

Faculté des Sciences et Techniques Errachidia
Université Moulay Ismail Meknès

Département de Chimie

MASTER EN SCIENCES ET THECHNIQUES

Chimie appliquée

Cours du module M-13

Chimie des hétérocycles aromatiques

Année universitaire 2022-2023

Prof : A. Oubair

Chimie des hétérocycles aromatiques

Sommaire

Introduction générale

Chap 1: Pyrroles, Thiophènes et Furanes

Chap 2: Oxazole, imidazole et thiazole ou (1,3-azole)

Chap 3: Isoxazoles, Pyrazoles et Isothiazoles ou 1,2 azoles

Chap 4: PYRIDINE

Chap 5: Quinoléines et Isoquinoléine

Chap 6: INDOLES

Chap 7: Cycles à 5 chaînons avec 3 ou 4 hétéroatomes

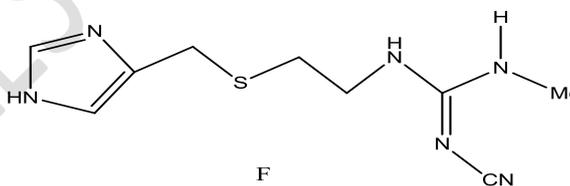
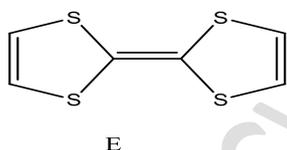
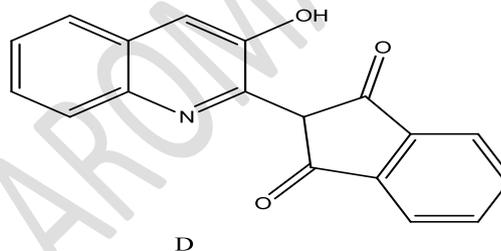
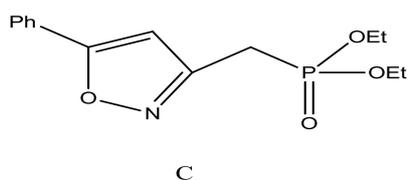
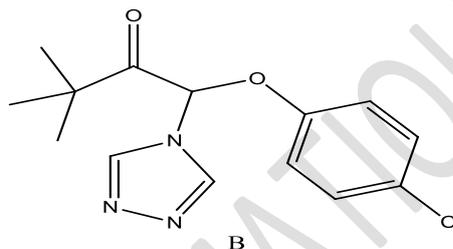
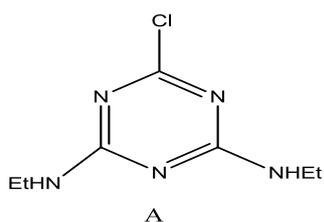
Chap 8: Hétérocycles contenant un atome d'oxygène

Chap 9: PYRIMIDINE

1) Introduction générale

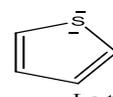
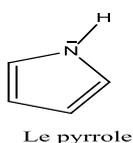
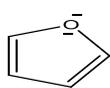
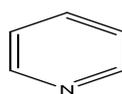
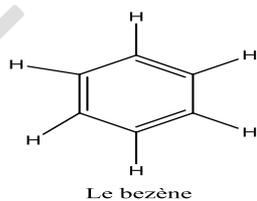
La chimie hétérocyclique est une vaste et importante branche de la chimie organique. Les hétérocycles se rencontrent dans la nature par exemple dans les acides aminés, les alcaloïdes...

Les hétérocycles synthétiques ont un vaste éventail, comme herbicide A, fongicide B, insecticide C, colorant D, conducteur organique E, et naturellement les produits pharmaceutiques comme le médicament F (anti-ulcère)...



2) Aromaticité

Le concept de l'aromaticité est défini à partir de celui du benzène qui répond au critère de Huckel ($4n+2$) et les doubles liaisons sont alternées.



Les doublés libres des hétéroatomes entrent dans la compétition d'aromaticité et on déduit les formes mésomères qui contribuent dans la détermination de la structure électronique du composé qui va nous donner une idée sur la réactivité.

L'électronégativité des hétéroatomes agissent sur l'aromaticité comme dans le cas du furane, pyrrole et thiophène par exemple.

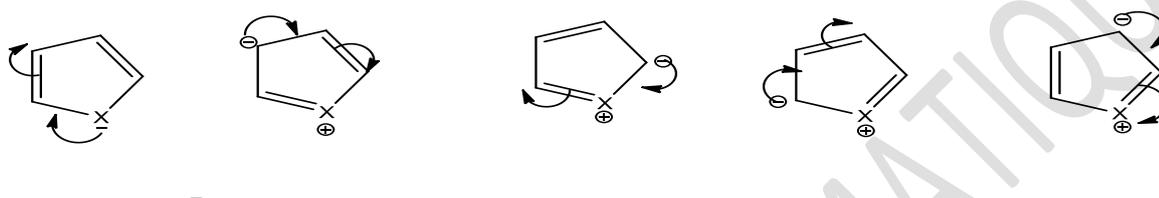
(O > N > S) donc le thiophène plus aromatique que le pyrrole plus aromatique que le furane

HETEROCYCLES AROMATIQUES

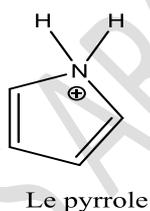
Chap 1: Pyrroles, Thiophènes et Furanes

1) Introduction

Le pyrrole, le thiophène et le furane sont des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons. Leur aromaticité provient de la délocalisation du doublet libre électronique de l'hétéroatome.

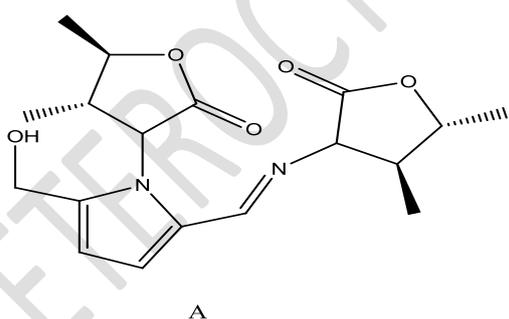


Toute protonation de l'hétéroatome fait perdre à l'hétérocycle son aromaticité

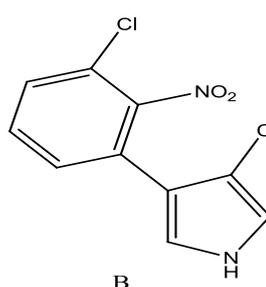


Le pyrrole

Un petit nombre de pyrrole simple tel que les produits A et B existe à l'état naturel.

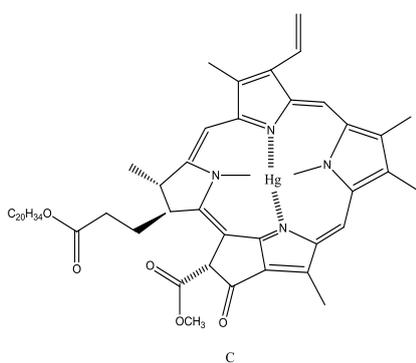


A

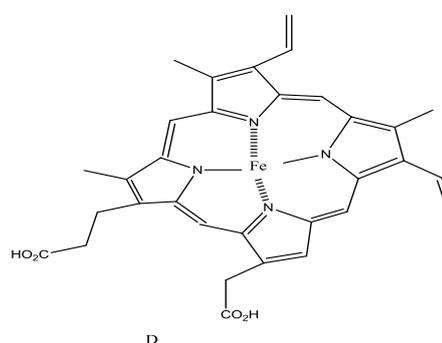


B

Les dérivés du pyrrole tel que la chlorophylle C et l'hémoglobine D sont beaucoup plus importants.

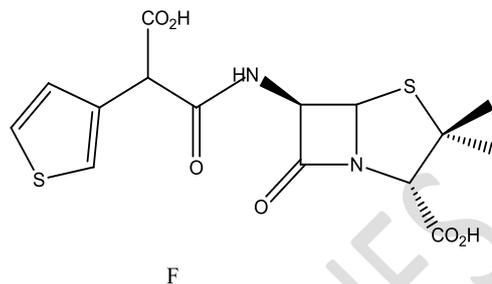
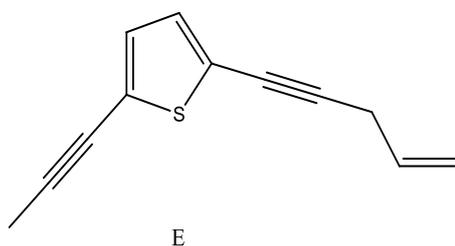


C

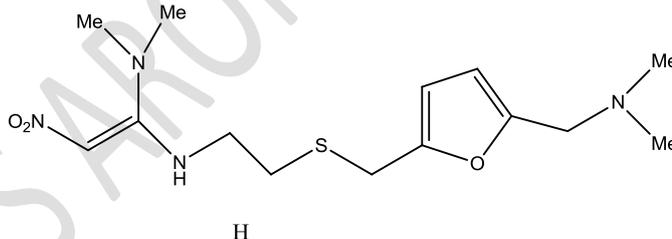
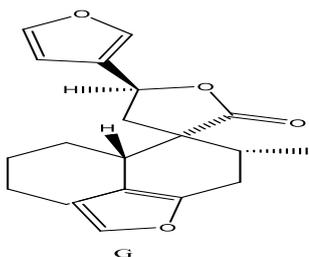


D

Les thiophènes acétyléniques se trouvent dans quelques plantes. Par ailleurs le cycle thiophénique est utilisé dans plusieurs produits pharmaceutiques importants tels que l'antibiotique E, pénicilline F.

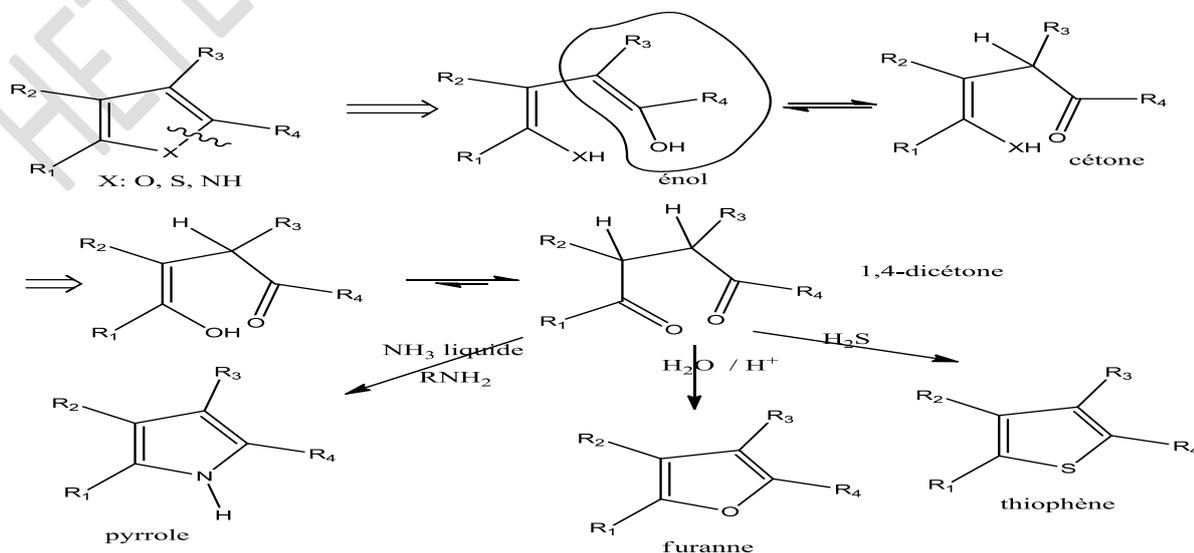


Contrairement aux deux premiers hétérocycles, le noyau furanique existe dans plusieurs plantes dérivantes de terpène tel que le produit G. Les plus importants médicaments contenant un noyau furanique est le composé H qui réduit la sécrétion de l'acide gastrique et joue un rôle non négligeable dans le traitement des ulcères.

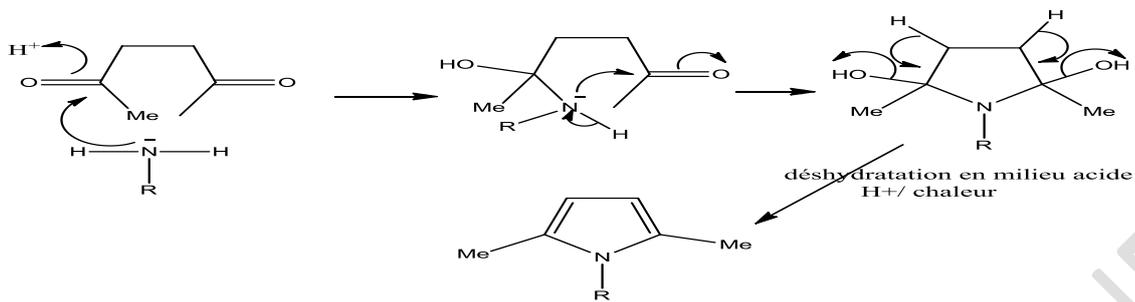


2) Synthèse des pyrroles, thiophènes et les furannes

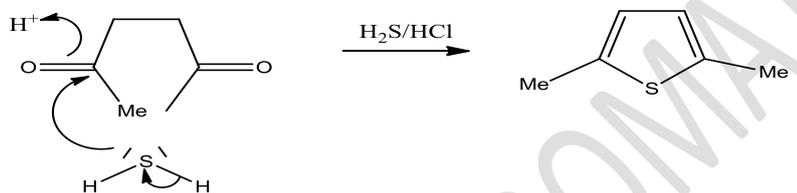
Dans un premier temps, nous examinons une synthèse générale applicable aux trois hétérocycles puis on traite deux synthèses spécifiques pour le pyrrole. Pour ce faire examinons la rétrosynthèse globale des 3 hétérocycles.



L'action de RNH_2 sur les précurseurs 1,4-dicarboxylés conduit au pyrrole (synthèse de Paal-Knorr).

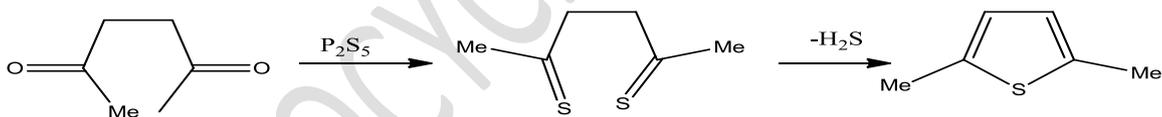


La synthèse de Paal-Knorr peut d'une manière similaire s'appliquer au thiophène

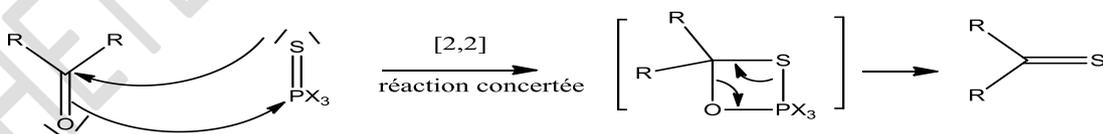


Une autre voie de synthèse du thiophène consiste à remplacer le couple $(\text{HCl}, \text{H}_2\text{S})$ par P_2S_5

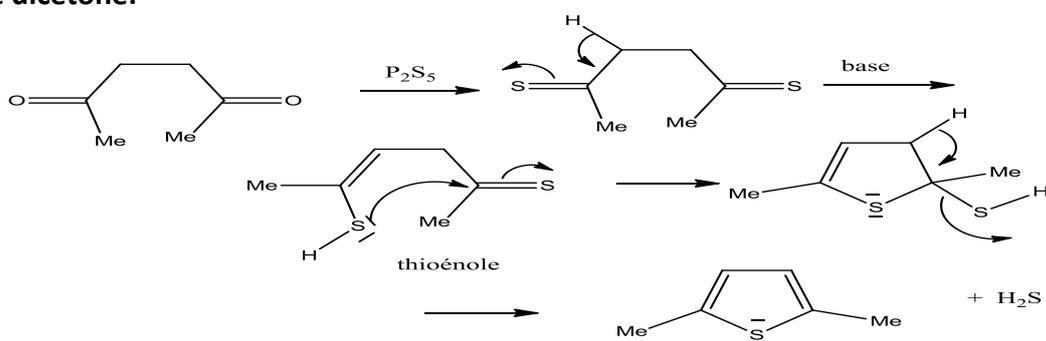
Ce pendant, la situation est légèrement différent dans le cas de sulfure d'hydrogène. Le réactif P_2S_5 transforme les cétones en thiocétone.



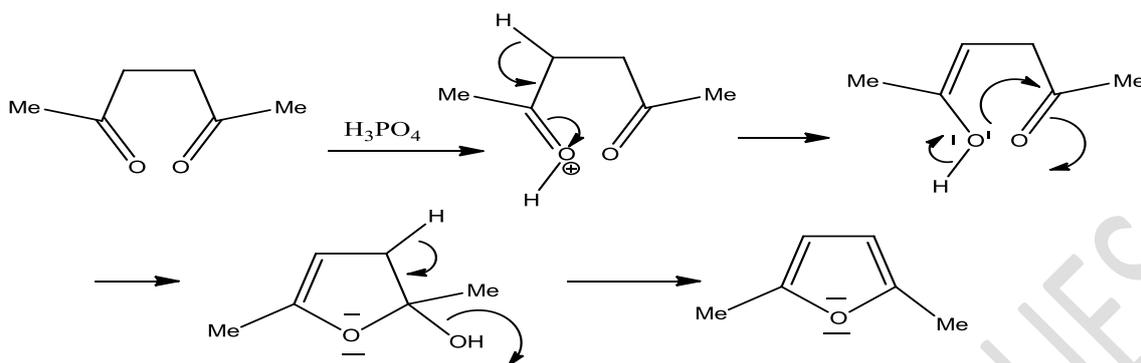
Le mécanisme:



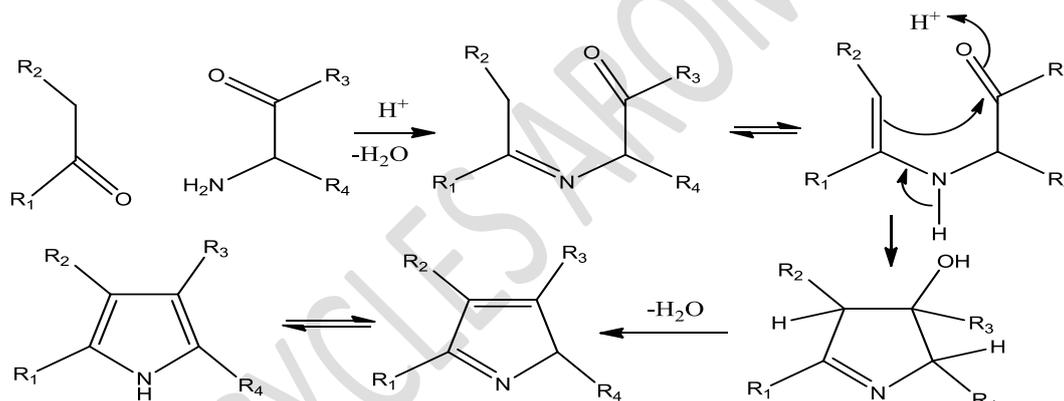
Si on a une dicétone:



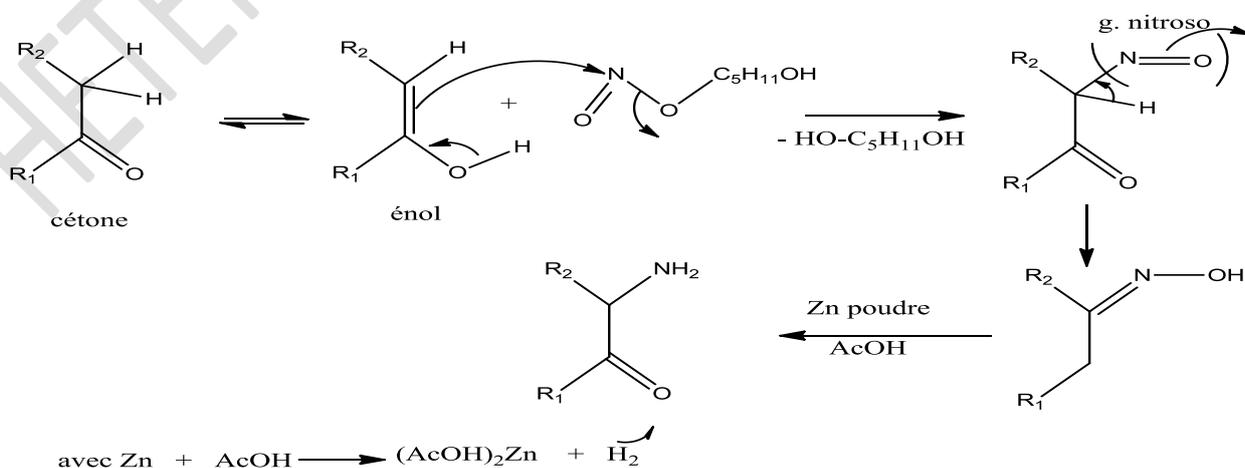
Ainsi la déshydratation d'un composé 1,4-dicarbonylé conduit au furanne



Revenons aux pyrroles, la méthode probablement la plus utilisée pour leur préparation est la condensation d'une cétone avec une α -aminocétone (Knorr). Un mécanisme raisonnable est donné ci-dessous, bien qu'aucun des intermédiaires ne puisse être isolé.



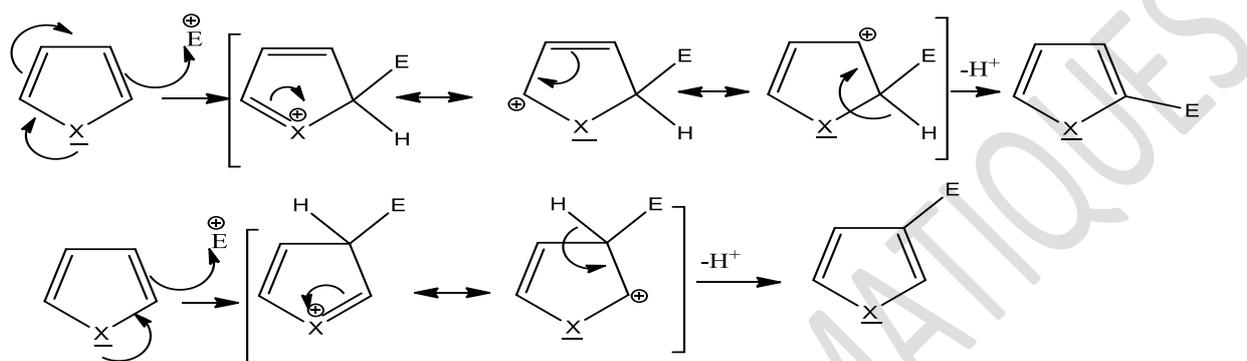
L' α -aminocétone est souvent préparé par nitrosation d'un groupement méthylène actif suivie de la réduction de l'oxime intermédiaire.



3- Substitution électrophile du pyrrole, du furane et du thiophène

Les trois hétérocycles subissent les réactions de substitutions aromatiques quoique leur réactivité varie considérablement.

Prenons le mécanisme général et voyons comment la stabilité des deux intermédiaires possibles affecte le site de substitution.



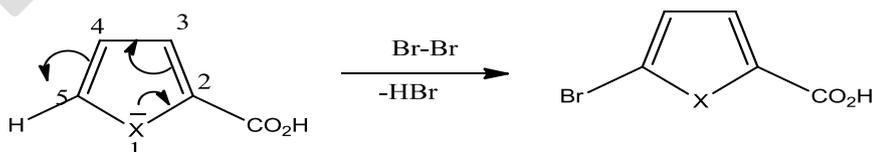
L'intermédiaire provenant de l'attaque sur la position sur C2 présente une délocalisation de la charge positive (formes mésomères) plus grande que celui provenant de l'attaque en position C3 (deux formes mésomères).

Du fait de la délocalisation plus étendue de la charge dans le premier intermédiaire, celui-ci est à une énergie plus basse. Ceci a pour conséquence une énergie d'activation plus faible. Ce qui théoriquement favorise la S.E sur le C2. Toutefois la régiosélectivité de la S.E sur C2 ou C3 peut dépendre aussi de la nature de l'hétérocycle de l'électrophiles et des conditions opératoire...

En tout état de cause la S.E sur C2 est toujours prépondérante (majoritaire) sauf exception cela est dû à l'effet inductif (-I) de l'hétéroatome. La facilité de la substitution est dans l'ordre suivant:

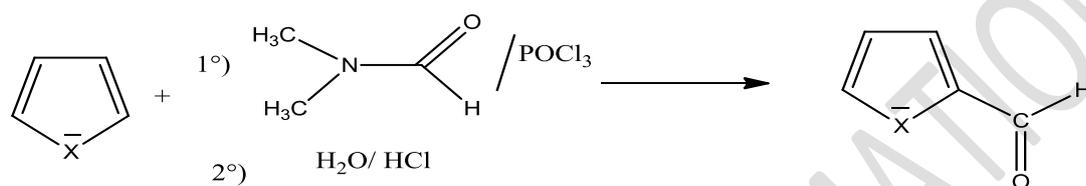
Pyrrrole > furanne > thiophène > benzène.

Exemple:

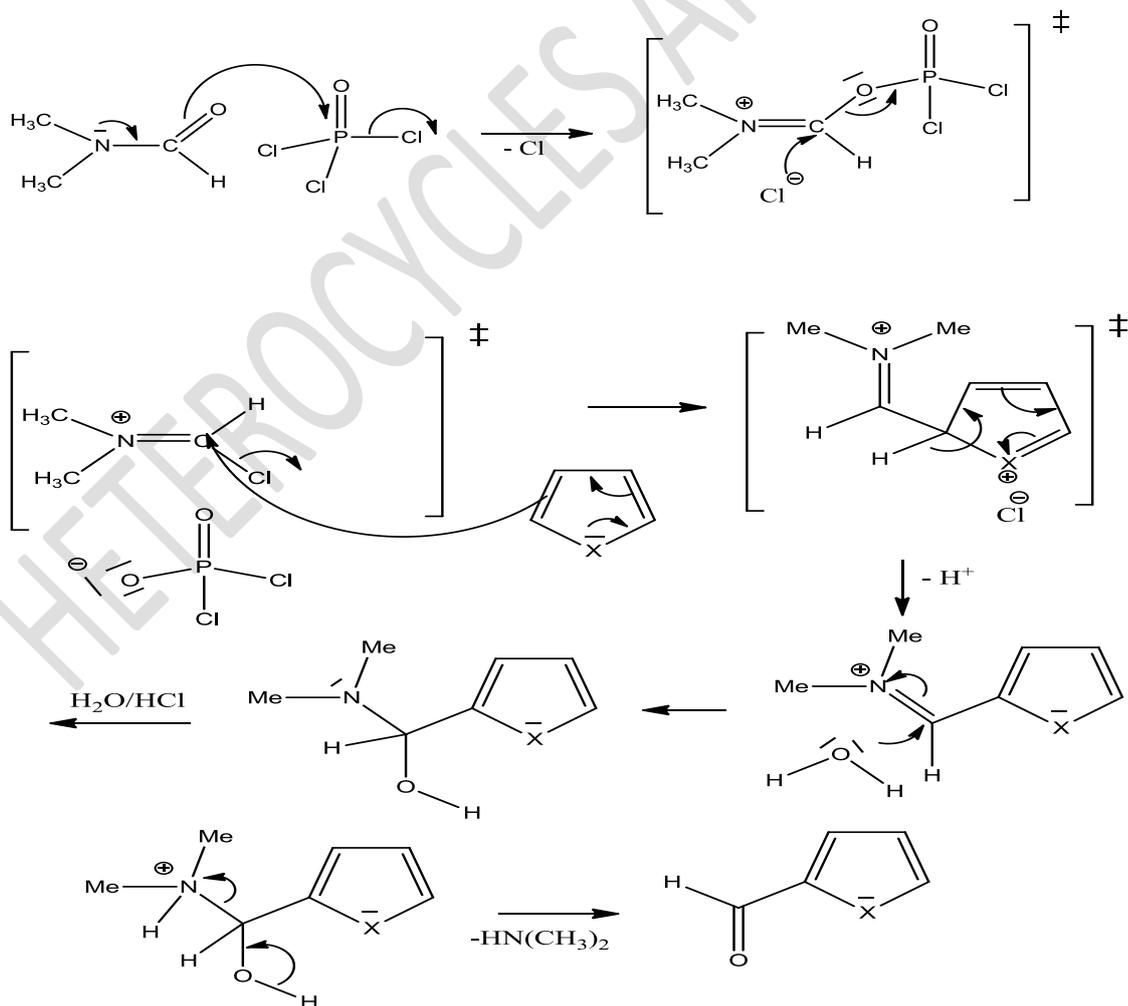


X	Vitesse relative
S	1
O	$1,2 \cdot 10^2$
NH	$5,6 \cdot 10^3$

*Formylation des 3 hétérocycles est possible grâce à la réaction de Vilsmaier.

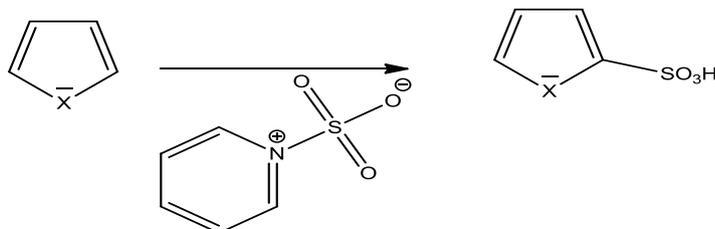


Mécanisme



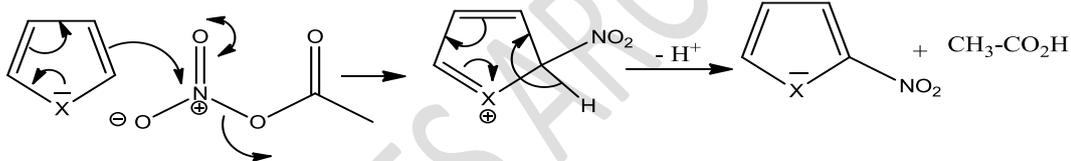
Cas de la Sulfonation

Elle est réalisable en faisant réagir le complexe pyridine trioxyde de soufre avec les trois hétérocycles. Ce complexe se comporte comme une source douce de trioxyde de soufre, capable de provoquer la sulfonation dans des conditions pratiquement neutres.

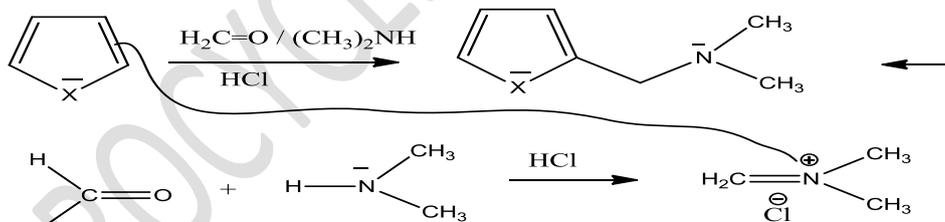


Pour la Nitration, le furane et le pyrrole sont instables dans les milieux acides minéraux.

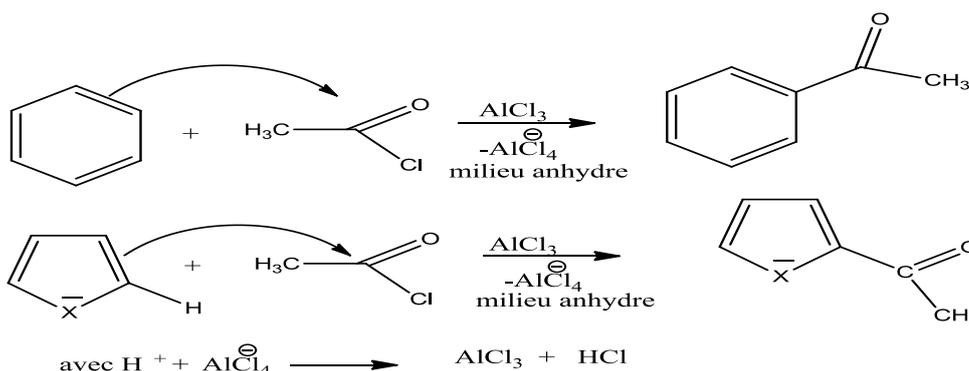
Pour réaliser la nitration on utilise l'acétyle nitrate.



*L'alkylation de Mannich:



*L'acylation: l'acylation et l'alkylation des hétérocycles est possible grâce à la réaction de Friedel-Crafts.



Pour l'alkylation:

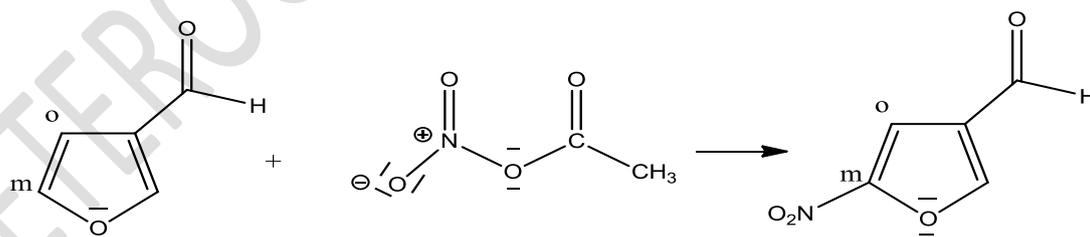
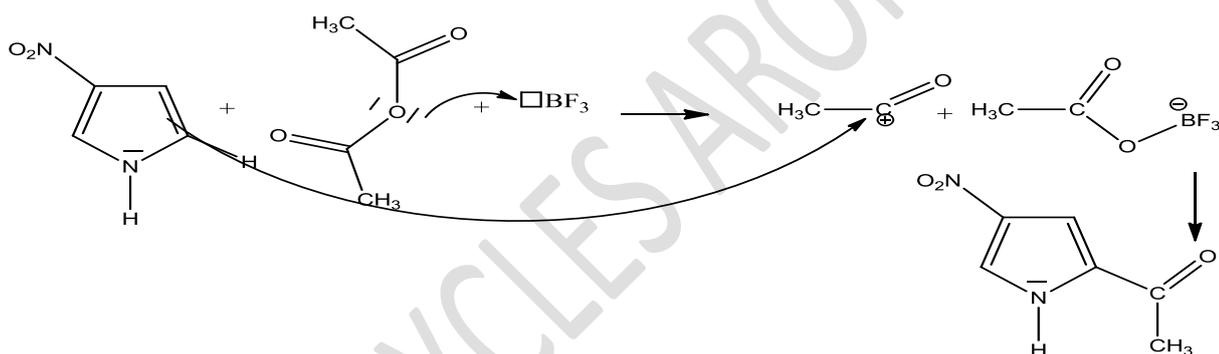


Remarques

*Notons que la substitution électrophile intervient en position C3 lorsque les positions C2 et C5 sont bloquées.

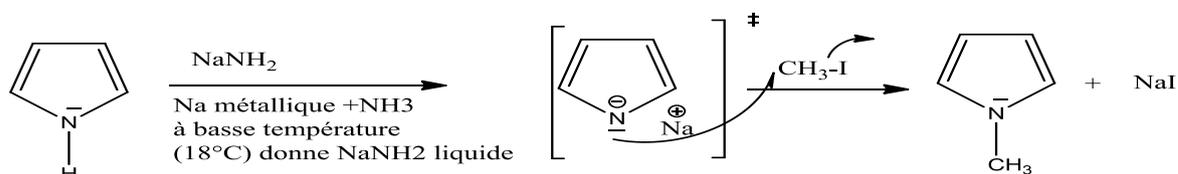
*Les pyrroles et les furannes sont instables vis-à-vis des acides de Lewis nécessaire pour ces réactions, mais les thiophènes sont stables et de ce fait subissent les réactions de Friedel-Crafts.

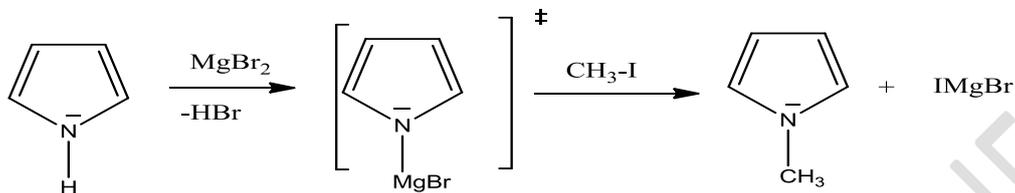
***La réactivité:** La réactivité des trois hétérocycles est considérablement réduite lorsqu'un groupe électro-attracteur est présent sur le cycle. Ces groupes sont méta directeurs.



3) Chimie anionique du pyrrole, thiophène et furane

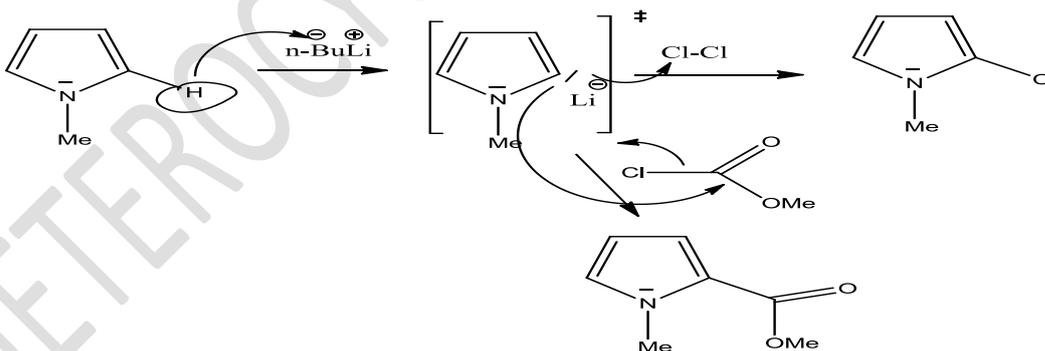
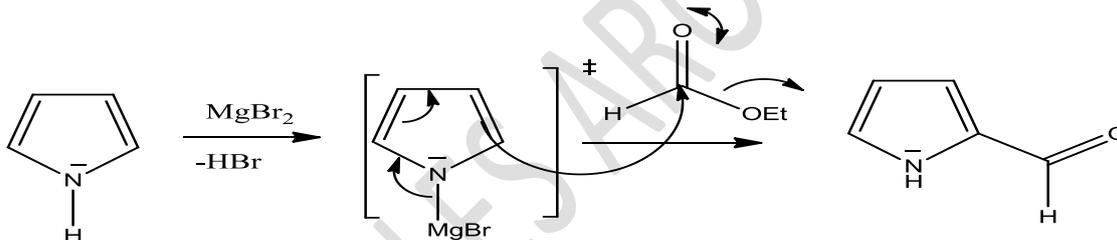
Le pyrrole possède un atome d'hydrogène faiblement acide ($pK_a = 17.5$) et peut être déprotoné par des bases fortes.





Remarque

Le dérivé du magnésium possède un caractère plus covalent ce qui facilite l'attaque en position 2 dans le cas par exemple de la préparation du dérivé aldéhydique. Si on travail dans l'atmosphère ou milieu acide l'organométallique ne marche pas.

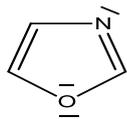


On peut avoir les mêmes réactions avec le pyrrole et le thiophène.

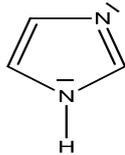
Chap 2: Oxazole, imidazole et thiazole ou (1,3-azole)

1) Introduction

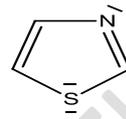
L'oxazole, l'imidazole et le thiazole sont des squelettes parents des séries de 1,3-azole contenant un azote plus un hétéroatome dans les cycles à cinq chaînons.



3-azafurane
oxazole

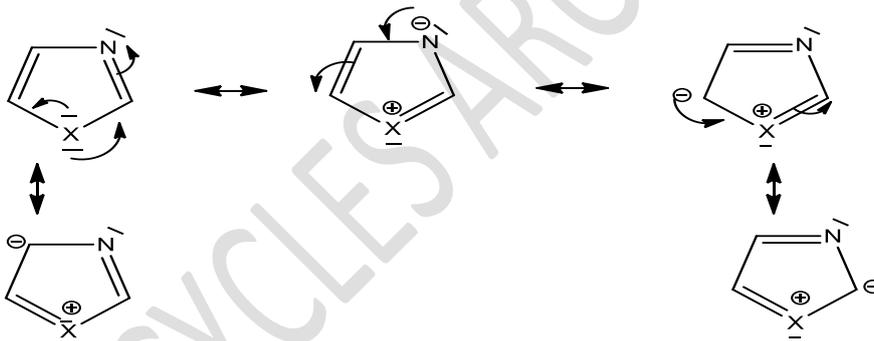


3-azapyrrole
imidazole

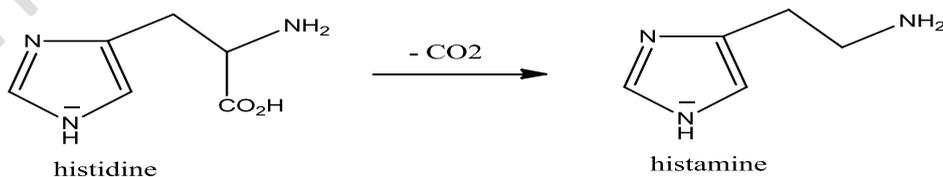


3-azathiophène
thiazole

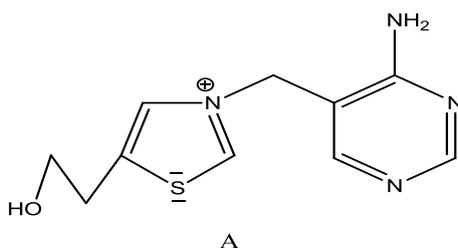
L'aromaticité des 3 hétérocycles dérive de la délocalisation d'une paire de doublets de l'hétéroatome à caractère sp^3 .



Le cycle imidazole se rencontre naturellement dans l'histamine qui est un important médiateur important du phénomène d'inflammation et de la sécrétion de l'acide gastrique. La biosynthèse de l'histamine résulte de la décarboxylation de l'acide aminé histidinique.



Le thiazole quaternisé se trouve dans la thiamine A (vitamine B1).

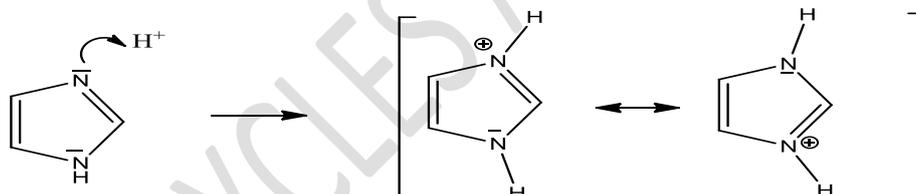


Par contre, il existe peu d'oxazoles naturelles, mis à part quelques métabolites secondaires des plantes.

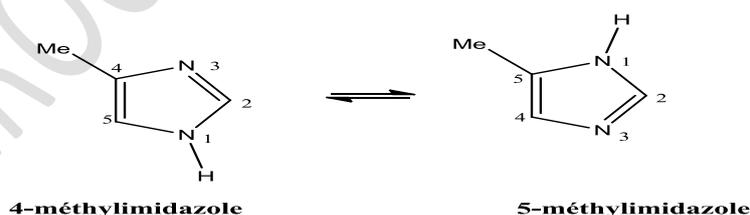
L'oxazole, l'imidazole et le thiazole peuvent être formellement et respectivement dérivés du furane, du pyrrole et du thiophène par remplacement d'un groupe CH en position 3 par un atome d'azote.

L'imidazole ($pK_a = 7,0$) est plus basique que l'oxazole ($pK_a = 0,8$) ou le thiazole ($pK_a = 2,5$). Cette augmentation de la basicité provient de la plus grande capacité des deux atomes d'azote à attirer les électrons par rapport à la combinaison d'un azote avec un hétéroatome plus électronégatif.

Notons également que le cation formé peut s'écrire sous deux formes de résonance symétriques stabilisées.

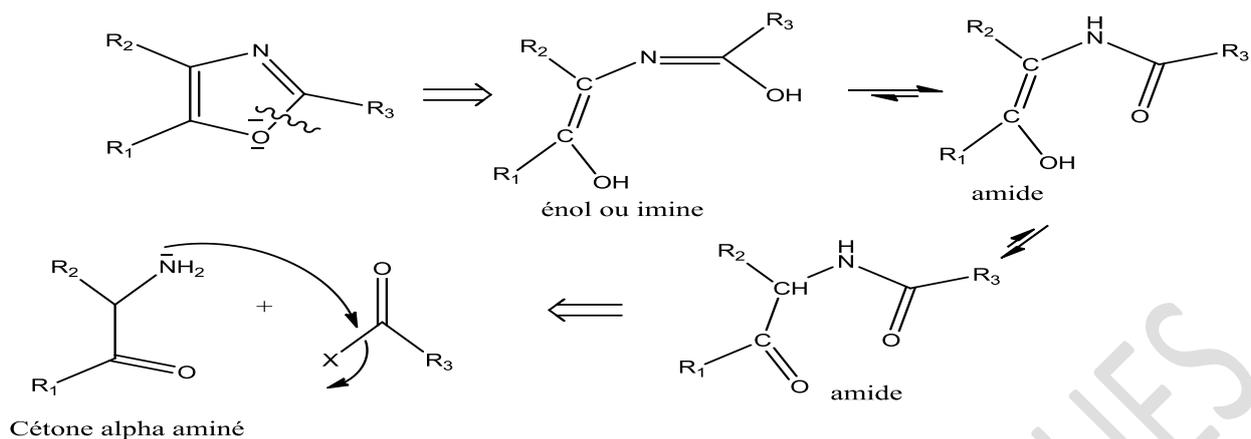


De plus, certains imidazoles substitués peuvent exister sous deux formes tautomères.



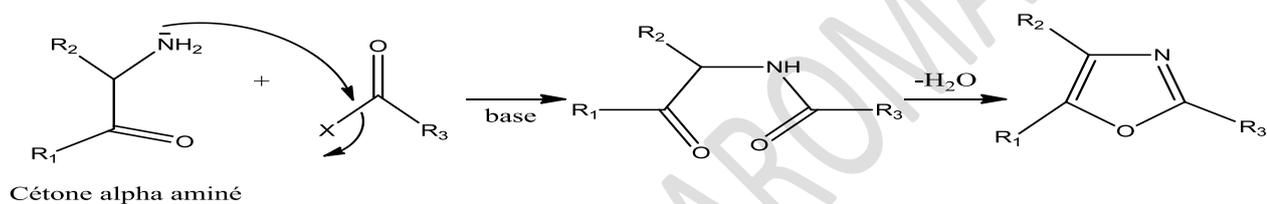
2) Synthèse des oxazoles

Le clivage rétrosynthétique de la liaison carbone-oxygène dans le cas général des oxazoles conduit à l'iminoalcool souvent représenté par la forme amide.

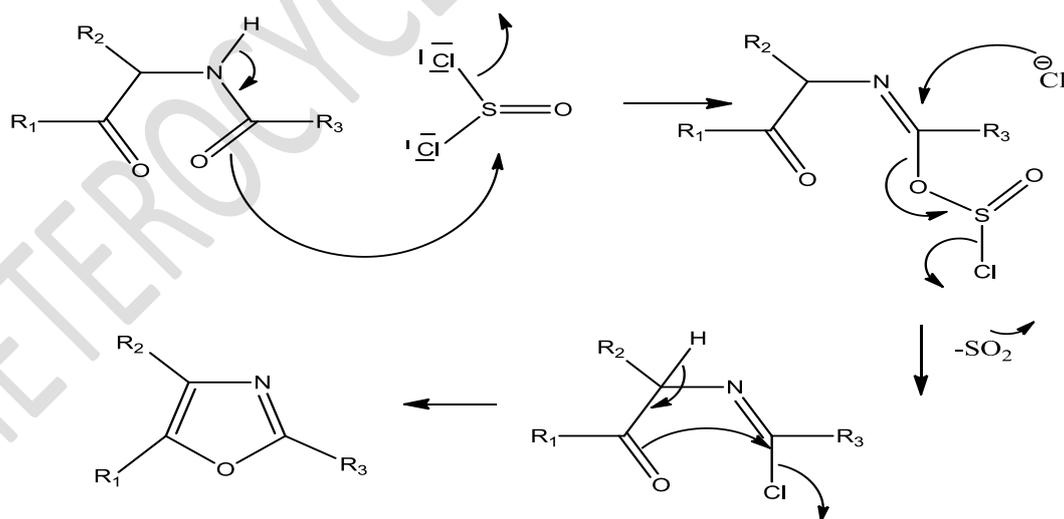


Remarque: la condensation de la cétone α aminé avec l'halogénure d'acide se fait en milieu basique pour ne pas avoir la protonation de N en milieu acide.

Cette cyclocondensation est connue sous le nom de synthèse de Robinson-Gabriel.

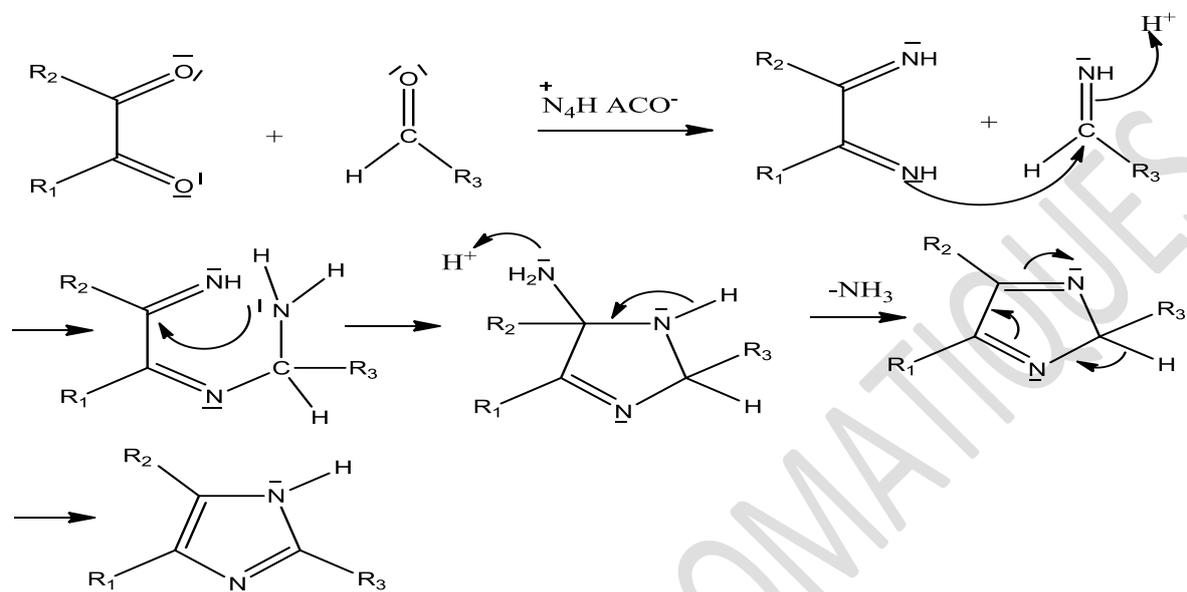


Dans la pratique, la déshydratation peut être effectuée avec divers types d'acide ou d'anhydrides d'acides, tel que l'acide phosphorique (H_3PO_4), oxychlorure de phosphore (POCl_3), phosgène (COCl_2), chlorure de thionyle (SOCl_2). Un exemple mécanistique est décrit ci-dessous.



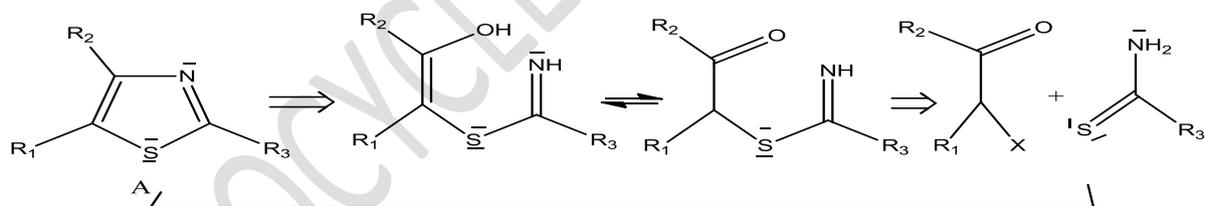
3) Synthèse des imidazoles

Bien que plusieurs voies de synthèse de l'imidazole sont possibles. Aucune toutefois ne présente une particularité. La synthèse utile est la condensation d'un composé 1,2-dicarbonylé avec l'acétate d'ammonium et un aldéhyde.



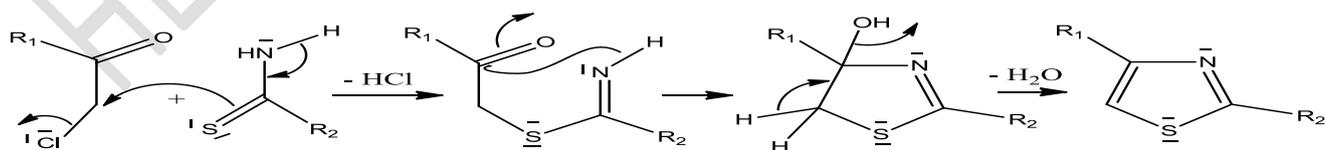
4) Synthèse des thiazoles

La déconnection rétrosynthétique de la liaison carbone – azote dans le thiazole A.

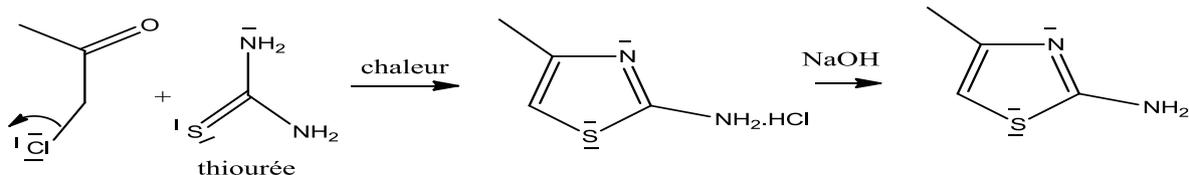


La synthèse de hantzsch du thiazole qui date d'un siècle demeure largement utilisée.

Le mécanisme de formation du thiazole implique l'attaque nucléophile initiale par le soufre, suivie d'une cyclocondensation.

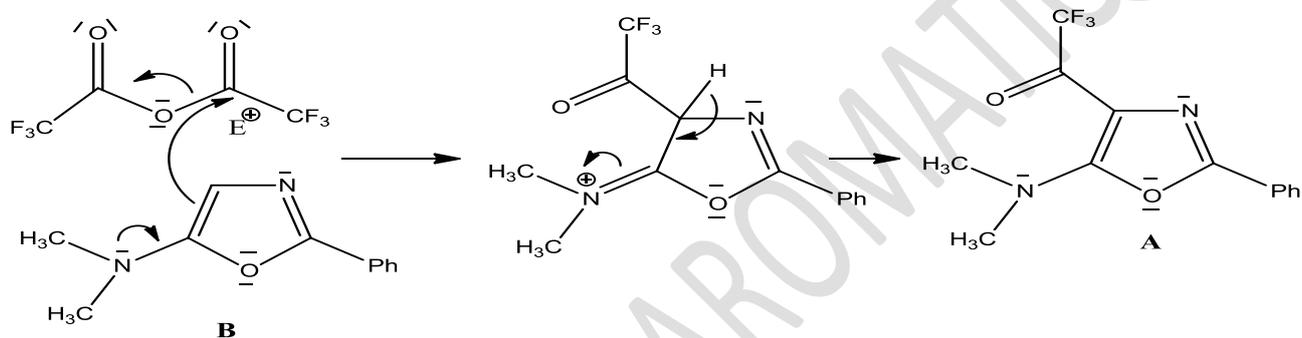


Une variante de la réaction de Hantzsch utilise le thiourée pour la préparation des 2-aminothiazole.

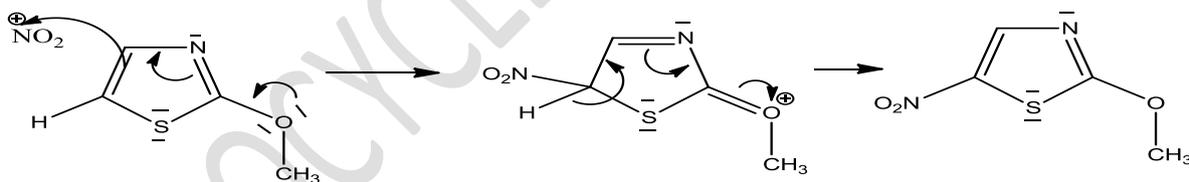


5) Réactions de substitution électrophile (S.E) des oxazoles, imidazoles et thiazoles

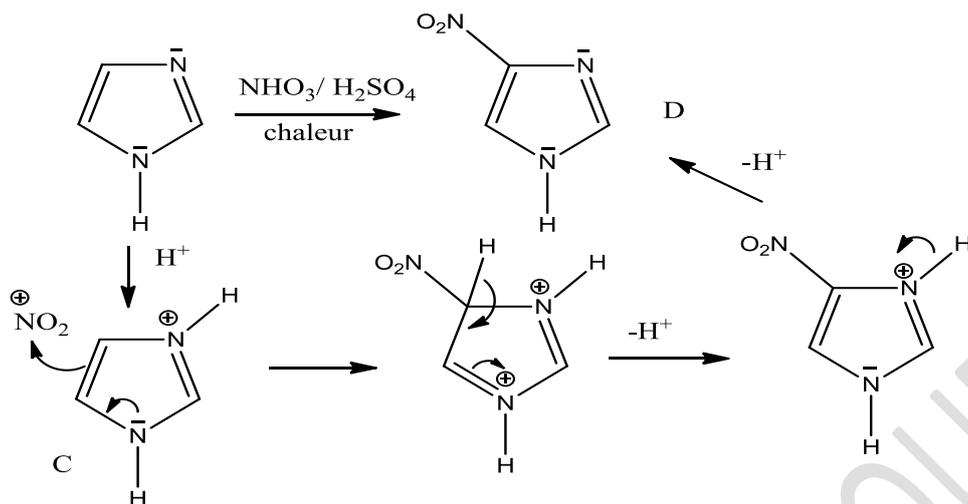
D'une manière générale, les 1,3-azoles ne sont pas très réactifs vis-à-vis d'attaques électrophiles du fait de l'effet désactivant de l'azote qui se comporte comme celui de la pyridine. Cependant, les groupes ou substituants électro-donneurs peuvent faciliter l'attaque électrophile comme dans le cas de la préparation des oxazoles A. Le diméthylamino oxazole B peut se comporter comme une énamine



Ainsi on peut avoir la formation de thiazole substitué par la condensation électrophile

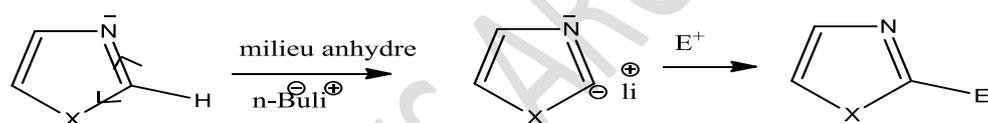


L'imidazole peut être nitré sous des conditions draconiennes (assez difficiles). La nitration passe par un cation imidazolium C qui par perte de 2 protons donne le nitroimidazole D.

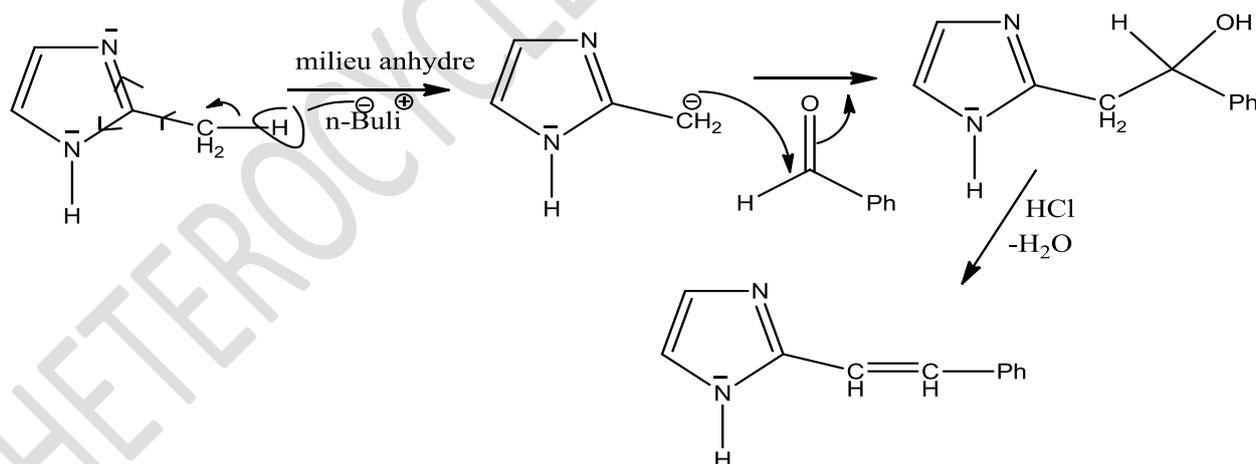


6) Chimie anionique des 1,3-azoles

Le carbone C₂ des 1,3-azoles est particulièrement déficient en électrons à cause de l'effet électro attracteur des deux hétéroatomes adjacents à C₂ d'où l'acidité du proton porté par C₂.



Exemple

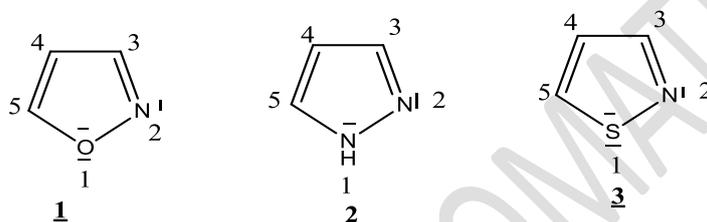


Chap 3: Isoxazoles, Pyrazoles et Isothiazoles

ou 1,2 azoles

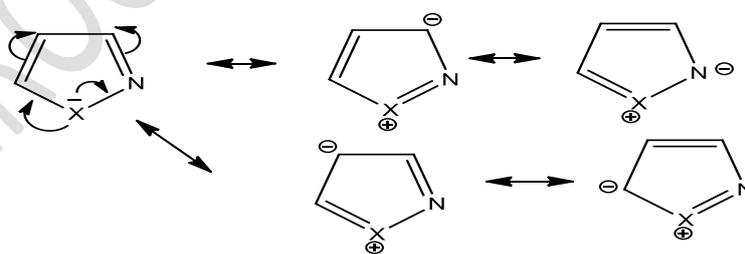
1) Introduction

L'isoxazole 1, le pyrazole 2 et l'isothiazole 3 sont les structures parents de la famille des hétérocycles 1,2-azoles.

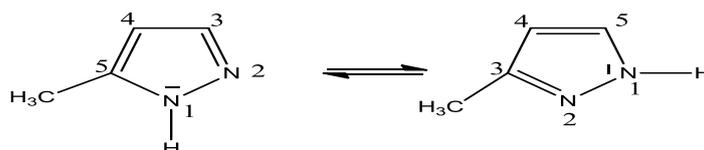


Le système aromatique est complété par la délocalisation de la paire du doublet d'un second hétéroatome qui un pseudo sp^3 . Comme dans la pyridine, les atomes d'azote des 1,2-azoles ont une paire de doublet susceptible de se protoner. Ce pendant, les 1,2-azoles sont significativement moins basiques que les 1,3-azoles à cause de l'effet électroattracteur des deux hétéroatomes adjacents. L'isoxazole et l'isothiazole ne sont pas en principe des hétérocycles basique ($pK_a < 0$) alors le pyrazole a un $pK_a = 2,5$ ce qui lui affecte une basicité relativement par comparaison avec l'imidazole ($pK_a = 7$).

Les formes limites



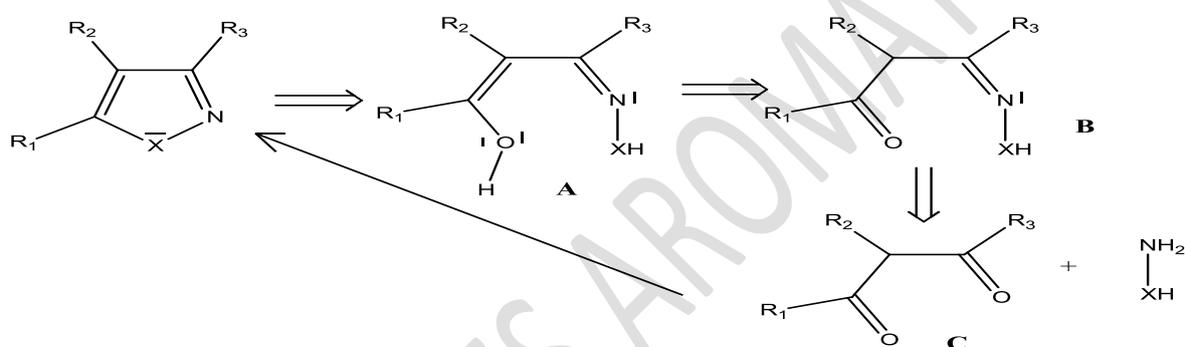
Comme dans le cas des imidazoles substitués, les pyrazoles substitués peuvent exister sous la forme d'un mélange tautomère. Le 5-méthylpyrazole et le 3-méthylpyrazole existent en solution sous forme d'un équilibre rapide.



Bien qu'il ya peu d'exemples 1,2-azoles dans la nature plusieurs dérivés totalement synthétisés ont trouvé des applications pharmaceutiques. A titre d'exemple un pyrazole portant un groupe CF_3 est susceptible de remplacer l'aspirine.

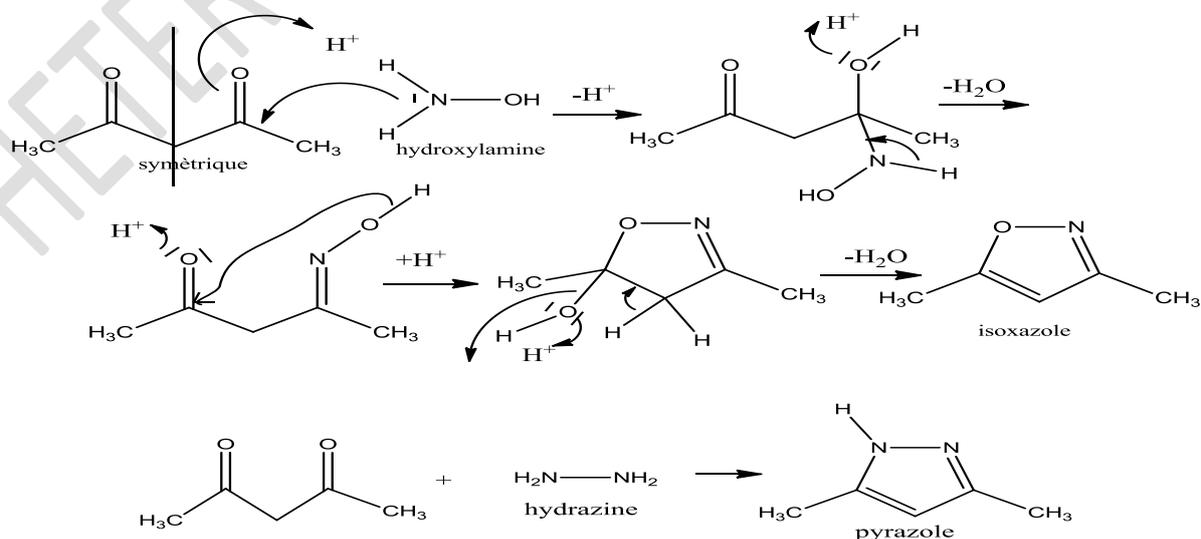
2) Synthèse des isoxazoles et pyrazoles

La déconnection rétrosynthétique générale des 1,2-azoles donne d'abord le composé A qui conduit à B et ce dernier au dicétone C.



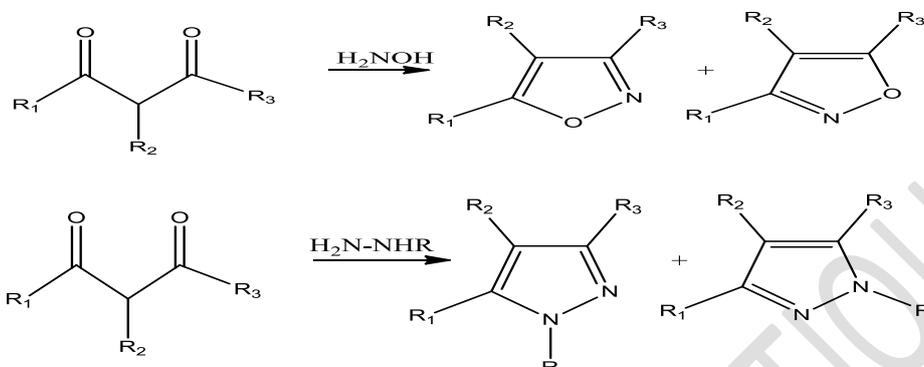
Cette rétrosynthèse suggère que la condensation de composé C avec l'hydroxylamine, l'hydrazine et le thiohydroxylamine donnerait les 1,2-azole correspondants. Cette approche représente une importante voie pour la synthèse des isoxazoles et pyrazoles.

Mécanisme:

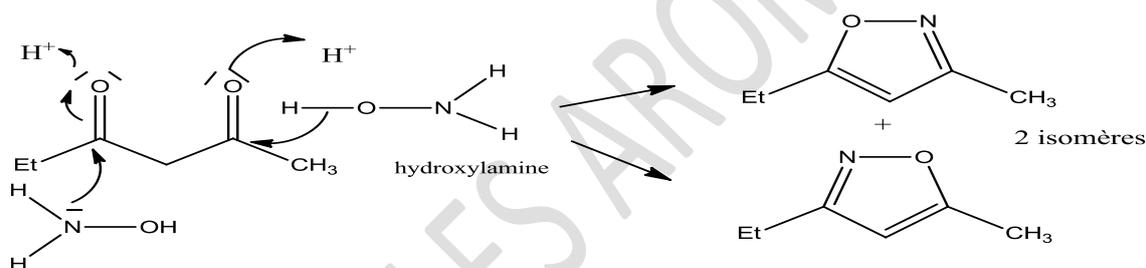


Notons que si l'hydroxylamine ou une hydrazine substituée est condensée avec une cétone dissymétrique, alors un mélange d'isoxazoles ou de pyrazoles régioisomère peut être obtenu.

Exemple général:

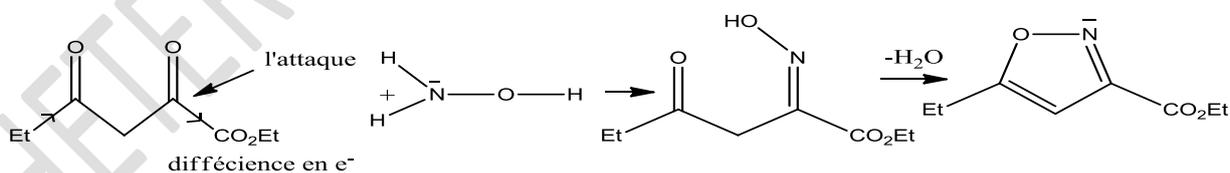


Exemple:



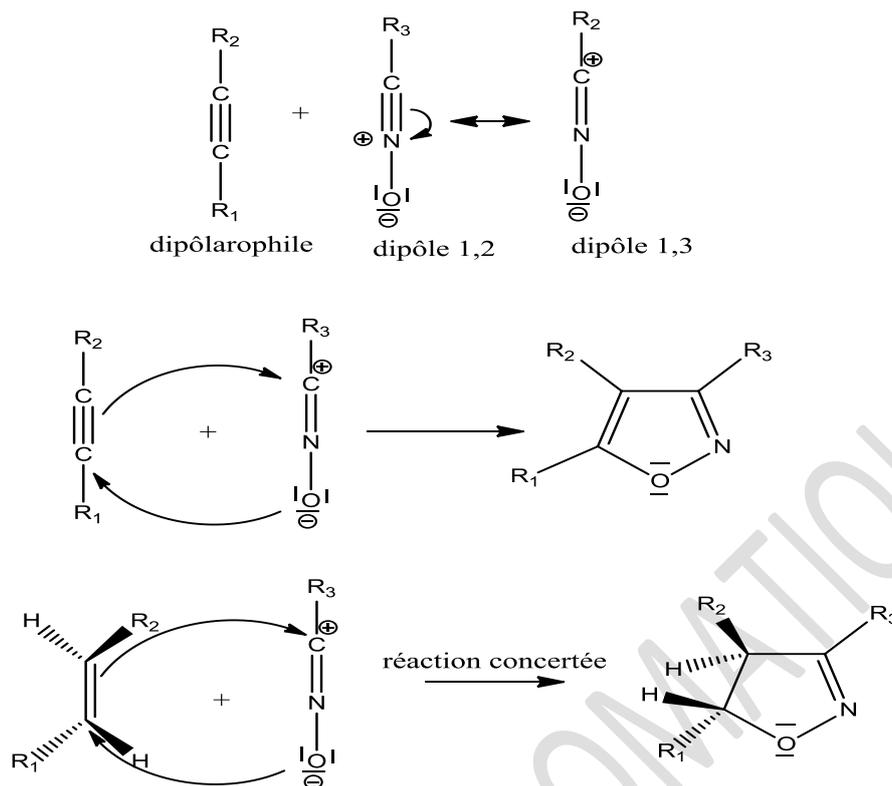
Cependant, un seul régioisomère peut être prépondérant du fait d'une préorientation intrinsèque des condensations.

Exemple



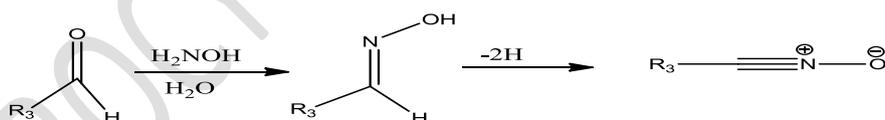
L'autre voie de synthèse de 1,2-azole est la réaction de cycloaddition [2+3]. Ce sont des réactions concertées au même titre que les réactions de Diel-Alder.

Les dipôlarophiles utilisables sont des les alcynes ou les alcènes.

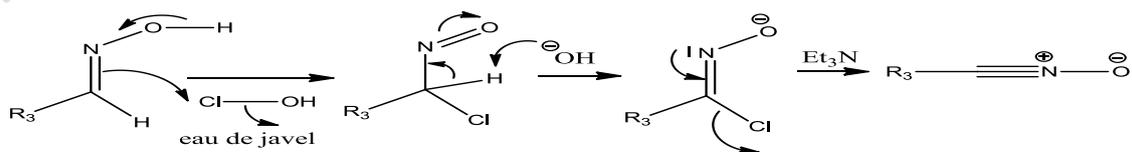


Synthèse du dipôle

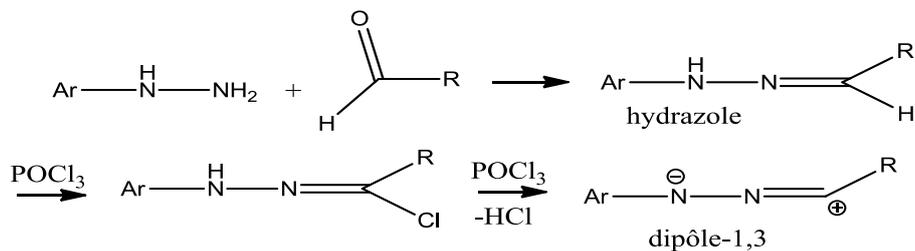
On connaît de nombreux oxydes de nitriles (R₃= H, aryl, alkyl, ester, halogène, ect...). Une méthode de choix pour la préparation des oxydes de nitriles simples (R₃= alkyl, aryl) est l'oxydation correspondante :



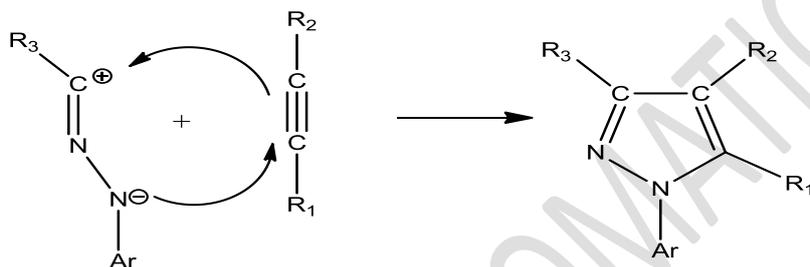
Différents agents d'oxydation peuvent être utilisés (tétra acétate de plomb, N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide, chlore, etc...). Un mécanisme utilisant l'hypochlorite de sodium est présenté ci-dessous.



Un autre dipôle est préparé à partir de l'aryl hydrazine avec R peut être aryles. Alkyles, esters, Br, etc...

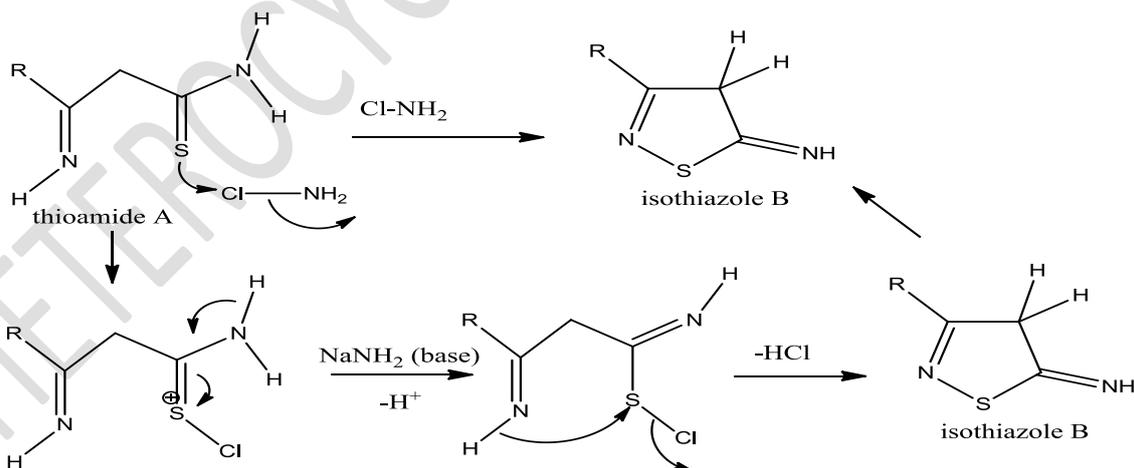


La condensation du dipôle-1,3 avec un alcyne conduit au pyrazole

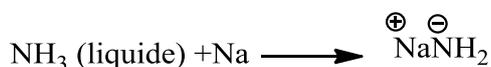


3) Synthèse des isothiazoles

Les isothiazoles sont habituellement préparés par des voies passant par formation de la liaison azote – soufre dans l'étape de cyclisation. Ceci est souvent réalisé par l'oxydation de soufre, comme dans la conversion du thioamide A en isothiazole B.



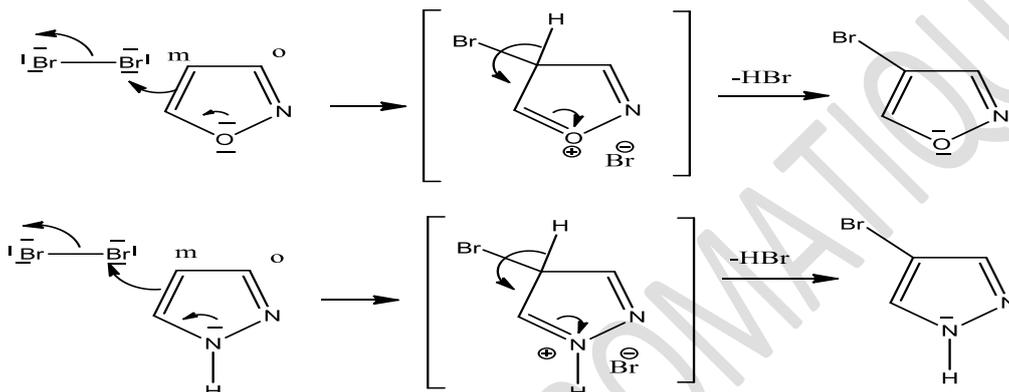
Pour la préparation de la base



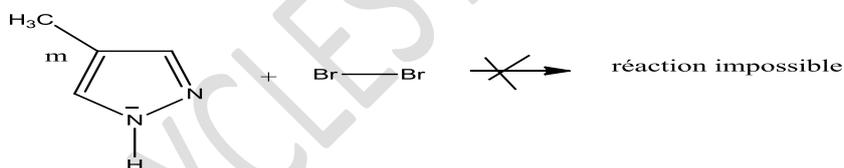
4) Substitution électrophile des isoxazoles, pyrazoles et isothiazoles

D'une manière générale, la présence d'un second hétéroatome défavorise la substitution électrophile comme dans le cas de 1,3-azoles.

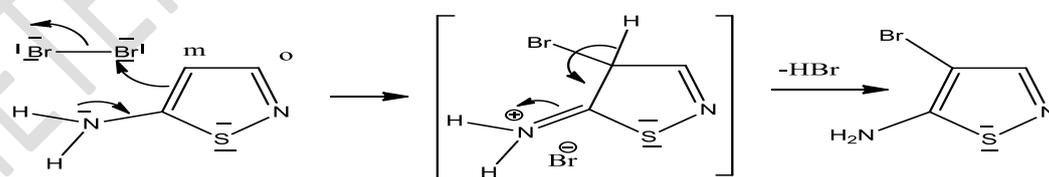
Toutes les substitutions se feront essentiellement en position 4 du cycle 1,2-azolique en somme en position méta de l'atome d'azote qui joue le rôle d'un groupement orienteur. Exemple: réaction d'halogènes.



Remarque : Si la position méta est déjà substituée dans ce cas on ne peut pas avoir de réaction exemple:

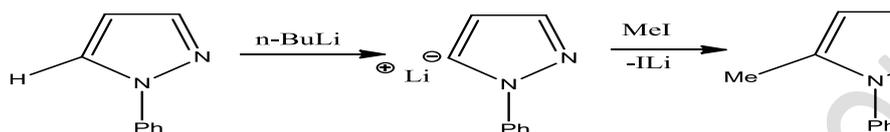
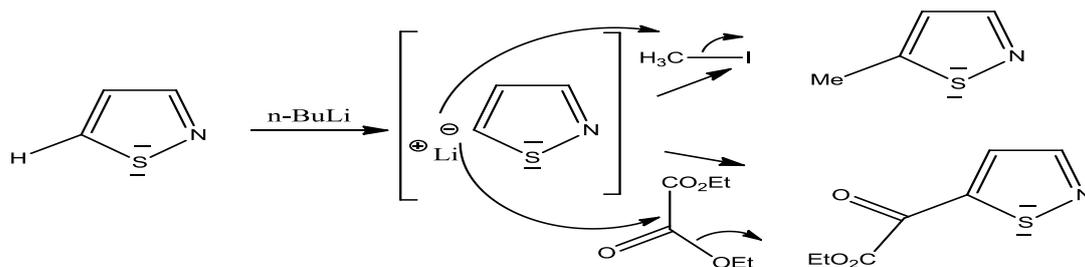


L'introduction d'un groupement donneur d'électrons facilite davantage la réaction de S.E. Comme on peut le constater lors de la bromation aisée de l'aminoisothiazole suivant.

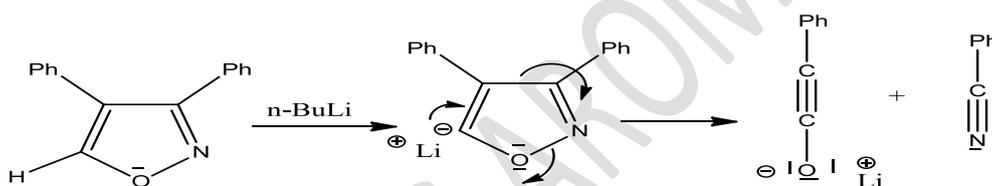


5) Chimie anionique des 1,2-azoles

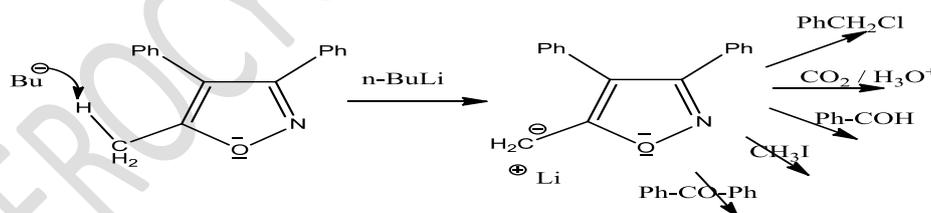
Les isothiazoles et les pyrazole à N-substitués perdent facilement le proton H_5 en présence d'une base forte tel que l'alkyl lithium.



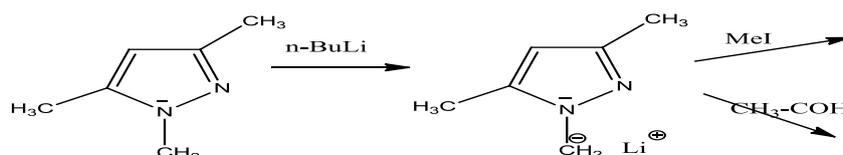
Cette méthodologie très utile n'est pas applicable aux isoxazoles du fait que les anions intermédiaires sont assez instables et se décomposent via une coupure de la liaison oxygène-azote.



Cependant si la position C₅ porte un radical -CH₃, il est possible d'arracher un des trois protons de groupe -CH₃.



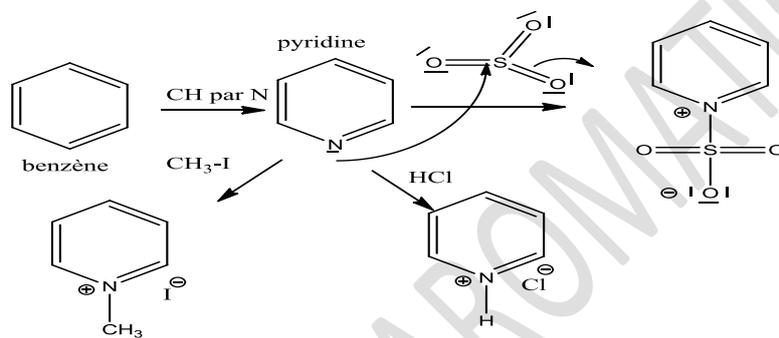
Dans le cas du 1,2,3-triméthylpyrazole, c'est le groupe méthyle porté par l'azote qui perd un proton.



Chap 4: PYRIDINE

1) Introduction

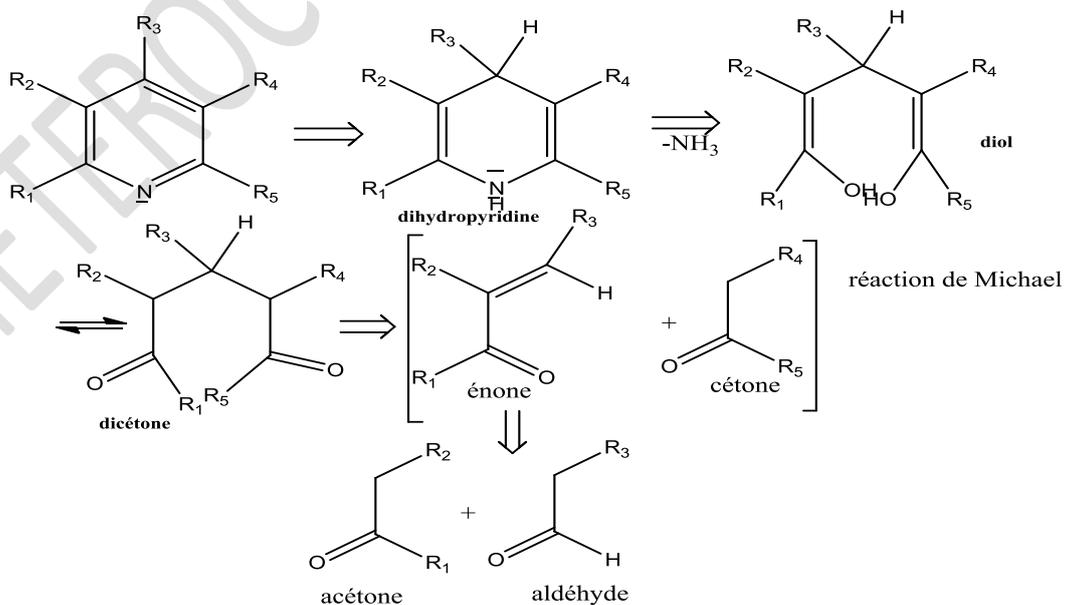
La pyridine est un solvant polaire ($E_b = 115^\circ\text{C}$), elle est miscible avec d'autres solvants organiques et l'eau. Elle peut formellement dériver du benzène en substituant un CH du benzène par un atome N. La pyridine est un hétérocycle hautement aromatique, l'hétéroatome rend sa réactivité chimique tout à fait distincte de celle de benzène.



La pyridine est modérément basique ($\text{Pka} = 5,2$). Elle est toxique.

2) Synthèse de la pyridine

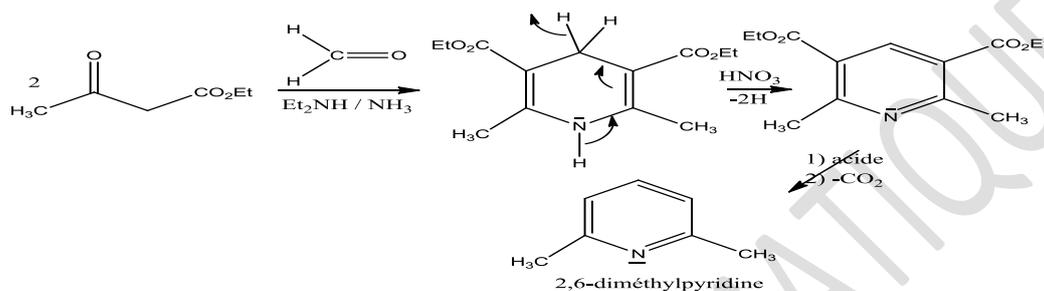
L'analyse rétrosynthétique de la pyridine donne:



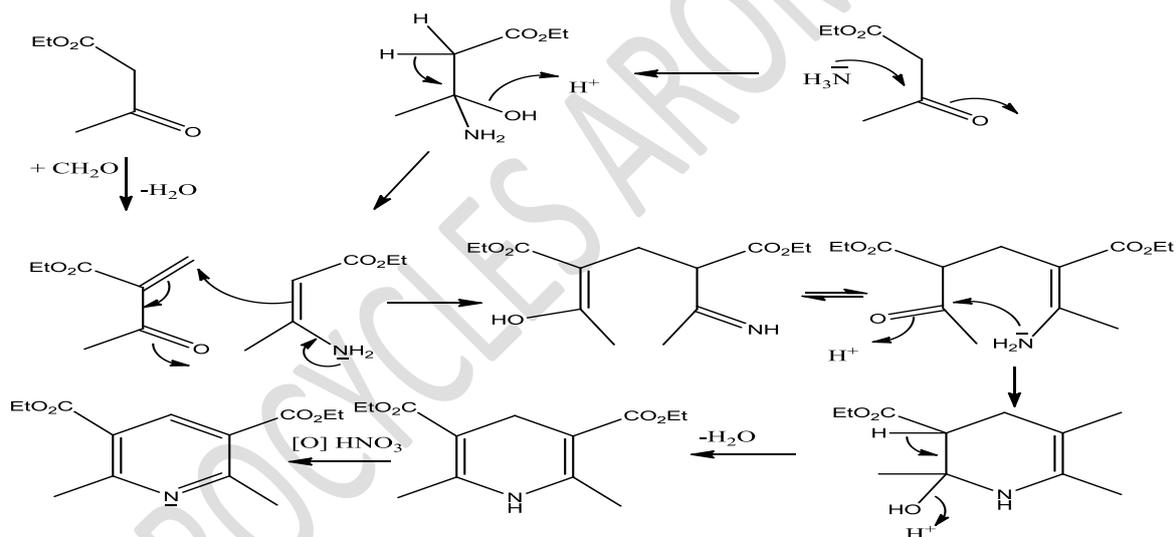
Ce processus est facile quand R₂ et R₄ sont des groupes électroattracteurs, tel que les fonctions esters.

3) Synthèse de la pyridine de Hantzsch

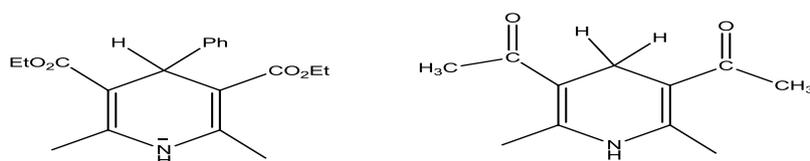
Cette synthèse est obtenue par condensation de 2 moles de β-cétoesters avec un aldéhyde (formaldéhyde).



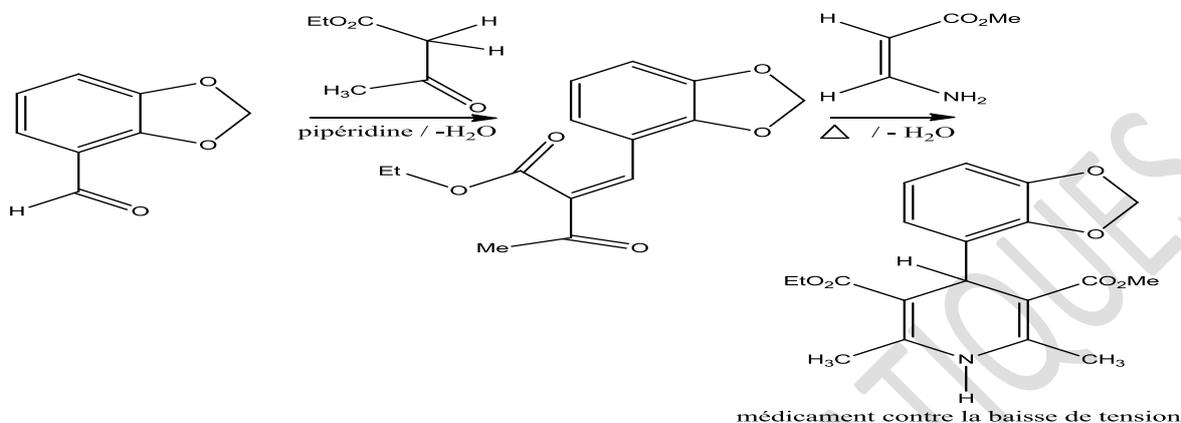
Mécanisme



Quelques exemples de 1,4-dihydropyridines préparées de cette façon sont présentés ci-dessous.

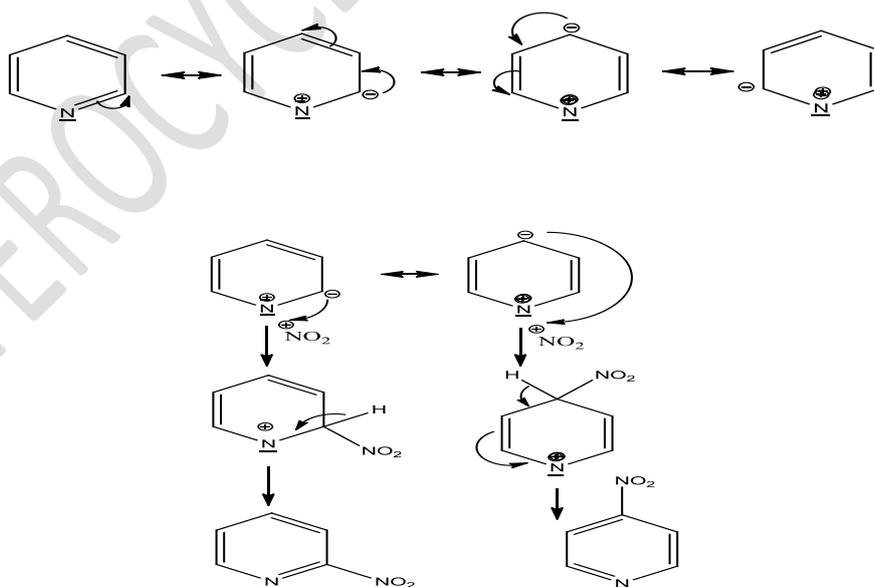


Les dihydropyridines constituent une classe importante d'hétérocycles. Par exemple le dihydropyridine A est un médicament contre la baisse de tension. Sa synthèse comporte des substituants différents.

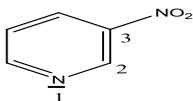


4) Substitution électrophile

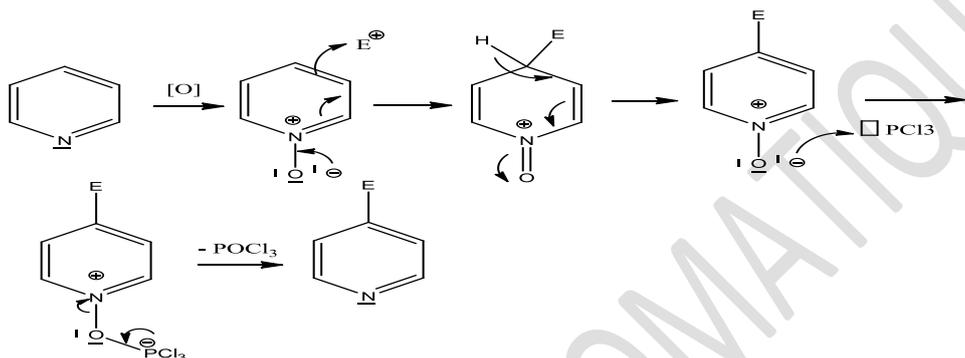
La pyridine est virtuellement inerte vis-à-vis des substitutions électrophiles. Considérons à titre d'exemple la nitration de la pyridine par HNO_3 . Comme la pyridine est une base moyenne, elle sera protonée par l'acide, ce qui va la rendre moins sensible aux attaques électrophiles. Les formes mésomères de la pyridine favorisent la S.E aromatique en positions 2 et 4 qui sont énergétiquement favorable comparativement à la position 3.



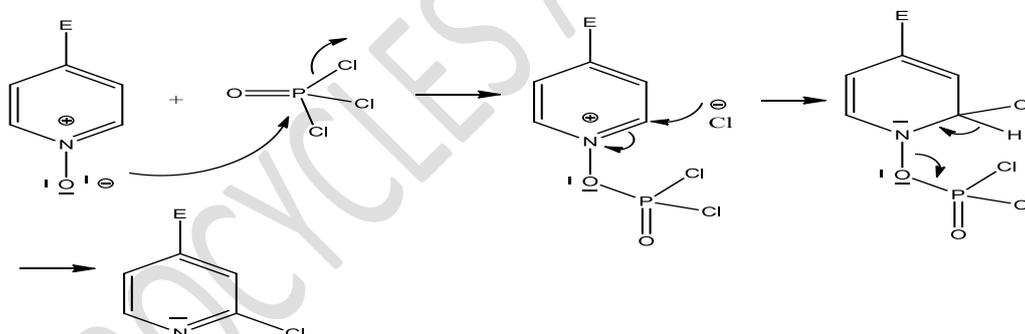
Lorsque la nitration se fait avec un fort excès de HNO_3 , la nitration peut avoir lieu sur le C_3 mais avec un faible rendement.



La substitution électrophile aromatique peut être activée en transformant la pyridine en N-oxyde - pyridine.

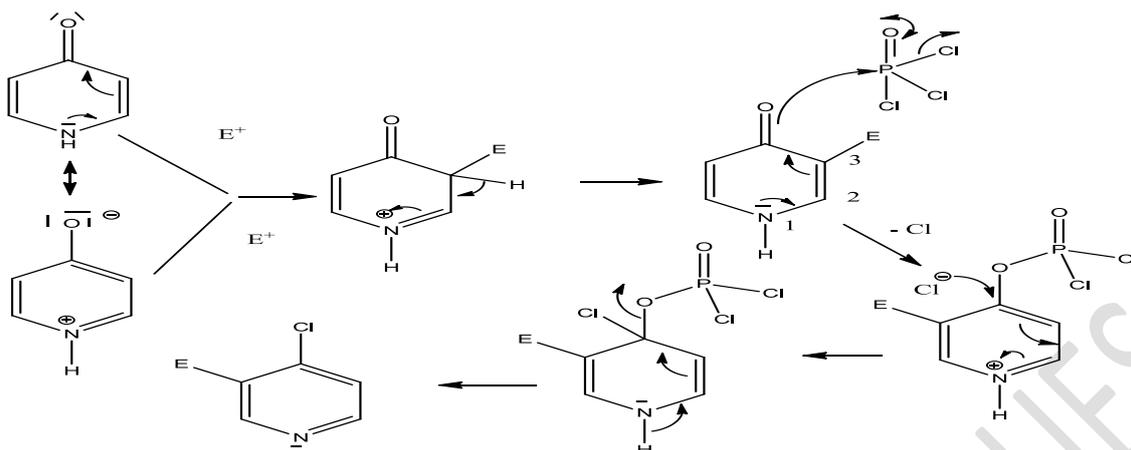


Les N-oxydes de pyridine peuvent également être convertis en 2-chloropyridine.



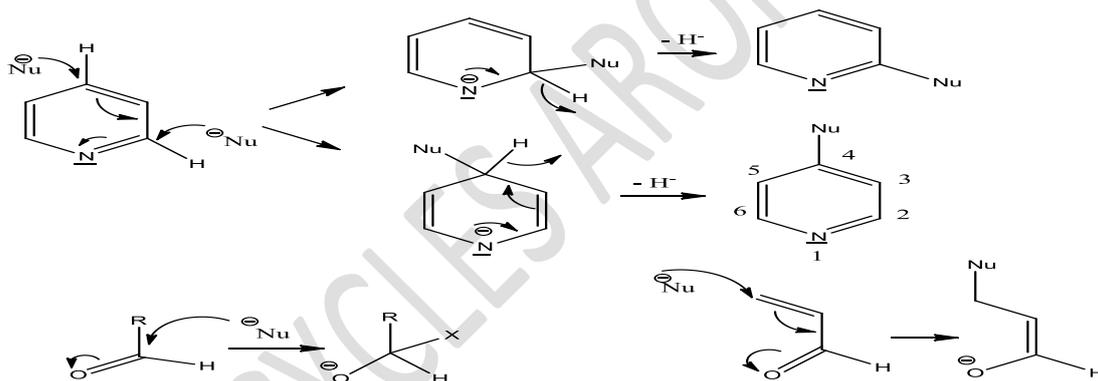
Une autre approche de la substitution électrophile est possible à partir de la chimie des 2-pyridone et 4-pyridone. Ce sont respectivement, les formes tautomères des 2-et 4-hydroxypyridines. Elles existent exclusivement sous forme de pyridone, l'atome d'hydrogène étant lié à celui de l'azote et non à celui d'oxygène.



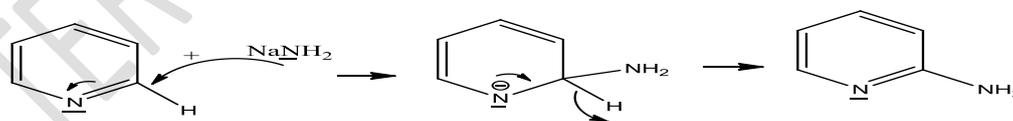


5) Substitution nucléophile des pyridines

La pyridine peut subir la substitution nucléophile au niveau du carbone C_2 ou C_6 et C_4 d'une manière analogue aux dérivés carbonyles et énonés qui se fait de façon 1,2 ou 1,4.



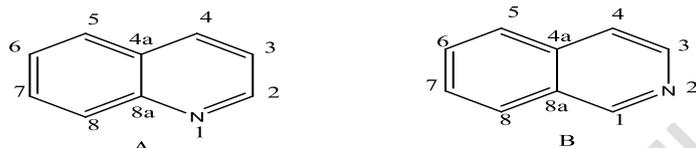
Exemple: réaction de Chichibabine



Chap 5: Quinoléines et Isoquinoléine

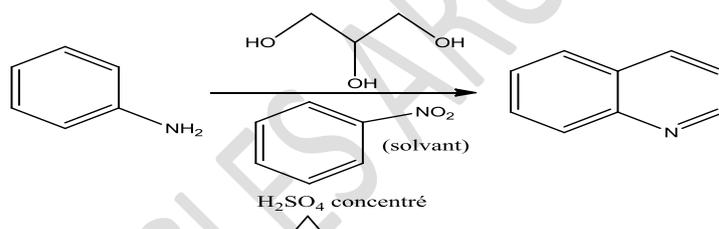
1) Introduction

La quinoléine A et l'isoquinoléine B sont deux systèmes hétérocycliques isomères qui peuvent être envisagée par la fusion d'un noyau aromatique et d'un noyau pyridinique.

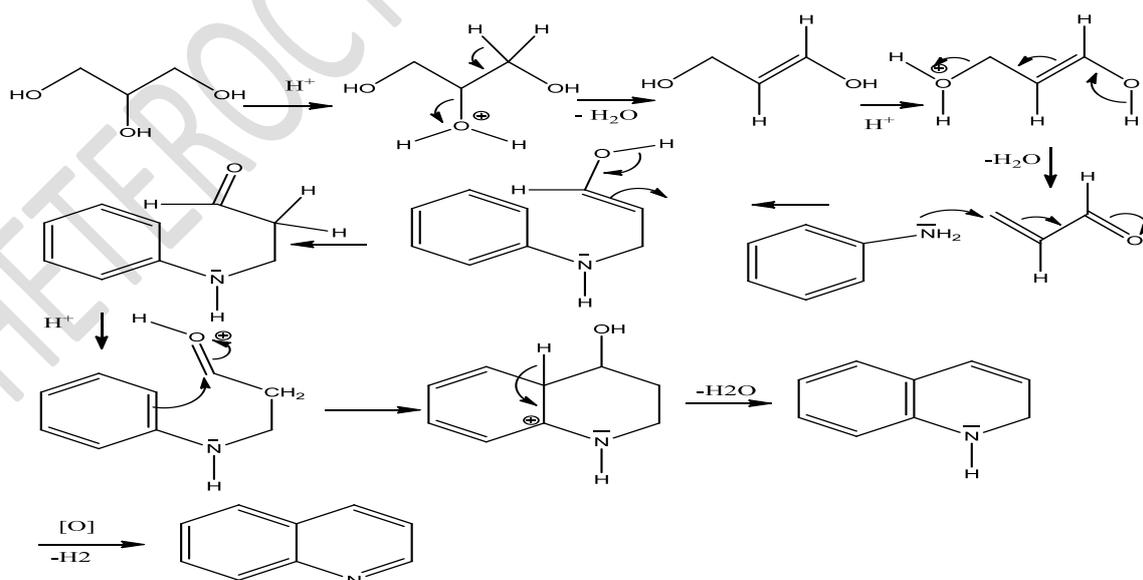


2) Synthèse des quinoléines et isoquinoléines

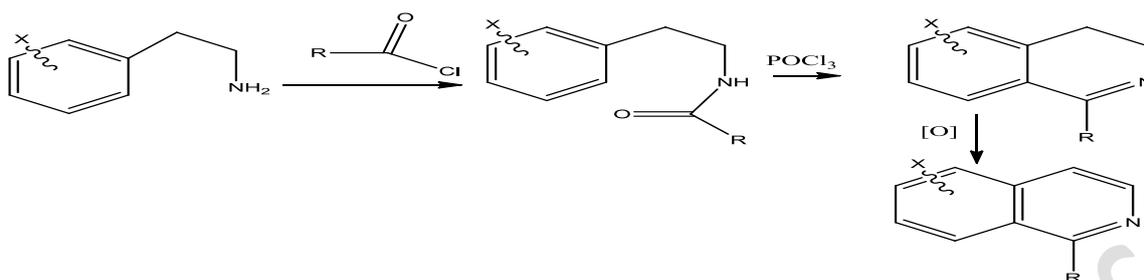
La synthèse classique de Skraup de la quinoléine est illustrée par la réaction de l'aniline C avec le glycérol D dans des conditions acido-oxydante.



Mécanisme



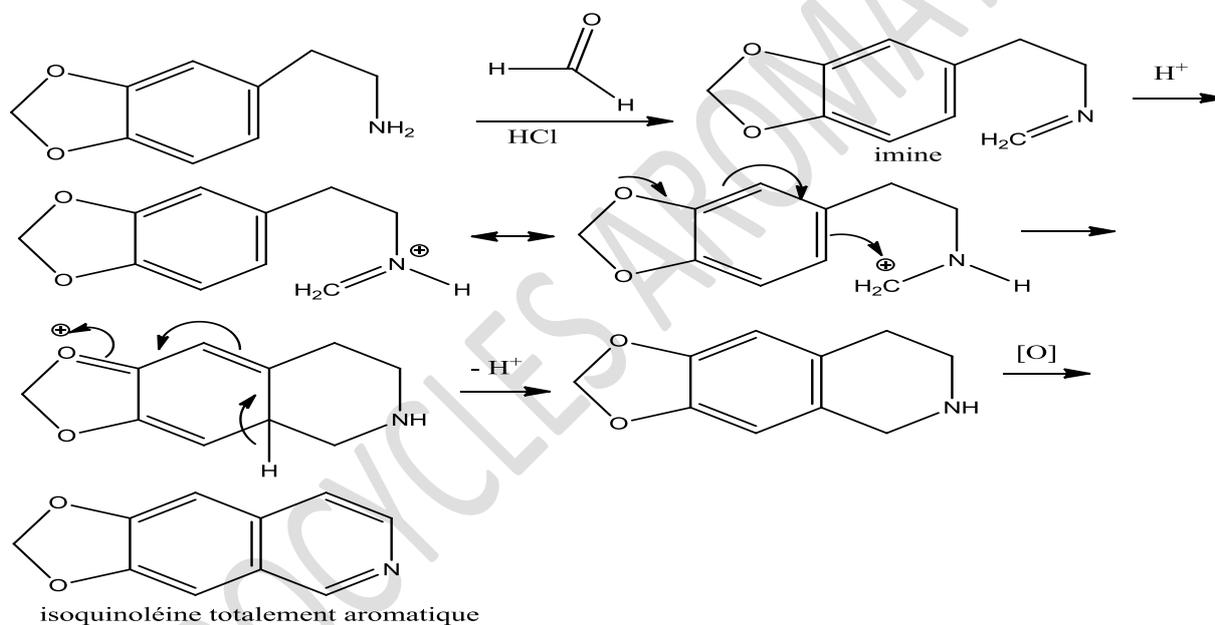
Pour la synthèse de l'isoquinoléine on part de l'acylation de β -phényléthylamine pour obtenir l'amide



Pour ne pas avoir le R, on utilise le formol (formaldéhyde) au lieu de R-CO-Cl.

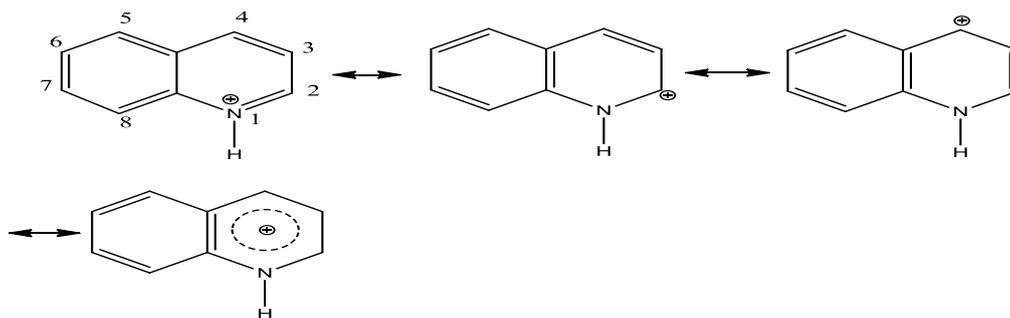
Réaction de Bischler –Naprialski

Dans cette réaction on substitue l'agent acylant par un aldéhyde dans ce cas la réaction porte le nom de Pictet-Spengler.

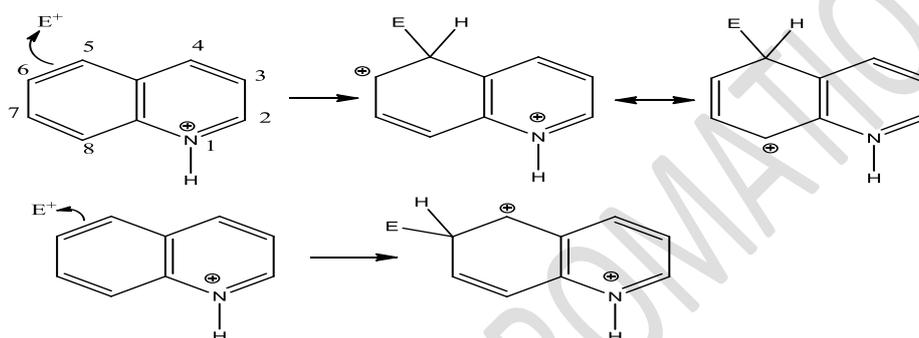


3) Substitution électrophile de la quinoléine et de l'isoquinoléine

La quinoléine et l'isoquinoléine subissent les réactions de substitution électrophile plus facilement que la pyridine. Ce n'est pas surprenant par ce que les attaques se font au niveau du noyau benzénique. Pa exemple la nitration des deux systèmes en milieu acide commençant par la protonation de la paire de doublet de l'azote.

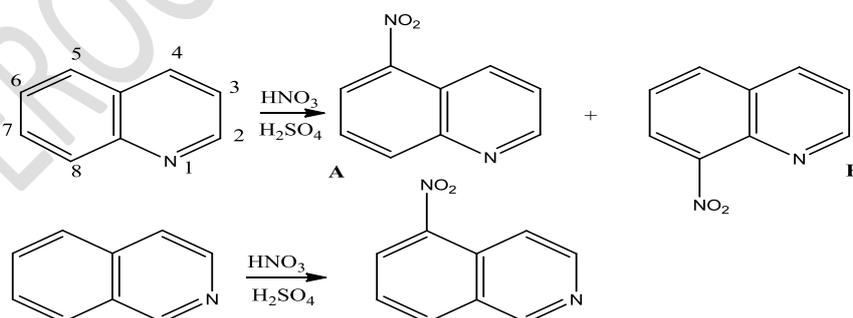


Après la protonation et d'après les formes limite, on constate que le cycle hétéroatomique est inerte vis-à-vis d'une attaque électrophile. Cette dernière s'effectue préférentiellement en position C5 et C6



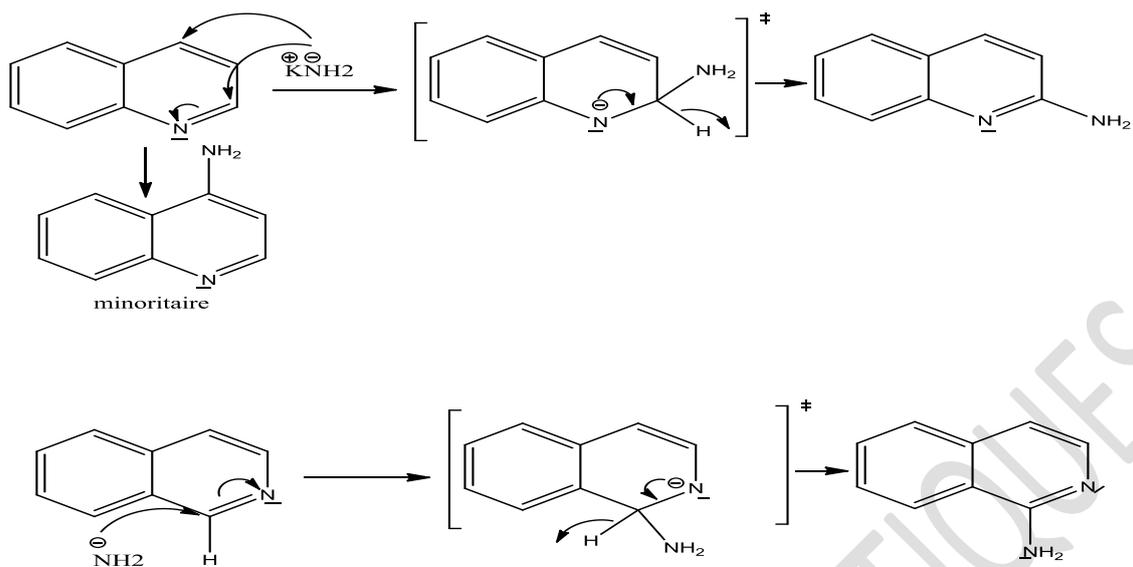
L'attaque d'un électrophile en C5 sur la quinoléine protonée donne un cation qui stabilisé par résonance sans perturbation de l'aromaticité du cycle pyridinium adjacent. Par contre, l'attaque d'un électrophile en C6 conduit à un cation qui ne présente pas la même stabilité par résonance que l'autre cation provenant de l'attaque en C5. Le même raisonnement peut être appliqué sur C7 et C8.

Par exemple la nitration de la quinoléine donne un mélange équimolaire de régioisomères A et B. Mais dans le cas de l'isoquinoléine, la substitution électrophile se fera uniquement en position 5.

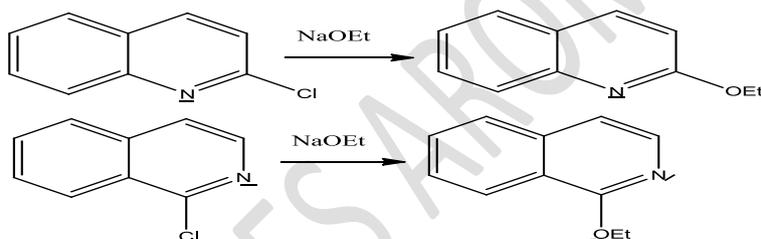


4) Substitution nucléophile de la quinoléine et de l'isoquinoléine

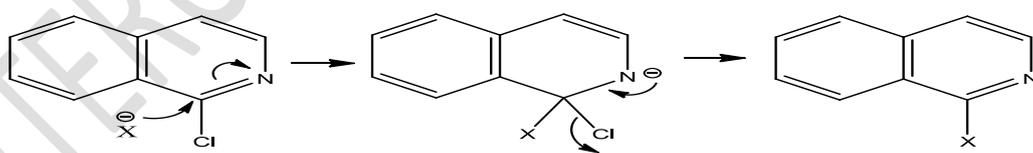
La quinoléine et l'isoquinoléine subissent des réactions de substitution nucléophile comme dans le cas de la pyridine.



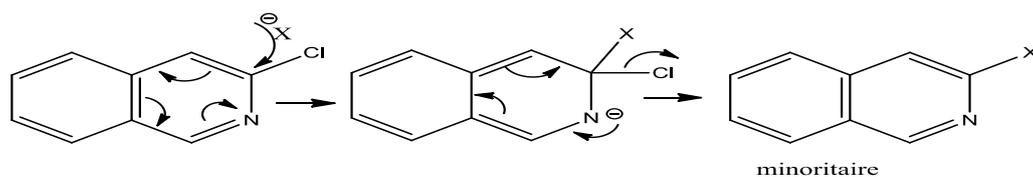
Les substituants halogéno situés en ortho de l'atome d'azote sont facilement déplacés.



Notons que dans les isoquinoléines. Le déplacement nucléophile intervient plus facilement en position C1, qu'en position C3 (même si ce sont deux positions en ortho de l'azote) du faite que le déplacement en C3 nécessite une modification temporaire de la structure du cycle benzénique.



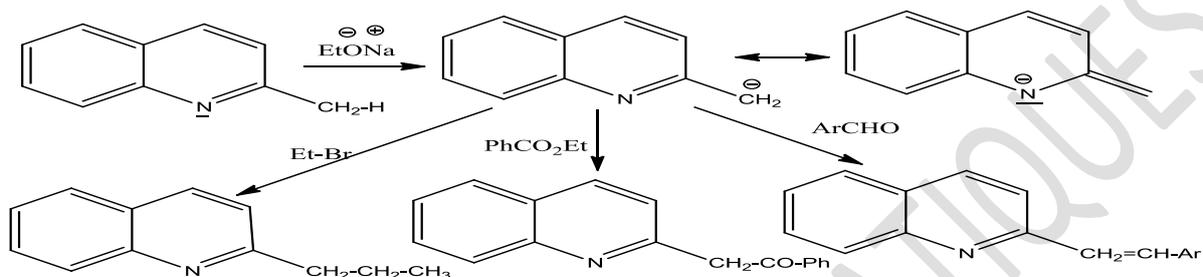
Déplacement au niveau de C1



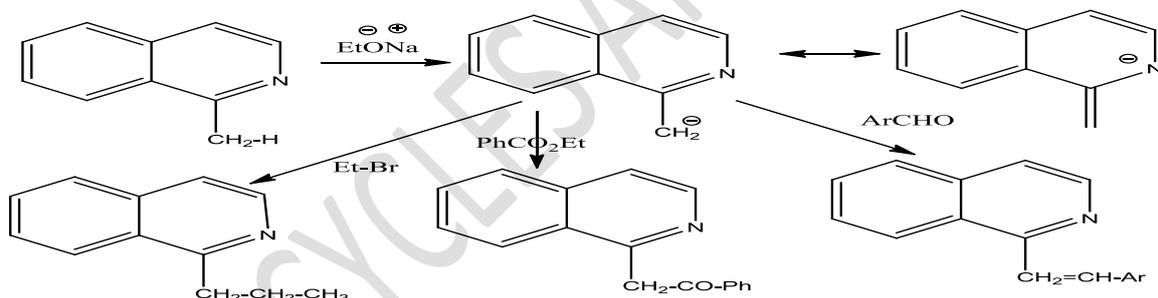
Déplacement au niveau de C3

5) Chimie anionique de la quinoléine et de l'isoquinoléine

Les groupes alkyles en position 2 et 4 de la quinoléine peuvent être déprotonés par des bases fortes. La charge négative des carbanions résultants peuvent être alkylés, acylés ou condensés avec les aldéhydes.



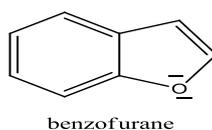
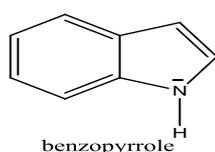
Ce type de réactivité est observé avec la 1-méthylisoquinoléine. Par contre, la 3-méthylisoquinoléine est beaucoup moins réactive du fait que la délocalisation de la charge négative créée sur le carbone nécessite une rupture de l'aromaticité dans le cycle benzénique.



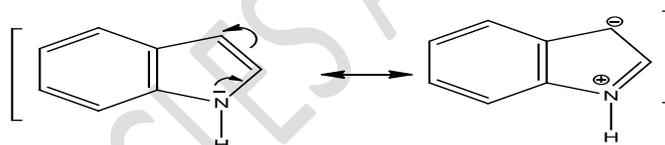
Chap 6: INDOLES

I/ Introduction

La fusion d'un côté du noyau benzénique avec le côté C2-C3 du pyrrole conduit au benzopyrrole connu sous le nom d'indole par analogie cette transformation théorique peut être envisagée dans le cas de benzofurane et benzothiophène.



Dans ce chapitre nous traitons uniquement le cas de l'indole (benzopyrrole) en raison de son importance en tant d'alcaloïde. L'indole est un système à 10 $e^- \pi$. Comme avec le pyrrole la délocalisation de la paire d'électrons du doublet de l'atome d'azote est nécessaire dans l'aromaticité du système indole.

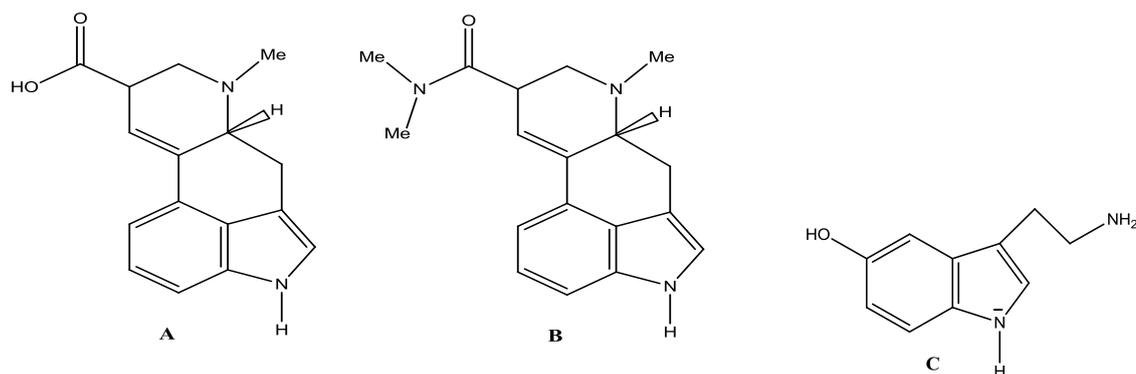


Une conséquence de cette délocalisation est que le doublet de l'azote n'est pas disponible pour subir une protonation dans les conditions moyennement acide.

Historiquement, l'intérêt des indoles provient de leur séparation et caractérisation comme des alcaloïdes tels que l'acide lysergique A (produit stupéfiant (élément de base de plusieurs médicaments)).

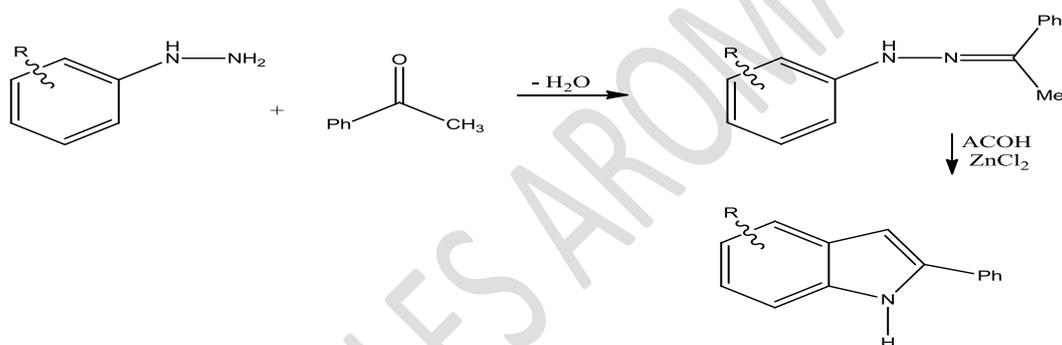
Plusieurs alcaloïdes indoliques possèdent d'intéressantes et quelque fois pratiques activités biologiques.

A la suite des observations relevées, certains alcaloïdes indoliques ou leur dérivés semi-synthétiques (ex : l'acide diéthylamine Lysergique B) ont une activité puissante sur le système nerveux central. Il a été établi que le simple dérivé indolique 5-hydroxytryptamine C est un neurotransmetteur important. D'autres dérivés indoliques sont utilisés dans le traitement des désordres psychiques variés.

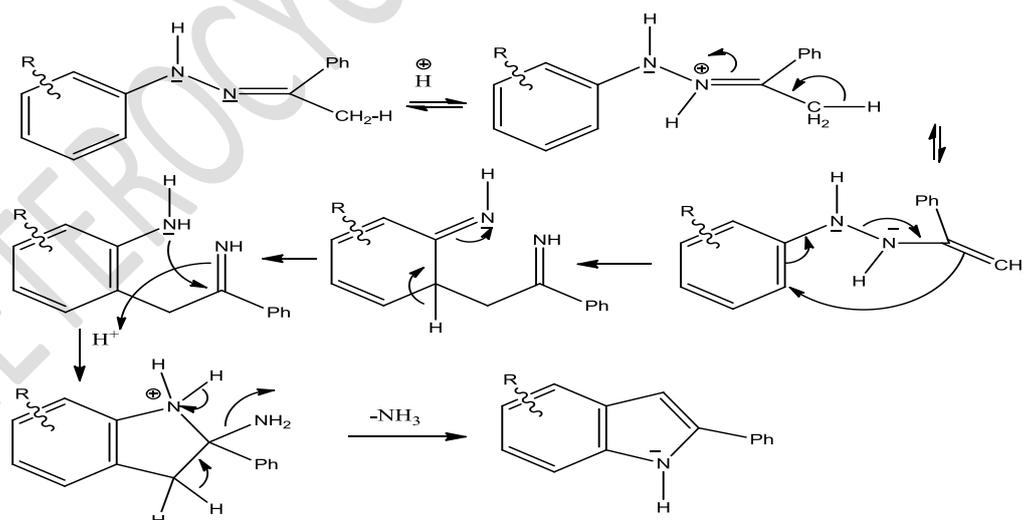


2/ Synthèse des indoles

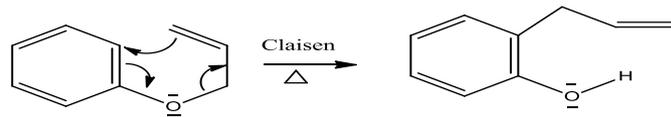
Plusieurs voies de synthèse d'indoles ont été développées. La plus utilisée est la synthèse de Fischer. Elle consiste à la condensation d'un arylhydrazine avec une cétone suivie d'une cyclisation de l'hydrazine résultante en milieu acide (organique).



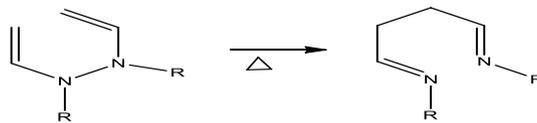
Mécanisme :



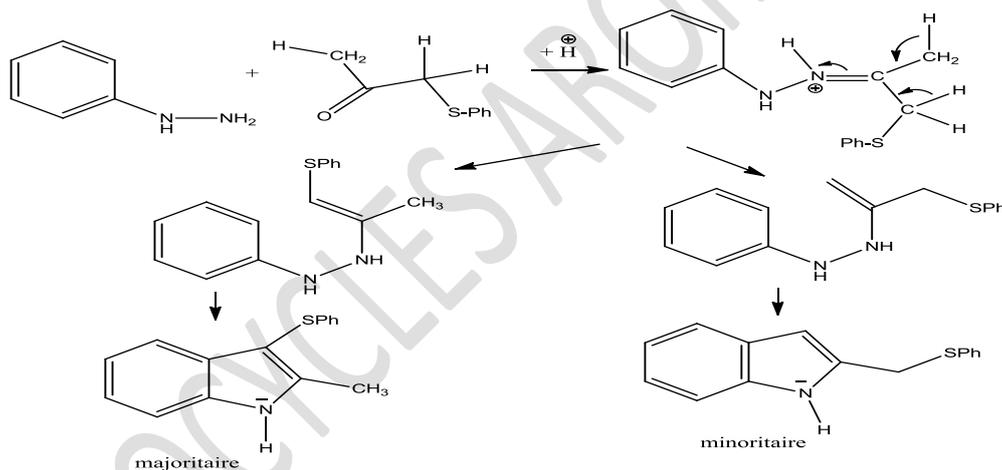
La réaction d'électrocyclisation est très similaire au réarrangement de Claisen du phényl allyl éther en phénol.



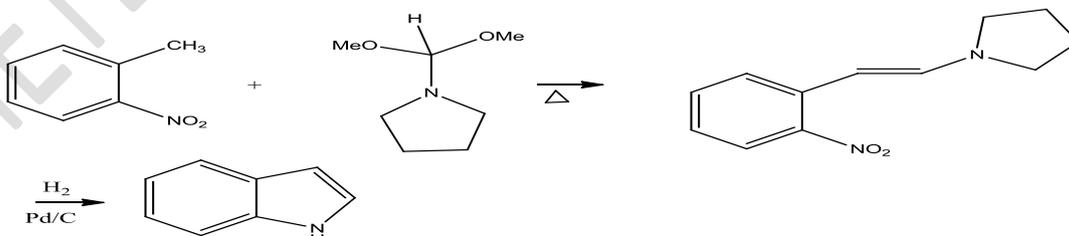
Ainsi pour la transposition de Diazo-cope



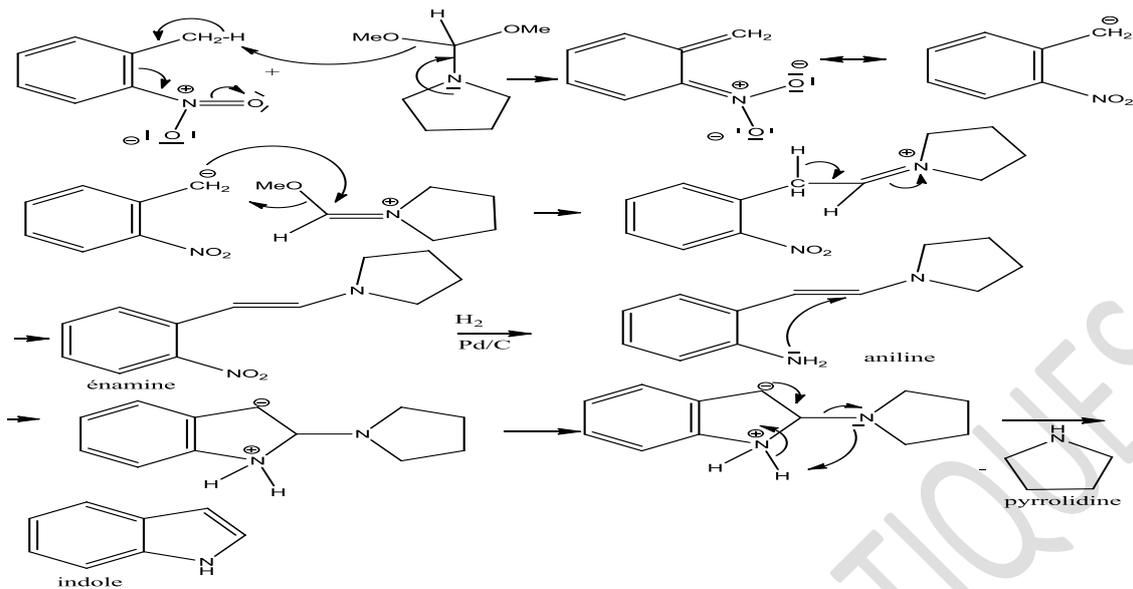
Une intéressante question se pose lorsqu'on utilise une cétone disymétrique. Deux hydrazines éthyléniques peuvent se former conduisant respectivement aux deux indoles dont le plus substitué est majoritaire, cela provient de l'hydrazine éthylénique présentant une double liaison la plus substituée qui est thermodynamiquement la plus stable par rapport à celle moins substituée.



Une autre méthode de synthèse de l'indole est celle de Leimgruber. On part de 2-nitrotoluène.

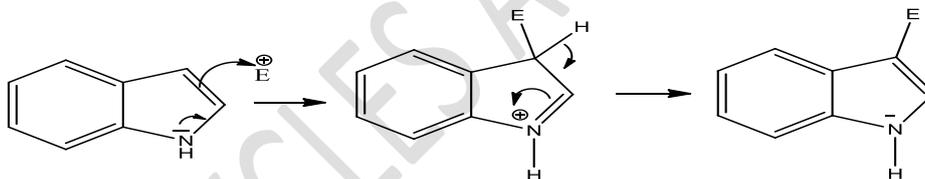


Mécanisme:

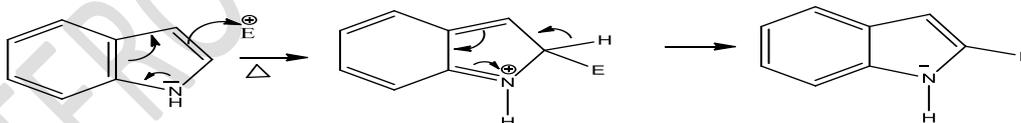


3/ Substitution électrophile de l'indole

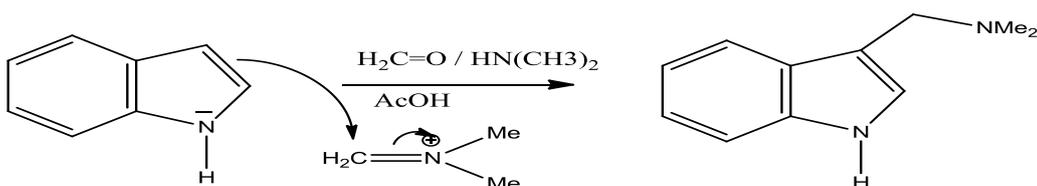
Comme l'hétérocycle riche en électrons, l'indole subit aisément la substitution électrophile en position 3.



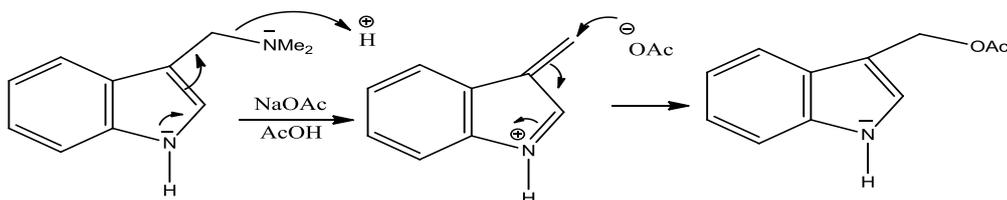
La substitution électrophile en position 2 va rompre l'aromaticité du cycle. Pour avoir cette attaque il faut une énergie très importante.



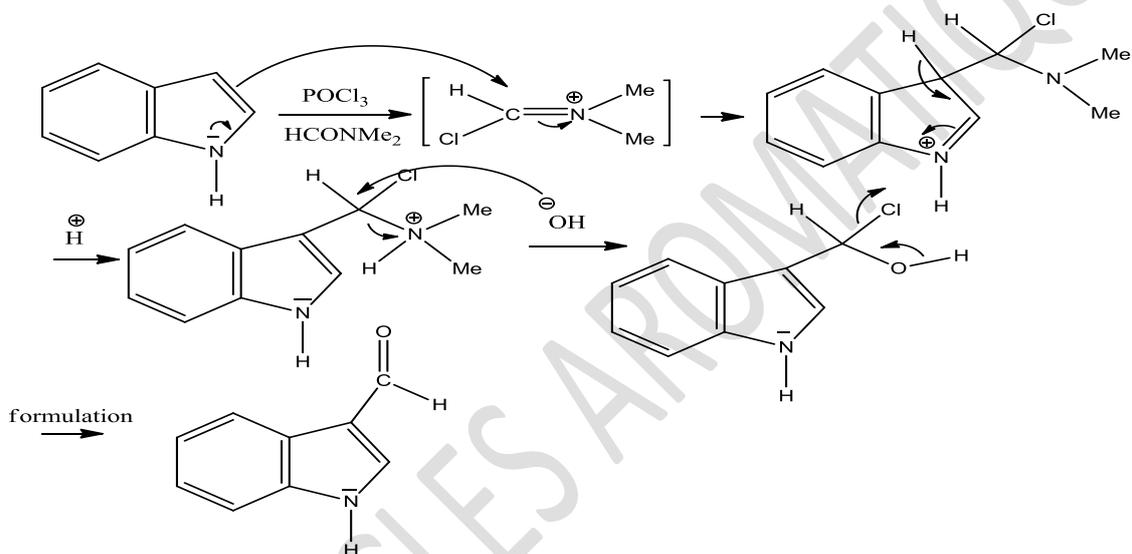
Comme le pyrrole, l'indole subit la réaction de Manich qui donne 3-N,N-diméthylamino indole.



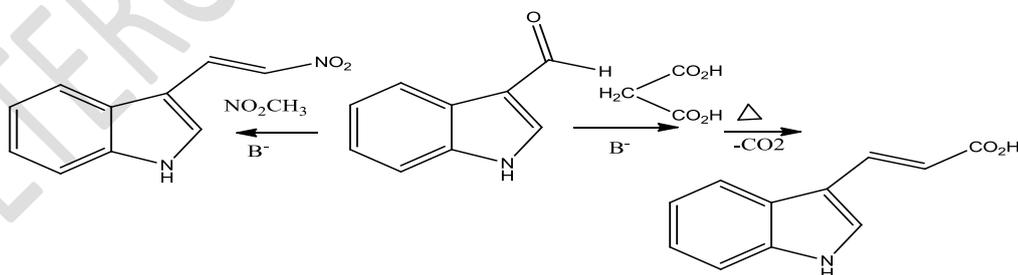
Divers nucléophiles peuvent déplacer l'amine via une élimination suivie d'une addition-1,4, comme dans la préparation de l'acétate.



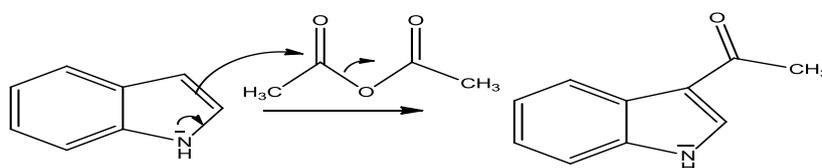
La réaction de Vilsmeier marche bien avec l'indole pour donner le produit E (aldéhide).



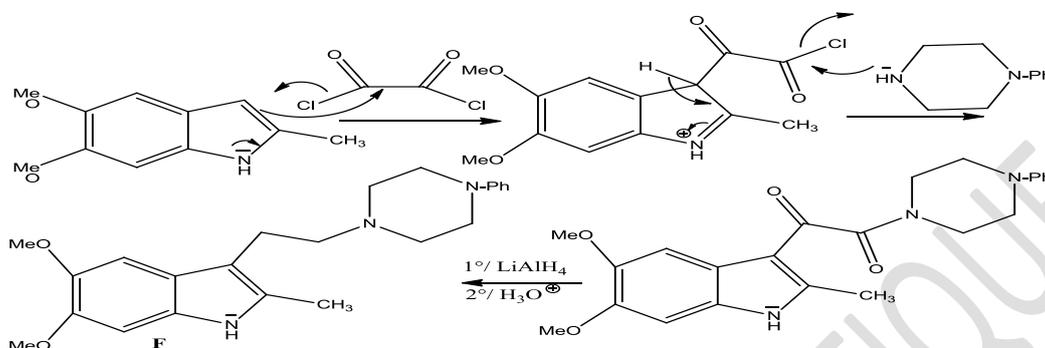
L'aldéhyde E est un intermédiaire de synthèse utile, subissant les réactions de condensation avec les composés à méthylène actif tels que l'acide malonique et le nitrométhane.



Réaction d'acylation

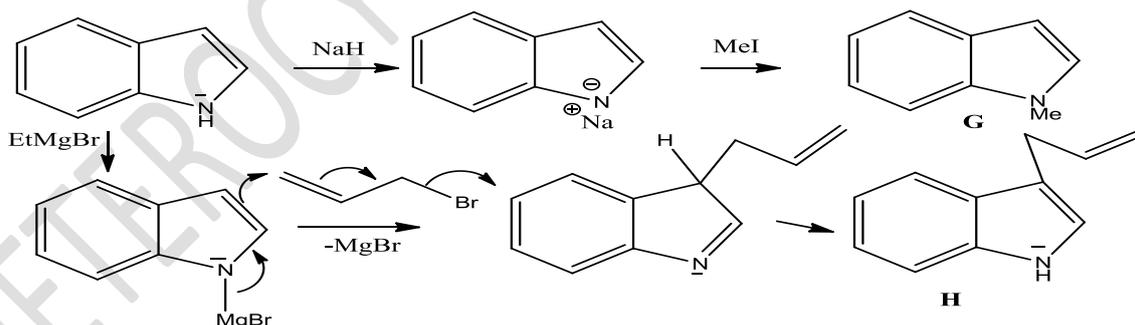


L'acylation de la position 3 peut être accomplie avec le chlorure d'acide comme dans la synthèse de l'indole F qui est un médicament pour le traitement des dépressions.

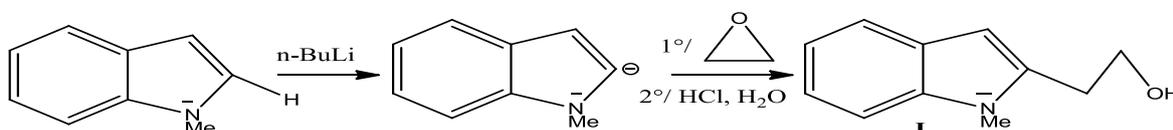


4/ Chimie anionique de l'indole

Le traitement de l'indole ($\text{PK}_a = 17$) avec les bases fortes telles que le butyl lithium, les organométalliques ou les hydrures métalliques, conduit à l'anion indolye correspondant, qui réagit avec les électrophiles soit sur l'azote soit sur la position C3. Lorsque le contre-ion est le lithium, le sodium ou le potassium, alors l'anion indolye a tendance à réagir sur l'azote, comme dans la préparation de composé G. Par contre, avec le magnésium en tant que contre-ion, l'intermédiaire possède une structure plus covalente que ionique et la réaction tend avoir lieu sur la position C3, comme dans la préparation du produit H.



Lorsque l'azote est bloqué, la déprotonation peut intervenir sur la position C2 adjacente à l'hétéroatome électronégative. Par exemple dans le cas de la préparation de l'alcool I.

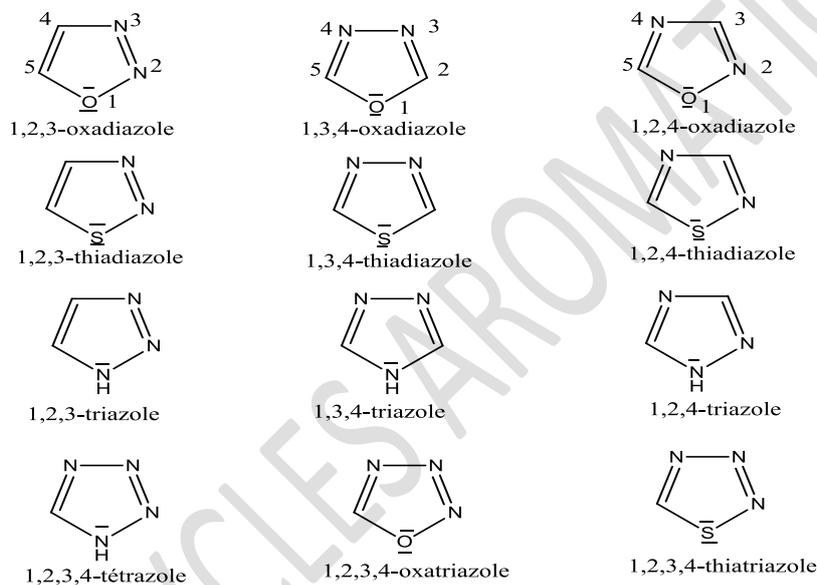


Chap 7: Cycles à 5 chaînons avec 3 ou 4 hétéroatomes

1) Introduction

La vaste catégorie des hétérocycles à 5 chaînons contenant 3 ou 4 hétéroatomes, touche plusieurs systèmes entraînant plusieurs composés comprenant une variation considérable des propriétés physico-chimiques.

Exemples:

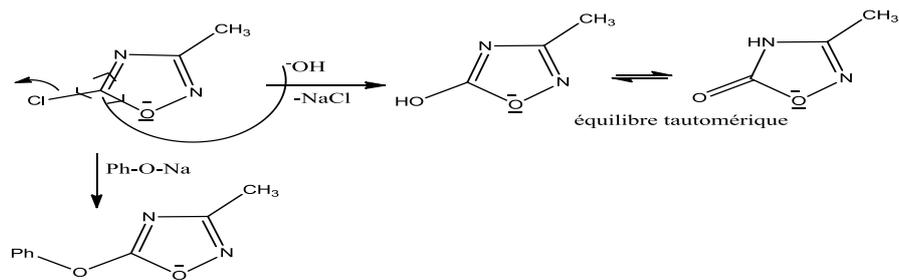


Ces hétérocycles ont en commun certaines caractéristiques. Ils sont moins réactifs vis-à-vis des substituants électrophiles par rapport aux pyrroles, furanes, thiophènes et les azoles.

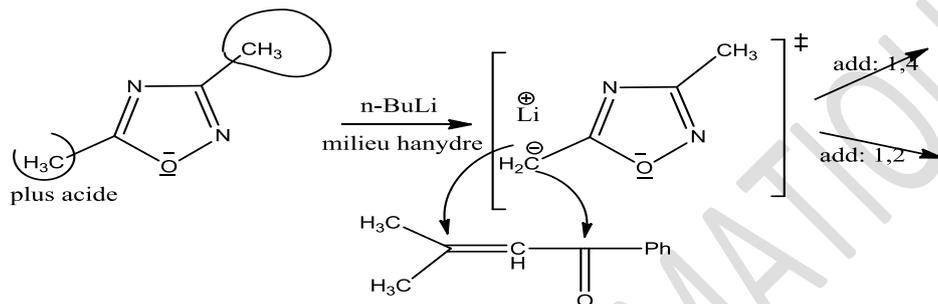
L'addition d'un autre atome au 1,2-azole rend ces systèmes particulièrement déficient en électrons d'où leur faible tendance vis-à-vis de la substitution électrophile aromatique. Réciproquement la substitution nucléophile est favorisée surtout si l'atome de carbone est situé entre deux hétéroatomes.

Exemple:

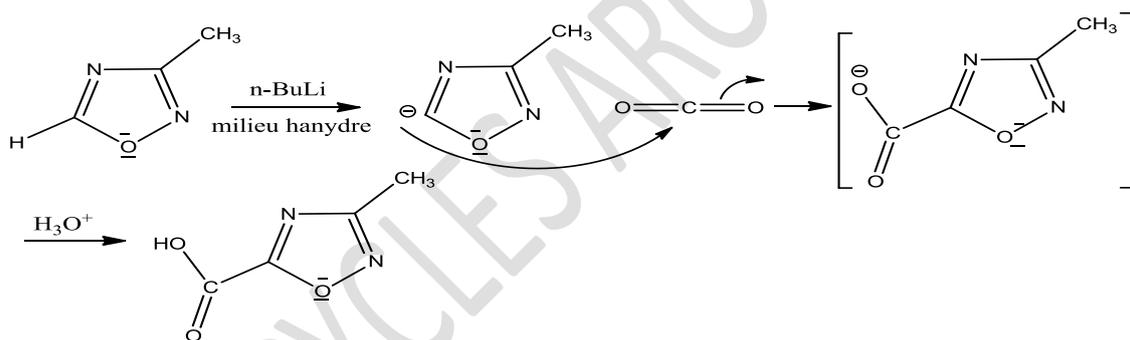
Ex 1 : réaction de substitution nucléophile



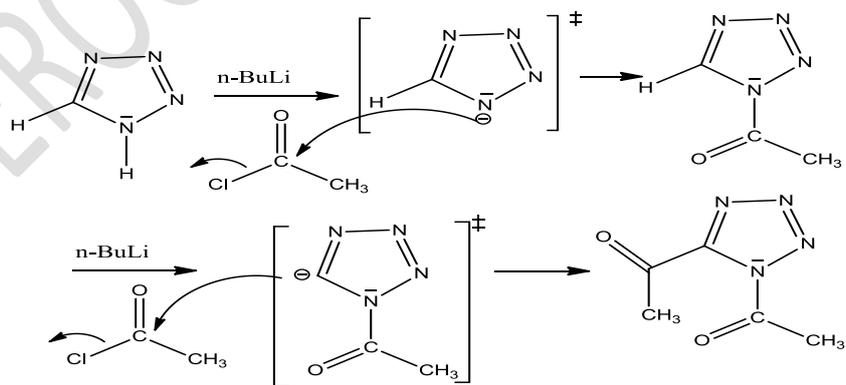
Ex 2 : réaction de déprotonation des substituants alkyles



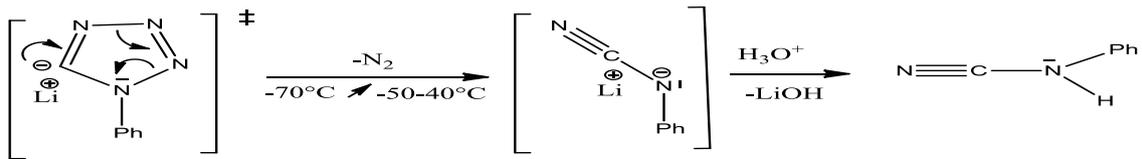
Ex 3 : réaction de déprotonation du cycle



Ex 4 : réaction de substitution au niveau de l'azote



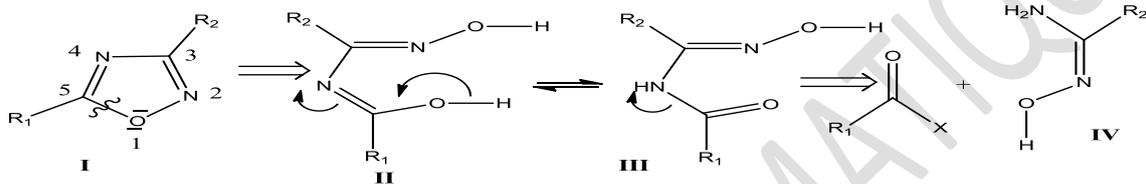
Ex 5 : réaction de déprotonation et l'ouverture du cycle



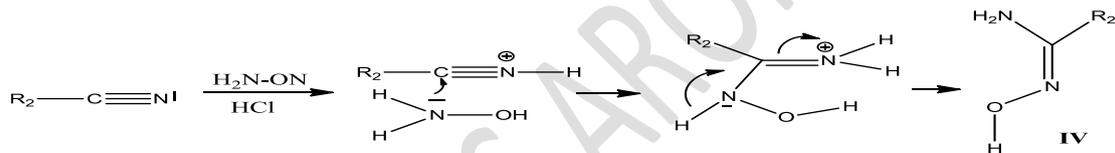
2) Synthèse des 1,2,4-oxadiazoles

Le clivage de la liaison C5 – oxygénée dans le produit I conduit à l'iminoalcool II qui passe en amide III.

Le clivage de la liaison amidique donne l'halogénure d'acide plus l'amidoxime IV.

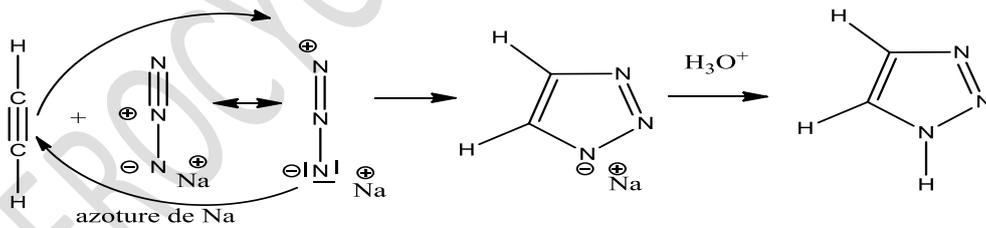


On peut préparer le produit IV à partir de :



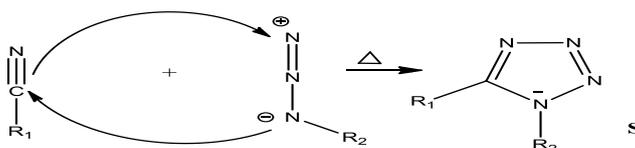
3) Synthèse de 1,2,3-triazoles

La meilleure voie d'accès à ces composés consiste en utilisant les réactions de cycloaddition [2+3].

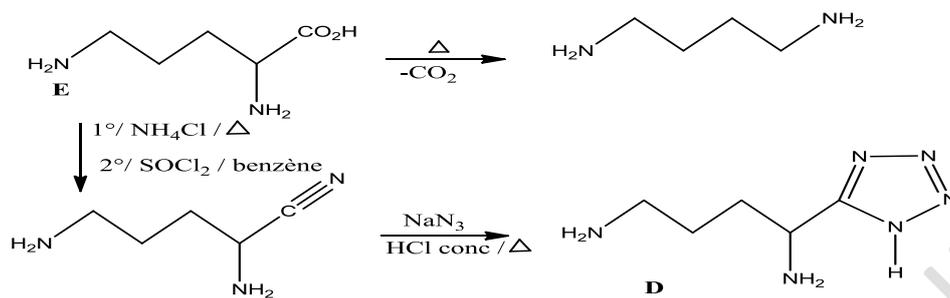


4) Synthèse des tétrazoles

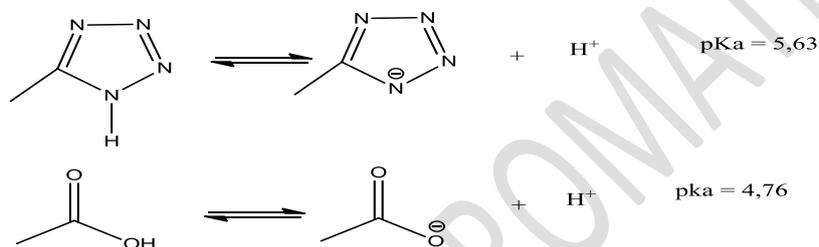
Les tétrazoles de structure générale S peuvent être préparés par action des azides avec les nitriles.



Le tétrazole D qui est inhibiteur de l'enzyme ornithine décarboxylique est préparé par la transformation de l'ornithine E en diamine.



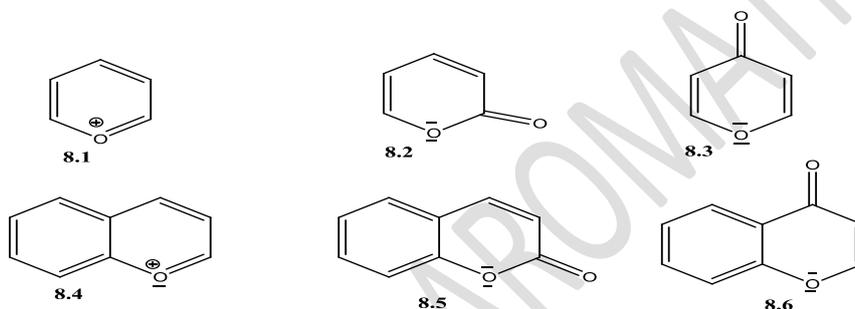
Le tétrazole est un excellent bioisostérique (même propriété) de l'acide carboxylique.



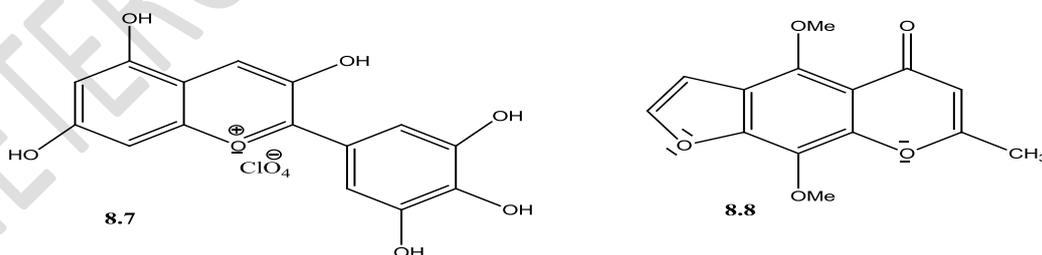
Chap 8: Hétérocycles contenant un atome d'oxygène

I/ Introduction

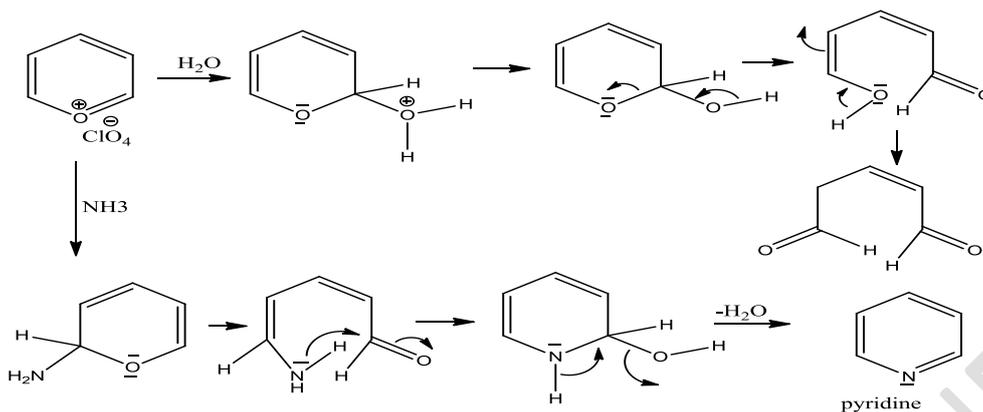
Le cation pyrilium 8.1, 2-pyrone 8.2, 4-pyrone 8.3 et leur analogues benzénique comme le benzopyrilium 8.4, la coumarine 8.5 et les chromes 8.6 sont les structures de base d'une série d'hétérocycles à six chaînons contenant un atome d'oxygène. L'élan de la recherche dans ce domaine provient des quantités énormes des produits naturels dérivant des plantes basées sur le benzopyrilium, coumarine et chromone.



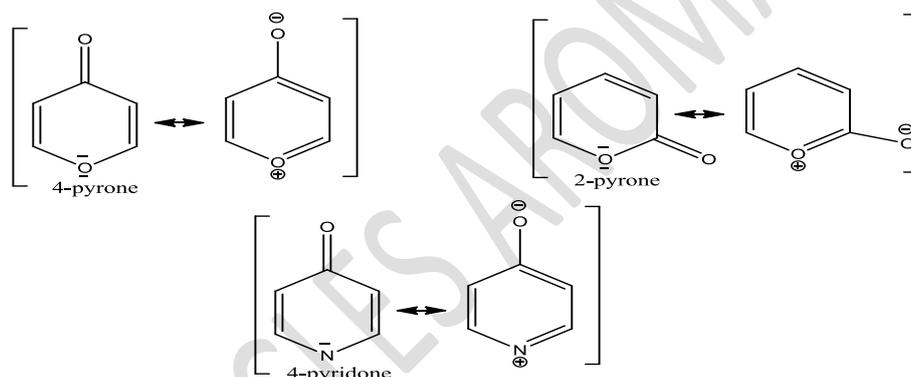
Les pigments rouges et bleus des pétales des fleurs sont appelés anthocyanines et ce sont des glycosides de cation benzopylium 8.4. Le chlorure de la delphimidine 8.7 par exemple est un pigment bleu. La khelline 8.8 est un produit naturel qui a trouvé une application chimique dans le traitement de l'asthme des bronchites et a été le point de départ dans plusieurs synthèses totales de chromones avec des propriétés biologiques améliorées.



La coumarine 8.5 est un produit naturel qui se trouve dans l'huile de la lavande et a été trouvée dans 60 espèces de plantes. Le cation pyrilium 8.1 est un analogue de la pyridine avec l'oxygène à la place de l'azote, son hydrolyse conduit à l'ouverture du cycle pour conduire à un dialdéhyde.

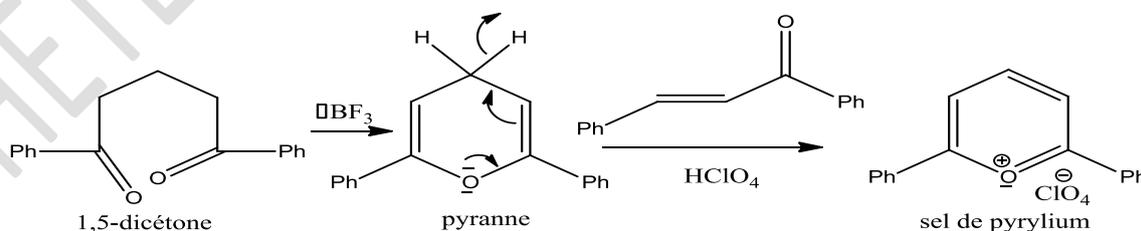


Le 2-pyrone et le 4-pyrone sont considérées comme ayant un caractère aromatique relativement faible. Alors que dans la série azotée analogue, la 4-pyridine possède un caractère aromatique non négligeable.

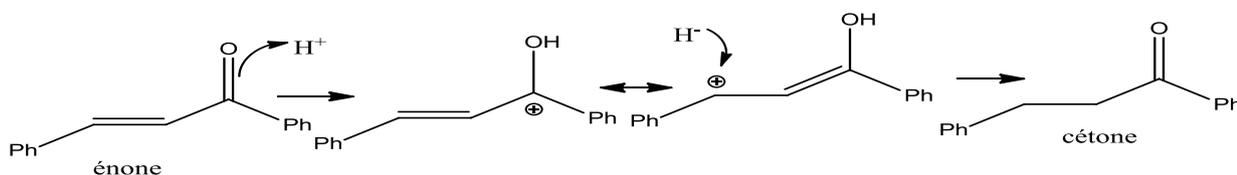


II/ Synthèse d'un sel pyrilium

La synthèse classique d'un sel de pyrilium nécessite la déshydratation cyclisant du précurseur la 1,5-dicétone.

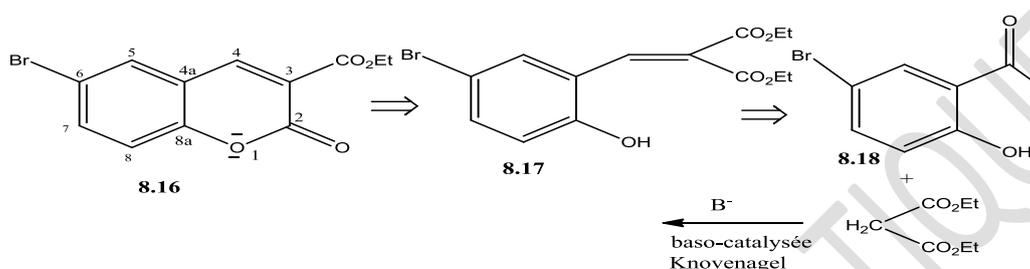


Un atome d'hydrogène doit être éliminé de la position C4 de la pyranne pour former le cation pyrilium et l'hydrure dégagé est piégé par une énone en milieu acide.



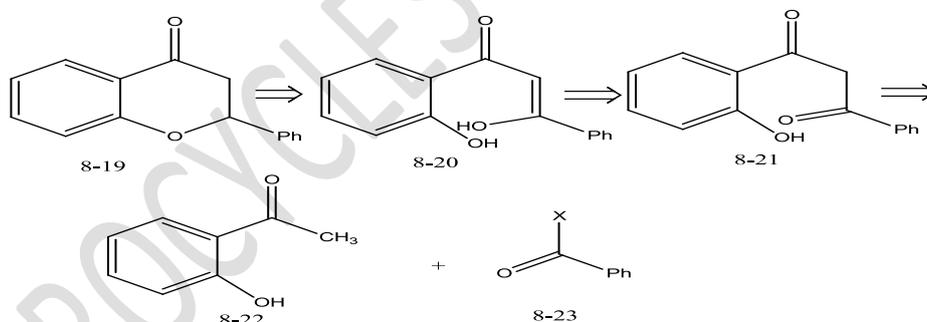
III/ Synthèse de la coumarine

La synthèse de 6-bromocoumarine 8.16 qui présente une activité biologique antiparasite envers les trématodes à l'origine de la schistosomarine, une maladie tropicale très courante. Le clivage rétrosynthétique de la lactone 8.16 donne le diester 8.17 qui est en principe peut être dérivé de la condensation de l'ortho-hydroxybenzaldéhyde 8.18 et le diéthylmalonate.

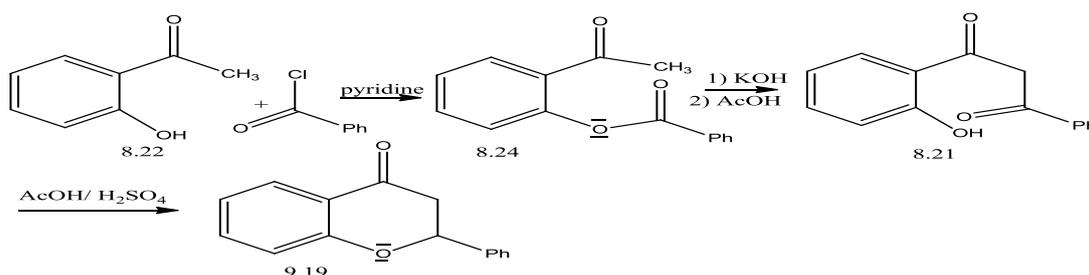


IV/ Synthèse des chromones

Considérons la synthèse de la flavone 8.19 qui est le squelette de base d'une large série de produits naturels. La déconnection de la liaison carbone – oxygène donne l'énol 8.20 qui conduit au 1,3-dicéto.

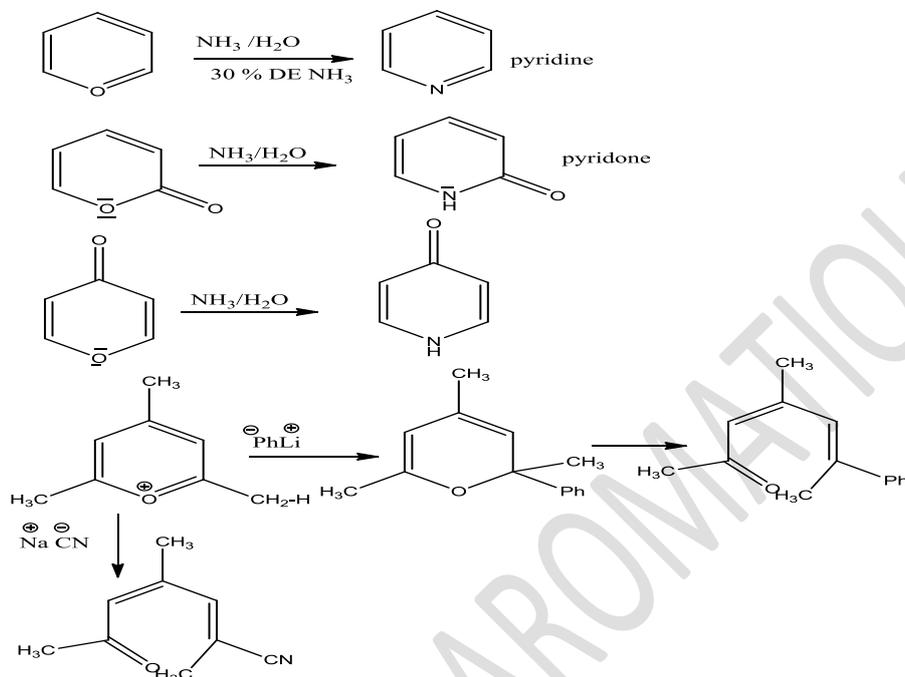


En faite dans la pratique, on utilise la synthèse de Konstanecki-Robinson. Cette synthèse commence par une 8.22 o-benzoylation donnant l'ester 8.24 qui subit un réarrangement baso-catalysé pour donner la 1,3-dicéto 8.21 escomptée (basé sur). En fin la déshydratation acide catalysée donne la flavone 8.19.

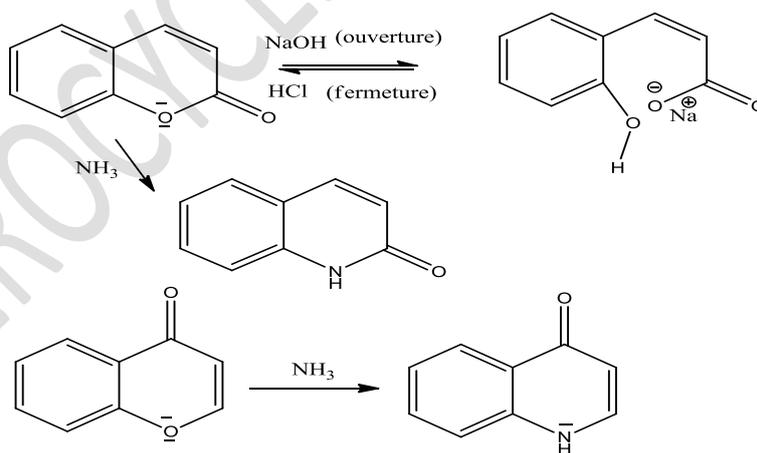


V/ Réaction avec les nucléophiles

Quelques exemples de substitution nucléophile sont connus avec par exemple NH_3 ou les amines $\text{H}_2\text{N-R}$. On observe d'une manière générale une réaction d'ouverture du cycle suivie d'une fermeture.



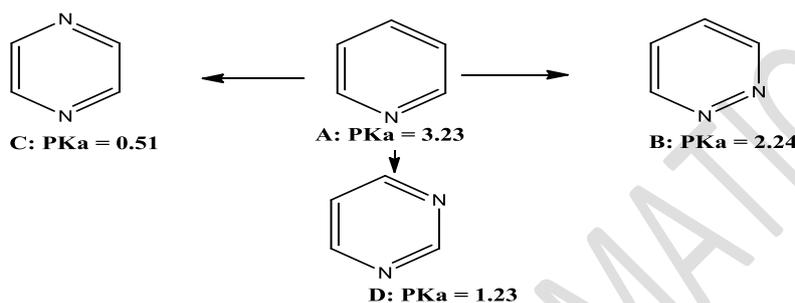
Le même phénomène est observable avec la coumarine.



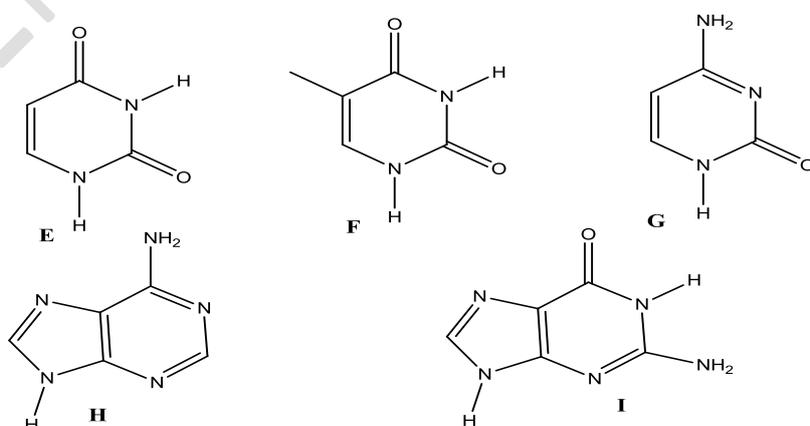
Chap 9: PYRIMIDINE

I/ Introduction

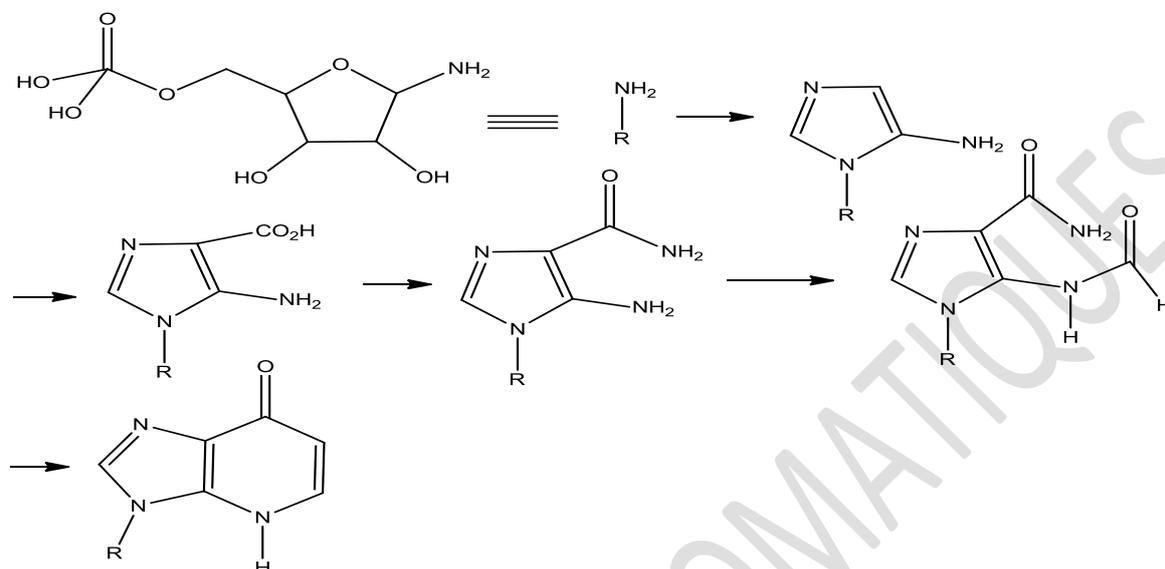
Le remplacement formel d'une unité CH dans la pyridine A par un atome d'azote conduit à des diazines telle que la pyridazine B, pyrimidine D et la pyrazine C.



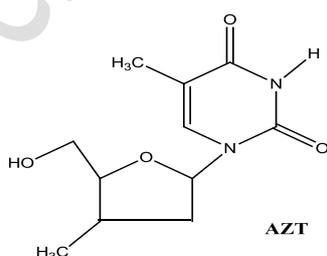
Comme la pyridine, les trois diazines sont des hétérocycles aromatiques. La substitution électrophile est difficile dans une simple diazine inactive en raison de la protonation des atomes d'azotes dans des conditions fortement acide et la perte de la réactivité de la base libre. Par contre la substitution nucléophile sera aisée dans les diazines, d'une manière générale, le 2^{ème} atome N réduit la capacité des diazines. Ainsi les PKa sont très faibles pour les 3 diazines par comparaison avec la pyridine donc ils ont un caractère basique plus faible que celui de la pyridine. La plus importante parmi les trois diazine c'est la pyrimidine D. Les dérivés de la pyrimidine, de l'uracile E, thymidine F et de la cytosine G sont des bases monocycliques des acides nucléiques. Les bases bicycliques sont les purine-adénine H et guanine I.



La biosynthèse actuelle des purines (illustrée ci-dessous d'une manière schématique à partir du nucléotide adénosine monophosphaté K) évolue par la construction du cycle pyrimidine à partir de l'imidazole.

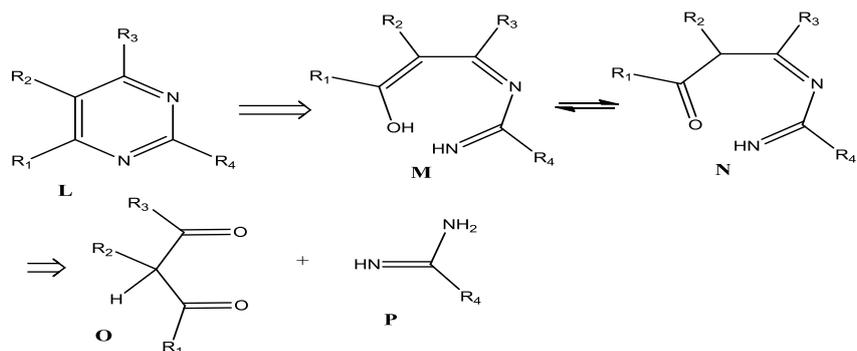


Les enzymes qui manifestent les nucléotides, les acides nucléiques etc ... sont les points d'intervention thérapeutique pour un nombre de maladies entraînant des désordres dans la répliation des cellules comme dans le cas des cancers et des infections virales. Par exemple considérons le cas de l'AZT.

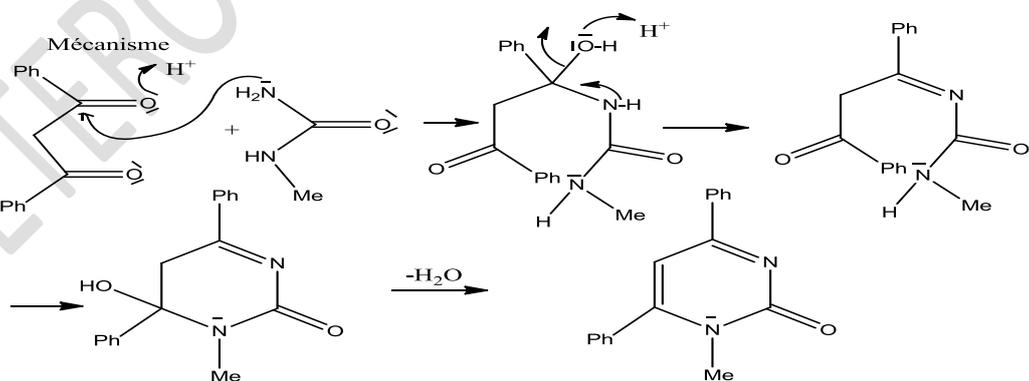
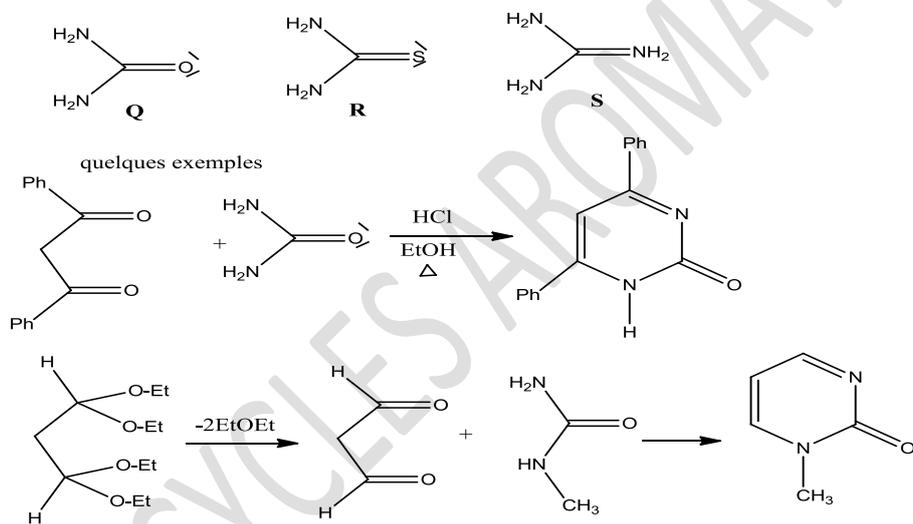


II/ Synthèse des pyrimidines

Le clivage N_1-C_6 est généralisé sur la pyrimidine L qui produit l'énol M en équilibre avec la cétone N. Une déconnection rétrosynthétique de N conduit au 1,3-décabonyle O et à une amidine P. L'analyse rétrosynthétique suggère la condensation de deux produits, l'un est bis-électrophiles et l'autre bis-nucléophiles.

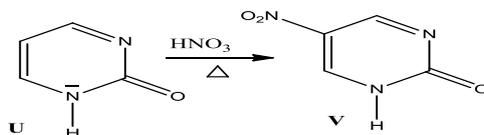


Si R_4 est un atome d'hydrogène ou un carbone, P est simplement une amidine. L'urée Q, le thiourée R, la guanidine S et leurs dérivés peuvent être utilisés comme agents bis-nucléophiles. Ces nucléophiles peuvent être condensés avec des fonctions esters, amide, les aldéhydes et les cétones.



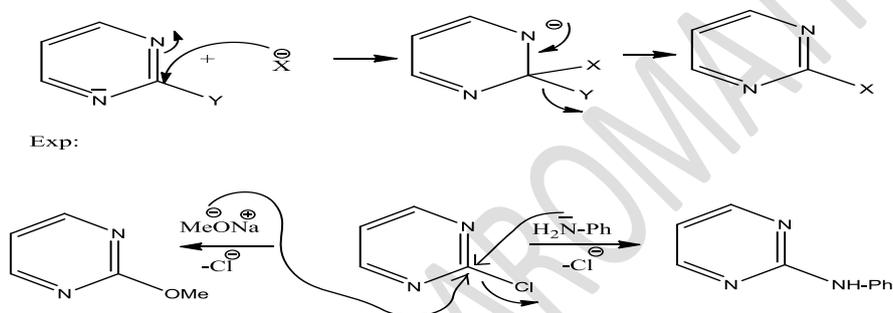
III/ Substitution électrophile de pyrimidine

Avec les pyrimidines non activés aucune substitution n'est possible par contre avec les pyrimidones la substitution électrophile est possible .



IV/ Substitution nucléophile de pyrimidine

Les groupes partants sur le carbone C2, C4 et C6 de la pyrimidine peuvent être substitués par d'autres nucléophiles.



HETEROCYCLES AROMATIQUES