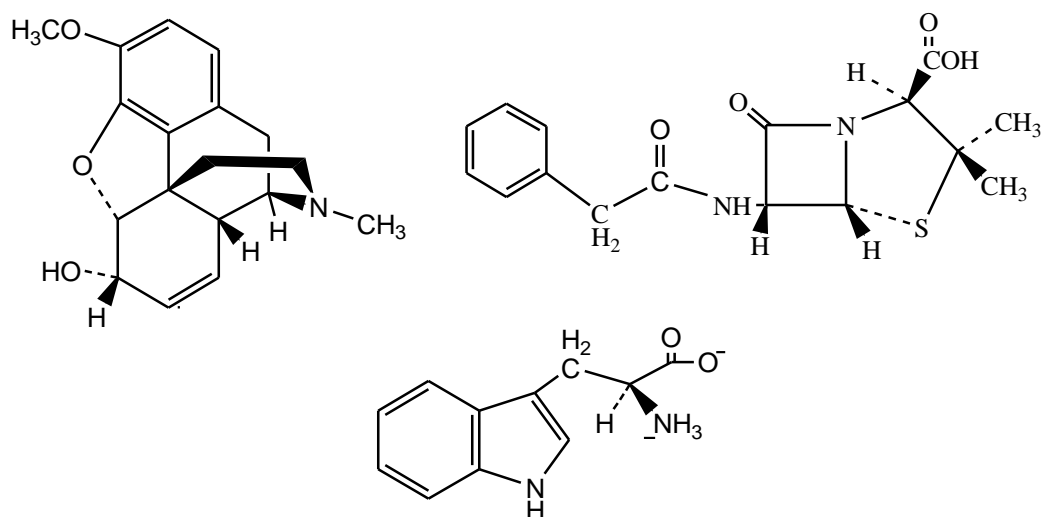




UNIVERSITE DU BURUNDI
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

ECUE - CHIMIE HETEROCYCLIQUE



Bac III Chimie

Prérequis: Les ECUEs de Chimie organique, Mécanismes réactionnels et synthèse organique

Objectifs:

Au terme de cet ECUE, l'étudiant doit être capable de:

- **Donner la nomenclature des composés hétérocycliques, l'élucidation de leur structure et leurs synthèses.**
- **Exploiter les méthodes classiques de fabrication d'hétérocycles azotés courants.**
- **Expliquer les propriétés chimiques et la réactivité de certains hétérocycles simples**
- **Différencier les différentes classes d'alcaloïdes.**

Programme:

Histoire de la chimie organique hétérocyclique. Nomenclature des composés hétérocycliques, méthodes classiques de fabrication d'hétérocycles aromatiques (pyrrole, furane, thiophène, pyridine, indole, pyrimidine,..) et non aromatiques (oxiranes, aziridines, oxétane, pyrrolidine, ..), Ions iminium en chimie hétérocyclique; méthodes de génération des ions iminium. Propriétés chimiques et réactivité de quelques hétérocycles et leur place dans la constitution des molécules biochimiques, pharmaceutiques,... Classification des alcaloïdes, alcaloïdes hétérocycliques ou alcaloïdes vrais,

Méthodologie d'enseignement:

Un syllabus du cours est donné aux étudiants, puis un exposé du cours sur ppt est fait en présentiel avec possibilité d'interaction avec les étudiants ; des thèmes sont donnés et feront objet d'exposés par les étudiants pour l'enrichissement du contenu du syllabus.

Mode d'évaluation:

1ère session: examen écrit et ou oral: 60%; Travaux en cours d'année: 40%

2ème session: examen écrit et ou oral: 100%

Références principales :

1. Milcent, R., Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels; éd. EDP Sciences, 2003.
2. Andrew Streitwieser, JR, Clayton H. Heathcock, Introduction to organic chemistry, Maxwell Macmillan International editions, 3e édition, 1989.
3. Seyhan N Ege, Organic chemistry, D.C. Heath and Co, Toronto, 1989.
4. Davies D. T., Chimie des hétérocycles aromatiques, De Boeck Université s.a., 1997
5. Prof. Bélanger G., Chimie organique hétérocyclique, COR 706, Université de Sherbrooke, automne 2015

Table des matières

0. Introduction	- 1 -
Bref aperçu historique sur les hétérocycles	- 2 -
I. Nomenclature des hétérocycles.....	- 4 -
II. Synthèse des composés hétérocycliques.....	- 13 -
II. 1. Synthèse et réactivité des hétérocycles non aromatiques	- 13 -
II.1.1. Synthèse et réactivité des noyaux à 3 sommets: oxiranes, thiiranes et aziridines	- 13 -
II.1.2. Synthèse et réactivité des hétérocycles à 4 chaînons.....	- 16 -
II.1.3. Synthèse des hétérocycles à cinq et six chaînons	- 17 -
II.2. Synthèse des hétérocycles aromatiques	- 19 -
II. 2.1. Synthèse des hétérocyclopentadiènes aromatiques	- 20 -
II. 2.1.1. Synthèse des hétérocyclopentadiènes avec un hétéroatome.....	- 20 -
II. 2.1.2. Synthèse des hétérocyclopentadiènes accolés au noyau benzénique : Benzofurane, Indole et benzothiophène	- 23 -
II. 2.1.3. Synthèse des hétérocyclopentadiènes avec deux hétéroatomes.....	- 25 -
II. 2.2. Synthèse des hétérocycles aromatiques à 6 atomes	- 27 -
II. 2.2.1. Préparation des pyridines.....	- 27 -
II.2.2.2. Préparation des Quinolines et isoquinoline	- 29 -
II. 2.2.3. Préparation des azines	- 31 -
III. Structure et propriétés chimiques des hétérocycles	- 33 -
III.1. Structure-réactivité des hétérocycles non aromatiques	- 33 -
III.1.1. Cycles à 3 ou 4 sommets	- 33 -
III.1.2. Cycles saturés à 5 et 6 sommets	- 36 -
b.1. Réactivité des cycles azotés	- 37 -
III.2. Structure-propriétés des hétérocycles aromatiques	- 37 -
III.2.1. Les hétérocyclopentadiènes aromatiques	- 37 -
III.2.2. Structure et Réactivité des hétérocyclopentadiènes condensés.....	- 39 -
III.2.3. Structure et Propriétés des hétérocyclopentadiènes à deux hétéroatomes: les azoles.- 40 -	
III.2.4. Structure et propriétés chimiques de l'azabenzène ou pyridine.....	- 42 -
III.2.5. Structure et propriétés du Quinoline et isoquinoline.....	- 45 -
III.2.6. Structure et propriétés des diazines.....	- 46 -
III.2.7. Structure et propriétés des benzodiazines	- 48 -
IV. Réactions des hétérocycles aromatiques	- 50 -
IV.1. Réactions des hétérocyclopentadiènes aromatiques	- 50 -
IV.1.1. Réactions des pyrroles	- 51 -
IV.1.2. Réactions des furanes.....	- 64 -
a. Action d'acides (protonation).....	- 65 -
b. Réaction avec les sels de diazonium.....	- 65 -
c. Addition des carbènes au furane.....	- 66 -
d. Réactions électrocycliques.....	- 66 -
IV.1.3. Réactions des thiophènes	- 67 -
IV.2. Réactions des hétérocyclopentadiènes condensés.....	- 69 -
IV.3. Réactions des azoles.....	- 71 -

IV.4. Réactions des pyridines.....	- 72 -
IV.4.1. Substitution électrophile	- 72 -
IV.4.2. Substitution nucléophile.....	- 75 -
IV.5. Réactions des Quinoline et isoquinoline.....	- 77 -
IV.6. Réactions des purines et pyrimidines.....	- 78 -
V. Les substances hétérocycliques d'importance biologique.....	- 79 -
V.1. Les bases pyrimidine et purine.....	- 79 -
V.2. Les alcaloïdes	- 83 -
V.2.1. Alcaloïdes tropanes	- 84 -
V.2.2. Les alcaloïdes indoliques.....	- 85 -
V.2.3. Les alcaloïdes isoquinoléniques	- 87 -

Liste des figures

Pages

Figure 1 : Nomenclature de certains hétérocycles saturés selon la dénomination triviale et selon Hantzsch-widman	- 6 -
Figure 2: Exemples de monocycles avec un ou plusieurs hétéroatomes.....	- 7 -
Figure 3: Exemples de nomination de monocycles à plusieurs hétéroatomes différents.....	- 7 -
Figure 4: Exemples de nomination d'isomères différents par la position d'un hydrogène... -	8 -
Figure 5: Nomenclatures de quelques hétérocycles accolés au benzène.....	- 8 -
Figure 6 : Schéma indiquant la procédure à suivre pour numéroter un système hétérocyclique accolé.....	- 9 -
Figure 7 : Exemples de nomenclature d'hétérocycles accolés	- 9 -
Figure 8: Schéma de réaction de synthèse du clémizole	- 18 -
Figure 9: Illustration de la synthèse d'hétérocycles saturés par cyclisation	- 19 -
Figure 10: Schéma de la déshydratation d'un pentose générant le furfural.	- 23 -
Figure 11: Structure orbitale de l'imidazole	- 41 -
Figure 12: Les noms communs des alkylpyridines	- 43 -
Figure 13: Formes résonantes des intermédiaires de SE en C2 ou C3.....	- 70 -
Figure 14: Structures de quelques alcaloïdes hallucinogènes	- 86 -
Figure 15: Les structures des alcaloïdes extraits du <i>Papaver somniferum</i> (l'opium) morphine et codéine et l'héroïne, le dérivé de synthèse.....	- 88 -

0. Introduction

Les composés organiques cycliques se subdivisent en deux grandes classes:

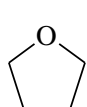
- ceux ne renfermant que des atomes de carbones dans le cycle connus sous le nom de composés **carbocycliques**; et
- ceux qui renferment un ou plusieurs éléments autres que le carbone comme O, N, S, ... dans le cycle, appelés composés **hétérocycliques**.

Ces derniers se rencontrent largement dans la nature et présentent une telle importance qu'aucune discussion de chimie organique ne peut s'en passer. Par exemple les composés hétérocycliques suivants nous sont déjà familiers à savoir: la pyridine, le tetrahydrofurane (THF) et l'oxirane. Bien que des composés hétérocycliques renfermant beaucoup d'hétéroatomes sont connus (N, O, S, B, Al, Si, P, Sn, As, Cu); on considérera seulement quelques-uns des systèmes communs dans lesquels l'hétéroatome est N, O ou S.

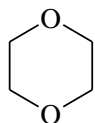
La plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétérocycles. La grande majorité des produits naturels connus sont hétérocycliques par exemple les acides nucléiques, les alcaloïdes indoliques. Pour cela, plus de la moitié des études chimiques organiques portent sur ces composés c.à.d leur synthèse, leur isolation et leur interconversion. Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, colorants, et comme produits pharmacologiquement actifs.

Certains des aspects chimiques considérés pour ces composés hétérocycliques constituent une simple extrapolation des réactions déjà décrites pour les carbocycles. Néanmoins, la présence de l'hétéroatome confère une réactivité particulière laquelle conduit à un comportement différent, du point de vue chimique, de certains hétérocycles par rapport à leurs analogues carbocycliques. Quelques composés hétérocycliques sont aromatiques d'autres non; mais les aromatiques occuperont une place prépondérante dans ce cours.

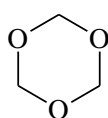
Les hétérocycles non aromatiques ont des propriétés chimiques et physiques caractéristiques de l'hétéroatome particulier. Ainsi le THF et le dioxane-1, 4 sont des éthers alors que le trioxane-1, 3, 5 se comporte comme un acétal.



THF

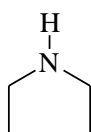


dioxane-1,4

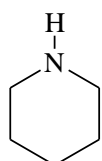


trioxane-1,3,5

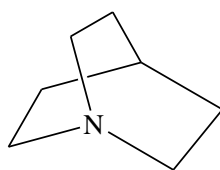
La pyrrolidine et la pipéridine sont des amines secondaires et le composé bicyclique quinuclidine est une amine tertiaire.



pyrrolidine



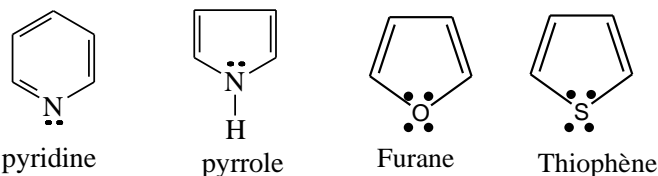
pipéridine



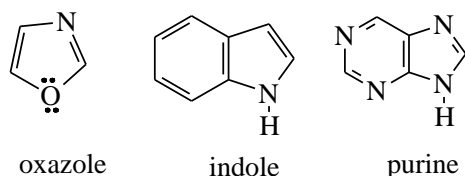
quinuclidine

Ces composés hétérocycliques non aromatiques se comportent chimiquement comme leurs homologues acycliques, mais sont constituants de certaines molécules d'intérêt biologique ou pharmaceutique (pénicilline,...).

Les hétérocycles aromatiques comprennent les composés tels la pyridine où l'azote remplace un groupement CH du benzène, le pyrrole, le furane et le thiophène dans lequel le sextet aromatique est assuré par les 4 électrons π et un doublet libre n de l'azote, de l'O et du S respectivement. Le doublet n qui se trouve à l'intérieur du cycle intervient dans la réalisation du sextet aromatique. Les autres doublets que présentent les hétéroatomes n'interviennent pas dans l'aromaticité du cycle.



D'autres hétérocycles aromatiques contiennent plus d'un hétéroatome et d'autres contiennent des noyaux aromatiques condensés. Les exemples de ceux-là mais dont on discutera en détail plus loin sont l'oxazole, l'indole et la purine.



La réactivité des hétérocycles aromatiques diffère: certains se prêtent plus facilement, par rapport au benzène, à une substitution électrophile; c'est le cas du thiophène alors que d'autres exigent beaucoup d'énergie d'activation pour réagir avec des électrophiles mais réagissent mieux avec des nucléophiles, c'est le cas de pyridine.

Pratiquement, nous sommes familiers avec plusieurs hétérocycles. En effet les acides nucléiques et la plupart des vitamines sont des hétérocycles. Plusieurs produits naturels et médicaments de synthèse sont partiellement aromatiques. L'œstrone, une hormone stéroïde et la morphine un analgésique bien connu, possèdent des composantes de cycles aromatiques benzénoïdes. Le diazépam, un calmant et la codéine, un antidouleur sont des exemples de médicaments hétérocycliques. Les composés hétérocycliques tels que la quinine, un antipaludéen, possède une structure à noyau quinoléine.

Il est donc essentiel pour les chimistes d'étudier ces importantes molécules à structures benzénoïdes aromatiques vu que les propriétés d'une substance viennent de sa structure.

Bref aperçu historique sur les hétérocycles

Un relevé non exhaustif, de quelques dates des découvertes de structures importantes de la chimie hétérocyclique ainsi que celles de quelques méthodes de synthèse classiques de divers composés importants, est donné ci-dessous :

1776 : Scheel découvre l'acide urique

1806 : Sertürner isole la morphine

- 1833 : le pyrrole et la quinoléine sont isolées du goudron de houille
- 1851 : Découverte de la pyridine par Anderson
- 1863-64 : Baeyer synthétise les uréides (purines) par action des diacides sur l'urée.
- 1869-70 : Mise en évidence des structures de la pyridine et de la quinoléine par Koerner et Dewar
- 1877 : synthèse de la pyridine par Ramsey, à partir de l'acétylène et de l'acide cyanhydrique
- 1879 : Koenigs synthétise la quinoléine à partir de l'allylaniline
- 1880 : synthèse de la quinoléine par Skraup et de l'indigo par Baeyer
- 1881 : synthèse de la quinoléine par Doebner-Miller
- 1882 : isolation du furane par Limpricht, synthèse de la pyridine par Hantzsch et de quinoléine par Friedländer ainsi que la découverte du thiophène dans le goudron de houille par Meyer
- 1883-1888 : Mise évidence de la structure de la papavérine par Goldschmied
- 1884-1886 : synthèse du pyrrole par Knorr
- 1885 : La théorie « des tensions de valence » de fermeture de cycles fut développée par Baeyer
- 1886 : synthèse du premier alcaloïde par Ladenburg et Fischer synthétisa l'indole et la quinoléine
- 1888 : Synthèse de la nicotine par Späth et Bretschneider
- 1890 : Hantzsch synthèse le pyrrole
- 1892-3 : Elucidation de la structure de la nicotine par Pinner
- 1893 : Bischler et Napieralski synthétisent l'isoquinoléine
- 1897 : synthèse des purines (caféine et théobromine) et de l'indolé respectivement par Fischer et Reissert
- 1900 : les flavones sont synthétisés par Kostanecki
- 1901 : l'ecgonine de la cocaïne est synthétisée par Willstätter
- 1904 : Les purines sont synthétisés par Traube
- 1909 : La papavérine est synthétisée par Pictet et Gams
- 1912 : Funk découvre la thiamine (vit B2)
- 1913 : synthèse des barbituriques (Véronal) par Hörlein
- 1915 : Synthèse de riboflavine ou vitamine B₂
- 1917 : synthèse de la tropinone par Robinson
- 1935 : synthèse de la riboflavine par Karrer
- 1936-7 : synthèses de la thiamine par Todd et Bergel (25 ans après sa découverte)
- 1936-40 : développement de la synthèse d'antibiotiques β -lactamiques
- 1939 : synthèse de la pyridoxine par Harris et Folkers
- 1940 : la biotine est isolée du foie par Vignaud, la même substance est isolée des œufs par Kölg
- 1944 : synthèse de la quinine par Woodward et Doering
- 1946 : structure et synthèse de l'acide folique par Angier
- 1947 : synthèse de la biotine par Baker (7 ans après l'élucidation de sa structure)
- 1948 : la vitamine B₁₂ est isolée par Folkers d'une part, et par Smith d'autre part
- 1960 : synthèse partielle de la vitamine B₁₂ par Friedrich (12 ans après son isolation)
- 1971 : synthèse de l'acide cobyrique par Woodward (synthèse totale de la vitamine B₁₂, 23 ans après son isolation)

On peut remarquer que c'est durant la seconde moitié du XIXe siècle que la plupart des structures fondamentales et les grandes méthodes de synthèse, toujours utilisées, ont été publiées. Le développement exceptionnel à cette époque de l'industrie chimique allemande centralisée dans quelques grandes firmes, pour la plupart encore existantes, est à l'origine de nombreuses découvertes. La recherche de nouveaux colorants qui évitaient l'emploi de produits naturels d'importation coûteux, parfois difficiles à traiter, a été à leur origine

La découverte de nombreux alcaloïdes durant tout le XIXe siècle a été un des éléments principaux qui a ouvert la voie à la synthèse de composés pharmaceutiques très divers dont nous bénéficions encore maintenant.

La période de la seconde guerre mondiale a favorisé, pour des raisons évidentes, la recherche et la synthèse de nouveaux médicaments, en particulier dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques, accompagnées d'avancées importantes en chimie fondamentale.

À partir de cette période, le développement de la recherche s'est amplifié grâce à plusieurs facteurs importants : l'ouverture de nouveaux laboratoires publics et privés, la mise au point de techniques de séparation chromatographique efficaces (CPV, HPLC,...), l'amélioration sensible de l'emploi de méthodes physico-chimiques connues (IR, UV) et, surtout, l'apport de la résonance magnétique nucléaire et de la cristallographie comme autres moyens d'élucidation structurale. Tous ces facteurs ont permis d'accélérer, d'une part, la séparation des molécules présentes dans les extraits d'origine biologique, ou résultant de nouvelles réactions et, d'autre part, l'élucidation des structures et leur stéréochimie. Les méthodes de synthèse des hétérocycles fondamentaux et de leurs dérivés se sont multipliées au même titre que celles des composés d'origine biologique. C'est la raison pour laquelle il devient très difficile, à partir des années 1960–70, de donner des dates de grandes découvertes : elles sont trop nombreuses.

I. Nomenclature des hétérocycles

Il existe divers systèmes de nomenclature pour les composés hétérocycliques qui se font concurrence prêtant parfois à confusion. Il y en a qui tiennent compte de :

- la taille du noyau cyclique
- de la nature et le nombre des hétéroatomes présents dans le cycle
- le degré d'insaturation dans le cycle
- le caractère aromatique ou non caractérisant le composé.

Le système de nomenclature le plus simple est celui qui utilise les deux types de règles IUPAC, celles de **Hantzsch-Widman** et celles dite **de remplacement**.

Ce dernier est le plus simple, il considère les hétérocycles saturés ou non comme étant des dérivés de carbocycles correspondants et indique à l'aide d'un préfixe la présence et l'identité de l'hétéroatome. Ainsi, les préfixes suivants **aza**, **oxa**- **thia**-, **phospha**- sont utilisés pour indiquer la présence d'un azote, d'un oxygène, un soufre et un phosphore respectivement. Ces préfixes sont ordonnés selon la convention sur la dénomination d'un hétérocycle (tableau 1)

Règles concernant la dénomination des hétérocycles dans la nomenclature de Hantzsch-Widman : préfixes et suffixes

Le tableau.1 donne les préfixes utilisés pour les différents hétéroatomes ainsi que leur ordre relatif de préséance décroissant de haut en bas.

Tableau 1: Préfixes donnés aux différents hétéroatomes ainsi que leur préséance.

Hétéro atome	Préfixe	Hétéro atome	Préfixe
Oxygène (O)	oxa	Bismuth (Bi)	bisma
Soufre (S)	Thia	Silicium (Si)	Sila
Sélénium (Se)	Sélena	Germanium (Ge)	Germa
Azote (N)	Aza	Étain (Sn)	Stanna
Phosphore (P)	Pospha	Plomb (Pb)	Plomba
Arsenic (As)	Arsa	Bore (B)	Bora
Antimoine (Sb)	siba	Mercure (Hg)	Mercura

Ainsi, un hétérocycle qui contiendra, par exemple les deux hétéroatomes azote et oxygène, aura un nom dans lequel les préfixes seront successivement oxa, puis aza. Pour une lecture facile du nom global, on écrira oxaza et non oxaaza. Le nombre d'atomes constituant le cycle est indiqué par deux suffixes, l'un pour les composés saturés et l'autre pour les insaturés comme l'illustre le tableau.2.

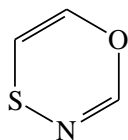
Tableau 2

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azoté	Contenant un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1 N)	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	onane	
10	écine	écane	

Série A : O, S, Se, Te, Bi et Hg ; série B: N, Si, Ge, Sn, Ph ; série C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb.

N.B. Pour un cycle insaturé à 6 chaînons renfermant plusieurs hétéroatomes, le suffixe de son nom dépend de l'hétéroatome qui a le rang le plus faible dans l'ordre de préséances des hétéroatomes.

Exemple pour cet hétérocycle contenant trois hétéro atomes de préséance O>S>N et vu que l'azote se situe dans la série B alors le nom du composé est un oxathiazine (oxathiazine-1,4, 3)



oxathiazine-1,4,5,6

Dans certains cas cependant, les dénominations triviales sont préférées aux règles précédentes.

Exemple le furane (oxole), le pyrrole (azole), la pyridine (azine), ...

Pour les monocycles à un hétéroatome (Fig. 1), la position des substituants éventuels est indiquée en numérotant les atomes du cycle en commençant par l'hétéroatome. Le sens de rotation est celui qui fournit la somme faible des chiffres affectés aux positions des substituants. La figure 1 donne entre parenthèses, les noms, selon le système **Hantzsch-widman**, de ces composés.

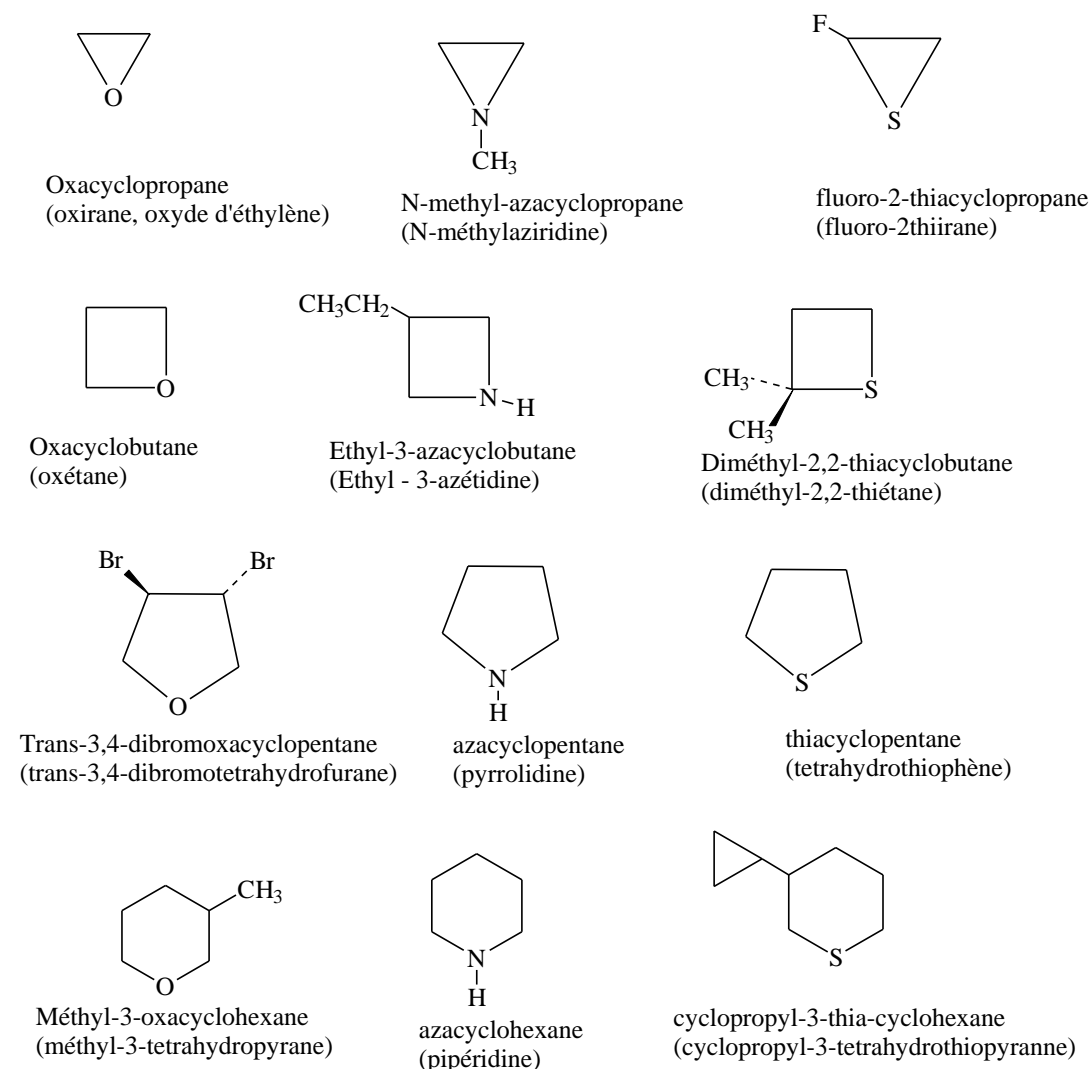


Figure 1 : Nomenclature de certaines hétérocycles saturés selon la dénomination triviale et selon Hantzsch-widman

A ces règles de base s'ajoutent celles spécifiques à différents types d'hétérocycles:

- la dénomination d'un cycle à nombre de chaînons définis et comportant le maximum de doubles liaisons conjuguées possibles est celle qui permet de nommer les composés de la même famille d'hétérocycles et renfermant moins d'insaturation, et jamais l'inverse. Néanmoins, les suffixes du tableau 2 s'appliquent toujours.
- S'il n'existe pas de nomenclature triviale pour des monocycles saturés, les suffixes du tableau 2 sont utilisés. Les monocycles partiellement saturés sont nommés en utilisant les préfixes *dihydro*, *tetrahydro*... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations dans l'ordre de la numérotation des atomes du cycle.
- Pour les monocycles à un hétéro atome, la numérotation commence toujours à partir de celui-ci. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des groupes substituants. Le bon sens de rotation est celui qui fournit la somme faible des chiffres affectés à ces positions.
- Les monocycles comportant plusieurs hétéro atomes de même nature sont nommés en indiquant les positions de chacun d'eux devant les préfixes *di-*, *tri-*, *tetra-*, ... Les chiffres indiquant les positions de ces atomes sont choisis de sorte que leur somme dans la dénomination de la molécule soit la plus faible possible (fig. 2).

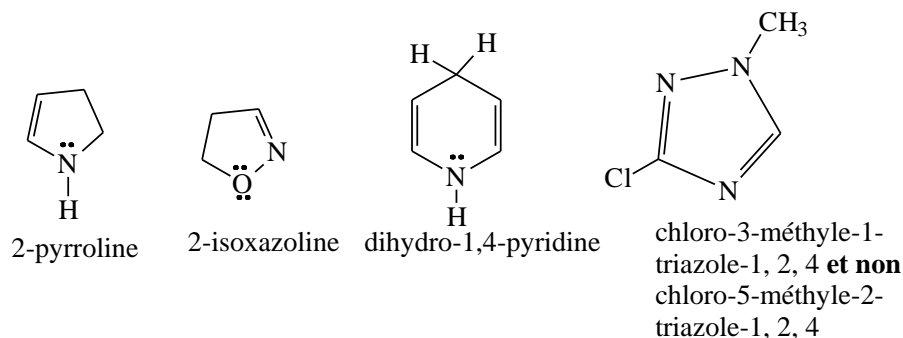


Figure 2: Exemples de monocycles avec un ou plusieurs hétéroatomes

- Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente (Fig. 3) sont nommés en fonction de la présence des préfixes de chaque hétéro élément et du nombre de chacun d'entre eux. La position 1 revient à celui qui a la présence supérieure par rapport aux autres ($O > S > N \dots$)

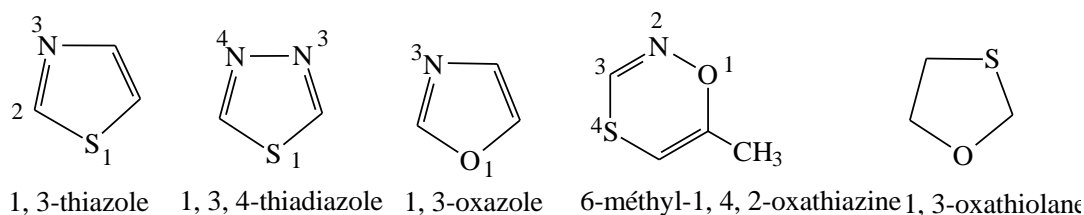


Figure 3: Exemples de nomination de monocycles à plusieurs hétéroatomes différents

- Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un «H» en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié, celle-ci étant la plus faible si plusieurs possibilités existent (fig. 4).

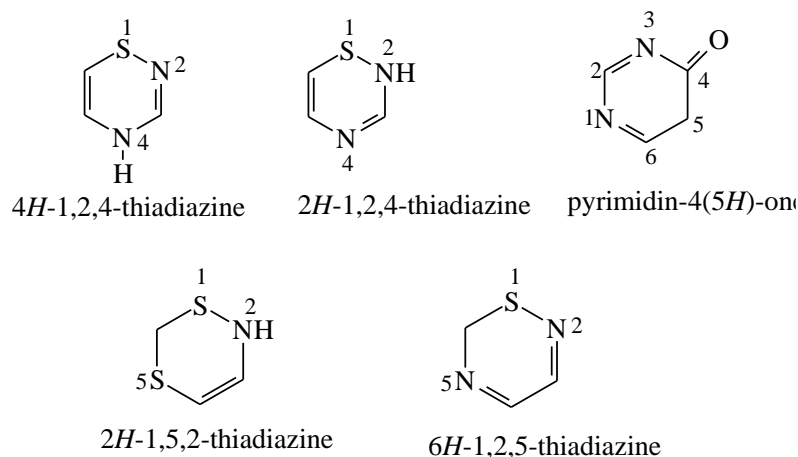


Figure 4: Exemples de nomination d'isomères différents par la position d'un hydrogène

- Pour les hétérocycles accolés à un noyau benzénique, dans la plupart des cas il y a des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole, ...). Pour les autres, le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe « benzo » (avec suppression du « o » devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définis à partir de l'hétérocycle (fig. 5)

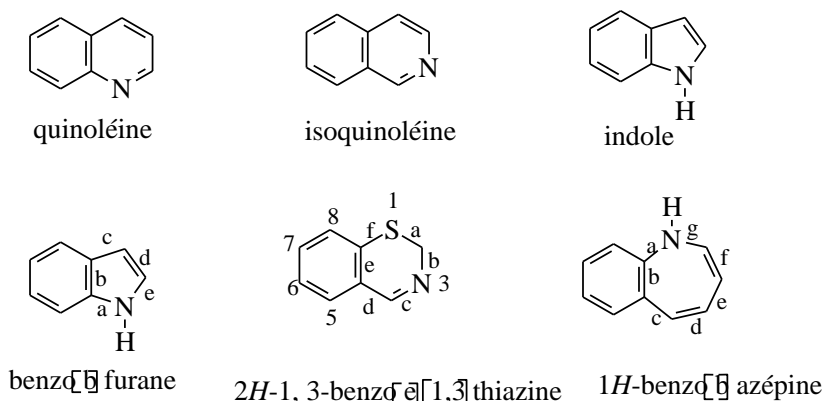


Figure 5: Nomenclatures de quelques hétérocycles accolés au benzène

- Pour un système ne comportant qu'un hétéroatome, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de « a » pour la liaison hétéro atome - carbone, la plus proche du cycle benzénique.
- Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroatomes, le sens de rotation autour de cet hétérocycle est fixé par les règles déjà énoncées faisant intervenir les préséances des hétéroatomes, les côtés de l'hétérocycle a, b, c, ... s'en déduisent. La numérotation des atomes est ensuite définie par la méthode conventionnelle indiquée ci-après (fig. 6):
- Le système est dessiné selon les dispositions suivantes: l'hétérocycle est à droite du cycle benzénique et l'hétéro atome est situé, si possible, vers le haut de la représentation. Il est alors projeté sur deux axes perpendiculaires de telle sorte que le maximum de cycles (2 en l'occurrence) soit sur l'axe XX' et aussi qu'un maximum de cycles soient dans la partie droite de la découpe

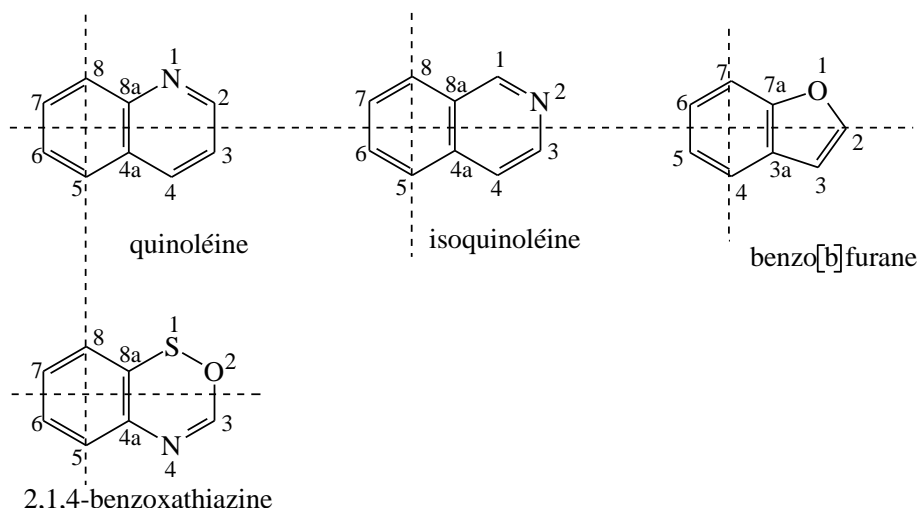


Figure 6 : Schéma indiquant la procédure à suivre pour numéroter un système hétérocyclique accolé.

- La numérotation débute, dans ces conditions, par l'atome présent (carbone ou hétéro atome) dans la partie hétérocyclique qui se trouve en haut à droite (sans respecter l'ordre selon lequel on débute par l'hétéro atome (ex : isoquinoléine)). Lorsqu'il existe plusieurs possibilités de numérotation, on choisit celle dont la somme des chiffres intervenant dans la dénomination du système est la plus faible, et la lettre la plus faible pour indiquer la liaison commune aux deux cycles. Cela est valable aussi pour les systèmes polycycliques comportant plus de deux hétérocycles accolés. Les numérotations à retenir sont celles dont la somme est la plus faible, en respectant les règles de préséances.
- Les atomes à la jonction des deux cycles ne sont pas numérotés sauf s'il s'agit d'un hétéroatome. Lorsqu'il s'agit de carbones, cas le plus classique, on peut lorsque c'est utile, leur donner le même chiffre que l'atome cyclique le plus proche de valeur inférieure dans le sens de rotation auquel on ajoute la lettre a pour les différencier (fig. 7).

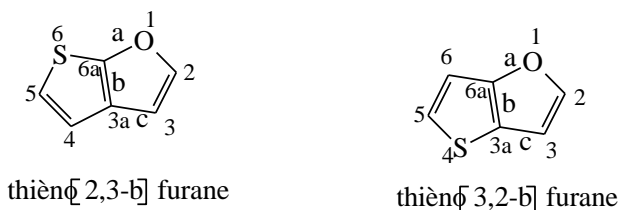


Figure 7 : Exemples de nomenclature d'hétérocycles accolés

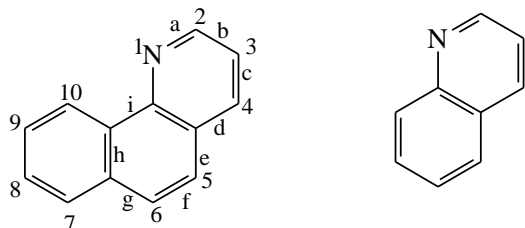
- Les composés formés de plusieurs hétérocycles accolés nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières :
D'abord déterminer la structure principale pour la molécule. Une fois définie, elle sera précédée du préfixe désignant l'hétérocycle « secondaire » dont quelques-uns sont fournis dans le tableau.3.

Tableau 3 : Préfixes associés aux hétérocycles considérés comme substituants

Hétérocycle	préfixe
Pyrrole	pyrrolo
Furane	Furo
Thiophène	Thièno
Imidazole	Imidazo
Pyridine	Pyrido
Quinoléine	Quino
isoquinoléine	Isoquino

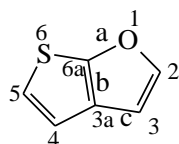
Pour choisir l'hétérocycle prioritaire pour la dénomination du composé, des éléments suivants sont considérés par **ordre d'importance décroissant**:

- a) la structure possède-t-elle *un cycle azoté ou un système polycyclique à nom trivial*?

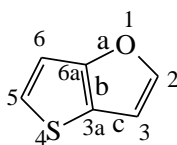


- b) Au cas contraire, la structure possède-t-elle *un cycle dont l'hétéro atome n'est pas l'azote, mais a la préséance la plus haute dans le tableau 1 des hétéroatomes*

Exemple:



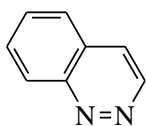
thièn[2,3-b] furane



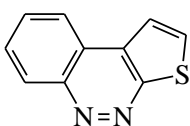
thièn[3,2-b] furane

- c) La structure possède-t-elle *un système polycyclique (le plus grand possible) qui a une dénomination triviale*?

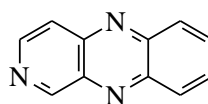
Exemple :



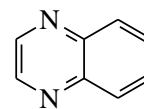
cinnoline



thièn[2,3-c]cinnoline

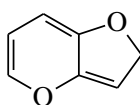


pyrido[3, 4-b] quinoxaline



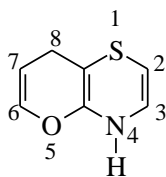
quinoxaline

- d) La structure possède-t-elle *un hétérocycle ayant plus de chaînons que l'autre, dans la mesure où l'hétéro atome intervenant dans chacun d'eux est de même nature*?



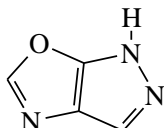
2H-furo[3,2-b]pyrane

e) La structure possède-t-elle **un hétérocycle ayant plus d'hétéroatomes que l'autre**?



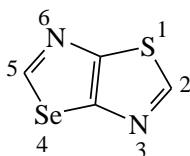
8*H*-pyrano[3,2-*b*]1,4-thiazine

f) La structure possède-t-elle **un hétérocycle ayant plus d'hétéroatomes de natures différentes que l'autre**?



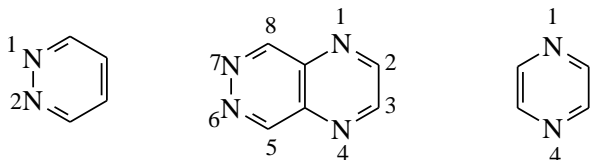
1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]oxazole

g) La structure possède-t-elle **un hétérocycle ayant plus d'hétéroatomes à plus fortes préséances que l'autre** ?



[1,3]sélénazolo[5,4-*d*]1,3-thiazole

h) La structure possède-t-elle **un hétérocycle dont la somme des numérotations des hétéroatomes est inférieure à celle de l'autre hétérocycle (pris séparément)**?



Ordre de succession des éléments de la nomenclature:

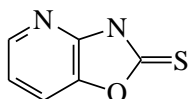
Après avoir défini le sens de la numérotation du système, on écrit dans l'ordre:

- les différents substituants précédés de leur position et d'un tiret, en respectant l'ordre alphabétique de leur première lettre.
- Les liaisons saturées, dihydro, tetrahydro... précédées des positions des atomes concernés et d'un tiret ;
- Les atomes « saturés » de l'hétérocycle secondaire désignés par un H en italique et leurs positions, si cela permet d'apporter une précision utile. Dans certaines structures, la position de cette saturation n'est pas nécessaire s'il n'existe aucune autre possibilité d'isomérie;
- La ou les positions **des fonctions oxo, thioxo, imino** ... comprises dans la structure cyclique, bicyclique..., n'appartenant pas à l'hétérocycle principal et enfin, la dénomination de la structure en indiquant, dans l'ordre :
- ❖ Le **nom de l'hétérocycle secondaire** en remplaçant le « e » terminal par « o » sauf (thièno pour thiophène, furo pour furane, pyrido pour pyridine....cfr tableau 3).

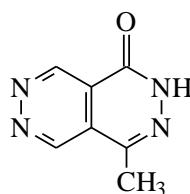
L'indication de la position des hétéroatomes dans celui-ci peut être nécessaire dans la mesure où l'hétérocycle ne possède pas de nom trivial qui définit sa structure. Dans ce cas, on place entre crochets la numérotation des hétéroatomes selon les règles indiquées précédemment, l'hétérocycle étant considéré hors du système bicyclique. Ces crochets sont disposés devant le nom de l'hétérocycle;

- ❖ Puis, encore entre crochets, **les positions des atomes communs aux deux hétérocycles** en prenant comme numérotation, celle de l'hétérocycle « secondaire », **comme s'il n'appartenait pas au système bicyclique**, et en tournant autour de ce cycle de telle sorte que les chiffres retenus soient les plus faibles, si plusieurs possibilités existent. Ils sont écrits dans l'ordre donné par la rotation autour de l'hétérocycle parent considéré hors du système bicyclique, c. à. d. selon l'ordre de ses côtés a, b, c, d...Après un tiret, on indique la lettre correspondant au **côté de l'hétérocycle principale qui forme la liaison commune entre les deux cycles, dans le sens de sa numérotation.**
- ❖ **Le nom de l'hétérocycle principal** pouvant être précédé, s'il n'est pas trivial, des positions des hétéroatomes selon leur ordre de préséance. Dans la mesure où les hétéroatomes ont la même numérotation que dans l'hétérocycle fondamental, aucun crochet n'est nécessaire. Sinon, ils doivent être présents. Sont **ajoutées** enfin, **séparées par un tiret, la ou les positions des fonctions C=O, C=S ...** présents dans l'hétérocycle principal, précédées, si nécessaire, de la position des atomes saturés (1H, 2H, ...).

Exemple:



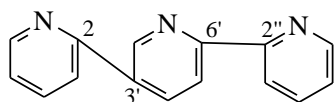
oxazo[4,5-*b*]pyridine-2(3*H*)thione



4-méthyl-pyridazi[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)-or

Quand des hétérocycles de même nature sont liés entre eux par une ou des liaisons, le système hétérocyclique est nommé en indiquant d'abord les numérotations des atomes établissant les liaisons entre hétérocycles. La numérotation du premier hétérocycle est en chiffres normaux, celle du second en prime, le troisième en chiffres doublement primés, etc. Ensuite, on indique le nombre d'hétérocycles liés par le préfixe bi, ter, quater, etc selon le cas ;

Exemple



2,3':6',2''-terpyridine

N.B. Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage. C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine,...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, cocaïne, ...). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématique

ou semi-triviales puisqu'une partie du nom fait référence à un suffixe systématique : pyrrolidine, morphinane, tropane, tropanol, tropinone.

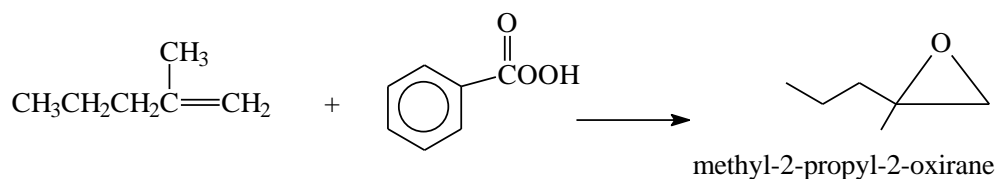
II. Synthèse des composés hétérocycliques

II. 1. Synthèse et réactivité des hétérocycles non aromatiques

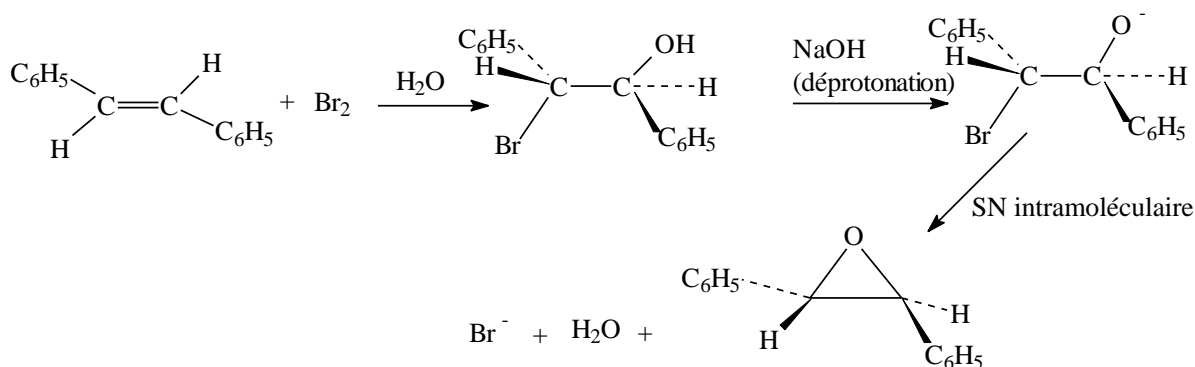
II.1.1. Synthèse et réactivité des noyaux à 3 sommets: oxiranes, thiiranes et aziridines

a.1. Les oxiranes peuvent être synthétisés en utilisant 2 méthodes:

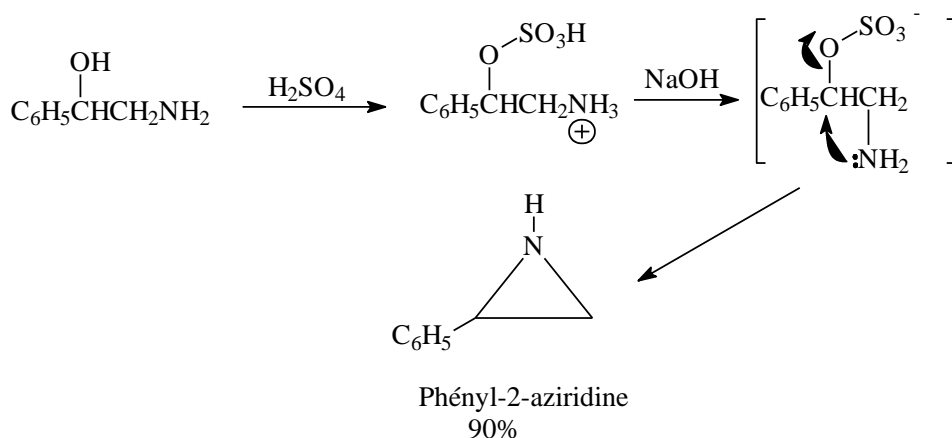
- ❖ L'oxydation des alcènes par des peroxyacides: réaction de Prileschajev



- ❖ La cyclisation d'halohydrine en milieu basique: cyclo-déshydrohalogénéation des β-halogénoalcools

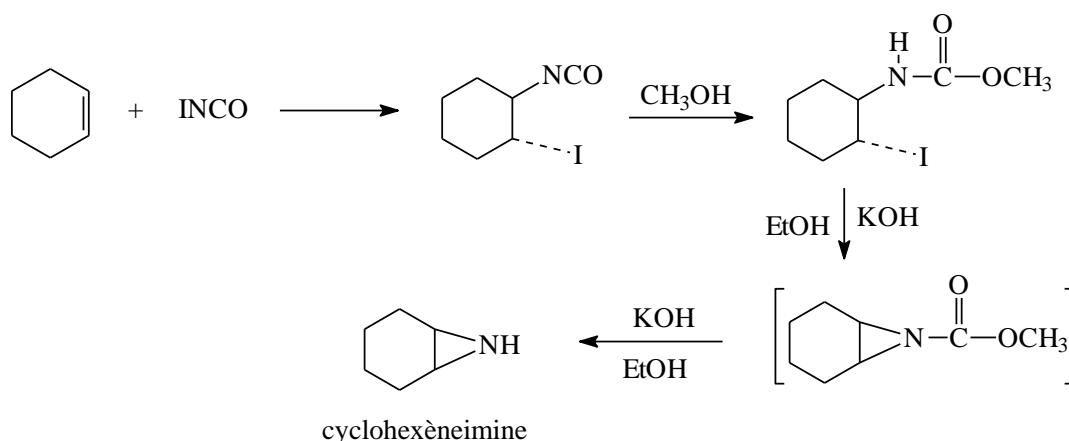


a.2. les aziridines sont communément préparés par des réactions de cyclisation similaires. Une méthode classique utilisée consiste à convertir un alcool β-aminé (β-hydroxylamine) en β-aminehydrogénosulfate qui se cyclise sous l'action d'une base forte: Réaction de Gabriel

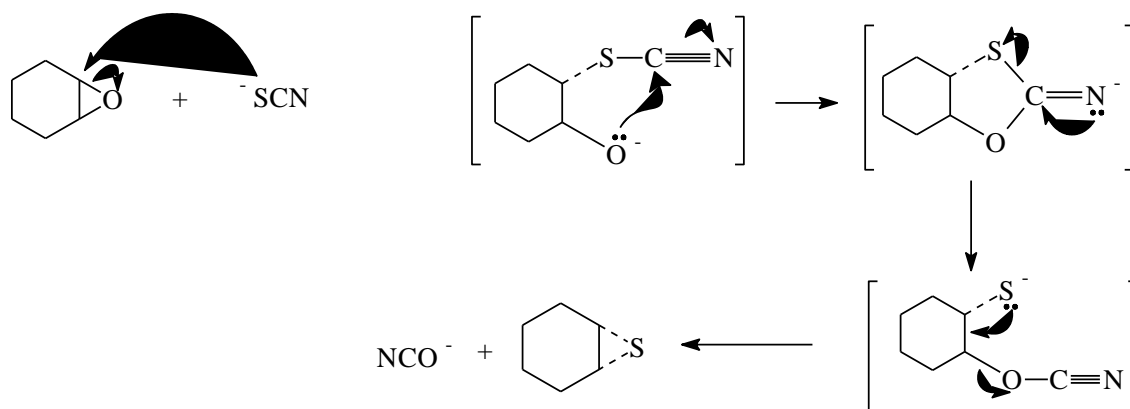


Ils peuvent également être préparés par cyclisation des β-haloalkylamines et leurs dérivés.

Exemple: conversion d'un alcène en aziridine via l'iodo isocyanate et l'iodocarbamate.

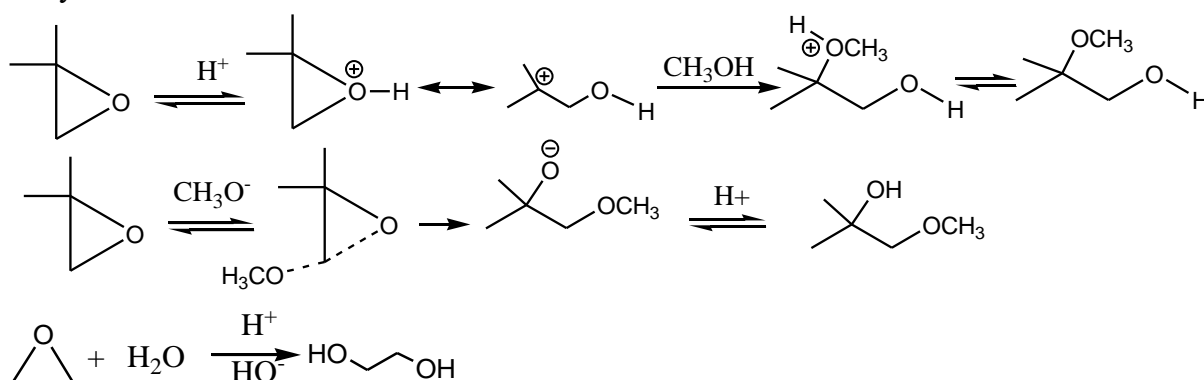


a.3. Les thiiranes, eux sont mieux préparés à partir d'oxiranes correspondants. Une méthode particulièrement utile implique le traitement de l'époxyde avec du thiocyanate de Na. Le schéma de cette réaction est:

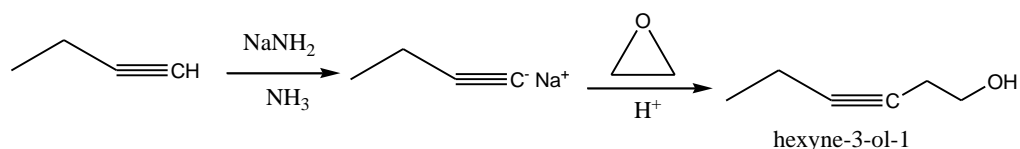


La propriété chimique la plus étonnante des hétérocycles à 3 atomes/chaînon c'est leur grande réactivité qui provient de la tension interne du cycle due à leurs angles dièdres proches de 60°, donc très loin de 109°28' caractéristiques des C hybridés sp³.

Les oxiranes, par exemple, sont plus réactifs que les éthers acycliques et subissent l'ouverture du cycle sous l'action d'acides dilués ou de bases.

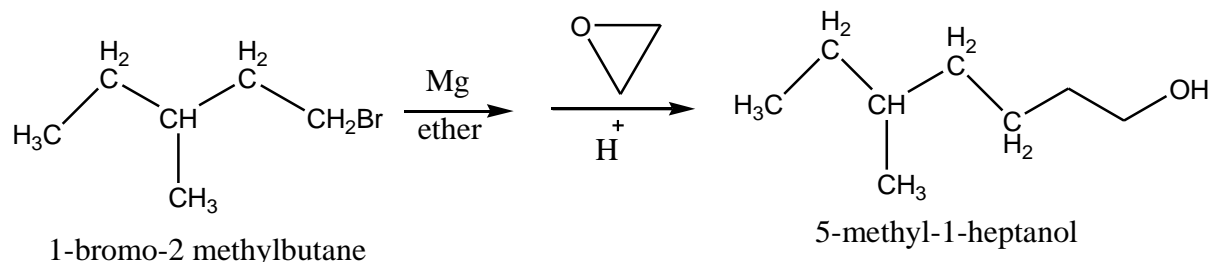


Les oxiranes réagissent avec les composés organométalliques et les hydrures avec ouverture de cycle.



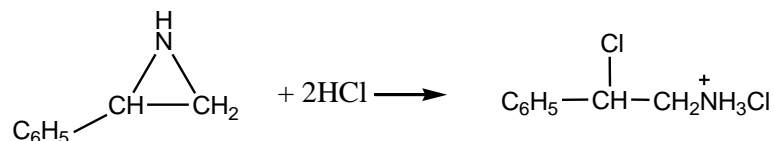
L'ouverture du cycle est une SN2, cette réaction ne se fait pas avec les éthers ordinaires parce que le groupe -OR est un mauvais groupe partant. On utilise comme solvant le diéthylether ou le THF.

Une réaction similaire a lieu avec les réactifs de Grignard. La réaction d'un composé organométallique avec l'oxirane augmente la longueur de la chaîne de 2 carbones en une étape.

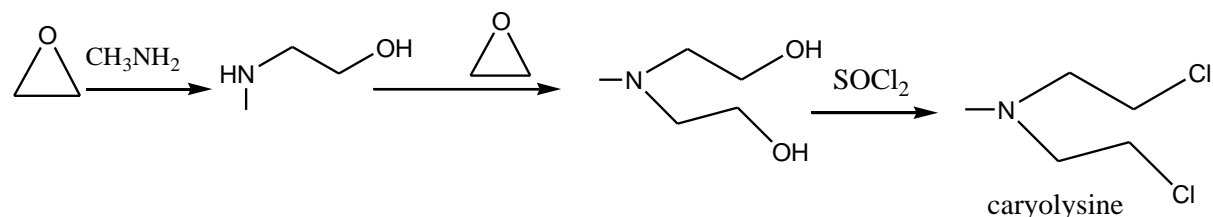


Tout nucléophile anionique conduit à une ouverture du cycle selon une SN2 et la réaction est régiosélective et stéréospécifique. C'est avec l'oxirane substitué que la régiosélectivité devient évidente.

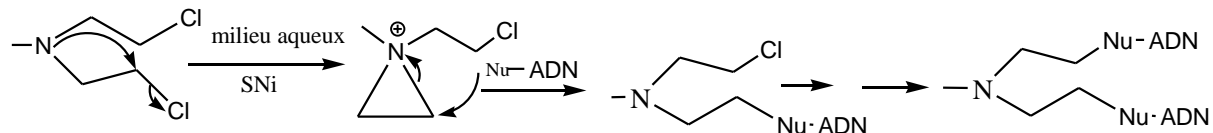
On observe la même réactivité avec les aziridines et les thiiranes.



N.B. La forte réactivité des cycles à 3 sommets est mise à profit lors de la synthèse des composés biologiquement actifs comme la caryolysine, agent anticancéreux ou encore directement dans le milieu biologique.



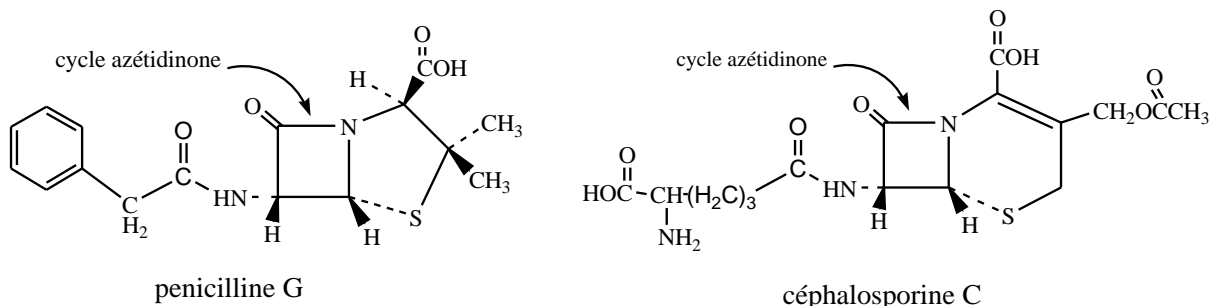
La caryolysine en injection intraveineuse fait disparaître rapidement le plasma en se liant à l'ADN selon le schéma suivant :



Ainsi, il contribuerait à l'inhibition de la duplication de l'ADN ainsi que sa transcription en l'ARN, ce qui aboutit au blocage de la multiplication cellulaire. Ainsi, la caryolysine est classé parmi les **agents alkylants**. Ces derniers peuvent donc être exploités dans la fabrication des médicaments anticancéreux et antiviraux.

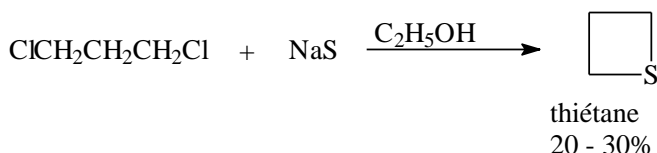
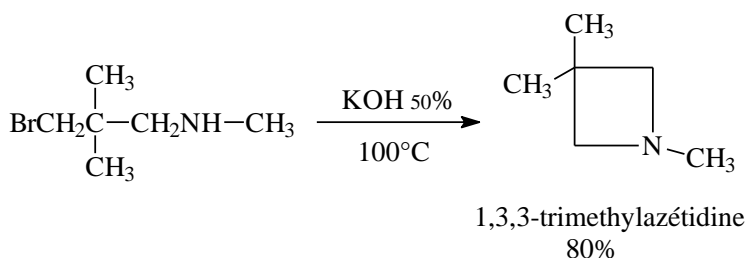
II.1.2. Synthèse et réactivité des hétérocycles à 4 chaînons

Les hétérocycles à 4 chaînons dans le noyau, oxétane, azétidine et thiétane sont rares, principalement à cause de la difficulté à les préparer. Cependant, certains sont aussi importants. Par exemple, les azétidinones substitués sont des constituants d'un certain nombre d'antibiotiques importants comme la pénicilline G et la céphalosporine.

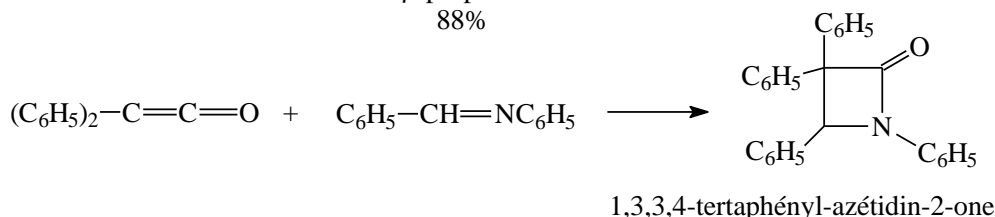
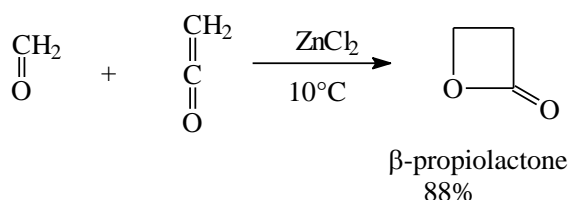


La réactivité du groupement carbonyle dans l'azétidinone, un amide cyclique tendu à 4 membres aussi appelé β -lactame, dans ces antibiotiques est responsable pour leur activité biologique. Le composé agit comme un agent acylant et interrompt la synthèse des membranes bactériales.

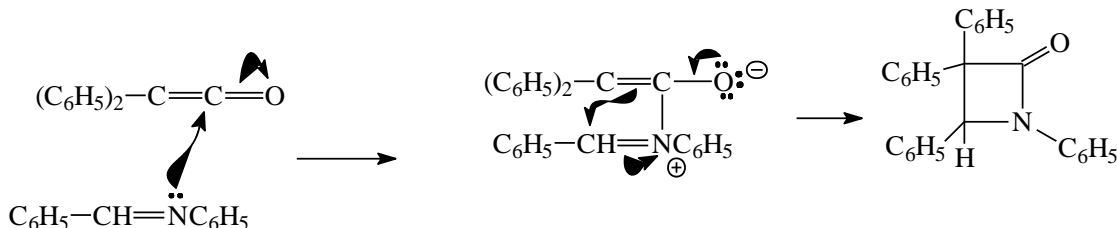
Dans certains cas favorables, les noyaux peuvent être formés directement par fermeture directe du cycle, mais le rendement est souvent faible.



Certains hétérocycles à 4 atomes dans le noyau peuvent être synthétisés par la [2+2]-cycloaddition de 2 doubles liaisons. Deux exemples de cela étant la formation des β -lactones et β -lactames par des réactions de cétènes avec des aldéhydes et des imines respectivement.



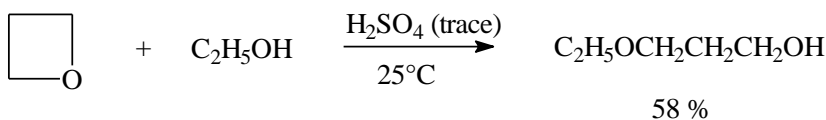
Ces réactions de cycloaddition ne procèdent pas par des voies concertées. En effet, un état de transition pour une cycloaddition [2+2] par voie concertée impliquerait seulement 4 π , or un tel état de transition n'est pas aromatique et ne bénéficie pas de la stabilisation spéciale caractérisant les états de transition des cycloadditions [4+2], comme dans la réaction de Diels-Alder. A la place, des mécanismes séquentiels sont impliqués:



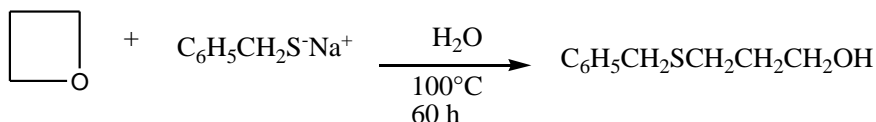
Exercice: Ecrire un mécanisme non concerté de la réaction catalysée par le $ZnCl_2$, entre une cétène et le formaldéhyde pour former β -propiolactone (2-oxétanone). Justifier/rationnaliser le mode d'addition observée, c'ad, pourquoi la réaction ne produit pas l'oxétanone-3?

Propriétés

Comme leurs analogues à 3 atomes dans le noyau, les oxétanes, azétidines et thiétanes sont susceptibles aux réactions d'ouverture de cycle.



Ils sont aussi plus réactifs que leurs correspondants acycliques dans des réactions de substitution nucléophile, mais sont moins réactifs par rapport à leurs analogues à 3 atomes dans le cycle.

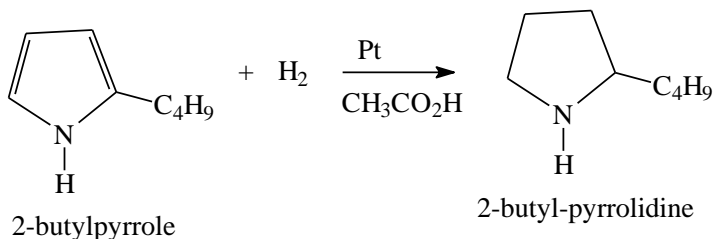


Le thiétane et son dérivé, 2-propylthiétane, sont des phéromones d'alarme de souris et des analogues donnent une forte odeur pour les prédateurs.

Les thiétanes sont utilisés dans la synthèse de polymères, comme bactéricide et fongicide dans la peinture et comme inhibiteur de corrosion du fer.

II.1.3. Synthèse des hétérocycles à cinq et six chaînons

Les hétérocycles saturés à 5 atomes dans le cycle sont préparés par hydrogénation des composés aromatiques dérivés du furane et du pyrrole.



La pyrrolidine est un nucléophile utilisé pour la synthèse de substances médicamenteuses. Par exemple il est utilisé pour la synthèse du clémizole, un agent antihistaminique (fig. 8).

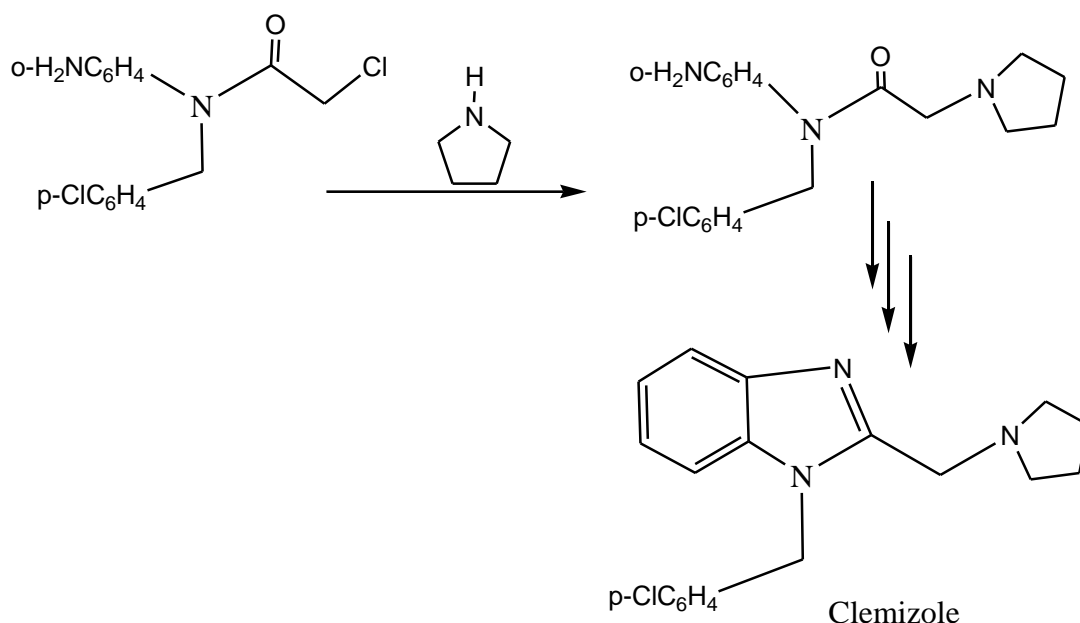
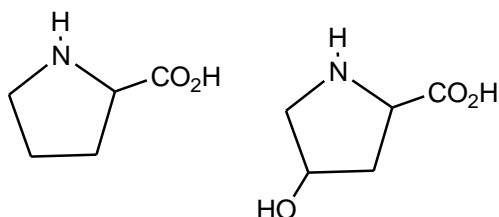
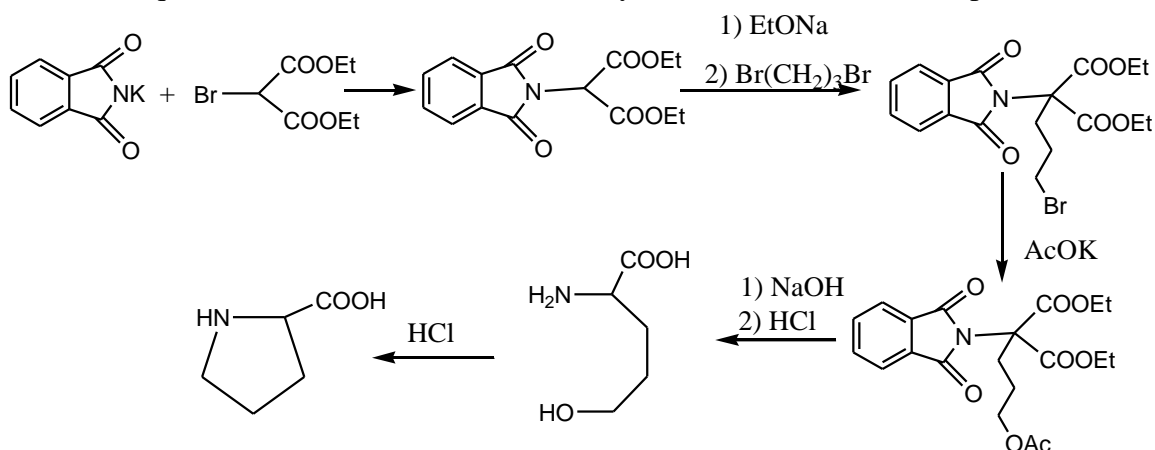


Figure 8: Schéma de réaction de synthèse du clémizole

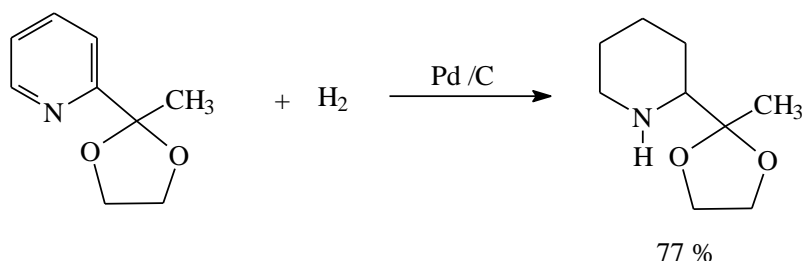
Autres exemples d'intérêt biologique où intervient la pyrrolidine sont la proline et l'hydroxy-4-proline respectivement, un acide aminé intervenant dans la constitution des protéines et constituant du collagène.



Le schéma qui suit nous illustre la méthode de synthèse de cet acide aminé proline.



La pipéridine est un autre hétérocycle rencontré dans des substances pharmaceutiques comme le Diarsed, un agent antidiarrhéique. Beaucoup de dérivés de la pipéridine peuvent être préparés par hydrogénation de la pyridine correspondante.



A côté de la réduction des hétérocycles aromatiques, la méthode principale de synthèse utilisée pour les hétérocycles saturés à 5 ou 6 atomes dans le cycle consiste en la cyclisation de composés à 2 fonctions adéquates (fig. 9).

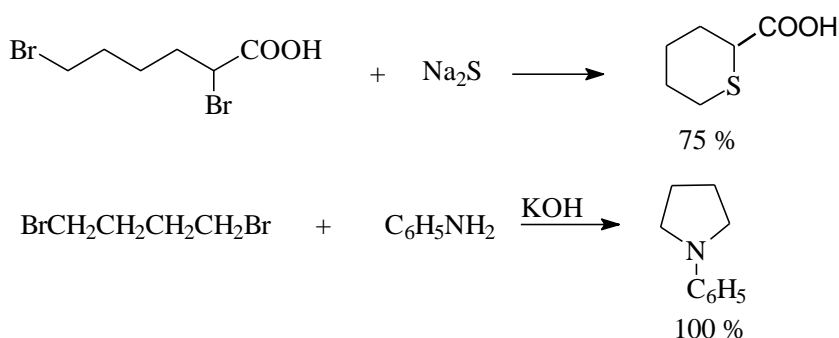


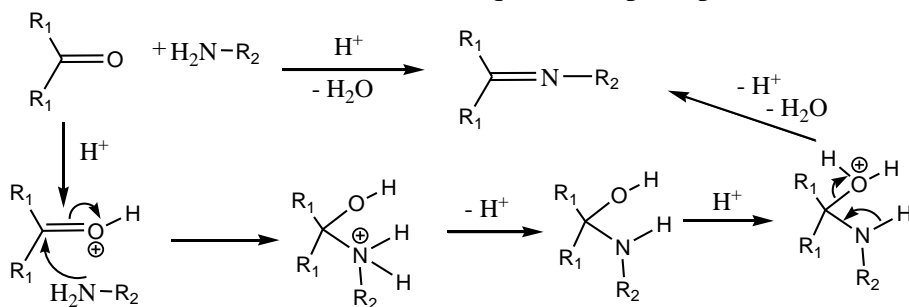
Figure 9: Illustration de la synthèse d'hétérocycles saturés par cyclisation

Le THF, utilisé souvent comme solvant, se retrouve aussi dans la structure d'une molécule pharmaceutique importante, naftidrofuryl (praxilène) utilisée comme agent vasodilatateur

II.2. Synthèse des hétérocycles aromatiques

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des principaux hétérocycles qui sont souvent complémentaires puisqu'elles permettent différents types de substitution sur le cycle. La plupart de ces méthodes sont classiques (certaines sont franchement anciennes), bien que plusieurs des exemples spécifiques utilisés sont modernes. De nombreuses synthèses classiques tournent autour de la réaction de condensation.

Considérons par exemple le mécanisme d'une condensation acido-catalysée simple : celle des cétones et des amines conduisant à la formation d'imines. La protonation de l'oxygène de la cétone active la cétone face à une attaque nucléophile par une amine selon le schéma suivant :



Toutes ces étapes sont réversibles, mais l'équilibre peut être déplacé vers la complétion de la réaction en éliminant l'eau du milieu réactionnel par distillation par exemple. De telles

réactions sont fréquentes en synthèse des hétérocycles, faudra donc en maîtriser le mécanisme.

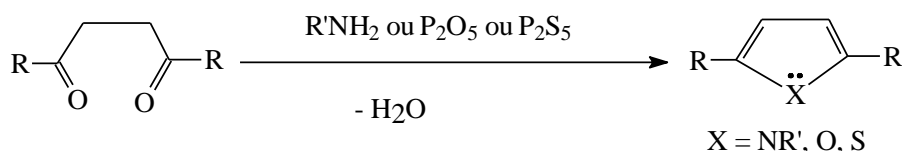
II. 2.1. Synthèse des hétérocyclopentadiènes aromatiques

II. 2.1.1. Synthèse des hétérocyclopentadiènes avec un hétéroatome

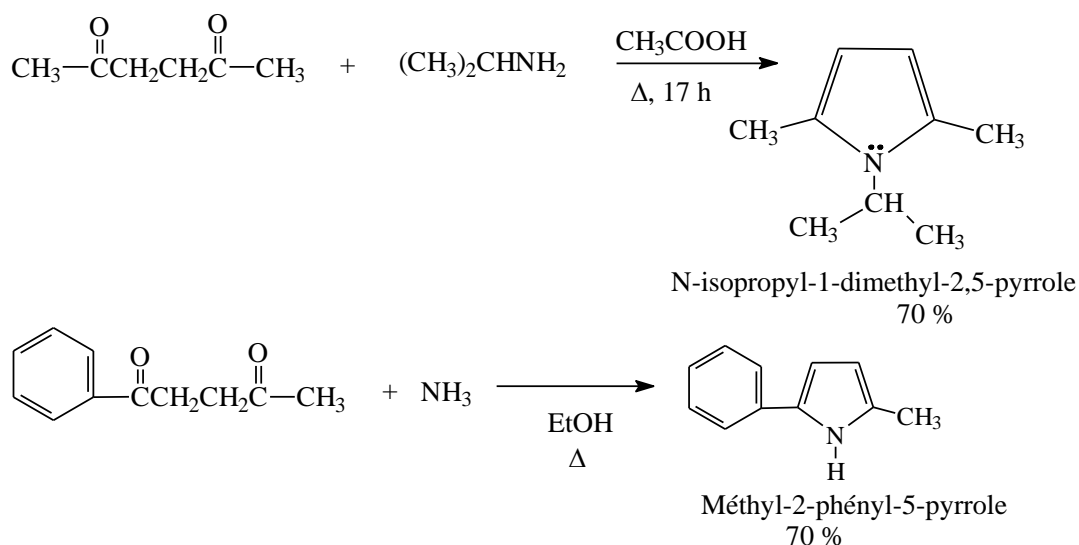
Les pyrroles, furanes et thiophènes sont préparés à partir des composés γ -dicarbonylés. Leurs synthèses font appel à diverses stratégies de cyclisation.

La synthèse de **Paal-Knorr** (des pyrroles) et ses variantes (pour aboutir aux autres hétérocycles) constituent une approche générale (schéma suivant). Elle consiste en la cyclisation d'un composé γ -dicarbonylé en utilisant un réactif nucléophile source de l'hétéroatome désiré.

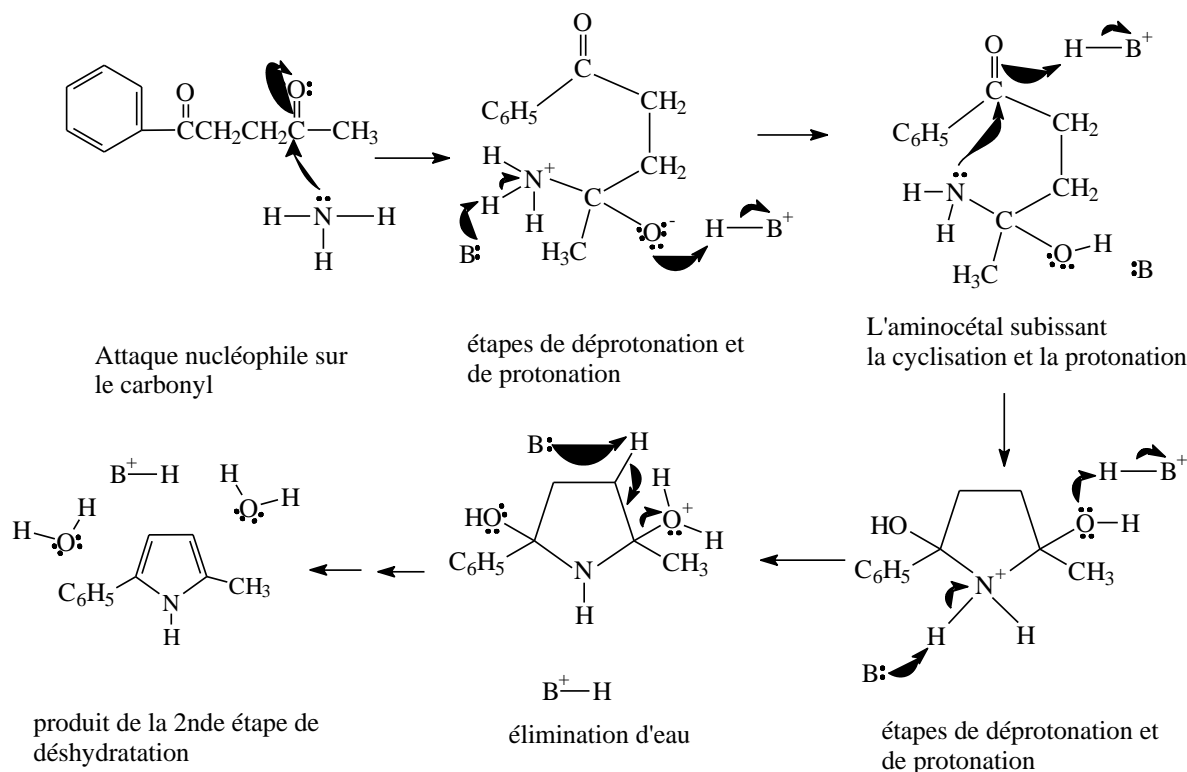
Schéma général de la réaction:



Exemples concrets:

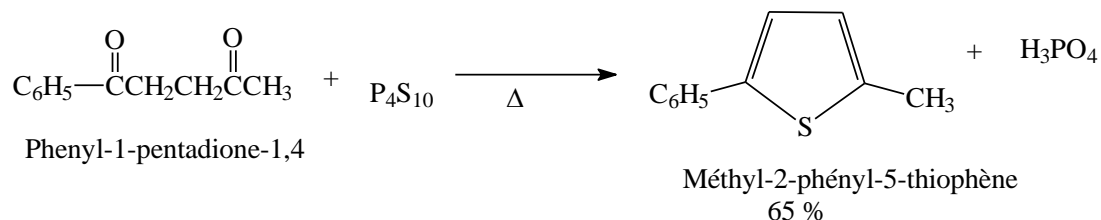


Le mécanisme de la réaction peut être schématisé en impliquant un intermédiaire aminocétalique issu de l'attaque nucléophile de NH_3 sur le groupement carbonyle. Cet intermédiaire subirait une cyclisation pour former un cycle stable à 5 atomes suivie d'une déshydratation. La dernière étape du mécanisme consiste en une séquence de deux réactions de protonation et d'élimination.

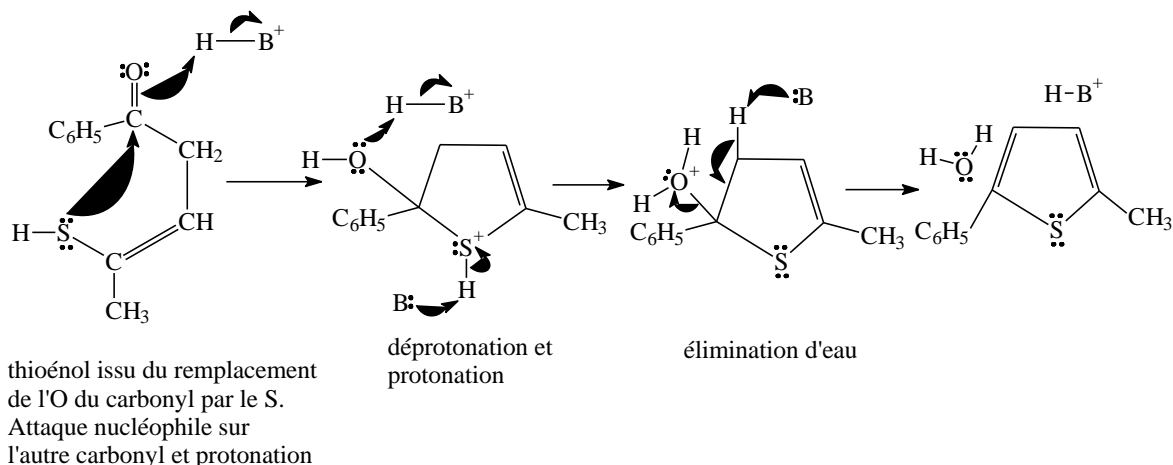


N.B. Dans ce mécanisme et autre mécanisme de synthèse d'autres hétérocycles, même si la protonation et la déprotonation ont lieu sur une même molécule, les deux étapes consécutives sont montrées sur une même structure.

Si le composé dicarbonylé « phenyl-1-pentadione-1,4 » est chauffé avec le pentasulfure de P, noté P₄S₁₀, le méthyl-2-phényl-5-thiophène est formé et le schéma global de cette réaction est le suivant :

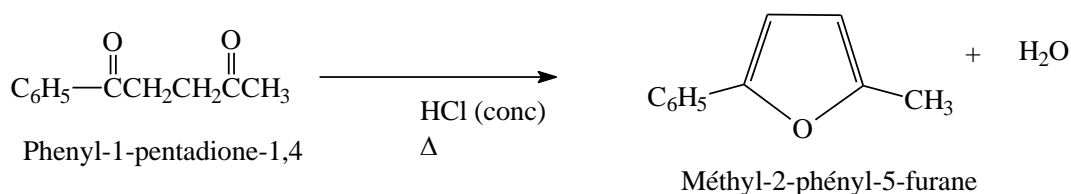


La structure du sulfure de P est si complexe qu'il ne permet pas d'écrire un mécanisme simple, mais le réactif agit par remplacement des groupements carbonyles avec la fonction thiocarbonyl, peut être en commençant sur l'énol de la cétone. Le phosphore qui est pentavalent dans le sulfure est converti en acide phosphorique. La réaction de cyclisation peut être représentée comme une attaque nucléophile de l'atome de S sur l'autre carbonyle de la molécule comme suit :



Dans une réaction similaire, le phényl-1-pentadione-1,4 se cyclise en méthyl-2-phényl-5-furane lorsqu'il est chauffé dans de l'acide et s'il n'y a pas d'autre réactif nucléophile dans le milieu pouvant fournir un hétéroatome autre que l'oxygène.

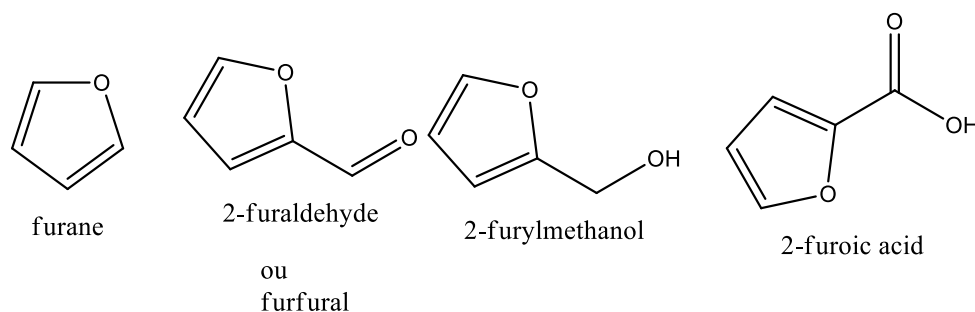
Le schéma global de cette réaction est le suivant :



Dans cette réaction, la forme énol de l'une des fonctions cétones agit comme nucléophile pour former l'hémicétal cyclique qui se déshydrate ensuite.

N.B. : Dans toutes ces réactions, la force motrice est la formation d'un noyau stable à 5 atomes et possédant l'aromaticité.

Les hétérocycles furane, 2-furaldéhyde(Furfural), 2-furylméthanol et le 2-acide furoïque sont des composés commerciaux moins chers.



Ces hétérocycles proviennent du furfural qui est obtenu industriellement par l'hydrolyse acide des polysaccharides. Ces polysaccharides fournissent des pentoses qui se déshydratent ensuite en milieu acide (fig. 10).

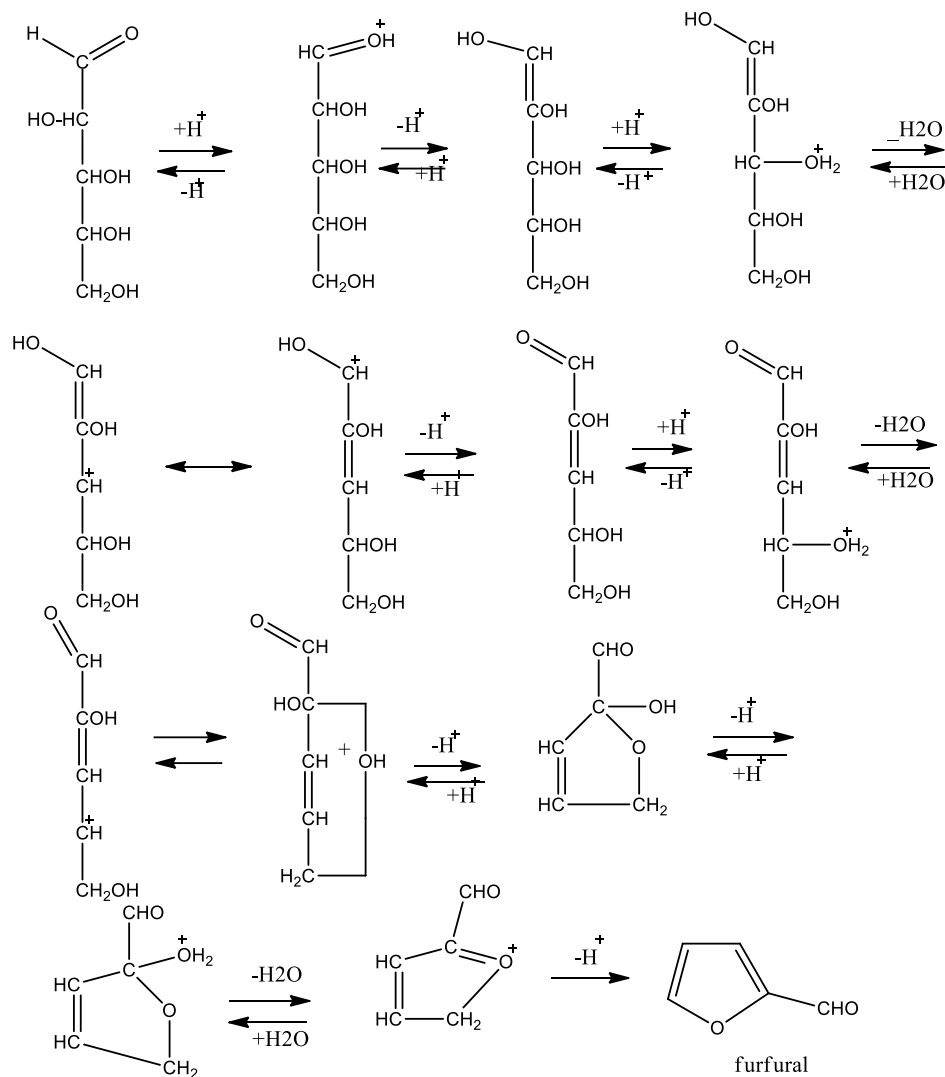


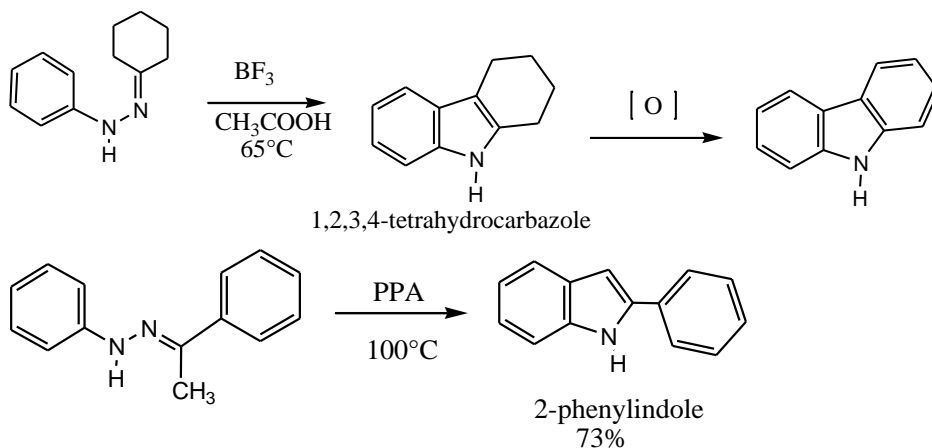
Figure 10: Schéma de la déshydratation d'un pentose générant le furfural.

Le thiophène et le pyrrole ne subissent pas de réactions conduisant à l'ouverture de cycle alors que le furane peut être considéré comme un hémicétal qui a été déshydraté et donc qui peut être facilement hydrolysé en retour en un composé dicarboxylé lorsqu'il est chauffé avec de l'acide dilué.

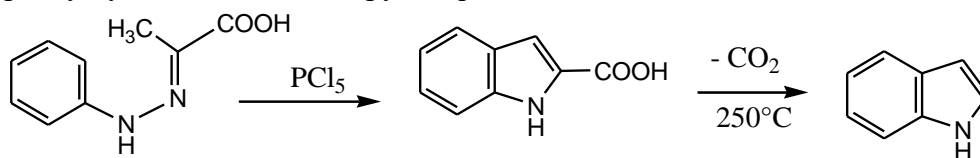
II. 2.1.2. Synthèse des hétérocyclopentadiènes accolés au noyau benzénique : Benzofurane, Indole et benzothiophène

Il existe une multitude de méthodes de préparation des indoles en raison de l'importance de cet hétérocycle en biologie, en pharmacie.

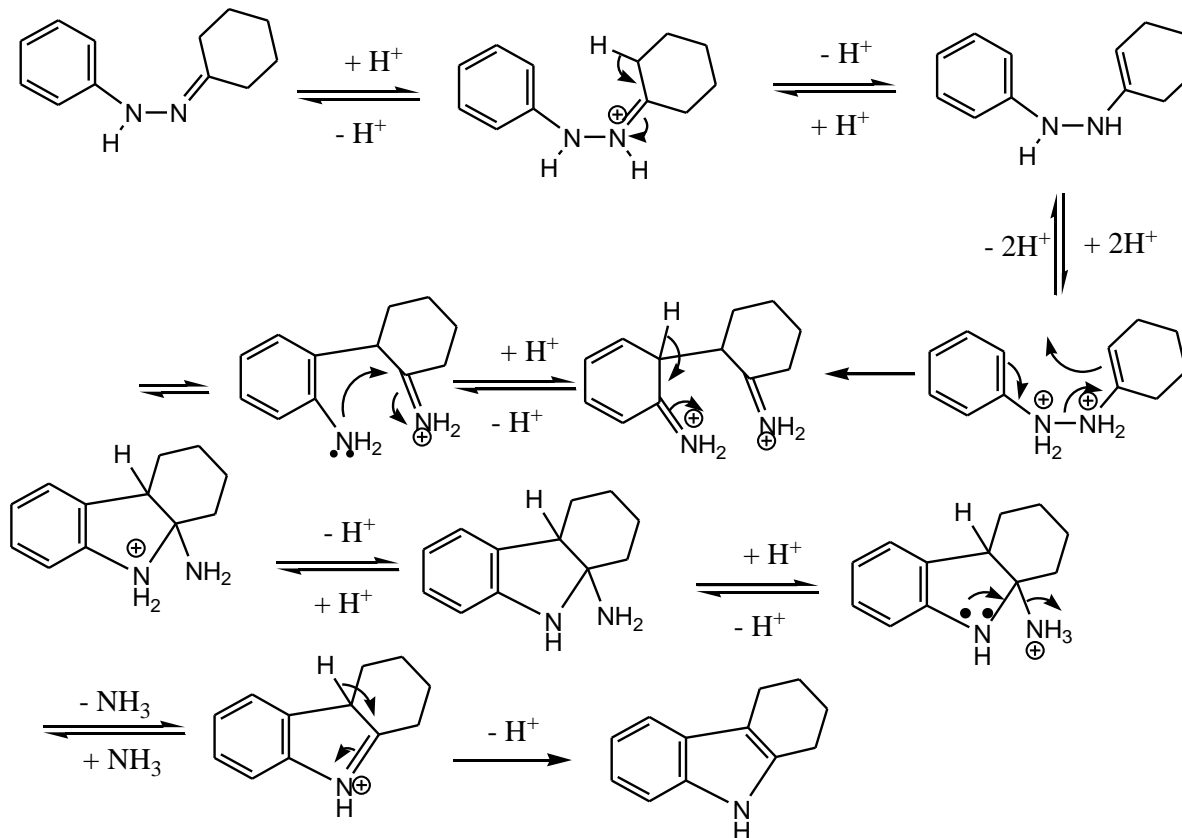
La synthèse la plus générale des indoles est la synthèse de Fischer, dans laquelle la phenylhydrazone d'un aldéhyde ou d'une cétone est traitée avec un catalyseur comme BF₃, ZnCl₂ ou l'acide polyphosphorique (PPA).



Cette réaction ne marche pas avec le phenylhydrazone de l'acétaldéhyde et donc elle ne peut pas être utilisée pour préparer le noyau indole non substitué. Cependant, il peut être généré par décarboxylation de l'acide indole-2- carboxylique, lequel serait obtenu en utilisant le phenylhydrazone de l'acide pyruvique selon le schéma suivant :



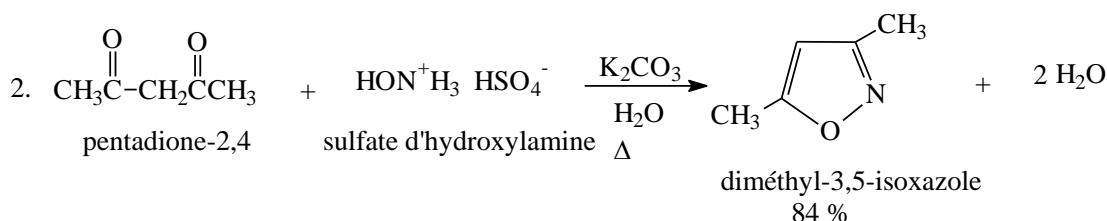
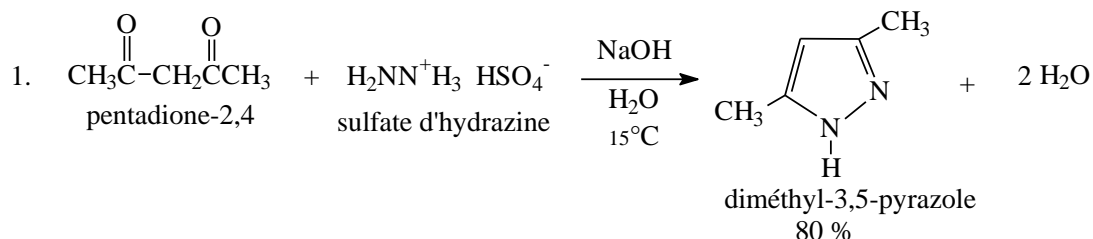
Le mécanisme de la synthèse de Fischer pour le noyau indole a été objet de plusieurs études. Ce qui est évident est que cette synthèse passe par la voie impliquant un réarrangement du type benzénidique



II. 2.1.3. Synthèse des hétérocyclopentadiènes avec deux hétéroatomes

Des réactifs ayant 2 hétéroatomes adjacents, tels que l'hydrazine, l'hydroxylamine, réagissant avec des composés -1,3 ou β-dicarbonylés pour former des pyrazole et isoxazoles.

Exemples :

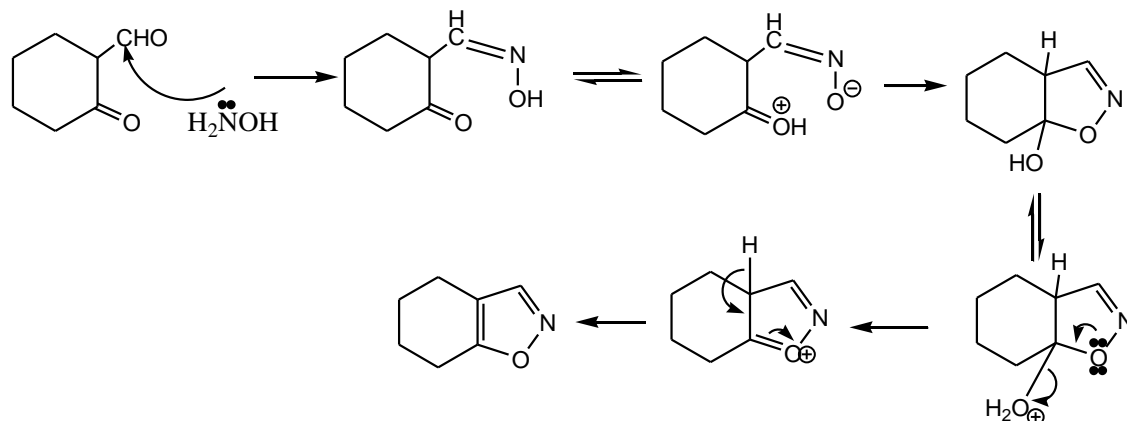


L'hydrazine et l'hydroxylamine sont tous deux des réactifs basiques qui sont plus facilement stockés/manipulés sous forme de sels. En présence d'une base, comme les ions hydroxydes ou carbonate, les nucléophiles libres sont générés et réagissent avec les composés dicarbonylés.

La réaction procède via la formation d'un oxime ou hydrazone qui subit ensuite la cyclisation.

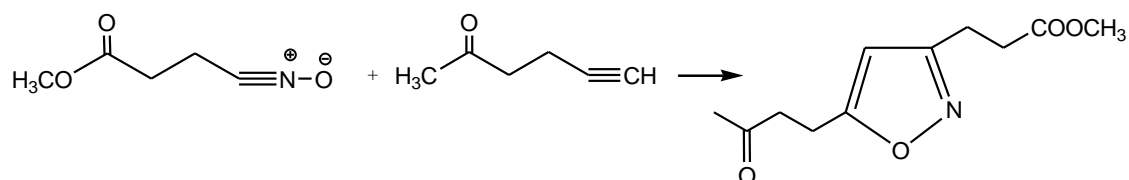
⇒ Si le composé dicarbonylé est symétrique (réaction précédente), un produit unique en résulte quel que soit le groupement carbonyl ayant subi l'attaque nucléophile initiale

⇒ Si le réactif dicarbonylé est asymétrique, il se forme un mélange de produits, à moins qu'un des groupements carbonyles soit beaucoup plus réactionnel face à l'attaque nucléophile que l'autre (schéma suivant)

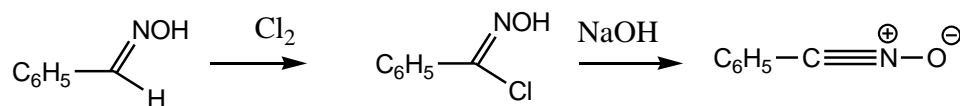


⇒ Si une hydrazine substituée est utilisée, un pyrazole -1 substitué est obtenu.

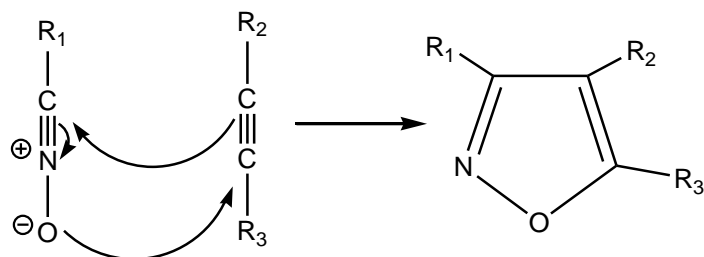
⇒ Une méthode alternative de synthèse des isoxazoles implique la cycloaddition d'un nitrile-oxyde et d'un alcyne terminal



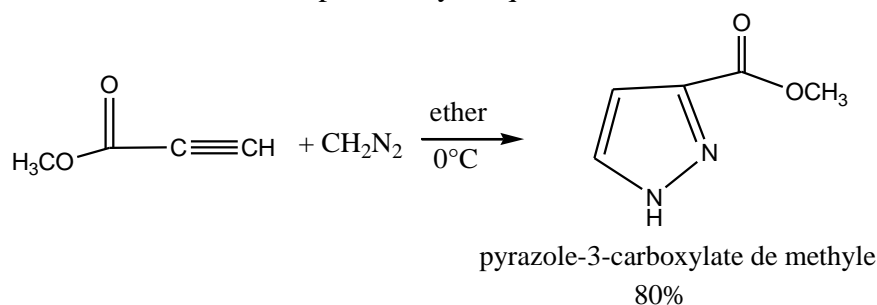
N.B. Les nitriles oxydes sont des composés instables générés par déshydratation d'un chlorure d'acide hydroxamique, lequel est préparé par chloration d'un aldoxime ou encore par déshydratation d'un nitroalcane (Mukayama)



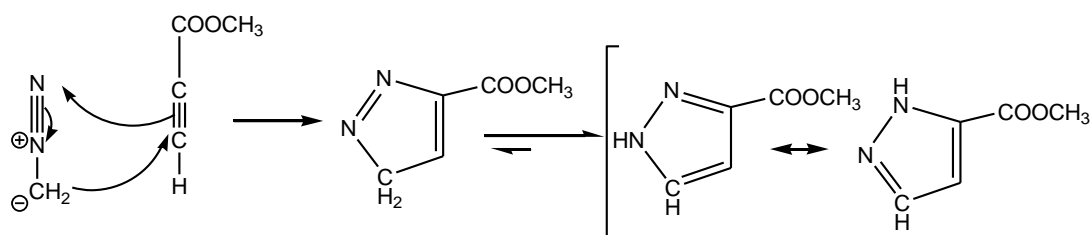
La réaction des nitriles oxydes avec les alcynes et alcènes porte le nom de cycloaddition-1,3-dipolaire. Elle constitue un exemple d'une large classe de telles réactions qui impliquent six électrons dans l'état de transition de Hückel et sont analogues à la réaction de Diels-Alder.



Les pyrazoles peuvent aussi être préparés par cycloaddition-1,3-dipolaire entre le diazométhane et un composé acétylénique.



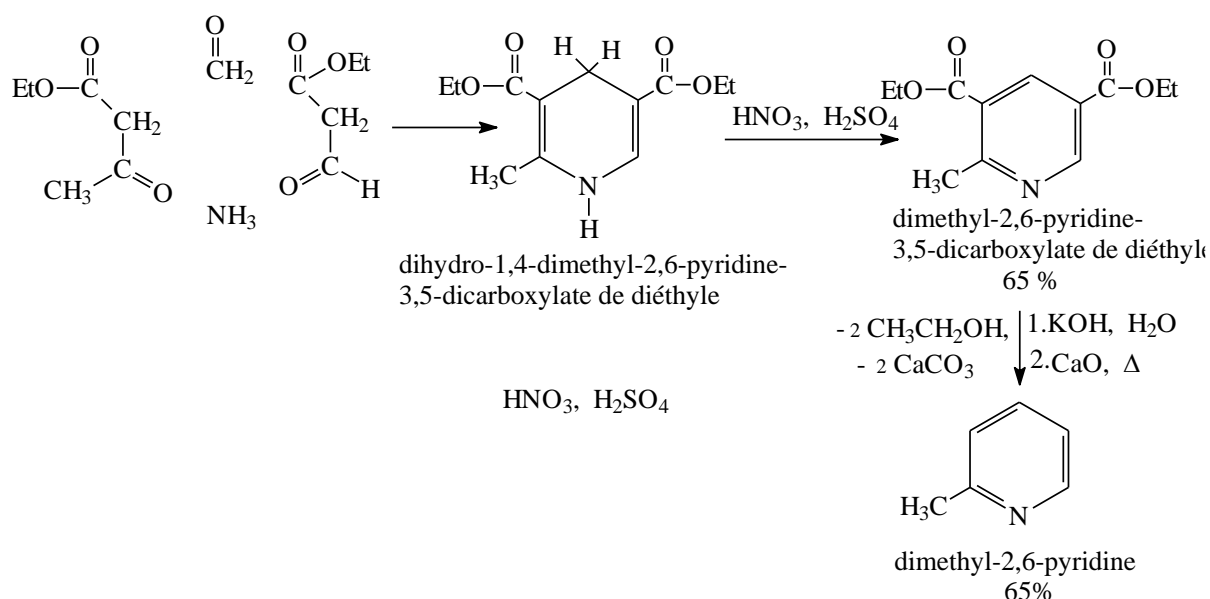
Le mécanisme de la réaction est le suivant:



Le produit de cette réaction est isomérisé en un système aromatique plus stable.

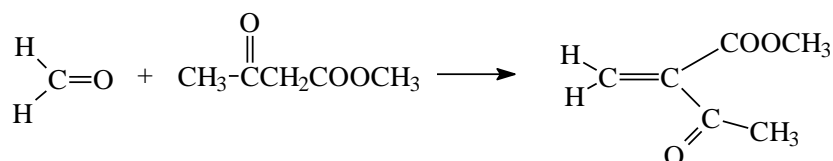
Les imidazoles sont synthétisés à partir de deux composés carbonylés liés ensemble avec des atomes d'azote de l'ammoniac.

dicarbonylé, un aldéhyde et de l'ammoniac se combinent dans un processus comprenant plusieurs étapes pour fournir une dihydropyridine substituée, qui s'oxyde facilement en système aromatique sous l'action de l'acide nitrique comme le montre l'exemple suivant:

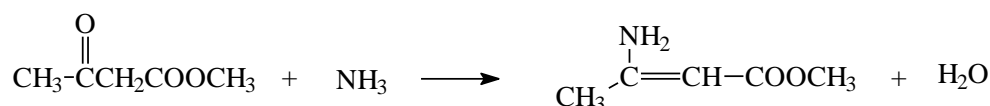


Le mécanisme de formation du dihydropyridine substitué serait constitué de plusieurs étapes:

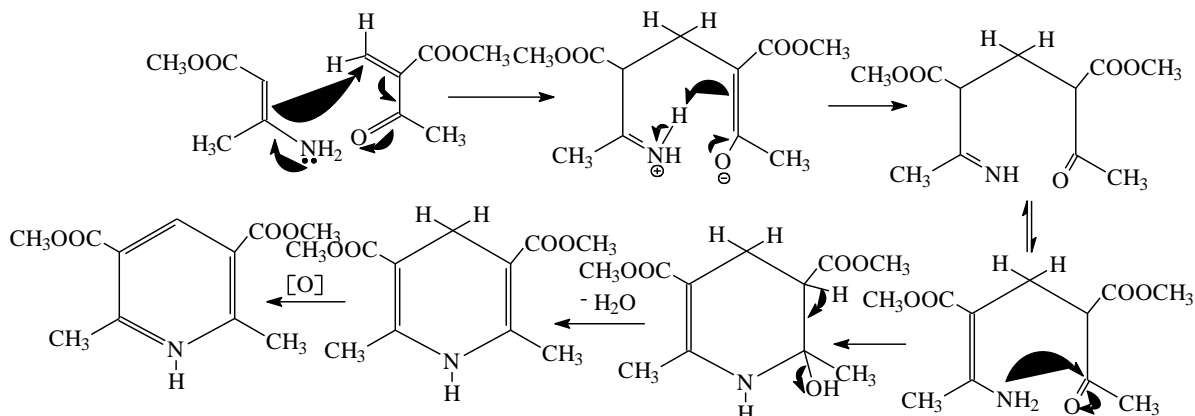
- ❖ La première étape consisterait en une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'ester β -cétonique.



- ❖ D'autre part, une partie du β -céto-ester se condense également avec l'ammoniac pour former l'énamine



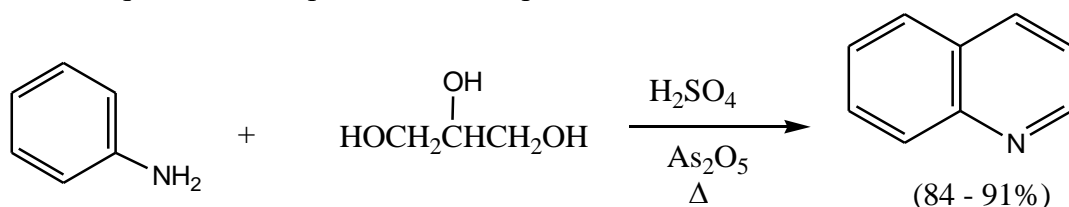
Le β -céto-ester insaturé produit dans la première étape subit ensuite une condensation avec l'énamine produit dans la 2^{ème} étape selon le schéma suivant :



L'agent oxydant de la dernière étape peut être HNO_3 , HNO_2 , la montmorillonite ou agents oxydants métalliques comme $Cu(NO_3)_2$, MnO_2 .

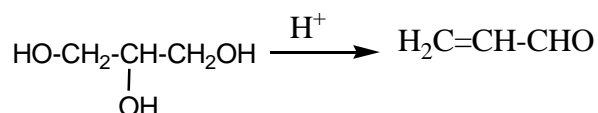
II.2.2.2. Préparation des Quinoléines et isoquinoléines

La synthèse des quinoléines se fait par la réaction de SKRAUP dans laquelle l'aniline ou ses dérivés sont traités avec du glycérol, de l'acide sulfurique et un oxydant tel qu' As_2O_5 et les sels ferriques ou le composé nitro correspondant à l'amine utilisée.

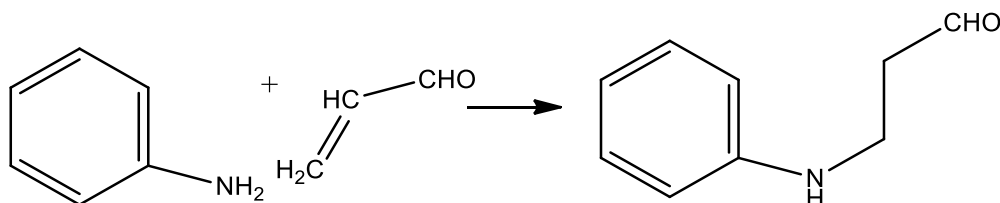


Mécanisme

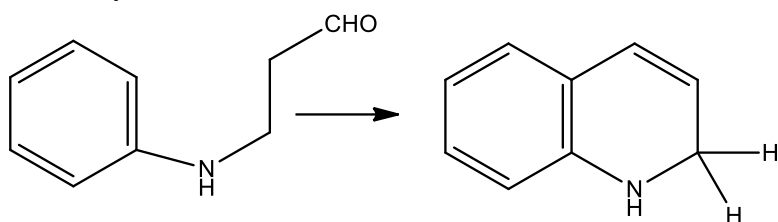
- déshydratation du glycérol en acroléine



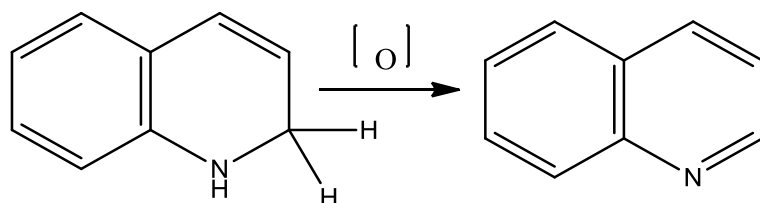
- Réaction d'addition-1,4 de l'acroléine avec l'aniline



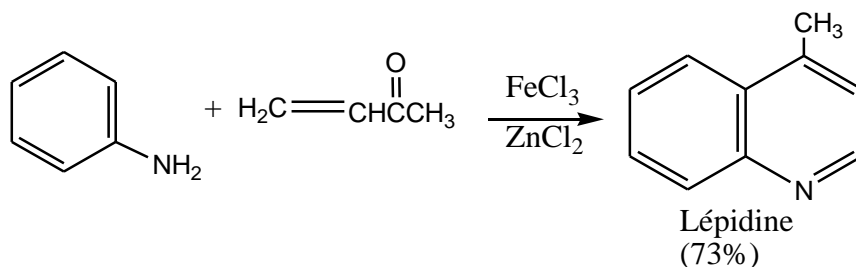
- cyclisation



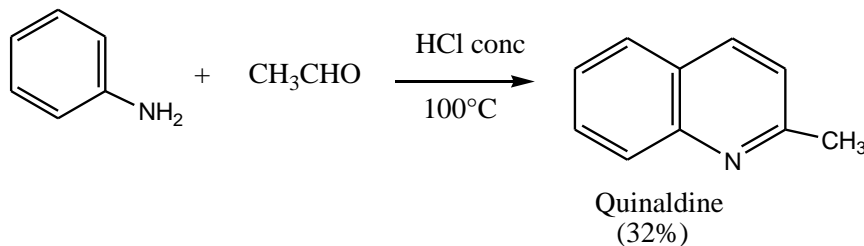
- oxydation



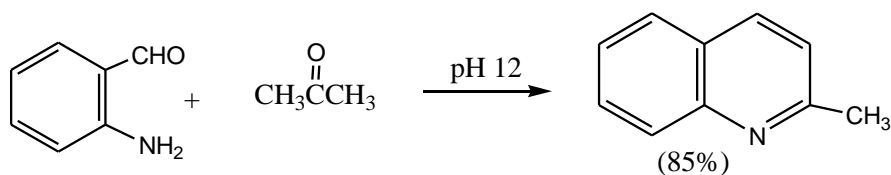
On obtient des résultats similaires avec un composé carbonyle aldéhydique ou cétonique α, β -insaturée.



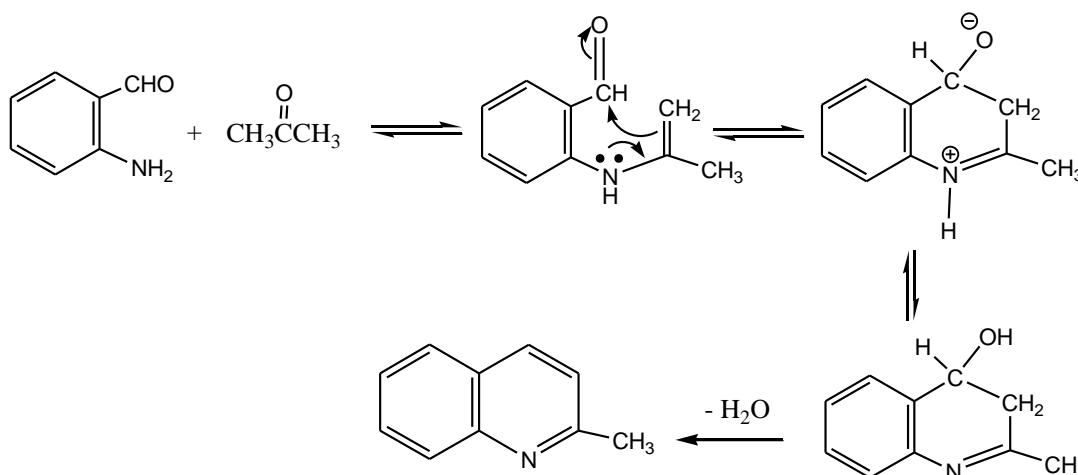
Si on utilise un aldéhyde saturé, une condensation aldolique initiale donne un aldéhyde α, β -insaturé qui peut alors s'engager dans une condensation normale. Réaction de DOBNER-MILLER



La 2ème méthode générale de préparation des quinoléines est la synthèse de FRIEDLANDER: un ortho amino-benzaldéhyde se condense avec une cétone.

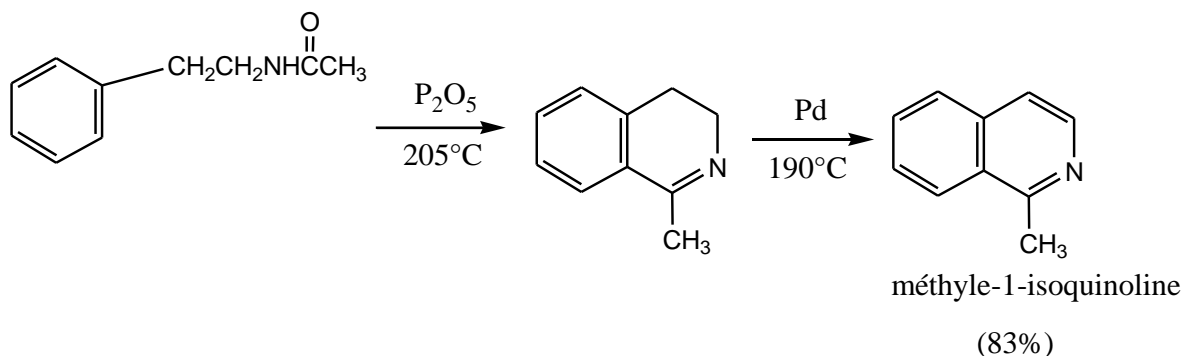


Mécanisme.



Les isoquinolines, eux, sont aisément préparés par la réaction de BISCHLER-NAPIERALSKI: Un dérivé acyle d'un β -phényléthylamine est traité avec un agent déshydratant pour donner un dihydroisoquinoline qui est ensuite déshydrogéné pour donner

l'isoquinoline.

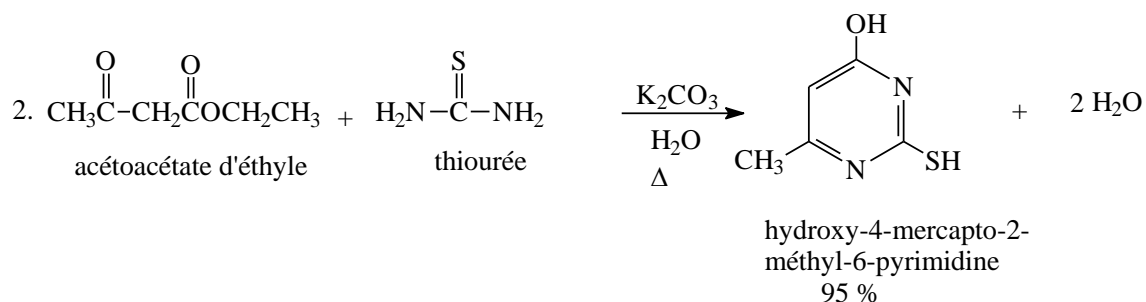
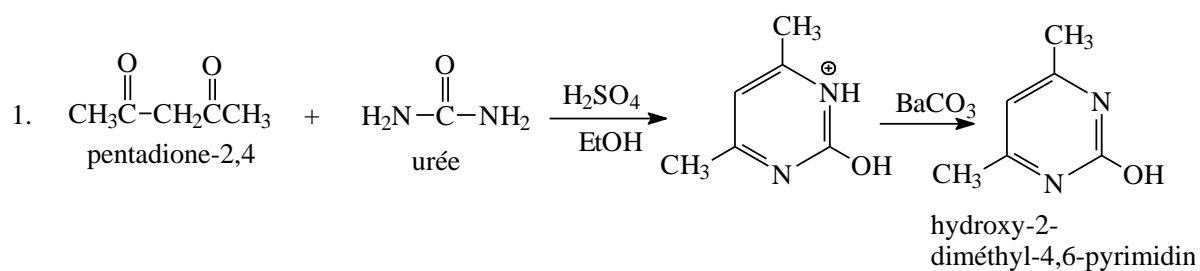


II. 2.2.3. Préparation des azines

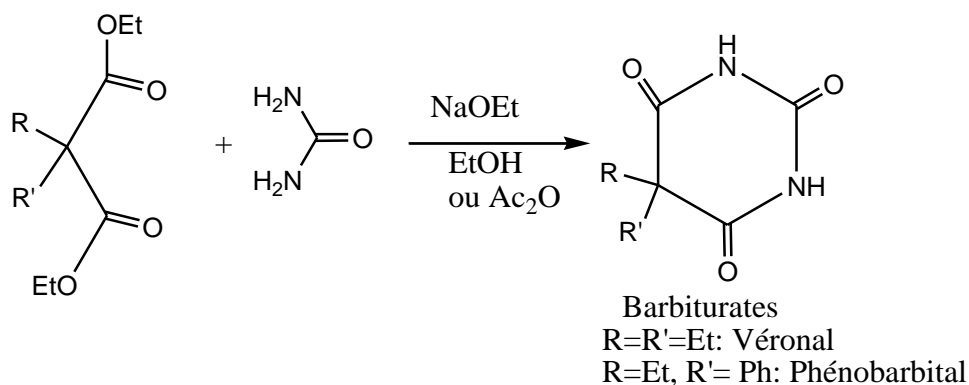
⇒ Les pyrimidines

La grande préoccupation concerne l'obtention/ la synthèse des pyrimidines à cause de leur importance comme médicaments et comme bases constituantes des acides nucléiques.

Pour leur synthèse, un composé dicarbonylé est condensé avec un réactif dont la structure ressemble à celle de l'urée et les produits formés dépendent des substituants présents sur chaque réactif comme le montrent les schémas suivants:

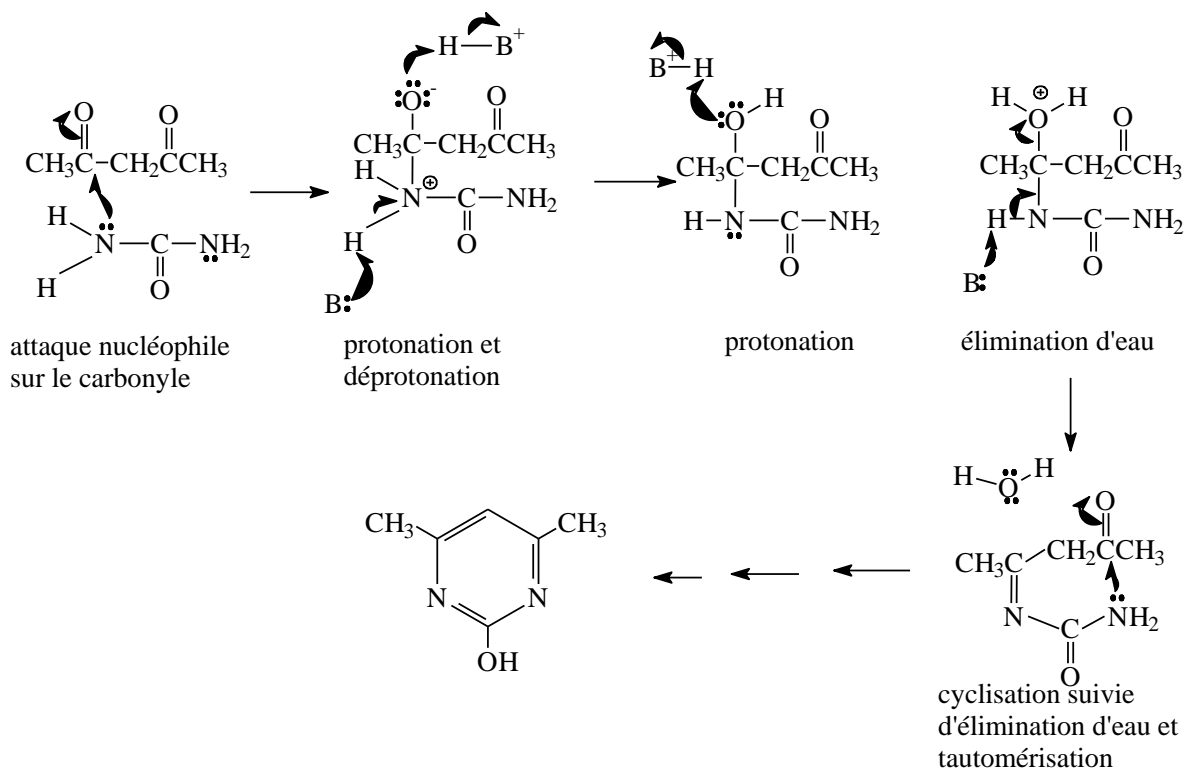


N.B.: Une des applications de cette voie la plus générale pour créer un noyau pyrimidine est la synthèse des barbituriques à partir des dérivés de diéthyle malonate et d'urée.



Pour étudier le mécanisme de la réaction, considérons le cas de l'exemple 1.

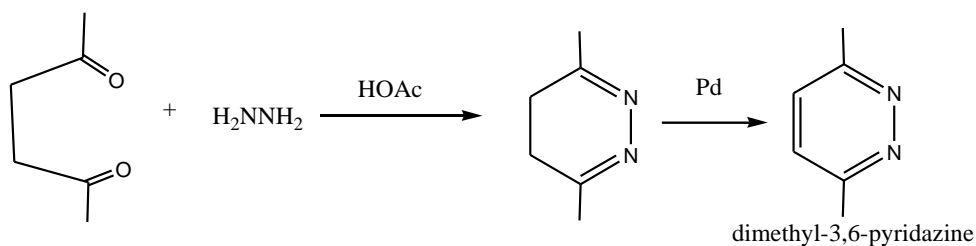
Dans le pentadione-2,4, les groupes carbonyles n'ont pas de bons groupes sortants qui leur sont liés; pour cela, sa réaction avec l'urée procède par condensation du groupe amine de l'urée avec le groupe carbonyle cétonique suivie de la tautomérisation au système aromatique.



N.B. Lorsqu'un ester procure un des groupes carbonyles, comme dans le diéthylmalonate ou dans l'acétoacétate d'éthyle, un alcooxyde sert de groupe sortant, ce qui conduit à une voie différente pour la réaction de condensation et le groupement carbonyle de l'ester est retenu sur le noyau pyrimidine (voir schéma de synthèse des barbiturates)

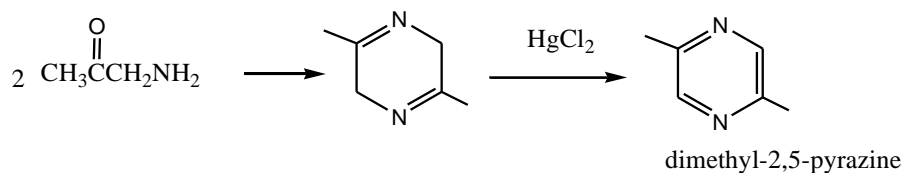
⇒ **Les pyridazines**

Les pyridazines sont préparés par la réaction d'hydrazine avec des composés 1, 4-dicarbonylés.



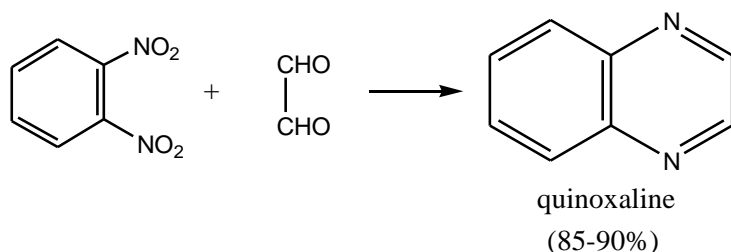
⇒ Les pyrazines

Les pyrazines résultent de la dimérisation des composés α -amino-carbonylés. Le produit intermédiaire, dihydropyrazine, s'oxyde en pyrazine.



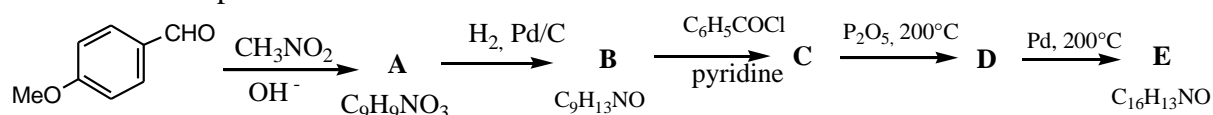
Les pyrazines sont également obtenus à partir de la condensation des diamines-1,2 avec des composés 1,2-dicarbonylés.

Lorsque 1,2-diaminobenzène (o-diamino-benzène) est utilisé, le produit est un benzopyrazine (quinoxaline).



Exercices .

- Compléter la suite de réactions suivantes en attribuant aux lettres A jusque E les structures correspondantes.



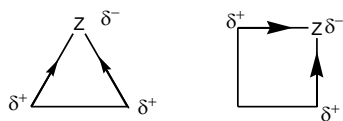
III. Structure et propriétés chimiques des hétérocycles

III.1. Structure-réactivité des hétérocycles non aromatiques

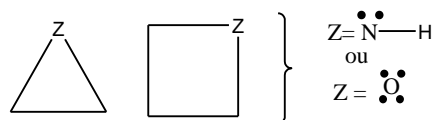
III.1.1. Cycles à 3 ou 4 sommets

Ces composés sont très réactifs à cause de la forte contrainte angulaire ressentie, d'où la tendance qu'ils ont à s'ouvrir facilement. Les cycles à 3 sommets sont plus contraints que cycles à 4 et sont plus réactifs. Mais cette réactivité dépend aussi de l'électronégativité de l'hétéroatome.

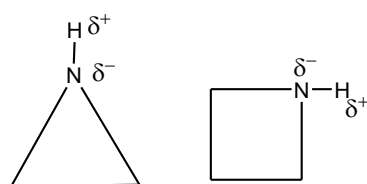
En effet la liaison carbone-hétéroatome est polarisée, ce qui confère un caractère électrophile au C lié à l'hétéroatome qui devient ainsi sensible aux attaques nucléophiles.



Comme l'atome Z hétéroatome possède au moins un doublet d'électrons libres n, il a des propriétés basique et nucléophile.

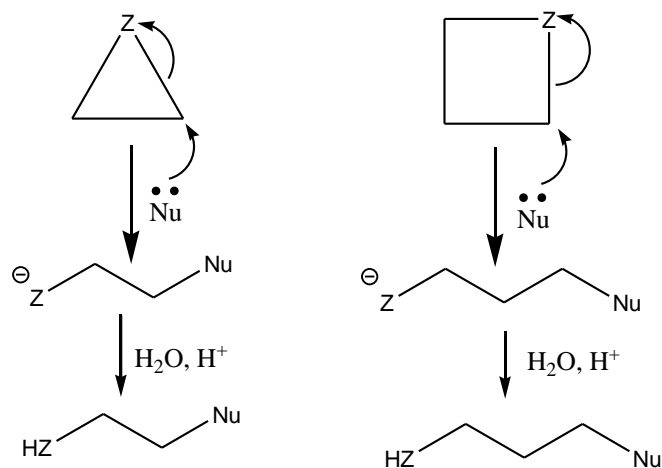


Cela s'observe avec les cycles azotés non substitués sur l'hétéroatome en présence d'une base forte (NaH par exemple), il y a arrachement de l'hydrogène lié à l'azote.

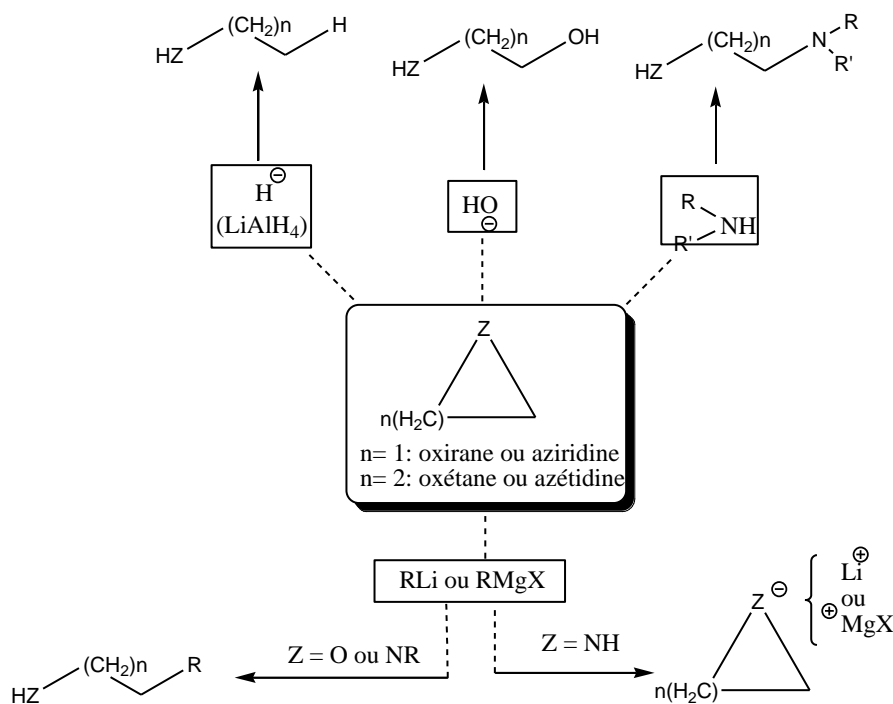


Réactions en présence de nucléophiles

L'attaque d'un nucléophile sur ces cycles conduit à l'ouverture du cycle comme le schéma le montre.

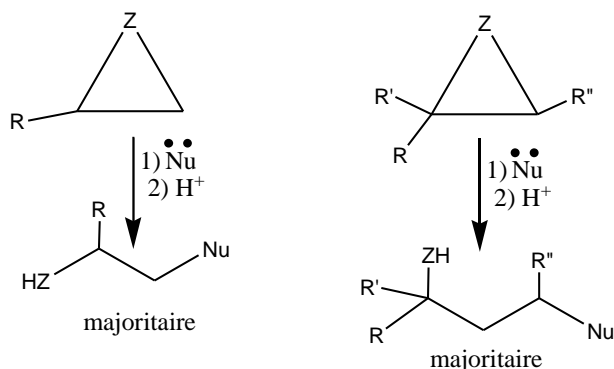


Pour cette réaction de nombreux nucléophiles peuvent être utilisés : hydrure, hydroxyde, amines, ...

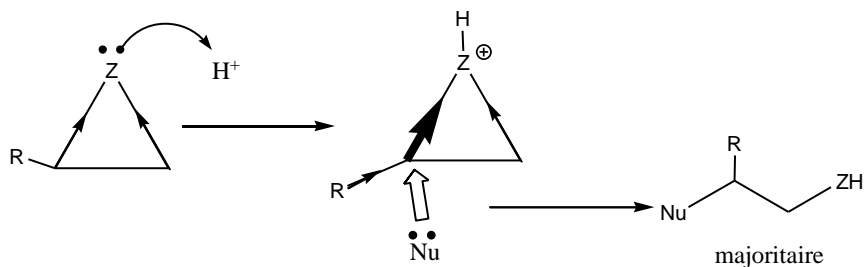


Dans le cas de cycles symétriques, l'ouverture du cycle conduit à un même produit alors que dans les cas de cycles dissymétriques où les carbones liés à l'hétéroatome sont monosubstitués par des groupements alkyls différents, l'addition du nucléophile peut se faire sur l'un ou l'autre des carbones liés à l'hétéroatome et la régiosélectivité est faible, peu prévisible puisque les deux isomères sont obtenus chacun à plus ou moins 50%.

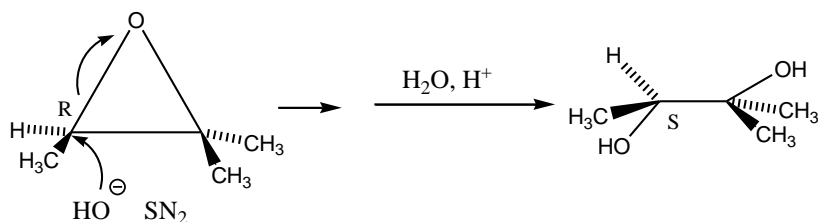
Dans le cas des cycles dissymétriques liés à la substitution des deux carbones, alors la régiosélectivité est remarquable. Et, elle diffère selon qu'il y a ou non catalyse acide. En absence d'acide, l'orientation est régie par les effets stériques : le nucléophile s'additionne sur le carbone moins encombré.



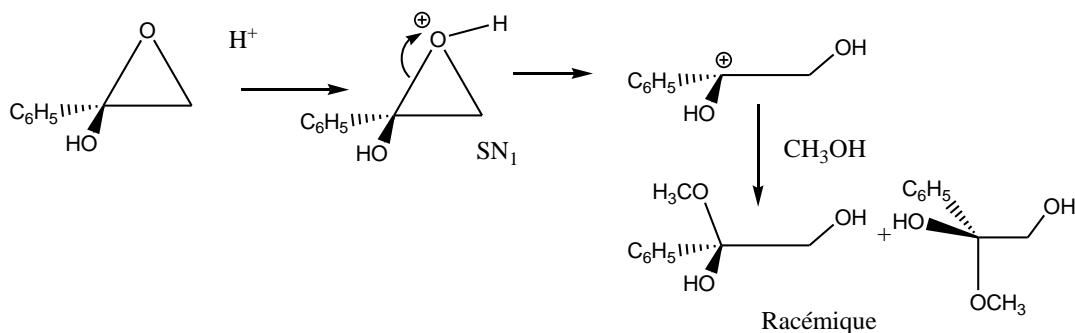
Alors qu'en présence d'acide, il y a protonation de l'hétéroatome et là deux phénomènes s'observe : augmentation de la polarisation des liaisons C-hétéroatome par conséquent réactivité accrue et compensation électronique de la charge positive créée sur l'hétéroatome par les carbones voisins. Et, cette compensation sera plus importante que le C a une plus grande densité électronique (C donc plus substitué par d'autres alkyls) ce qui entraîne un appauvrissement électronique au niveau de ce carbone, qui sera plus susceptible à l'attaque du nucléophile. On observe une régiosélectivité inverse à celle observée en absence d'acide



Pour les époxydes ou oxiranes ayant un carbone stéréocentre, lors d'attaque de nucléophile, l'ouverture du cycle se fait en suivant un mécanisme S_N2 .

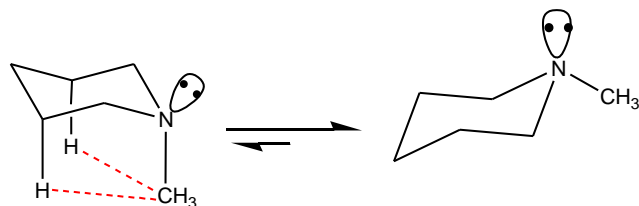


Alors qu'avec catalyse acide, le mécanisme suivi est celui d'une S_N1 .

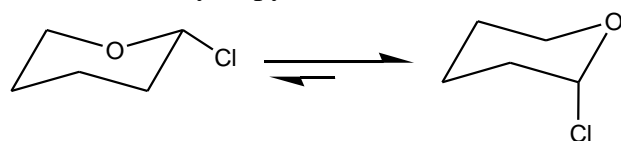


III.1.2. Cycles saturés à 5 et 6 sommets

Ces cycles adoptent les conformations des carbocycles. Ainsi par exemple pour le composé N-méthyle-pipéridine, la conformation privilégiée est la conformation chaise avec le groupement méthyle en équatorial plutôt qu'axial, cela parce que ce groupement méthyle est plus encombrant que le doublet n.



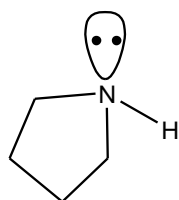
Un cas particulier de conformations s'observe lorsque le C lié à l'hétéroatome est aussi lié à un autre hétéroatome. Dans ce cas, il s'observe le phénomène de l'effet anomère s'explique par des considérations électroniques et orbitaire si bien que la conformation majoritaire donc plus stable est celle dont l'hétéroatome se trouve en position axiale. C'est le cas du chloro-2-tetrahydropyrane.



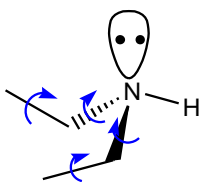
La réactivité des cycles à 5 et 6 sommets a des caractéristiques semblables à celle des plus petits cycles comme la polarisation de la liaison C-Z, les propriétés de basicité et de nucléophilie ainsi que l'acidité de l'hydrogène lié à l'hétéroatome. Mais elle présente une différence majeure due au fait qu'il n'y a plus de tension du cycle d'où une moindre tendance à l'ouverture du cycle.

b.1. Réactivité des cycles azotés

Basicité : ils sont généralement plus basiques que leurs homologues acycliques. Cela s'explique par la libre rotation autour de l'azote des amines acycliques qui entraîne une gêne stérique plus importante aux alentours du doublet n de l'azote

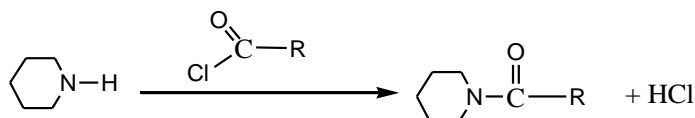


pyrrolidine; pKa = 11.3



diéthylamine; pKa = 10.5

Nucléophilie : la nucléophilie des cycles azotés ressemblent à celle des amines secondaires et donc une réactivité similaire.

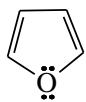


Ils ont une faible réactivité, ce qui justifie leur utilisation comme solvant polaire aprotique dans la solvataion des cations assurant ainsi une meilleure libération de l'anion associé.

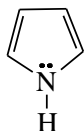
III.2. Structure-propriétés des hétérocycles aromatiques

III.2.1. Les hétérocyclopentadiènes aromatiques

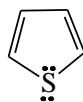
Ces composés sont: le pyrrole, le furane et le thiophène qui sont des hétéro-1-cyclopentadiène-2, 4. Leurs structures sont les suivantes:



furane

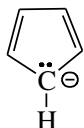


pyrrole



thiophène

Leur structure se caractérise par une entité butadiène pontée par un hétéro atome porteur de doublet n. Il s'est avéré que ces systèmes possèdent des électrons π délocalisés formant une infrastructure aromatique à 6 e^- . Leur structure électronique est similaire à celle de l'anion cyclopentadiényl suivant:



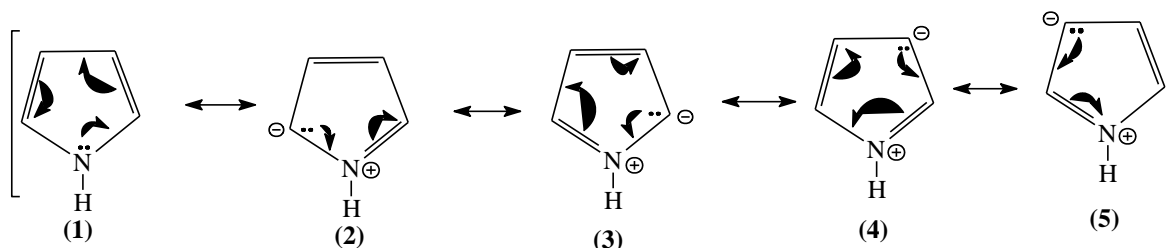
Afin de maximiser le recouvrement des orbitales, les hétéro atomes sont hybridés sp^2 , de façon que le doublet n à délocaliser soit dans l'orbital p restant.

Ainsi, dans le pyrrole, l'azote hybridé sp^2 porte un hydrogène situé dans le plan de la molécule.

Dans le cas du furane et du thiophène, la 2^{ème} paire d'és libres est située dans l'une des orbitales sp^2 de façon coplanaire et par conséquent ne peut pas réaliser un recouvrement.

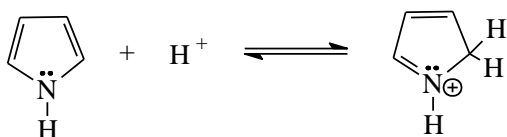
La délocalisation du doublet n chez ces composés se décrit par des structures de résonance avec séparation de charge.

Cas du pyrrole:



De ces structures, il y en a 4 qui sont dipolaires avec une charge positive sur l'hétéro atome et une charge négative apparaissant successivement sur chacun des carbones. Cela suggère que l'hétéro atome est relativement pauvre en π et que les C sont riches en π . Et, effectivement, la réactivité de ces composés confirme /corrobore ces prévisions.

Exemple:



Exercice: utilisant la théorie de résonance, expliquez pourquoi le pyrrole se protone au niveau du C et non sur l'azote.

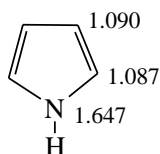
Le pyrrole présente 6 π délocalisés en comptant le doublet libre n de l'atome d'azote ($4n + 2 = 6$, $n=1$; selon la loi empirique de Hückel). Le pyrrole est donc un composé aromatique. Cette délocalisation du doublet n de l'azote a pour effet de diminuer la densité électronique autour de cet atome et de rendre le groupement NH faiblement acide.

Les cinq structures résonantes écrites pour cette molécule ne sont pas équivalentes à cause de la présence de cet hétéro atome. La structure non chargée est la plus prépondérante, selon les règles de la mésomérie. De plus, parmi les structures chargées, celles dont l'éloignement des charges est le plus faible c'est-à-dire les formes 2 et 3, sont les plus représentatives que les formes 4 et 5. Cela explique pourquoi au cours des réactions du noyau pyrrole avec des électrophiles, ils se fixent préférentiellement sur la position du C₂ plutôt que le C₃. L'énergie de résonance

du pyrrole est 100 KJ/mole alors que celle du benzène est de 153 KJ/ mole ; le pyrrole possède donc une stabilité chimique plus faible que le benzène.

En considérant l'effet électronique de l'atome d'azote dans le cycle, on constate qu'à l'effet mésomère donneur s'oppose l'effet inducteur accepteur de cet atome et c'est l'effet mésomère qui l'emporte sur l'effet inducteur.

Et, l'étude de la densité électronique montre que les atomes du cycle ont des valeurs supérieures à 1, ce qui est une preuve de plus de la contribution des π libres de l'atome d'azote à l'aromaticité. On dit que le cycle est « π -excédentaire » (plus d'un π délocalisé par atome du cycle aromatique)



densités électroniques
des atomes du pyrrole

Si l'on effectue les mêmes mesures sur la pyrrolidine, son homologue non aromatique, il se comporte comme une amine cyclique secondaire : seul l'effet inducteur de l'azote intervient.

Cas du thiophène et du furane

Le remplacement de CH de l'anion cyclopentadiényle par S ou O conduit aux hétérocycles thiophène et furane, plans et aromatiques. Les hétéro atomes dans le thiophène et le furane ont un doublet libre dans une orbitale sp^2 située dans le plan du cycle. Les formes limites de ces hétérocycles sont analogues à celles du pyrrole, mais celles qui portent des charges équivalentes aux formes limites 2, 3, 4 et 5 du pyrrole ont une contribution moins importante que dans le pyrrole et l'effet mésomère donneur des hétéro atomes est insuffisant pour contrebalancer leur effet inducteur accepteur.

Ainsi, contrairement à ce qui est observé pour le pyrrole, les dipôles du furane et du thiophène sont dirigés vers les hétéro atomes comme pour leurs dérivés saturés THF et tetrahydro thiophène ou thiolane.

L'aromaticité du thiophène, définie en fonction des valeurs des énergies de résonance, est supérieure à celles du pyrrole et du furane ; mais inférieure à celle du benzène :

Furane (comprise entre 62,3 et 96,2 kJmole^{-1} selon les publications) < pyrrole (100 kJmole^{-1}) < thiophène (120 kJ / mole) < benzène (150 kJ/mole).

Ces résultats sont la conséquence :

- du plus grand volume atomique du S par rapport à ceux à l'azote et de l'oxygène d'un côté.
- d'une délocalisation, plus facile, des électrons libres
- des électronégativités relatives des hétéroatomes O (3.5), N (3.0) et S (2.5)

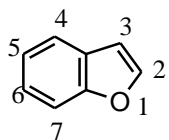
La faible aromaticité du furane a pour conséquence un comportement de diène cyclique dans certaines, réactions (addition –élimination, réactions de Diels-Alder)

Le thiophène a un comportement chimique analogue à celui du benzène.

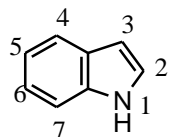
III.2.2. Structure et Réactivité des hétérocyclopentadiènes condensés

Les benzofurane, indole et benzothiophène sont des dérivés hétérocycliques formés d'un cycle benzénique accolé à un cycle de furane, de pyrrole et de thiophène respectivement. Le carbazole est un dibenzopyrrole, analogue à l'anthracène.

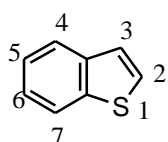
Dans ces hétérocycles, benzofurane, indole et benzothiophène, les noyaux sont numérotés en partant de l'hétéroatome, mais le carbazole est numéroté comme l'anthracène.



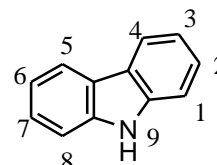
Benzofurane



Indole



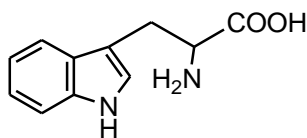
Benzothiophène



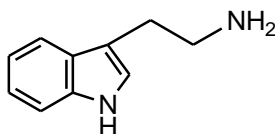
Carbazole

Parmi les quatre systèmes, les indoles sont de loin les plus importantes puisque beaucoup de produits naturels renferment le noyau indole. L'indole et les indoles simples alkylés sont des solides cristallins décolorés d'odeurs variant de celle similaire au naphthalène (indole) à la matière fécale pour le skatole ou methyl-3-indole. Le tryptophane est l'un des acides aminés essentiels à noyau indole. Les plantes supérieures dégradent cet AA en hétéoauxine (Acide indole-3-acétique) qui est une hormone des plantes. Les bactéries dégradent l'AA tryptophane en tryptamine qui constitue la base structurale de certains alcaloïdes à cycle condensé.

Exemples :



Tryptophane

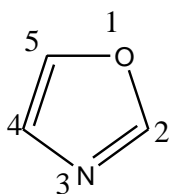


Tryptamine

Le principal effet de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle est d'augmenter la stabilité de ce dernier, mais aussi de changer l'orientation préférentielle de l'hétérocycle en substitution électrophile du C₂ au C₃.

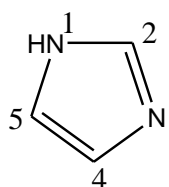
III.2.3. Structure et Propriétés des hétérocyclopentadiènes à deux hétéroatomes: les azoles

Les azoles sont des hétérocyclopentadiènes avec deux hétéroatomes dont un, au moins, est l'azote. Leur nom et leur numérotation est donné dans le schéma suivant.



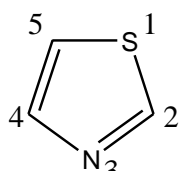
oxazole

Téb = 70°C



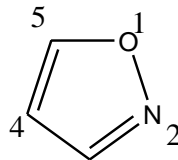
imidazole

263°C
T_f: 90°C



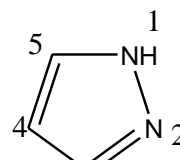
thiazole

117°C



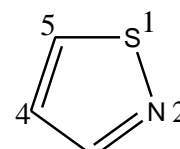
isoxazole

95°C



pyrazole

188°C
T_f: 70°C



isothiazole

113°C

Du point de vue des orbitales moléculaires, les azoles sont similaires aux hétérocycles aromatiques simples. Par exemple, dans l'imidazole, chaque carbone et l'azote sont hybridés

sp^2 . L'azote forme deux liaisons σ avec les carbones voisins et une autre avec l'hydrogène. L'autre azote possède un doublet n dans le 3^{ème} orbitale sp^2 . Le système d'orbitales moléculaire π est formé d'orbitales p_z de chaque atome formant le cycle (fig 11)

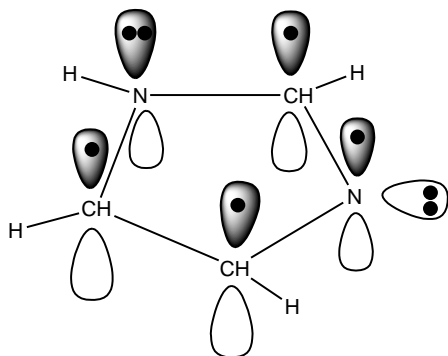
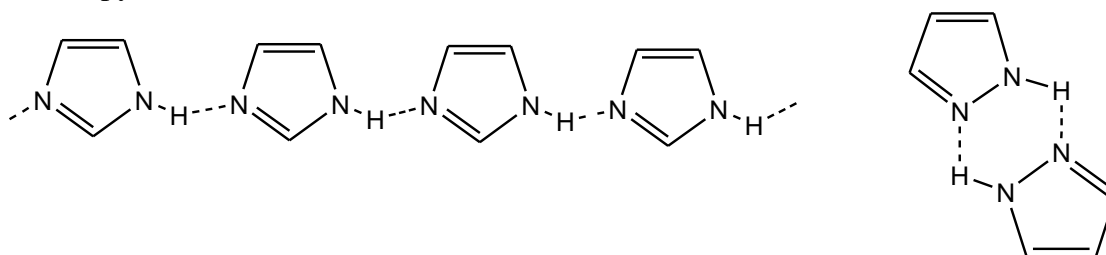
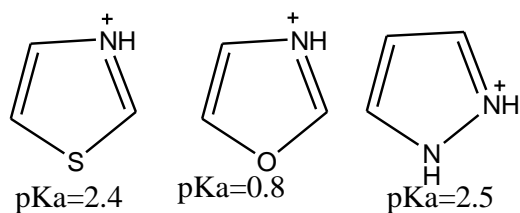


Figure 11: Structure orbitale de l'imidazole

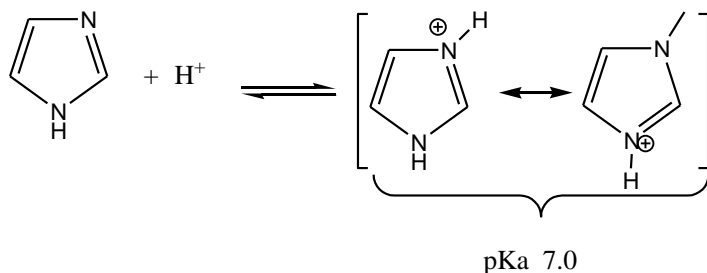
Les propriétés physiques des azoles simples montrent que l'imidazole et le pyrazole ont des points d'ébullition anormalement élevés et sont les seuls azoles simples solides à température ordinaire. Ces propriétés résultent des liaisons hydrogène intermoléculaires. Avec l'imidazole, la liaison hydrogène conduit à un polymère linéaire alors qu'on obtient un dimère avec le pyrazole.



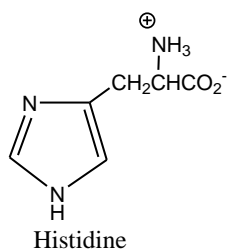
Comme la pyridine (pK_a 5.2), le thiazole (pK_a 2.4), le pyrazole (pK_a 2.5) et l'oxazole (pK_a 0.8) sont des bases faibles.



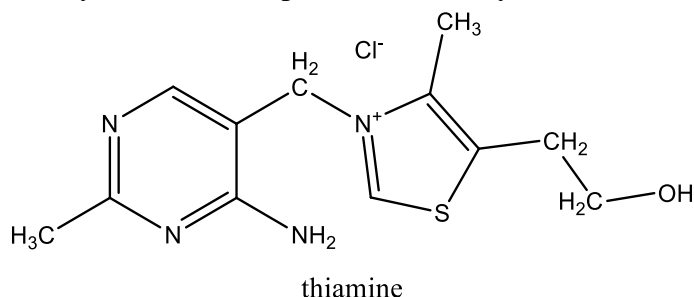
Néanmoins, contrairement à ces résultats, l'imidazole semble être anormalement basique pour un composé avec des azotes hybridés sp^2 (pK_a 7). Cette augmentation de la basicité de l'imidazole serait due à la symétrie des acides conjugués ainsi qu'à la stabilisation par résonance en découlant.



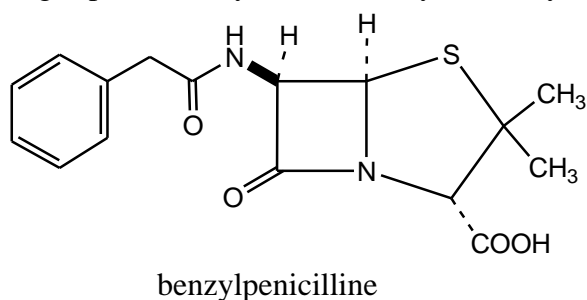
La basicité élevée de l'imidazole est due à la symétrie de l'acide conjugué et la stabilisation par résonance. La basicité de l'imidazole joue un rôle important dans les processus biologiques. Le noyau imidazole dans l'histidine est un accepteur de protons dans les sites actifs des enzymes.



Le noyau thiazole est aussi important dans la nature. Dans la vitamine B₁, la thiamine est un coenzyme nécessaire pour la décarboxylation des céto-acides.



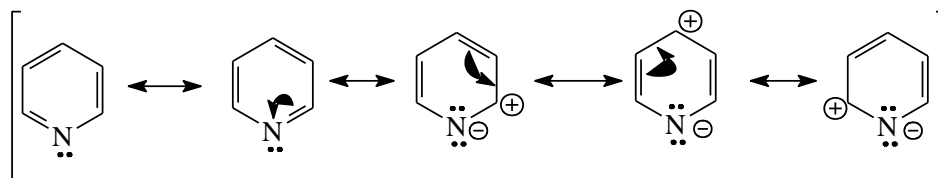
Dans le squelette de la pénicilline (un des premiers et toujours le plus important antibiotique à large spectre), on y trouve un noyau tetrahydrothiazole.



III.2.4. Structure et propriétés chimiques de l'azabenzène ou pyridine

La pyridine est une imine cyclique contenant un atome d'azote hybridé sp^2 . Contrairement au pyrrole, un seul électron se trouve dans l'orbitale p de l'azote pour compléter l'arrangement électronique π de façon à rendre le cycle aromatique et la paire d'és libre est localisée dans l'une des orbitales hybrides sp^2 situées dans le plan de la molécule.

Ainsi dans la pyridine, l'hétéro atome n'apporte pas de densité électronique supplémentaire au reste de la molécule, mais plutôt, à cause de son électronégativité élevée par rapport au C, draine/aspire vers lui la densité électronique du cycle, tant par effet inductif que par mésomerie. Les formes résonantes de la pyridine



Vu que la paire d'électrons de l'azote n'est pas sollicitée par la conjugaison, la pyridine se comporte comme une base faible. C'est cette propriété qui est exploitée dans plusieurs réactions organiques faisant intervenir la pyridine. La plupart d'alkylpyridines ont des noms communs. Les plus importants sont les picolines (méthylpyridine), les lutidines (diméthylpyridines) et collidine (triméthyl-2, 4, 6-pyridine) (Fig. 12).

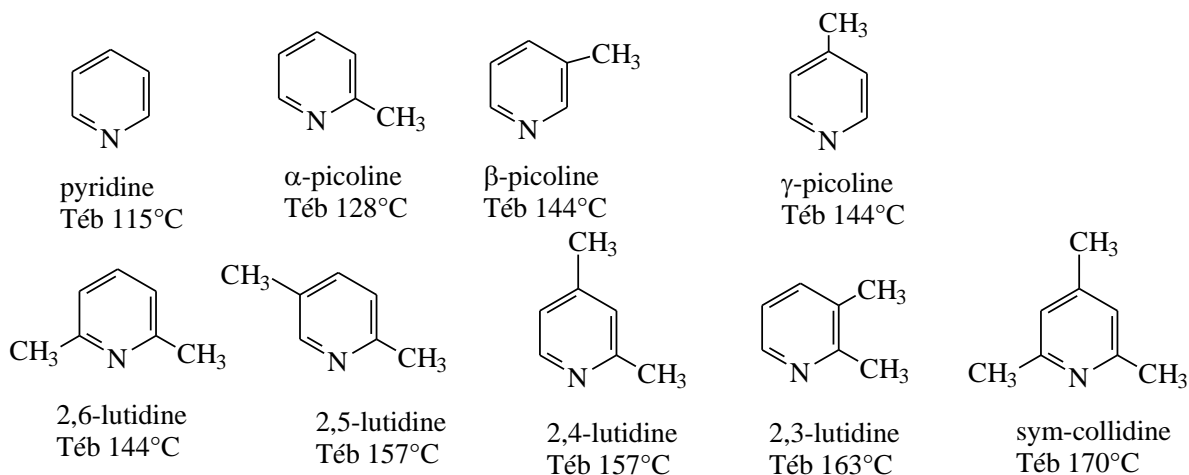
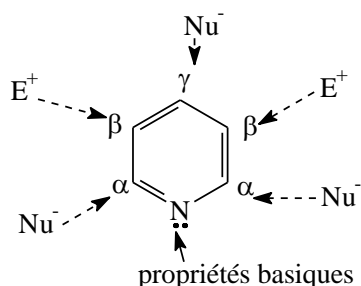


Figure 12: Les noms communs des alkylpyridines

Caractère aromatique et basique de la pyridine

La pyridine est un composé aromatique qui ne diffère du benzène que par le remplacement d'un groupement CH par N. Le nombre d'és π délocalisés correspondant aux trois doubles liaisons est de 6 ($4n+2=6$, $n=1$). Le doublet de l'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité contrairement au pyrrole. La pyridine n'est pas absolument plane à cause de la géométrie des orbitales atomiques de l'azote.

Le caractère aromatique de la pyridine est mis en évidence par sa stabilité chimique, son énergie de résonance (117 KJ/mole): l'azote exerce un effet inducteur attracteur d'où sa densité électronique supérieure à celle des C du cycle. A cet effet inducteur s'ajoute un effet mésomère attracteur qui oriente la délocalisation électronique vers le **groupe azométhine** $>C=N-$, ce qui affecte une charge négative à l'azote dans les 4 formes résonantes de la pyridine. Les formules résonantes de la pyridine montrent que les atomes de C en position α de l'azote (càd C_2 et C_6) et en position γ ou (C_4) ont les densités électroniques les plus faibles, tandis que ceux en position β (C_3 et C_5) ont des valeurs proches de celles des carbones benzéniques. Donc les substitutions électrophiles seront orientées vers les positions des C_3 ou C_5 (β) tandis que les attaques des réactifs nucléophiles se feront préférentiellement en position des C_2 ou C_6 (α) puis en position du C_4 (γ).

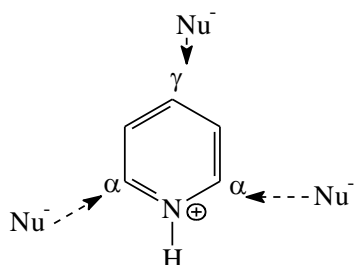


Le doublet libre de l'azote localisé dans une orbitale hybridé sp^2 , n'étant pas délocalisé, il confère à cet atome un caractère basique. La pyridine est donc une base faible avec un pK_a 5,23. Cette faible basicité de la pyridine est en contradiction avec les observations évoquées plus haut sur les effets inducteur et mésomère. Jusque-là on explique cela par l'hybridation sp^2 de l'azote dans le cycle : le doublet de l'azote est fortement retenu à l'hétéro atome, ce qui rend difficile sa protonation et diminuerait sa basicité. Cet effet est encore plus net dans les nitriles où le doublet de l'azote se trouve dans une orbitale sp et leur basicité est insignifiante.

N.B. La pyridine est souvent utilisée comme solvant polaire aprotique basique ou simplement ajoutée au milieu réactionnel pour neutraliser les acides formés comme produits secondaires des réactions.

Caractère aromatique de l'ion pyridinium

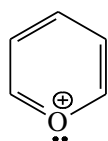
L'ion 1H-pyridinium est isoélectronique du benzène, à la différence près que l'azote est chargé. Cet ion est aromatique.



L'effet de la charge de l'azote affecte les carbones du cycle et plus particulièrement ceux situés en α , γ de l'hétéro atome, en diminuant leurs densités électroniques qui deviennent plus faibles que dans la pyridine: cela facilite les réactions avec des réactifs nucléophiles et rend très difficile les réactions avec les réactifs électrophiles.

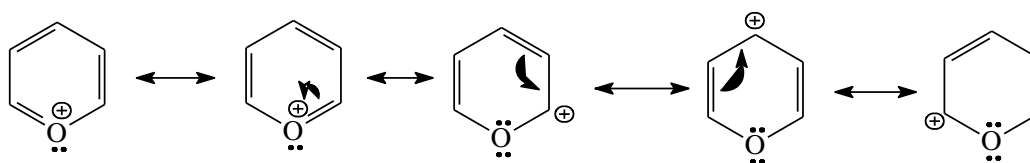
A. *Caractère aromatique de l'ion pyrylium*

L'oxygène est, dans cet ion, positivement chargé. Le doublet n qui lui reste est localisé dans une orbitale hybridée sp^2 .



Le caractère électro-négatif prononcé de l'oxygène, supérieur à celui de l'azote, et sa charge positive ont pour effet de rendre difficile la délocalisation d'un de ses doublets

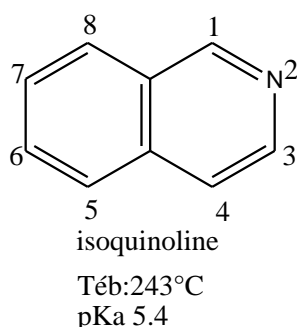
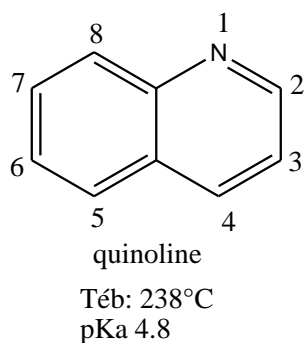
libres et diminuer très fortement la densité électronique des carbones du cycle et tout particulièrement en position α (positions 2 et 6) et γ . Le caractère aromatique est faible et inférieur à celui de l'ion pyridinium.



- ❖ Les réactions avec des réactifs nucléophiles sont facilitées en position 2, mais conduisent dans de nombreux cas à des ouvertures de cycle.
- ❖ L'ion thiopyrylium a des propriétés proches de celles de l'ion pyrylium avec un caractère aromatique équivalent.

III.2.5. Structure et propriétés du Quinoline et isoquinoline

Il y a deux possibilités d'accoler un noyau benzénique à la pyridine qui donnent lieu à la quinoléine et à l'isoquinoléine. Ce sont des benzopyridines. Ils sont numérotés de la même manière que le naphthalène de sorte que l'azote ait le plus petit numéro



Tous les deux sont des liquides avec des Téb élevées. Un bon nombre de leurs dérivés se rencontrent dans la nature ou sont synthétisés dans un but pharmacologique. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4.

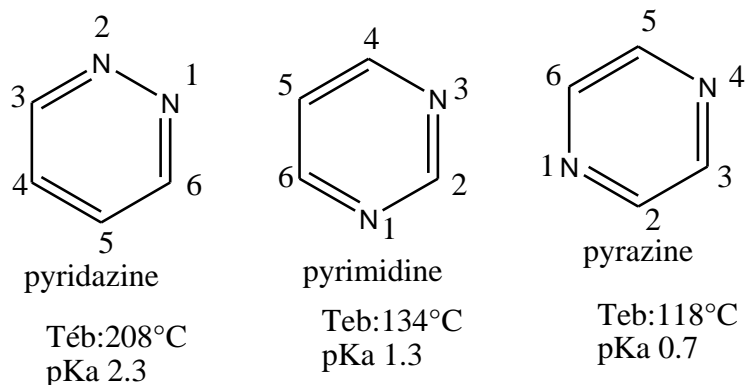
Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine et constituent des antibiotiques largement utilisées comme la ciprofloxacine.

4-quinolone	Pharmacophore commun à toutes les quinolones

La quinoline et l'isoquinoline sont des bases faibles avec des pKa comparables à celui de la pyridine. Les alcaloïdes, à squelettes quinolique et isoquinolique, sont très répandus chez les plantes.

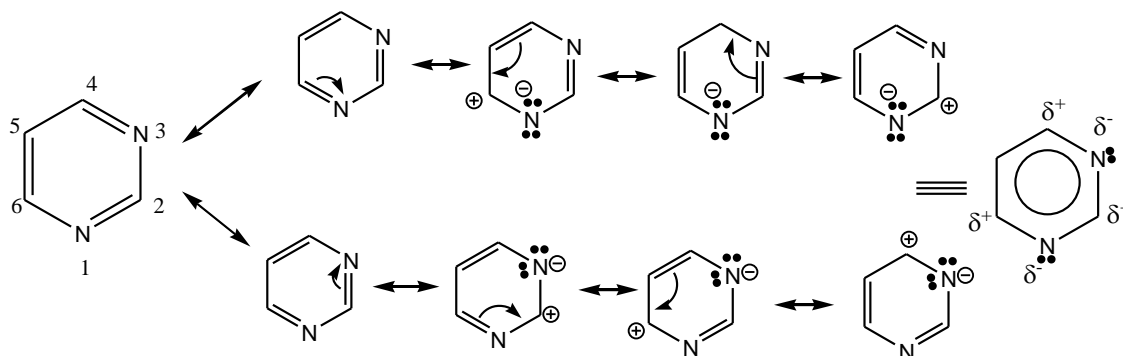
III.2.6. Structure et propriétés des diazines

Les 3 isomères diazabenzènes sont appelés pyridazine, pyrimidine et pyrazine.



Aromaticité et caractères généraux

Les pyrimidines sont de loin les plus étudiées en raison de leur intérêt. La pyrimidine est un cycle aromatique dont les doublets libres des deux atomes d'azotes ne sont pas délocalisés. L'aromaticité décline le nombre croissant d'atomes d'azotes insérés dans le cycle benzénique : la pyrimidine est moins aromatique que la pyridine. En analysant les structures résonantes, on constate que le noyau pyrimidinique dispose de trois positions (C₂, C₄ et C₆) de faible densité électronique.



Ce sont ces carbones qui subiront des attaques de réactifs nucléophiles et aussi celle des groupes partants y attachés.

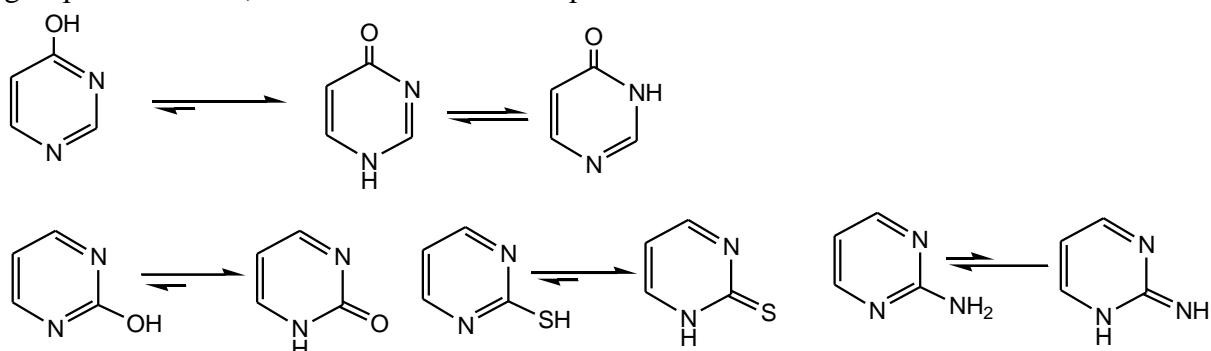
La présence de groupements électrocapteurs permet de rendre ces réactions plus faciles. Les groupements carboxyles en ces positions sont labiles. Les groupements alkyles y sont très facilement oxydés et donnent des réactions de condensation avec les aldéhydes ou sont générateurs de carbanions en présence de base.

Bien que l'introduction du deuxième atome d'azote dans le cycle pyridinique rend difficile les substitutions électrophiles, la position du C5 possède un caractère semblable à celui des carbones du noyau benzénique.

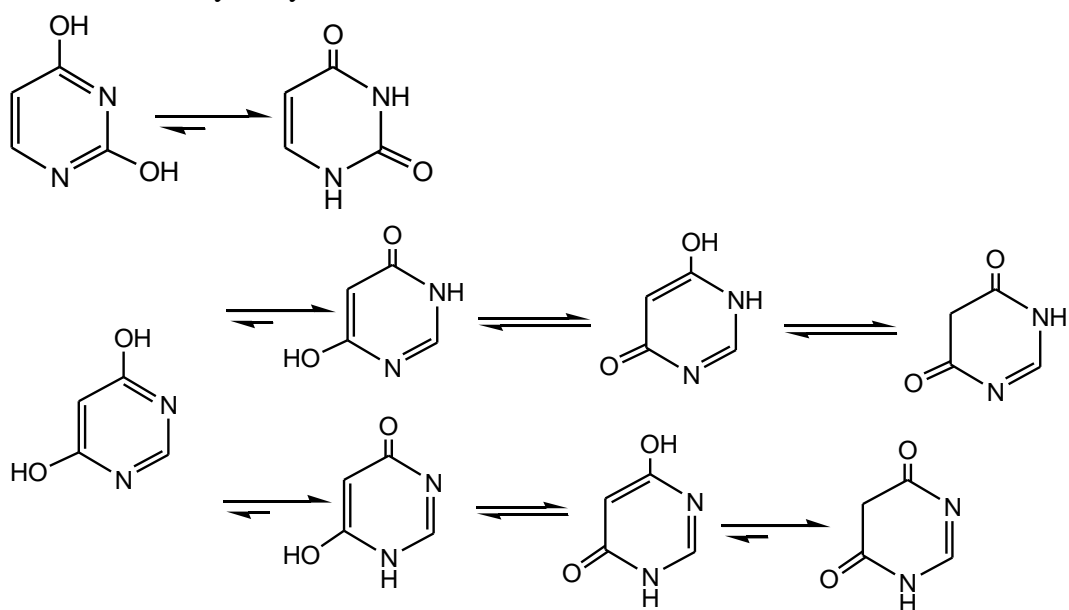
Les groupements carboxyles en cette position ne sont pas labiles. Les groupements méthyles y sont très difficilement attaqués. Les substitutions électrophiles peuvent avoir lieu en C₆ si C₅ est occupé.

La présence des groupements électrodonneurs, amino, hydroxy ou mercapto sur les carbones du cycle peut augmenter les densités électroniques sur ces carbones qui deviennent susceptibles aux réactifs électrophiles et dans ce cas les positions des C₂, C₄ et C₆ sont moins facilement attaquées par les réactifs nucléophiles.

Les dérivés portant un ou deux groupements hydroxy, et/ou mercapto en a d'un atome d'azote cyclique présentent une tautomérie. Par exemple, pour la 4-hydroxy pyrimidine, il y a trois formes tautomères dont les formes oxo prédominent. Cependant pour les dérivés à groupement amino, la forme imino n'existe pas.

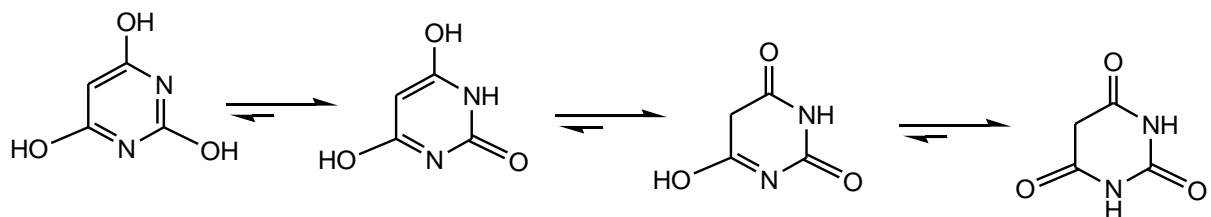


La 2,4-dihydroxypyrimidine existe sous forme dioxo tandis que la 4,6-dihydroxypyrimidine est sous forme hydroxy-oxo.



Formes tautomères préondérantes

Pour l'acide barbiturique ou 2, 4, 6-trihydroxypyrimidine, sa forme prépondérante est trioxo.



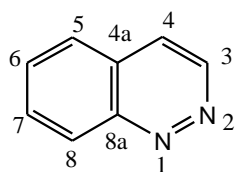
Caractère basique et nucléophile des pyrimidines

La pyrimidine est une base faible de pKa 1.1 proche de la nitro-3-pyridine (pKa 0.8) et plus faible que la pyridine (pKa 5.2). La formation d'un sel avec les acides diminue sensiblement la basicité du second atome d'azote à cause de l'effet inducteur attracteur ou négatif de l'azote quaternaire. On dit que la pyrimidine est monobasique. La diprotonation de la pyrimidine ne peut être possible qu'en présence d'acide très fort.

Les trois diazines, pyrimidine, pyrazine et pyridazine sont plus réactives face aux réactifs électrophiles que la pyridine.

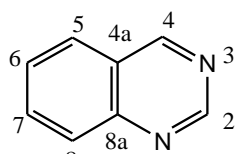
III.2.7. Structure et propriétés des benzodiazines

Leurs structures sont les suivantes :



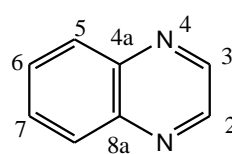
Cinnoline

pKa 2.6



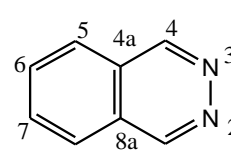
Quinazoline

pKa 3.3



Quinoxaline

pKa 0.56



phthalazine

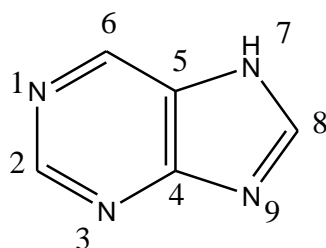
pKa 3.5

Leurs propriétés ressemblent à celles des diazines. En effet, les propriétés basiques sont très proches, la pyrazine a un pKa de 0.65 et la quinoxaline un pKa de 0.56. En présence d'acides très forts, un dication se forme (pKa₂ (pyrazine) = -5.8, pKa₂ (quinoxaline) = -5.52. Au vu des pKa, seule la quinoxaline est moins basique que la pyrimidine (pKa 1.1).

Les réactions de substitutions électrophiles aromatiques sont orientées sur le noyau benzénique. Elles sont difficiles et donc peu utilisées. Néanmoins, la présence de substituants électrodonneurs facilite ces réactions.

Par contre, les réactions avec les agents nucléophiles sont plus faciles que celles avec les réactifs électrophiles.

A côté des 3diazines, le composé bicyclique tetraaza, purine, est aussi un système hétérocyclique important.



purine

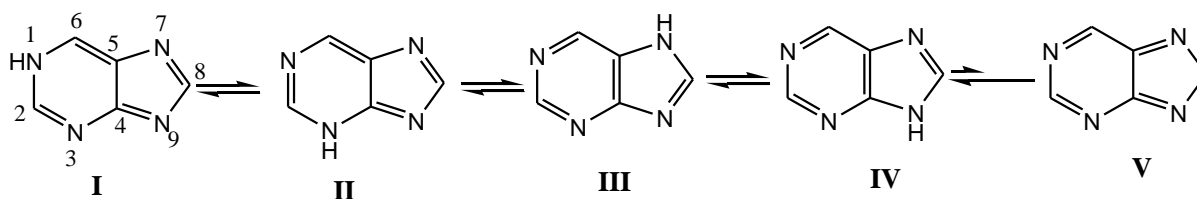
T_f: 217°C

pKa 2.3

Aromaticité, tautomérie, caractère amphotère

La purine est un composé aromatique constitué d'hétérocycle π -déficientaire, la pyrimidine et d'un hétérocycle π -excédentaire, l'imidazole. L'ensemble possède un caractère π -déficientaire. La délocalisation électronique est dirigée de l'imidazole vers la pyrimidine avec une densité électronique la plus faible sur le C8 suivi du C6 puis le C2 pour la purine non ionisée. Ainsi, les réactifs nucléophiles sont orientés en ces positions. Si la purine est sous forme d'anion, le mouvement des électrons est inversé et les positions précédentes, d'abord C6 puis C2 et enfin C8 par ordre de réactivité, sont des sites d'attaque des réactifs nucléophiles.

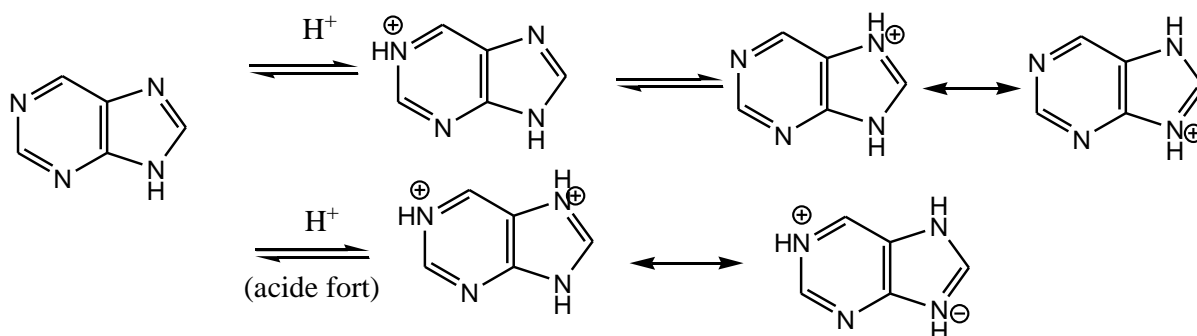
La purine existe sous quatre formes tautomères (I à IV) en équilibre en négligeant la forme V inexistante. Ces tautomères dérivent de la prototropie du proton lié à l'un des quatre atomes d'azote.



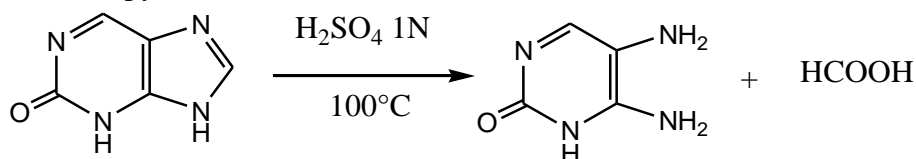
Les tautomères III et IV sont les plus stables. L'existence de ces formes tautomères et leurs aptitudes à former des liaisons hydrogène avec d'autres hétérocycles pyrimidiques constituent les éléments basales de la structure des acides nucléiques et des processus génétiques assurant le transfert d'informations pendant la réplication de l'ADN et la transcription des ARN.

Caractère basique

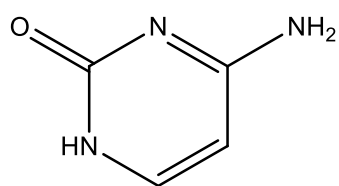
La pyrimidine (pK_a 1.31 couple N/NH^+) est moins basique que l'imidazole (pK_a 7). L'association des deux noyaux dans la purine résulte en un pK_a basique de 2.39. La protonation a lieu majoritairement en position 1, mais elle peut aussi s'orienter en position 7 ou 9.



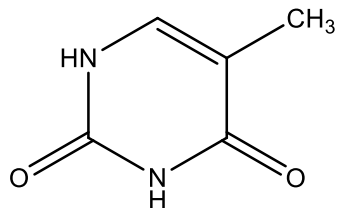
En milieu fortement acide, un dication peut se former par protonation complémentaire de l'un des atomes d'azote de l'imidazole. L'acide sulfurique 1N décompose la purine à $100^\circ C$. Dans les mêmes conditions, la xanthine est stable alors que la 2-oxopurine s'hydrolyse en 4,5-diamionopyrimidin-2-one.



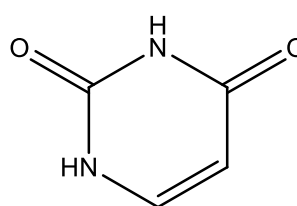
La pyrimidine et la purine, particulièrement, se retrouvent dans les substances naturelles. Les pyrimidines cytosine, thymine et uracile sont spécialement importantes car elles interviennent dans la composition des acides nucléiques tout comme les dérivés purines, adénine et guanine.



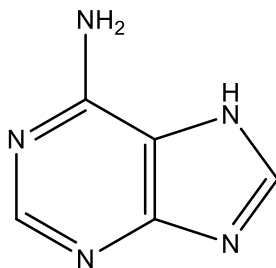
cytosine



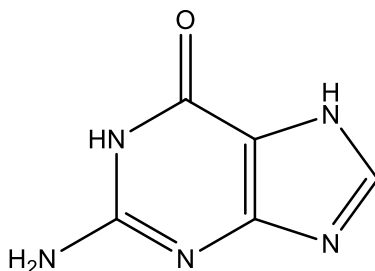
thymine



uracil

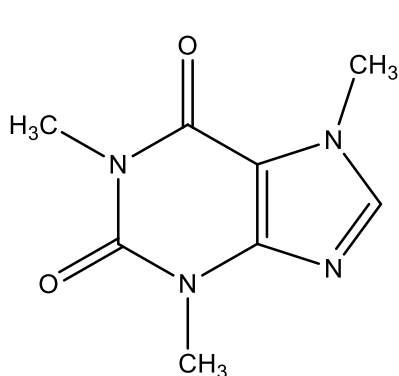


adenine

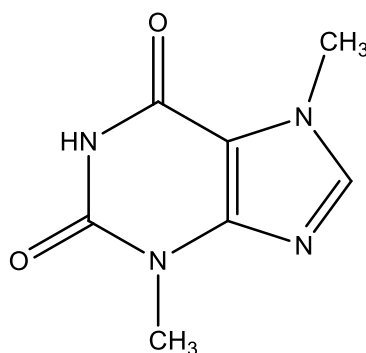


guanine

Le noyau purine se retrouve aussi dans des composés tels que la caféine et la théobromine. La caféine provient du café et du thé et la théobromine des noix de cacao.



Caféine



theobromine

IV. Réactions des hétérocycles aromatiques

IV.1. Réactions des hétérocyclopentadiènes aromatiques

Les composés hétérocycles aromatiques se comportent comme le benzène parce que tous ont expérimentalement montré qu'ils avaient une énergie de résonance. Dans le tableau qui suit, on donne les énergies de résonance du benzène et de certains hétérocycles aromatiques.

Tableau 4: Energies de résonance déterminées à l'aide des chaleurs de combustion pour différents hétérocycles

Composés	Energie de résonance (Kcal/mole)
benzène	36
thiophène	29
Pyrazole	29
Pyridine	28
Pyrrole	22
Imidazole	22
Furane	16
Cyclopentadiène	3

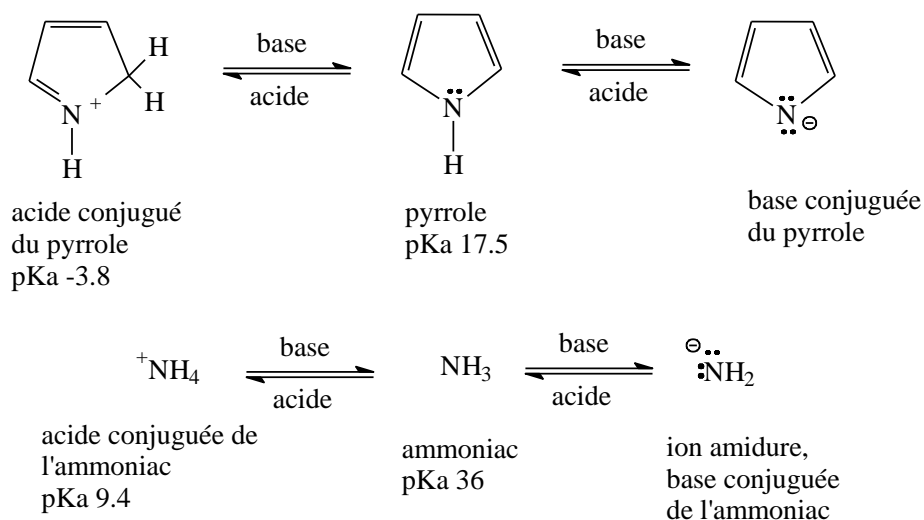
Partant des données de ce tableau, aucun des composés hétérocycliques aromatiques ne possède autant d'énergie de résonance que le benzène. Cependant, tous sont plus stables par rapport à ce qu'on attendrait pour un diène cyclique représentée ici par le cyclopentadiène.

Ainsi, le thiophène, le pyrazole, la pyridine, le pyrrole et l'imidazole devraient avoir une réactivité chimique des composés aromatiques. Parmi les composés du tableau 4, le furane a le moins d'énergie de résonance, mais cette perte d'aromaticité ne constitue pas une grande barrière aux réactions du furane. En général, le furane subit, avec plus de facilité, des réactions d'addition que celles de substitution par rapport aux autres hétérocycles. Son faible degré d'aromaticité s'illustre aussi par le fait qu'il sert de diène dans les réactions de Diels-Alder. Le furane est donc moins réactif que le cyclopentadiène, mais plus réactif que le thiophène et le pyrrole. Il réagit seulement avec des diénophiles hautement réactifs comme l'acétylène dicarboxylate de diméthyl et la benzyne.

IV.1.1. Réactions des pyrroles

a. Réactions acide-bases des pyrroles

Une analyse des structures des hétérocycles aromatiques soulève des questions intéressantes à propos de l'acidité et de la basicité de ces composés. Si l'on prend le cas du pyrrole, le doublet n de l'azote fait partie du sextet aromatique; ce qui fait que le pyrrole a une faible basicité. Lorsqu'il accepte un proton, il le fixe sur un des atomes de C adjacents à l'azote. D'autre part, l'hydrogène de l'azote peut être pris par une base forte, tel OH⁻, pour donner la base conjuguée du pyrrole. Il se comporte comme un acide très faible (pKa 17,5) ce qui confirme la délocalisation de son doublet libre. L'acidité augmente avec la présence sur le cycle de groupes attracteurs comme le groupement nitro surtout au niveau de C₂. Ainsi, 2-nitropyrrole est de pKa 10.6.

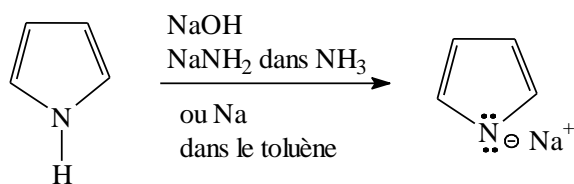


Les données de ce schéma montrent que la paire d'électrons n sur l'azote du pyrrole est beaucoup moins disponible pour la protonation par rapport au doublet n de l'ammoniac. L'acide conjugué du pyrrole est un acide fort de pKa - 3.8. Le pyrrole lui-même avec un pKa \cong 17.5 est un acide plus fort que l'ammoniac. La base conjuguée du pyrrole est toujours une espèce aromatique, mais qui possède un doublet n supplémentaire sur l'azote. Cet anion est stabilisé par délocalisation de la charge négative alors que la charge de l'anion amidure NH_2^- est, par contre, localisée sur un seul atome.

Les acides minéraux forts dilués protonent le pyrrole sur le groupe NH en cation 1H-pyrrolium instable, démontrant un caractère très faiblement basique du pyrrole (pKa, couple NH_2^+/NH : -10). En effet, la protonation de l'azote fait disparaître le caractère aromatique du pyrrole.

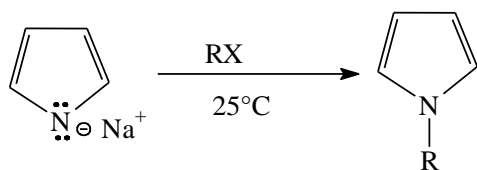
b. N- et C-méallations du pyrrole

- Chauffé avec du NaOH ou du KOH, le groupe NH du pyrrole est méallé en NNa ou NK. Néanmoins, à la place de ces bases fortes, il est préférable d'utiliser l'action de NaNH_2 ou KNH_2 dans NH_3 . Cette réaction peut également être réalisée par le Na ou le K, dans un solvant inerte comme le benzène ou le toluène.

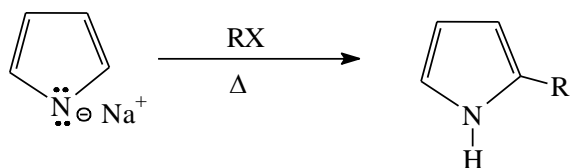


Ces sels de Na ou de K peuvent subir une série de réactions:

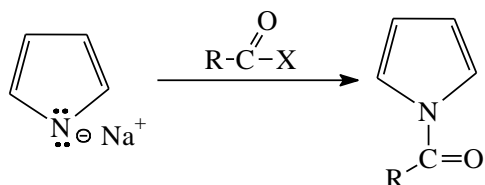
1°) N-alkylation des RX à température ordinaire.



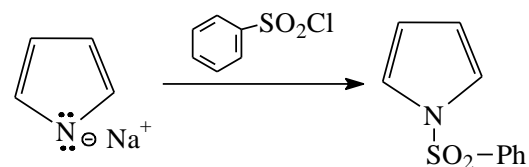
2°) C-alkylation par de RX, à température élevée et ce sont des 2-alkylpyrroles qui sont formés suite à un réarrangement des 1-alkylpyrroles produits dans la réaction précédentes.



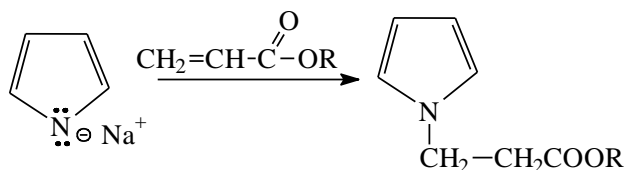
3°) N-acylation par les chlorures d'acides ou les anhydrides d'acides selon le schéma de réaction suivant :



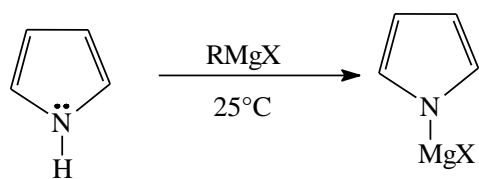
4°) N-sulfonation par les chlorures de sulfonyle



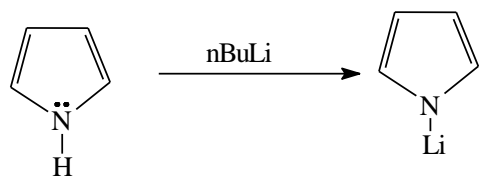
5°) En présence d'esters ou de nitriles α, β -insaturés, la réaction de Michael se passe et conduit aux esters ou nitriles correspondants



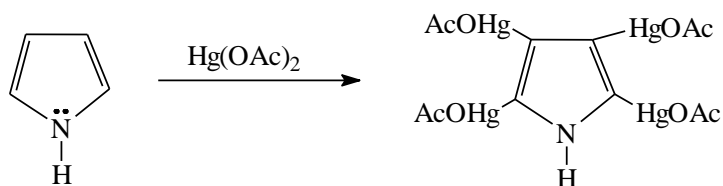
- Des dérivés magnésiens sont préparés par la réaction des bromures d'alkylmagnésium sur le pyrrole dans l'éther.



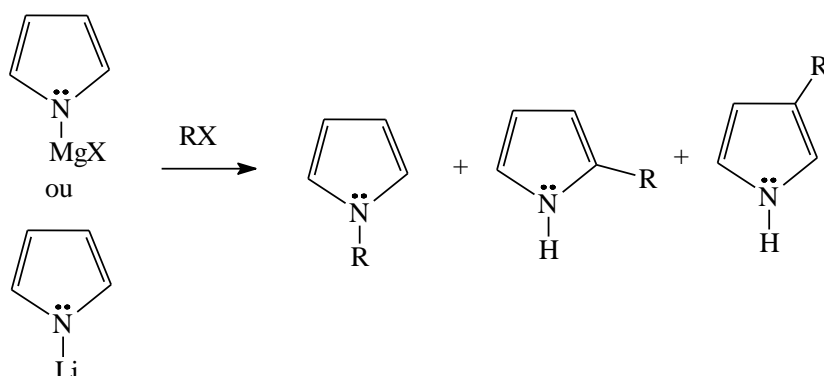
- Les dérivés lithiés résultent de l'action d'alkyllithiés comme le nBuLi.



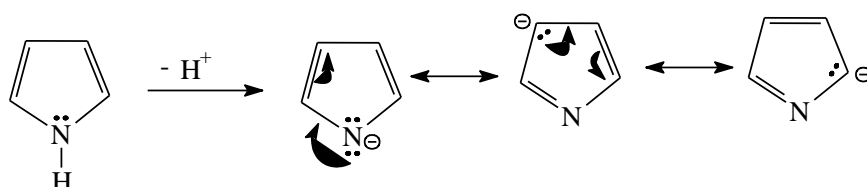
- Contrairement au thiophène, la mercuration du pyrrole est très difficile et elle s'effectue sur tous les carbones du cycle (C_2, C_3, C_4 et C_5).

**N.B.:**

- Dans les dérivés magnésiens et lithiés, la liaison entre l'azote et le métal est covalent sauf dans l'hexaméthylphosphoramidate qui est un solvant dipolaire aprotique où elle devient ionique.
- Les dérivés lithiés et magnésiens réagissent avec les RX pour former un mélange de dérivés alkylés en positions des N₁, C₂ ou C₃.

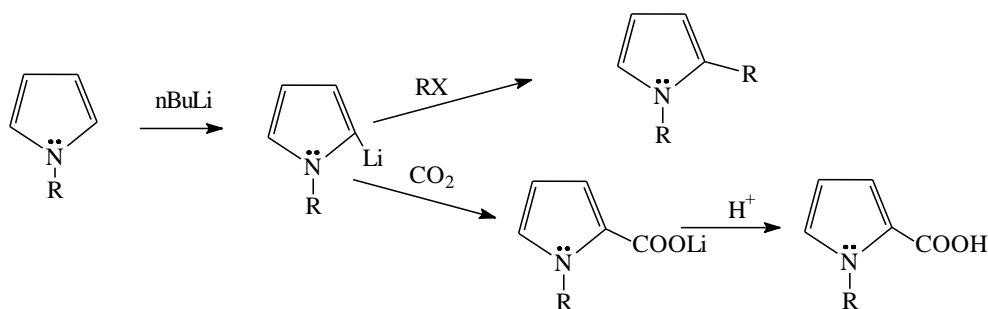


Cela est une conséquence de la résonance de l'anion N-pyrrolium entre 3 formes résonantes.

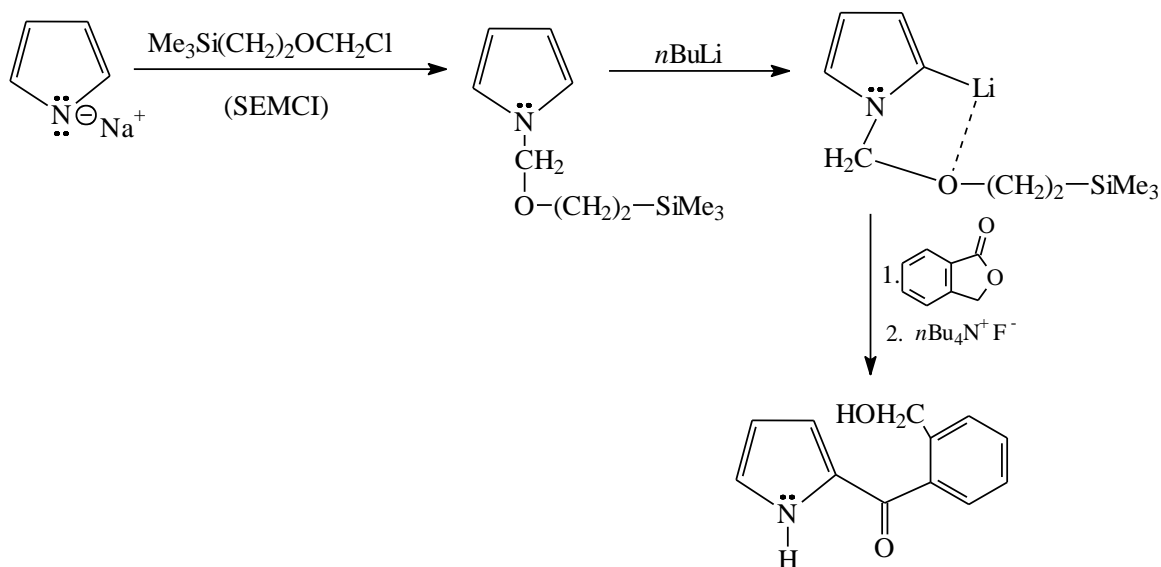


La présence de groupes attracteurs sur les C du cycle facilite d'avantage ces réactions et la proportion entre N- et C- alkylation est variable selon la polarité du solvant utilisé, la température du milieu réactionnel et la nature de l'agent alkylant. En effet, les solvants très polaires aprotiques favorisent la N-alkylation tandis que la C-alkylation est privilégiée avec les chlorures de benzyle ou d'allyles.

- Les pyrroles N-alkylés sont métallés en position du C₂ de l'hétérocycle et ces dérivés permettent de fixer un substituant en position du C₂. Un halogénure d'alkyl conduit à un pyrrole-1, 2- dialkylé, tandis que le CO₂ donne un sel de la fonction acide en cette position du C₂ comme le montre le schéma de réaction suivant :



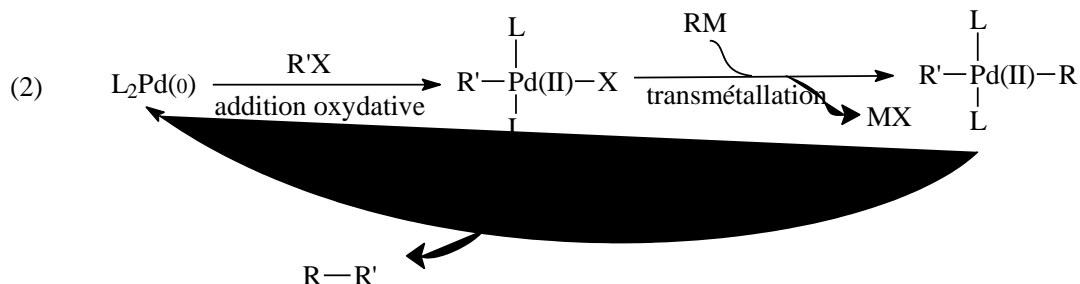
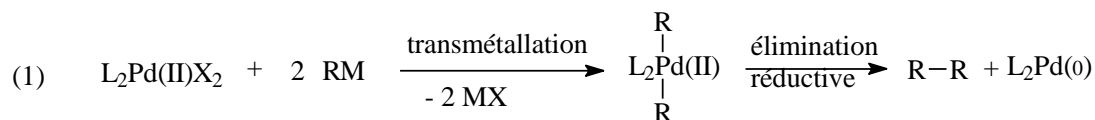
- Cette réaction est également utilisée pour substituer le pyrrole lui-même en position du C2. Le dérivé lithié est préparé après avoir protégé le groupe NH par le chlorure de β -triméthylsilyloxyéthyle (SEMCI), puis mis en réaction avec une lactone avant d'être déprotégée par le fluorure de tétra n butylammonium pour donner le dérivé cétonique voulu comme le montre le schéma suivant.



c. Arylation du pyrrole par des réactions catalysées par le palladium

Couplage croisé ou hétérocouplage –réaction de Negishi

Le couplage croisé entre les complexes $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ (avec L = ligand du milieu réactionnel) et les composés organométalliques RM autres que ceux dérivés du Pd (Zn, B, Sn, Mg,...) permet de nombreuses réactions. Le mécanisme général de ces réactions est le suivant :



La préparation du complexe nécessaire à la réaction, $\text{L}_2\text{Pd(0)}$, s'effectue par transmétallation entre un complexe $\text{L}_2\text{Pd(II)X}_2$ (exemple Pd(II)Cl_2 , $(\text{Ph}_3\text{P})_2$) et un composé organométallique classique RM utilisé ensuite dans la réaction elle-même.

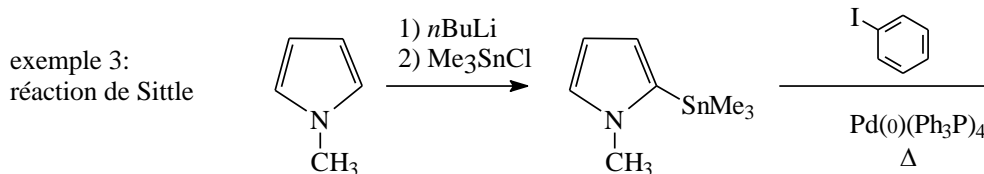
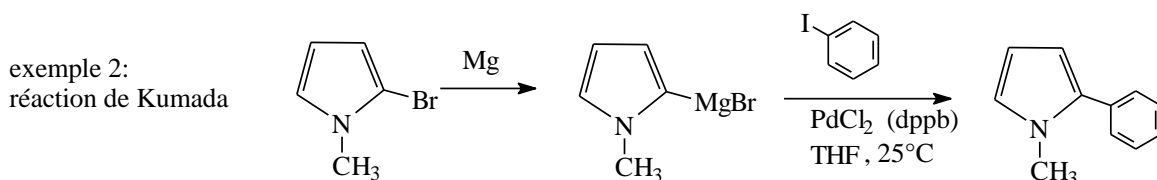
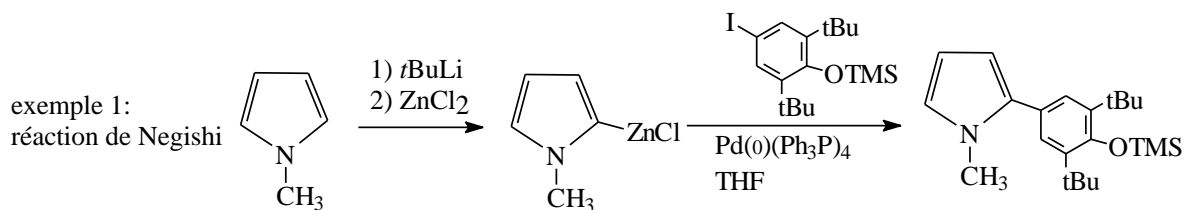
Le nouveau complexe qui en résulte subit alors une élimination réductive qui conduit au couplage R-R (composé secondaire dans la réaction) et à la formation du complexe $\text{L}_2\text{Pd(0)}$. Lors de cette réaction, il est nécessaire d'utiliser un léger excès de composé RM par rapport à R'X puisque $\text{L}_2\text{Pd(II)}$ est mis au début de la réaction. Mais si Pd(0) est introduit directement sous forme de $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$, cet excès n'est pas nécessaire.

L'addition oxydative d'un réactif électrophile R'X a pour conséquence de transformer le complexe $\text{L}_2\text{Pd(0)}$ en un nouveau complexe $\text{L}_2\text{R'Pd(II)X}$ (équation 2). Ce dernier effectue une transmétallation avec RM pour former un nouveau complexe $\text{L}_2\text{R'RPd(II)}$. Une syn-élimination réductive conduit au couplage R-R' tandis que le Pd se retrouve sous forme de complexe $\text{L}_2\text{Pd(0)}$. Ainsi la réaction peut recommencer et ainsi de suite.

Il existe plusieurs variantes de cette réaction dépendant de la nature de l'organométallique.

NB. Dans la variante de Négishi, l'organozincique est formé in situ par transmétallation entre un organomagnésien ou un organolithié et du ZnCl_2 .

De nombreux exemples de réaction de couplage croisé avec le pyrrole sont donnés



dppb = 1,4-bis(diphénylphosphino)-butane

En cas de $RZnX$, on parle de réaction de couplage de Negishi

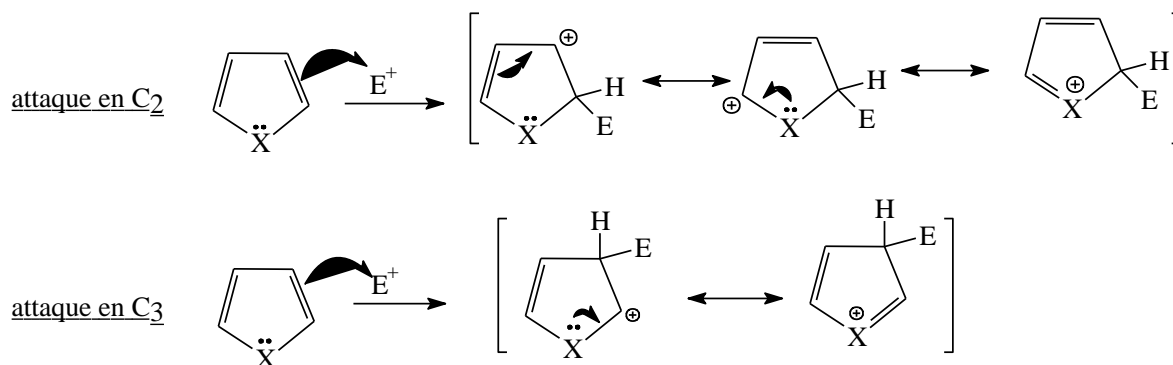
$RMgX$	idem	de Kumada
R_3SnR'	idem	de Sittler
$RB(OH)_2$ (acides organoboriques)		de Suzuki

d. Actions des réactifs électrophiles ou substitution électrophile

Les hétérocycles aromatiques à 5 atomes sont tous plus réactifs vis-à-vis des électrophiles que le benzène. Ils subissent des substitutions électrophiles et leur ordre de réactivité par rapport au benzène est le suivant: benzène << thiophène < furane < pyrrole.

L'attaque peut se faire à deux endroits C_2 et C_3 . Quelle est donc la position la plus réactionnelle?

La réponse est analogue à celle qui a permis de prédire la régiosélectivité des substitutions électrophiles sur les benzènes substitués c'est-à-dire en éliminant toutes les structures de résonance possibles pour les deux modes de réaction. Ainsi, les conséquences d'une attaque électrophile sur les deux positions sont visualisées ci-après:

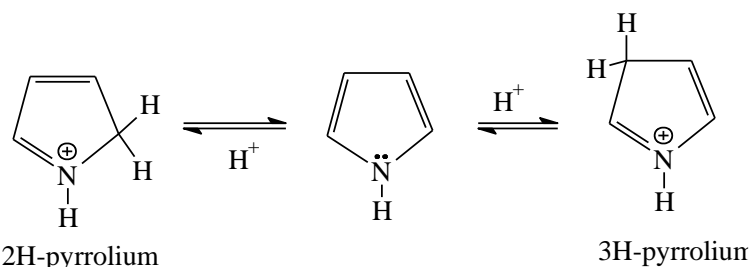


Au vu de ces structures résonantes, c'est l'attaque en C₂ qui est privilégiée puisqu'elle donne formation à un intermédiaire ionique stabilisé par résonance. Ce qui n'est pas le cas de l'attaque en C₃.

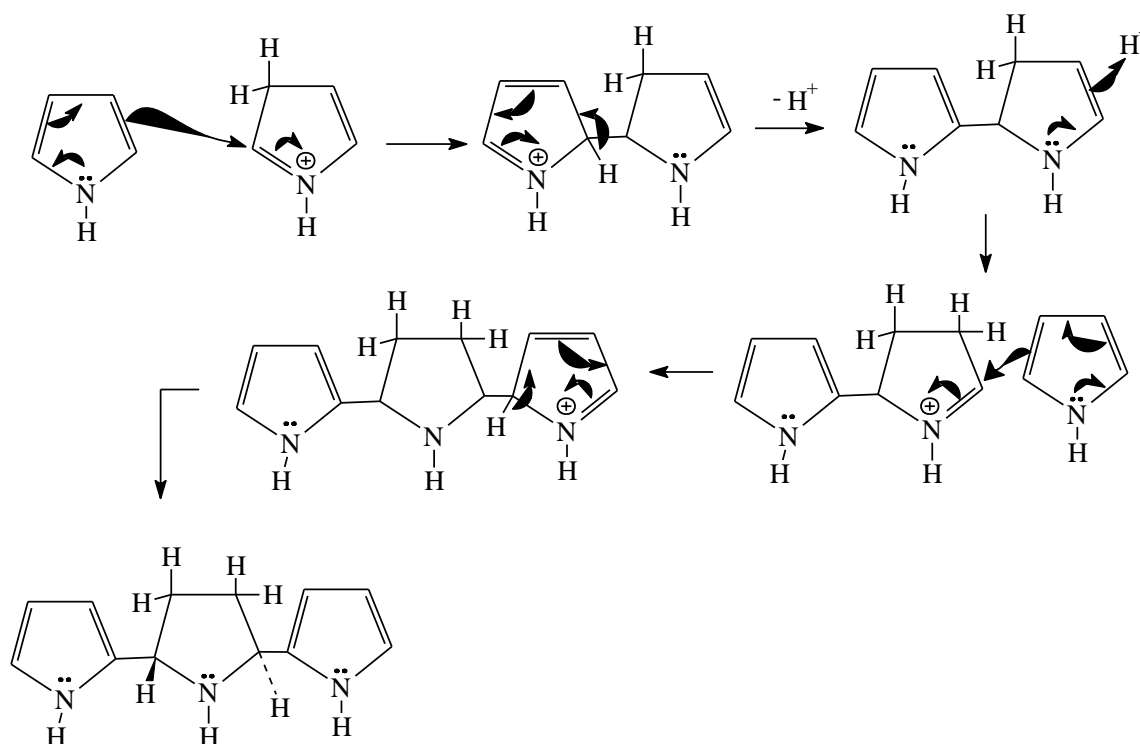
d.1. Action d'électrophiles sur les pyrroles

d.1. 1. Action d'acides forts

En milieu d'acide fort, HCl 6 N, le pyrrole donne deux cations selon le schéma suivant :



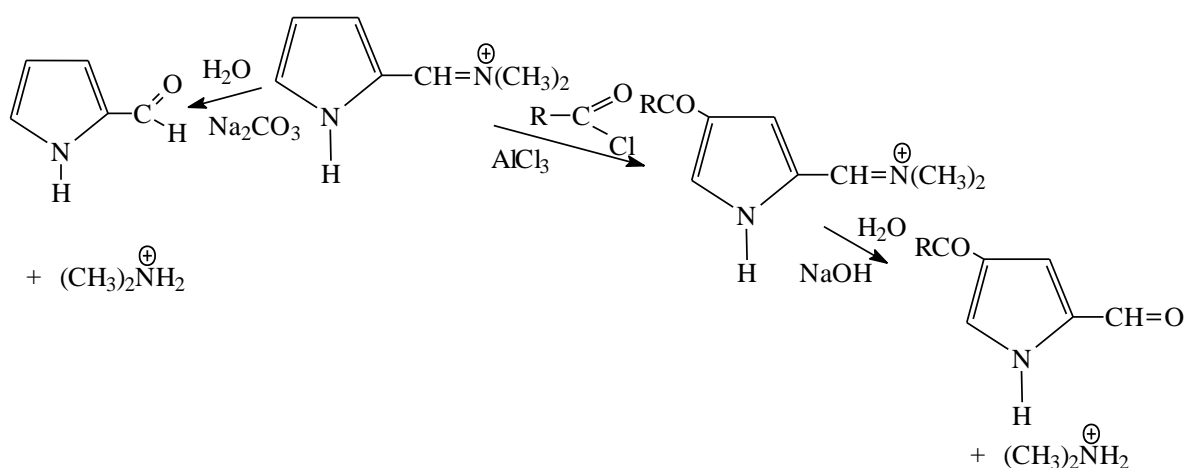
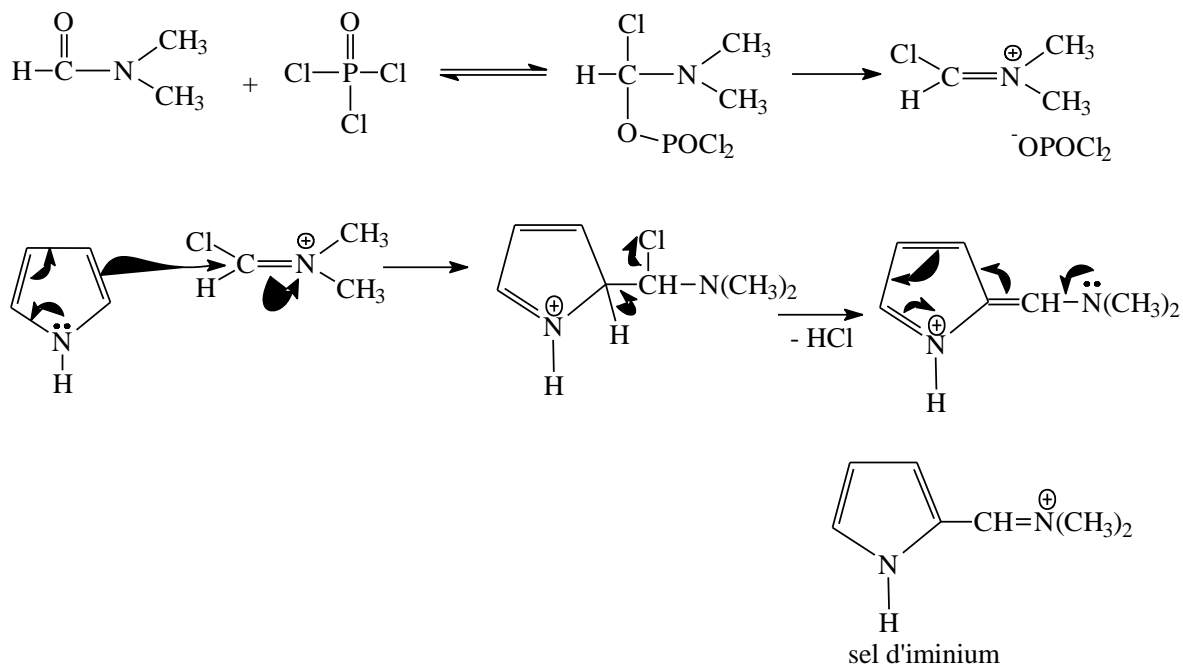
Le cation, 2H-pyrrolium, majoritaire, thermodynamiquement le plus stable, donc moins réactif que le cation 3H-pyrrolium. Ainsi, ce dernier agit comme un réactif électrophile puissant sur le pyrrole non encore protoné selon le schéma suivant.



Le produit final de la réaction est un pseudopolymère constitué de 2 pyrroles et d'un tetrahydropyrrole.

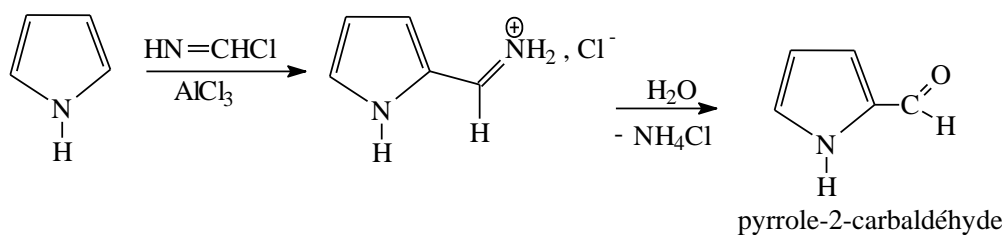
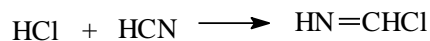
d.1. 2. Nitration

Les conditions expérimentales utilisées pour le benzène et ses dérivés ne conviennent pas pour le pyrrole: elles conduiraient à une polymérisation (cfr schéma précédent). Elles doivent donc être adaptées à la réactivité relativement élevée du noyau pyrrole. On utilise donc HNO₃ en présence d'anhydride acétique à -10°C. Ce mélange produit l'acétylnitrate et de l'acide acétique. C'est l'acétylnitrate qui agit comme électrophile sur le noyau pyrrole et sa réaction

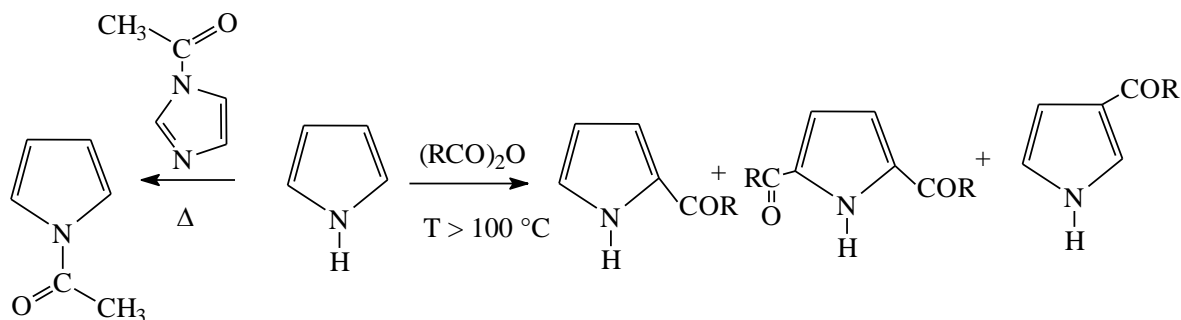


ii) Réaction de Gattermann

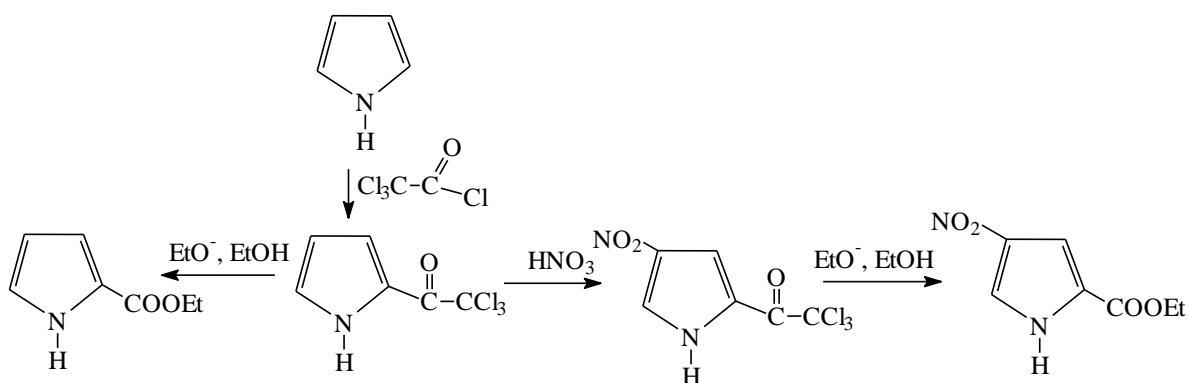
Le réactif utilisé est HCN et HCl en présence d'acide de Lewis, mais le rendement n'est pas bon.



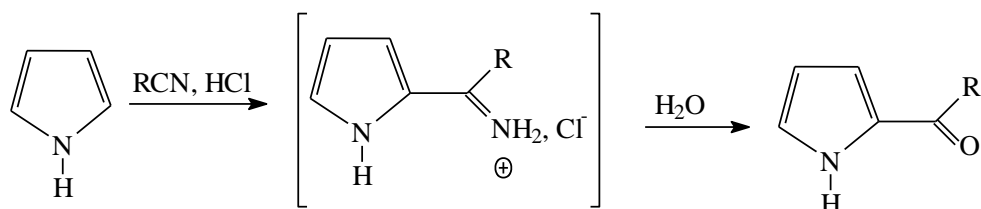
iii) Acylation par les anhydrides d'acides



La présence du substituant alkyl sur le cycle rend l'acylation plus facile. Ainsi, les chlorures et les anhydrides de trichloroacétyle réagissent facilement à température ordinaire pour donner un dérivé trichloroacétylé en C2, composé très intéressant permettant un accès très facile aux esters par action d'alcoolate et se prêtant à la nitration orientée en position 4 puis transformé en ester comme le montre le schéma suivant.

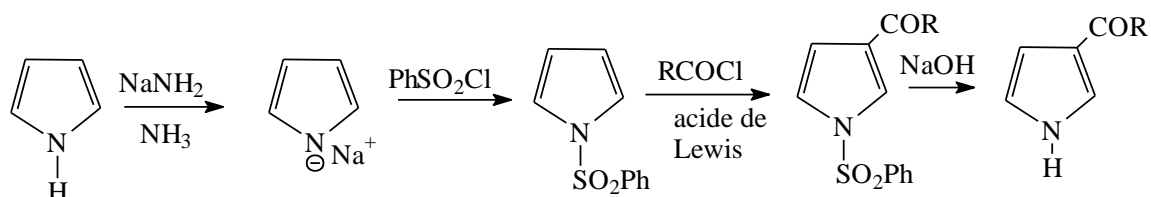


iv) Réaction de Houben-Hoesch : acylation par un nitrile en présence de HCl et de ZnCl₂. Le produit résultant est un acyl-2-pyrrole.



v) Acylation Friedel-Crafts : synthèse des acyl-3-pyrroles

On protège d'abord le groupe NH sous forme de 1-phénylsulfonyl-pyrrole par action du chlorure de phénylsulfonyle sur le sel de Na. L'acylation Friedel-Crafts du pyrrole ainsi protégé conduit aux acyl-3-pyrroles. La déprotection du groupe NH est ensuite réalisée par du NaOH.

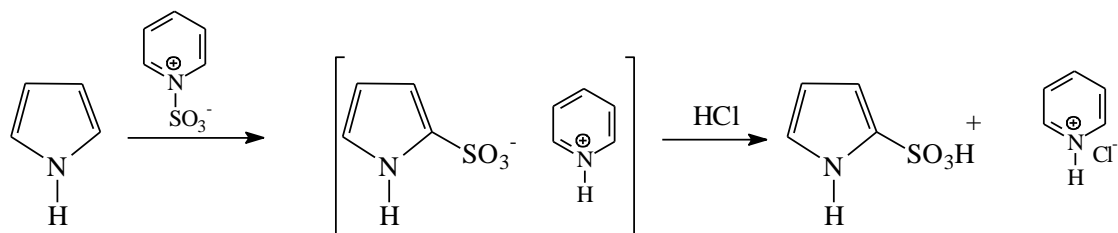


d.1.5. Alkylation

Contrairement au benzène, les halogénures d'alkyles seuls ou en présence d'acide de Lewis ne réagissent pas avec le pyrrole à basse température. Et à température supérieure à 100 °C, une polymérisation a lieu et de petites quantités de pyrrole polyméthylés sont formés. Les dérivés alkylés du pyrrole sont préparés lors de la synthèse du cycle ou à partir de dérivés organométalliques dont font partie les réactions de couplage croisées catalysées par du Pd.

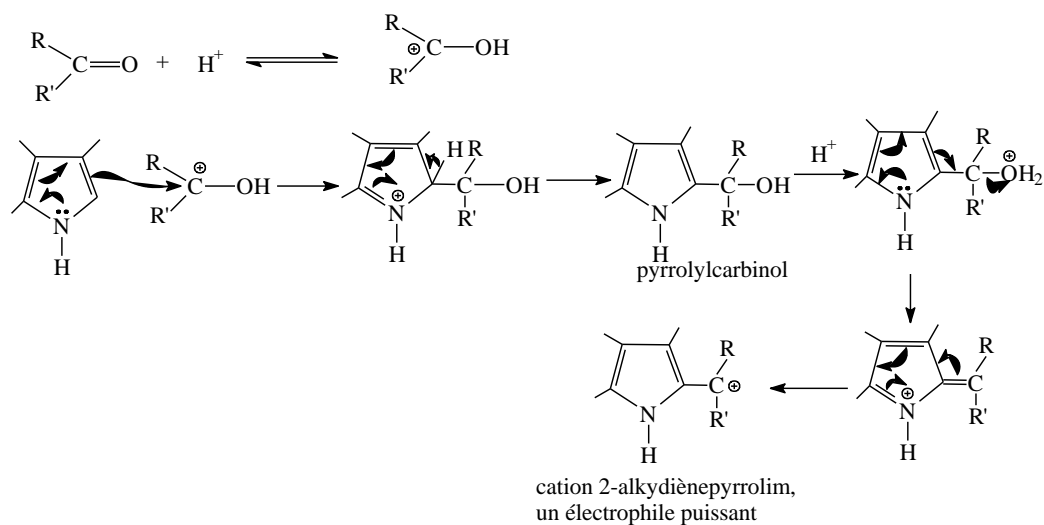
d.1.6. Sulfonation

L'acide sulfurique seul entraîne la polymérisation du pyrrole. Mais, en présence d'anhydride sulfurique dans la pyridine, le pyrrole est converti en sel sulfonate-2-pyrrole de pyridinium, puis le HCl libère l'acide pyrrole-2-sulfonique.

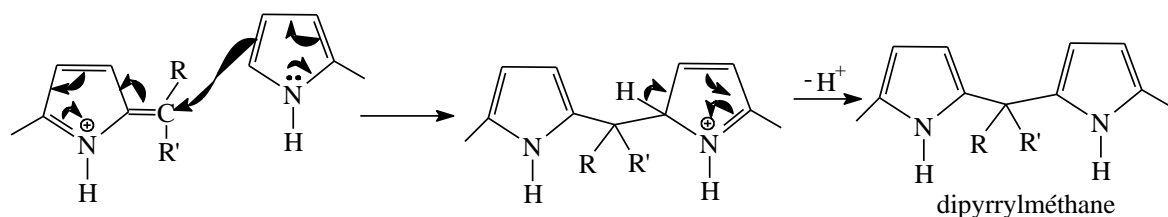


d.1.7. Condensation avec les aldéhydes et les cétones.

Cette réaction conduit à des polymères. La plupart des dérivés du pyrrole se condensent facilement avec les cétones et les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence d'acide faible comme le montre le schéma de réaction suivant :



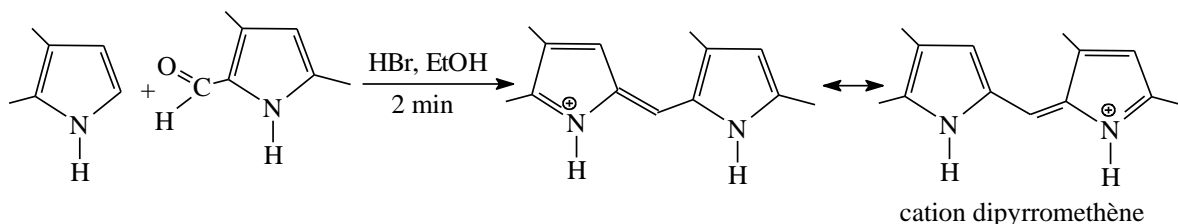
Le cation 2-alkyldienepyrrolium peut être réduit en dérivé alkylé ou réagir sur une nouvelle molécule de pyrrole formant un dérivé de dipyrrolylméthane comme le montre le schéma suivant.



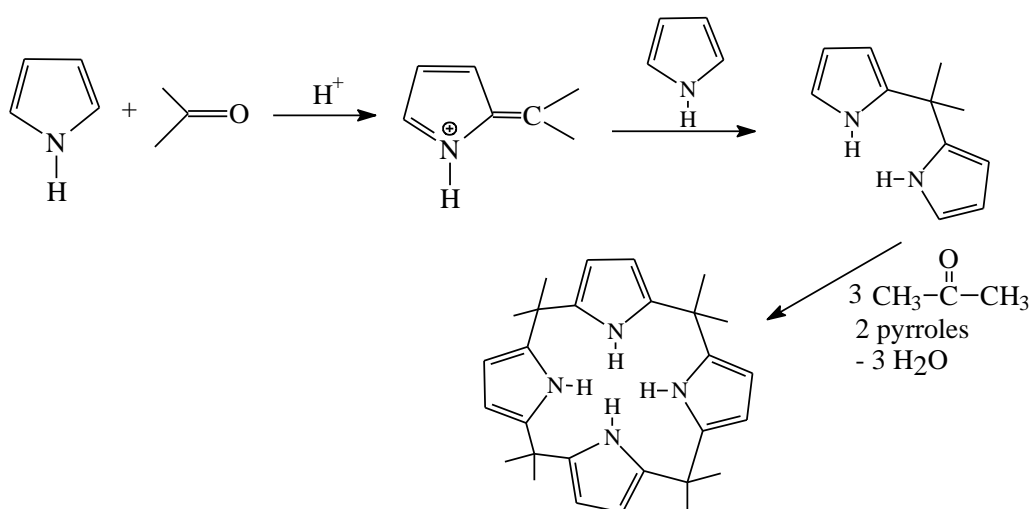
N.B.

Les cations 2-arylidènepyrrolium (R ou R' = aryl), souvent de coloration rouge, sont stabilisés par résonance et peuvent être isolés.

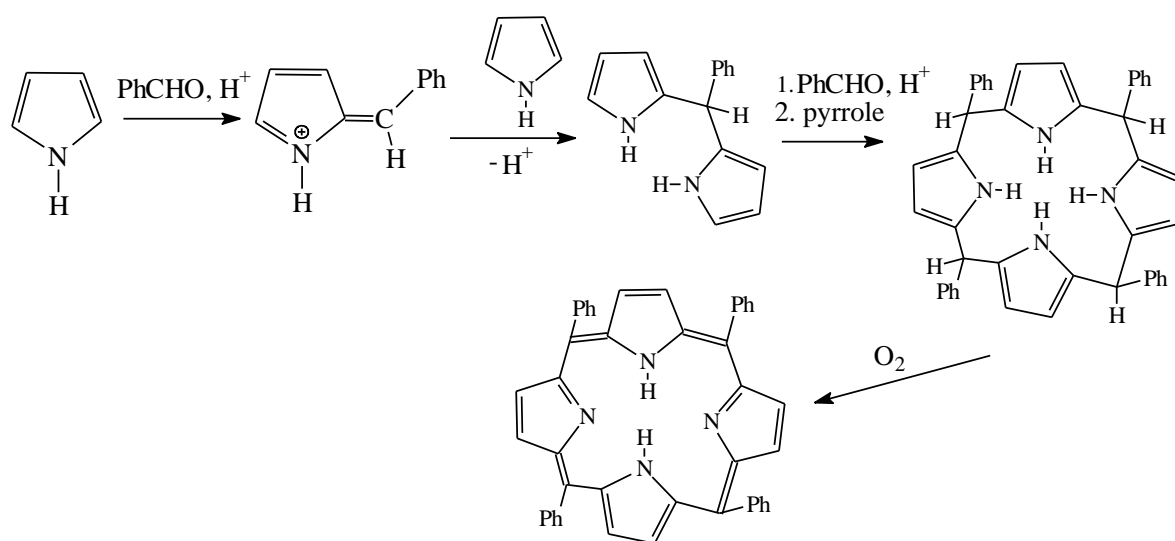
⇒ La condensation entre un 2,3-diméthylpyrrole et un 2-formyl-3,5-diméthylpyrrole, en milieu acide, donne un cation dipyrrométhène (schéma suivant), lequel sert de précurseur pour la synthèse des porphyrines.



En milieu acide, l'acétone réagit avec le pyrrole pour former un tetramère cyclique de nom de **porphyrinogène**. Cette réaction pourrait être la conséquence de la conformation coplanaire privilégiée des systèmes di et tri pyrroliques intermédiaires, à cause de la présence des groupements méthylènes.



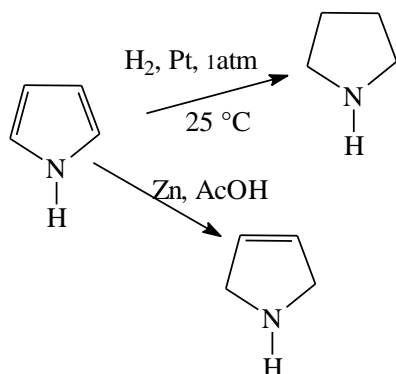
⇒ Avec le benzaldéhyde, en présence d'acide et d'air, le pyrrole réagit pour donner un porphyrinogène, qui est ensuite oxydée en 5, 10, 15, 20-tetraphénylporphyrine.



5,10, 15, 20-tetraphénylporphyrine

e. Réduction des pyrroles

Les pyrroles sont réduits en pyrrolidine par hydrogénation catalytique en présence de Pt dans les conditions normales et par le Ni Raney à pression et température élevées.

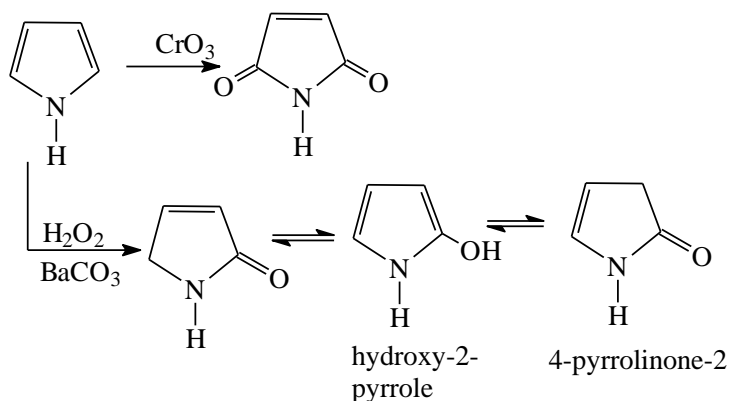


Cette réaction est facilitée lorsque l'azote est substitué par un groupement attracteur et en milieu acide.

N.B. les pyrroles ne sont pas réduits ni par le Na dissous dans l'éthanol ou dans l'ammoniac, ni par les hydrures. Néanmoins, le Zn dans l'acide acétique le convertit en dihydro-2,5-pyrrole.

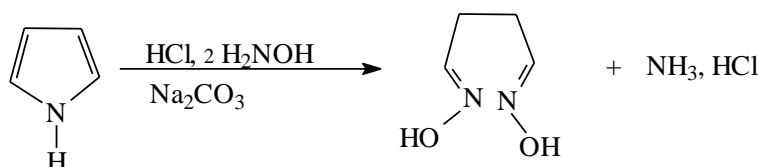
f. Oxydation

En milieu d'acide acétique, le pyrrole est oxydé par le CrO₃ en maléimide ; alors que l'eau oxygénée en présence de BaCO₃ à 100 °C, l'oxyde en 3-pyrrolinone-2 (prépondérant) en équilibre avec hydroxy-2-pyrrole et 4-pyrrolinone-2 (schéma suivant).



g. Ouverture du cycle

Très peu de réactions conduisent à l'ouverture du cycle en produisant un composé unique, sauf le chlorhydrate d'hydroxylamine, qui, en présence de Na₂CO₃, donne le dioxime de l'aldéhyde succinique.



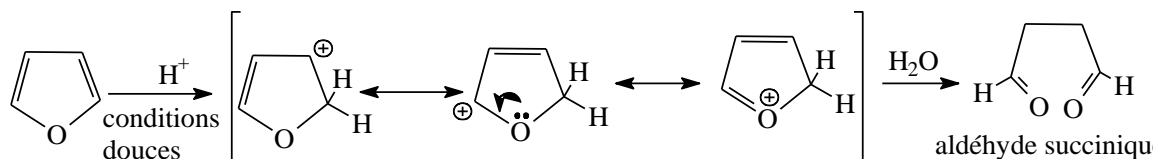
IV.1.2. Réactions des furanes

La faible aromaticité du furane entraîne qu'il se comporte, dans certaines conditions, comme un éther cyclique diénique conjugué; sinon il subit les mêmes réactions que le pyrrole, mais peut être avec moins d'intensité. Nous allons considérer ses réactions distinctives.

a. Action d'acides (protonation)

Les acides minéraux dilués en solution aqueuse et à froid n'ont pas d'effet sur le furane et les alkylfuranes.

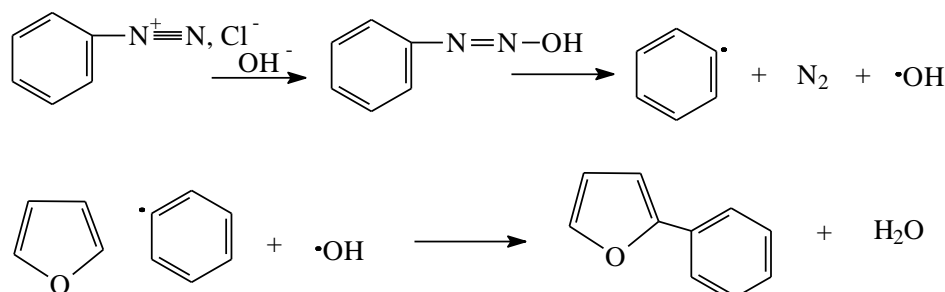
A chaud, ils entraînent l'ouverture du cycle, en passant par la protonation en C₂ comme le montre le schéma suivant:



Face aux acides, les furanes substitués par des groupes électroattracteurs sont plus stables ; mais par contre, ceux substitués par des groupes électrodonneurs sont facilement ouverts ou polymérisés selon les conditions de la réaction. L'acide sulfurique concentré et l'acide nitrique fumant ainsi que les acides de Lewis polymérisent le furane et ses dérivés alkylés.

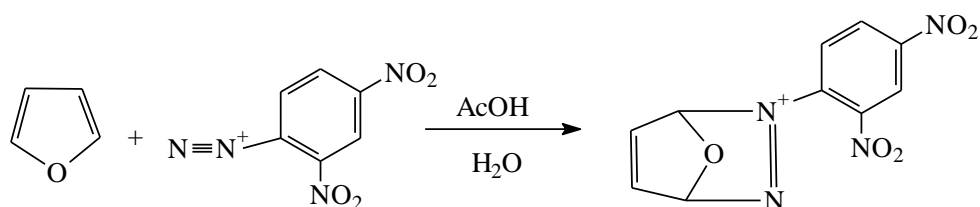
b. Réaction avec les sels de diazonium

Les sels d'aryldiazonium, en milieu basique, réagissent avec le furane avec formation de 2-arylfuranes. C'est une réaction radicalaire dite de Gomberg.



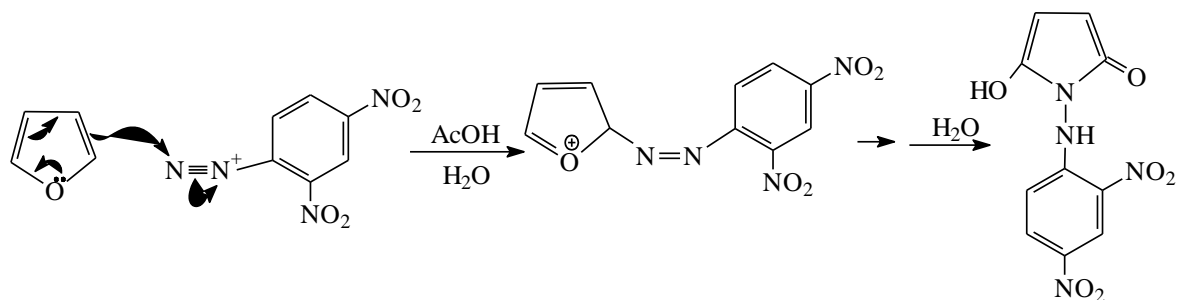
En milieu d'acide dilué, le sel 2,4-dinitrophenyldiazonium réagit sur les furanes de deux manières :

- ❖ Dans une réaction de cycloaddition où il agit comme diène

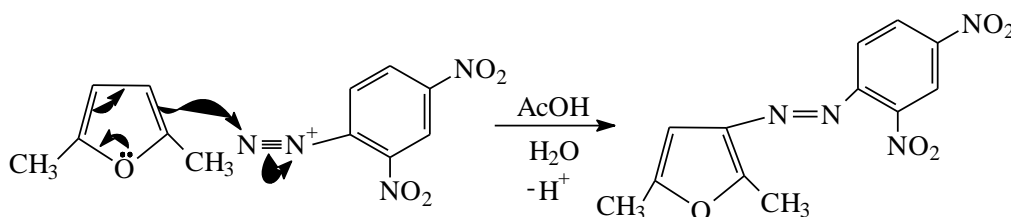


2, 5 -dinitrophenyldiazonium-dihydrofurane

- ❖ Dans une réaction de substitution électrophile.

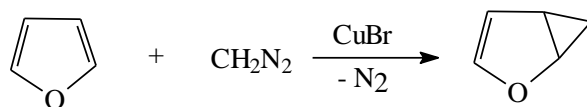


Lorsque la réaction se fait sur le 2, 5-diméthylfuran, on obtient un composé azoïque formé selon le schéma suivant.

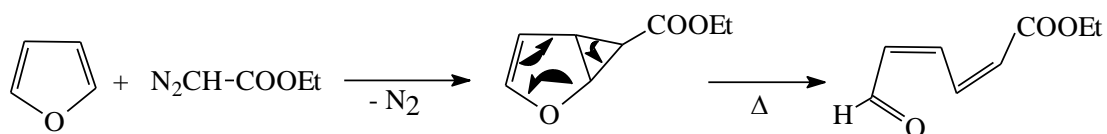


c. Addition des carbènes au furane

En présence de bromure cuivreux (CuBr), le carbène libéré par le diazométhane s'additionne sur la $>C=C<$ entre C₂ et C₃ du furane pour former un composé bicyclique selon le schéma suivant.

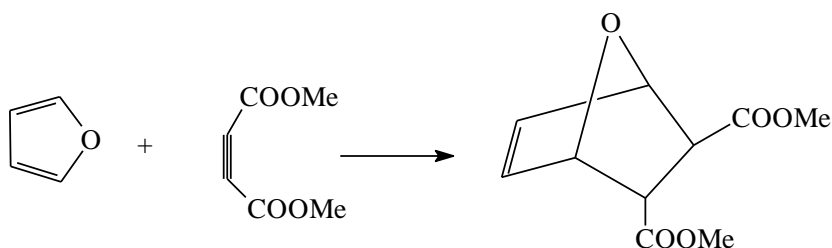
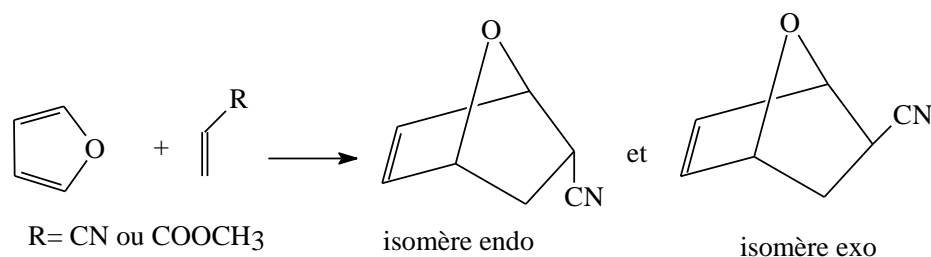
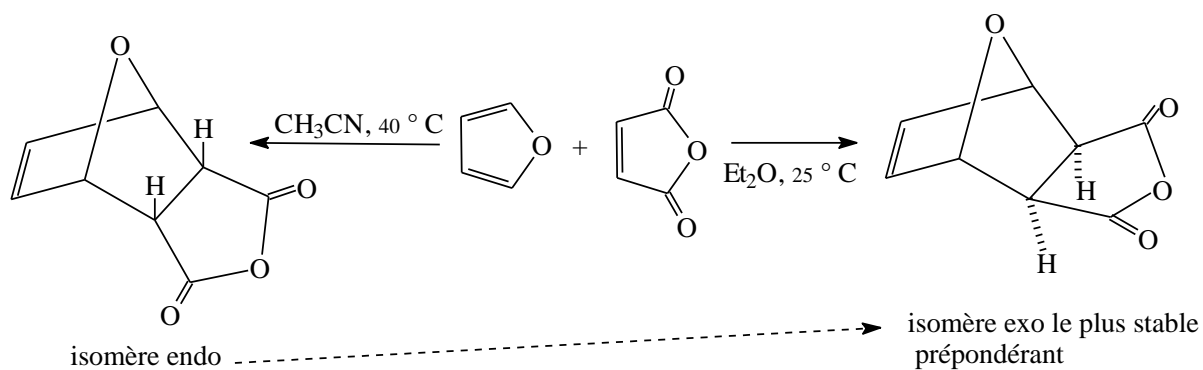


D'autres dérivés similaires sont obtenus en faisant réagir le diazoacétate d'éthyle. Néanmoins, si on les chauffe, ils sont convertis en dérivés acycliques.



d. Réactions électrocycliques

Le furane réagit avec différents diénophiles comme l'anhydride maléique, l'acrylonitrile et acrylates, l'acétylènedicarboxylate de méthyle ainsi que les maléate et fumarate sous forte pression.



N.B. :

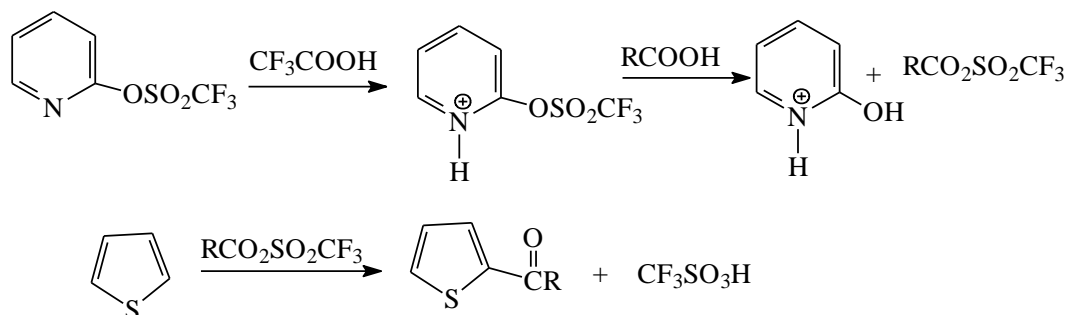
- ⇒ Avec l'anhydride maléique, l'utilisation de catalyseur comme les acides de Lewis est nécessaires pour accélérer la réaction.
- ⇒ Pour ces réactions électrocycliques, deux isomères endo et exo sont obtenus à cause de la réversibilité de la réaction, mais avec l'anhydride maléique seul l'isomère exo qui est plus stable est obtenu.
- ⇒ Les furanes ne réagissent pas avec les réactifs nucléophiles

IV.1.3. Réactions des thiophènes

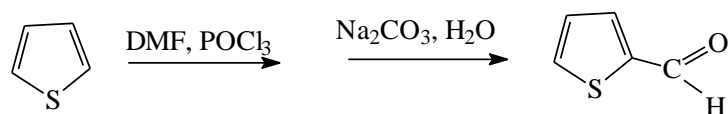
Le thiophène a un fort caractère aromatique et la plupart de ses réactions sont comparables à celles du benzène. Néanmoins le thiophène est moins stable que le benzène si bien que les réactifs utilisés sont souvent plus doux par rapport à ceux utilisés avec le benzène. Ainsi pour **la nitration du thiophène**, par exemple, on utilise à la place du mélange sulfonitrique, le nitrate d'acétyle en milieu d'acide acétique et à 10°C.

Pour l'acylation, on utilise soit :

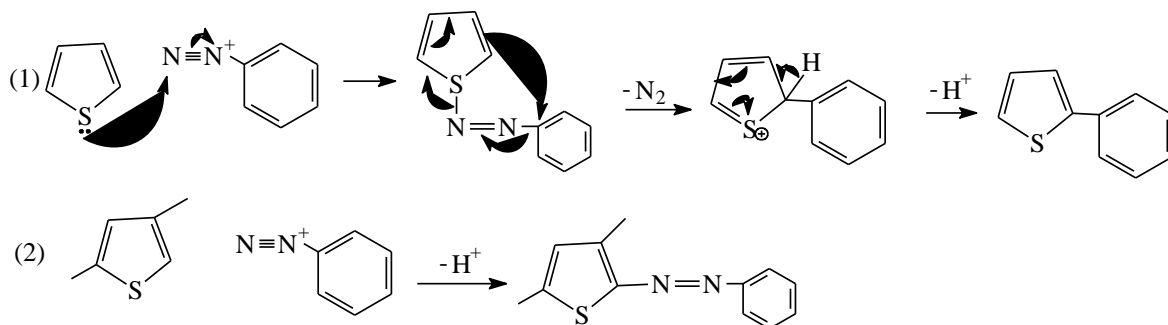
- les chlorures d'acyles en présence de SnCl₄ ou encore
- un mélange de 2-(trifluorométhylsulfonyloxy)-pyridine, d'acide trifluoroacétique et d'un acide carboxylique. Les cétones qui en résultent se comportent comme des arylcétones.



- Les anhydrides d'acides en présence d'acide phosphorique (H_3PO_4)
- La réaction de **Vielsmeier-Haack** donne formation au 2-thiophènecaraldéhyde qui se prête aux réactions de Cannizaro et de condensation benzoïnique contrairement au 2-pyrrolocaraldéhyde

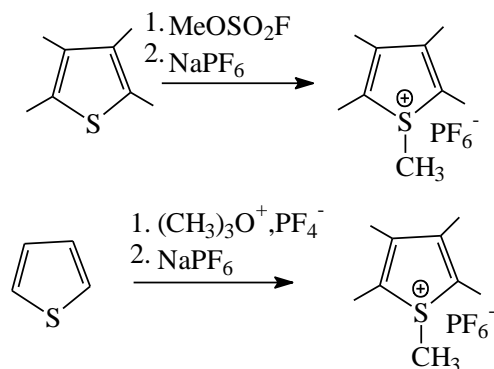


Avec les sels de diazonium, deux types de réactions sont observées : arylation et copulation comme l'illustre ce schéma.

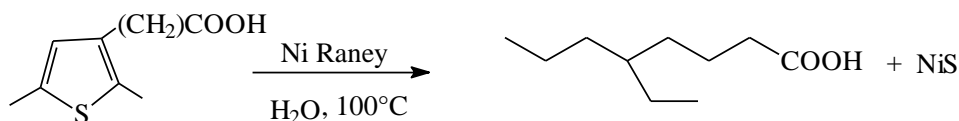


Dans la réaction (1), le thiophène non substitué n'a pas de réactivité suffisante pour réaliser la copulation avec le sel de diazonium.

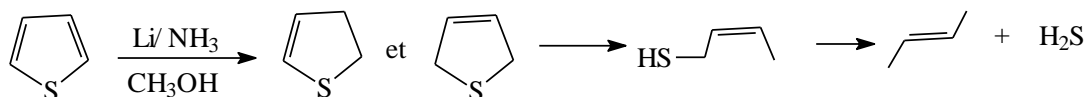
S-alkylation, seuls les tetraalkylthiophènes forment des sels de thiophénium stables. Néanmoins, les S-alkylthiophènes sont obtenus sous l'action du tétrafluoroborate de triméthylxonium (agent alkylant puissant), en présence d'un contre ion PF_6^-



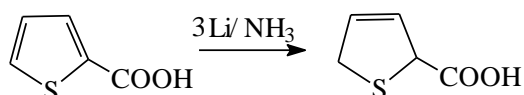
Réactions de réduction, les catalyseurs métalliques habituellement utilisés pour l'hydrogénation catalytique sont inhibés par la présence du soufre qui les empoisonne. Ainsi le Ni Raney désulfure le thiophène dans une ouverture de cycle.



L'action du Na sur l'éthanol dans l'ammoniac liquide (réduction de Birch) peut également conduire à l'ouverture du cycle comme le montre le schéma suivant.

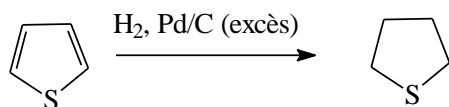


Néanmoins, les dérivés acide-2-thiophène carboxylique et 2-acylthiophène sont réduits en composés 2, 5-dihydro correspondants.

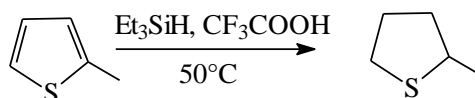


La réduction complète en thiolane est effectuée de deux manières :

Par hydrogénation catalytique, en présence d'un grand excès de Pd/C



Par hydrogénation ionique dont le mécanisme est en deux étapes addition du proton suivie de celle d'un ion hydrure.



Réactions électrocycliques : le thiophène réagit difficilement avec les diénophiles. Pour effectuer, par exemple, la réaction de Diels-Alder avec l'anhydride maléique, il faut une pression de 15 kbars et une température de 100°C.

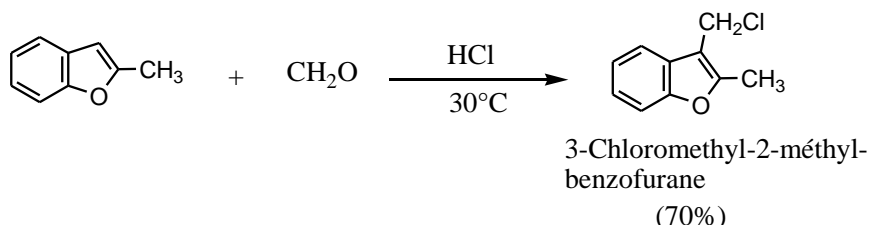
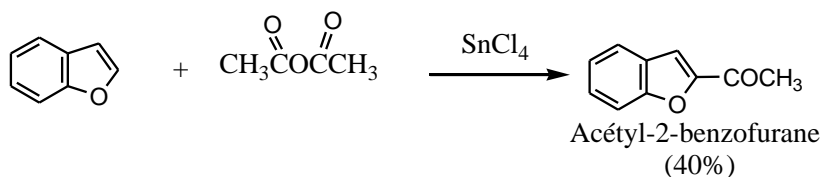
IV.2. Réactions des hétérocyclopentadiènes condensés.

Tous les trois hétérocycles subissent des substitutions électrophiles sur le noyau de l'hétérocycle plutôt que sur le noyau benzénique. Cependant, chacun est moins réactif que l'hétérocycle correspondant isolé. Ainsi, l'orientation privilégiée dans les réactions de substitution électrophile de ces composés peut être résumée comme suit :

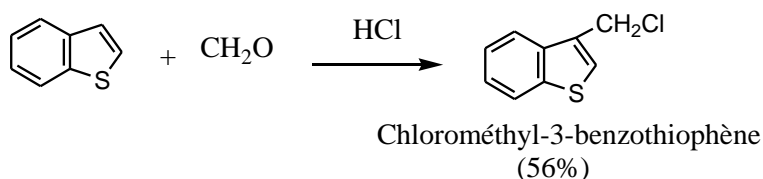
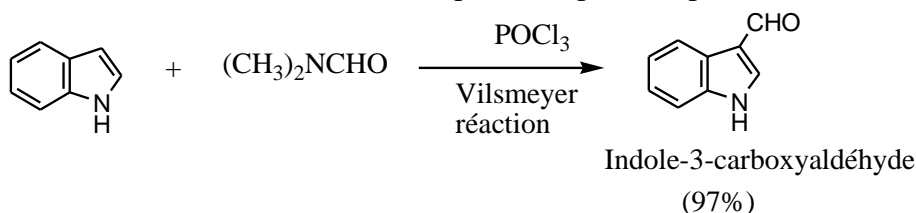
1. Dans le benzofurane, la position la plus réactive est celle du C2
2. Dans le benzothiophène, les positions en C2 et C3 ont des réactivités comparables, mais avec un léger mieux pour le C3
3. Dans l'indole, la plus réactive est le C3

Quelques exemples d'illustration :

- ✓ Dans le benzofurane, la substitution électrophile a lieu sur le C2 comme dans le cas du furane, mais si cette position est occupée alors la réaction se passe sur le C3.



- ✓ Dans l'indole et le benzothiophène, la position préférée est au niveau du C3



Ces spécificités d'orientation peuvent être justifiées en considérant les intermédiaires ioniques générés par l'attaque en ces deux positions C2 et C3. La réaction en C2 donne un carbocation dans lequel la charge est délocalisée sur le noyau benzénique et sur l'hétéroatome, cependant, la structure dont la charge se situe sur l'hétéroatome ne possède plus de noyau benzénique. Par contre la réaction en C3 ne permet pas de délocalisation effective de la charge sur le noyau benzénique, mais le doublet n d'électrons sur l'hétéroatome est utilisé de manière efficace sans perturber la résonance du benzène (Fig. 7).

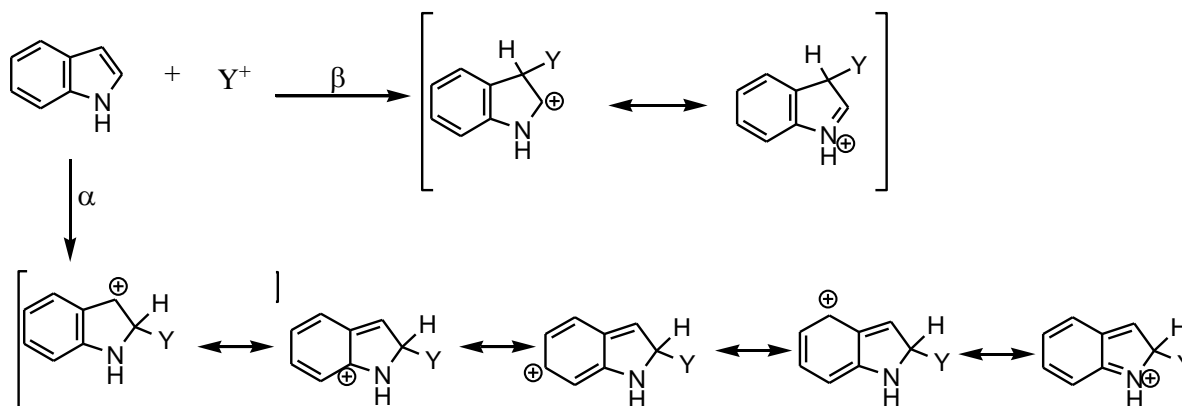
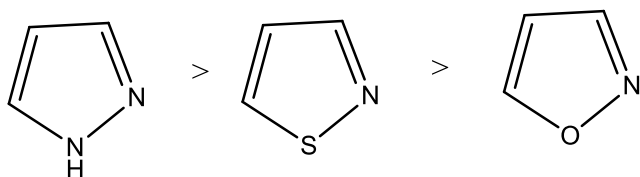


Figure 13: Formes résonantes des intermédiaires de SE en C2 ou C3

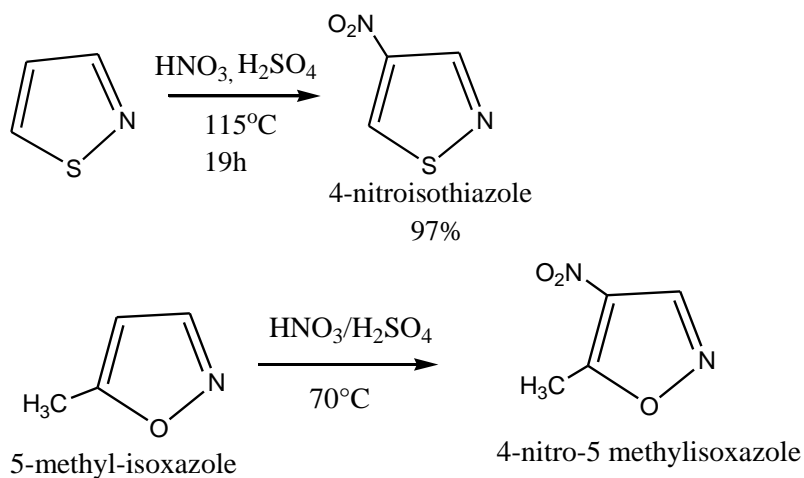
Les réactivités relatives dépendent de l'équilibre de ces effets contraires. Les résultats expérimentaux suggèrent que pour l'indole, l'implication directe du doublet basique de l'azote est beaucoup plus important que la conjugaison avec le noyau benzénique, alors que pour le benzofurane, la paire d'électrons est moins basique et l'implication du noyau benzénique va dominer. Dans le cas du benzothiophène, les deux effets sont presque identiques en intensité.

IV.3. Réactions des azoles

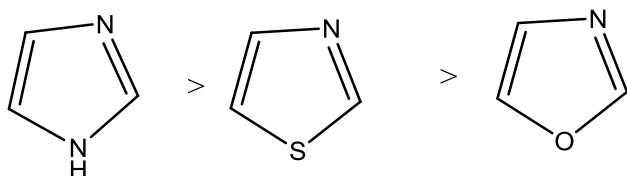
Les azoles sont moins réactifs que les furanes, pyrrole et thiophène. La réactivité varie dans l'ordre suivant pour les 1,2-azoles.



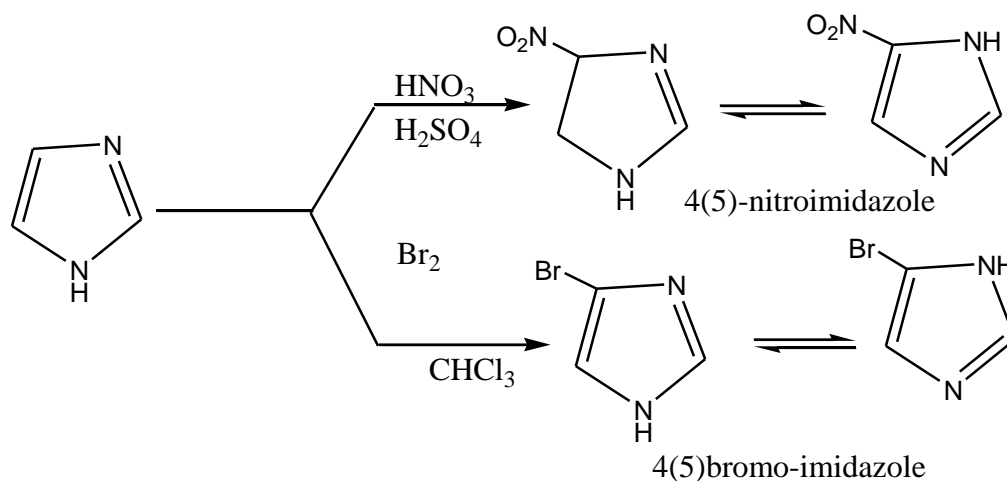
La substitution électrophile a lieu exclusivement sur le C₄ que les positions en C₃ et C₅ soient substituées ou pas.



Pour les 1,3-azoles, on observe le même ordre de réactivité.



Pour les imidazoles qui ont été largement étudiés, la substitution se fait préférentiellement en C₄ (équivalent au C₅ par transfert de proton) que sur le C₂. Seulement, si les positions C₄ et C₅ sont bloquées, la substitution se fait en C₂.



IV.4. Réactions des pyridines

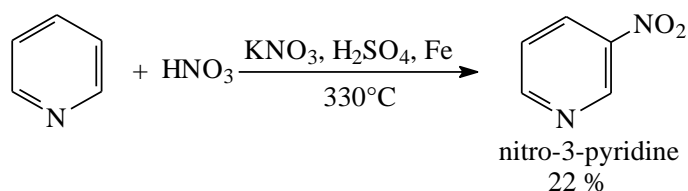
La paire d'électrons de l'azote a des propriétés basiques et nucléophiles, même si elle sont amoindries/affaiblies par l'effet d'hybridation.

- Les pyridines forment des sels avec des acides et sont largement utilisées comme des catalyseurs et piègeurs d'acides dans des réactions produisant d'acides forts.
- L'azote peut être alkylé par des halogénures d'alkyles primaires pour former des sels N-alkylpyridinium.

IV.4.1. Substitution électrophile

Contrairement aux hétérocyclopentadiènes qui sont plus réactifs face aux substitutions électrophile que le benzène, la pyridine, elle, est moins réactive par rapport au benzène. La présence d'un hétéroatome plus électronégatif que le C dans le cycle rend difficile l'attaque d'un électrophile. De plus, dans les conditions acides de telles réactions, l'azote est protoné ou complexé avec un acide de Lewis. Pour pouvoir substituer le noyau pyridine, les conditions nécessaires sont souvent plus sévères que celles requises pour réaliser de multiples substitutions sur le nitrobenzène.

Par exemple, la nitration de la pyridine ne se fait qu'à température élevée de 330°C et même à cette haute température, seule une fraction de molécules de pyridine sont nitrées donc le rendement est très faible.

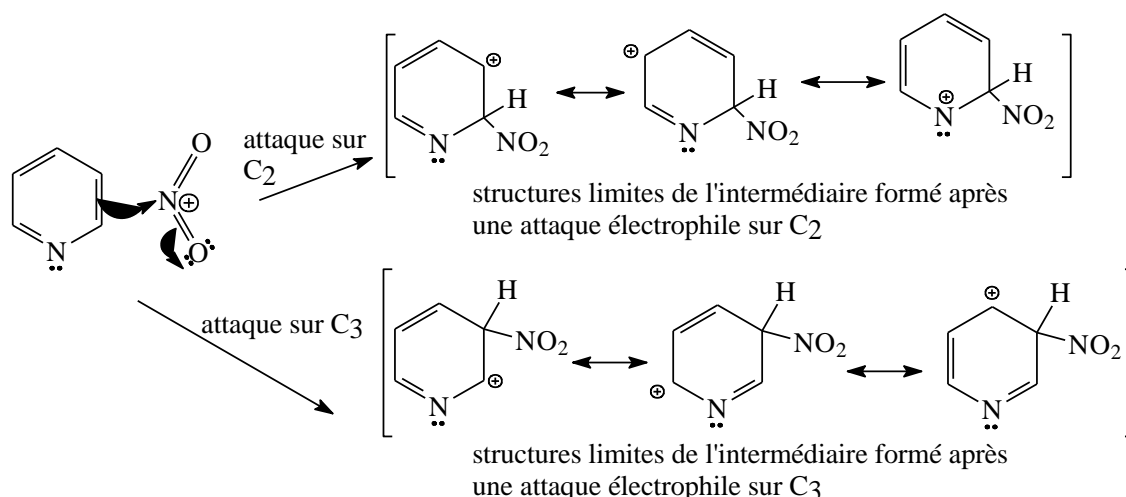


La substitution a lieu préférentiellement sur le C_3 de la pyridine. L'atome d'azote désactive plus les positions ortho et para que les positions méta. Dans ce sens, il a le même effet que le groupe nitro sur le benzène. Cet effet provient, en partie, du fait que dans les conditions de substitution électrophile utilisées, la pyridine est protonée ou coordonnée avec un acide de

Lewis. Ainsi, dans la nitration par exemple, l'espèce subissant la substitution n'est pas la pyridine elle-même mais son ion pyridinium.



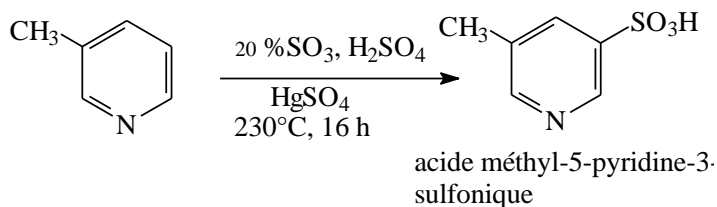
Les structures résonantes pour les intermédiaires formés lorsqu'un électrophile attaque au niveau du C₂ ou C₃ de la pyridine sont données



En comparant les deux séries de structures résonantes, on constate que l'intermédiaire formé par une attaque électrophile sur le C₃ est plus stable. La délocalisation de la charge positive dans l'intermédiaire formé lors d'une attaque en C₂ met la charge positive sur l'azote, lequel porterait déjà une charge positive résultant de la protonation ou de la coordination avec un acide de Lewis.

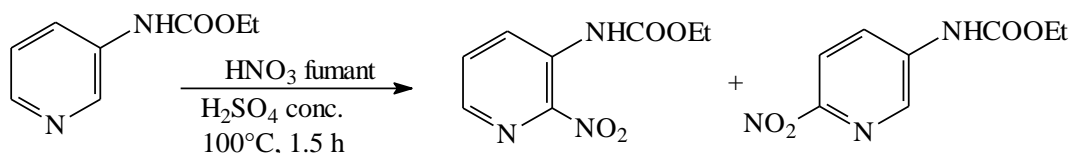
Rq// Bien que la pyridine résiste aux attaques électrophiles, les pyridines substituées avec des électrodonneurs (groupes alkyls, amines) réagissent plus facilement. En effet, dans les pyridines alkylés, l'effet orienteur de l'azote du noyau prédomine (càd C₃ et C₅) peu importe la position d'alkylation.

Exemple :

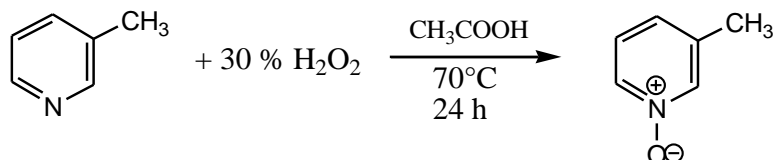


Les groupes amines libres ou acétylés dirigent l'orientation des substitutions ultérieures en ortho ou para par rapport à eux.

Exemple :



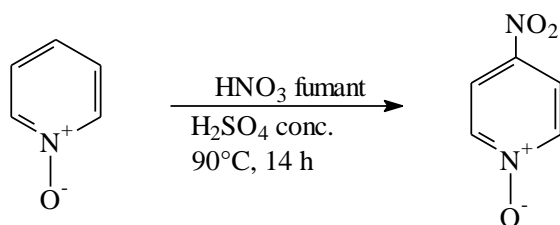
Bien que résistant à l'oxydation, sous certaines conditions, elle peut être oxydée en N-oxyde comme les autres amines tertiaires.



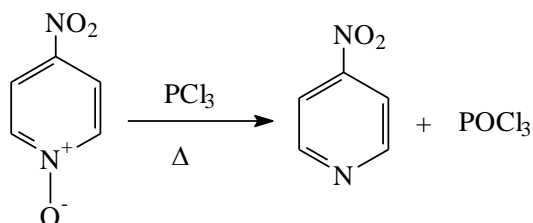
3-méthylpyridine N-oxyde

Les pyridines N-oxydes sont d'importants intermédiaires réactifs.

Les pyridines N-oxydes subissent des substitutions électrophiles plus facilement et la réaction a généralement lieu sur le C₄.



Le N-oxyde peut être souvent utilisé comme une forme activée de la pyridine. Le traitement du N-oxyde substitué par /avec PCl3 déplace l'oxygène selon le schéma suivant.



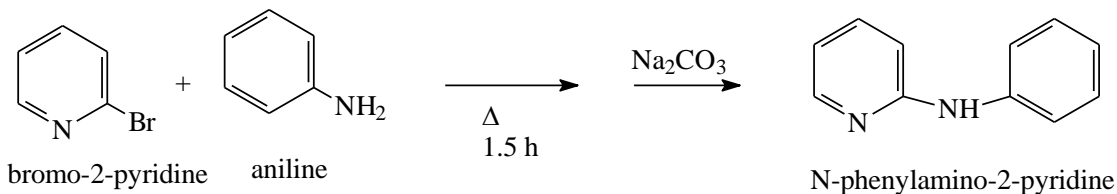
Le groupement amine est particulièrement effectif dans l'activation du noyau pour la substitution électrophile. Les substituants du noyau pyridine peuvent être transformés en d'autres groupes fonctionnels par les mêmes réactions utilisées pour préparer des dérivés benzéniques. Par exemple, un composé nitré est réduit en amine aromatique à l'aide d'un métal en présence d'acide chlorhydrique concentré.

Exercice1. Pour la pyridine N-oxyde, on a 4 structures résonantes dans lesquelles tous les atomes ont l'octet. Ecrire ces structures en faisant attention aux charges et en montrant les doublets n par une paire de points. Que suggèrent ces structures à propos de l'orientation dans les réactions de la pyridine N-oxyde avec des électrophiles ?

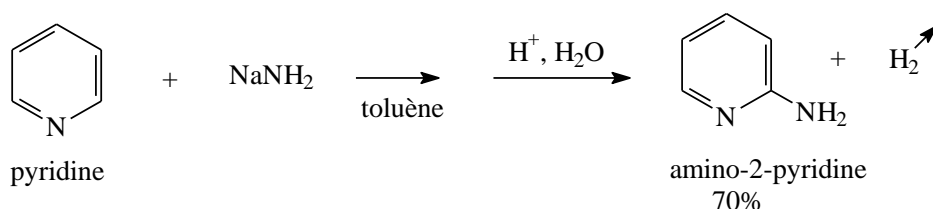
Exercice2. Ecrire les structures résonantes pour l'intermédiaire cationique produit par la réaction de la pyridine N-oxyde avec NO2+ au niveau du C₂, C₃ et C₄ et utiliser cela pour expliquer l'orientation observée dans la réaction.

IV.4.2. Substitution nucléophile

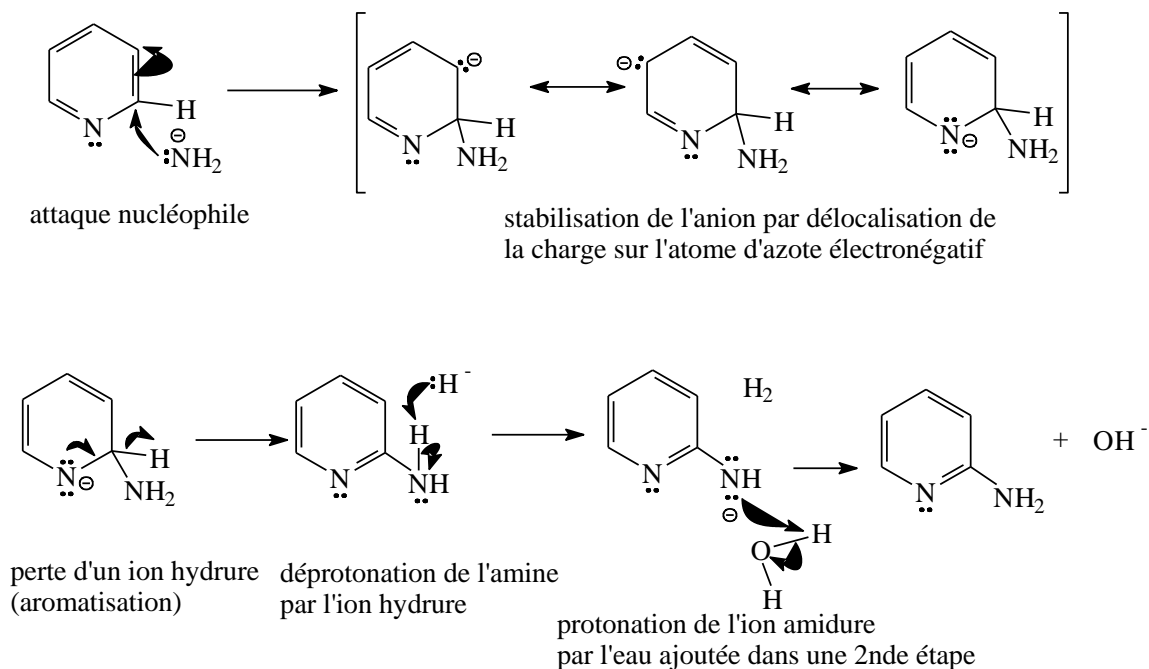
Les dérivés pyridines diffèrent beaucoup des dérivés benzéniques dans leur habilité à réagir dans des réactions de substitution nucléophile. Cette habilité démontre également le caractère de déficience en électrons du noyau pyridine.



Le noyau pyridine lui-même est vulnérable face aux attaques nucléophiles. La réaction la plus utile et inhabituelle de ce genre consiste en la formation de l'amino-2-pyridine à partir de la pyridine traitée avec l'amidure de Na : *réaction de Tchichibabine*.

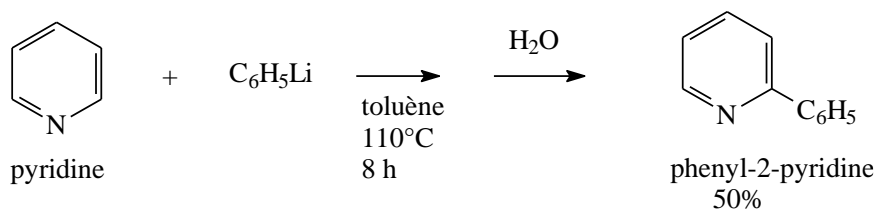


Le mécanisme de cette réaction est donné dans le schéma suivant.

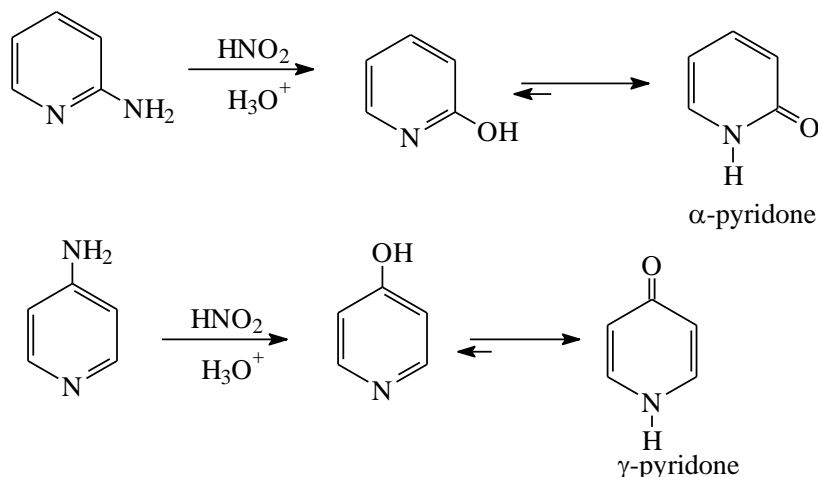


Les aminopyridines ainsi préparées sont utilisées comme réactifs dans la synthèse de pyridines encore plus substituées.

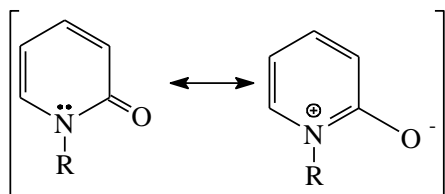
Des réactions similaires à celle de Tchichibabine sont également observées avec des composés organolithiés.



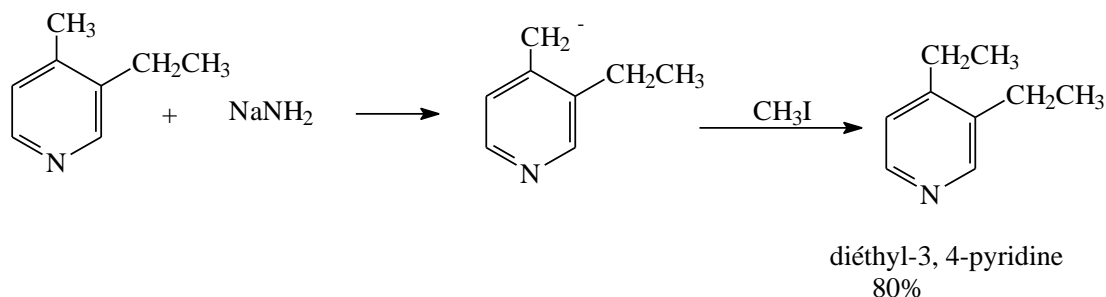
La diazotation des amino-2-pyridines et amino-4-pyridines produit des hydroxy-2-pyridine et hydroxy-4-pyridine, lesquels sont sous leur forme cétoniques (α -pyridone et γ -pyridone).



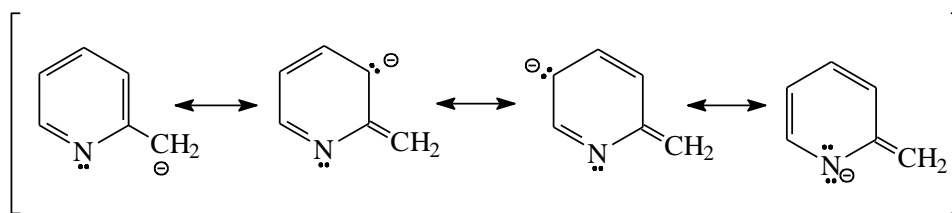
Même si les pyridones simples existent dans une forme isomère avec un hydrogène lié à l'azote (forme amide), ils possèdent un caractère aromatique élevé comme le montre la structure de résonance dipolaire.



Autre point d'intérêt des pyridines est que les groupements alkyles de l' α -picoline et γ -picoline sont comparables en acidité à ceux des cétones méthyliques et subissent donc facilement des réactions en milieu basique. De réactions similaires sont observées avec d'autres pyridines méthylées en C₂ ou C₄.



L'acidité élevée à ces positions est encore attribuée à la délocalisation de la charge négative dans l'intermédiaire anionique à l'intérieur du noyau et spécialement sur l'azote.



Cette acidité de la chaîne latérale est accentuée dans les composés N-alkylpyridinium.

⇒ La réactivité de la pyridine dans les réactions de substitution aromatique électrophile et nucléophile est prédite sur base de son caractère électronique.

Ainsi, la SE se passe principalement sur le C₃ alors que la S_N a lieu sur le C₂ ou C₄.

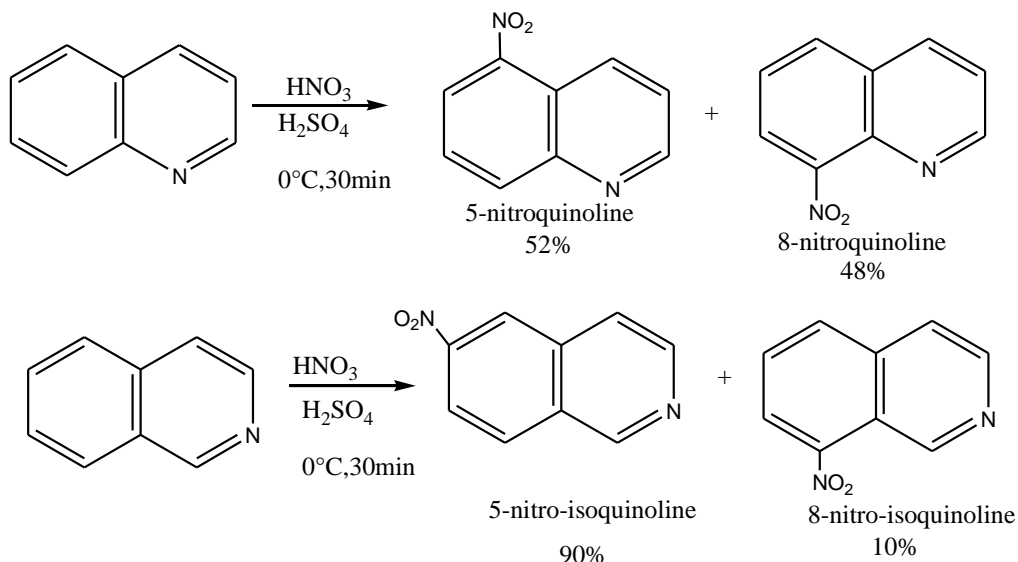
⇒ Dans la plupart des cas, les réactions des substituants sur le noyau pyridine sont similaires à celles des substituants sur le benzène.

Exercices

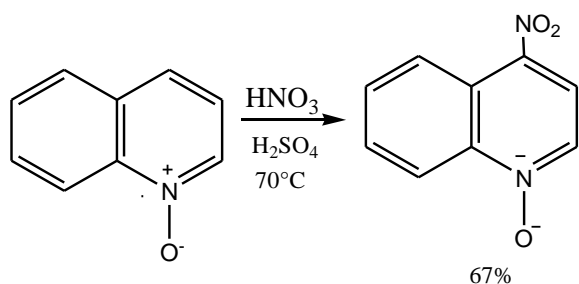
1. Lorsque le diméthyl-2,3-pyridine-N-oxyde est dissout dans le CH₃OD contenant du méthoxyde de Na, 3 protons sont échangés par du deutérium. Quelle est la structure du produit ? Expliquez, en se basant sur les structures résonantes, sa formation.

IV.5. Réactions des Quinoline et isoquinoline

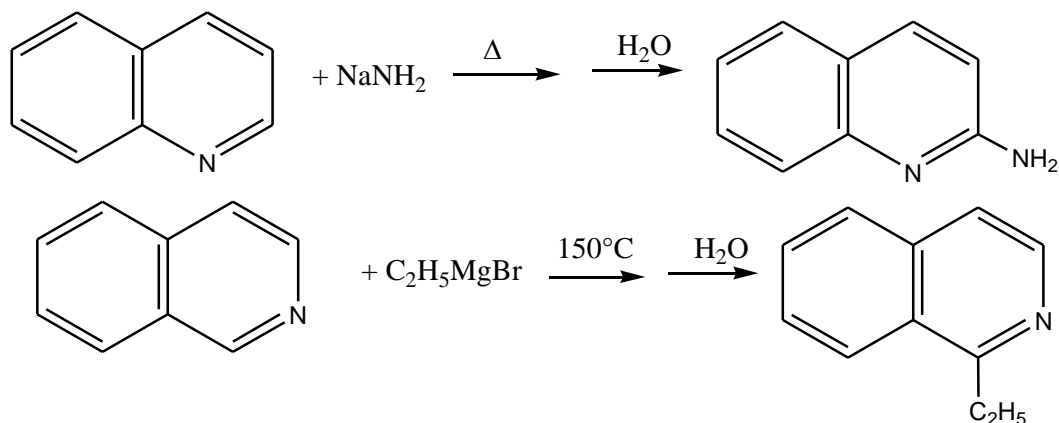
La quinoline et l'isoquinoline sont plus réactives que la pyridine dans les réactions de substitution électrophile. Etant donné que la pyridine est pauvre en densité électronique que le benzène, toute substitution électrophile sur les deux benzopyridines se fait sur le cycle benzénique. Comme c'est le cas avec le naphthalène, la substitution sur les C adjacents aux C d'accolement est privilégiée c'est-à-dire C5 et C8.



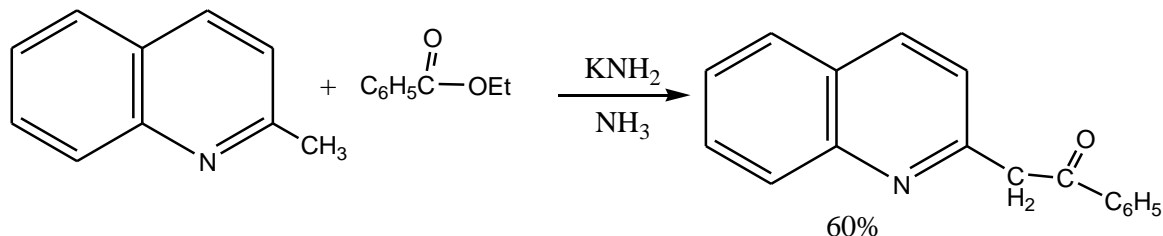
Les quinoline N-oxydes, comme la pyridine N-oxyde, subissent facilement une nitration. La réaction a lieu en C4.



Par contre, lors d'une substitution nucléophile, la substitution s'opère sur le noyau pyridinique qui est relativement pauvre en électrons. Réactions de substitution nucléophile du type Chichibabin

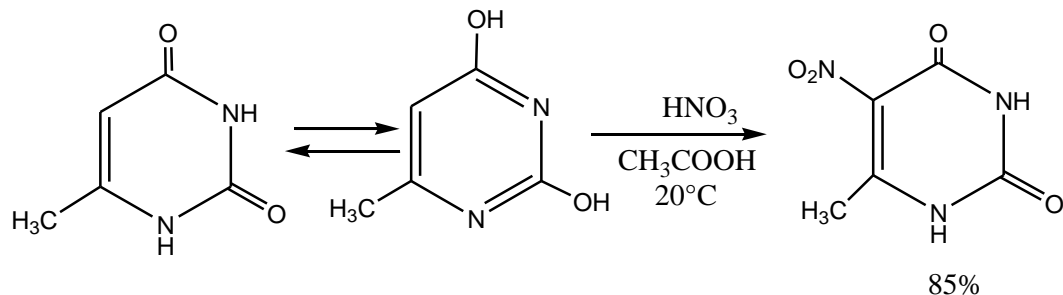


Les dérivés alkyl-2- et 4-quinolines ainsi que le 1-alkylisoquinoline possèdent des hydrogènes- α acides et se prêtent à des réactions basiques catalysées

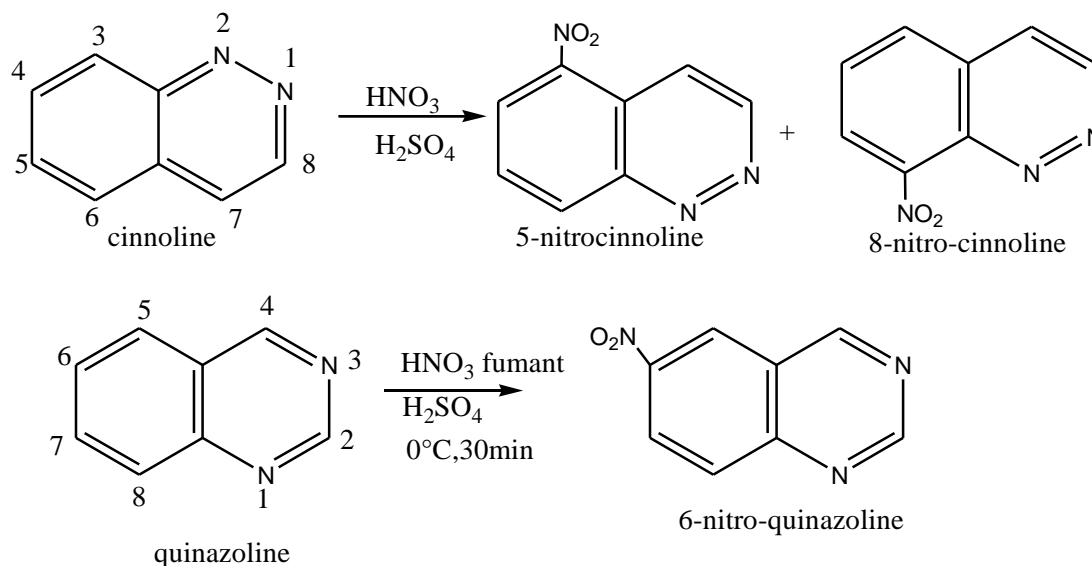


IV.6. Réactions des purines et pyrimidines

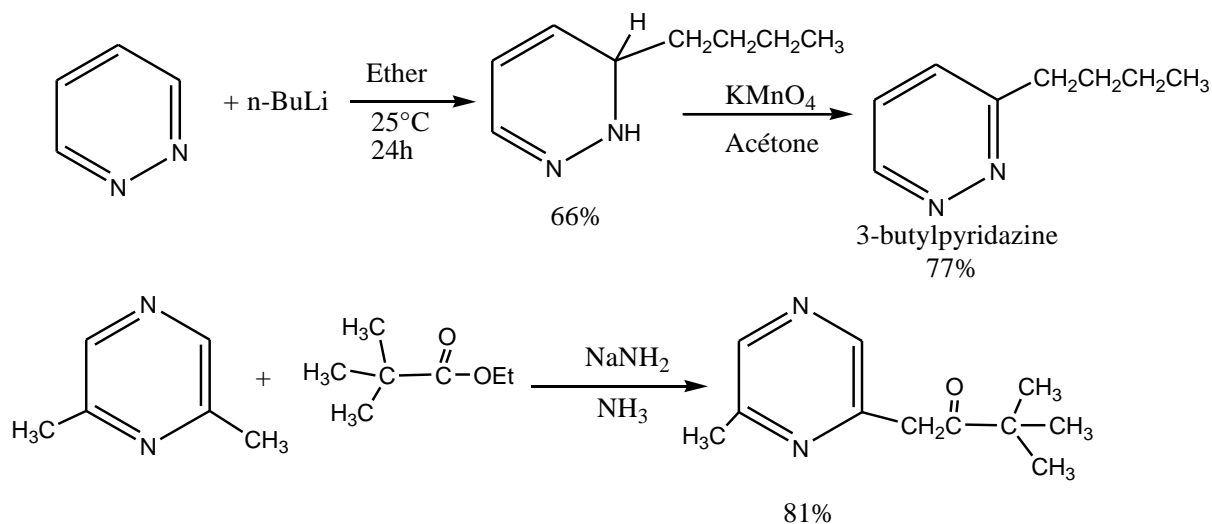
Les diazines sont moins réactives que la pyridine face à la substitution électrophile dans des réactions de substitution électrophile à cause de la présence du 2^{ème} azote. Lorsqu'on a des groupes activants sur le noyau, les substitutions peuvent avoir lieu.



Dans les benzodiazines, la substitution a lieu sur le noyau benzénique.



Beaucoup d'autres réactions de diazines et de benzodiazines sont semblables à celles de la pyridine, du quinoline et de l'isoquinoline. Les réactions suivantes illustrent quelques similarités.



V. Les substances hétérocycliques d'importance biologique

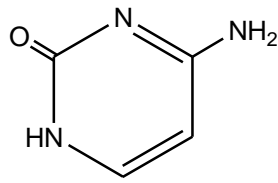
V.I. Les bases pyrimidine et purine

La chimie des pyrimidines et purines est d'importance parce que ces hétérocycles se retrouvent dans les acides nucléiques (ADN et ARN) qui sont des molécules complexes transmettant l'information génétique et par l'intermédiaire desquels les protéines sont synthétisées dans les cellules.

Les structures et propriétés chimiques de plusieurs pyrimidines et purines déterminent lesquelles interactions sont possibles entre différentes branches d'ADN et entre des molécules d'ADN et d'ARN.

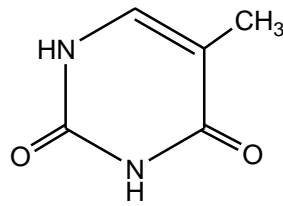
Ce sont des interactions qui sont responsables en grande partie pour le stockage et la transmission de l'information génétique dans les cellules.

Les bases pyrimidines et purines trouvées dans l'ADN et l'ARN sont les suivantes :



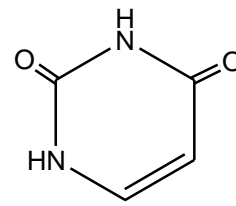
Cytosine

dans ADN et ARN



Thymine

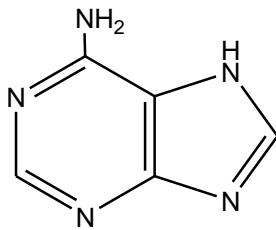
dans ADN



uracil

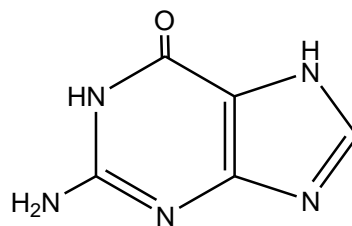
dans ARN

BASES PYRIMIDINES



Adenine

dans ADN et ARN



Guanine

dans ADN et ARN

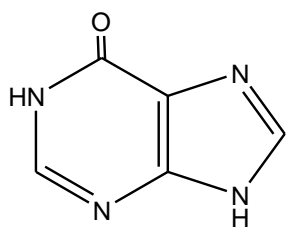
BASES PURINES

En observant bien la structure des purines, on voit qu'elles contiennent un noyau imidazole accolé à un noyau pyrimidine. .

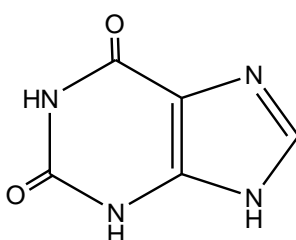
Les structures données plus haut correspondent aux formes tautomériques de ces bases les plus abondantes dans l'eau à PH₇, conditions dans lesquelles ces bases se trouvent dans les acides nucléiques.

La tautomérie est très importante parce que la position exacte des atomes d'H₂ sur l'O₂ et les atomes d'azote détermine la manière dont les bases interagissent entre elles par la formation de ponts H.

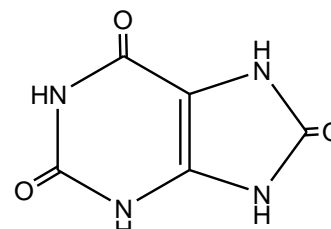
Un certain nombre d'autres purines, se rencontrent dans la nature. On citerait, entre autres, le xanthine, l'hypoxanthine et l'acide urique. La caféine, la théobromine et la théophylline sont des xanthines méthylés.



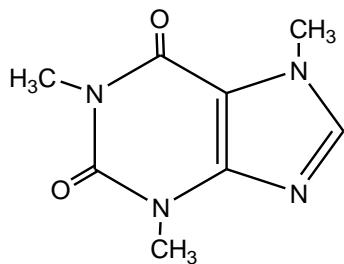
Hypoxanthine



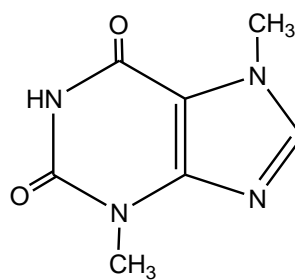
Xanthine



Acide urique

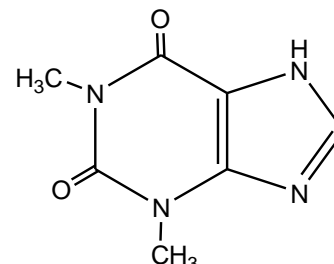


caféine



Théobromine

principal alcaloïde des graines de cacao et des noix de cola



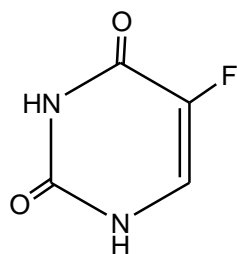
Théophylline

en petite quantité dans le thé

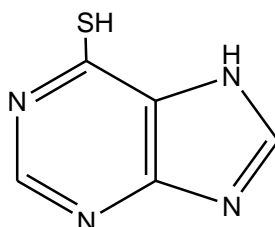
La caféine est un stimulant fort du système nerveux central. La théophylline est un stimulant plus faible mais aussi détend les muscles. La théobromine n'a pas beaucoup d'activité comme stimulant. Des études scientifiques réalisées depuis 2004 ont établi que la théobromine avait un effet antitussif comparable, voire supérieur, à la codéine en diminuant l'activité du nerf vague. Elle est aussi connue pour induire des mutations génétiques sur certains eucaryotes et sur les bactéries. L'hypoxanthine, la xanthine et l'acide urique sont des produits du métabolisme des bases purines adénine et guanine.

La goutte est une maladie résultant du défaut métabolique dans l'excrétion de l'acide urique.

- Les bases purines et pyrimidines occupent une place privilégiée dans les processus métaboliques de la cellule vu qu'elles interviennent dans la régulation de la synthèse des protéines.
- Beaucoup de composés du type ont été synthétisés et testés, mais deux seulement sont déjà utilisés dans le traitement du cancer à savoir fluoro-5-uracil et mercapto-6-purine.



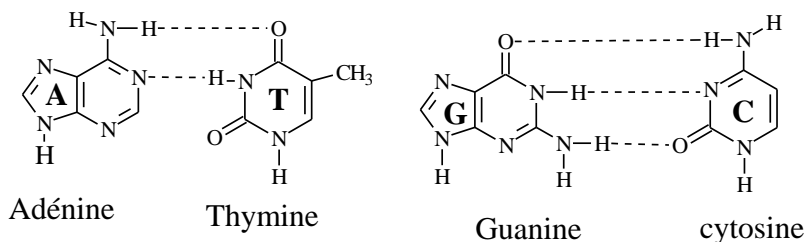
Fluoro-5-uracil



mercapto-6-purine

Le fluoro-5-uracil interagit avec les enzymes intervenant dans la synthèse des acides nucléiques et empêche le déroulement des processus normaux.

Le mercapto-6-purine ressemble à l'adénine mais un atome de S remplace un atome d'Azote. Ce composé agit dans les cellules en bloquant la synthèse d'acides nucléiques.



L'uracile interagit avec l'adénine de la même manière. Si bien que la conversion de la cytosine en Uracile par une réaction chimique change la manière d'appariement des bases et par conséquent change le code génétique.

Les groupements fonctionnels sur les pyrimidines et purines montrent essentiellement la même réactivité que sur le noyau benzénique

V.2. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés hétérocycliques azotés qui se rencontrent souvent dans les graines, les feuilles et les écorces des plantes. Le mot alcaloïde fait allusion à leurs propriétés basiques caractéristiques (semblables aux alcalis) dues à la paire d'électrons libre de l'azote. Les alcaloïdes sont des bases, et la plupart d'entre eux sont amères avec une action physiologique intense (un pouvoir physiologique profond).

Le nombre total d'alcaloïdes isolés jusqu'à présent des plantes, animaux, éponges, etc. est énorme. Il est estimé à plus de 10 000 composés. Pour s'y retrouver, il est nécessaire de les classer. Ceci présente toutefois un défi de taille; les alcaloïdes sont probablement les composés aux structures les plus variées, comparativement à d'autres classes comme les stéroïdes, les saccharides, etc. qui ont des squelettes de bases bien définies.

Les critères de classification généralement utilisés pour les alcaloïdes sont suivant leur biogénèse, leur structure, leur origine biologique (e.g. espèce de plante) et leurs propriétés spectroscopiques et/ou spectrométriques (chromophores en spectroscopie UV, systèmes cycliques en spectrométrie de masse). Il n'y a pas de classification taxonomique générale et systématique. Tous les systèmes de classification que l'on peut retrouver jusqu'à présent ont des désavantages parfois importants. Si les composés sont classés d'après leur structure, des alcaloïdes qui sont en fait de très proches parents peuvent se retrouver dans des classes très diverses. Par contre, si les composés sont classés d'après leur origine biologique, un même composé peut alors se retrouver dans plusieurs familles, comme plusieurs plantes peuvent produire un même alcaloïde. De plus, les membres d'une même origine peuvent avoir des différences structurelles énormes, ce qui rend cette classification peu attrayante.

Selon Hegnauer, les alcaloïdes peuvent être classés en 3 catégories : les alcaloïdes vrais, les protoalcaloïdes et pseudoalcaloïdes.

- Les alcaloïdes vrais représentent le plus grand nombre et sont toxiques avec un large spectre d'activités biologiques. Ils sont tous basiques. Leur basicité est due à un atome d'azote constituant d'un hétérocycle (sauf pour la colchicine isolée de colchique, qui n'est pas basique et sans azote dans le cycle). Leur biosynthèse se fait à partir d'acides aminés. Ils sont généralement sous forme de sels de divers acides dans les plantes.

- Les protoalcaloïdes sont des amines simples (mescaline, éphédrine, ...) et l'azote n'entre pas dans un hétérocycle. Ils dérivent aussi d'acides aminés et sont souvent appelés « amines biologiques » et sont solubles dans l'eau.
- Les protoalcaloïdes ne dérivent pas d'acides aminés et sont basiques. Les alcaloïdes stéroïdaux (conessine) et les purines (caféine) sont les représentants de cette classe

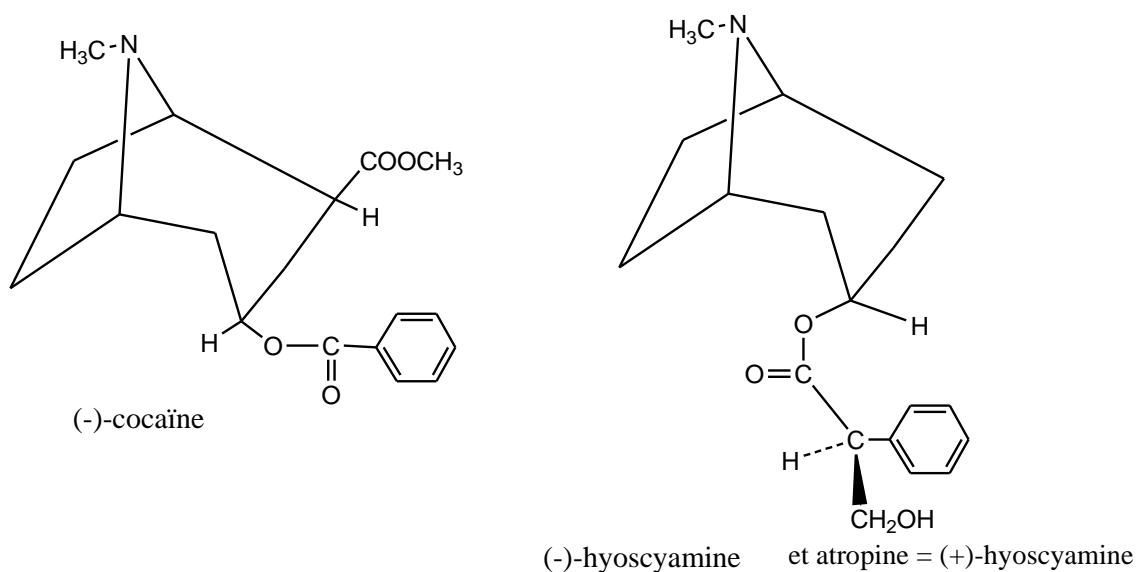
Cependant, dans ce cours nous nous intéresserons aux alcaloïdes de la première et troisième catégorie.

V.2.1. Alcaloïdes tropanes

Un groupe d'alcaloïde contenant le noyau pyrrolidine qui est ponté par trois atomes de C entre le second et le C5 sont connus sous le nom d'alcaloïdes tropanes.

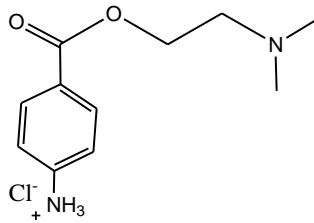
A cette famille, appartient

- **La cocaïne des feuilles d'arbuste de coca**
- **L'atropine qui est la forme racémique de (-)-hyoscyamine et est obtenu à partir l'henbane et de la belladone**



La cocaïne est un stimulant du système nerveux central et un anesthésiant local puisqu'elle bloque la transmission de l'influx nerveux.

La drogue est toxique et crée une dépendance et perturbe le rythme cardiaque. Pour cette raison, une série de composés remplaçant la cocaïne comme anesthésie locale mais ne possédant pas ses propriétés néfastes, ont été synthétisés. Parmi eux, on citerait la Novacine, un sel chloré de 2-(N, N-diméthylamino) ethyl *p*-aminobenzole



Novacine

L'atropine agit pour relaxer les muscles doux par conséquent facilite les spasmes intestinales et des bronches.

Parmi d'autres applications médicales, l'atropine est utilisée en ophtalmologie pour dilater la pupille de l'œil afin de mieux examiner la rétine.

La cocaïne possède essentiellement la même structure bicyclique que l'atropine, mais le mode de substitution est différent.

V.2.2. Les alcaloïdes indoliques

C'est une grande classe importante d'alcaloïdes structurellement reliée à l'acide aminé tryptophane et qui contient le noyau indole.

Parmi les alcaloïdes indoles, celui qui semble avoir une substance centrale en physiologie est hydroxy-5-tryptamine connue aussi sous le nom de sérotonine. Ce composé est très répandu dans la nature et stimule une variété de muscles tendus et de nerfs. Il a une fonction essentielle dans le système nerveux centrale comme neurotransmetteur.

Plusieurs médicaments, qui interfèrent avec le métabolisme de la sérotonine dans le cerveau, sont reconnus pour leur induction des changements mentaux incluant des symptômes qui ressemblent à ceux de la schizophrénie.

Les structures de la sérotonine et de trois alcaloïdes indole qui provoquent des hallucinations, à savoir le bufoténine, psilocine des champignons et l'acide lysergique sont données dans la figure :

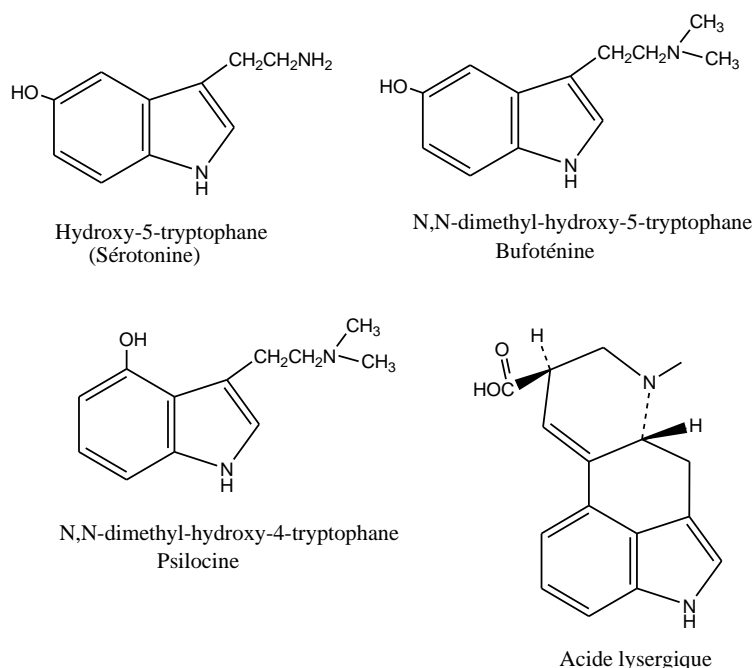
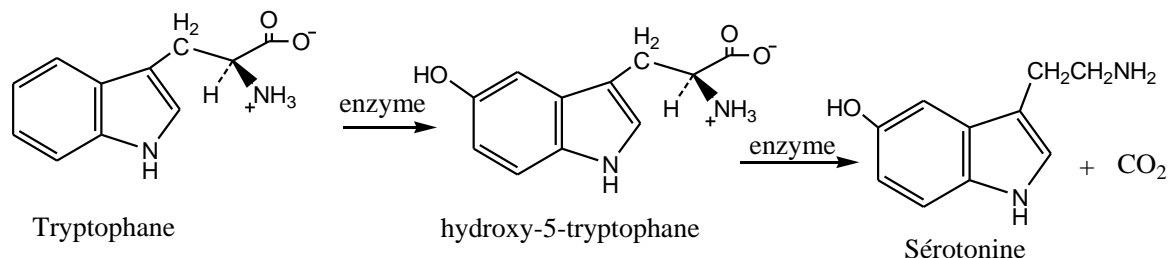


Figure 14: Structures de quelques alcaloïdes hallucinogènes

Tous ces composés comportent un noyau indole substitué au niveau du C3 par une chaîne de 2C terminant par un groupement amine.

La sérotonine est une amine primaire alors que la bufoténine, psilocine et l'acide lysergique sont des amines tertiaires. La drogue LSD n'est rien d'autres qu'un dimethyl amide de l'acide lysergique.

Chez les mammifères, la sérotonine est synthétisée à partir de l'AA tryptophane par hydroxylation du noyau aromatique suivie d'une décarboxylation.



Les composés indoliques qui portent des substituants, en particulier un groupe hydroxyl, sur le cycle benzénique, comprennent la sérotonine qui est une hormone vasoconstrictrice jouant un rôle dans la conduite des impulsions vers le cerveau. La bufoténine se trouve dans la peau des crapauds, des champignons toxiques et du tabac prisé des antillais.

La psilocybine est présente dans certains champignons. Toutes deux (bufoténine et psilocybine) sont connues pour leurs effets psychotropes.

Certains alcaloïdes indoliques exercent une activité pharmacologique considérable, mais des effets très différents peuvent être obtenus même avec des alcaloïdes d'un même genre. Par exemple, la strychnine, alcaloïde de Strychnos, a une action puissante en provoquant une contraction musculaire, tandis que les toxiférines agissent comme des relaxants musculaires. Parmi les alcaloïdes cliniquement utiles, trois groupes sont à noter : (a) les alcaloïdes de l'ergot du seigle- l'ergométrine avec son action directe sur la contraction du muscle utérin, l'ergotamine pour le soulagement des migraines et l'alcaloïde modifié, la bromocriptine, qui

supprime la lactation et a une certaine application dans le traitement du carcinome mammaire ; (b) les alcaloïdes de Rauwolfia, et en particulier la réserpine, qui a été le précurseur des tranquillisants ; (c) les alcaloïdes dimères anti-leucémiques de Catharanthus, la vinblastine et la vincristine. L'une des découvertes les plus passionnantes dans le domaine des alcaloïdes indoliques a été la reconnaissance du rôle joué par les précurseurs iridoïdes tels que la sécologanine. Ces découvertes ont permis de rationaliser diverses structures sur base de la compréhension de leur synthèse. Les indoles sont probablement les composés hétérocycliques les plus répandus dans la nature et ayant une importance médicinale (tryptophane, tryptamine, sérotonine et mélatonine).

Certaines plantes et champignons sont riches en molécules contenant de l'indole, notamment l'indole-3-carbinol, l'harmane, l'acide lysergique, la bufoténine, la sérotonine, la tryptamine. En revanche, le potentiel anticancéreux des dérivés indoliques présents dans ces légumes est encore largement méconnu. L'indole 3-carbinol (I3C) est une molécule bioactive clé des légumes crucifères et bien explorée pour la prévention de plusieurs types de cancers (colorectal, lymphome, sein, cancer transplacentaire chez les nouveaux nés et cancer de la prostate).

V.2.3. Les alcaloïdes isoquinoléiniques

Le plus efficace analgésique connu est l'alcaloïde morphine, isolé du jus des gousses de graines du Pavot à opium, *Papaver somniferum*.

La morphine change la perception de la douleur, donne l'apparence, l'impression de la diminution de la douleur alors que réellement elle ne l'est pas.

Pour cette raison, cette drogue est utilisée dans la pratique médicale. Malheureusement, la morphine présente aussi deux désavantages majeurs comme médicament : l'accoutumance. L'organisme lui développe une tolérance, si bien qu'avec le temps, de plus fortes doses sont nécessaires pour soulager la douleur.

- **Cette drogue déprime la fonction du système nerveux central contrôlant la respiration. Donc une grande dose de morphine (ou d'héroïne, son dérivé diacétyl de synthèse) peut être fatale en arrêtant la respiration.**

Un autre alcaloïde de cette plante est la codéine, un monoéthyléther de la morphine. C'est un antidouleur aussi et est spécialement utile contre la toux.

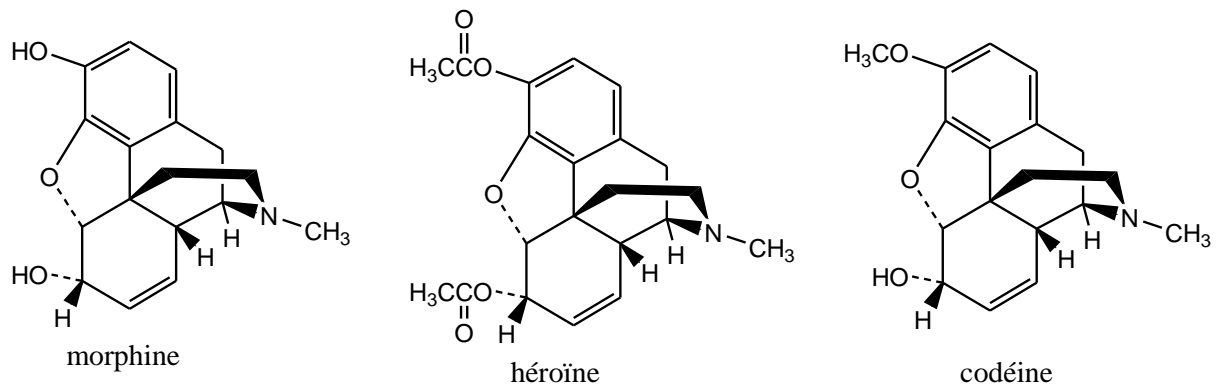


Figure 15: Les structures des alcaloïdes extraits du *Papaver somniferum* (l'opium) morphine et codéine et l'héroïne, le dérivé de synthèse

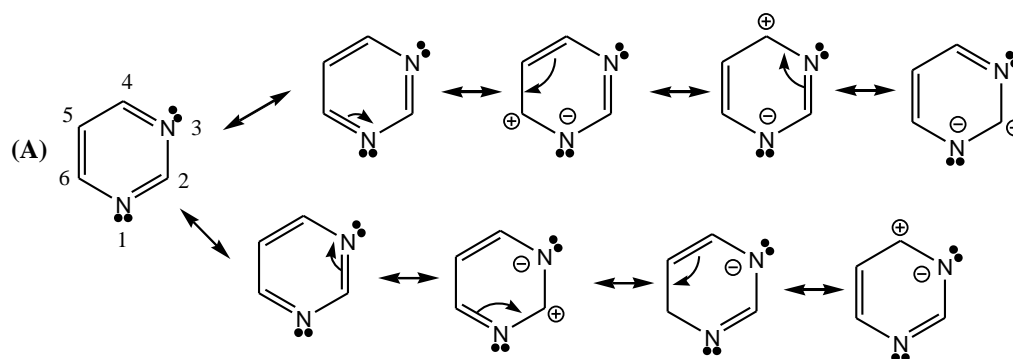
Références bibliographiques.

1. Milcent, R., Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels; éd. EDP Sciences, 2003.
2. Andrew Streitwieser, JR, Clayton H. Heathcock, Introduction to organic chemistry, Maxwell Macmillan International editions, 3e édition, 1989.
3. Seyhan N Ege, Organic chemistry, D.C. Heath and Co, Toronto, 1989.
4. Davies D. T., Chimie des hétérocycles aromatiques, De Boeck Université s.a., 1997
5. Prof. Bélanger G., Chimie organique hétérocyclique, COR 706, Université de Sherbrooke, automne 2015

Propriétés chimiques des pyrimidines

Aromaticité et caractère généraux

La pyridine est un cycle aromatique dont les doublets libres des deux atomes d'azote ne sont pas délocalisés. L'aromaticité décroît avec l'augmentation du nombre d'atomes d'azotes insérés dans le cycle benzénique : dans la pyridine est moins aromatique que la pyridine, elle-même moins aromatique que le benzène.



On peut remarquer que le cycle pyrimidique possède trois positions 2, 4 et 6 de faible densité électronique (A dans le schéma suivant). Les Carbones correspondant peuvent subir des attaques de nucléophiles suivies de la substitution des groupes partant y attachés. La présence de groupes électron capteurs comme le groupement nitro rend ces réactions encore plus faciles. Les groupements carboxyles en ces positions sont labiles. Les groupements alkyles y sont facilement oxydés donnant lieu à des réactions de condensation ou forment facilement un carbanion par attaque basique.

Dans la pyrimidine, seule la position 5 garde un caractère semblable à celui des atomes de carbone du cycle benzénique. C'est donc en cette position que se font les réactions de substitution électrophile aromatiques et les carboxyles en cette position ne sont pas labiles et les groupements alkyles y sont difficilement attaqués. Si 5 est déjà occupée, les réactions avec les électrophiles peuvent, parfois, avoir lieu en 6.

Les groupements électrodonneurs comme amino, hydroxy ou mercapto portés par les carbones du cycle ont pour effet d'augmenter la densité électronique de ces carbones et ainsi faciliter les réactions avec des réactifs électrophiles et dans ce cas les C2, C4 et C6 deviennent moins facilement attaquables par les réactifs nucléophiles.

Les dérivés pyrimidiques présentant un ou des groupements hydroxy et/ou mercapto en α d'un atome d'azote cyclique présentent une tautomérie.

Exemple : Avec l'hydroxy-4-pyrimidine, on a trois formes tautomères dont les formes oxo prédominent, alors qu'avec l'hydroxy-2-pyrimidine ou mercapto-2-pyrimidine, on a seulement deux formes tautomères et les forme oxo et thiones prédominent. La forme imine des dérivés ayant un groupement amino n'existe pas.

Références bibliographiques

1. N. K. Kaushik et al., *Molecules*, **2013**, *18*, 6620-6662; doi:10.3390
2. Milcent R., *Chimie organique pharmaceutique*, EDP Sciences, 2003.

3. Davies T.D., Chimie des hétérocycles aromatiques, DeBoeck Université, 1997
M