermination de l'**indice d'hydroxyle** (IOH), qui est une estimation quantitative du nombre de groupements hydroxyle dans un produit. C'est le nombre qui exprime en mg la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation de l'acide qui se combine par acylation à 1 g de substance. On le détermine selon 2 procédés. Le procédé A consiste en une acétylation avec l'anhydride acétique en présence de pyridine suivie d'un titrage en retour de l'excès d'agent acétylant après hydrolyse. Le procédé B, qui se fait en milieu anhydre, réalise l'acétylation par un excès d'anhydride propionique. On fait alors réagir l'excès de réactif avec un excès d'aniline, ce qui conduit à la formation d'une amide. L'acide propionique libéré lors de la formation de l'ester et de l'amide réagit avec excès d'aniline et le carboxylate qui en résulte est finalement titré par l'acide perchlorique.

- **Réaction de formation de carbamates:** Les alcools réagissent avec des isocyanates aromatiques pour donner des carbamates (uréthanes) qui précipitent et dont on peut prendre le point de fusion:



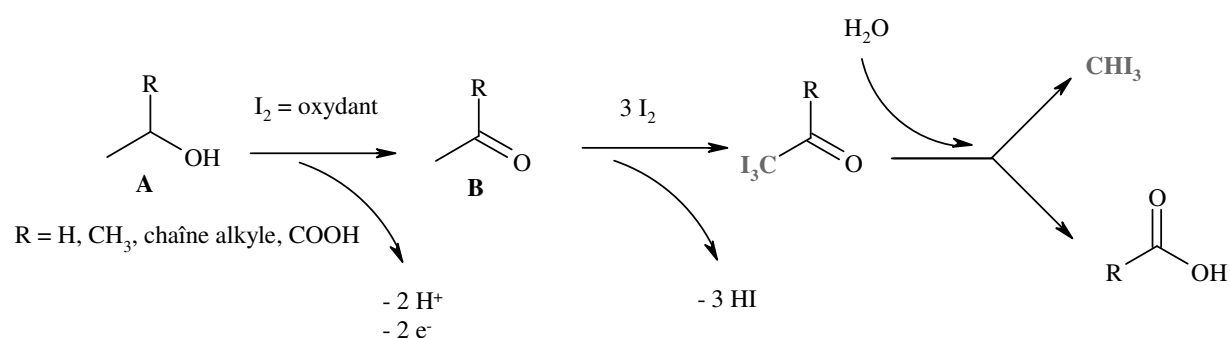
- Réactions générales:

- **Réactions d'oxydation:** le mécanisme est décrit plus haut (propriétés physico-chimiques). Pour faire cette réaction, on peut utiliser l'acide chromique (trioxyde de chrome en milieu acide). Les alcools primaires et secondaires réduisent le chrome (VI) en chrome (III), qui est vert ou violet selon le degré d'hydratation, tandis que les alcools tertiaires, dans ces conditions, donnent des esters de l'acide chromique de coloration rouge jaunâtre. On peut aussi doser l'alcool par oxydation par le bichromate (dosage de l'éthanol en toxicologie par la méthode de *WIDMARCK* ou dosage de l'éthanol dans le chloroforme). Cette méthode n'est toutefois pas spécifique de l'éthanol. L'alcool réagit avec un excès de bichromate en milieu acide et est oxydé jusqu'au stade acétaldéhyde. On dose l'excès de bichromate par ajout d'iodure et titrage de l'iode libéré par le thiosulfate.



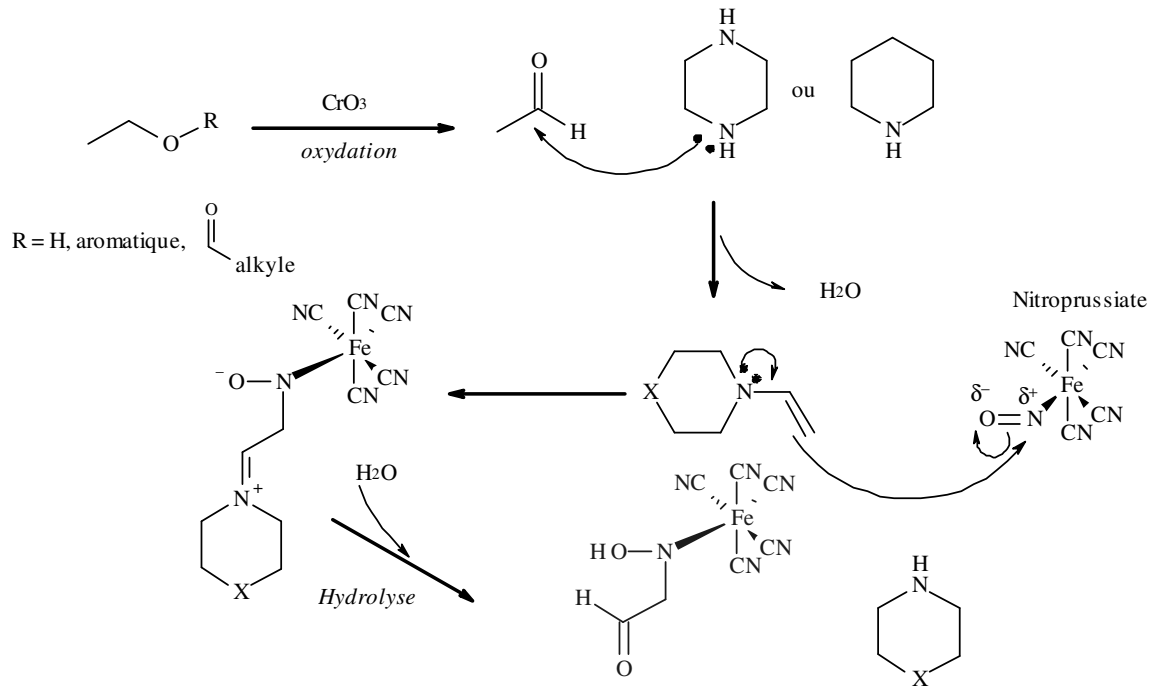
- Réactions plus spécifiques:

- **Réaction de formation d'iodoforme (réaction haloforme):** lorsqu'elle s'applique sur des alcools, cette réaction est spécifique des α -méthylalcools primaires (représentés uniquement par l'éthanol) et secondaires (isopropanol et dérivés à chaîne latérale plus longue) mais on verra plus loin qu'elle fonctionne également avec les α -méthylcétones, les α -méthylaldéhydes (acétaldéhyde) et les α -méthylhydroxyacides (comme l'acide lactique). Elle est basée sur la réaction avec l'iode en milieu alcalin. L'iode oxyde tout d'abord l'alcool **A** en carbonyle **B** (acétaldéhyde pour l'éthanol, cétone pour les alcools secondaires), qui fixe alors l'iode sur le groupement méthylène activé en α par échange $H^+ - I^-$ (voisin de la fonction carbonyle), puis s'hydrolyse en iodoforme (CHI_3) et l'acide correspondant. Ce dernier précipite sous forme d'un solide jaune cristallin et possède une odeur caractéristique aromatique, proche de celle du chloroforme.



- **Réaction de SIMON ou SIMON-AWE:** il s'agit une nouvelle fois d'une réaction spécifique de l'éthanol et groupements éthoxy labiles (par exemple, CH_3CH_2O -aromatique, $CH_3CH_2O-(C=O)R$) qui peuvent libérer par oxydation de l'acétaldéhyde. L'alcool est oxydé, le plus souvent, par le bichromate ou le permanganate de potassium en milieu acide en acétaldéhyde que l'on fait ensuite réagir avec la pipéridine ou la pipérazine et le nitroprussiate. Il y a apparition d'une coloration bleue devenant rose en milieu alcalin. La pipéridine ou la pipérazine jouent un rôle intermédiaire dans cette réaction. Elles réagissent avec le carbonyle pour donner une énamine (dérivé N-vinyl) et augmentent le potentiel nucléophile de celle-ci, qui fait alors une réaction de substitution nucléophile avec le ligand $NO(+)$ du nitroprussiate (pentacyanonitrosylferrate II). Il se forme ensuite un ion non coloré iminium qui s'hydrolyse pour libérer la structure protonée qui est en fait un complexe de *LEGAL* (voir plus loin, dans les réactions des cétones) (voir page suivante).

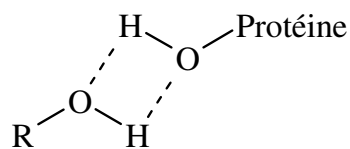
La formaldéhyde, l'acétone et l'isovalérylaldehyde ne gênent pas la réaction. L'acroléine et la propionylaldéhyde donnent une faible coloration rose pâle. Des variantes utilisent aussi la diéthanolamine comme base et le sulfate de manganèse ou le trioxyde de chrome (CrO_3) comme oxydants.



• Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

- En raison de leur polarité élevée et de leur capacité à donner et recevoir des ponts H, les fonctions alcools sont largement utilisées en chimie médicinale.

- * l'introduction de ce groupement permet d'augmenter la solubilité dans l'eau. Ceci dépend néanmoins de la taille de la molécule: plus celle-ci est grande, moins l'effet s'exprime.
- * lorsque l'on désire augmenter les interactions entre une molécule et sa cible, principalement avec des groupements polaires, on peut y arriver par l'intermédiaire de fonctions alcools.

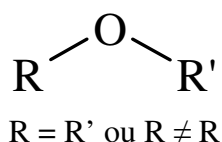


- En thérapeutique, les alcools simples (éthanol, isopropanol,...) sont des désinfectants largement utilisés.

C.4. ETHERS OXYGENES ou ETHERS OXYDES

• Structure chimique générale.

Les éthers sont les produits de condensation de deux molécules d'alcool. Les éthers oxygénés, encore appelés éthers oxydes ou plus simplement éthers, sont des fonctions dans lesquelles un oxygène est fixé à deux chaînes alkyles saturées.

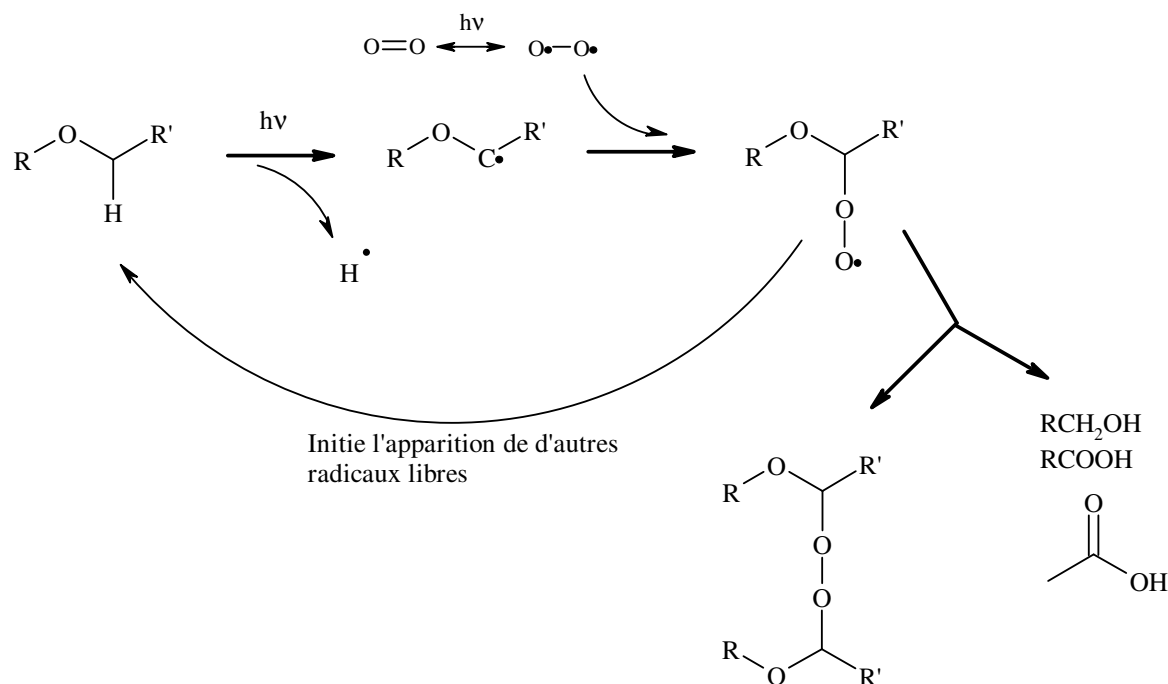


• Nomenclature.

- Les éthers simples symétriques sont souvent appelés « éther dialkyls » (par exemple, éther diéthylique pour $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$).
- Lorsque de petits groupements éthers sont présents dans des structures plus complexes, on utilisera les termes « alkoxy- » (par exemple, méthoxy-, éthoxy-, propoxy-, butoxy-,...).
- L'éther le plus courant, le diéthylique, est aussi appelé simplement éther.

• Propriétés physico-chimiques.

- En raison du fait qu'ils ne s'associent pas par ponts H, ils ont des points d'ébullition inférieurs à ceux des alcools correspondants. Ils sont gazeux, liquides ou solides, quelquefois très volatils. Ils sont peu ou pas solubles dans l'eau et inflammables.
- Sur le plan chimique, ils sont peu réactifs et résistent à la plupart des acides et des oxydants. Les éthers aliphatiques sont en outre difficilement hydrolysables, contrairement aux éthers phénoliques qui sont d'ailleurs beaucoup plus faciles à caractériser chimiquement (cf. infra).
- Les éthers aliphatiques se peroxydent rapidement par un processus d'auto-oxydation facilité par la lumière et auquel l'oxygène radicalaire participe. Celui-ci débute par la formation d'un radical sur le groupe C-H voisin de la fonction éther. Un peroxyde est alors formé par action de l'oxygène de l'air. Une réaction en chaîne peut alors se créer. Pour déperoxyder l'éther ordinaire, on l'agite avec une solution sulfurique de sulfate ferreux (réduction des peroxydes) ou on le met en contact avec de l'hydroxyde de potassium solide (précipitation du peroxyde en sel de potassium peu soluble).



On peut mesurer un indice de peroxyde qui est le nombre qui exprime en milliéquivalents d'oxygène actif la quantité de peroxyde contenue dans 1000 g de substance. Il y a deux méthodes basées sur le même principe : les peroxydes vont oxyder le KI en I₂ et ce dernier est dosé par le thiosulfate de sodium en présence d'empois d'amidon.

• Stabilité.

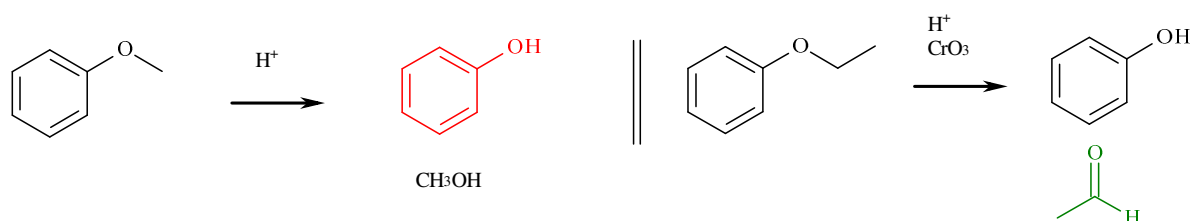
Les éthers sont en général assez stables. Ils sont néanmoins très sensibles aux radicaux libres et la lumière.

Ils sont difficilement hydrolysables et, de plus, uniquement en milieu acide.

• Réactivité.

Seuls les éthers aromatiques peuvent être analysés par voie chimique de manière efficace. Cependant, il faut noter que les réactions effectuées concernent presque exclusivement les éthers méthyliques et éthyliques.

- éthers méthyliques d'aromatiques (méthoxy): l'hydrolyse en milieu acide fort donne un phénol et du méthanol (réaction de *SANCHEZ*). Le phénol peut-être identifié par couplage avec un diazonium (cf. réactivité des amines primaires aromatiques).
- éthers éthyliques d'aromatique (éthoxy): le clivage oxydatif en milieu acide fournit un phénol et de l'acétaldéhyde caractérisé par la réaction *SIMON* éthanol).



- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

Les éthers sont assez courants en chimie thérapeutique. On rencontre à la fois des éthers aliphatiques (dont l'éther diéthylique ou éther ordinaire) et quelques éthers phénoliques. Ils sont accepteurs de ponts H. L'éther éthylique est légèrement antiseptique et était utilisé aussi avant comme anesthésiant et narcotique mais il est trop toxique et cette application n'est plus à l'ordre du jour.

C.5. COMPOSES CARBONYLES (aldéhydes et cétones)

Le point communs entre les cétones et les aldéhydes est qu'ils possèdent tous deux une fonction carbonyle, c'est-à-dire un C doublement lié à un O (C=O).

Il convient ici de bien insister sur le fait que c'est la réactivité d'un groupement chimique qui définit son appartenance à une classe fonctionnelle et pas seulement l'ensemble des atomes qui la compose. Le groupe C=O est en effet abondamment représenté en chimie organique, notamment dans les acides carboxyliques, les amides, les esters, les carbamates et les carbonates (ces différentes fonctions seront abordées plus loin). Les propriétés de ces fonctions sont très différentes. Par conséquent, on ne peut pas dire, par exemple, qu'un groupe amide est « décomposable » en une fonction cétone et une fonction amine.

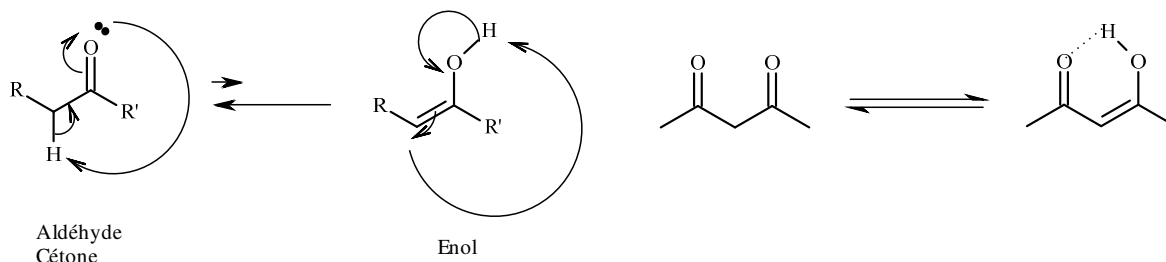
Le groupe carbonyle est polaire. La délocalisation des charges fait en sorte que le carbone porte une certaine charge positive tandis que l'oxygène porte une certaine charge négative. En raison de cette polarité, ils ont des points de fusion et des points d'ébullition plus élevés que les dérivés non polaires correspondants (hydrocarbures). Par contre, n'étant pas aussi polaires que les alcools et les acides carboxyliques qui peuvent former des liens hydrogène intramoléculaires, ils ont des points de fusion et d'ébullition plus bas que ces derniers.



Les carbonyles sont souvent des substances odorantes (pour les aldéhydes, l'odeur peut être désagréable). Les premiers termes, jusqu'à environ 5 atomes de C, sont solubles dans l'eau, en raison de la possibilité de formation de liens H avec l'eau.

La fonction est plane avec un C et un O hybridés sp^2 (angles de $\approx 120^\circ$).

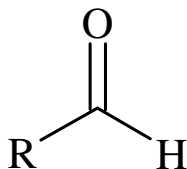
La structure des carbonyles qui possède au moins un H en α est en fait en équilibre avec une autre forme appelée **énol**, qui est un alcool insaturé. Le phénomène qui conduit un H à pouvoir être présent sur deux structures limites d'un même composé s'appelle la **tautomérie** (ici appelée **tautomérie céto-énolique**). Ceci explique que le H en α de la fonction carbonyle (principalement dans les cétones et les esters, beaucoup moins dans les aldéhydes et pas du tout dans les amides) soit très légèrement acide (acidité non détectable dans l'eau). Cette forme est quasi indétectable dans la très grande majorité des composés courants, mais peut être prédominante si l'énol est stabilisé par un processus intra- ou (plus rarement) intermoléculaire. Le cas le plus célèbre est celui de l'acétylacétone que l'on peut même observer par RMN : la forme énol est stabilisée par un pont H intramoléculaire.



C.5.a. Aldéhydes

• Structure chimique générale.

Un aldéhyde est un carbonyle entouré d'une chaîne hydrocarbonée et d'un H:

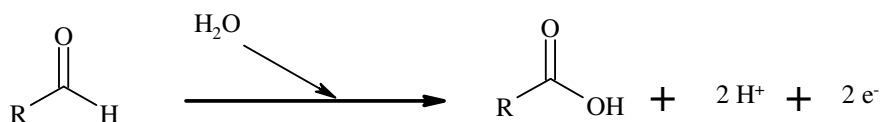


• Nomenclature.

- Le suffixe « -al » se place à la fin du nom.
- Pour les aldéhydes « simples », on peut reprendre le mot aldéhyde en fin de nom (acétaldéhyde, formaldéhyde, benzaldéhyde...).
- Quand l'aldéhyde n'est pas la fonction principale on utilise le préfixe « oxo- » et, beaucoup plus rarement, « formyl ».

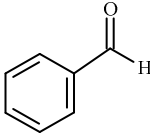
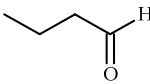
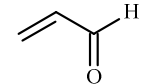
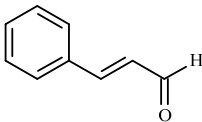
• Propriétés physico-chimiques.

- Ils n'ont aucunes propriétés acido-basiques dans les conditions habituelles utilisées dans les pharmacopées.
- Les aldéhydes sont réducteurs et s'oxydent en acides carboxyliques. Ils réduisent divers oxydants (permanganate,...) ainsi que les réactifs classiques des réducteurs, dont le réactif de *TOLLENS*, le réactif de *NESSLER* et le réactif de *FEHLING*.



- Les aldéhydes ont pratiquement toujours des odeurs fortes, parfois piquantes voire repoussantes.

Ils peuvent être signes de la dégradation de certaines substances, notamment par oxydation (p.ex. les éthers et les hydrocarbures insaturés). Certains exemples sont d'ailleurs célèbres :

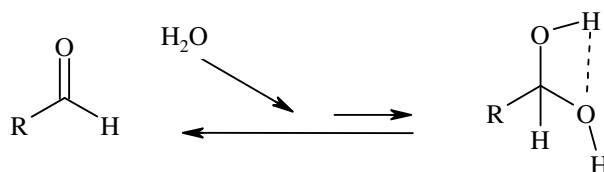
Nom	Structure	Odeur
Benzaldéhyde		Amande amère (massepain)
Butyraldéhyde		« Odeur de rance »
Acroléine		Odeur piquante Produit de décomposition organique courant, notamment par la chaleur (plastic, barbecue, graisses surchauffées, fruits pourris, ...).
Cinnamaldéhyde		Cannelle

• Stabilité.

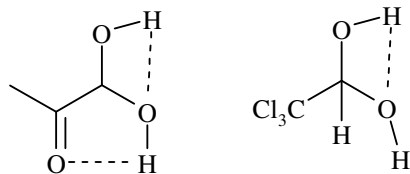
- En raison de leur caractère oxydable, les aldéhydes sont généralement très instables vis-à-vis de l'air et de la lumière. Ceci se manifeste par une acidification de l'eau quand on les y dissout et que l'on attend que l'oxygène agisse (libération de RCOOH comme produit d'oxydation).

- Le carbonyle est sensible aux attaques nucléophiles. Différents types d'agents peuvent être utilisés pour mettre en évidence cette propriété. Ceci a deux conséquences importantes.

* L'eau peut former des hydrates avec le groupe carbonyle:



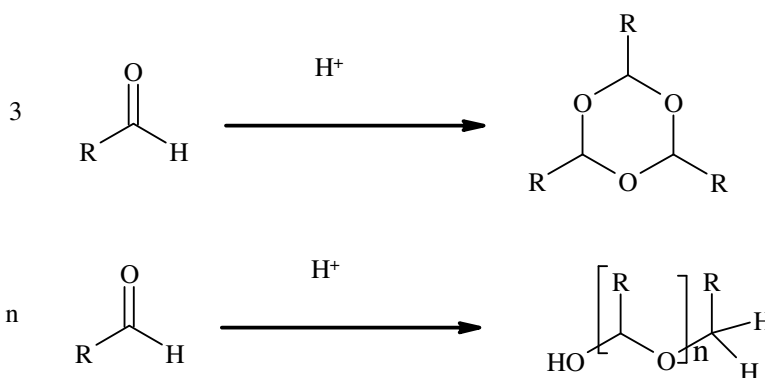
Ces hydrates ou gem-diols ne sont pas stables car l'équilibre est toujours déplacé vers la gauche et, ce, malgré le fait que le diol est stabilisé par un pont H intramoléculaire. Dans certains cas bien précis, ils sont cependant isolables: lorsqu'il y a une autre fonction chimique qui forme des ponts H supplémentaires (cétone ou alcool sur le radical R) ou, très spécifiquement, dans le chloral ou trichloroacétaldéhyde:



Hydrate de chloral

On peut noter que les cétones ne donnent que très difficilement des hydrates, en raison de l'encombrement stérique accru autour du carbonyle.

* Beaucoup d'aldéhydes se trimérisent ou se polymérisent en solution pour donner des précipités blancs de trioxanes ou de polymères polyoxyméthylènes (appelés paraformaldéhyde ou polyformaldéhyde).



• Réactivité.

Les identifications des aldéhydes sont basées sur trois techniques:

- réactions de réductions,
- formation de dérivés chimiques dont on prend le point de fusion,
- condensations avec des composés riches en électrons (additions nucléophiles).

- Réductions:

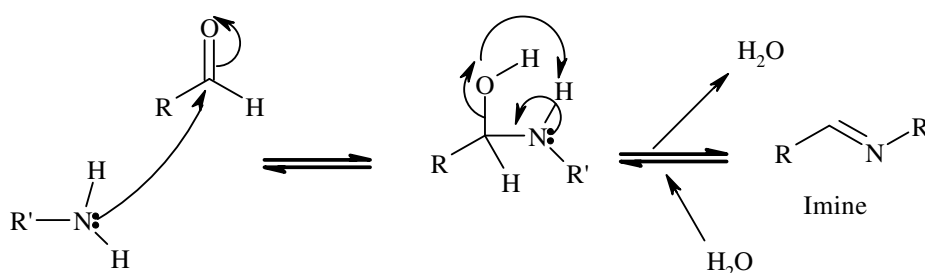
Voir les propriétés physico-chimiques.

- Formation de dérivés:

Toutes les réactions de dérivations sont basées sur une attaque nucléophile sur le C du carbonyle, suivie d'une élimination d'eau. Ce sont donc des réactions réversibles qui se déroulent également mieux en présence de catalyseur acide (HCl par exemple).

Tous les réactifs utilisés sont des amines ou des dérivés de celles-ci, qui donnent chacun un produit au nom caractéristique (cf. tableau) qui forment en général des précipités que l'on isole facilement et dont on peut prendre le point de fusion.

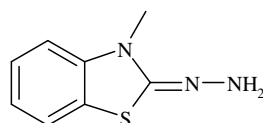
La réaction générale peut être décrite de la manière suivante avec une amine:



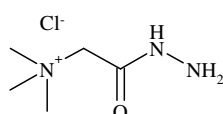
Réactif	Produit	Nom du produit
Amine R-NH ₂		Imine ou bases de <i>SCHIFF</i>
Hydroxylamine (chlorhydrate) NH ₂ OH.HCl		Oxime (réaction d'oximation)
Hydrazine R-NH-NH ₂ (R = H ou alkyle) (en particulier la phénylhydrazine et la 2,4-dinitrophénylhydrazine)		Hydrazone (phénylhydrazone)
Semicarbazide (chlorhydrate) 		Semicarbazone
Thiosemicarbazide 		Thiosemicarbazone

On peut également citer les deux réactifs suivants, beaucoup moins courants:

- ▶ 3-méthylbenzothiazolone-hydrazone

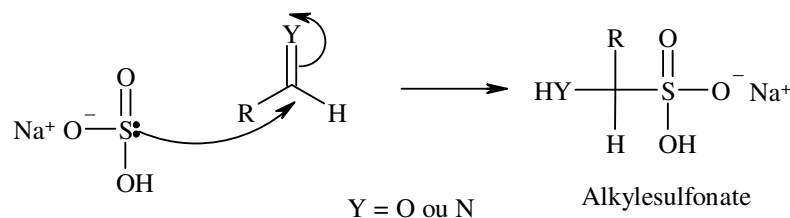


- ▶ Le réactif de *GIRARD* est du chlorure de triméthylaminoacétohydrazide. Avec des cétones suffisamment volumineuses (comme dans les stéroïdes), on obtient une semicarbazone chargée qui peut former des paires d'ions avec des colorants anioniques. Ces paires colorées peuvent alors être extraites en milieu organique, à un pH adéquat.

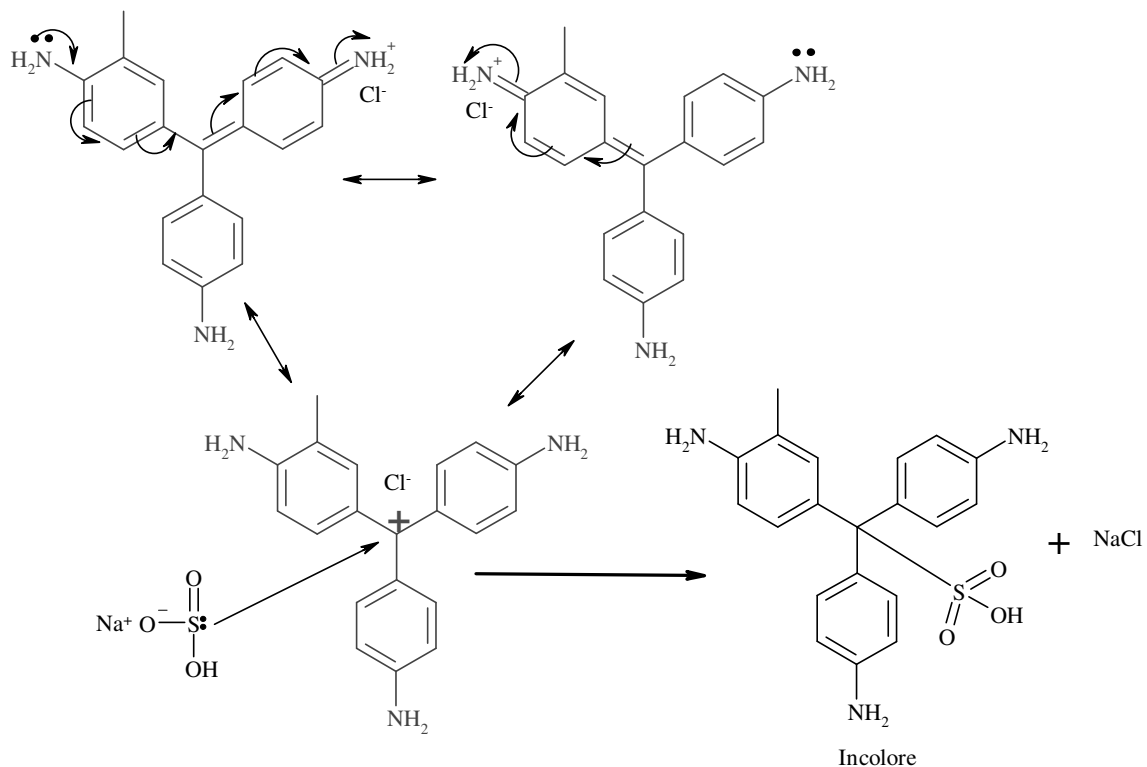


- Réactions de condensation:

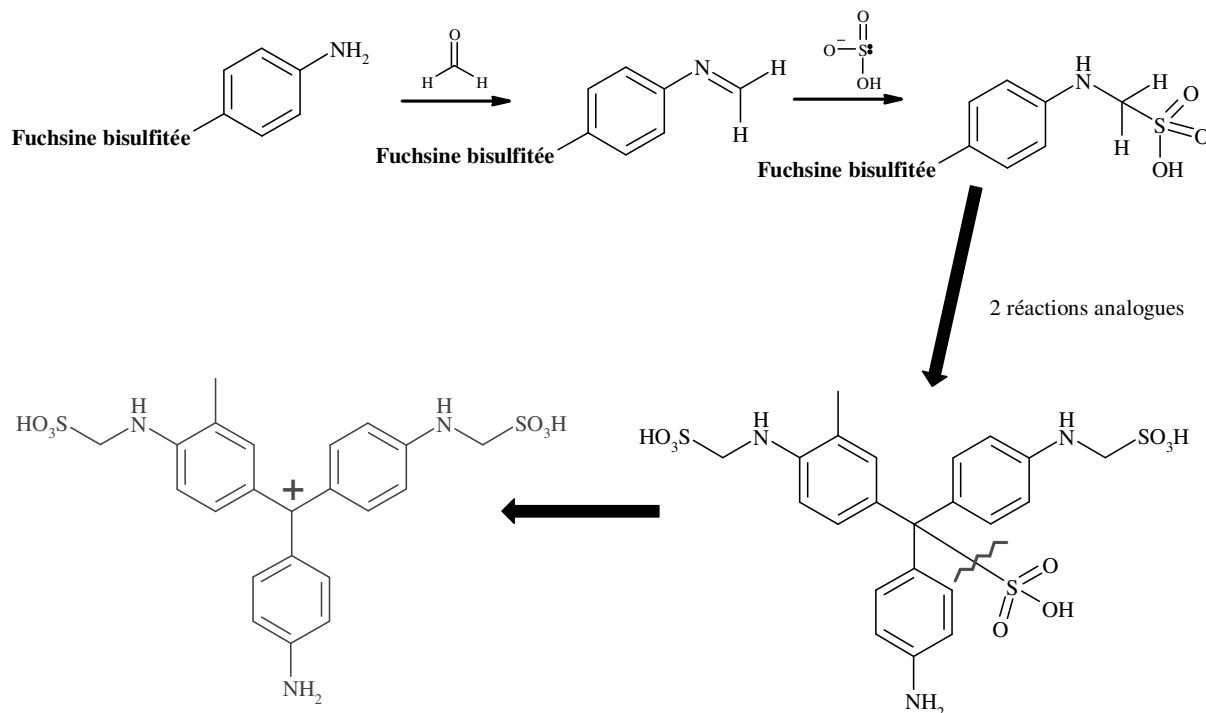
- ▶ **Réaction avec le bisulfite (*SCHIFF*):** Les carbonyles et leurs dérivés comme les imines réagissent avec le bisulfite (hydrogénosulfite) qui vient s'additionner sur la double liaison. Cette réaction ne se fait facilement qu'avec des aldéhydes et les imines ainsi qu'avec quelques cétones, car elle est très sensible à l'encombrement stérique du carbone.



On peut se servir de cette réaction pour identifier spécifiquement la formaldéhyde. On se sert du réactif de *SCHIFF* qui est de la fuchsine en milieu acide sulfureux. Cette substance, qui est en fait colorée en violet-rouge au départ, est décolorée lorsqu'on la met en présence d'acide sulfureux. Ce dernier, qui est un nucléophile, attaque l'atome de carbone central du colorant et interrompt de la sorte la conjugaison. La réaction est favorisée par l'acidité du milieu qui entraîne une protonation du groupe amine qui, de la sorte, ne participe plus à la stabilisation par résonance.



Si on ajoute à présent de la formaldéhyde, celle-ci réagit avec une des fonctions amines pour former une imine (ou base de *SCHIFF* d'où le nom du réactif). Le bisulfite va alors s'additionner sur cette imine. Dans le produit d'addition avec l'aldéhyde et le sulfite, la protonation de l'amine n'est plus possible et la paire d'électrons de l'atome d'azote est à nouveau disponible pour l'ensemble du système mésomère. A partir de deux additions du même type, la structure devient instable, le sulfite est éjecté et la coloration réapparaît. En fait, "la formaldéhyde recolore la fuchsine décolorée par le bisulfite".

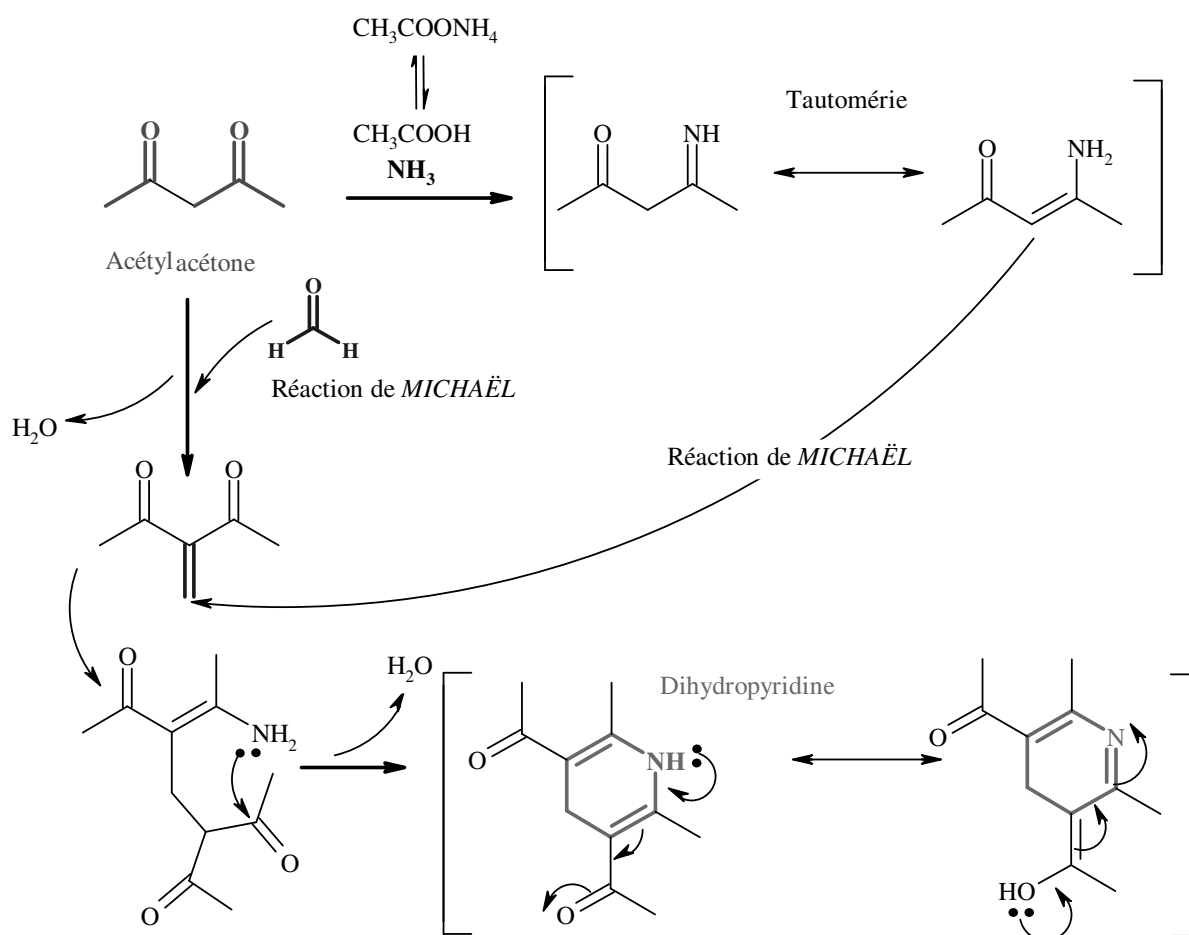


Il faut noter que d'autres aldéhydes peuvent aussi donner cette réaction, mais que seule la formaldéhyde donne une coloration persistante, qui devient donc caractéristique de ce composé. Avec l'acétaldéhyde, l'encombrement stérique devient déjà trop important et la coloration est assez instable. Pour les aldéhydes supérieurs, il n'y a pas de réaction.

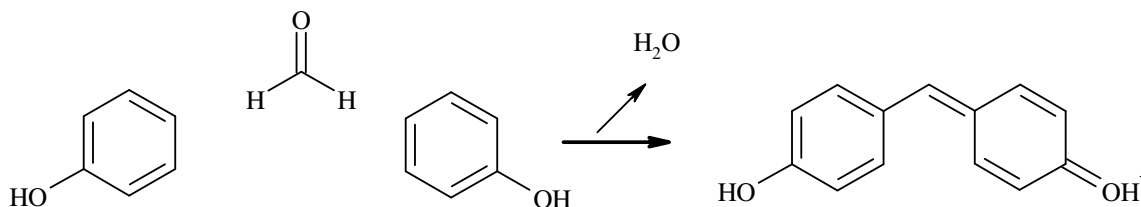
On peut aussi utiliser un dérivé de la fuchsine non-méthylé : la pararosaniline.

La réaction peut aussi être utilisée pour détecter les sulfites.

- **Condensation avec l'acétylacétone (Réaction de HANTZSCH):** Il s'agit au départ d'une méthode de synthèse de dérivés à intérêt pharmaceutique, les 1,4-dihydropyridines. Elle peut être utilisée comme réaction spécifique de la formaldéhyde, que l'on fait réagir avec le "réactif à l'acétylacétone" (un mélange d'acétylacétone et d'ammonium, en l'occurrence, de l'acétate ammonique). Par chauffage à 40 °C, on obtient un produit de condensation de structure dihydropyridine, qui est coloré en jaune orangé (mesure de l'absorbance à 412 nm). Tout comme la réaction à la fuchsine, la réaction de HANTZSCH est très sensible à l'encombrement stérique. De fait, l'acétaldéhyde peut aussi réagir, mais plus lentement que la formaldéhyde. Il n'y a pas de réaction pour l'acétone, le chloral et le furfural.



- **Réaction avec les phénols:** Les aldéhydes peuvent réagir en milieu acide hygroscopique (généralement de l'acide sulfurique concentré) avec divers phénols. L'aldéhyde se condense avec l'aromatique en position ortho ou para (principalement) du phénol et donne naissance à des colorants du type "diarylméthane" (cf. réaction de *GUARESCHI-LUSTGARTEN*).

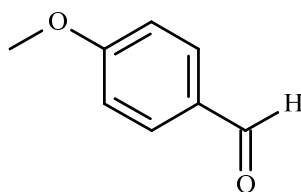


La réaction est également sensible à l'encombrement de la fonction aldéhyde. On la retrouve surtout pour caractériser la formaldéhyde, mais aussi divers phénols comme le thiocol, la guaiacol, l'acide salicylique ou la morphine.

Cette réaction est importante malgré le fait que, la plupart du temps, on sache pas comment le réactif fonctionne. On utilise d'ailleurs très souvent ce type de réactif « à l'aveugle » car il donne des résultats exploitables avec des substances très diverses, partageant cependant souvent les caractéristiques suivantes : posséder une structure aromatique riche en électrons. Il s'agit donc souvent de phénols, d'éthers aromatiques ou d'amines aromatiques.

Le réactif de *MARQUIS* (voir les alcaloïdes au chapitre C.8.b.5 et le tableau des réactifs en annexe 2) et l'anisaldéhyde ou aldéhyde anisique (p-méthoxybenzaldéhyde, un réactif très utilisé en pharmacognosie) fonctionnent sur le principe exposé ci-dessus.

L'intérêt particulier de l'aldéhyde anisique est son ambivalence : sur la même structure on retrouve un cycle aromatique riche en électrons et une fonction aldéhyde pauvre en électrons. Le résultat est que ce réactif est quasi universel et peut mettre en évidence à la fois les aldéhydes par son cycle aromatique et les composés aromatiques riches en électrons par sa fonction aldéhyde. Il forme avec toutes ces structures des colorants de type di- et triarylméthane.

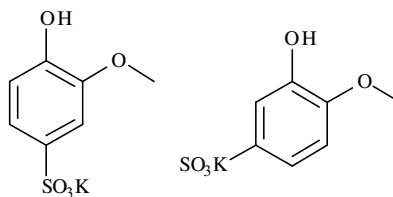


Aldéhyde anisique

On se reportera également au chapitre sur les phénols pour d'autres commentaires sur le sujet.

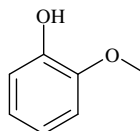
Les phénol les plus couramment utilisés étaient les suivants:

- thioicol:

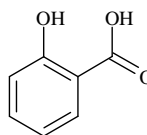


- guaiacol:

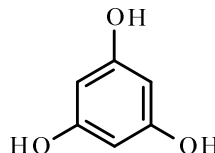
Mélange d'isomères



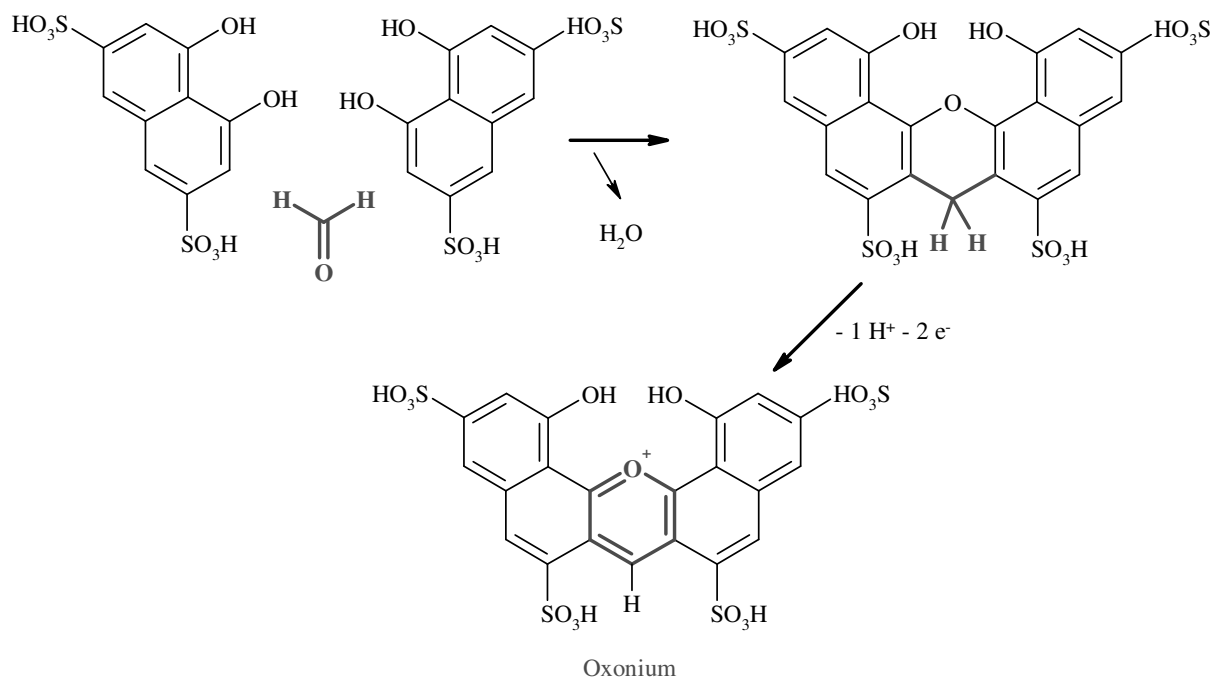
- acide salicylique:



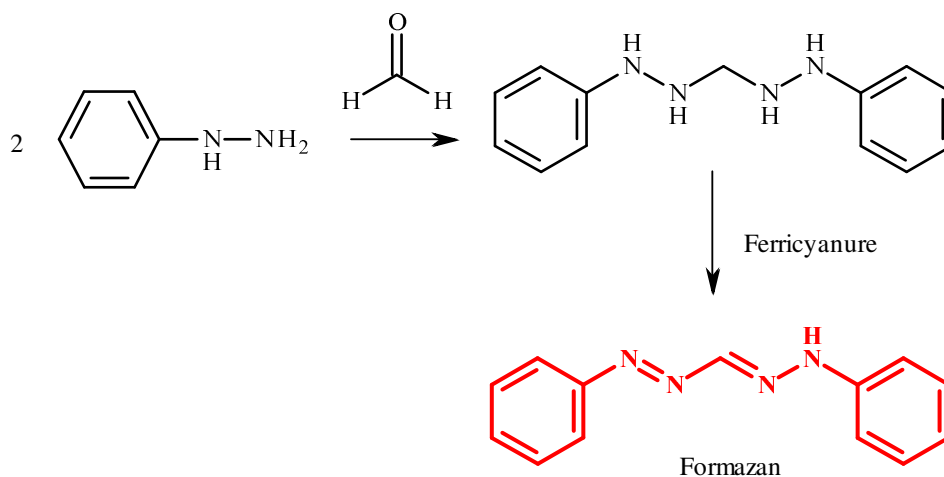
- phloroglucine ou phloroglucinol



La pharmacopée utilise un phénol plus complexe, l'**acide chromotropique**, qui donne une réaction spécifique de la formaldéhyde. L'aldéhyde en présence d'acide sulfurique se condense avec l'aromatique en position ortho. Par la suite, une oxydation par l'acide sulfurique conduit à la formation d'une structure stabilisée par mésomérie, un oxonium, de couleur violette. Cette réaction peut servir au dosage spectrophotométrique:



► **Formation de formazan** : cette réaction n'est pas spécifique du formaldéhyde mais est néanmoins utilisée pour identifier celui-ci. Nous verrons plus loin qu'elle est aussi pratiquée pour la recherche des oxalates après réduction en acide glyoxylique. Lors de la première phase de la réaction, on observe une double addition de phénylhydrazine sur le formaldéhyde. On obtient ainsi une dihydrazine qui est oxydée par le ferricyanure de potassium en formazan de couleur rouge.



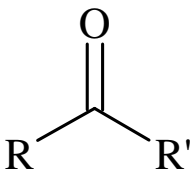
- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

Anciennement, les aldéhydes et, plus particulièrement la formaldéhyde, étaient utilisés comme désinfectants. Ils ont été peu à peu retirés de l'usage médical en raison de leur toxicité. C'est également pour cette raison qu'on ne retrouve aucun aldéhyde dans les molécules médicamenteuses même plus complexes. En effet, en raison de leur grande réactivité vis-à-vis des nucléophiles, les aldéhydes réagissent avec les fonctions chimiques présentes dans les protéines, notamment les amines, pour former des produits très stables. Ils vont donc avoir tendance à produire des antagonismes ou des inhibitions irréversibles, ce qui est peu souhaitable en thérapeutique. Enfin, ils sont facilement oxydables et sont rapidement détruits par les systèmes de métabolisation présents dans le corps comme les enzymes hépatiques. Le seul aldéhyde encore utilisé de manière limitée est le chloral.

C.5.b. Cétones

- **Structure chimique générale.**

Une cétone est un carbonyle entouré de deux chaînes hydrocarbonées:



- **Nomenclature.**

- Les cétones « simples » ont une nomenclature particulière. Ainsi, la plus simple cétone, $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, est plutôt appelée acétone que propanone. Les cétones supérieures de type alkyle-carbonyle-alkyle sont nommées en fonction des chaînes alkyles présentes. Par exemple, la butan-2-one $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ est appelée couramment méthyléthylcétone ou éthylméthylcétone.

- Dans les molécules de masse moléculaire plus élevée, le préfixe « oxo- » et le suffixe « one » sont utilisés.

- **Propriétés physico-chimiques.**

Les cétones n'ont pas de propriétés acido-basiques ni oxydo-réductrices dans les conditions réactionnelles classiques.

- **Stabilité.**

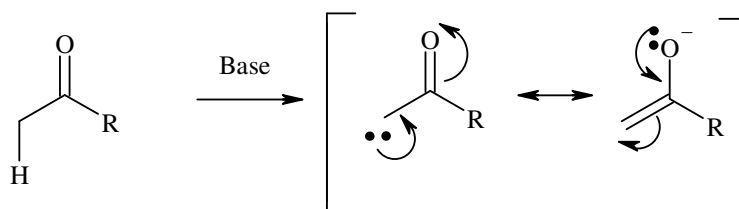
Les cétones sont beaucoup plus stables que les aldéhydes. Elles ne subissent aucune dégradation notable.

- **Réactivité.**

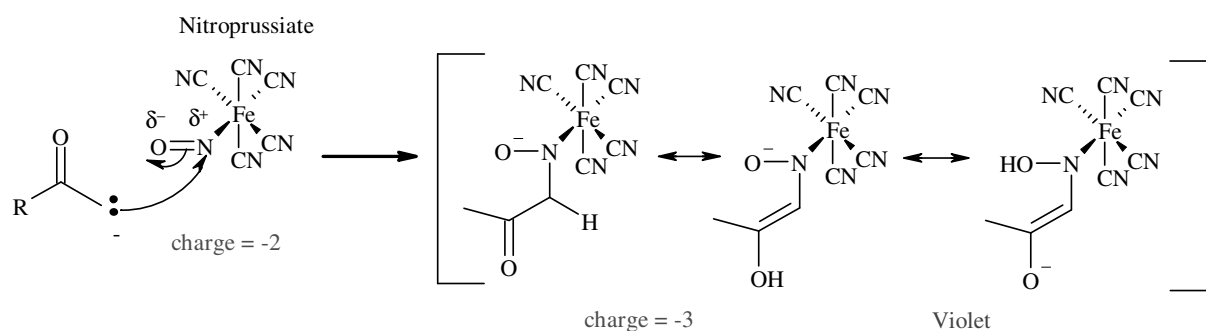
La réactivité des cétones, quoique comparable à celle des aldéhydes, est moins élevée. Ceci provient de l'encombrement stérique accru autour du carbonyle. On retrouvera néanmoins les mêmes mécanismes réactionnels que ceux des aldéhydes, à l'exception des réactions d'oxydoréduction.

- Formation de dérivés: voir le paragraphe traitant du même sujet pour les aldéhydes.

- Réactions portant sur le C en α du carbonyle: le carbone en α qui possède au moins un hydrogène labile se prête à certaines réactions. Celles-ci sont généralement sensibles à l'encombrement stérique et ne fonctionnent bien que sur les cétones méthyliques (CH_3) et, dans la plupart des cas, méthyléniques (CH_2). L'hydrogène, bien que très peu acide, peut être enlevé au moyen d'une base forte (NaOH , KOH) pour donner un anion stabilisé par résonance (tautomérie céto-énolique).



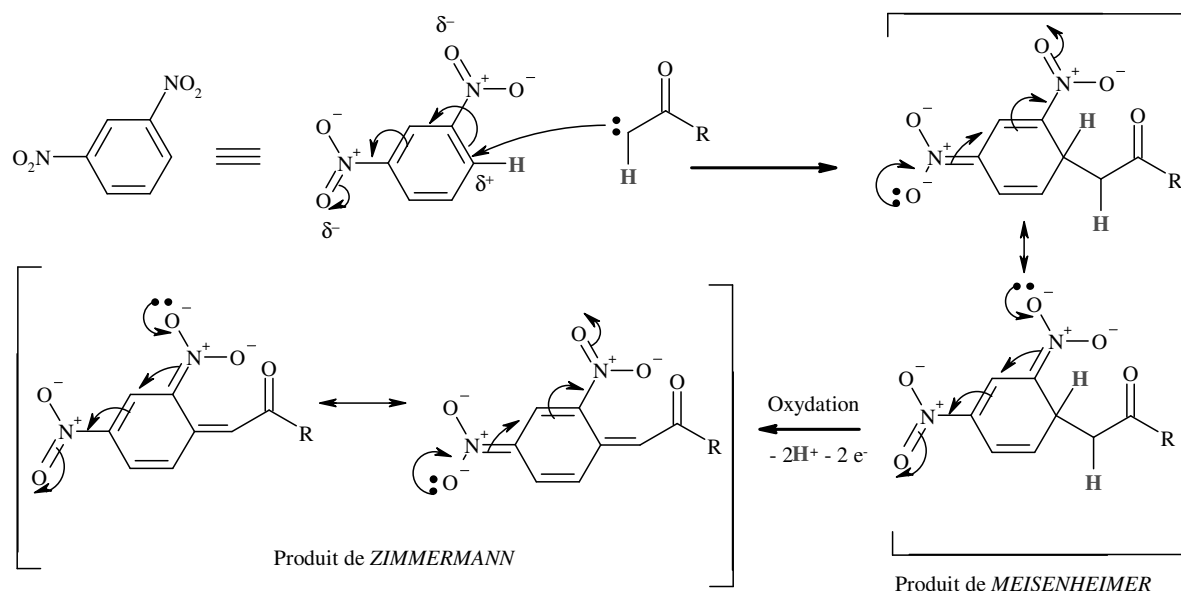
- **Réaction avec le nitroprussiate (*LEGAL*)**: Il s'agit d'une réaction spécifique des α -méthyle ou α -méthylène cétones (possédant un groupe méthylène actif), qui réagissent avec le nitroprussiate en milieu alcalin pour donner un composé coloré. Le nitroprussiate est du pentacyanonitrosyle ferrate (II) sodique, qui résulte de la combinaison de fer (II), d'un oxyde d'azote ou groupement nitroso (NO neutre, à ne pas confondre avec le cation nitrosyle) et de cinq anions cyanure. Le groupement nitroso réagit comme un hétéroanalogue d'un groupe carbonyle avec l'anion méthylène voisin de la cétone. L'étage d'oxydation du fer n'est pas modifié au cours de la réaction. Le produit de réaction, coloré en rouge, devient violet par acidification:



Il faut garder en mémoire le fait que le nitroprussiate est capable de réagir dans certaines conditions avec de nombreuses autres molécules pour donner diverses colorations. C'est ainsi qu'il réagit avec:

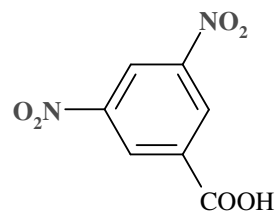
- des thiols (R-SH) comme la cystéine (voir plus loin),
- des méthylthiols (R-S-CH₃) comme la méthionine, qui s'hydrolyse lentement en thiol,
- des thiobarbituriques comme le thiopental qui possède un thiouréide en équilibre tautomérique avec un thiol,
- le sulfure et le sulfite,
- l'acide ascorbique qui possède une lactone insaturée comparable à un méthylène actif du point de vue réactionnel,
- les imidazolines (mécanisme inexplicé),
- et d'autres substances...

► **Réaction avec le métadinitrobenzène en milieu alcalin (*MEISENHEIMER* ou *ZIMMERMANN*):** Les α -méthyle et α -méthylène cétones réagissent de manière sélective avec le métadinitrobenzène (dinitro 1,3-benzène) en milieu alcalin pour donner un "sel de *MEISENHEIMER*", composé coloré, qui peut s'oxyder en "produit de *ZIMMERMANN*". L'obtention du produit de *ZIMMERMANN* dépend des conditions dans lesquelles la réaction se fait; de la sorte, il est des cas où la réaction s'arrête au stade du sel de *MEISENHEIMER*. La réaction implique également la formation de méthylène actif en milieu alcalin, qui va attaquer le benzène en position 4. Ceci n'est rendu possible que sur des dérivés aromatiques très pauvres en électrons comme c'est le cas ici (C δ^+ en position 4). Elle peut servir à l'identification et au dosage colorimétrique du dérivé portant la fonction cétone:

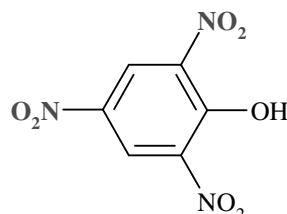


Cette réaction peut non seulement se faire avec le métadinitrobenzène, mais également avec d'autres dérivés pourvu qu'ils soient 1,3-dinitrés aromatiques tels:

- l'acide 3,5-dinitrobenzoïque:



- l'acide picrique:



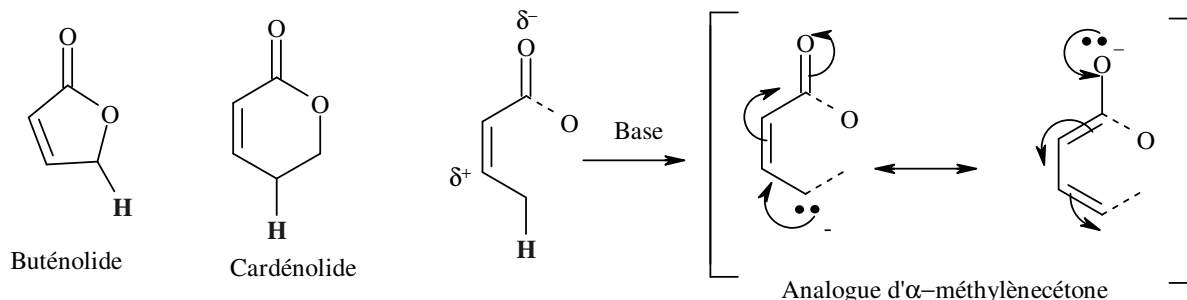
Elle est très utilisée pour l'analyse de médicaments dans lesquels la fonction méthylène-cétone fait partie d'une molécule relativement complexe comme dans les butyrophénones (halopéridol), les cétostéroïdes, les hydromorphinones et les benzodiazépinones.

Quelquefois également, on identifie par cette réaction des composés possédant des noyaux aromatiques (test d'aromaticité) dont on peut facilement réaliser la nitration (en milieu acide nitrique - acide sulfurique). Cette réaction possède plusieurs variantes suivant les réactifs et le traitement effectué. Le résultat dépend également fortement de la capacité du noyau aromatique à se faire nitrer et de la présence ou non de substituants en position 1 et 3. Moins un noyau est substitué, de préférence par des substituants donneurs d'électrons, plus le test a des chances d'être positif (cf. réactions des phénols). On fait ensuite réagir le dérivé polynitré aromatique obtenu avec l'acétone en milieu alcalin, ce qui donne naissance à un produit de type *ZIMMERMANN* ou *MEISENHEIMER*.

Parfois l'acétone n'est même pas nécessaire pour obtenir une coloration caractéristique. C'est le cas avec l'atropine et ses dérivés. Cette réaction est alors appelée *VITALI* (ou *VITALI-MORIN*) et est spécifique des composés qui contiennent de l'acide tropique. On retrouve également la réaction avec l'acide nitrique concentré dans les pharmacopées pour l'identification de l'acide salicylique, de la tétracéine, du phénobarbital, de la lidocaïne et de la propylphénazone.

On se sert également de cette technique pour identifier les nitrates (réaction officielle de la Pharmacopée européenne). Elle consiste à chauffer la substance salifiée par les nitrates en présence d'acide sulfurique concentré et de nitrobenzène. Ce dernier va être nitré en métadinitrobenzène (le nitro oriente la substitution électrophile aromatique en méta) qui réagit ensuite avec de l'acétone pour donner la coloration violette caractéristique des produits de *MEISENHEIMER* ;

Cette réaction se fait de manière quelque peu différente pour les hétérosides cardiotoniques qui possèdent en 17 de la structure stéroïde un cycle buténolide (lactone α - β insaturée cyclique). Ils peuvent en effet réagir avec les dérivés polynitrés aromatiques, mais cette réaction s'effectue sur le méthylène voisin de l'oxygène cyclique et non pas sur celui en α de la cétone. L'acidité de ce méthylène est attribuable à l'influence de l'oxygène et à celle du carbonyle. Cette réaction porte le nom de réaction de *RAYMOND* si le réactif est du métadinitrobenzène, de *BALJET* s'il s'agit d'acide picrique, et de *KEDDE* s'il s'agit d'acide dinitrobenzoïque (voir page suivante).



► **Réaction de DENIGES:** le réactif de *DENIGES* est une solution de sulfate mercurique qui, dans certaines conditions bien précises (excès de réactif, à chaud ...) donne des précipités blancs avec certaines cétones.

• **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Anciennement utilisés comme solvants, les cétones ne sont guère plus présentes en pharmacie, à l'exception de l'acétone.
- En « drug design », les cétones sont des groupements peu intéressants, utilisés soit comme agent d'espaceur (structure quelque peu « coudée » par rapport à son bioisostère CH_2) ou comme accepteur de pont H.

C.6. DERIVES SOUFRES

C.6.a. Thiols, disulfures et thioéthers

• **Structure chimique générale.**

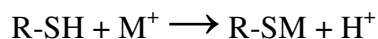
- Thiol	R-SH
- Disulfure	R-S-S-R'
- Thioéthers	R-S-R'

• **Nomenclature.**

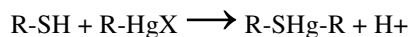
- Thiol	Préfixe: mercapto- ou sulfanyl- Suffixe: -thiol
- Disulfure	-dithio-
- Thioéthers	-thio-

• **Propriétés physico-chimiques.**

- Les thiols ou mercaptans peuvent être considérés comme les analogues soufrés des alcools. Les premiers termes sont des gazs ou des liquides d'odeur repoussante. Les thiols liquides ont un point d'ébullition plus bas que les alcools correspondant en raison de la faiblesse des liaisons hydrogène.
- Ce sont des acides faibles, néanmoins plus forts que les alcools correspondants (pK_a des thiols ≈ 10 , pK_a des alcools $\approx 16-19$). De ce fait, ils peuvent former des sels (thiolates) avec des métaux lourds comme le plomb, le mercure et l'argent. Ces sels peuvent précipiter (précipités quelquefois colorés), ce qui permet de caractériser les mercaptans:



On peut également utiliser pour les caractériser leur réaction avec des dérivés alkylés du mercure:

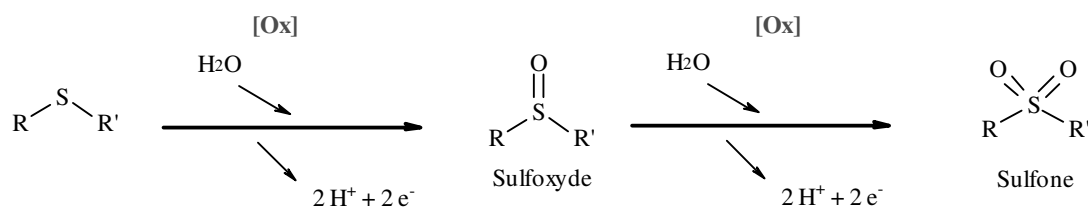


- Les disulfures sont les produits d'oxydation des thiols:



On les caractérise après réduction en thiols qui peut se faire par divers réducteurs comme le zinc en milieu acide ou le borohydrure de sodium.

- Les thioéthers sont des réducteurs moins puissants que les thiols. On peut cependant les oxyder en sulfoxyde et en sulfone:



• Stabilité.

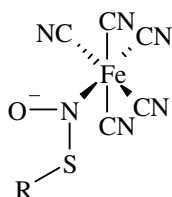
Les thiols sont très sensibles aux oxydants, aux bases et aux métaux lourds. Ils doivent donc être conservés dans des conditions très strictes. Par comparaison, les thioéthers et les disulfures sont beaucoup plus stables.

• Réactivité.

L'essentiel de la réactivité des thiols est basé sur leur caractère nucléophile, plus particulièrement attribué au thiolate, ainsi que sur leurs propriétés réductrices.

- **Réactions basées sur le caractère réducteur:** Les thiols réagissent avec des réactifs classiques de réducteurs tels l'iode, le permanganate, le peroxyde d'hydrogène, le persulfate, le 2,6-dichlorophénolindophénol ou les sels de tétrazolium (voir le chapitre portant sur la caractérisation des réducteurs). Ces réactions peuvent servir à la fois à la caractérisation et au dosage des thiols (conditions à préciser pour obtenir une réaction stœchiométrique).

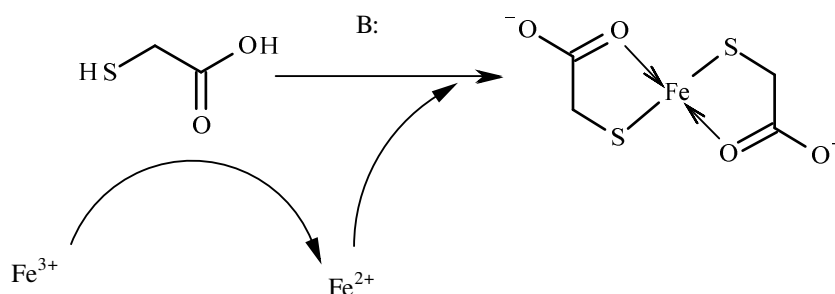
- **Réaction avec le nitroprussiate (Réaction de type *LEGAL*):** Les thiols réagissent avec le nitroprussiate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré. On pense que le nitroso réagit pour donner le complexe:



Notez bien les points suivants:

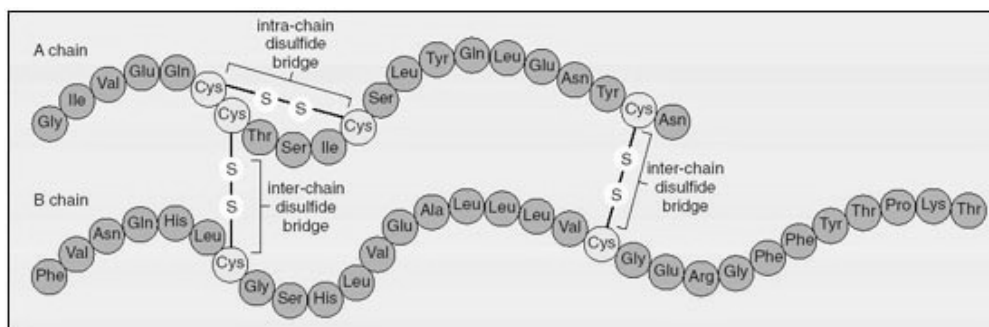
- la réaction ne fonctionne avec les disulfures qu'après réduction par l'hydrogène naissant, ce qui augmente sa spécificité;
- certains méthylthioéthers (voir par exemple, la clindamycine) réagissent par hydrolyse en méthylthiols.

► **Réaction avec les métaux de transition :** nous avons déjà cité plus haut le mercure et le plomb comme métaux ayant une grande affinité pour les thiols. Ils forment avec ceux-ci des sels de couleur généralement blanche ou jaune. Le fer présente le même comportement et cette réaction est même utilisée pour son semi-microdosage colorimétrique. Il s'agit du test à l'acide thioglycolique. L'acide thioglycolique forme un complexe avec les ions ferriques et ferreux mais ce sont ces derniers qui donnent la coloration rouge caractéristique qui va permettre leur mise en évidence. Si des ions Fe^{3+} sont présents, ils sont d'abord réduits en Fe^{2+} . La réaction se déroule en milieu légèrement alcalin pour capter les protons provenant des thiols et rendre le complexe soluble dans l'eau. Ce test est la méthode colorimétrique officielle de recherche du fer comme impureté par la Pharmacopée Européenne.



● Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

- A cause de leur nucléophilie, les thiols sont peu utilisés en chimie médicinale. Ils sont en effet capables de réagir avec beaucoup de nucléophiles dans l'organisme. De plus, ils sont relativement instables. On en retrouve néanmoins dans la D-pénicillamine (antidote de métaux lourds) et le captopril.
- Les ponts disulfures sont importants dans les peptides et les protéines en participant à l'élaboration de leur structure tertiaire. Par exemple, dans l'insuline:



C.6.b. Dérivés oxygénés des thiols: sulfones, sulfoxydes, acides sulfoniques, sulfonates, sulfates et sulfonamides.

• Structure chimique générale.

- Sulfoxyde	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{R}' \end{array}$
- Sulfone	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{S}-\text{R}' \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$
- Acide sulfonique	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{S}-\text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$
- Esters sulfuriques	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ <p>R = chaîne alkyle R' = -H ou chaîne alkyle</p>
- Sulfonamide	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{S}-\text{N}-\text{R}' \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ <p>R' = H ou alkyle ou aromatique ou hétérocycle</p>

Pour rappel, certains sulfoxydes peuvent être chiraux.

• Nomenclature.

- Sulfoxyde	-sulfinyl-
- Sulfone	-sulfonyl-
- Acide sulfonique	Acide ... sulfonique
- Esters sulfoniques	-sulfonate de ...

- Sulfate	Sulfate de ...
- Sulfonamide	-sulfonamide -sulfonyl- (si pas la fonction principale) ² -sulfamoyl-(si pas la fonction principale) ²

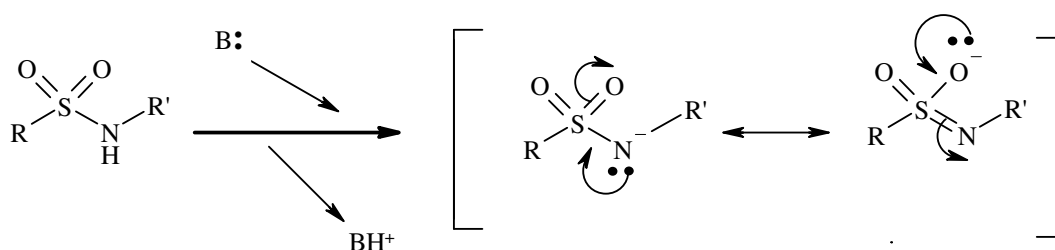
• Propriétés physico-chimiques.

- Les sulfoxydes sont réducteurs (cf. oxydation des thiols C.6.a.)

- Les acides sulfoniques sont parmi les plus forts en chimie organiques. Ils sont, par exemple, beaucoup plus acides que les acides carboxyliques (par exemple, pKa de l'acide benzoïque = 4,2 alors que le pKa de l'acide benzènesulfonique = 0,7). On en fait aisément des sels mais aussi des esters. Lorsque la chaîne est longue, ils ont des propriétés tensio-actives (moussent dans l'eau). On les utilise aussi comme contre-ions pour diminuer la polarité des analytes en chromatographie.

- Quand ils possèdent un H labiles, les dérivés d'acide sulfurique sont des acides très forts (pKa proche des acides sulfoniques). C'est pourquoi on les retrouve le plus souvent sous forme de sel qui sont ionisés à tous les pH, même les plus bas. Lorsque la chaîne est longue, comme dans le laurilsulfate sodique, ils ont des propriétés tensio-actives (moussent dans l'eau). On les utilise aussi comme contre-ions pour diminuer la polarité des analytes en chromatographie.

- Les sulfonamides ont un caractère acide (pKa situé en ≈ 7 et 10): en raison de l'effet inducteur du groupe SO₂, l'hydrogène de l'azote voisin présente une certaine acidité et peut réagir avec des bases fortes:



Cette propriété est mise à profit dans la formation de sels de sulfamides (surtout des sels sodiques).

• Stabilité.

- Toutes ces fonctions sont généralement très stable, aussi bien des éléments de l'air ou de la lumière. Cette stabilité est particulièrement grande pour les sulfoxydes et les sulfones.

- Les sulfonates s'hydrolysent en milieu aqueux, surtout en présence de bases. Les sulfates sont encore plus sensibles à cette réaction.

- En solution, les sulfamidés s'hydrolysent très lentement: il faut généralement travailler avec des solutions très acides (pH ≈ 0) et à chaud pour les hydrolyser de manière quantitative.

² Les deux préfixes peuvent être utilisés.

Les sels sodiques des sulfamidés ont par contre tendance à précipiter lentement sous forme de sulfonamide acide. Les sulfonates sont facilement hydrolysables, particulièrement en milieu alcalin.

- Les sulfonates sont facilement hydrolysables, particulièrement en milieu alcalin.
- Les esters sulfuriques sont hydrolysables dans l'eau, surtout à chaud.

● Réactivité.

La réactivité des différents groupes décrits ici est très variable.

- Sulfoxydes et sulfones: Ils ne donnent pas de réaction chimique d'identification caractéristique hormis la mise en évidence de soufre après minéralisation.

- Acides sulfoniques et sulfonates: ces dérivés peuvent se caractériser par décomposition de la molécule par chauffage en milieu alcalin. Il y a libération d'un sulfonate qui précipite sous forme de sel d'argent par ajout de nitrate d'argent ammoniacal. Le caractère acide est aussi plus marqué pour les acides sulfoniques.

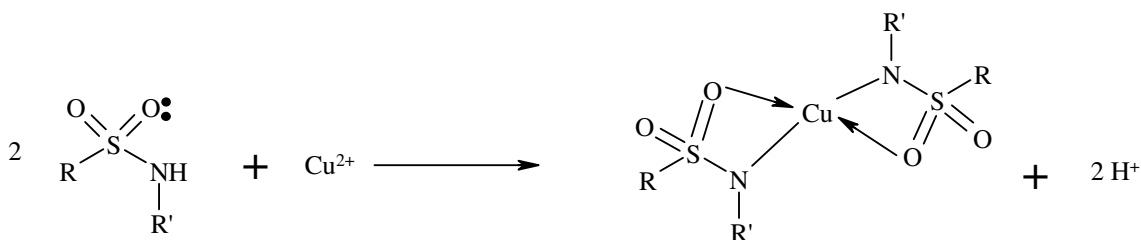
- Sulfates : outre les propriétés tensio-actives des longs hydrocarbures possédant un sulfate (voir propriétés physico-chimiques), on les identifie par identification du sulfate. Pour cela, on procède d'abord à l'addition de chlorure de baryum sur la solution aqueuse en milieu alcalin. Rien ne se produit car le sulfate est toujours estérifié. On chauffe pour déclencher l'hydrolyse : on obtient alors un précipité de sulfate de baryum.

- Sulfonamide:

► **Caractère acide**: les sulfonamides sont en général peu solubles dans l'eau, mais elles se solubilisent souvent en milieu alcalin (en fonction du degré de substitution de l'amide).

► **Caractérisation du « N-H amide » et du radical sulfonique**: Les sulfonamides sont en général très stables et on ne peut cliver les liens R-S et S-N qu'en employant des conditions drastiques. On peut dégager de l'ammoniac ou des bases azotées volatiles en chauffant à sec avec de la chaux sodée. On peut libérer du sulfate en traitant par l'acide chlorhydrique et le peroxyde d'hydrogène à chaud (clivage oxydatif). On peut libérer du sulfure après minéralisation réductrice (zinc en milieu acide).

► **Formation d' « énolates cuivriques » (complexes avec le cuivre)**: certaines sulfonamides peuvent donner des précipités colorés avec les ions cuivriques en milieu alcalin. Cette précipitation, qui est due à une complexation, s'observe surtout lorsqu'il y a un hétérocycle dans la chaîne latérale fixée à l'amide.

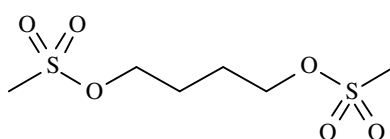


● Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

- Les sulfoxydes et sulfones sont des bioisostères peu fréquents des cétones et des CH_2 . On retrouve la fonction sulfoxyde dans les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole et dérivés), chez lesquels elle intervient de manière spécifique dans l'activation du médicament in vivo (cf. cours d'EMO).

- Les acides sulfoniques et leurs sels n'ont quasi pas d'applications thérapeutiques. Les acides sont d'ailleurs trop caustiques que pour être utilisés et ce ne sont pas de réels bioisostères des acides carboxyliques (voir plus loin l'intérêt des acides carboxylique en chimie médicinale). On rencontre également peu d'esters sulfoniques en thérapeutique (exception dans les anticancéreux: le busulfan, dans lequel l'ester sulfonique est un bon groupe partant ce qui fait de ce produit un agent alkylant).

Les sulfates n'ont, par contre, aucune application connue.



Busulfan

- Par contre, on rencontre plus fréquemment des sulfonamides, notamment dans la famille des "sulfamidés" (dérivés benzène sulfonamides) et de leurs nombreux dérivés qui sont des antibactériens historiquement très importants, aujourd'hui beaucoup moins utilisés. Dans les autres classes thérapeutiques, la fonction sulfonamide est appréciée comme donneur-accepteur de pont H.

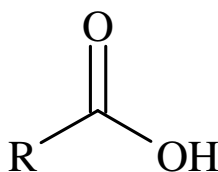
Une caractéristique particulièrement étonnante des fonctions sulfonamides est leur pouvoir allergisant. La plupart des médicaments, antibactériens ou non, qui possèdent un groupement sulfonamide peuvent déclencher des allergies chez les patients, surtout au niveau cutané.

C.7. ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES

C.7.a. Acides carboxyliques

- **Structure chimique générale.**

Ils sont formés d'un groupe carbonyle avec un OH fixé au carbone. Si $\text{R} = \text{N}$ ou OH , on a affaire respectivement aux acides carbamique et carbonique (voir plus loin).



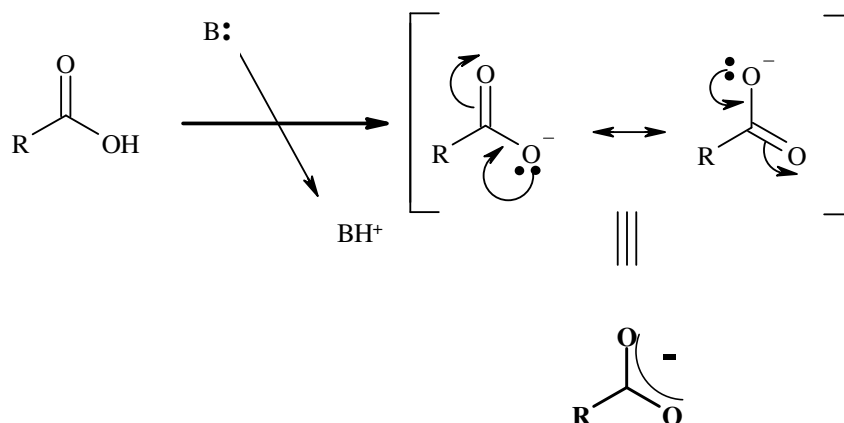
• **Nomenclature.**

La fonction acide est la plus importante en termes de priorité. On retrouve donc uniquement des suffixes « -carboxylique », précédé du mot « Acide » en premier lieu.

Pour les sels, on utilisera « -oate de ».

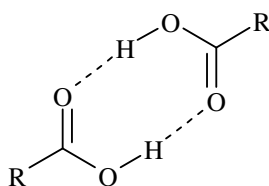
• **Propriétés physico-chimiques.**

- Ils ont un caractère acide plus ou moins prononcé (dépendant de l'effet inducteur négatif du radical R) et l'anion produit par dissociation du proton est stabilisé par résonance.



L'anion ainsi obtenu va donner deux formes limites de contribution énergétique équivalente, ce qui rend la structure extrêmement stable. La forme limite globale représentée en gras dans le schéma ci-dessus, illustre bien ce principe.

La polarité du groupe hydroxyle conduit à la formation de liens hydrogène intramoléculaires de stabilité supérieure à celle rencontrée pour les alcools. Des dimères peuvent même se former.



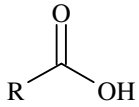
Pour pouvoir détecter une acidité dans l'eau (équation (1) page suivante), il faut toutefois que l'acide remplisse deux conditions essentielles:

- 1): il doit être soluble dans l'eau, sinon il se forme un mélange hétérogène solide-liquide, avec un contact réduit entre les deux éléments;
- 2): l'acide doit s'ioniser, ce qui n'arrive pas ou peu lorsqu'il est sous forme de dimère ou que l'anion formé est instable (substituants donneurs sur le R-).

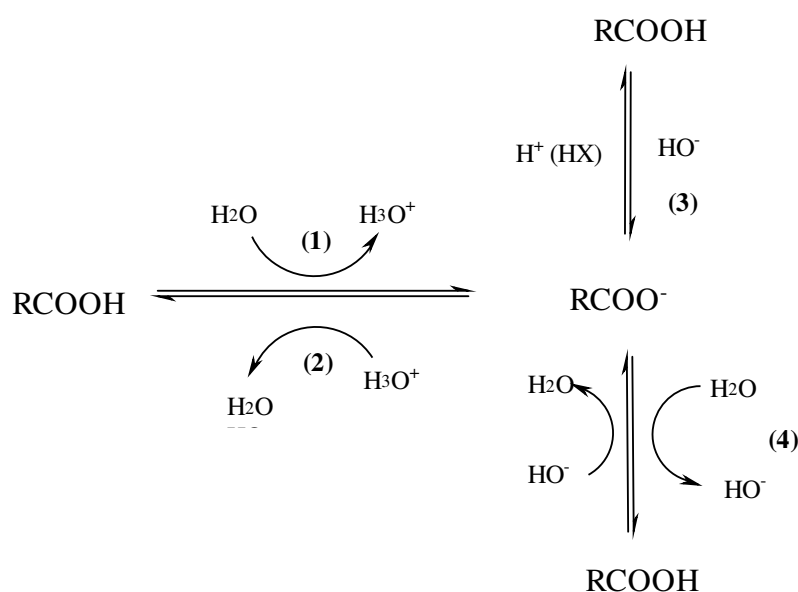
La présence de substituants encombrant peut également réduire le caractère acide.

Si toutes ces conditions sont remplies, il est possible de détecter une quantité suffisante d'hydronium (H_3O^+), indiquant la présence d'acide dans le milieu (équation (1) page suivante).

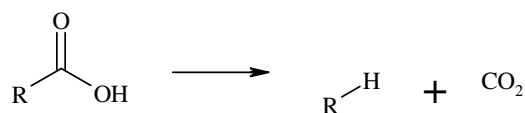
A titre indicatif, le tableau suivant donne quelques exemples des principales propriétés de certains acides, corrélées à leurs caractéristiques structurales:

Acide (R =) 	pKa (eau)	Commentaire
Acide formique H-	3,75	Acide carboxylique le plus simple
Acide acétique CH ₃ -	4,76	Effet donneur du méthyle: anion déstabilisé par rapport au formiate
Acide trichloracétique Cl ₃ C-	0,7	Acidité forte en raison de l'effet capteur du chlore: anion stabilisé par rapport à l'acétate
Acide oxalique HOOC-	1,19 (1) 4,19 (2)	Le premier équilibre de dissociation correspond à un acide relativement fort car l'anion est stabilisé par l'effet capteur du second carbonyle. La seconde acidité est moins prononcée, à cause de la présence d'une charge négative dans le voisinage.
Acide benzoïque Phényl-	4,19	Plus acide que l'acide acétique (effet capteur du cycle benzénique) MAIS acidité très difficilement détectable dans l'eau car sa solubilité est plus de 100 fois inférieure à celle de CH ₃ COOH.

Lorsqu'un sel d'acide est mis en solution, il confère à celle-ci un pH légèrement alcalin, dû à la réaction partielle entre RCOO⁻ et H₂O (équation (4)). Le sel étant soluble dans l'eau, si l'acide est insoluble, l'ajout d'un acide (généralement minéral) peut provoquer sa précipitation ou, du moins, permettre son extraction au moyen d'un solvant organique (équations (2) et (3)).



- Les acides sont oxydables (par décarboxylation) mais cette réaction n'est utilisée que dans certains cas très particuliers, principalement lorsque des fonctions oxygénées sont présentes en α ou en β du COOH (cf. infra: réactions particulières des oxalates, citrates, ...). Certains acides peuvent également subir des décarboxylations sous l'effet de hautes températures. Pour ce faire, des « groupements auxiliaires », comme des carbonyles, doivent permettre le réarrangement thermique de la structure (ex. : acide malonique).



- En général, ce sont des composés liquides ou solides dont les premiers termes sont solubles dans l'eau.

• Stabilité.

Les acides carboxyliques sont extrêmement stables SAUF dans deux situations bien précises:

- 1): en présence de métaux, principalement alcalino-terreux (Ca, Mg, Ba, ...) avec lesquels ils ont tendance à précipiter
- 2): en présence de bases. C'est le cas avec des excipients basiques utilisés en galénique (incompatibilités) et certains acides comme l'acide salicylique.

Les remarques inverses peuvent être faites au sujet des bases (cf. chapitre sur les amines).

• Réactivité.

On peut observer deux réactivités:

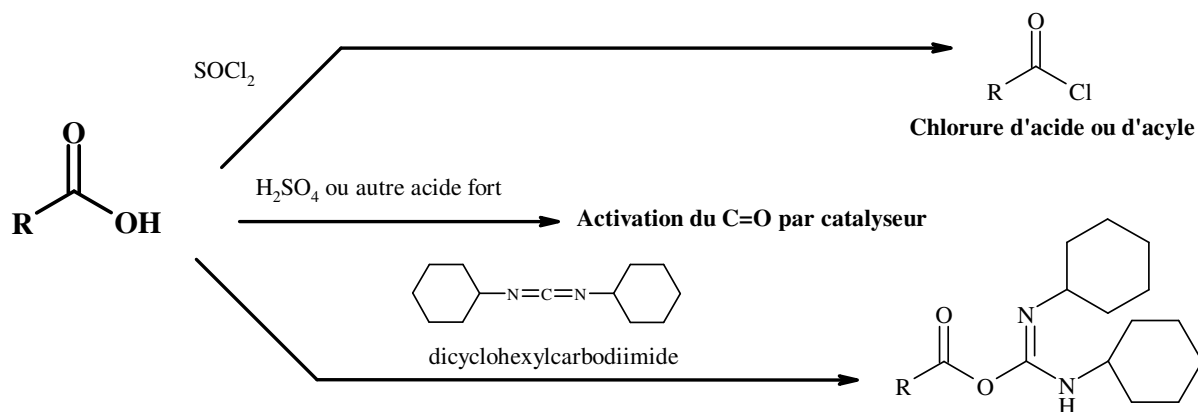
- réactivité générale, principalement centrée sur la fonction acide,
- réactivité particulière, liée aux substituants placés sur le R.

- Réactivité générale

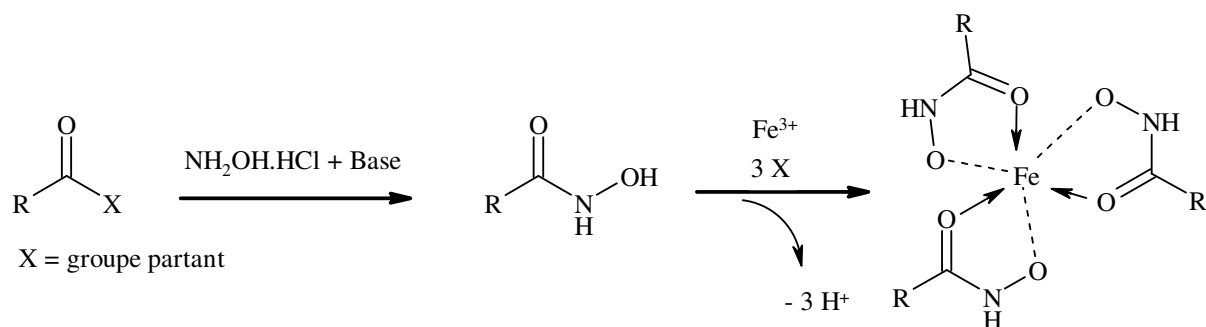
► **Mise en évidence de l'acidité:** l'acidité se met en évidence tout simplement à l'aide d'un papier pH ou par la solubilisation du composé en milieu alcalin. Cette dernière méthode est la meilleure car elle détecte tous les acides, y compris les insolubles. On prendra toutefois garde au fait qu'il existe d'autres fonctions à caractère acide (acide sulfonique, imides, phénols,...) et que cette technique manque donc de sélectivité.

► **Indice d'acide :** il permet de déterminer si une substance ne contient pas trop d'impuretés acides. Cet indice exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1 g de substance. Il se différencie de la recherche des impuretés acides faites avec une base et un indicateur acide-base par sa moins grande sensibilité : les quantités d'acide détectées sont ici plus grandes.

► **Formation de dérivés caractéristiques:** on peut former toute une série d'amides (R-CO-NH-R) ou d'esters (R-CO-O-R, voir le chapitre sur les alcools), qui sont insolubles et dont on peut prendre le point de fusion (certains ont aussi des odeurs caractéristiques). Dans la très grande majorité des cas, l'acide ne forme pas ces dérivés spontanément: il doit être activé par différents moyens: chlorure d'acyle (obtenu par action du chlorure de thionyle sur l'acide), catalyseur acide (plus rarement avec la N,N-dicyclohexylcarbodiimide) (voir page suivante).

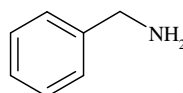


La pharmacopée fait aussi souvent appel à la formation d'acides hydroxamiques par réaction avec l'hydroxylamine (NH_2OH) ou, plus rarement, des hydroxylamines monosubstituées ($\text{R}-\text{NHOH}$). Le produit de réaction donne avec le fer ferrique un complexe coloré en rouge. Cette réaction se fait directement avec des esters, des anhydrides, des chlorures et des lactones d'acides carboxyliques. Les amides et les imides ont une réactivité faible vis-à-vis de l'hydroxylamine. Les acides carboxyliques ne réagissent généralement pas directement avec l'hydroxylamine.



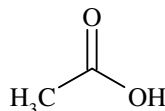
On peut également former des sels insolubles avec des bases de taille importante telles la benzylamine ou la phénylhydrazine (formule: voir supra).

- benzylamine:



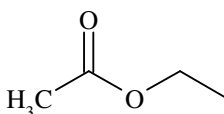
- Réactivité particulière des acides utilisés en thérapeutique ou comme agent salifiant: Certains acides sont beaucoup utilisés en thérapeutique, non pas pour leur propriétés acide, mais pour salifier des médicaments basiques ou des métaux, servant notamment de compléments minéraux et d'antiseptiques (Ca, Zn, K, Mg,...). La pharmacopée fait procéder à leur identification parallèlement à celle du principe actif basique salifié (base azotée protonée) ou du métal.

► **Acide acétique:**



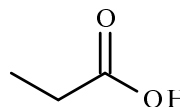
L'acide acétique est un liquide à forte odeur de vinaigre, tandis que les acétates sont des solides. L'acide acétique est un monoacide de pKa 4,76 (acide relativement faible). Les sels qu'il forme avec des composés organiques (des médicaments) sont en général très solubles dans l'eau. L'acide acétique est très peu réactif mais on l'identifie néanmoins au moyen des réactions suivantes:

- Libération d'acide acétique: une solution d'acétate chauffée en présence d'acide oxalique dégage des vapeurs d'acide acétique par « déplacement » (l'acide oxalique est non volatil).
- Formation d'acétate d'éthyle: en chauffant en présence d'éthanol et en milieu acide, on forme de l'acétate d'éthyle à odeur fruitée.



- Réaction avec le nitrate de lanthane et l'iode: en milieu ammoniacal et à l'ébullition, on obtient un précipité bleu ou une coloration bleu foncé. Cette réaction ne se fait qu'à pH compris entre 9 et 11. On suppose que l'iode est adsorbé sur l'acétate basique de lanthane. Cette réaction peut être gênée par la présence de certains ions et de réducteurs.
- Réaction avec le chlorure ferrique: les acétates forment par chauffage un complexe coloré en rouge foncé (acétate ferrique basique) de structure: $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

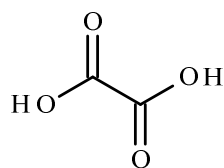
► **Acide propionique**



Cet acide faible, qui est en fait de l'acide propanoïque, est apparenté à l'acide acétique. Il est utilisé comme agent conservateur sous forme de sel sodique. On l'identifie par les réactions suivantes :

- Précipitation d'un sel d'argent.
- Formation d'un complexe avec le Cu^{2+} , soluble dans le dichlorométhane.

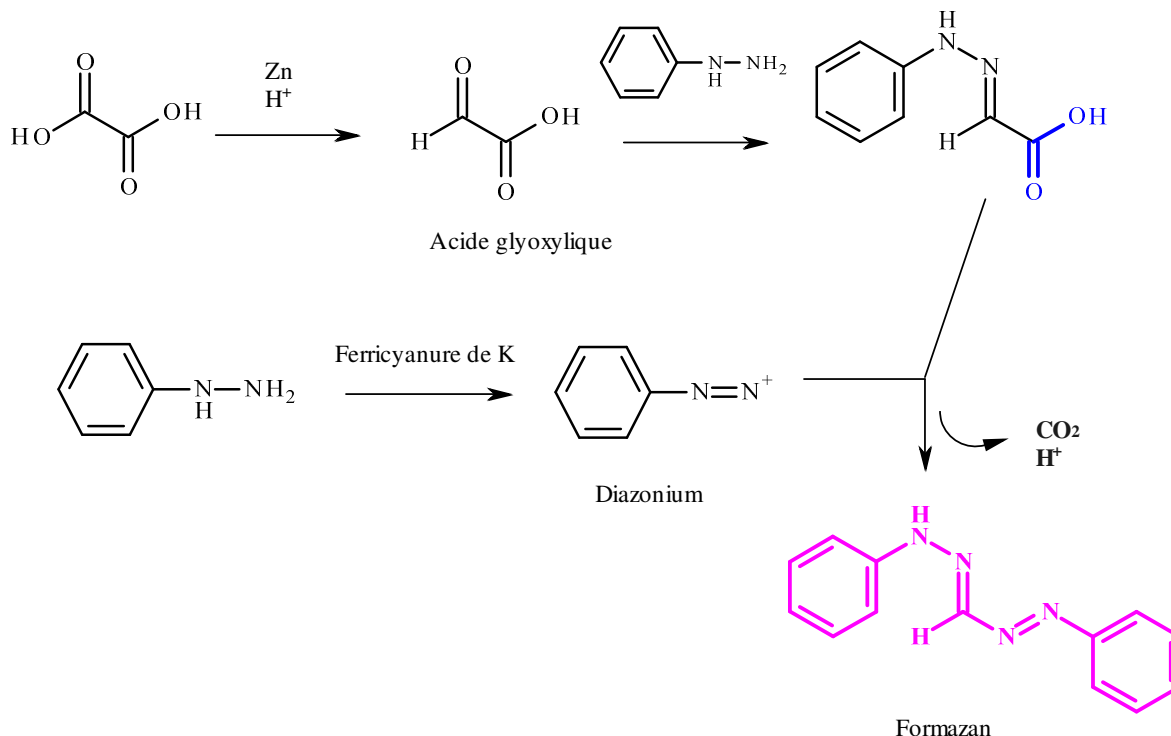
► Acide oxalique



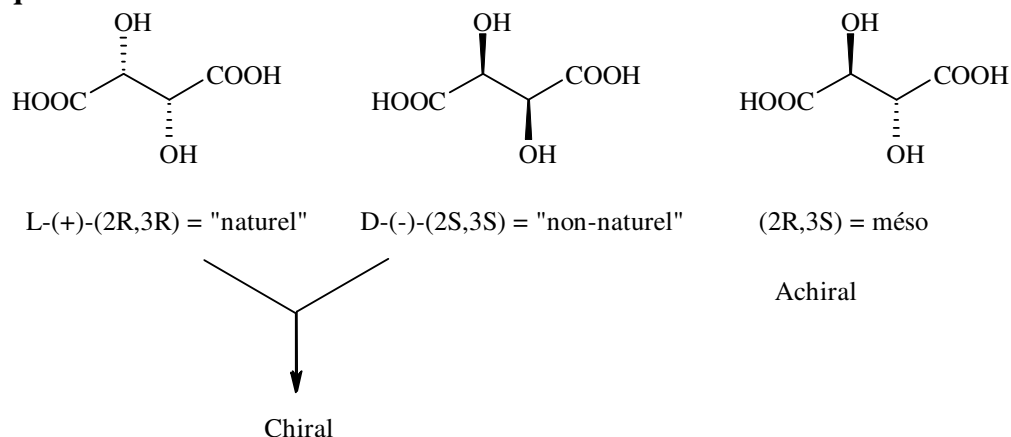
L'acide oxalique est le diacide le plus simple qui existe en chimie organique. C'est un acide moyennement fort avec des pKa de 1,19 et 4,19. On le retrouve abondamment dans la nature (cristaux et macles observables en analyse microscopique des poudres végétales).

On l'utilise comme réactif pour acidifier des solutions ou pour identifier ou neutraliser des ions, principalement les alcalino-terreux (Ca, Mg, Ba, ...) et les métaux de transition (Pb, ...). C'est un produit toxique pour l'organisme en grande quantité (toxicité rénale) et il est donc recherché par différentes techniques :

- Par précipitation avec le Ca^{2+} , le Mg^{2+} et le Pb^{2+} (précipités de couleur blanche).
- Réaction à la phénylhydrazine après réduction : cette réaction débute par une réduction de l'acide oxalique en acide glyoxylique par du zinc en milieu acide. On ajoute alors du chlorhydrate de phénylhydrazine qui va former une hydrazone avec la fonction aldéhyde présente. Parallèlement, on ajoute également un oxydant : le ferricyanure de potassium, qui va oxyder une partie de la phénylhydrazine en diazonium (voir au chapitre C.10.b. pour la chimie des diazoniums). Ce dernier va réagir avec l'hydrazone précédente pour former, après décarboxylation et déprotonation, un colorant rose appelé formazan (nous rencontrerons aussi ce dernier au chapitre C.11.a.).



► **Acide tartrique:**

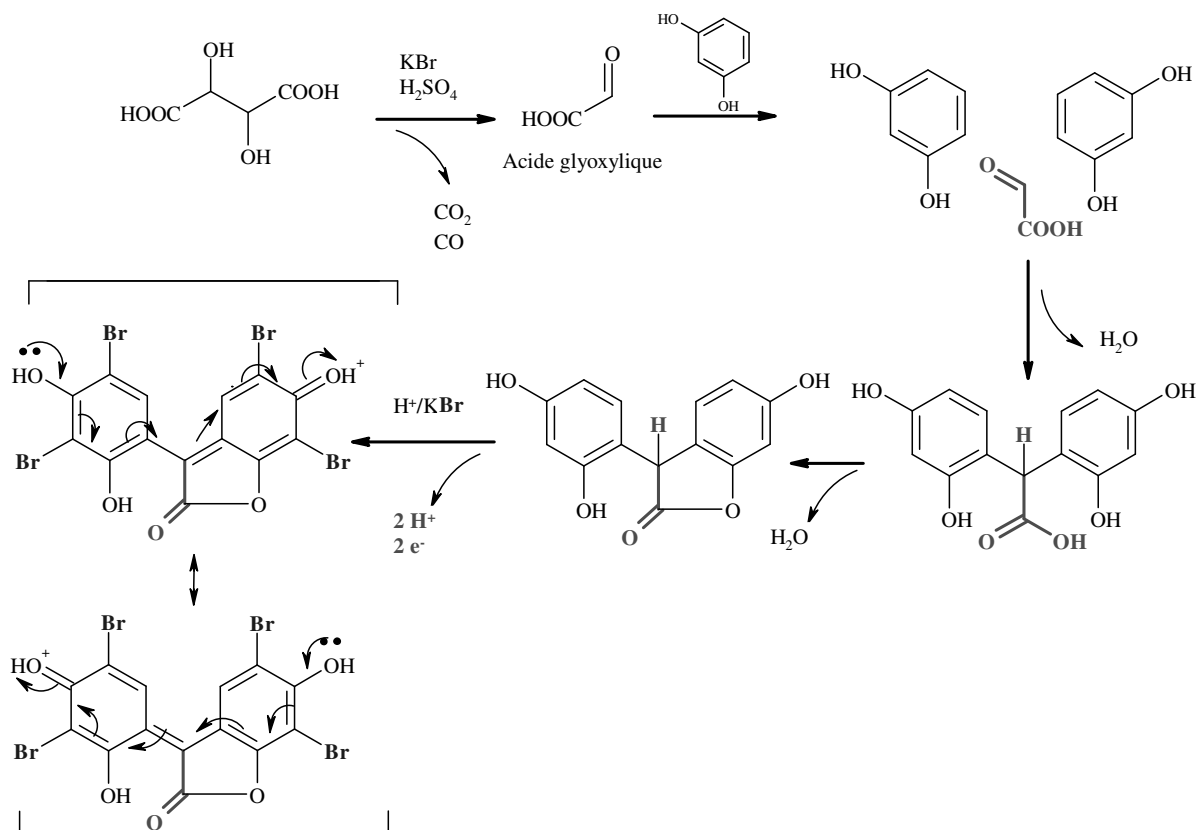


C'est un diacide dialcool solide, souvent rencontré en combinaison sous forme de tartrate. Les valeurs de pKa sont 2,95 et 3,97. En raison de la présence de groupes fonctionnels COOH et OH voisins, il a de fortes propriétés complexantes vis-à-vis des ions di- et trivalents (ex: utilisé pour prévenir la précipitation de l'hydroxyde de cuivre dans le réactif de *FEHLING*). Il possède deux carbones asymétriques mais seulement 3 stéréoisomères car un des produits est méso. La forme « naturelle » est le L-(+)-(2R,3R).

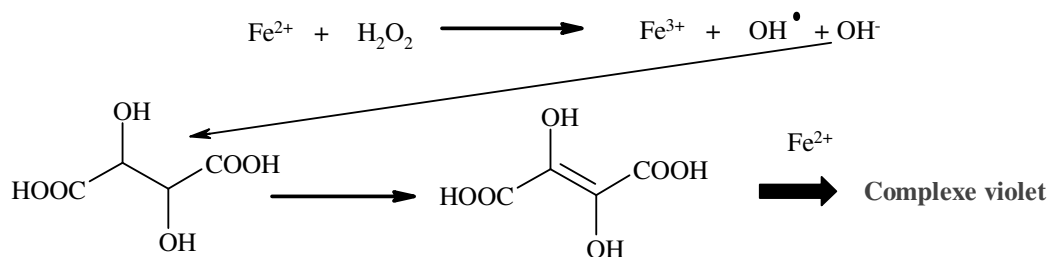
- Réactions avec les métaux alcalins et alcalino-terreux: il précipite facilement des tartrates de potassium (à pH précis et sous forme d'hydrogéntartrate de K ou « crème de tartre », cette réaction est relativement spécifique), d'ammonium ou de calcium.
- Réaction de *PESEZ*³: réaction avec la résorcine et le bromure de potassium en milieu acide. Par addition d'acide sulfurique, le tartrate est décomposé par décarboxylation, décarbonylation et deshydratation en aldéhyde glycolique, qui s'oxyde par la suite en acide glyoxylique. La fonction aldéhyde se condense alors avec deux molécules de résorcinol pour donner un composé de type "diarylméthane". Simultanément, un cycle se ferme entre la fonction acide de l'acide glyoxylique et un OH du résorcinol pour donner une fonction lactone. A partir du diphenylméthane, lactone incolore, un sel d'oxonium coloré se forme par bromuration et oxydation (voir page suivante).

³ Remarque importante: il existe beaucoup de réactions dites « de *PESEZ* » qui sont, pour la plupart, basées sur le même mécanisme: une dégradation d'un produit de type alcène ou acide-alcool en un aldéhyde qui se condense avec un phénol.

Ce sel est bleu en milieu acide concentré et rouge après dilution par de l'eau. La réaction fonctionne très bien.



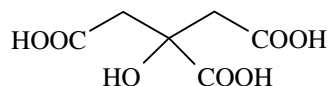
- Réaction de *FENTON*⁴. Le réactif contient du peroxyde d'hydrogène et du fer ferreux. Ce mélange génère des radicaux hydroxyles. L'oxydation du tartrate par ces hydroxyles donne un acide dihydroxyfumérique, qui forme un complexe violet avec les ions fer ferreux en milieu alcalin. Il est important de noter que la réaction est extrêmement délicate à réaliser et que la présence d'impuretés ou d'autres composés organiques peut interférer.



- Réactions avec les métaux lourds: l'acide tartrique précipite les sels de Pb et complexe le cuivre. Ces réactions ne sont pas spécifiques.
- Réaction d'oxydoréduction: il réduit le nitrate d'argent ammoniacal (réactif de *TOLLENS*) donnant généralement un « miroir d'argent ».

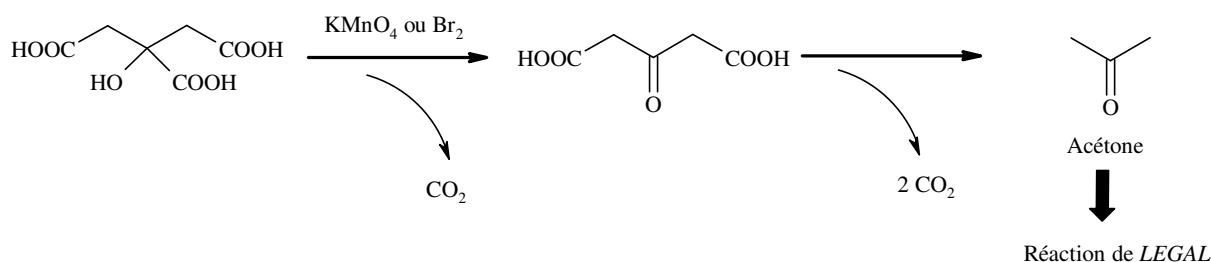
⁴ Il existe différents types de réaction de *FENTON*, notamment au niveau biologique, mais toutes font intervenir du fer (II) ou (III) et du peroxyde d'hydrogène ou des radicaux libres en général.

► **Acide citrique:**



C'est un triacide monoalcool dont les valeurs de pKa sont: 3,14, 4,77 et 6,39. Il est également capable de complexer des ions di- et trivalents.

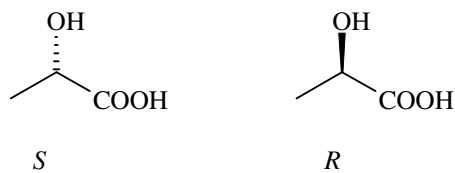
- Réaction avec le calcium⁵: Il précipite facilement sous forme de citrate de calcium, moins soluble dans l'eau froide que dans l'eau chaude (Cf. Chimie analytique qualitative).
- Réaction de *LEGAL* après oxydation: par oxydation à chaud avec le permanganate en milieu acide, il se décarboxyle et se déshydrate en acide acétonedicarboxylique (acide 3-oxoglutarique ou 3-oxopentanedioïque) qui se décarboxyle en acétone. Cette dernière molécule est détectée par le nitroprussiate en milieu alcalin, formant un complexe violet (réaction de *LEGAL*). Notons également que l'acétone libérée lors de la réaction peut être également caractérisée par ajout d'eau de brome pour donner un précipité de pentabromoacétone.



- Réaction de *DENIGES*: elle est basée sur le même principe que la réaction précédente. Cependant, après oxydation, on ajoute une solution de sulfate mercurique qui précipite avec l'acide acétonedicarboxylique (précipité blanc).
- Réaction de *FURTH-HERMANN*: l'acide citrique (mais aussi d'autres acides-alcools) peuvent être identifiés par cette réaction utilisant un mélange chaud de pyridine (ou toute autre base azotée) et d'anhydride acétique. On obtient une coloration rouge-violacée. Le mécanisme de la réaction n'est pas connu.

⁵ Cette réaction est également peu spécifique car de nombreux diacides possèdent la propriété de précipiter les sels de calcium et aussi de plomb. Par contre, on peut différencier ces différents précipités obtenus par leurs solubilités dans l'acide acétique et l'ammoniaque diluée.

► **Acide lactique:**

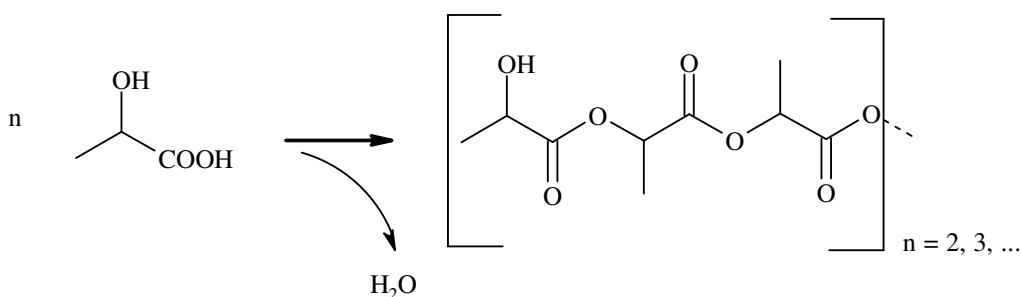


Forme "naturelle"

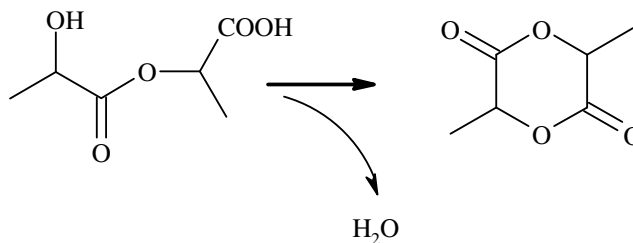
C'est l'acide 2-hydroxypropionique (monoacide, monoalcool) dont le pKa est de 3,86. C'est un liquide sirupeux, incolore à légèrement jaunâtre.

Il peut, dans certaines conditions (température, concentration) former des produits de condensation (esters) intra- et intermoléculaires:

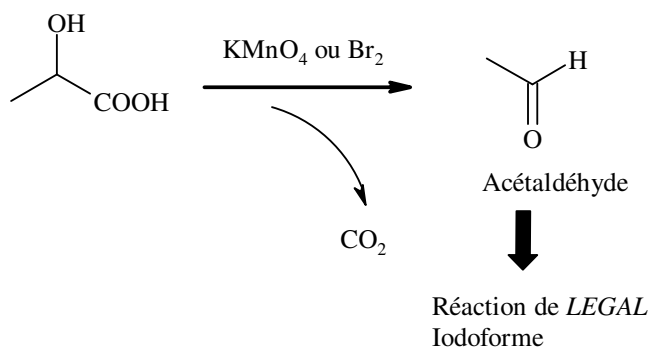
- acides lactyllactiques (estolides, biestolides, triestolides, ...)



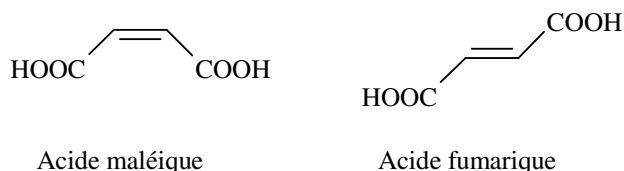
- lactides:



- Réaction de *LEGAL* après oxydation. Par oxydation légère (brome en milieu acide), il se transforme en acide pyruvique (acide α -céto carboxylique le plus simple), qui, dans ces conditions, se décarboxyle en acétaldéhyde. Cet aldéhyde peut être détecté par l'odeur, par la réaction de l'iodoforme, ou par la réaction de *LEGAL*:

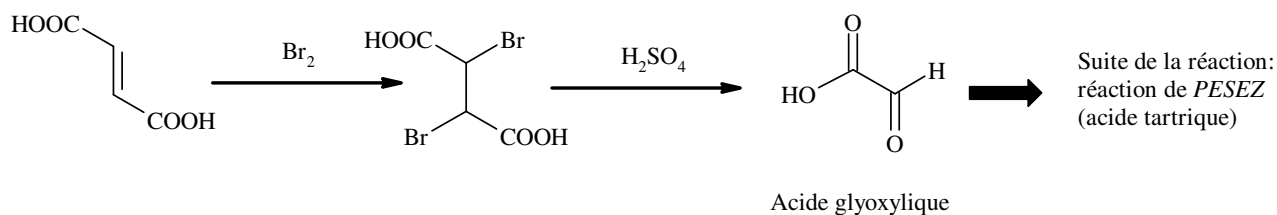


- ▶ Acide maléique
- ▶ Acide fumarique

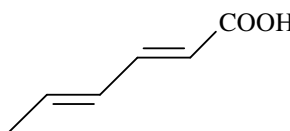


Ce sont les deux isomères de l'acide but-2-ène-1,4-dioïque. L'acide maléique est de l'acide Z (cis) et le fumarique de l'acide E (trans). Les pKa de l'acide maléique sont de 1,92 et 3,02. L'acidité est plus marquée en raison de la possibilité de stabilisation de l'anion par formation d'un lien hydrogène intramoléculaire. Les pKa de l'acide fumarique sont légèrement différents (3,03 et 4,44).

- Réaction avec l'eau de brome en milieu acide puis avec la résorcine (réaction de PESEZ).⁶ L'acide maléique chauffé avec de l'eau de brome en milieu acide donne de l'acide dibromosuccinique qui, en milieu acide sulfurique concentré, est transformé par oxydation en acide glyoxylique. Celui-ci réagit alors avec la résorcine (Cf. réaction de PESEZ pour l'acide tartrique) pour donner un sel d'oxonium coloré en rouge violacé:

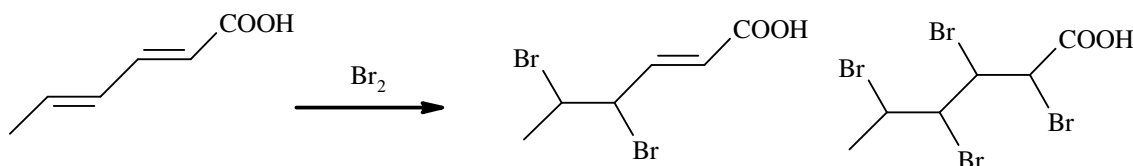


- ▶ Acide sorbique



C'est de l'acide (E,E)-hexa-2,4-diénoïque. C'est un monoacide de pKa 4,76.

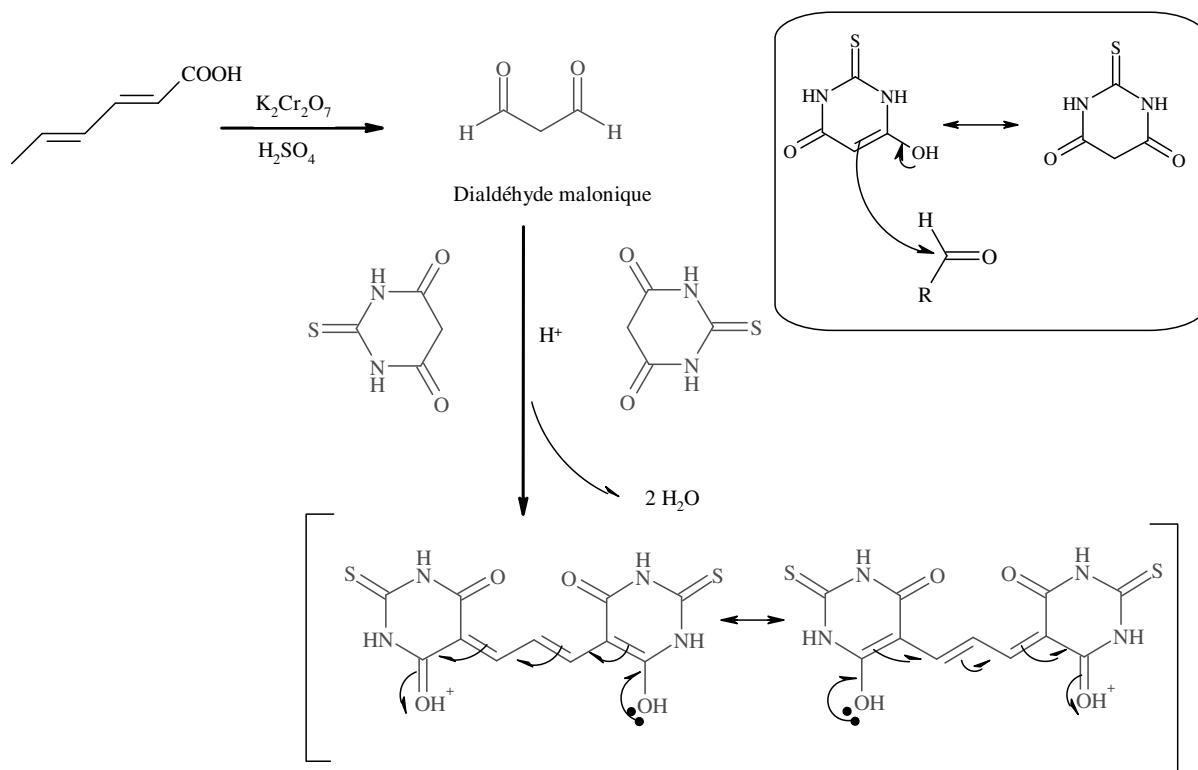
- Décoloration de l'eau de brome: l'addition d'eau de brome donne un acide di- (acide 4,5-dibromo) ou tétrabromé:



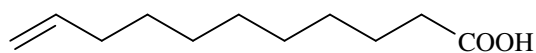
- Formation de dialdéhyde malonique et condensation avec l'acide thiobarbiturique: l'oxydation de l'acide sorbique avec du bichromate en milieu acide sulfurique dilué donne (entre-autres) de la dialdéhyde malonique qui se condense avec de l'acide thiobarbiturique pour former un colorant rouge violacé (voir page suivante).

⁶ Les deux acides donnent la réaction. Cependant, la réaction est mieux décrite pour l'acide maléique. Pour l'acide fumarique, on se référera à la monographie du fumarate ferreux, le seul sel de fumarate décrit dans les Pharmacopées.

Cette réaction est utilisée pour détecter la dialdéhyde malonique dans les milieux alimentaires ou biologiques, car cet aldéhyde est un reflet de la peroxydation lipidique (sous-produit de dégradation des acides gras polyinsaturés):

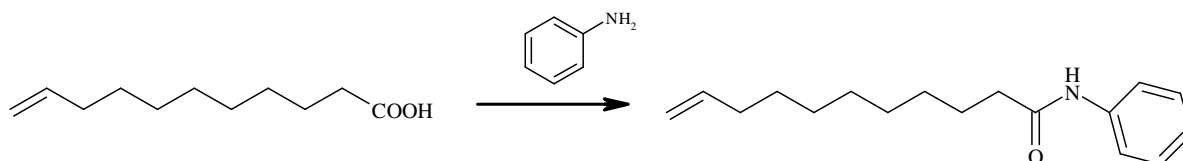


► Acide undécylénique



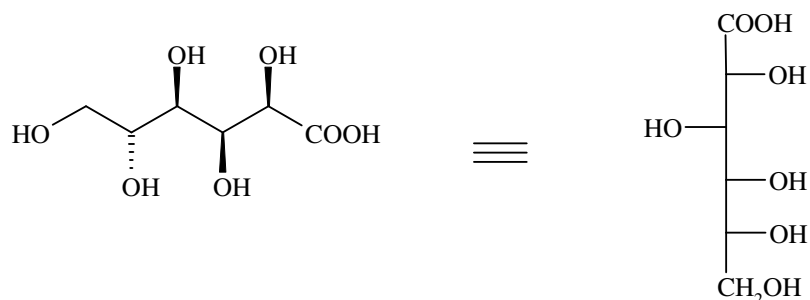
C'est l'acide 10 undécénoïque de pKa 4,5. Il s'agit d'un solide fondant à température ordinaire (25 °C) pour donner un liquide jaune d'odeur caractéristique. Il est utilisé sous forme de sels.

- Réaction avec l'aniline: formation d'anilide de point de fusion caractéristique.

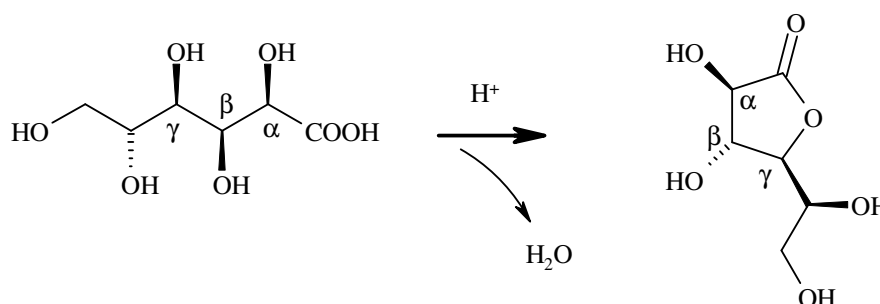


- Réaction avec le permanganate: décoloration due à la double liaison.

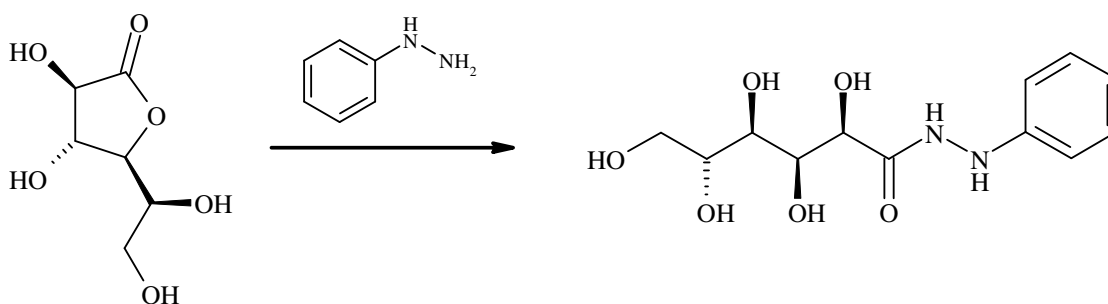
► Acide gluconique



C'est un acide produit par oxydation du groupe aldéhyde du glucose. Il n'est stable que sous forme de sels (calcium, zinc...). On l'utilise d'ailleurs pour salifier des minéraux utilisés comme compléments (K et Ca). En solution acide, il forme des γ -lactones.



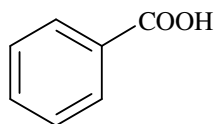
- Conversion en lactone et réaction avec la phénylhydrazine: l'acidification d'une solution de gluconate avec l'acide acétique libère l'acide gluconique qui se cyclise spontanément en γ -lactone dans ce milieu. La lactone, plus réactive que l'acide libre, réagit avec la phénylhydrazine pour former une hydrazide (par hydrazinolyse) qui précipite et dont on peut prendre le point de fusion:



- Mise en évidence du caractère réducteur: la pharmacopée fait une chromatographie en couche mince et révèle par le bichromate en milieu acide sulfurique. Il y a apparition d'une tache bleu-gris sur fond orangé. La tache correspond à la réduction en chrome (III).

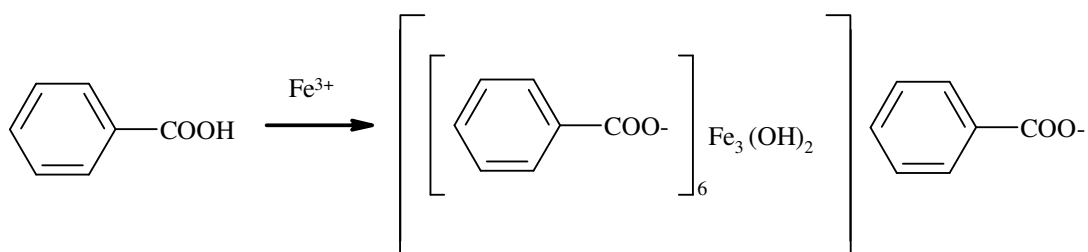
Contrairement au glucose, l'acide gluconique ne réduit pas la liqueur de *FEHLING*. On doit d'abord l'oxyder en xylose par le KMnO_4 , ce sucre est réducteur et réduit *FEHLING*.

► **Acide benzoïque**



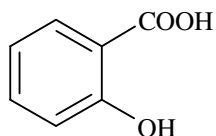
C'est un acide carboxylique aromatique de pKa 4,22. Il est faiblement soluble dans l'eau et, par conséquent, les pH de ses solutions aqueuses sont très faiblement acides.

- Réaction avec le chlorure ferrique: en milieu neutre, il donne un précipité brun chamois, soluble dans l'éther:

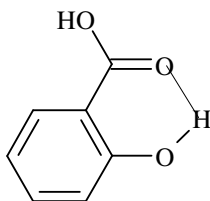


- Réaction avec un acide: par acidification, un benzoate reprécipite l'acide benzoïque dont on peut prendre le point de fusion (120 - 124 °C).
- Réaction de sublimation: par chauffage dans un tube de la poudre humectée par de l'acide sulfurique, un benzoate donne un sublimé blanc d'acide benzoïque.

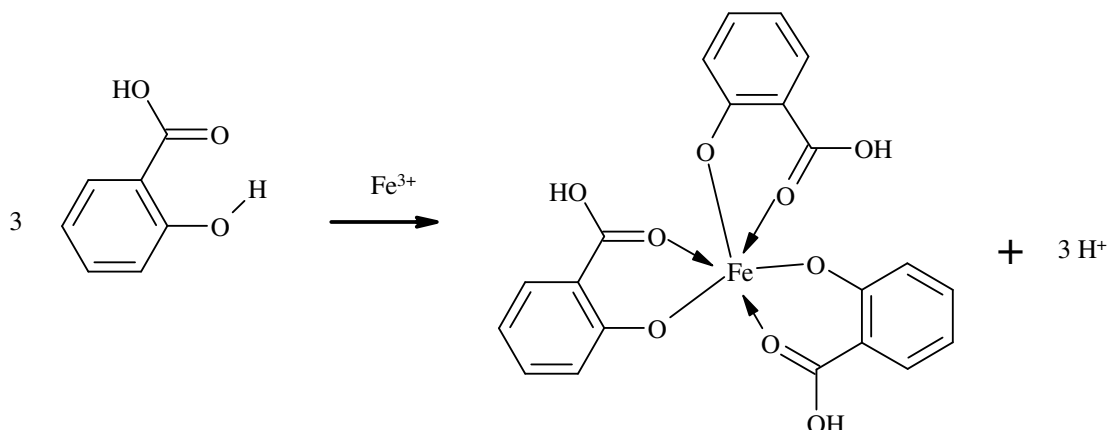
► **Acide salicylique**



C'est de l'acide 2-hydroxybenzoïque. C'est un diacide de pKa 2,83 et 12,62. Il peut former des liens hydrogène intramoléculaires.



- Réaction avec le chlorure ferrique: il donne une coloration violette intense qui persiste même après addition d'acide acétique:



- Réaction avec un acide: par acidification, un salicylate reprécipite l'acide salicylique dont on peut prendre le point de fusion (156 - 161 °C).

● Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

- Du point de vue strictement thérapeutique, les acides simples sont des désinfectants peu utilisés en raison de leur caractère caustique. Les acides benzoïque et sorbique sont des agents de conservation, tandis que l'acide citrique est surtout utilisé comme acidifiant alimentaire. L'acide gluconique sous forme de sel calcique ou potassique est utilisé comme source complément de minéraux. Enfin, l'acide salicylique est un kératolytique puissant.

- Les composés acides sont incompatibles avec les composés basiques dans les préparations magistrales (précipitation de sels).

- L'avantage des fonctions acides en pharmacochimie est double. D'une part, elles permettent d'augmenter la solubilité d'un produit dans l'eau car la fonction acide est très hydrophile. D'autre part, elles ont le grand avantage de pouvoir être salifiées après neutralisation par une base (sels sodique, potassique, calcique ou de bases organiques).

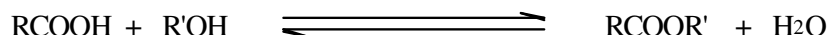
- En chimie médicinale, les fonctions acides de pKa inférieur à 6 s'ionisent de manière significative à pH physiologique pour donner des charges négatives qui interagissent avec des charges positives dans les protéines (interactions ioniques). Elles peuvent également former des ponts H.

C.7.b. Dérivés d'acides carboxyliques: esters et lactones

C.7.b.1. Esters.

• Structure chimique générale.

Ce sont le plus souvent des produits de réaction d'un acide carboxylique aliphatique ou aromatique et d'un alcool:



• Nomenclature.

Lorsqu'il s'agit de la fonction principale, on retrouve le suffixe « ...ate d' » en final de l'acide correspondant suivi du nom de l'alcool qui le compose sous l'appellation « ...yle ». Dans le cas contraire, on utilise le préfixe « ...oxycarbonyle » (p.ex.: CH_3OOCR est un « méthoxycarbonyle »).

• Propriétés physico-chimiques.

Les esters n'ont aucunes propriétés acido-basiques ou oxydoréductrices détectable dans les conditions utilisées en laboratoire.

Leurs températures d'ébullition et de fusion sont généralement inférieures à celles des acides correspondants, ce qui explique pourquoi les réactions d'estérification sont souvent utilisées en chromatographie en phase gazeuse pour obtenir des dérivés suffisamment volatiles et, par conséquent, analysables.

• Stabilité.

Ces produits sont hydrolysables. Cette hydrolyse fait souvent en milieu alcalin (saponification) et l'acide correspondant est identifié (parfois par simple prise du point de fusion après acidification). Cette technique peut être également utilisée pour le dosage en retour. L'hydrolyse est également possible en milieu acide.

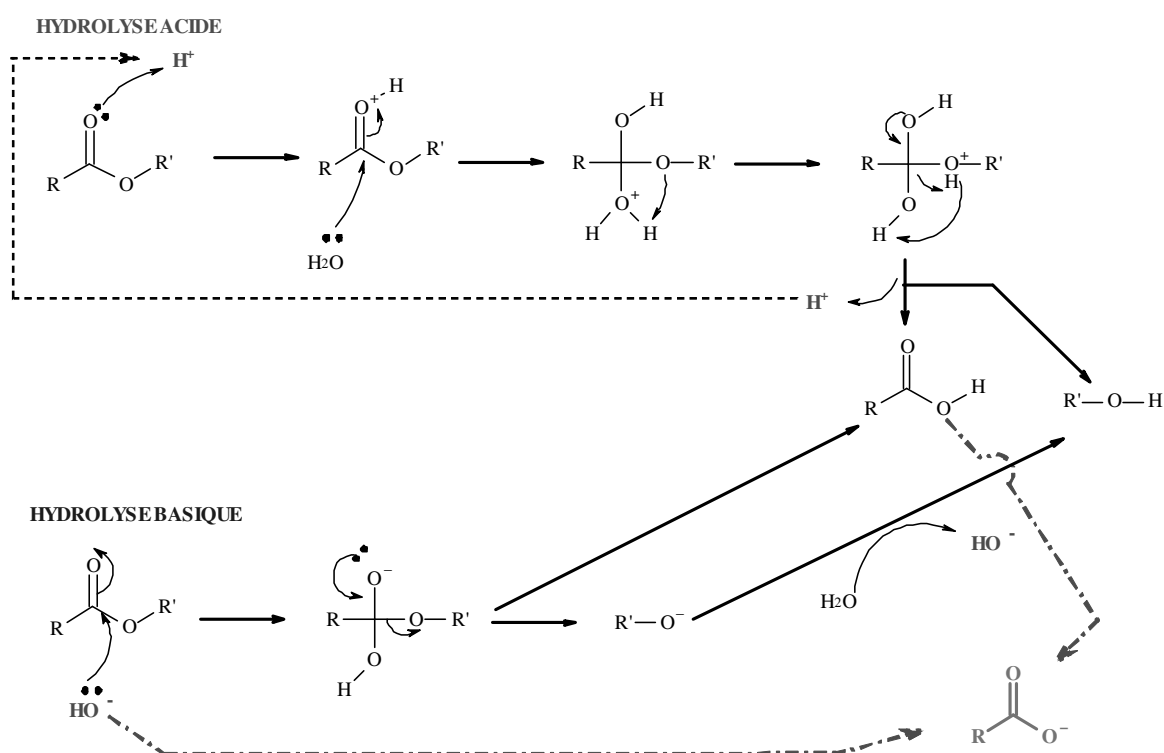
La vitesse d'hydrolyse dépend fort de l'environnement de l'ester:

- les fonctions qui ont tendance à capter les électrons rendent l'hydrolyse plus rapide,
- certains groupes voisins peuvent accélérer aussi la vitesse d'hydrolyse en formant des intermédiaires instables,
- les groupements encombrants diminue parfois très fortement la vitesse de réaction.

Les esters réagissent aussi directement avec l'hydroxylamine pour donner des acides hydroxamiques caractérisables par le chlorure ferrique (voir l'identification des acides carboxyliques).

• Réactivité.

► **Hydrolyse:** catalysée par les acides ou les bases. Les mécanismes de ces réactions (non-exhaustifs) sont représentés ci-après. En fait, la réaction en milieu basique n'est pas réellement une catalyse car les HO^- sont progressivement neutralisés par l'acide libéré. Or un catalyseur est, selon la définition, récupéré intact à la fin d'une réaction. Le rôle catalytique des HO^- se manifeste donc essentiellement lors de l'attaque initiale du carbonyle mais s'arrête dès qu'il n'y a plus d' HO^- dans le milieu. La seule base restant dans le milieu réactionnel est la base conjuguée de l'acide libéré qui a été neutralisé : une base très faible ! Si on met une quantité réellement catalytique de base dans le milieu, la réaction finit alors par ralentir fortement. En pratique, on ajoutera donc toujours un excès de base pour avoir une hydrolyse complète et rapide. Seuls les H^+ ont un véritable rôle catalytique puisqu'ils ne sont pas neutralisés en cours de réaction.

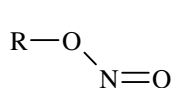


► **Indice d'esters et indice de saponification** : ces deux indices sont basés sur le même principe. Le terme saponification est, en fait, un synonyme d'hydrolyse d'ester. On procède à l'hydrolyse des esters en milieu aqueux ou hydro-alcoolique en milieu alcalin. L'acide libéré va neutraliser une partie de la base et l'excès de cette dernière est dosé en retour. L'indice d'esters est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la saponification des esters présents dans 1 g de substance. L'indice de saponification est, en fait, la somme de l'indice d'esters et de l'indice d'acide, utilisé surtout dans l'analyse des matières premières d'origine naturelle (notamment les huiles). L'indice de saponification est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1 g de substance.

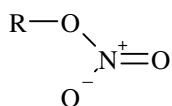
► **Formation d'acide hydroxamique:** voir C.7.a., réactivité des acides.

• **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

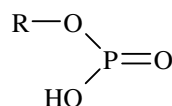
- Les esters sont de bons accepteurs de pont H.
- Les esters sont utilisés abondamment comme prodrogues, hydrolysées par les estérases plasmatiques ou par des réactions d'hydrolyse spontanée.
- On peut aussi rencontrer en thérapeutique des esters formés par réaction de divers alcools avec des acides inorganiques comme l'acide nitreux, l'acide nitrique et l'acide phosphorique. Ce sont les esters nitreux, nitriques ou phosphoriques, qui peuvent se caractériser par hydrolyse et mise en évidence du nitrite, du nitrate ou du phosphate (Cf. Chimie analytique qualitative). Notons aussi l'existence des esters sulfoniques (cf. C.6.b.).



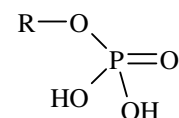
Ester nitreux



Ester nitrique



Ester phosphoreux

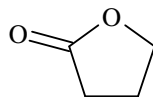


Ester phosphorique

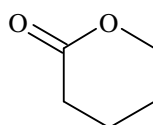
C.7.b.2. Lactones.

Ce sont des esters cycliques que l'on désigne parfois dans la nomenclature par la terminaison -olide. Ces cycles peuvent être relativement petits (cycles butanolide ou pentanolide des hétérosides cardiotoniques) ou plus grands (macrocycles de certains antibiotiques du groupe des macrolides):

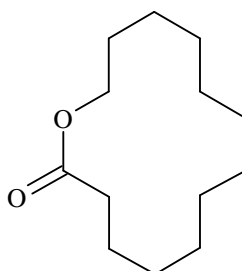
- butanolide:



- pentanolide:



- érythronolide:



Leurs propriétés sont identiques de celles des esters.

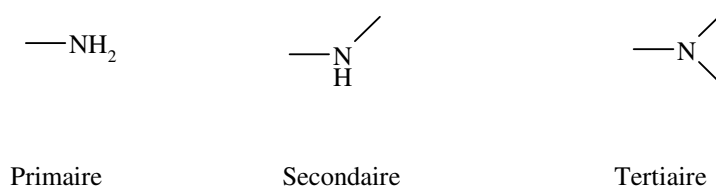
C.8. AMINES ET DERIVES

C.8.a. Amines aliphatiques

- **Structure chimique générale.**


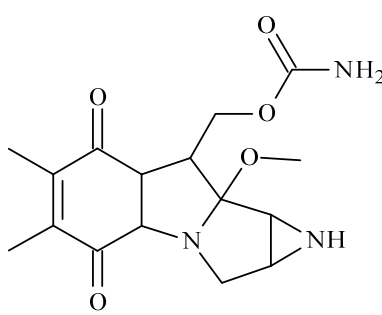
En analyse fonctionnelle, les fonctions amines sont composées d'un azote entouré de carbones saturés. Une insaturation placée entre le N et un C adjacent donne une imine, incaractérisable par analyse fonctionnelle « classique ».

On distingue 3 types d'amines: les amines primaires, secondaires et tertiaires.

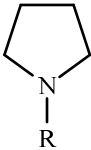
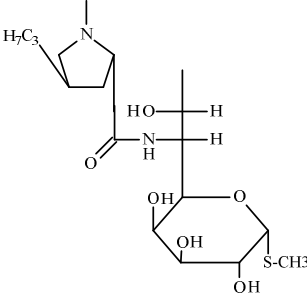
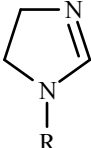
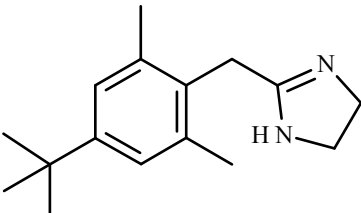
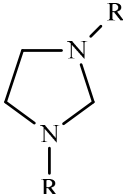
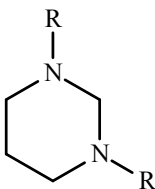
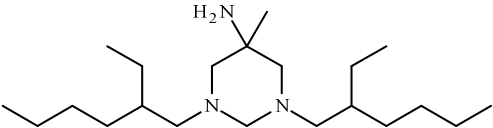
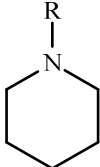
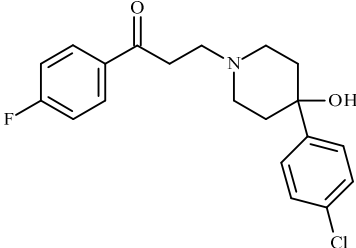


Les amines peuvent être aliphatiques ou alicycliques.

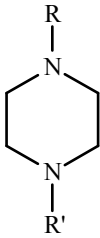
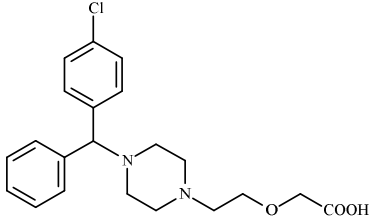
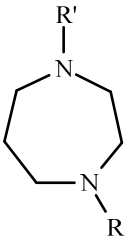
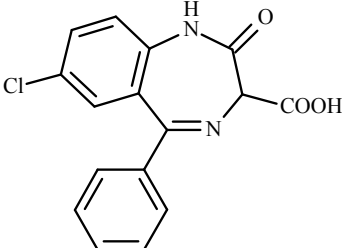
On retrouve toute une série d'amines alicycliques que l'on nomme aussi hétérocycles azotés saturés ou partiellement saturés (non aromatiques). En voici les principales :

	Structures	Présentes dans ...
3 membres		
Aziridine		Anticancéreux : mitomycine 

(voir page suivante)

5 membres		
Pyrrolidine		Antibiotiques : lincosamides 
Imidazoline		Décongestionnants nasaux et antihypertenseurs : <i>xylométazoline</i> , clonidine, ... 
Imidazolidine		
6 membres		
Hexahydropyrimidine		Hexétidine (désinfectant) 
Pipéridine		De nombreux médicaments du système nerveux central : halopéridol (Haldol®), ... 

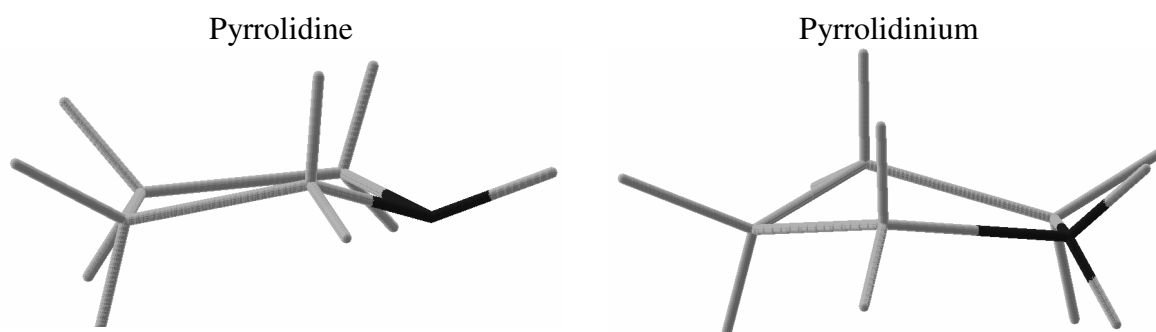
(Voir page suivante)

Pipérazine		De nombreux médicaments du système nerveux central et antihistaminique: cétirizine (Zyrtec [®]), ... 
	Structures	Présentes dans ...
7 membres		
1,4-diazépine		Les benzodiazépines : anxiolytiques et hypnotiques (clorazépam = Tranxene [®]) 

En ce qui concerne les amines alicycliques, elles sont, tout comme les hydrocarbures parents, sujettes à des équilibres conformationnels.

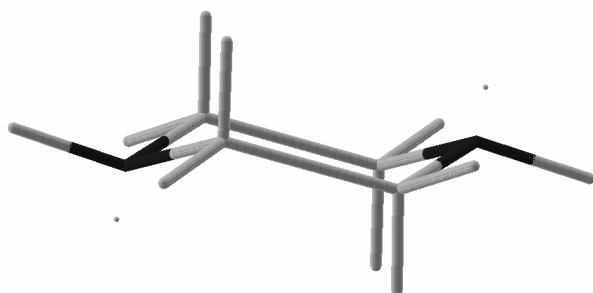
Les aziridines sont extrêmement rigides et ne subissent pas ce genre d'équilibre.

Les pyrrolidines possèdent différentes structures « en enveloppe » comme le cyclopentane et, cela, que ce soit dans la structure protonée (le H⁺ prend juste la place du doublet non-liant sans que l'hybridation du N ne soit modifiée) ou dans celle qui ne l'est pas (le doublet non-liant joue le rôle de substituant):

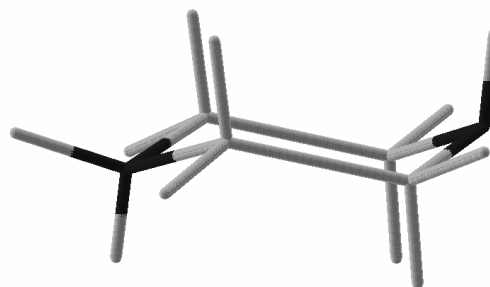


La même remarque peut être faite avec les hexahydropyrimidines, pipéridines et pipérazines, ainsi que leurs formes protonées. Voici par exemple une forme bateau de la pipérazine et de sa forme monoprotannée. Les H sur le N jouent le rôle des H dans les cyclohexanes ainsi que le doublet non-liant. Chacun de ces éléments peut être axial ou équatorial

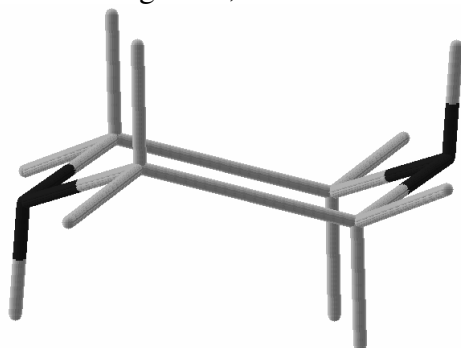
Pipérazine
(doublets non-liants en position axiale)
Energie = 3,2 kCal mol⁻¹



Pipérazinium

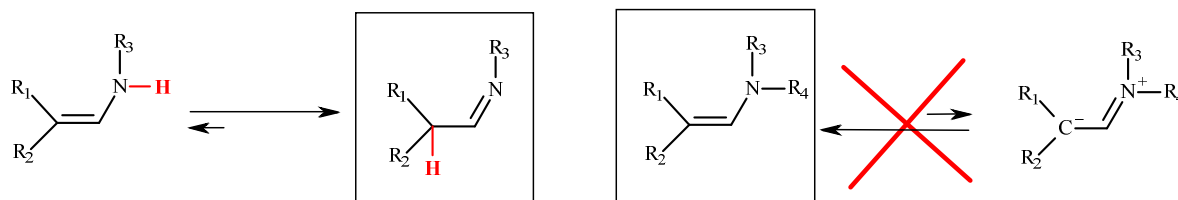


Pipérazine
(doublets non-liants en position équatoriale)
Energie = 3,9 kCal mol⁻¹



Lorsque les N sont substitués, les mêmes conformations apparaissent avec, toutefois, des différences d'orientation de certains groupements.

Enfin, il reste à parler des énamines. Ce sont des structures rares et très réactives, dans lesquelles l'amine est directement placée sur un alcène. En fait, cette structure est un analogue des énols et, tout comme dans ceux-ci, la structure « ène » n'est stable que dans certaines conditions. C'est le cas quand les amines sont trisubstituées. Dans le cas contraire, elles sont en équilibre avec une imine et l'équilibre est totalement déplacé vers cette dernière.



● **Nomenclature.**

On utilise les préfixes « amino- » et les suffixes « -amine ».

Les amines alicycliques sont définies par la nomenclature dite de *HANTZSCH-WIDMAN*. Elle est basée sur l'insaturation ou non du cycle et sur le nombre d'éléments présents. On construit le nom en utilisant

- les préfixes par ordre alphabétique pour indiquer la présence des hétéroatomes (la dernière voyelle est enlevée si le suffixe en contient une):

O = oxa-

N = aza-

S = thia-


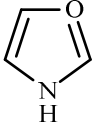
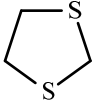
- les chiffres sont utilisés pour indiquer, au besoin, la position des atomes ;

- les suffixes suivant le tableau ci-dessous :

Nombre de membres	Saturé	Insaturé
3	-irane	-irène
4	-étane	-ète
5	-olane	-ole
6 (pour hétéroatome = O et S)	-ane	-ine
6 (pour hétéroatome = N)	-inane	
7	-épane	-épine

Il faut toutefois prendre garde au fait que certains noms de molécule ou manière de les nommer sont restés dans l'usage courant et sont préférés aux noms établis en suivant scrupuleusement la nomenclature.

Exemples :

	Noms selon la nomenclature	Noms d'usage courant
	Azirane	Aziridine
	1,3-Oxazole	Oxazole
	1,3-dithiolane	

• Propriétés physico-chimiques.

- Les amines sont des dérivés de l'ammoniac ayant une structure pyramidale, s'inversant rapidement (inversion type « parapluie » dite inversion de *WALDEN*). Les 5 électrons de valence de l'azote sont répartis dans des orbitales sp^3 . Une de ces orbitales est occupée par deux électrons formant une paire d'électrons non liante. Cette paire d'électrons confère les propriétés suivantes aux amines:

- * Leur basicité leur donne un caractère de base Lewis et facilite la protonation des amines primaires, secondaires ou tertiaires en ion ammonium. Lorsqu'elles sont suffisamment solubles dans l'eau (même remarque que pour les acides organiques), elles confèrent à celle-ci un caractère basique détectable (équation (1) page suivante). Les acides de Lewis (A1 et B) peuvent aussi les complexer.

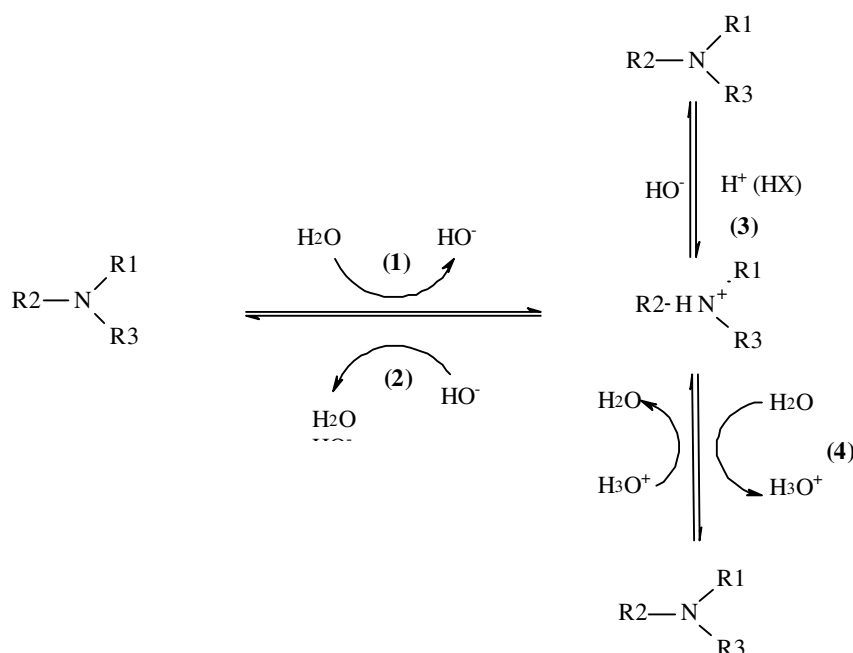
Les alkylamines sont plus fortement basiques que l'ammoniac en raison de l'effet inductif donneur des groupes alkyle. Cependant, les alkylamines tertiaires sont moins basiques que les dérivés primaires et secondaires en raison de l'encombrement stérique qui perturbe la solvataion et la protonation. La basicité dépend donc en général de la solubilité de la molécule dans l'eau et de la facilité d'accès du doublet non-liant.

D'autres facteurs peuvent néanmoins intervenir. La présence, en position β de l'amine, de fonctions capables de former des pont H (HO^- par exemple, comme dans l'éphédrine, qui mobilise le doublet non-liant) ou de groupements électrocapteurs (cas des dérivés substitués par un ou plusieurs F) diminuent la basicité. Enfin, si l'amine ne peut subir d'inversion de sa configuration (par suite d'encombrement stérique ou dans des cycles multipontés comme la quinuclidine), la basicité augmente fortement.

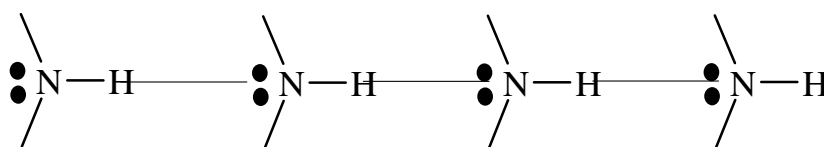
A titre indicatif, voici les pKas de certains types d'amines.

Amines	pKas typiques
NH_3	9,2
R-NH ₂	10-11
F ₂ HCCH ₂ NH ₂	7,5
(R) ₂ NH	10-11
Pipéridine	11,2
Pipérazine	9,7 et 5,3
Ephédrine	9,3
Phényléthylamine	9,8
(R) ₃ N	9-10
Quinuclidine	< 11

* Les amines sont solubles en milieu acide. Elles sont très souvent salifiées (ce qui permet de les conserver sous forme solide stable) et elles sont alors solubles dans l'eau (équation (3)) en lui conférant une acidité non-négligeable (équation (4)). On pourra libérer la base à partir de ce sel en alcalinisant le milieu (équation (2)). Cette dernière est presque toujours insoluble dans l'eau (formation d'un précipité) et soluble dans les solvants organiques avec lesquels on peut l'extraire.



* Leur moment dipolaire est responsable de la formation de liens hydrogène. Les amines qui ont un atome d'hydrogène lié à l'azote (primaires et secondaires) peuvent former des liens hydrogène:



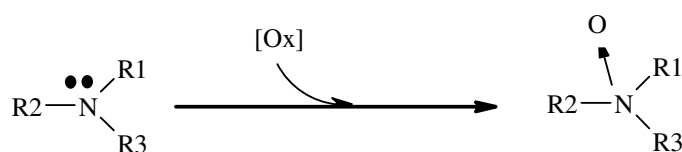
La bonne solubilité des amines dans l'eau est due à la possibilité de formation de liens hydrogène avec l'eau. Les points d'ébullition des amines sont inférieurs à ceux des alcools et des acides carboxyliques correspondants en raison de la plus grande faiblesse du lien hydrogène.

* Les amines de poids moléculaire peu élevé sont des liquides à odeur de poisson.
 * Les *amines alicycliques* se protonent également. On prendra garde toutefois au fait que, lorsque deux amines sont présentes dans la structure, un seul N est protoné à pH physiologique (voir pKas de la pipérazine dans le tableau ci-dessus). La protonation d'un N diminue en effet fortement la basicité de l'autre N pour des raisons d'effet inductif capteur et d'interaction défavorable entre les charges opposées en cas de bi-protonation.

• Stabilité.

- Les amines sont instables en présence d'acides avec lesquels elles forment des sels insolubles (incompatibilité avec certains composants dans les préparations magistrales).

- Elles sont facilement oxydables en N-oxydes ou en N-O radical par les oxydants classiques et l'oxygène. Les N-oxydes sont souvent notés comme ceci :



Cette formule n'est toutefois pas juste et doit être corrigée sous les formes suivantes :



(1) N-oxyde d'amine neutre (peut s'obtenir avec tous les types d'amine).

(2) N-O radical d'amine neutre (uniquement à partir d'amine primaire ou secondaire).

En principe, seuls les oxydes d'amines tertiaires peuvent être appelés comme cela. On peut toutefois trouver des amine-oxydes d'amines primaire et secondaire. Elles ne sont cependant pas stables et transformées en d'autres composés.

Certains amine-oxydes sont aussi, en réalité, des radicaux libres. Cependant, cela n'est possible que lorsque ces radicaux sont stables.

Dans les sels, le doublet non-liant étant neutralisé, cette réaction ne peut se produire et les sels sont, dès lors, souvent beaucoup plus stables que les amines correspondantes.

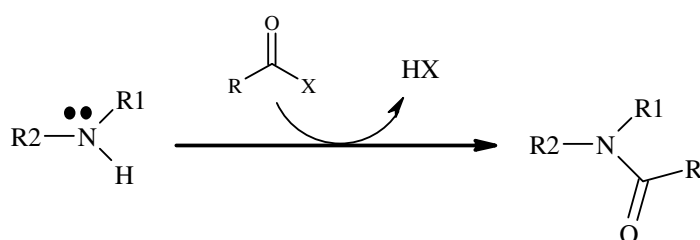
• Réactivité.

L'essentiel de leur réactivité est basé sur leur caractère nucléophile auquel la basicité est liée.

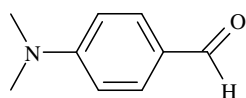
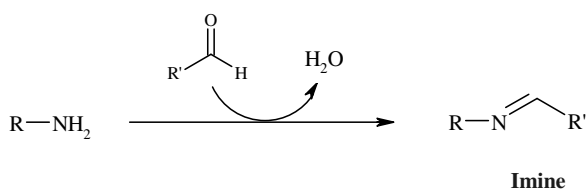
- **Mise en évidence de la basicité:** la basicité des amines suffisamment solubles dans l'eau se met en évidence par l'utilisation d'indicateurs ou par potentiométrie. On peut aussi former des sels avec des acides minéraux ou des acides organiques dont certains sont peu solubles ou bien cristallisables (par exemple: avec l'acide picrique ou l'acide 3,5-dinitrobenzoïque qui est plus rare). On trouve aussi des réactifs plus complexes constitués de métaux comme l'iodobismuthate de potassium (Réactif de *DRAGENDORFF*) et l'iodomercurate de potassium (Réactif de *MAYER*). En règle générale, les amines tertiaires précipitent mieux, suivies des secondaires et des primaires. Tous ces réactifs forment les sels des amines (p.ex. : la morphine donnera les picrates et iodobismuthate de morphine). On trouvera les autres réactifs importants qui précipitent les amines au chapitre consacré aux alcaloïdes (C.8.b.5.).

► **Mise en évidence du comportement nucléophile « pur »:** on peut faire réagir les amines primaires et secondaires avec toute une série de réactifs nucléophiles en réalisant des réactions de dérivation.

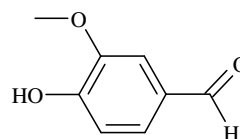
1. Acylation: on peut ainsi réaliser des acétylations avec l'anhydride acétique dans la pyridine, l'acide acétique en milieu acide (plus rare) ou le chlorure d'acétyle. On obtient des dérivés N-acétylés qui précipitent et dont on peut prendre le point de fusion. On peut également utiliser le chlorure de benzoyle ou le chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle. La réaction est sensible à l'encombrement de l'amine et ne fonctionne qu'avec les amine primaires ou secondaires, seules capables d'éliminer un H de leur structure.



2. Condensation: on utilise des aldéhydes et des cétones ou différents composés carbonylés. La pharmacopée fait souvent appel à la formation de bases de *SCHIFF* avec des aldéhydes (para-diméthylaminobenzaldéhyde et vanilline). Ces dérivés sont colorés et peuvent précipiter (prise de point de fusion). La réaction n'est pas totalement spécifique des amines primaires mais il n'y a qu'avec ces amines que des imines sont obtenues (les amines secondaires donnent des énamines et les tertiaires ne réagissent pas).

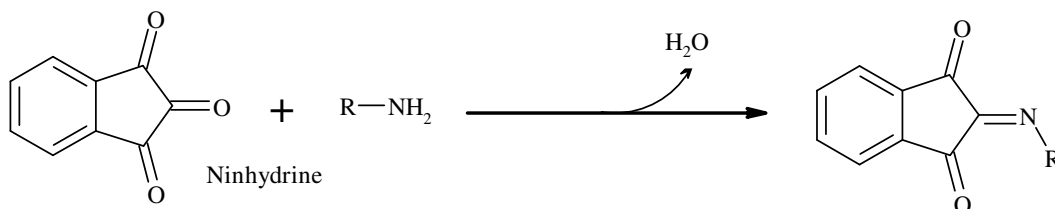


Para-diméthylaminobenzaldéhyde



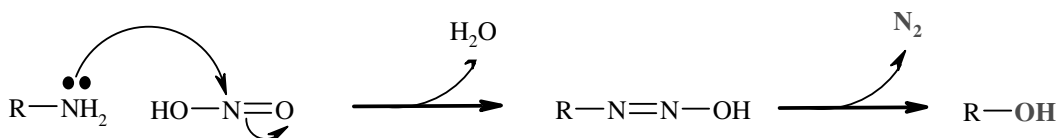
Vanilline

- **Réaction à la ninhydrine:** la ninhydrine (indanetrione), qui est le réactif de choix des acides aminés (cf. chapitre les concernant) est une tricétone qui peut former une imine avec une amine primaire aliphatique. Ce dérivé peut être coloré. La fonction cétone qui réagit est celle en position 2. La réaction est spécifique des amines primaires mais certaines amines secondaires peuvent réagir (notamment celles qui sont instable et qui se dégradent en amine primaire comme c'est le cas pour l'éphédrine).

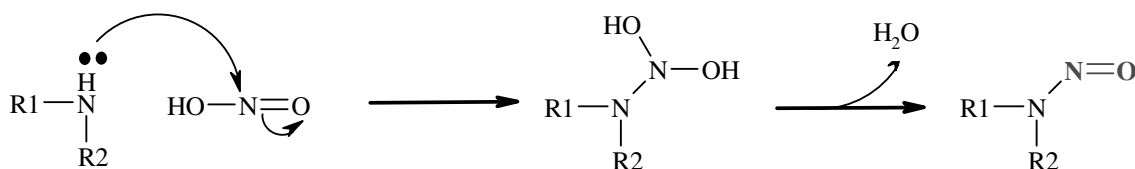


- **Réaction avec l'acide nitreux:** l'acide nitreux (nitrite en milieu acide) réagit de manière variable sur les amines.

- Avec les amines primaires, il y a formation d'un dérivé diazoïque⁷ qui se dégrade spontanément en un alcool (dérivé parfois peu soluble) et en azote (visible par la formation de bulles).



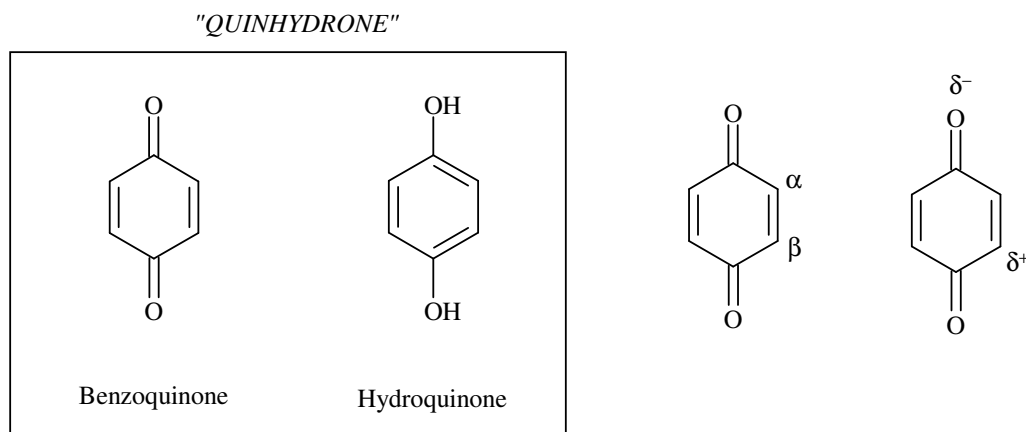
- Avec les amines secondaires, il y a formation de nitrosamines stables, insolubles dans l'eau.



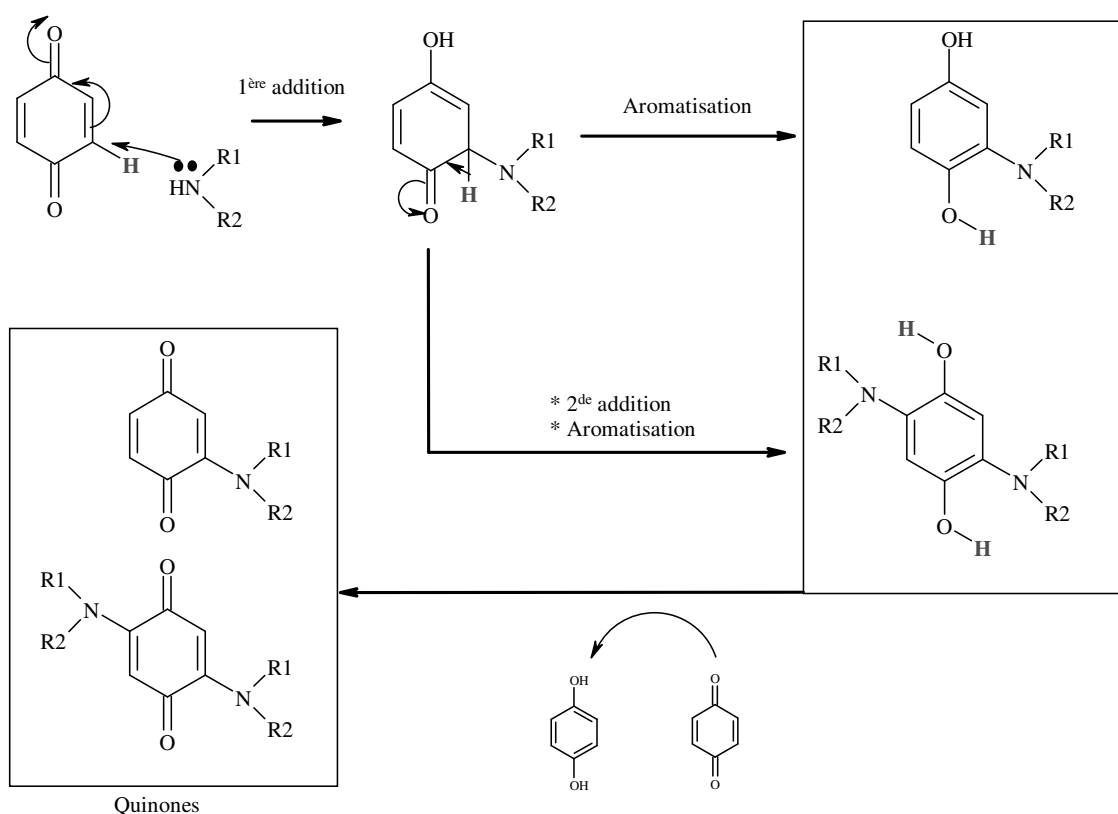
- Les amines tertiaires ne réagissent pas.

⁷ Les dérivés « diazo » ne sont stables que dans deux cas: soit s'ils sont fixés à un aromatique pour former un cation diazonium (stabilité moyenne), soit s'ils sont couplés à deux aromatiques pour former un colorant diazoïque (stabilité haute). Ces deux types de composés sont abordés dans le chapitre traitant des amines aromatiques.

- **Réaction à la quinhydrone:** la quinhydrone est un mélange équimoléculaire de 1,4-benzoquinone et d'hydroquinone. La 1,4-benzoquinone donne une réaction spécifique des amines secondaires. Les amines primaires réagissent probablement mais en formant des dérivés non-caractéristiques. L'hydroquinone sert, quant à elle, à stabiliser le réactif. La benzoquinone réagit vis-à-vis des amines comme une cétone α,β -insaturée, dans laquelle le carbone le plus électrophile n'est pas le carbonyle mais le C en β .



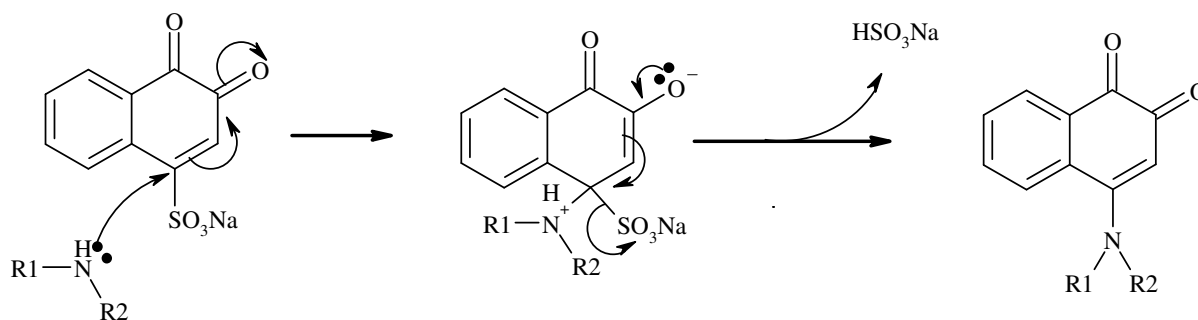
Après l'addition de l'amine (réaction de type *MICHAËL*), en raison du caractère électroattracteur de l'oxygène, les électrons sont délocalisés sur celui-ci pour former un énolate. Celui-ci s'aromatise en phénol. Il y a production d'aminophénols mono- ou disubstitués qui sont oxydés par un excès de réactif en quinones colorées (colorations rougeâtre à rouge intense en solution). Cette réaction permet de rechercher des amines secondaires dans des amines primaires ou tertiaires.



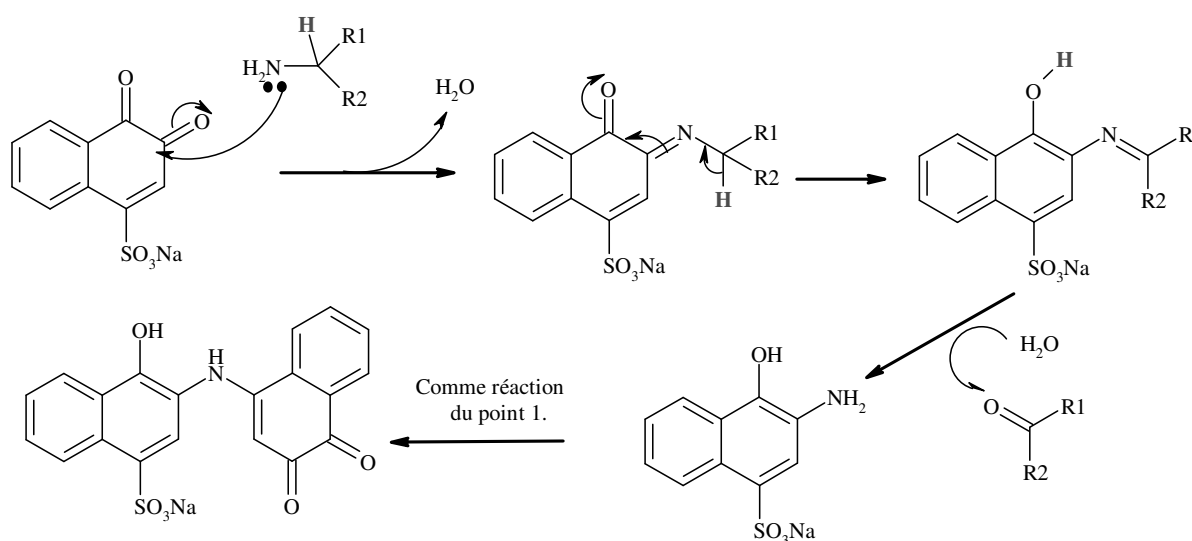
► **Réaction de formation d'isonitriles:** la réaction de formation d'isonitrile (Cf. réaction des dérivés halogénés des hydrocarbures) peut se faire entre le chloroforme et une amine aliphatique primaire. Elle marche également avec les amines aromatiques primaires:

► **Réaction avec le 1,2-naphtoquinone 4-sulfonate sodique** (naphto-orthoquinonesulfonate, test de *FOLIN*⁸): il s'agit d'une réaction des amines primaires et secondaires qui permet d'opérer une certaine distinction entre les amines. Le réactif est lui-même polyfonctionnel, possédant à la fois une cétone, une cétone α,β -insaturée (cf. réaction à la quinhydrone) et un groupe partant qui est un sulfonate. Selon leur affinité pour l'un ou l'autre site réactif et les produits susceptibles d'être formés, les amines peuvent réagir et donner des composés et/ou des colorations caractéristiques.

1. Les amines aliphatiques primaires dont le groupe amine est lié à un carbone tertiaire (sans hydrogène), les amines aliphatiques secondaires et les amines aromatiques s'additionnent sur la double liaison, au niveau du carbone portant le sulfonate. Elles éliminent l'hydrogénosulfite et donnent naissance à une quinone-imine colorée en jaune.

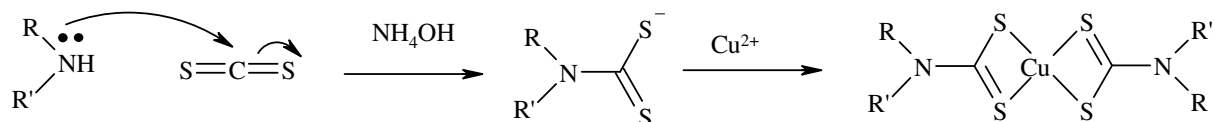


2. Les amines aliphatiques primaires dont le carbone adjacent porte au moins un atome d'hydrogène ne forment qu'accessoirement ce dérivé. Elles se condensent d'abord avec le carbonyle en C2 pour donner une base de *SCHIFF*. Après tautomérisation et réaromatisation simultanée du cycle, il y a reformation d'une nouvelle base de *SCHIFF* dont l'hydrolyse donne une amine primaire aromatique. Ceci explique l'importance de l'hydrogène sur le carbone lié à l'amine: la tautomérisation n'est possible qu'en sa présence. La réaction de ce dernier dérivé avec la base de *SCHIFF* intermédiaire restante donne, après substitution sur le sulfonate, un composé coloré en violet.

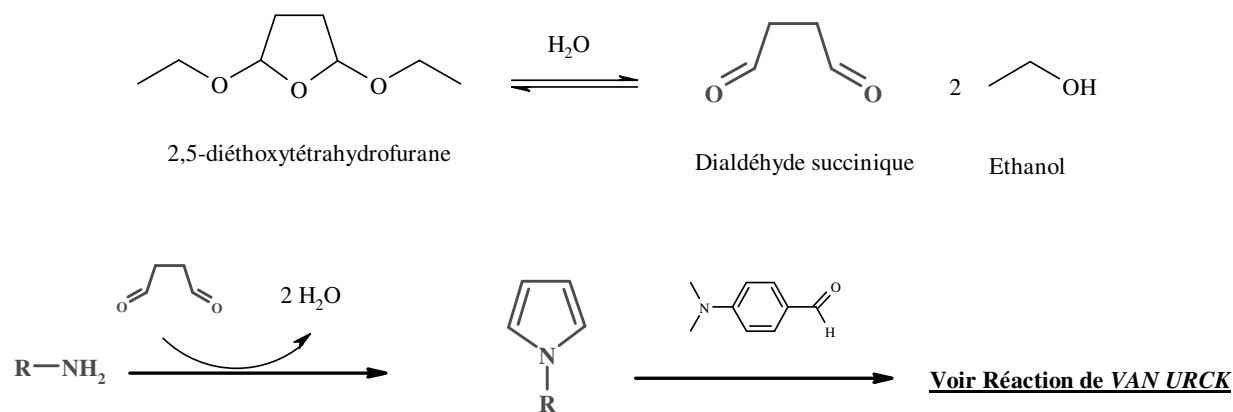


⁸ A ne pas confondre avec le réactif de *FOLIN-CIOCALTEU*, qui est un mélange de sels de Mo(VI) et de W(VI). Ce réactif permet de détecter les phénols au moyen de leur caractère réducteur.

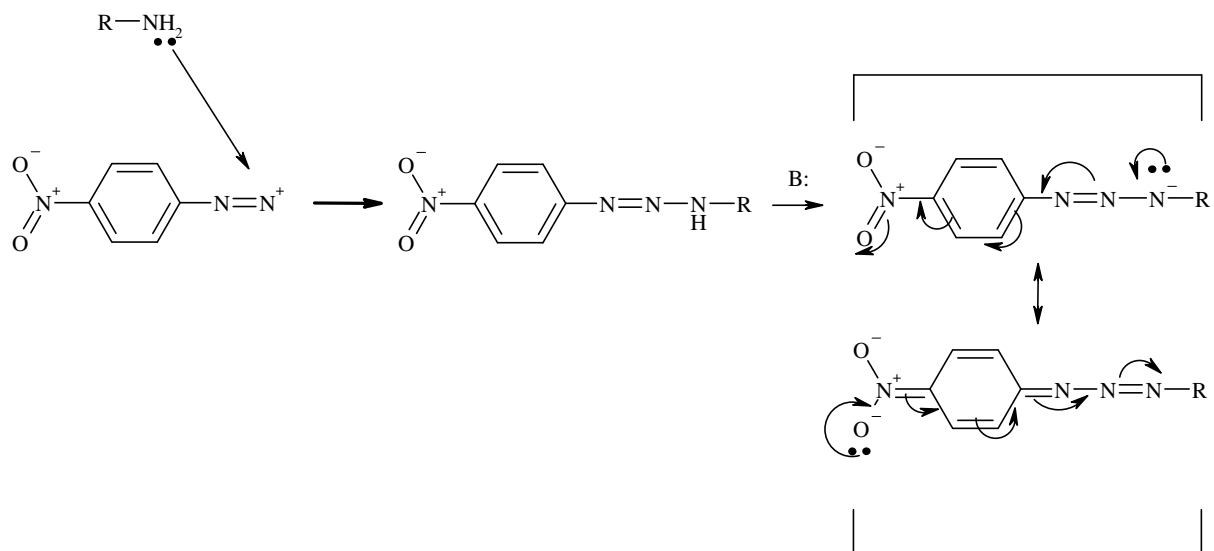
- **Réaction avec le cuivre et le sulfure de carbone:** cette ancienne réaction peut être utilisée pour détecter spécifiquement les amines secondaires. Elle se base sur la réaction entre le CS_2 et l'amine secondaire en milieu ammoniacal, qui conduit à la formation d'un thiocarbamate. Celui-ci forme avec le Cu^{2+} un complexe qui peut être extrait par du chloroforme en donnant une colorant brune. Dans les mêmes conditions, les amines primaires donnent des produits instables et les amines tertiaires ne réagissent pas.



- **Réaction avec le 2,5-diéthoxytétrahydrofurane:** le 2,5-diéthoxytétrahydrofurane, qui est un acétal instable dans l'eau, se transforme par chauffage en éthanol et en dialdéhyde succinique. Ce dernier réagit alors avec les amines primaires pour donner un pyrrole N-substitué. Celui-ci peut ensuite donner la réaction de *VAN URCK* (dérivé coloré en rose après réaction avec le paradiméthylaminobenzaldéhyde en milieu acide, cf. réactions spécifiques du pyrrole et de l'indole). Cette réaction est spécifique des amines primaires aliphatiques. Comme les amines secondaires ne réagissent pas, elle peut être utilisée pour rechercher une amine primaire comme impureté d'un dérivé ayant une fonction amine secondaire:



- **Réaction avec la para-nitroaniline diazotée** : ce réactif peu utilisé est néanmoins spécifique des amines primaire aliphatique (voir également le chapitre sur les amines primaires aromatiques). Le diazonium se couple avec l'amine primaire aliphatique pour donner un triazoïque présentant, en milieu alcalin, une délocalisation qui s'étend jusqu'au groupement nitro, ce qui détermine une coloration rouge.



● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

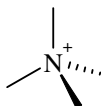
- Les amines aliphatiques sont indispensables en chimie médicinale. En effet, au contraire des groupements négativement ionisables qui sont très nombreux (acides carboxyliques, acides sulfoniques, imides, certains sulfamides, ...), les fonctions pouvant porter une charge positive sont représentées seulement par les amines et, plus particulièrement, les azotes basiques. Les charges positives vont pouvoir interagir avec les charges négatives présentes dans les protéines.
- Les amines offrent la possibilité de former des sels solubles dans l'eau. A l'inverse, on utilise de plus en plus les amines de faible poids moléculaire pour salifier des acides carboxyliques à la place d'ions inorganiques.
- En médecine, à l'exception de certains antiseptiques, l'utilisation des amines « simples » comment agent thérapeutique est devenue très limitée.

C.8.b. Dérivés des amines

C.8.b.1. Ammoniums quaternaires.

- **Structure chimique générale.**

Ce sont des azote tétrasubstitués tétraédriques chargés positivement.



- **Nomenclature.**

On les nomme en indiquant le nom des substituant de l'azote, précédés de « N,N,N- ». Quand il s'agit d'amine quaternaire d'aniline ou de pyridine, on utilise les termes « anilinium » et « pyridinium ».

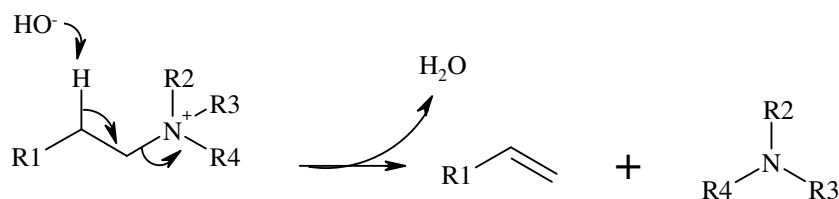
- **Propriétés physico-chimiques.**

- Ils ne peuvent exister que sous forme sel (hydroxydes, halogénures, ...).
- Ils sont en général solubles dans l'eau et ils conservent leur structure quaternaire, leur charge positive et leur solubilité dans l'eau après alcalinisation des solutions aqueuses. Par exemple, un chlorure ou un bromure d'ammonium quaternaire donnera par alcalinisation un hydroxyde d'ammonium quaternaire qui restera soluble dans l'eau, mais qui sera insoluble dans les solvants organiques. Cette propriété permet de les différencier des nombreux chlorhydrates, bromhydrates ou iodhydrates d'amines que l'on rencontre en thérapeutique. Ceux-ci sont en général solubles dans l'eau, mais l'alcalinisation libère la base qui précipite et que l'on peut extraire par un solvant organique.
- Les ammoniums quaternaires salifiés par des halogénures volumineux comme des anions organiques, l'iodure et, de moindre manière, le bromure, sont solubles dans les solvants organiques en milieu acide, neutre et faiblement alcalin. Cette propriété est d'ailleurs utilisée pour doser certains ammoniums quaternaires.
- Les ammoniums quaternaires qui ont une partie lipophile suffisamment longue possèdent des propriétés tensio-actives marquées et leurs solutions moussent lorsqu'elles sont agitées. On les utilise aussi alors comme contre-ions pour diminuer la polarité des analytes en chromatographie.

- **Stabilité.**

- Les ammoniums quaternaires sont extrêmement stables sauf en présence d'anions volumineux avec lesquels ils forment des paires d'ions insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques.
- Ils n'ont aucune propriété oxydoréductrice.

- Ils ne deviennent instables qu'en milieu alcalin et à chaud,⁹ pour donner la réaction de dégradation de *HOFMANN*. Cette décomposition fournit une amine tertiaire (odorante s'il s'agit de triméthylamine) et une oléfine.



- **Réactivité.**

► **Dégradation de *HOFMANN***: cf. stabilité.

► **Réactions de précipitation**: ils peuvent donner des sels insolubles (reineckates, tétraphénylborates... Cf. réactions des alcaloïdes)

- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les ammoniums quaternaires confèrent de mauvaises propriétés pharmacocinétiques aux molécules car ils sont très polaires et passent mal les membranes. En effet, par rapport aux amines, il n'y a pas d'équilibre entre l'espèce chargée et celle qui est non chargée. Ils sont donc très peu utilisés sauf dans des cas très précis (acétylcholine, pyridostigmine, néostigmine).

- Ce sont de très bons antiseptiques (benzalkonium, cétyltriméthylammonium, cétylpyridinium,...).

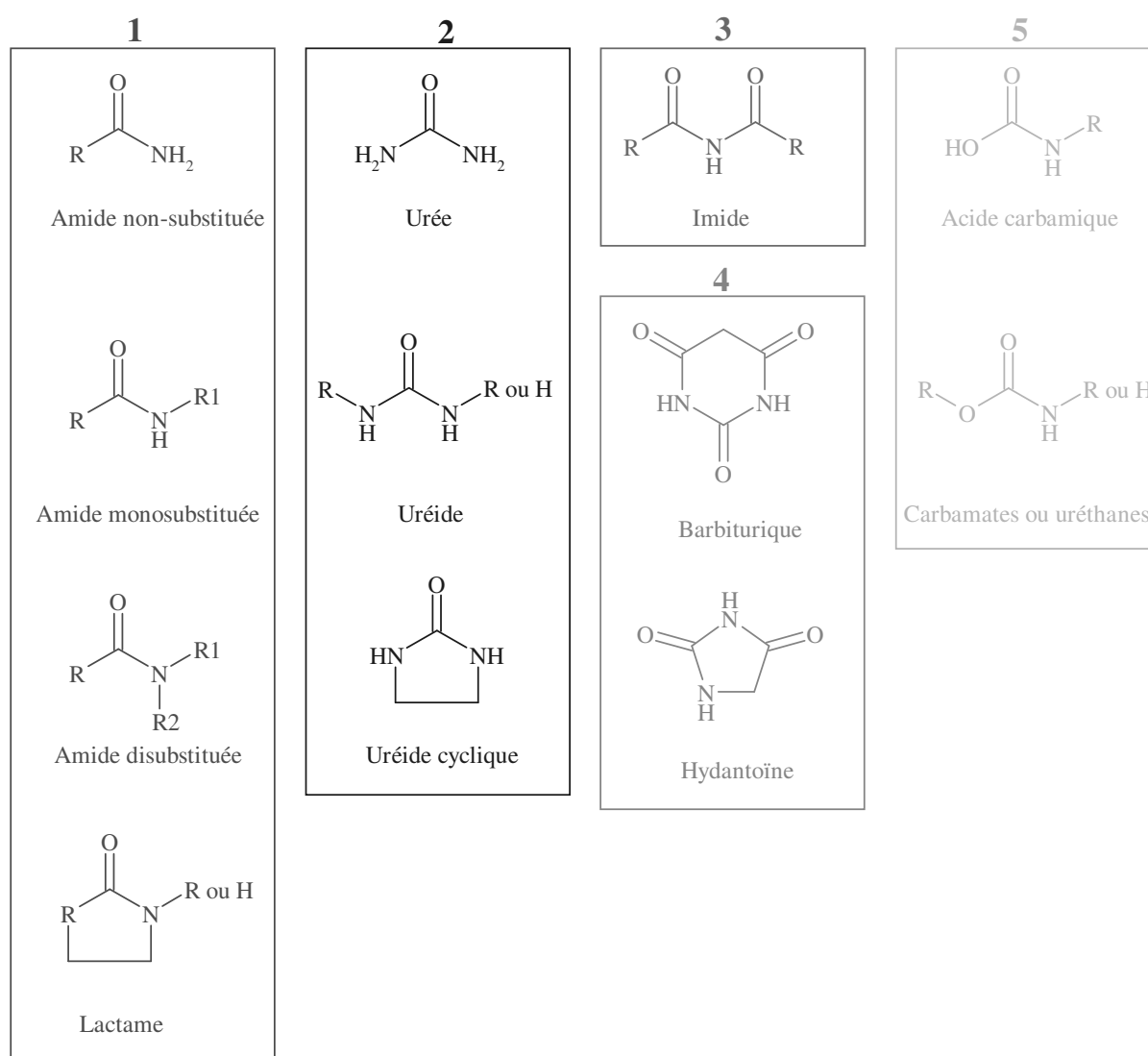
⁹ Du KMnO_4 est aussi ajouté mais sans raison apparente car le mécanisme de la réaction n'en a pas la nécessité.

C.8.b.2. Amides et dérivés.

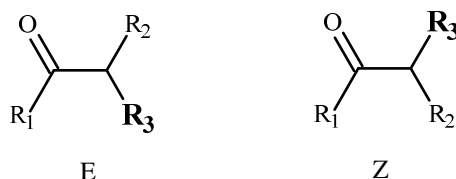
• Structure chimique générale.

Les composés que l'on retrouve dans ce groupe possèdent le trait commun suivant: un carbonyle à côté d'un N. A partir de cette structure de départ, beaucoup de sous-structures peuvent être obtenues, chacune ayant des propriétés bien particulières.

1. Les amides et les lactames (amides cycliques).
2. L'urée et ses dérivés substitués appelés uréides.
3. Les imides.
4. Les dérivés des imides substitués par des N, spécialement sous forme cycliques, que l'on nomme alors barbituriques et hydantoïnes. Ils forment des classes pharmacochimiques particulières et leurs propriétés seront vues dans le cours.
5. L'acide carbamique et les carbamates (aussi appelés uréthanes).



Tout comme pour les alcènes, il existe aussi une isomérisation Z-E pour les amides et leurs dérivés qui ne subissent pas de rotation autour de la liaison C_{carbonyle}-N :



R₂ = H ou alkyle

• Nomenclature.

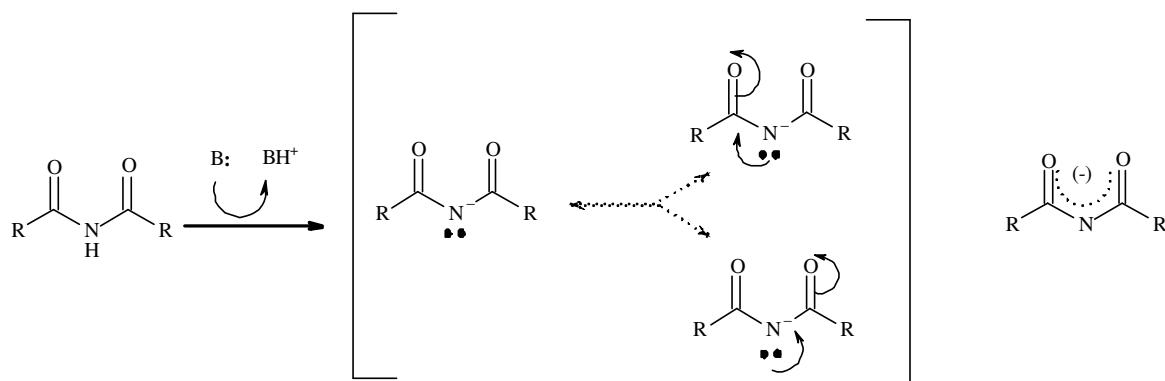
	Préfixe	Suffixe
1	«Carbamoyl- »	« Amide » ou « Carboxamide » ou « Lactame » (p.ex : caprolactame = lactame de l'acide caproïque)
2	«Uréido- » (urée monosubstituée) ou «uérylène- » (urée disubstituée N,N')	« -Urée »
3	«Imido- »	« Imide », en fonction du type de composé en chaîne ouverte de départ (p.ex. succinimide si on part de l'acide succinique)
4		« -barbiturique » ou « -hydantoïne »
5		« -carbamate »

• Propriétés physico-chimiques.

- La zone la plus riche en électron est l'oxygène. Il est donc toujours protoné en premier lieu. Cependant, tous ces dérivés ont des propriétés basiques extrêmement faibles, impossibles à mettre en évidence dans l'eau. Seuls les acides très forts peuvent les protoner, ce qui rend la fonction très instable (cf. Stabilité)

- Certains de ces produits sont des acides dissociables par les bases classiques telles que le NaOH, le KOH ou l'ammoniaque. C'est le cas des imides, des barbituriques et des hydantoïnes. Ce phénomène est dû à la possibilité de délocaliser les électrons sur les carbonyles adjacents.

Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, la présence d'atomes électrocapteurs (Cl, F) sur le carbone fixé au carbonyle augmente l'acidité du N-H.



Composé	Equilibre concerné	pKa
Urée		≈ 0
Acide barbiturique		4,0
Phtalimide		8,3
Succinimide		9,6
Benzamide		13
Acétamide		15,1

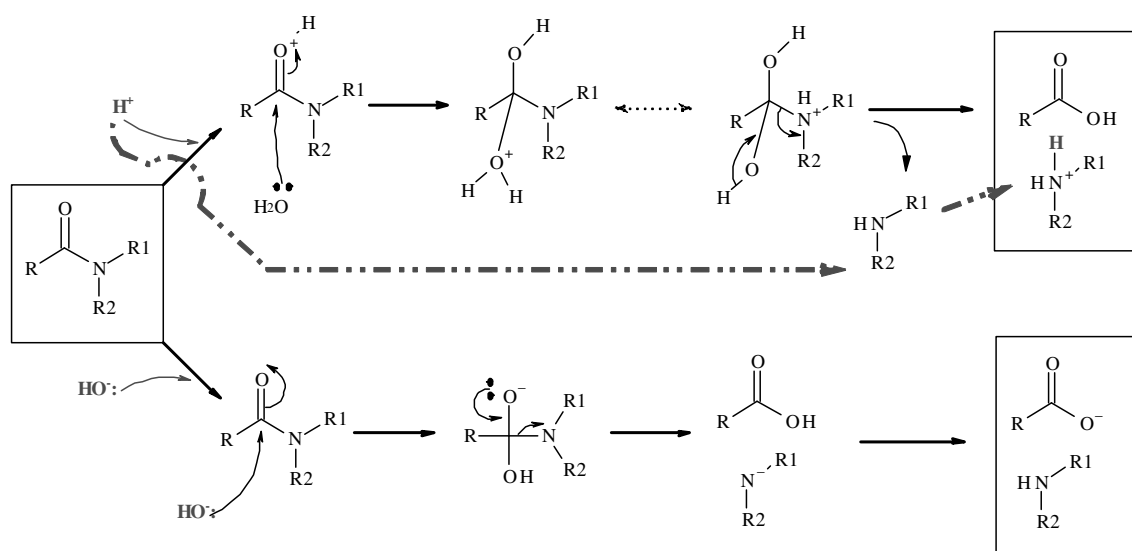
- Les dérivés d'amides n'ont aucune propriété oxydoréductrice.

• Stabilité.

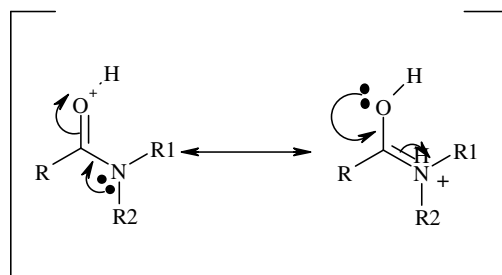
- Les amides sont des dérivés provenant de la réaction d'un acide carboxylique avec de l'ammoniac, des amines primaires ou des amines secondaires. La réaction est donc réversible et les amides peuvent être hydrolysées en milieu aqueux avec catalyse acide ou basique (généralement à chaud).

1. en catalyse acide, le O est protoné et l'hydrolyse fournit un acide insoluble et une base soluble dans l'eau,
2. en catalyse basique le C du carbonyle est attaqué et l'hydrolyse fournit une base insoluble et un carboxylate soluble dans l'eau.

L'effet catalytique des H^+ et HO^- est également ici très réduit (comme pour les HO^- avec les esters, voir chapitre C.7.b.) car les H^+ et HO^- sont neutralisés respectivement par l'amine et l'acide carboxylique libérés.



L'hydrolyse est généralement plus rapide en milieu acide car la protonation est plus facile. En effet, on obtient des structures de résonance qui stabilisent le système.



Tous les autres dérivés réagissent de la même manière. La seule différence réside dans les produits formés, notamment l'acide qui, lorsqu'il s'agit d'uréides ou de carbamate, est de l'acide carbonique volatil, rapidement éliminé à chaud, ce qui accélère la réaction.

- Les acides carbamiques sont les seuls composés repris dans cette liste qui ne sont pas fondamentalement stables: ils se décomposent en CO_2 et en amine aliphatique.

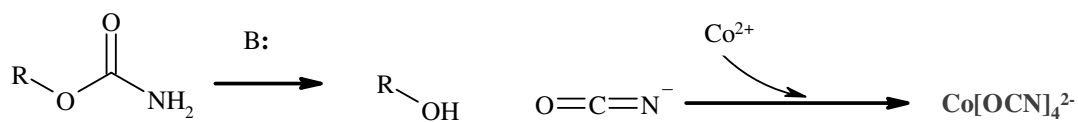
● **Réactivité.**

► **Caractère acide:** pour les imides, barbituriques et hydantoïnes.

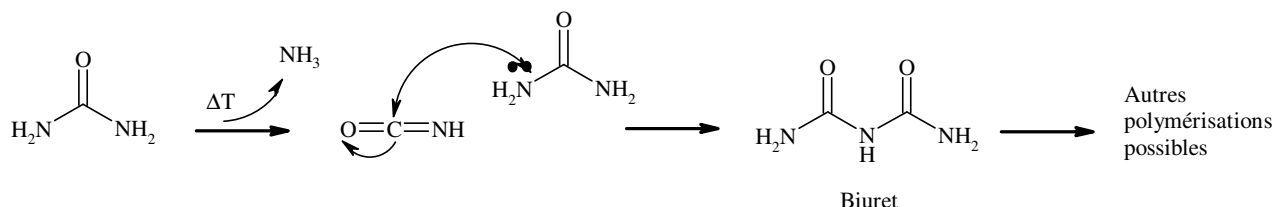
► **Hydrolyse:** généralement en milieu acide, elle fournit un acide et une amine. Il faudra néanmoins repasser en milieu basique fort pour libérer cette amine. Celle-ci peut être extraite ou, si elle est volatile, mise en évidence par les vapeurs alcalines générées. L'acide peut être isolé directement à partir de la solution provenant de l'hydrolyse. L'hydrolyse en milieu alcalin donnera directement ces vapeurs d'amines. L'acide libéré devra être caractérisé après retour en milieu acide et précipitation ou extraction de ce dernier. Quand l'acide libéré est de l'acide carbonique, on peut le mettre en évidence par le chlorure de baryum (\downarrow de BaCO_3).

► **Formation d'acide hydroxamique:** principalement pour les amides (cf. réaction des acides carboxyliques).

► **Réactions de formation d'isocyanate:** uniquement pour les carbammates ou uréthanes dont l'amine n'est pas substituée. Les uréthanes s'hydrolysent par chauffage en milieu alcalin avec formation d'un alcool et d'isocyanate que l'on peut caractériser par la formation avec les ions cobalt d'un complexe tétracoordonné, coloré en bleu intense.



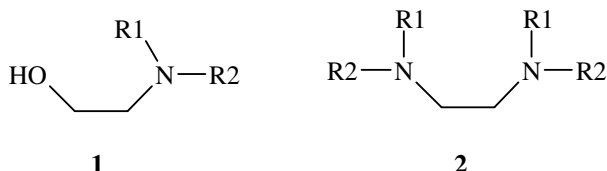
► **Réaction de formation de biuret:** uniquement pour l'urée et certaines uréides non cycliques. Par chauffage à sec dans un tube, il y a décomposition avec dégagement d'ammoniac. Le résidu est le biuret. Ce dérivé forme des complexes avec le cuivre en milieu alcalin (colorés en violet, rouge, bleu ou vert), dont la formule peut varier en fonction du pH et des concentrations des réactifs.



D'autres structures donnent également une réaction de coloration positive avec le cuivre en milieu alcalin sans décomposition thermique.

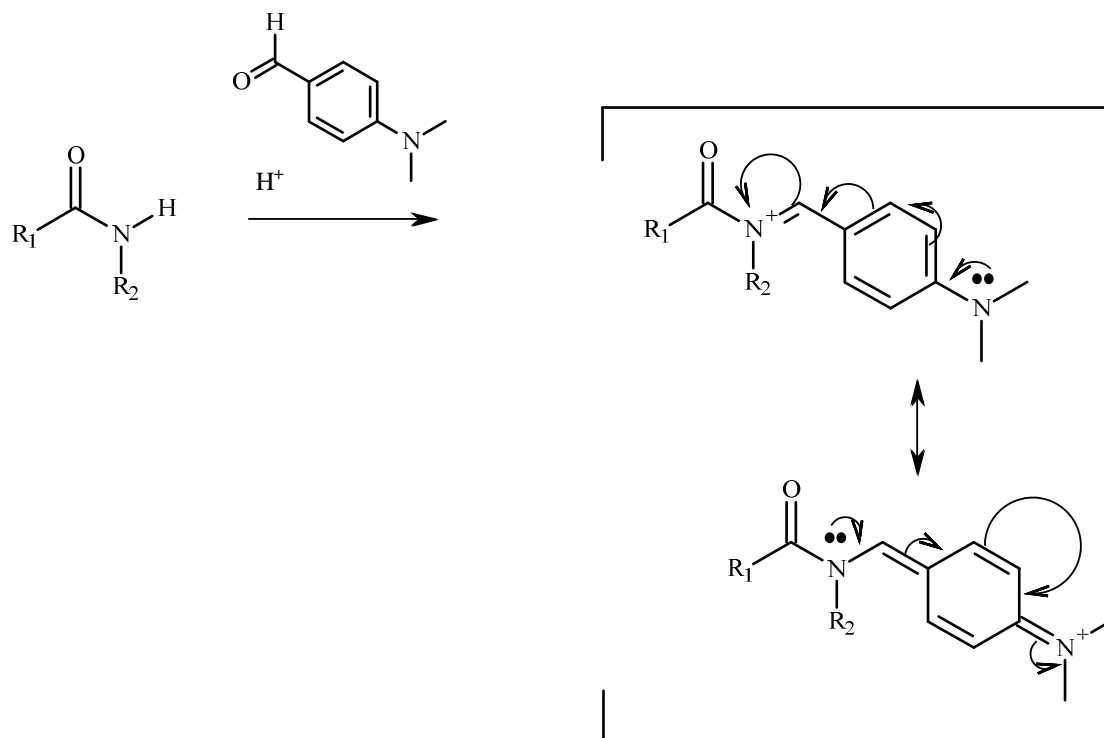
1. les aminoalcools: dans ce cas, la réaction porte le nom de *CHEN-KAO* (comme pour l'éphédrine, la noréphédrine et les autres amines sympathomimétiques en général). Le complexe peut être extractible en milieu organique sauf quand un phénol est présent dans la structure.

2. les diamines: p.ex. l'hexétidine.



► **Réaction avec les aldéhydes** : les amides et dérivés d'amide qui ont au moins un H libre sur le N sont capables de réagir avec les aldéhydes (principalement aromatiques) pour donner des composés colorés. On utilise cette réaction pour identifier certains médicaments mais aussi pour révéler ces produits sur des plaques chromatographiques. Les aldéhydes les plus courants sont le para-diméthylaminobenzaldéhyde et la vanilline. La réaction se déroule en milieu acide fort (acide sulfurique concentré, HCl, ...) et fournit des colorants dans lesquels les hétéroatomes placés sur le cycle aromatique (N pour le para-diméthylaminobenzaldéhyde et O pour la vanilline) interviennent dans des délocalisations.

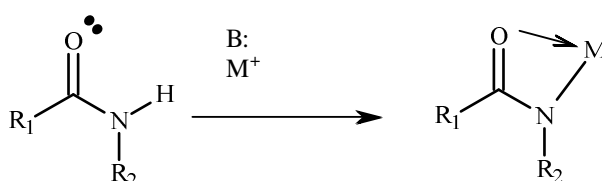
On peut également utiliser la vanilline et la para-diméthylaminocinnamaldéhyde.



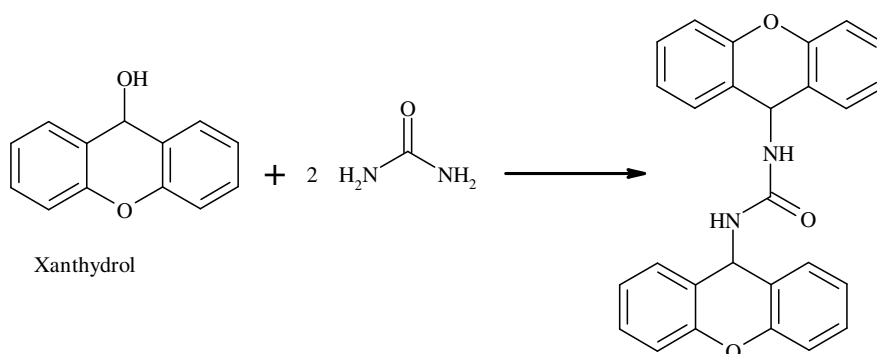
► **Réaction avec les métaux : argent, cobalt et mercure** : de nombreuses structures de type amide réagissent avec le nitrate d'argent ou les sels de mercure pour donner des précipités de sels métalliques. Les imides et barbituriques sont les fonctions qui réagissent le mieux et donnent des sels stables. Certaines amides peuvent également réagir mais cela dépend fort de l'environnement chimique qui doit conduire généralement à un composé où un doublet non-liant avoisinant participe à la formation du sel en formant un lien datif avec l'ion métallique, ce qui rend la structure très stable. C'est notamment le cas avec la théophylline et la théobromine.

Les barbituriques peuvent même être dosé de cette manière : en présence de pyridine, il se produit un échange $\text{Ag}^+ - \text{H}^+$ et le proton peut être dosé par du NaOH. Ce dosage est mécanistiquement très à proche de celui des alcynes.

Enfin, signalons que de nombreuses amides ainsi que leurs dérivés peuvent former des complexes avec les ions Co^{2+} . C'est notamment le cas des barbituriques et des hydantoïnes qui sont identifiés de cette manière (réaction de *PARRI*).

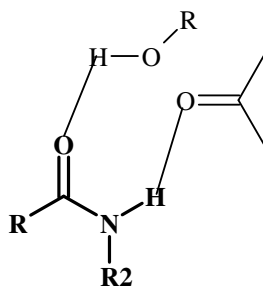


► **Réaction au xanthidrol**: l'urée se condense avec le xanthidrol en milieu acide pour donner un dérivé dixanthylé qui précipite (point de fusion caractéristique). Cette réaction n'est pas spécifique de l'urée puisqu'elle marche avec toute une série d'amines primaires, d'amides, d'hydrazines, de semicarbazides, d'imides, de sulfonamides, de mercaptans.



● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les amides et leurs dérivés dont le N est lié à au moins un H sont intéressantes en raison de leur caractère à la fois donneur et accepteur de pont H.

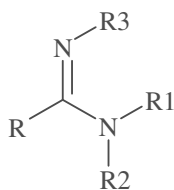
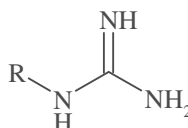
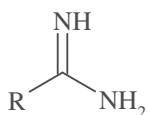


- Les amides sont essentielles dans la formations des liens peptidiques des protéines.
- Les barbituriques, les hydantoïnes et les carbamates ont donné des classes pharmacochimiques distinguées, principalement présentes dans les médicaments du système nerveux central (p.ex. : le méprobamate, l'aminogluthétimide). On nomme souvent les premiers « uréides à chaîne fermée ».
- Les lactames sont importants aussi dans le domaine des antibiotiques: ils font partie du pharmacophore des β -lactames de type pénicillines et céphalosporines. La tension élevée du cycle lactame à 4 éléments est un des facteurs essentiels expliquant leur activité inhibitrice des transpeptidases bactériennes.

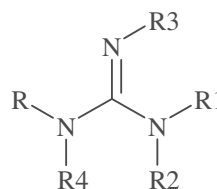
C.8.b.3. Amidines et guanidines.

• Structure chimique générale.

- Ces molécules sont des composés ayant comme point commun de posséder un azote sp^2 de type « imine »
- Les amidines sont des amides où l'oxygène du carbonyle est remplacé par une amine.
- Les guanidines sont des dérivés des amidines dans lesquels l'atome de C central de la fonction est totalement substitué par des N.

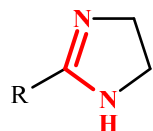


Amidines

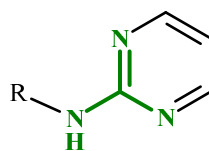


Guanidines

Dans certains cas, ces fonctions peuvent être reprises dans des cycles comme c'est le cas avec les imidazolines (pour les amidines) et les 2-aminopyrimidines (pour les guanidines). On dit alors qu'elles sont «cachées». Si les propriétés physico-chimiques sont équivalentes (fonctions basiques), la réactivité est par contre différente : elles ne donnent pas les réactions chimiques des fonctions chimiques « simples ».



Imidazolidine



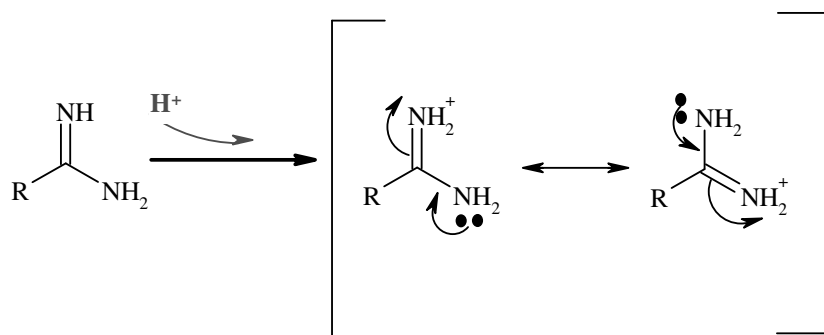
2-Aminopyrimidine

• Nomenclature.

- Les amidines sont nommées «amidino- » ou « -amidine ». On trouve néanmoins aussi le préfixe «carbamimidoyl- » et les suffixes «-carboxyimidamide » et «-imidamide ».
- Les guanidines sont nommées «guanidino- » ou « -guanidine ».

• Propriétés physico-chimiques.

Elles ont un caractère basique fort car la structure protonée est stabilisée par résonance en des formes énergétiquement équivalentes..



Elles n'ont aucune propriété oxydoréductrice.

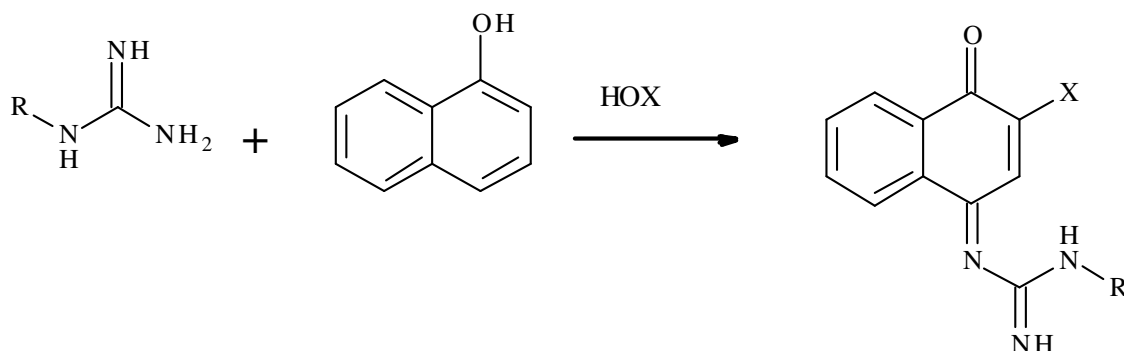
• Stabilité.

Les amidines et les guanidines sont extrêmement stables sauf en milieu alcalin concentré et à chaud, dans lequel elles subissent une hydrolyse libérant des bases volatiles (ammoniac ou amines aliphatiques suivant leur substitution).

• Réactivité.

► **Caractère basique:** mis en évidence par le pH ou la formation de sels.

► **Réaction de SAKAGUCHI** (uniquement pour les guanidines): c'est une réaction qui se fait avec l' α -naphthol(ou 1-naphtol) en milieu alcalin. Elle est facilitée par l'ajout d'un oxydant comme l'hypochlorite ou l'hypobromite. Elle se fait sur les guanidines diversement substituées. On obtient une coloration rouge spécifique de cette fonction. Elle est positive avec l'arginine, la guanétidine, la streptomycine et la sulfaguanidine qui sont des médicaments ayant une fonction guanidine.



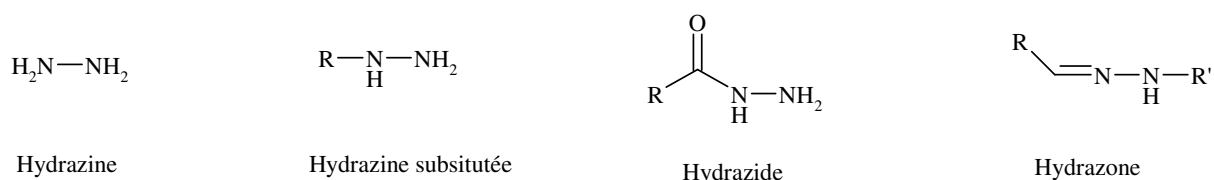
• Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.

- Les guanidines sont présentes dans l'arginine (acide aminé) et dans différents médicaments dans lesquels leur présence est indispensable (désinfectant comme la chlorhexidine, antidiabétique comme la metformine).
- Les amidines sont utilisées dans deux désinfectants importants: la pentamidine et l'hexamidine.
- Ces deux fonctions sont de plus en plus utilisées par les concepteurs de médicaments car elles s'ionisent facilement dans les milieux biologiques, donnant naissance à des charges positives.

C.8.b.4. Hydrazines, hydrazides et hydrazones.

• Structure chimique générale.

On distingue: l'hydrazine, les hydrazines substituées, les hydrazides (amides de l'hydrazine avec un acide carboxylique) et les hydrazones.



• Nomenclature.

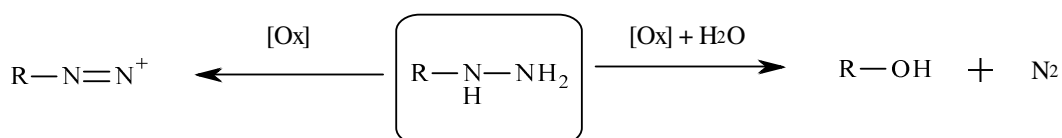
- On retrouve les suffixes «-hydrazine », «-hydrazide » et «-hydrazone » pour les produits courants ou de faible masse moléculaire.

- Dans les composés plus compliqués, on utilise la terminologie «-diazane».

• **Propriétés physico-chimiques.**

- Ce sont des dérivés basiques (moins que les amines « classiques »), même les hydrazides. Ces dernières le sont toutefois moins que les hydrazines ($pK_a \text{H}_2\text{N-NH}_2 = 8,1$).

- Ils sont également réducteurs et sont oxydés en azote (N_2) ou en diazoniums. Ils réduisent les réactifs de réducteurs comme le réactif de *FEHLING*, le nitrate d'argent ammoniacal (*TOLLENS*), le permanganate, l'iode.



• **Stabilité.**

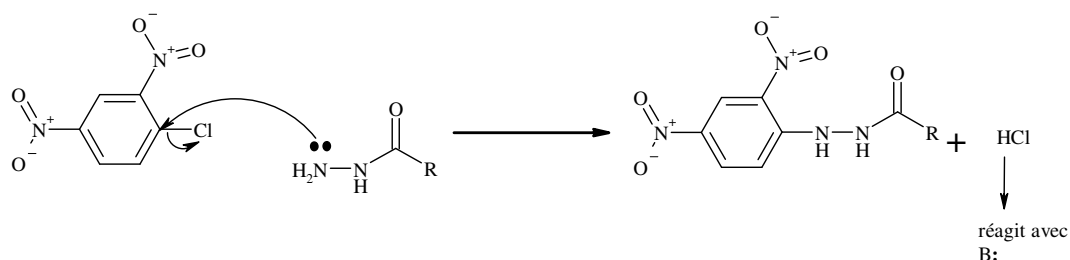
Ils sont sensibles à l'oxydation et sont particulièrement instables à l'air et la lumière (surtout les hydrazines).

• **Réactivité.**

► **Formation d'hydrazones:** les hydrazines réagissent avec diverses aldéhydes (benzaldéhyde, salicyaldéhyde = aldéhyde salicylique, para-diméthylaminobenzaldéhyde et vanilline) pour donner des hydrazones qui sont colorées et précipitent (voir chapitre sur les aldéhydes).

On se sert d'ailleurs de ces réactions pour rechercher l'hydrazine simple qui est un intermédiaire de synthèse organique très utilisé mais qui est aussi très toxique s'il est présent dans une substance mal purifiée. On utilise généralement la chromatographie sur couche mince à cette fin. Cependant, aucun chromophore n'étant présent, on ne peut utiliser la révélation par UV. C'est pourquoi on est obligé de faire une révélation chimique.

► **Réactions avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène:** le chlorodinitrobenzène en milieu alcalin forme avec les hydrazides une dinitrophenylhydrazide colorée en rouge. Il s'agit d'un cas rare de substitution nucléophile aromatique sur le carbone portant le groupe partant, facilitée par la présence de deux groupes nitro.



► **Complexation du cuivre:** les hydrazides complexent le cuivre, avec apparition de colorations et de précipités.

- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

L'isoniazide (antituberculeux) est le seul exemple demeurant de cette fonction utilisée pour ses vertus thérapeutiques car les hydrazines et les hydrazides sont très toxiques, notamment pour le foie, en raison de leur fort caractère nucléophile. On peut néanmoins les retrouver dans de plus grosses structures, sous forme polysubstituée.

C.8.b.5. Alcaloïdes.

- **Structure chimique générale.**

Il s'agit d'une famille de médicaments très hétérogène, pratiquement tous d'origine naturelle (ou dérivés synthétiques ou semi-synthétiques très proches de substances naturelles), présentant une ou plusieurs fonctions amine primaire, secondaire et/ou tertiaire.

- **Nomenclature.**

Il n'y a pas de nomenclature particulière. Cependant, ils sont souvent classés par familles, dérivées d'une même structure qui est la « tête de série » ou la première molécule de cette classe ayant été découverte (p.ex. morphiniques, atropiniques, quinuclidines, ...).

- **Propriétés physico-chimiques.**

Ils sont alcalins (d'où leur nom), et possèdent donc les mêmes propriétés que les amines et, notamment:

- solubilité dans l'eau en milieu acide ou sous forme salifiée (sauf si la molécule est trop volumineuse ou si le rapport nombre de N/nombre de C est trop petit),
- précipitation en milieu alcalin à partir de sels,
- insolubilité dans l'eau sous forme non salifiée.

Les autres propriétés dépendent des autres fonctions présentes dans la structure.

- **Stabilité.**

Celle des amines aliphatiques. Elle dépend également des autres fonctions présentes dans la structure.

- **Réactivité.**

Beaucoup de produits de synthèse présentent également les réactions des alcaloïdes.

Les réactions générales reprises ci-après ne sont pas obligatoirement données par tous les dérivés (Cf. Pharmacognosie).

► **Réactions de précipitation:** (voir tableau des principaux réactifs en annexe):

- Réactif de *DRAGENDORFF* (réaction des alcaloïdes recommandée par les pharmacopées).
- Réactif de *MAYER*.
- Réactif de *BOUCHARDAT* : aussi appelé lugol ou iode ioduré (I_3^-).
- Sel de *REINECKE*: sel de chrome, de sulfocyanure et d'ammonium ($NH_4(Cr(NH_3)_2(SCN)_4).H_2O$).

- Acide picrique : donne un picrate dont on peut prendre le point de fusion.
- Réactif de BERTRAND: acide silicotungstique ou phosphotungstique.
- Iodoplatinate de potassium : pour révélation des plaques CCM.
- Sulfocyanures de Co, Ni, Hg.

Les produits obtenus sont des sels des bases azotées protonées correspondantes (p.ex. iodobismuthate de morphine).

► **Réactions de coloration:** (voir tableau des principaux réactifs en annexe):

- Réactif de *MARQUIS*.
- Acide sulfurique concentré.
- Acide nitrique concentré.
- Mélange sulfo-nitrique.
- Réactif de *FROEDE* (sulfo-vanadique).
- Réactif de *MANDELIN* (sulfor-molybdique).

● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

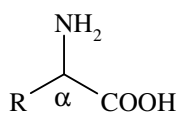
- Les alcaloïdes sont toujours des sources importantes de médicaments.
- Du point de vue pharmacochimique, et du fait de leur hétérogénéité, on peut cependant considérer que n'importe quel médicament qui contient un N basique saturé est potentiellement un alcaloïde! C'est plutôt l'origine naturelle de la molécule ou de ses proches parents qui en fait un alcaloïde.

C.8.b.6. Acides aminés.

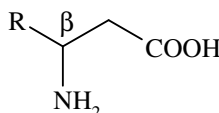
● **Structure chimique générale.**

Ce sont des molécules qui possèdent, à la fois, une fonction acide et une amine primaire aliphatique. Les plus connus sont les acides α -aminés, mais il en existe beaucoup d'autres. Certains sont notamment β -aminés ou γ -aminés.

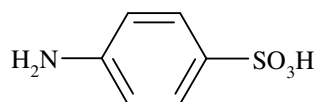
De manière plus générale, toute molécule possédant un groupe acide et un groupe amine peut être nommée « acide aminé ». Ces molécules partagent avec les acides α -aminés leurs propriétés acido-basiques mais seuls les α -aminés donnent les réactions décrites ci-dessous.



Acide α -aminé



Acide β -aminé



"Acide aminé" d'une autre type

● **Nomenclature.**

Les acides aminés d'origine biologique possèdent les noms vernaculaires bien connus (alanine, tryptophane, ...). Les autres sont nommés selon la nomenclature « classique », sachant que le groupe acide est prépondérant par rapport à l'amine.

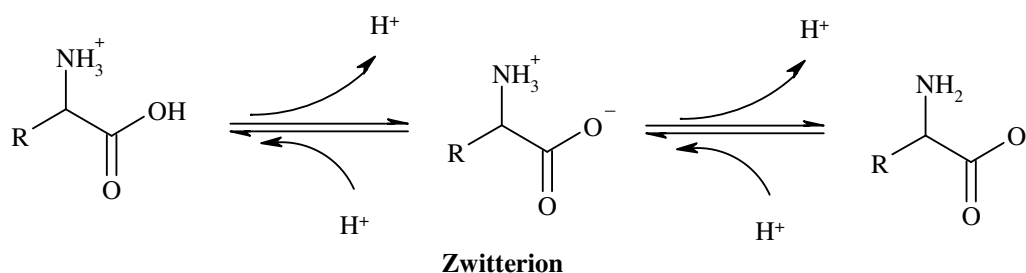
• Propriétés physico-chimiques.

- Ce sont des composés cristallins qui présentent des points de fusion élevés (au-dessus de 230°C).

- En principe, les acides aminés ne possédant par d'autres fonctions à caractère acido-basique ont à la fois des propriétés acides et basiques de par leurs fonctions acide carboxylique et amine respectivement. Cependant, lorsqu'ils sont isolés sous forme non salifiée, ce n'est pas le cas car les deux fonctions antagonistes réagissent rapidement ensemble pour donner un **zwitterion**. On obtient le même résultat quand on les place en solution.

- En milieu acide, l'amine est protonée. En milieu alcalin, l'acide est déprotoné. L'acide « natif », non salifié, à l'état solide ou en solution aqueuse, existent principalement sous forme de zwitterion neutre. En passant en milieu alcalin, on déprotone donc l'ammonium, tandis qu'en milieu acide on protone le carboxylate.

La valeur de pKa1 du groupe acide est située entre 1,8 et 2,5 (les acides aminés sont plus acides que l'acide acétique qui a un pKa de 4,76). Pour le groupe amine protoné, le pKa2 est situé entre 9,0 et 9,8. Certains acides aminés possèdent une fonction acide (acides glutamique et aspartique, tyrosine, cystéine) ou une fonction basique (lysine, arginine, histidine) supplémentaire. Les fonctions COOH sont toujours plus acides que les fonctions azotées protonées tandis que les phénols et thiols ont des acidités plus faibles. Le pH auquel l'acide aminé est neutre est égal au pK isoélectrique de celui-ci.



- Malgré leur polarité très élevée, les acides aminés ont toutefois une solubilité dans l'eau relativement modeste à cause de la structure zwitterionique qui est constituée de liens ioniques forts.

- A l'exception de la glycine, les acides aminés naturels ont un carbone asymétrique qui présente la configuration L.

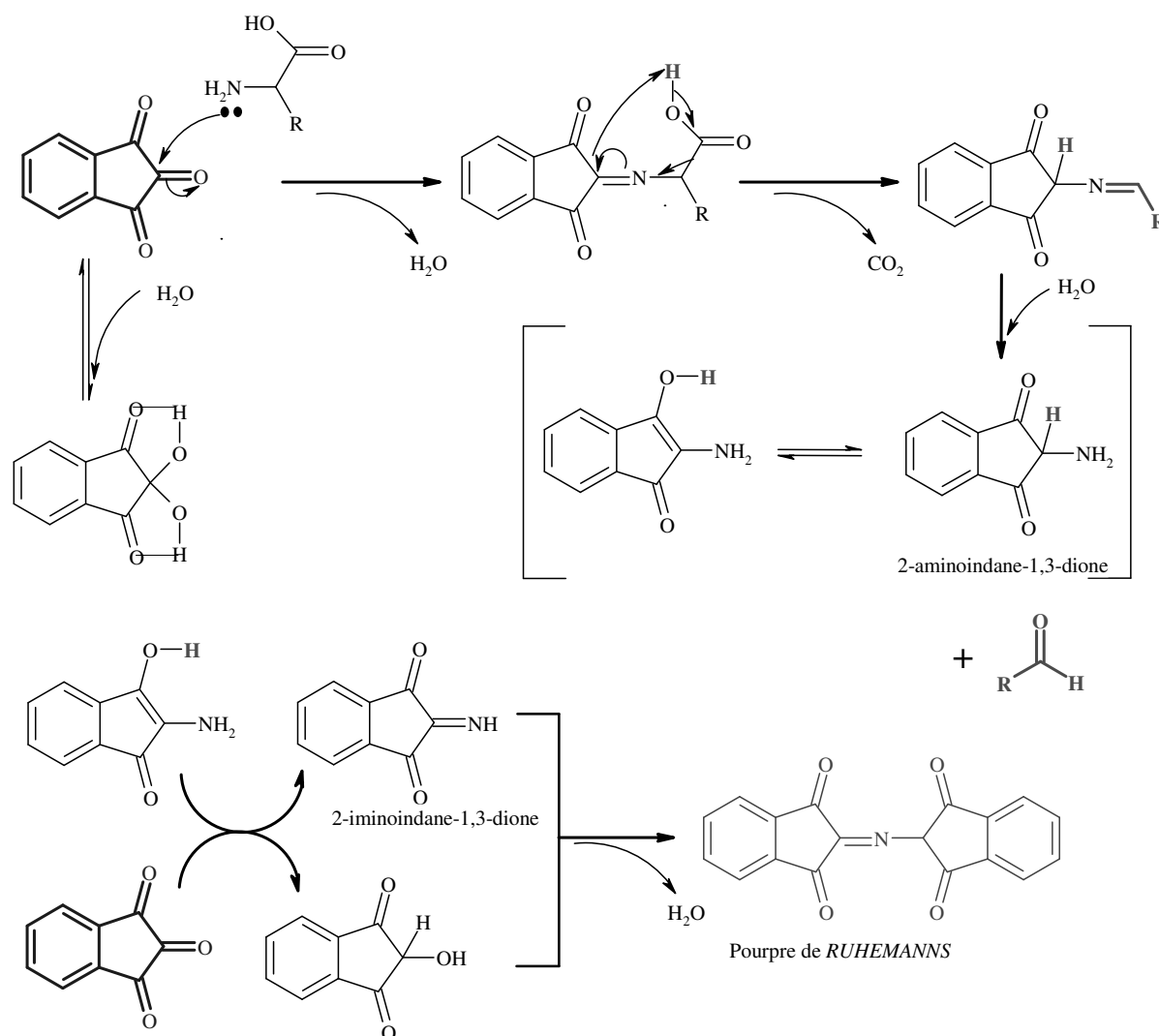
• Stabilité.

La partie CHNH₂COOH est stable. Les autres parties ont une stabilité variable en fonction des groupements chimiques présents.

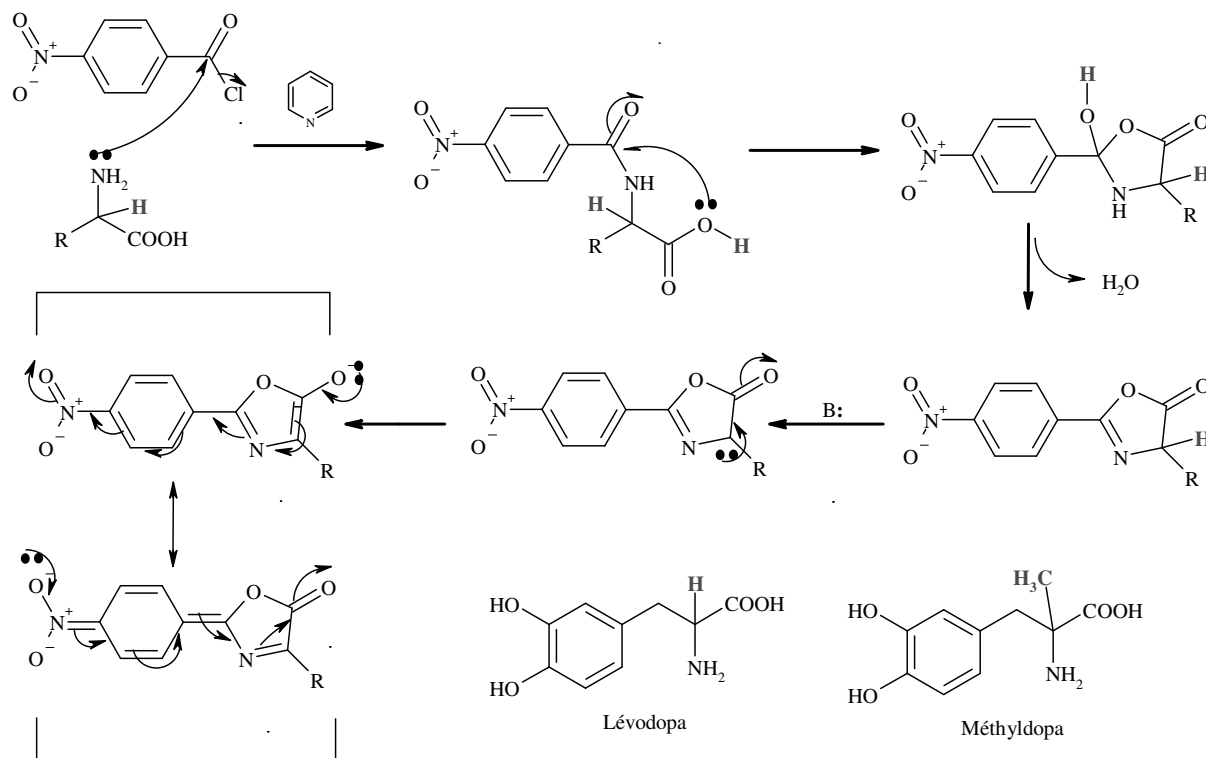
• Réactivité.

La réactivité est centrée sur la fonction amine.

- **Réaction à la ninhydrine:** c'est la réaction la plus connue des acides aminés. La ninhydrine est un hydrate stable du 1,2,3-trioxindane, qui possède un groupe carbonyle particulièrement réactif en position 2. En présence d'un acide aminé, il y a tout d'abord formation d'un semi-aminal qui se décompose en une base de *SCHIFF* (et en dioxyde de carbone et eau) par un déplacement concerté d'électrons. Par hydrolyse, il y a ensuite formation d'une 2-aminoindane-1,3-dione et d'un aldéhyde. La structure aminoindane est en fait un réducteur fort (analogue azoté d'un énediol, présent par exemple dans l'acide ascorbique) qui réduit une partie de la ninhydrine en 2-hydroxyindane-1,3-dione et est elle-même oxydée en 2-iminoindane-1,3-dione. Cette dernière structure se condense finalement avec le produit de réduction de la ninhydrine pour donner un produit coloré (en bleu-violet) et connu sous le nom de pourpre de *RUHEMANN* (colorant de type « indigo »).



- **Réaction de WASER-KARRER:** c'est une réaction applicable à certains médicaments possédant des structures de type acides α -aminés (la pharmacopée la préconise pour la lévodopa et la méthyldopa). En utilisant le chlorure de 4-nitrobenzoyle (dans un mélange pyridine-eau), il y a formation en milieu légèrement alcalin d'une amide qui se cyclise en azlactone. Celle-ci se colore en violet en milieu alcalin (ajout de carbonate de sodium). Lorsque le H de la lévodopa est remplacé par un CH_3 dans la méthyldopa, il n'y a plus possibilité de formation d'un anion délocalisé sur l'ensemble de la structure et la coloration reste orange.



- **Complexes colorés avec le cuivre:** avec les sels de cuivre (II) en milieu alcalin, ils forment des complexes colorés en bleu.

● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

Les fonctions acides-aminés ne sont pas utilisées très fréquemment telles quelles en chimie médicinale mais elles peuvent être incorporées dans des structures plus grandes.

C.8.b.7. Protéines et peptides.

- **Structure chimique générale.**

- Les peptides sont formés d'acides aminés reliés par un lien amide (lien peptidique). En fonction du nombre d'acides aminés, on distingue les oligopeptides (jusqu'à 10 acides aminés) et les polypeptides (jusqu'à 100 acides aminés). Au delà de 100 acides aminés, on parle de protéines. On fait également une distinction entre peptides linéaires et cycliques. Les peptides sont généralement formés d'acides aminés de la série L, mais, dans certains antibiotiques ou dans des peptides de synthèse, on rencontre aussi des acides aminés de la série D.

- On trouve aussi des ponts disulfures qui stabilisent la structure tertiaire.

- **Nomenclature.**

Elle est de deux natures:

- séquence des acides aminés en partant du côté C terminal (COOH du dernier acide aminé n'entrant pas dans le lien peptidique) vers le côté N terminal (NH₂ du dernier acide aminé n'entrant pas dans le lien peptidique)

-nomenclature vernaculaire de chaque protéine (nom de la protéine).

- **Propriétés physico-chimiques.**

Elles dépendent du contenu en acides aminés et, plus précisément, de leur type (acides ou basiques). On peut ainsi déterminer un pH isoélectrique auquel la protéine est électriquement neutre. Ce pH est < 7 pour les protéines riches en fonctions COOH et > 7 pour les protéines riches en fonction basiques.

- **Stabilité.**

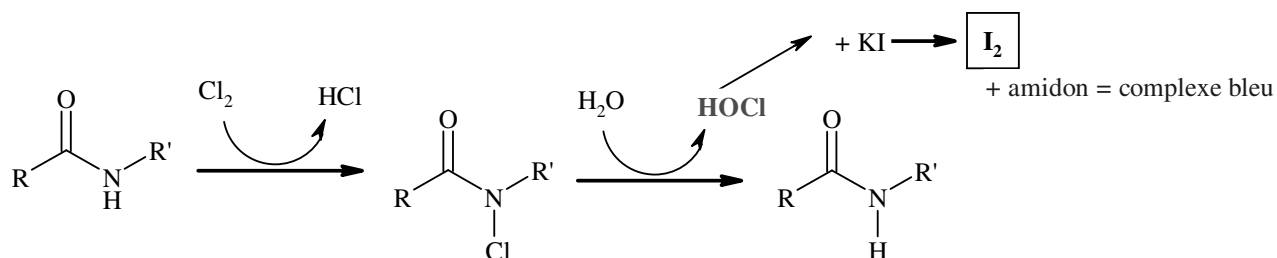
De par la nature de la liaison peptidique (amide), les protéines sont hydrolysables en milieu acide et à chaud. L'hydrolyse totale requiert généralement des temps élevés. On peut aussi utiliser des enzymes pour le faire comme des protéases, des peptidases,...

- **Réactivité.**

► **Hydrolyse et identification des acides aminés:** les peptides peuvent être hydrolysés en acides aminés. Ceux ci sont séparés par chromatographie sur couche mince et détectés par la ninhydrine.

► **Réaction du biuret:** les peptides donnent des complexes colorés en bleu-violet avec le cuivre en milieu alcalin fort. Deux fonctions amide voisines sont tout d'abord déprotonées en milieu alcalin fort, puis elles forment un complexe violet avec le cuivre. Cette réaction est à rapprocher de celle de l'urée; elle porte le nom de réaction du biuret bien que le produit formé dans le cas des peptides ne soit pas le biuret.

- **Identification des liens peptidiques sur plaque chromatographique :** après chromatographie d'un peptide sur couche mince, on pulvérise une solution d'hypochlorite de sodium ou on utilise un mélange KMnO_4/HCl qui génère le chlore par oxydoréduction. Il se forme un N-chloro dérivé du peptide. On pulvérise alors une solution d'iodure de potassium et d'empois d'amidon. La N-chloramide (via le HOCl libéré) oxyde l'iodure en iode qui donne une coloration bleue avec l'empois d'amidon.
 Cette réaction fonctionne également avec tout groupement possédant un NH à côté d'un carbonyle ou équivalent comme les imides, les phosphoramides (cyclophosphamide).



- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

Elles peuvent être représentées par des petits peptides synthétiques utilisés en thérapeutique. Les protéines de masse moléculaire élevée sont, par contre, produites par des méthodes biotechnologiques.

C.9. POLYOLS ET SUCRES

C.9.a. Polyols

- **Structure chimique générale.**

Ce sont des molécules qui comprennent plusieurs fonctions alcool.

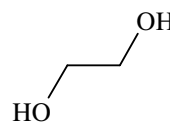
- **Nomenclature.**

- Il s'agit de la même nomenclature que les alcools.

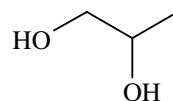
- On peut distinguer des diols ou glycols (2 fonctions), des triols (3 fonctions) et des polyols (nombre indéfini).

En thérapeutique, on rencontre:

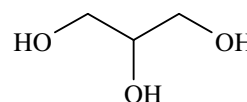
* éthylèneglycol (1,2-éthanediol)



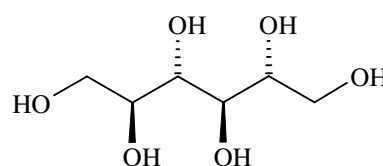
* propylèneglycol (1,2-propane diol)



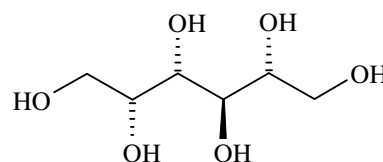
* glycérol ou glycérine (propane-1,2,3-triol)



* sorbitol



* mannitol



... mais aussi le xylitol, le lactitol ou le maltitol.

● Propriétés physico-chimiques.

- Ils sont très solubles dans l'eau (avec refroidissement de la solution lors de la dissolution).
- Ils possèdent les propriétés générales des alcools.

● Stabilité.

- On peut leur appliquer les mêmes remarques qu'aux alcools.

● Réactivité.

► **Oxydation:** (cf. alcools).

► **Formation de dérivés:** il est possible de les estérifier par divers réactifs, comme les alcools (surtout par le chlorure d'acétyle et l'anhydride acétique).

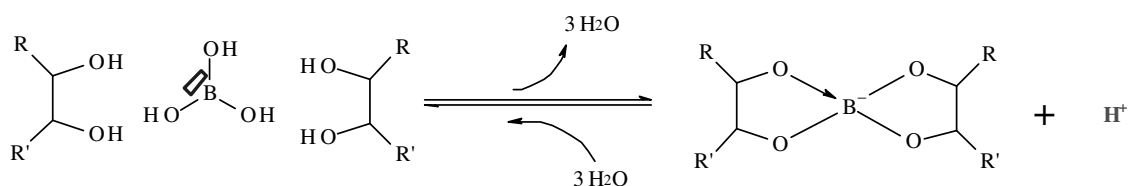
La présence d'au moins deux groupements -OH vicinaux procure aux polyols des caractéristiques réactionnelles particulières. Il est possible, notamment, d'en faire des acétals avec des aldéhydes (comme le benzaldéhyde) ou des cétones.



- **Complexation de l'acide borique:** les polyols forment des esters avec l'acide borique ou sa base conjuguée (le borax ou tétraborate de sodium). L'estérification de 2 molécules de polyols est suivie de la libération d'un proton, que l'on peut mettre en évidence par prise du pH (Cf. Chimie analytique quantitative).

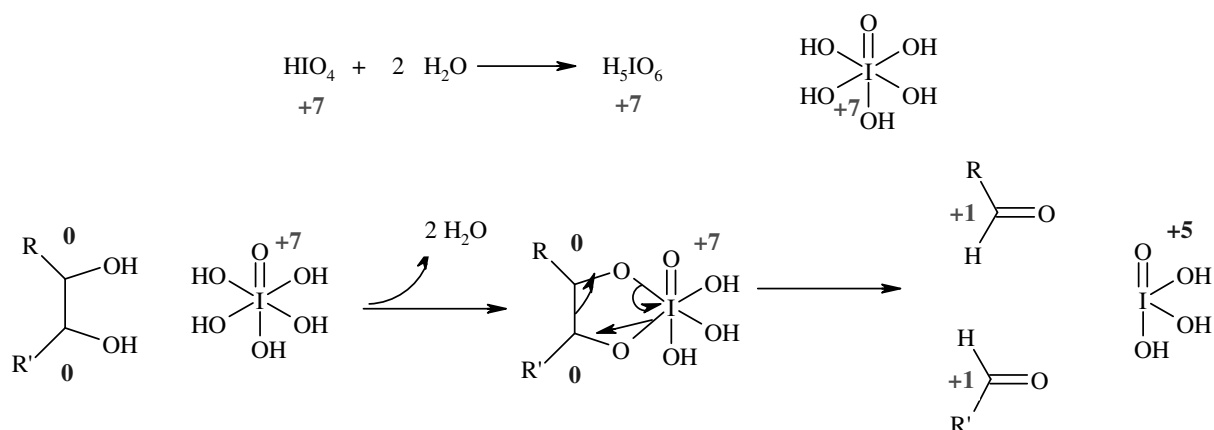
On l'utilise aussi pour la prise du pouvoir rotatoire spécifique de certains polyols. Quand la déviation est trop faible, on fait réagir le polyol avec l'acide borique ou son sel sodique (tétraborate de sodium) et le complexe ainsi obtenu possède un α beaucoup plus élevé ce qui augmente la sensibilité de la mesure.

Enfin, peut retrouver l'acide borique tel quel dans les phases mobiles de chromatographie utilisée pour analyser les polyols.



- **Réaction de MALAPRADE:** il s'agit d'une oxydation par l'acide periodique. L'acide periodique (sous forme dihydratée: H₅IO₆) réagit avec les 1,2-diols en formant d'abord un « ester » periodique et, ensuite, cause une rupture de la molécule, avec oxydation en aldéhyde ou en cétone, parfois en acide. Si les produits ainsi obtenus contiennent eux-mêmes une fonction alcool en α de la fonction carbonyle libérée, ce produit continue à être oxydé pour donner un α -cétoacide. Certains produits de réaction peuvent être caractérisés comme c'est le cas des aldéhydes et, plus particulièrement du formaldéhyde (par l'acide chromotropique). Cette réaction est quantitative et peut servir au dosage des polyols (Cf. Chimie analytique quantitative).

La réaction n'est pas spécifique des diols, mais elle marche aussi sur les α -hydroxycétones, les dicétones voisines et les amines α -hydroxylées (aminoalcools). Dans ces derniers cas, les produits de réaction varient selon les étages d'oxydation et le type de fonctions dégradées (l'amine est éliminée sous forme d'ammoniac).





► **Complexes colorés avec le cuivre:** les polyols donnent avec les ions cuivre en milieu alcalin des complexes colorés en bleu. Ces composés sont en général stables à chaud, ce qui n'est pas le cas en présence de sucres réducteurs qui présentent aussi une structure polyol. Grâce à cette absence de réactivité, on peut tester la présence éventuelle de sucres réducteurs dans les polyols.

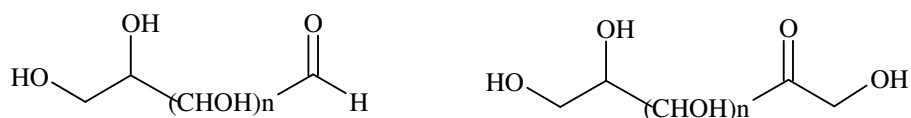
● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les polyols « simples » (éthylèneglycol, glycérol, propylèneglycol) sont utilisés comme solvants.
- Les polyols plus « complexes » ont un goût sucré plus prononcés que les précédents et sont utilisés comme « édulcorants » (xylitol). Certains sont utilisés en thérapeutiques comme diurétiques (mannitol et sorbitol) ou comme laxatifs (lactitol).
- L'ajout de fonction polyols à une molécule accroît sa solubilité dans l'eau.

C.9.b. Sucres ou Oses

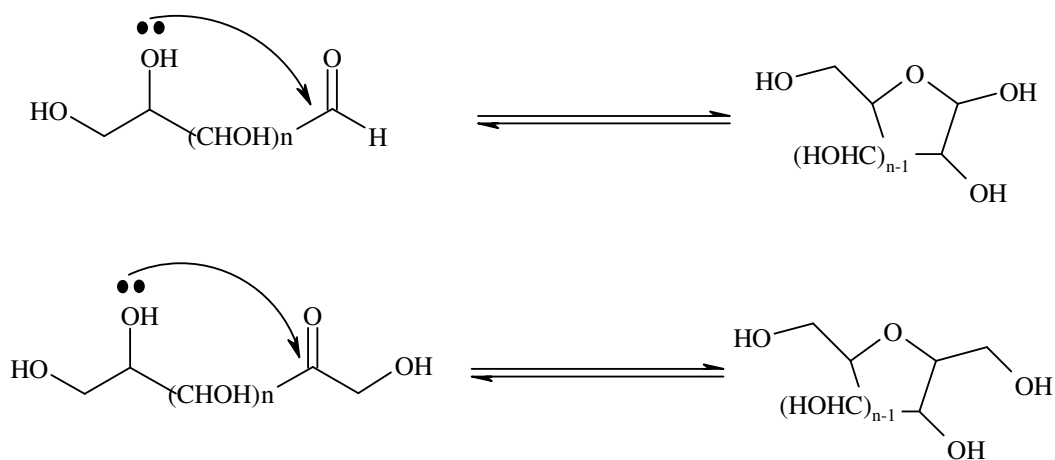
● **Structure chimique générale.**

- Ce sont des aldéhydes ou des cétones polyhydroxylées de formule générale $C_nH_{2n}O_n$ ou $C_n(H_2O)_n$ (d'où le nom d'hydrates de carbone).

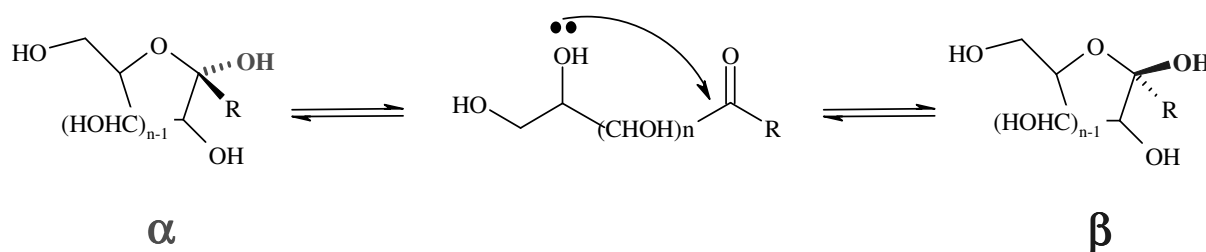


- Les sucres ayant une fonction carbonyle électrophile et des fonctions hydroxy nucléophiles subissent une cyclisation intramoléculaire (gain en énergie libre) pour donner des hémiacétals (ou lactols), caractéristiques de la structure osidique.

Le carbone qui subit l'attaque nucléophile porte alors un OH qui peut avoir deux configurations possible (α ou β , suivant qu'il est au-dessous ou au-dessus du plan dans la représentation de *HAWORTH*).



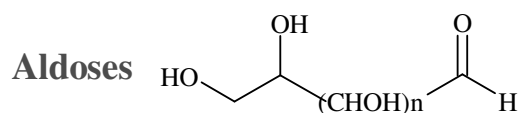
Le carbone porteur de cet $-OH$ est appelé carbone anomérique. En solution, les formes ouvertes et fermées, α et β , évoluent jusqu'à atteindre un équilibre thermodynamique.



Ces formes α et β sont des épimères ou encore, plus spécifiquement, des anomères.

• Nomenclature.

- Les sucres aldéhydiques sont appelés aldoses, et les cétoniques, cétooses. En fonction du nombre de carbone dans la chaîne on trouvera des triose, tétooses, pentoses, hexoses, heptoses, ... On fait aussi la contraction des noms obtenus en fonction des types de sucres et du nombre de carbone comme, par exemple, cétohexose, aldopentose, ...

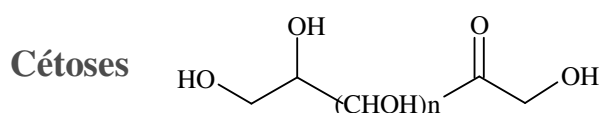


$n = 0 \Rightarrow$ Triose

$n = 1 \Rightarrow$ Tétrorse

$n = 2 \Rightarrow$ Pentose

$n = 3 \Rightarrow$ Hexose



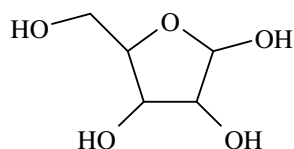
$n = 0 \Rightarrow$ Tétrorse

$n = 1 \Rightarrow$ Pentose

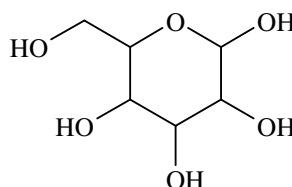
$n = 2 \Rightarrow$ Hexose

$n = 4 \Rightarrow$ Heptose

- Les sucres peuvent également être composés de plusieurs unités. En fonction du nombre d'unités, on trouve des monosaccharides, des disaccharides, des polysaccharides (formés d'au moins 15 unités). Le terme oligosaccharides est utilisé pour les petits polymères (< 15 unités).
- Les structures cycliques sont nommées en fonction du nom du cycle de base. Selon la grandeur du cycle ainsi formé, on distingue les furanoses (dérivés du tétrahydrofurane) et les pyranoses (dérivés du tétrahydropyrane).



Furanose



Pyranose

• Propriétés physico-chimiques.

- Les mono- et disaccharides sont des solides solubles dans l'eau, avec un goût sucré. Les polysaccharides sont peu solubles ou insolubles dans l'eau et n'ont pas de goût.
- Les sucres sont tous oxydables mais cette propriété est surtout marquée chez les aldoses (réducteurs les plus forts).
- Les polysaccharides sont hydrolysables car les liens éthers qui les forment sont particulièrement instables.
- Les sucres sont optiquement actifs et leur pouvoir rotatoire présente une propriété particulière: la mutarotation. Elle se caractérise par une évolution de l' α au cours du temps, jusqu'à une valeur d'équilibre. L'origine de ce phénomène est l'équilibre entre les formes ouvertes et cyclisées α/β en solution. La pharmacopée préconise la mesure du $[\alpha]_{20}^D$ après ajout d'ammoniaque qui va accélérer l'équilibrage thermodynamique entre les différentes formes.

• Stabilité.

Les sucres présentent une instabilité marquée à chaud et en milieu acide (notamment pour les disaccharides et polymères d'oses qui sont hydrolysés). Avec des acides forts, ils ont tendance à caraméliser et à carboniser.

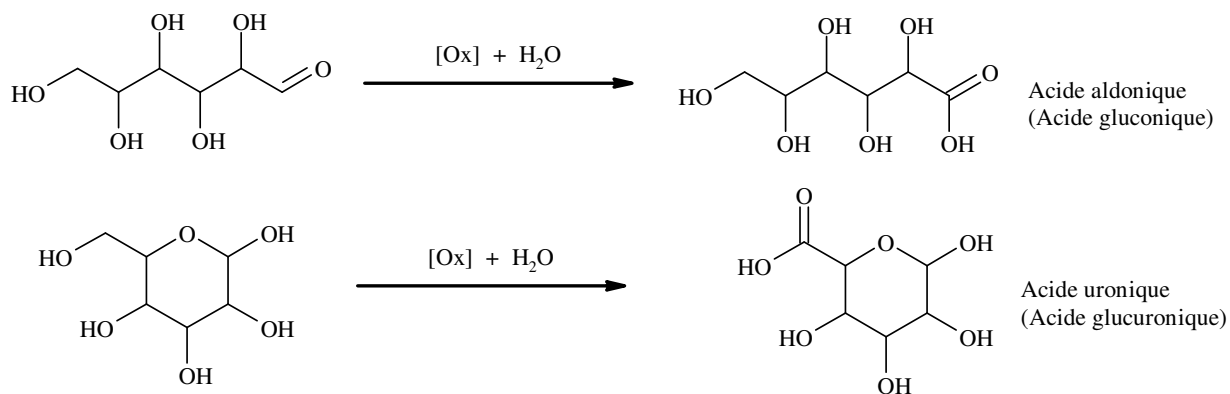
• Réactivité.

La réactivité des sucres est basée principalement sur 3 principes:

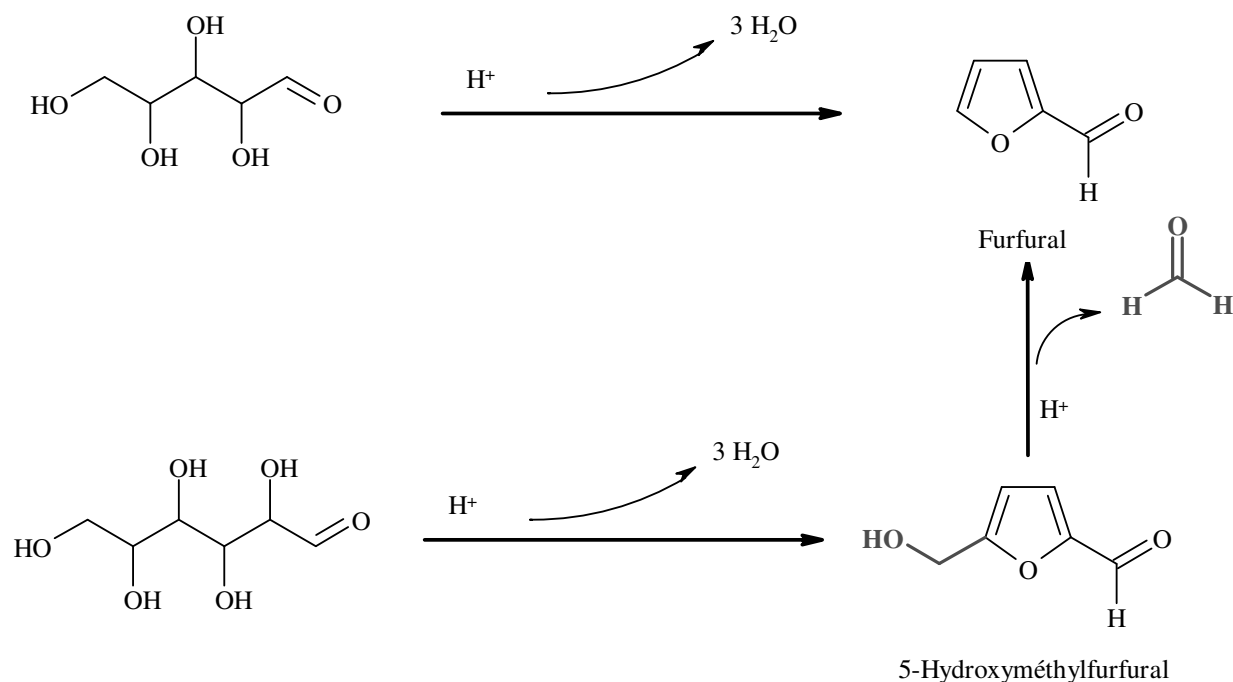
1. caractère nucléophile du carbonyle,
2. caractère réducteur de l'aldéhyde dans les aldoses,
3. caractérisation de certains produits de décomposition en milieu acide concentré.

- **Réactions basées sur le caractère réducteur:** une oxydation ménagée conduit à la formation d'acides alcools appelés acides aldoniques (ex: l'oxydation du glucose donne de l'acide gluconique). Une oxydation intermédiaire donne des acides aldéhydes (hémiacétals) appelés acides uroniques (ex: l'oxydation du glucose donne de l'acide glucuronique). En vertu de cette propriété, les sucres réduisent les réactifs des réducteurs en milieu alcalin. Le réactif utilisé universellement est le réactif cuprotartrique (*FEHLING*). On notera également que des variantes de cette réaction peuvent exister comme le réactif cuprocitrique (l'acide citrique, un acide-alcool, possède les mêmes propriétés que l'acide tartrique dans ce cas) ou une simple solution de sulfate de cuivre en milieu alcalin (le sucre complexe alors les Cu^{2+} et les empêche de précipiter sous forme de $\text{Cu}(\text{OH})_2$). On se reportera au chapitre C.11.a. pour l'explication du fonctionnement de ces réactifs.

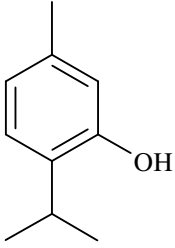
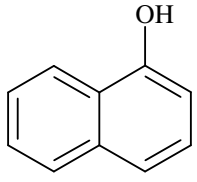
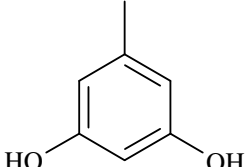
D'autres réactifs sont toutefois également valables mais beaucoup moins utilisés : le nitrate d'argent ammoniacal (*TOLLENS*), l'iodomercurate (*NESSLER*), la solution alcaline de nitrate de bismuth (*NYLANDER*).



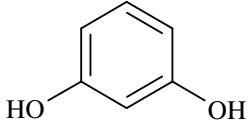
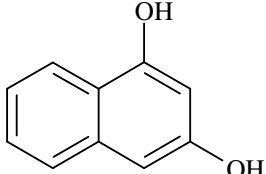
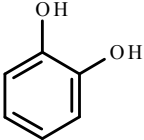
- **Formation de furfural:** le chauffage d'un sucre en présence d'un acide (sulfurique ou chlorhydrique) s'accompagne d'une déshydratation avec formation soit de furfural (pour les pentoses), soit de 5-hydroxyméthylfurfural (pour les hexoses). (Voir page suivante)



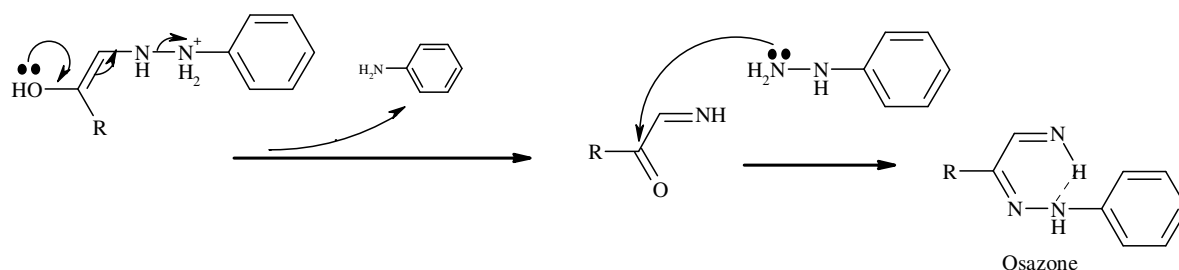
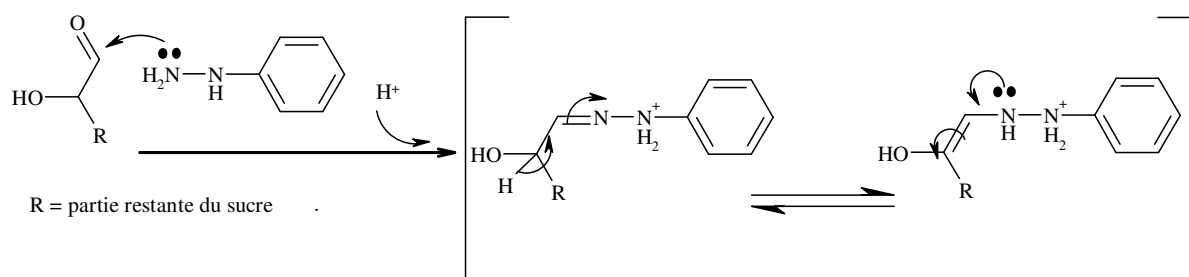
Cette aldéhyde (ou éventuellement la formaldéhyde libérée par décomposition du groupe hydroxyméthyl de l'hydroxyméthylfurfural) peut se caractériser ultérieurement par réaction avec une amine aromatique comme l'aniline en milieu acide (formation de base de *SCHIFF* colorée en rouge, voir les réactions des amines aromatiques), ou, plus fréquemment, avec un phénol, pour donner des colorants de type di- ou tri-arylméthane (Cf. réaction de *GUARESCHI-LUSTGARTEN*). Cette réaction de condensation avec les phénols est intéressante car, selon la nature des sucres et des phénols et en fonction des conditions opératoires, on peut obtenir une spécificité plus ou moins grande pour certains types de sucres.

<p>- Avec le thymol en milieu acide sulfurique, la réaction est générale (peu spécifique):</p>	
<p>- Avec l'α-naphthol (ou 2-naphthol), la réaction est également assez générale (anneau violet). Cette réaction est connue sous le nom de réaction de <i>MOLLISH</i>:</p>	
<p>- Avec l'orcinol et en présence de traces de chlorure ferrique, la réaction est caractéristique des pentoses (coloration verte). Elle est connue sous le nom de réaction de <i>BIAL</i>:</p>	

(Voir page suivante)

<p>- Avec le résorcinol en milieu acide chlorhydrique, la réaction est caractéristique des cétooses (coloration rouge). C'est la réaction de <i>SELIWANOFF</i>:</p>	
<p>- Finalement, la pharmacopée fait également appel à des phénols inhabituels comme le dihydroxynaphtalène pour caractériser le ribose dans les antibiotiques de la famille des aminosides:</p>	
<p>- On utilise aussi le pyrocatechol pour identifier de la même manière certains polyols après oxydation sulfurique. Le mécanisme, bien que probablement très semblable, n'est pas déterminé :</p>	

- **Formation d'hydrazones et d'osazones:** la réaction avec des hydrazines substituées (phénylhydrazine ou dinitrophénylhydrazine) donne dans un premier stade des hydrazones par réaction avec la fonction carbonyle du sucre. Un réarrangement se produit alors pour donner une molécule susceptible de réagir avec 2 molécules d'hydrazine substituée en donnant un osazone. Ces dérivés sont colorés; ils donnent des précipités caractéristiques dont on peut prendre le point de fusion (Cf. cours de Biochimie Générale).



- **Réactions basées sur le caractère oxydant:** les sucres peuvent être réduits en polyols correspondants (ex: mannitol, sorbitol...).

● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

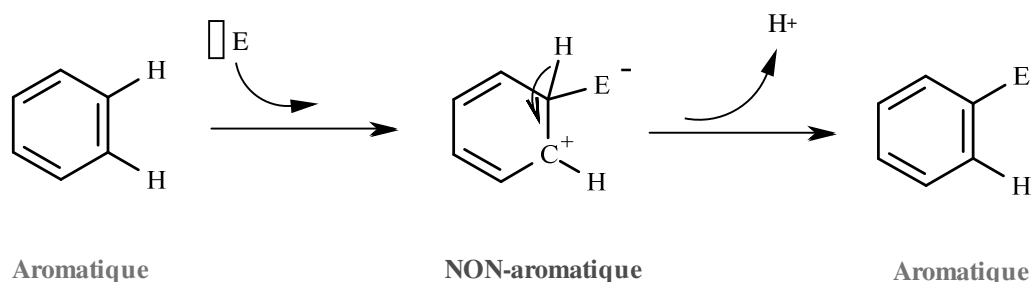
- Les structures de type « oses » confèrent une grande solubilité aux composés organiques. Cependant, ils sont très rarement utilisés tels quels.
- Les sucres sont très présents dans les antibiotiques antibactériens et anticancéreux (aminosides, glycolipides, glycopeptides).

C.10. SERIE AROMATIQUE

Cette série comprend à la fois des molécules contenant des noyaux benzène, mais également celles contenant divers hétérocycles à caractère aromatique. La réactivité va être influencée par la nature des substituants.

La réaction qui sera surtout utilisée dans les identifications des aromatiques est la substitution électrophile aromatique. Des réactions radicalaires peuvent aussi se dérouler mais elles sont plus difficiles à prévoir et sont surtout impliquées dans la dégradation des produits (sous l'effet d'O₂ et hv). La stabilité des radicaux, indispensable pour que la réaction se déroule, est également influencée par les substituants présents sur le cycle.

La **substitution électrophile aromatique** est une chimie logique en soi car le noyau benzénique est riche en électrons et les réactifs électrophiles devraient, en théorie, être particulièrement susceptibles de réagir sur leur structure. Cette réactivité est toutefois limitée par le fait que toute addition rompt l'aromaticité du système, ce qui est énergétiquement défavorable. Le schéma général de la réaction implique l'attaque de l'électrophile (acide de Lewis), la rupture temporaire de l'aromaticité et la réaromatisation par départ d'un H⁺.



Il existe cependant 3 règles pour que la réaction puisse se dérouler de manière relativement quantitative :

1. l'électrophile doit être fort,
2. le cycle doit être de préférence plus riche en électron que le benzène simple,
3. la charge + transitoire doit être stabilisée par des phénomènes qui la répartissent sur la structure (parallèle à faire avec les carbocations en substitution nucléophile ou en élimination par exemple).

Tout d'abord, en règle générale, seuls les **électrophiles forts** (intrinsèquement ou par action d'un catalyseur) peuvent accomplir cela. Ainsi, par exemple, le brome seul est incapable de bromer le benzène (la réaction de bromation fait intervenir des espèces transitoires de type Br(δ⁺)-Br(δ⁻) ou des espèces radicalaires). Par contre, si on ajoute le AlBr₃, cela fonctionne car AlBr₃ (acide de Lewis) réagit avec le Br₂ (ou plus spécialement le Br⁻ qui peut en être issu et qui est une base de Lewis) pour donner AlBr₄⁻ et Br⁺. Ce dernier est un électrophile très puissant généré quantitativement.

Cette première règle est logique et facile à comprendre.


La seconde et la troisième règle peuvent être vues de manière synthétique via les **effets mésomères** et les **effets inducteurs**.

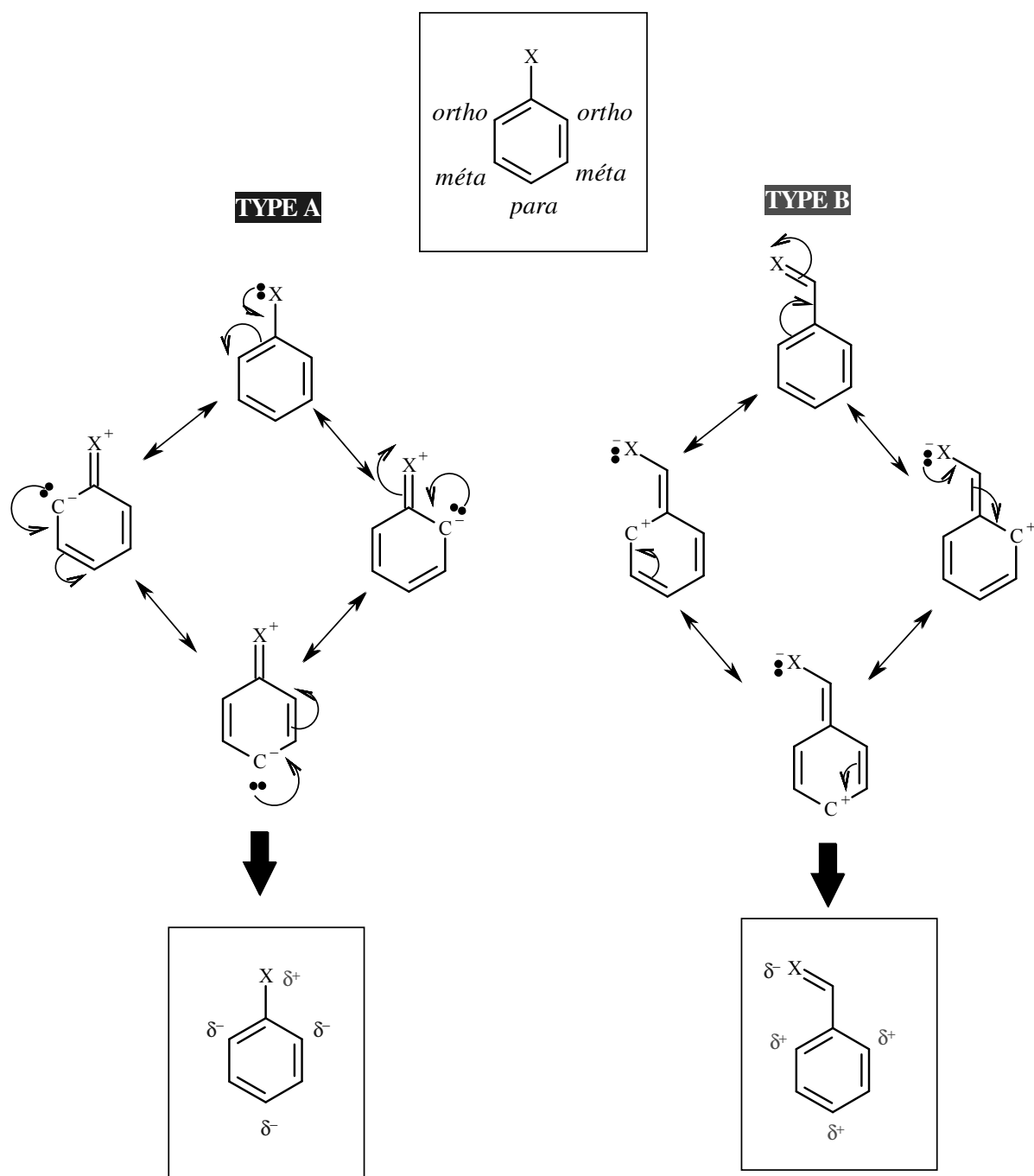
Les effets mésomères sont dus à des groupements chimiques placés sur le cycle et qui sont capables de participer à la résonance des électrons soit en acceptant des doublets non-liants, soit en donnant un doublet non-liant au cycle (voir le schéma à la page suivante). Ce sont donc soit

- * des atomes possédant eux-mêmes des doublets non-liants (halogènes, N, S et O pour les plus courants) dans des systèmes de type **A** (voir tableau ci-dessous),
- * des atomes ou hétéroatomes hybridés sp^2 capable de voir une double liaison se délocaliser sur eux et de former un anion (donc assez électronégatif et/ou de taille appréciable pour supporter la charge négative) dans des systèmes de type **B**.

Dans le type **A**, le noyau est riche en électrons et est plus susceptible aux substitutions électrophiles que le benzène. Comme ce sont les positions ortho et para qui sont les plus riches, on dit que le groupement X est ortho/para orienteur dans la substitution électrophile aromatique. Dans le type **B**, le noyau est pauvre en électron et il est moins sensible à la substitution électrophile aromatique sauf en position méta. Cependant, la réaction en **méta** fonctionne toujours moins bien qu'en ortho/para et ne donnera de bons résultats qu'avec les électrophiles les plus puissants. Le choix entre **ortho** et **para** sera presque toujours en faveur de la para pour des raisons d'encombrement stérique (il existe des exceptions !).

Ces groupes sont bien identifiés et en voici une liste non exhaustive, classés par effet décroissant en général et dans chaque classe (ce classement est néanmoins difficile et donc assez arbitraire).

Type A (mésomère donneur)	Type B (mésomère capteur)
Azote non-protoné : $-N(\text{alkyle})_2 > -NH(\text{alkyle}) > -NH_2$	- NO ₂  -C≡N
Oxygène : $-O^- > -OH \text{ et } -O\text{-alkyle (éthers aromatiques)} > -OOC-$ (esters phénoliques)	Sulfones, sulfoxydes et acides sulfoniques
Soufre : -SH et -S-alkyle	Carbonyles : Esters > acides > amides > cétones > aldéhydes
Halogènes : I > Br > Cl > F	Alcènes et aromatiques



A côté des effets mésomères, il y a les effets inductifs qui viennent fortement perturber la représentation, tout compte fait, assez simple que nous venons d'aborder. Les effets inductifs sont dus à l'effet électroattracteur des groupements chimiques placés sur le cycle et sont intimement liés à l'électronégativité. Plus un atome est électronégatif, plus il rend le cycle aromatique pauvre en électron et moins susceptible de subir une substitution électrophile aromatique. L'insertion d'atomes plus « neutres » du point de vue de l'électronégativité atténue l'effet de celle-ci. Voici la liste des substituants et de leur effets inductif donneur (type **A**) et inductif capteur (type **B**) si on se réfère à la différence d'électronégativité avec le C.

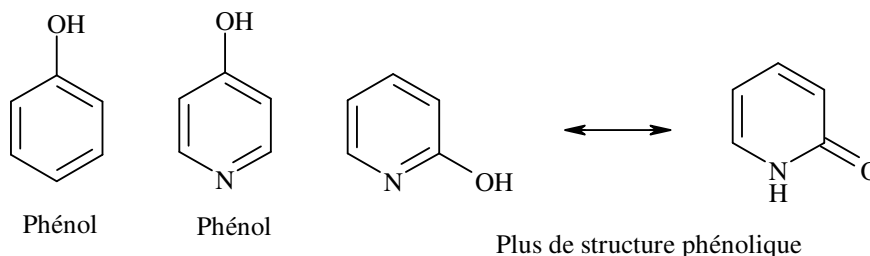
Type A (inductif donneur)	Type B (inductif capteur)
-O ⁻	F
Azote non-protoné: -N(alkyle) ₂ > -NH(alkyle) > -NH ₂	-NO ₂ -C≡N
Soufre : -SH et -S-alkyle	Azote protoné : -NH ⁺ (alkyle) ₂ > -NH ₂ ⁺ (alkyle) > -NH ₃ ⁺
Alkyle	Oxygène : -OOC- (esters phénoliques) > -OH et -O-alkyle (éthers aromatiques)
I	Carbonyles : Esters > acides > amides > cétones > aldéhydes
	Sulfones, sulfoxydes et acides sulfoniques
	Cl > Br
	-COO ⁻
	Alcènes et aromatiques

C.10.a. Phénols

• Structure chimique générale.

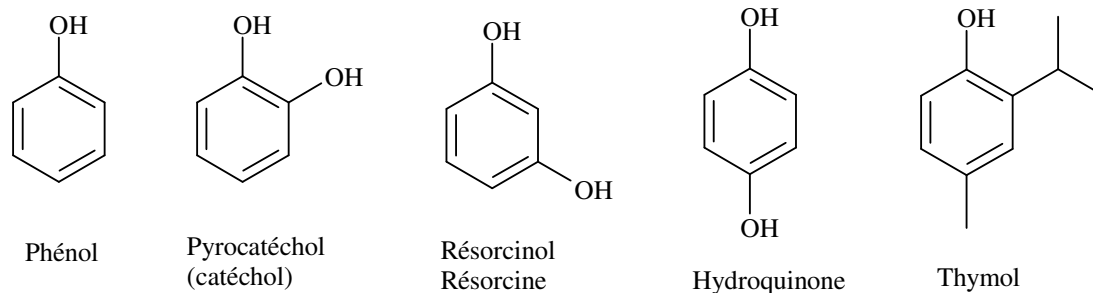
Les phénols sont des composés benzéniques possédant au moins un -OH sur leur structure.

Toutefois, la définition du phénol peut être très variable et dépend fort de la réactivité et des propriétés chimiques du -OH. Certains hétérocycles aromatiques hydroxylés tels la pyridine peuvent avoir des propriétés phénoliques suivant la position du -OH mais, généralement, seuls les cycles aromatiques à 6 carbones sont réellement des phénols.



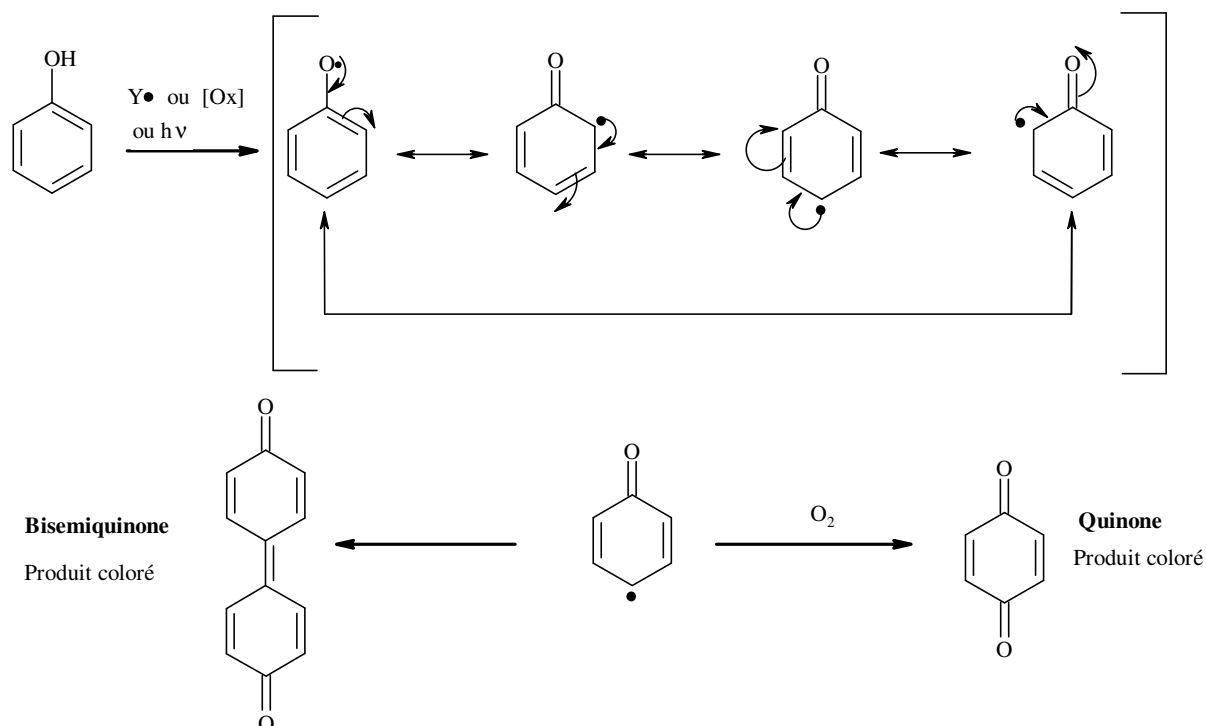
• Nomenclature.

Les phénols simples et très utilisés ont des noms vernaculaires (phénol, résorcinol = résorcine, naphthol, (pyro)catéchol, hydroquinone, thymol,...). Les autres sont nommés avec le suffixe « hydroxy- ».



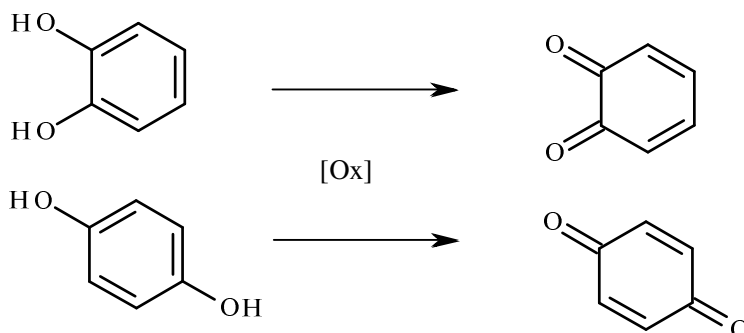
• Propriétés physico-chimiques.

- Du point de vue oxydoréduction, ils sont facilement oxydables. Cette oxydation fait intervenir des espèces radicalaires, qui sont stabilisées par résonance. Ceci explique également le fait que beaucoup de réactions avec les phénols se produisent en position ortho ou para du phénol. Ces radicaux sont relativement stables et la suite de la réaction dépend de la force de l'oxydant et de la stabilité du radical. Si le radical est instable et l'agent oxydant faible, il y a couplage entre deux radicaux pour former des quinones et, notamment, des diphénoquinones. Dans l'autre cas, il y a formation de paraquinone par oxydation ultérieure.



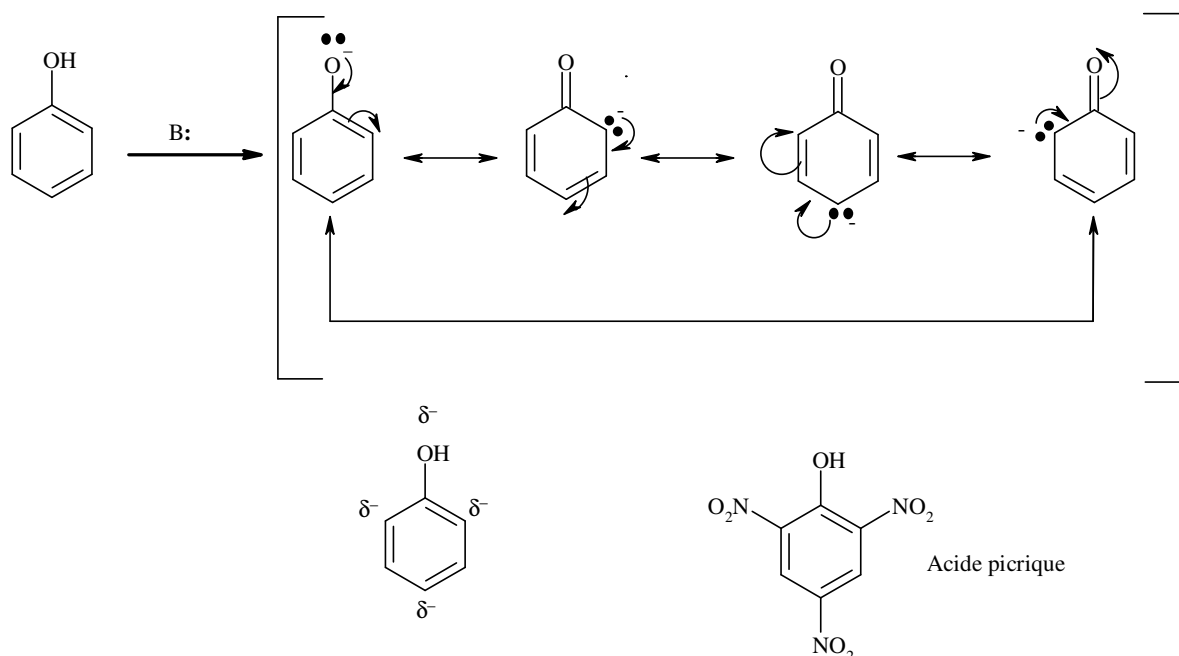
On notera également que les ortho- et paradiphénols sont beaucoup plus réducteurs que les monophénols et même que les métadiphénols. La raison provient du fait que d'une part, ceux-ci sont encore plus riches en électrons que leurs dérivés monophénoliques et que, d'autre part,

on peut facilement leur arracher 2H^+ et 2e^- sans réaction d'adjonction d'oxygène supplémentaire (on forme directement des quinones) :



- Du point de vue acido-basique, les phénols sont des acides en général faibles ($\text{pK}_a \approx 9-10$). Leur acidité dépend des autres groupes fonctionnels et de leur position (par exemple, le trinitrophénol ou acide picrique est un acide fort de $\text{pK}_a \approx 1$). Les groupement capteurs (NO_2 , CN , COOR) vont stabiliser encore plus la charge négative apparue après dissociation et augmentent l'acidité. Cette délocalisation fait apparaître des charges partielles négatives en ortho et para du cycle, ce qui rend celui-ci plus sensible aux attaques électrophiles. Tous les phénols sont solubles dans les bases fortes, en solution diluée (NaOH , KOH , ...) mais seuls les phénols les plus acides sont solubles dans les bases faibles (Na_2CO_3) ou, plus simplement, dans l'eau (également si leur masse moléculaire relative est faible).

Les phénols acides faibles ne peuvent être détectés par simple prise du pH car leur pK_a est trop proche du pK_w de l'eau (7).



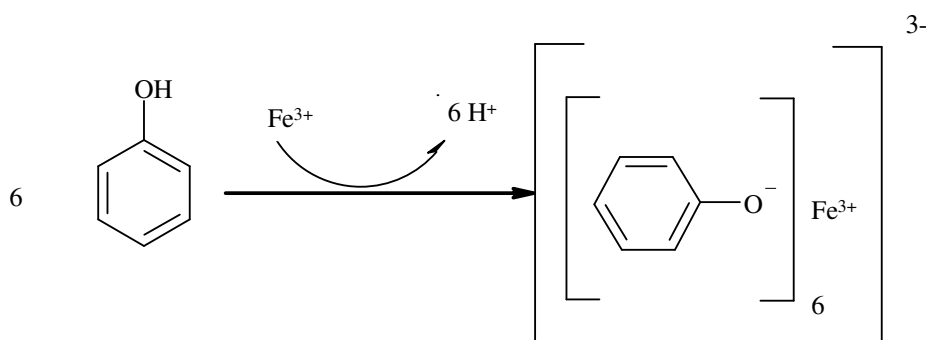
• **Stabilité.**

- Les phénols sont sensibles à l'air et à la lumière et se colorent très vite, en particulier les polyphénols. Il faut donc les mettre à l'abri de ces deux éléments. Malgré ces précautions, ils ne se conservent pas très longtemps.
- Les phénols sont incompatibles avec les cations multivalents et les métaux lourds avec lesquels ils précipitent ou forment des complexes (cf. infra). Le plomb, le fer et le mercure sont les métaux les plus problématiques.
- Ils sont également plus sensibles aux éléments cités ci-dessus en milieu alcalin !

• **Réactivité.**

- ▶ **Réactions basées sur le caractère réducteur:** les phénols sont facilement oxydables. Ils s'oxydent déjà spontanément à l'air, ce qui fait en sorte que les poudres se colorent progressivement (rose, jaune pâle...). Par ailleurs, on les utilise souvent comme antioxydants dans certaines préparations.
- ▶ **Réaction avec le chlorure ferrique:** c'est la réaction la plus fréquente des phénols. On obtient des colorations caractéristiques (rouge, violet, vert, bleu...), très variables en fonction du type de molécule. La réaction colorée est d'autant plus stable et forte qu'il y a présence en position ortho de groupements fonctionnels du type OH, CHO, COOH ou SO₃H. En l'absence de tels groupes, la coloration s'atténue et disparaît par ajout d'alcool. Par ailleurs, la composition du produit de réaction dépend du pH de la solution. En fait, il y aurait formation de complexes hexacoordinés. La réaction est également sensible à l'encombrement du phénol et nécessite que le phénol soit suffisamment soluble dans l'eau.

Lorsque l'on a affaire à des polyphénols en ortho ou para, le Fe³⁺ finit par les oxyder en quinones et la coloration devient rapidement brune ou rouge avec apparition de précipités. Ce processus est accéléré par l'ajout de bases.



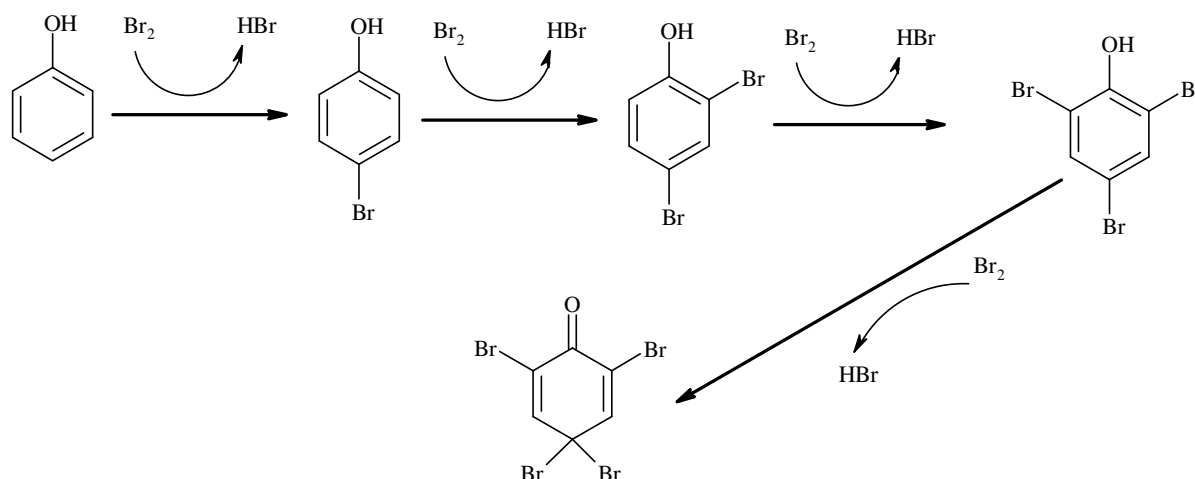
► **Réaction de nitration:** les phénols peuvent subir une nitration (orientée en position ortho et para) avec l'acide nitrique fumant ou l'acide nitrique concentré parfois en présence d'acide sulfurique. Cette réaction peut s'accompagner de la perte de certains substituants (ex: le groupe carboxylate de l'acide salicylique). On obtient des dérivés nitrés, dont l'acide picrique (2,4,6-trinitrophénol) en présence d'un excès de réactif. Ces dérivés polynitrés aromatiques peuvent s'identifier par réaction avec une cétone en milieu alcalin (produits de *MEISENHEIMER-ZIMMERMANN*). Cette réaction n'est toutefois pas spécifique car tout aromatique substitué par des groupements donneurs d'électrons peuvent subir ce type de réaction (-NR₂, -O-alkyle, ...)

► **Réaction de bromuration:** le traitement d'un phénol avec de l'eau de brome (ou du bromate en présence de bromure) cause une substitution électrophile sur le noyau aromatique, facilitée par le phénol. Le brome se fixe en position ortho et/ou para du phénol. Cette réaction peut être exploitée pour le dosage de certains phénols (Méthode de *KOPPESSHAAR*, Cf. Chimie analytique quantitative).

Pour le phénol, on obtient soit le 2,4,6-tribromophénol (qui est incolore, mais précipite), soit, en présence d'un excès de brome, le 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadien-1-one (qui est jaune et précipite). Dans les conditions de la pharmacopée, on obtient généralement un mélange des 2 produits.

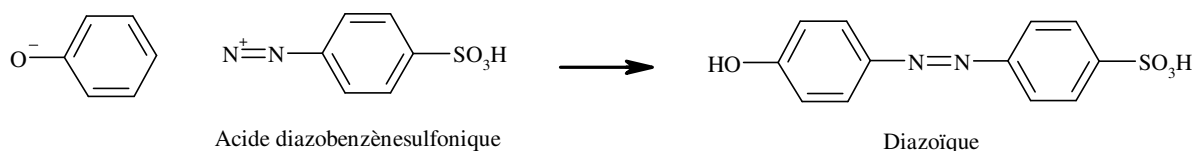
Le produit de réaction dépend en fait des substituants et du nombre de phénols sur l'aromatique. La réaction commence avec la déprotonation du phénol. Dans le phénolate formé, c'est la position para qui est tout d'abord préférée pour la substitution électrophile. Si cette position est occupée, c'est la position ortho qui devient la préférée.

Le cyclohexadiènone qui se forme est relativement instable, particulièrement si le substituant X est un carboxylate ou un sulfite, et une aromatisation se produit avec éjection du substituant (c'est le cas par exemple pour l'acide salicylique). En présence d'un excès de brome, on forme néanmoins le dérivé tétrabromé. Si le substituant X est un ligand plus stable comme un alkyle, un halogène ou un hydrogène, le cyclohexadiènone est plus stable et peut réagir avec le brome pour former directement un dérivé tétrabromé stable.

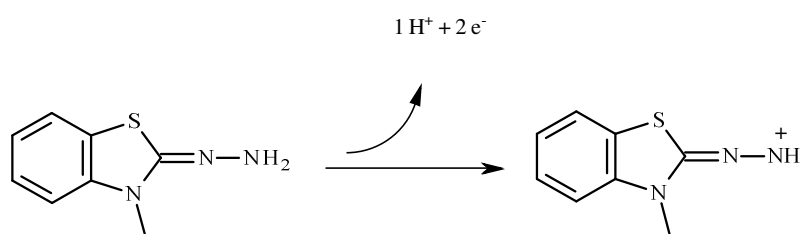


► **Réaction avec les phénols en milieu alcalin (*GUARESCHI-LUSTGARTEN*):** voir les dérivés halogénés.

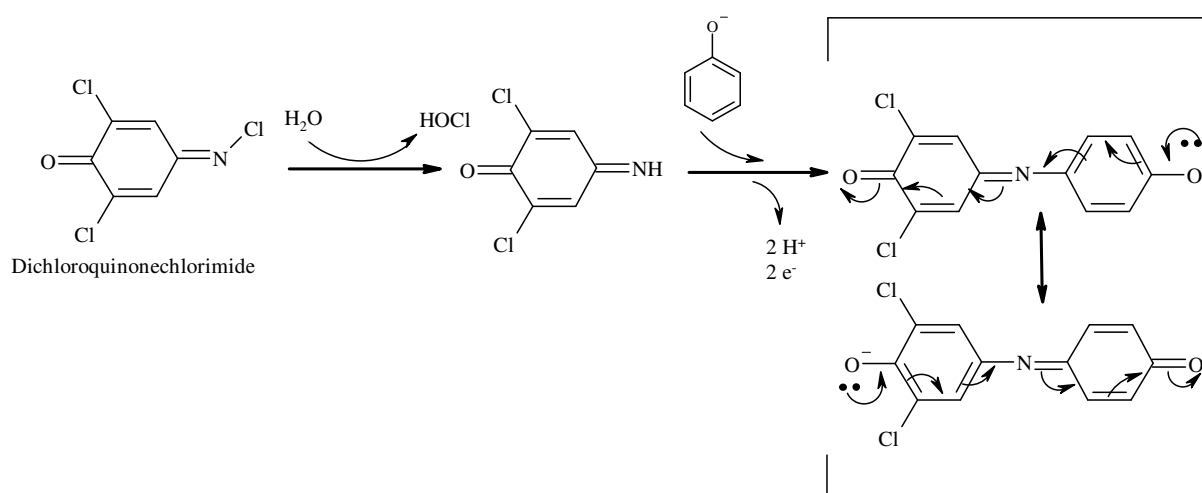
- **Réaction avec des sels de diazonium (copulation ou couplage):** certains sels de diazonium stables (Cf. les réactions des amines aromatiques) peuvent réagir avec les phénols en milieu légèrement alcalin pour donner des quinones-imines colorées, connues sous le nom de colorants diazoïques. La pharmacopée fait souvent appel à un diazonium stable: l'acide sulfanilique diazoté ou acide diazobenzène sulfonique.



Un réactif particulier déjà vu au chapitre sur les aldéhydes (C.5.a) est la 3-méthylbenzothiazolone-hydrazone. Ce réactif avait été initialement créé pour réagir avec les carbonyles et former des hydrazones. On a cependant remarqué qu'en présence d'oxydants (généralement le ferricyanure de potassium) il formait une molécule apparentée à un diazonium stable qui pouvait se coupler aux phénols.



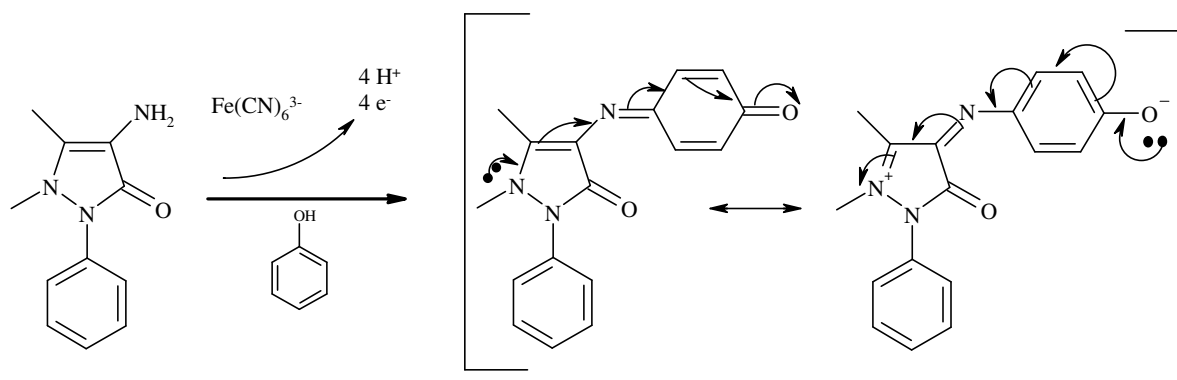
- **Réaction avec la 2,6-dichloroquinonechlorimide (réactif de GIBBS):** il s'agit d'un réactif des phénols qui, en solution, donne de la 2,6-dichloroquinonimine et de l'hypochlorite. Ce dernier assure le couplage oxydatif avec le phénol en para, en milieu légèrement alcalin pour donner un colorant (bleu-vert) de type indophénol. Cette réaction peut servir au dosage des phénols.



► **Réaction avec la 4-aminophénazone ou aminopyrazolone (EMERSON):** c'est une réaction d'identification (pouvant aussi servir au dosage) qui se fait dans les conditions suivantes:

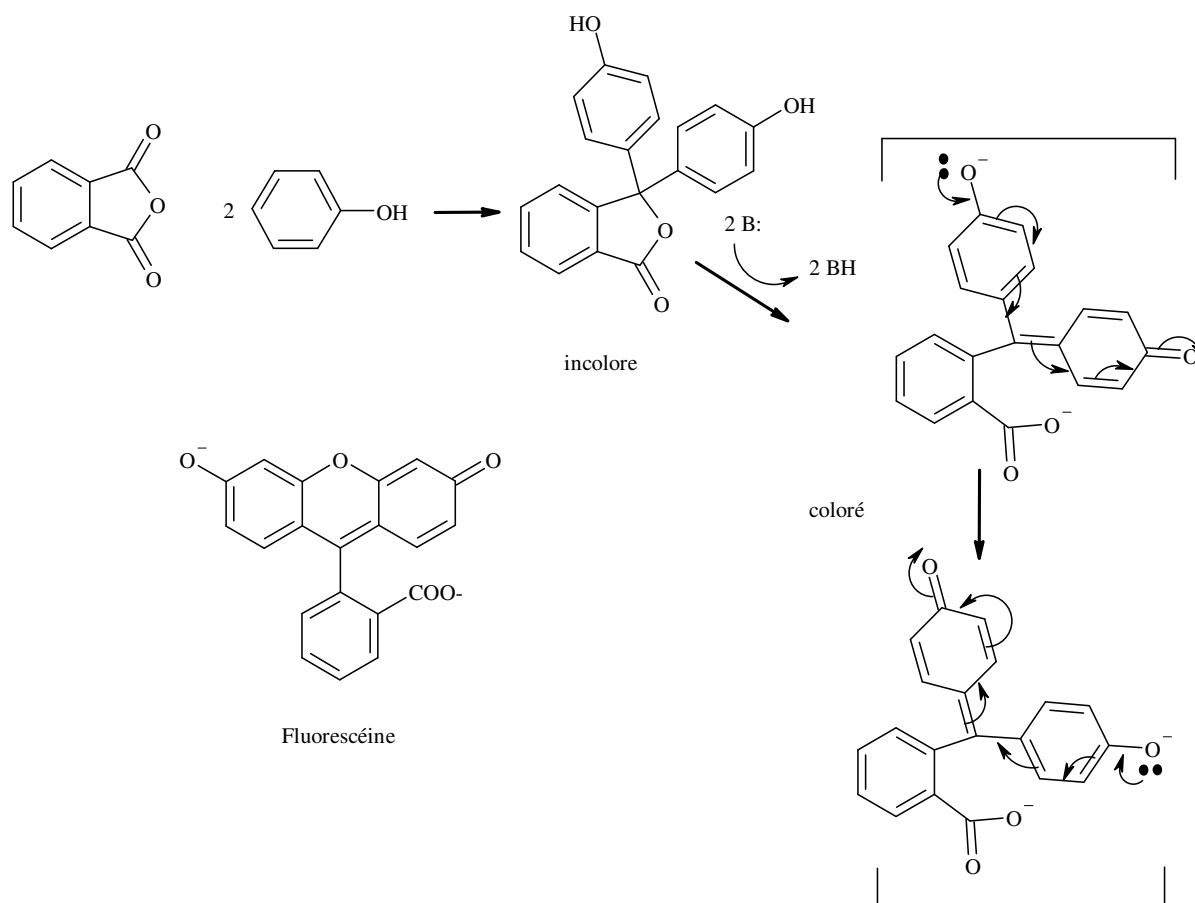
- un groupement phénolique ou un système céto-énol libre sur le cycle;
- une position para non substituée ou éventuellement substituée par des groupements facilement dissociables par oxydation (halogène, carboxyle, acide sulfonique, hydroxy ou méthoxy);
- l'absence d'un groupement nitro en position ortho qui empêche la réaction.

La réaction se fait par couplage oxydatif en position para du phénol. La présence d'un agent oxydant, particulièrement le ferricyanure, est nécessaire, ainsi qu'un milieu légèrement alcalin (pH 8). On forme un analogue d'indophénol, dans lequel le cycle pyrazinone joue le rôle de donneur lors de la délocalisation du doublet électronique.



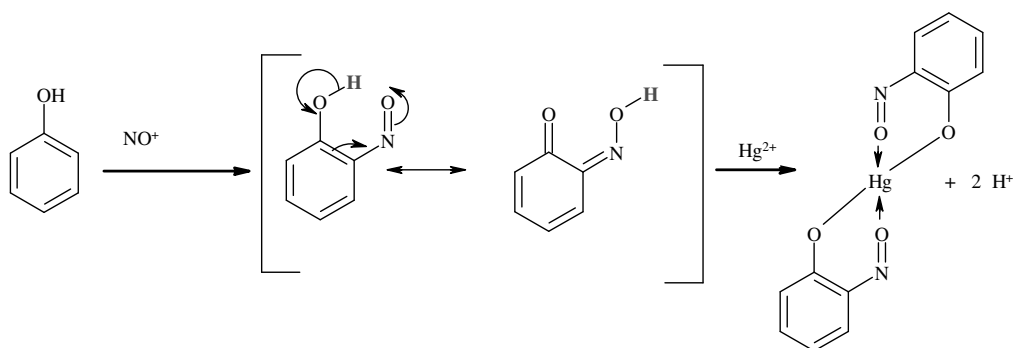
► **Réaction avec l'anhydride phtalique:** cette réaction est une condensation en milieu acide (H_2SO_4 concentré) et à haute température entre l'anhydride phtalique et deux molécules de phénol. Ceci conduit à la formation de colorant de type diarylméthane dont la coloration est surtout intense après alcalinisation, ce qui provoque une hydrolyse de la lactone et libère le carbone pour la délocalisation sur les deux aromatiques. En fait, ces colorants sont pratiquement tous des indicateurs acido-basiques. Ainsi, la réaction avec le phénol donne la phénolphtaléine, le thymol donne la thymolphtaléine. Le résorcinol donne, quant à lui, la fluorescéine qui présente une fluorescence jaune très intense.

(Voir page suivante)

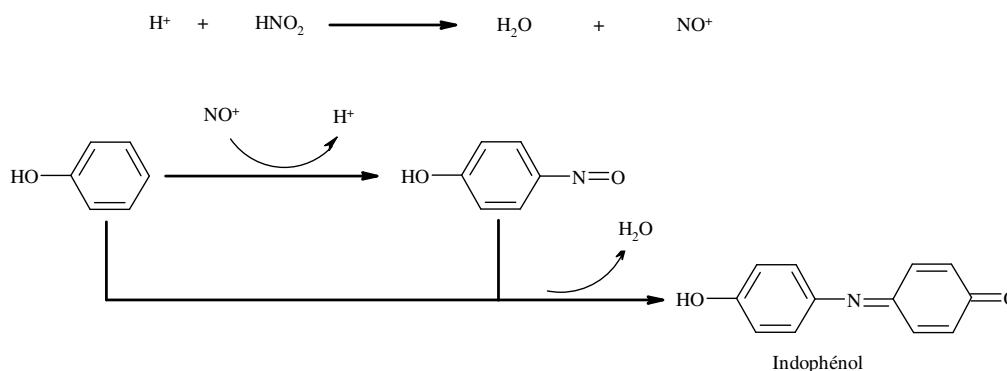


► **Réaction avec les aldéhydes** : les phénols étant riches en électrons, ils sont très réactifs vis-à-vis des aldéhydes. On utilisera souvent le réactif de *MARQUIS* et l'aldéhyde anisique pour les mettre en évidence (voir chapitre C.5.a.).

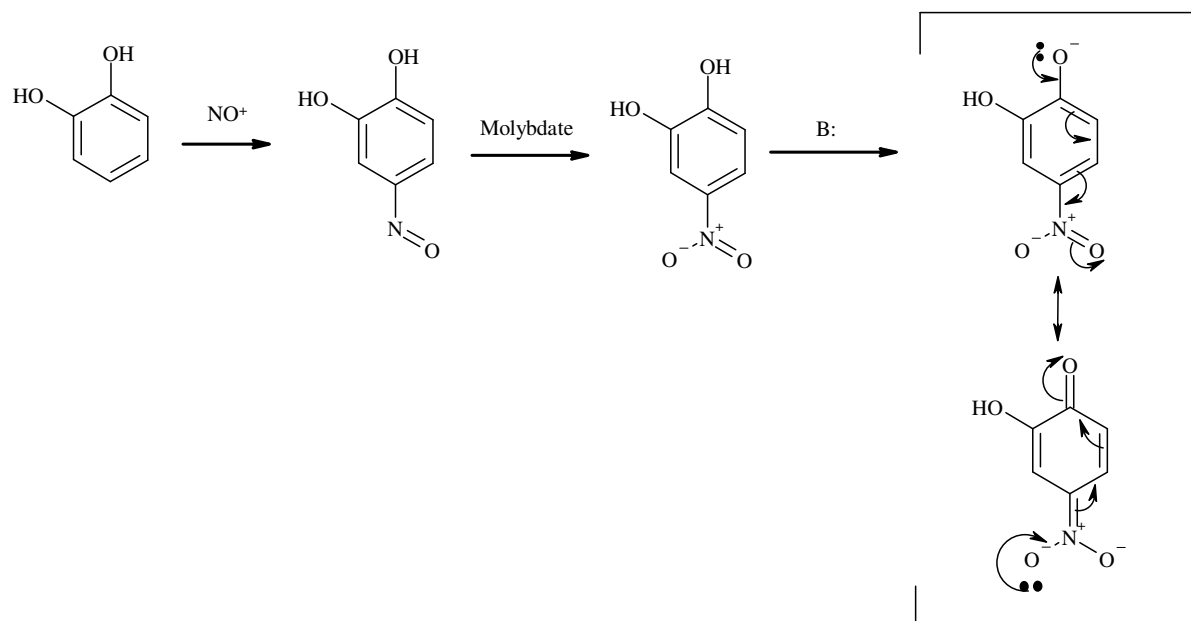
► **Réaction avec le réactif de *MILLON*** : ce réactif est obtenu par réaction de l'acide nitrique sur du mercure. Il contient en fait du nitrate mercurieux et mercurique, de l'acide nitreux et de l'acide nitrique. On pense que l'acide nitreux formerait un dérivé nitrosé en ortho du phénol, qui pourrait alors complexer le mercure mercurieux (apparition d'une coloration jaune) et le mercure mercurique (apparition d'une coloration rouge masquant la précédente).



- **Réaction de nitrosation (LIEBERMANN):** avec un mélange acide sulfurique/nitrite, il y a dégagement d'acide nitreux qui se décompose en eau et en nitrosyle. Cette dernière espèce réagit en para du phénol pour donner un dérivé nitrosé qui se condense avec une nouvelle molécule de phénol en formant un indophénol coloré.



- **Réactions pour les structures diphenol:** il existe des diphenols en ortho, méta ou para. Les structures ortho ou para sont beaucoup plus facilement oxydables (en quinones correspondantes). On retrouve les phénols suivants dans cette catégorie: le pyrocatechol, le résorcinol et l'hydroquinone. Les diphenols en ortho donnent une réaction spécifique: la réaction d'ARNOW. En traitant le diphenol en milieu acide avec du nitrite de sodium, il y a nitrosation en para d'un des phénols par le nitrosyle formé. L'addition d'un oxydant comme le molybdate oxyde le nitroso en nitro et le passage en milieu alcalin conduit à une délocalisation des électrons (coloration rouge-brun). La pharmacopée utilise cette réaction pour les catécholamines (adrénaline, lévodopa).



● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les phénols sont surtout donneurs de ponts H et, potentiellement, accepteur. Ce phénomène est dû à la fois au caractère plus acide des phénols par rapport aux alcools et aussi au peu de degré de liberté disponible.

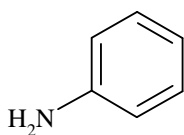
- Plus il y a de $-OH$ sur un cycle aromatique, plus le cycle est riche en électrons, ce qui peut modifier les propriétés pharmacologiques des produits obtenus.
- Les phénols sont surtout utilisés comme antiseptiques et comme désinfectant, même si leur usage diminue. Ils sont souvent aromatiques et peuvent être administrés par inhalation.
- Certains phénols sont biologiquement très importants. C'est le cas de la tyrosine, de la sérotonine et des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine). Les médicaments qui agissent sur les systèmes dont dépendent ces neurotransmetteurs contiennent souvent des fonctions phénols également.

C.10.b. Amines aromatiques

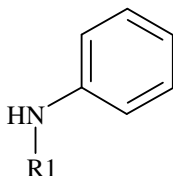
• Structure chimique générale.

Ce sont des dérivés ayant un ou des groupes amine sur un noyau aromatique. On distingue trois types principaux en thérapeutique:

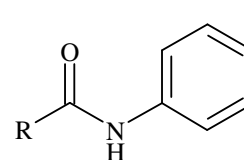
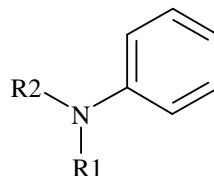
- Les amines aromatiques non substituées sur l'amine mais dont l'aromatique peut comprendre de nombreux substituants souvent en position para de l'amine;
- Les composés substitués sur l'amine (qui devient secondaire ou tertiaire) et également substitués sur l'aromatique;
- les anilides où l'amine se trouve sous forme d'amide et où l'aromatique peut également être substitué.



Amine primaire
aromatique



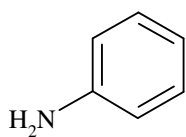
Amine aromatique
substituée



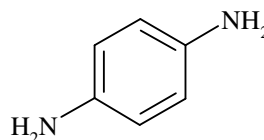
Anilide

• Nomenclature.

- L'aniline est leur représentant le plus simple. On retrouve également les phénylènediamines lorsque deux $-NH_2$ sont présents.
- Le préfixe « Amino- » est utilisé lorsque des fonctions plus importantes sont fixées sur l'aromatique.



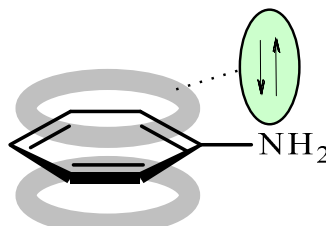
Aniline



Phénylènediamine (para)

- **Propriétés physico-chimiques.**

- Les amines primaires ont un caractère basique, quoi que celui-ci soit plus faible que celui des amines aliphatiques en raison de la disponibilité réduite du doublet électronique par les phénomènes de mésomérie mais aussi par la conjugaison avec les électrons π du cycle benzénique (pKa anilines \approx 4-5, pKa triméthylamine \approx 9-10). Les substituants présents sur le cycle influencent d'ailleurs fortement la basicité, les groupements capteurs la diminuant.



- A l'instar des phénols, elles sont facilement oxydables pour donner des substances colorées (formes oxydées et produits de condensation). Les produits obtenus sont quasi équivalents à ceux obtenus avec les phénols.

- **Stabilité.**

- Les amines aromatiques sont toutes sensibles à l'oxydation et à la lumière.

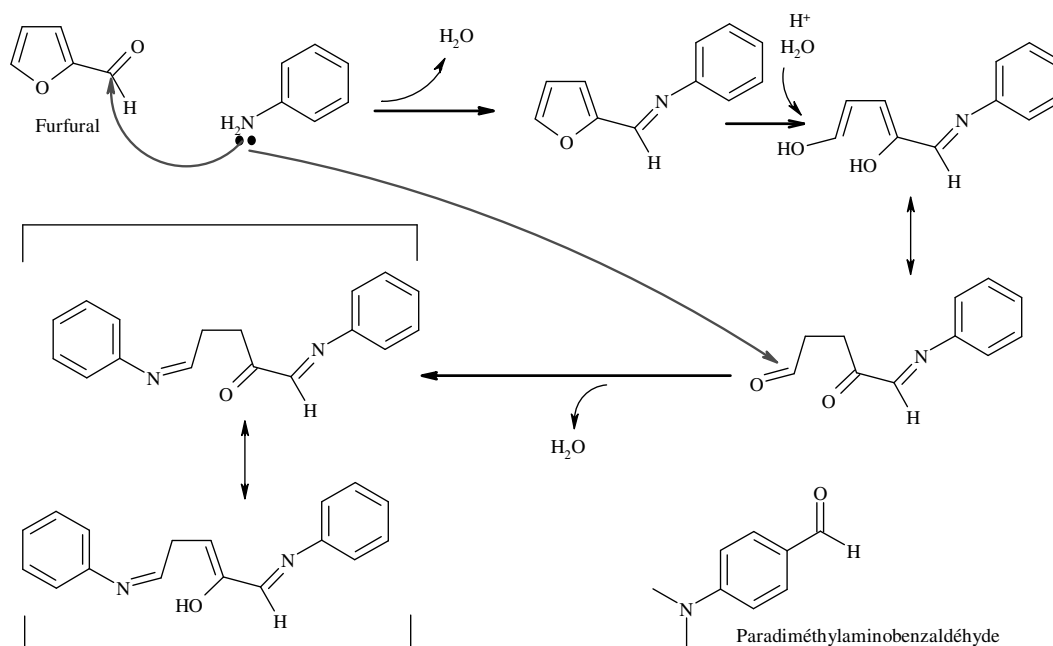
- **Réactivité.**

Les amines aromatiques donnent plusieurs réactions d'amines aliphatiques.

► **Réactions avec des aldéhydes:** le réactif de choix est le paradiméthylaminobenzaldéhyde ou 4-diméthylaminobenzaldéhyde. Il se forme une imine colorée.(voir chapitre C.8.a.).

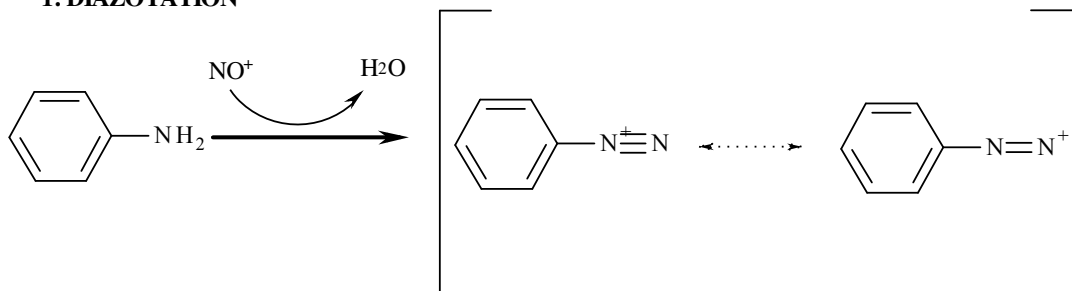
On peut aussi utiliser le furfural en milieu acide. Cet aldéhyde forme avec les amines aromatiques primaires des bases de *SCHIFF* qui s'hydrolysent en composés dicarboxylés par ouverture du cycle furane. La réaction avec une nouvelle molécule d'amine aromatique donne un produit coloré (rouge-violet) (voir page suivante). La pharmacopée fait aussi appel à la para-diméthylaminocinnamaldéhyde) qui donnent une base de *SCHIFF* colorée (peut servir au dosage).

(Voir page suivante)

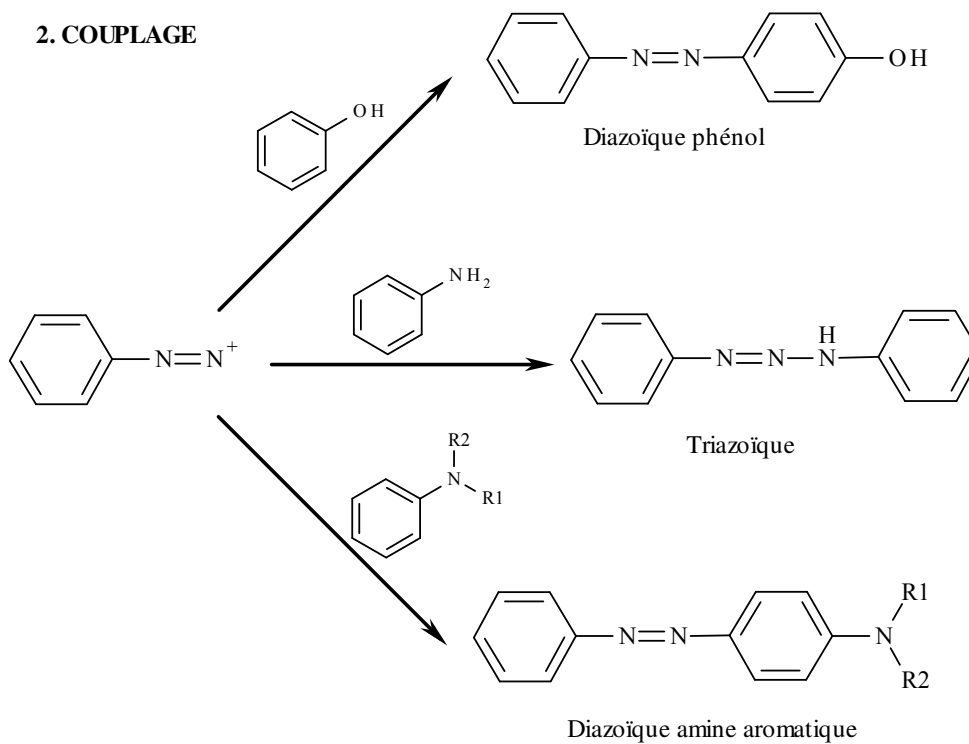


- **Réaction avec l'acide nitreux sur les amines aromatiques primaires (diazotation):** cette réaction peut être suivie d'un couplage avec un phénol ou une amine aromatique. L'acide nitreux (nitrite de sodium en milieu acide) réagit avec une fonction amine aromatique primaire pour donner un sel de diazonium (étape de diazotation). Celui-ci est relativement instable et on peut donc le faire réagir avec un phénol ou une amine aromatique (étape de couplage). Avec les phénols et les amines aromatiques N-substituées, il y a formation de colorants diazoïques, alors que si l'amine aromatique est primaire, on obtient un colorant triazoïque (voir page suivante).

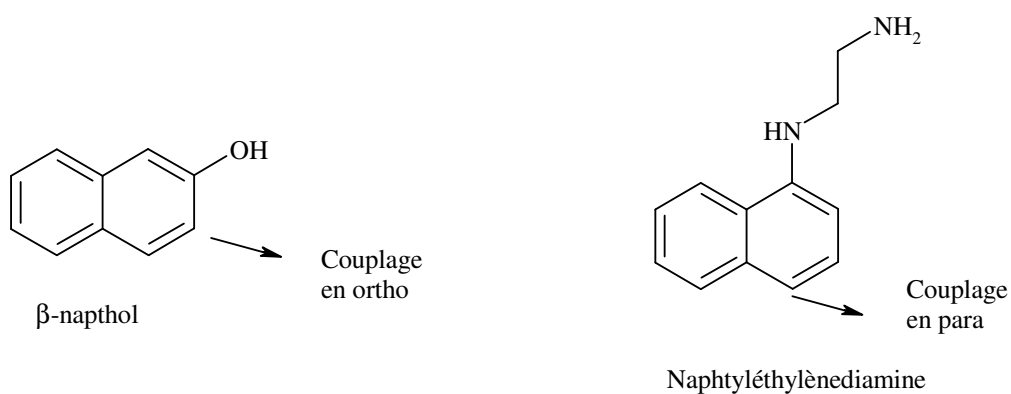
1. DIAZOTATION



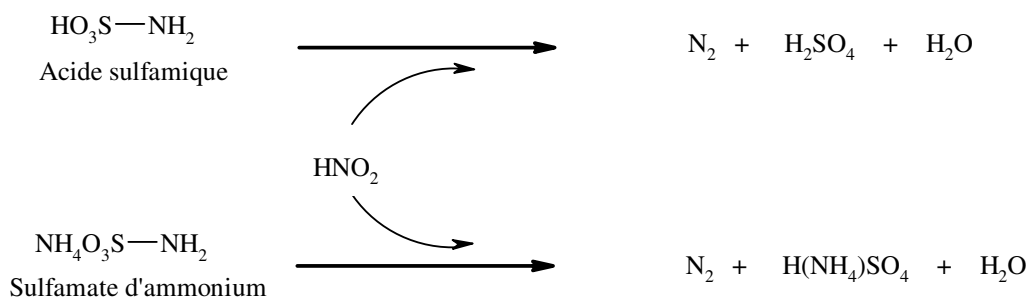
2. COUPLAGE



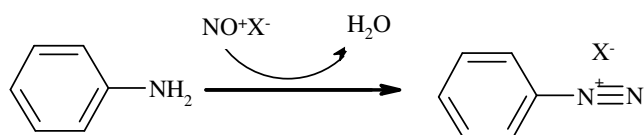
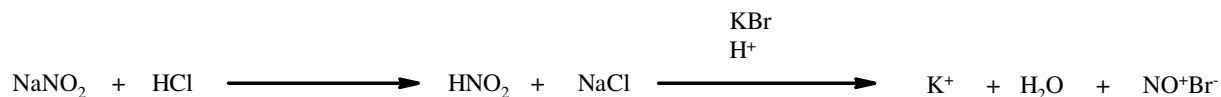
La pharmacopée fait toujours appel aux deux mêmes réactifs: soit le β -naphthol, soit la naphthyléthylènediamine.



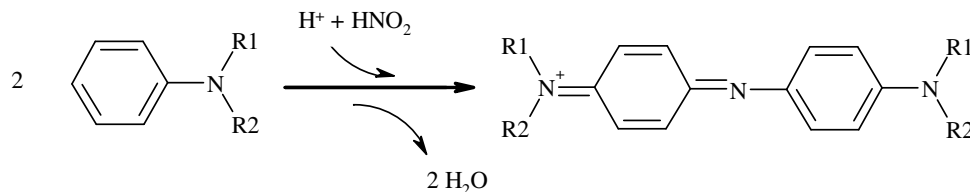
Les colorants formés sont généralement très stables mais si l'on désire faire le dosage spectrophotométrique de ces derniers, il est indispensable de décomposer l'excès d'acide nitreux pour éviter que celui-ci ne réagisse avec le colorant formé et ne le détruise. Pour ce faire, la pharmacopée fait appel à l'acide sulfamique ou à son sel ammonique qui réagit avec l'acide nitreux pour donner notamment de l'azote (l'urée peut aussi être utilisée et donne de la nitrosourée).



On peut procéder également dosage de l'azote aminé primaire aromatique au moyen de l'acide nitreux. Le procédé est décrit de manière précise dans la pharmacopée. L'acide nitreux est produit in situ à partir d'une solution de nitrite de sodium 0,1 M ajoutée à une solution du produit à doser dans l'acide chlorhydrique en présence d'un excès halogénure (généralement une grosse quantité de KBr). Le milieu doit être refroidi afin d'éviter les pertes en HNO_2 gazeux. Il y a en fait diazotation de l'amine et l'halogénure (bromure ou chlorure) sert de « catalyseur » en facilitant la formation de l'halogénure de nitrosyle intermédiaire qui attaque l'amine. Le point de virage de la réaction est déterminé soit par ampérométrie avec deux électrodes en platine, soit par potentiométrie (platine et $\text{AgCl}/\text{Ag}^\circ$ ou $\text{Hg}_2\text{Cl}_2/\text{Hg}^\circ$), soit à l'aide d'un indicateur sensible à l'excès d'acide nitreux, généralement la tropéoline.



- **Réaction avec l'acide nitreux sur les amines aromatiques tertiaires (réactif de *LIEBERMANN*):** l'acide nitreux réagit avec les amines aromatiques tertiaires et provoque une nitrosation en para de l'amine tertiaire. La réaction avec une nouvelle molécule d'amine tertiaire conduit à la formation de colorants du type indamine.



- **Réaction de bromuration:** tout comme les phénols, les amines aromatiques donnent des dérivés bromés qui peuvent être colorés et précipiter. L'addition de brome se fait, de la même manière, prioritairement en para, puis en ortho.
- **Réaction de nitration:** tout comme pour les phénols, les amines aromatiques peuvent être nitrées en divers endroits sur le noyau aromatique (en fonction de la nature des autres substituants). On peut obtenir des précipités colorés de point de fusion caractéristique. La nitration se fait prioritairement en para, puis en ortho.
- **Réaction de formation d'isonitrile (carbylamine):** elle se fait avec le chloroforme en milieu alcalin (Cf. réactions de dérivés halogénés des hydrocarbures).

● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les amines aromatiques primaires sont peu utilisées en chimie médicinale en raison de leur toxicité (oxydation hépatique en produits toxiques). Elles sont faiblement acceptrices de ponts H. On les retrouve principalement dans la classe des sulfamidés.
- Les amines aromatiques substituées sont par contre très répandues car leur toxicité est beaucoup plus faible. En raison de leur caractère donneur d'électrons, elles permettent d'augmenter la densité électronique sur le cycle aromatique.

C.10.c. Nitroaromatiques (Dérivés Nitrés)

● **Structure chimique générale.**

Ce sont des substances qui comprennent un groupement nitro sur un benzène ou sur un hétérocycle aromatique.



- **Nomenclature.**

Le préfixe « Nitro- » est utilisé.

- **Propriétés physico-chimiques.**

- Les nitroaromatiques n'ont aucune propriété acido-basique ou oxydoréductrice.
- La présence de plusieurs fonctions nitro- sur un aromatique, en présence de phénols ou de fonction aminées, confère généralement des colorations jaunes aux produits. De la même manière, le nitro influence les propriétés acido-basiques des groupements placés sur l'aromatique: ils abaissent la basicité et augmente l'acidité des fonctions.

- **Stabilité.**

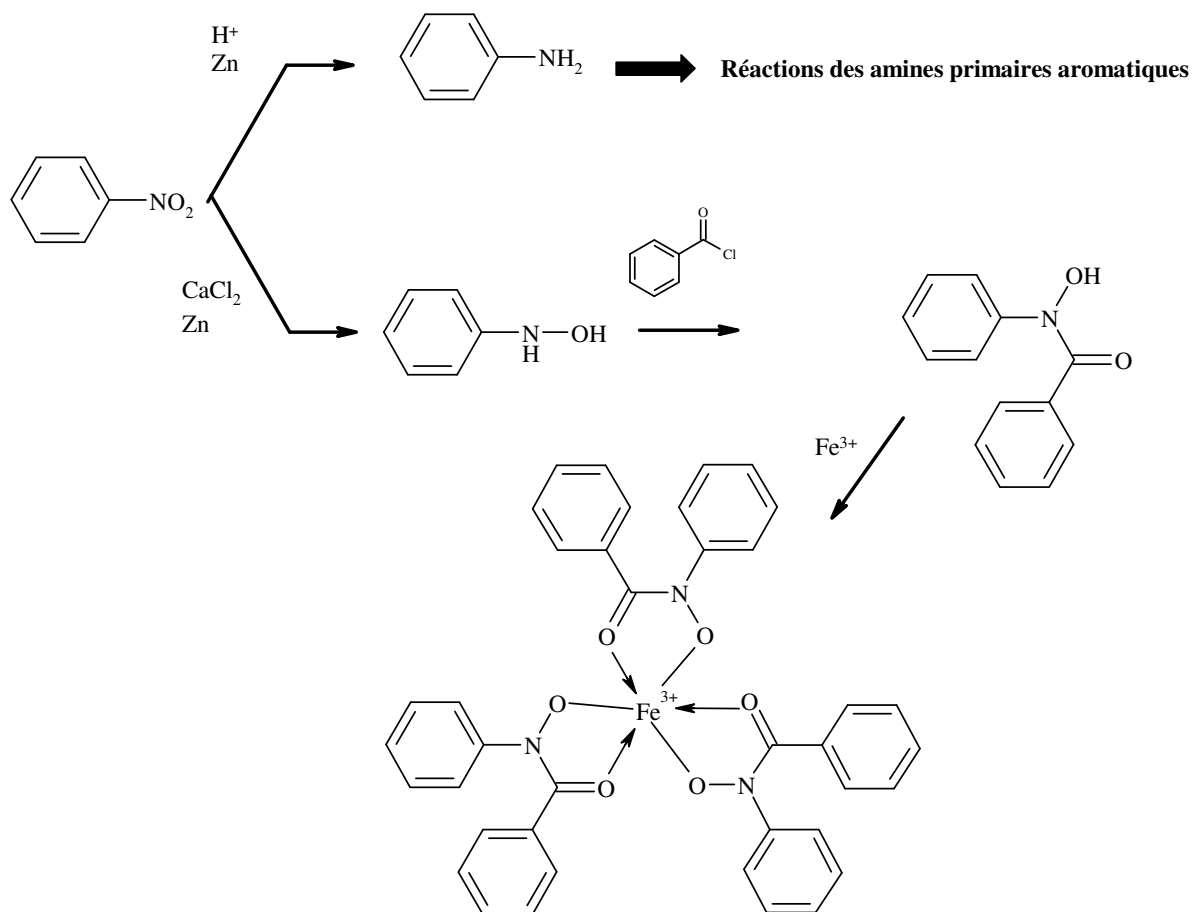
Les nitroaromatiques sont très stables.

- **Réactivité.**

► **Réaction de réduction:** le groupement nitré aromatique peut être réduit de manière énergique par le zinc en milieu acide. On obtient une amine primaire aromatique caractérisable par diazotation et couplage. Cette méthode peut être utilisée pour le dosage colorimétrique (méthode de *BRATTON-MARCHAL*). Cette réaction fonctionne également lorsque le nitro est sur un hétérocycle azoté, ce qui constitue une exception.

Le groupement nitré peut aussi être réduit de manière plus douce (par le zinc en milieu neutre et en présence de chlorure de calcium). On obtient alors une hydroxylamine substituée que l'on fait réagir avec le chlorure de benzoyle. L'acide hydroxamique résultant se colore en rouge violet par complexation du fer en milieu acide.

(Voir page suivante)



• **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

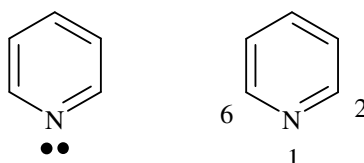
- Les dérivés nitroaromatiques sont presque exclusivement représentés dans les antibactériens et les antiparasitaires (nitrofuranes, nitroimidazoles, chloramphénicol). On le retrouve aussi dans l'entacapone et l'azathioprine.
- Les nitroaromatiques sont peu utilisés en raison de leur toxicité qui découle de la réduction partielle du groupement en produits initiateurs de radicaux libres. Ces composés sont d'ailleurs à l'origine de l'activité antibactérienne et antiparasitaire.

C.10.d. Dérivés Hétéroaromatiques

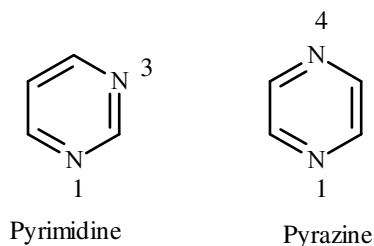
C.10.d.1. Dérivés de la pyridine

• Structure chimique générale.

La pyridine est un analogue du benzène contenant un azote dans le cycle. Toutes les pyridines utilisées en thérapeutique sont substituées sur les carbones du noyau et jamais sur l'azote (à l'exception de la pyridostigmine).



Il existe toute une série de dérivés de la pyridine dans lesquels on retrouve un voire plusieurs azotes supplémentaires. Cependant, seules la pyrimidine et la pyrazine sont réellement importantes.



• Nomenclature.

On utilise toujours le nom « pyridine », « pyrimidine » ou « pyrazine ». L'azote porte le numéro 1.

• Propriétés physico-chimiques.

- Les propriétés de ces molécules sont déterminées par la basicité et les propriétés nucléophiles de l'azote.

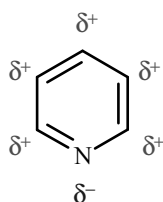
- Les pyridines sont basiques et peuvent être protonées en pyridinium. Ce sont cependant des bases plus faibles que les amines correspondantes à cause de l'effet capteur des C du cycle (pK_a de la pyridine \approx 5-6, pK_a des triméthylamines \approx 9-10).

Au contraire des pyridines, les pyrimidines ($pK_a \approx$ 1) et les pyrazines ($pK_a \approx$ 0) sont beaucoup moins basiques que les pyridines car la présence du second N par rapport aux premières réduit fortement la possibilité de les protoner.

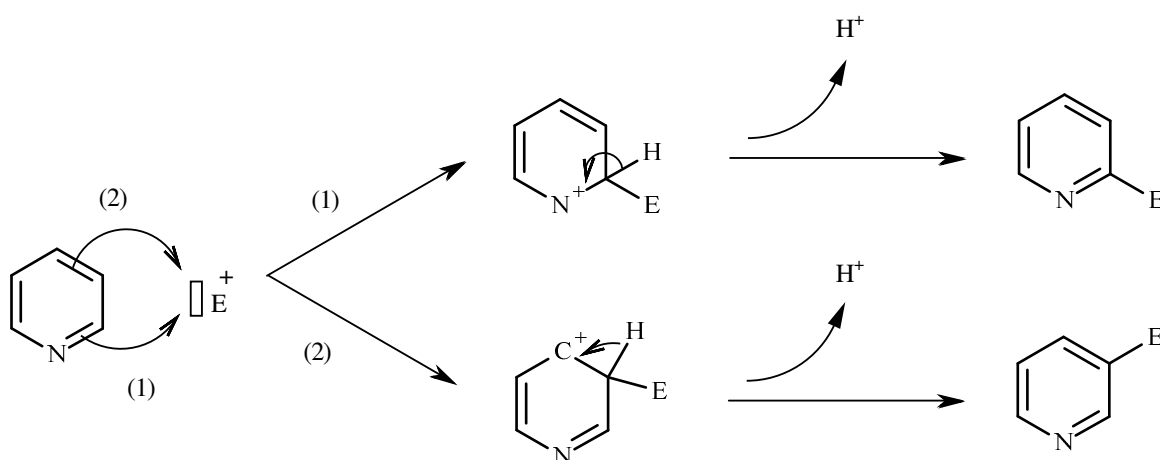
- Elles n'ont aucune propriété oxydoréductrice.

- La réactivité des pyridines est réglée d'abord par la densité électronique des différents éléments du cycle et, ensuite, la possibilité d'augmenter l'électrophilie de certains carbones de la structure en diminuant cette densité électronique en position 2 et 6 du cycle.

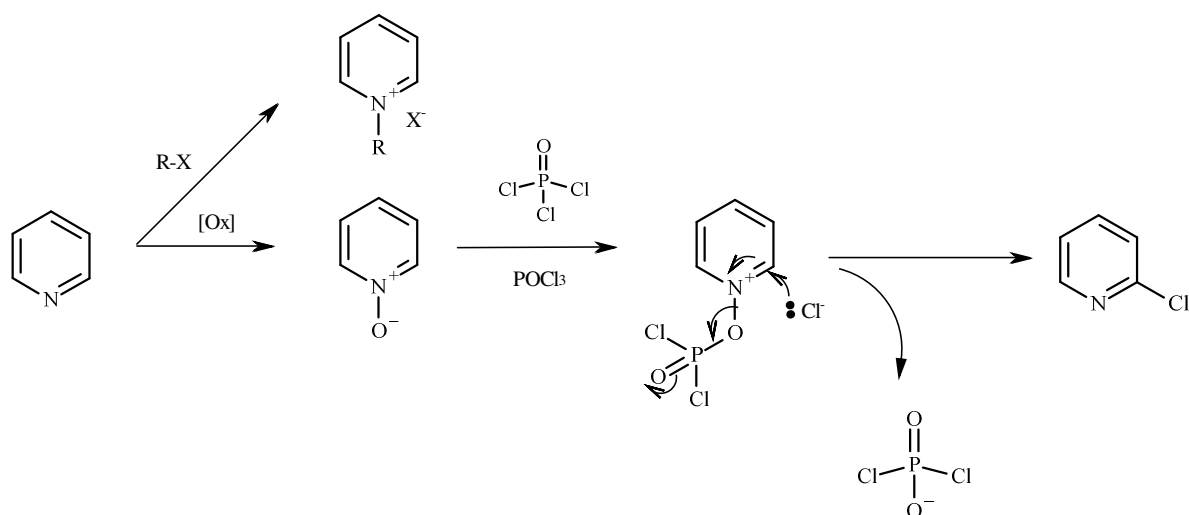
La densité électronique sur la pyridine est répartie comme suit :



Les substitutions électrophiles aromatiques, comme on a pu les voir avec les dérivés benzéniques, ne sont pas envisageables ici. Elles donnent des résultats très médiocres en raison du fait que l'attaque de l'électrophile donne naissance soit à une charge positive sur le N, soit sur les C adjacents. Comme le cycle est déjà pauvre en électron, cela n'est donc pas favorable énergétiquement.



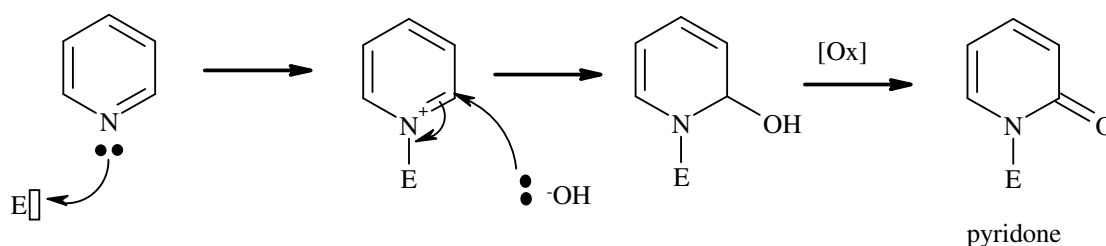
Les électrophiles vont réagir directement sur le N et le quaternariser en pyridiniums. C'est le cas des réactifs alkylants et des agents oxydants (électrophiles car avides d'électrons).



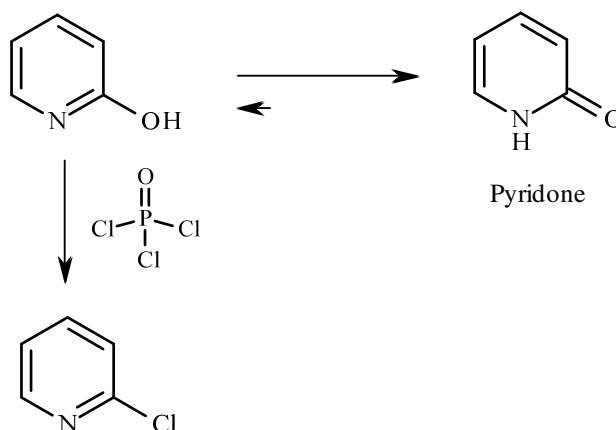
Les oxydes de pyridine, qui peuvent être obtenus par simple oxydation, peuvent être activés, comme le seraient des alcools, par transformation en groupes partants. On peut obtenir cet effet avec le POCl_3 qui est un réactif doublement intéressant : tout d'abord il active le O^- en groupe partant, ensuite le Cl^-

qui salifie le N quaternaire peut attaquer en position 2 pour donner, après départ du groupe partant, une chloropyridine dont l'intérêt comme intermédiaire de synthèse est très grand (voir plus bas).

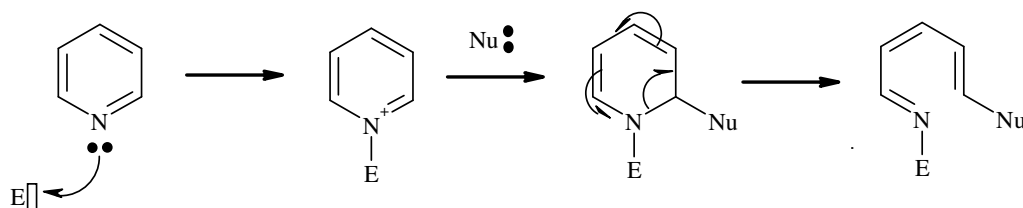
Dans un cadre plus général, la réactivité des pyridiniums (azote quaternaire) est intéressante car elle permet de fonctionnaliser les positions 2 et 6 au moyen de toute une série de groupements chimiques. La charge positive qui apparaît sur le N crée un fort déficit électronique sur le carbone 2. C'est ainsi que l'attaque du noyau, par exemple, par les ions hydroxydes cause l'apparition d'une pseudobase qui peut facilement être déshydrogénée en pyridone par un agent oxydant. L'attaque par d'autres nucléophiles conduit à des composés stables ou pouvant servir d'intermédiaire de synthèse pour des substitutions nucléophiles directes sur le noyau.



La pyridone peut servir d'intermédiaire dans des synthèses organiques. En effet, il s'agit de la forme tautomérique majoritaire de l'hydroxypyridine. Cette dernière peut réagir elle aussi à la manière d'un alcool, avec le POCl_3 par exemple, pour donner une chloropyridine.

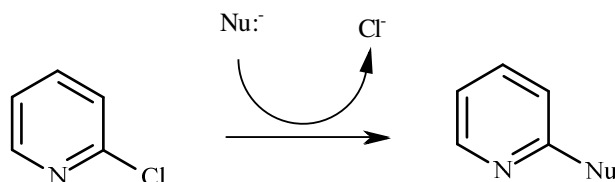


L'introduction de substituants attracteurs d'électrons sur l'azote réduit encore la densité électronique du noyau pyridine et rend l'attaque possible par des nucléophiles plus faibles que les hydroxydes (par exemple, l'aniline). Le lien azote carbone est considérablement affaibli et une ouverture du cycle est possible. Sans intérêt majeur en synthèse, cette réactivité est cependant essentielle pour comprendre les réactions d'identification des groupements pyridine.



E = BrCN et Nu = aniline => Réaction *KONIG*
 = CHCl₃ et Nu = OH⁻ => Réaction de *FUJIWARA*
 = 2,4-dinitrochlorobenzène et Nu = OH⁻

En raison de l'électronégativité de l'azote, des réactions directes entre les pyridines substituées par de bons groupes partants comme le Cl (dans le cas montré ci-dessus) et des nucléophiles peuvent être envisagées. Cela ouvre la voie à toute une chimie très utile.



- **Stabilité.**

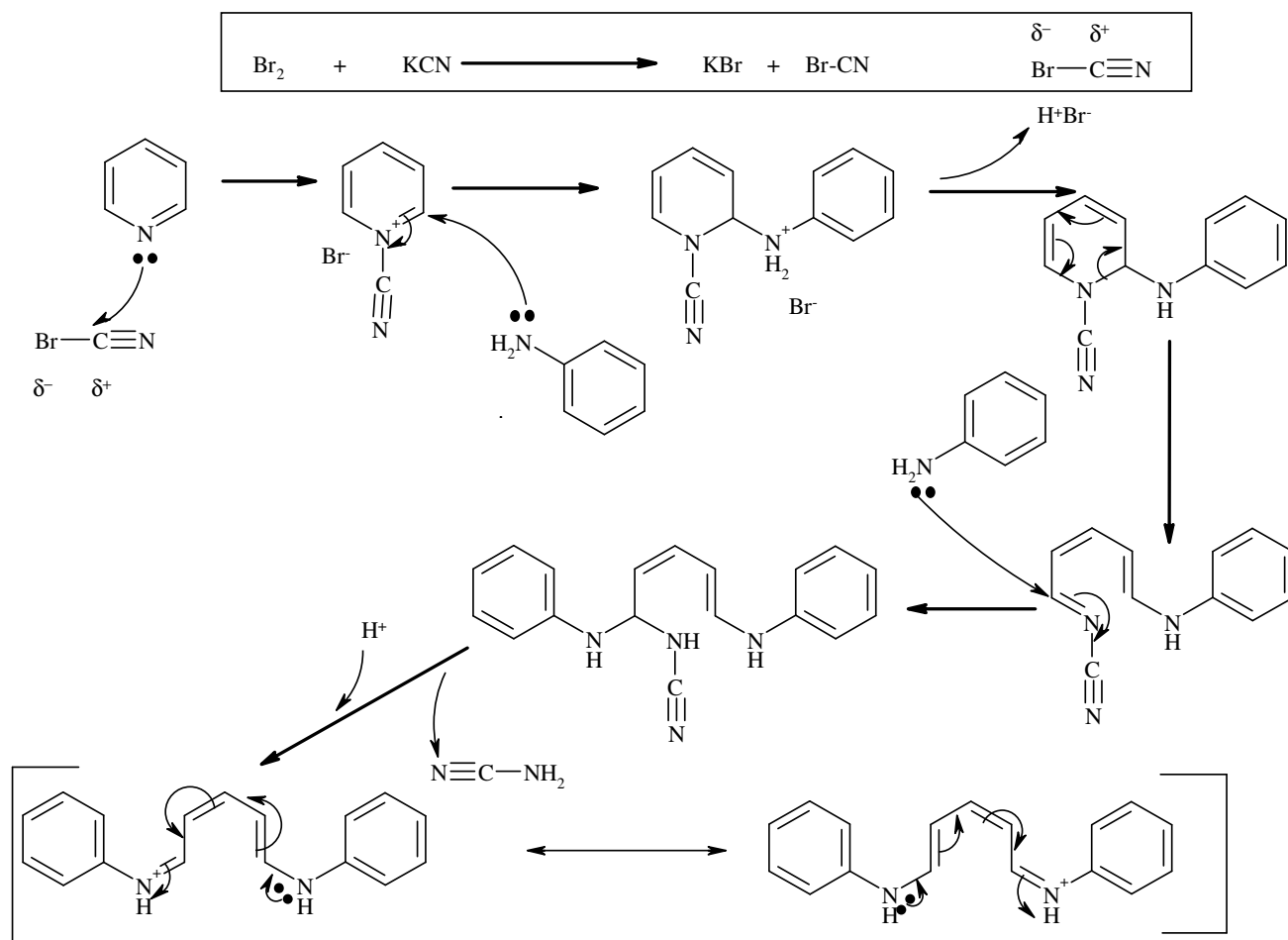
Les pyridines sont relativement stables dans les conditions normales.

Elles sont cependant incompatibles avec les acides et lentement oxydables par l'oxygène et la lumière (surtout les pyridines « simples »).

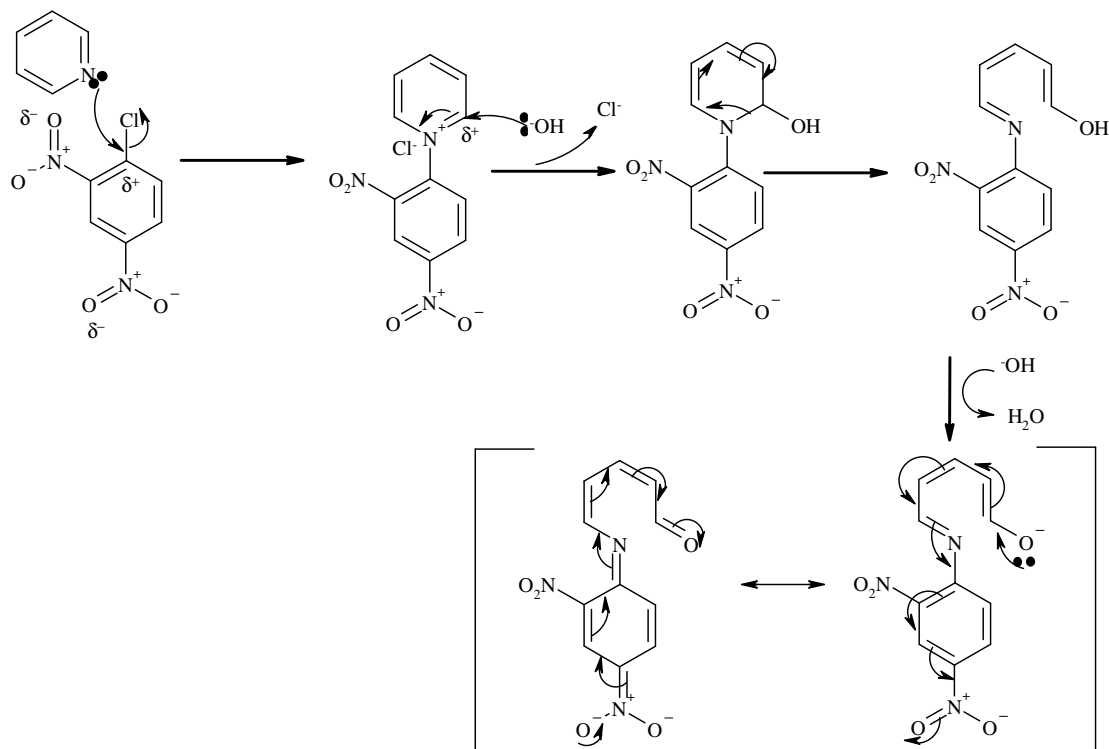
- **Réactivité.**

► **Réaction de *FUJIWARA***: voir les organohalogénés.

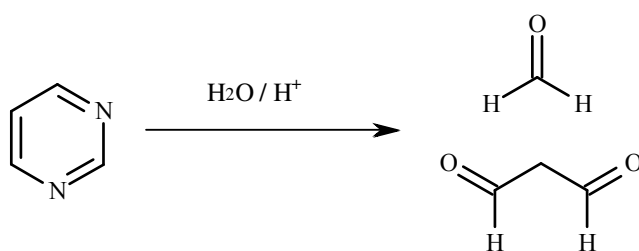
- **Réaction avec le bromure de cyanogène et l'aniline (KONIG):** le bromure de cyanogène est formé par réaction du brome sur le cyanure. La réaction avec la pyridine donne un bromure de N-cyanopyridinium. L'aniline réagit alors comme nucléophile pour former un adduit qui est converti par ouverture du cycle. Une nouvelle molécule d'aniline réagit alors en attaquant le C à côté de l'azote de l'ancien cycle pyridinique, puis il y a élimination de cyanamide et conversion en une imine. Celle-ci est facilement protonée et se stabilise par résonance. Cette réaction ne marche que si la position en α de l'azote est libre. On obtient une coloration qui varie du jaune (avec l'aniline) au rouge violet (avec la benzidine).



- **Réaction avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (ZINCKE)**: cette réaction se fait avec le chlorodinitrobenzène qui donne tout d'abord un sel de pyridinium. Il y a en fait attaque nucléophile sur la pyridine au niveau du carbone électropositif C1 du chlorodinitrobenzène pour donner un dérivé qui se transforme spontanément en sel de pyridinium. En milieu alcalin, une attaque du cycle pyridine avec ouverture se produit. Il y a finalement apparition d'un anion coloré (coloration rouge intense), stabilisé par résonance.



- La **pyrimidine**, en raison de la présence de 2 N adjacents autour d'un C est assez sensible aux acides en milieu aqueux. Cela peut conduire à une hydrolyse en un bis-aldéhyde appelé aldéhyde malonique ou malondialdéhyde et de la formaldéhyde qui peuvent donner des réactions avec le résorcinol (voir réactions des aldéhydes).



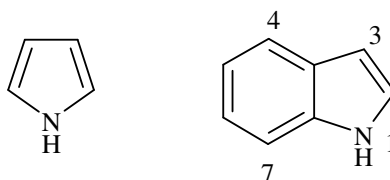
- **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les pyridines, étant accepteur de pont H, sont très utilisées dans la conception de médicaments. De plus, la partie hydrocarbonée de cet hétérocycle est assez déficiente en électrons, ce qui lui permet de former des interactions de Van der Waals particulières. De plus, elles sont susceptibles d'être protonées, ce qui leur permet de former des ponts ioniques.
- Les composés les plus simples sont des réactifs de chimie organique très toxiques. Ce sont des bases très appréciées des chimistes organiciens.

C.10.d.2. Dérivés du pyrrole et de l'indole

- **Structure chimique générale.**

Le pyrrole est l'hétérocycle azoté à 5 sommets. Il se rencontre aussi en thérapeutique sous forme de son dérivé benzopyrrole, appelé indole.

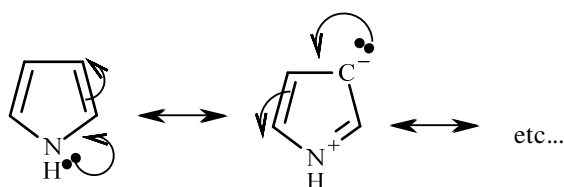


- **Nomenclature.**

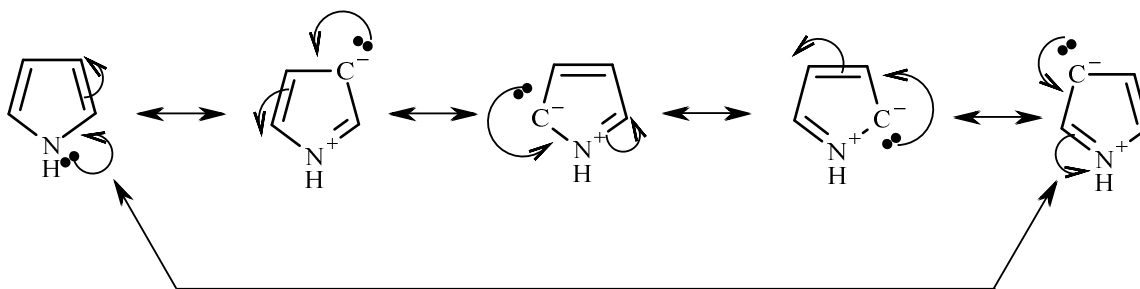
Le pyrrole et l'indole étant des hétérocycles, ils sont prioritaires et nommés tels quels.

- **Propriétés physico-chimiques.**

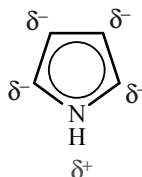
- Les pyrroles et les indoles sont des hétérocycles riches en électrons.
- Dans les hétérocycles azotés à 5 membres, l'aromaticité est présente mais moins forte que les mêmes hétérocycles à 6 membres (comme la pyridine) car les différentes formes de résonance n'ont pas une énergie équivalente et les doublets non-liants participent à la délocalisation électronique.



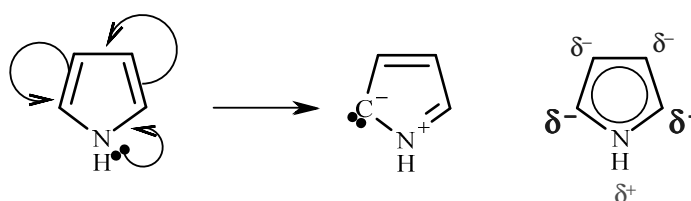
Les différentes formes de résonance du pyrrole sont les suivantes :



On peut donc estimer que la densité électronique est répartie comme suit :

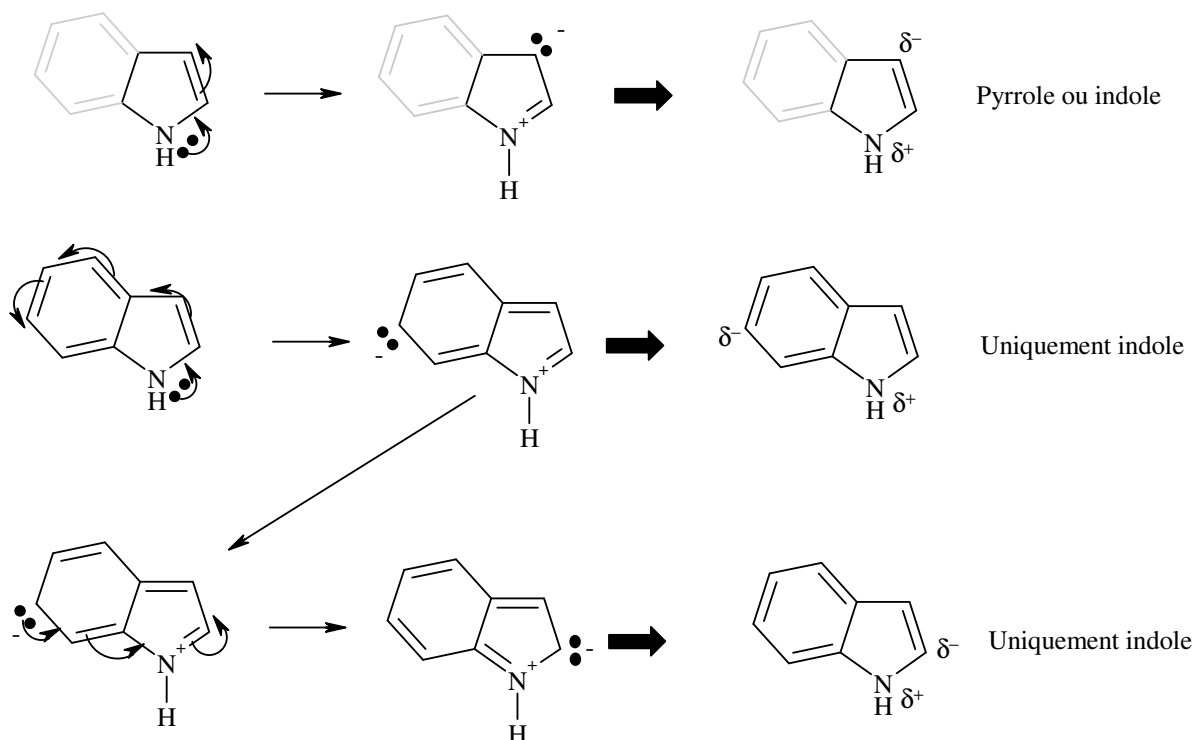


Le cycle est donc relativement riche en électrons et le N plutôt déficient (ce qui explique que le pyrrole, bien qu'il soit un acide extrêmement faible, avec un $pK_a \approx 17$, soit un acide malgré tout). Les attaques vont donc être conduites avec des électrophiles sur les C du cycle. Cependant, pour des raisons de délocalisations de charges plus importantes, ce sont les C-2 et C-5 qui vont subir plus facilement des attaques électrophiles.

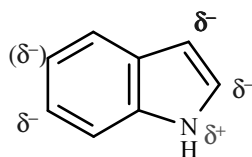


3 délocalisations

- Les indoles sont des hétérocycles riches en électrons et, d'ailleurs, ils sont de proches parents des pyrroles. Cependant, la différence majeure d'avec ces derniers vient du fait que la densité électronique la plus élevée est en position 3 et non en position 2. C'est donc sur ce carbone que se feront préférentiellement les substitutions électrophiles. Si cette position est occupée, c'est la position 2 (à côté de l'azote) qui devient la plus réactive. Si ces deux positions sont occupées, ce sont les carbones du cycle benzène qui sont attaqués et plus particulièrement la position 6 puis, en dernier lieu, la position 5. Nous verrons que, dans leur très grande majorité, les composés d'intérêt pharmaceutique sont substitués sur la position 3 qui n'est donc pratiquement jamais disponible pour réagir.

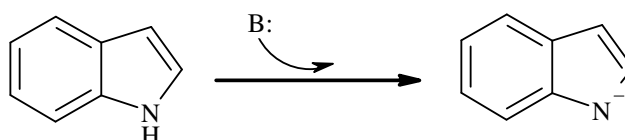


Soit, si on examine la densité électronique globale, la structure suivante :



La relative richesse en électrons de la position 5 explique pourquoi celle-ci sera sensible aux oxydations, notamment au niveau biologique (cf. plus bas).

- Les indoles, tout comme les pyrroles, sont des acides extrêmement faibles ($pK_a \approx 16$), du moins s'ils possèdent un atome d'hydrogène en position 1. La charge négative peut être délocalisée sur tout le cycle. Par contre, ils n'ont pas de propriétés basiques car la protonation de l'azote rompt l'aromaticité du cycle en neutralisant le doublet électronique délocalisable.

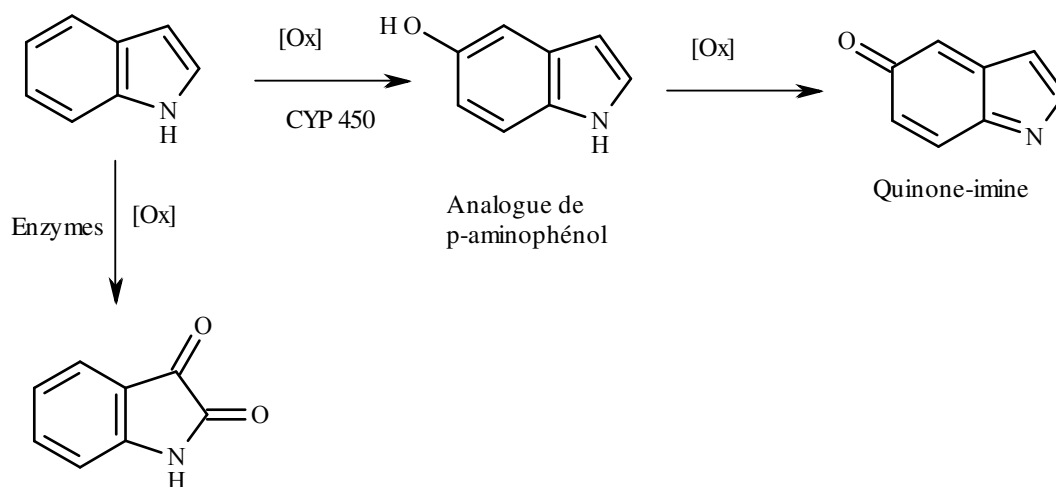


• Stabilité.

- Les indoles et, d'une manière moindre, les pyrroles sont facilement oxydables au niveau des carbones les plus riches en électrons.

Les indoles surtout oxydables au niveau des carbones les plus riches en électrons. C'est ce qui se passe en présence d'oxydant et, notamment, dans les milieux biologiques dans lesquels l'oxydation fournit un noyau 5-hydroxyindole (cette réaction est à l'origine de la synthèse de la sérotonine et de ces dérivés dans le corps humain). L'oxydation ne s'arrête généralement pas à ce stade car on a alors affaire à un para-aminophénol très facilement oxydable en quinone-imine. Ceci explique l'instabilité de ces composés.

Le noyau indolique peut aussi être oxydé en position 2 et 3.

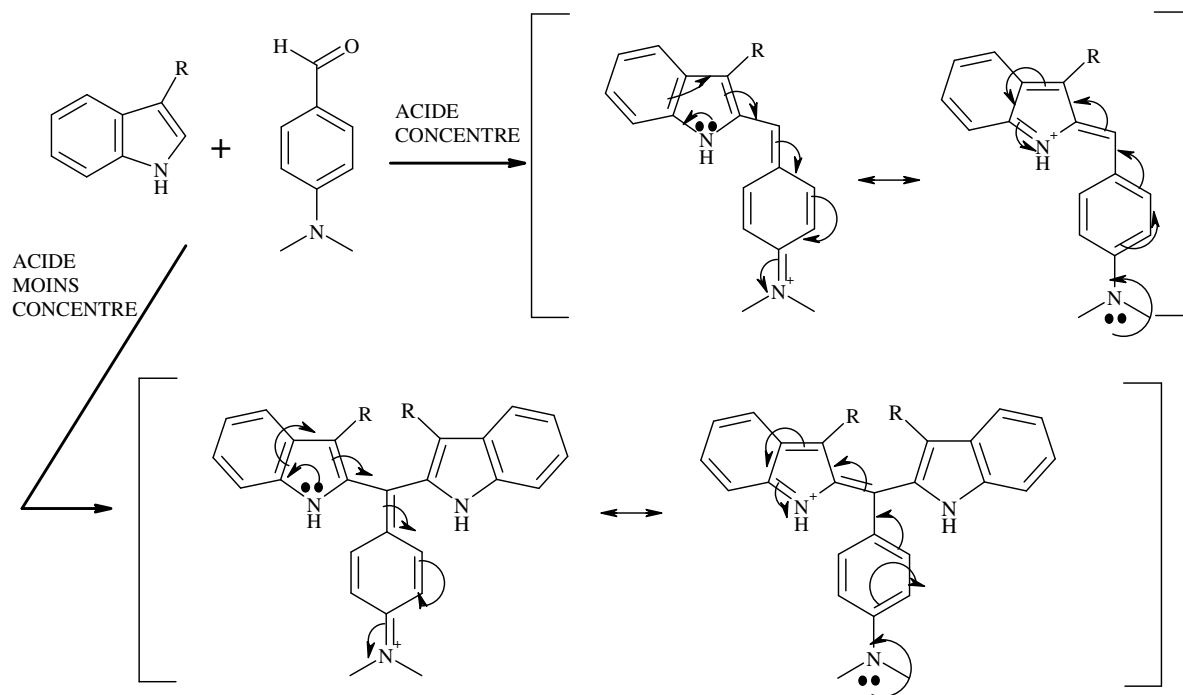


• Réactivité.

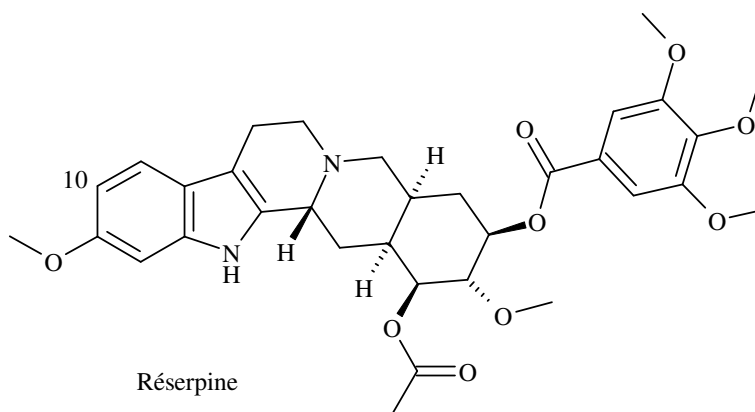
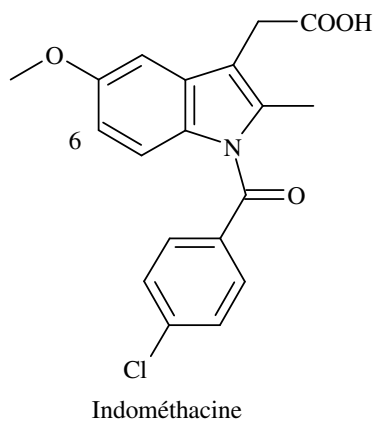
Ces noyaux se caractérisent surtout par des réactions de condensation avec des aldéhydes.

- **Réaction avec la para-diméthylaminobenzaldéhyde en milieu acide sulfurique (réaction de VAN URCK) ou en milieu acide chlorhydrique (EHRlich):** c'est une réaction que l'on retrouve pour les indoles substitués en 3 et ayant la position 2 libre (surtout les alcaloïdes de l'ergot de seigle et pour le tryptophane). Cette réaction donne des résultats divers selon les conditions opératoires: on obtient un colorant de type diarylméthane en milieu acide concentré et triarylméthane en milieu acide plus dilué (produit coloré en jaune, bleu ou rouge violet). Le mécanisme réactionnel est en fait très complexe (non vu ici).

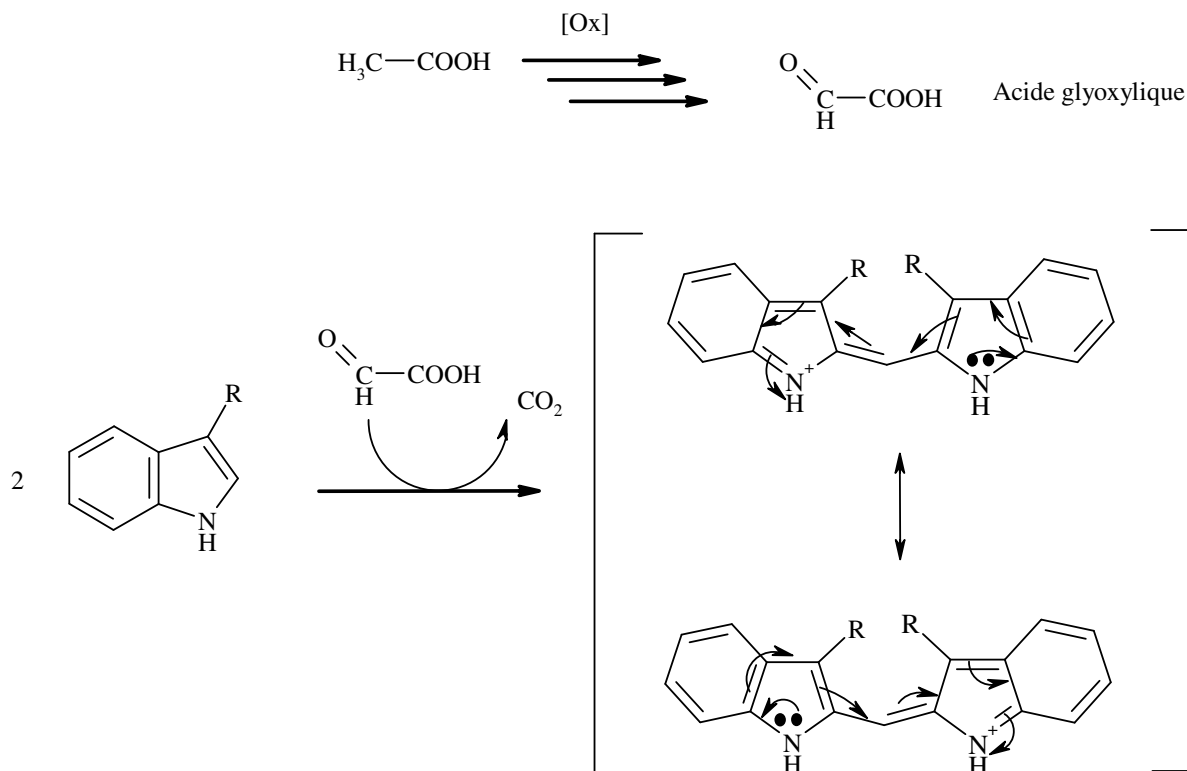
(Voir page suivante)



La réaction de *VAN URCK* se retrouve également pour des dérivés indoliques ayant les positions 2 et 3 occupées. C'est le cas de l'indométacine, où l'aldéhyde réagit en position 6 de l'hétérocycle, et de la réserpine, où l'attaque se fait en position 10. La coloration obtenue différant du cas précédent, on parle quelquefois dans ces cas de "faux" *VAN URCK*.



- **Réaction de la cornutine (KELLER)**: les dérivés indoliques substitués en 3 réagissent en solution acide acétique glaciale contenant des traces d'ions ferrique pour donner après ajout d'acide sulfurique une coloration violette (séparation de 2 phases). Cette réaction s'explique par la présence de traces d'acide glyoxylique dans l'acide acétique (soit comme impureté, soit formé par oxydation). Cet aldéhyde se condense au niveau de la position 2 de l'indole, avec décarboxylation, pour donner un colorant de type diarylméthane. Un milieu acide fort (sulfurique) et un agent oxydant (fer ferrique) sont nécessaires.



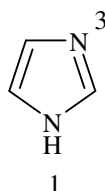
• **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Le noyau indole est très apprécié pour sa capacité à former des interactions $\pi-\pi$ et sa richesse électronique. Il est également donneur de pont H lorsque le N n'est pas substitué.
- On rencontre des indoles dans la classe des alcaloïdes (vincamine et dérivés, strychnine, ergotamine et dérivés, yohimbine, vincalcaloïdes) et dans celle des anti-inflammatoires (indométacine), ainsi que dans un acide aminé, le tryptophane, et un neurotransmetteur, la sérotonine.

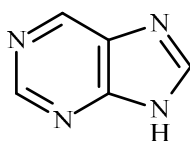
C.10.d.3. Dérivés de l'imidazole

• Structure chimique générale.

L'imidazole est un hétérocycle à 5 sommets avec deux azotes en 1 et en 3.



L'imidazole est présent dans le noyau purine :

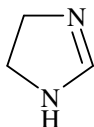


• Nomenclature.

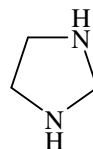
- Le terme imidazole est utilisé.

- Il existe deux « types » (très rarement plus) de noyaux imidazole selon la position du H. Ce sont des isomères apparentés aux **tautomères** bien que les tautomères tels quels soient en réalité les formes où le H est alternativement sur un azote ou l'autre. Cependant, comme ces formes sont énergétiquement totalement équivalentes et indiscernables, on ne les différencie donc pas, sauf si il y a des substituants sur le cycle en position 4 et/ou 5. Par contre, pour d'autres isomères, on trouvera cette position indiquée en italique devant le nom « imidazole ». L'imidazole « *IH* » est toutefois presque l'unique type retrouvé dans les médicaments (voir les schémas à la page suivante).

- On utilise en thérapeutique les dérivés réduits de l'imidazole, de l'imidazoline et de l'imidazolidine.



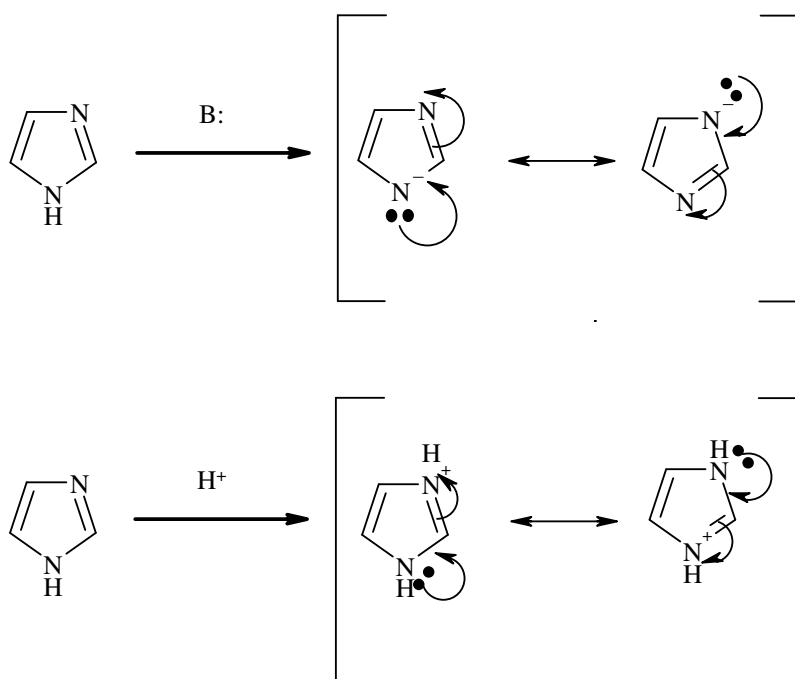
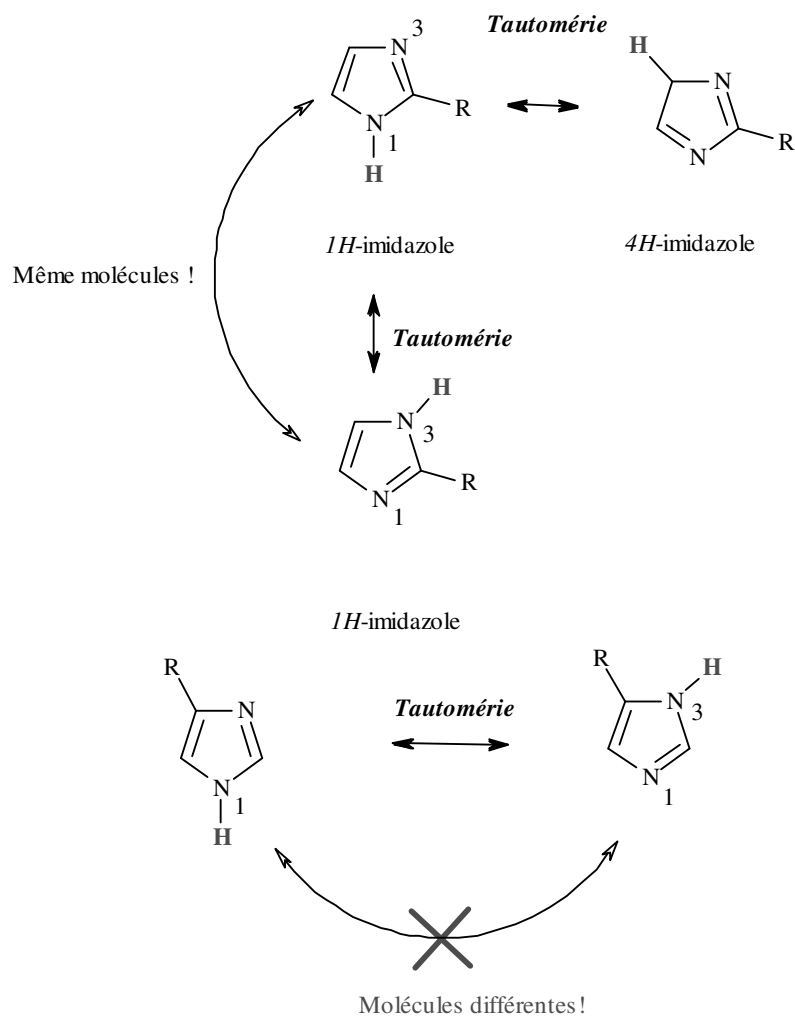
Imidazoline



Imidazolidine

• Propriétés physico-chimiques.

Au contraire du pyrrole, l'imidazole est une base mais relativement faible ($pK_a = 7$) en comparaison avec les amines aliphatiques (pK_a de la triéthylamine = 10,8). Le cation formé par protonation est en effet stabilisé par résonance. Il possède également de faibles propriétés acides car la base conjuguée après extraction d'un H^+ est stabilisée par résonance.



- Les tautomères de l'imidazole se retrouvent aussi dans le noyau purine.

- Les imidazolines et imidazolidines sont également très basiques (surtout les imidazolines). Les imidazolines ont de très faibles propriétés acides.

- Ses propriétés oxydoréductrices sont très faibles.

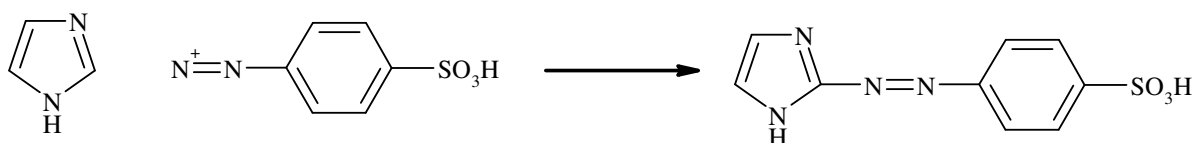
● **Stabilité.**

Les imidazoles sont des cycles extrêmement stables.

● **Réactivité.**

► **Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY):** les dérivés de l'imidazole peuvent réagir en position 2 de l'hétérocycle avec de l'acide sulfanilique diazoté. Il y a réaction de l'anion imidazole (qui se forme dans les conditions du test de PAULY) avec le cation diazonium. On obtient un produit de réaction coloré de type diazoïque, qui peut servir au dosage (dans des conditions standardisées). Cette réaction marche avec l'histamine et l'histidine ou tout autre imidazole avec une position 2 non-substituée.

La théophylline, qui contient un noyau purine, donne cette réaction après ouverture du cycle à 6 de la purine. La réaction est appelée théophyllidine.



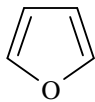
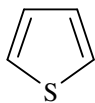
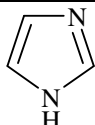
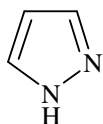
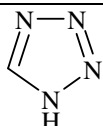
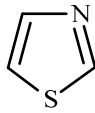
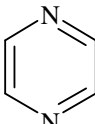
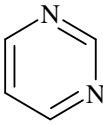
● **Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique.**

- Les imidazoles sont présents dans l'histidine (acide aminé) et l'histamine (neurotransmetteur), ainsi que dans un certain nombre de médicaments comme la cimétidine. Les imidazolines représentent une classe de dérivés agissant comme agonistes du système orthosympathique (clonidine, xylométazoline, naphazoline).

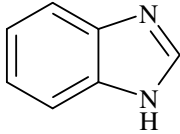
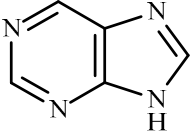
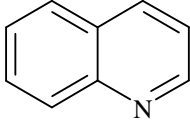
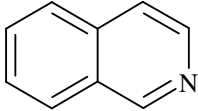
- Tous ces noyaux se protonent facilement à pH physiologique et permettent de former des interactions ioniques avec les récepteurs. Ils sont donc, au même titre que les amines, utilisables à cette fin.

C.10.d.4. Autres hétérocycles

D'autres hétérocycles peuvent être retrouvés dans nombre de médicaments. Cependant, il n'y a pratiquement jamais de réactions de fonctionnelle qui peut leur être attribuées. Généralement, les identifications qui permettent de les caractériser n'ont d'ailleurs pas d'explication. Voici la liste des noyaux hétérocycliques aromatiques principaux que l'on retrouve en chimie médicinale:

Cycles à 5 éléments :	
Furane	
Thiophène	
Imidazole	
Pyrazole	
Tétrazole	
Thiazole	
Cycles à 6 éléments :	
Pyrazine	
Pyrimidine	

(Voir page suivante)

Polycycles:	
Benzimidazole	
Purine	
Quinoline ou quinoléine	
Isoquinoline ou isoquinoléine	

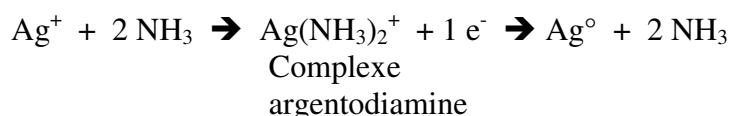
C.11. REACTIONS DE DETECTION DES OXYDANTS ET REDUCTEURS

➔ voir aussi l'annexe 2

C.11.a. Réducteurs

► **Réactif de TOLLENS:** c'est du nitrate d'argent ammoniacal qui est réduit en argent métallique gris. La réduction de l'argent peut également s'observer dans d'autres conditions (solutions aqueuses ou acides).

Notons que la réaction fonctionne également en milieu neutre voire acide avec les réducteurs les plus puissants, ce qui permet une certaine sélectivité dans la réaction.

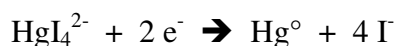


► **Réactif de FEHLING:** il s'agit du réactif cuprotartrique en milieu alcalin (le cuprocitrique est plus rare mais donne les mêmes résultats). Les acides-alcools empêchent le Cu^{2+} de précipiter en milieu alcalin par formation d'un complexe bleu intense. Un réducteur provoque la précipitation d'oxyde cuivreux, rouge. Cette réaction se fait à froid ou à chaud selon la force du réducteur. Le réactif de FEHLING peut être quelquefois employé pour mettre en évidence une complexation du cuivre en milieu alcalin (pour acides aminés et peptides et certains antibiotiques). On obtient dans ces conditions une coloration bleu violet.

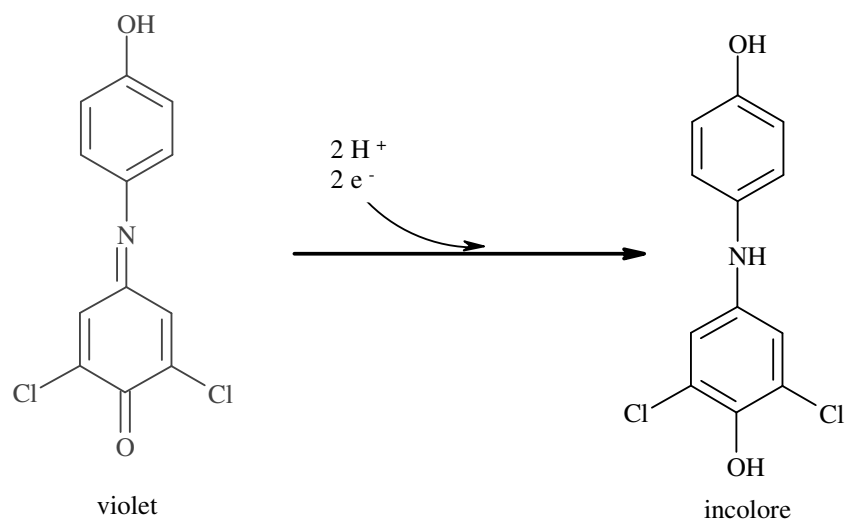


► **Réactif de NESSLER:** c'est de l'iodomercurate de potassium en milieu alcalin. Le mercure précipite en présence d'un réducteur (coloration gris-noir). Il peut aussi se former des composés organomercuriques qui troublent la solution ou précipitent (ex: avec des cétones). Les iodures permettent de former un complexe avec le mercure, empêchant ainsi la précipitation d'hydroxyde et d'oxyde de Hg.

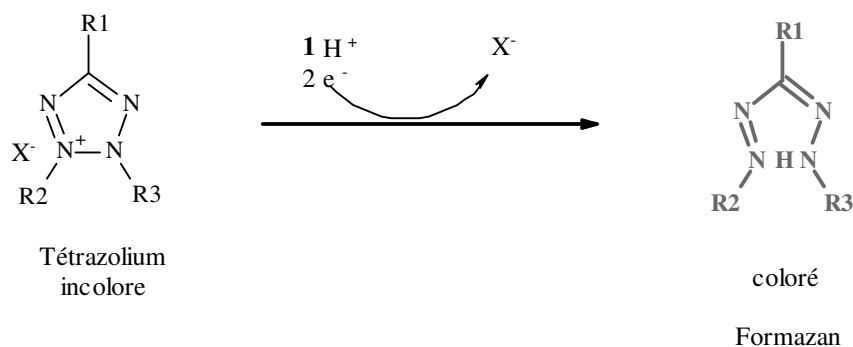
Le réactif de MAYER, qui est très proche dans sa composition, fonctionne dans certains cas aussi mais avec les réducteurs les plus puissants ce qui permet une certaine sélectivité dans la réaction.



► **Réaction avec le dichlorophénolindophénol:** il s'agit d'un colorant de type quinone-imine qui est bleu en solution neutre ou alcaline et rouge en milieu acide. Il se décolore en présence d'un réducteur par formation d'une phénolamine. Ce réactif est utilisé notamment pour le dosage de l'acide ascorbique (fin de titrage: persistance de la coloration violette).

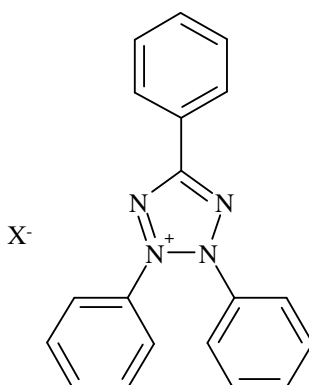


► **Réaction avec des sels de tétrazolium:** des sels de tétrazolium, non colorés, sont réduits pour donner des composés colorés, appelés formazans.

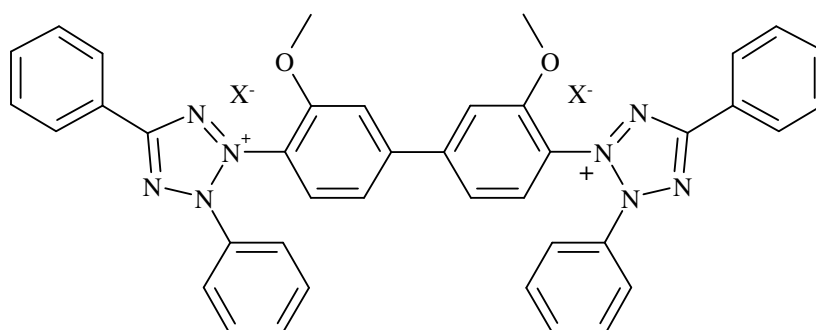


On utilise souvent le chlorure de triphényltétrazolium qui donne du formazan, coloré en rouge, ou le "bleu de tétrazolium" (non coloré), qui donne du diformazan, coloré en bleu. Cette réaction peut servir au dosage des médicaments réducteurs. Elle est aussi à la base du test MTT, utilisé en cancérologie pour mesurer le pouvoir anticancéreux des molécules testées.

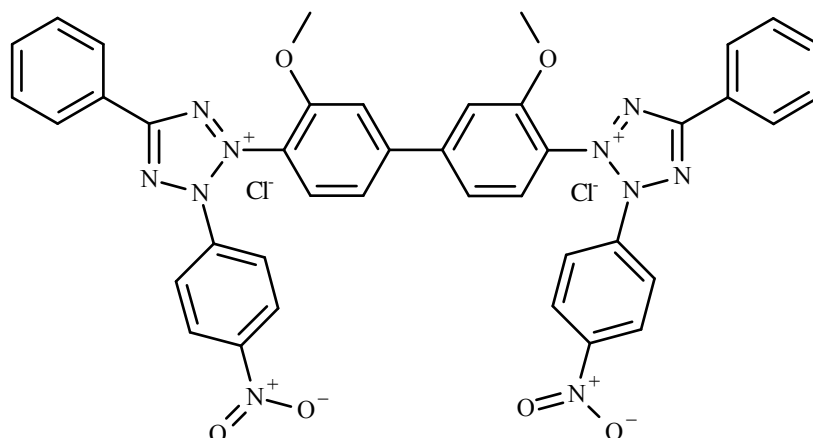
- chlorure de triphényltétrazolium:



- bleu de tétrazolium:

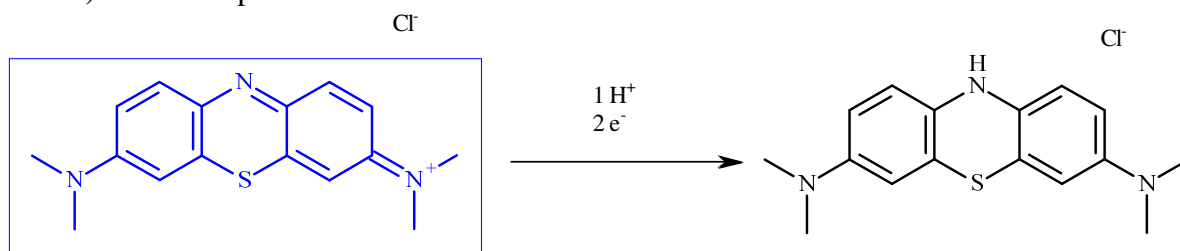


- bleu de nitrotétrazolium :

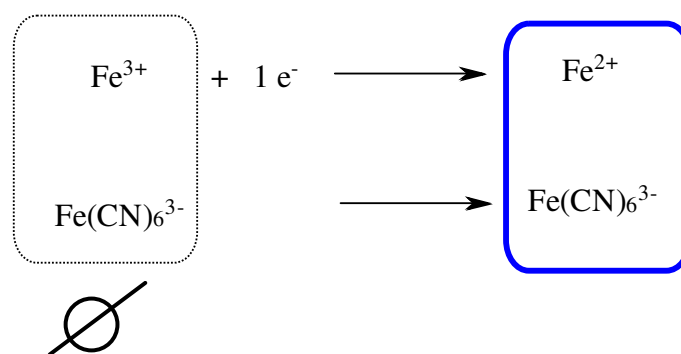


► **Acide phosphomolybdique** : il s'agit d'un réactif assez universel utilisé abondamment en chimie organique et en pharmacognosie, aussi bien pour des réactions en tube que pour révéler des plaques chromatographique. Il se base sur la réduction du Mo(VI) jaune en sous-oxydes de Mo de couleur bleu intense. Sa formule est la suivante : $12\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. L'acide phosphomolybdique peut aussi précipiter certaines substances comme des amines pour former des sels blanc-jaunâtre.

► **Bleu de méthylène** : ce colorant est réduit par une large gamme de réducteurs (dont les sucres) en un composé incolore :



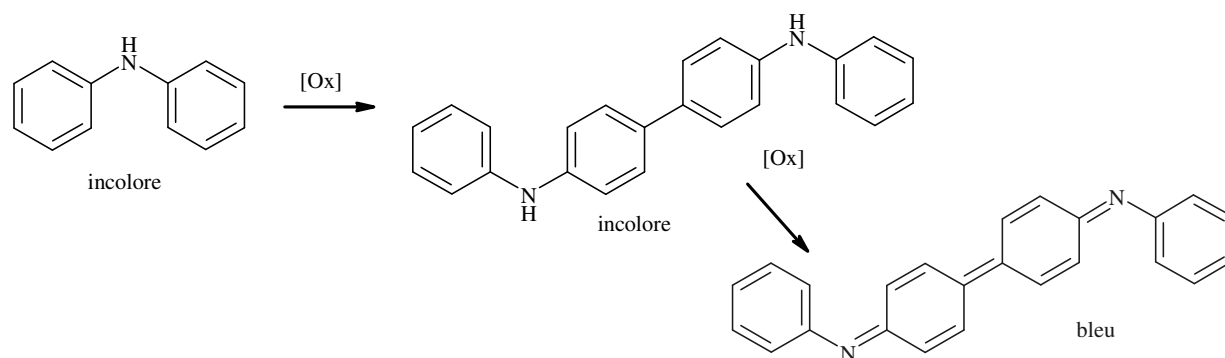
► **Mélange Fe^{3+} / ferricyanure de K** : ce réactif est très utilisé pour la révélation des plaques CCM mais peut être aussi utilisé en tube à essai. Le principe est simple : en présence de réducteurs, le ferricyanure ou le Fe^{3+} peuvent être réduits en ferrocyanure et en Fe^{2+} respectivement. Cependant, le potentiel standard de réduction du Fe^{3+} est beaucoup plus élevé que celui du ferricyanure (+0,77 V contre 0,36 V) : il est donc plus oxydant que son proche parent et on va donc former du ferricyanure ferreux de couleur bleue.



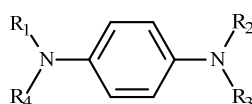
► **Réactif de NYLANDER** : c'est une solution alcaline de nitrate de bismuth. Le bismuth précipite en présence d'un réducteur. Le réactif de *DRAGENDORFF* peut réagir de la même manière dans certains cas.

C.11.b. Oxydants

► **Réaction avec la diphenylamine:** la diphenylamine forme par oxydation (probablement radicalaire) de la benzidine incolore qui s'oxyde par la suite en une forme quinoïde bleu-violet. Cette réaction est également utilisée en inorganique pour détecter les nitrates.


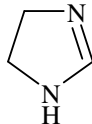
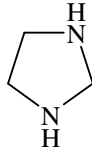
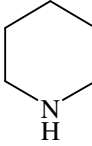
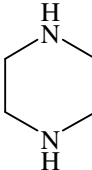
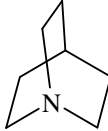
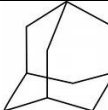
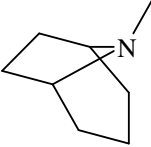


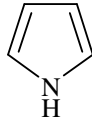


► **Réaction avec les phénylènediamines :** au même titre que les diphenols, ces composés sont facilement oxydés en composés colorés divers (souvent rouges ou bleus).

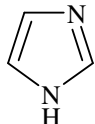
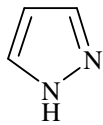
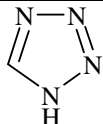
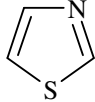
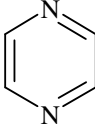
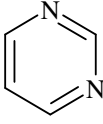
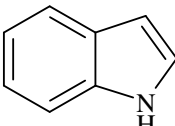
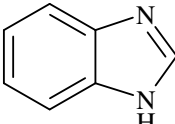
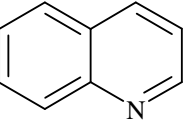
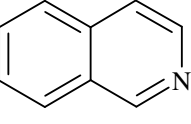


Para-phénylènediamine

ANNEXE 1: Nomenclature des principaux cycles et hétérocycles

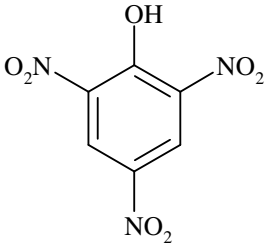
Cycles saturés à 3 éléments:	
Aziridine	
Cycles saturés à 5 éléments:	
Imidazoline	
Imidazolidine	
Pipéridine	
Pipérazine	
Polycycles saturés:	
Quinuclidine	
Adamantane	
Tropane	
Cycles insaturés à 5 éléments:	
Furane	
Thiophène	
Pyrrole	

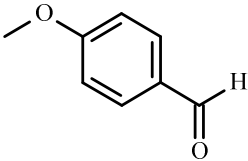
(Voir page suivante)

Cycles insaturés à 5 éléments:	
Imidazole	
Pyrazole	
Tétrazole	
Thiazole	
Cycles insaturés à 6 éléments:	
Pyrazine	
Pyrimidine	
Polycycles insaturés:	
Indole	
Benzimidazole	
Quinoline ou quinoléine	
Isoquinoline ou isoquinoléine	

ANNEXE 2: Principaux réactifs, leur composition et leurs utilisations (classés par ordre alphabétique).

NOM	COMPOSITION	UTILISATION
Acide nitrique concentré	HNO ₃ (c'est un liquide à température ambiante)	<ul style="list-style-type: none"> - Outre qu'il s'agit d'un acide fort (pKa < 0), c'est surtout un agent oxydant et nitrant. - Il s'agit toutefois d'un oxydant faible qui va surtout réagir avec les <u>structures aromatiques</u> ou <u>hétéroaromatiques</u> pour donner des structures oxydées colorées (p.ex. les phénothiazines ou les alcaloïdes hétéroaromatiques azotés en général). - La nitration est possible surtout sur les cycles riches en électrons (phénols, aniline). Sur les autres cycles, il faudra opérer un mélange avec l'H₂SO₄ concentré qui jouera le rôle de catalyseur en créant du H₂NO₃⁺ (analogue de NO₂⁺), beaucoup plus puissant que le réactif initial. Les produits obtenus sont généralement jaunes ou orangés, avec une accentuation de la coloration jaune en milieu alcalin, surtout pour les <u>phénols</u>. En cas de polynitration, l'ajout d'acétone et d'une base conduit à la formation de produits de type <i>MEISENHEIMER-ZIMMERMANN</i>.
Acide nitrique fumant	HNO ₃ contenant environ 7,5 % de NO ₂	C'est un agent oxydant acide au même titre que l'HNO ₃ concentré mais plus puissant (son pouvoir nitrant est, par contre, plus ou moins équivalent). On l'utilise dans la réaction de <i>VITALI-MORIN</i> qui identifie l'acide tropique, présent dans la structure des alcaloïdes atropiniques.

Acide phosphomolybdique	<p>12 MoO₃, H₃PO₄, xH₂O. 4 g d'acide phosphomolybdique dans 40 mL d'eau et 60 mL d'acide sulfurique R.</p>	<p>Ce réactif est très utilisé en chimie organique pharmaceutique, ainsi qu'en pharmacognosie. Il permet de détecter les molécules dotées de propriétés réductrices. Parmi les fonctions les plus courantes à être analysées par ce moyen, on retrouve les aldéhydes, les thiols et les phénols.</p> <p>Le Mo(VI), de couleur jaune dans ce réactif, est réduit en différents sels de molybdène dont un principal que l'on nomme « bleu de molybdène ». Il s'agit en fait d'un polymère oxométallique très complexe dans lequel on retrouve du Mo(V).</p> <p>La formation du produit étant quantitative, on peut doser certaines substances pharmaceutiques ou biologiques par spectrophotométrie et, notamment, les sucres (méthodes de <i>FOLIN-WU</i> et <i>SOMOGYI-NELSON</i>) et les phénols (flavonoïdes et tanins totaux).</p>
Acide phosphomolybdotungstique = Réactif de <i>FOLIN-CIOCALTEU</i>	100 g de tungstate de sodium et 25 g de molybdate de sodium dans 700 mL d'eau, 100 mL d'acide chlorhydrique et 50 mL d'acide phosphorique.	Le réactif de <i>FOLIN-CIOCALTEU</i> est un « mélange » des réactifs à l'acide phosphomolybdique et phosphotungstique. Il en possède les propriétés principales.
Acide phosphotungstique	Tungstate de Na : Na ₂ WO ₄ , 2 H ₂ O. 10 g de tungstate de sodium, 8 mL d'acide phosphorique et 75 mL d'eau.	Ce réactif permet de détecter les réducteurs. Le W(VI) est jaune et est réduit en sous-oxydes de tungstène bleus, principalement du W(IV).
Acide picrique (solution saturée)	<p>Solution à $\approx 1,3$ % (m/v) dans l'eau (uniquement pour la précipitation des sels de picrates).</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>- L'acide picrique (pKa = 0,4) est un agent de précipitation des bases organiques azotées. Le produit formé est le picrate d'amine correspondant. Lorsque le sel précipite sous forme de solide, on peut le caractériser en prenant le point de fusion.</p> <p>- A d'autres concentrations, on peut l'utiliser pour le dosage des cétones et des hétérosides cardiotoniques par colorimétrie (réactif de <i>BALJET</i>, réaction de type <i>MEISENHEIMER-ZIMMERMANN</i>)</p>

Acide sulfurique concentré	H ₂ SO ₄ à 98% (m/m)	L'H ₂ SO ₄ est surtout un acide très fort (pK _{a1} < 0), doté de très faibles propriétés oxydantes. Il va protoner les structures hydroxylées et les déshydrater, provoquant l'apparition de doubles liaisons qui, lorsqu'elles sont conjuguées, donnent des dérivés colorés. C'est le cas avec les phénols et les stéroïdes (réaction de <i>SALKOWSKI</i>). On l'utilise aussi pour faire la révélation des plaques CCM.
Aldéhyde anisique	 <p>Aldéhyde anisique en présence d'acide sulfurique concentré (2 solutions sont décrites dans la pharmacopée !).</p>	Il s'agit d'un réactif universel utilisé principalement en analyse de matières végétales par chromatographie. En milieu acide fort, la fonction aldéhyde de ce réactif s'active et peut réagir sur des cycles aromatiques riches en électrons pour former des colorants de type di- et triarylméthane. Parallèlement, l'acide peut libérer des espèces réactives à partir de la substance à analyser, probablement des aldéhydes, qui peuvent réagir avec le cycle aromatique riche en électrons de l'anisaldéhyde et donner des colorants du même type.
<i>BALJET</i>	Voir acide picrique	
<i>BERTRAND</i> (phosphotungstique)	xWO ₃ , yP ₂ O ₅ , zH ₂ O sol. à 10 % (m/v). Dans la pharmacopée, il est repris sous le nom « solution d'acide phosphotungstique ».	- Le réactif précipite sous forme de phosphotungstate de base azotée protonée (structure du sel non-déterminée). - En présence de réducteur, le tungstène à l'étage d'oxydation +6 est réduit en sous-oxydes de W bleus. Ce réactif permet donc de détecter également les réducteurs comme les phénols et les thiols.
<i>BERTRAND</i> (silicotungstique)	SiO ₂ , 12 WO ₃ , n H ₂ O	- Le réactif précipite sous forme de silicotungstate de base azotée protonée (structure du sel non-déterminée). - En présence de réducteur, le tungstène à l'étage d'oxydation +6 est réduit en sous-oxydes de W bleus. Ce réactif permet donc de détecter également les réducteurs comme les phénols et les thiols.
<i>BOUCHARDAT</i> = iode ioduré	Solution de concentration variable en I ₂ (généralement pas inférieure à 2% (m/v) en I ₂) et contenant du KI pour solubiliser l'iode.	- Le premier rôle est la détection des réducteurs. L'iode se réduit rapidement en iodure, faisant ainsi passer la solution du brun à l'incolore. En cas de difficulté de visualisation du virage, l'ajout d'empois d'amidon permet de voir cette réaction par un passage du bleu à l'incolore. - Il est utilisé également comme réactif de précipitation qui forme avec les sels d'amine protonée des précipités de « periodure » (I ₃ ⁻).

<i>DRAGENDORFF</i>	Solution d'iodobismuthate de potassium (KBiI_4) de concentrations variables	<ul style="list-style-type: none"> - Il précipite avec les sels d'amines protonées pour donner des solides de couleur orange, brun à rouge brique. - Dans certains cas, un noircissement de la solution peut indiquer la présence d'agent réducteur puissant. - Lorsque le réactif est utilisé pour révéler les plaques CCM, on ajoute parfois du nitrite de sodium. La raison n'est pas connue mais cela augmente probablement la sensibilité du réactif.
<i>EHRlich</i>	Solution de para-diméthylaminobenzaldéhyde à 4% en milieu acide chlorhydrique alcoolique.	Bien que pouvant fonctionner avec beaucoup de structures différentes (surtout celles qui sont riches en électron comme les O-aromatiques), ce réactif est moins universel que celui de <i>VAN URCK</i> . Il peut toutefois être utilisé pour les dérivés d'indole ou de pyrrole (dérivés du tryptophane, alcaloïdes de l'ergot de seigle).
<i>FEHLING</i> = Réactif cuprotartrique ou réactif cuprocitrique	<p>2 Solutions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>FEHLING</i> A : solution de sulfate de cuivre (II) à $\approx 6\%$ - <i>FEHLING</i> B : solution d'acide tartrique (ou un de ses sels) à $\approx 30\%$ dans du NaOH à $\approx 12\%$. <p>Avant utilisation, des volumes égaux des deux solutions sont mélangés et chauffés au bain-marie pour vérifier qu'aucune réaction ne se produit sans substance à analyser.</p>	<p>En milieu alcalin, le Cu^{2+} devrait précipiter sous forme de $\text{Cu}(\text{OH})_2$. L'utilisation de l'acide tartrique permet d'obtenir un complexe stable et soluble dans l'eau. Le mélange des réactifs A et B donne donc une solution bleue intense limpide.</p> <p>Le réactif a 2 utilisations.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La plus connue est sa capacité à détecter les réducteurs. Dans ce cas, le Cu^{2+} est réduit en Cu^+ qui précipite sous forme de Cu_2O rouge typique (des couleurs orange ou jaune foncée sont parfois obtenues suivant les cas). Cette méthode est souvent utilisée pour les sucres réducteurs mais est tout aussi valable pour les autres composés réducteurs. 2. Dans certains cas, le <i>FEHLING</i> peut être utilisé pour faire des réaction de biuret. La coloration est alors violette (différente du bleu initial). Les aminoalcools donnent des résultats positifs. <p>N.B. On peut aussi noter que le réactif cuprocitrique est tout-à-fait équivalent.</p>

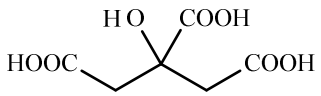
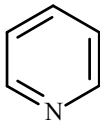
<i>FROEDE</i>	Solution d'acide molybdique (H_2MoO_4) ou de molybdate de sodium (Na_2MoO_4) à 0,5 % dans l'acide sulfurique concentré.	Le réactif est sensible aux réducteurs qui vont transformer les sels de Mo (VI) en sous-oxyde de molybdène. On obtient des colorations variables (bleu, vert,...). Le réactif est peu spécifique, souvent effectuée sur des alcaloïdes et des produits hétérocycliques.
Iode (pour révélation CCM)	I_2 L'iode utilisé ici est gazeux (gaz violet) !	L'iode se fixe à de nombreuses molécules organiques et peut parfois les oxyder en générant alors des colorations caractéristiques ou en s'y fixant (addition sur des doubles liaisons ou des cycles aromatiques par exemple). Cependant, il peut aussi former des complexes ou, plus simplement, interagir avec les molécules sans les modifier. Ces molécules prennent alors une coloration brune. Beaucoup de composés sont capables de réagir de la sorte et l'iode est ainsi un révélateur assez universel mais qui donne surtout de bons résultats avec les composés azotés et aromatiques. Sans transformation chimique des molécules analysées, les taches sont toujours brunes ou jaunes foncés.
<i>LAFON</i>	Mélange de sélénite de sodium et d'acide sulfurique concentré, aussi appelé réactif sulfosélénieux.	Ce réactif est reconnu comme faisant partie des moyens d'analyser les alcaloïdes ainsi que certains barbituriques et les réducteurs en général. Il va oxyder ces structures et fournir des colorations allant du rouge ou vert et au bleu. L'origine des colorations est inconnue.
<i>LIEBERMANN</i>	Mélange de HNO_2 et d' H_2SO_4 obtenu par addition de $NaNO_2$ à de l'acide sulfurique concentré.	Le réactif produit des colorations très variables principalement avec les cycles aromatiques riches en électrons et, plus particulièrement, les phénols (et leur éthers) et les amines aromatiques.
Lugol = Iode ioduré	I_2 à 5% + KI Voir <i>BOUCHARDAT</i>	
<i>MANDELIN</i>	Solution de vanadate ammonique (NH_4VO_3) dans l'acide sulfurique concentré.	Ce réactif peu spécifique est sensible aux réducteurs qui transforment le V(+5) en sous-oxydes de vanadium colorés en bleu ou en vert. D'autres couleurs (violet, brun ou rouge) peuvent être obtenues en fonction des produits formés à partir des composés analysés.

<i>MARQUIS</i>	Mélange de 1 volume de formol et de 9 volumes d'acide sulfurique concentré. Cependant, d'autres proportions proches (2:8 plus généralement) peuvent être aussi rencontrées. A ne pas confondre avec le réactif appelé « acide sulfurique formolé », qui est un mélange de 6 volumes de formol et de 4 volumes d'acide sulfurique concentré.	Extrêmement courant, les diverses formes du réactif réagissent avec les cycles aromatiques pour donner des colorants de type di- ou triarylméthanes. La réponse dépend fort de la nature des substituants placés sur le cycle, les groupements donneurs d'électrons (-OH, -OR, -NR ₂) donnant les meilleurs résultats. Les colorations sont très variables, mais certains produits possédant des structures particulières sont connus pour fournir des résultats très caractéristiques comme les morphiniques (violet) et les amines sympathomimétiques comme l'amphétamine (orange). Il est donc très utilisé en toxicologie. Il est aussi utilisé pour les pénicillines. L'« acide sulfurique formolé », beaucoup moins utilisé, donne des colorations différentes et ne doit pas être confondu avec le « vrai » <i>MARQUIS</i> .
<i>MAYER</i>	Mélange de HgCl ₂ et de KI en solution dans l'eau, ce qui fournit de l'iodomercurate de potassium (K ₂ HgI ₄).	Tout comme le réactif de <i>DRAGENDORFF</i> , l'iodomercurate précipite les bases azotées en solution acide sous forme d'iodomercurate. Il fonctionne bien avec les alcaloïdes et toute autre molécule de masse moléculaire suffisamment élevée.
<i>MILLON</i>	Mélange de Hg ²⁺ , Hg ⁺ , HNO ₃ et HNO ₂ obtenu par dissolution de Hg dans de l'acide nitrique concentré.	Le réactif réagit avec les phénols pour donner des colorations rouges (cf. chapitre sur les phénols).
<i>NESSLER</i>	Solution saturée de HgCl ₂ auquel on ajoute suffisamment de KI pour dissoudre le précipité de HgI ₂ formé. On ajoute alors du NaOH 40 % pour obtenir une solution alcaline d'iodomercurate potassique (complexe stable).	Outre qu'il permet d'identifier les ammoniums, il permet de détecter les réducteurs. La réaction fonctionne d'autant mieux que le milieu est alcalin et que les réducteurs libèrent des électrons et des H ⁺ . Ces derniers sont captés par le NaOH, ce qui déplace la réaction vers la droite. On obtient alors un précipité gris-noir de Hg (des colorations brunes plus ou moins foncées peuvent être aussi observées).
<i>SCHIFF</i>	Solution de fuchsine décolorée par du NaHSO ₃ .	Elle détecte les aldéhydes. En raison de l'encombrement stérique que présente la molécule, elle est spécifique des aldéhydes linéaires de faible masse moléculaire (formaldéhyde et acétaldéhyde). Un réactif dérivé permet, quant à lui, de détecter les sulfites (voir Pharmacopée).

Sulfovanillique	Solution de vanilline dans l'acide sulfurique concentré (1:20).	Au même titre que le réactif de <i>MARQUIS</i> , le réactif sulfovanillique va former des colorants de type tri- ou diarylméthane. Cependant, son usage est plus spécifique de certaines classes de composés comme les terpènes (hydrocarbures insaturés) ou les barbituriques.
<i>TOLLENS</i>	= nitrate d'argent ammoniacal Solution obtenue par ajout progressif d'ammoniaque diluée à une solution de nitrate d'argent 0,1N. Le réactif est prêt lorsque le précipité initial d'Ag ₂ O/AgOH est dissout.	Il permet de détecter les réducteurs. La réaction fonctionne d'autant mieux que le milieu est alcalin et que les réducteurs libèrent des électrons et des H ⁺ . Ces derniers sont captés par le NH ₄ OH, ce qui déplace la réaction vers la droite. On obtient alors un précipité gris-noir d'Ag (des colorations brunes plus ou moins foncées peuvent être aussi observées).
<i>VAN URCK</i>	Solution de para-diméthylaminobenzaldéhyde à 1 % en milieu acide sulfurique.	C'est un réactif très général, proche de celui d' <i>EHRlich</i> . Il donne des colorations variables avec de nombreuses structures mais certaines d'entre elles donnent des résultats relativement caractéristiques comme les alcaloïdes de l'ergot de seigle (violet) et les cannabinoïdes (rouge).

ANNEXE 3: Principaux réactifs acides, bases, oxydants et réducteurs utilisés en analyse pharmaceutique (classés par ordre alphabétique)

OXYDANTS		REDUCTEURS	
Noms	Formules	Noms	Formules
Acide nitrique	HNO ₃	Bisulfite de Na	NaHSO ₃
Brome	Br ₂	Ferrocyanure de K	K ₄ Fe(CN) ₆
Bromate de K	KBrO ₃	Hydrogène naissant (zinc, aluminium, aluminium-nickel en milieu acide)	Zn Al Ni
Chlore	Cl ₂	Iodure de K	KI
Chlorure ferrique	FeCl ₃	Métabisulfite de Na	Na ₂ S ₂ O ₅
Dichromate de K	K ₂ Cr ₂ O ₇	Sulfate ferreux	FeSO ₄
Ferricyanure de K	K ₃ Fe(CN) ₆	Sulfite de Na	Na ₂ SO ₃
Hyprobromite de Na	NaOBr	Thiosulfate de Na	Na ₂ S ₂ O ₃
Hypochlorite de Na (eau de Javel)	NaOCl		
Iodate de K	KIO ₃		
Iode	I ₂		
Molybdate d'ammonium ou de Na	(NH ₄) ₂ MoO ₄ ou Na ₂ MoO ₄		
Nitrate de cérium et d'ammonium	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆		
Periodate de Na	NaIO ₄		
Permanganate de K	KMnO ₄		
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂		
Sulfate de cérium et d'ammonium	(NH ₄) ₄ Ce(SO ₄) ₄		
Trioxyde de chrome	CrO ₃		
Vanadate d'ammonium	NH ₄ VO ₃		

ACIDES		BASES	
Noms	Formules	Noms	Formules
Acide acétique	CH ₃ COOH	Ammoniaque	NH ₃ en solution aqueuse = NH ₄ OH
Acide borique *	H ₃ BO ₃	Diéthylamine	CH ₃ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
Acide citrique ***		Borax = tétraborate de Na	Na ₂ B ₄ O ₇
Acide formique	HCOOH	Carbonates (Na, K, NH ₄ , Li ****, ...)	M _n (CO ₃) _{n/2}
Acide méthanesulfonique	CH ₃ SO ₃ H	Bicarbonates (Na, K, NH ₄ , Li ****, ...)	M(HCO ₃) _n
Acide nitrique	HNO ₃	Hydroxyde de Na	NaOH
Acide oxalique	HOOC-COOH	Hydroxyde de K	KOH
Acide perchlorique	HClO ₄	Hydroxyde de tétrabutylammonium ****	N ⁺ (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₄
Acide phosphorique	H ₃ PO ₄	Méthanolate de Na **	CH ₃ ONa
Acide sulfurique	H ₂ SO ₄	Phosphate mono-, di- et trisodique	NaH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄ Na ₃ PO ₄
Chlorure d'aluminium *	AlCl ₃	Pyridine	
Trifluorure de bore *	BF ₃	Triéthylamine	N(CH ₂ CH ₃) ₃

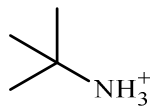
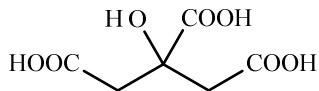
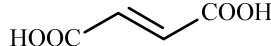
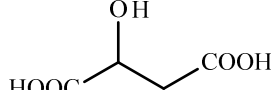
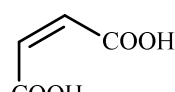
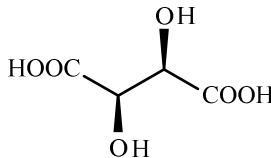
* Ces acides sont, en fait, des composés aprotiques qui possèdent des cases vides. Ce sont donc des acides de *LEWIS* qui peuvent recevoir des doublets non-liants et former des complexes.

** Obtenu par réaction du Na métallique sur du méthanol.

*** Attention : ces polyacides présentent plusieurs pKa !

**** Ces réactifs ont l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques.

ANNEXE 4: Principaux agents chimiques utilisés pour salifier les médicaments acides et basiques (classés par ordre alphabétique)

Sels pour les médicaments acides		Sels pour les médicaments basiques	
Noms	Structures	Noms	Structures
Calcium	Ca ²⁺	Acétate	CH ₃ COO ⁻
Erbumine (tert-butylamine)		Bromure (bromhydrate)	Br ⁻
Magnésium	Mg ²⁺	Chlorure (chlorhydrate)	Cl ⁻
Potassium	K ⁺	Citrate	
Sodium	Na ⁺	Fumarate	
		Malate	
		Maléate	
		Nitrate	NO ₃ ⁻
		Tartrate	

INDEX GENERAL

Les noms commençant par des lettres grecques se trouvent à la fin de l'index.

Les réactifs qui commencent par des chiffres sont classés suivant la première lettre de l'eau.

abréviations	5	Acide phosphomolybdique	165, 171
acétaldéhyde	39, 175	Acide phosphomolybdotungstique	171
acétals	118	Acide phosphorique	178
acétate d'éthyle	36, 70	acide phosphotungstique.....	112, 171
acétylacétone	50	acide picrique.....	57, 91, 112, 131, 171
acétylcholine.....	99	Acide propionique	70
Acétyle	7	acide salicylique.....	52, 79
Acétylène.....	7	acide silicotungstique.....	112
acétylure	27	Acide sorbique	76
acide 3,5-dinitrobenzoïque	57, 91	acide sulfamique	142
acide acétique	67, 70, 92, 178	acide sulfanilique diazoté	134, 160
acide ascorbique	56, 164	Acide sulfurique.....	178
acide aspartique	113	Acide sulfurique concentré.....	112, 172
Acide benzoïque	67, 79	acide sulfurique formolé.....	175
acide borique	119, 178	acide tartrique	72
acide carbamique.....	100	acide thiobarbiturique	76
acide carbonique.....	104	acide thioglycolique.....	60
acide carboxylique.....	36	Acide trichloracétique.....	67
acide chromique	38	acide tropique.....	57
acide chromotropique	52	Acide undécylénique	77
Acide citrique	74, 178	acides aminés	14, 112
acide diazobenzène sulfonique.....	134	Acides carboxyliques.....	64
acide dihydroxyfumarique.....	73	acides hydroxamiques.....	69, 81
acide fluorhydrique	32	acides sulfoniques.....	61
Acide formique.....	67, 178	acidité.....	66
Acide fumarique	76	Acroléine.....	45
Acide gluconique.....	78	acyle	36
acide glutamique	113	adamantane	168
acide glyoxylique	71, 72, 76, 157	adrénaline.....	138
acide hydroxamique	104, 144	Alcaloïdes	111
acide lactique.....	39, 75	alcène	23
Acide maléique.....	76	alcool éthylique.....	35
acide malonique.....	67	alcool primaire	36
Acide méthanesulfonique	178	alcool secondaire	36
acide molybdique	174	alcool tertiaire	36
acide nitreux	93, 140, 143	alcools	35
Acide nitrique.....	177, 178	alcyne	26
Acide nitrique concentré	112, 170	aldéhyde.....	36
Acide nitrique fumant.....	170	aldéhyde anisique.....	51, 136, 172
Acide oxalique.....	67, 71, 178	aldéhyde salicylique.....	110
acide periodique	119	aldéhydes (réaction avec le phénols)	136

- aldoses 121
alizarine 32
allergies 64
alliage nickel-aluminium 31
allyle 7, 23
alterné 11
aluminium 31
amides 68, 100
amidines 107
Amines 84
Amines aliphatiques 84
Amines aromatiques 138
amines sympathomimétiques 105, 175
aminoalcools 119, 173
aminogluthétimide 107
aminophénazone 135
aminophénazone(4-) 135
aminopyrazolone 135
aminopyrimidine (2-) 108
aminosides 125
Ammoniaque 178
ammoniums quaternaires 11, 98
amphétamine 175
Amyle 8
angle dièdre 11
anhydride 36
anhydride acétique 37, 38, 74, 92, 118
anhydride phtalique 135
anilides 138
aniline 138
anisaldéhyde 51, 136
anomère 15
anomérique 121
anti 11, 13
antiseptiques 99
argent (nitrate) 106
arginine 109, 113
ARNOW 137
aromaticité 57
atropine 16, 57
atropiniques 170
axial 19
azathioprine 145
aziridine 84, 86, 168
azlactone 115
barbituriques 100, 176
barbituriques (dosage) 106
base de *SCHIFF* 47, 49, 92, 114, 139
basicité 91
bâteau 19
benzaldéhyde 45, 110, 118
benzalkonium 99
benzidine 167
benzimidazole 162, 169
benzoates 36
benzodiazépines 86
benzodiazépinones 57
benzopyrrole 152
benzoquinone 94
benzyle 8, 28
BIAL 124
Bicarbonates 178
bisulfite 48
Bisulfite de Na 177
biuret 104, 116, 173
bleu de méthylène 166
bleu de molybdène 171
bleu de nitrotétrazolium 165
bleu de tétrazolium 164, 165
borax 119, 178
BRATTON-MARCHAL 144
bromate 26
Bromate de K 177
brome 34, 177
bromoforme 29, 34
bromuration 133, 143
bromure de cyanogène 150
bromure de potassium 142
bromure d'iode 26
bromure/bromate 26
butanolide 83
Butanoyle 8
buténolide 57
Butyle 8
butylscopolamine 11
Butyraldéhyde 45
butyrophénones 57
Butyryle 8
CAHN-INGOLD-PRELOG 12
cannabinoïdes 176
captopril 60
carbamates 38, 100
carbène 29
carbocation 30
Carbonates 178
carbone anomérique 121
carbone chiral 9
carbonyle 43
carbures 27
carbylamine 34, 143

- catalyseur.....36
 catéchol.....130
 catécholamines138
 CCM.....78, 116, 117
 cérium.....177
 cétirizine86
 cétoacide.....119
 cétone36, 54
 cétone α,β -insaturée94
 cétooses121
 céstéroïdes57
 cétylpyridinium99
 cétyltriméthylammonium99
 chaise.....19
 CHEN-KAO.....105
 chloral.....46
 chloramide.....117
 chloramphénicol145
 chlore34, 177
 chlorhexidine109
 Chloro(1)-2,4-dinitrobenzène.....110, 151
 chlorodinitrobenzène110
 chloroforme29, 34, 143
 chlorure d'acétyle.....37, 92, 118
 chlorure d'acide.....36
 chlorure d'acyle.....36
 Chlorure d'aluminium178
 chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle37
 chlorure de baryum.....63
 chlorure de benzoyle37, 144
 chlorure de calcium144
 chlorure de paranitrobenzoyle37
 chlorure de thionyle.....68
 chlorure de triphényltétrazolium165
 chlorure ferrique.....132, 177
 chromatographie en phase gazeuse81
 chrome111
 cimétidine160
 Cinnamaldéhyde.....45
 cis24
 cis-trans10
 Citrate179
 clonidine85, 160
 clorazépan86
 cobalt (sels)106
 colorants6
 configuration absolue10
 conformation11
 conformères11
 contre-ion62, 98
 cornutine157
 CRAM14
 cuivre63
 cuivre (lame ou fil)31
 cuprocitrique (réactif)123, 163
 cuprotartrique (réactif).....123, 163, 173
 Cyclobutyle.....8
 cyclohexane19
 Cyclohexyle8
 cyclopentane20
 Cyclopentyle8
 cyclophosphamide11, 117
 Cyclopropyle.....7
 cystéine56, 113
 D,L.....14
 décalé11
 DENIGES.....58, 74
 déshydratation.....35
 dialdéhyde malonique.....76
 dialdéhyde succinique.....96
 diamines105
 diarylméthane135
 diastéréoisomères.....10, 13
 diazépine86
 diazoïques134, 140
 diazonium42, 71, 110, 134, 140
 diazotation.....144
 dicétones119
 dichlorophénolindophénol164
 dichromate de K.....177
 diéthanolamine.....39
 Diéthoxytétrahydrofurane(2,5)96
 Diéthylamine.....178
 diformazan164
 dihydropyridines50
 dihydroxynaphtalène.....125
 diméthylaminobenzaldéhyde (4-)105
 dinitrobenzoates.....36
 dinitrophénylhydrazine47
 diols.....24, 25, 119
 diphénols.....130, 137
 diphénoquinones130
 diphénylamine.....167
 disaccharides.....122
 disulfures.....58
 dopamine.....138
 dosage de l'éthanol.....38
 E 24
 eau de Javel.....177
 échange27

- éclipsé..... 11
 effet inductif 129
 effet mésomère 127
 effets inducteurs 127
 électronégativité 27
 élimination..... 35
EMERSON..... 135
 énamine 39, 87
 énantiomères..... 10, 12
 énol 44
 entacapone 145
 entgegen 24
 éphédrine 89, 93, 105
 épimère 15
 équatorial 19
 Erbumine 179
 ergot de seigle..... 155, 176
 ergotamine 157
érythro 13
 érythronolide 83
 ester 36, 81
 Ester sulfurique 61
 estérification 118
 esters nitreux 83
 esters nitriques 83
 esters phosphoriques 83
 éthanol 35, 39, 40
 Ethanoyle..... 7
 Ethinyl 7
 éthinyloestradiol 27
 éthoxy 39, 42
 Ethyle 7
 éthylèneglycol 118
 excès énantiomérique 15
 Fe^{3+} 166
FENTON..... 73
 ferricyanure de K..... 166, 177
 ferricyanure de potassium 53, 71, 134
 ferrocyanure 177
FISHER 14
 flavonoïdes 171
 fluor 32
 fluorescéine 135
FOLIN 95
FOLIN-CIOCALTEU 171
FOLIN-WU..... 171
 formaldéhyde..... 48, 50, 52, 119, 175
 formazan..... 7, 53, 71, 164
 formol 175
 formyl 44
 formyle..... 7
 fuchsine..... 48, 175
FUJIWARA 33, 149
 Fumarate 179
 furane 161
 furane 168
 furanoses 122
 furfural 123, 139
FURTH-HERMANN 74
GIBBS 134
 glycérine 118
 glycérol 118
 glycol 24
 guaiacol..... 52
 guanétidine..... 109
 guanidines 107
GUARESCHI-LUSTGARTEN. 32, 124, 133
 haloforme 39
 halopéridol 57, 85
HANTZSCH 50
HANTZSCH-WIDMAN 88
HAWORTH 14, 121
 hémiacétals 120
 hétérosides cardiotoniques..... 57
 Hexahydropyrimidine 85
 hexétidine..... 105
 Hexétidine..... 85
 hexoses..... 121
 Hexyle..... 8
 HF 32
 histamine..... 160
 histidine..... 113, 160
HOFMANN..... 99
 hormones..... 27
 hydantoïnes 100
 hydrates 45
 hydrates de carbone 120
 hydrazides 109
 hydrazine..... 47, 109
 hydrazone..... 47
 hydrazones 109
 hydrocarbures saturés 19
 hydrogène 31, 177
 Hydrogène naissant..... 177
 hydromorphinones 57
 hydroquinone 94, 130
 hydroxycétones 119
 Hydroxyde de K..... 178
 Hydroxyde de Na..... 178
 Hydroxyde de tétrabutylammonium..... 178

- hydroxylamine.....47, 69, 81
 Hydroxyméthylfurfural(5).....123
 Hypochlorite de Na177
 Hyprobromite de Na.....177
 imidazole161
 imidazole158
 imidazole169
 imidazolidine.....85, 108, 158, 168
 imidazoline.....56, 85, 158, 168
 imides100
 Imine.....47
 iminium39
 indamine143
 indanetrione93
 indicateurs acido-basiques.....135
 indice d'acide68
 indice d'esters.....82
 indice de peroxyde42
 indice de saponification.....82
 indice d'hydroxyle38
 indice d'iode.....26
 indole152, 169
 indométacine156
 indophénol137
 inhibiteurs de la pompe à proton64
 insuline60
 inversion de *WALDEN*89
 Iodate de K177
 iode34, 177
 Iode (pour révélation CCM).....174
 iode (solution)172
 Iode ioduré.....174
 iodobismuthate de potassium91, 173
 iodoforme29, 34, 39
 iodomercurate de potassium...91, 123, 163,
 175
 Iodoplatinate de potassium.....112
 Iodure de K.....177
 Isobutyle8
 isocyanate38, 104
 isomères.....9
 isomères chimiques9
 isomérisation des alcènes24
 isoniazide.....111
 isonitrile.....34, 95, 143
 Isopentyle8
 isopropanol35, 39, 40
 Isopropyle.....7
 isoquinoléine162, 169
 isoquinoline.....162, 169
KELLER.....157
KOPPESSHAAR133
 lactames100
 lactitol120
 lactols120
 lactone α - β insaturée cyclique57
 lactones83
LAFON.....174
 laurilsulfate sodique.....62
LEGAL39, 55, 60, 74, 75
 lévodopa.....115
 lidocaïne.....57
LIEBERMANN137, 143, 174
 lincosamide85
 liposolubilité23
 Lugol.....174
 lysine.....113
MALAPRADE119
 Malate179
 Maléate179
 mannitol118, 125
MARQUIS.....51
MEISENHEIMER56
MEISENHEIMER-ZIMMERMANN.....56,
 133, 170, 171
 méprobamate.....107
 mercaptans58
 mercure136
 mercure (sels).....106
 mésos10
 Métabisulfite de Na.....177
 métadinitrobenzène.....56
 métaux de transition.....60
 metformine.....109
 méthanol35
 Méthanolate de Na.....178
 Méthanoyle7
 méthionine56
 méthoxy42
 méthoxybenzaldéhyde51
 méthylbenzothiazolone-hydrazone (3-) 134
 méthyldopa115
 Méthyle7
 méthylène.....7, 22
 méthylthioéthers60
 méthylthiols56
 Méthyne7
MICHAËL (Réaction)94
MILLON.....136

miroir d'argent.....	73	Oses.....	120
mitomycine.....	84	Oxime	47
<i>MOLLISH</i>	124	oxyde de magnésium	32
molybdate de sodium	174	paires d'ions.....	98
Molybdates	177	para-diméthylaminobenzaldéhyde . 92, 105,	
monosaccharides	122	110, 139, 155, 173, 176	
morphiniques.....	175	para-diméthylaminocinnamaldéhyde... 105,	
MTT	164	139	
mutarotation	122	paraffines	22
N,N-dicyclohexylcarbodiimide	68	paraformaldéhyde	46
naphazoline.....	160	para-méthoxybenzaldéhyde	51
naphtol.....	130	para-nitroaniline diazotée	97
naphtol (1-).....	109	paranitrobenzoates	36
naphtol (2-).....	124, 141	pararosaniline.....	50
Naphtoquinone(1,2) 4-sulfonate sodique	95	<i>PARRI</i>	106
naphtyléthylènediamine	141	<i>PAULY</i>	160
N-butylscopolamine	11	pénicillamine.....	60
Néopentyle	8	pénicillines.....	175
néostigmine	99	pentabromoacétone	74
<i>NEWMAN</i>	14	pentanolide.....	83
nickel-aluminium	31	pentoses.....	121
ninhydrine.....	93, 114	Pentyle	8
nitrate d'argent	30	peptides	116
nitrate d'argent ammoniacal...63, 123, 163,		Periodate de Na.....	177
176		Permanganate de K.....	177
nitrate de bismuth	166	peroxydation	41
nitrate de lanthane	70	Peroxyde d'hydrogène	177
nitrate de zirconyle	32	<i>PESEZ</i>	72, 76
nitrates (identification)	57	pH isoélectrique	116
nitration	57, 133, 143, 170	phase mobile de chromatographie	119
Nitrés	143	phénolphtaléine.....	135
nitrite	93, 140	phénols.....	129, 172
nitroaniline diazotée	97	Phényle	8
Nitroaromatiques	143	phénylènediamines	138, 167
nitrobenzène	57	Phényléthylamine	89
nitrofuranes.....	145	phénylhydrazine.....	47, 53, 71, 78, 125
nitroimidazoles	145	phloroglucine	52
nitroprussiate	39, 55	phloroglucinol.....	52
nitrosamines	93	phosphates.....	178
nitrosyle.....	137	phosphotungstique (réactif)	172
N-O radical	91	pipérazine.....	39, 86, 87, 168
nomenclature	12	pipéridine	39, 85, 89, 168
nomenclature de <i>HANTZSCH-WIDMAN</i>	88	pK isoélectrique	113
noradrénaline	138	polarimétrie.....	18
noréphédrine.....	105	polyformaldéhyde	46
N-oxyde.....	91	Polyols	117
oléfine.....	23	polysaccharides.....	122
oméprazole	11, 64	Ponts disulfures.....	58
orcinol.....	124	pourpre de <i>RUHEMANN</i> S	114
osazone	125	pouvoir rotatoire spécifique.....	119

- prodrogues83
 Propanoyle.....7
 Propargyle7
 Propionyle7
 Propyle7
 propylèneglycol118
 Protéines116
 Pseudochiral16
 purine.....158, 160, 162
 pyranoses122
 pyrazine161
 pyrazine146
 pyrazine169
 pyrazole161
 pyrazole169
 pyridine.....33, 37, 38, 146, 178
 pyridinium148
 pyridone.....148
 pyridostigmine.....99, 146
 pyrimidine161
 pyrimidine146, 151
 pyrimidine169
 pyrocatechol125, 130
 pyrrole96, 152, 168
 pyrrolidine85, 86
 quinhidrone.....94
 quinoléine162, 169
 quinoline.....162, 169
 quinones130
 quinones-imines134
 quinuclidine.....89, 168
 Radical alkyle.....7
 Radicaux alkyles7
 réactif cuprocitrique173
 Réactif d'*EHRlich*155, 173
 Réactif de *BALJET*57, 171, 172
 Réactif de *BERTRAND*112, 172
 Réactif de *BOUCHARDAT*111
 Réactif de *DENIGES*58, 74
 Réactif de *DRAGENDORFF* ..91, 111, 166,
 173
 Réactif de *FEHLING*.....44, 110, 123, 163
 Réactif de *FOLIN-CIOCALTEU*95, 171
 Réactif de *FROEDE*112
 Réactif de *GIBBS*134
 réactif de *GIRARD*48
 Réactif de *KEDDE*57
 Réactif de *LAFON*.....174
 Réactif de *LIEBERMANN*137, 143, 174
 Réactif de *MANDELIN*.....112, 174
 Réactif de *MARQUIS*..... 51, 112, 136, 175
 Réactif de *MAYER* 91, 111, 163, 175
 Réactif de *MILLON* 136, 175
 Réactif de *NESSLER*..... 44, 123, 163
 Réactif de *NYLANDER*..... 123, 166
 Réactif de *RAYMOND* 57
 Réactif de *SCHIFF* 48
 Réactif de *TOLLENS* 44, 73, 123, 163
 Réactif de *VAN URCK*..... 155
 Réactif Sulfovanillique 176
 réactions 5
 Reineckate d'ammonium..... 111
 reineckates 99
 réserpine..... 156
 résorcine..... 130
 résorcinol 125, 130
 rotamères..... 11
RUHEMANN..... 114
SAKAGUCHI 109
 salicylaldehyde 110
SALKOWSKI..... 172
SANCHEZ..... 42
 saponification..... 81, 82
 Sec-butyle 8
 Sel de *REINECKE* 111
SELIWANOFF 125
 Sels..... 179
 semicarbazide 47
 semicarbazone..... 47
 sérotonine..... 138, 155, 157
 silicotungstique (réactif) 172
SIMON 39
SIMON-AWE..... 39
 SN1 30
 SN2 30
SOMOGYI-NELSON..... 171
 sorbitol 118, 125
 stéréochimie 9
 stéréoisomères..... 9
 stéroïdes 22, 172
 streptomycine..... 109
 strychnine..... 157
 Styryle..... 8
 sublimation 79
 substitution électrophile aromatique.... 126
 Substitution nucléophile 30
 sucres 14, 120
 sucres réducteurs..... 173
 sulfaguanidine..... 109
 sulfamate d'ammonium..... 142

- sulfamidés.....143
 sulfate de manganèse.....39
 Sulfate ferreux177
 sulfates.....61
 sulfite.....56, 175
 Sulfite de Na.....177
 sulfocyanure111
 sulfonamides.....61
 sulfonates.....61
 sulfone59, 61
 sulfo-nitrique (mélange).....112
 sulfoxyde11, 59, 61
 sulfure.....56
 sulfure de carbone96
 symboles.....5
 syn11, 13
 tanins171
 Tartrate179
 tautométrie.....44
 tautométrie céto-énolique44
 tensio-actif.....98
 terbinafine.....27
 terpènes.....176
 Tert-butyle.....8
 test d'aromaticité.....57
 tétraborate de Na119, 178
 tétrahydrofurane122
 tétrahydropyrane.....122
 tétraphénylborates99
 tétrazole161
 tétrazole169
 tétrazolium (sels).....164
 théobromine.....106
 théophyllidine.....160
 théophylline.....106, 160
 Thiazole.....161
 Thiazole.....169
 thiobarbituriques.....56
 thiocarbamate96
 thiocol.....52
 thioéthers58
 thiols56, 58, 172
 thiopental.....56
 thiophène161
 thiophène168
 thiosemicarbazide.....47
 thiosemicarbazone47
 Thiosulfate de Na.....177
 thiouréide56
thréo13
 thymol124, 130
 thymolphtaléine135
 trans.....24
 triazoïque140
 Triéthylamine.....178
 Trifluorure de bore.....178
 trioxanes.....46
 trioxyde de chrome32, 38, 39, 177
 tropane168
 tropéoline142
 tryptophane155
 tyrosine113, 138
 uréides.....100
 uréthanes100
VAN URCK.....96, 155
VAN URCK (faux)156
 vanadate d'ammonium.....174, 177
 vanilline92, 105, 110, 176
 vicinal28
 vincalcaloïdes157
 vincamine.....157
 vinyne7, 23
VITALI57
VITALI-MORIN57, 170
WALDEN89
WASER-KARRER115
WIDMARCK38
 xanthidrol.....106
 xylitol.....120
 xylométazoline.....85, 160
 yohimbine157
 Z 24
ZIMMERMANN56
 zinc.....31, 71, 144
ZINCKE151
 zusammen24
 zwitterion113
 α-méthylalcools39
 α-méthylaldéhydes39
 α-méthylcétone.....39, 55
 α-méthylènecétone55, 56
 α-naphtol124
 β-naphtol.....141