

Module : **Chimie Minérale Pharmaceutique**

Responsable du module : **LALAYMIA Youcef**

Contact : lalaymiayoucef@hotmail.com

Année universitaire : **2019 - 2020**

Cours XI :

NOTIONS DE CHIMIE ORGANOMETALLIQUE

Plan du cours :

❖ **INTRODUCTION**

I. GENERALITES

I.1. DEFINITIONS

A. Compose organométallique / B. Ligand / C. Hapticité

I.2. CLASSIFICATION DES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES

A. Selon la nature du ligand / B. Selon le métal

I.3. LA LIAISON METAL-LIGAND

I.4. STABILITE DES ORGANOMETALLIQUES DE TRANSITION ET REGLE DES 18 ELECTRONS :

II. PROPRIETES ET SYNTHESE DES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES

II.1. PROPRIETES ET CONDITIONS DE SYNTHESE

II. 2. REACTIONS DE SYNTHESE

A. Réaction du métal avec un organohalogéné / B. Transfert d'un groupe (ligand) / C. Réaction entre un réactif de grignard (RMgX) et un halogénure métallique ($M^{n+}X^{-n}$) / D. Substitution d'un groupe alkyle

III. ASPECTS BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES

III.1. ASPECTS BIOLOGIQUES - LA COBALAMINE (VITAMINE B₁₂)

III.2. ASPECTS PHARMACEUTIQUES - LES METALLOCENES

A. Structure / B. Propriétés / C. Applications

Objectifs du cours : à la fin du cours, l'étudiant devrait être en mesure de :

- Définir un composé organométallique ;
- Connaître les types de ligands et les liaisons métal-ligand ;
- Connaître le rôle du métal dans un composé organométallique avec comme exemple la cobalamine et le ferrocène.

❖ INTRODUCTION

Actuellement, plus de la moitié des publications scientifiques mondiales dans le domaine de la chimie porte sur les composés organométalliques. Ces derniers sont particulièrement étudiés pour leurs propriétés catalytiques dont l'application rend possible de nouvelles voies de synthèse économiquement viable et respectueuse de l'environnement.

Parallèlement, l'industrie pharmaceutique s'intéresse à ces composés qui offrent notamment, la possibilité d'inclure les propriétés pharmacologiques d'un métal dans des molécules médicamenteuses préexistantes afin d'en améliorer l'effet thérapeutique et la pharmacocinétique.

I. GENERALITES :

I.1. DEFINITIONS :

A. Composé organométallique : Composé contenant au moins une liaison covalente entre un **métal** et un atome de **carbone** « M – C » où :

- **M** : est un métal du bloc s, p, d ou f. Le terme « métal » **inclut** les semi-métaux (bloc p), le bore, le silicium, le germanium, l'arsenic, l'antimoine, le sélénium et le tellure.
- **C** : atome de carbone appartenant à un « ligand » organique. Le terme « ligand » **inclut** les groupes inorganiques : *carbonyles* (– CO) et *cyanures* (– CN).

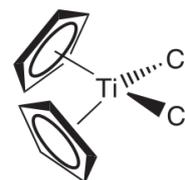
B. Ligand : molécule, chargé ou neutre, capable de se lier à un atome métallique central.

Le ligand, auquel appartient l'atome C, peut être un groupe : *alkyle, alcène, alcyne, aromatique, cyclique, hétérocyclique un carbonyle, etc.*

Formule du groupe	Nom du groupe	Abréviation
CO	Carbonyle	
CH ₃	Méthyle	Me
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	n-Butyle	ⁿ Bu
(CH ₃) ₃ C	tert-Butyl e	^t Bu
[C ₅ H ₅] ⁻	Cyclopentadienyle	Cp
C ₆ H ₅	Phényle	Ph
C ₆ H ₆	Benzène	Be

Outre la liaison « M – C », l'atome métallique « M » peut être lié à d'autres ligands via un atome « E », autre que C. Il s'agit souvent liaison covalente de coordination entre un atome E disposant d'un doublet électronique libre (*ex. H, X, O, N, H₂O, NO, PR₃, PX₃, etc.*) et d'un métal du bloc d disposant d'une case quantique vide.

Ex. Dichlorure de Titanocène [(η⁵-Cp)₂TiCl₂] : deux liaisons « C – Ti » et deux liaisons « Ti – Cl ».

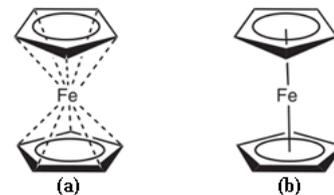


C. Hapticité : est une notion qui détermine le nombre d'atomes de carbone liés directement au métal. Elle est symbolisée par la lettre « **êta** » : η .

L'exposant n (η^n) renvoie au nombre d'atomes de carbone.

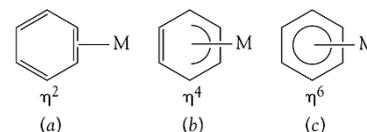
Ex. Ferrocène ($\eta^5\text{-Cp}$)₂Fe :

- (a) Chaque groupe cyclopentadiényle est lié à l'atome Fe par 5 C.
- (b) Les 5 liaisons sont notées par un trait liant le centre du cycle et Fe



Ex. La molécule de benzène est liée à M via :

- (a) 2 atomes de carbone : l'hapticité est notée η^2 et est dite *dihapto*
- (b) 4 atomes de carbone : η^4 (*tetrahapto*)
- (c) 6 atomes de carbone : η^6 (*hexahapto*)



I.2. CLASSIFICATION DES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES :

A. Selon la nature du ligand :

- **Les organométalliques simples :** toutes les liaisons sont de type « M – C ». *ex. Ferrocène, (Et)₄Pb.*
- **Les organométalliques mixte :** une liaison M – C (au moins) et une ou plusieurs liaisons M – E, (où : E est tout élément autre que C). *ex. Dichlorure de titanocène : 10 liaisons « Ti – C » et 2 liaisons « Ti – Cl »*

B. Selon le métal :

- **Organométalliques du groupe principal (bloc s ou p) :** les métaux sont du bloc s ou p. La liaison M – C est une liaison σ simple, à caractère ionique élevée (*ex. métaux alcalins ou alcalinoterreux*). *Ex. Bu-Na, Et-Li.*
- **Organométalliques de transition :** les métaux sont des métaux de transition du bloc d. Les liaisons sont simples ou multiples (σ , π) à caractère covalent plus marquant. *Ex. Vanadocène [($\eta^5\text{-Cp}$)₂V].*

I.3. LA LIAISON METAL-LIGAND : les métaux sont généralement des accepteurs d'électrons tandis que les ligands sont les donateurs d'électrons. Les liaisons sont plus ou moins polaires (en fonction de l'électronégativité du métal) : $\text{M}^{\delta+} - \text{C}^{\delta-}$.

Un composé organométallique est formé d'une ou de plusieurs liaisons ci-dessous :

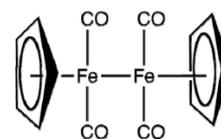
- **Une liaison covalente σ (au moins) :**

- Une liaison covalente au sens classique ;
- Une liaison covalente de coordination (via doublet libre).

- *ex. CH₃ – M*
- *ex. CO – M*

- **Une liaison π :** entre un doublet libre du ligand et l'orbitale vacante du métal.

- Une liaison $M - M$: est possible à l'intérieur d'un composé organométallique. ex. Dimère du cyclopentadiényle de fer $[CpFe(CO)_2]_2$.



I.4. STABILITE DES ORGANOMETALLIQUES DE TRANSITION ET REGLE DES 18 ELECTRONS :

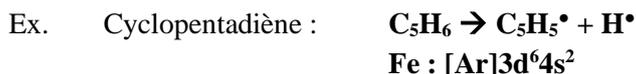
La couche de valence d'un métal de transition peut contenir 18 électrons répartis comme suit : $2e^-$ dans une orbitale s, $6e^-$ dans une orbitale p et $10e^-$ dans une orbitale d.

Un composé organométallique de transition est généralement stable lorsque le métal est entouré de 18 électrons.

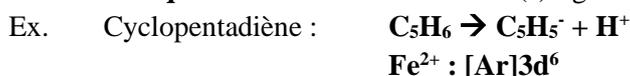
N.B. Il existe des exceptions à cette règle lorsqu'un organométallique se stabilise avec plus ou moins que 18 e⁻ p.ex. Lorsque l'atome métallique de petite taille ou lorsque les ligands volumineux (effet stérique).

Compter les électrons autour de l'atome métallique permet de prédire la stabilité du composé. A cet effet, il existe deux modèles pour compter les électrons :

- **Modèle covalent (ou radical) :** Considérer le métal et le ligand comme des espèces radicales neutres :



- **Modèle ionique :** Considérer le métal et le(s) ligand(s) comme des espèces ioniques :



	Modèle covalent	Modèle ionique	
$C_5H_5^\bullet$	5 e ⁻	$C_5H_5^-$	6 e ⁻
Fe	d^6s^2	Fe^{2+}	d^6
$C_5H_5^\bullet$	5 e ⁻	$C_5H_5^-$	6 e ⁻
Total	18 e⁻	Total	18 e⁻

II. PROPRIETES ET SYNTHESE DES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES :

II.1. PROPRIETES ET CONDITIONS DE SYNTHESE :

Les composés organométalliques ont des propriétés très variées qui dépendent à la fois du **métal**, du **ligand** et de la nature de la liaison $M - C$.

Etant des composés covalents, ils se présentent à température ambiante sous forme solide, liquide ou gazeuse.

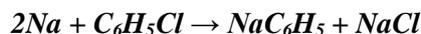
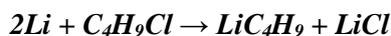
Les composés organométalliques du « bloc s » sont particulièrement instables et constituent souvent, une étape intermédiaire dans la synthèse de composés organométalliques du « bloc d » (*voir synthèse du ferrocène*). Ces derniers sont généralement stables à température ambiante et peuvent être, une fois obtenus, manipulés à l'air libre.

La nature organique des ligands confère aux composés organométalliques une solubilité dans les solvants organiques (peu ou apolaire).

Les composés organométalliques sont instables en milieu aqueux. Ils sont synthétisés en milieu organique (solvants organiques) et sous atmosphère inerte (azote, argon, etc.).

II. 2. REACTIONS DE SYNTHÈSE :

A. Réaction du métal avec un organohalogéné : cette réaction est rendue possible par la réactivité du métal (*ex. métaux alcalin, alcalino-terreux*) :

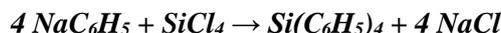


Des métaux peu réactifs (*ex. Hg, Pb, Zn*) peuvent être activés par amalgamation avec un métal réactif (*ex. Na*) :



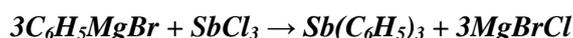
La *force motrice* de cette réaction est la formation du bromure de sodium (NaBr, sel ionique particulièrement stable).

B. Transfert d'un groupe (ligand) : lorsqu'un organométallique réagit avec un composé d'un métal différent et dont l'un des produits est plus stable que les réactifs :

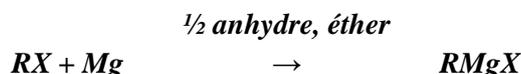


L'un des produits de la réaction est particulièrement stable (NaCl).

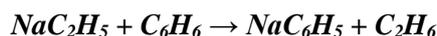
C. Réaction entre un réactif de Grignard (RMgX) et un halogénure métallique (Mⁿ⁺X_n): le réactif de Grignard agit comme un agent de transfert du groupe alkyle (R ≡ Ligand)



- **Rappel sur la réaction de Grignard :** les réactifs de Grignard (*ex. organomagnésiens*) sont préparés selon la réaction :



D. Substitution d'un groupe alkyle : un groupe organique peut remplacer un groupe alkyle dans un composé organométallique :



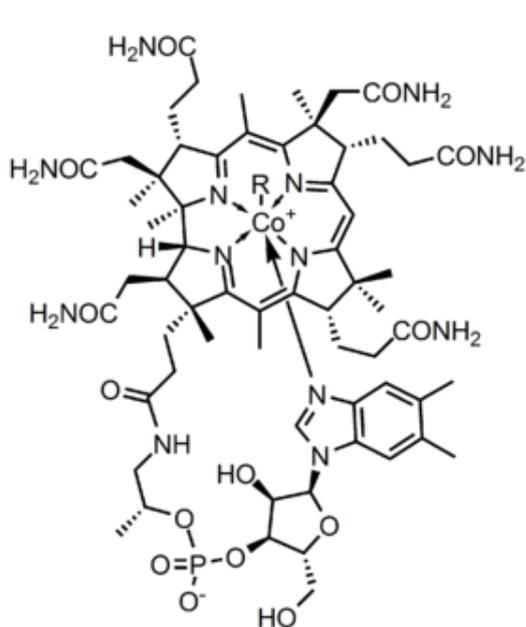
III. ASPECTS BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES :

III.1. ASPECTS BIOLOGIQUES - LA COBALAMINE (VITAMINE B₁₂) : la cobalamine est un composé organométallique produit par certaines bactéries. Elle est essentielle à l'organisme humain, où elle y joue le rôle de cofacteur dans plusieurs processus enzymatiques vitaux.

Définition des vitamines : substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation.

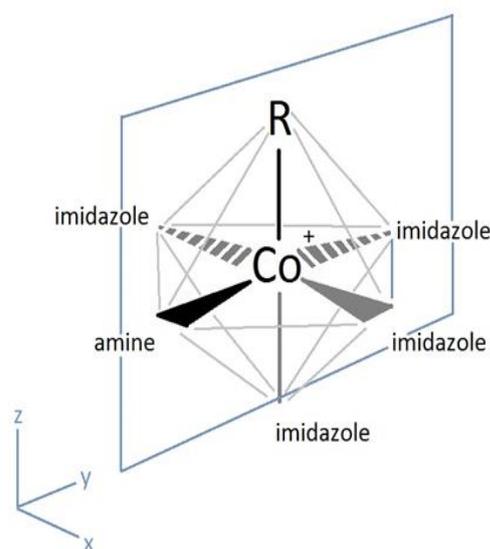
A. Structure : l'atome de **Co** est au centre d'un **octaèdre** :

- Noyau corrine plan, entourant l'atome de Co.
- Un axe « **Benzimidazole – R** » perpendiculaire au plan



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN

Structure chimique de la cobalamine



Structure tétraédrique de la cobalamine : L'atome de cobalt est au centre du tétraèdre.

En fonction du substituant R, la B₁₂ existe sous 4 formes : *cyanocobalamine*, *hydroxycobalamine*, *méthylcobalamine* et *adénosylcobalamine*.

La *cyanocobalamine* et l'*hydroxycobalamine* constituent les formes stables et biologiquement inactives. La première est obtenue par voie de synthèse et la stabilité permet sa commercialisation sous forme de médicament. L'*hydroxycobalamine* est synthétisée par certains microorganismes qui en constituent la source dans notre alimentation.

La *méthylcobalamine* et l'*adénosylcobalamine* sont les formes biologiquement actives. Ces deux molécules correspondent aux cofacteurs de deux enzymes, respectivement, la *méthionine synthase* et la *désoxyribose synthétase*.

R	Composé	Stabilité à l'air libre/Activité/emplacement
Cyanure (-CN)	<i>Cyanocobalamine</i>	Stable / Synthétique inactive/ sous forme de médicament.
Hydroxyl (-OH)	<i>Hydroxycobalamine</i>	Stable / Naturelle inactive /Bactéries
Méthyle (-CH ₃)	<i>Méthylcobalamine</i>	Instable / Active / Enz. méthionine synthase / cytosol
5'-désoxyadénosyl	<i>Adénosylcobalamine</i>	Instable / Active / Enz. désoxyribose synthétase / mitochondrie

B. Propriétés de l'atome de Cobalt : le cobalt est en position **centrale**, doté d'un potentiel **oxydoréducteur** (*E.O.* +1, +2, +3) et d'une enthalpie de liaison **C – Co faible** (120 kJ/mol) :

L'atome de cobalt constitue un site actif de choix qui permet à la fois :

- La fixation d'un groupe R (ex. Méthyl / Méthionine synthase) dans une position à effet stérique faible.

- Transférer facilement le groupe R durant la catalyse enzymatique grâce à une liaison C – CO relativement faible.

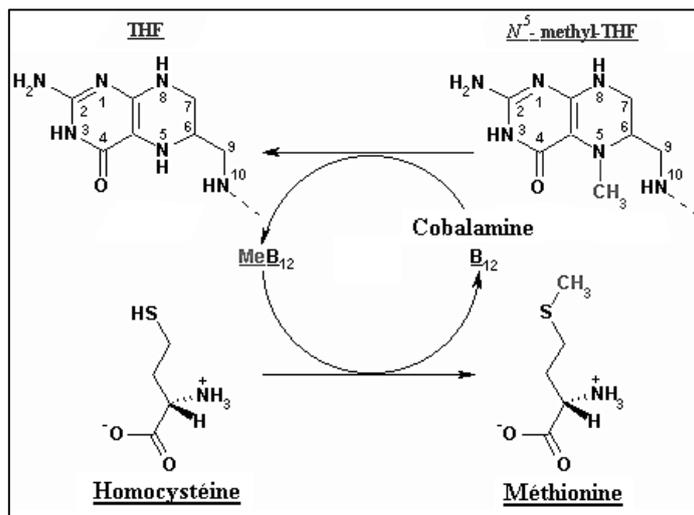


Fig. Formation de la méthionine par transfert d'un groupe « Me » de la méthylcobalamine à l'homocystéine

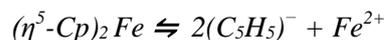
III.2. ASPECTS PHARMACEUTIQUES - LES METALLOCENES :

A. Structure : un métallocène est un composé organométallique qui contient deux ligands cyclopentadiényle, en position plane, parallèle l'un à l'autre et qui maintiennent en « sandwich » un métal de transition.

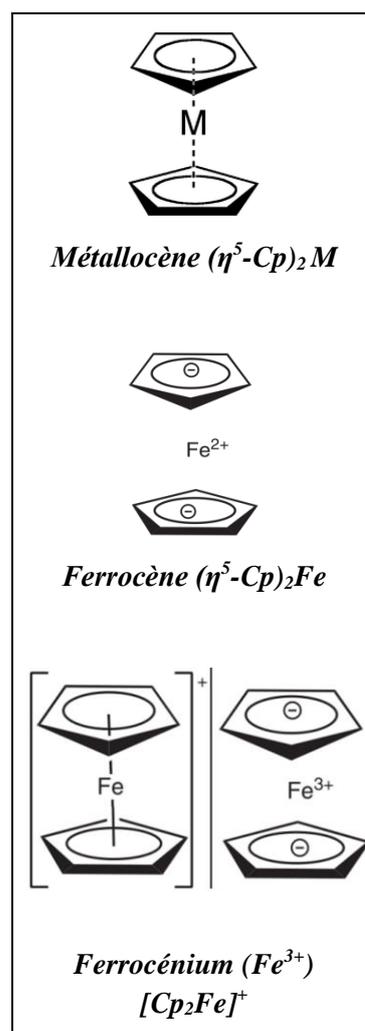
Formule chimique type : $[(\eta^5\text{-Cp})_2\text{M}]$ où $M : \text{Fe}, \text{V}, \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}$

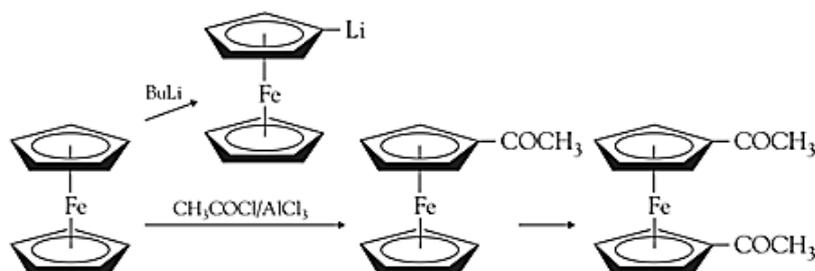
B. Propriétés :

- Les métallocènes sont une famille de composés très stables (organométalliques de transition) ;
- L'atome métallique confère au composé un potentiel oxydoréducteur (ex. $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} / \text{Co}^{1+} \rightleftharpoons \text{Co}^{2+} \rightleftharpoons \text{Co}^{3+}$). Les réactions d'oxydoréduction sont réversibles ;
- Solubles dans les solvants organiques (liposolubles) ;
- Les métallocènes forment des ions stables ex.



- Des réactions de substitution peuvent être effectuées sur le groupe cyclopentadiényle :

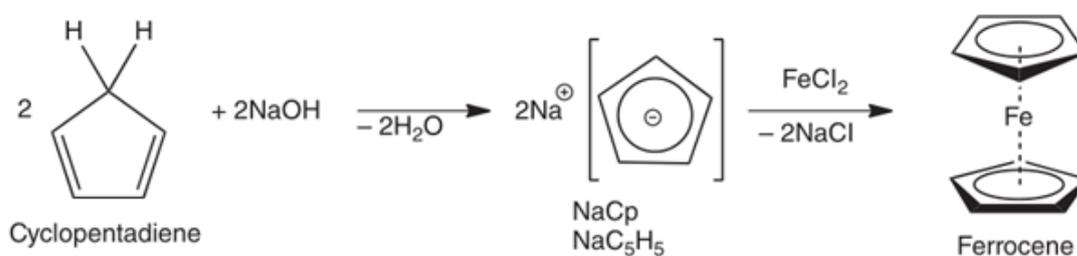




C. Applications – Exemple du ferrocène :

Le ferrocène est un composé organométallique de transition qui se présente sous forme de cristaux orange, stables à température ambiante. Il est doté d'un potentiel redox (ferrocène (Fe^{2+}) \rightleftharpoons ferrocénium (Fe^{3+}) + e^-) et est liposoluble grâce aux groupes cyclopentadiényles.

Il est obtenu par la réaction suivante :



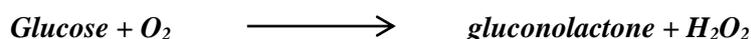
N.B. Dans cette réaction le cyclopentadiénure de sodium (NaCp) est un produit intermédiaire de réaction.

➤ LE FERROCÈNE COMME MÉDIATEUR DANS LES BIOSENSEURS :

Biosenseur : dispositif permettant de détecter et/ou de doser certains paramètres biologiques.

Ex. lecteur de glycémie (glucomètre) :

Glucose oxydase



Oxydation enzymatique du glucose

- **Principe du glucomètre** : le glucose (substrat) est oxydé par une électrode enzymatique (glucose oxydase). L'enzyme est oxydée par un **médiateur** (dérivé du ferrocène) qui joue le rôle de l'oxygène endogène. Le médiateur est oxydé à son tour, par une électrode qui génère un courant électrique proportionnel à la quantité de glucose dans l'échantillon prélevé.

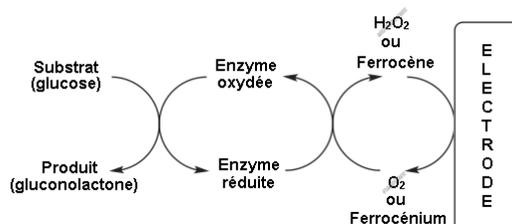


Schéma descriptif du principe d'un biosenseur

