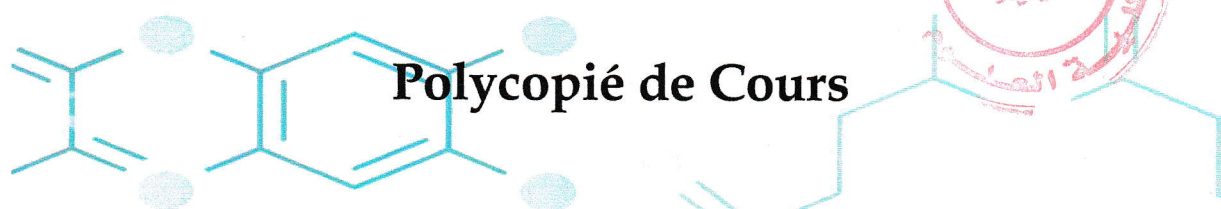


Republique Algerienne Democratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Département De Chimie



Matière : Chimie des hétérocycles

3ème Année Licence Chimie Organique

Réalisé par :

Dr. HADROUG Aldjia

Année universitaire 2023/2024

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Faculté des sciences

Département de Chimie



جامعة محمد بوضياف - المسيلة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

هاتف / فاكس : 035133803

المسيلة : 2023/10/16

الرقم : 2023/2023

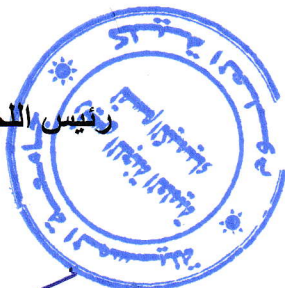
مستخلص من محضر اللجنة العلمية

في اليوم التاسع من شهر أكتوبر عام ألفان وثلاثة وعشرون درست اللجنة العلمية للقسم طلب المصادقة على المطبوعة المقدمة من طرف الدكتورة : هدرق علجية والتي تتضمن مجموع الدروس المقدمة لطلبة السنة الثالثة ليسانس كيمياء عضوية بجامعة محمد بوضياف بالمسيلة تحت عنوان : **CHIMIE DES HETERDCYCLES** وبناءا على تعيين الأستاذين :

- بن عيش غنية : أستاذ محاضر (أ) جامعة المسيلة .
- بولغم حسين : أستاذ محاضر (أ) جامعة المسيلة .

كخبيرين لتفحص وإبداء الرأي في هذه المطبوعة .
وبناء على التقريرين المقدمين من طرف هذان الخبيرين والذي تضمننا في خلاصتهما الموافقة على هذه المطبوعة شكلا ومضمونا صادقت للجنة العلمية عليها بالإجماع.

رئيس اللجنة العلمية



د. عز الدين ملوكي

Republique Algérienne Democratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed Boudiaf –M'sila

Département De Chimie



Polycopié de Cours

Matière : Chimie des hétérocycles

3ème Année Licence Chimie Organique

Réalisé par :

Dr. HADROUG Aldjia

Année universitaire 2023/2024

Préface

Le présent polycopié est destiné principalement comme support pédagogique aux étudiants en troisième année Licence Chimie Organique. Son contenu est conforme au nouveau programme de la nouvelle réforme entrée en vigueur depuis 2015.

Ce polycopié s'articule autour de quatre parties principales. La première partie est consacrée à la nomenclature des hétérocycles, notamment : la méthode de Hantzsch-Widman et la nomenclature de remplacement. Dans la deuxième et la troisième parties, les composés hétérocycliques à cinq et à six membres sont abordés sous différents points de vue (préparations, propriétés physiques et réactivités chimiques). Enfin, la dernière partie est destinée à l'application des hétérocycles aux différents domaines.

J'espère que cet ouvrage sera apprécié par mes collègues et par les étudiants et je serai heureux de recevoir leurs avis et leurs suggestions afin de l'améliorer.

Dr A. HADROUG

GENERALITES	1
-------------------	---

1. NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES

I. NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN.....	3
I.1. Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes.....	3
Nom systématique d'un hétérocycle:	3
I.2. Composés monocycliques	5
I.3. Composés bicycliques : hétérocycle accolé à un cycle benzénique	7
I.4. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés	10
I.4.1. Choix de la structure de base	10
I.4.2. Numérotation du système condensé.....	12
I.5. Hétérocycles identiques liés entre eux	12
II. NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE «A»	12
III. NOMENCLATURE SPECIFIQUE SEMI-SYSTEMATIQUE OU SEMI-TRIVIALE	13

2. HETEROCYCLES A CINQ MEMBR

I. HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS COMPORTANT UN SEUL HETEROATOME.....	15
I.1. Pyrroles	15
I.1.1. Propriétés physiques	15
I.1.2. Réactivité du pyrrole.....	15
I.1.3. Méthodes de synthèse.....	17
I.2. Furanes.....	20
I.2.1. Propriétés physiques	20
I.2.2. Réactivité du furane	20
I.2.3. Méthodes de synthèse.....	21
I.3. Thiophènes	23
I.3.1. Propriétés physiques	23
I.3.2. Réactivité du thiofène	23
I.3.3. Méthodes de synthèse.....	24
II. HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS COMPORTANT DEUX HETEROATOMES	26
II.1. Imidazoles.....	26
II.1.1. Propriétés physiques.....	26
II.1.2. Réactivité.....	26
II.1.3. Méthodes de synthèse	27
II.2. Oxazoles	28
II.2.1. Propriétés physiques.....	28
II.2.2. Réactivité.....	28
II.2.3. Méthodes de synthèse	29
II.3. Thiazoles	30
II.3.1. Propriétés physiques.....	30
II.3.2. Réactivité.....	30
II.3.3. Méthodes de synthèse des thiazoles	31

3. HETEROCYCLES A SIX MEMBRES

I. HETEROCYCLES A SIX CHAINONS COMPORTANT UN SEUL HETEROATOME.....	33
I.1. Pyridine et dérivés.....	34
I.1.1. Propriétés physiques	34
I.1.2. Réactivité	34

I.1.3. Méthodes de synthèse de la pyridine et ses dérivés.....	37
I.2. Benzopyridines(Quinoleine, isoquinoleine)	42
I.2.1. Quinoleines	42
I.2.2. Isoquinoleines	47
II. HETEROCYCLES A SIX CHAINONS COMPORTANT DEUX HETEROATOMES.....	51
II.1. Les bases azotées (les purines et les pyrimidines).....	51
II.2. Produits Naturels	53
II.3. Tautomérisation.....	53
II.3.1. Tautomérisation des bases Pyrimidiques	53
II.3.2. Tautomérisation des bases Puriques	54
II.4. Méthodes de synthèse des bases azotées	55
II.4.1. Synthèse des bases pyrimidiques	55
II.4.2. Synthèse des purines.....	56
II.2. Les nucléosides et nucléotides.....	57

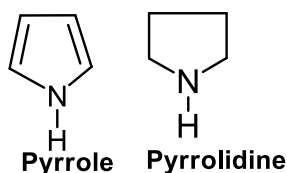
4. APPLICATION DES HETEROCYCLES

I. APPLICATION DES HETEROCYCLES.....	60
I.1. En médecine.....	60
I.2. Plastique et polymères	61
I.3. Fongicides et herbicides	61
I.4. Colorants et pigments	62
II.5. Insecticides	62
RÉFÉRENCES	64

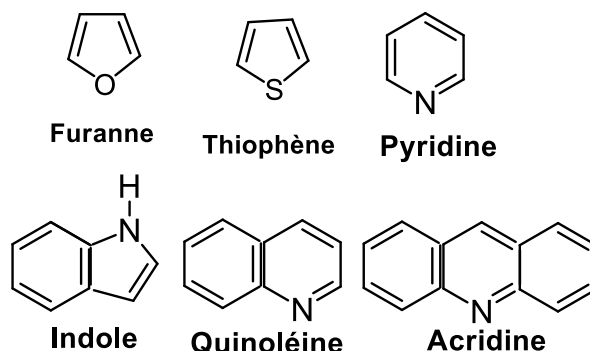
Généralités

Les hétérocycles constituent le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmaceutique et thérapeutique. Ils représentent deux-tiers des composés organiques décrits dans la littérature. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs.

Un composé hétérocyclique est un composé organique cyclique (ou polycyclique) comportant un ou plusieurs atomes autre que le carbone comme l'azote (N), l'oxygène (O), le soufre (S), le phosphore (P), l'arsenic (As) etc..... Les hétérocycles peuvent être aromatiques tels que le pyrrole ou non aromatiques tels que la pyrrolidine.



Les hétérocycles aromatiques possèdent des propriétés analogues au benzène. De plus, ces composés respectent la règle générale de Hückel, c'est-à-dire un polyénique conjugués, ayant $4n+2$ électrons π délocalisés dans le cycle (où n = nombre entier), comme le thiophène, le pyrrole, le furane, la pyridine et même les composés polycycliques comme l'indole, la quinoléine et l'acridine.



Les hétérocycles sont habituellement classés selon:

- Le nombre et la nature des hétéroatomes.
- .La taille et le nombre de cycles (Hétérocycles à 3, 4, 5 et 6 chaînons).
- Le degré d'insaturation (Hétérocycles saturés, partiellement saturés ou aromatiques).

1. Nomenclature des hétérocycles

La nomenclature est aujourd'hui à peu près systématisée, bien qu'un grand nombre de composés hétérocycliques courants portent des noms particuliers, adoptés par l'usage. Les deux principales méthodes de nomenclature des composés hétérocycliques sont la méthode de Hantzsch-Widman et la nomenclature de remplacement.

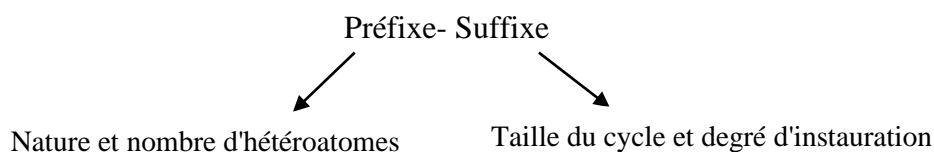
I. Nomenclature De Hantzsch-Widman.

La nomenclature Hantzsch-Widman concerne:

- Les composés ne comportant pas plus de 10 chaînons et contenant un ou plus hétéroatomes.
- Utilisation des préfixes correspondant à /aux hétéroatome(s) et d'une terminaison indiquant la grandeur et le degré de saturation du cycle.

I.1. Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes

Nom systématique d'un hétérocycle:



Tout d'abord, on accorde l'ordre de priorité en fonction de l'électronégativité. L'élément le plus électronégatif sera prioritaire. Ensuite, en fonction de l'élément choisi, on attribue le préfixe correspondant. Le Tableau suivant indique les préfixes et leur ordre relatif (O > S > Se > N...).

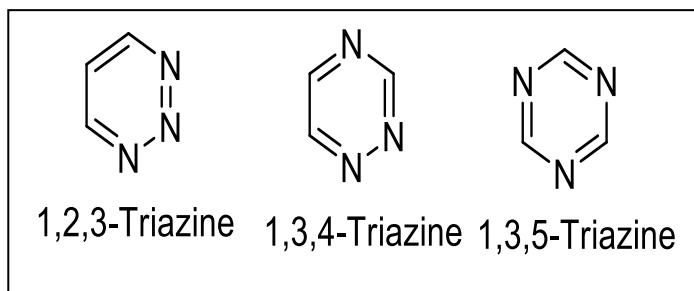
Hétéroatome	Préfixe
oxygène (O)	oxa
soufre (S)	thia
sélénium (Se)	selena
azote (N)	aza
phosphore(P)	phospha

arsenic (As)	arsa
antimoine (Sb)	stiba
bismuth (Bi)	bisma
silicium (Si)	sil
germanium (Ge)	germa
étain (Sn)	stanna
plomb (Pb)	plomba
bore (B)	bora
mercure (Hg)	mercura

Exemple:

- Un hétérocycle comportant 1 seul hétéroatome tel que l'oxygène, on lui attribue le préfixe : **oxa**.
- Un hétérocycle comportant 2 hétéroatomes tel que l'oxygène et l'azote, on lui attribue le préfixe **oxa** suivi par **aza**; par contre pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais **oxaza**, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle.

N. B. : Si l'hétérocycle contient plusieurs hétéroatomes identiques, on utilise les préfixes : di, tri, tétra, penta, hexa, hepta, octa, nona etc....La position des hétéroatomes dans le cycle est indiquée par des chiffres placés devant le nom.



Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par deux suffixes, l' un pour les composés insaturés, l' autre pour les composés saturés, le tableau ci-dessous montre les différentes terminaisons pour le système de Hantzsch Widman.

Nbre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		non azoté	N ≥ 1
3	irène, irine(avec 1N)	irane	Iridine
4	ète	etane	Etidine
5	ole	olane	Olidine
6 (série A)	ine (O, S, Se, Te, Bi, Hg)	ane	
6 (série B)	ine (N, Si, Ge, Sn, Ph)	Inane	
6(série C)	inine (B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb)	Inane	
7	épine	Epane	
8	ocine	Ocane	
9	onine	Onane	
10	écine	Ecane	

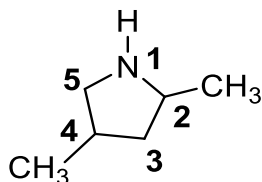
Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Pour un cycle à 6 chaînons totalement insaturé, le suffixe approprié sera donc: **ine** ou **inine**. À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après.

I.2. Composés monocycliques

➤ Numérotation

- Un seul hétéroatome: On commence à numéroter à partir de l'hétéroatome. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des substituants. Le sens de rotation est alors celui qui fournit la somme **la plus faible** des chiffres des positions des substituants.

Exemple



Prendre la somme la plus faible \Rightarrow 2,4-diméthylpyrrolidine

et non pas

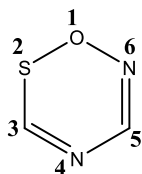
3,5- diméthylpyrrolidine

➤ Plusieurs hétéroatomes:

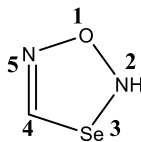
- L'hétéroatome portant n°1 est celui qui a la préséance supérieur.

- Le suffixe revient à l'hétéroatome ayant le rang le plus faible.

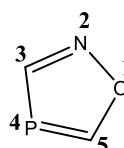
Exemples:



1, 2, 4, 6-oxathiadiazine



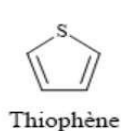
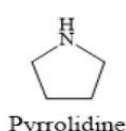
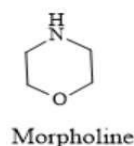
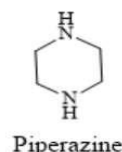
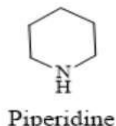
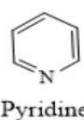
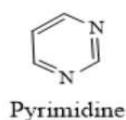
1,3, 2, 5-oxaselenadiazole



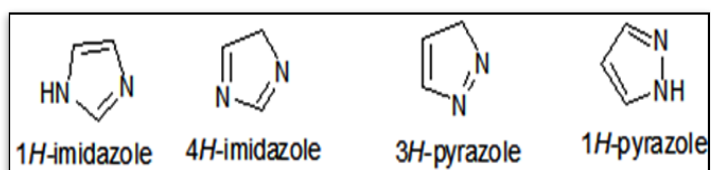
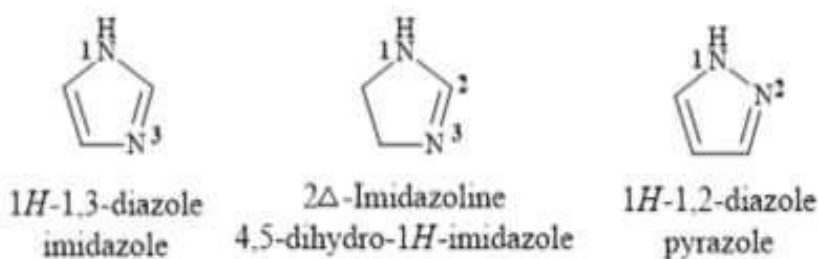
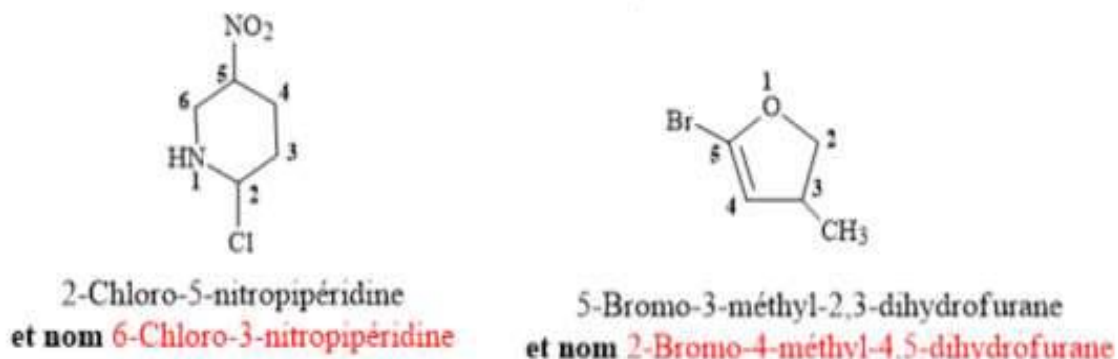
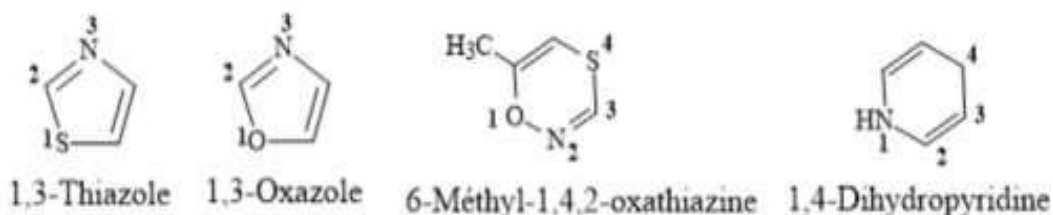
1,2, 4-oxaazaphosphole

N.B.:

- ✓ Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles précédentes.

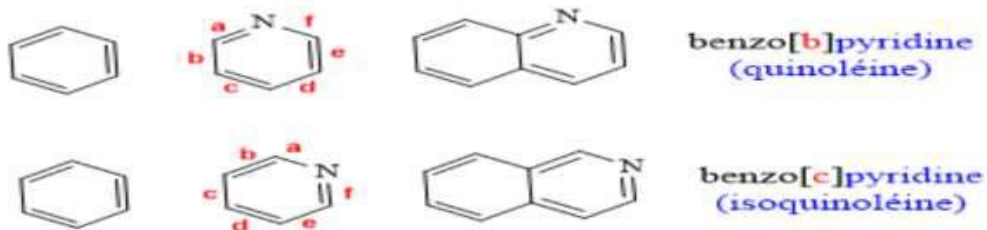


- ✓ Lorsque l'insaturation est partielle : préfixe désignant le nombre d'hydrogènes fixés pour saturer les doubles liaisons : dihydro, trihydro, tétrahydro, etc., précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations dans l'ordre de la numérotation des atomes du cycle.
- ✓ Pour différencier la position d'un hydrogène entre plusieurs isomères, elle est indiquée par un « H » en italique précède de la position de l'atome auquel il est lié.

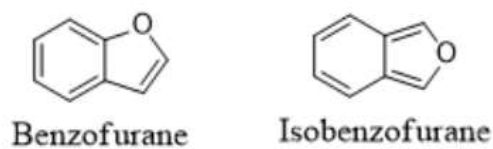
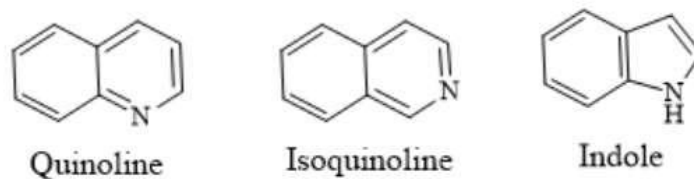


I.3. Composés bicycliques : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

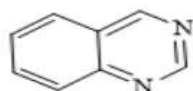
Dans ce cas, l'hétérocycle est précédé du préfixe « **benzo** » suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définis à partir de l'hétérocycle. Chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de « **a** » pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique.



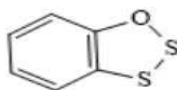
Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...) ou semi-triviaux (benzofurane, isobenzofurane,.....).



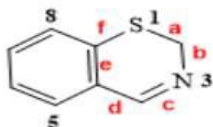
Pour un système bicyclique comportant un **hétérocycle à plusieurs hétéroatomes**, on nomme d'abord l'hétérocycle suivant les règles décrites pour les monocycles. On attribue ensuite les lettres *a*, *b*, *c*...aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance supérieure. L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. Le nom devient donc : **benzo[lettre][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle**.



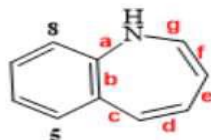
Benzo[*d*][1,3]diazine
nom trivial:quinazoline



Benzo[*d*][1,2,3]oxadithiole

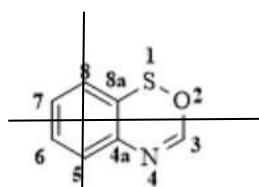


2*H*-benzo[*e*][1,3]thiazine

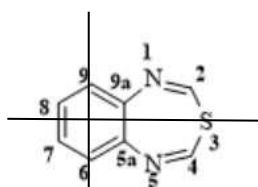


1*H*-benz[*b*]azépine

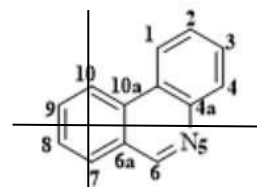
Pour numéroter le composé bicyclique, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique. On identifie le quadrant principal où se situe l'hétérocycle à présence supérieure et contenant le maximum d'hétéroatomes. On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position **1** à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal. On continue la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle puis du cycle benzénique de façon continue, en sautant les atomes des jonctions de cycle s'ils sont des carbones. Un carbone à la jonction de cycle porte le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre **a**.



2,1,4-Benzoxathiazine



3,1,5-Benzothiadiazépine



Phénanthridine

N.B :

On doit numéroter le composé en entier, quand il faut préciser la position de substituants sur le composé bicyclique, ou encore la position de «*H*» sur l'hétérocycle. Cette numérotation, n'a rien à voir avec la numérotation des hétéroatomes utilisée pour nommer l'hétérocycle.

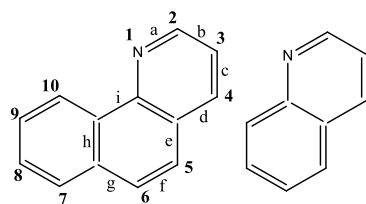
I.4. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme la base de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle « secondaire ». Le tableau suivant résume quelques préfixes correspondant à certains hétérocycles.

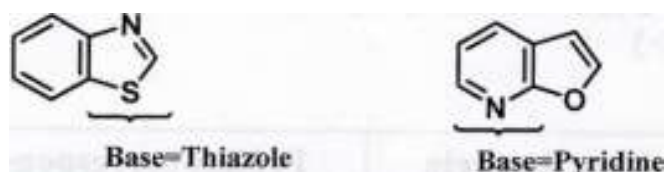
Hétérocycle	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo
Furane	Furo
Thiofène	Thiéno
Imidazole	Imidazo
Pyridine	Pyrido
Quinoléine	Quino
Isoquinoléine	Isoquino

I.4.1. Choix de la structure de base

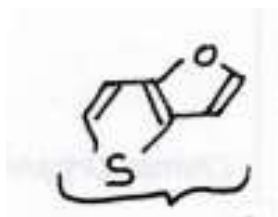
Règle 1: La structure de base est l'hétérocycle contenant le plus grand nombre de cycles condensés pouvant être nommé par un seul nom.



Règle 2: Si un des cycles contient un atome d'azote, celui-ci doit être choisit comme constituant de base.

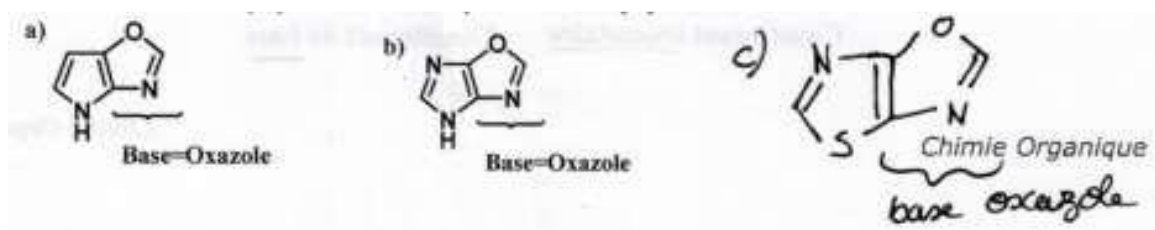


Règle 3: Si les deux cycles ne contiennent pas de l'azote, on choisira le cycle possédant l'atome prioritaire.



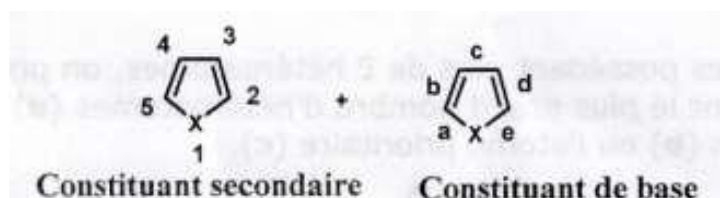
La base ici est le furane

Règle 4: Pour les systèmes possédant plus de 2 hétéroatomes, on prend comme base le cycle contenant le plus grand nombre d'hétéroatome (a) ou la plus grande variété d'atomes (b) ou l'atome prioritaire (c).



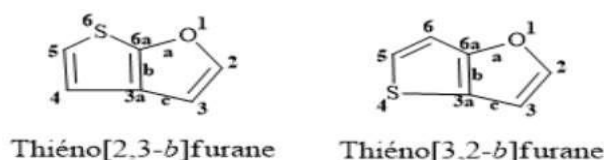
Règle 5: Le nom de chaque constituant secondaire est ajouté comme préfixe au nom de la structure de base. On remplace le "e" terminal du nom trivial par "o": Thiazole (thiazolo-).

Règle 6: Les liaisons du constituant de base se voient attribuer une lettre en italique en suivant l'ordre alphabétique : "a" pour la liaison 1,2, "b" pour la liaison 2,3, "c" pour la liaison 3,4 etc.

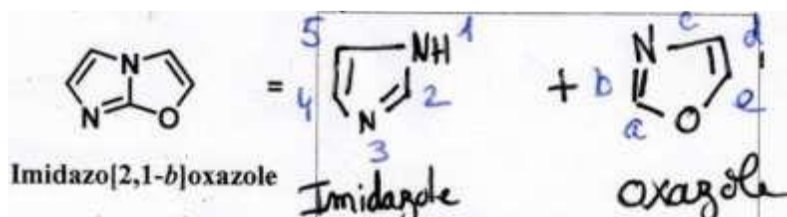


Règle 7: Jonction de cycle : les atomes communs aux deux cycles sont indiqués par la lettre et les indices entre crochets juste après le nom du préfixe du constituant secondaire.

Attention : le thiéno[2,3-*b*]furane et le thiéno[3,2-*b*]furane sont deux molécules différentes.

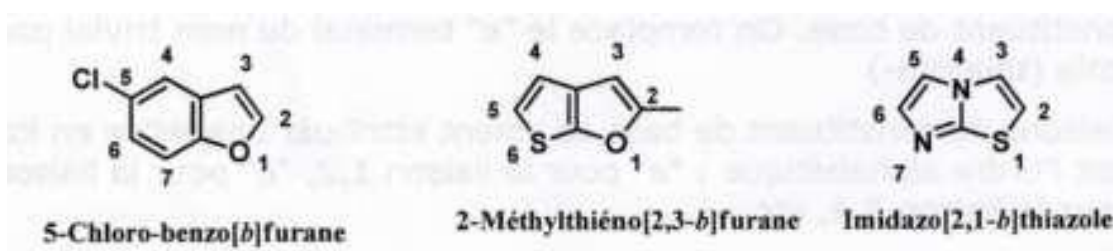


Règle 8: Lorsqu'un hétéroatome est commun à deux cycles: on considère que cet hétéroatome appartient à chaque cycle.



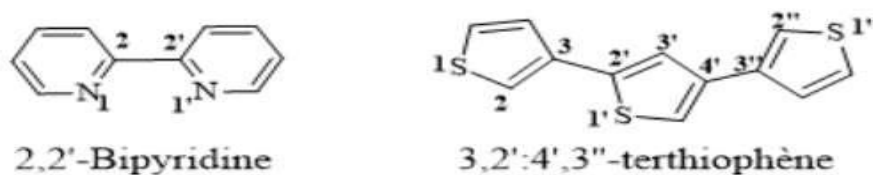
I.4.2. Numérotation du système condensé

La numérotation d'un hétérocycle condensé est indépendante de celle de ses constituants. Elle commence par l'atome adjacent à la jonction de cycle en attribuant les plus petits indices possibles aux hétéroatomes.



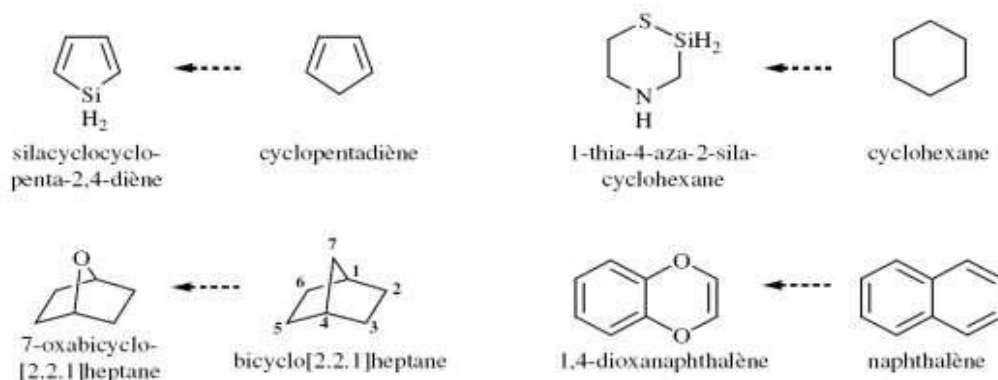
I.5. Hétérocycles identiques liés entre eux

Quand plusieurs 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 qui forment les liaisons entre hétérocycles. La numérotation du premier hétérocycle est en chiffres normaux, celle du second en chiffres primés, le troisième en chiffres doublement primés, etc. Ensuite, on indique le nombre d'hétérocycles qui sont liés par le préfixe *bi*, *ter*, *quater*, etc. selon le cas.



II. Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a»

Dans cette nomenclature, l'hétérocycle est converti en un cycle carboné, en d'autre terme, on remplace tout les hétéroatomes présents dans le cycle par des atomes de carbone, ensuite on nomme le carbocycle correspondant. Devant le nom, on ajoute les préfixes, correspondants aux différents hétéroatomes présents selon leurs préséances, séparés par des tirets.



III. Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale

Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles de l'IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage (nomenclature triviale). C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcoïdes (morphine, cocaïne..). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématiques ou semi-triviales dans la mesure où une partie du nom fait référence à un suffixe systématique: **pyrrolidine**, **morphinane**, **tropane**, **tropanol**, **tropinone**.

2. HETEROCYCLES A CINQ MEMBR

I. Hétérocycles à cinq chaînons comportant un seul hétéroatome

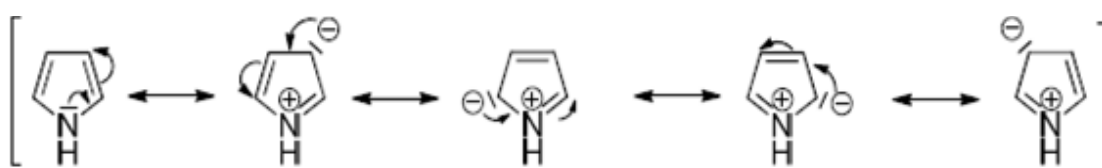
I.1. Pyrroles

I.1.1. Propriétés physiques

C'est un liquide incolore tout de suite se colorant vite sous l'action de l'oxygène de l'air. Il a le point d'ébullition à 131°; il est insoluble dans l'eau.

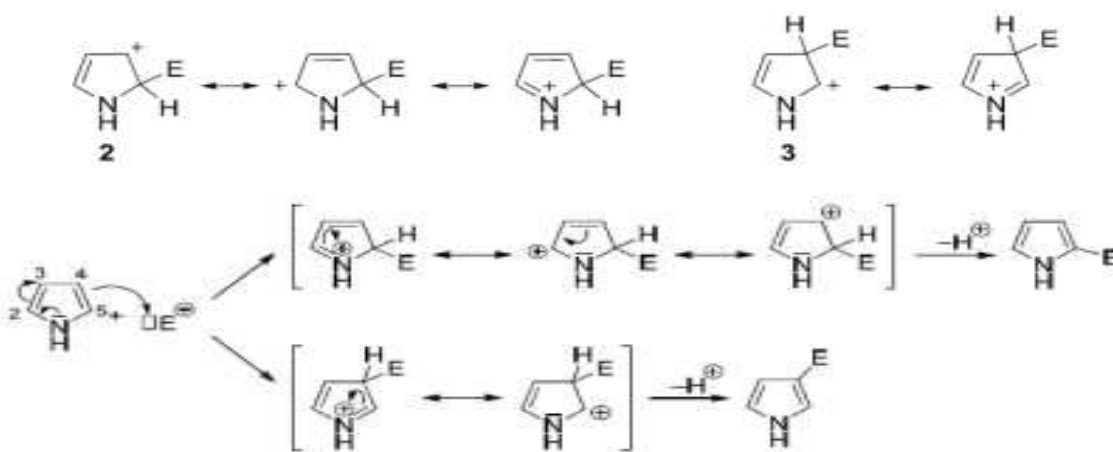
I.1.2. Réactivité du pyrrole

Le noyau pyrrole possède une structure pentagonale plane. Son système électronique satisfait la règle d'aromaticité de *Hückel* ce qui fait de lui un hétérocycle aromatique. Ce dernier présente cinq formes mésomères limites résultant de la délocalisation du doublet électronique libre de l'azote.

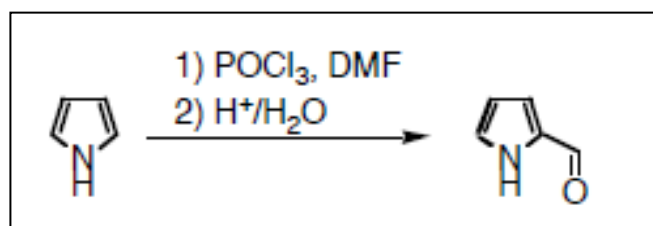


I.1.2.1. Substitutions électrophiles

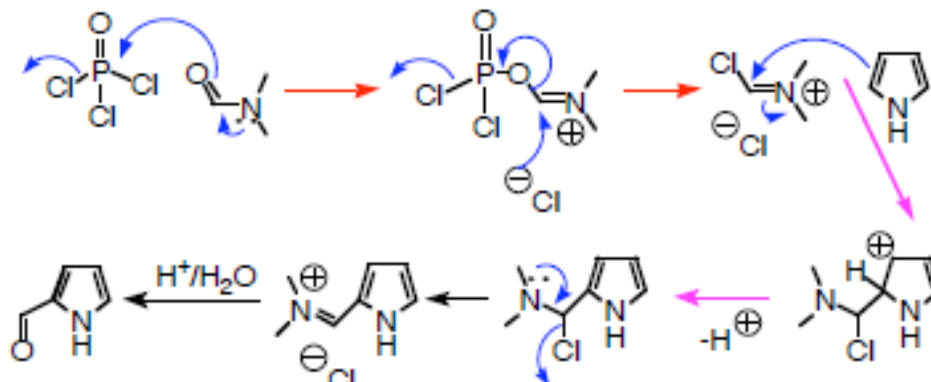
Le pyrrole peut subir diverses réactions de substitutions électrophiles soit en α de l'hétéroatome, soit en β de ce dernier. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position en α .



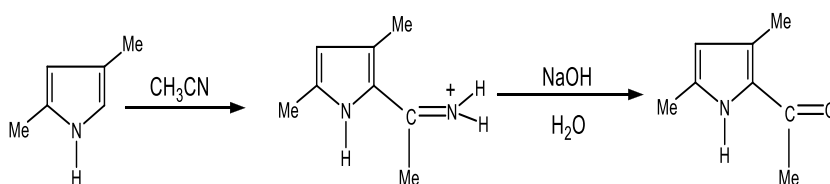
➤ Formylation de Vilsmeier--Haack



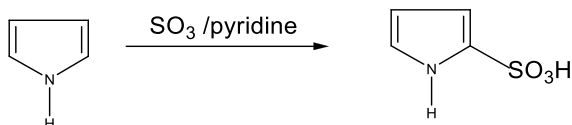
Mécanisme de la réaction:



➤ Acylation de Houben-Hoesch

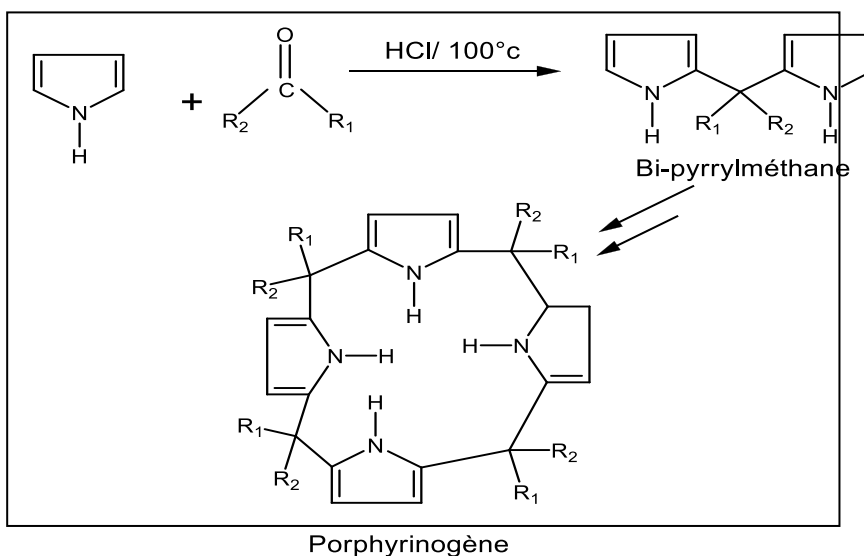


➤ Réaction de Sulfonation

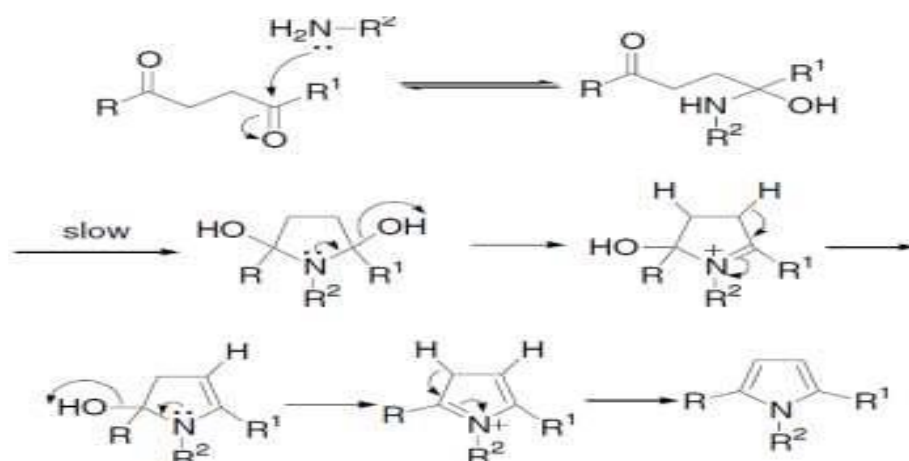


➤ Réaction avec les aldéhydes et cétones

Le pyrrole réagit avec les aldéhydes et les cétones pour donner le bi-pyrroyl méthane, qui à son tour conduit à un tétramère dont les unités pyrroliques sont liées par une liaison méthine; Le tétramère formé est le porphyrinogène.



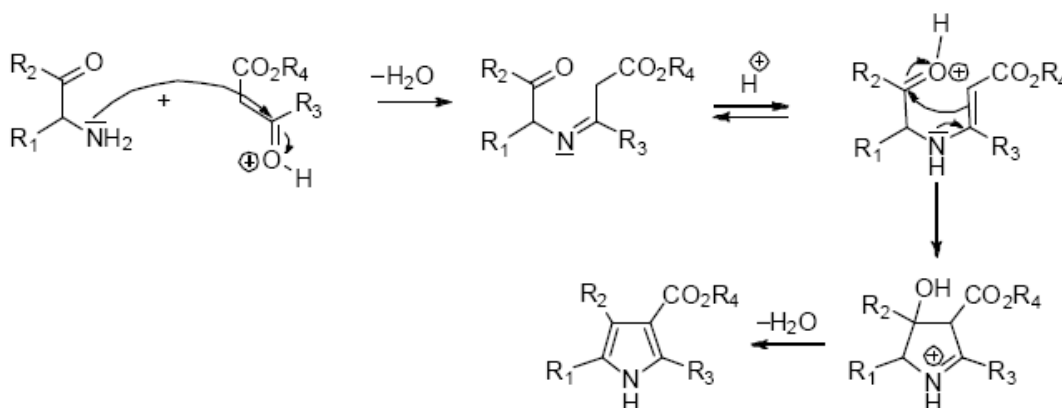
Mécanisme de la réaction:



I.1.3.2. Synthèse de Knorr

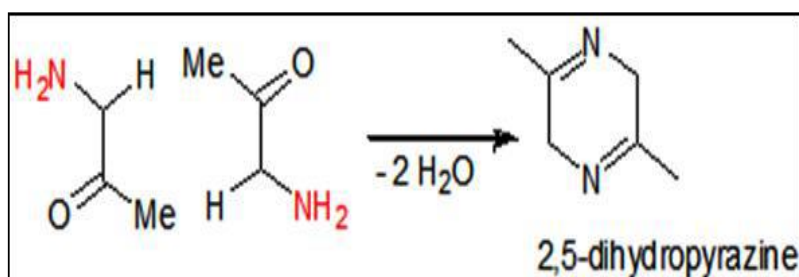
Cette méthode a été décrite par Knorr pour la première fois en 1884. Elle implique la condensation entre une α -aminocétone qui apporte l'azote du pyrrole et un dérivé carbonylé qui possède un groupement méthylène en position α activé par la présence d'un groupement ester.

Mécanisme de la réaction:



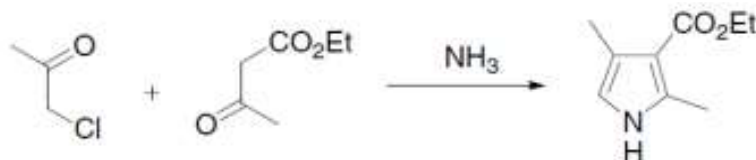
N.B :

L'ainoester ou l'aminocétone est conservé(e) sous forme de sel, en raison de sa facile condensation avec une autre molécule lorsqu'elle est sous forme de base libre, ce qui conduit à des dihydropyrazines.

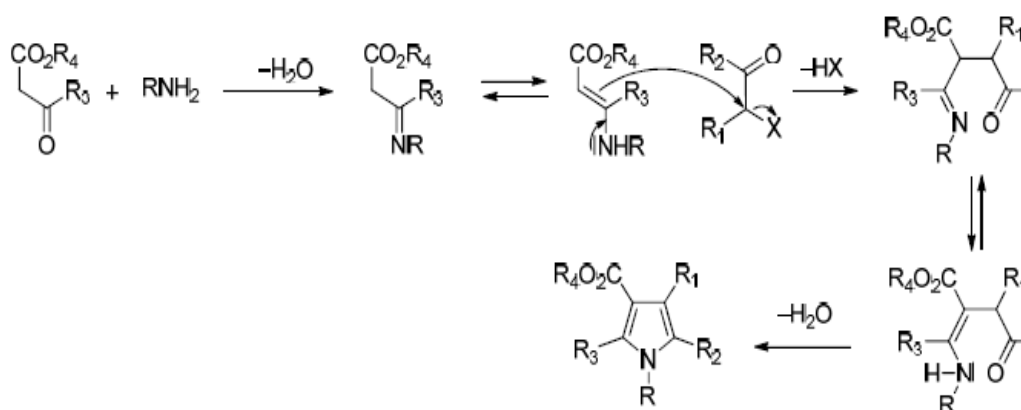


I.1.3.3. Synthèse de Hantzsch

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

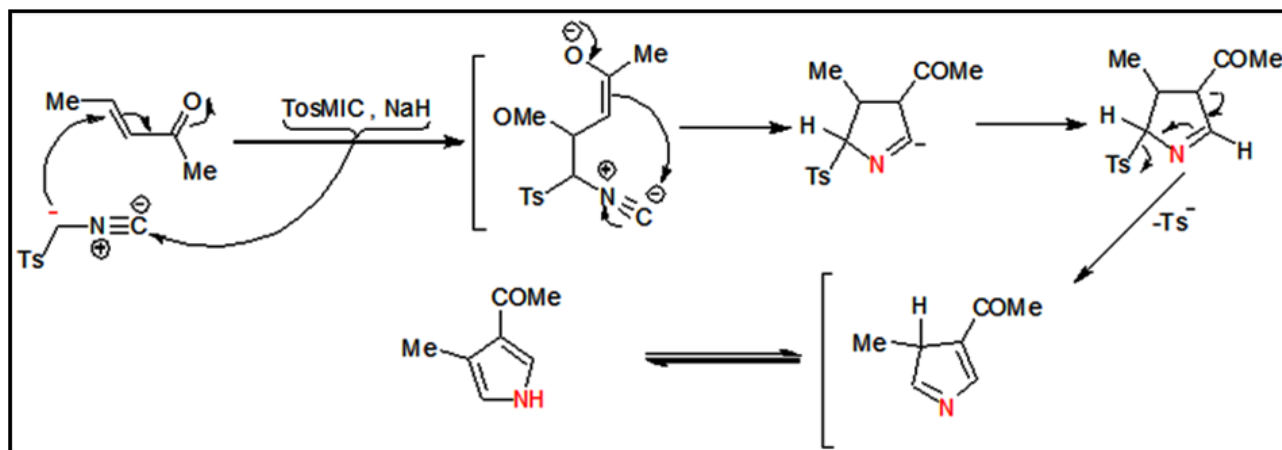


Mécanisme de la réaction:



I.1.3.4. Méthode de Van Leusen

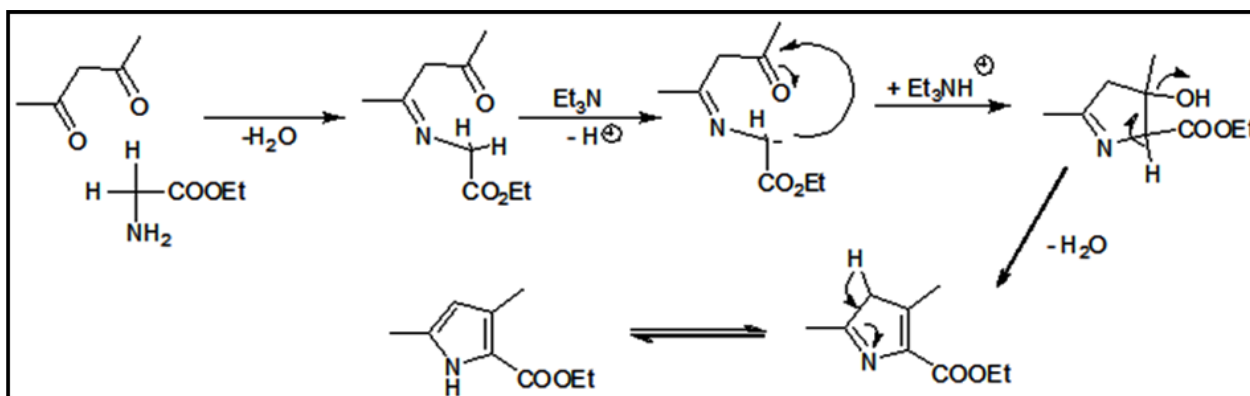
La réaction de Van Leusen permet la synthèse de pyrrole par action de Toluènesulfonylméthyl isocyanide (tosylméthyl isocyanide) (*TosMIC*) sur une cétone α,β -insaturée ou un ester α,β -insaturé. Le mécanisme débute par une addition de Michael suivie par une addition nucléophile intramoléculaire et se terminant par le retrait du groupe *p*-toluènesulfinate.



I.1.3.5. A partir des composés 1,3-dicarbonylés et de glycines

La réaction débute par la formation d'une imine entre le glycinate et le composé 1,3-dicarbonylé. La présence d'une base, comme la triéthylamine, conduit à la formation d'un carbanion qui attaque

la seconde fonction carbonylée suivie par une cyclisation. L'élimination d'une molécule d'eau et une prototropie fournissent le pyrrole.



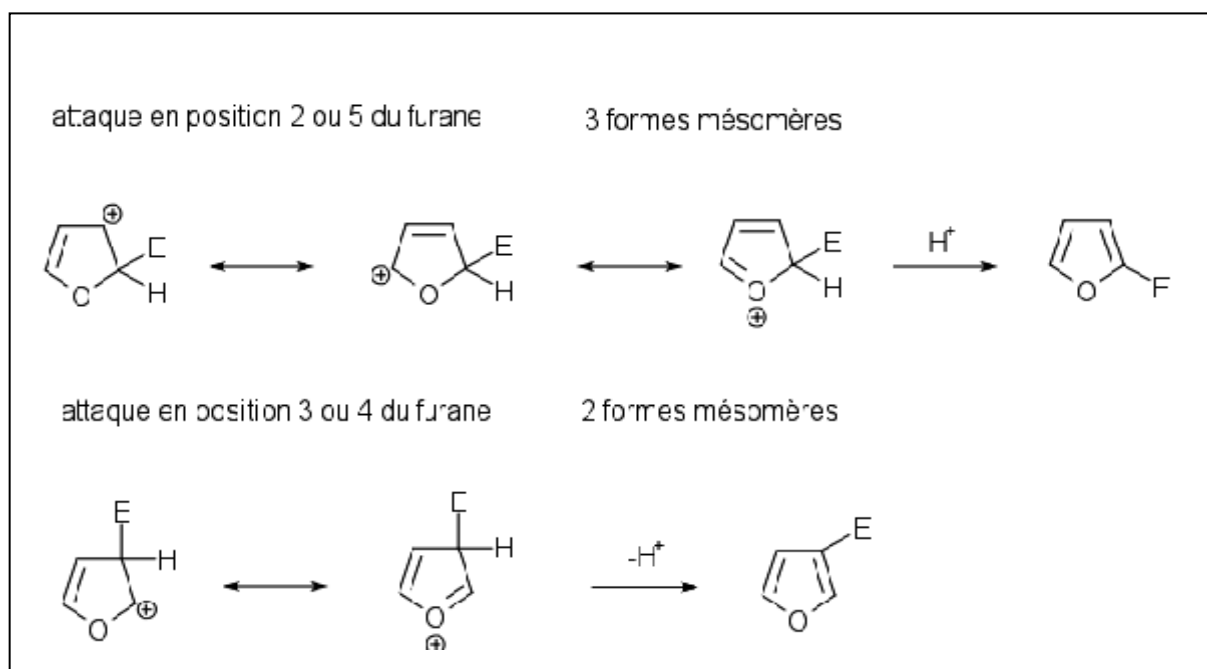
I.2. Furanes

I.2.1. Propriétés physiques

Le furane est un liquide incolore aux conditions normales de température et de pression. Il est très volatil et possède une faible température d'ébullition $T = 32\text{ C}^\circ$.

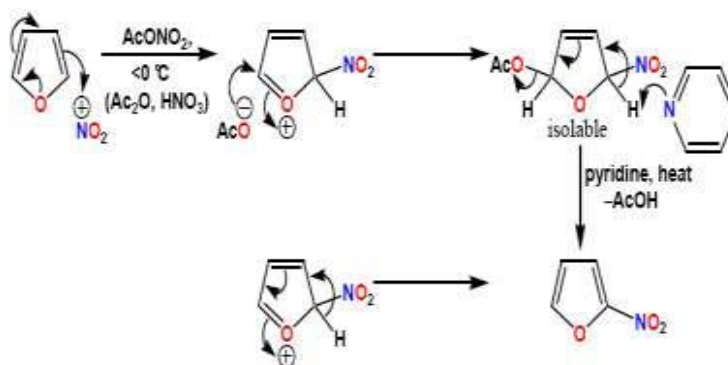
I.2.2. Réactivité du furane

La densité électronique élevée en position en α -position de l'hétéroatome favorise l'attaque électrophile; Cependant, l'attaque en β -position n'a lieu que dans le cas où la position α est occupée par un substituant; L'attaque en position α donne des structures d'hydrides de résonance plus stables.

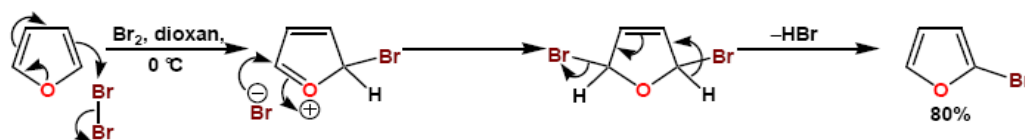


I.2.2.1. Substitutions électrophiles

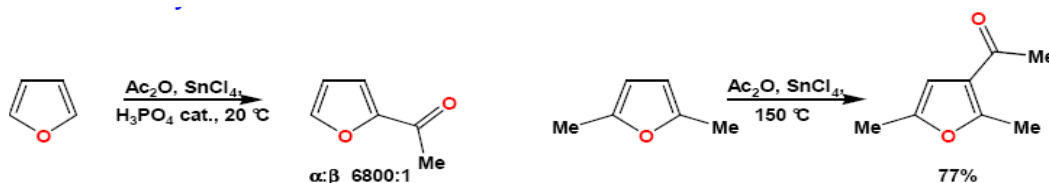
➤ Nitration



➤ Bromation



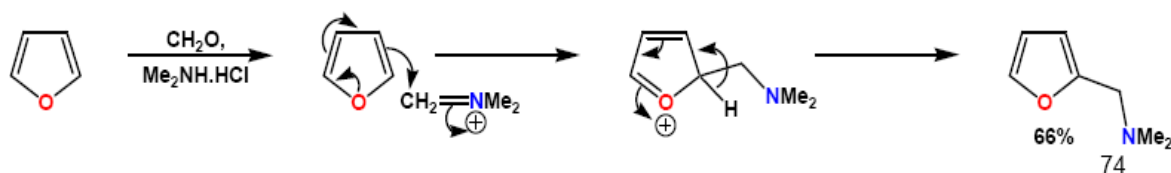
➤ Acylation de Friedel-Crafts



➤ Formylation de Vilsmeier



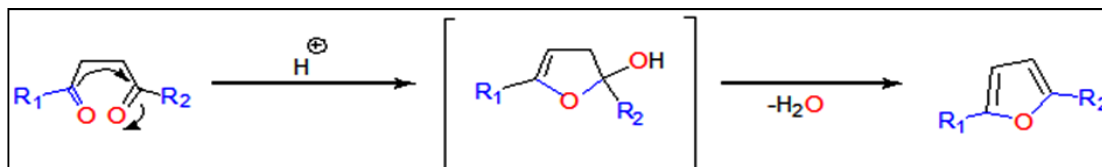
➤ Réaction de Mannich



I.2.3. Méthodes de synthèse

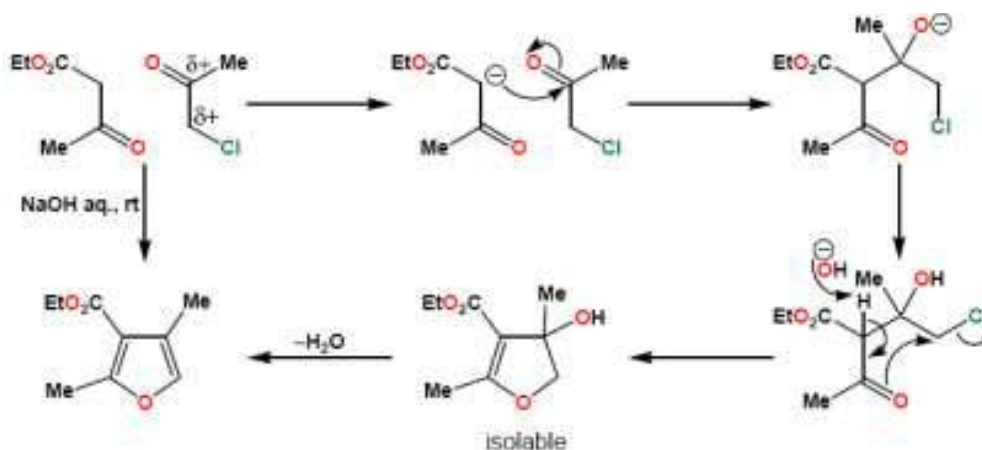
I.2.3.1. Synthèse de Paal-Knorr

Cette méthode consiste en la cyclisation des 1,4-dicétones en présence d'un acide utilisé comme catalyseur tel que : acide sulfurique, pentoxyde de phosphore, chlorure de zinc.



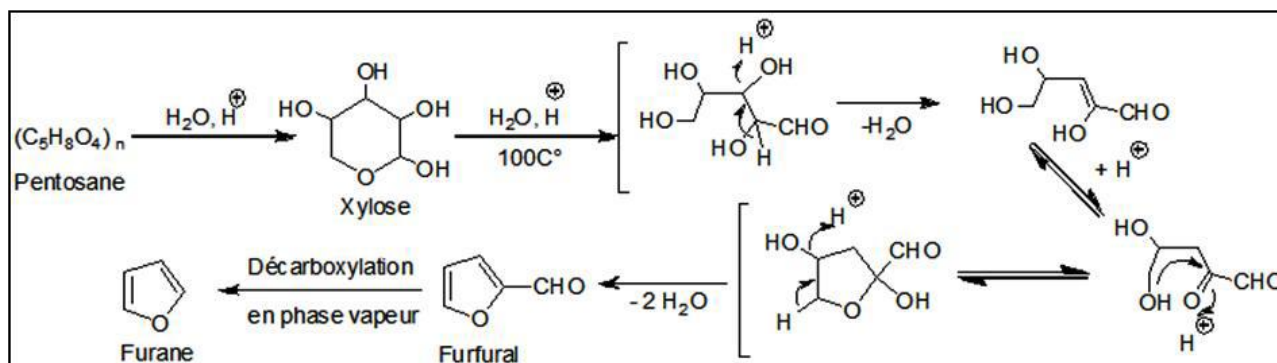
I.2.3.2. Synthèse de Feist-Benary

Cette synthèse est basée sur la réaction des α -halocarbonyles avec les β -cétoesters en milieu basique.



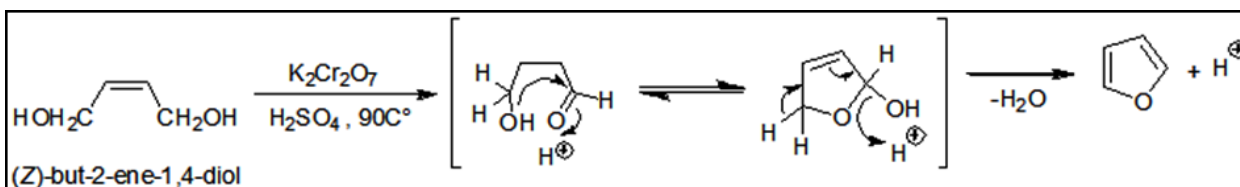
I.2.3.3. A partir des sucres

Le furfural est obtenu par déshydratation des pentoses. Ce dernier subit une décarboxylation en présence du $CaCO_3$ à $625C^\circ$ afin d'engendrer le furane.

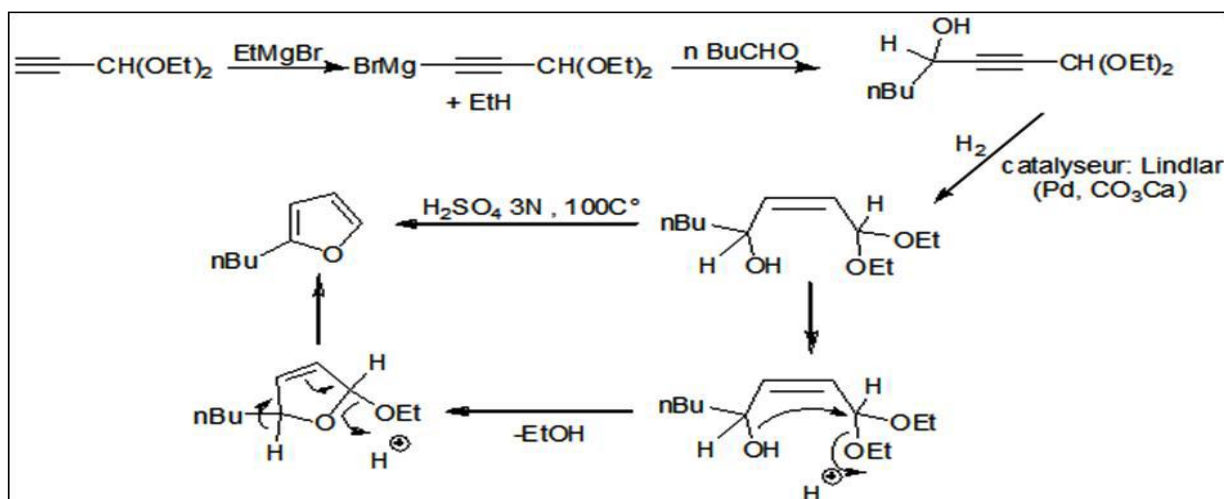


I.2.3.4. A partir des composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés

Les composés carbonyles γ -hydroxy- α,β -insaturés, traités par un acide minéral ou un acide de Lewis, conduisent à des dérivés du furane. Le cis-but-2-ène est utilisé pour l'obtention du furane non substitué qui, par oxydation par l'anhydride chromique, fournit un aldéhyde γ -hydroxy- α,β -insaturé qui se cyclise immédiatement, avec élimination d'une molécule d'eau.



D'autres réactions permettent l'accès à des composés carbonylés γ -hydroxy- α , β -insaturés intermédiaires ou leurs acétals ont été utilisées pour obtenir des furanes.



Sous l'action du bromure d'éthylmagnésium, le diéthoxyméthylacétylène est d'abord transformé en organomagnésien. Celui-ci réagit avec le pentanal pour conduire à un alcool propargylique, qui est réduit partiellement en alcool allylique par hydrogénation en présence d'un catalyseur, le palladium de Lindlar (palladium désactivé-CaCO₃-PbO). Sous l'action de l'acide sulfurique dilué, la fonction acétal subit une attaque intramoléculaire de la fonction alcool pour former un dérivé du 2,5-dihydrofurane. Une molécule d'éthanol est ensuite éliminée avant l'aromatisation de l'hétérocycle.

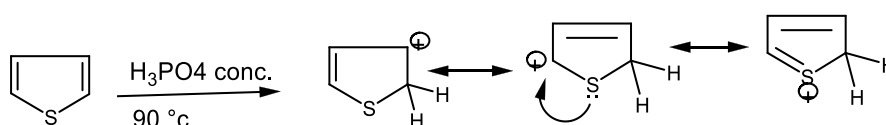
I.3. Thiophènes

I.3.1. Propriétés physiques

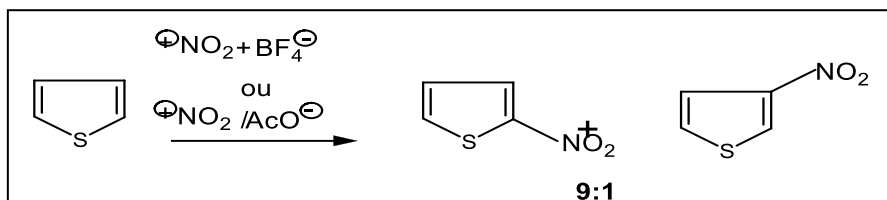
C'est un liquide incolore dont la température d'ébullition est 84 C°, insoluble dans l'eau.

I.3.2. Réactivité du thiofène

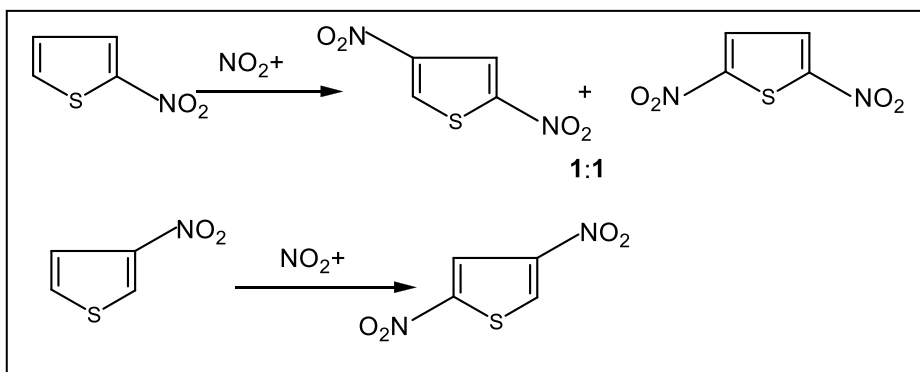
- **Protonation du thiophène:** Le thiophène est plus stable en milieu acide que le furane et le pyrrole.



- **Nitration:** Selon les réactifs utilisés, on obtient un mélange de dérivés nitrés. Ces dérivés subissent également la nitration et donnent des produits substitués en méta-position.

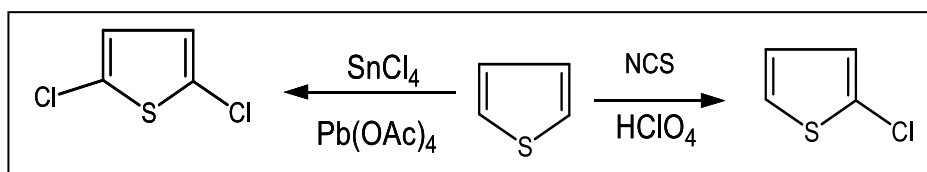


Ces dérivés subissent également la nitration et donnent des produits substitués en méta-position.



➤ Halogénération du thiophène

En effet, le thiophène est 10^8 plus réactif que le benzène.



I.3.3. Méthodes de synthèse

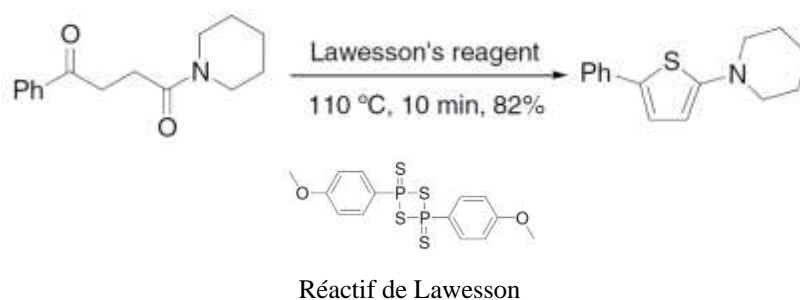
I.3.3.1. Synthèse de Paal-Knorr

La synthèse Paal-Knorr permet la génération de thiophène par condensation d'un composé 1,4-dicarbonyle en présence d'un excès d'une source de soufre telle que le pentasulfure de phosphore ou le réactif de Lawesson.

Exemple 1:

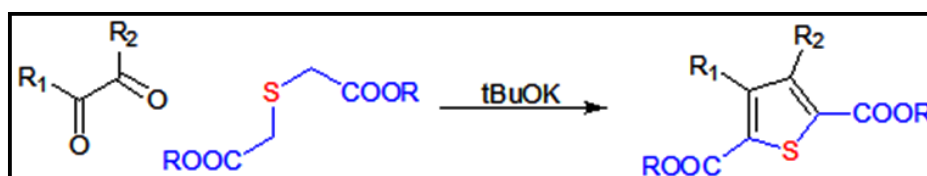


Exemple 2:



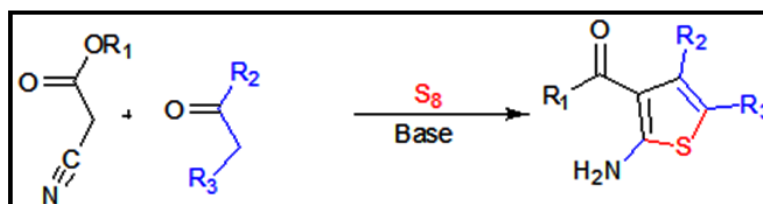
I.3.3.2. Synthèse de Hinsberg

La synthèse de Hinesberg est décrite par la condensation originale des dialkyl thiodiglycolate et les α -dicétones sous des conditions basiques engendrant ainsi, le thiophène -3,4-disubstitué-2,5-dicarboxylate d'alkyle. Ce dernier peut être hydrolysé dans un milieu acide aqueux pour aboutir au thiophène -3,4-disubstitué-2,5- dicarboxylique correspondant.



I.3.3.3. Synthèse de Gewald

La réaction de Gewald implique la condensation des aldéhydes, des cétones ou des composés 1,3-dicarbonylés et les nitriles activés tel que le malonitrile ou l'ester cyanoacétique et le soufre élémentaire S8 en présence d'une amine pour aboutir au 2-aminothiophène.



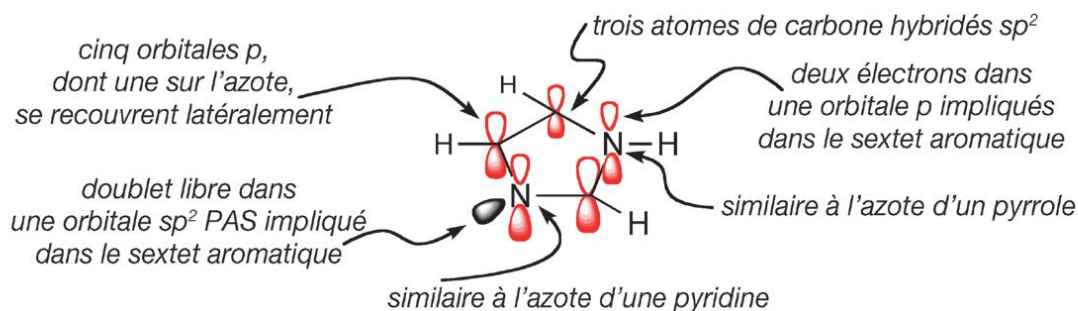
R1 , R2 =H, alkyle, aryle, hétéroaryle, CO2R.

X= CN, CO2R, CPh, CONH2.

II. Hétérocycles à cinq chaînons comportant deux hétéroatomes

II.1. Imidazoles

L'imidazole ou 1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène est un cycle à cinq chaînons qui contient deux atomes d'azote séparé par un atome de carbone. De structure plane, l'imidazole est un composé aromatique qui présente une très grande stabilité thermique (il ne se décompose qu'à partir de 500°C).



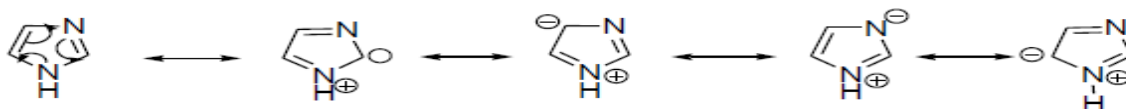
Les deux atomes d'azote sont complètement différents : l'un se comporte comme l'azote du pyrrole, mais l'autre (l'azote imine) se comporte comme l'azote de la pyridine. Le premier donne une paire d'électrons au système aromatique π , le dernier apporte un seul électron au système aromatique. Le premier porte un atome d'hydrogène et l'autre pas. Le premier n'a pas de doublet dans le plan du cycle, alors que l'autre en a un.

II.1.1. Propriétés physiques

C'est un composé aromatique solide cristallisé dont le point de fusion est 90°C et le point d'ébullition 256°C. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaisons N-H...OH₂.

II.1.2. Réactivité

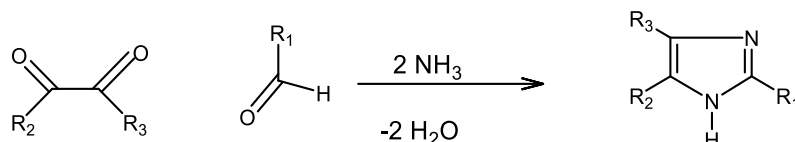
En termes de réactivité, l'imidazole peut être considéré comme ayant des propriétés similaires à celles du pyrrole et de la pyridine. En effet, les réactifs électrophiles seront attaqués préalablement par le doublet d'électrons libres en position 3 plutôt que celui appartenant à l'azote en position 1, qui est impliqué dans l'aromaticité du cycle. À l'opposé, le cycle imidazole n'est que rarement impliqué dans des réactions de substitution nucléophiles à moins de présenter un groupement fortement électroattracteur. La position la plus propice aux attaques nucléophiles est le carbone en position 2.



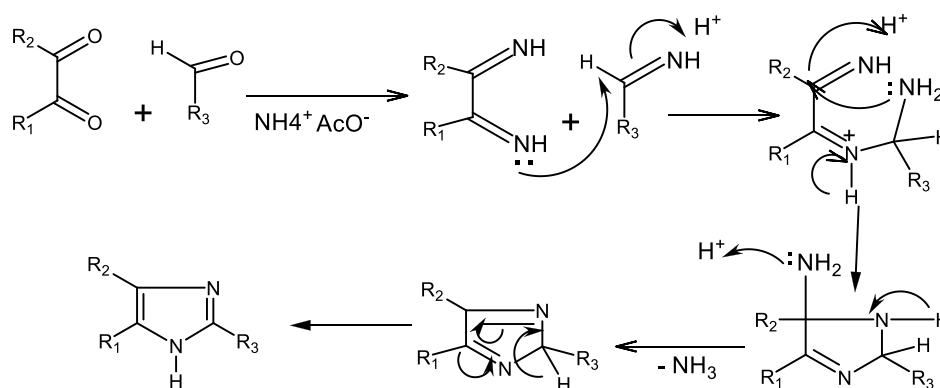
II.1.3. Méthodes de synthèse

II.1.3.1. Synthèse de Heinrich Debus

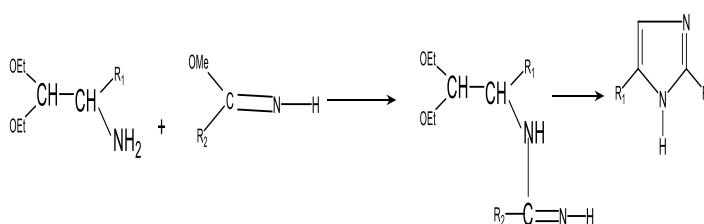
Cette méthode consiste à faire réagir le glyoxal avec le formaldéhyde en présence de l'ammoniac pour conduire à l'imidazole correspondant.



Mécanisme de la réaction:



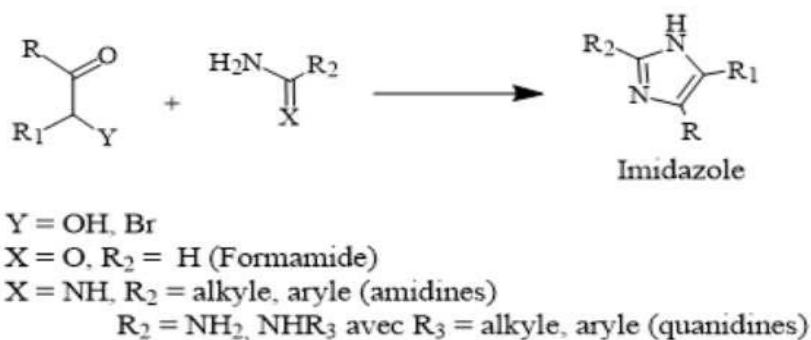
Le même auteur avait fait réagir un α-aminoacétal sur une imine pour préparer un dérivé d'imidazole via un intermédiaire acyclique.



II.1.3.2. Synthèse de Bredereck

La synthèse de Bredereck consiste en l'utilisation de la réaction d'addition -cyclocondensation

d' α -hydroxycétone (ou α-halogénocétone) avec le formamide, amidines, guanidine et ses dérivés, pour former des imidazoles non substitués en position 2, ou substitués par un groupe amino.



II.2. Oxazoles

L'oxazole et le thiazole sont des hétérocycles rencontrés dans de nombreux produits naturels notamment d'origine marine et la grande majorité de ces composés possède des propriétés biologiques remarquables et variées. Cette abondance de motifs oxazoles et thiazoles 2,4-disubstitués ou 2,4,5-trisubstitués dans les produits naturels est due à des modifications enzymatiques post-traductionnelles de peptides naturels qui reposent sur l'hétérocyclisation d'unités sérine, thréonine et cystéine avec le groupement carbonyle de l'unité peptidique précédente.

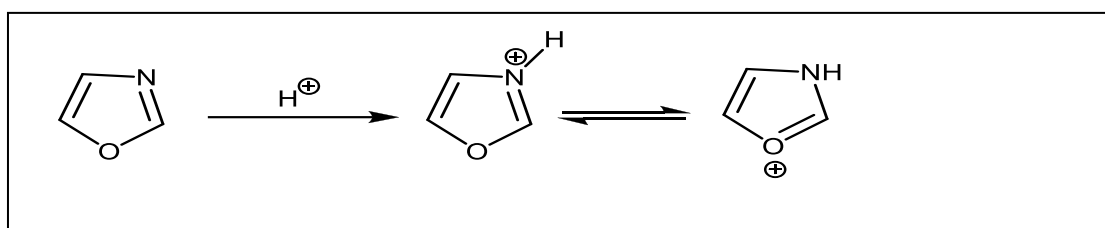
II.2.1. Propriétés physiques

C'est un composé aromatique solide dont la température d'ébullition est 70 °C.

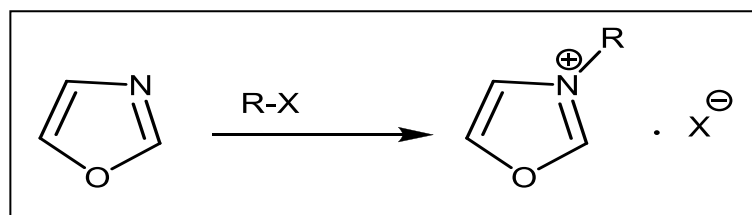
II.2.2. Réactivité

➤ Protonation

Il accepte les protons, agit comme une base et forme un cation oxazolium.



➤ Formation de sel d'ammonium quaternaire



➤ **Substitutions électrophiles**

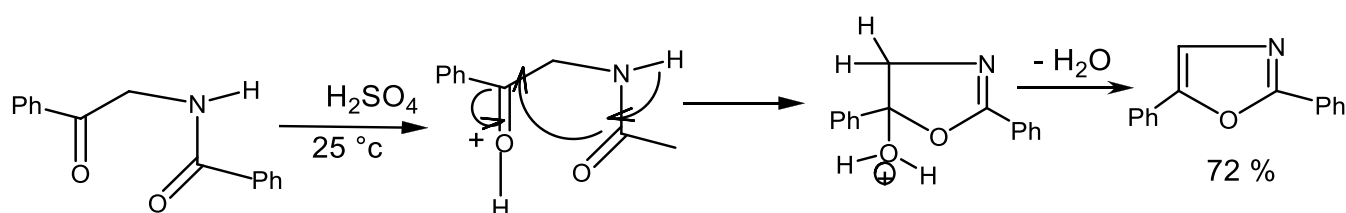
La réaction est possible en 5^{ème} position, si le cycle est activé par un groupe donneur d'électrons.

La nitration et la sulfonation sont plus difficiles.

II.2.3. Méthodes de synthèse

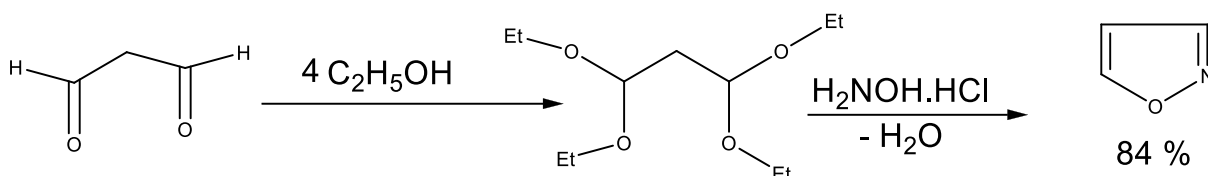
II.2.3.1. Synthèse de Robinson-Gabriel

Il s'agit d'une réaction de cyclisation intramoléculaire d'un composé α -acylaminocarbonyle



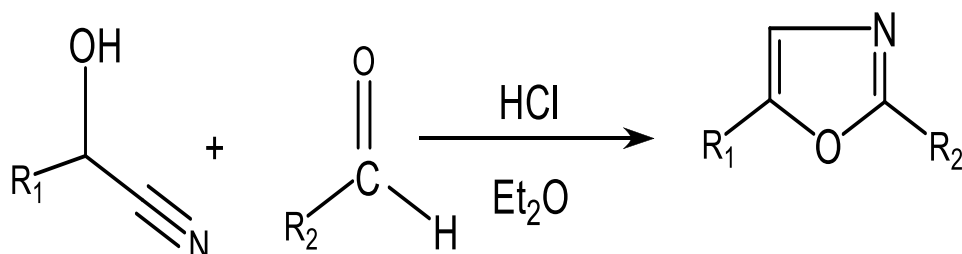
II.2.3.2. A partir des composés 1,3-dicarbonylés

Les composés 1,3-dicarbonylés transformés en acétals réagissent avec l'hydroxylamine pour conduire également aux isoxazoles.



II.2.3.3. Synthèse de Fischer

Cette méthode consiste à faire réagir le cyanohydrine avec les aldéhydes en présence de l'acide chlorhydrique anhydre pour conduire aux oxazoles correspondants.



II.3. Thiazoles

II.3.1. Propriétés physiques

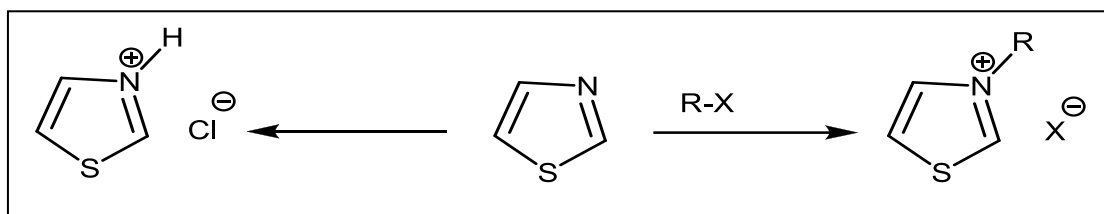
C'est un liquide jaune pâle, sa température d'ébullition est 118°C. Ces composés sont peu soluble dans l'eau et soluble dans les alcools et les éthers.

II.3.2. Réactivité

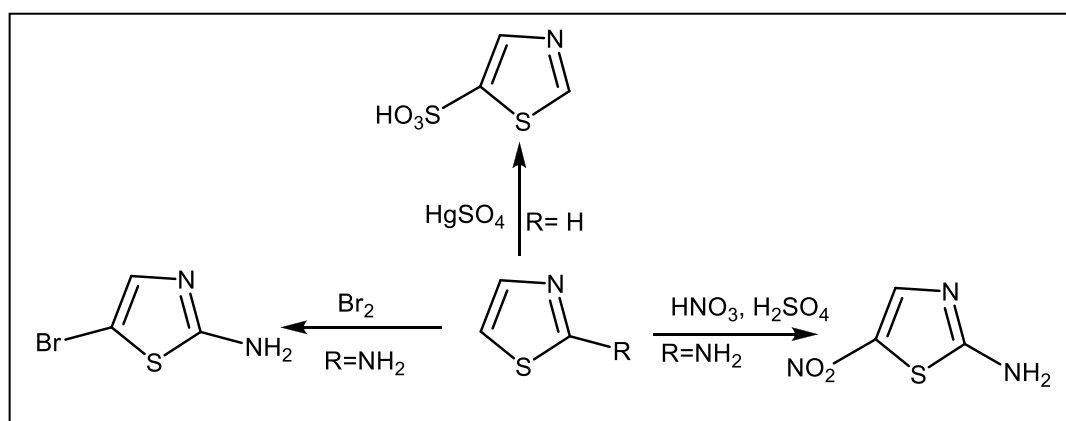
Le thiazole est plus basique que l'oxazole, mais moins basique que la pyridine. Sa réactivité chimique est très similaire au thiophène et à la pyridine en raison de la présence de soufre de type thiophène en position 1 et d'azote de type pyridine en position 3 du cycle de thiazole. Il existe trois sites possibles, le soufre, l'azote et le C5, pour les réactions électrophiles. Cependant, le site C2 électriquement pauvre est sujet aux attaques nucléophiles.

➤ Addition des réactifs électrophiles sur l'atome d'azote

L'attaque électrophile à l'azote dépend de la présence de la densité électronique à l'azote ainsi que de la position et de la nature du substituant lié au cycle thiazole. L'azote dans le thiazole est hybride sp^2 et la seule paire d'électrons localisée sur l'azote est moins réactive en raison du caractère aromatique accru et de la basicité diminuée. Il est protoné et alkylé ou acylé sous forme de chlorhydrate d'azote et de sel de thiazolium quaternaire.



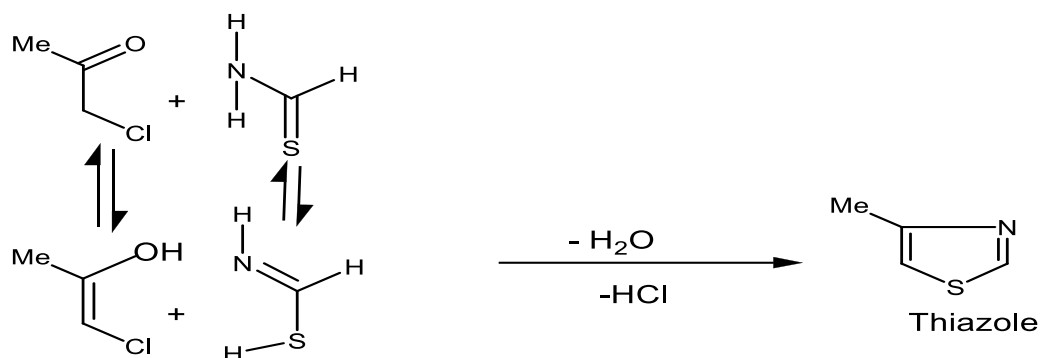
➤ Addition des réactifs électrophiles sur les atomes de carbones



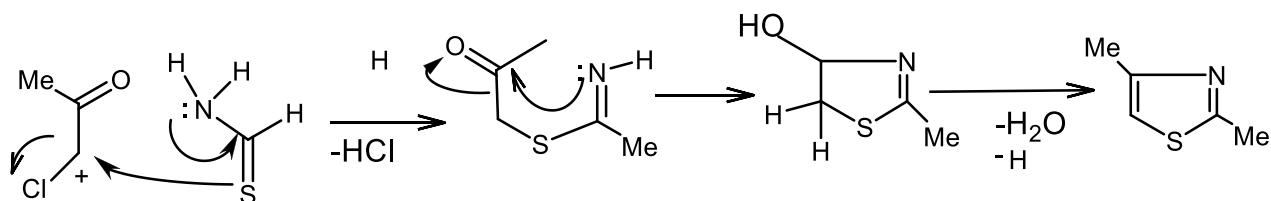
II.3.3. Méthodes de synthèse des thiazoles

II.3.3.1. Synthèse de Hantzsch

La synthèse de Hantzsch est basée sur la réaction entre les cétones halogénées et les thioamides.

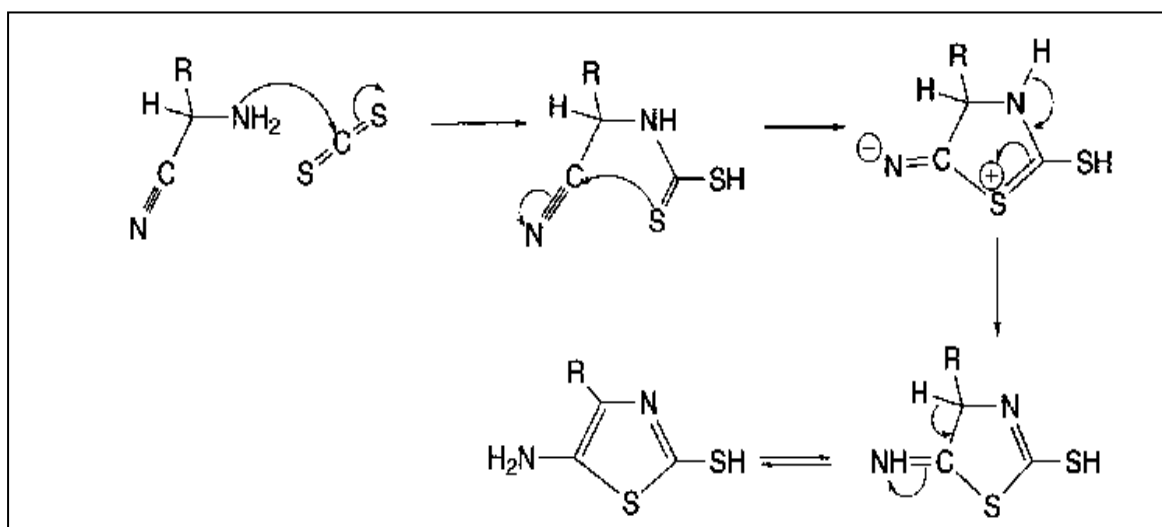


Le mécanisme de la réaction implique d'abord l'attaque nucléophile par l'atome de soufre, puis une cyclocondensation conduisant à la formation du thiazole.



II.3.3.2. Synthèse de Cook-Heilbronn

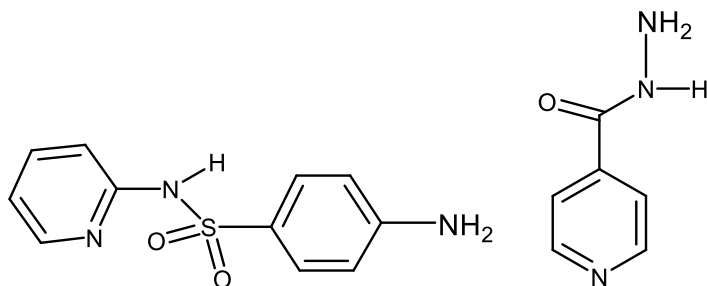
Divers composés soufrés comme le sulfure de carbone, les isothiocyanates ou les sels et esters d'acides dithiocarboxyliques réagissent avec les α -aminonitriles pour former des 1,3-thiazoles diversement substitués.



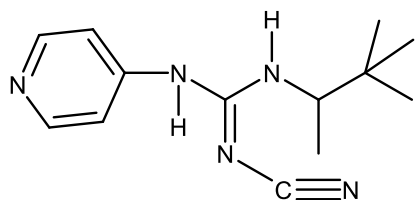
3. HETEROCYCLES A SIX MEMBRES

I. Hétérocycles à six chaînons comportant un seul hétéroatome

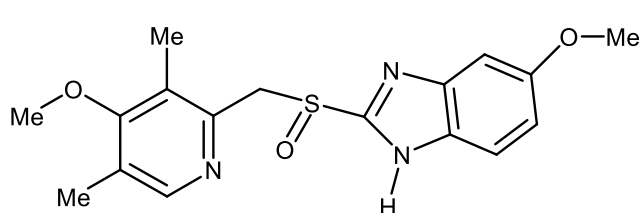
Ces différents cycles sont présents dans la structure de plusieurs produits naturels biologiquement actifs et utilisés dans la lutte contre diverses maladies humaines et animales.



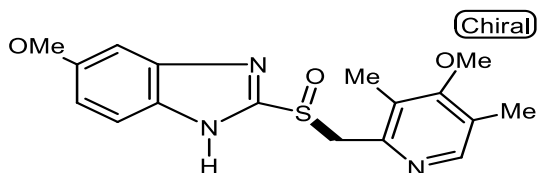
Sulphapyridine, sulfonamide, agent antibactérien Isoniazide, antibactérien, contre la tuberculose



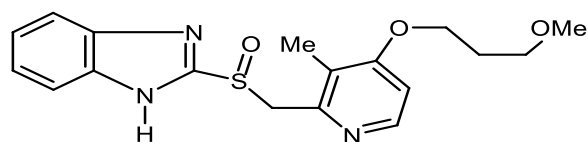
Pinacidil, agent antihypertensif



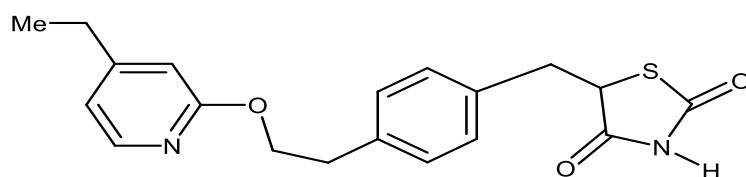
Omeprazole, anti-ulcéreux



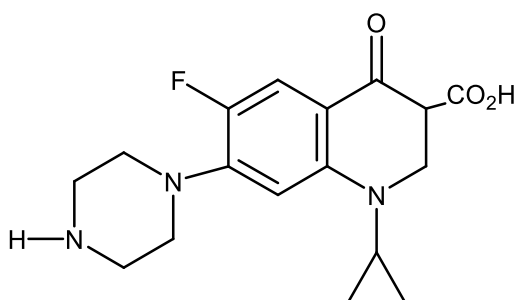
Nexium, anti-acide



Aciphex, anti-ulcéreux



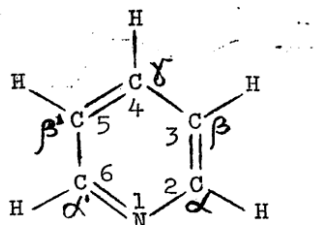
Actos, antidiabétique



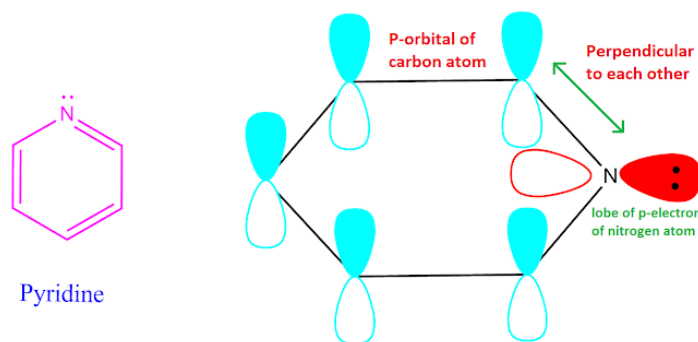
Ciprofloxacin, antibactérien: Anthrax

I.1. Pyridine et dérivés

La pyridine découverte pour la 1ère fois dans les huiles d'os. Actuellement, elle est extraite du goudron de houille. La structure de la pyridine est analogue à celle du benzène, et en dérive par le remplacement d'un CH par un atome « N ».



La pyridine est un bon solvant de nombreux composés organiques et elle est souvent utilisée comme solvant polaire aprotique basique. Le doublet d'électrons non liant de l'azote, n'est pas impliqué dans le système aromatique, qui est responsable des caractères basique et nucléophile de la pyridine. Cependant, la pyridine est considérée comme base faible à cause des effets inductifs et de résonance conduisant à la polarisation de la molécule. L'ajout d'un hétéroatome supplémentaire a pour effet de décroître grandement la basicité des hétérocycles à six membres, dû à l'électronégativité de cet hétéroatome.



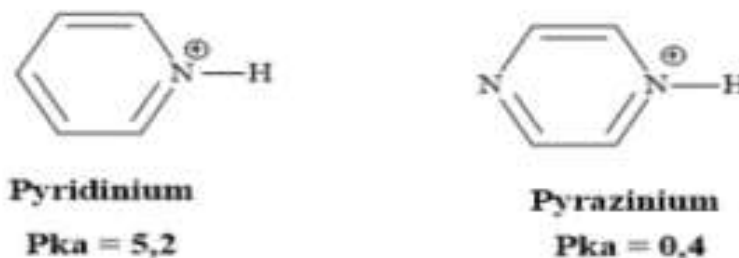
I.1.1. Propriétés physiques

C'est un liquide incolore dans les conditions normales de pression et de température, miscible dans l'eau (grâce aux liaisons H). C'est un composé toxique dont l'odeur est particulièrement écœurante. Elle a le point d'ébullition à 115°.

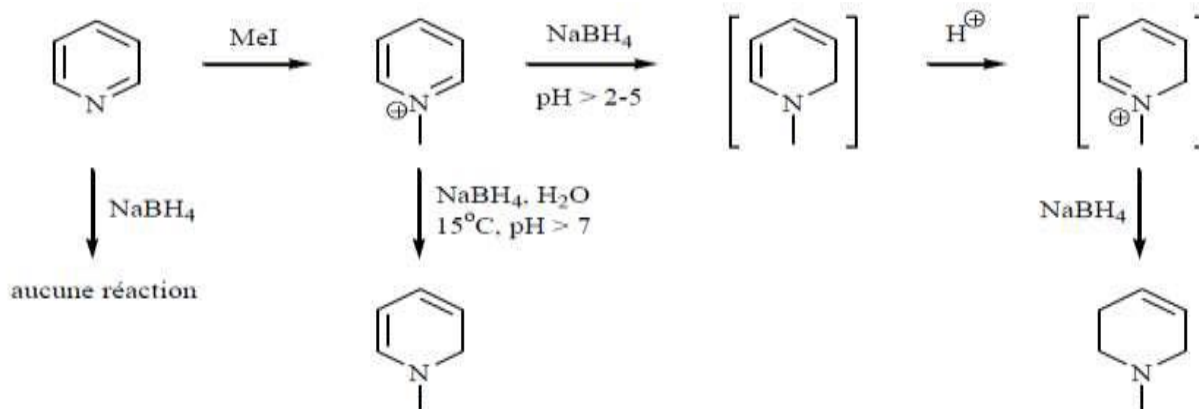
I.1.2. Réactivité

- **Basicité:** La pyridine se comporte comme une base à travers la paire isolée de l'atome d'azote. Elle est utilisée comme base et souvent lors des estérifications par

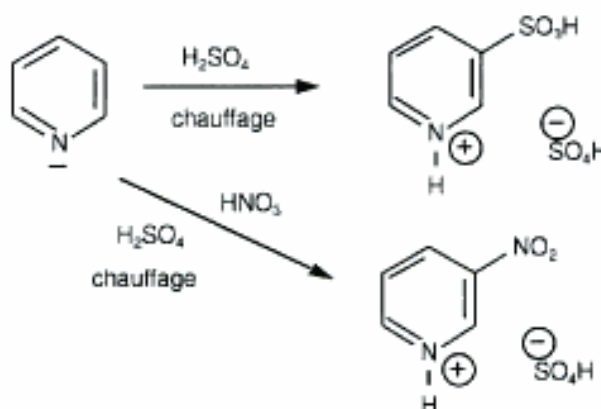
réaction d'un alcool avec un chlorure d'acide. Ainsi les tosylates sont obtenus par addition du chlorure de paratoluènesulfonyl à une solution d'un alcool en solution dans la pyridine.



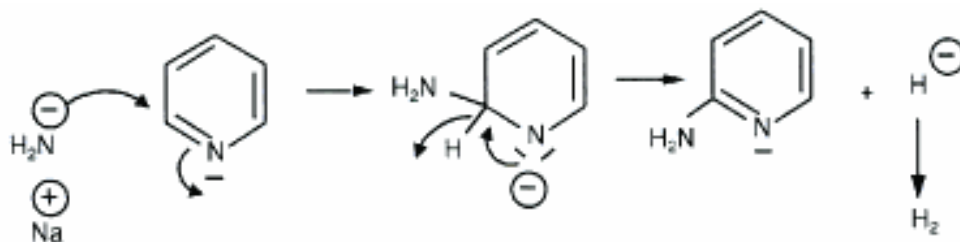
➤ **N-Alkylation**



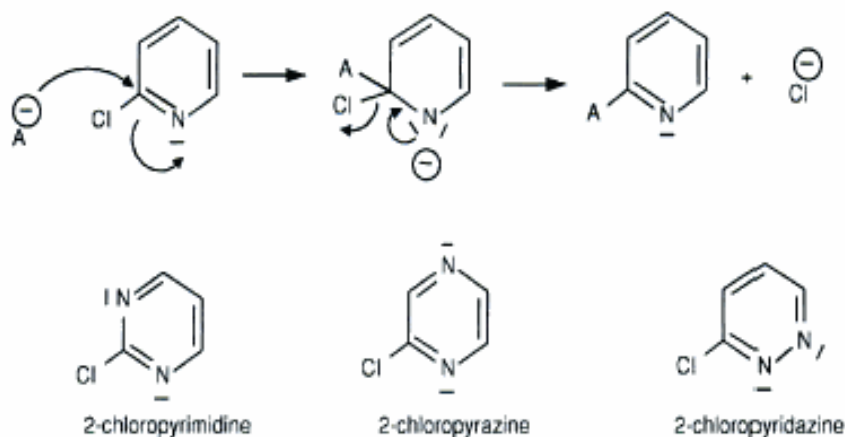
➤ **Substitution électrophile de la pyridine:** Les SE sont difficiles, la position 3 est la moins défavorisée.



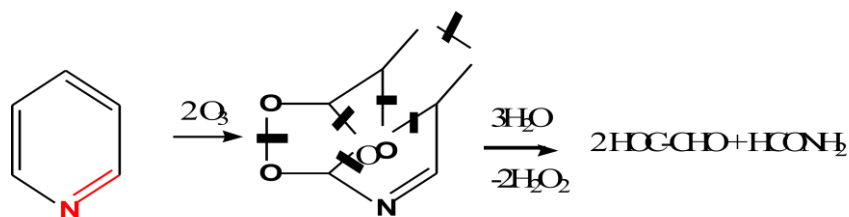
- **Substitution nucléophile de la pyridine et dérivés halogénés (S_N1):** La pyridine réagit avec l'amidure de sodium selon la réaction de Tschibabine.



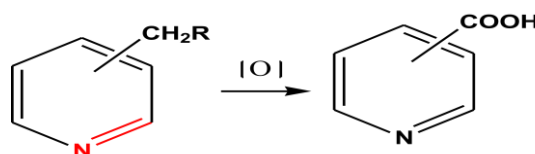
Le chlore des dérivés substitués en 2 est activé par la polarisation de l'hétérocycle.



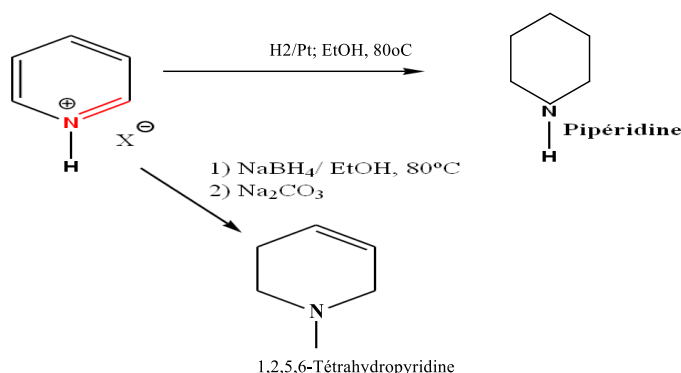
- **Oxydation:** Ozonolyse de la pyridine ressemble à celle du benzène, ce confirme les structures chimiques proposées par Kekulé (benzène) et Kerner (pyridine).



La pyridine à froid ou à 100°C en présence de HNO₃, KMnO₄ ou K₂Cr₂O₇ ne s'oxyde pas. En revanche, ses dérivés alkylés s'oxydent.



➤ Réduction totale - réduction partielle.



I.1.3. Méthodes de synthèse de la pyridine et ses dérivés

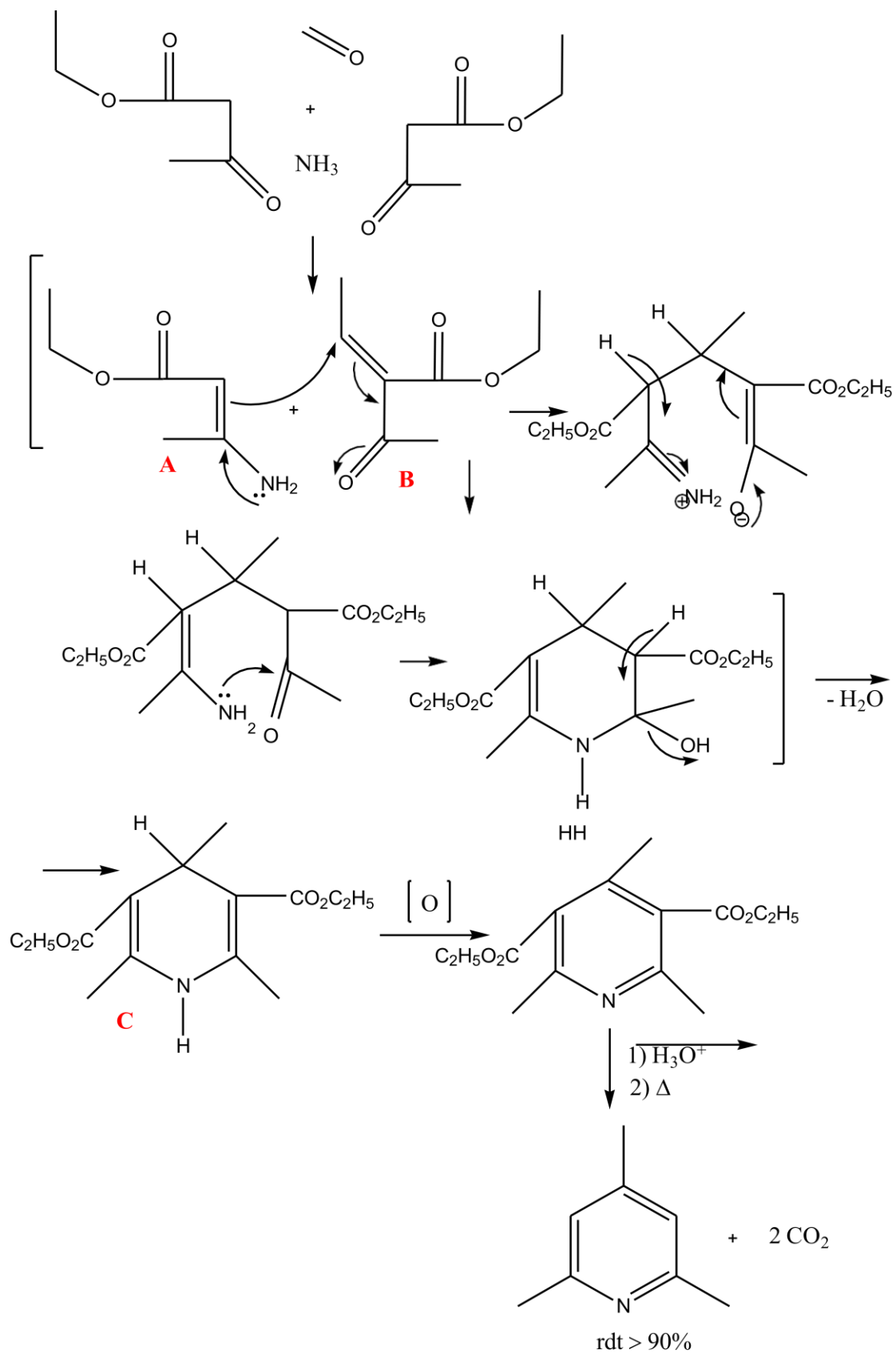
La synthèse de la pyridine se fait selon deux approches :

- ✓ Condensation des composés carbonylés avec des amines
- ✓ Réaction de cycloaddition

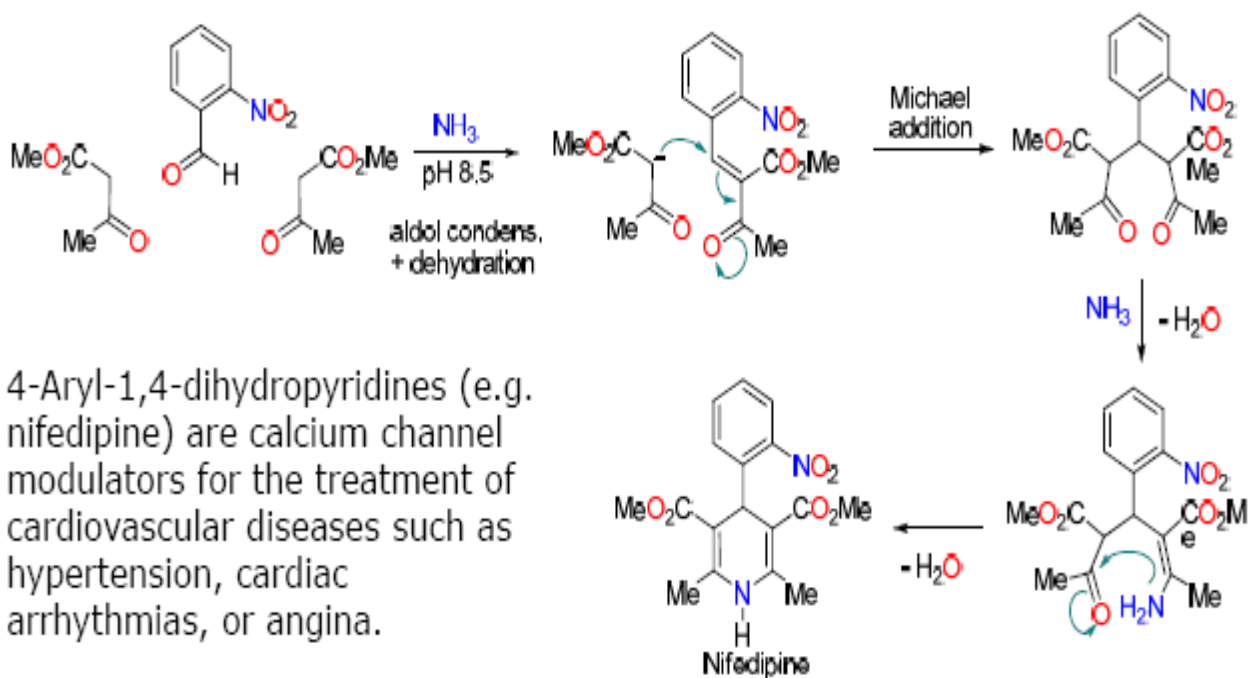
On procède également à d'autres types de réactions telles que l'extension des cycles à cinq chaînons ; le rendement obtenu dans ce cas reste tout de même faible.

I.1.3.1. Synthèse de Hantzsch (1882)

Elle s'effectue à $20\text{-}25^\circ\text{C}$ et dure 4 jours. Elle permet d'obtenir les pyridines disubstituées symétriques. Une molécule d'ester acétoacétique réagit avec l'ammoniac pour former le énamine (A) ; et l'autre molécule d'ester acétoacétique et l'acétaldéhyde par condensation crotonique, engendre l'éthylène 1,3-dicarbonylé (B). *In situ*, A et B interagissent par condensation de type Michaël suivie d'une cyclisation suite à l'attaque nucléophile de l'amine avec le groupe carbonyle, ce qui donne naissance de la 1,4-dihydropyridine (C) (Ester de Hantzsch), lequel est ensuite aromatisé en présence d'oxydants (I_2 , HNO_3 à 60°C , $\text{NaNO}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ à 20°C).



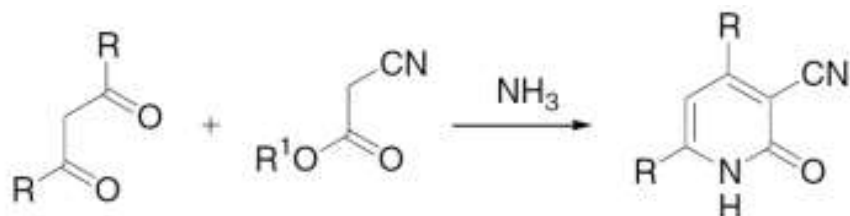
Exemple: Synthèse de 4-Aryl-1,4-dihydropyridines (e.g. nifedipine).



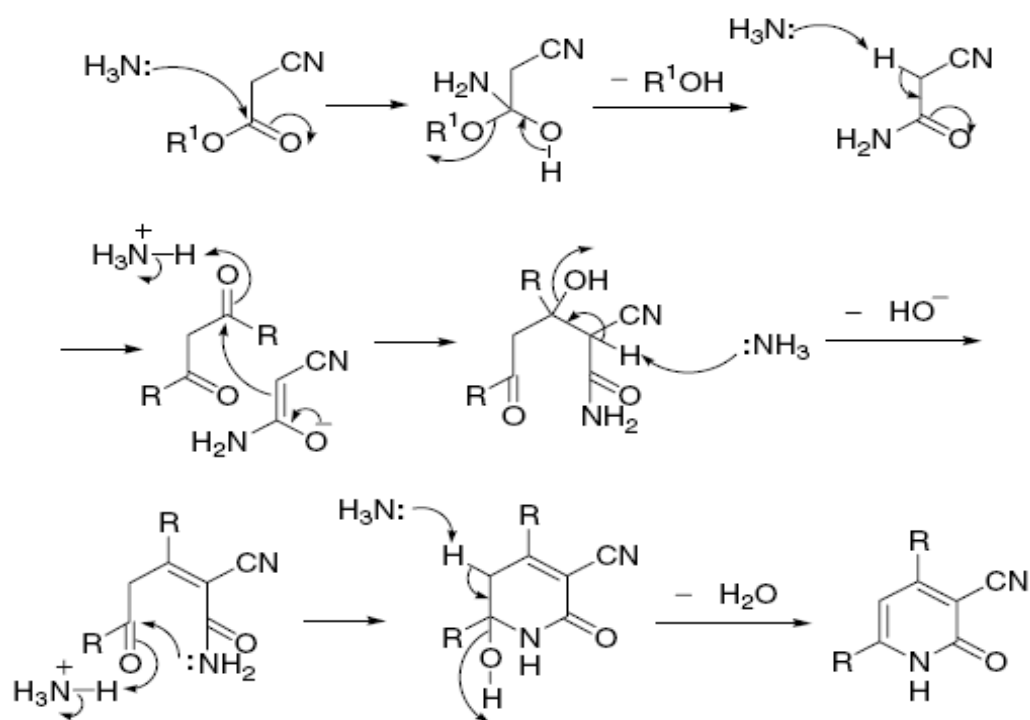
4-Aryl-1,4-dihydropyridines (e.g. nifedipine) are calcium channel modulators for the treatment of cardiovascular diseases such as hypertension, cardiac arrhythmias, or angina.

I.I.3.2. Synthèse de Guareschi-Thrope

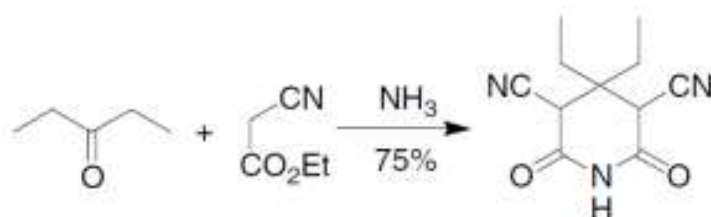
La synthèse de 2-Pyridone par condensation des esters cyanoacétique et les composés 1,3-dicétones en présence de l'ammoniac NH_3 .



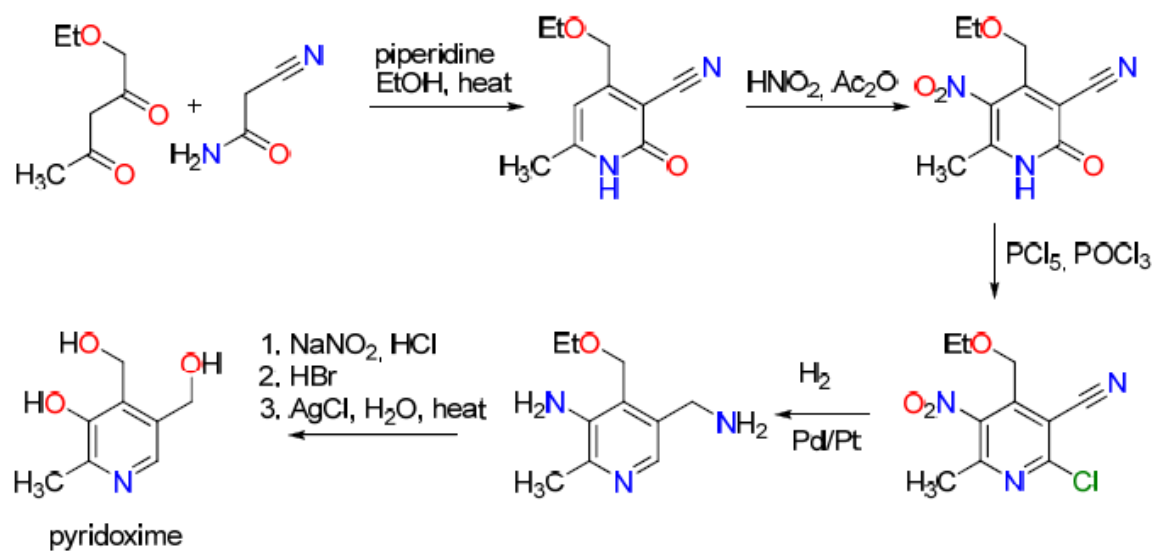
Mécanisme de la réaction



Exemple 1: Synthèse de la Guareschi imide

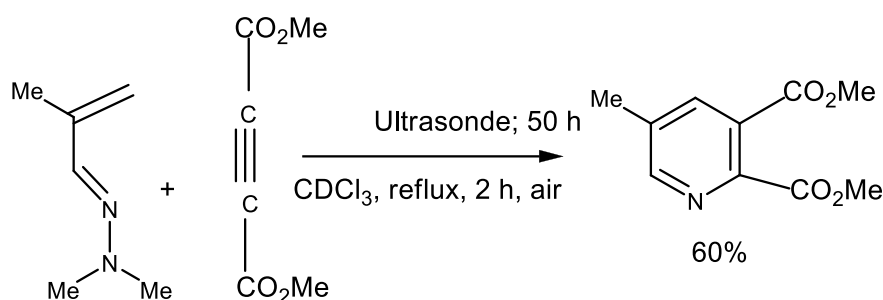


Exemple 2: Synthèse de la Pyridoxine (Vitamine B6) par la réaction de Guareschi



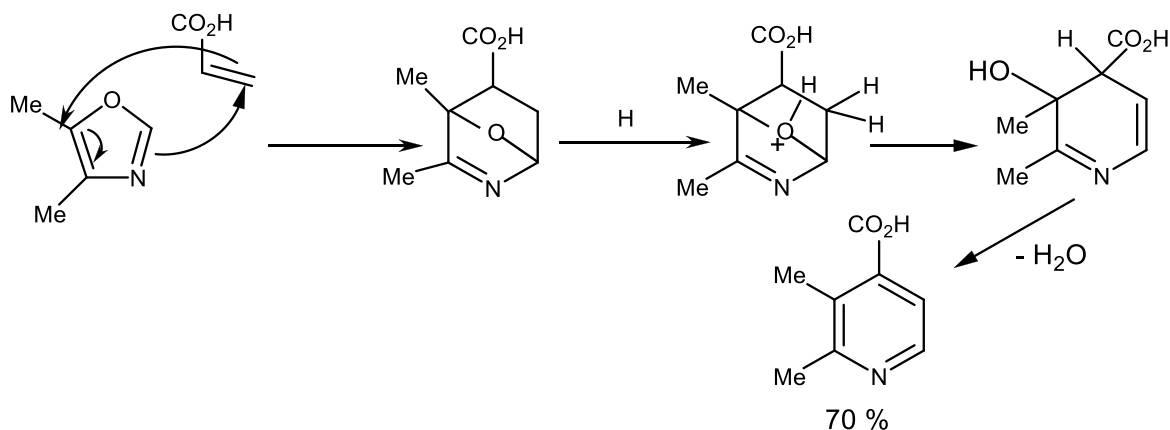
I.1.3.3. Réactions de Diels-Alder

Ce type de réaction a été mis au point en 1928 par Otto Paul Hermann Diels et son étudiant, Kurt Alder; En 1950, pour leur mémorable travail, ils ont reçu le prix Nobel de chimie; Dans ce cas précis, la réaction se fait entre un azadiène et un alcène ou alcyne, suivie d'une oxydation; Dans la pratique, cette voie est rarement utilisée à cause de l'influence de la conformation des réactants. La modification de cette voie synthétique consiste à faire réagir des azadiènes où l'atome d'azote est activé par des groupes donneurs, qui s'éliminent aisément en fin de réaction (Tetrahedron, 1994, 50, 10047).



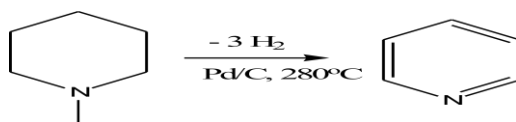
I.1.3.5. Réaction de Kondrat'eva (réaction inverse de Diels-Alder)

A cause de l'intransigeance de 1-azadiène dans la réaction de cycloaddition (4+2), l'intermédiaire epoxyendocycle formé subit une extrusion de l'atome d'oxygène pour conduire à la pyridine (Chemical. Review, 1986, 86,781). Dans ce genre de réaction, on utilise les isoxazoles, mais la rupture du pont endoperoxyde peut s'effectuer selon différentes voies.



I.1.3.6. Synthèse de Zélinisky-Borisov (1924)

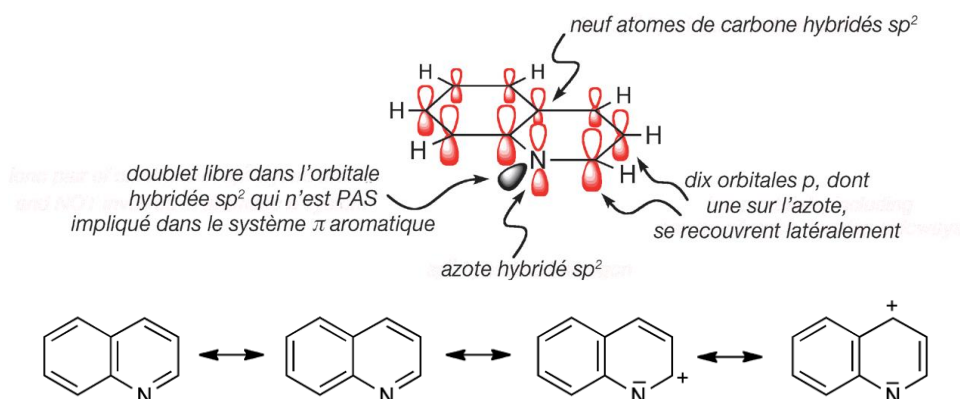
Il s'agit de la déshydrogénation (aromatisation) de la pipéridine ou de ses dérivés en présence de Pt ou de Pd/C à 280°C (rdt 60-70%).



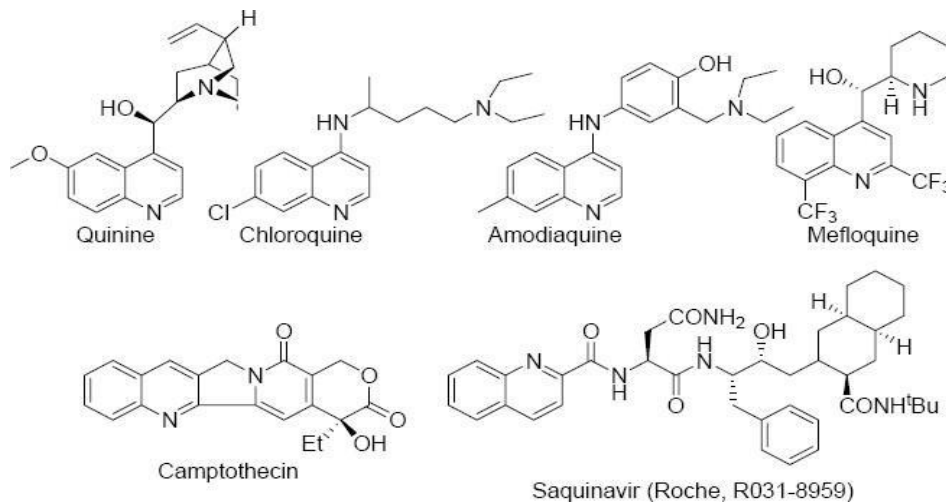
I.2. Benzopyridines(Quinoléine, isoquinoléine)

I.2.1. Quinoléines

La quinoléine (extraite du goudron de houille), également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo[b]pyridine, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C₉H₇N. Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la juxtaposition d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. Il s'agit de système aromatique a 10 électrons π. Seul le cycle qui comporte l'hétéroatome est fortement polarisé.



La quinoléine constitue le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique



I.2.1.1. Propriétés physiques

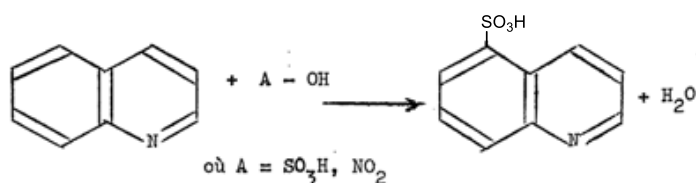
C'est un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte, La quinoléine est peu soluble dans l'eau, mais sa solubilité dans les solvants organiques est bonne. Lorsqu'elle est exposée à la lumière, elle devient jaune, puis brune, La quinoléine est toxique. Une exposition courte à ses vapeurs peut entraîner une irritation du nez, des yeux et de la gorge, ainsi que des vertiges et la nausée. Elle a le point d'ébullition élevé 237.7° .

I.2.1.2. Réactivité

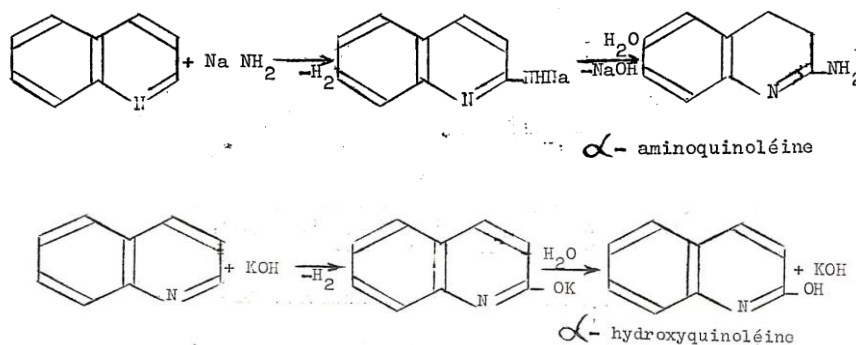
- **Basicité:** la quinoléine est base plus faible que la pyridine. Elle donne des sels avec les acides forts et des halogénures d'alcoyles.

- **Substitutions électrophile**

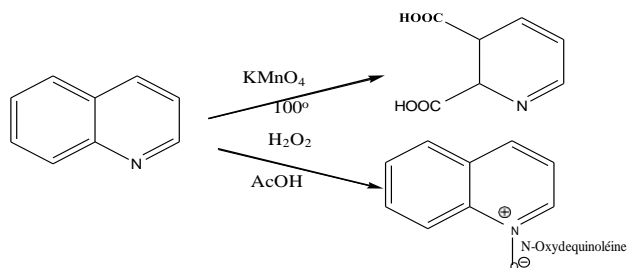
Les substitutions électrophiles sur la quinoléine s'effectuent sur le cycle benzénique (le cycle pyridine est pauvre en densité électronique par comparaison avec le benzène). En effet, la substitution au niveau des carbones adjacents aux carbones d'accolement est privilégiée.



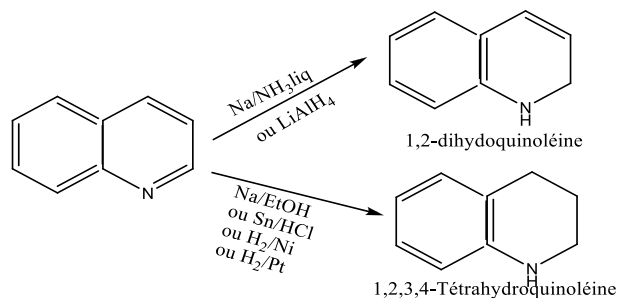
- **Substitution nucléophile:** la quinoléine réagit sur l'amidure de sodium ou la potasse caustique en donnant l' α -aminoquinoléine ou l' α -hydroxyquinoléine.



- **Oxydation:** c'est le noyau benzénique de la quinoléine qui subit le premier l'oxydation. La quinoléine donne l'acide quinoléique sous l'action des oxydants forts.



➤ Réduction:

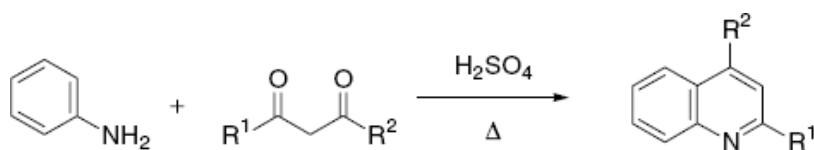


I.2.1.3. Méthodes de synthèse de la quinoléine

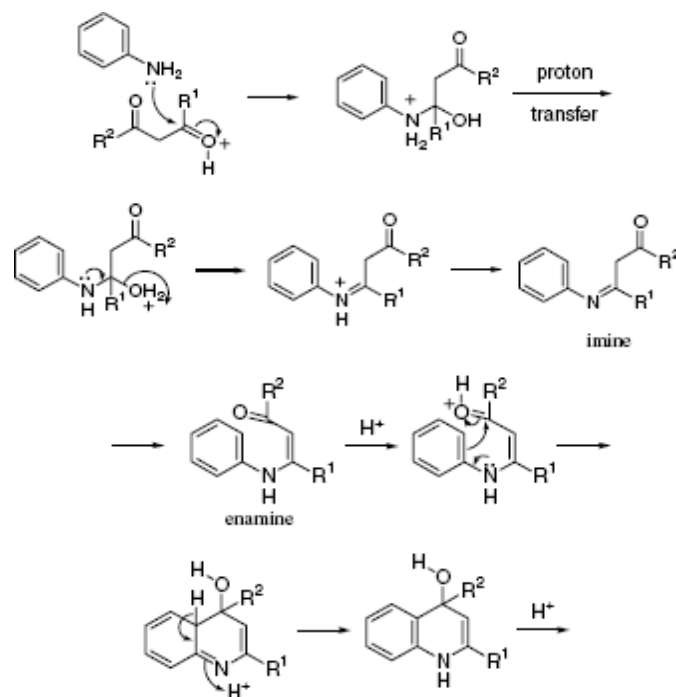
La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Elle est réalisée selon une réaction de condensation d'amines aromatiques (arylamines), avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

I.2.1.3.1. Synthèse de Combes

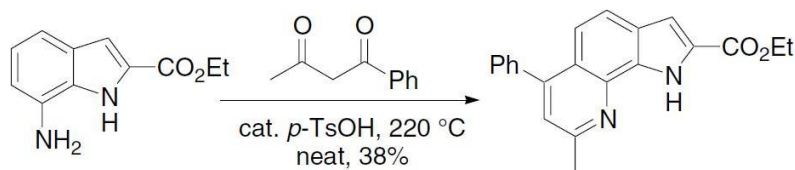
Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100°C , pour former des β -aminoétones. En présence d'acide fort, elles sont O- protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines.



Mécanisme réactionnel

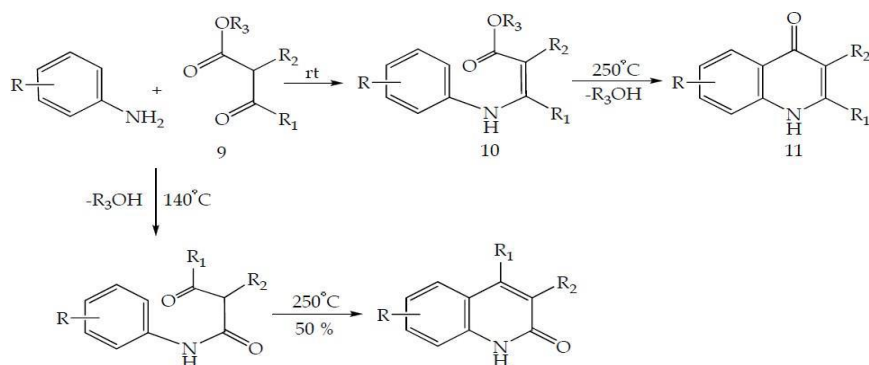


Exemple:

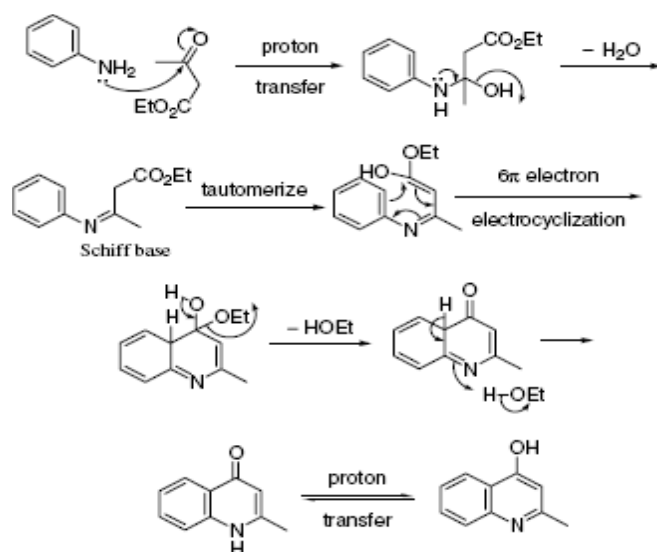


I.2.1.3.2. Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Dans cette réaction, un (β-cétoester peut remplacer une 1,3-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25 °C, un p-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. C'est la synthèse de *Conrad-Limpach*. Au-dessus de 100 °C, un β-cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort.

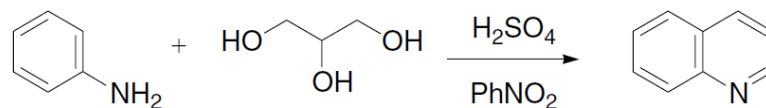


Mécanisme de la réaction



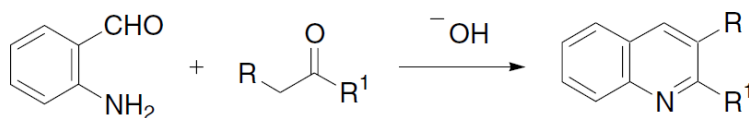
I.2.1.3.3. Synthèse de SKRAUP

La synthèse de *Skraup* est une réaction chimique utilisée pour créer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène; un chauffage à 100°C est nécessaire.

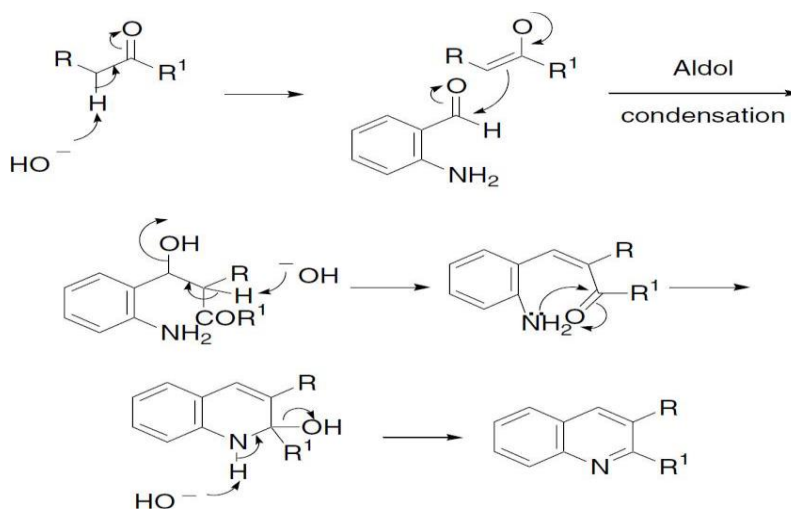


I.2.1.3.4. Synthèse de Friedländer

La réaction de l' α -aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine.

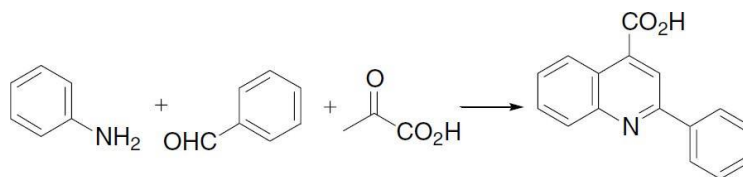


Mécanisme de la réaction

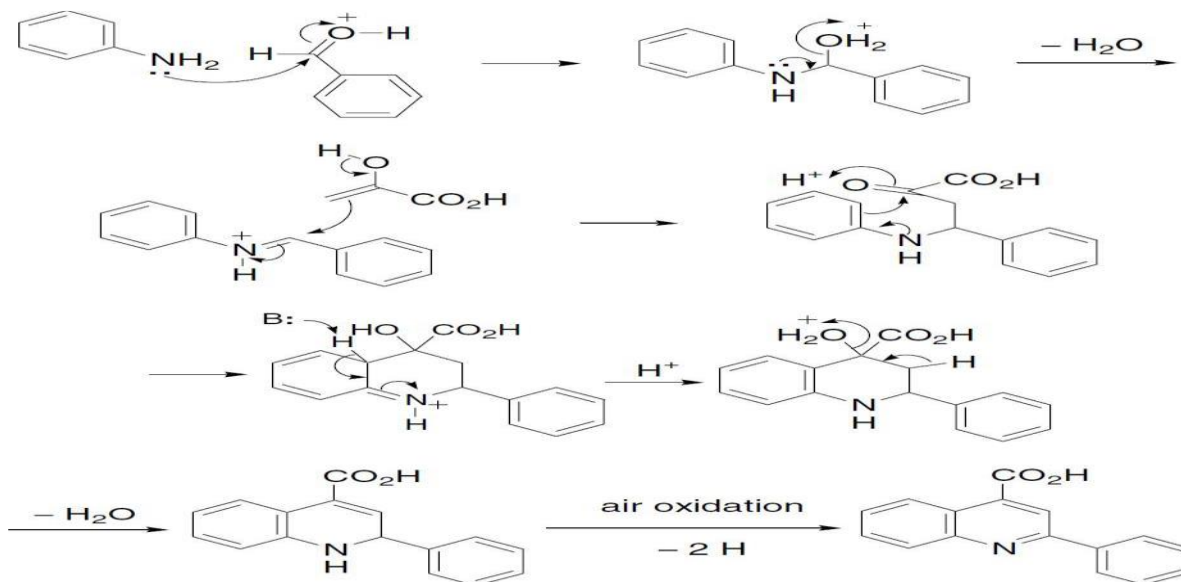


I.2.1.3.5. Synthèse de Doebner

Synthèse de l'acide quinoline-4-carboxylique par condensation multicomposants de l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde.

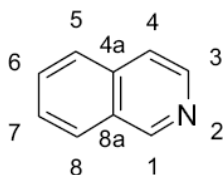


Mécanisme réactionnel



I.2.2. Isoquinoléines

L'isoquinoléine est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$. C'est un analogue de la quinoléine, pour lequel l'atome d'azote est en position 2.

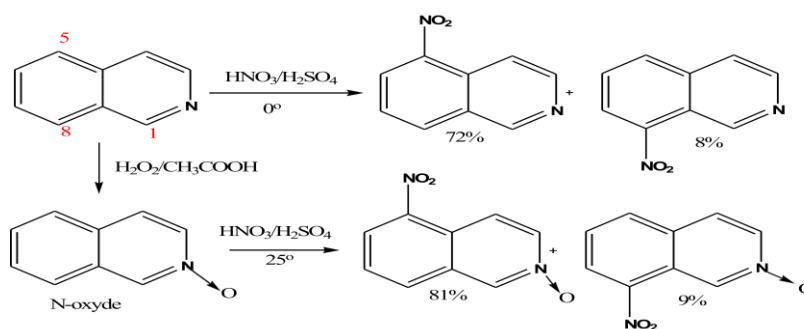


I.2.2.1. Propriétés physiques

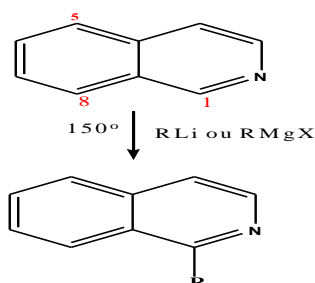
C'est un liquide hygroscopique incolore avec une odeur pénétrante et désagréable dont le point de fusion est 24° et le point d'ébullition 240°. L'isoquinoléine cristallise en plaquettes solubles dans les acides dilués mais peu solubles dans l'eau.

I.2.2.2. Réactivité

- **Basicité:** l'isoquinoléine est une base faible mais plus basique que la quinoléine ($pK_a = 5.14$). Les protonates d'isoquinoléine forment des sels lors d'un traitement avec les acides forts, tels que HCl. L'isoquinoléine forme des adduits avec les acides de Lewis, tels que BF_3 .
- **Substitutions électrophile:** comme la quinoléine, elle subit une substitution électrophile en C-5 et C-8.



- **Substitution nucléophile:** l'isoquinoléine subit une substitution nucléophile en C-1 ou C-3 si C-1 est occupé.



- **Oxydation:** l'oxydation avec l'acide peracétique donne le N-oxyde. L'isoquinoléine est également oxydée par le permanganate de potassium alcalin pour donner de l'acide pyridine-3,4-dicarboxylique (acide cinchoméronique).

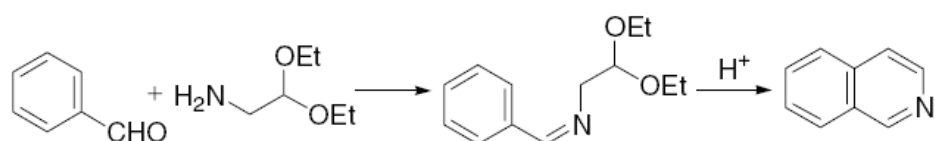
➤ **Réduction:**

-Une réduction légère de l'isoquinoléine avec de l'étain et de l'acide chlorhydrique donne de la 1, 2, 3, 4-tétrahydroisoquinoléine.

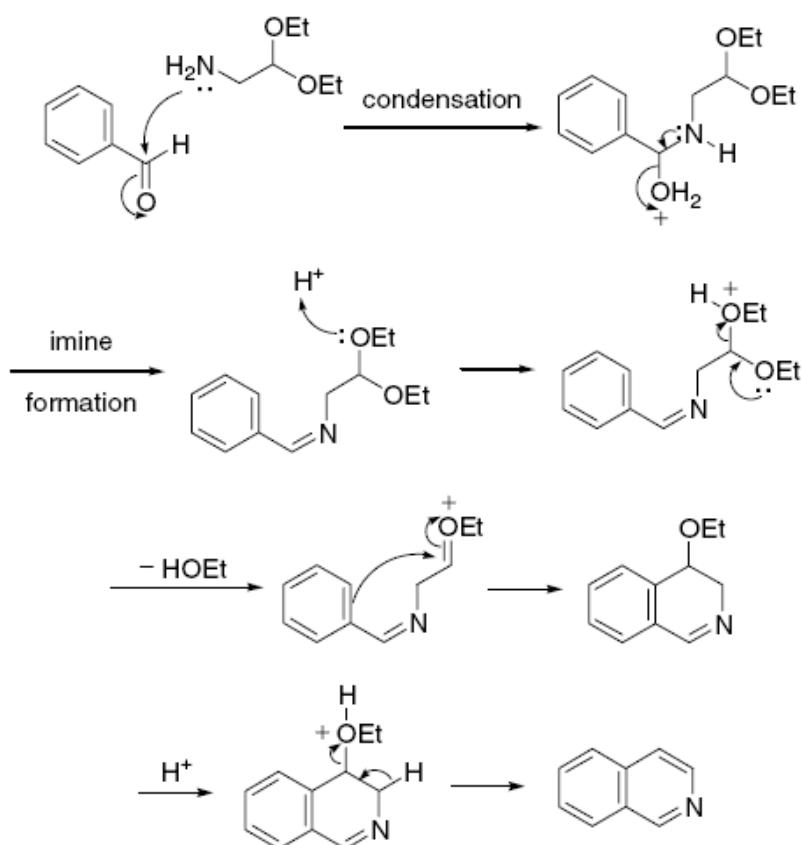
- Une réduction catalytique avec de l'hydrogène et un catalyseur au platine produit de la décahydroisoquinoléine.

I.2.2.3. Méthodes de synthèse de l'isoquinoléine.

I.2.2.3.1. Synthèse de Pomeranz–Fristsch (1893).



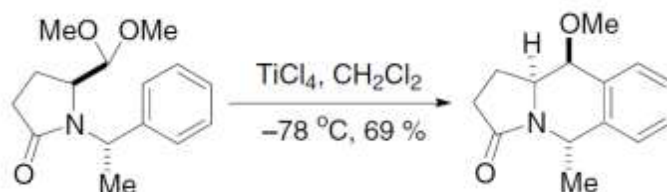
Mécanisme réactionnel



Exemple 1:



Exemple 2:

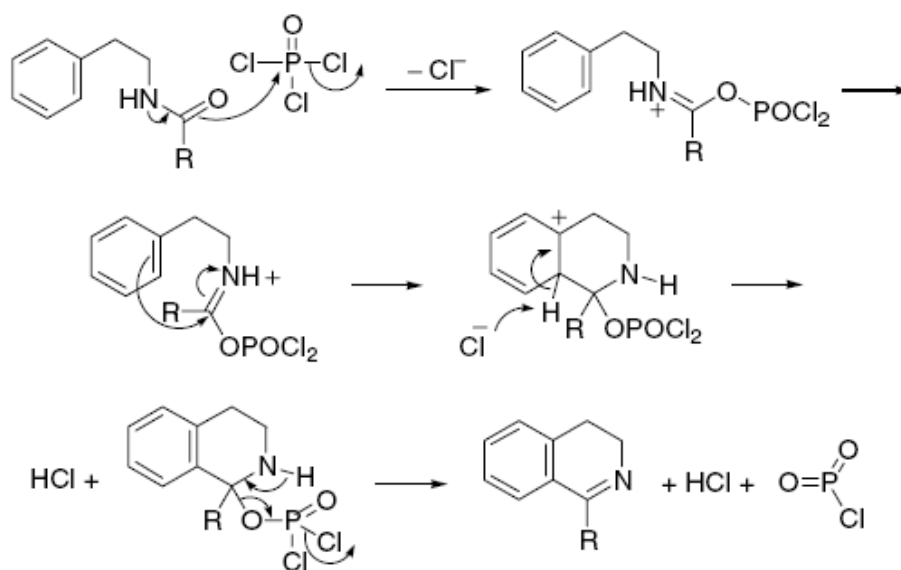


I.2.2.3.2. Synthèse de Bischler-Napieralski

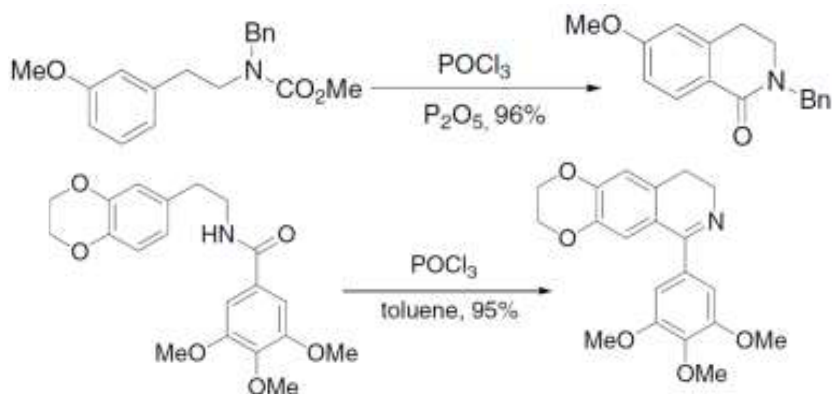
C'est une cyclodeshydratation de N-acyl-β-phénylamine en 3,4-dihydroisoquinoléine suivie de son aromatisation.



Mécanisme réactionnel

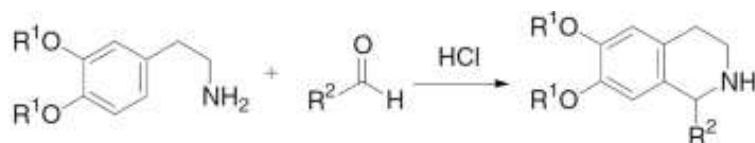


Exemple:

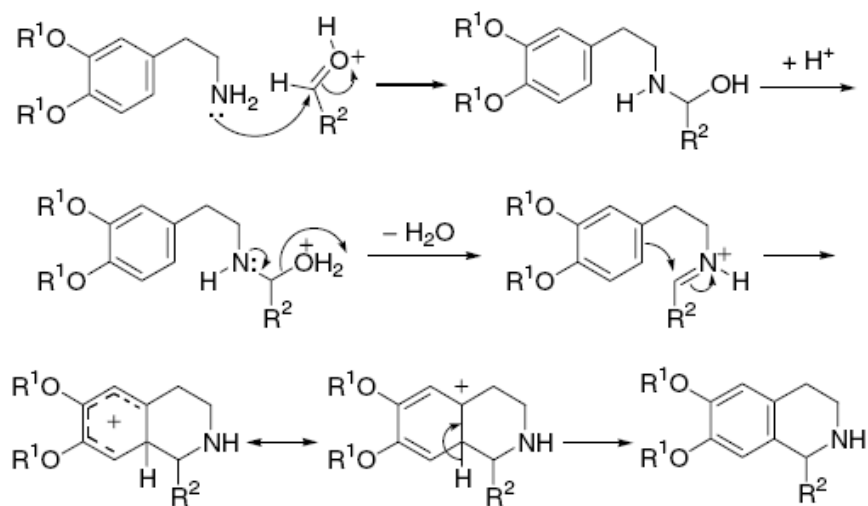


I.2.2.3.3. Synthèse de Pictet-Spengler (1911)

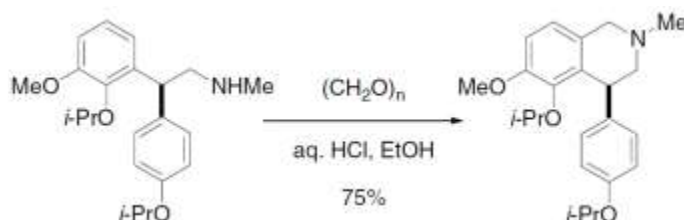
Ils proposèrent la synthèse des 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines par cyclisation des bases de Schiff.



Mécanisme de la réaction



Exemple:

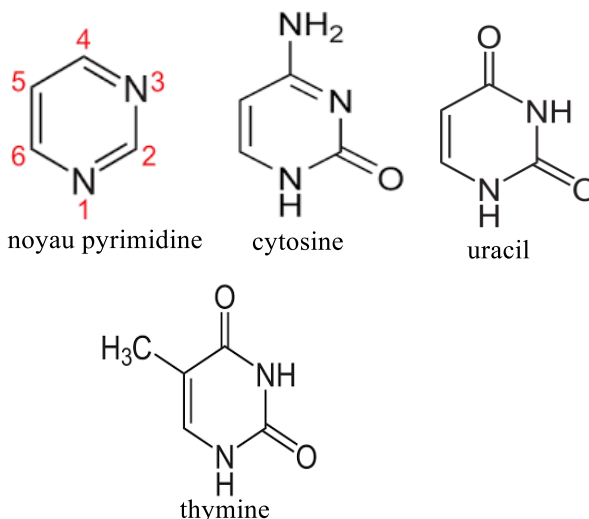


II. Hétérocycles à six chaînons comportant deux hétéroatomes.

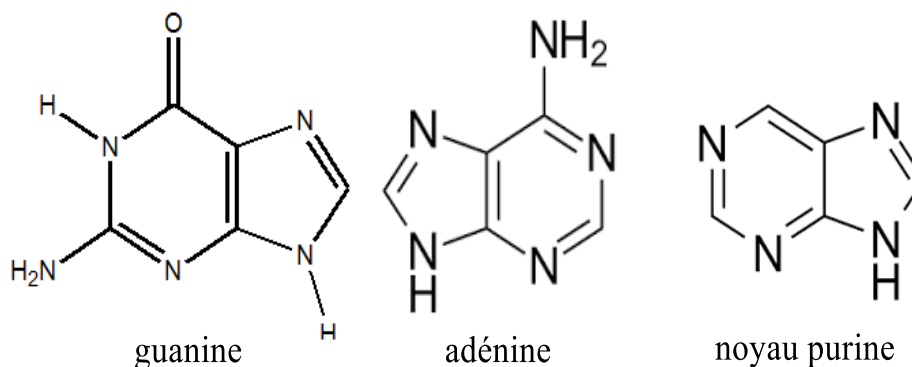
II.1. Les bases azotées (les purines et les pyrimidines).

Les bases azotées des acides nucléiques appartiennent à deux classes de molécules selon le noyau aromatique qui en constitue le squelette.

Le noyau **pyrimidine** est le plus simple : C'est un noyau azoté, hétérocyclique, aromatique à six atomes, quatre carbones et deux azotes; les deux azotes en position méta (n° 1 et 3). Ils se retrouvent notamment dans les bases azotées constituant les molécules d'ADN et d'ARN : cytosine, uracile et thymine.



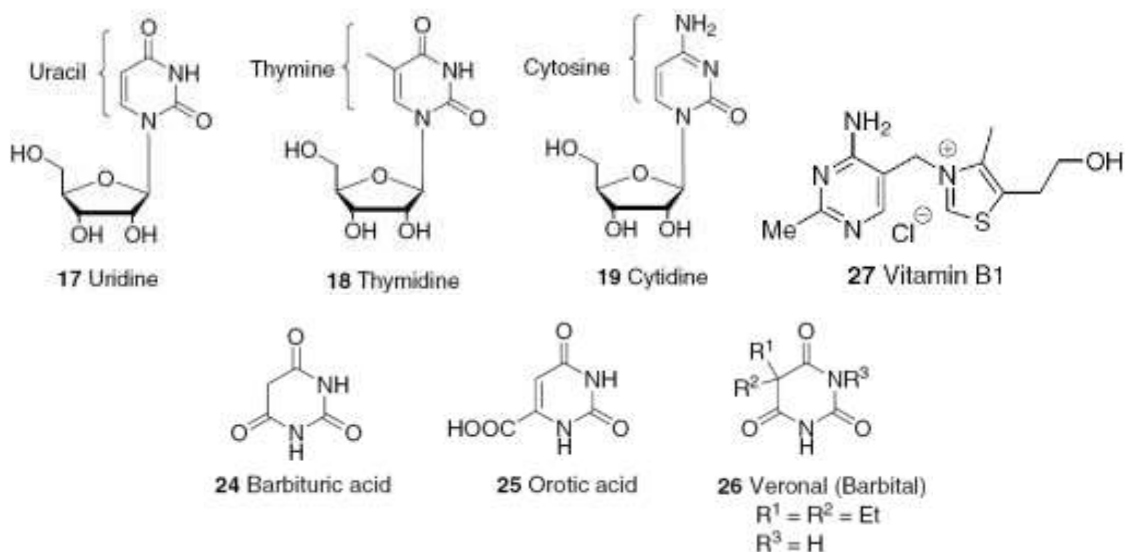
Le noyau **purine** est constitué de deux noyaux hétérocycliques accolés, un de six atomes et l'autre de cinq atomes (un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole). C'est l'hétérocycle azoté le plus répandu dans la nature. Deux des bases azotées des acides nucléiques sont des purines: l'adénine et la guanine. Dans l'ADN, ces bases forment des liaisons hydrogène avec des pyrimidines complémentaires, la thymine et la cytosine



Les noms courants des différentes bases n'ont aucun lien avec la nomenclature classique de la chimie organique, certains font référence à leurs conditions de découverte (thymine : thymus de veau).

Les différentes bases rencontrées dans les acides nucléiques en dérivent selon les substituants que portent les atomes de ces noyaux. De nombreux médicament appartiennent aussi à ces deux classes de bases azotées.

II.2. Produits Naturels



II.3. Tautomérisation

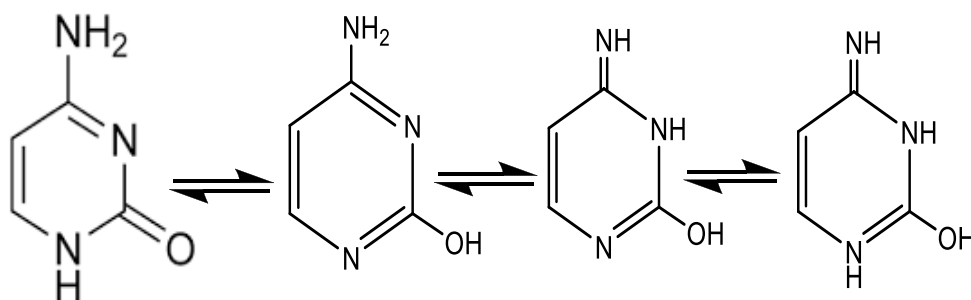
Tautomérisation: Migration d'un atome d'H accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison. Les tautomères sont des couples d'isomères de fonction interconvertibles par la réaction chimique réversible appelée tautomérisation.

La résonance entre de nombreux atomes délocalise les électrons π des doubles liaisons avec les conséquences suivantes:

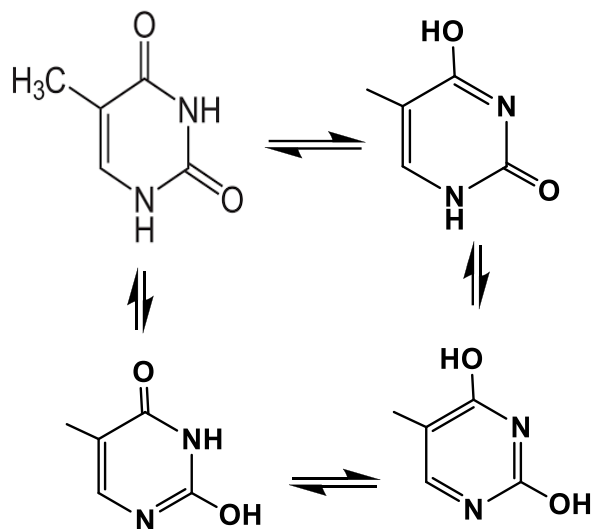
1. La molécule est fortement stabilisée dans une configuration plane.
2. La molécule existe sous différentes formes tautomères.

II.3.1. Tautomérisation des bases Pyrimidiques

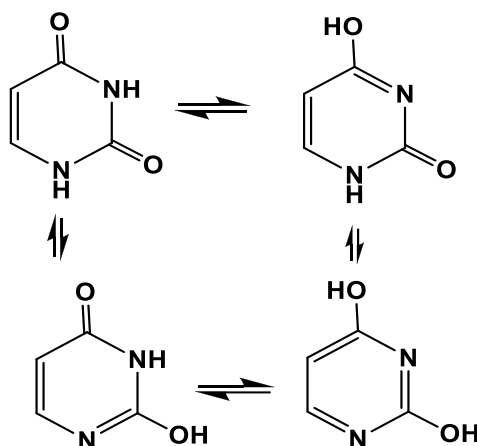
1. Tautomérisation de la cytosine



2. Tautomérisation de la thymine

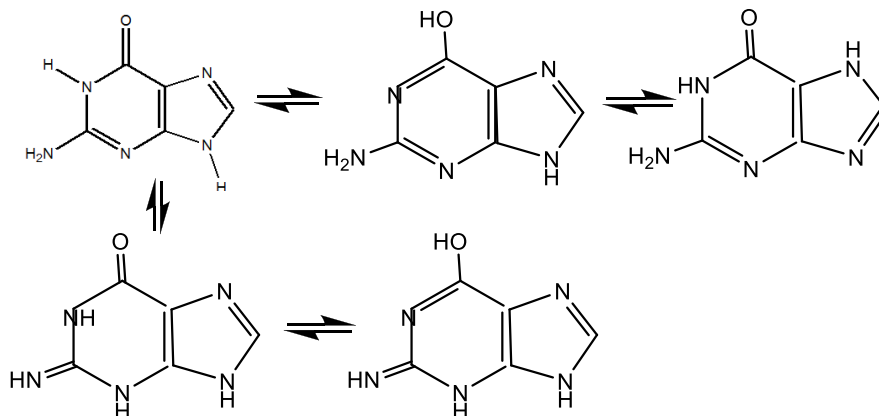


3. Tautomérisation de l'uracil

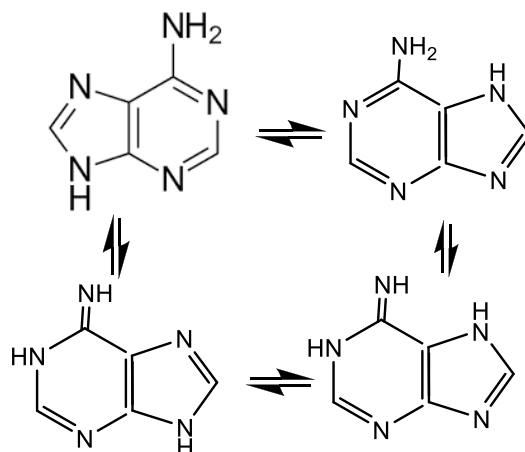


II.3.2. Tautomérisation des bases Puriques

1. Tautomérisation du guanine



2. Tautomérisation de l'adénine



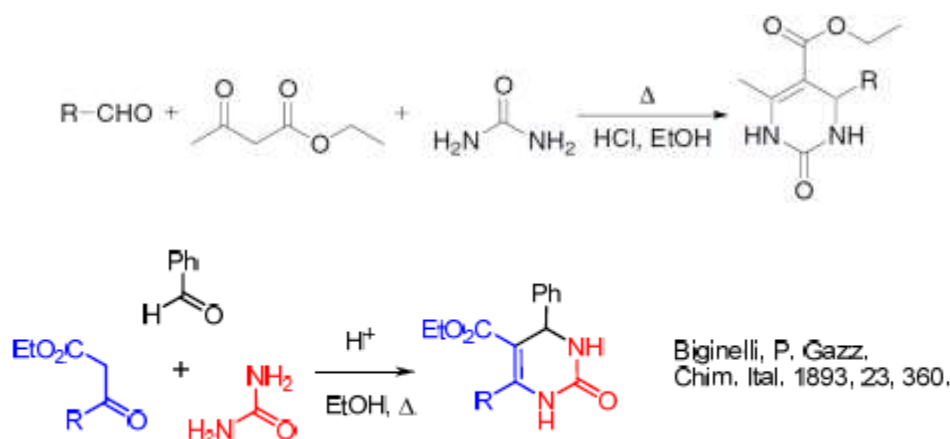
II.4. Méthodes de synthèse des bases azotées

II.4.1. Synthèse des bases pyrimidiques

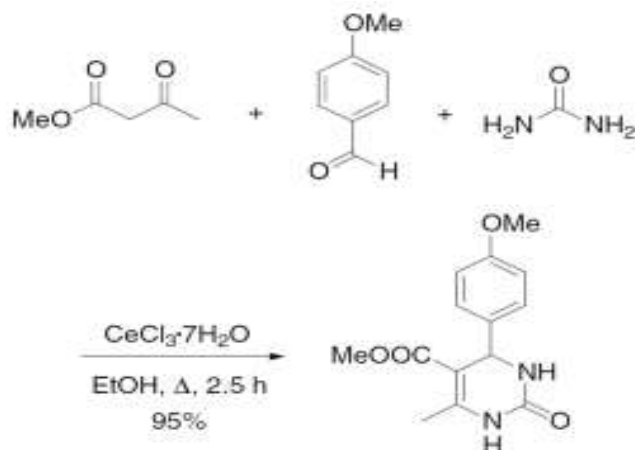
Les pyrimidines peuvent être obtenues synthétiquement par réaction entre un dérivé β -dicarbonylé (ex. : β -dicétone) et une amidine (ou un composé similaire tel l'urée ou la guanidine) à l'aide de catalyse acide ou basique si les combinaisons de nucléophile-électrophile ne sont pas assez réactives. Certaines de ces combinaisons peuvent conduire à la formation de pyrimidones, analogues des pyridones.

II.4.1.1. Réaction de Biginelli

C'est une réaction à trois composants catalysée par un acide entre un aldéhyde, un β -cétoester et de l'urée qui produit des tétrahydropyrimidones, qui ont des applications pharmaceutiques potentielles.

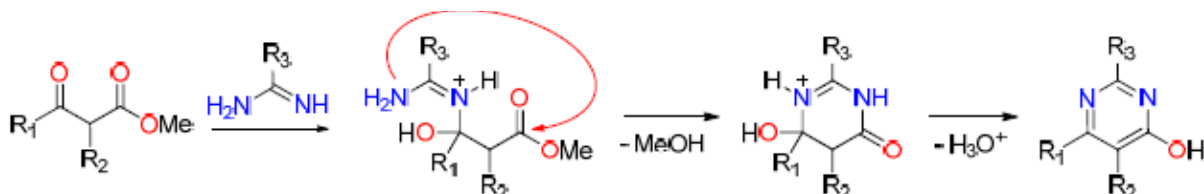


Exemple

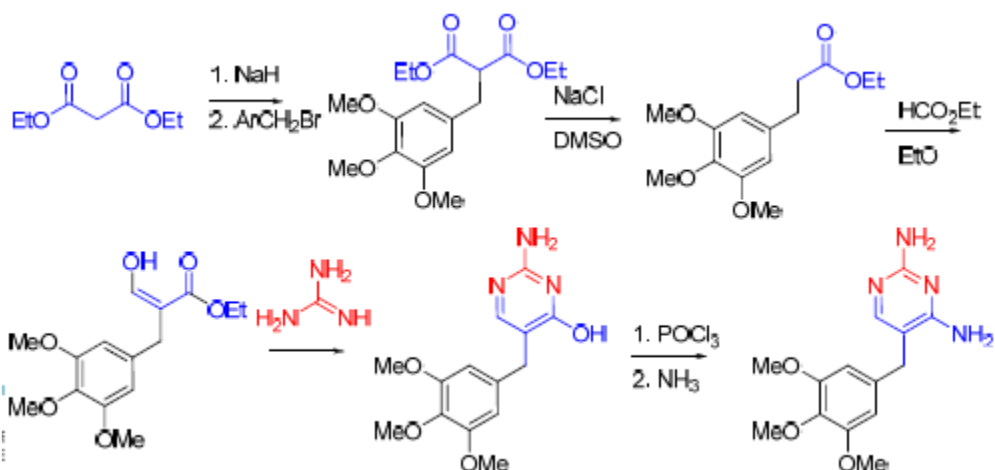


II.4.1.2. Synthèse de Pinner

Il utilise des composés 1,3-dicarbonyle et des amidines pour obtenir la pyrimidine.

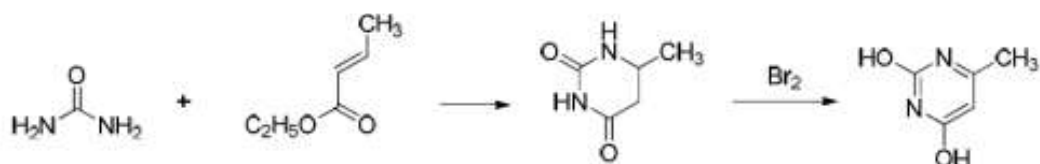


Example: Synthèse de trimethoprim (bacteriostatic antibiotic).

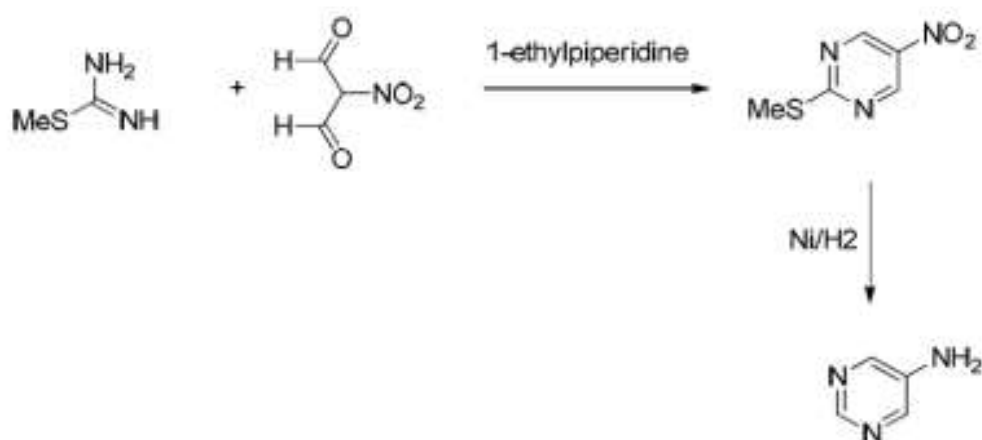


II.4.2. Synthèse des purines

II.4.2.1. Synthèse de Fischer des dérivés dihydroxyuracils

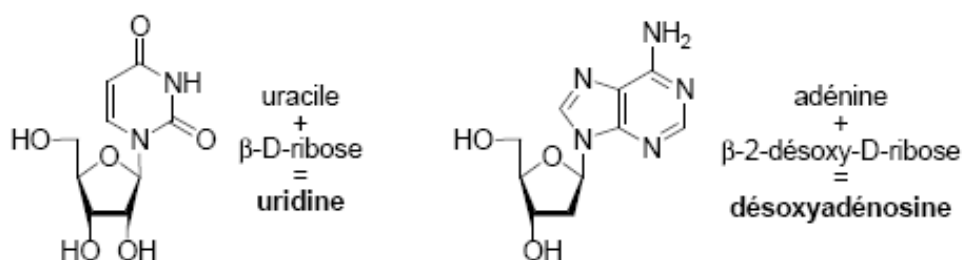


II.4.2.2. Synthèse de Boarland et McOmie des 5-aminopyrimidines

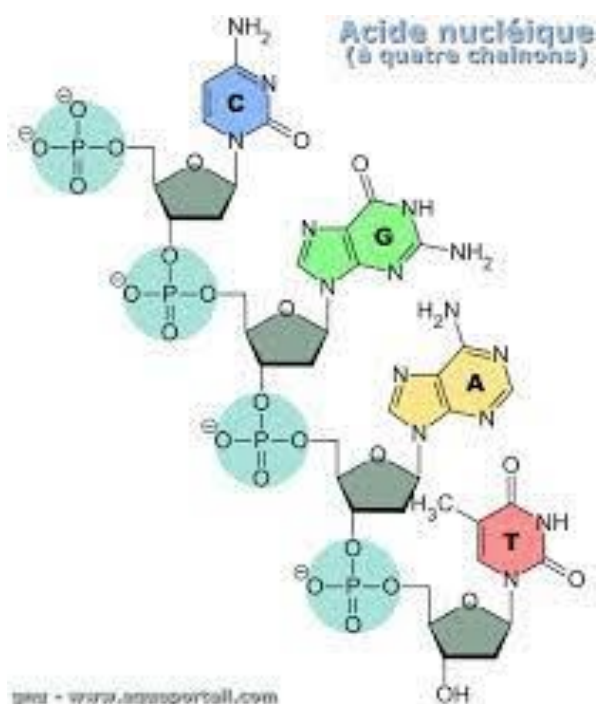


II.2. Les nucléosides et nucléotides

Les nucléosides : les nucléotides et leurs dérivés sont des substances biologiques qui sont omniprésentes dans la nature et qui interviennent dans la quasi-totalité des processus biochimiques. Ils forment les motifs monomères des acides nucléiques et jouent ainsi un rôle clé dans l'expression et le stockage de l'information génétique. Ils contiennent deux constituants : un **sucre à 5 atomes de carbone** (le β -**D-ribose** (dans les ARN) ou le **β -2-désoxyribose** (dans l'ADN)) et une **base azotée purique** ou **pyrimidique**.



Nucléotides: les **nucléotides** sont les éléments constitutifs des acides nucléiques : lorsque les nucléotides se lient entre eux, ils forment ce qu'on appelle des chaînes polynucléotidiques qui, à leur tour, constituent des segments de macromolécules biologiques appelés acides nucléiques. Les nucléotides sont composées de trois parties : un sucre à 5 atomes de carbone, une base azotée et un ou plusieurs groupements phosphate. Les bases azotées de la grande majorité des nucléotides sont des purines (adénine + guanine) et des pyrimidines (cytosine, et thymidine dans l'ADN ou uracile dans l'ARN). On peut citer, comme exemples de nucléotides, l'adénosine monophosphate (AMP), la guanosine monophosphate (GMP), la cytidine monophosphate (CMP), l'uridine monophosphate (UMP) et la désoxythymidine monophosphate (dTMP). Les nucléotides sont non seulement l'unité de base du matériel génétique de tous les êtres vivants, mais ils jouent également un rôle dans l'énergie, le métabolisme et la signalisation cellulaires. En plus de leurs fonctions biologiques, les nucléotides et leurs dérivés ont un rôle important dans les applications médicales. On peut citer par exemple l'utilisation d'analogues de synthèse de la purine et de la pyrimidine contenant des halogènes, des thiols ou des atomes d'azote supplémentaires en chimiothérapie anticancéreuse et dans la lutte contre le SIDA, ou les immunosuppresseurs durant une transplantation d'organe.



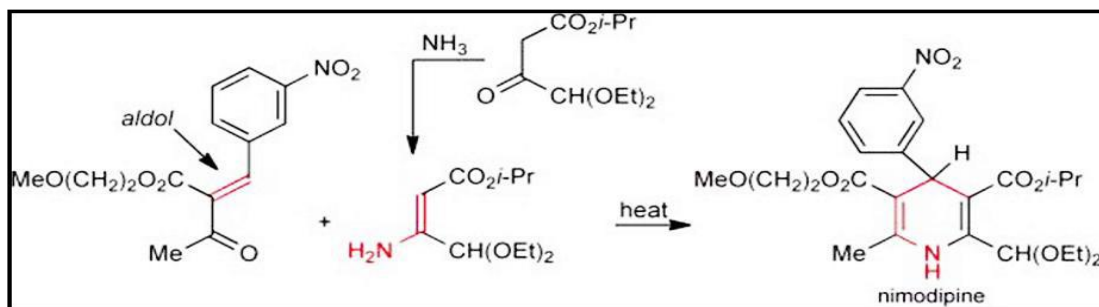
4. APPLICATION DES HETEROCYCLES

I. Application des hétérocycles

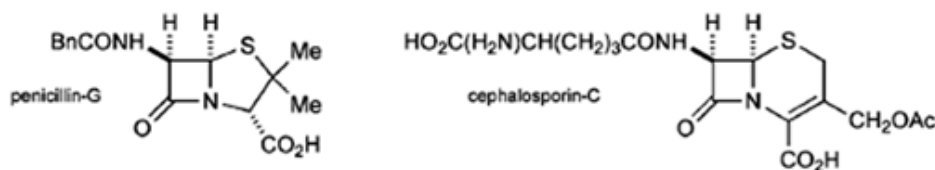
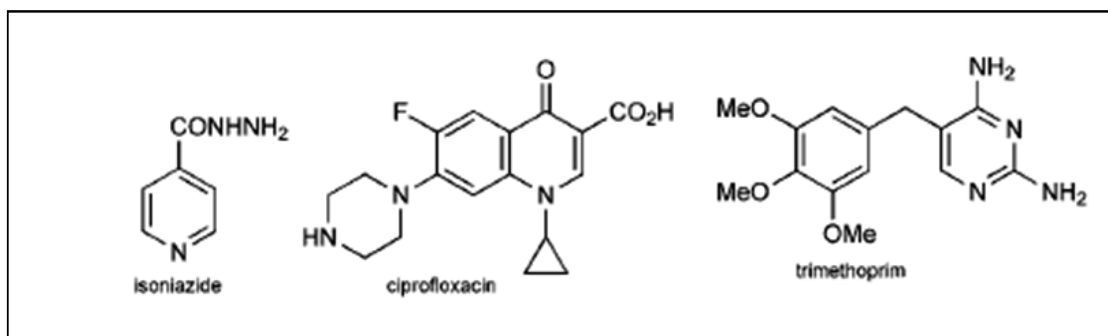
I.1. En médecine

- La nimodipine est une dihydropyridine utilisée comme agent hypertensif. Elle est produite via une condensation d'un aldol et une énamine.

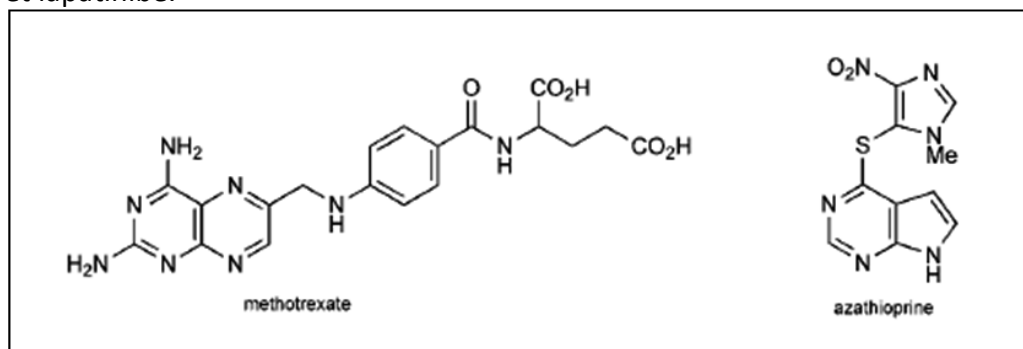
Remarque : l'aldol est obtenu en faisant réagir un aldéhyde et un composé 1,3-dicarbonylé.

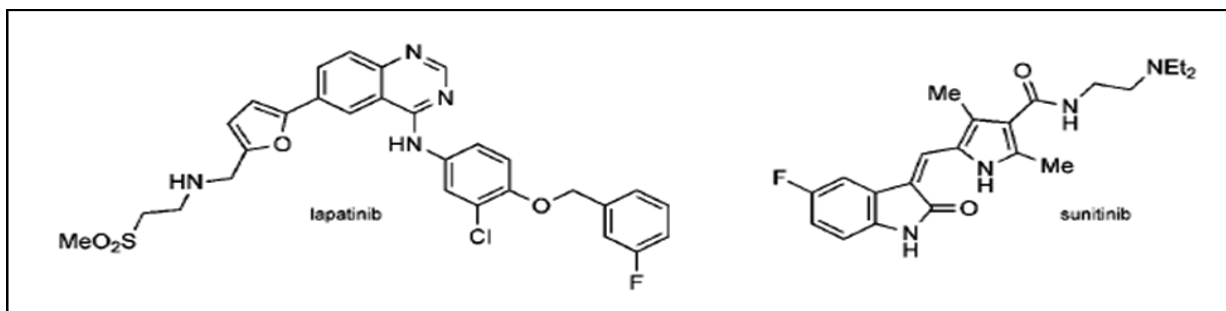


- Comme antibactérien, on retrouve la plus simple molécule appelée isoniazide (Rimifon), ainsi que ciprofloxacine (Cipro), le triméthoprime, pénicilline G et la céphalosporine C.



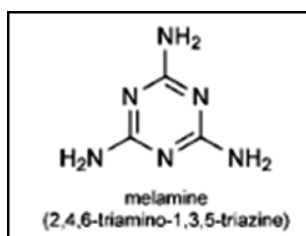
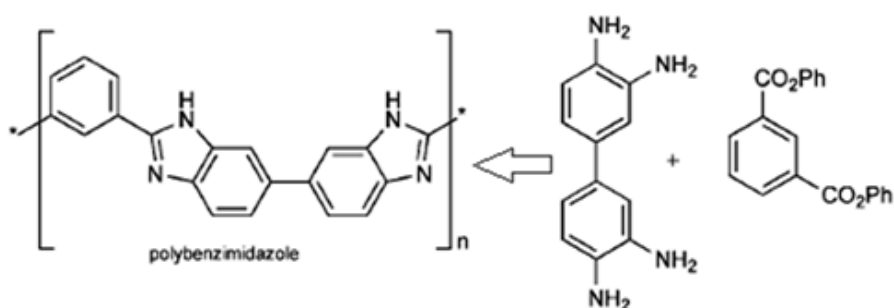
- En tant qu'agents anticancéreux, on retrouve le méthotrexate, l'azathioprine, le sunitinibe et lapatinibe.





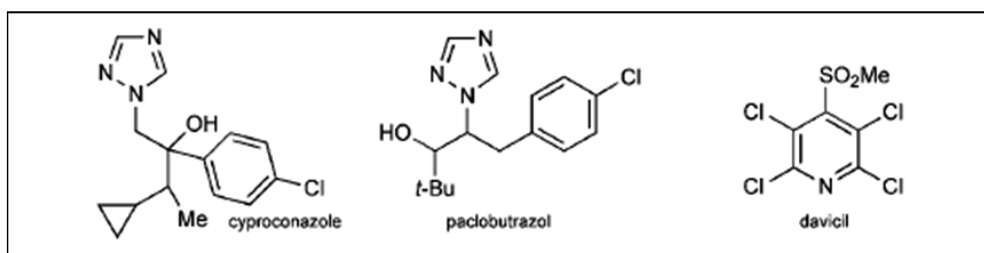
I.2. Plastique et polymères

- La mélamine se condense avec le formaldéhyde pour donner du plastique possédant une grande résistance thermique.
- La fibre polybenzimidazolique forme l'un des textiles les plus résistant aux feu (mp 760C°, allant jusqu'à 540C°).

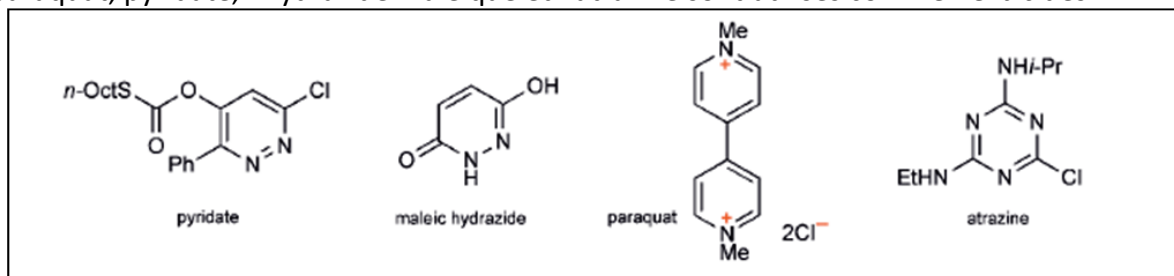


I.3. Fongicides et herbicides

Les triazoles tel que cyproconazole et le davicil sont connu comme étant des fongicides efficaces pour les plantes. D'autres sont utilisés comme régulateurs dans la croissance des plantes tel que paclobutrazol.

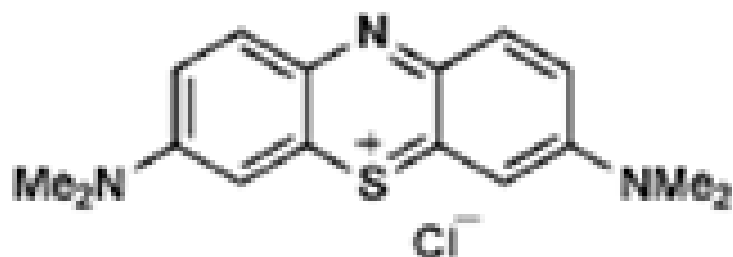


Le paraquat, pyridate, l'hydrazide maleique et l'atrazine sont utilisés comme herbicides.



I.4. Colorants et pigments

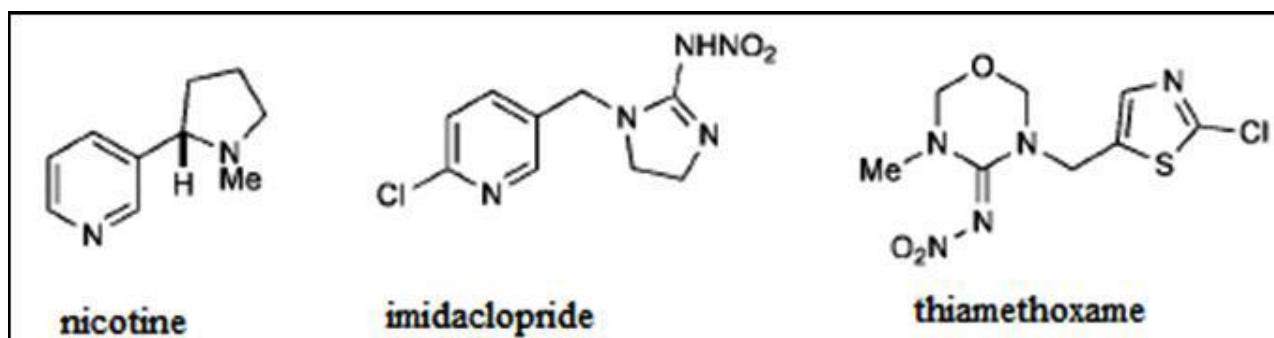
Un pigment peut être n'importe quel matériau coloré mais particulièrement une substance synthétique et insoluble. Par contre, un colorant est soluble et présente une certaine affinité à un substrat. Plusieurs colorants sont utilisés comme colorants spécifique pour les tissus biologiques en microscopie tel que le bleu de méthylène.



Bleu de méthylène

II.5. Insecticides

La majorité des insecticides à usage domestique sont des composés non hétérocycliques (pyréthrinoides). Une très grande large gamme, incluant les composés hétérocycliques sont utilisés dans l'agriculture, on retrouve : la nicotine, l'imidaclopride et le thiamethoxame.



REFERENCES

RÉFÉRENCES

- [1]. G. Hervé. Chimie Organique, Université Paris-Descartes, 3^e édition, Masson, 2007.
- [2]. S. Zama. Les Dérivés Poly-Hétérocycliques : les Halogénoimidazoles et Benzimidazole Hétérocycles: Synthèse, Réactivité et Evaluation Biologique, Université des frères Mentouri Constantine, 2015.
- [3]. R. Milcent. Chimie organique hétérocyclique- structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels. *EDP Sciences*. 2003.
- [4]. B. Guillaume. Chimie Organique Hétérocyclique. Département de chimie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, 2018.
- [5]. B. Guillaume. Chimie Organique Hétérocyclique. Département de chimie, Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, 2015.
- [6]. J. A. Joule and K. Mills. Heterocyclic Chemistry, 5th Edition., Ed. Wiley, United Kingdom , 2010.
- [7]. H. Chvehkghuetmer. Partié3: Composés Organique et Hétérocycliques, Université de Boumerdès, 1967.
- [8]. Edited by Jie Jack Li, Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery, Wiley, 2012.
- [9]. Y. A. Bekro et M. Bekro. Cours de chimie organique heterocyclique master-2 Chimie et Physico-chimie des substances naturelles, LCBOSEN, 2017.
- [10]. E. P. Mayoral, V.C. Casilda, M. Godino, A. J. Peinado, R. M. Aranda. Porous Catalytic Systems in the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Related Compounds. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, 377-408, 2015.
- [11]. R. Rahmani. Analyse par diffraction X et calcul théorique des propriétés structurales des composés organiques à transfert de charges, Université de Mostaganem, 2017.