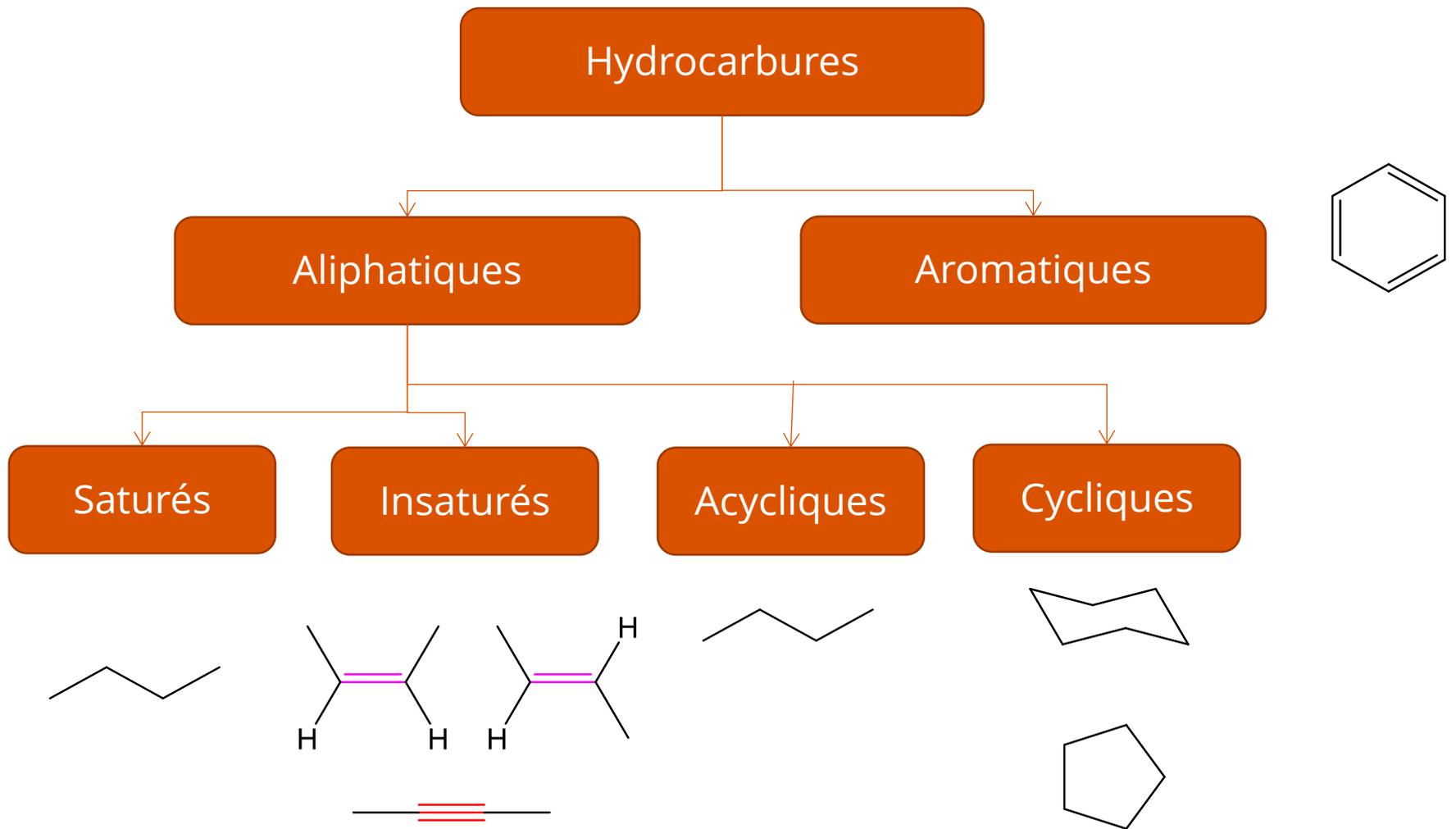


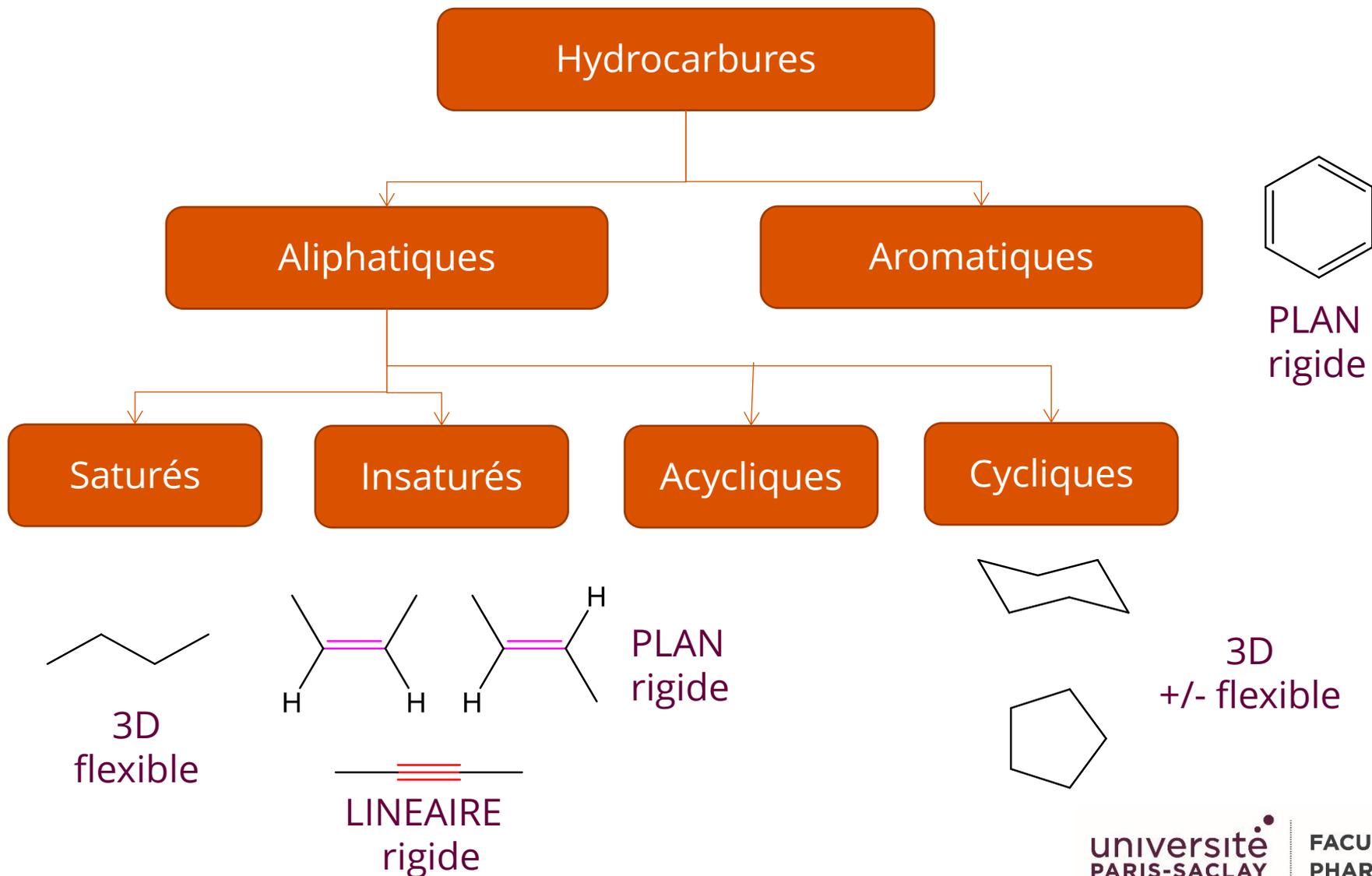


Les chaînes carbonées en synthèse et dans le vivant

Les différentes chaînes carbonées

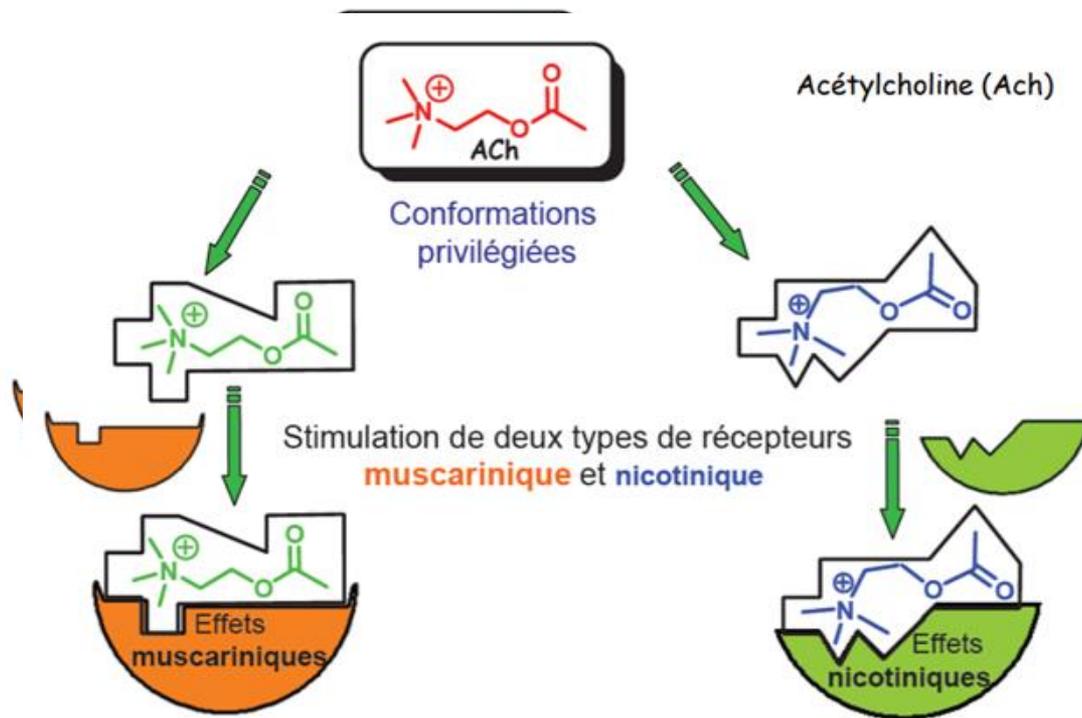


Les différentes chaînes carbonées



Les différentes chaînes carbonées

- Chaînes carbonées = squelette de la molécule
 - Chaînes flexibles pour l'adaptation avec la cible biologique
 - Chaînes rigides pour orienter les fonctions dans le site
 - ⇒ Balance rigidité/flexibilité importante dans le médicament

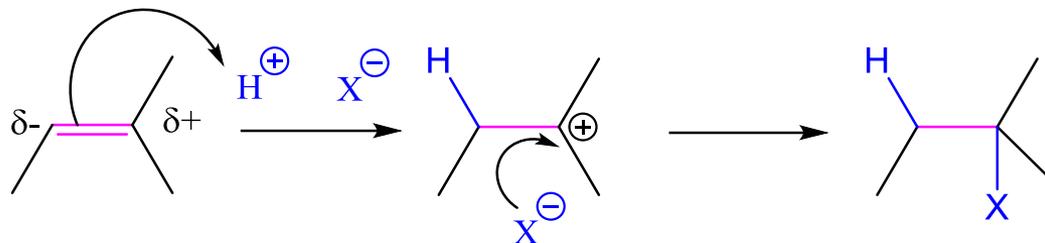


Les différentes chaînes carbonées

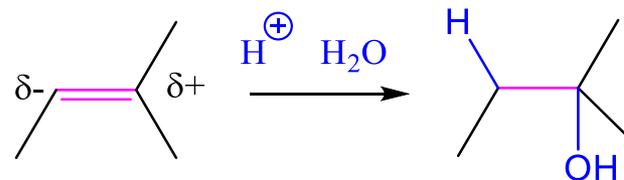
- Chaînes carbonées = peu réactives en général
 - Réactions d'addition sur les liaisons insaturées
 - Réactions d'oxydations des alcènes
 - Réactions d'hydrogénations et de déhydrogénations

Les différentes chaînes carbonées

- Réactions d'addition sur les alcènes (& alcynes)

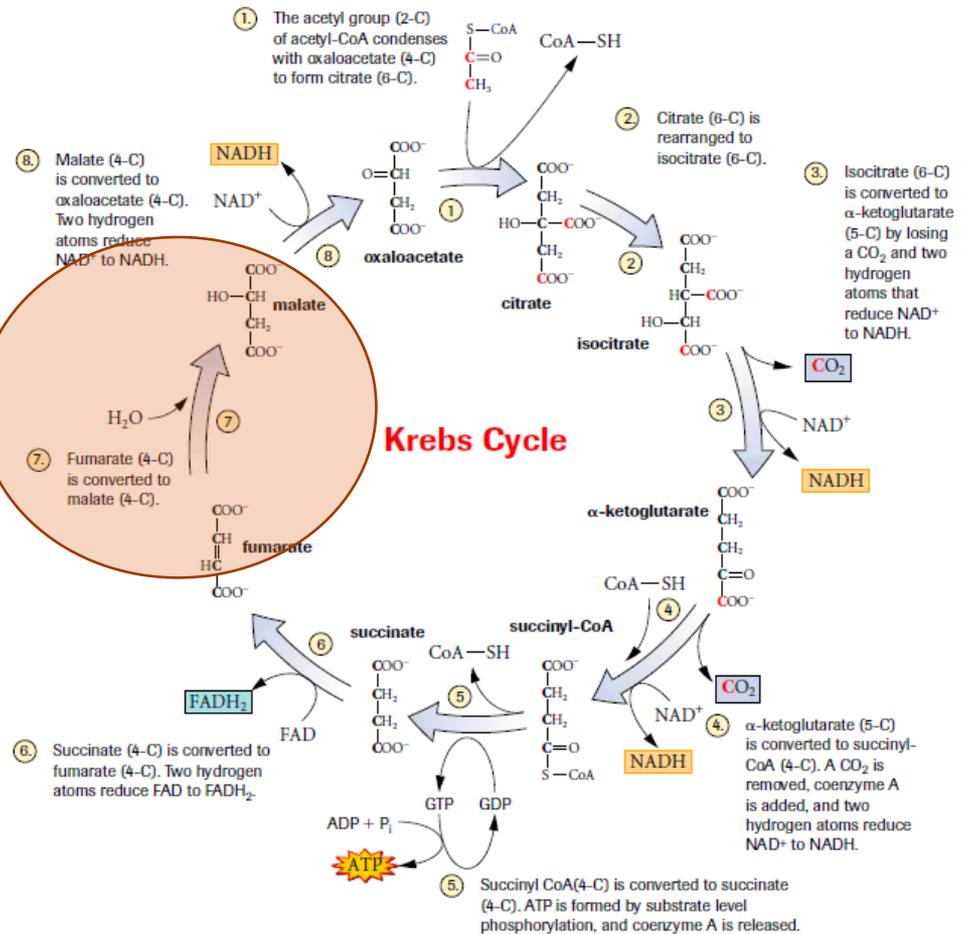
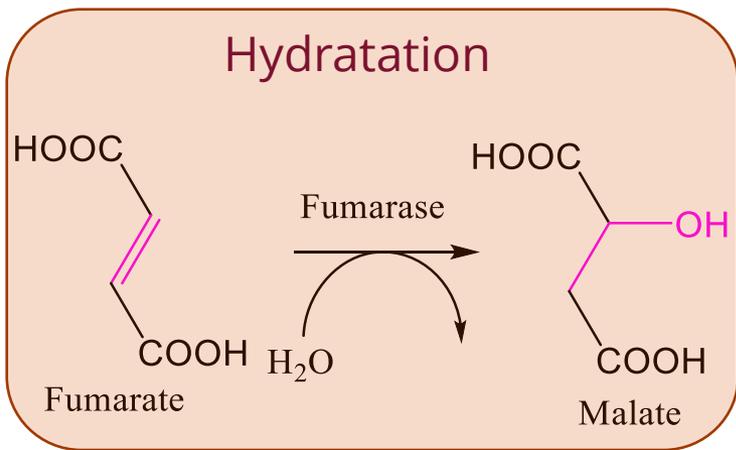


=> Hydratation (H^+ , H_2O) => Alcool



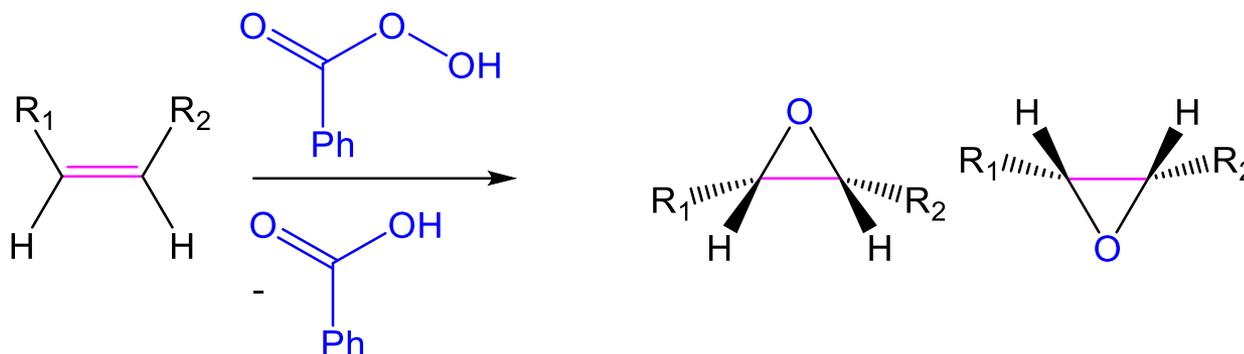
Les différentes chaînes carbonées

- Exemple de l'addition d'eau (hydratation) dans le cycle de Krebs



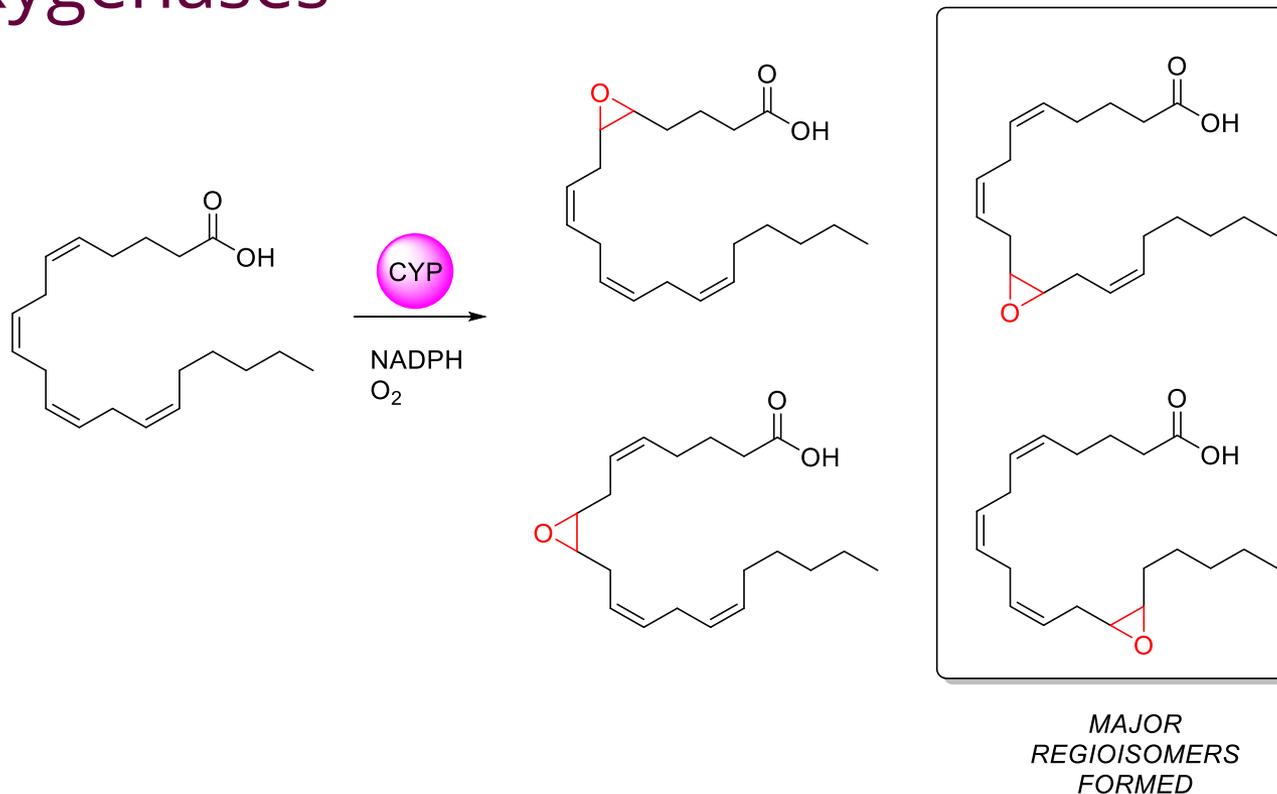
Les différentes chaînes carbonées

- Oxydations d'alcènes
 - Oxydation douce par un peracide : époxydation



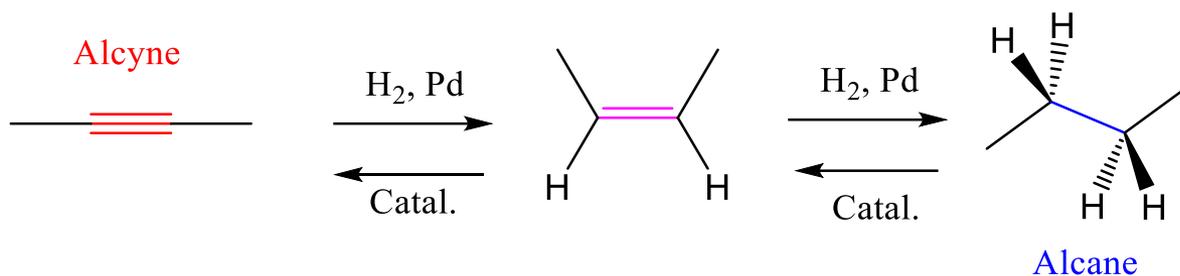
Les différentes chaînes carbonées

- Exemple d'oxydation d'alcènes *in vivo*: époxydation de l'acide arachidonique par des cytochrome P450 epoxygénases



Les différentes chaînes carbonées

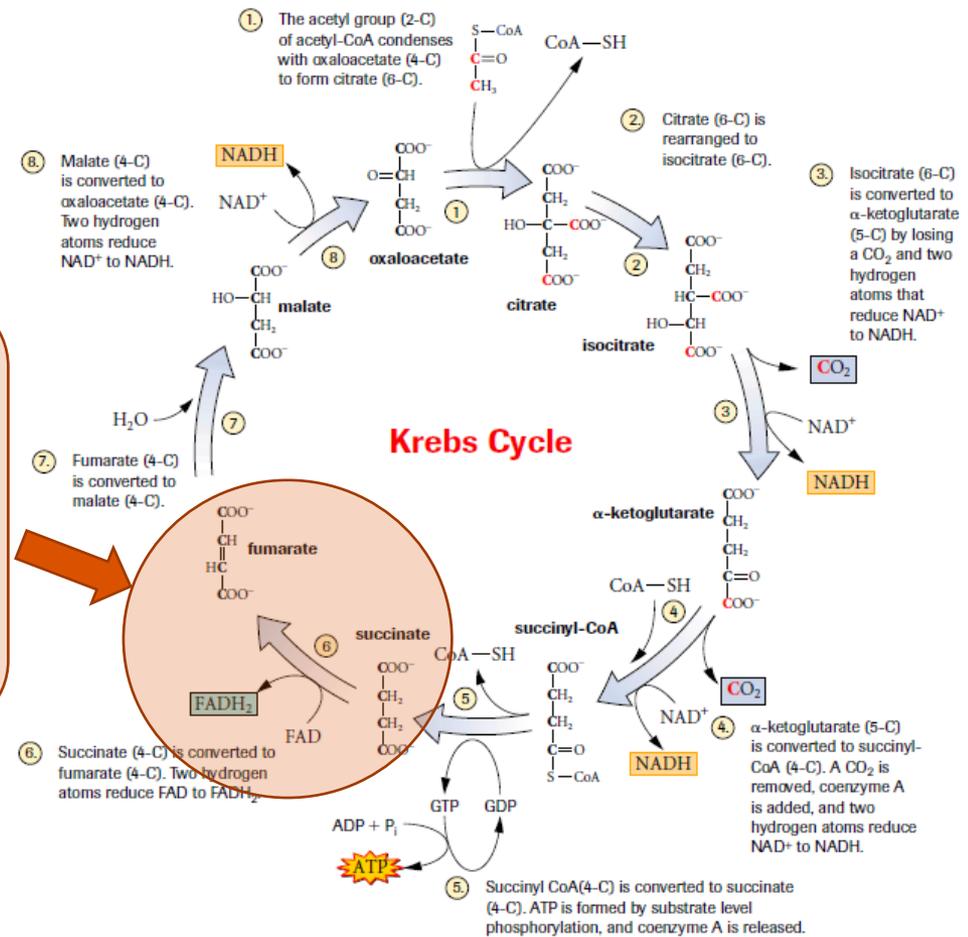
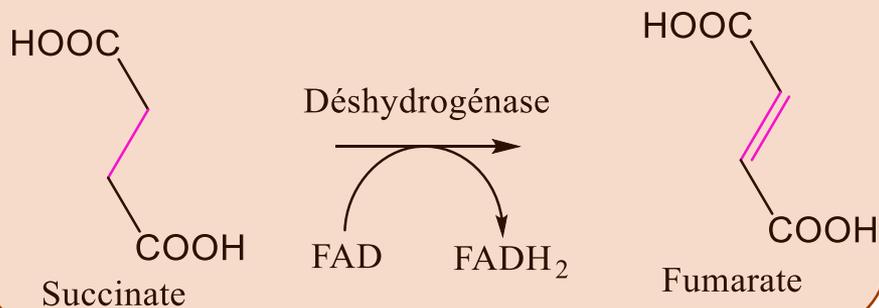
- Déshydrogénations et hydrogénations



Les différentes chaînes carbonées

- Exemple de déshydrogenation dans le cycle de Krebs

Déshydrogénation



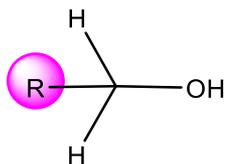


La fonction alcool en synthèse et dans le vivant

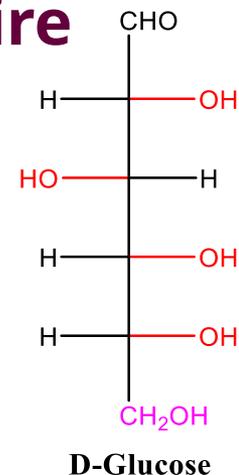
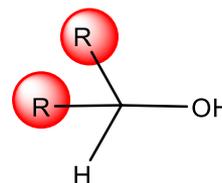
La fonction alcool

- Les différentes familles de fonction alcool

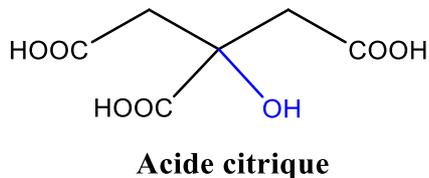
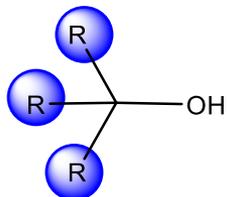
Alcool primaire



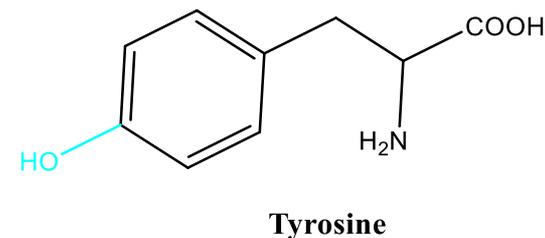
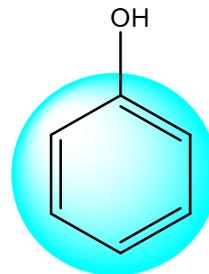
Alcool secondaire



Alcool tertiaire

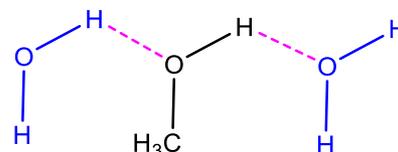
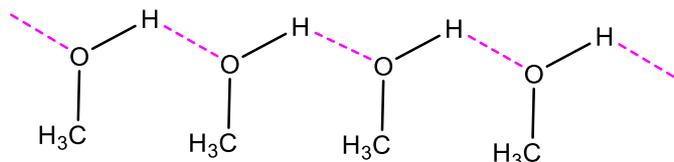


Phénol

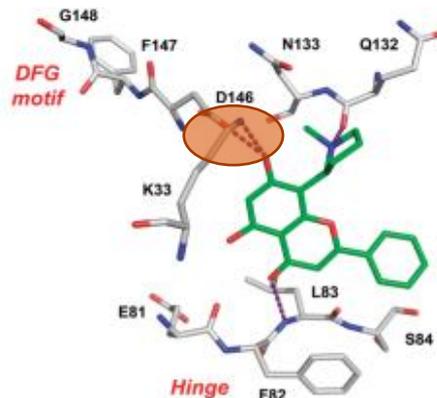
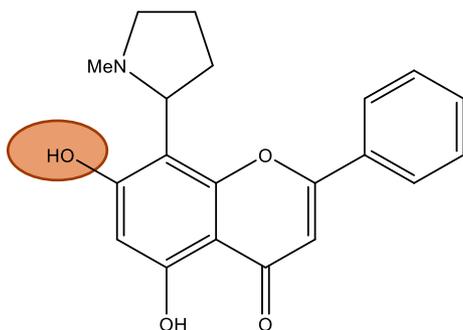


La fonction alcool

- Polarité de la fonction alcool / Liaison Hydrogène
 - Nombreuses liaisons hydrogène (donneur et accepteur) notamment avec l'eau => Augmente l'hydrosolubilité



- Liaisons hydrogène impliquées dans des interactions protéine-ligand

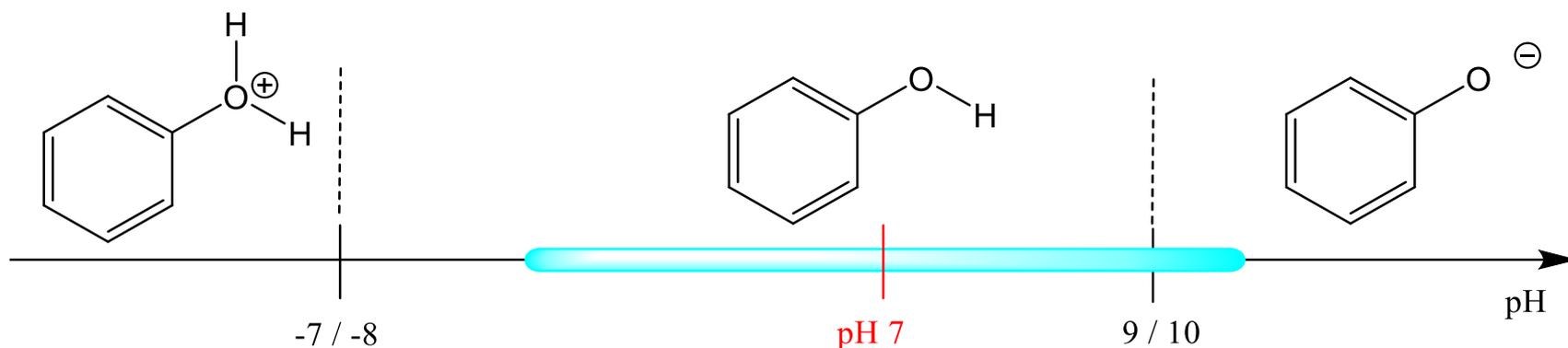
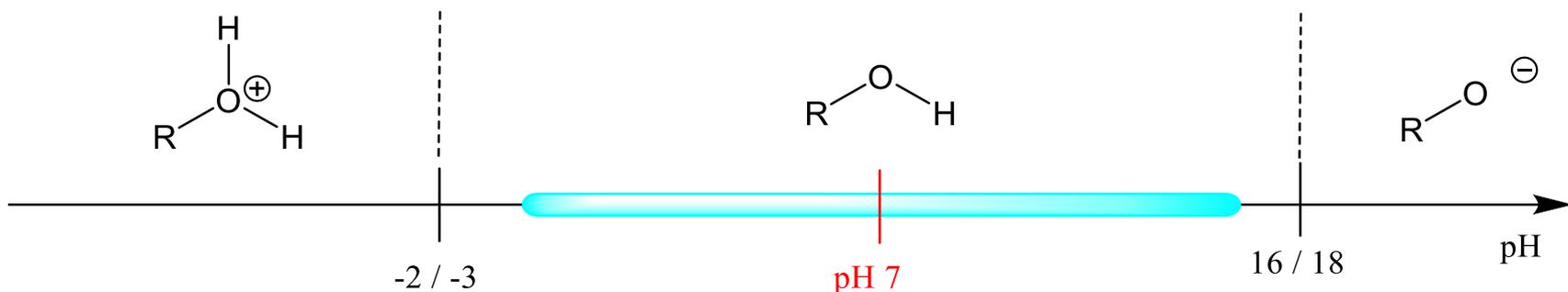


Liaisons H entre phénol et amine de la Lys33 et entre phénol et acide de l'Asp146

T.B. Nguyen *et al*. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2811.

La fonction alcool

- Acidité et basicité de la fonction alcool: forme neutre à pH physiologique



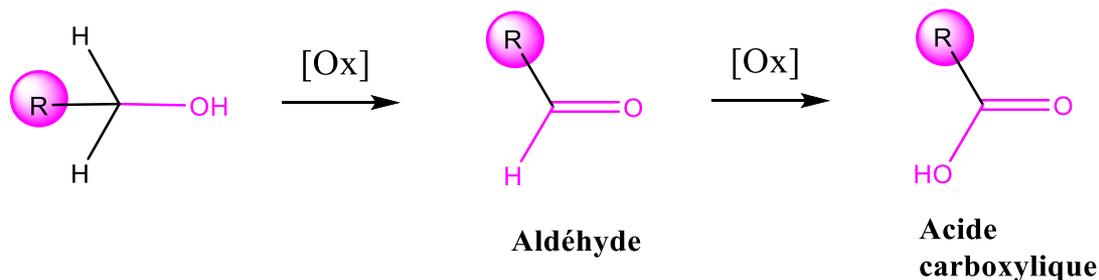
La fonction alcool

- Réactivité de la fonction alcool
 - Oxydation
 - Substitution et élimination
 - Estérification et phosphorylation
 - (Formation d'acétals => Cf partie sur les carbonyles)

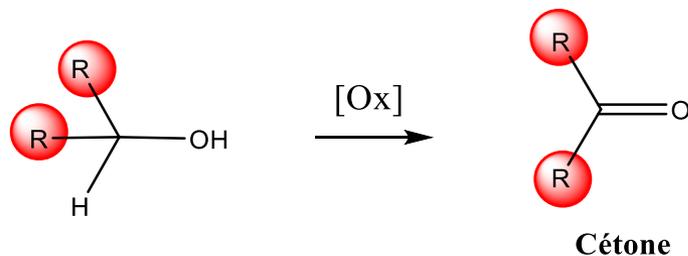
La fonction alcool

- Oxydation de la fonction alcool selon le type

- Alcool primaire :

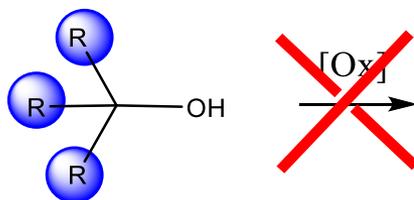


- Alcool secondaire :

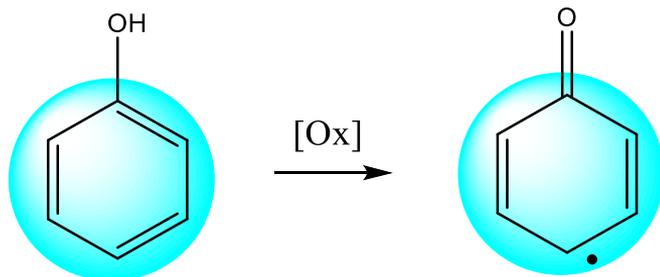


La fonction alcool

- Oxydation de la fonction alcool selon le type
 - Alcool tertiaire => Pas de réaction

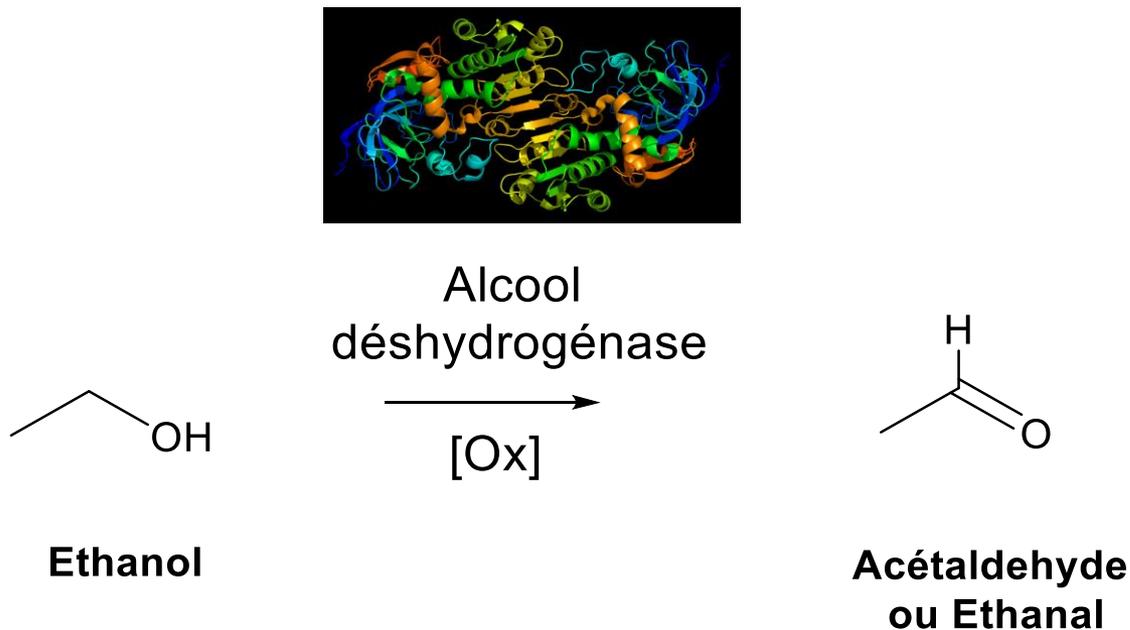


- Phénol => "Quinone"



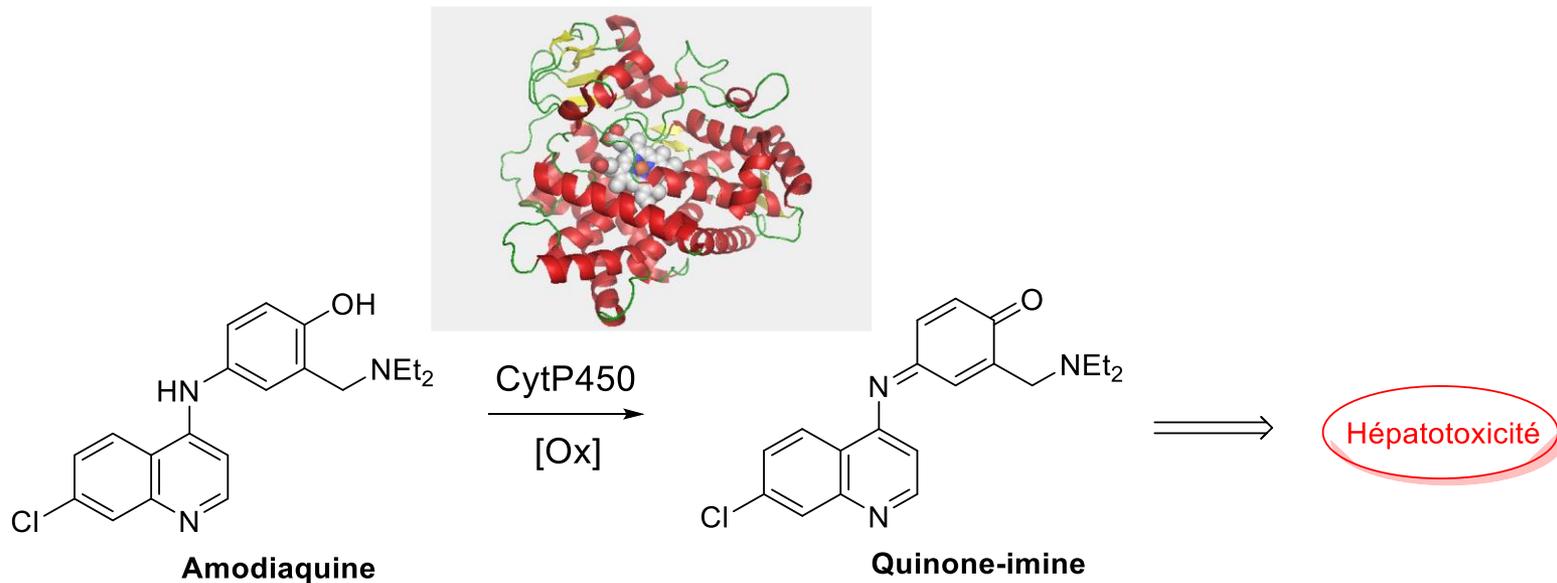
La fonction alcool

- Exemples d'oxydation de la fonction alcool *in vivo*
 - Cas des Alcools => métabolisme de l'éthanol (voie principale)



La fonction alcool

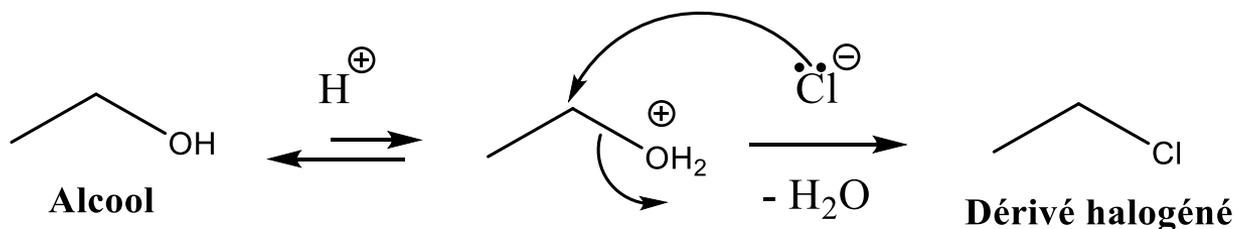
- Exemples d'oxydation de la fonction alcool *in vivo*
 - Cas des Phénols => métabolisme de l'amodiaquine



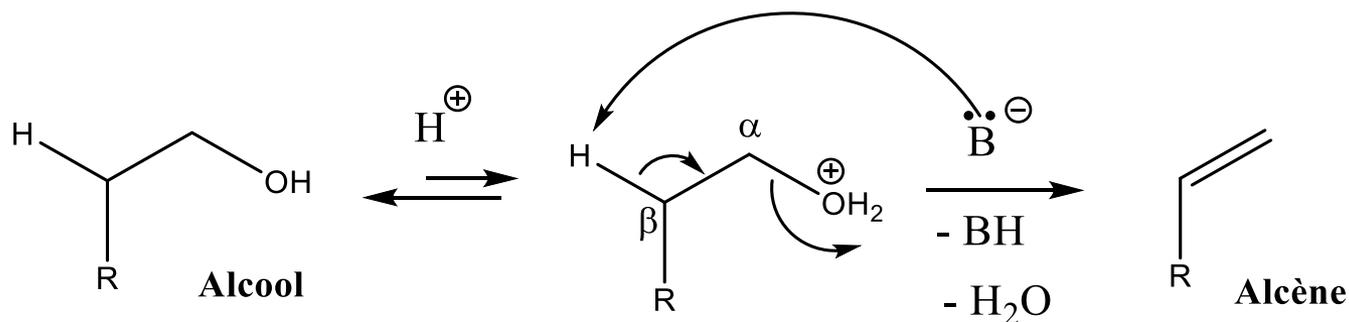
La fonction alcool

- Substitution nucléophile vs Elimination

- Substitution nucleophile: attaque par un nucleophile

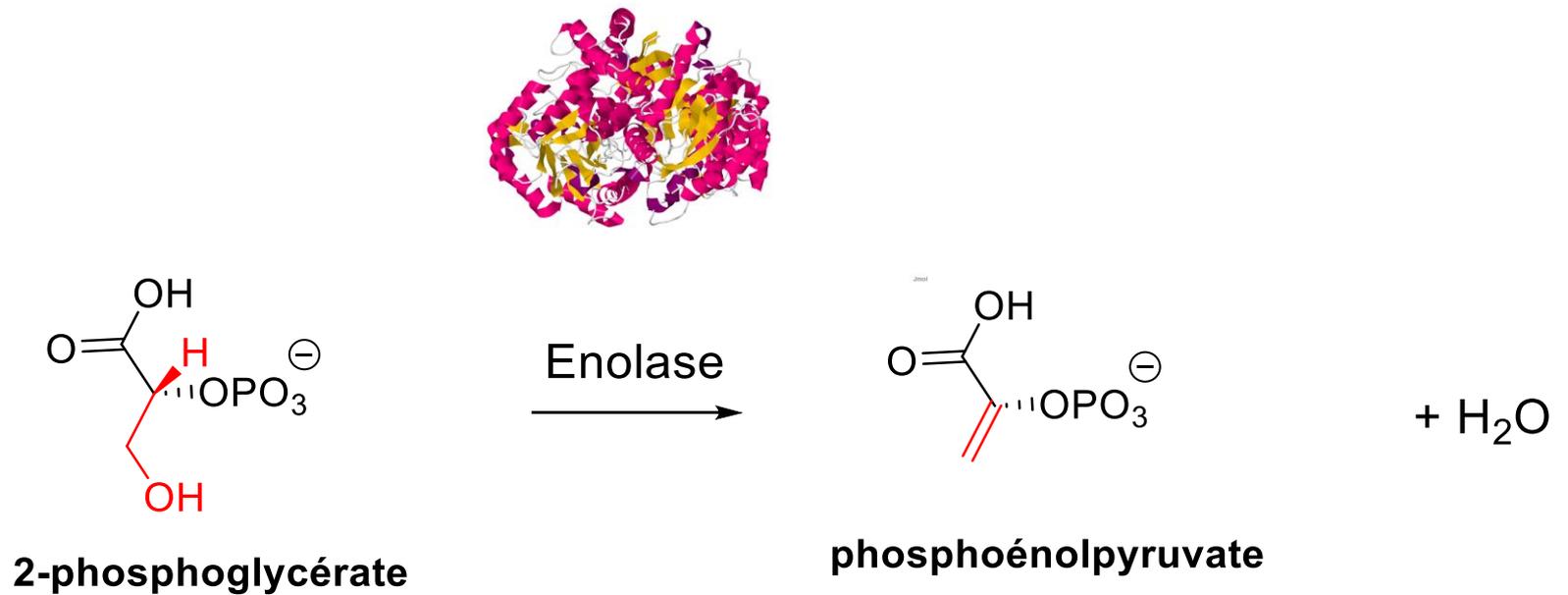


- Elimination: attaque par une base sur le proton en β



La fonction alcool

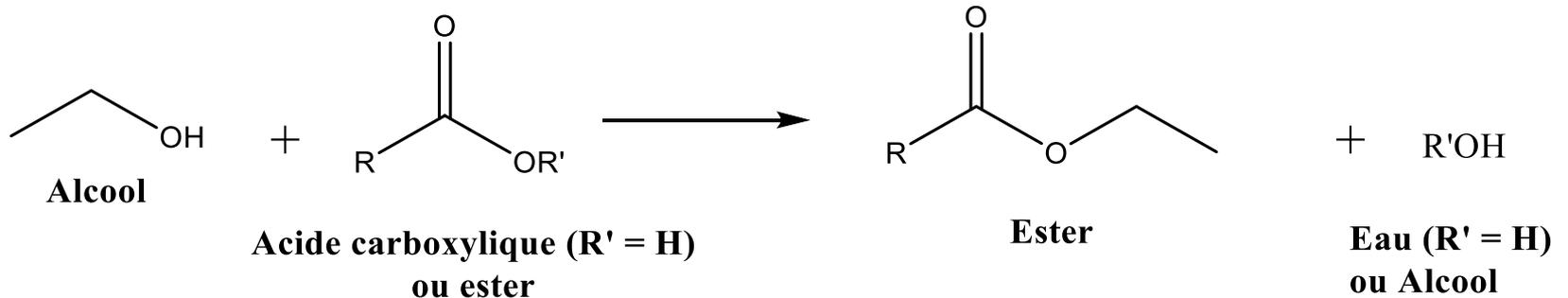
- Exemple de la déshydratation *in vivo* : dernière étape de la glycolyse



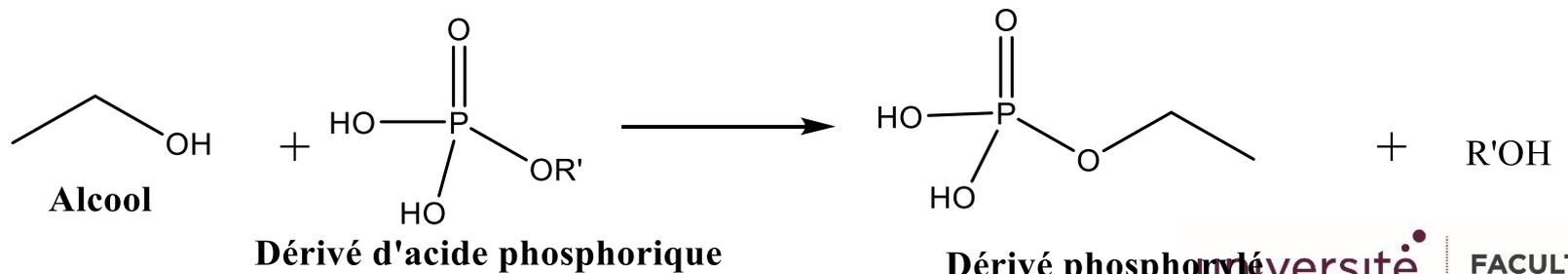
La fonction alcool

- Estérification et phosphorylation

- Estérification (avec acide carboxylique) ou Transestérification (avec ester)

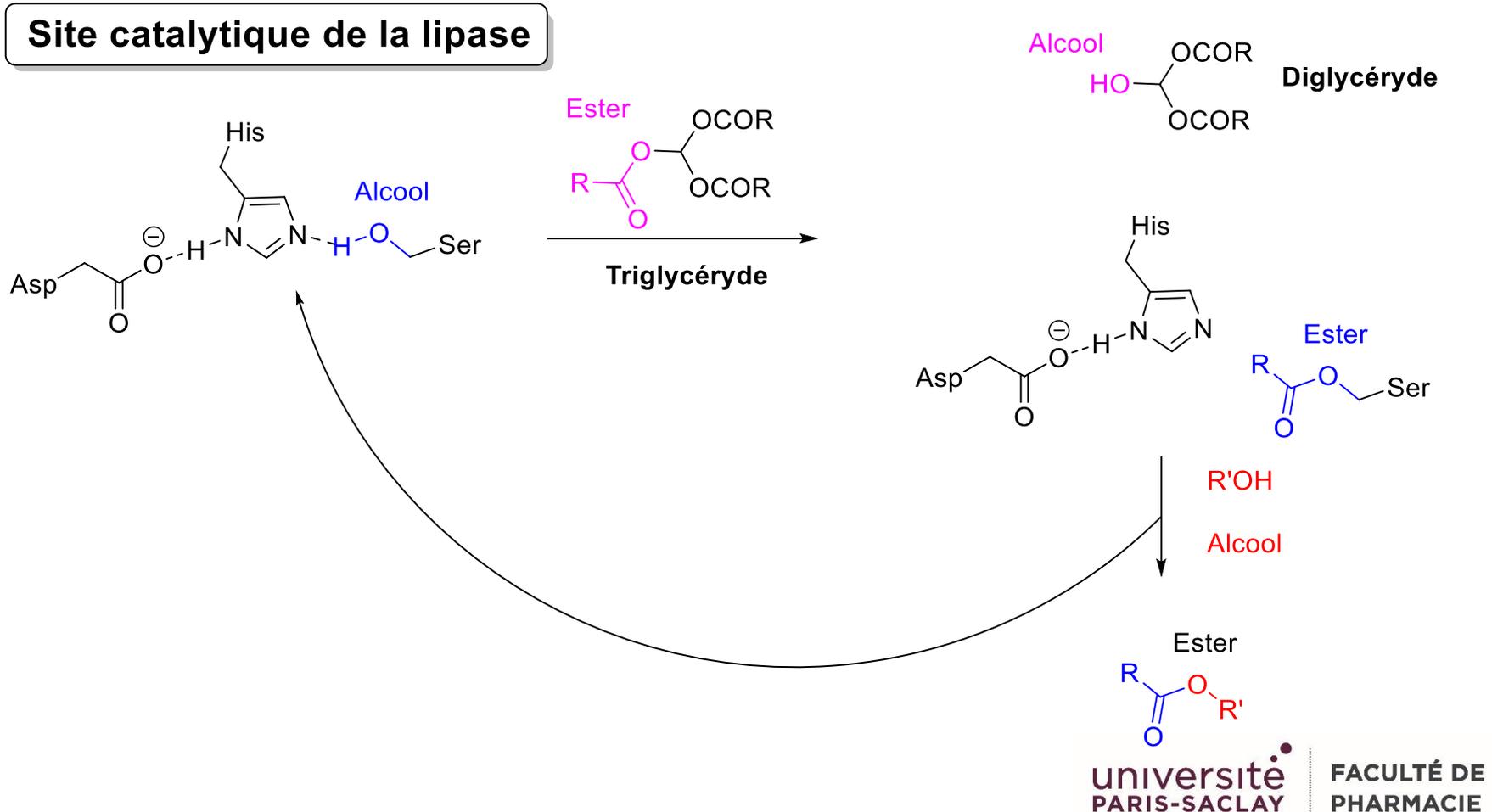


- Phosphorylation



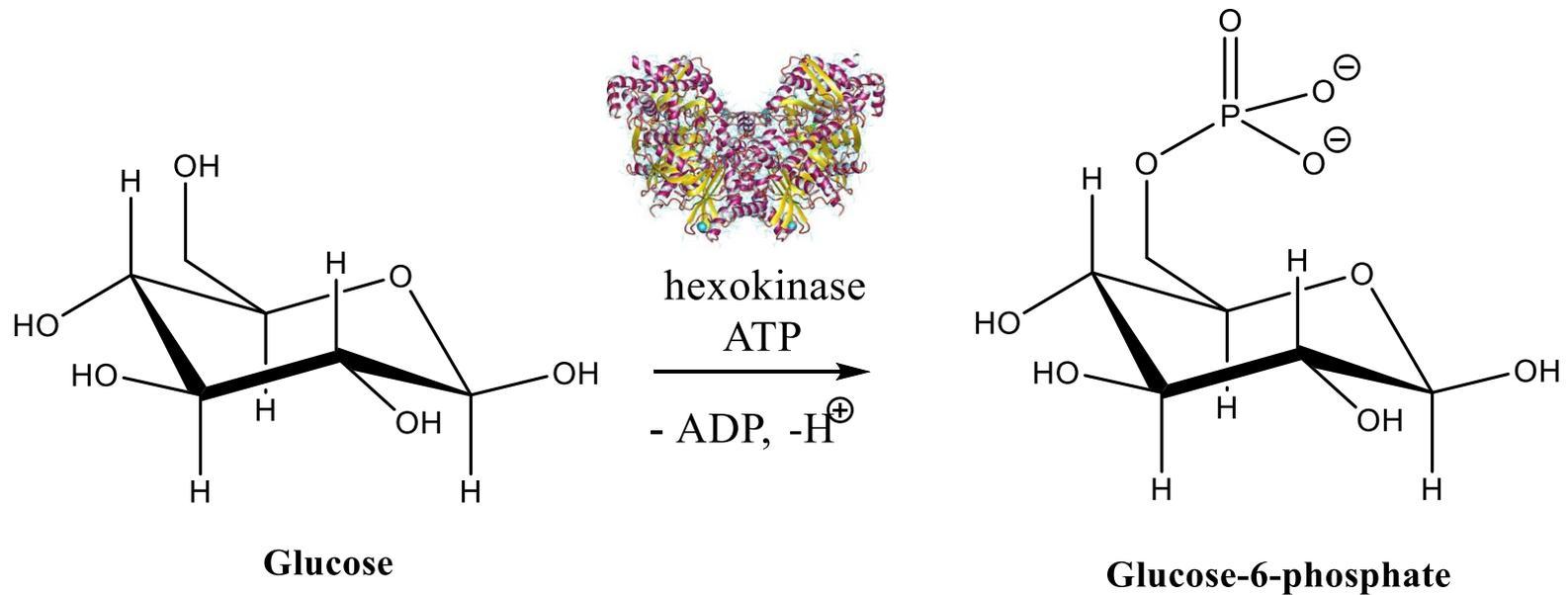
La fonction alcool

- Fonctionnement de la transestérification *in vivo*:
Action des lipases



La fonction alcool

- Exemple de phosphorylation *in vivo*: première étape de la glycolyse du glucose



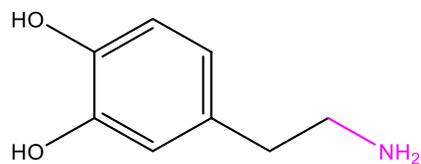
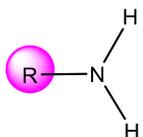


La fonction amine en synthèse et dans le vivant

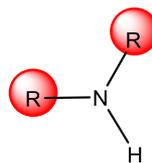
La fonction amine

- Les différentes familles de fonction amine

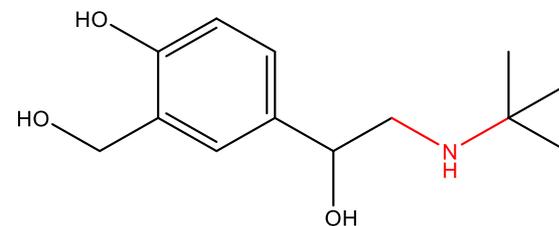
Amine primaire



Dopamine

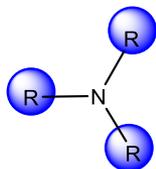


Amine secondaire

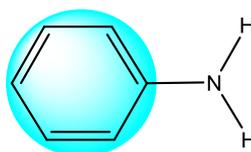


Salbutamol

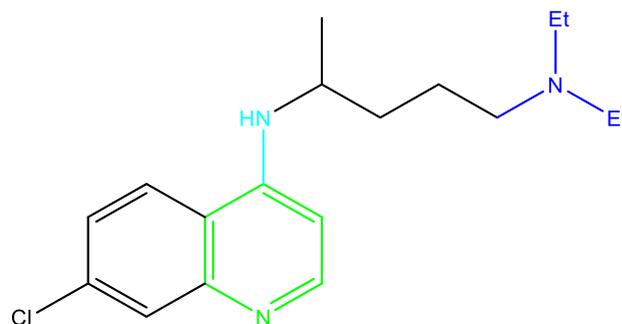
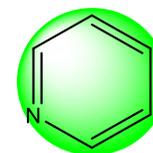
Amine tertiaire



Aniline



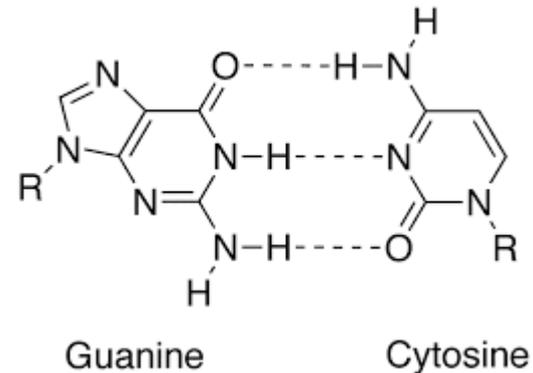
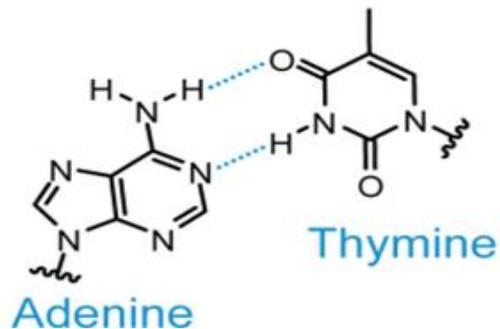
Pyridine



Chloroquine

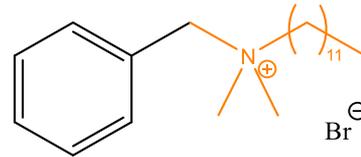
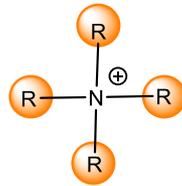
La fonction amine

- Polarité de la fonction amine / Liaison Hydrogène
 - Nombreuses liaisons hydrogène (donneur et accepteur)
⇒ Augmente l'hydrosolubilité
 - Liaisons hydrogène impliquées dans la structuration des brins de l'AND en double hélice



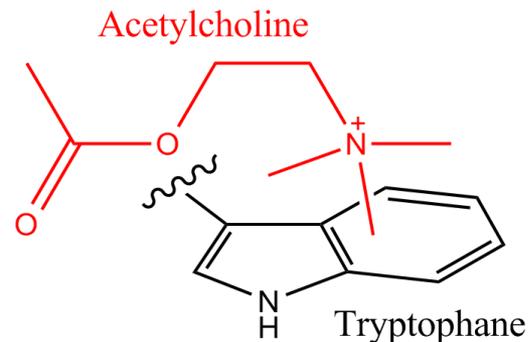
La fonction amine

- Une amine particulière: l'ammonium
 - Structure => Hydrosolubilité accrue (charge positive)



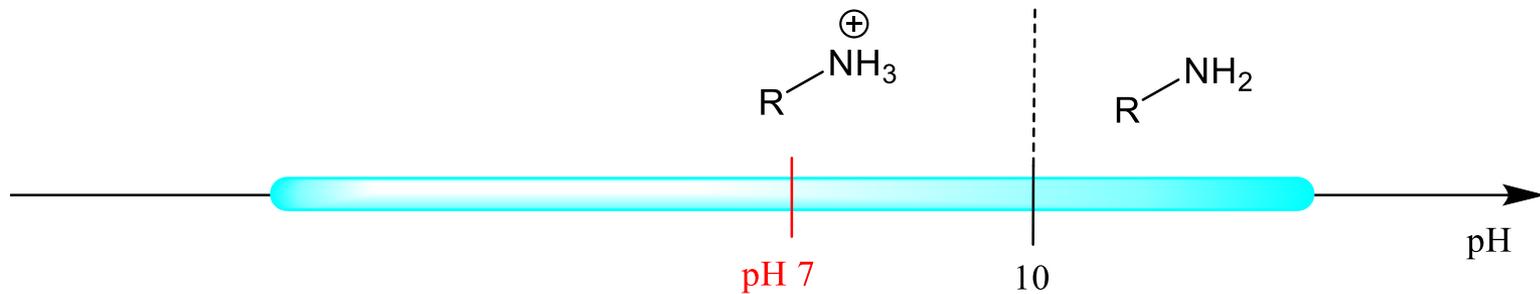
Bromure de benzododecanium
(antiseptique)

- Interactions cation- π : entre l'ammonium et un noyau aromatique => exemple de l'acetylcholine dans le site de fixation du nAChR



La fonction amine

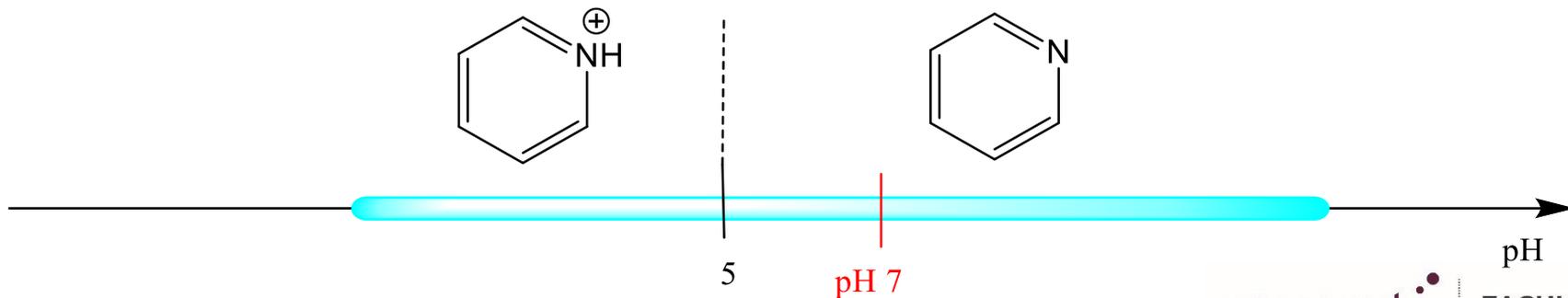
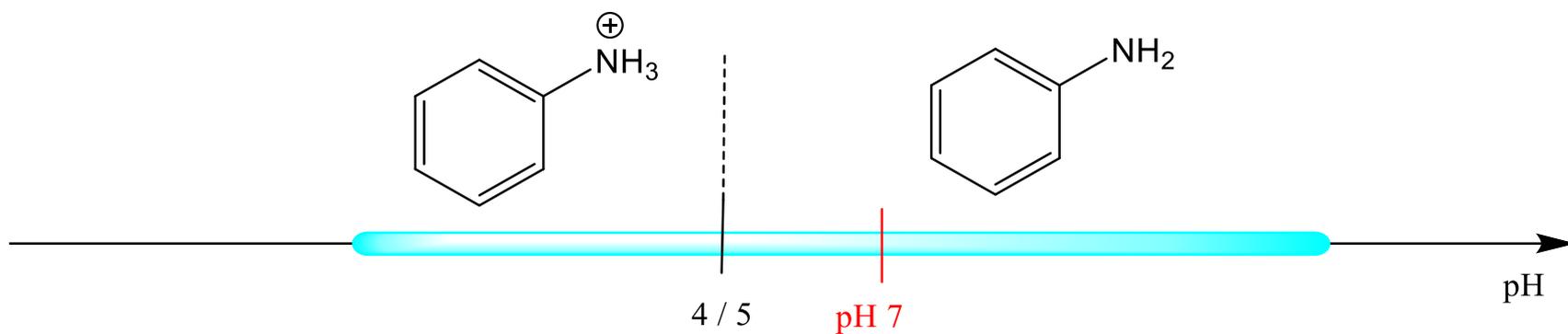
- Acidité et basicité de la fonction amine aliphatique: forme protonée à pH physiologique => solubilité dans l'eau accrue



- Intérêt des chlorures d'ammonium d'amine => augmentation de l'hydrosolubilité.

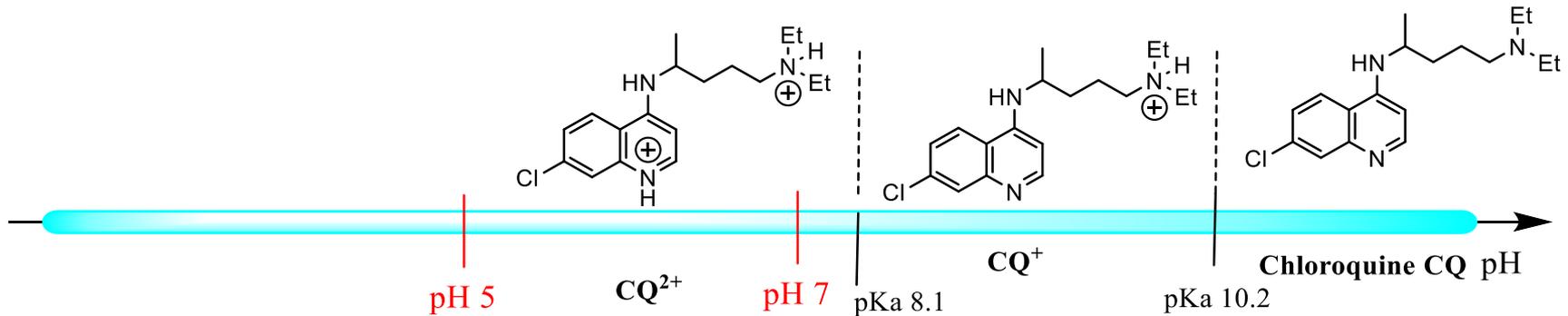
La fonction amine

- Acidité et basicité des fonctions aniline et pyridine
forme neutre en général à pH physiologique



La fonction amine

- Impact de la protonation d'une molécule sur son activité biologique: exemple de la chloroquine



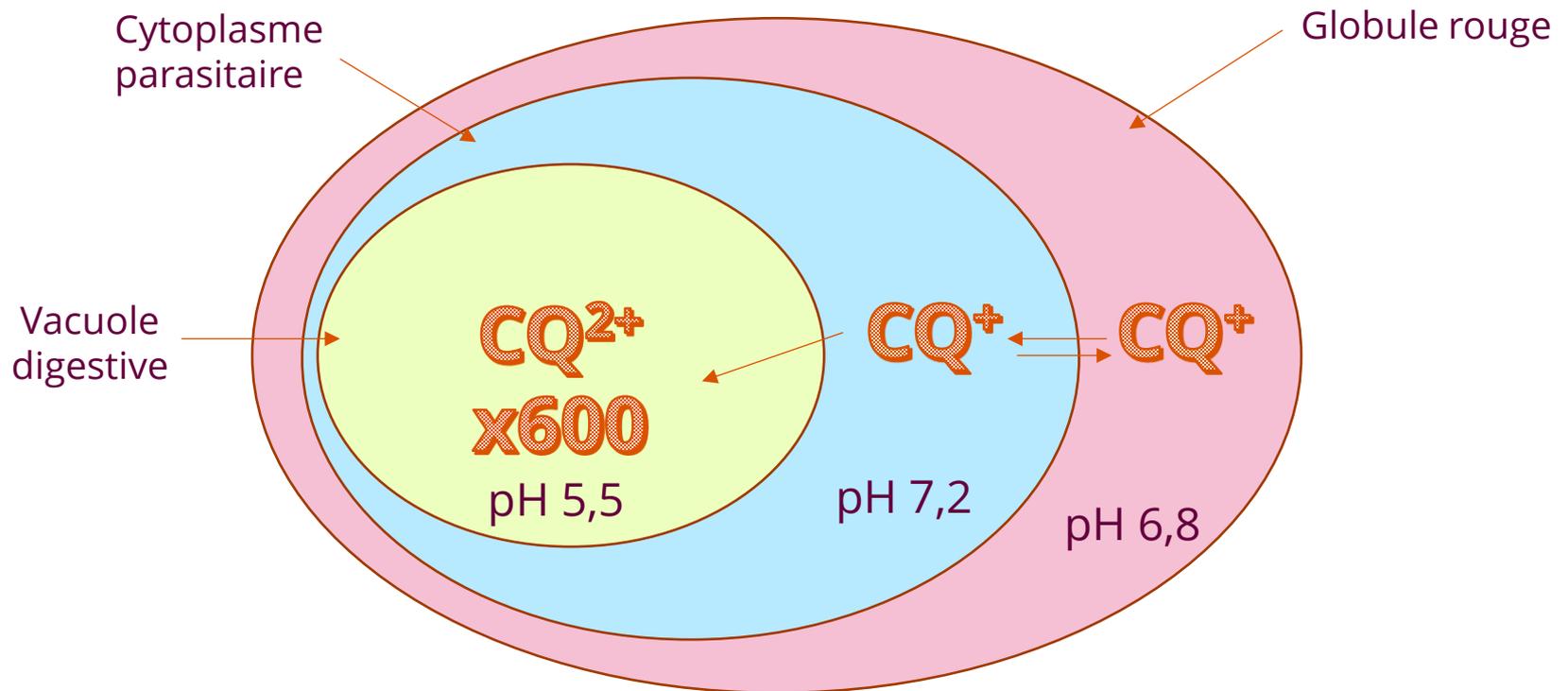
A pH physiologique (pH 7), la forme majo est CQ^{2+} mais on a 10% de CQ^+ perméable aux membranes

A pH 5 (pH de la vacuole digestive de parasite), il n'y a plus que CQ^{2+} imperméable aux membranes

=> la Chloroquine s'accumule dans le parasite où elle a son action.

La fonction amine

- Impact de la protonation d'une molécule sur son activité biologique: exemple de la chloroquine

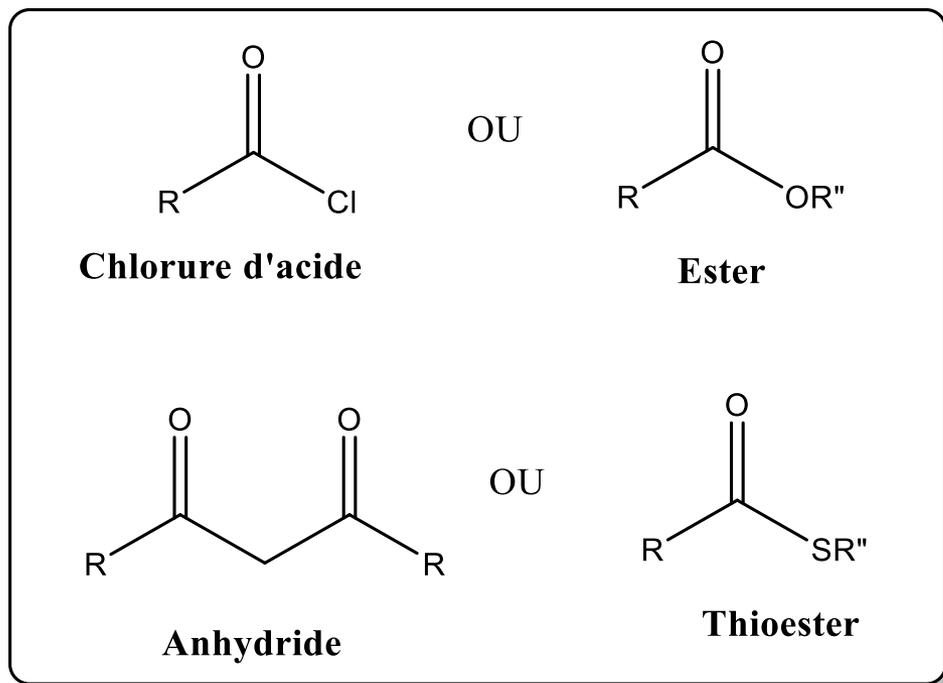
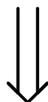
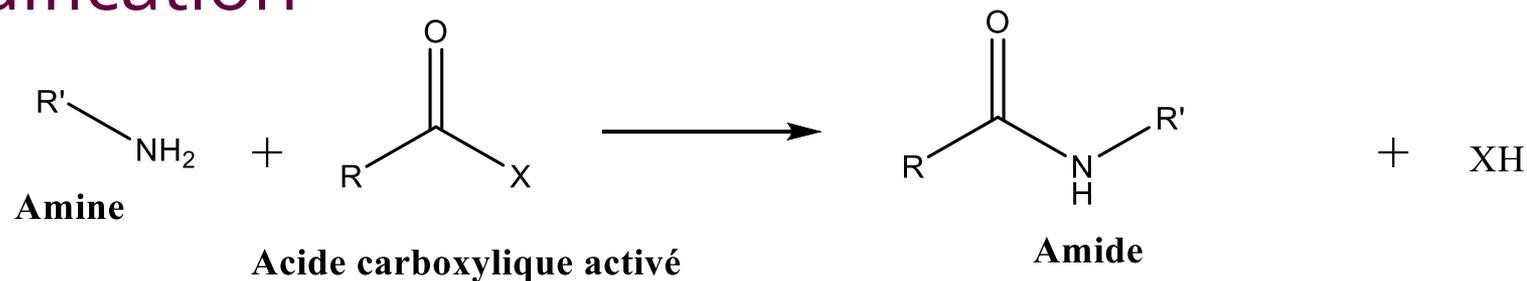


La fonction amine

- Réactivité de la fonction amine
 - Amidification
 - Oxydation
 - (Formation d'imines => Cf partie sur les carbonyles)

La fonction amine

• Amidification



La fonction amine

- Exemple d'amidification *in vivo*: les peptide synthases

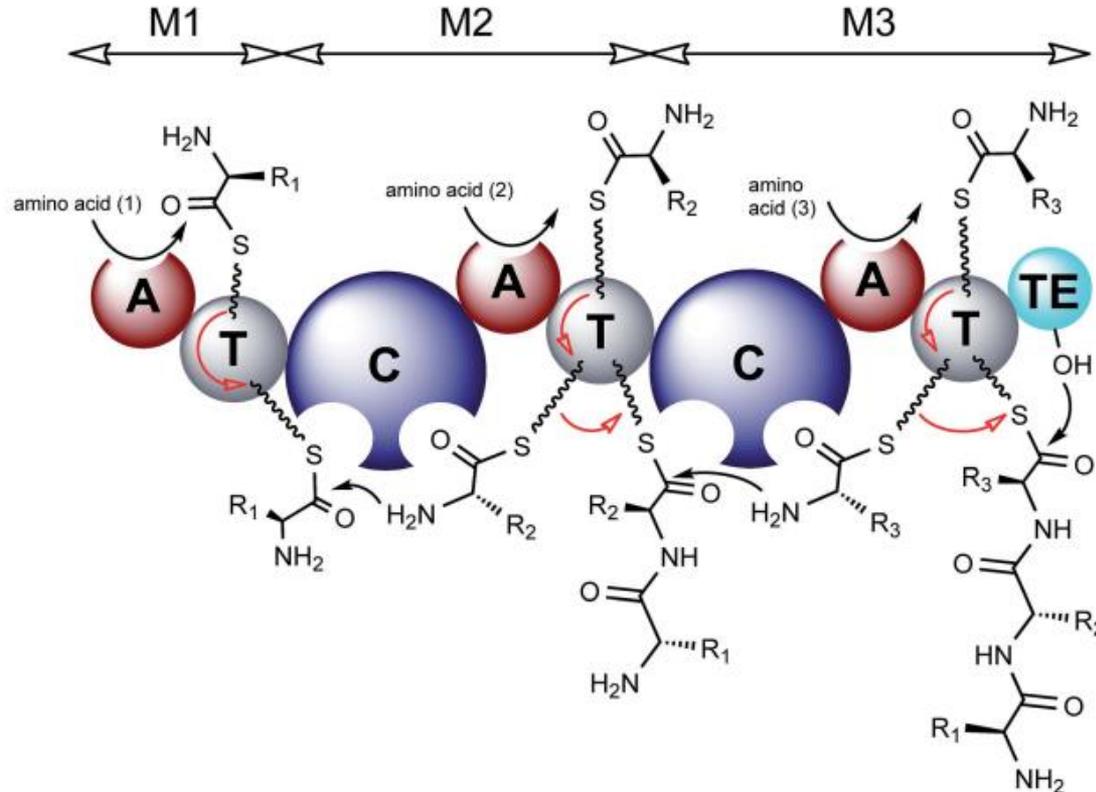
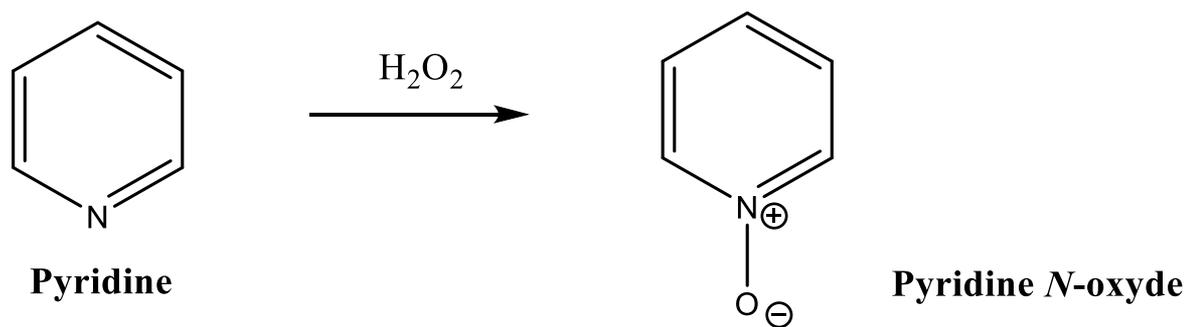
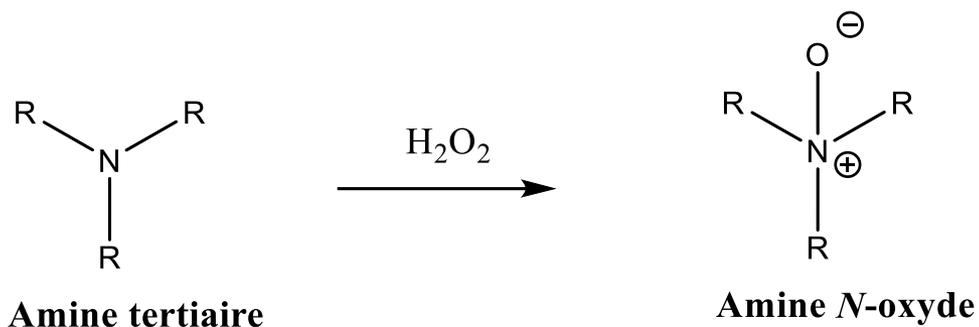


Fig. 2 Model of NRPS biosynthesis. Amino acid substrates are activated through reaction with ATP to form an aminoacyl-AMP intermediate, catalysed by an adenylation domain (A). The aminoacyl-AMP intermediate is then captured by the thiol group of the flexible 4'-phosphopantetheine arm tethered to a thiolation domain (T). Condensation domains (C) catalyze successive peptide bond formation between the thioester intermediates loaded onto adjacent T domains. The first module is known as the initiation module (M1) and subsequent modules are known as elongation modules. Each module incorporates a single amino acid, therefore there are as many modules required as there are amino acids in the final peptide product. The final module contains an additional thioesterase domain (TE) which catalyzes hydrolysis or cyclisation to release the peptide from the NRPS. Modules may contain additional domains including epimerisation (E), N-methylation (NMT) and cyclisation domains (Cy). The released peptide can subsequently be modified by tailoring enzymes, further increasing structural diversity.

M. Winn *et al Nat. Prod. Rep.*
2016, 33, 317.

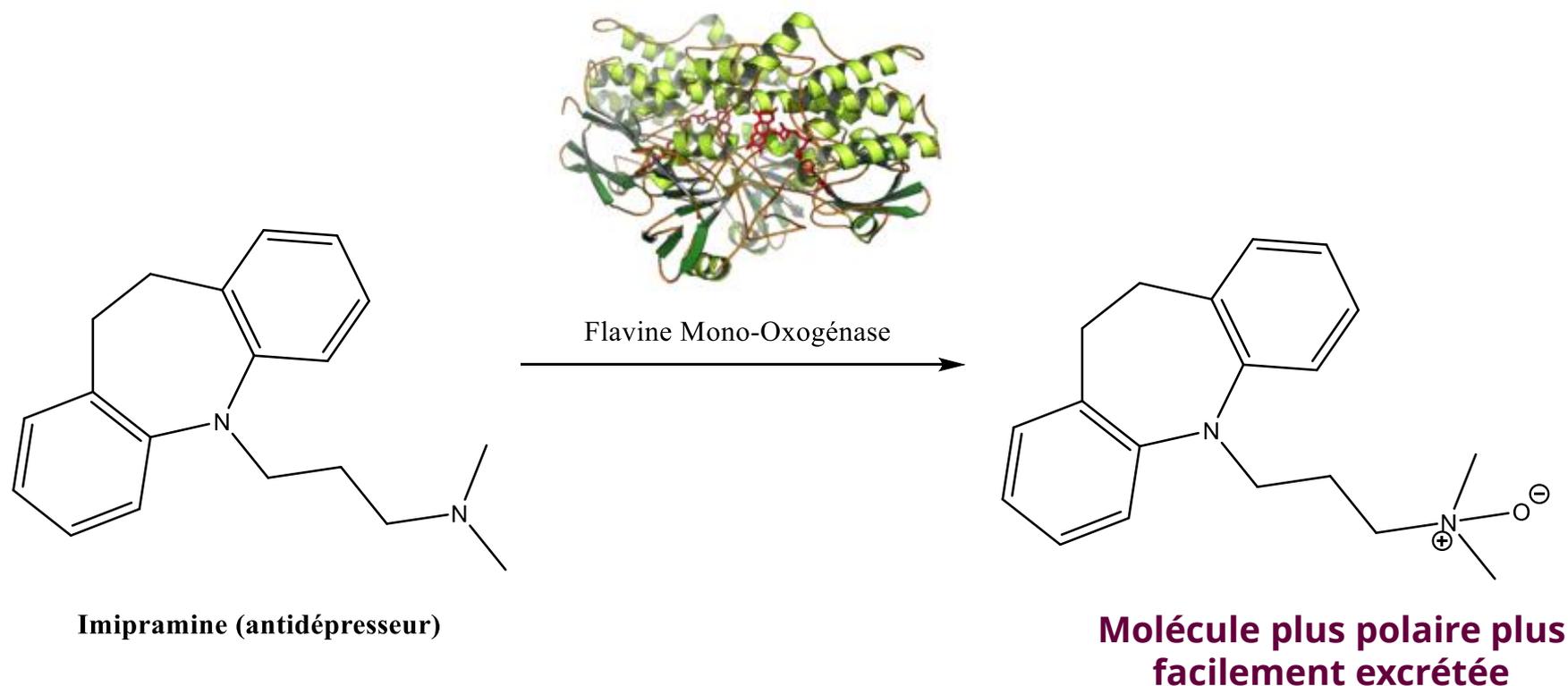
La fonction amine

- Oxydation des amines en *N*-oxydes



La fonction amine

- Exemple du rôle de l'oxydation d'amines dans le métabolisme des médicaments



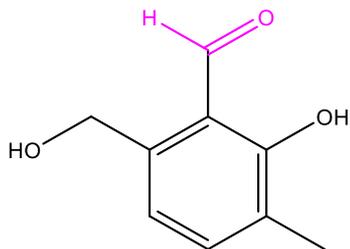


La fonction carbonyle en synthèse et dans le vivant

La fonction carbonyle

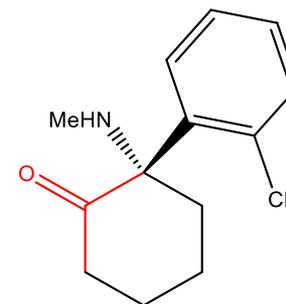
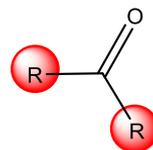
- Les différentes familles de fonction carbonyle

Aldéhyde



Pyridoxal (1 des 3 formes de la vitamine B6)

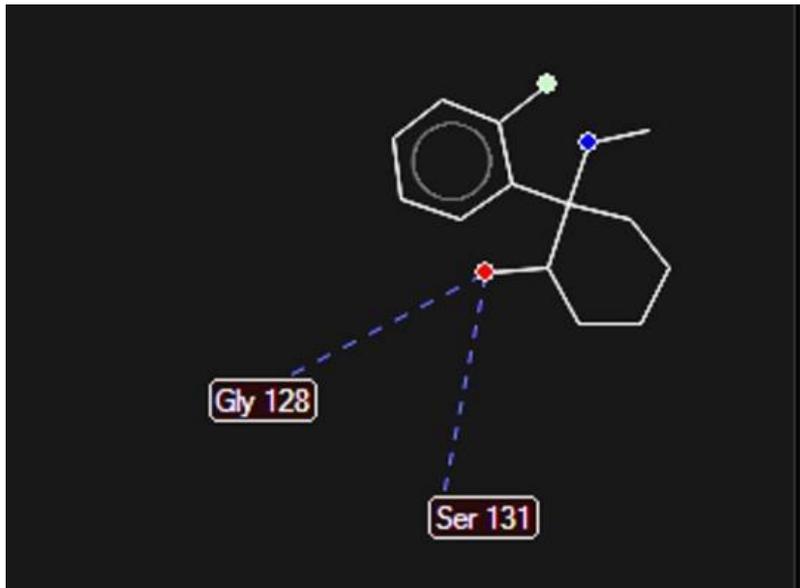
Cétone



Eskétamine

La fonction carbonyle

- Polarité de la fonction carbonyle / Liaison Hydrogène
 - Accepteur de liaison Hydrogène
 - Impact de la liaison hydrogène dans des interactions protéine-ligand => exemple de l'eskétamine dans le site de liaison du récepteur NMDA



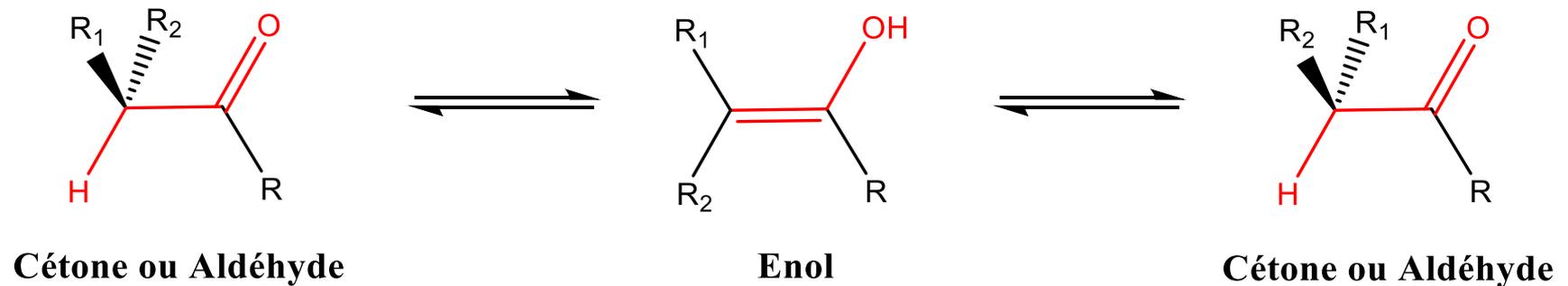
M. Nabati *et al* *Prog. Chem. Biochem. Res.* **2019**, 2, 108.

La fonction carbonyle

- Réactivité de la fonction carbonyle
 - Equilibre céto-énolique
 - Réduction et Oxydation
 - Additions sur les carbonyles:
 - Acétalisation
 - Formation d'imines

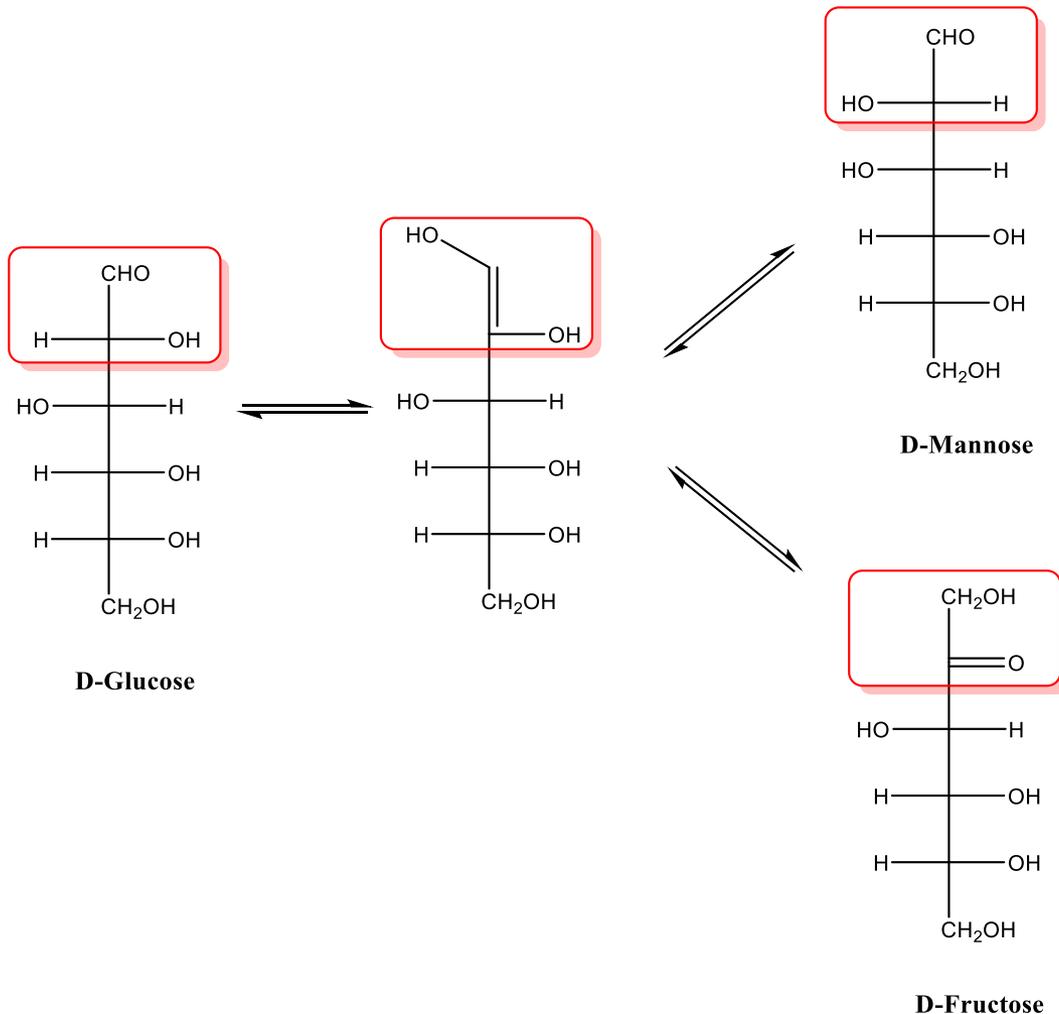
La fonction carbonyle

- Equilibre céto-énolique:
 - Si existence d'un Hydrogène sur le Carbone adjacent => possibilité de racémisation



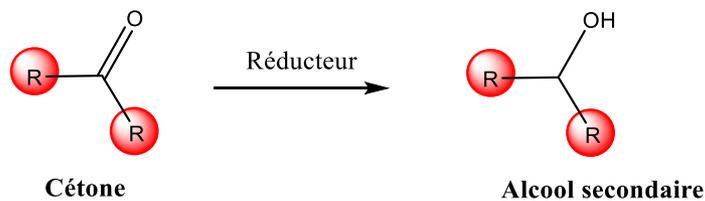
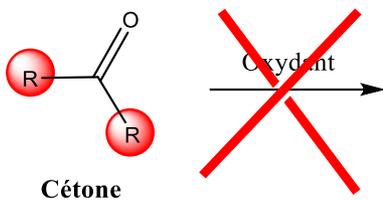
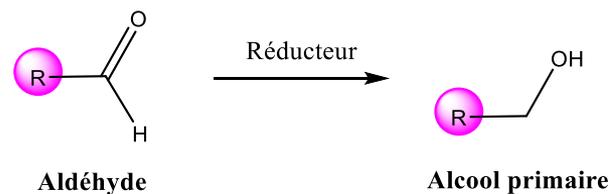
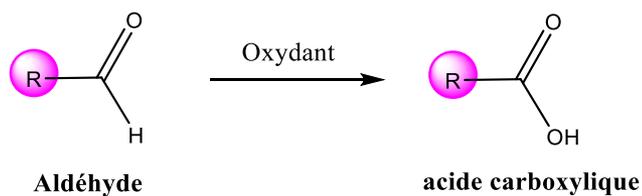
La fonction carbonyle

- Exemple de l'interconversion des sucres (lent):



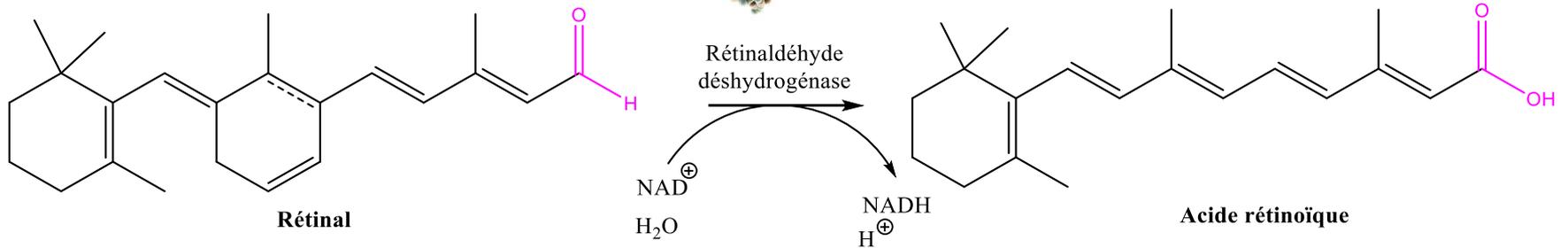
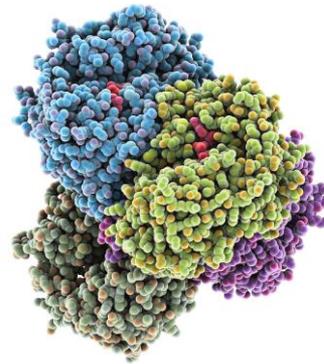
La fonction carbonyle

- Oxydation et réduction



La fonction carbonyle

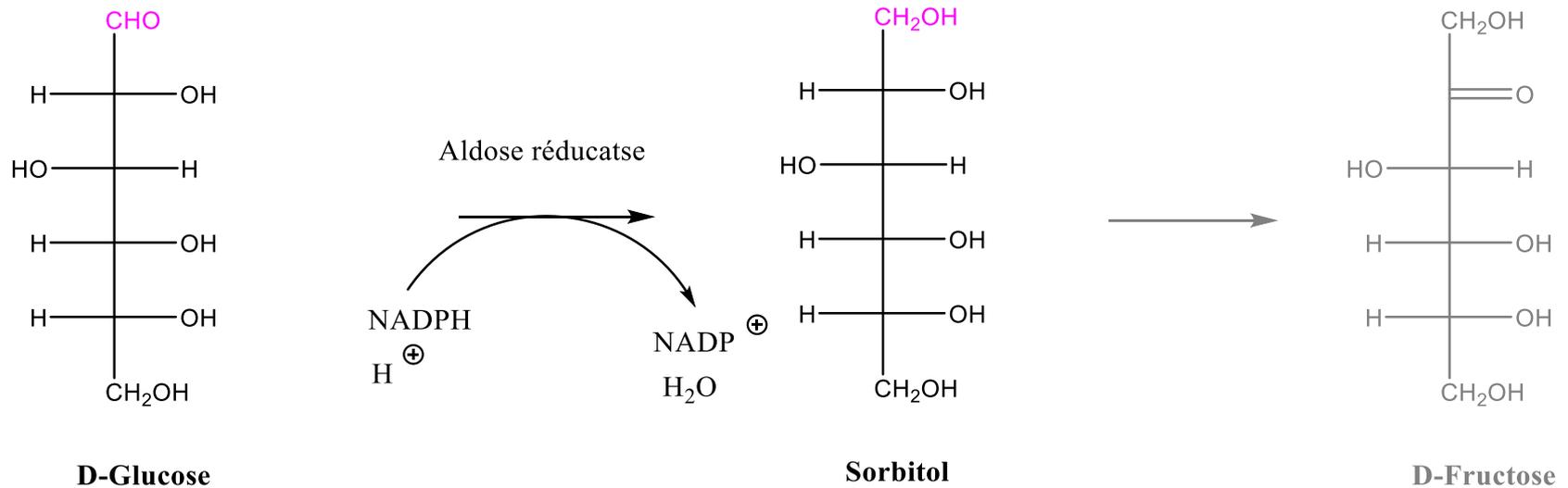
- Exemple d'oxydation du rétinal en acide rétinique *in vivo*



Forme active de la vitamine A

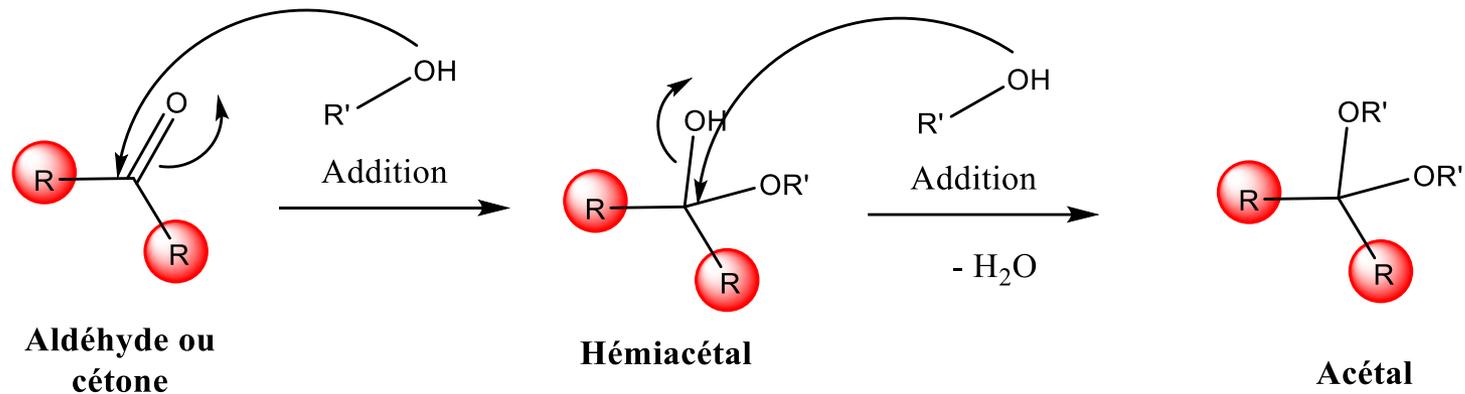
La fonction carbonyle

- Réduction du glucose en sorbitol (première étape du métabolisme du glucose dans la voie des polyols)



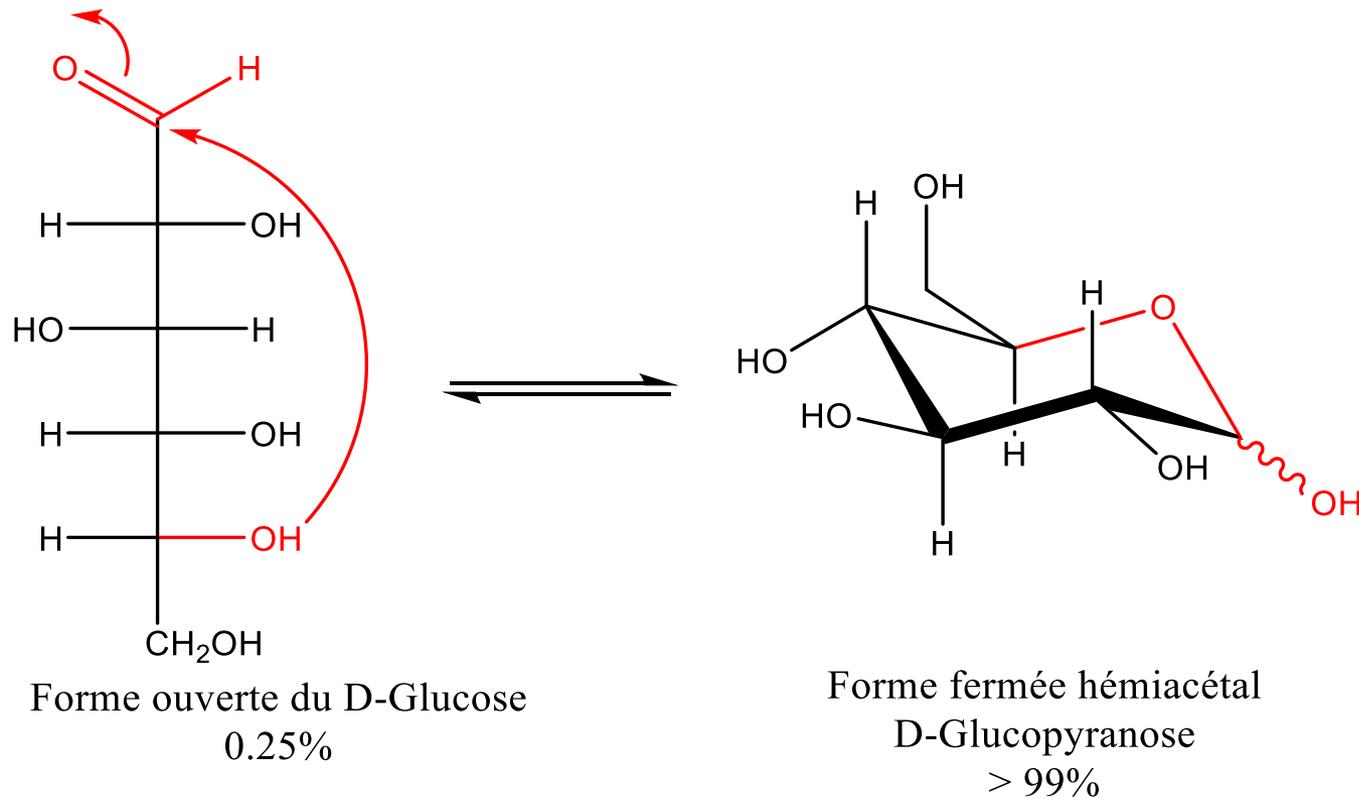
La fonction carbonyle

- Additions d'alcool sur la fonction carbonyle: cas de l'acétalisation



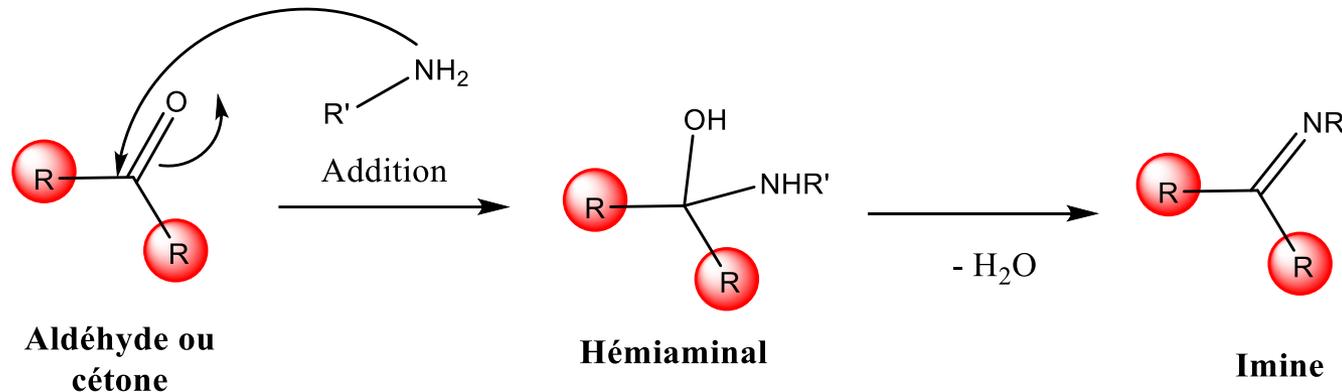
La fonction carbonyle

- Exemple d'acétalisation *in vivo*: équilibre entre les formes fermées et ouvertes des sucres



La fonction carbonyle

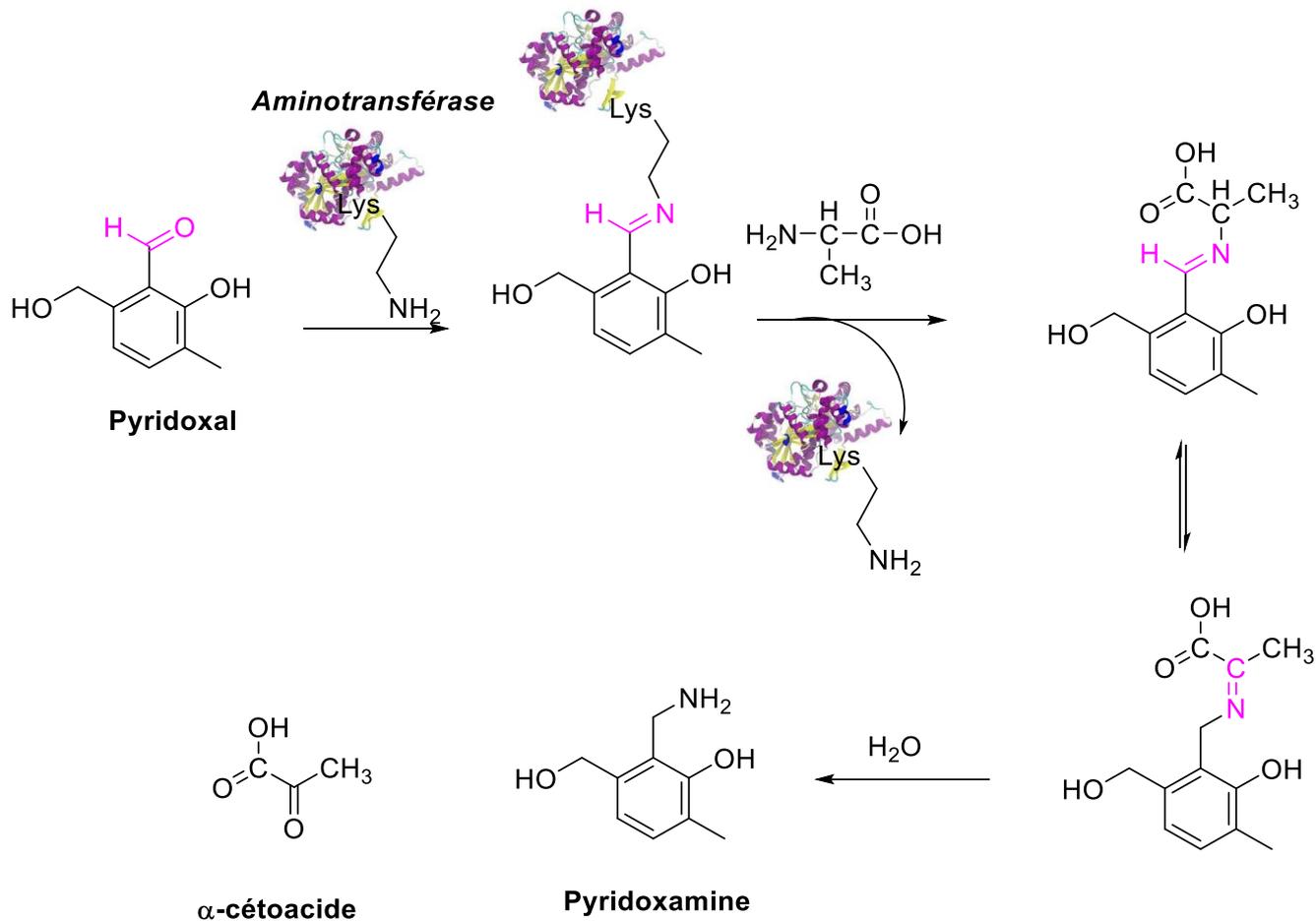
- Additions d'amines sur la fonction carbonyle: cas de la formation d'imines



Métabolisme des acides aminés -> transamination par vitam

La fonction carbonyle

- Exemple de rôle des imines *in vivo*: métabolisme des acides amines - action des aminotransférases



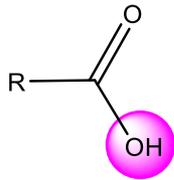


La fonction carboxyle en synthèse et dans le vivant

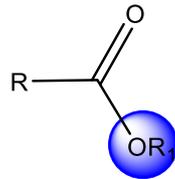
La fonction carboxyle

- Les acides carboxyliques et leurs dérivés

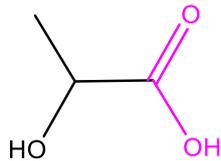
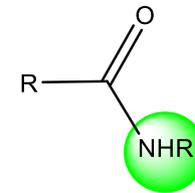
Acide



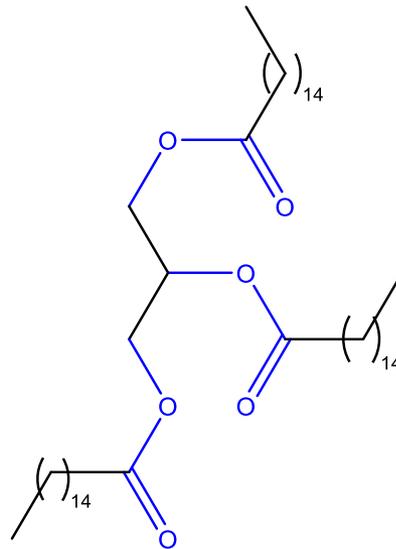
Ester



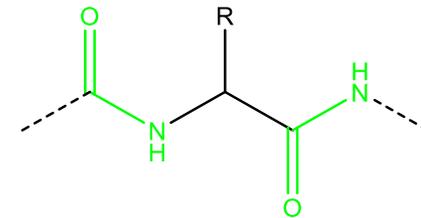
Amide



Acide lactique



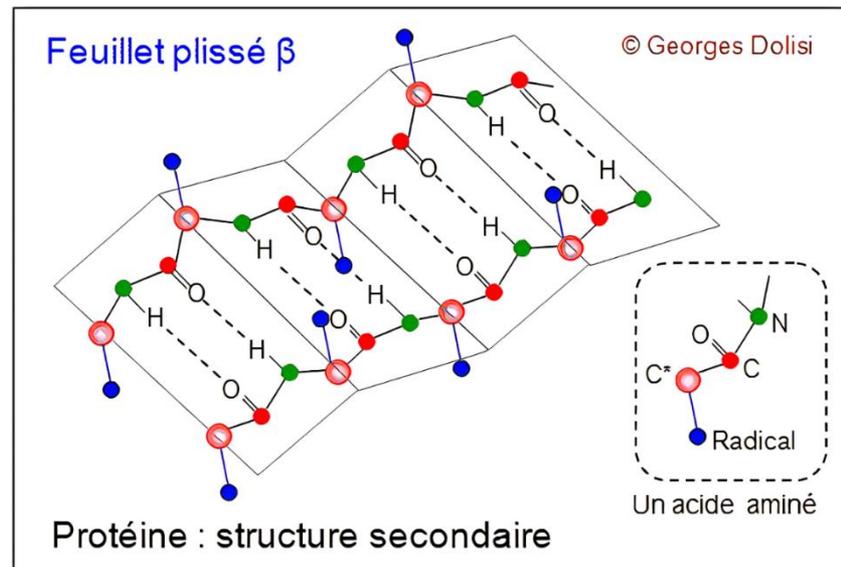
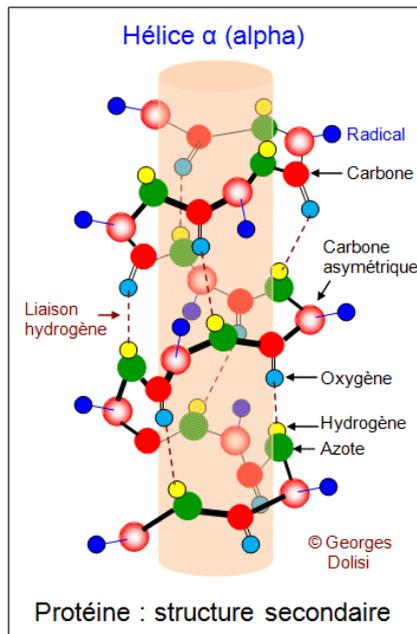
Palmitine (famille des triglycérides)



Enchaînement des acides aminés dans un peptide ou une protéine

La fonction carboxyle

- Polarité de la fonction carboxyle / Liaison Hydrogène
 - Accepteur de liaison Hydrogène (et donneur pour acide carboxylique)
 - Impact dans la structure 3D des protéines



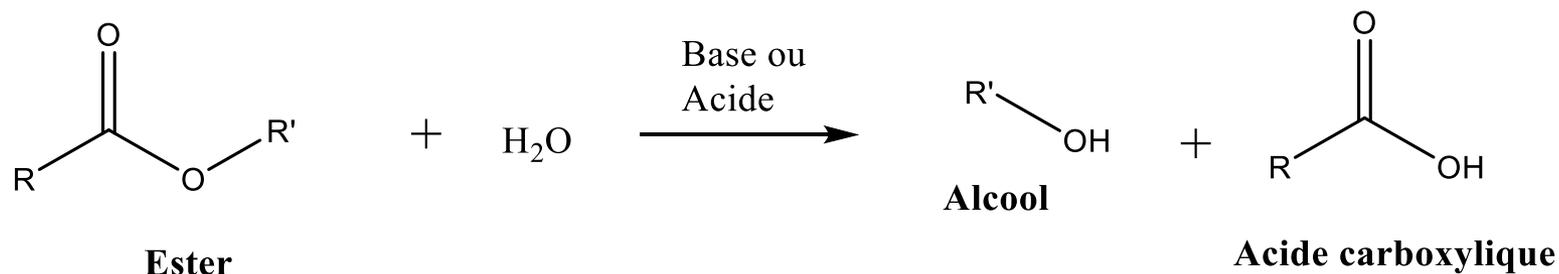
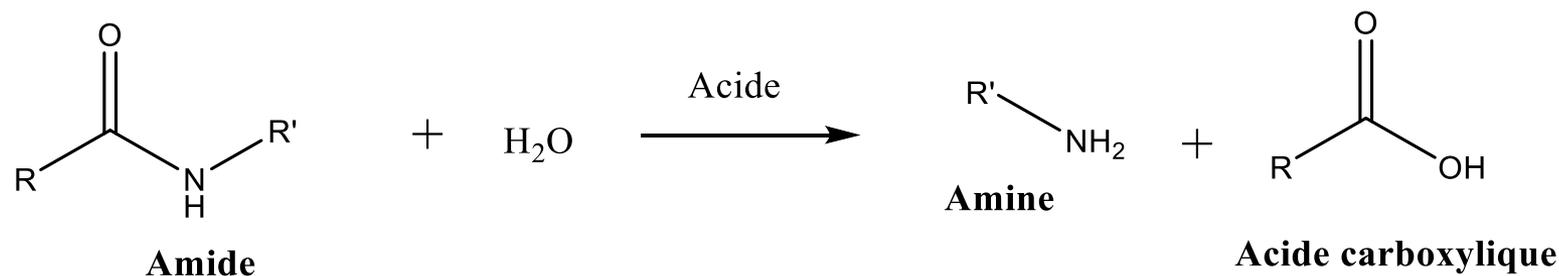
Entre acide aminé n et $n+4$

La fonction carboxyle

- Réactivité de la fonction carboxyle
 - (Estérification => vu dans le cours sur les alcools)
 - (Amidification => vu dans le cours sur les amines)
 - Hydrolyse des amides et esters

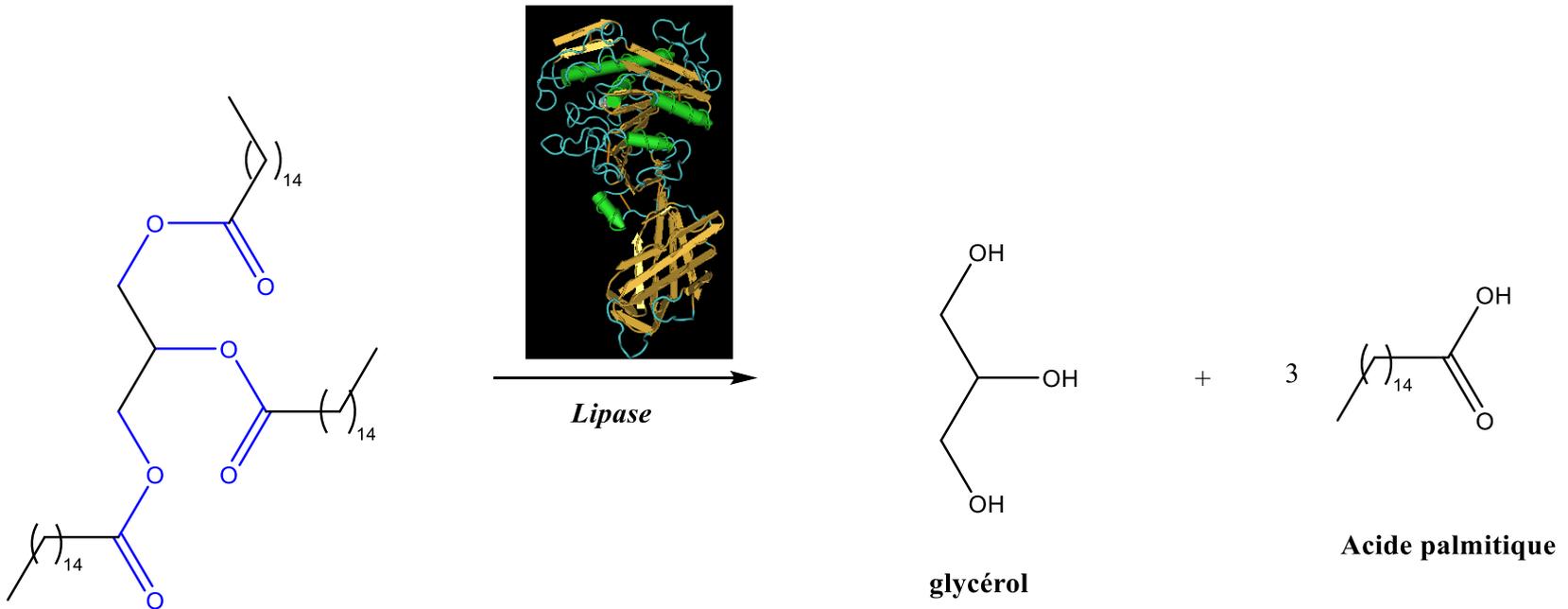
La fonction carboxyle

- Hydrolyse des amides et esters (réaction inverse de l'amidification et de l'estérification)



La fonction carboxyle

- Exemple d'hydrolyse d'esters *in vivo*: cas des lipases



Palmitine (famille des triglycérides)

glycérol

Acide palmitique

Libération d'acides gras,
sources d'énergie