

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

POLYCOPIE PEDAGOGIQUE DE COURS

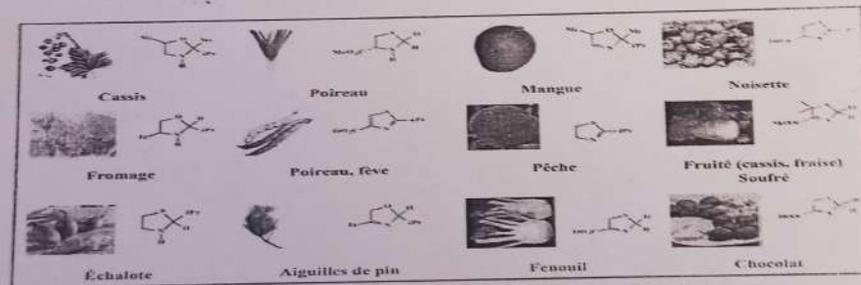
BS 198 / 2024

INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

Destiné aux étudiants de 3^{ème} année Licence Chimie LMD

Spécialité : Chimie organique

Domaine : Sciences de la matière



Préparé par : LOUCIF SEIAD Linda

Grade : Maitre de Conférence (Classe A)

2023-2024



Boumerdes le 10/03/2024

**Extrait de Procès Verbal de la Réunion du Conseil Scientifique
de la Faculté des Sciences du 10 mars 2024**

Après étude du dossier présenté par **Mme LOUCIF SEIAD Linda**,
Maître de Conférences Classe A (Département de Chimie - Faculté des
Sciences), concernant le polycopié de cours intitulé '**Introduction à la chimie
des hétérocycles**', destiné aux étudiants inscrits en L3 Chimie Organique, et
expertisé par :

- Mme GHEMATI Djamila (Pr - FT/UMBB)
- Mme. BOUAZIZ Souhila (Pr - FS/UMBB)

les membres du conseil scientifique ont émis un avis favorable à ce polycopié.

جامعة بومرداس
الجلس
العلمي
رئيسة المجلس العلمي
كلية العلوم
طالب (ز) طالب
رئيسة المجلس العلمي
كلية العلوم



UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA BOUMERDES

FACULTE DES SCIENCES

BIBLIOTHEQUE



Certificat de dépôt

Numéro d'ordre : BS 198 / 2024

Nom et prénom de l'enseignant (e) : LOUCIF SEHA Linda

Département : Chimie

Type de document déposé : Polycopie pédagogique de cours

Thème : Introduction à la chimie de Hétérocycles

Date de dépôt : 11/03/2024

Signature de l'enseignant



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أمحمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

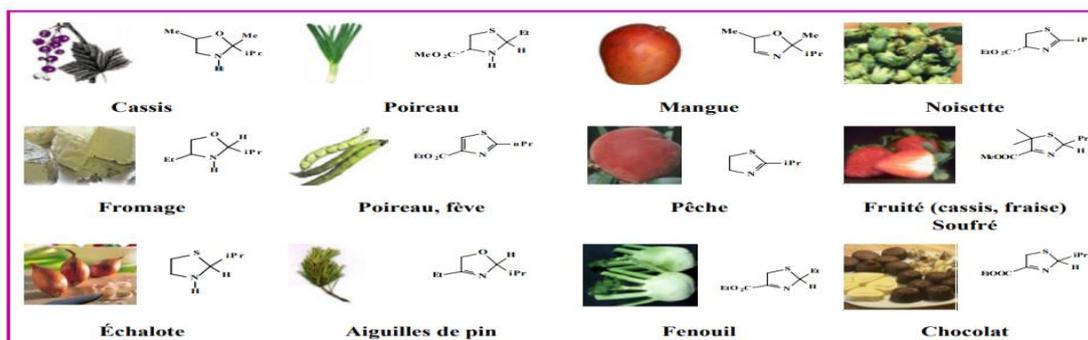
POLYCOPIE PEDAGOGIQUE DE COURS

INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

Destiné aux étudiants de 3^{ème} année Licence Chimie LMD

Spécialité : Chimie organique

Domaine : Sciences de la matière



Préparé par : LOUCIF SEIAD Linda

Grade : Maitre de Conférence (Classe A)

2023-2024

PREFACE

Ce polycopié est destiné principalement comme support pédagogique aux étudiants en troisième année Licence Chimie Organique. Il contient le programme officiel de la matière « Introduction à la chimie des hétérocycles » qui est l'une des matières que j'enseigne à l'université M'Hamed Bougara Boumerdes-Faculté des Sciences-Département de Chimie. Le contenu de cette matière peut également aider les étudiants (de pharmacie, de biologie de médecine...etc.) à une bonne compréhension de la matière.

Ce polycopié s'articule autour de trois parties principales. La première partie est consacrée à la définition et classification des hétérocycles. La deuxième partie quant à elle est consacrée aux différentes règles proposées par IUPAC pour nommer un hétérocycle. La dernière partie qui est la plus importante aborde les hétérocycles à trois et quatre chaînons ainsi qu'à cinq et six chaînons sous différents points de vue (préparation et réactivité).

Je remercie vivement mes collègues experts pour toutes leurs remarques judicieuses. Les remarques et commentaires de la part des lecteurs sont aussi les bienvenus.

AVANT- PROPOS

Nous n'utilisons jusqu'à 2023 aucun polycopié de cours qui porte le nom de « Introduction à la chimie des hétérocycles» au niveau du Département de Chimie (Faculté des Sciences) et même au sein de l'université de Boumerdes. Pour prendre en compte des récents changements dans l'organisation des cours de l'Université et Conformément aux programmes officiels du LMD, nous avons décidé de rédiger une première version qui soit claire, précise et simple. Notons qu'une partie de ce cours est rédigée ici, ce cours porte le nom « Introduction à la chimie des hétérocycles ».

Conforme aux programmes officiels du LMD, ce polycopié de cours s'adresse aux étudiants de troisième année, spécialité chimie organique. Il est conçu de façon à aplanir au mieux les difficultés inhérentes au discours scientifique tout en conservant la rigueur nécessaire.

Le programme de « Introduction à la chimie des hétérocycles » se compose de cinq grandes parties:

La première partie concerne la définition des hétérocycles et leurs classifications.

La deuxième partie porte sur la nomenclature des hétérocycles monocycliques et polycycliques comportant les hétéroatomes (N, S, O).

La troisième partie quant à elle est consacrée aux méthodes de synthèse et réactivité des hétérocycles (N, O, S) à 3 et 4 chaînons.

La quatrième partie aborde les hétérocycles (N, O, S) à 5 et 6 chaînons, méthodes de synthèse et réactivité.

Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : IMPORTANCE DES HETEROCYCLES	2
I.1. Hétérocycles et l'Homme :	2
I.2. Hétérocycles et chimie organique	3
I.3. Hétérocycles et chimie des aromes	3
I.4. Domaines d'application des hétérocycles.....	4
I.4.1.Médecine	4
I.4.2.Plastique et polymères	5
I.4.3. Fongicides et herbicides	5
I.4.4.Colorants et pigments.....	6
I.4.5.Insecticides	6
CHAPITRE II : DEFINITION DES HETEROCYCLES ET CLASSIFICATION	8
II.1. Introduction	8
II.2. Définition d'un hétéroatome.....	8
II.3. Définition d'hétérocycles	8
II.4. Classification des hétérocycles	8
II.5. Classes d'hétérocycles	9
II.5.1. Hétérocycles saturés	9
II.5.1.1. Cycles à trois ou quatre sommets	9
II.5.1.2. Cycles à cinq ou six sommets.....	10
II.5.2. Hétérocycles insaturés	10
II.5.2.1. Hétérocycles insaturés à un seul hétéroatome	10
II.5.2.2. Hétérocycles insaturés à plusieurs hétéroatomes.....	11
II.6. Exercices d'application	13
II.7. Corrigé.....	14
CHAPITRE III : NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES MONOCYCLIQUES ET POLYCYCLIQUES COMPORTANT LES HETEROATOMES (N, O, S)	16
III.1. Introduction	16
III.2. Nomenclature de Hantzsch-Widman	16
III.2.1. Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes.....	16

III.2.2. Monocycle comportant un seul hétéroatome	18
III.2.2.1. Monocycles complètement insaturé	18
III.2.2.2. Monocycles partiellement ou totalement saturé	18
III.2.3. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes	19
III.2.3.1. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature	19
III.2.3.2. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente	20
III.2.4. Système bicyclique: hétérocycles accolés à un cycle benzénique	21
III.2.4.1. Système bicyclique où l'hétérocycle n'a pas de nom trivial.....	21
III.2.4.2. Système bicyclique où l'hétérocycle a une dénomination triviale	23
III.2.5. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés	23
III.2.6. Succession des éléments de la nomenclature.....	27
III.2.7. Hétérocycles liés entre eux	28
III.3. Nomenclature de remplacement ou nomenclature « a »	28
III.4. Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale.....	29
III.5. Exercices d'application	30
III.5. Corrigé	31
CHAPITRE IV : HETEROCYCLES A TROIS ET QUATRE CHAINONS, PRERARATION ET REACTIVITE	33
IV.1. Introduction :	33
IV.2. Hétérocycles à trois chaînons.....	33
IV.2.1. Aziridine	33
IV.2.1.1. Synthèse de l'aziridine.....	33
IV.2.1.2. Réactivité	34
IV.2.2. Les thiiranes.....	35
III.2.2.1. Synthèse des thiiranes.....	35
IV.2.2.2. Réactivité	35
IV.2.3. Oxiranes.....	35
IV.2.3.1. Synthèse des oxiranes.....	35
IV.2.3.2. Réactivité	36
IV.3. Exemples de molécules biologiquement actives contenant un hétérocycle à trois chaînons	37

IV.4. Hétérocycles à quatre chaînons	37
IV.4.1. Oxétanes et oxétan-2-ones (lactone)	38
IV.4.1.1. Synthèse et réactivité	38
IV.4.2. Azétidines et azétidin-2-one (lactame).....	39
IV.4.2.1. Synthèse et réactivité	39
IV.4.3. Thiétanes.....	40
IV.4.3.1. Synthèse et réactivité	40
IV.5. Exemples de molécules biologiquement actives contenant un hétérocycle à quatre chaînons	41
IV.6. Exercices d'application.....	42
IV.7. Corrigé	43
CHAPITRE V : HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS, PREPARATION ET REACTIVITE.....	44
V.1. Introduction	44
V.2. Synthèses du furane, pyrrole et thiophène	44
V.2.1. Synthèse de PAAL-KNORR.....	45
V.2.2. Synthèse de HANTZSCH	46
V.2.3. Synthèse de KNORR	47
V.3. Réactivité des hétérocycles à cinq chaînons	49
V.4. Hétérocycles à cinq chaînons benzéniques	51
V.4.1. Synthèse de l'indole	51
V.4.2. Synthèse du benzimidazole	52
V.4.3. Synthèse des benzofurannes et benzothiophènes	53
V.5. Intérêts de quelques dérivés d'hétérocycles à cinq chaînons	53
V.6. Exercices d'application	56
V.7. Corrigé	57
CHAPITRE VI : HETEROCYCLES A SIX CHAINONS, PREPARATION ET REACTIVITE.....	59
VI.1. Introduction	59
VI.2. Synthèse du noyau pyridinique	59
VI.2.1. Synthèse de PAUL KNORR.....	59

VI.2.2. Synthèse de HANTZSCH.....	60
VI.2.3. Synthèse de GUARESCHI.....	61
VI.3. Réactivité de la pyridine.....	61
VI.3.1. Substitution électrophile.....	62
VI.3.2. Substitution nucléophile.....	64
VI.4. Hétérocycles à six chaînons benzéniques : la quinoléine et l'isoquinoléine.....	64
VI.4.1. La quinoléine.....	64
VI.4.1.1. Synthèse de COMBES.....	64
VI.4.1.2. Synthèse de SKRAUP.....	65
VI.4.1.3. Synthèse de FREINLANDER.....	66
VI.4.2. L'isoquinoléine.....	66
VI.4.2.1. Synthèse de Pomeranz-Fritsch.....	66
VI.4.2.2. Synthèse de Bischler-Napieralski.....	67
VI.4.2.3. Synthèse de SpenglerPictet.....	67
VI.5. Intérêts de quelques dérivés d'hétérocycles à six chaînons.....	68
VI.6. Exercices d'application.....	70
VI.7. Corrigé.....	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	72

INTRODUCTION

La chimie s'occupe de la transformation des matières entre elles, lorsque la constitution et les propriétés fondamentales changent. La chimie organique est la branche de la chimie qui s'occupe des substances contenant un squelette carboné. En fait, la chimie organique a atteint un développement sans précédent par rapport à d'autres disciplines scientifiques. En effet, la connaissance de nouvelles voies de synthèse, d'isolation et d'identification des composés organiques ont permis d'accroître considérablement leur nombre. Les multiples travaux de recherche réalisés dans ce domaine ont conduit naturellement à la division de la chimie organique en parties relativement indépendantes. D'ailleurs, ce cours fait partie de la chimie hétérocyclique, qui s'est rapidement développée par rapport à la chimie des composés organiques homocycliques dont le nombre est souvent limité par la taille du cycle. Les composés hétérocycliques peuvent contenir une gamme variée d'hétéroatomes favorisant ainsi leur diversité. Les nouvelles méthodes de synthèse ont conduit à l'accès d'hétérocycles ne renfermant guère d'atomes de carbone dans leur cycle. La connaissance des lois régissant le mécanisme de réaction de cycloaddition et la synthèse photochimique ont ouvert de nouvelles voies de synthèse aboutissant le plus souvent à des résultats concluants. Le développement rapide de l'hétérochimie provient également de l'étude des organismes vivants (plusieurs composés hétérocycliques bioactifs sont extraits à partir d'organismes animaux et végétaux). Les composés hétérocycliques trouvent une large application pratique dans la médecine animale et humaine (médicaments divers), dans l'amélioration des récoltes en Agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) ou bien sont utilisés comme détergents, colorants et explosifs. Ils sont également présents dans les polymères, semi-conducteurs et cellules photovoltaïques. Plus de 50 % de composés organiques connus sont des hétérocycles. L'AZT utilisé dans le traitement contre le virus du SIDA, les inhibiteurs de protéases qui bloquent les enzymes protéolytiques du VIH renferment de bases hétéroaromatiques. Les alcaloïdes renferment un groupe important de produits naturels biologiquement actifs ayant des structures hétérocycliques. On cite à titre d'exemple: l'ergotamine (activité anti migraine); la chloroquine (activité antipaludique), le posaconazole qui renferme le squelette triazolique est antifongique. D'où la nécessité de ce cours « introduction à la chimie des hétérocycles ».

CHAPITRE I : IMPORTANCE DES HETEROCYCLES

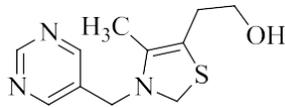
I.1. Hétérocycles et l'Homme :

En jetant un coup d'œil à la liste des médicaments les plus prescrits dans le monde tableau 25.1 on se rend compte que toutes ces substances renferment un hétéroatome et contiennent au moins un cycle. Mis à part le fluoxétine et le dichlorofénac, ces cycles renferment des hétéroatomes tel que l'oxygène, l'azote et le soufre ; ce sont des hétérocycles.

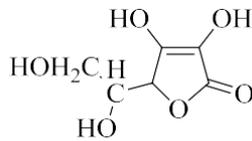
Tableau : les dix médicaments les plus prescrits dans le monde avec leur Dénomination Commune Internationale (D.C.I.) et leurs noms déposés.

Nom	Propriété
Ranitidine (Zantac)	Antiulcéreux
Oméprazole (Prilosec, Logastrique, Losec)	
Amoxicilline (Amoxil, trimax)	Antibiotique
Nifédipine (Oxcord, procardiaXL, Adalat)	Antihypertenseur
Enalapril (Yasotec, Renitec)	
Fluoxétine (Prozac)	Antidépresseur
Diltiazem (Cardizen, Tiazac, Zildiem)	
Diclofénac (Cataflam, Voltaren)	Anti-inflammatoire
Captopril (Capoten)	Antihypertenseur
Simvastatine (Sivastin, Zocar)	Hypolipédémiant

La présence de l'hétéroatome confère une réactivité particulière qui amène certains composés hétérocycliques à se comporter différemment par rapport à leurs analogues carboxyliques. Ces composés sont très nombreux dans la nature et beaucoup d'entre eux sont physiologiquement actifs. Ils doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétéroatomes surtout sous la forme d'hétérocycles. Vu que la majorité des produits naturels connus sont hétérocycliques, beaucoup d'études chimiques ont traité de tels composés. En fait, les bases de l'ADN, la B₁ (thiamine), la B₂ (riboflavine), la B₆ (pyridonine), la B₁₂ et la vitamine C et E sont des hétérocycles.



Vitamine B1



Acide ascorbique: vitamine C

I.2. Hétérocycles et chimie organique

La chimie des hétérocycles occupe une place non négligeable dans la chimie organique du moment que ces derniers sont largement présents dans les systèmes biologiques et renferment souvent des fonctions de première importance. Ils interviennent dans les acides nucléiques et jouent un rôle important dans le mécanisme de réplication de l'ADN. D'ailleurs, parmi les acides aminés essentiels qui font parti de la famille des hétérocycles, il y a le tryptophane et l'histidine. Ces derniers sont présents dans des nutriments indispensables la vitamine B₁ ou la thiamine ou la vitamine C ou encore dans les dérivés tétrapyrroliquinone comme les hèmes ou la chlorophylle. Les pigments rouges, violets et bleus des pétales de fleurs sont des anthocyanines qui comportent un hétérocycle de type benzopyrylium. Enfin, ils représentent l'essentiel de la classe des alcaloïdes, ainsi nommés en raison de leurs propriétés basiques (ou alcalines) dues à la présence d'une fonction amine. Les alcaloïdes possèdent des propriétés physiologiques très variées et très intense (stimulant du système nerveux central, analgésiques, soporifiques, hypotenseur paralysant...) et de nombreux médicaments de synthèse possèdent une structure chimique qui en est dérivée. Mais l'importance de ces dérivés ne se cartonne pas aux systèmes biologiques naturels : de nombreux hétérocycles de synthèse sont utilisés non seulement en tant que médicament mais aussi en tant qu'herbicides, fongicides, insecticides, pesticides, colorants, conducteurs organiques.

I.3. Hétérocycles et chimie des aromes

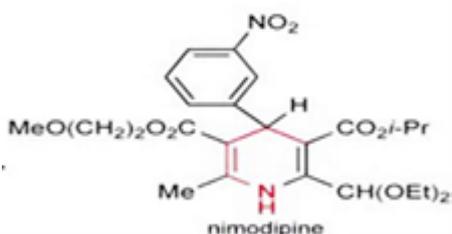
Les hétérocycles occupent une place importante dans la chimie des aromes. En fait, plus de un quart des composés volatils présents dans nos aliments sont des hétérocycles. Leur seuils de perception est très faible mais, ils offrent une gamme de notes olfactives et gustatives très

larg. Les plus présents sont font parti de la famille des furanones, lactones, pyridines, pyrazines, pyrroles, pyranones, oxazoles et thiazoles (tableau I).

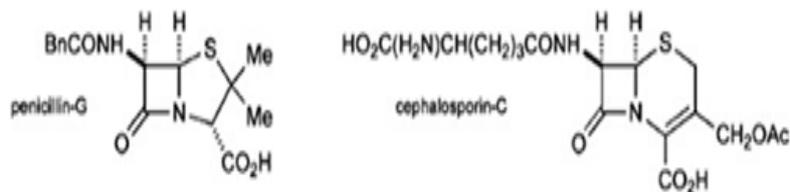
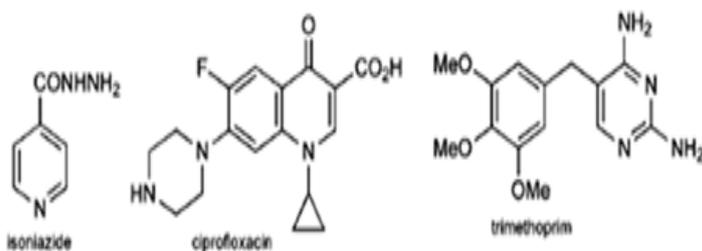
I.4. Domaines d'application des hétérocycles

I.4.1.Médecine

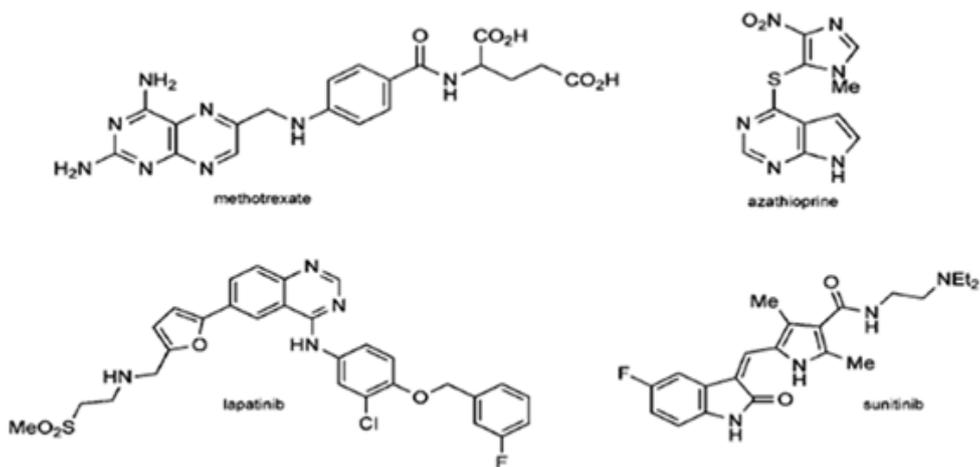
Comme hétérocycles on donne l'exemple de la nimodipine qui est une dihydropyridine utilisée comme agent hypertensif.



On cite aussi la plus simple molécule qui est l'isoniazide(Rimifon) qui est un antibactérien, le ciprofloxacine(Cipro), le triméthoprime, la pénicilline G et la céphalosporine C.

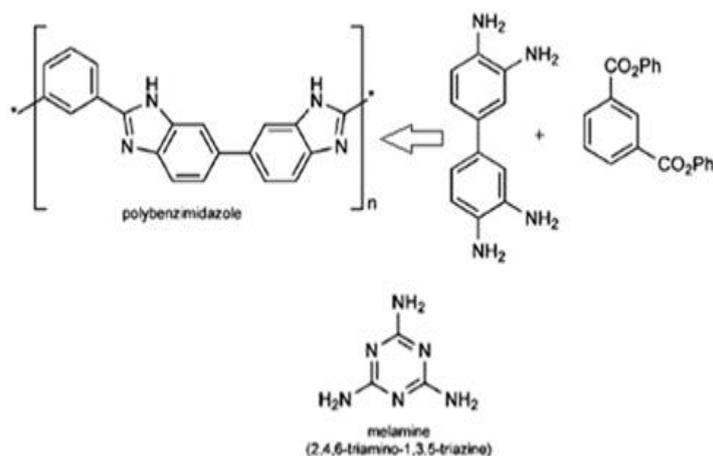


Autant qu'agent anticancéreux, on retrouve le méthotrexate, l'azathioprine, le sunitinibe et lapatinibe.



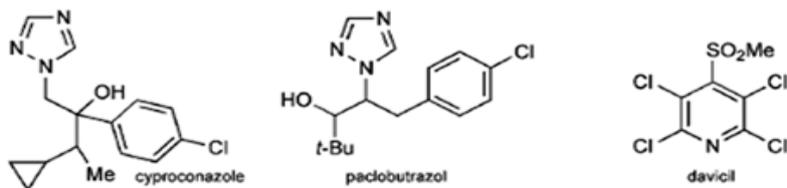
I.4.2. Plastique et polymères

La mélanine se condense avec le formaldéhyde pour donner du plastique qui est très résistant à la chaleur (résistance thermique).

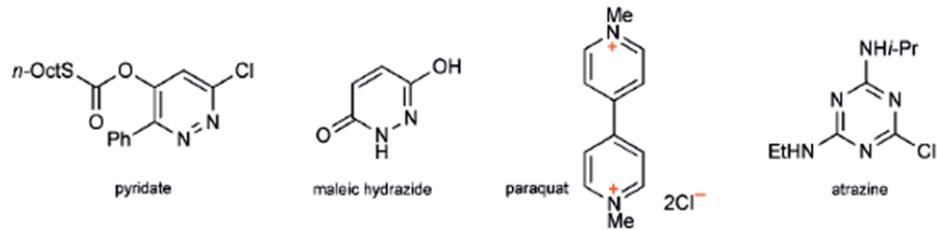


I.4.3. Fongicides et herbicides

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



Le paraquat, le pyridate, l'hydrazine maléique et l'atrazine sont utilisés comme herbicides.



I.4.4. Colorants et pigments

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



I.4.5. Insecticides

La plupart des insecticides à usage domestique sont des composés non hétérocycliques (pyréthrinoides). Par contre à l'échelle industrielle, ce sont des composés hétérocycliques qui sont utilisés dans l'agriculture : nicotine, thiamethoxame et l'imidaclopride.

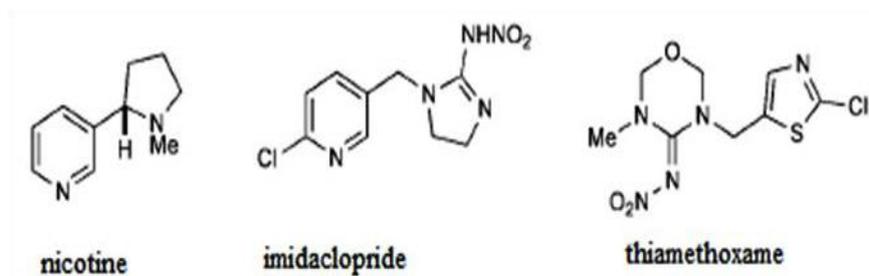
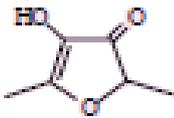
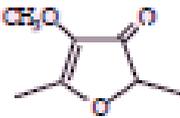
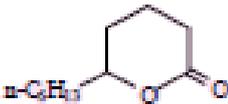
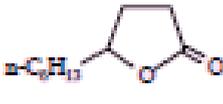
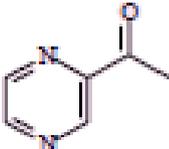
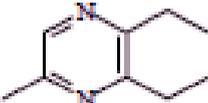
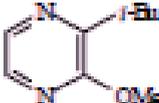
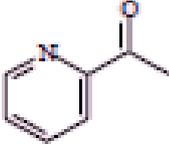
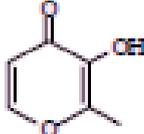


Tableau I.1. Grandes familles d'hétérocycles en chimie des arômes.

Tableau II - Grandes familles d'hétérocycles en chimie des arômes.		
# Seuils de perception en µg/L dans l'eau.		
Furanones		
		
Furanol fraise, ananas, caramel ; 25 [#]	Sotolone caramel ; (F) : 90 ; (S) : 7	Mestfurane cassis
Lactones		
		
5-Undecalactone pêche ; 100	5-Décalactone fruité, pêche ; (F) : 11	Cognac lactone noix de coco
Pyrazines		
		
2-Acetylpyrazine céréales grillées ; 62	2,3-Diéthyl-5-méthylpyrazine tomate, brocoli ; 0,1	2-4-Butyl-3-méthoxypyrazine poivron rouge ; 0,002
Thiazoles, thiophènes		
		
2-Isobutylthiazole note varié, tomate, vin ; 3	2-Acetylthiazole céréales, pop corn ; 10	2-Méthylthiophène-3-thiol viande cuite
Pyridines, pyrrolines, pyranones		
		
2-Acetylpyridine pain chaud ; 19	2-Acetylpyrroline pain chaud, riz, pop corn ; 0,1	Maltol caramel

Seuils de perception en (g/L dans l'eau).

CHAPITRE II : DEFINITION DES HETEROCYCLES ET CLASSIFICATION

II.1. Introduction

Les hétérocycles sont des molécules cycliques dont un sommet au moins est occupé par un hétéroatome. Les plus fréquents sont ceux qui renferment soit l'azote soit l'oxygène ou le soufre.

Ils représentent une catégorie de composés chimiques très importante car ils sont très importants dans la nature en plus de cela ils occupent une place très majeure dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques.

En chimie organique, les molécules sont classées selon le nombre, la diversité et le type de liaison des atomes qui les composent. Si les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits **acycliques** et si cet enchainement forme un cycle, ils sont dits **cycliques**. Un cycle constitué que d'atomes de carbone est un composé **carbocycle**, celui constitué d'un seul type d'atome, carbone ou autre, est un composé **isocyclique**. Dans le cas où le cycle renferme au moins deux types d'atomes; il s'agit d'un composé **hétérocyclique**.

II.2. Définition d'un hétéroatome

Un hétéroatome est un atome différent du carbone le plus fréquent est l'oxygène, le soufre, l'azote.

II.3. Définition d'hétérocycles

Les hétérocycles sont des molécules cycliques dont un sommet au moins est occupé par un hétéroatome.

II.4. Classification des hétérocycles

On peut classer les hétérocycles en fonction de :

- 1) La nature de l'hétéroatome (hétérocycles oxygénés, soufrés, azotés).
- 2) Nombre des sommets (chainons) : 3, 4, 5, 6 et 7 et parfois plus.
- 3) L'insaturation qui nous permet de distinguer entre deux classes d'hétérocycles : hétérocycles saturés et hétérocycles insaturés. La figure I.1 illustre cela.

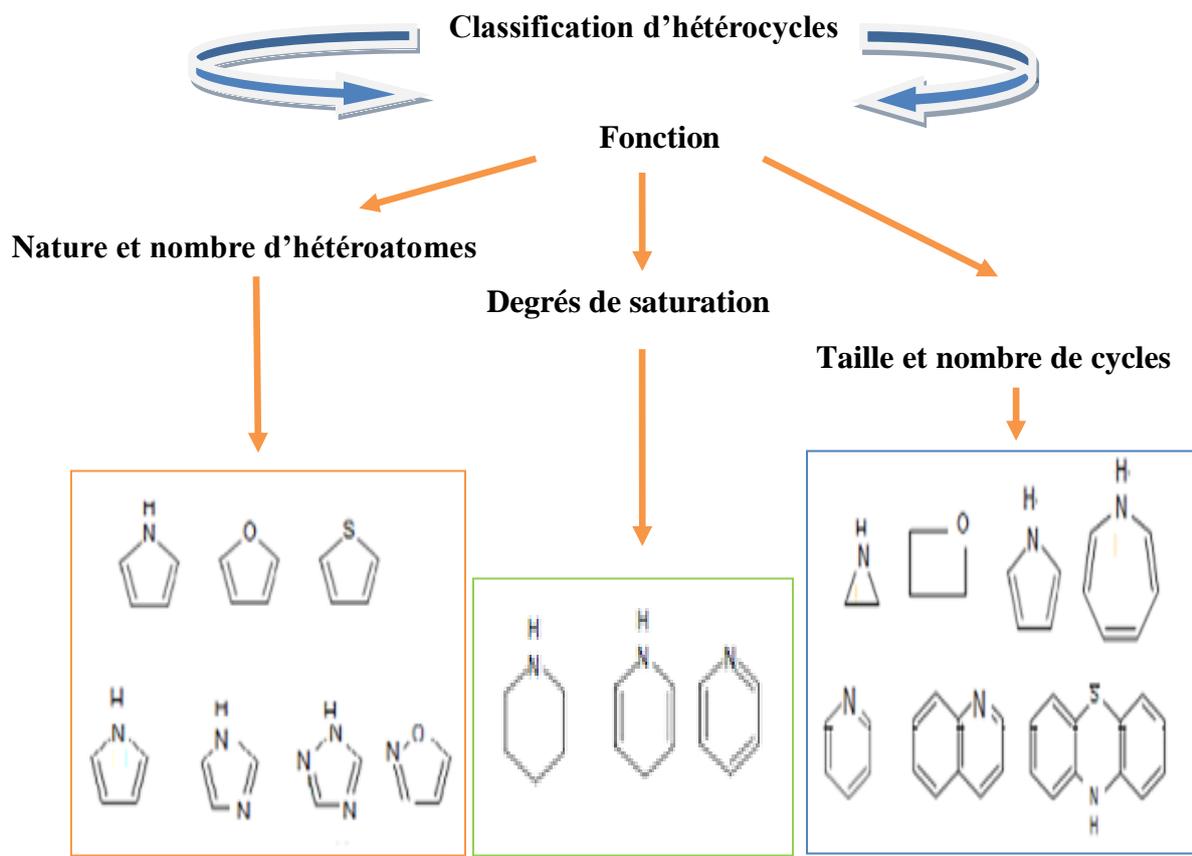


Figure II.1. Classification des hétérocycles

II.5. Classes d'hétérocycles

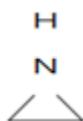
Si on classe les hétérocycles en hétérocycles saturés et insaturés, on peut distinguer plusieurs composés dont la structure est donnée ci-dessus.

II.5.1. Hétérocycles saturés

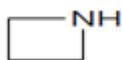
Les hétérocycles saturés sont classés en hétérocycles saturés à trois sommets et ceux à quatre sommets.

II.5.1.1. Cycles à trois ou quatre sommets

A) Cycles à trois ou quatre sommets :



Aziridine



Azetidine



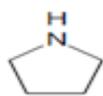
Oxirane



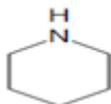
Oxetane

II.5.1.2. Cycles à cinq ou six sommets

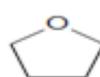
Les principaux groupes sont ceux du furanne, thiophène et pyrrole.



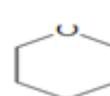
Pyrrolidine



Pipéridine



tétrahydrofurane



tétrahydropyrane

II.5.2. Hétérocycles insaturés

II.5.2.1. Hétérocycles insaturés à un seul hétéroatome

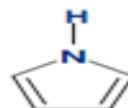
*Hétérocycles pentagonaux



Furanne



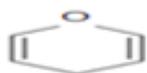
Thiophène



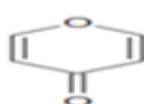
Pyrrole

*Hétérocycles hexagonaux :

a) Groupe de pyranne :



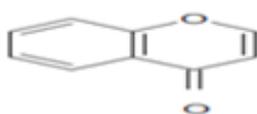
Pyranne



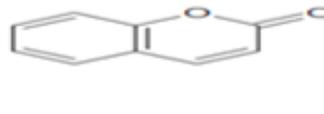
γ-pyrone



α-pyrone

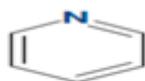


Chromone

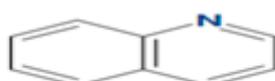


Coumarine

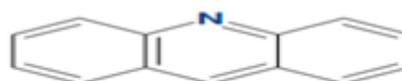
b) Groupe de la pyridine :



Pyridine



Quinoléine

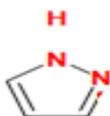


Acridine

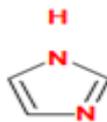
II.5.2.2. Hétérocycles insaturés à plusieurs hétéroatomes

a) Hétérocycles pentagonaux

* Ceux à deux atomes d'azote (2N) :



Groupe du pyrazole

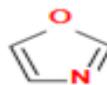


Groupe de l'imidazole

* Ceux à un atome d'azote et un atome d'oxygène (N et O) :

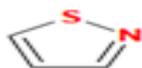


Groupe de l'isoxazole

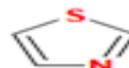


Groupe de l'oxazole

* Ceux à un atome d'azote et un atome de soufre (N et S) :

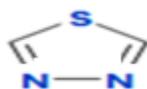


Groupe de l'isothiazole



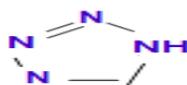
Groupe du thiazole

* Ceux à deux atomes d'azote et un atome de soufre (2N et S) :



Groupe du thiadiazole

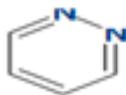
* Quatre atomes d'azote (4N) :



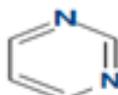
Groupe du tétrazole

b) Hétérocycles hexagonaux

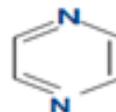
* Ceux à deux atomes d'azote (diazine) :



Groupe de la pyridazine

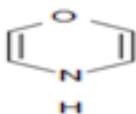


Groupe de la pyrimidine

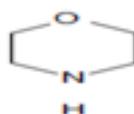


Groupe de la pyrazine

* Ceux à un atome d'azote et un atome d'oxygène (N et O) :

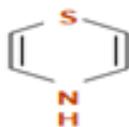


4H-1,4-oxazine

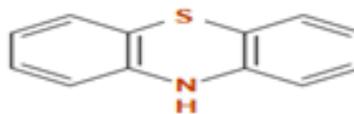


Morpholine

* Ceux à un atome d'azote et un atome de soufre (N et S) :

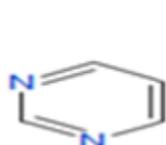


1,4-thiazine



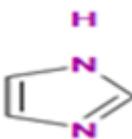
10H-phenothiazine

c) Hétérocycles associés

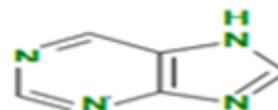
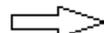


Pyrimidine

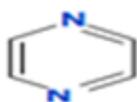
+



1H-imidazole

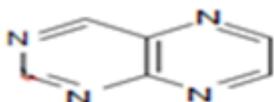


7H-purine

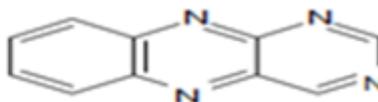
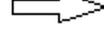


Pyrazine

+



Pteridine



Flavine

II.6. Exercices d'application

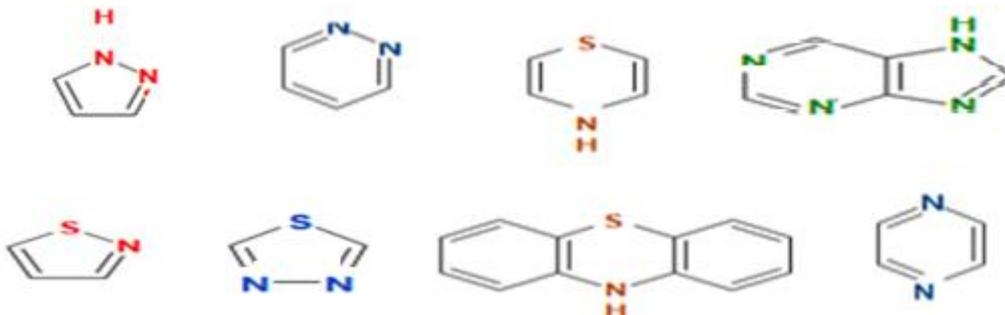
Exercice N°1 :

Classe les hétérocycles suivants :

Azétidine, oxétane, pipéridine, pyrrolidine, oxirane.

Exercice N°2 :

Comment peux-tu classer les hétérocycles suivants ?



Exercice N°3 :

Donner deux hétérocycles hexagonaux saturés.

Exercice N°4 :

Donner trois hétérocycles pentagonaux insaturés :

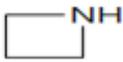
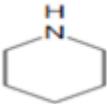
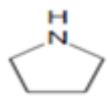
- à un seul hétéroatome.
- à plusieurs hétéroatomes

II.7. Corrigé

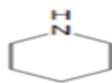
Exercice N°1 :

Hétérocycle	Classe d'hétérocycle
Azetidine	Cycle à quatre chaînons saturé
pipéridine	Cycle à six chaînons saturé
oxetane	Cycle à quatre chaînons saturé
pyrrolidine	Cycle à cinq chaînons saturé
oxirane	Cycle à trois chaînons saturé

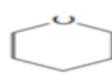
Exercice N°2 :

Nom de l'hétérocycle	Structure
Azetidine	
Pipéridine	
Oxetane	
Pyrrolidine	
Oxirane	

Exercice N°3 :



Pipéridine



tétrahydro pyrane

Exercice N°4 :

a)



Furanne



Thiofène



Pyrrole

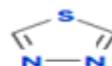
b)



Groupe de l'isoxazole



Groupe de l'isothiazole



Groupe du thiazadiazole

CHAPITRE III : NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES MONOCYCLIQUES ET POLYCYCLIQUES COMPORTANT LES HETEROATOMES (N, O, S)

III.1. Introduction

Les hétérocycles monocycliques et polycycliques sont des composés constitués d'un cycle ou de plusieurs cycles. Leur particularité c'est qu'ils doivent contenir un hétéroatome. Dans ce chapitre on traitera la nomenclature des hétérocycles monocycliques et polycycliques contenant comme hétéroatome : l'oxygène, l'azote et le soufre.

L'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) propose deux principaux types de règles pour la nomenclature des hétérocycles : celles de Hantzsch-Widman et celle de remplacement.

III.2. Nomenclature de Hantzsch-Widman

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.

III.2.1. Règles concernant la dénomination des hétérocycles: préfixes et suffixes.

A chaque hétéroatome, un préfixe est attribué. L'ordre des hétérocycles est régi par une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes $O > S > Se > N$) sont donnés dans tableau I.1.

Tableau III.1. Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

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

Remarque : Lorsqu'un hétérocycle renferme un seul hétéroatome comme l'oxygène, on lui attribue le préfixe «oxa». Si l'hétérocycle comporte deux hétéroatomes comme l'oxygène et

l'azote, on lui attribue le préfixe «oxa» suivi par «aza». Cependant, 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.

Concernant le suffixe, il se traduit par le nombre de chaînons constituant le cycle qu'il soit saturé ou insaturé. Le tableau III.2 traduit cela.

Tableau III.2. Suffixes par grandeur de cycle et degrés de saturation.

Nombre de chaînon du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé sans atome d'azote	Cycle saturé avec atome d'azote
3	irène, irine (avec un atome d'azote)	irane	iridine
4	Ète	étane	étidine
5	Ole	olane	olidine
6 (série A: O, S)	Ine	ane	ane
6 (série B : N)	Ine	inane	inane
6 (série C : P)	Inine	inane	inane
7	Épine	épane	épane
8	Ocine	ocane	ocane
9	Onine	onane	onane
10	Écine	écane	écane

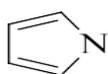
Remarque :

* Lorsqu'un hétérocycle à trois chaînons insaturé comporte un hétéroatome différent de l'azote, le suffixe attribué sera «irène». Par contre, pour le même hétérocycle avec la présence d'un atome d'azote, le suffixe sera alors «irine».

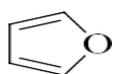
* Dans le cas où le cycle comporte plusieurs hétéroatomes, le suffixe dépend de celui qui a le rang le plus faible dans l'ordre des préséances des hétéroatomes.

* Dans certains cas, ces règles ne sont pas appliquées. On préfère faire appel à la dénomination triviale.

Exemple



Pyrrole : azole



Furane : oxole



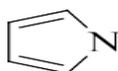
Pyrolidine : azolidine

En plus de ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles. Ces règles sont présentées ci-après :

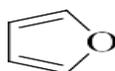
III.2.2. Monocycle comportant un seul hétéroatome

III.2.2.1. Monocycles complètement insaturé

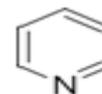
Cette série comporte les hétérocycles comportant le maximum de doubles liaisons conjugués. Leur nomenclature suit les règles normales de nomenclature hétérocycles, en utilisant le suffixe de la colonne des hétérocycles insaturés du tableau 1.2



Pyrrole : azole



Furane : oxole



Pyridine : azine

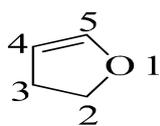
III.2.2.2. Monocycles partiellement ou totalement saturé

Concernant les monocycles totalement saturé, les suffixes du tableau 1.2 sont utilisés dans le cas où il n'existe pas de dénomination triviale. En ce qui concerne les hétérocycles partiellement saturés, les suffixes de la colonne du cycle insaturé du tableau 1.2 sont utilisés, en incluant en plus les préfixes « dihydro, tétrahydro... » précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Les préfixes « dihydro, tétrahydro,... » précèdent immédiatement le nom de l'hétérocycle ; le nom sera alors comme suit :

Position de saturation-...hydro nom de l'hétérocycle

Remarque : Pour nommer un composé hétérocyclique comportant un seul hétéroatome, il faut que la numérotation débute toujours 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.

Exemples

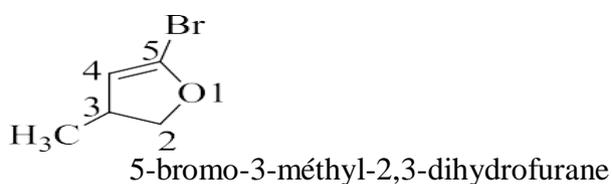


2,3-dihydrofurane

Dans le cas où l'hétérocycle comporte des radicaux le nom sera comme suit avec l'indice du radical le plus faible:

Indice du radical-nom de l'alkyl-position de saturation-...hydro nom de l'hétérocycle

Exemple :

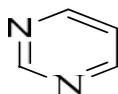


III.2.3. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes

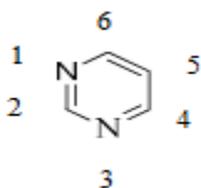
III.2.3.1. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature

Dans le cas où l'hétérocycle comporte plusieurs hétéroatomes Les indices signalant les positions des hétéroatomes sont placés au début du nom en respectant toujours la règle de **la plus faible somme des indices**.

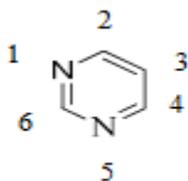
Le nombre d'hétéroatomes sera désigné par les préfixes **di-, tri-, tétra...**



Exemple :

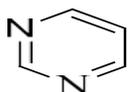


1,3-diazine Somme des indices est 4



1,5-diazine Somme des indices est 6

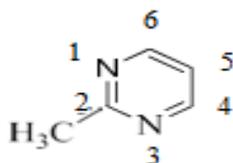
Donc on prendra comme nom celui qui a la somme des indices la plus faible :



1,3-diazine

Si le monocycle contient des substituants, il faut les rajouter au nom et préciser leurs positions. On écrira alors **l'indice** du substituant **au tout début du nom** suivi d'un tiret puis son nom (celui du substituant).

Exemple :

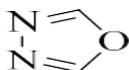


2-méthyl-1,3-diazine

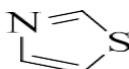
III.2.3.2. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente

Dans ce cas l'hétéroatome qui a la préséance supérieur selon le tableau I.2 portera n°1. Le suffixe revient à l'hétéroatome ayant le plus faible rang.

Exemples :



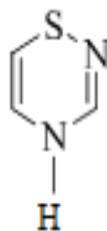
1,3,4-oxadiazole



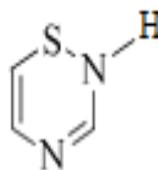
1,3-thiazole

Lorsqu'un monocycle a des isomères qui ont pour différence 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.

Exemples :



4*H*-1,2,4-thiadiazine

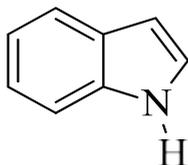


2*H*-1,2,4-thiadiazine

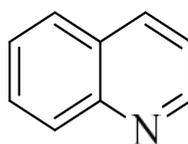
III.2.4. Système bicyclique: hétérocycles accolés à un cycle benzénique

En général, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...)

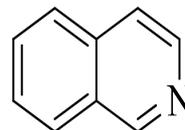
Exemples :



Indole



Quinoléine

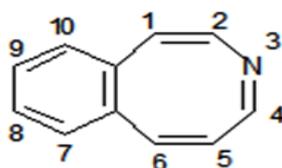


Isoquinoléine

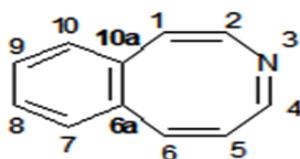
III.2.4.1. Système bicyclique où l'hétérocycle n'a pas de nom trivial

Au début, il faut numéroter le composé en entier, en commençant par l'hétérocycle accolé au cycle benzénique et l'atome adjacent à celui tête de pont portera le n°1. Puis, on poursuit la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle et ensuite du cycle benzénique ; en sautant les atomes de jonctions s'ils sont des atomes de carbones.

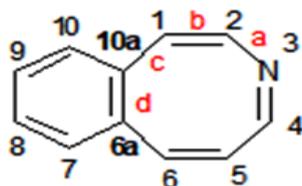
Exemple :



L'atome de jonction porte le numéro de l'atome qui le précède suivi de la lettre « a ».



La liaison (ou l'endroit) à laquelle le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle doit être identifiée. Pour cela, on attribuera **les lettres a, b, c...** aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome.



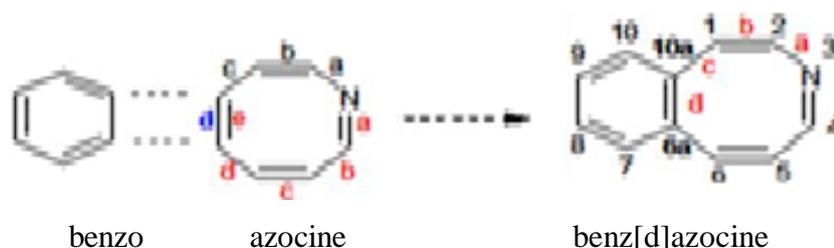
Dans ce cas, l'endroit où l'hétérocycle est lié au cycle benzénique est attribué par la lettre « **d** ». Par contre, dans le cas où il y a plus d'un hétéroatome, on commencera par celui qui a la préséance supérieure.

Pour nommer le composé bicyclique, on le décompose en deux cycles : un cycle benzénique et un hétérocycle. Le nom de l'hétérocycle est alors précédé du préfixe «**benzo**» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochets qui désigne la liaison commune aux deux cycles **définie à partir de l'hétérocycle**. L'hétérocycle sera nommé suivant les règles de dénominations qui sont décrites pour les monocycles comportant soit un seul hétéroatome ou plusieurs.

Le nom devient donc :

benzo[lettre]nom de l'hétérocycle.

Donc, on aura :

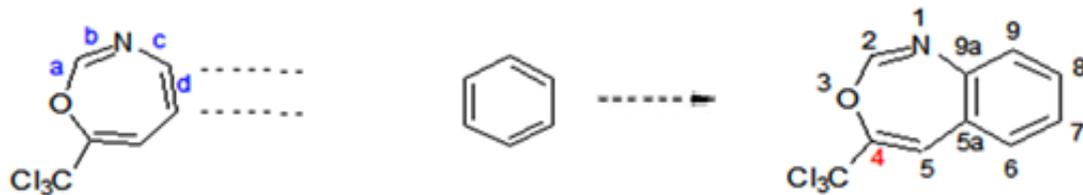


Si le composé bicyclique comporte plusieurs hétéroatomes le nom s'écrira alors comme suit :

benzo[lettre][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle

Remarque : **la numérotation** du bicyclic sert à positionner **les substituants** présents sur le composé bicyclique ainsi que la position des « H ».

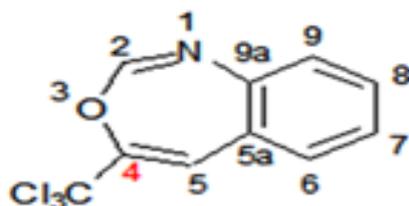
Exemple :



7-trichloromethyl-1,3-oxazepine

benzo

Le non du bicycle sera alors :

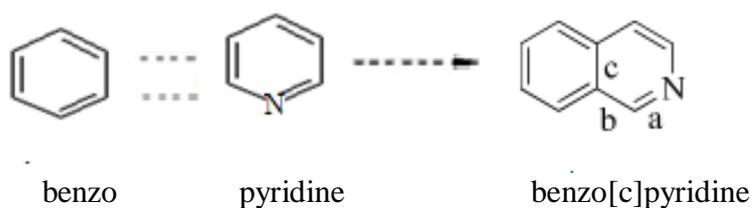


4-trichloro-methyl-benz[d][3,1]oxazepine

III.2.4.2. Système bicyclique où l'hétérocycle a une dénomination triviale

Dans ce cas, le préfixe «benzo» précède le nom trivial de l'hétérocycle ; l'identification de la liaison commune entre le cycle benzénique et l'hétérocycle sera en suivant les mêmes instructions citées ci-dessus.

Exemple



benzo

pyridine

benzo[c]pyridine

III.2.5. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

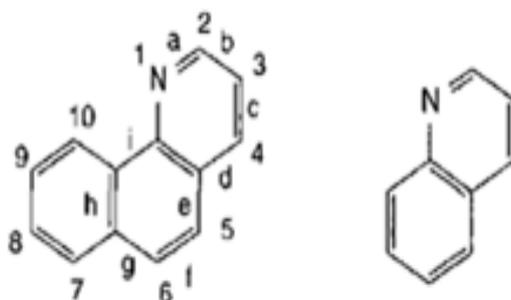
Pour nommer ces composés, plusieurs règles sont appliquées. Au départ, il faut commencer par identifier l'hétérocycle qui sera considéré comme structure de base. Ainsi, le nom sera précédé par le préfixe désignant l'hétérocycle secondaire. La majorité des préfixes rencontrés sont regroupés dans le tableau III.3.

Tableau III.3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétéroatome	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo
Furane	Furo
Thiofène	Thièno
Imidazole	Imidazo
Pyridine	Pyrido
Quinoléine	Quino
Isoquinoléine	Isoquino

Pour choisir l'hétérocycle prioritaire pour la dénomination de la molécule, les éléments suivants seront considérés pas à pas **par ordre d'importance décroissant**:

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



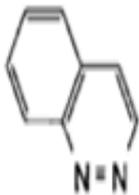
b) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un cycle dont l'hétéroatome n'est pas l'azote, mais qui a la préséance la plus haute** ?



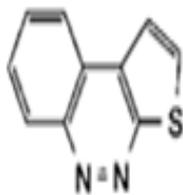
Thièno[2,3-b]furane

thièno[3,2-b]furane

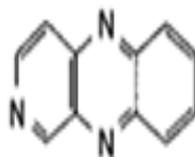
c) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un système polycyclique (le plus grand possible) qui a une dénomination triviale** ?



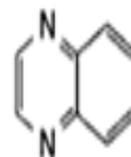
cinnoline



thièno[2,3-c]cinnoline



pyrido[3,4-b]quinoxaline



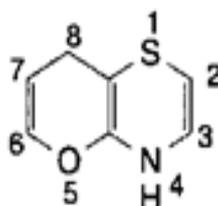
quinoxaline

d) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle ayant plus de chaîons que l'autre, dans la mesure où l'hétéroatome intervenant dans chacun d'eux est de même nature ?**



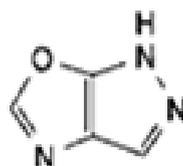
2*H*-furo[3,2-b]pyrane

e) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroatomes que l'autre ?**



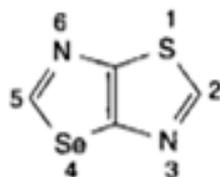
8*H*-pyrano[3,2-b]1,4-thiazine

f) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroatomes de nature différentes que l'autre ?**



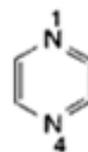
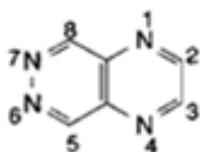
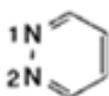
1*H*-pyrazolo[4,3-d]oxazole

g) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroatome à plus forte présence que l'autre ?**



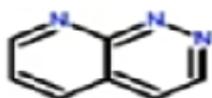
[1,3]sélénazolo[5,4-d]1,3-thiazole

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

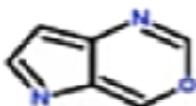


Application

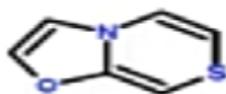
Voici quelques exemples de composés hétérocycliques complexes dont la représentation systématique n'est pas toujours triviale :



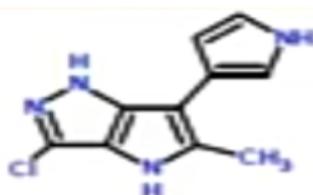
Pyrido[2,3-c]pyridazine



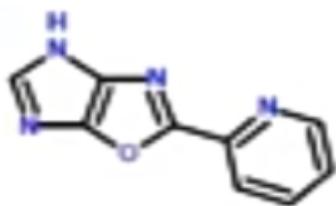
Pyrrolo[3,2-d]1,3-oxazine



[1,3]oxazolo[2,3-c]1,4-thiazine



3-chloro-5-méthyl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)-1,4-dihydropyrrolo[3,2-c]pyrazole



2-(pyrid-2-yl)-4*H*-imidazo(4,5-d)[1,3]oxazole

III.2.6. Succession des éléments de la nomenclature

Sens de la numérotation choisis, on écrit successivement :

- * Les noms des substituants par ordre alphabétique, précédé de leurs positions et d'un tiret.
- * Les liaisons saturés, dihydro, tétrahydro...précédé des positions des atomes concernés et d'un tiret.

* Les atomes saturés de l'hétérocycle secondaire désigné 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'isomérisation.

* Les positions des fonctions (oxo, thioxo, imino...etc.) contenue dans la structure cyclique, bicyclique...n'appartenant pas à l'hétérocycle principale 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 exception (thiéno pour thiophène, furo pour furane, pyrido pour pyridine...). 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 met entre crochet 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.

** Ensuite, on met entre crochet les positions des atomes communs aux deux hétérocycles, en prenant comme numérotation celle des hétérocycles secondaires, comme il n'appartenait pas au système bicyclique tout en respectant que la somme des chiffres soit la plus faible. Ils sont écrit dans l'ordre donné par la rotation autour de l'hétérocycle parent considéré hors du système bicyclique, c'est à dire selon l'ordre de ses cotés a, b, c, d...Après un tiret, on indique la lettre correspondant au côté de l'hétérocycle principal qui forme la liaison commune entre les deux cycles, dans le sens de sa numérotation.

** Le nom de l'hétérocycle principal qui peut 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. Dans le cas contraire ils doivent être présents. Enfin sont ajoutés séparés par des tirets, la ou les fonctions présentes dans l'hétérocycle principal, précédés si nécessaire de la position des atomes saturés (1H, 2H...).

III.2.7. Hétérocycles liés entre eux

Pour nommer de tels composés, on suit les mêmes critères de nomenclature pour un hétérocycle.

On numérote le premier hétérocycle par des chiffres normaux.

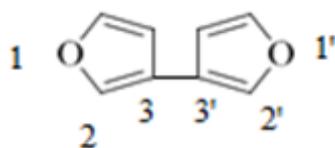
On numérote le deuxième hétérocycle par des chiffres primés.

On numérote le troisième hétérocycle par des chiffres doublement primés ainsi de suite.

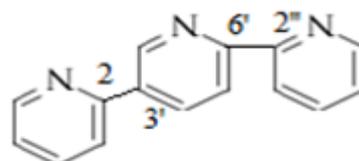
Le nombre d'hétérocycles liés sera indiqué par bi, tri, quater, ...

Tout au début du nom, on indique les positions des liaisons entre deux hétérocycles liés entre eux.

Exemples :



3,3'-bifurane



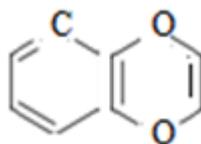
2,3',6',2''-terpyridine

III.3. 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 carboxyle correspondant. Devant le nom, on ajoute les préfixes, correspondants aux différents hétéroatomes présents selon leurs préséances indiquées dans le tableau III.1, séparés par des tirets.

Comme tous les préfixes du tableau III.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a».

Exemple :



1,4-dioxanaphthalène

III.4. 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'alcaloïdes (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. Il faut toute fois faire une distinction entre les hétérocycles dits classiques à noms triviaux dont les dérivés suivent la numérotation systématique (ex : pyrrole, pyridine), les plus nombreux, et certains composés naturels comme une partie des alcaloïdes qui possèdent la leur, non systématique, parfois établie sur les étapes de leur biosynthèse.

III.5. Exercices d'application

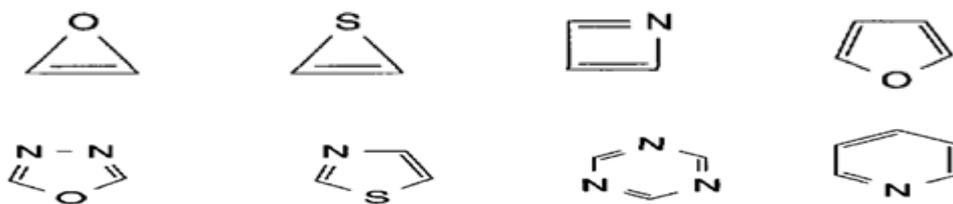
Exercice N°1 :

A quelles structures correspondent les noms suivants :

Aziridine; 1,4-dioxane; furane.

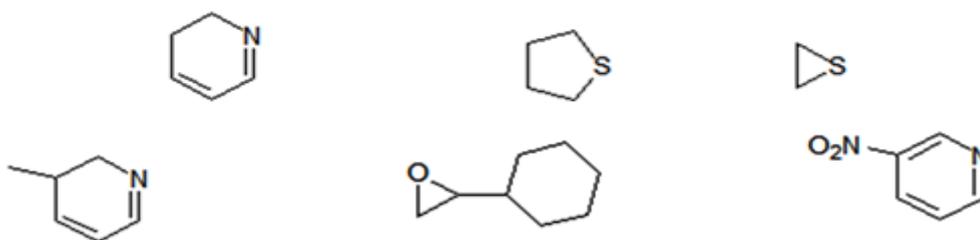
Exercice N°2 :

Retrouve la nomenclature des composés suivants :



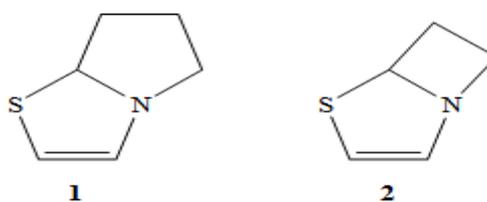
Exercice N°3 :

Attribue à chacun des composés suivants un nom selon la nomenclature IUPAC :



Exercice N°4 :

Est-ce qu'on applique la même nomenclature aux deux systèmes suivants :

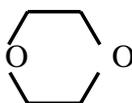


III.5. Corrigé

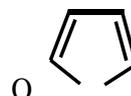
Exercice N°1



aziridine



1,4-dioxane

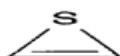


furane

Exercice N°2



oxirène



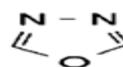
thiirène



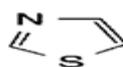
azète



furane



1,3,4-oxadiazole



1,3-thiazole

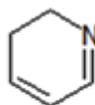


1,3,5-triazine



pyridine

Exercice N°3 :



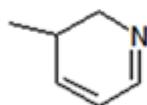
2,3-dihydropyridine



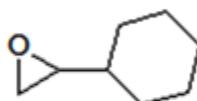
tetrahydrothiophene



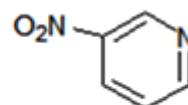
thiirane



3-methyl-2,3-dihydropyridine



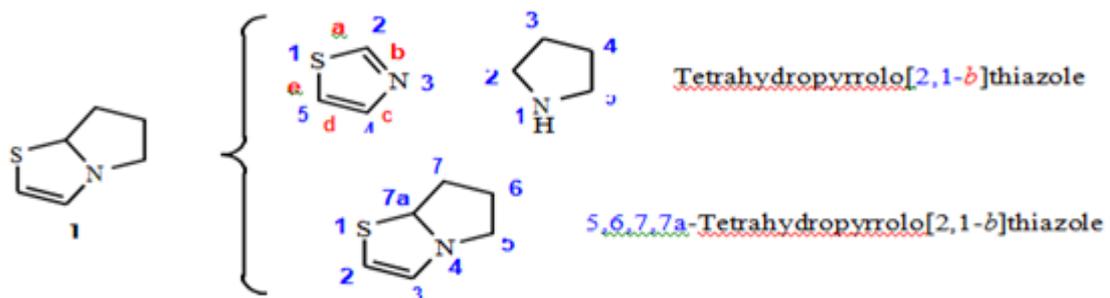
2-cyclohexyloxirane



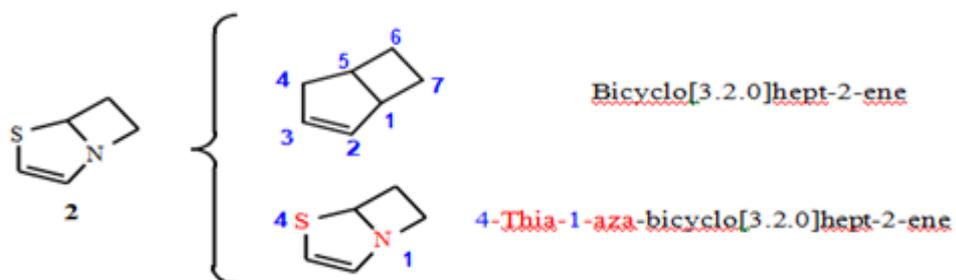
3-nitropyridine

Exercice N°4

Pour le système 1, on applique la nomenclature « spécifique » où on décompose la polycycle en cycles insaturés portant un nom connu (pyrrole+ thiazole).



Pour le système 2, on applique la nomenclature adaptée des carbocycles.



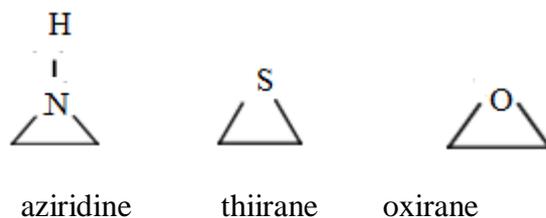
CHAPITRE IV : HETEROCYCLES A TROIS ET QUATRE CHAINONS, PRERARATION ET REACTIVITE

IV.1. Introduction :

Les hétérocycles à trois et quatre chaînons sont des composés cycliques contenant trois ou quatre atomes dont au moins un est un hétéroatome. Dans ce chapitre, on traitera les hétérocycles à trois et quatre chaînons contenant comme hétérocycle : l'oxygène, l'azote et le soufre. Les principaux hétérocycles à trois chaînons sont : l'oxirane le thiirane et l'aziridine. Les principaux hétérocycles à quatre chaînons sont : oxétane, thiétane et azétidine.

IV.2. Hétérocycles à trois chaînons

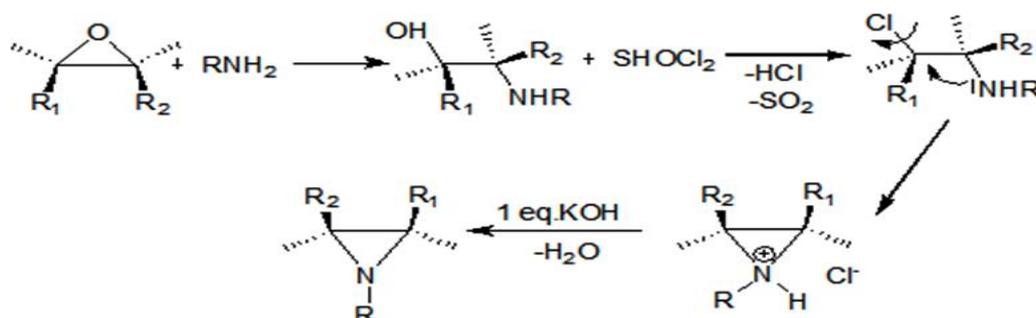
Il s'agit des oxiranes, thiiranes et aziridines:



IV.2.1. Aziridine

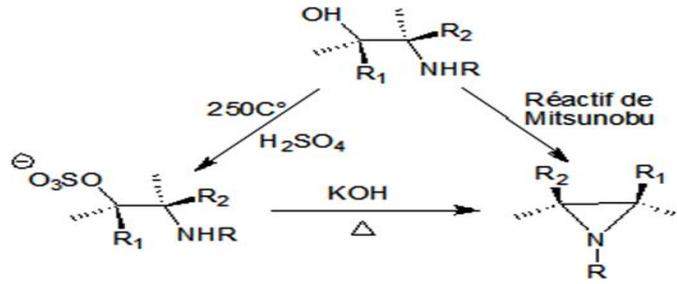
IV.2.1.1. Synthèse de l'aziridine

* À partir d'oxiranes:



* A partir des β-hydroxylamine

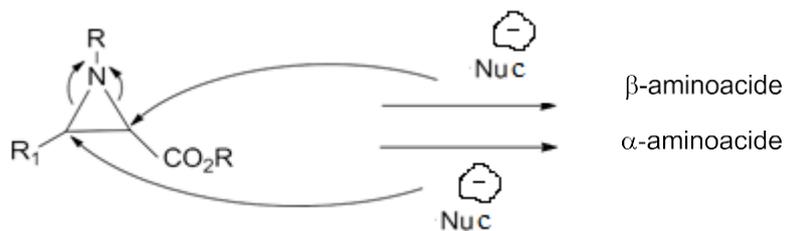
Les aziridines peuvent être obtenus à partir des β-hydroxylamine par changement du réactif (Réactif de Mitsunobu)



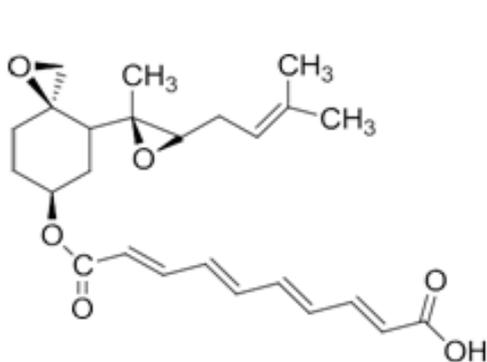
Le réactif de Mitsunobu est la triphényl phosphine / diéthylazodicarboxylates)

IV.2.1.2. Réactivité

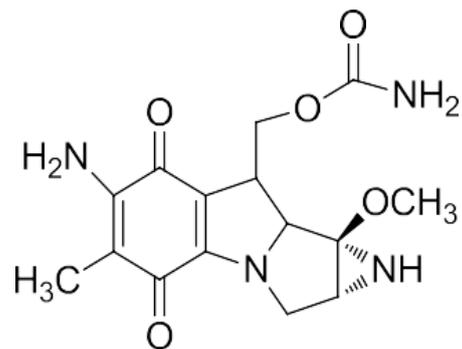
Les aziridines sont largement utilisés en synthèse organique:



Les oxiranes et les aziridines sont de très bons agents alkylants, ces deux cycles sont présents dans des agents alkylants de l'ADN de la cellule cancéreuse. Exemples:



fumagiline



mitomycine

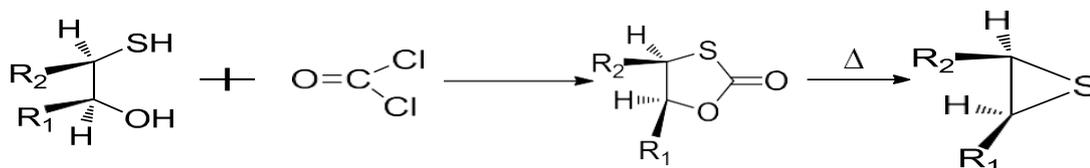
Ces deux molécules forment des liaisons covalentes avec l'ADN de la cellule tumorale empêchant ainsi la duplication de la cellule.

IV.2.2. Les thiiranes

III.2.2.1. Synthèse des thiiranes

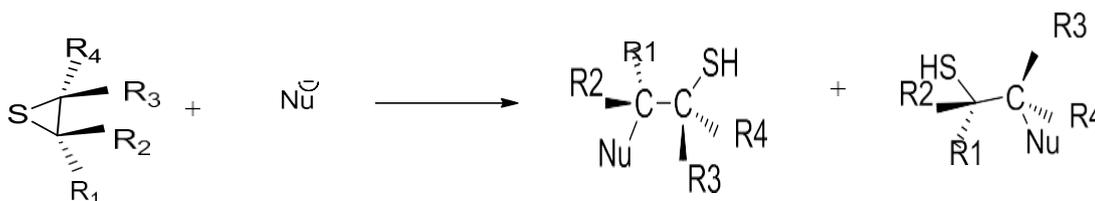
* A partir des α -thioalcools :

Sous l'action du phosgène (COCl_2), les α -hydroxythiols se cyclisent en 1,3-oxathiolane-2-ones. Ces derniers par décarboxylation se transforment en thiiranes sous l'effet de la chaleur.



IV.2.2.2. Réactivité

Comme tout cycle à 3 chaînons, les thiiranes sont tendus à cause du mauvais recouvrement σ , l'angle étant inférieur à celui du carbone sp^3 , l'ouverture est très facile sous l'influence d'un Nucléophile.



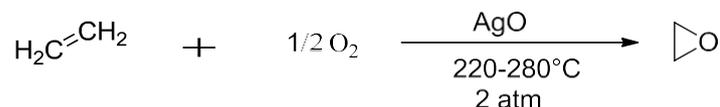
L'ouverture se fait du côté opposé.

IV.2.3. Oxiranes

Les oxiranes sont généralement préparés à partir des alcènes ou des α -halogénoalcools.

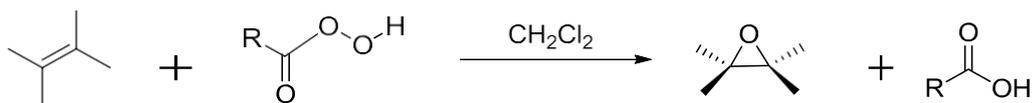
IV.2.3.1. Synthèse des oxiranes

Le plus simple est l'oxyde d'éthylène qui est préparé industriellement à partir d'éthylène, d'oxygène sous une température avoisinant les 300°C et sous une pression de deux atmosphères:

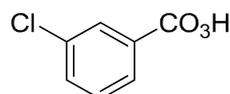


* A partir des alcènes:

L'action d'un peroxyde sur un alcène conduit aisément à l'époxyde correspondant :



Le peroxyacide le plus connu est m-CPBA (l'acide m-chloroperoxybenzoïque):

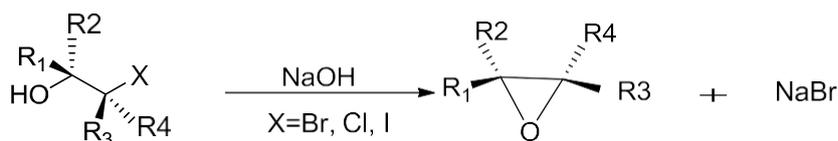


Mécanisme:



Le transfert de l'oxygène se réalise de manière stéréospécifique (Z et E des alcènes conduisent respectivement aux Cis et Trans des époxydes).

* A partir des β-halogénoalcools:



IV.2.3.2. Réactivité

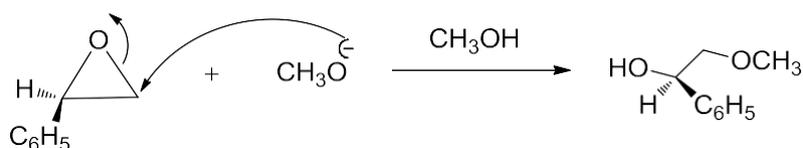
De la même manière les oxiranes sont réactifs et donnent lieu à l'ouverture du cycle :



La réaction la plus connue est l'homologation de la chaîne carbonée de deux carbones :

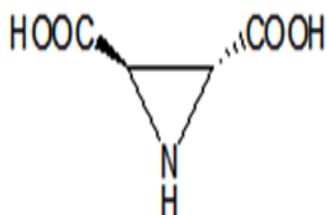


En milieu très basique $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$:

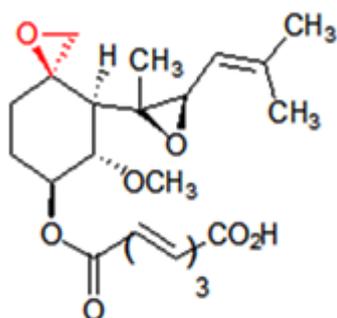


IV.3. Exemples de molécules biologiquement actives contenant un hétérocycle à trois chaînons

Les hétérocycles à quatre chaînons sont présents dans plusieurs molécules biologiquement actives. Voilà quelques exemples sont donnés.



L'aziridine 2,3-dicarboxylique est un antibactérien



Fumagilline est un antibactérien et antimicrobien

IV.4. Hétérocycles à quatre chaînons

Les principaux hétérocycles à quatre chaînons sont :



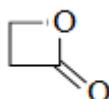
oxétane



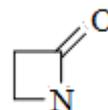
azétidine



thiétane



oxétan-2-one
lactone



azétidin-2-one
lactame

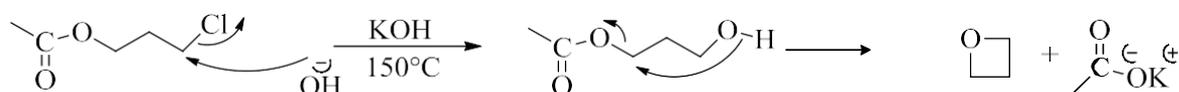
Les lactones et lactames sont présentes dans de nombreuses molécules à activité biologique (antibiotiques, hypertenseurs), une importance particulière leur est donnée dans ce chapitre.

IV.4.1. Oxétanes et oxétan-2-ones (lactone)

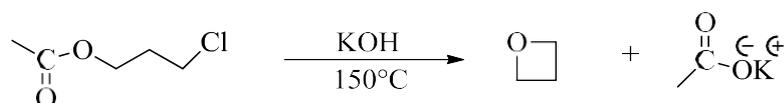
IV.4.1.1. Synthèse et réactivité

* Concernant l'oxétane, il peut être obtenu soit :

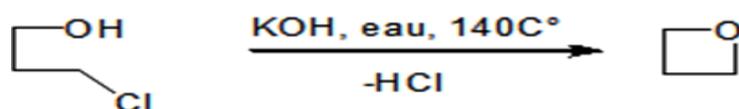
- A partir de l'acétate de 3-chloropropyle avec une méthode simple décrite dans le schéma suivant :



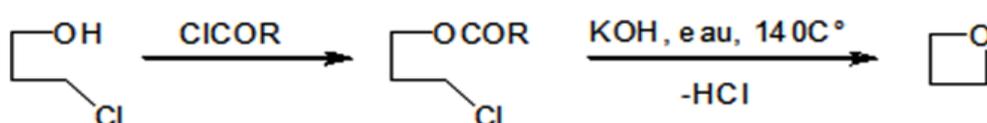
Mécanisme :



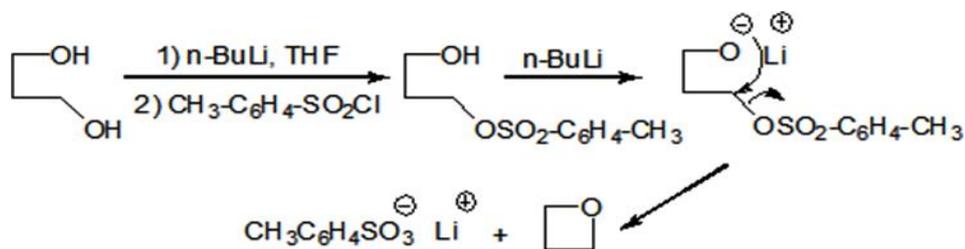
A partir d'une cyclisation des alcools substitués en position γ par un groupement partant en présence d'une base, les γ -alcools sont cyclisés en oxétanes.



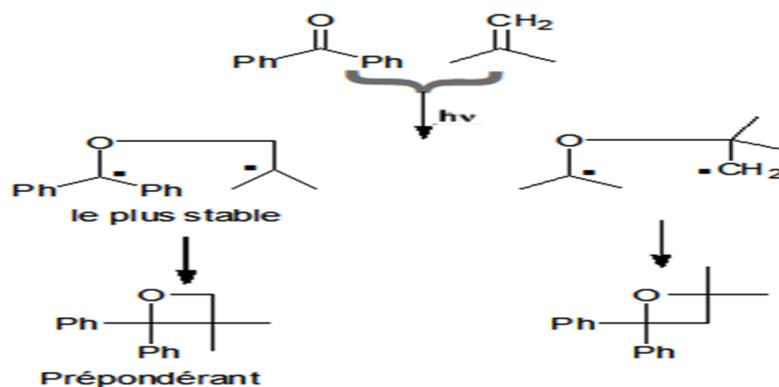
Les rendements obtenus sont faibles, pour les améliorer, les γ -alcools sont estérifiés en présence du chlorure d'acide.



- A partir des 1,3-propanediols

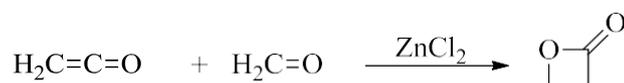


- A partir d'une cycloaddition photochimique [2+2] de composés carbonylés sur des oléfines, des éthers, d'énols, d'acrylonitrile, ... sous l'action du rayonnement UV.

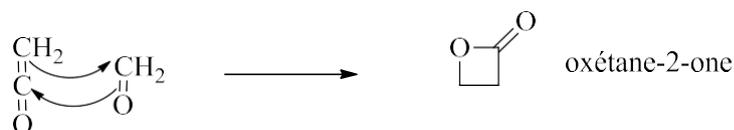


* Concernant les lactones, elles peuvent être obtenues soit :

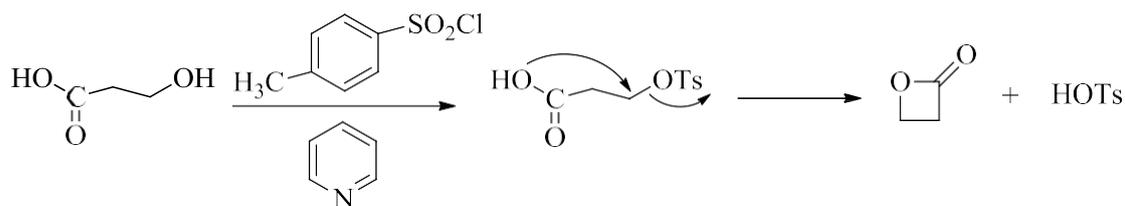
- A partir des cétènes qui réagissent avec le formaldéhyde comme suit :



Le mécanisme de cette réaction est le suivant :



A partir des acides β -hydroxylés en les traitants avec du chlorure de tosylé dans la pyridine, la cyclisation est spontanée :

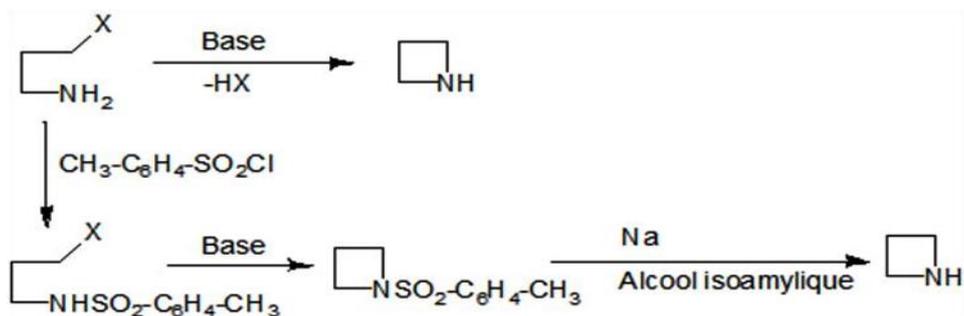


IV.4.2. Azétidines et azétidin-2-one (lactame)

IV.4.2.1. Synthèse et réactivité

* Concernant les azétidines, elles sont obtenues soit :

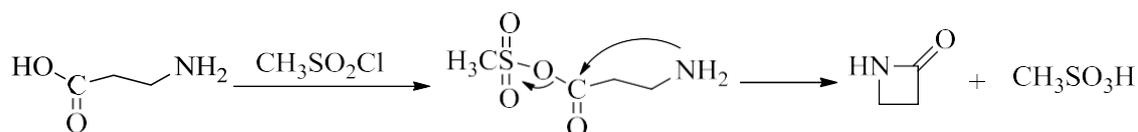
- A partir des γ -halogénoamines mais le rendement est faible. Le rendement peut être meilleur si on transforme le groupe amino en groupe p-toluène sulfonamido par action du chlorure de tosylé.



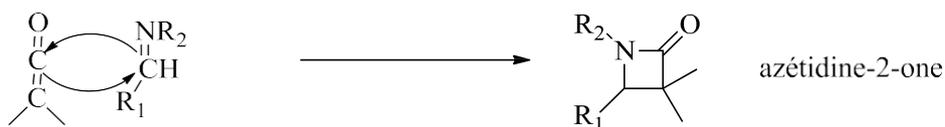
- A partir d'une cycloaddition des γ -amino alcools en présence du réactif de Mitsunobu.

* Concernant les lactames, elles peuvent être obtenues soit :

- A partir des β aminoacides peuvent se lactamiser en présence de chlorure de méthane sulfonyle comme suit :



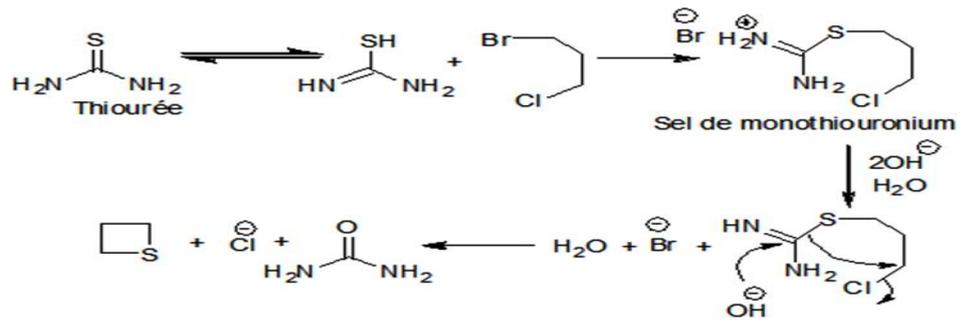
- A partir des cétènes réagissent avec les imines comme suit.



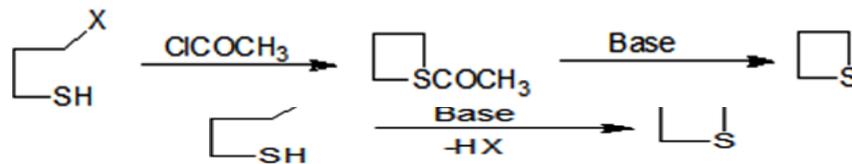
IV.4.3. Thiétanes

IV.4.3.1. Synthèse et réactivité

* A partir des sels de monothiouronium



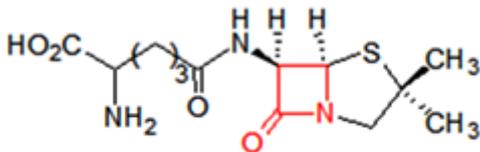
* A partir des γ -halogénothiols par action des bases. Le rendement est meilleur si le thiol est



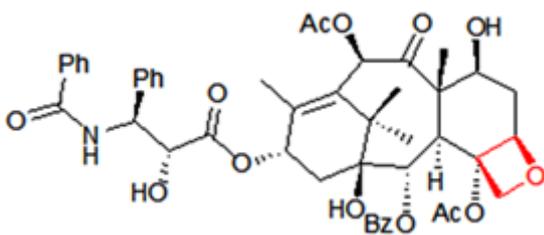
transformé en thioacétate par le chlorure d'acétyle.

IV.5. Exemples de molécules biologiquement actives contenant un hétérocycle à quatre chaînons

Les hétérocycles à quatre chaînons sont présents dans plusieurs molécules biologiquement actives. Voilà quelques exemples sont donnés.



Péniciline N est un antibiotique β -lactamine

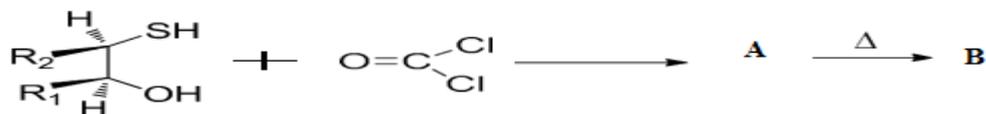


Taxol a une action en cancérologie

IV.6. Exercices d'application

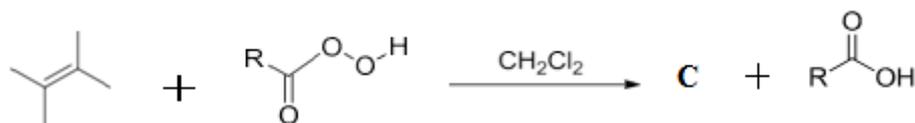
Exercice N°1 :

Compléter la réaction suivante. A quelle famille d'hétérocycles appartient le composé B ?



Exercice N°2 :

Compléter la réaction suivante. Donner le mécanisme de la réaction. A quelle famille d'hétérocycles appartient le composé C ?

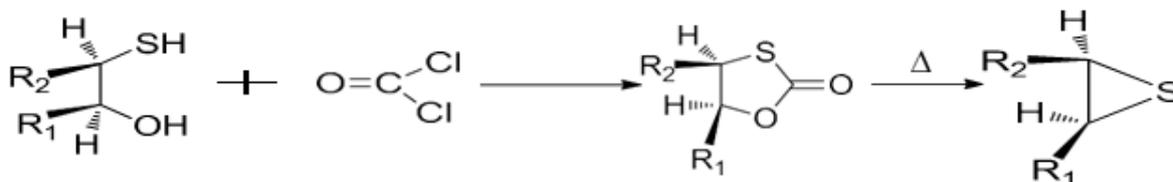


Exercice N°3 :

Donner la réaction de synthèse de l'oxétane à partir d'une cyclisation des alcools.

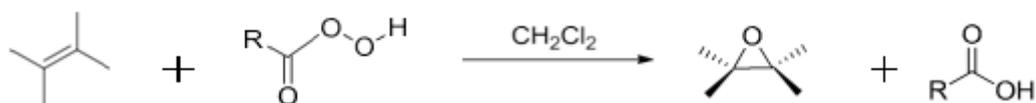
IV.7. Corrigé

Exercice N°1 :



Le composé B appartient à la famille des hétérocycles saturé à trois chaîons : c'est un thirane.

Exercice N°2 :

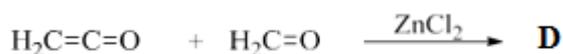


Le mécanisme de la réaction



Le composé C appartient à la famille des hétérocycles saturé à trois chaîons : c'est un oxirane.

Exercice N°3 :



Le mécanisme de la réaction



Le composé D appartient à la famille des hétérocycles saturé à quatre chaîons : c'est un oxétane-2-one

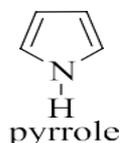
CHAPITRE V : HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS, PREPARATION ET REACTIVITE

V.1. Introduction

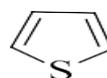
Les hétérocycles à cinq chaînons sont des composés cycliques contenant cinq atomes dont au moins est un hétéroatome. Les principaux hétérocycles à cinq chaînons sont insaturés. Dans ce chapitre, on traitera les hétérocycles insaturés à cinq chaînons contenant comme hétérocycle : l'oxygène, l'azote et le soufre. Les principaux sont : Furane, pyrrole et thiophène.



furane

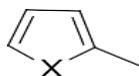


pyrrole



thiophène

Leurs radicaux correspondants sont :



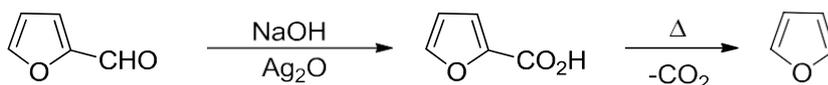
Si $X = O$ \longrightarrow 2-furyl

Si $X = NH$ \longrightarrow 2-pyrrolyl

Si $X = S$ \longrightarrow 2-thiényl

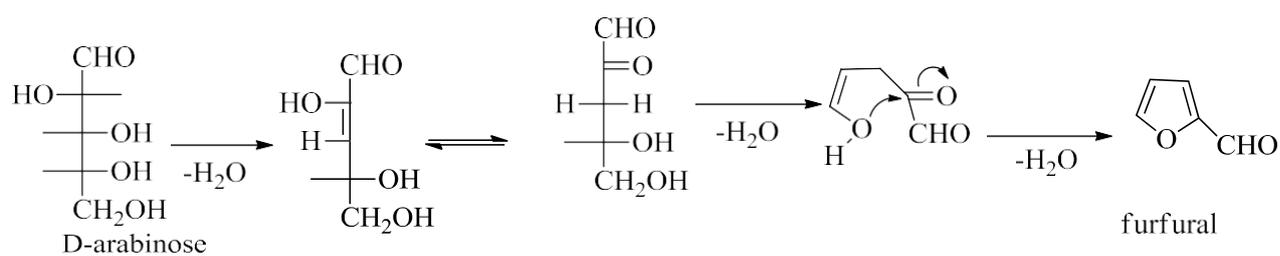
V.2. Synthèses du furane, pyrrole et thiophène

Le furane est synthétisé industriellement à partir du furfural. Ce dernier est oxydé puis suivi d'une décarboxylation :

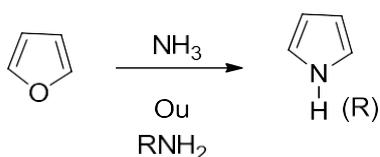


furfural

Le précurseur du furfural est un sucre abondant : L'arabinose :

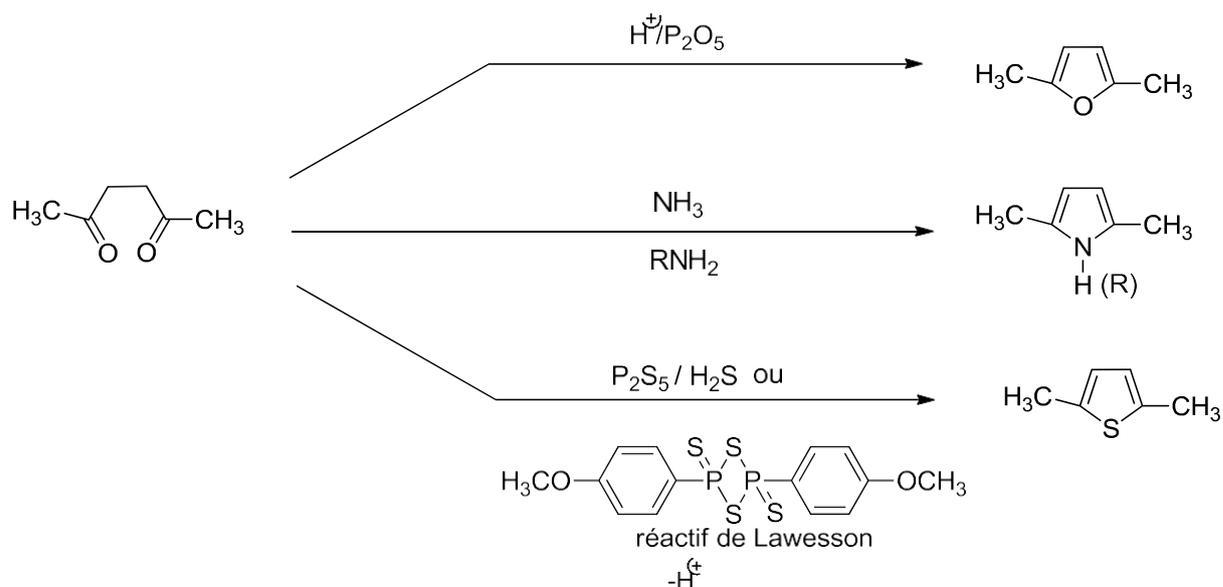


Le pyrrole peut être obtenu à partir du furanne.

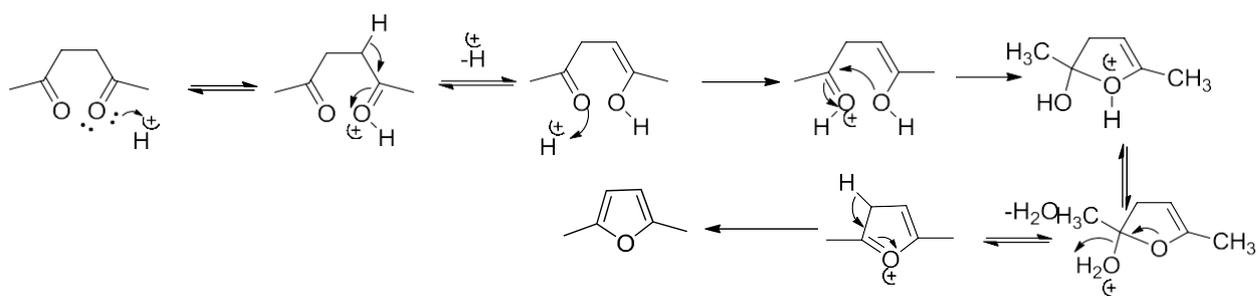


V.2.1. Synthèse de PAAL-KNORR

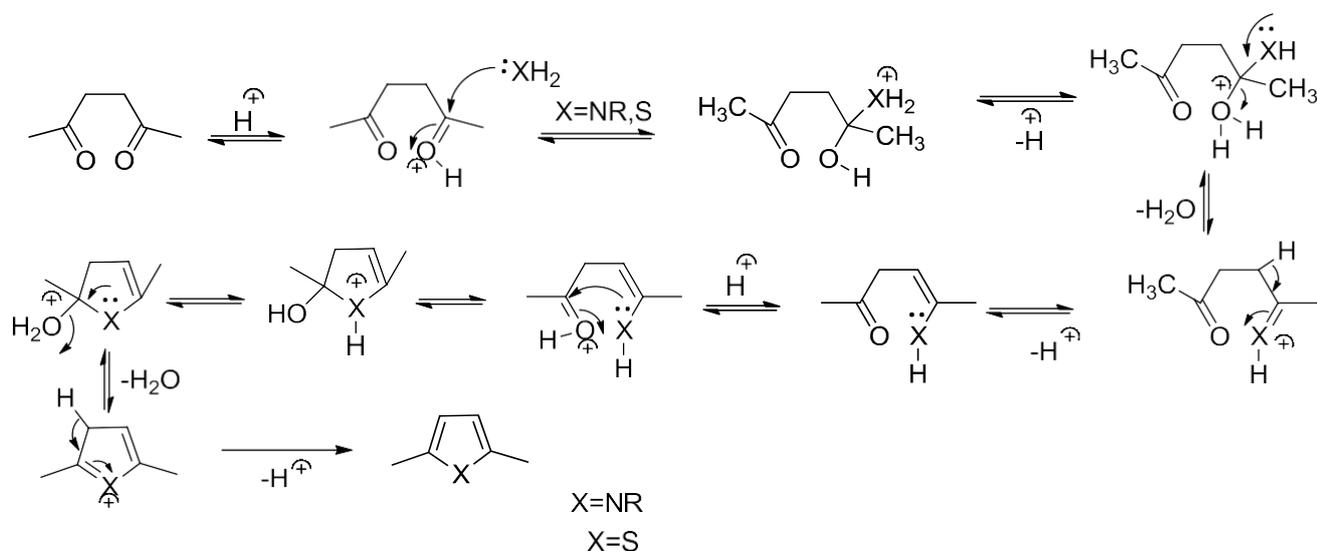
Les composés 1,4-dicétones peuvent donner le furane, thiophène et pyrrole :



Mécanisme :



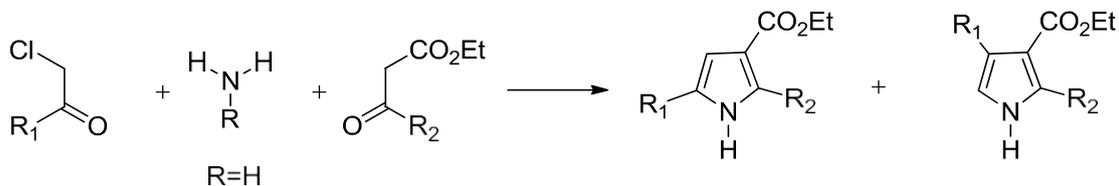
Si on souhaite obtenir le pyrrole ou le thiophène il faut :



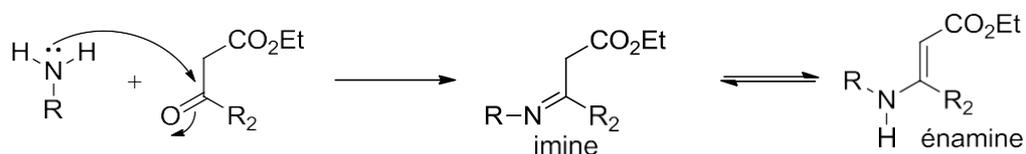
Le P_2O_5 et P_2S_5 servent de piège à eau afin de déplacer l'équilibre vers la formation de l'hétérocycle.

V.2.2. Synthèse de HANTZSCH

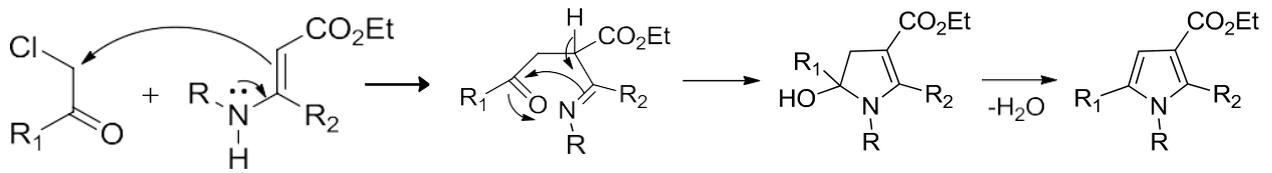
Cette synthèse est spécifique des pyrroles, elle permet leur l'obtention par condensation d'un β - cétoester sur une cétone α -halogénée en présence d'ammoniac ou d'amine primaire :



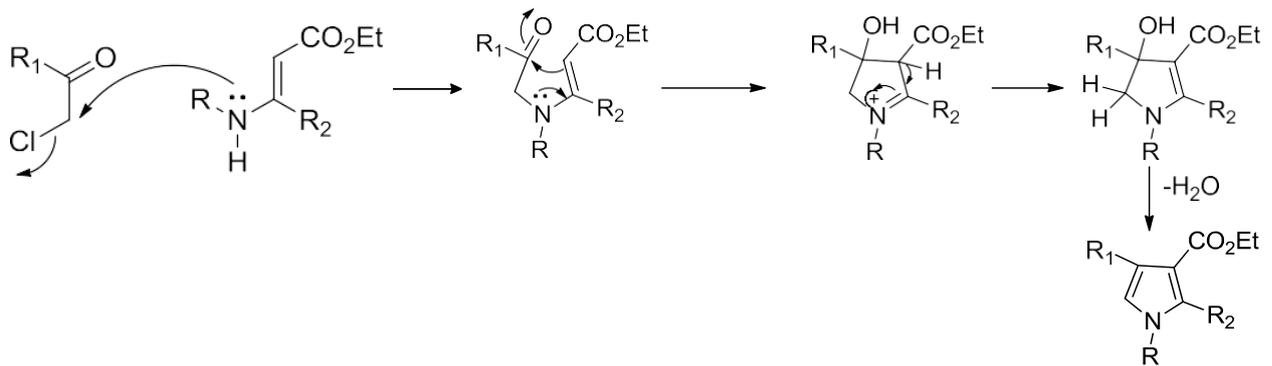
Mécanisme :



On peut avoir soit :

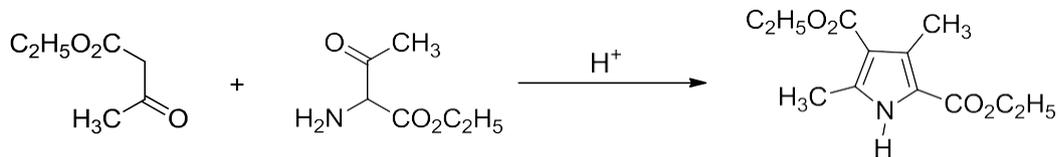


Soit une attaque directe de l'azote

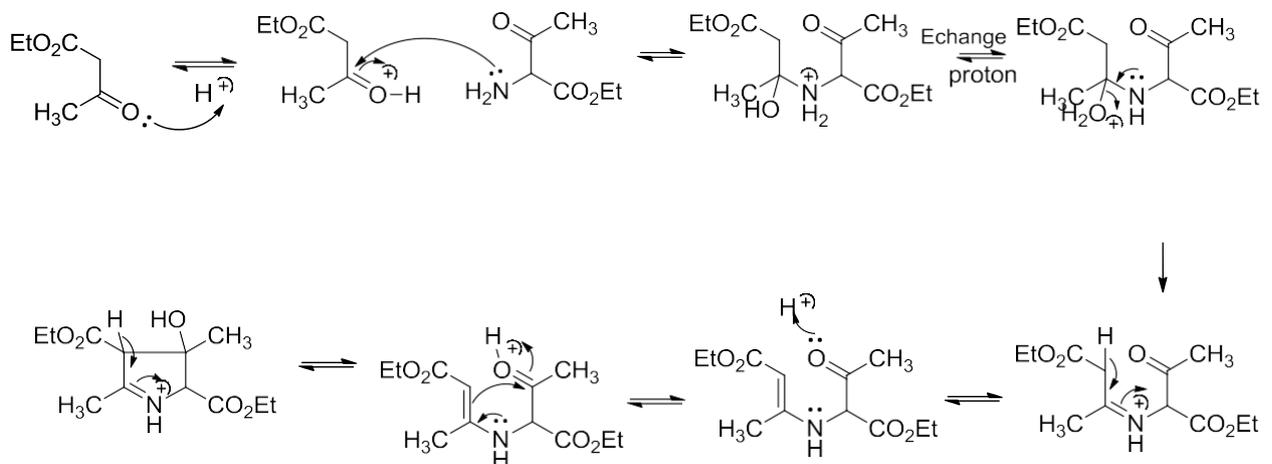


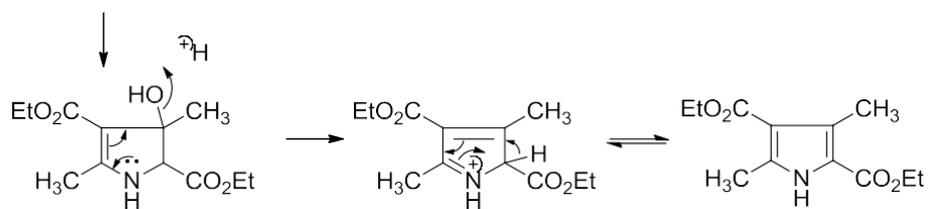
V.2.3. Synthèse de KNORR

La condensation des α -amino- β -cétoesters sur les β -cétoesters :

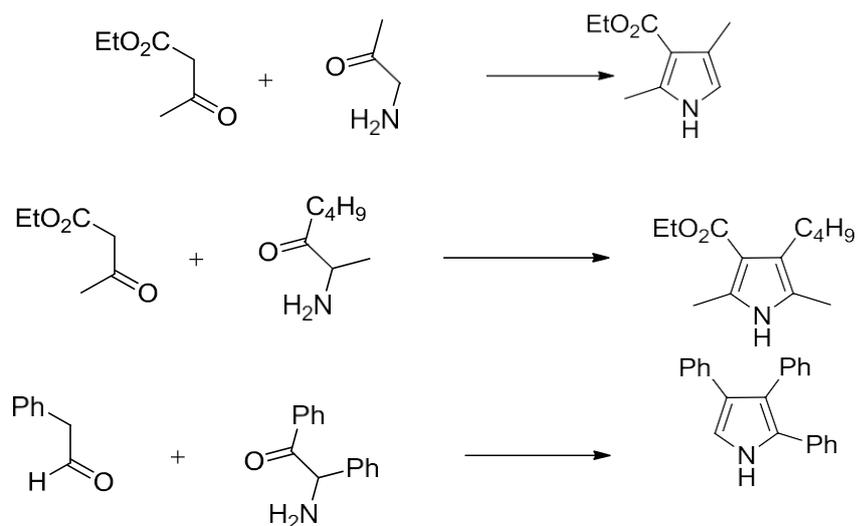


Mécanisme :

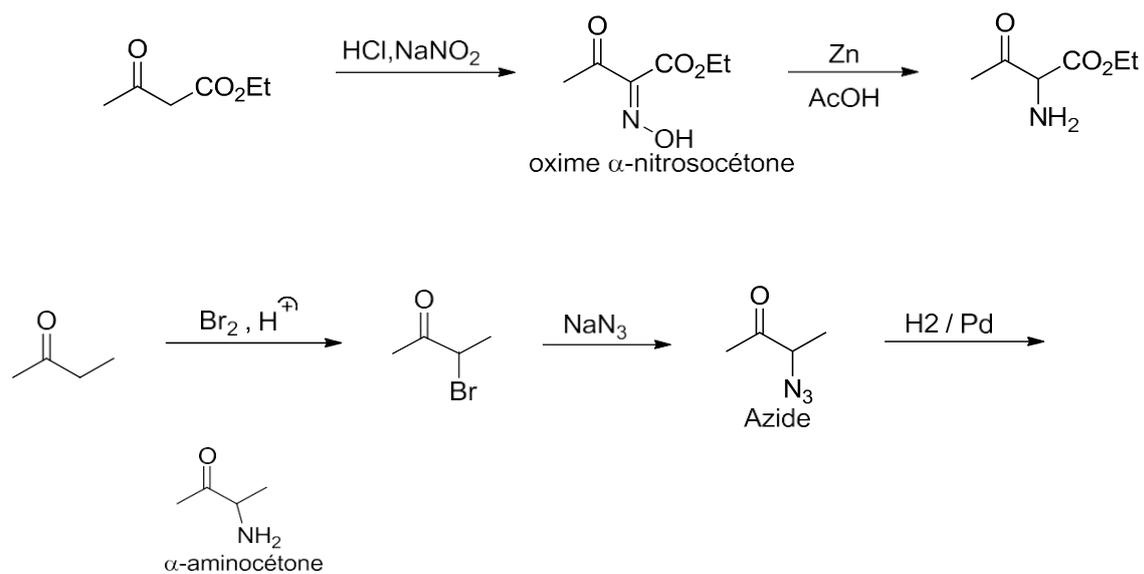




Exemples de pyrroles synthétisés par la méthode de **KNORR** :

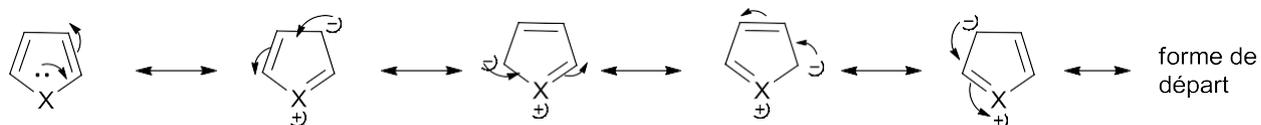


Remarque : les α -aminocétone sont synthétisées de manières suivantes:



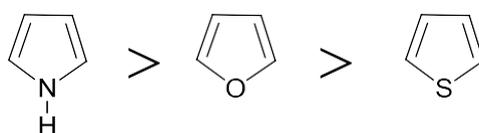
V.3. Réactivité des hétérocycles à cinq chaînons

Les hétérocycles insaturés à cinq chaînons sont des systèmes riches en électrons et donc ils réagissent mieux en tant que nucléophile comme indiquent les formes de résonance suivantes.

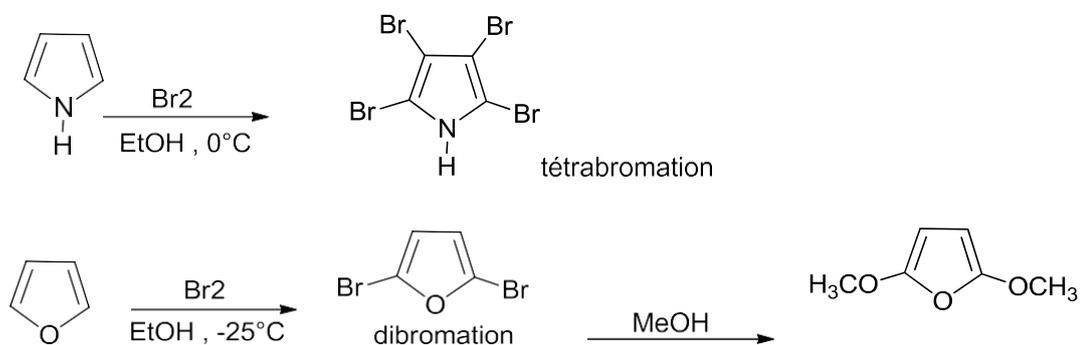


X= O, S, N

Ces composés subissent la substitution électrophile très facilement et elle se fait préférentiellement en position 2 ou α de l'hétéroatome. L'ordre de réactivité est le suivant :

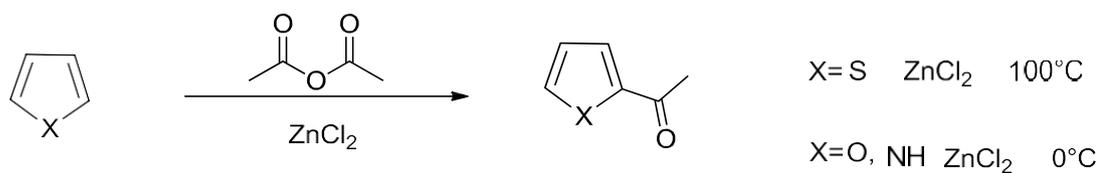


* Halogénéation



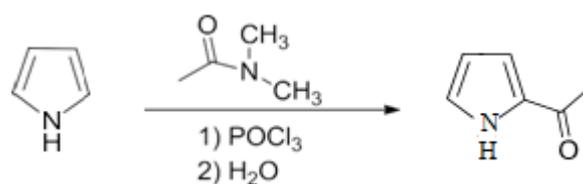
* Acylation

La réaction de Friedel-Crafts se fait préférentiellement en position 2.

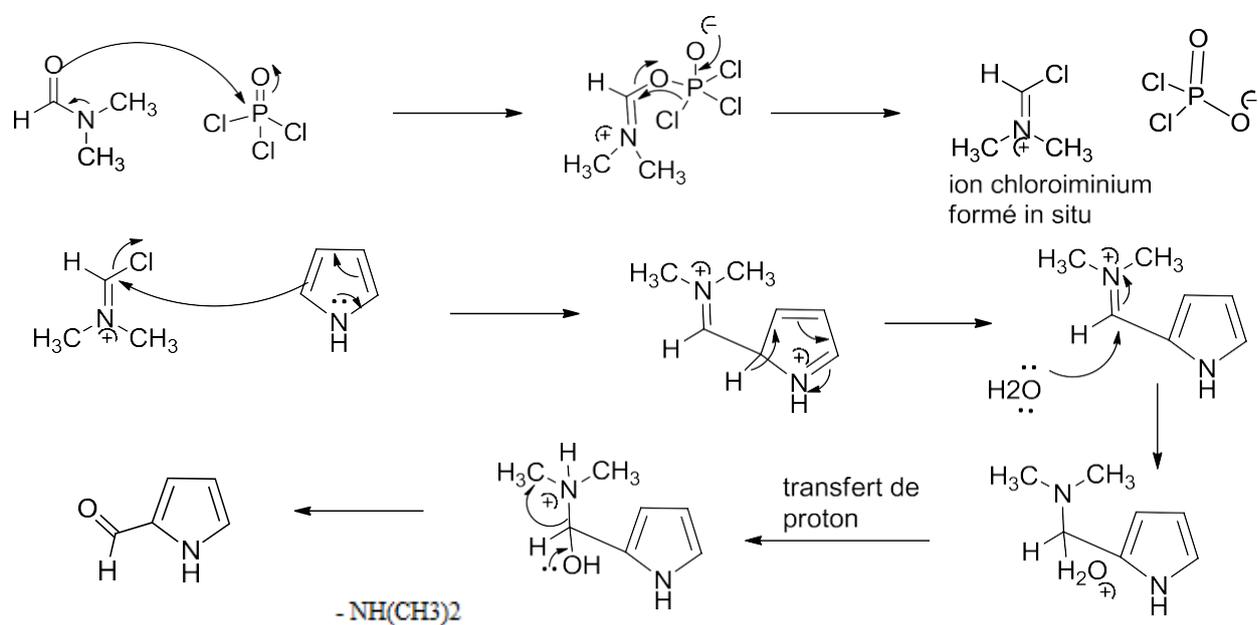


X= NH, O, S

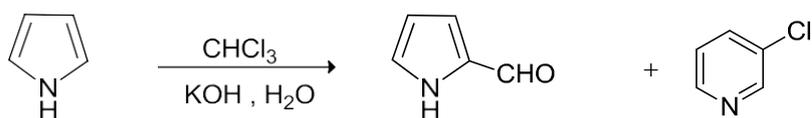
Réaction de Vilsmeier- Haack



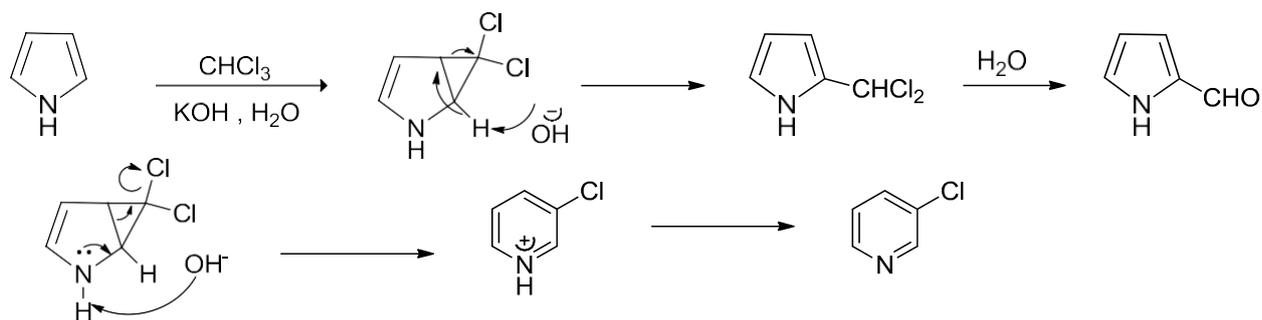
Mécanisme :



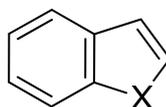
* Action d'un carbène sur le pyrrole



Mécanisme :



V.4. Hétérocycles à cinq chaînons benzéniques



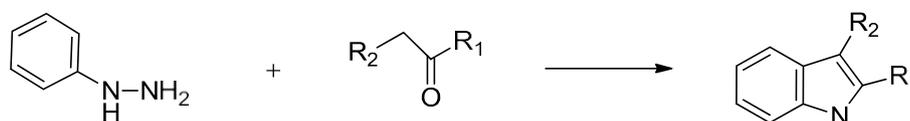
X= O benzo[b]furanne appelé aussi Coumarone

X= S benzo[b]thiophène ou thionaphtalène X= NH benzo[b]pyrrole ou indole

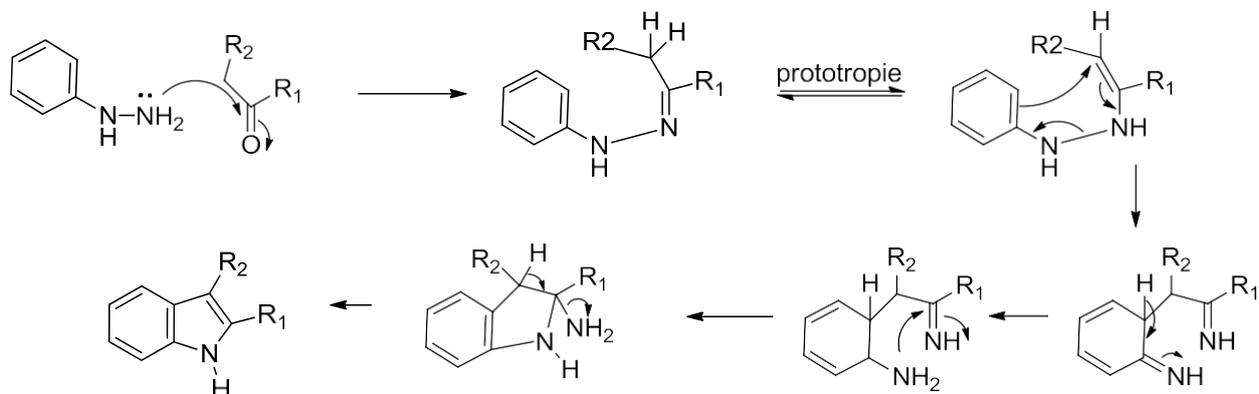
Le plus important des 3 composés est l'indole (benzopyrrole) en raison de son importance en tant qu'alcaloïde. C'est un noyau retrouvé dans pas mal de composés organiques.

V.4.1. Synthèse de l'indole

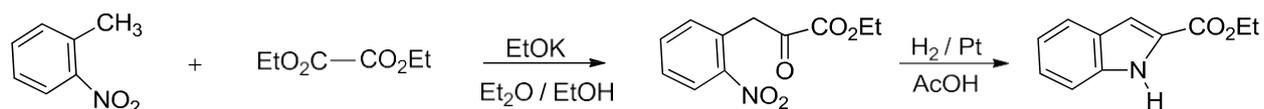
La **Synthèse de Fischer** est une réaction découverte en 1883 qui reste une des méthodes les plus employées pour la préparation des noyaux indoliques.



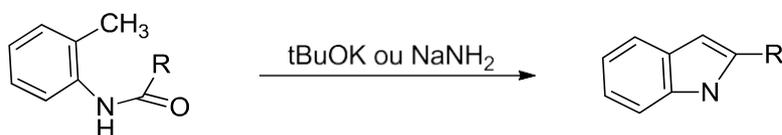
Mécanisme :



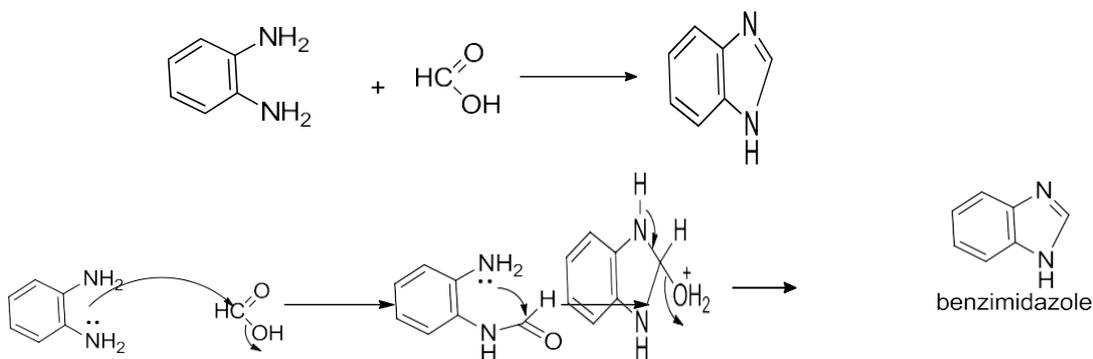
Synthèse de Reissert



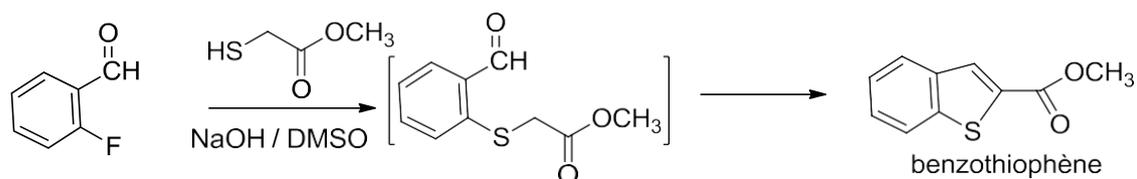
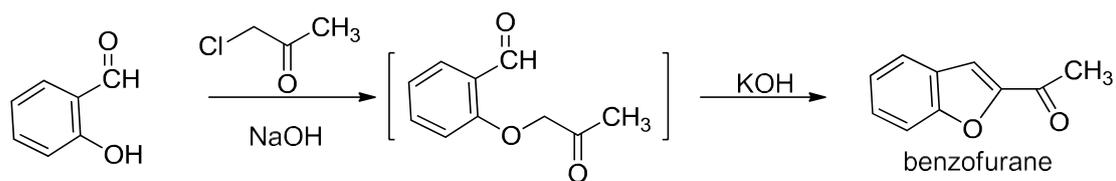
Synthèse de Madelung : est une variante de Reissert



V.4.2. Synthèse du benzimidazole

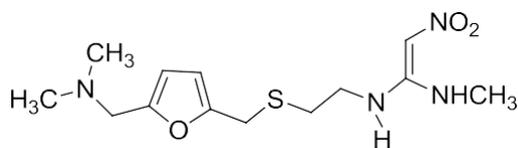


V.4.3. Synthèse des benzofurannes et benzothiophènes

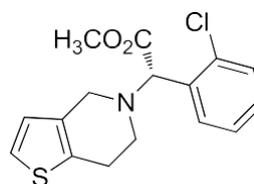


V.5. Intérêts de quelques dérivés d'hétérocycles à cinq chaînons

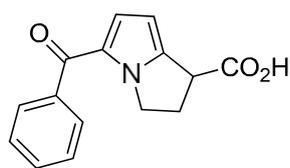
De nombreuses molécules possédant une activité biologique (sous forme de médicaments) renferment dans leurs structures du furane, du thiophène et du pyrrole. Ci-joint quelques exemples.



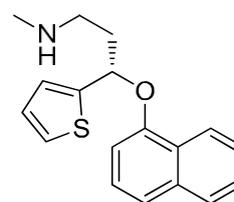
Ranitidine: anti-acide



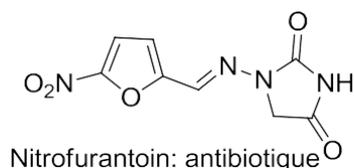
Plavix: cardiotonique



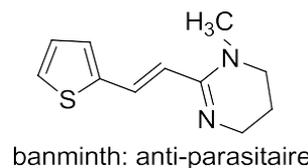
Ketorolac: anti-inflamatoire



Cymbalta: depression

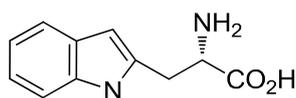


Nitrofurantoin: antibiotique

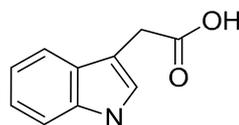


banminth: anti-parasitaire

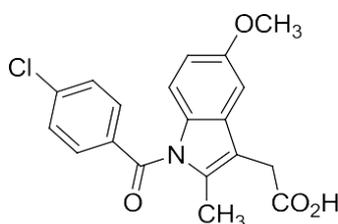
Pour l'indole, on le retrouve dans pas mal de composés organiques. Le tryptophane et l'acide 2-indolylacétique sont des exemples, le premier est un acide aminé et le deuxième est une hormone. Un autre exemple de dérivés benzo à effet biologique est l'indométacine qui est un puissant anti-inflammatoire.



tryptophane



acide 2-indolylacétique



Indometacine

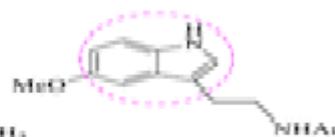
L'indole a été trouvé dans une gamme fascinante de nombreux produits naturels, tels que les alcaloïdes, les peptides et les divers composés synthétiques. Certains dérivés d'indole jouent un rôle important dans l'activité vitale de l'être humain et de l'animal, à savoir, l'acide aminé tryptophane, la tryptamine, la sérotonine et la mélatonine.



Tryptamine

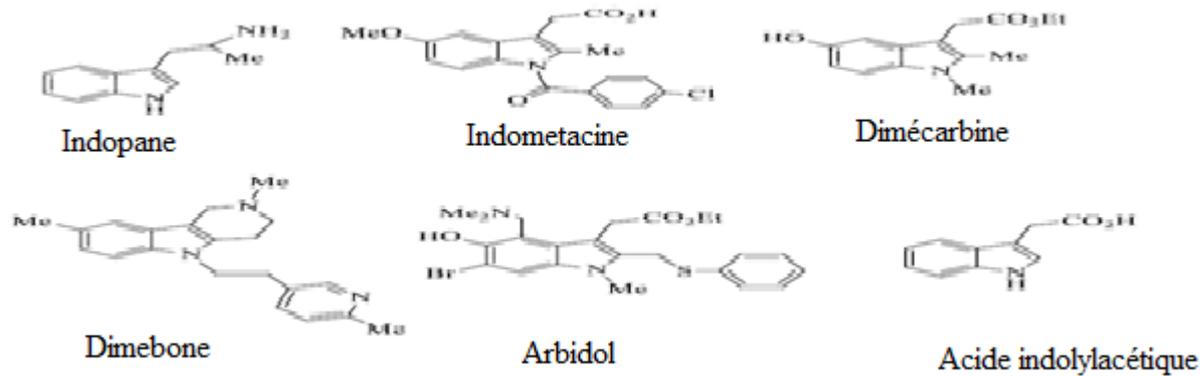


Sérotonine

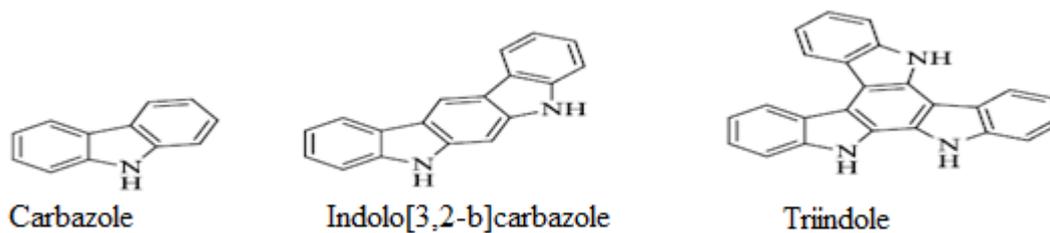


Mélatonine

Le noyau indolique est rencontré dans de nombreux agents agrochimiques et pharmaceutiques tels que les médicaments antidépresseurs (l'indopane ; actuellement inscrit sur la liste des stupéfiants), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (l'indométacine), les hypertenseurs (la dimécarbène), les antihistaminiques (le dimebone ; utilisé pour traiter la maladie d'Alzheimer), les agents antiviraux (l'arbidol) et également comme stimulant de la croissance des plantes (acide indolylacétique).



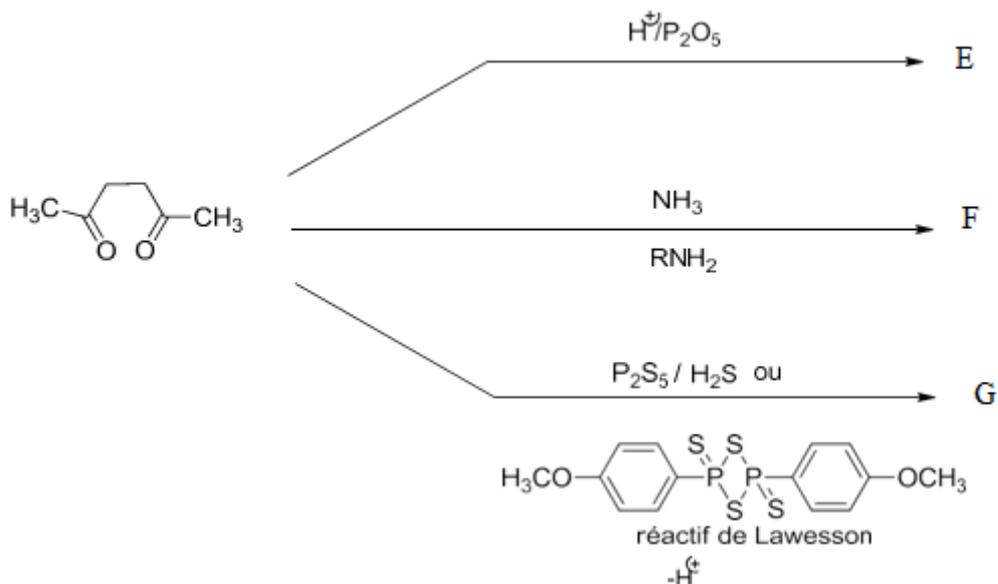
Les dérivés d'indole fusionnés tels que le carbazole, l'indolo[3,2-*b*]carbazole et le triindole sont utilisés comme composants donneurs dans les appareils électroniques organiques tels que : les diodes électroluminescentes, les transistors organiques, les batteries solaires, etc.



V.6. Exercices d'application

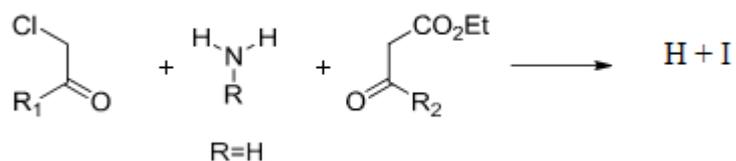
Exercice N°1 :

Compléter les réactions suivantes. Donner le mécanisme de la réaction. A quelle famille d'hétérocycles appartient les composés E, F et G ?



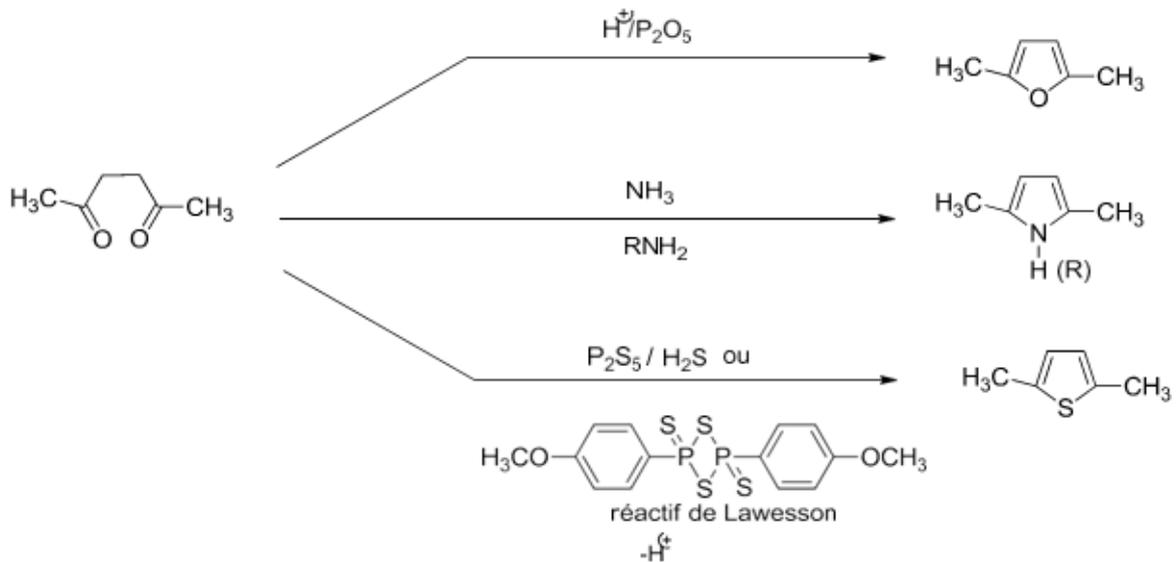
Exercice N°2 :

Compléter la réaction suivante. Donner le mécanisme de la réaction. A quelle famille d'hétérocycles appartient les composés H et I ?

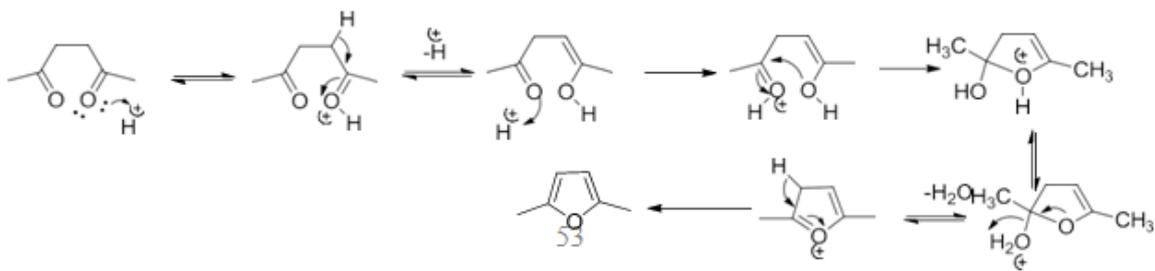


V.7. Corrigé

Exercice N°1 :

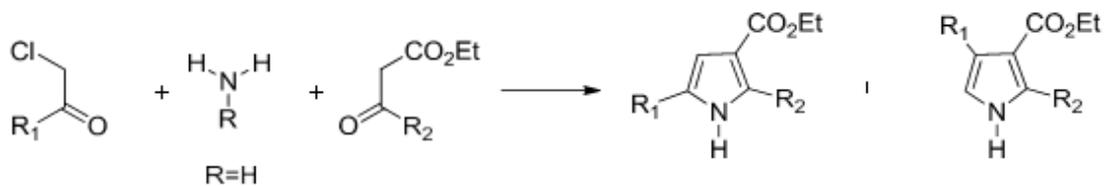


Le mécanisme est le suivant

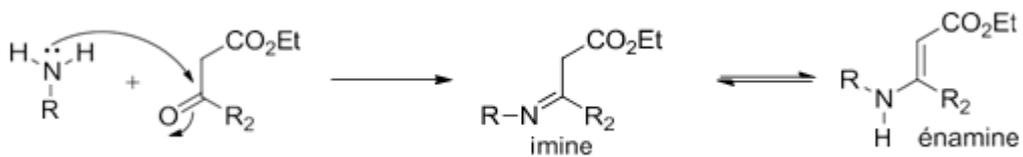


Les composés E, F et G appartiennent respectivement aux familles furanne, pyrrole et thiophène

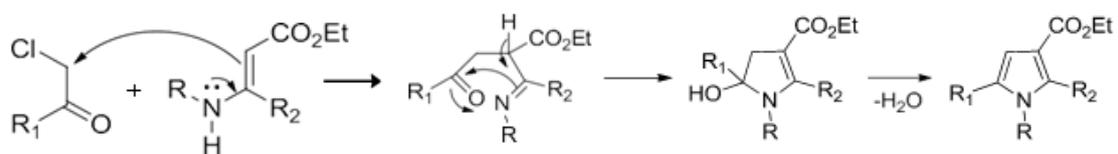
Exercice N°2 :



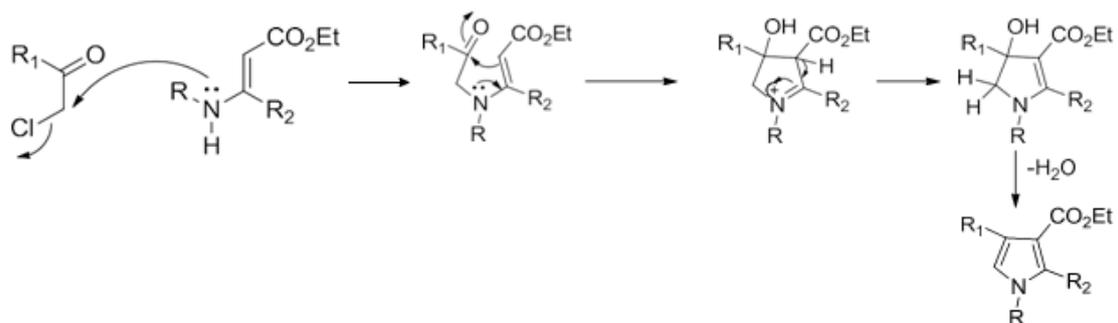
Le mécanisme est le suivant



On peut avoir soit :



Soit une attaque directe de l'azote



Les composés H et I appartiennent à familles des pyrroles.

CHAPITRE VI : HETEROCYCLES A SIX CHAINONS, PREPARATION ET REACTIVITE

VI.1. Introduction

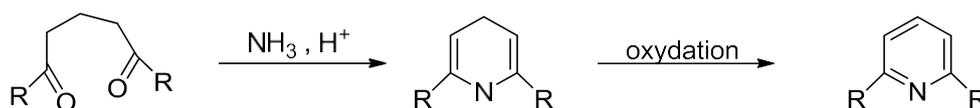
Les hétérocycles à six chaînons sont des composés cycliques contenant six atomes dans au moins est un hétéroatome. Dans ce chapitre on traitera les hétérocycles insaturés à six chaînons contenant au moins un hétéroatome: le plus fréquent est l'azote. Donc le composé le plus connu c'est la pyridine.



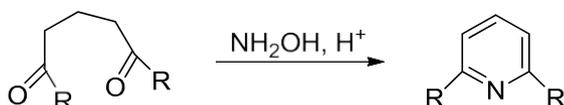
VI.2. Synthèse du noyau pyridinique

VI.2.1. Synthèse de PAUL KNORR

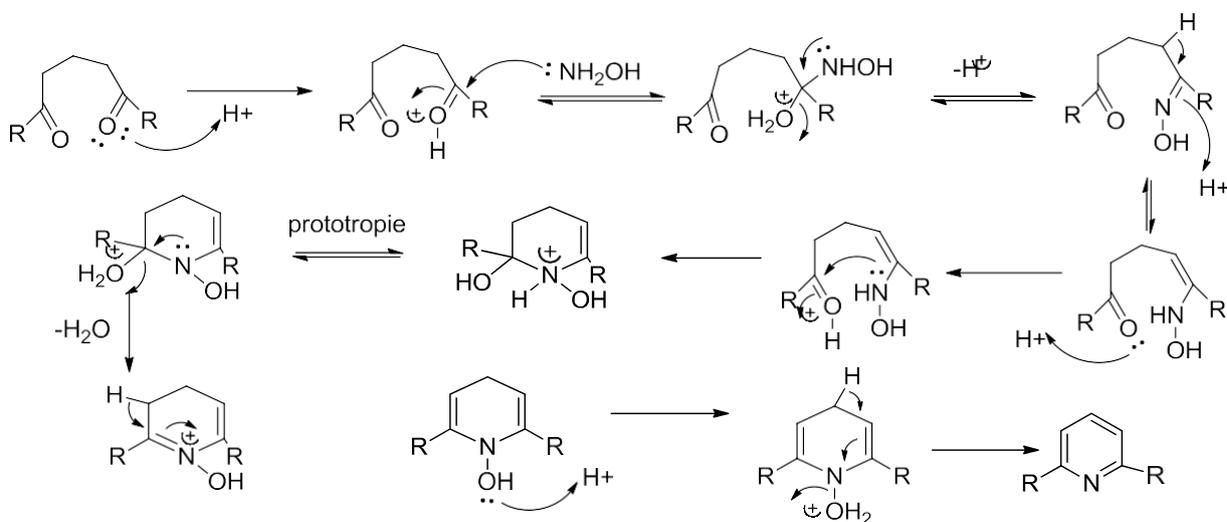
* A partir des dérivés 1,5-dicarbonylés



Une autre variante de cette synthèse est l'utilisation de l'hydroxylamine

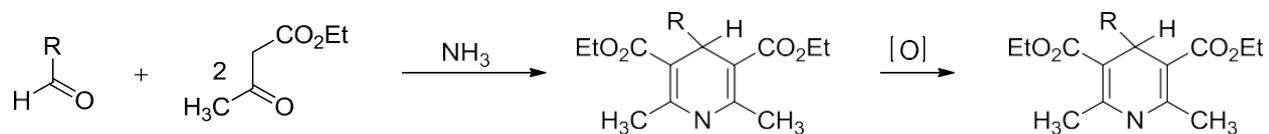


Mécanisme:

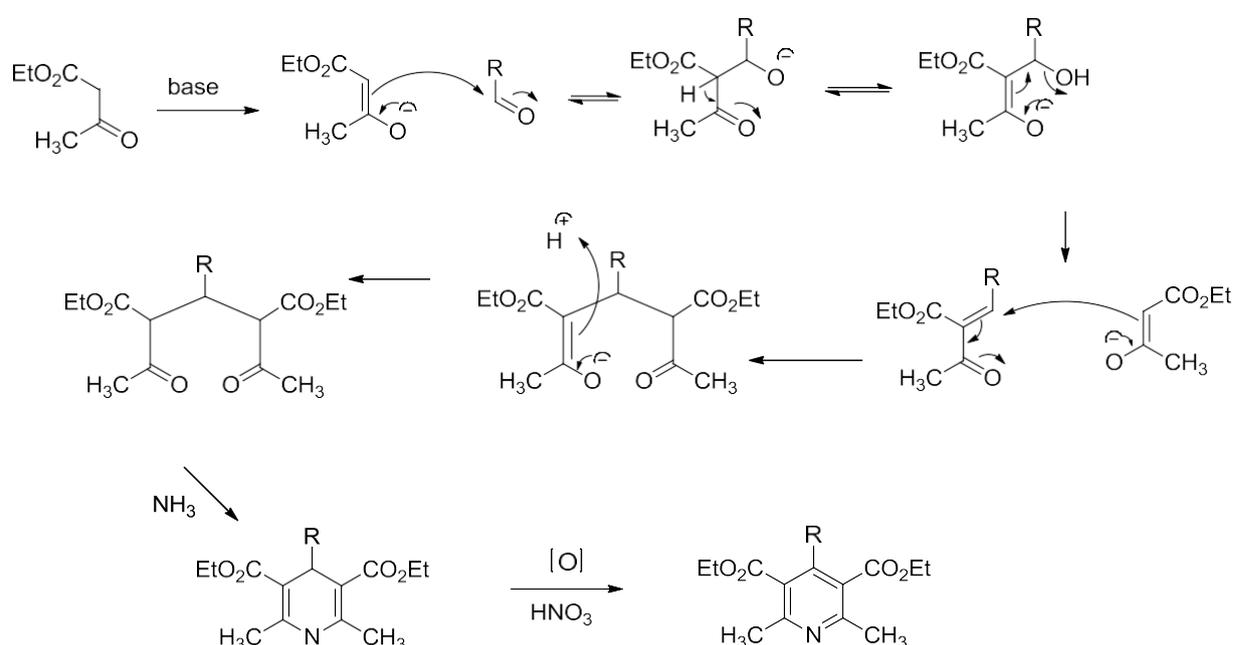


VI.2.2. Synthèse de HANTZSCH

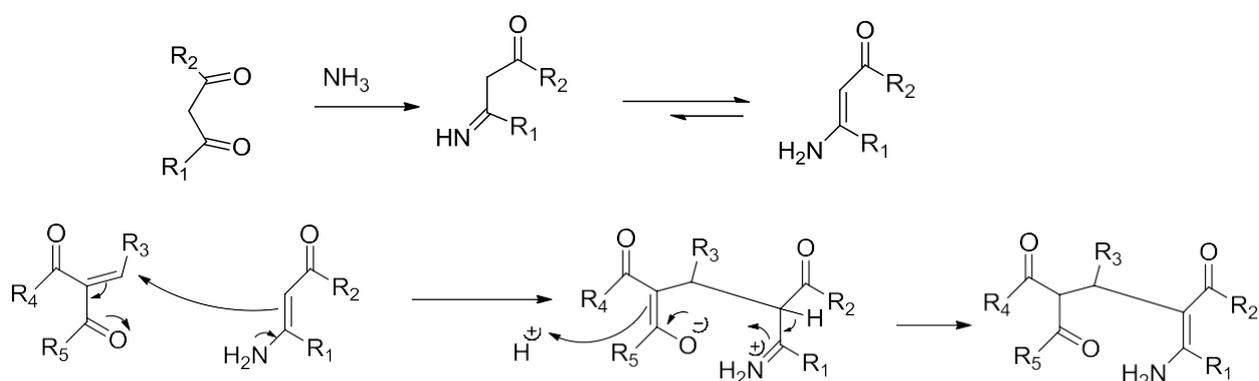
Elle se base sur la condensation de deux moles d'un β cétonester avec un aldéhyde en présence d'ammoniac.



Mécanisme:



Une variante de la synthèse de HANTZSCH et l'utilisation d'énamine:

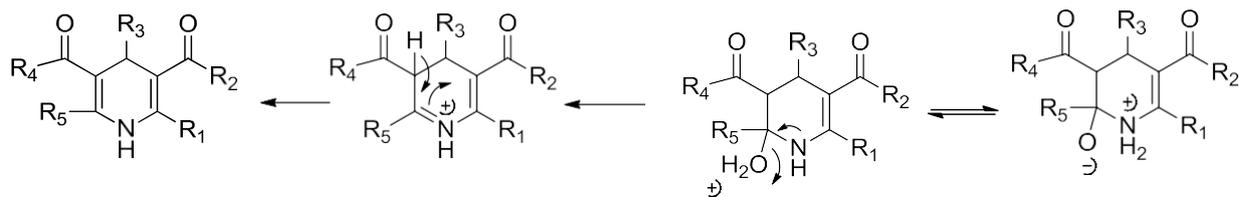


on peut avoir

$R_1 = R_5$

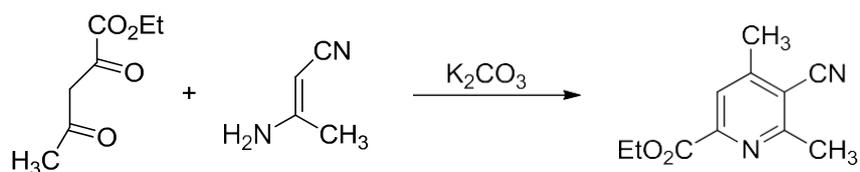
$R_2 = R_4$



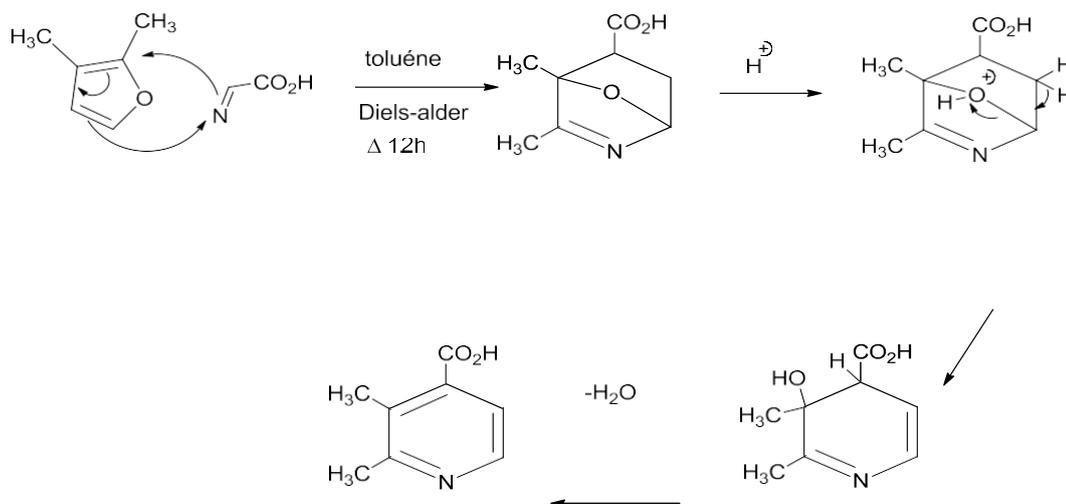


VI.2.3. Synthèse de GUARESCHI

Condensation d'un β -cétoester avec un β -aminonitrile insaturé:

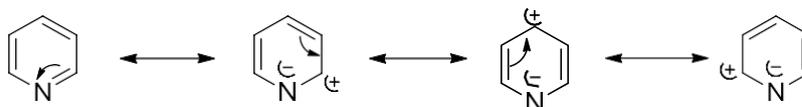


Réaction de cycloaddition

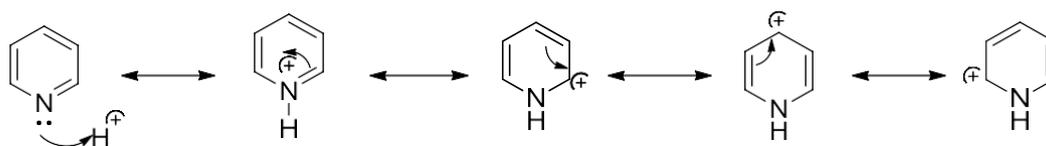


VI.3. Réactivité de la pyridine

La pyridine est un composé très stable dans lequel l'azote exerce un effet attracteur double (inductif et mésomère).

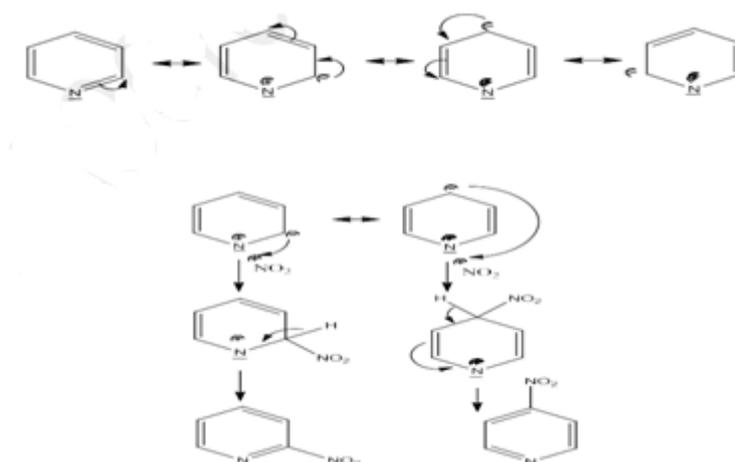


Le sel de pyridine appelé pyridinium est aussi aromatique.

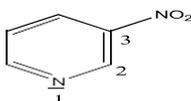


VI.3.1. Substitution électrophile

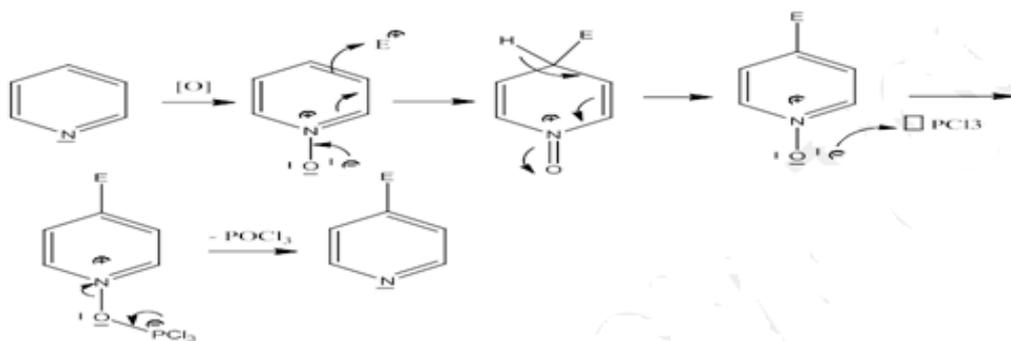
La pyridine est virtuellement inerte vis-à-vis des substitutions électrophiles. Considérons à titre d'exemple la nitration de la pyridine par HNO_3 . Comme la pyridine est une base moyenne, elle sera protonée par l'acide, ce qui va la rendre moins sensible aux attaques électrophiles. Les formes mésomères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



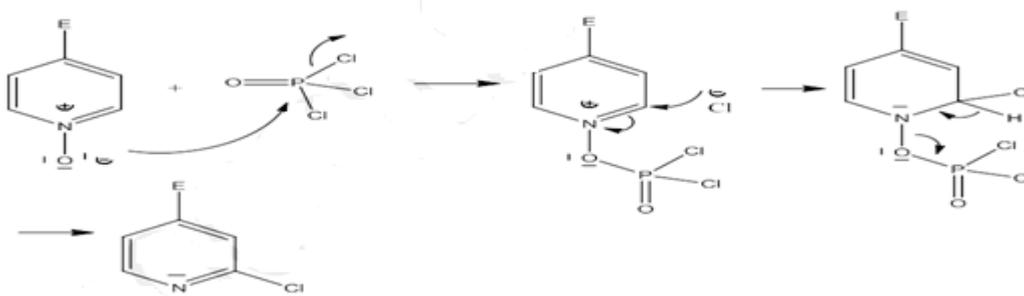
Lorsque la nitration se fait avec un fort excès de HNO_3 , la nitration peut avoir lieu sur le C_3 mais avec un faible rendement.



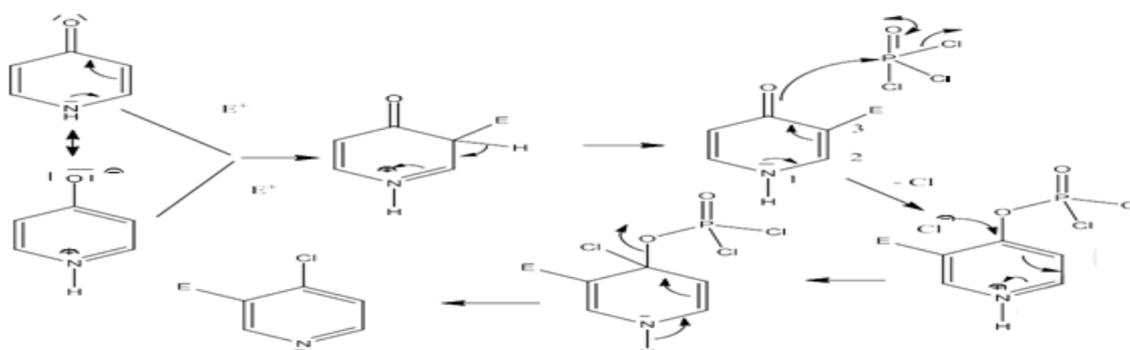
La substitution électrophile aromatique peut être activée en transformant la pyridine en N-oxyde -pyridine.



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

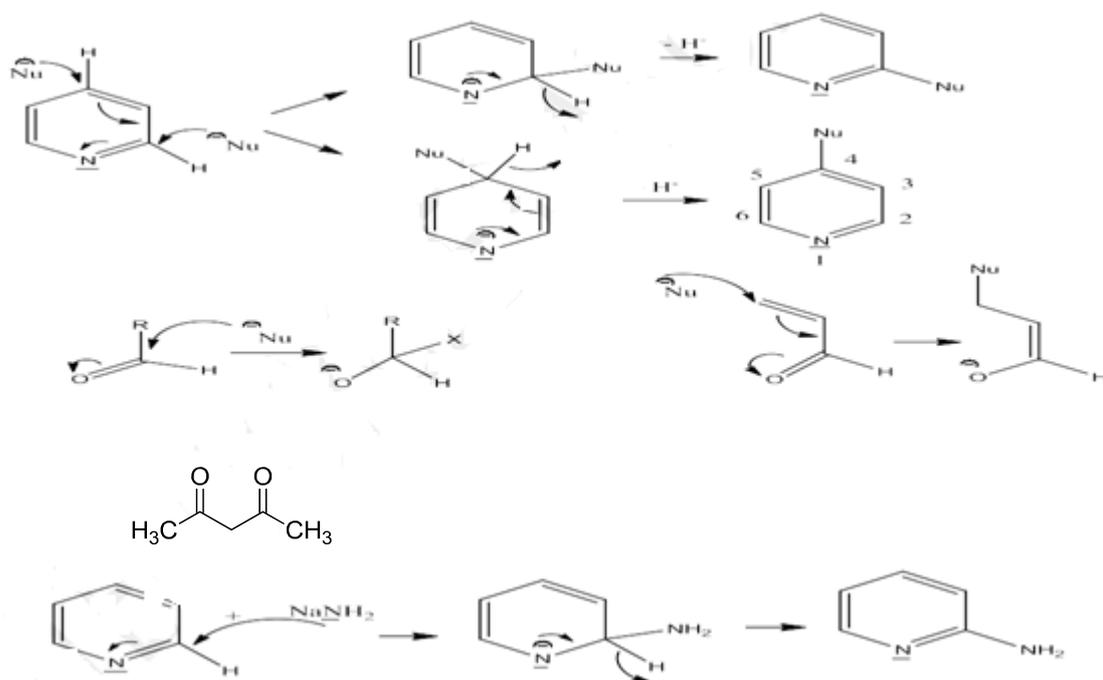


Une autre approche de la substitution électrophile est possible à partir de la chimie des 2-pyridone et 4-pyridone. Ce sont respectivement, les formes tautomères des 2-et 4-hydroxypyridines. Elles existent exclusivement sous forme de pyridone, l'atome d'hydrogène étant lié à celui de l'azote et non à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



VI.3.2. Substitution nucléophile

La pyridine peut subir la substitution nucléophile au niveau du carbone C₂ ou C₆ et C₄ d'une manière analogue au dérivés carbonylés et énones qui se fait de façon 1,2 ou 1,4.



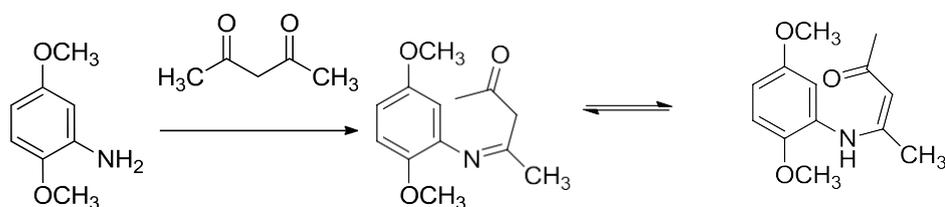
VI.4. Hétérocycles à six chaînons benzéniques : la quinoléine et l'isoquinoléine

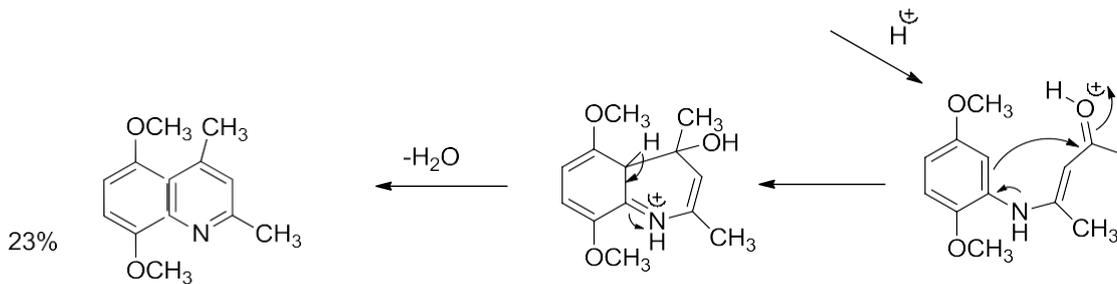
Les composés benzopyridiniques sont d'une importance extrême du moment qu'on les trouve dans les plantes médicinales et constituent des noyaux dans beaucoup de composés pharmaceutiques.

VI.4.1. La quinoléine

VI.4.1.1. Synthèse de COMBES

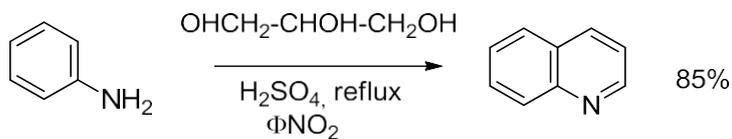
C'est la condensation d'une amine aromatique avec un composé β- dicétone.



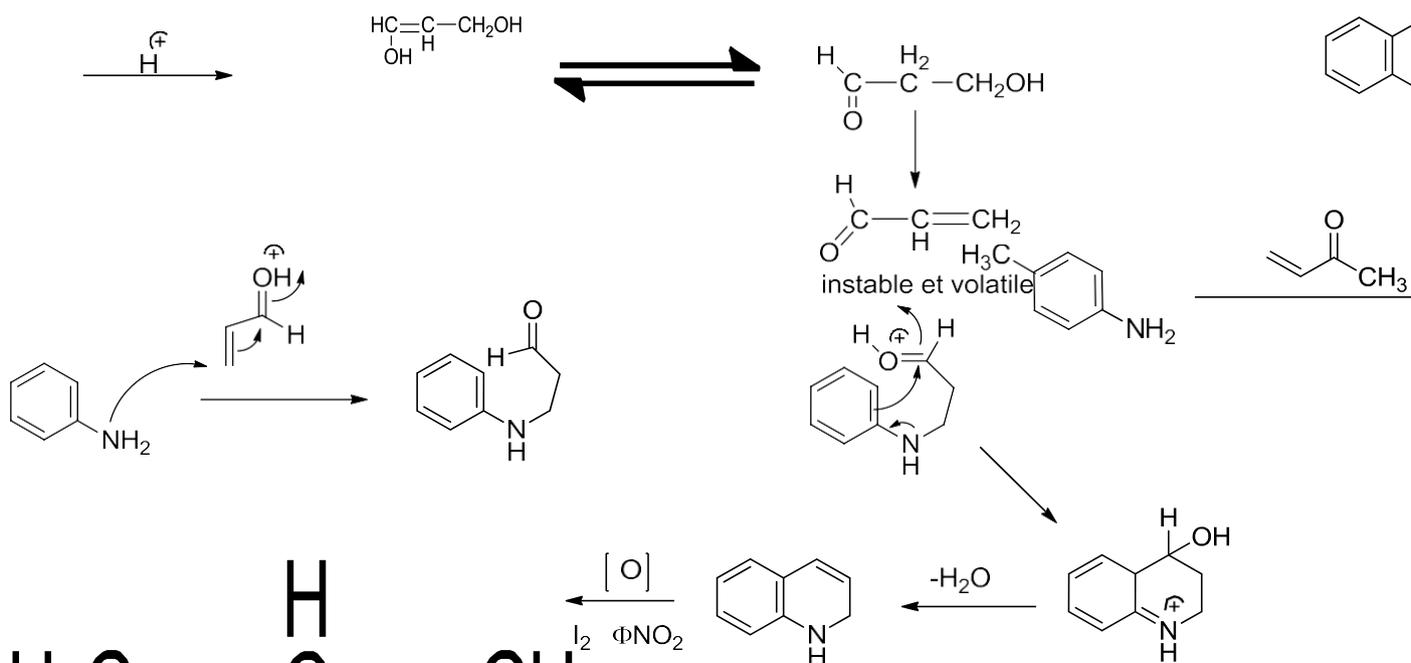


VI.4.1.2. Synthèse de SKRAUP

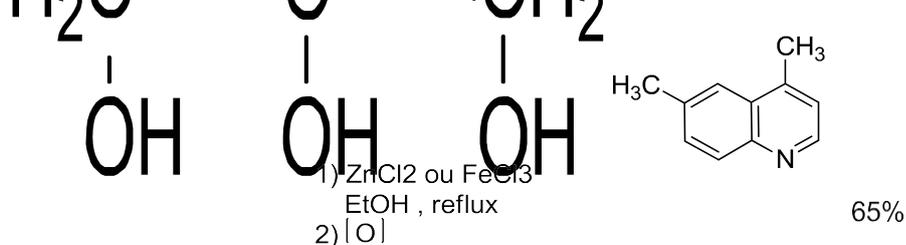
Consiste à réagir une amine aromatique sur un composé carbonyle α,β -insaturé en présence d'un catalyseur et un agent oxydant doux tel que ΦNO_2 ou As_2O_5 , une condition est imposée sur l'aniline, il faut que la position ortho soit libre. Le composé carbonyle est préparé in situ.



Mécanisme :



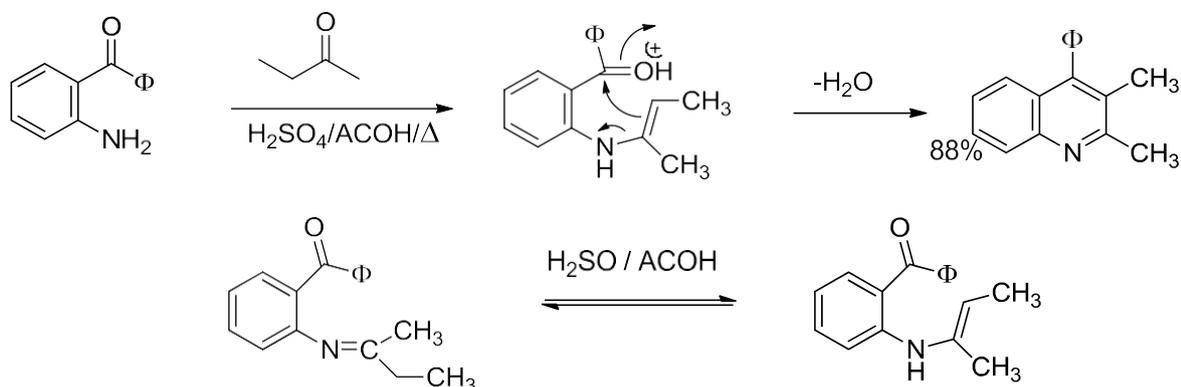
La même réaction sur une cétone α,β -insaturée:



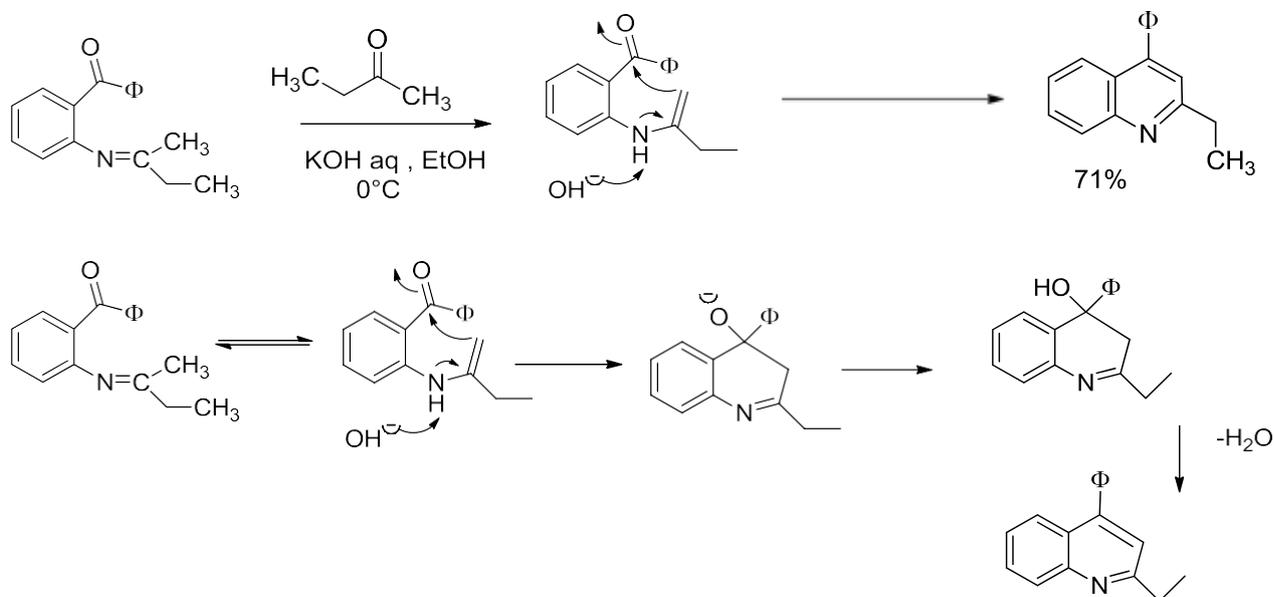
VI.4.1.3. Synthèse de FREINLANDER

Comme réactif en utilise de l'orthoaminobenzaldéhyde ou cétone et un aldéhyde méthylénique (RCH₂CHO) ou (RCOCH₂R'). Les conditions opératoires jouent un rôle important dans le déroulement de la réaction.

Milieu acide:



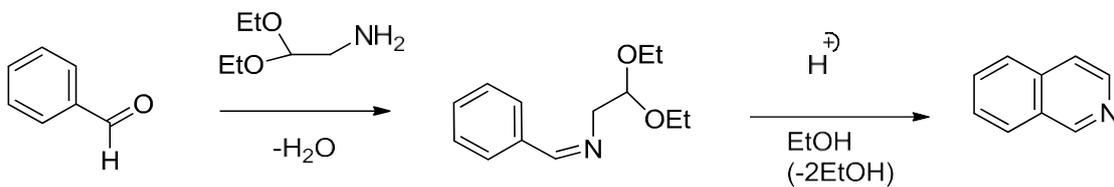
Milieu basique



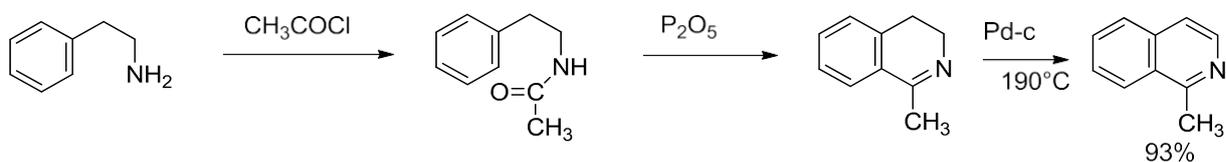
VI.4.2. L'isoquinoléine

VI.4.2.1. Synthèse de Pomeranz-Fritsch

Le benzaldéhyde réagit avec un aminoaldéhyde protégé (aminoacétaldéhyde) pour donner l'isoquinoléine



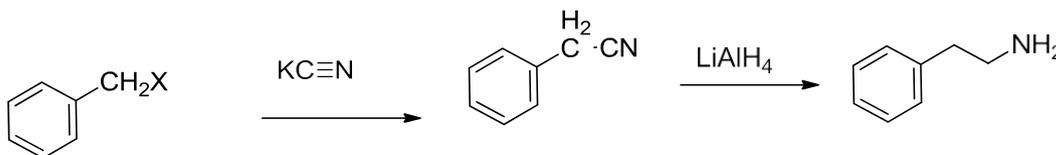
VI.4.2.2. Synthèse de Bischler-Napieralski



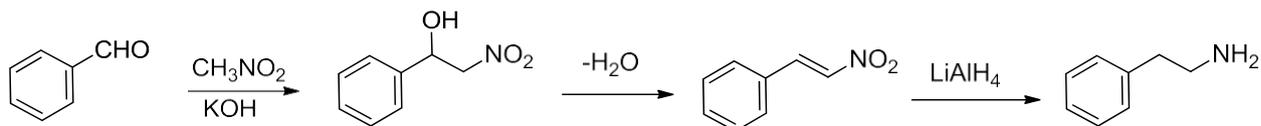
P_2O_5 est un desséchant et joue le rôle d'un acide et permet la déshydratation ainsi que la cyclisation. La déshydrogénation se fait en présence de palladium supporté sur charbon.

Quand à la synthèse du produit de départ (réactif de cette réaction), elle se fait soit :

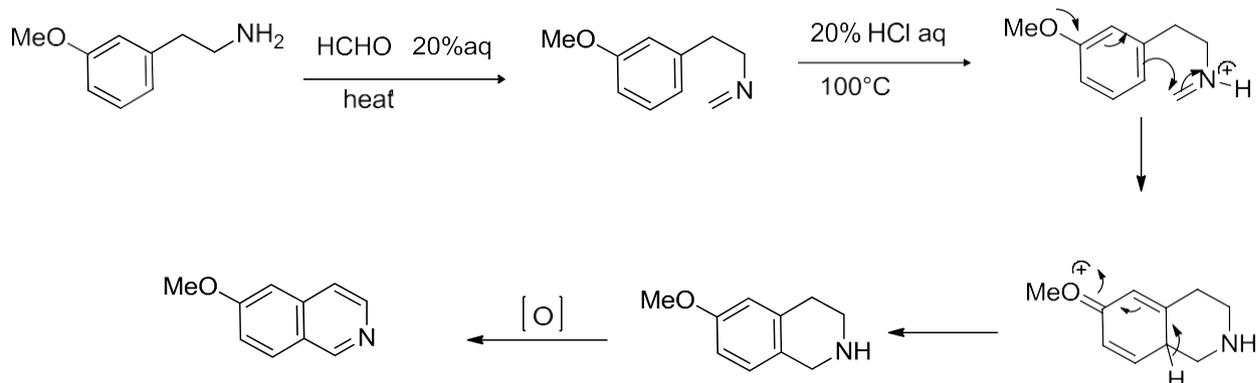
* A partir de :



* A partir de:



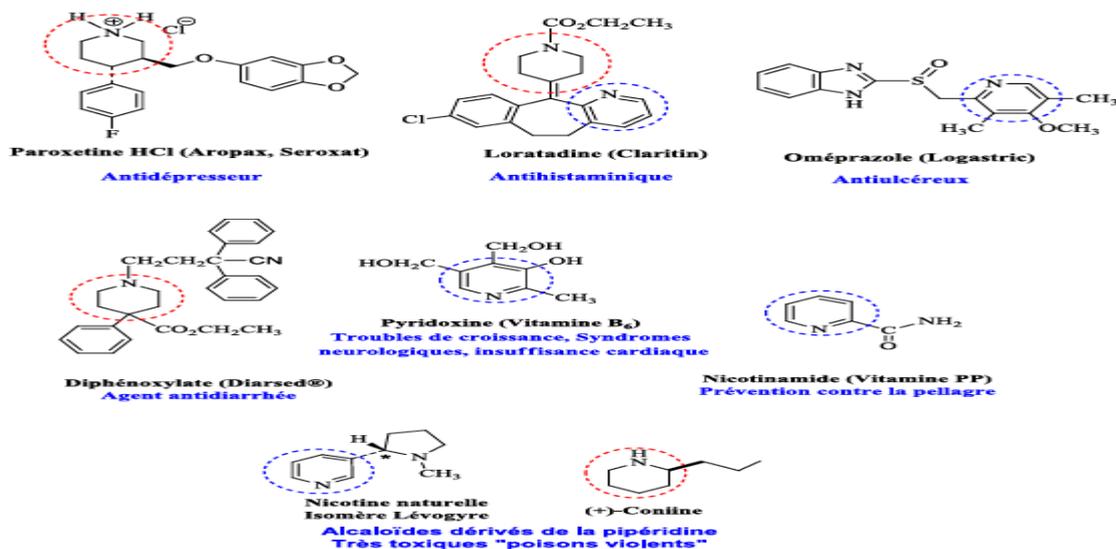
VI.4.2.3. Synthèse de SpenglerPictet



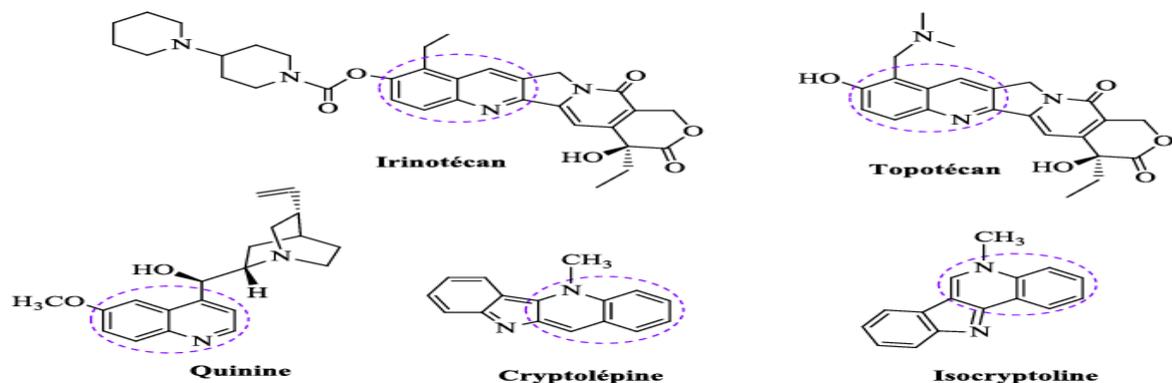
Tetrahydroisoquinoléine est oxydé en isoquinoléine.

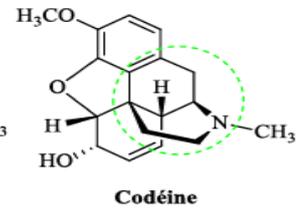
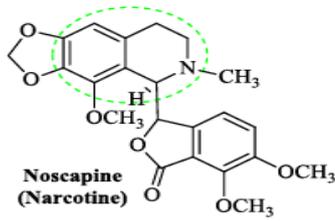
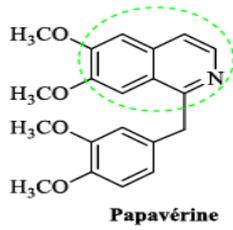
VI.5. Intérêts de quelques dérivés d'hétérocycles à six chaînons

Beaucoup d'agents pharmaceutiques renferment des hétérocycles à six chaînons, les plus fréquents à base de pyridine et de pipéridine sont illustrés ci dessous.

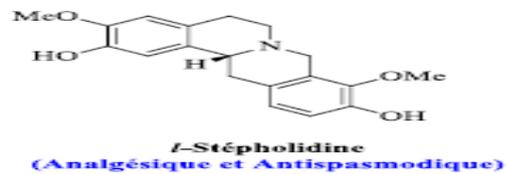
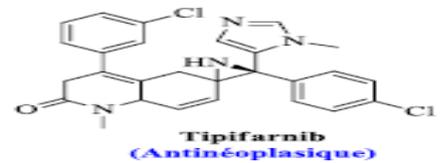
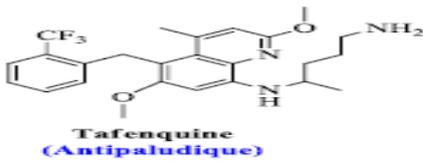
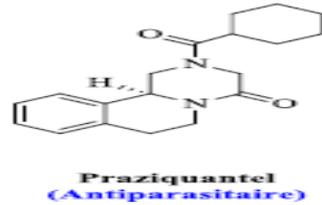
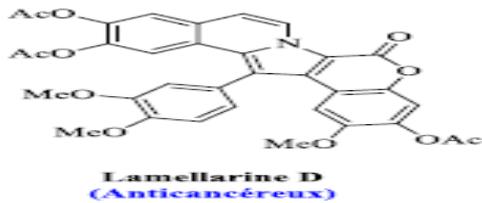
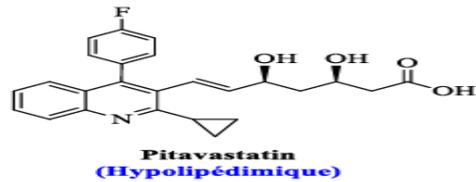
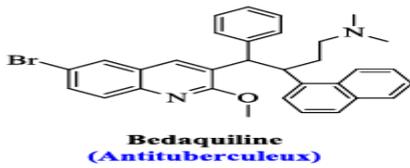


Les dérivés benzopyridiniques sont aussi très abondants dans la nature, bon nombre sont synthétisés vue leurs activités pharmacologiques intéressantes. On citera, ci-après, quelques substances :





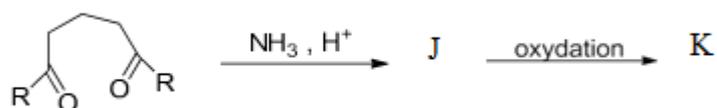
Nous proposons quelques structures de médicaments synthétisés, contenant le squelette de la quinoléine et celui de l'isoquinoléine.



VI.6. Exercices d'application

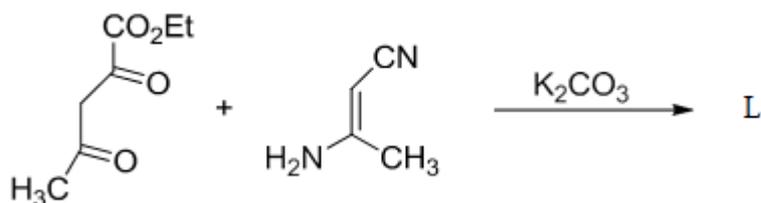
Exercice N°1 :

Compléter les réactions suivantes. A quelle famille d'hétérocycles appartient les composés J et K ? Il existe une autre variante de cette synthèse, laquelle ?



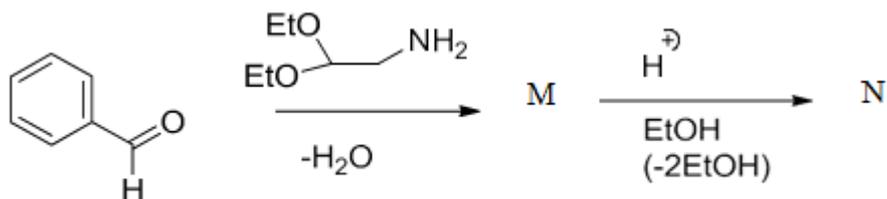
Exercice N°2 :

Compléter la réaction suivante. A quelle famille d'hétérocycles appartient le composé L ?



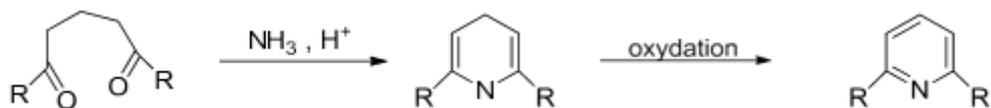
Exercice N°3 :

Compléter la réaction suivante. A quelle famille d'hétérocycles appartient les composés M et N ? Quel est le nom du composé N selon la nomenclature triviale.



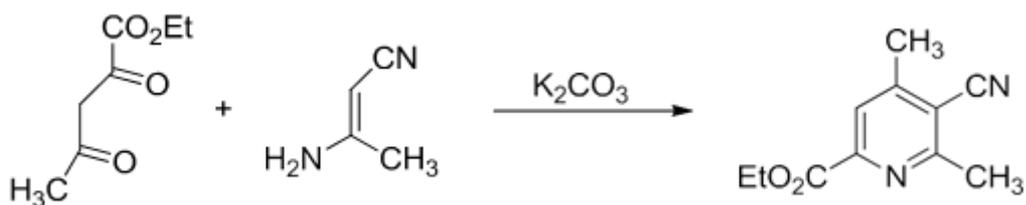
VI.7.Corrigé

Exercice N°1 :



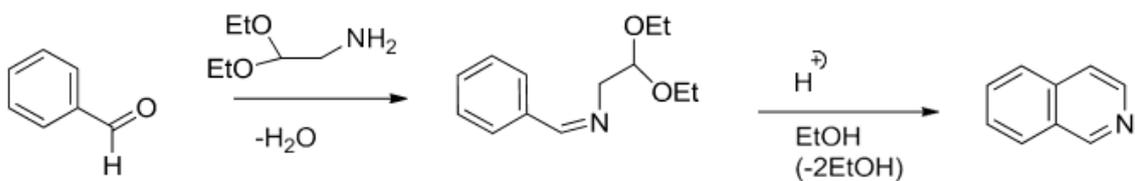
Les composés J et K sont tout les deux des hétérocycles à six chaînons. Le premier est partiellement insaturé, le second est totalement insaturé. L'autre variante de cette synthèse est l'utilisation de l'hydroxylamine.

Exercice N°2 :



Le composé L appartient à familles des Hétérocycles insaturés à six chaînons.

Exercice N°3 :



Les composés M et N sont tout les deux des hétérocycles à six chaînons. Le composé N est un dérivé benzopyridinique : C'est la quinoléine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- E. Theophil; H. Siegfried & S. Andreas. The Chemistry of Heterocycliques: Structures, Reactions, Synthesis and Applications, (2003).
10.1002/352760183X.
- 2- K.Peter, C.Vollhardt, Neil E.Schore. Traité de chimie organique. De Boeck, (1995).
- 3- M. Miocque ; C. Combet-Fanoux et H. Moskowitz. Abrégé de chimie organique tome 2 : série cyclique. Masson, 1976.
- 4- David T.Davies. Chimie des hétérocycles aromatiques. De Boeck, 1992.
- 5- J.A.Gautier, M.Miocque. Précis de chimie organique, tome 2 : série cyclique. Masson et Cie, 1969.
- 6- R. Milcent, F. Chau. Chimie Organique Hétérocyclique, Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels. Cedex A, France, 2003.
- 7- G. Bélanger. Chimie Organique Hétérocyclique. Département de chimie Faculté des sciences, Université de Sherbrooke, 2018.
- 8- R. Didier et P. Grécias. Chimie organique, Cours et exercices d'application, 3ème édition. Paris Cedex. 1996.
- 9- A. Guillemonast et J-C. Traynard. Chimie organique tome 1.Armand Colin, Paris. 1969.