



## Les molécules présentes dans les médicaments

Les médicaments reposent sur environ 2 000 molécules qui sont souvent complexes. Différentes représentations ont été imaginées pour modéliser ces molécules.

### 1 – Les molécules et leurs représentations

#### 1.1 – Formule brute

La formulation d'un médicament fait intervenir de nombreuses molécules, dont celles de la (ou des) substance(s) active(s). Une molécule est une association d'atomes. C'est de fait un édifice chimique électriquement neutre.

La formule brute d'une molécule indique la nature des atomes qui la constituent et le nombre de chacun de ces atomes. Ce nombre est précisé en indice, à droite du symbole des atomes.

Exemple : le chloral, molécule qui était autrefois utilisé comme soporifique et anesthésique, a pour formule  $C_2HCl_3O$ . Elle est l'association de 2 atomes de carbone, d'1 atome d'hydrogène, de 3 atomes de chlore et d'1 atome d'oxygène.

#### 1.2 – Les liaisons covalentes

Dans les molécules, les atomes mettent en commun des électrons de leur couche externe. Les électrons mis en commun par deux atomes sont considérés comme appartenant à ces deux atomes.

Une liaison covalente correspond à la mise en commun de deux électrons par deux atomes, chaque atome fournissant un électron. Elle se schématise par un trait, « — », appelé doublet liant.

Les liaisons covalentes permettent aux atomes de gagner le nombre d'électrons dont ils ont besoin pour satisfaire la règle de l'octet (ou duet).

Par exemple, deux atomes d'hydrogène peuvent mettre en commun leur unique électron pour former une molécule de dihydrogène. Les deux électrons mis en commun appartiennent aux deux atomes, qui vérifient ainsi la règle du duet.



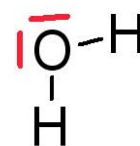
Deux atomes peuvent mettre en commun deux électrons (un par atome), quatre électrons (deux par atome) ou six électrons (trois par atome) : cela conduit à des liaisons covalentes multiples (simples, doubles, triples) représentées par un simple, double ou triple trait.

Par exemple, la molécule de dioxyde de carbone  $CO_2$  permet à l'atome de carbone et aux deux atomes d'oxygène de satisfaire l'octet : l'atome C apporte les 4 électrons de sa couche externe et en gagne 4 supplémentaire en établissant des liaisons covalentes doubles avec les atomes O ; il est alors entouré de 8 électrons.

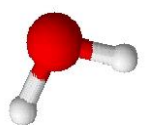


Remarque : importance des électrons externes restés célibataires

La forme coudée de la molécule d'eau s'explique par la répulsion entre doublets liants entre O et H d'une part, et doublets non liants restés sur l'oxygène d'autre part.



Représentation de Lewis



Modèle 3d

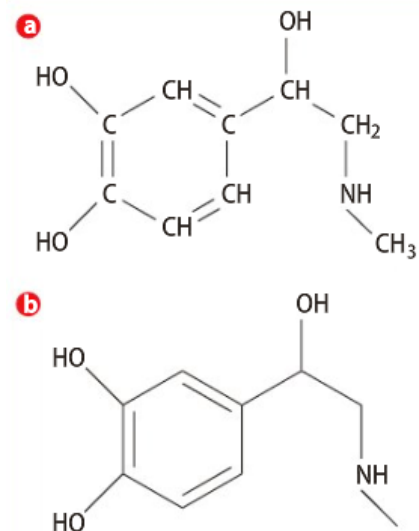


### 1.3 – Formules développées et semi-développées

Dans la formule développée d'une molécule, toutes les liaisons entre atomes apparaissent. Dans la formule semi-développée, les liaisons concernant l'hydrogène ne sont pas représentées.

Molécule	chloral	urée (formée dans le foie, éliminée par les urines)	éthanol (alcool du vin ; pur, est utilisé comme désinfectant)
Formule développée			
Formule semi-développée			$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH}$

Remarque : les molécules utilisées dans les médicaments sont souvent complexes, et les chimistes préfèrent utiliser la représentation topologique : les atomes de carbone et les atomes d'hydrogène qui leur sont liés, ainsi que les liaisons C-H, n'y figurent pas. Ci-contre, la formule semi-développée (a) et topologique (b) de l'adrénaline.



### 1.4 – Les modèles moléculaires

Les modèles moléculaires permettent de modéliser les molécules afin de visualiser l'arrangement à trois dimensions (3D) des atomes qui les constituent.

- Dans les modèles moléculaires éclatés (ci-dessous à gauche), les liaisons sont matérialisées par des tiges et les atomes par des boules colorées.





- Dans les modèles moléculaires compacts (ci-dessus à droite), les liaisons n'apparaissent pas, mais les proportions sont mieux respectées.

Chaque atome est représenté par une boule de couleur conventionnelle :

carbone	hydrogène	oxygène	chlore, fluor	azote
---------	-----------	---------	---------------	-------

Ainsi, ci-dessus, les modèles représentaient la molécule de chloral,  $C_2HCl_3O$ .

## 2 – Utilisation des règles du duet et de l'octet

En utilisant les règles du duet et de l'octet, on peut déterminer la formule développée d'une molécule connaissant sa formule brute. C'est au chimiste américain Gilbert Lewis (1875 – 1946) que l'on doit le modèle de la liaison covalente, développé dès 1916.

### Méthode

1. Faire la liste de tous les types d'atomes qui interviennent dans la molécule.
2. Ecrire la structure électronique de chaque atome.
3. En déduire le nombre d'électrons de la couche externe pour chacun.
4. Trouver le nombre de liaisons covalentes que chaque atome doit établir pour satisfaire à la règle de l'octet (ou du duet) : il correspond au nombre d'électrons que chaque atome doit acquérir.
5. Représenter TOUS les atomes avec des points qui symbolisent leurs électrons externes.
6. Placer les liaisons covalentes de façon à ce que chaque atome en établisse le bon nombre.

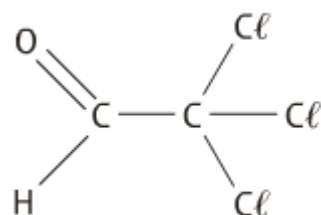
### Exemple

On recherche la formule développée de la molécule de chloral, de formule brute  $C_2HCl_3O$ . On donne les numéros atomiques :  
hydrogène :  ${}_1H$  ; carbone :  ${}_6C$  ; oxygène :  ${}_8O$  ; chlore :  ${}_{17}Cl$ .

Atome	H	C	O	Cl
Structure électronique	(K) <sup>1</sup>	(K) <sup>2</sup> (L) <sup>4</sup>	(K) <sup>2</sup> (L) <sup>6</sup>	(K) <sup>2</sup> (L) <sup>8</sup> (M) <sup>7</sup>
Nombre d'électrons externes	1	4	6	7
Nombre d'électrons à acquérir	1 (règle du duet)	4 (règle de l'octet)	2 (règle de l'octet)	1 (règle de l'octet)
Représentation des atomes avec leurs électrons externes	H·	·C·	·O· ·O·	·Cl· ·Cl· ·Cl·
Établissement des liaisons covalentes	H·	·C·	·O· ·O·	·Cl· ·Cl· ·Cl·



La formule développée du chloral est donc la suivante.



Pour gagner du temps, on retient le nombre de liaisons que doivent établir les atomes les plus couramment rencontrés.

Atome	H	C	N	O	Cl
Nb liaisons	1	4	3	2	1

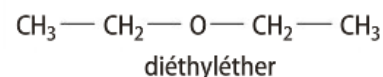
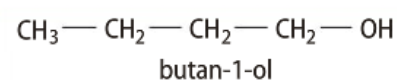
Principaux atomes	Possibilités de liaisons
L'atome d'hydrogène : • établit une seule liaison de covalence simple ; • n'a jamais de doublet non partagé ; • est le seul à obéir à la règle du duet.	Seule possibilité : $\text{H} -$
L'atome de carbone : • établit 4 liaisons ; • n'a pas de doublet non-partagé.	Quatre possibilités : $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}- \\   \end{array}$ $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} =$ $- \text{C} \equiv$ $= \text{C} =$
L'atome d'azote : • établit trois liaisons de covalence ; • les liaisons peuvent être simples, double ou triple ; • a 1 doublet non partagé.	Trois possibilités : $\begin{array}{c} -\bar{\text{N}}- \\   \end{array}$ $-\bar{\text{N}}=$ $\text{N} \equiv$
L'atome d'oxygène : • établit deux liaisons de covalence ; • les liaisons peuvent être simples ou double ; • a 2 doublets non partagés.	Deux possibilités : $-\bar{\text{O}}-$ $\text{O} =$
L'atome d'halogène (F, Cl, Br ou I) : • établit une liaison de covalence simple et une seule ; • a 3 doublets non partagés.	Seule possibilité : $ \bar{\text{F}}-$ $ \bar{\text{Br}}-$ $ \bar{\text{Cl}}-$ $ \bar{\text{I}}-$

### 3 - Les molécules isomères

#### 3.1 - Définition

A une même formule brute peuvent correspondre plusieurs formules semi-développées différentes. Ces différents enchaînements d'atomes correspondent à des molécules différentes dites isomères.

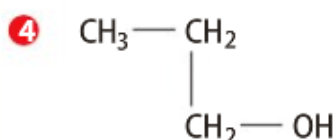
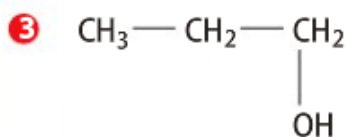
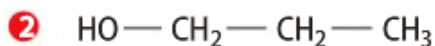
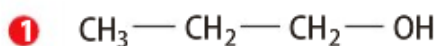
Les deux molécules ci-contre correspondent à la formule brute  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ . Les atomes y vérifient la règle de l'octet ou du duet : les deux écritures sont donc correctes, et sont isomères.





### 3.2 – Propriétés

Des isomères ont des noms, des propriétés physiques et des propriétés chimiques différentes. Par exemple, sous pression atmosphérique, la température d'ébullition du butan-1-ol est 117°C alors que celle du diéthyléther n'est que de 35°C. Ce dernier composé, couramment appelé « éther », était utilisé comme anesthésique et on l'emploie encore, parfois, pour nettoyer les restes de colles d'un pansement sur la peau. Le butan-1-ol n'a pas ces applications médicales.

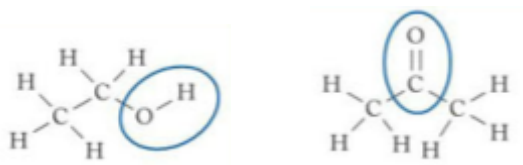


Attention ! Il y a plusieurs façons d'écrire la formule semi-développée (ou développée) d'une même molécule. Ainsi, les formules écrites ci-dessous correspondent toutes à la même molécule. Pour voir si deux molécules sont isomères (et donc différentes), il faut bien vérifier si l'enchaînement des atomes est différent.

### 4 – Groupes caractéristiques

De nombreux principes actifs sont des espèces chimiques organiques, c'est-à-dire dont les molécules contiennent au moins une liaison covalente C-H. Certaines molécules organiques comportent des groupes d'atomes, autres que C et H, liés par des liaisons simples. Ces groupes sont appelés groupes caractéristiques.

Par exemple, la molécule d'éthanol possède un atome d'oxygène intervenant dans le groupe OH qui est caractéristique des alcools. L'acétone possède aussi un atome d'oxygène, mais celui-ci est lié à un atome de carbone par une liaison double (groupe cétone).



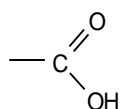
Exemples de groupes caractéristiques



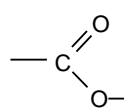
éther oxyde



hydroxyle



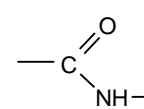
carboxyle



ester



amine



amide



*« Alle Dingen sind Gift, und nichts ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist. »*

« Tout est poison, rien n'est poison, seule la dose fait la différence. » Paracelse (XVI<sup>e</sup> siècle)

La capsaïcine (fig. 1) est une espèce chimique présente dans le piment (fig. 2). Elle fut découverte en 1816 par Bucholz et ne fut synthétisée pour la première fois qu'en 1930. Cette espèce chimique produit une sensation de brûlure caractéristique des sauces pimentées, ce qui est intéressant d'un point de vue gustatif. Certaines crèmes de texture huileuse, soulageant les douleurs nerveuses ou musculaires, ou certaines démangeaisons, contiennent de la capsaïcine (fig. 3). Certaines crèmes antirides contiennent également cette espèce chimique.

- Repérer, sur la notice de la figure 3, deux excipients utilisés.
- Repérer les groupes caractéristiques présents dans la molécule de capsaïcine.
- La capsaïcine est-elle une espèce chimique naturelle ou de synthèse ?
- Que signifient les pictogrammes de sécurité (fig. 4) présents sur les flacons de capsaïcine rencontrés dans les laboratoires de chimie ?
- Comment est-il possible que ces logos se rencontrent sur des emballages de flacons contenant une espèce chimique présente dans un aliment et dans des produits pharmaceutiques ?

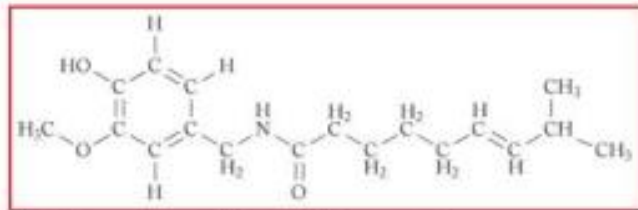


fig. 1 : Formule semi-développée de la capsaïcine.



fig. 2 : Piments.

Principe actif : Capsaïcine : 0,05 %.  
Sulfate de glucosamine, Sulfate de chondroïtine, Camphre, Menthol, Huiles essentielles de girofle et de boswellia, Extrait de genévrier, Alcool dénaturé.

fig. 3 : Extrait de la notice de la crème Capsaïcine®.



fig. 4 : Pictogrammes présents sur des flacons de produits chimiques contenant de la capsaïcine.

### La communication chimique

Les animaux, dont l'homme, et les végétaux sécrètent des molécules appelées phéromones qui jouent le rôle de messagers au sein d'une même espèce. Chez les fourmis notamment, ces molécules sont essentielles à l'organisation puisque, pour une espèce de fourmi donnée, elles informent les congénères sur la trace d'une source de nourriture ou sur la présence d'un ennemi. Par exemple, les fourmis de l'espèce *Myrmica rubra* possèdent trois glandes sécrétrices : la glande mandibulaire, la glande de Dufour et la glande à poison. Les glandes mandibulaires contiennent un mélange de deux espèces chimiques : l'octanol et l'octanone. Cette dernière attire les fourmis et inhibe leur agressivité. L'octanol induit le dépôt, sur l'aire de récolte, de la sécrétion attractive de la glande de Dufour. La communication chimique extrêmement sophistiquée des fourmis permet ainsi à cet animal de vivre en société sans autre forme de communication. Chez l'homme, la puissance de la parole a largement supplanté la communication olfactive, souvent brouillée depuis des milliers d'années, notamment par l'usage de parfums.

## 5 – Compter les entités chimiques

### 5.1 – Des entités microscopiques nombreuses à l'échelle macroscopique

Le moindre gramme de matière contient beaucoup, beaucoup d'entités chimiques (atomes, molécules, ions...) qu'on ne peut compter qu'à condition de les regrouper comme on regroupe les feuilles par ramette ou les grains de riz par paquet. Pour le chimiste, le nombre d'Avogadro  $N_A$  représente le nombre d'entités par paquet ou mole (symbole : mol),

$$N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$



Le nombre de paquets ou moles d'entités d'un échantillon est appelé quantité de matière, noté  $n$  et exprimé en mol. Pour  $N$  entités,

$$n = \frac{N}{\mathcal{N}_A}$$

Remarque : par convention, pour tous les chimistes, la mole renferme autant d'entités qu'il y a d'atomes dans 12 g de carbone isotope 12.

### 5.2 – Echantillons de solides purs

La grandeur accessible au laboratoire est la masse  $m$  de solide. Pour calculer la quantité de matière  $n$  que renferme un échantillon de solide pur de masse  $m$ , on a recours à la masse molaire  $M$  du solide.

$$n = \frac{m}{M}$$

La masse molaire s'exprime en grammes par mole,  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

La masse molaire  $M$  d'une molécule représente la masse d'une mole de molécules ; on la détermine à partir de la masse molaire atomique des éléments, qui est consignée dans le tableau périodique des éléments.

Exemples :  $M(\text{C}) = 12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $M(\text{N}) = 14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $M(\text{O}) = 16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $M(\text{H}) = 1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Ainsi, la masse molaire de l'eau est

$$M(\text{H}_2\text{O}) = 2 M(\text{H}) + M(\text{O}) = 2 \times 1 + 16 = 18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

### 5.3 – Echantillons de liquides purs

La grandeur accessible au laboratoire est le volume  $V$  de liquide. Pour calculer la quantité de matière  $n$  d'entités que renferme un liquide pur, on utilise sa masse volumique  $\rho$

$$\rho_{\text{liq}} = \frac{m_{\text{liq}}}{V_{\text{liq}}}$$

ou sa densité  $d$

$$d_{\text{liq}} = \frac{\rho_{\text{liq}}}{\rho_{\text{eau}}}$$

Ainsi, on se ramène tout d'abord à la masse de liquide

$$m_{\text{liq}} = \rho_{\text{liq}} \times V_{\text{liq}}$$

Puis à la quantité de matière à l'aide de la masse molaire  $M$  du liquide,

$$n_{\text{liq}} = \frac{m_{\text{liq}}}{M_{\text{liq}}} = \frac{\rho_{\text{liq}} \times V_{\text{liq}}}{M_{\text{liq}}}$$

### 5.4 – Echantillons de gaz purs

La grandeur accessible au laboratoire est le volume  $V$  de gaz. Pour calculer la quantité de matière  $n$  d'entités dans un échantillon de gaz pur, on utilise le volume molaire  $V_m$  qui donne, à une température et une pression données, le volume occupé par une mole de gaz, quel qu'il soit.

A 20°C, sous 1 atm,  $V_m = 24,0 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$

Ainsi,

$$n = \frac{V}{V_m}$$