



CPCM
Centre Préparatoire
aux Carrières Médicales

SACLAY / SORBONNE / UVSQ / UPEC

2^{ème} semestre 2019/2020 – *Philippe Dorizon*

UE SANTE 2

FICHES DE COURS

ISOMERIES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES (D. JOSEPH)

I. LES INTERACTIONS ENTRE LES MOLECULES

A. RAPPELS

LE MEDICAMENT	
son principe actif (PA) molécule minérale ou organique origine naturelle synthétique biochimique (biotechnologie)	Son (ses) excipient(s) chimiquement inertes pharmacologiquement inactives
LE PA	
squelette hydrogéo-carboné Liaisons covalentes peu polarisées (Δ EN très faible) fortes ($> 300-400 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	hétéroatomes (N, O, S, P ...) Liaisons covalentes polarisées à l'origine des propriétés physico-chimiques <ul style="list-style-type: none"> • de la réactivité • de la stabilité, • de l'activité pharmacologique

- Le PA évolue **dans différents fluides biologiques** : natures \neq , pH \neq , environnements \neq , ...
- Le PA interagit avec **différentes substances** : ions, lipides, protéines, sucres, ...
- Le PA doit avoir des **propriétés physico-chimiques, structurales et électroniques** optimales
 \Rightarrow OBJECTIF : être le plus **sélectif** et le plus **affin** possible de sa **cible biologique**, à la **bonne concentration** (pour éviter les effets secondaires et avoir l'**efficacité** recherchée)

B. COMPLEMENTARITE ELECTROSTATIQUE

- Répartition **NON homogène** des électrons : les e- se dirigent vers les atomes **les + EN**
- Zone **nucléophile (Nu)** = **forte** densité électronique (atomes très électronégatifs)
- Zone **électrophile (E)** = **faible** densité électronique (atomes peu électronégatifs)
- ATTRACTION** entre une zone Nu et une zone E et **REPULSION** entre 2 zones de même nature
- Favorise l'approche du principe actif vers la cible (**affinité**) et sa fixation sur sa cible (**sélectivité**).
- INTERACTION à **faible** distance : **liaison covalente, ionique, hydrogène** ou de type **Van der Waals**

liaison covalente (LC)	100- 450 kJ· mol⁻¹	exemple : Action des Pénicillines
Liaison généralement irréversible mais peut-être déplacée . rôle essentiel dans le métabolisme des composés endogènes et des principes actifs Rares cas où le PA agit après formation de LC sur la cible Souvent la LC du PA sur la cible est l'origine du(des) effet(s) secondaire(s) Formation (ou destruction) de LC bloquée après inhibition d'enzyme		
liaison ionique	20 kJ· mol⁻¹	
Ionisation en milieu biologique (milieu polaire protique) Attraction (charges opposées) / Répulsion (charges de même signe) Hydratation : interaction charge + avec l'atome O de l'eau et charge - avec les atomes H de l'eau		
liaison hydrogène	7-40 kJ· mol⁻¹	
Attraction entre un atome H δ^+ lié à O, N, S, Halogène (donneur) et un atome électronégatif (accepteur) appartenant à une autre molécule (intermoléculaire) ou à un autre groupe de la même molécule (intramoléculaire)		
forces de Van der Waals	2 kJ· mol⁻¹	
de type hydrophobe - Attraction / Répulsion entre molécules neutres, polaires ou(et) apolaires - Keesom (effets d'orientation) : entre 2 dipôles permanents / entre 2 molécules polaires - Debye (effets d'induction) : entre 1 dipôle permanent et 1 dipôle induit / entre 1 molécule polaire et 1 molécule apolaire - London (effets de dispersion) : entre 2 dipôles induits / entre 2 molécules apolaires		

C. COMPLEMENTARITE STRUCTURALE

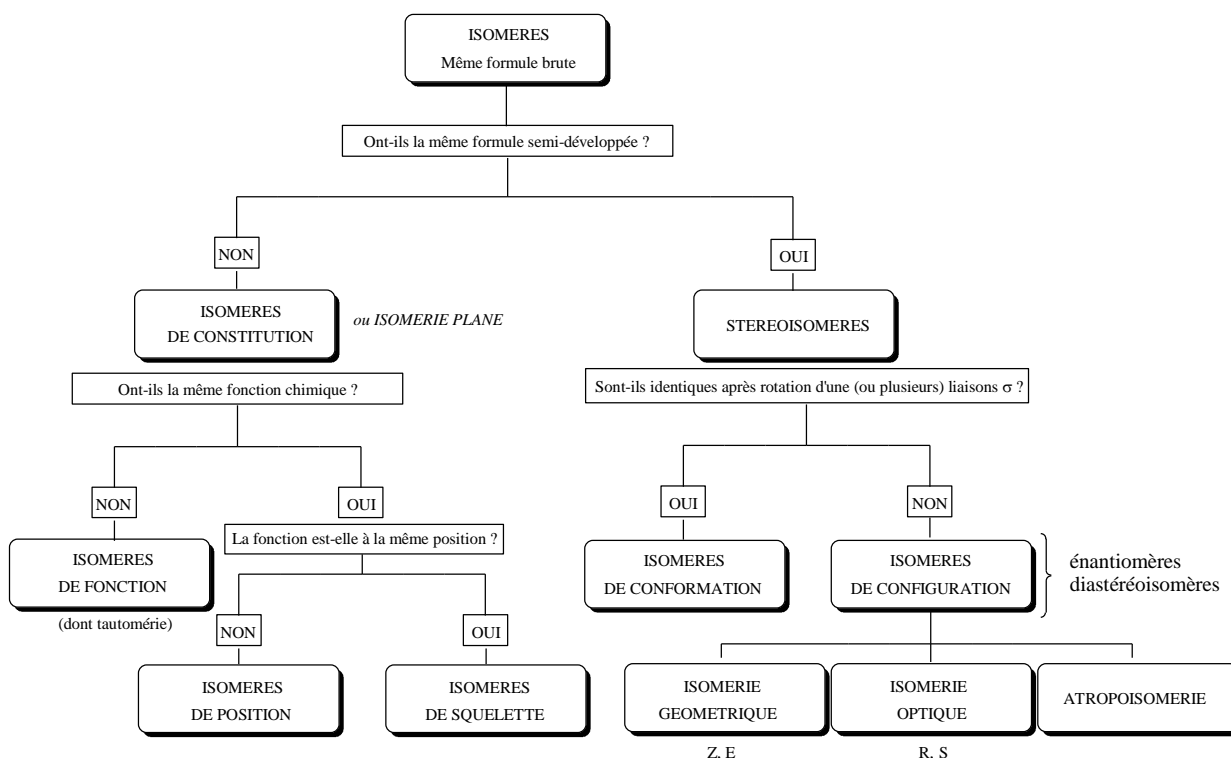
- Image de la **clef - serrure**
- **Flexibilité** des deux molécules
- **Conformation induite** = changement de conformation

Les **propriétés physicochimiques** d'une molécule sont dues aux **groupements fonctionnels** présents
⇒ **réactivité** globale et **propriétés biologiques macroscopiques** de la molécule

L'**activité biologique** d'une molécule est due aux fonctions chimiques présentes mais aussi à sa **structure** (organisation tridimensionnelle) donc aux **interactions répulsives et attractives** (intra- et inter-moléculaires) et à l'**agencement des atomes** (isomérisation)

II. LES ISOMERIES

A. ORGANIGRAMME DE L'ISOMERIE



B. ISOMERIE DE CONSTITUTION OU ISOMERIE PLANE

- **2 isomères de fonction** possèdent
une réactivité chimique, une activité biologique et des propriétés physico-chimiques \neq
- **2 isomères de position** possèdent
les **mêmes** : fonctions (mais position \neq), squelette hydrogénéocarboné, réactivité chimique
une activité biologique et des propriétés physico-chimiques \neq
- **2 isomères de squelette** possèdent
les **mêmes** : fonctions, réactivité chimique, propriétés physico-chimiques
un arrangement du squelette hydrogénéocarboné, un encombrement et des interactions spatiales \neq permettant de s'adapter **au mieux** à la cible et donc d'augmenter l'activité biologique

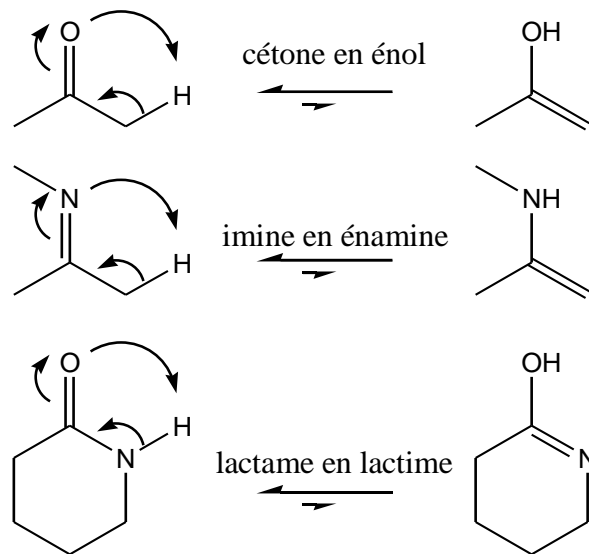
▪ **TAUTOMERIE** ou encore prototropie

- ce sont des **isomères de fonction**

- déplacement simultané d'un atome **d'hydrogène** et d'une liaison π

- 2 formes tautomères sont en **équilibre** : la prépondérance dépend de la **température** et du **pH**.

- **difficiles à séparer et caractériser.**



C. STEREOISOMERIE : ISOMERIE DE CONFORMATION

▪ **2 isomères de conformation** (ou rotamères) sont **identiques** après rotation d'1 (ou +) liaisons σ

Arrangement tridimensionnel \neq , peuvent avoir des activités biologiques \neq (exemple de l'acétylcholine)

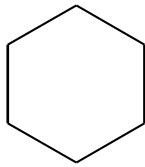
En **équilibre** les uns avec les autres.

Passage d'un rotamère à l'autre avec un très **faible apport d'énergie**

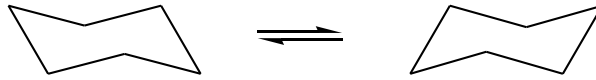
Le conformère le plus **stable**, le plus **abondant** est l'**antipériplanaire** (les 2 substituants volumineux sont à 180° l'un de l'autre)

Antipériplanaire	Synclinale ou gauche	Anticlinale	Synpériplanaire
180°	60°	120°	0°
NEWMAN DECALES		NEWMAN ECLIPSES	

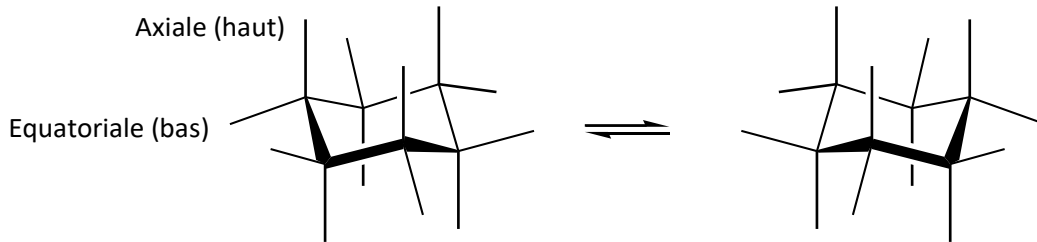
▪ **Cas du cyclohexane :**



équivalent à 2 représentations *CHAISE* en équilibre conformationnel :



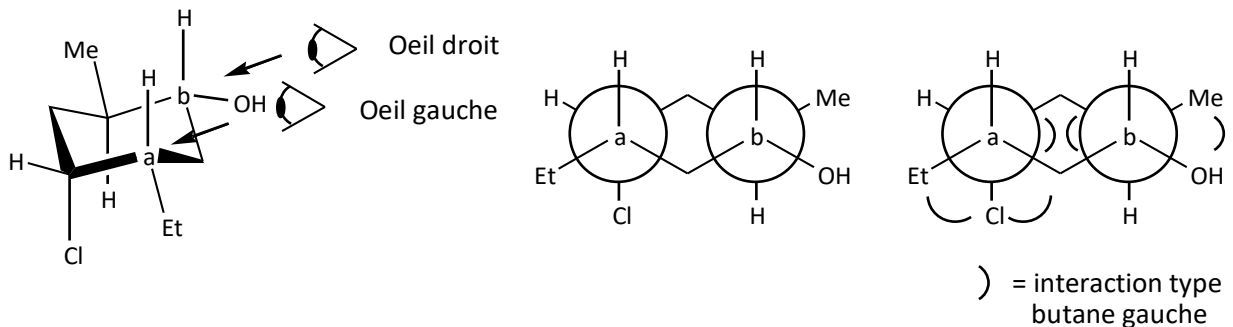
Chaque carbone possède 1 liaison axiale (verticale) et 1 liaison équatoriale (oblique). Pour 1 liaison axiale vers le haut, l'équatoriale sera orientée vers le bas et vis versa :



Le conformère *CHAISE* le plus stable est celui qui possède le moins de substituants en position axiale (interaction 1-3 diaxiale ou de type butane gauche déstabilisante supplémentaire)

Attention au cas d'une liaison hydrogène intramoléculaire : ↗ stabilisation même si le substituant est en position axiale

En Newman :



▪ **Conformation contrainte : décalines**

Cis-décaline Flexible : 2 conformères chaise possibles	Trans-décaline Rigide : 1 seul conformère chaise

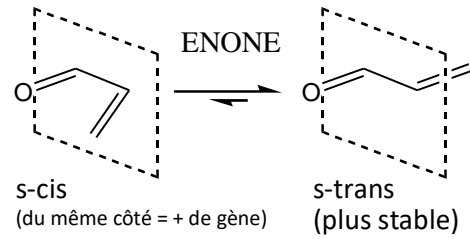
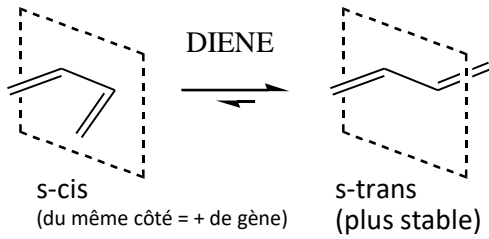
Rq : la cis et la trans décaline NE sont PAS des isomères de conformation mais des isomères de CONFIGURATION (diastéréoisomères)

▪ **Conformation contrainte : systèmes pontés (ex : quinine)**

La molécule adopte une conformation **non privilégiée** (bateau, donc instable), contrainte **imposée** par la présence du pont.

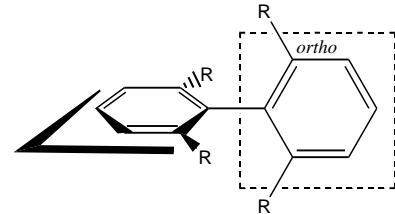
▪ **Cas des diènes et des énones : 2 π conjuguées**

Ces molécules adoptent 2 conformations : s-cis < s-trans



▪ **Cas des biphényles**

La **libre rotation** entre 2 aromatiques peut être **gênée** par des substituants volumineux placés en **ortho** (position 2) : les conformations diffèrent d'un **angle non nul** entre les 2 plans



D. STEREOISOMERIE : ISOMERIE DE CONFIGURATION

▪ **2 isomères de configuration** sont **identiques** après rupture d'1 (ou +) liaisons σ et/ou π

1- ISOMERIE OPTIQUE

▪ Une molécule est **chirale** si et seulement si elle ne possède **NI plan NI centre de symétrie**

▪ Conséquences :

une molécule **non superposable à son image par rapport à un miroir plan** est donc chirale

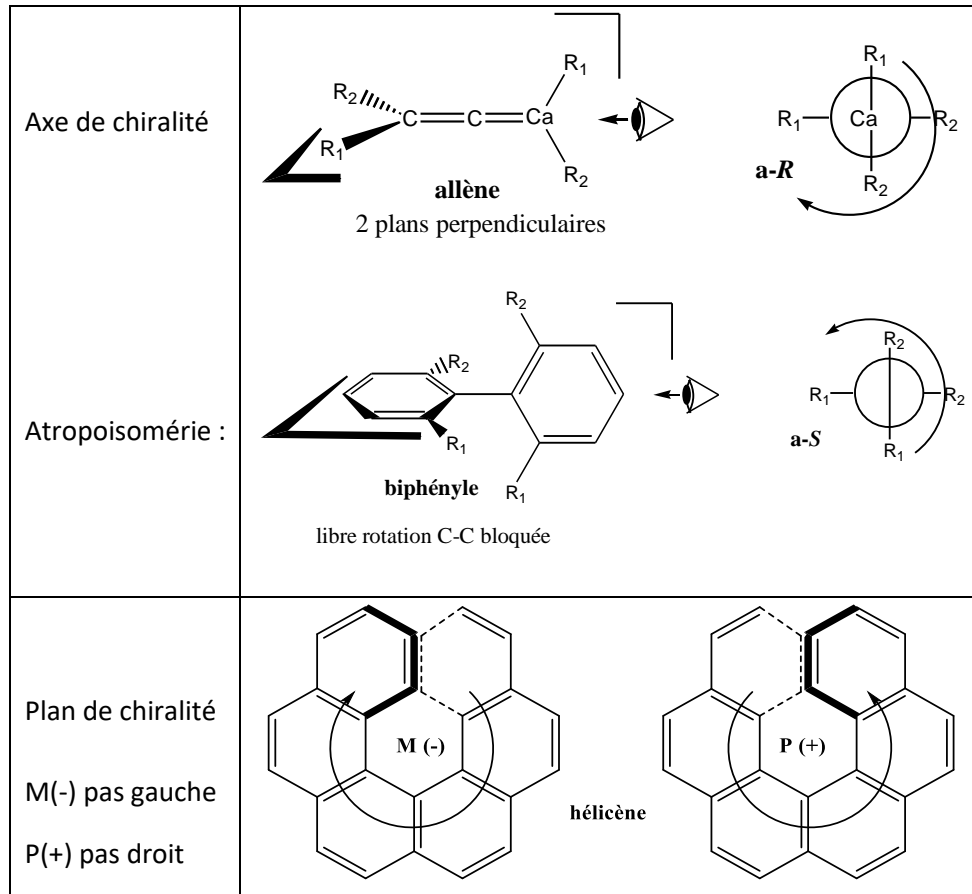
une molécule qui a **un (et un seul)** carbone asymétrique (C^* , 4 substituants \neq) est

obligatoirement chirale

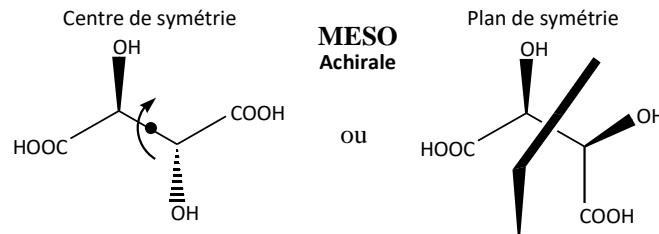
ATTENTION une molécule **SANS** C^* peut être **chirale** : Elle peut avoir d'autres centres stéréogènes que C^* comme N, S et P

N	<p>ammonium</p>	<p>amine</p>	<p>rapide</p> <p>interconversion (mélange racémique)</p> <p>parfois bloquée (quinine, N en jonction de cycles)</p>
S	<p>sulfonium</p>	<p>sulfoxyde</p>	<p>interconversion difficile</p>
P	<p>phosphonium</p>	<p>phosphine</p>	<p>interconversion difficile</p> <p>oxyde de phosphine</p>

ATTENTION une molécule **SANS** centres stéréogènes peut être **chirale** : Elle peut présenter un axe de chiralité ou un plan de chiralité



Rappel une molécule avec **DES** C* n'est pas forcément toujours chirale (cas d'un composé **méso**) :



- Propriété physique de la chiralité : une molécule **chirale** a le pouvoir de dévier l'angle d'activité optique (= **pouvoir rotatoire spécifique** ou **activité optique**) d'une lumière polarisée.
- Enantiomères**
molécules **chirales**, les distances interatomiques sont **identiques**
images l'un de l'autre dans un miroir **plan NON superposables**
de configurations absolues R ou S (*revoir les règles de Cahn, Ingold et Prélog UE1, 1er semestre*)
mêmes propriétés physiques donc 2 énantiomères sont séparés par des techniques particulières. Le **pouvoir rotatoire spécifique est \neq : inversion de signe** mais même valeur absolue. L'un est **dextrogyre** signe + (vers la **droite**), l'autre sera **levogyre** signe - (vers la **gauche**) **indépendamment** de leur configuration absolue (R,S)
Un mélange équimolaire (50/50) de 2 énantiomères est appelé mélange **racémique, noté (+/-)**
Un mélange **racémique** n'a aucune action sur la lumière polarisée

mêmes propriétés physico-chimiques et chimiques vis à vis d'un réactif **achiral**.

propriétés physico-chimiques et chimiques parfois \neq vis à vis d'un réactif **chiral** :

affinité et activité (eutomère*, distomère** ou même toxique) \neq vis-à-vis d'une cible biologique, physiologie (goût, odeur,) \neq

*eutomère = énantiomère **actif**

distomère = énantiomère **inactif

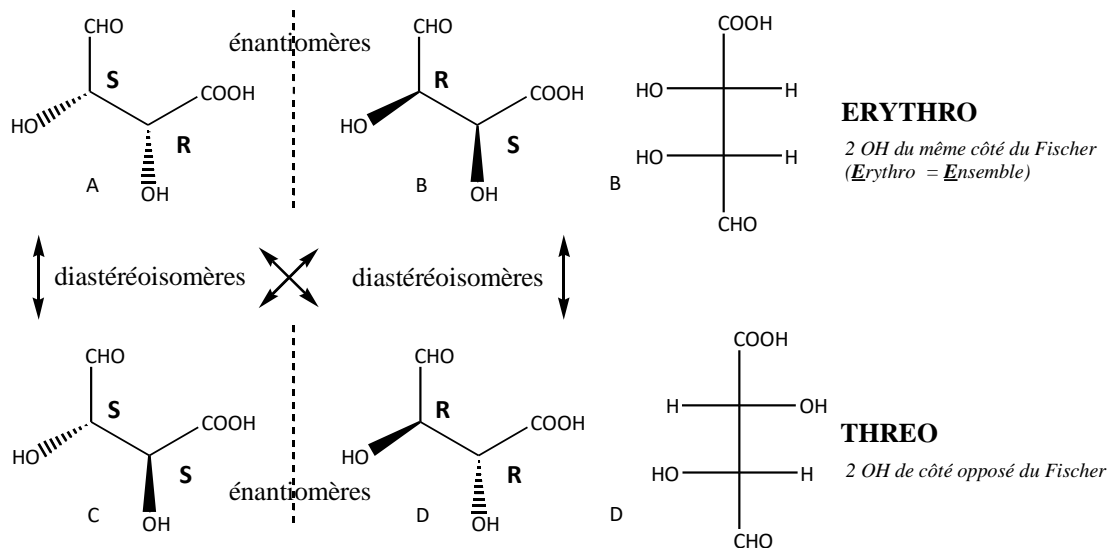
Diastéréoisomères

Les distances interatomiques sont \neq

NON images l'un de l'autre dans un miroir **plan** et **NON** superposables

Propriétés physiques \neq donc 2 diastéréoisomères sont **facilement** séparés par des techniques **classiques** (distillation, cristallisation, ...). Si 2 diastéréoisomères sont chiraux, leurs **pouvoirs rotatoires spécifiques** sont \neq

Une molécule **ayant n C*** possède au maximum **2ⁿ stéréoisomères** de configuration (**1 jusqu'à n-1 C*** change(nt) de configuration absolue). Dans l'exemple suivant (n = 2), on compte 4 stéréoisomères de configuration : A et B sont énantiomères (les 2 C* sont de conf. abs. opposés) ainsi que C et D. La relation qui lie A (ou B) avec C et D est une relation de diastéréoisomérisation

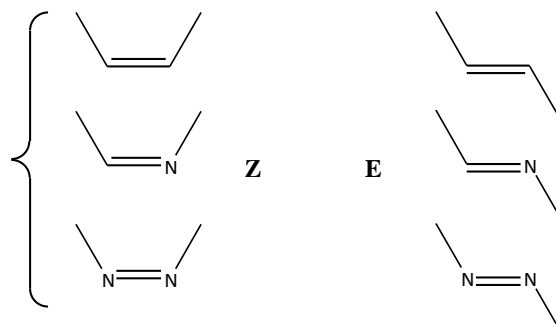


Une molécule **sans C*** peut présenter des diastéréoisomères :

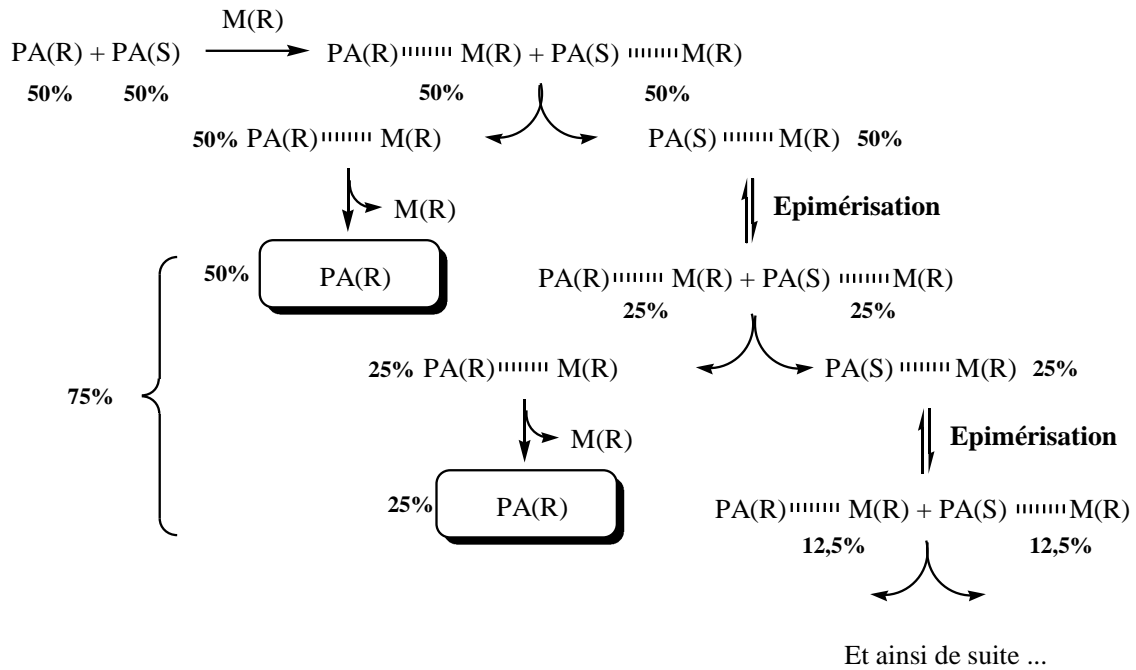
Composés cycliques :



Composés possédant une C=C ou C=N ou N=N :



- **Résolution dynamique:** même principe que précédemment MAIS on récupère bien plus que 50% de l'énantiomère d'intérêt en mettant en jeu une réaction d'épimérisation



- **Résolution enzymatique:** même principe MAIS on effectue la réaction chimique en présence d'une **enzyme**
- **HPLC préparative** (chromatographie en phase liquide à haute performance : séparation des 2 énantiomères en les faisant migrer à des temps différents en fonction de leur affinité avec la **phase stationnaire CHIRALE**

B. SYNTHÈSE ASYMETRIQUE

- réaction entre un réactif achiral et un réactif chiral
 - ou un catalyseur chiral
 - ou à partir d'un composé chiral naturel : **Hémisynthèse**
 - ou à partir d'un agent biologique : **Biotechnologie**
- Objectif : créer une **différentiation faciale** à l'origine de l'accès privilégié à un énantiomère sélectivement