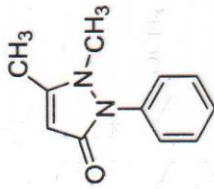


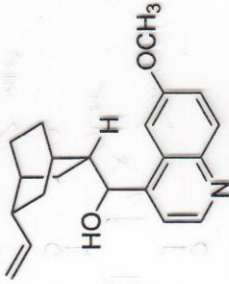
Les Composés Hétérocycliques

B-1. Généralités - éléments de nomenclature

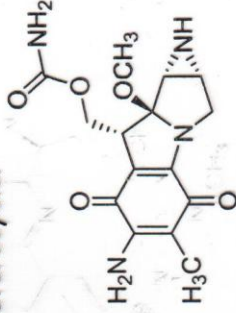
Un cycle constitué d'au moins deux types d'atomes est un hétérocycle.



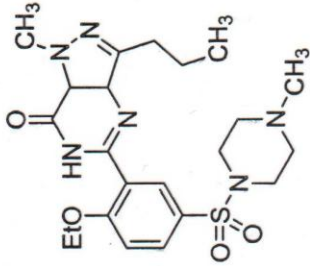
antipyrine
(1er médicament de synthèse
1887, réduction des fièvres)



quinine
(traitement du paludisme)

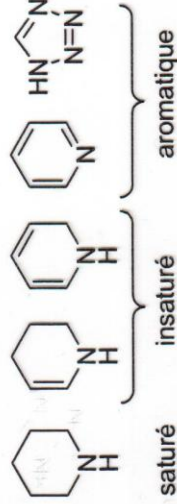


mitomycine C
(anticancéreux)



Viagra

Exemples de composés hétérocycliques organiques :



saturé

insaturé

aromatique

Deux types de règles de nomenclature sont utilisées : celles de Hantzsch-Widman et celles dites de remplacement. Ces règles conviennent surtout pour les cycles dont le nombre d'atomes est inférieur à 10.

Hétéroélément	Préfixe
oxygène	oxa
azote	aza
soufre	thia
phosphore	phospha

A chaque hétéroélément est attribué un préfixe. Un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura pour nom oxa puis aza (car O > N suivant la règle de préséance de CIP). Pour que le nom soit plus facilement lu, on écrira non pas oxaza mais oxaza.

Les Composés Hétérocycliques

taille du cycle	cycle insaturé	cycle saturé	
		non azoté	un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (série A)	ine	ane	
6 (série B)	ine	inane	
6 (série C)	inine	inane	
7	épine	épane	
8	ocine	ocane	
9	onine	écane	

Série A : O, S, Se, Te, Bi, Hg. Série B : N, Si, Ge, Sn. Série C : B, P, As, Sb.

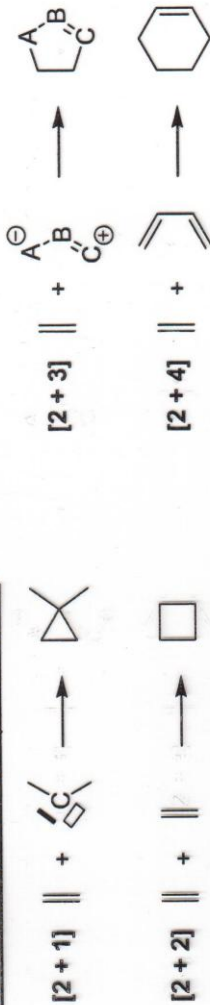
Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celle des règles. C'est le cas, par exemple, pour le furane (oxole), le pyrrole (azole), la pyridine (azine) etc.

Les Composés Hétérocycliques

B-2. Intermède 1 : les réactions de cycloaddition

La réaction de cycloaddition est une transformation chimique au cours de laquelle il y a formation d'un cycle avec création de liaisons simples (liaisons σ).

Les principaux différents modes de cycloaddition :



La formation des liaisons nouvelles peuvent se faire soit de manière synchrone (cycloaddition en une étape, concertée), soit de façon asynchrone (2 étapes via le passage d'un intermédiaire diradical ou zwitterionique).

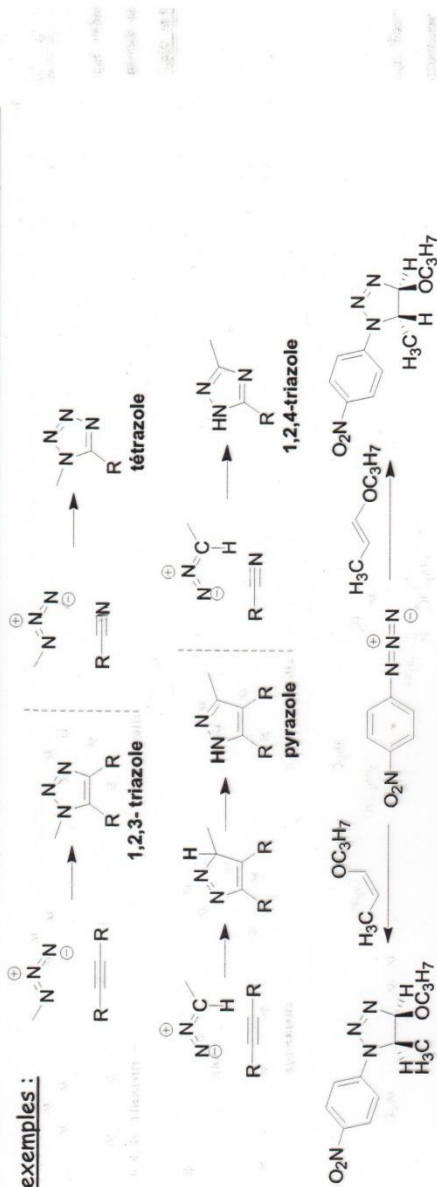
B-2-1. les cycloadditions 1,3-dipolaires [2+3]

La cycloaddition 1,3-dipolaire fait intervenir un dipolaire et un dipôle, c'est-à-dire une espèce possédant des charges mais globalement neutre. Cette réaction permet de réaliser la synthèse d'hétérocycles. Il existe un grand nombre de dipôles classiquement employés dont voici quelques exemples :



Les Composés Hétérocycliques

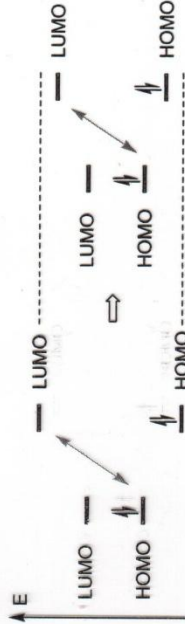
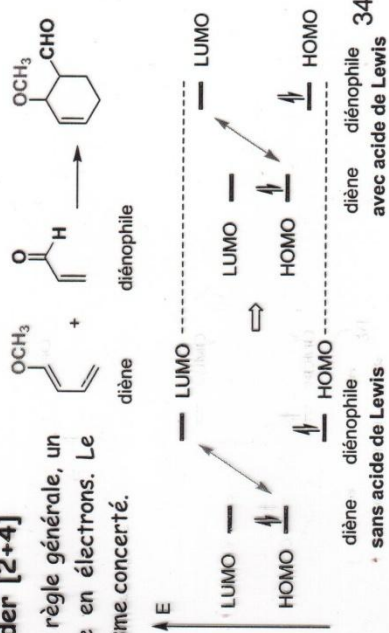
Quelques exemples :



B-2-2. les cycloadditions de Diels-Alder [2+4]

La cycloaddition de Diels-Alder fait intervenir, en règle générale, un diène riche en électrons et un diérophile pauvre en électrons. Le mécanisme postulé de cette réaction est un mécanisme concerté.

Cette réaction revient à combiner la HOMO du diène (riche en électrons) avec la LUMO du diérophile (appauvri en électrons). En utilisant un acide de Lewis, il est alors possible d'appauvrir encore plus le diérophile en électrons et ainsi de faciliter la cycloaddition.

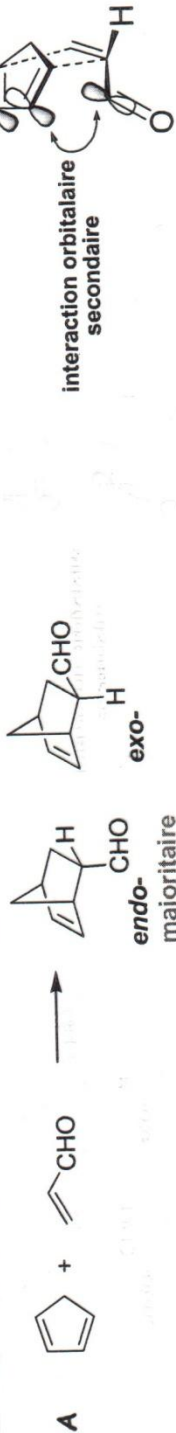


diène sans acide de Lewis + diérophile → produit

diène avec acide de Lewis + diérophile → produit

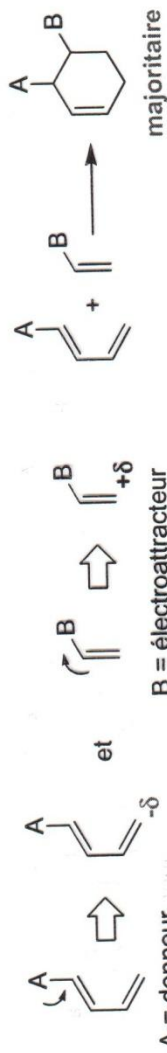
Les Composés Hétérocycliques

Stéréochimie et régiochimie des cycloadduits :



La prévision de la régiochimie de la cycloaddition est un problème difficile qui peut se faire par la connaissance de la répartition des charges partielles sur chaque partenaire ou, de manière plus fine mais plus complexe, en s'appuyant sur les orbitales frontières mises en jeu dans le processus.

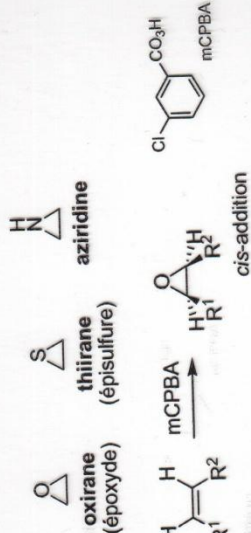
quel régioisomère majoritaire?



Les Composés Hétérocycliques

B-3. Hétérocycles à 3 et 4 chaînons

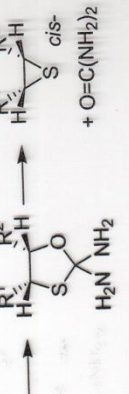
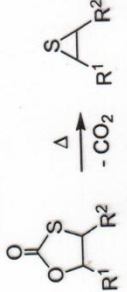
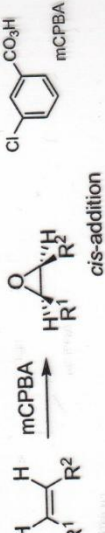
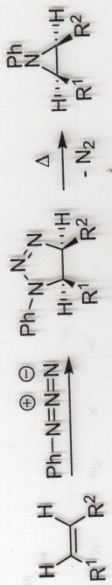
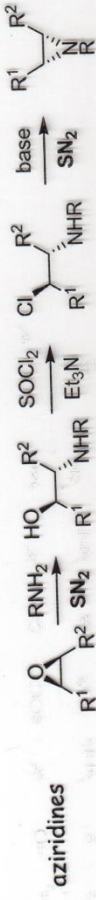
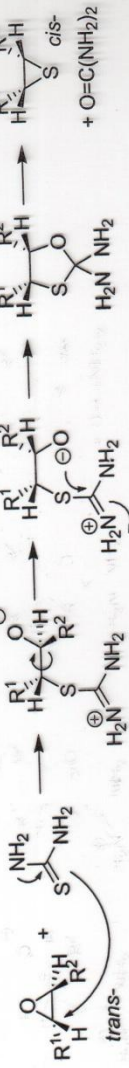
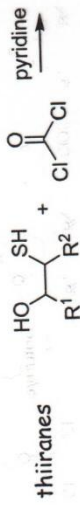
B-3-1. Oxiranes, thiiranes et aziridines



Préparations :



X = Cl, Br, I

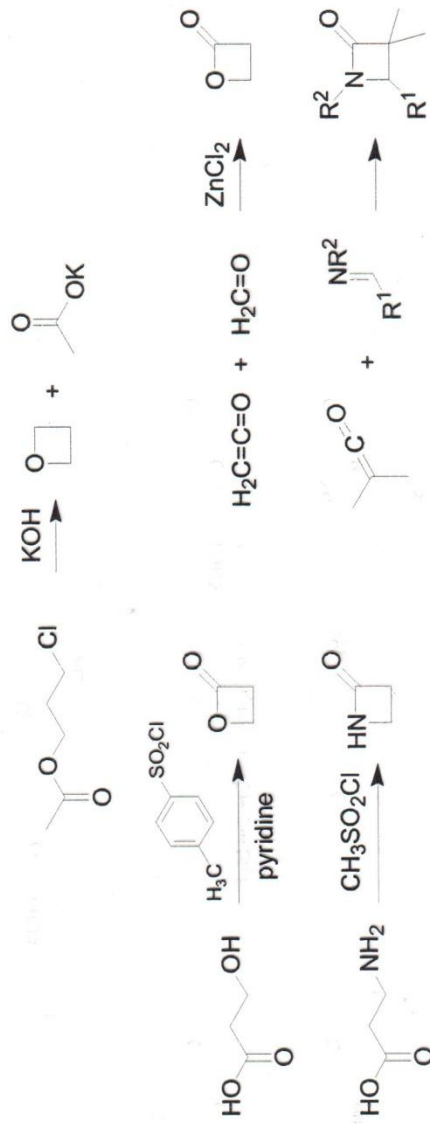


Les Composés Hétérocycliques

B-3-2. Oxétanes, thiétanes, azetidines, oxétan-2-ones et β-lactames

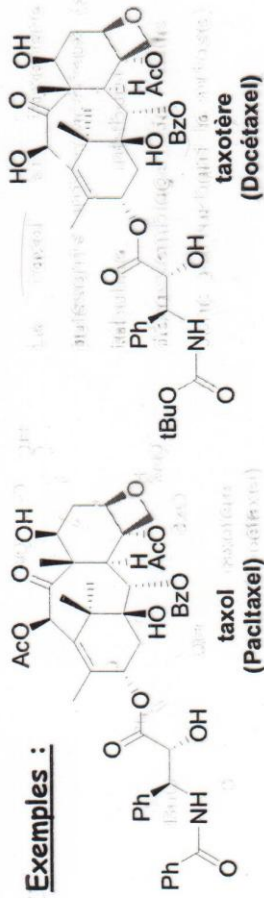


Préparations des oxétanes, oxétan-2-ones et β-lactames



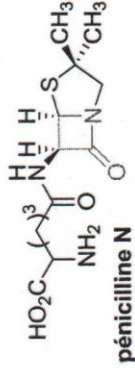
Les Composés Hétérocycliques

Exemples :

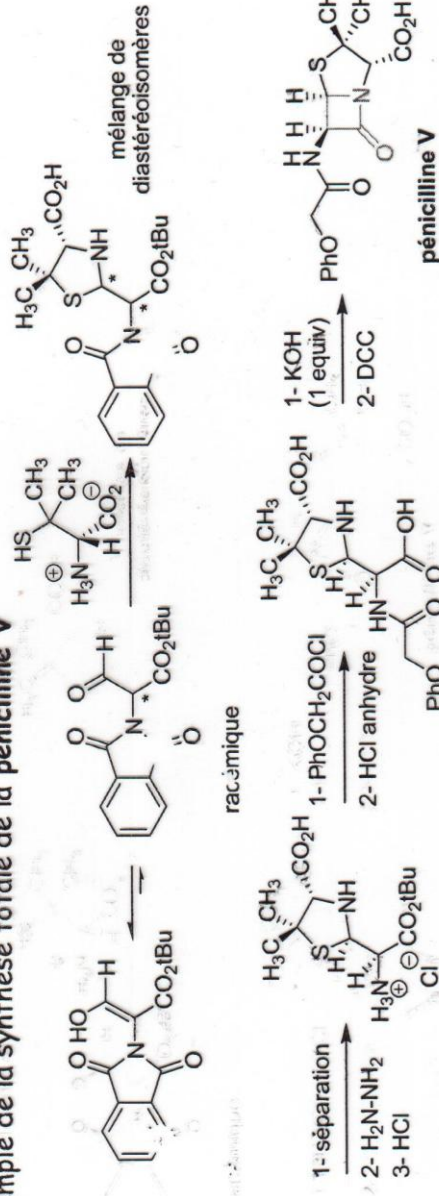


Le taxol et taxotère sont de puissants anti-cancéreux (se lient à la tubuline, inhibant ainsi le désassemblage de celle-ci et donc perturbant la mitose).

Les antibiotiques β -lactames : découverts par A. Fleming en 1928 de la pénicilline N.



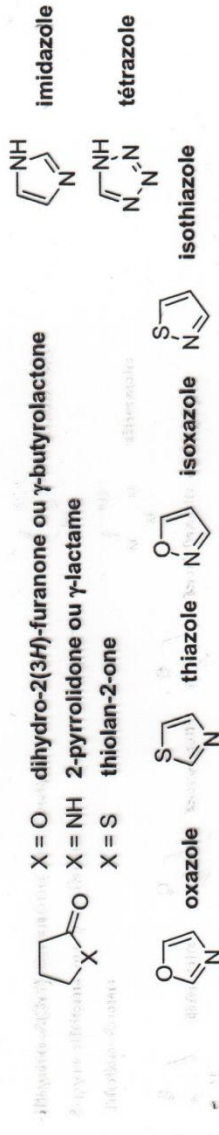
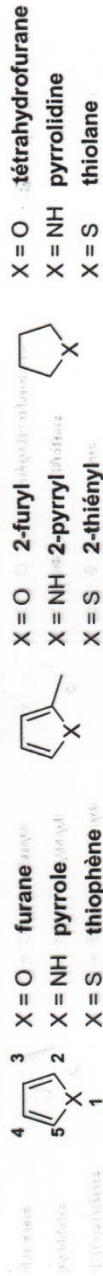
exemple de la synthèse totale de la pénicilline V



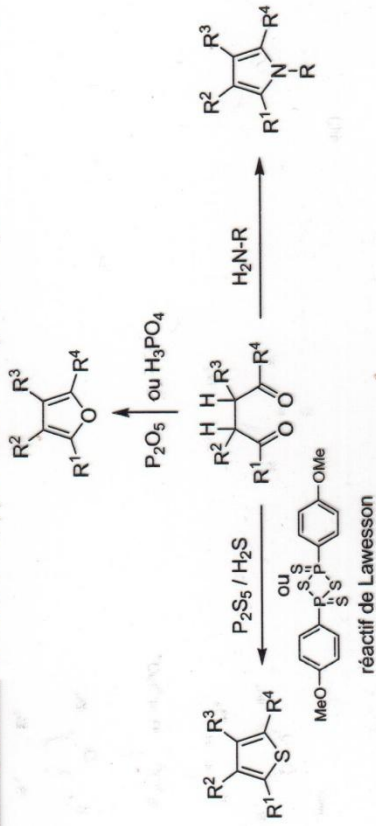
Les Composés Hétérocycliques

B-4. Hétérocycles à 5 chaînons

Ces composés peuvent être aromatiques ou non et peuvent également posséder plus d'un hétéroéléments.



Exemple de synthèse commune des furanes, pyrroles et thiophènes à partir de 1,4-dicétones

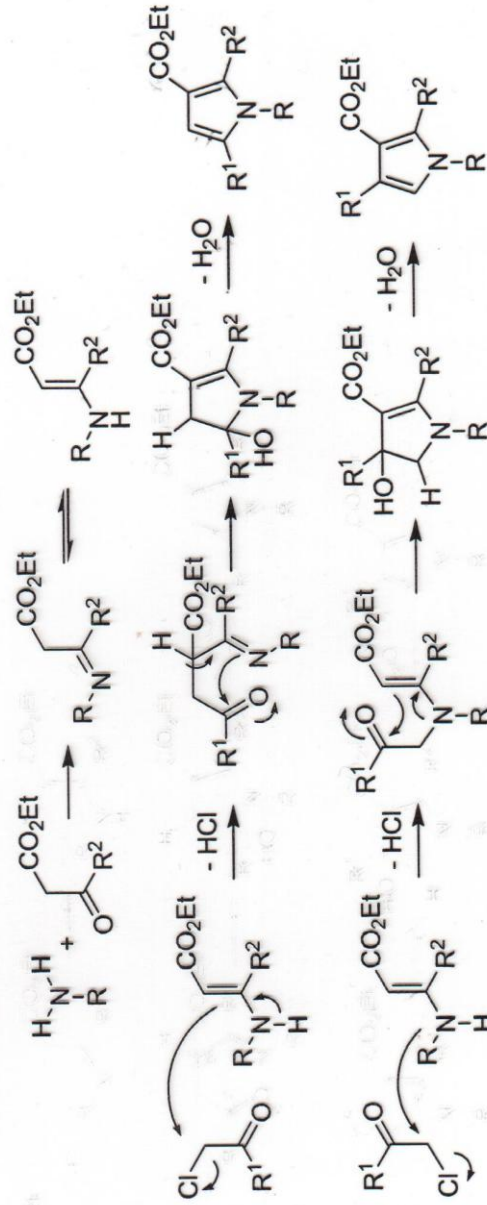


Les Composés Hétérocycliques

Exemple de synthèse spécifique des pyrroles : la synthèse de Hantzsch



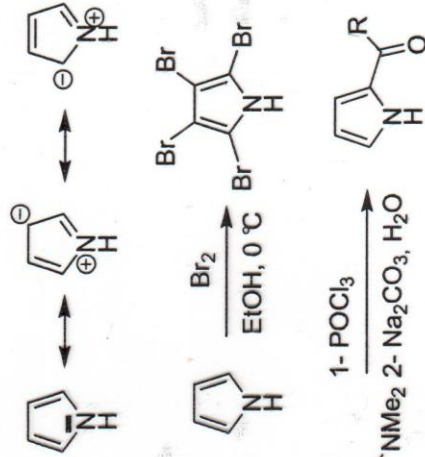
La synthèse de Hantzsch consiste à condenser une α -halogénocétone avec un ester β -cétonique en présence d'ammoniac ou d'amines primaires.



Les Composés Hétérocycliques

B-4-1. Pyrroles, furanes et thiophènes

Le pyrrole (hétérocycle aromatique) est un excellent nucléophile. Il réagit bien mieux que le benzène face aux réactions de substitutions électrophiles, par contre les substitutions nucléophiles sont beaucoup plus difficiles. Par exemple l'addition de brome s'effectue sans acide de Lewis et seul le produit de tétrasubstitution est formé!

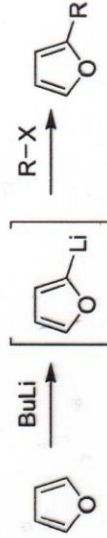
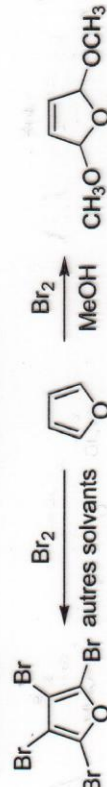


Certaines réactions peuvent être contrôlées pour donner le produit de mono-réaction comme, par exemple, la réaction de Vilsmeier. La position la plus réactive du pyrrole est la position 2.

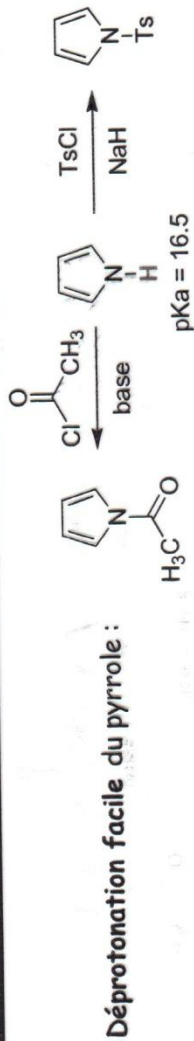
Le furane et le thiophène réagissent à la manière du pyrrole mais sont tout de même moins nucléophiles (pyrrole > furane > thiophène).



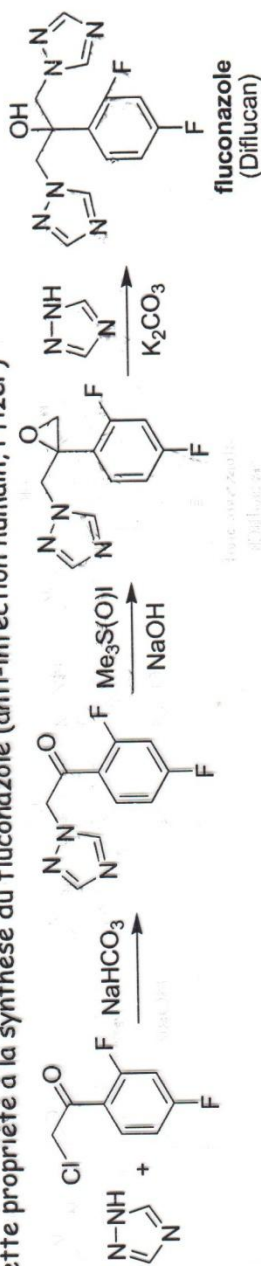
Attention à la réactivité du furane :



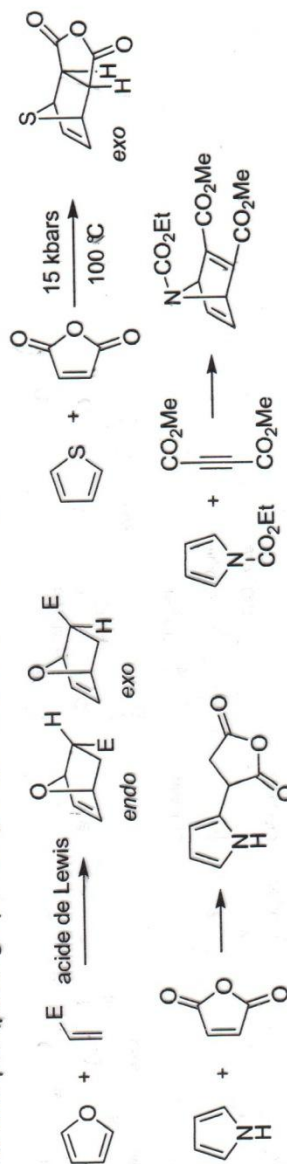
Les Composés Hétérocycliques



Cette facile déprotonation se retrouve également dans les cycles à 5 chaînons polyazotés. Exemple d'utilisation de cette propriété à la synthèse du fluconazole (anti-infection humaine, Pfizer)



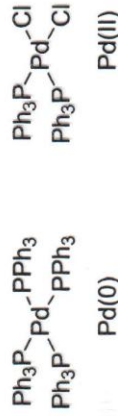
Le furane et le thiophène peuvent réagir avec des diénophiles comme l'anhydride maléique et divers acrylates pour conduire aux cycloadduits de Diels-Alder. **Le pyrrole** ne conduit aux cycloadduits uniquement si l'atome d'azote est masqué (protégé par un groupe électroattracteur).



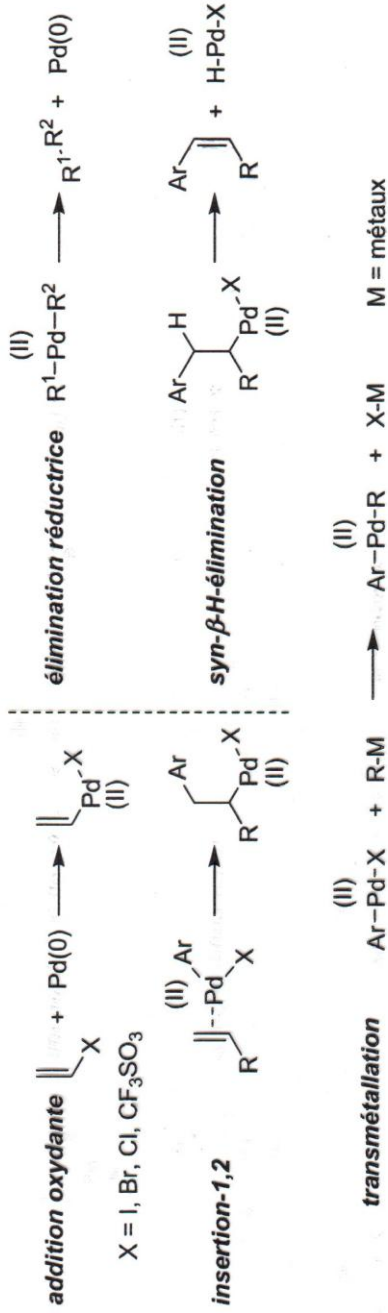
Les Composés Hétérocycliques

Les réactions de couplages pallado-catalysées

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone peuvent s'effectuer parfois à l'aide de réactions catalysées par des complexes de palladium. L'utilisation de ces couplages pallado-catalysés est en pleine expansion actuellement. En effet grâce à ce type de réaction, il est possible de réaliser une économie d'étapes lors de synthèses totales de composés élaborés. Il existe un très grand nombre de complexes de palladium. Les plus courants sont :



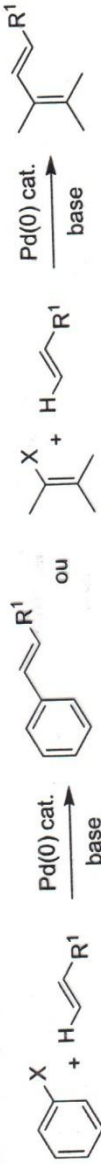
Dans la plupart des réactions catalysées par le palladium, c'est le palladium au degré zéro d'oxydation qui intervient. Avant d'aborder les grandes réactions de couplage catalysées par les complexes de Pd, voici les réactions fondamentales de Pd(0) permettant de comprendre son rôle dans les cycles catalytiques.



Les Composés Hétérocycliques

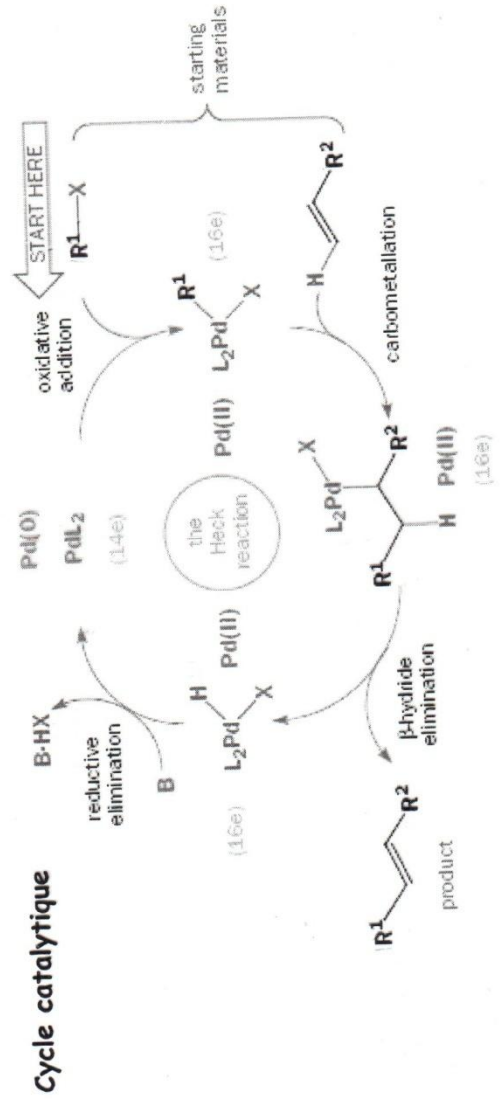
B-5-1. Le couplage de Heck

La réaction de Heck permet de réaliser un couplage entre un alcène et un dérivé halogéné ou triflate (aromatique ou vinylique). C'est probablement le couplage pallado-catalysé le plus répandu.



Sources de Pd : PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄. Bases : Et₃N, CH₃CO₂Na, K₂CO₃, NaHCO₃.

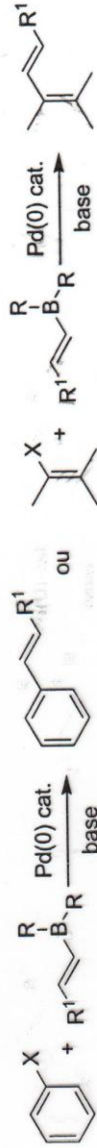
Solvants : THF, Toluène, DMF, DMA (en général au reflux).



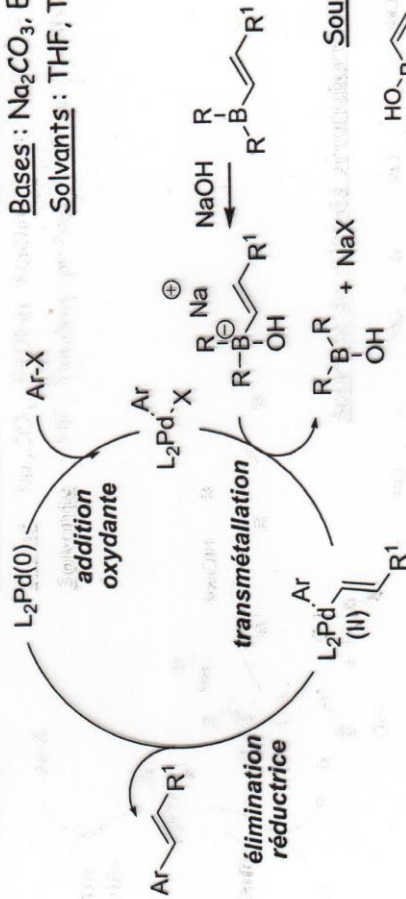
Les Composés Hétérocycliques

B-5-4. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura est un des couplages pallado-catalysés parmi les plus employés dans l'industrie pharmaceutique grâce à l'accès (commercialisation) d'un nombre de plus en plus important de partenaires organoborés.



Cycle catalytique

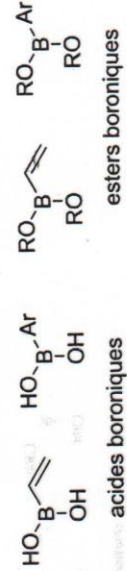


Sources de Pd : Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂.

Bases : Na₂CO₃, EtONa, NaOH, KOH, K₃PO₄, Et₃N.

Solvants : THF, Toluène (présence d'eau possible).

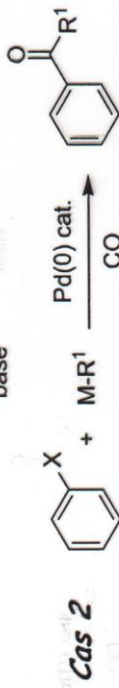
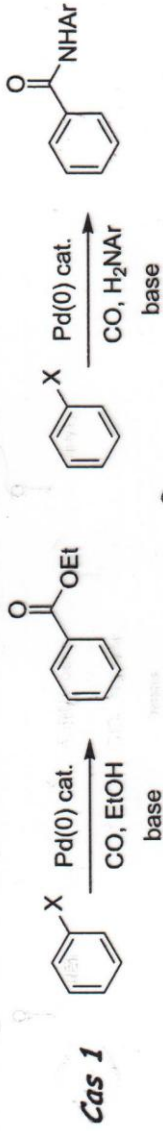
Sources de dérivés organoborés :



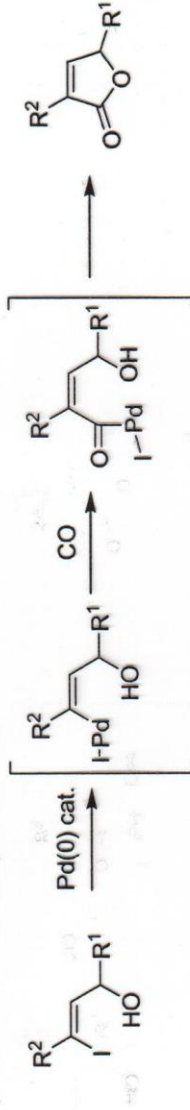
Les Composés Hétérocycliques

B-5-5. Les réactions de carbonylation

Les réactions de carbonylation catalysées au palladium sont nombreuses. Elles permettent soit la formation d'un ester ou d'un amide (cas 1) soit l'insertion d'un groupe CO lors d'une réaction de couplage (cas 2). Elles s'effectuent en général sous pression de monoxyde de carbone.



Exemple: préparation d'une butyrolactone



B-5-6. Les réactions de formation de liaisons C-P et C-N

Ces réactions de couplages sont encore assez récentes mais donnent la possibilité de convertir une liaison C-X en une liaison C-P ou C-N en une seule étape.

