

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



Polycopié de Cours

CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE

Présenté par :

Dr IGHILHRIZ KARIMA

Enseignante-chercheur

Destiné aux étudiants de master - Chimie pharmaceutique

Année universitaire 2019/2020

Préface

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, contenant au moins un hétéroatome (le plus souvent l'azote, l'oxygène ou le soufre). Ces derniers occupent une place importante en chimie organique. Ces molécules réunissent en effet dans une même structure les caractères remarquables des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques, et ceux non moins intéressants des groupements fonctionnels construits autour des hétéroatomes.

Les hétérocycles forment un groupe de très haute importance en chimie organique du fait de leur réactivité d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet, ils jouent un rôle important dans divers domaines (pharmacie, médecine, biologie, agronomie).

Ce polycopie est basée sur la nomenclature des hétérocycles suivie par les grands mécanismes réactionnels sur ces composés et leurs applications dans le domaine médical.

Ce cours débute par la nomenclature des hétérocycles qui est régie par les conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC « International Union of Pure and Applied Chemistry ». Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées : celles de Hantzsch-Widman et celles dites de remplacement et chaque règle est illustrée par des exemples. Ainsi les autres chapitres portent sur les différentes méthodes de synthèse des hétérocycles saturés et insaturés :

- *Les hétérocycles saturés qui ne comportent que des liaisons simples exemple : les époxydes, les pipéridines, les pipérazines, les oxanes, etc....*
- *Les hétérocycles insaturés qui possèdent une insaturation (en plus du cycle), c'est-à-dire au moins une liaison double dans leur cycle. Parmi les hétérocycles insaturés les plus simples sont le pyrrole, le thiophène, le furane, et la pyridine. Et les hétérocycles fusionnés à un cycle benzénique tel que l'indole, quinazoléine et isoquinazoléine.*

Ce polycopie illustre aussi quelques notions sur les nucléosides, nucléotides et les alcaloïdes.

Ce support de cours est destiné aux étudiants de différentes spécialités du domaine chimie et spécialement dans les modules de chimie organique.

Table des matières

CHAPITRE I

NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES

I.1. Définition.....	1
I.2. Règles De Nomenclature De ‘Hantzsch-Widman‘.....	1
I.3. Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome.....	3
I.4. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique.....	5
I.5. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés.....	7
I.6. Hétérocycles identiques liés entre eux.....	11
I.7. Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a».....	11
I.8. Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale.....	12

CHAPITRE II

LES HETEROCYCLES NON AROMATIQUES

II.I. AZIRIDINES

II.I.1. Introduction.....	13
II.I.2. Synthèse des aziridines.....	13
II.I.2.1. Synthèse de Gabriel.....	13
II.I.2.2. Synthèse de Mitsunobu.....	14
II.I.3. Réaction d'alkylation.....	15
II.I.4. Ouverture du cycle aziridine.....	15
II.I.4.1. En présence des halogénures d'acides.....	15
II.I.4.2. En présence des amines.....	16
II.I.4.3. En présence du chlorure de nitrosyle.....	16

II.II. OXIRANES

II. II. 1. Introduction.....	17
II.II.2. Synthèse des oxiranes.....	17
II. II.2.1. Action des peroxydes sur les oléfines	17
II. II.2.1.a. Réaction de Prileschajew.....	17
II. II.2.1.b. Réaction de Sharpless.....	18
II. II.2.3. Réaction de Darzens.....	19
II. II.2.4. Action du diazométhane sur les aldéhydes.....	19
II. II.2.5. Synthèse industrielle des oxiranes.....	20
II. II.3. Ouverture du cycle d'oxirane.....	20
II. II.3.1. Dans un milieu acide.....	20
II. II.3.2. En présence des organomagnésiens.....	21
II. II.3.3. En présence des amines.....	22
II. II.3.4. En présence triphénylphosphine.....	23

II.III. THIIRANES

II.III.1. Introduction.....	23
II.III.2. Méthodes de synthèse.....	23
II.III.2.1. Cyclisation des thiols β -substitués	23
II.III.2.2. En présence d'un oxirane.....	24
II.III.3. Ouverture du cycle thiirane.....	24
II.III.3.1. En présence de l'halogénure d'acide (HCl)	24
II.III.3.2. En présence des amines primaires, secondaires et l'ammoniac.....	24

II.IV. AZETIDINES

II.IV.1. Introduction.....	25
II.IV. 2. Synthèse des azétidines et azétidin-2-one (β -lactames).....	26
II.IV. 2. 1. Synthèse des azétidines à partir des γ -halogénoamines.....	26
II.IV. 2.2. Synthèse des β -lactames.....	26

II.IV. 2.3. Réaction de Staudinger.....	26
II.IV. 3. Ouverture des Azétidines	27
II.IV.3.1. En présence d'un acide.....	27
II.IV.3.2. En présence d'une base.....	27
II.IV.3.3. En présence de l'amine.....	27
II.IV.3.4. En présence des halogénures d'alkyles.....	27

II.V. OXETANES

II.V.1. Introduction.....	28
II.V. 2. Synthèse des oxétanes et oxétan-2-ones.....	28
II.V. 2.1. Cyclisation des γ -halogénoalcool.....	28
II.V. 2.2. Réaction de Paterno- Büchi.....	29
V.2.3. Synthèse des oxetan-2-ones ou β -lactones.....	30
II.V. Ouverture des oxetanes et oxetan-2-ones.....	30
II.V.3.1. En présence d'une base.....	30
II.V.3.2. En présence des amines.....	30
II.V.3.3. En présence des organomagnésiens.....	31

II.VI. THIETANES

II.VI.1. Introduction.....	31
II.VI.2. Synthèse des thiétanes.....	31
II.VI.2.1. A partir des sels de monothiouronium.....	31
II.VI.2.2. A partir d'un composé dihalogéné.....	32
II.VI.2.3. A partir d'une cétone α,β -insaturé.....	32
II.VI.3. Ouverture des thiétanes.....	32
II.VI.3.1. En présence des amines.....	32
II.VI.3.2 En présence d'un composé dihalogéné	33
II.VI.4. Oxydation de thiétane	33

II.VII. PYRROLIDINES

II.VII. 1. Introduction.....	33
II.VII.2. Synthèse des Pyrrolidines.....	34
II.VII.2.1. Réduction des pyrroles.....	34
II.VII.2.2. En présence des 1,4-dihalogénés.....	35
II.VII.2.3. En présence des amines primaires ou l'ammoniac.....	35
II.VII.2.4. En présence des acides aminés.....	35
II.VII.2.5. Synthèse de la nicotine.....	36
II.VII.3. Différentes réactions des Pyrrolidines.....	37
II.VII.3.1. Synthèse du nitrosopyrrolidine.....	37
II.VII.3.2. En présence des cétones.....	37
II.VII.3.3. En présence des halogénures d'alkyles.....	38

II.VIII. TETRAHYDROFURANES

II.VIII.1. Introduction.....	38
II.VIII.2. Synthèse des tétrahydrofuranes.....	39
II.VIII.2.1. Réduction des furanes.....	39
II.VIII.2.2. Synthèse de la tétrahydrofuranes α -iodo méthylés.....	39
II.VIII.2.3. Cyclodéshydratation des 1,4-diols.....	39
II.VIII.3.Ouverture du cycle THF.....	40

II.IX. THIOLANES

II.IX.1. Introduction.....	40
II.IX.2. Synthèse des Thiolanes.....	40
II.IX.2.1. Réduction des thiophènes.....	40
II.IX.2.2. en présence d'un composé dihalogénés.....	41
II.IX.2.3. en présence de Tétrahydrofurane.....	41

II.X. PIPERIDINES

II.X.1. Introduction.....	41
II.X.2. Synthèse des pipéridines.....	42
II.X. 2.1. Réduction de la pyridine.....	42
II.X.2.2. Réaction de Bieckmann.....	42
II.X.2.3. Synthèse de la Conine.....	43
II.X.3. Ouverture des pipéridines.....	43
II.X.3.1. Élimination de Hofmann.....	43
II.X.3.2. Réaction de Von brawn.....	44
II.X.3.2. en présence d'eau oxygénée.....	44

II.XI. TETRAHYDROPYRANES

II.XI. 1. Introduction.....	45
II.XI. 2. Synthèse des tétrahydropyranes.....	45
II.XI. 2.1. Cyclodéshydratation de la 1,5-pentandiols.....	45
II.XI. 2.2. En présence des 4-hydroxybutyloxiranes.....	46
II.XI.2.3. Réaction d'hétéro-Diels-Alder.....	46
II.XI.2.3. Réaction de Williamson.....	47
II.XI.2.3. Réaction de Prins.....	47
II.XI.2.3. Halogénéation.....	47

II.XII. THIANES

II.XII. 1. Introduction.....	48
II.XII. 2. Synthèse des Thianes.....	48
II.XII. 2.1. En présence de la 1,5-dibromopentane.....	48
II.XII. 2.2. En présence de 5-bromopentane-1-thiol.....	48

CHAPITRE III

LES HETEROCYCLES AROMATIQUES A CINQ CHAINONS

III.I. PYRROLES

III.I. 1. Introduction.....	49
III.I.2. Synthèse des pyrroles.....	49
III.I.2.1. Synthèse de Paal-Knorr.....	49
III.I.2.2. Synthèse de Knorr	50
III.I.2.3. Synthèse de Hantzsch.....	51
III.I.2.4. Synthèse de Van Leusen.....	51
III.I.2.5. A partir des composés 1,3-dicarbonylés et de glycinates.....	52
III.I.2.5. Synthèse de Trofimov.....	43
III.I.3. Réactivité des pyrroles	53
III.I.3.1. Réaction de substitutions électrophiles.....	53
III.I.3.1.a. Formylation de Vilsmeier-Haack.....	53
III.I.3.1.b. Acylation.....	54
III.I.3.2. Oxydation.....	54

III.II. FURANES

III.II. 1. Introduction.....	55
III.II.2. Synthèse des Furanes.....	56
III.II.2.1. Synthèse de Paal-Knorr.....	56
III.II.2.2. Synthèse de Feist-Benary.....	56
III.II.2.3. Cyclisation des cétones alléniques.....	57
III.II.2.4. Transformation d'oxazoles.....	57
III.II.2.5. Réactions de sels de sulfoniums alléniques.....	58
III.II.2.6. A partir des composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés.....	60
III.II.3. Réactivité des Furane.....	61
III.II. 3.1. Réaction de la substitution électrophile aromatique.....	61
III.II.3.a. Bromation.....	61

III.II.3. b. Nitration.....	61
III.II.3. c. Acylation de Friedel-Craft.....	61
III.II.3. d. Formylation de Vilsmeier.....	62
III.II.3. e. Réaction d'alkylation.....	62

III.III.THIOPHENES

III. III. 1. Introduction.....	63
III. III.2. Synthèse des thiophènes.....	64
III. III.2.1. Synthèse de Paal-Knorr.....	64
III. III.2.2. Synthèse de Hinsberg.....	64
III. III.2.3. Réaction de Gewalt.....	65
III. III.2.4. A partir des 1,3-diynes.....	66

III. VI. INDOLES

III. VI.1. Introduction.....	67
III. VI.2. Synthèse des Indoles.....	68
III. VI.2.1. Synthèse de Fischer.....	68
III. VI.2.2. Synthèse de Bischler-Möhlau.....	68
III. VI.2.3. Synthèse de Leimgruber-Batcho.....	69
III. VI.2.4. Synthèse de Reissert	69
III. VI.2.5. Synthèse de Gassman.....	70
III. VI.2.6. Synthèse de Nenitzescu.....	71
III. VI.3. Réactivité des indoles.....	71
III. VI.3.1. Réaction de vilsmeier-haack (formylation)	71
III. VI.3.2. Oxydation de l'indole.....	72

CHAPITRE IV
LES HETEROCYCLES AROMATIQUES A SIX CHAINONS

IV. I. PYRIDINE ET DERIVES

IV. I. 1. Introduction.....	73
IV. I.2. Réactivité des pyridines.....	73
IV. I.2.1. Réactions de substitution nucléophile.....	73
IV. I. 2.2. Réactions de substitution électrophile.....	74
IV. I.3. Synthèse des pyridines.....	74
IV. I.3.1. Synthèse de Guareschi-Thrope.....	74
IV. I.3.2. Synthèse de Hantzsch.....	75
IV. I.3.3. A partir des furanes.....	76
IV. I.3.4. A partir des composés 1,5-dicarbonylés.....	77
IV. I.3.5. en présence d'une énamine.....	78

IV. II. QUINOLEINE ET DERIVES

IV. II.1. Introduction.....	78
IV. II.2. Méthodes de synthèse des quinoléines.....	79
IV. II.2.1. A partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés.....	79
IV. II.2.1.a. Synthèse de Combes.....	79
IV. II.2.1.b. Synthèse de Conrad–Limpach–Knorr.....	80
IV. II.2.2. Synthèse de Skraup.....	81
IV. II.2.3. Synthèse de Friedländer.....	82
IV. II.2.4. Synthèse de Pfitzinger.....	83
IV. II.2.5. Synthèse multi-composants.....	83
IV. II.2.5.a. Synthèse de Doebner.....	83
IV. II.2.5.b. Synthèse de Wang.....	84
IV. II.2.6. Synthèse de la chloroquine.....	84

IV. III. ISOQUINOLEINE ET DERIVES

IV. III.1. Introduction.....	85
IV. II.2. Méthodes de synthèse des isoquinoléines.....	86
IV. III.2.1. Synthèse de Pomeranz–Fritsch.....	86
IV. III.2.2. Synthèse de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams)	86
IV. III.2.3. Synthèse de Pictet-Spengler.....	87
IV. III.2.4. A partir d'indène.....	88

CHAPITRE V

PYRIMIDINES ET PURINES

V.I. PYRIMIDINES

V.I.1. Introduction.....	89
V.I.2. Propriétés des bases Pyrimidiques.....	89
V.I.2.1. Tautomérie.....	89
V.I.2.2. Protonation-déprotonation en fonction du pH.....	90
V.I.3. Méthodes de synthèse des pyrimidines.....	90
V.I.3.1. Réaction de Biginelli.....	90
V.I.3.2. Synthèse de Pinner.....	92
V.I.3.3. Synthèse de triméthoprime (antibiotique)	92
V.I.3.4. Synthèse de Fischer.....	94
V.I.3.5. Synthèse de Boarland et McOmie.....	94

V.II. PURINES

V.II.1. Introduction.....	94
V.II.2. Tautomérie.....	95
V.II.3. Synthèse des purines.....	95

V.II.3.1. Synthèse de hypoxanthine.....	95
V.II.3.2. Action de l'acide formique sur les pyrimidines.....	97
V.II.3. Synthèse de la caféine.....	97
V.II.3.4. Synthèse de l'hypoxanthine (ou purin-6(1 <i>H</i>)-one)	99
V.II.3.5. Synthèse de xanthine.....	99

V.III. Nucléosides et Nucléotides

V.III.1. Les nucléosides.....	99
V.III.2. Les nucléotides.....	100
V.III.3. Nomenclature des nucléosides et nucléotides.....	101
V.III.4. Structure de l'ADN.....	102

CHAPITRE VI ALCALOÏDES

VI.1. Historique.....	103
VI.2. Définition.....	103
VI.3. Distribution, localisation et fonction des alcaloïdes.....	103
VI.4. Classification.....	104
VI.4.1. Classification structurale.....	104
VI.4.2. Classification biogénétique.....	105
VI.5. Propriétés physico-chimiques.....	110
VI. 6. Effet thérapeutique des alcaloïdes.....	110
VI. 7. Les alcaloïdes comme médicaments.....	111

Références bibliographiques.....	113
----------------------------------	-----

I. Nomenclature des hétérocycles

I.1. Définition

Un composé hétérocyclique est un composé cyclique dans lequel un atome ou plusieurs carbone est remplacé par un hétéroatome : l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, l'arsenic et le silicium. Exemples de composés organiques hétérocycliques (Figure I.1) :

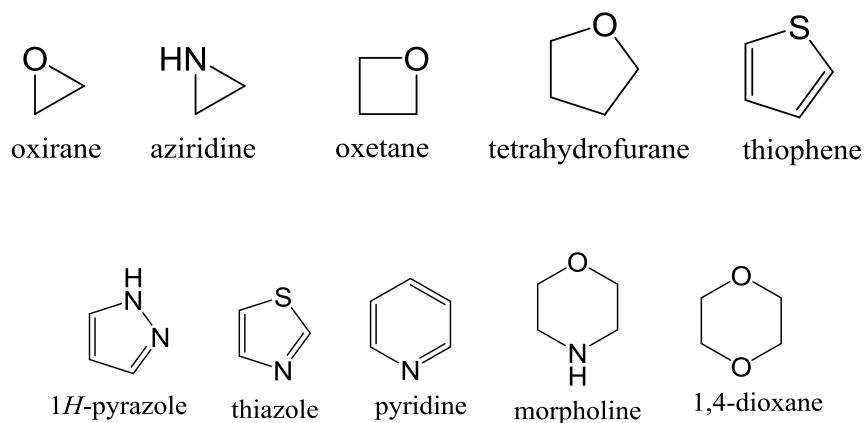


Figure I.1 : Exemples de composés organiques hétérocycliques.

I.2. Règles De Nomenclature De 'Hantzsch-Widman'

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés par convention pour la dénomination d'un hétérocycle. (Tableau 1) sont indiqués les préfixes et leur ordre de priorité $O > S > Se > N \dots$. Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel le préfixe sera, (oxa (O), puis aza (N) car $O > N$). 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.

Le nom d'un hétérocycle est composé de trois parties :

Le préfixe : (le nombre, la nature et les positions des hétéroatomes)

La racine (la taille du cycle)

Le suffixe (Terminaison) : Décrivent la taille et le degré de saturation du cycle.

Tableau I.1 : Préfixe des hétéroatomes

Priorité	Elément	Préfixe
1	O (oxygène)	oxa
2	S (soufre)	thia
3	Se (sélénium)	sélena
4	N (azote)	aza
5	P (phosphore)	phospha
6	As (arsenic)	arsa
7	Sb (antimoine)	stiba
8	Bi (bismuth)	bisma
9	Si (silicium)	sila
10	Ge (germanium)	Germa
11	Sn (étain)	Stanna
12	Pb (plomb)	Plomba
13	B (bore)	Bora
14	Hg (mercure)	Mercura

Si un composé cyclique possède deux, trois ou quatre hétéroatomes identiques, on utilise les préfixes suivants : di (2), tri (3), tetra (4), penta (5), hexa (6), hepta (7),....

Exemple : pour deux atomes d'oxygènes : dioxa

Trois atomes d'oxygènes : trioxa

Quatre atomes d'azote ; tétraza

Le nombre de chaînon constituant le cycle est indiqué par deux suffixes, l'un pour les cycles insaturés et l'autre pour les composés saturés (tableau I.2).

Tableau I.2 : Suffixe (Terminaison) des hétérocycles

Nombre de chaînon du cycle	Cycle insaturé		Cycle saturé	
	Non azoté	azoté	Non azoté	azoté
3	Irène	irine	Irane	iridine
4	Ete		Etane	étidine
5	ole		Olane	olidine
6	Ine (O, S, Se, Te, Bi, Hg) Ine (N, Si, Ge, Sn, Pb) Inine (B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb)	Ine Ine inine	Ane Inane inane	
7	épine		épane	
8	ocine		ocane	
9	onine		onane	
10	écine		écane	

I.3. Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome

Pour les monocycles à un hétéroatome, la numérotation débute toujours à partir de l'hétéroatome. Les composés partiellement saturés débutants par les préfixes dihydro, trihydro, tétrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Le sens de rotation est celui qui fournit la somme de l'indice le plus faible.

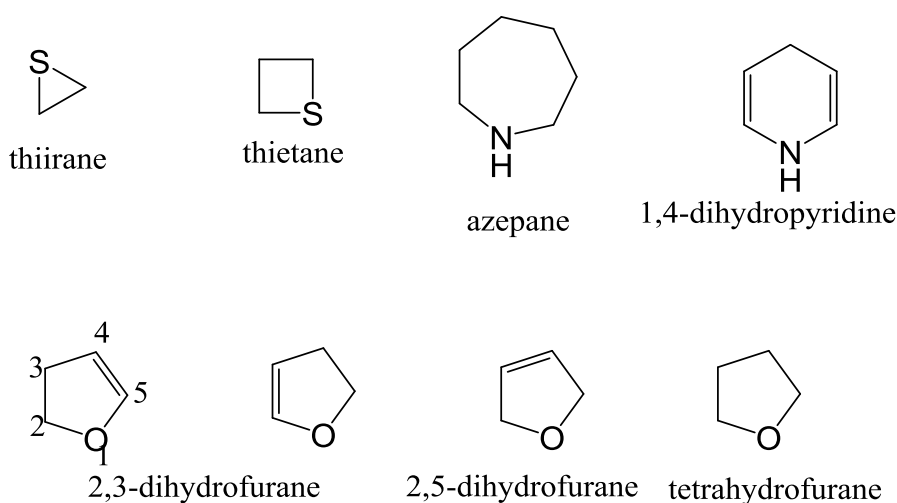
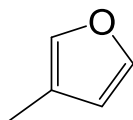


Figure I.2 : Exemples de monocycles saturés.

Si un hétérocycle comporte des radicaux tels que le méthyle, l'éthyle, nitro.... alors le nom sera comme suit :

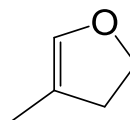
Indice du radicale-le nom du radicale-nom de l'hétérocycle

Exemples :



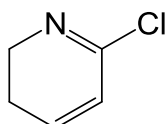
3-methylfuran

et non 4-methylfuran

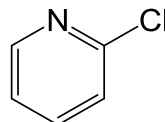


4-methyl-2,3-dihydrofuran (4+2+3=9)

et non 3-methyl-4,5-dihydrofuran (3+4+5=12)



6-chloro-2,3-dihydropyridine

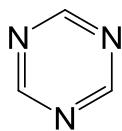


2-chloropyridine

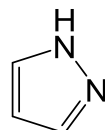
Figure I.3 : Exemples de monocycles substitués.

Remarque :

- la saturation au niveau d'un seul atome d'un composé monocyclique est précédé par un *nH* (n : numéro du carbone, H italique).



1,3,5-triazine



1H-1,2-diazole ou (1H-pyrazole)

Figure I.4 : Exemples de molécules comportant plusieurs hétéroatomes de même nature.

I.4. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (figure I.5) :

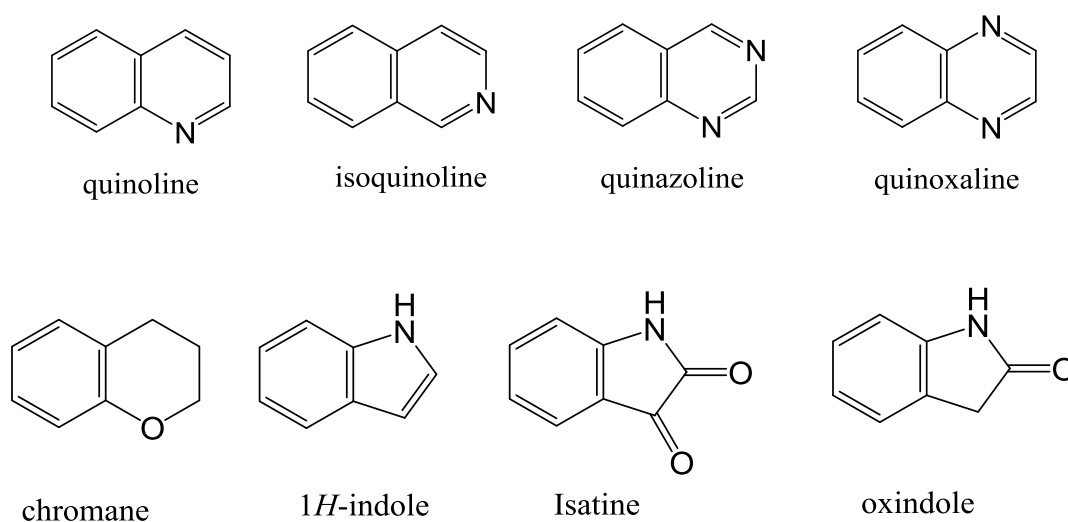


Figure I.5 : Exemples des systèmes bicycliques.

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un hétérocycle à dénomination triviale, ou pour un système ne comportant qu'un hétéroatome, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désigner par une lettre en partant de «a» pour la liaison hétéroatome–carbone la plus proche du cycle benzénique. Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle (figure I.6).

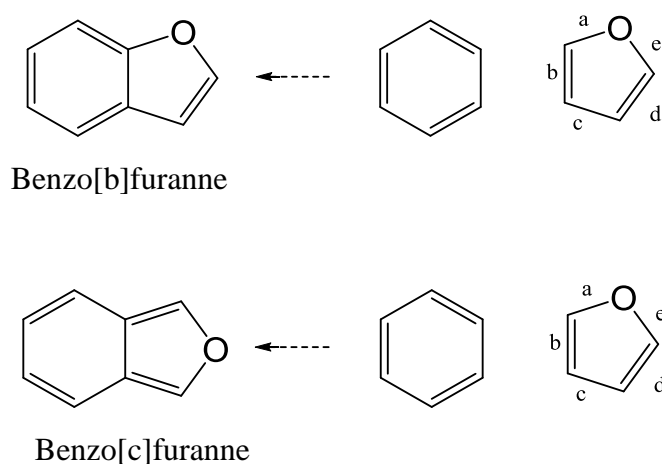


Figure I.6 : Un cycle benzénique accolé à un furanne.

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

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

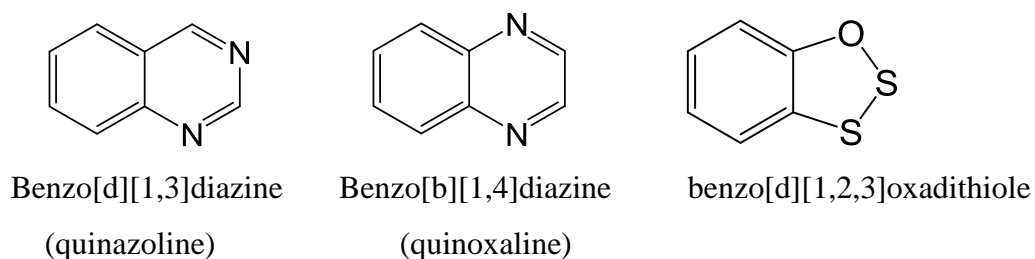


Figure I.7 : Composés bicycliques comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroatomes.

Il faut préciser la position de substituants sur le composé bicyclique, ou encore la position de «H» sur l'hétérocycle, on doit alors numéroter le composé en entier. Cette numérotation, n'a rien à voir avec la numérotation des hétéroatomes utilisée pour nommer l'hétérocycle. Ce sont deux numérotations indépendantes.

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

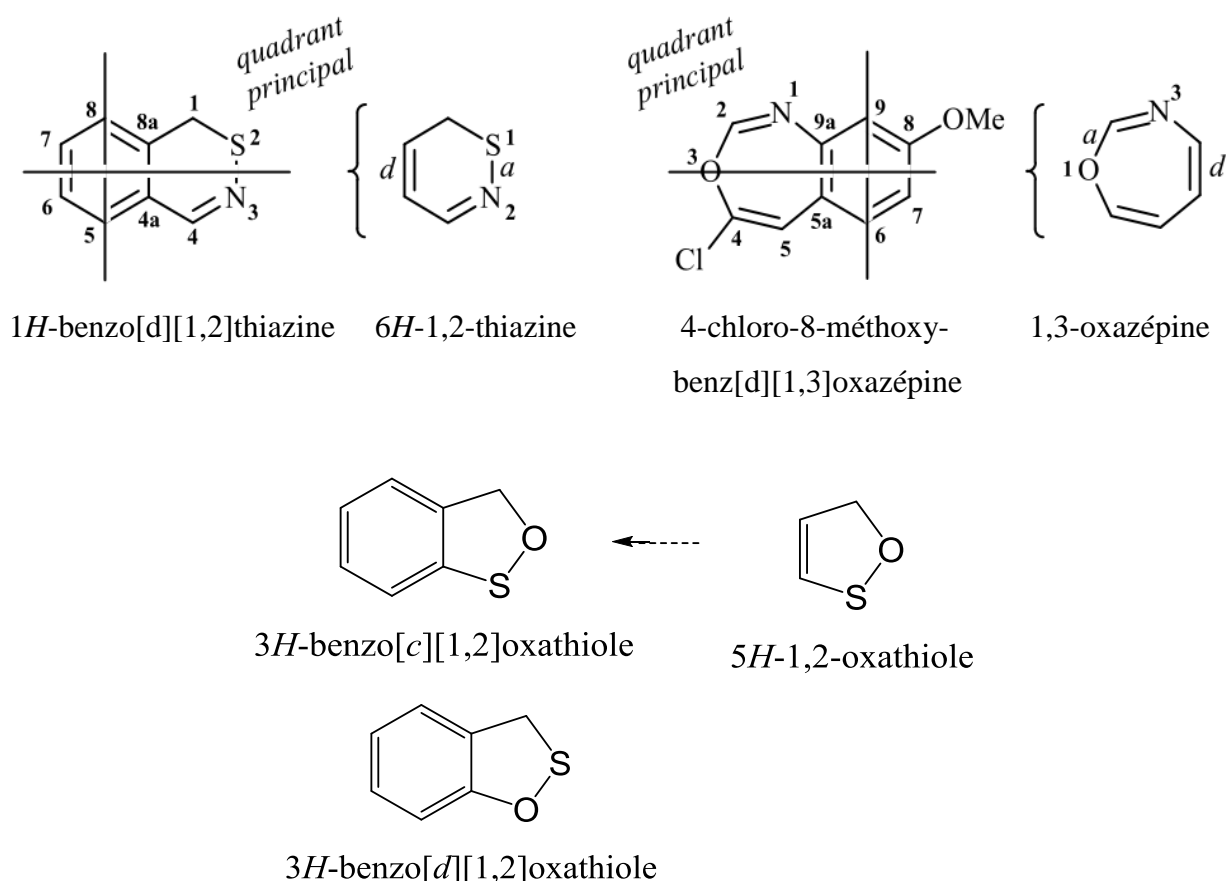


Figure I.8 : Numérotation des Composés bicycliques.

I.5. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

La nomenclature de ces molécules qui sont souvent complexes, nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme constituant de base. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle «secondaire» dont quelques-unes sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau I.3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe	Hétérocycle	Préfixe
pyrrole	Pyrrolo	Azole	Azolo
furane	Furo	Oxole	Oxolo
thiophène	Thiéno	Thiole	Thiolo
imidazole	Imidazo	Diazole	Diazolo
pyridine	Pyrido	Azine	Azino
quinoléine	Quino	Pyrimidine	Pyrimidino
isoquinoléine	isoquino		

Pour choisir l'hétérocycle prioritaire pour la dénomination de la molécule, on doit tenir compte des règles suivantes :

Règle 1 : La structure de base est l'hétérocycle contenant un ou plusieurs cycles condensés connue par leurs noms triviaux.

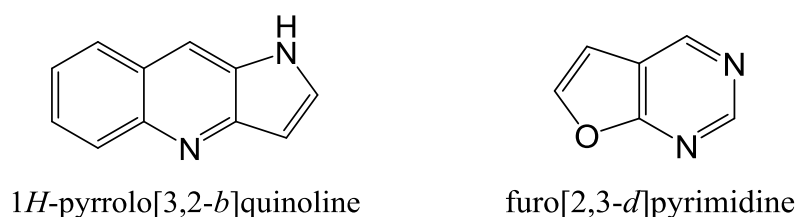


Figure I.9 : Structure du 1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]quinoline et de la furo[2,3-*d*]pyrimidine.

Règle 2 : Dans un composé hétérocyclique condensé, le noyau azoté est toujours prioritaire.

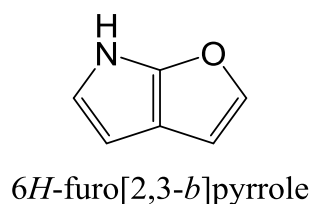


Figure I.10 : Structure de la 6*H*-furo[2,3-*b*]pyrrole.

Règle 3 : Dans le cas des hétérocycles avec le même hétéroatome, le cycle le plus grand sera prioritaire.

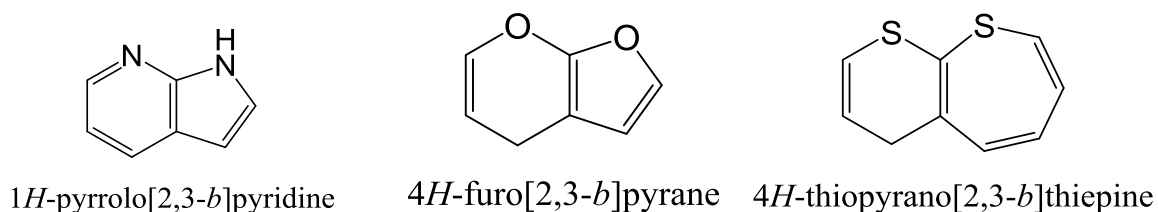


Figure I.11 : Hétérocycles bicycliques avec le même hétéroatome.

Règle 4 : Dans le cas où on a deux cycles azotés, l'hétérocycle le plus azoté est prioritaire.

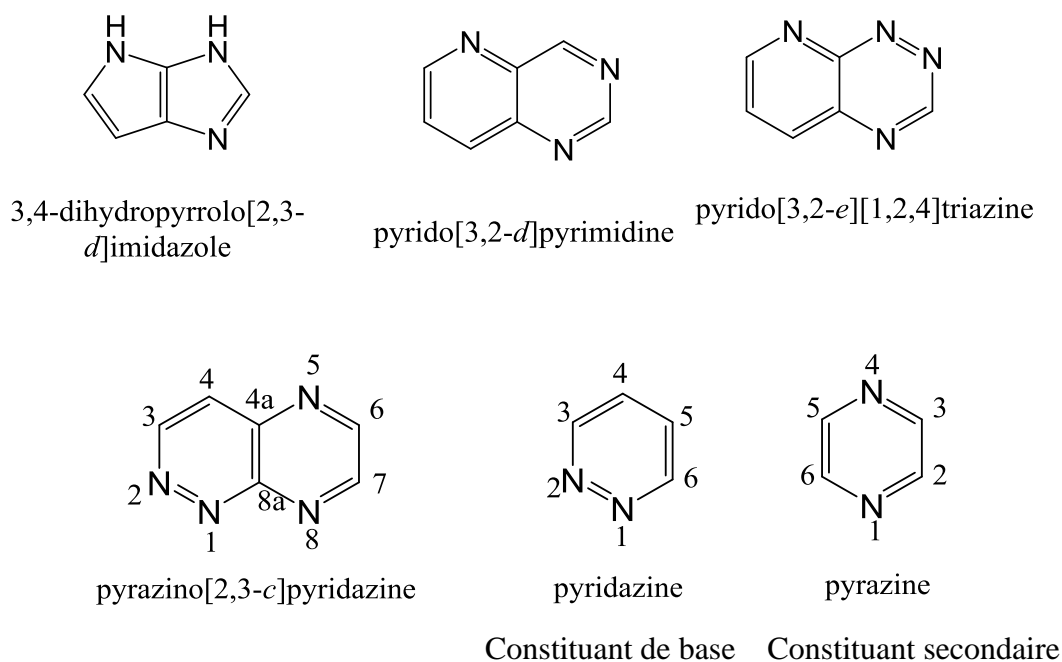


Figure I.12 : Hétérocycles bicycliques azotés.

Remarque : Pour les systèmes possédant 2 hétéroatomes identiques, on prend comme base le cycle qui porte l'indice le plus faible (lors de la séparation).

Règle 5 : Si les deux cycles ne contiennent pas de l'azote, le cycle prioritaire est celui qui possédant l'atome prioritaire.

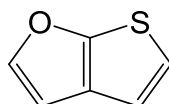


Figure I.13 : Structure de thieno[2,3-*b*]furane.

Règle 6 : Un hétérocycle qui contient plus d'hétéroatome sera prioritaire.

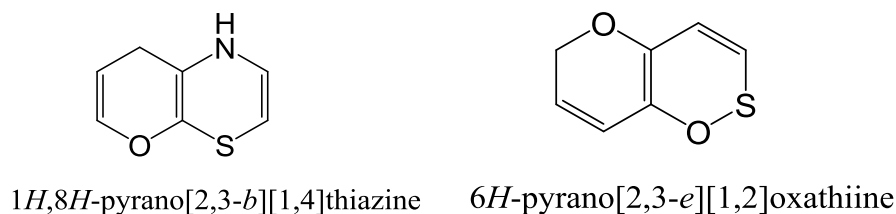


Figure I.14 : Hétérocycles bicycliques contenant plusieurs hétéroatomes.

Règle 7 : Les liaisons du constituant de base se voient attribuer une lettre en italique en suivant l'ordre alphabétique : "a" pour la liaison 1,2, "b" pour la liaison 2,3, "c" pour la liaison 3,4.....

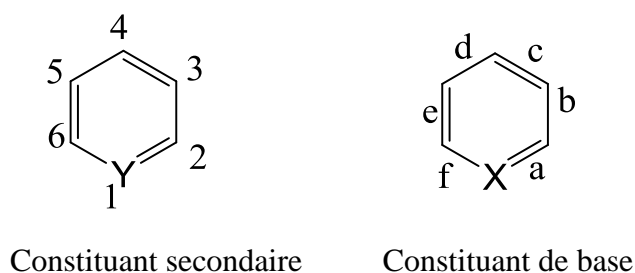
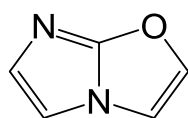


Figure I.15 : Numérotation des hétérocycles.

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



imidazo[2,1-*b*]oxazole

Figure I.16 : Structure de l'imidazole [2,1-*b*]oxazole.

Ici, l'oxazole est celui qui a la plus grande diversité d'hétéroatomes.

Règle 9 : Un hétérocycle est toujours prioritaire sur un carbocycle.

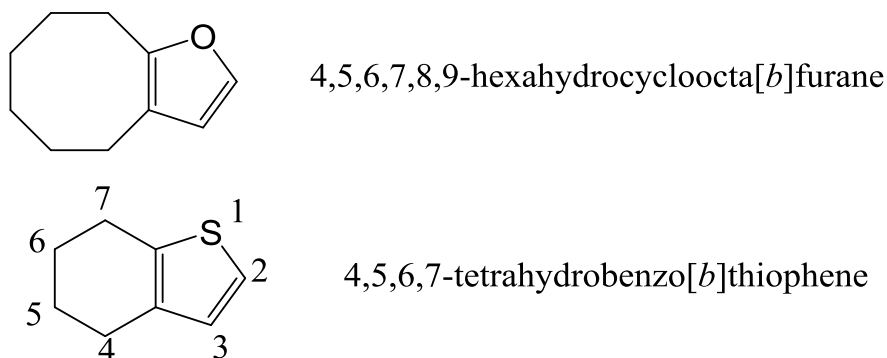


Figure I.17 : Hétérocycles collés à un carbocycle.

I.6. Hétérocycles identiques liés entre eux

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

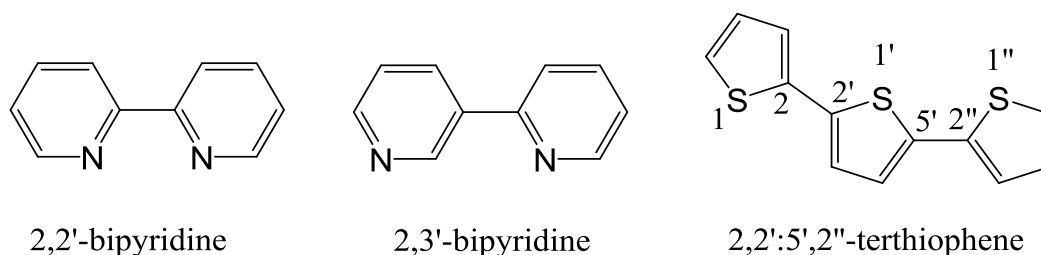


Figure I.18 : Hétérocycles identiques liés entre eux.

I.7. Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a»

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes. Comme tous les préfixes du **tableau I.1** se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a». On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivis d'un tiret.

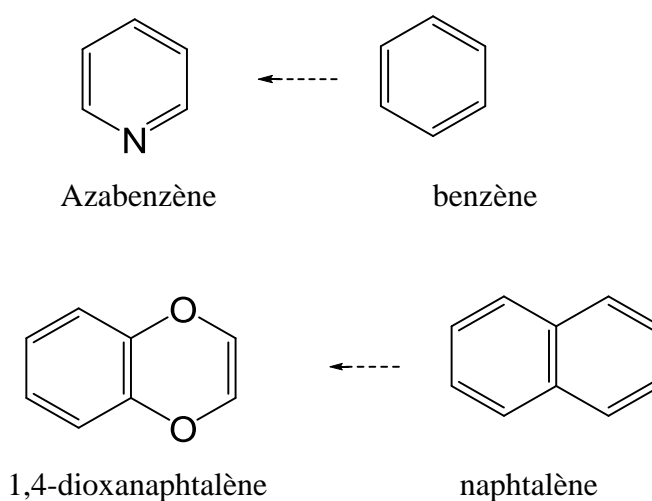


Figure I.19 : Exemples de nomenclature de remplacement.

I.8. 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.

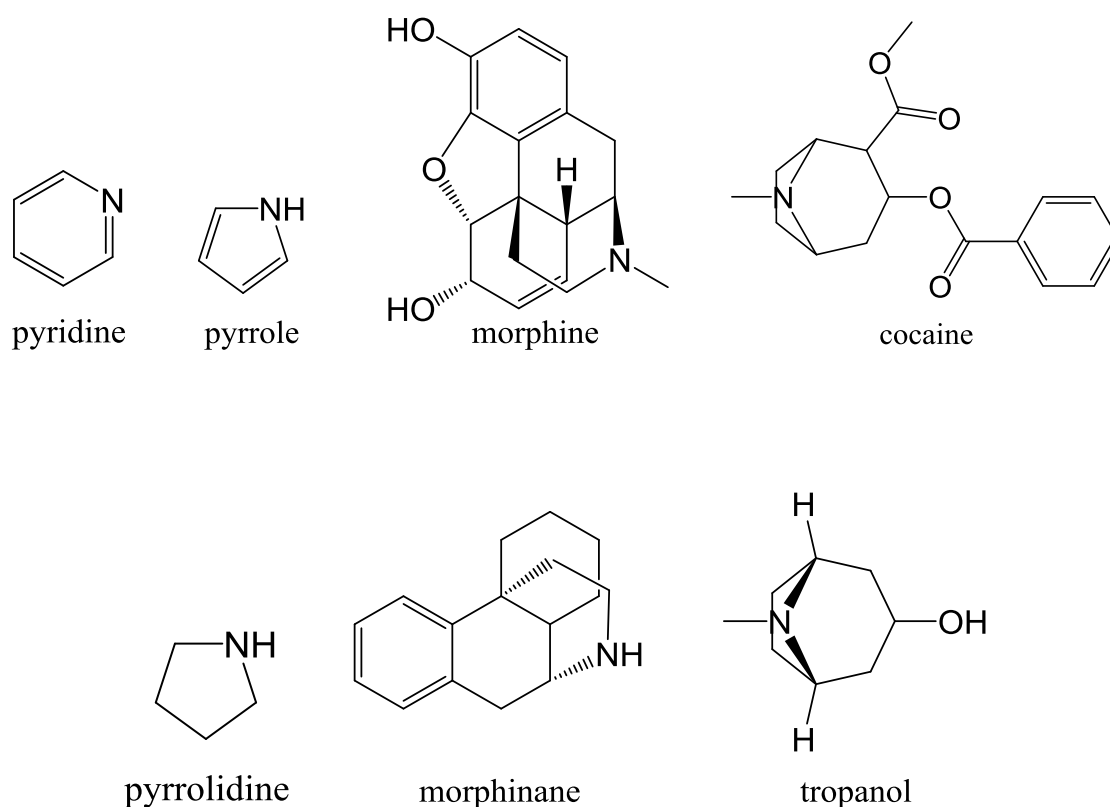


Figure I.20 : Exemples de la nomenclature spécifique.

II.I. AZIRIDINES

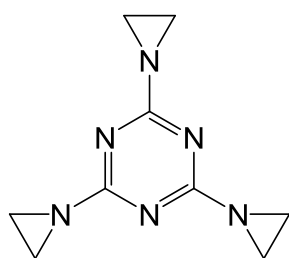
II.I.1. Introduction

L'aziridine (ou azacyclopropane, diméthylènimine ou bien cyclodiméthylène amine), est un hétérocycle azoté à trois chaînons de formule brute C_2NH_5 caractérisé par sa très forte odeur ammoniacale (figure II.1).

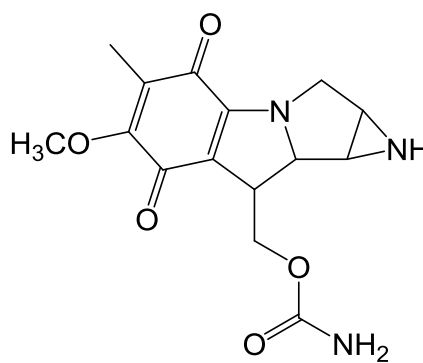


Figure II.1 : Structure de l'aziridine

Le motif d'aziridine est présent dans certains produits naturels et synthétiques ayant une activité biologique (figure II.2).



Persistol (anti-cancéreux)



Mytocyne A (anti-biotique)

Figure II.2 : Exemples des composés aziridiniques biologiquement actifs.

Les aziridines sont *N*-analogues des époxydes et comme eux elles peuvent être des intermédiaires intéressants pour un grand nombre de transformation.

II.I.2. Synthèse des aziridines

II.I.2.1. Synthèse de Gabriel

La Synthèse de Siegmund Gabriel est une réaction chimique qui transforme les halogénures d'alkyle en amine. Une de ces réactions, la cyclisation de β -chloramines qui consiste à l'ouverture du cycle époxyde suivie par une réaction de chloration en présence du chlorure de thionyle. L'aziridine est obtenue après cyclisation.

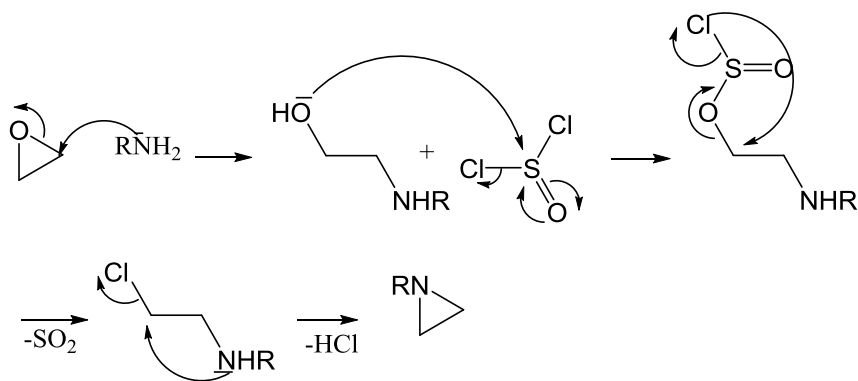


Schéma II.1 : Synthèse de Gabriel.

II.I.2.2. Synthèse de Mitsunobu

Les aziridines peuvent être préparé à partir des β -hydroxylamines en utilisant le Réactif de Mitsunobu (triphényl phosphine (PPh_3) / diéthyl azodicarboxylate (DEAD)).

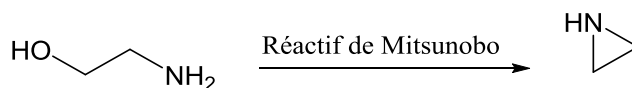


Schéma II.2 : Synthèse de Mitsunobu.

Mécanisme d'obtention d'aziridine via la réaction de Mitsunobu

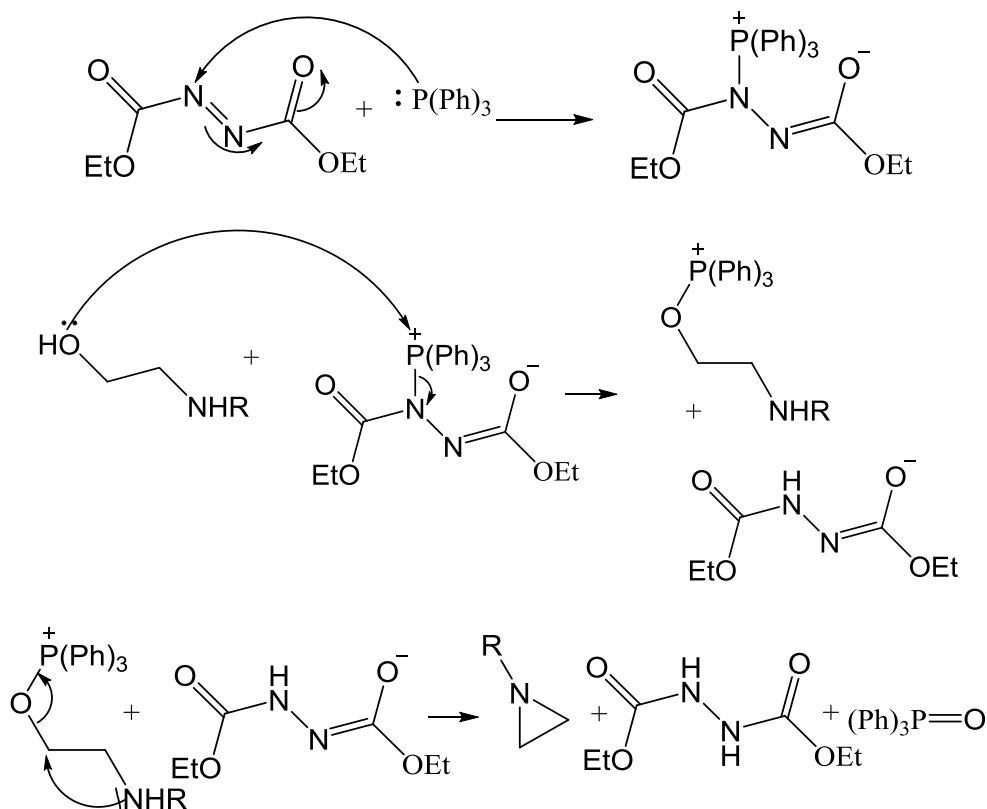


Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel de Mitsunobu.

II.I.3. Réaction d'alkylation

Les aziridines non substituées sont considérés comme des amines secondaires, C'est à dire ils peuvent être alkylés (Schéma II.4).

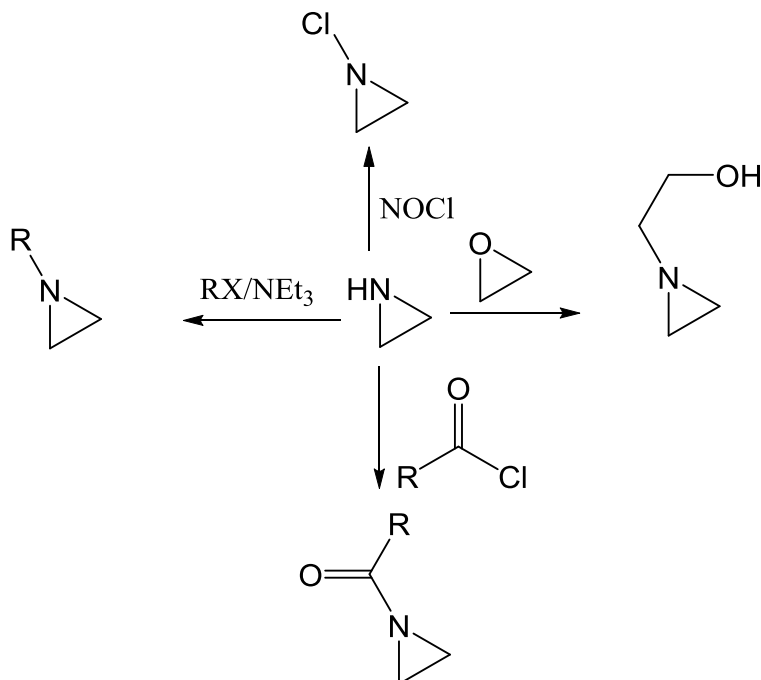


Schéma II.4 : Différentes réactions de substitution sur l'aziridine.

II.I.4. Ouverture du cycle aziridine

II.I.4.1. Action des halogénures d'acides

L'aziridine alkylé peut réagir avec les halogénures d'acides pour donner des sels d'aziridinium, qui ne sont pas stables (Schéma II.5).

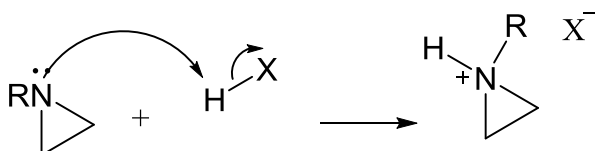


Schéma II.5 : Action d'halogénures d'acide sur l'aziridine.

II.I.4.2. Action des amines

L'ammoniac ou les amines primaires réagissent avec les aziridines pour donner des 1,2-diamines ou leurs dérivés. Le mécanisme et la stéréochimie de cette réaction sont de même nature que ceux observés dans le cas de l'oxirane (Schéma II.6).

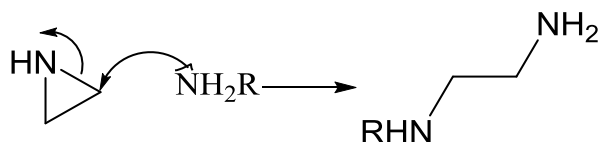


Schéma II.6. : Synthèse des 1,2-diamines.

II.I.4.3. Action du chlorure de nitrosyle

L'action de chlorure de nitrosyle (ClNO) sur l'aziridine conduit à la formation d'un composé instable (1-nitrosoaziridine), qui donne un alcène.

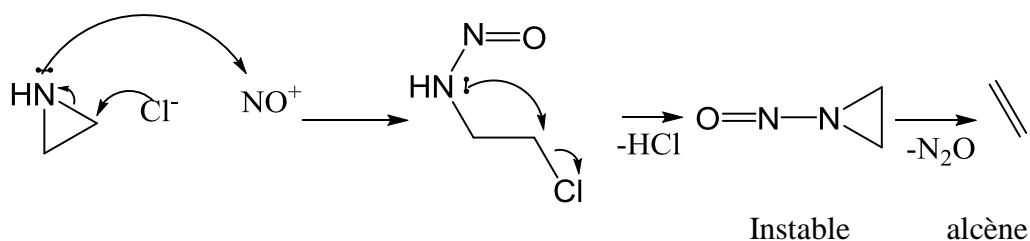


Schéma II.7 : Action de chlorure de nitrosyle sur l'aziridine.

II.II. OXIRANES

II.II. 1. Introduction

Les oxiranes sont des composés chimiques comportant un oxygène ponté sur une liaison carbone-carbone (Figure II.3).



Figure II.3 : Structure de l'oxirane.

Les époxydes sont des intermédiaires très utilisés en synthèse organique grâce à leur réactivité particulière. Ces composés possèdent une bio-activité très intéressante (Figure II.4) :

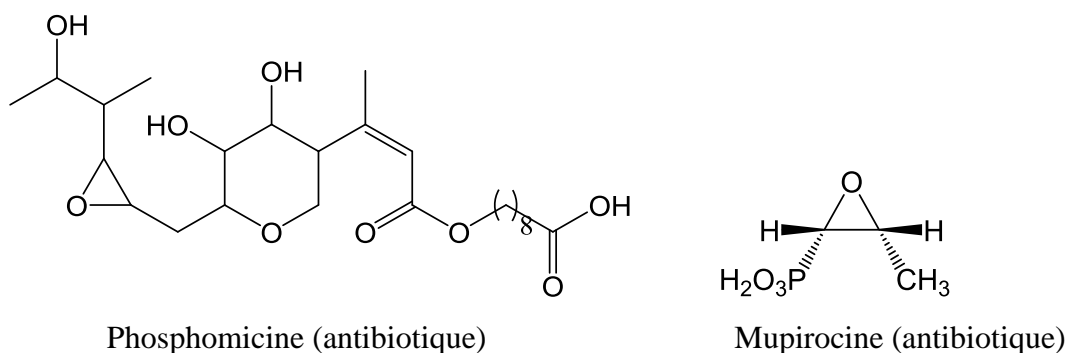


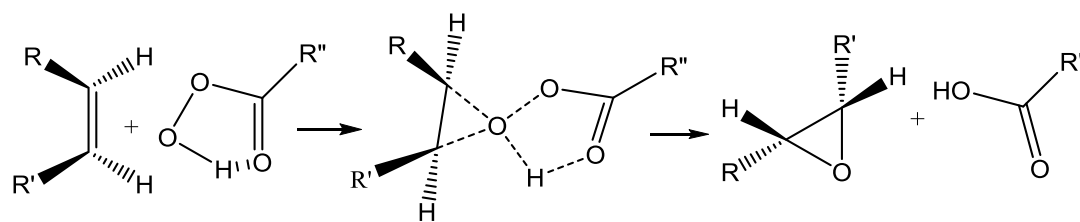
Figure II.4 : Structure de la Phosphomicine et de la Mupirocine.

II.II.2. Synthèse des oxiranes

II.II.2.1. Action des peroxydes sur les oléfines

II.II.2.1.a. Réaction de Prileschajew

L'époxydation des alcènes se fait généralement en présence de l'acide m-perchlorobenzoïque à froid (0°C) dans le chloroforme. La réaction est stéréospécifique : les Z et E-alcènes conduisent respectivement aux Cis et Trans époxyde (Schéma II.8).



R, R' ≠ H

Schéma II.8 : Réaction de Prileschajew.

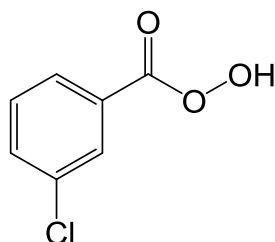


Figure II.5 : structure de l'acide m-perchlorobenzoïque

Exemple :

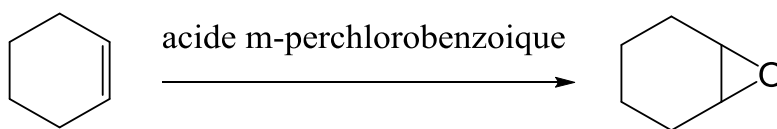


Schéma II.9 : Oxydation de cyclohexane.

II.II.2.1.b. Réaction de Sharpless

L'époxydation de Karl Barry Sharpless est une réaction chimique qui permet de préparer des 2,3-époxyalcools à partir des alcools allyliques primaires et secondaires en présence de l'hydroperoxyde de tert-butyle, catalysée par du tétraisopropoxyde de titane, auquel est ajouté un inducteur chiral, du (R, R)-(+)- ou (S, S)-(-)-diéthyl tartrate (DET). Cette réaction est énantioselective (Schéma II.10).

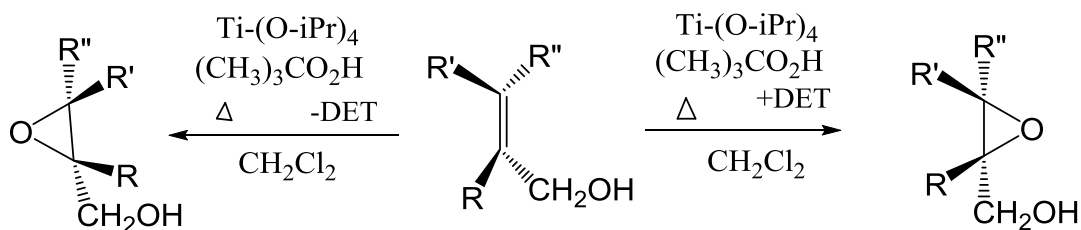


Schéma II.10 : Réaction de Sharpless.

Exemples :

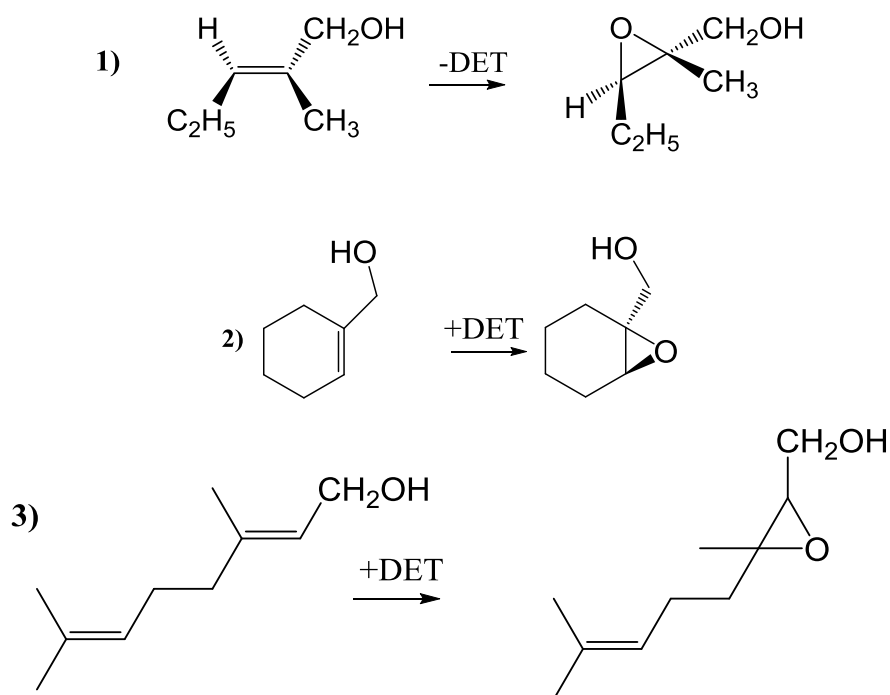


Schéma II.11 : Quelques exemples sur la réaction de Sharpless.

II.II.2.3. Réaction de Darzens

La réaction de Darzens se fait en trois étapes. Dans la première étape, l'éthanoate arrache le proton de l'ester α -halogène pour former le carbonion. Qui s'additionne sur le composé carbonylé. En fin l'ion énolate substitue l'halogène par une réaction de substitution l'intramoléculaire pour former l'oxirane (Schéma II.12).

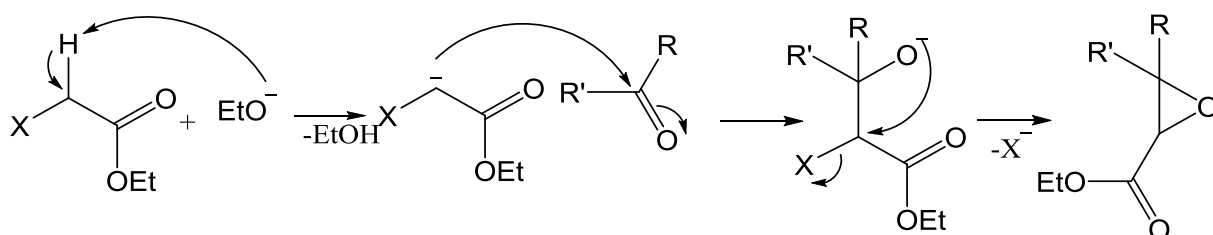


Schéma II.12 : Réaction de Darzens.

II.II.2.4. Action du diazométhane sur les aldéhydes

La condensation de diazométhane avec les aldéhydes, permet l'obtention des oxiranes monosubstitués et les méthyl cétones via un mécanisme de transposition d'ion hydrure et qui sont souvent difficiles à séparer (Schéma II.13).

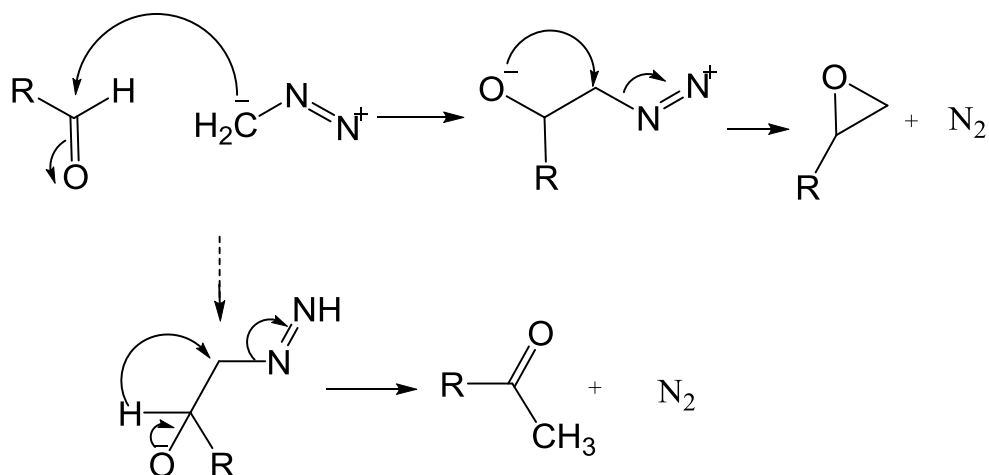


Schéma II.13 : Action du diazométhane sur les aldéhydes.

II.II.2.5. Synthèse industrielle des oxiranes

L'oxirane est préparé industriellement à partir d'éthylène et d'air sous pression, à 200-400°C, en utilisant un catalyseur à base d'argent (Schéma II.14).

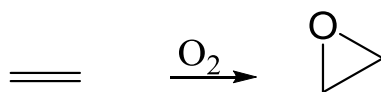


Schéma II.14 : Synthèse industrielle des oxiranes.

II.II.3. Ouverture du cycle d'oxiranes

Les époxydes sont fragiles et ils peuvent facilement être ouverts par un nucléophile. Dans la plupart des réactions, le nucléophile attaque le carbone le plus hydrogéné (le moins encombré) de l'oxirane selon un mécanisme SN2.

II.II.3.1. Dans un milieu acide

a. Cas d'un acide dilué

Cette réaction se déroule en deux étapes : la réaction est initiée par la protonation de l'oxygène suivie par une attaque nucléophile d'une molécule d'eau pour former enfin le 1,2-diol. C'est une réaction stéréospécifique.

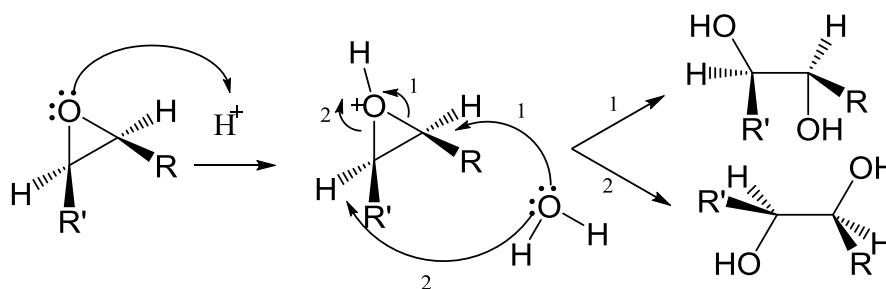


Schéma II.15 : Synthèse des diols à partir d'un oxirane.

Remarque : Dans le cas où $R = R'$ la réaction conduit à un mélange racémique.

b. Cas d'un acide concentré

Le mécanisme est semblable à celui de l'hydrolyse acide. Mais dans ce cas le nucléophile est l'anion spécifique de l'acide.

Exemple :

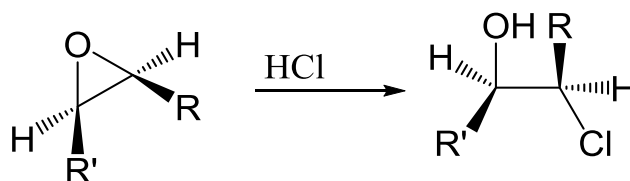


Schéma II.16 : Synthèse des alcools à partir d'un oxirane.

II.II.3.2. Action des organomagnésiens

L'addition d'un organomagnésien à l'oxirane conduit à un alcoolate magnésien. Cet alcoolate magnésien est ensuite hydrolysé en milieu acide pour donner un alcool. La réaction est stéréospécifique (Schéma II.17).

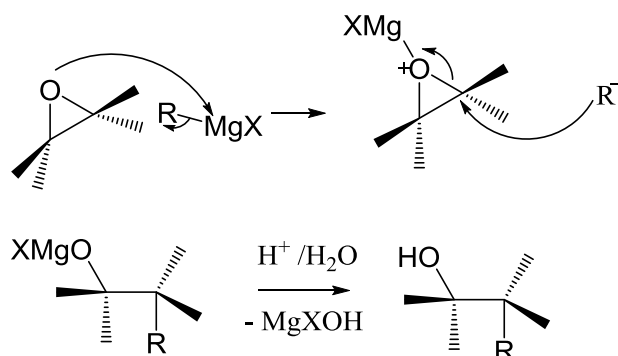


Schéma II.17 : Action des organomagnésiens sur l'oxirane.

Remarque : l'organomagnésien réagit du côté opposé au pont et du côté le moins encombré.

Exemple :

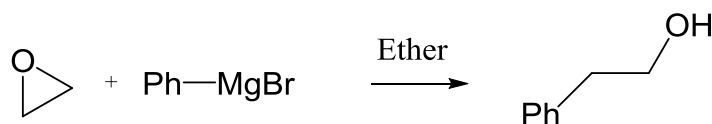


Schéma II.20 : Synthèse de la 2-phényléthan-2-ol.

II.II.3.3. Action des amines

La condensation d'oxirane avec les amines primaires, secondaires ou l'ammoniac conduit à la formation de β -aminoalcool. Ce sont des réactions stéréospécifiques (Schéma II.19).

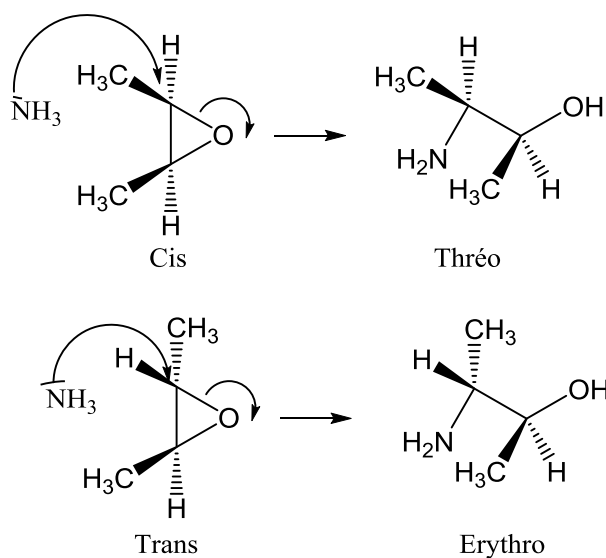


Schéma II.19 : Action des amines sur l'oxirane.

II. II.3.4. Action de la triphénylphosphine

La condensation d'oxirane avec triphénylphosphine à 200°C conduit à la formation d'un alcène avec inversion de configuration. C'est une réaction stéréospécifique (Schéma II.20).

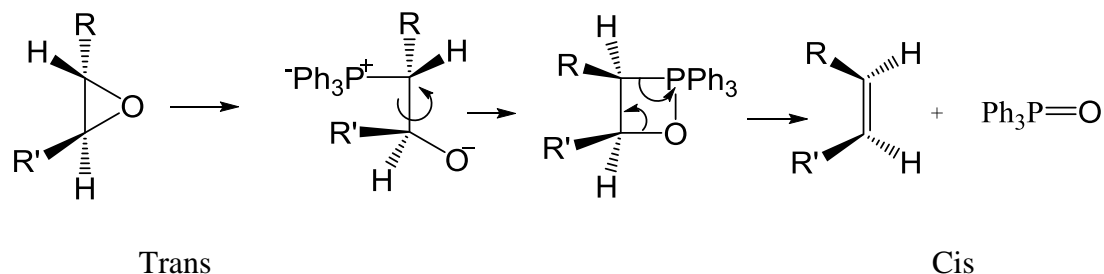


Schéma II.20 : Condensation d'oxirane avec la triphénylphosphine.

II. III. THIRANES

II.III.1. Introduction

Les épisulfures (thiiranes) sont une classe de composés organiques qui comportent un hétérocycle saturé constitué de deux atomes de carbones, et d'un atome de soufre (Figure II.6). C'est l'équivalent sulfuré des époxydes ou des aziridines. Comme beaucoup d'organo-sulfurés, ce composé sent très mauvais.



Figure II.6 : Structure de la thiirane

Les réactions du thiirane s'apparentent à celles décrites pour l'oxirane mais les rendements sont moins importants en raison de la compétition avec la polymérisation de l'hétérocycle, qui peut devenir explosive.

II.III.2. Méthodes de synthèse

II.III.2.1. Cyclisation des thiols β -substitués

Les β -hydroxythiols soumis à l'action du phosgène COCl_2 se cyclisent en 1,3-oxathiolan-2-ones, qui sont transformés par chauffage à 200°C en thiiranes par décarboxylation intramoléculaire (Schéma II.21).

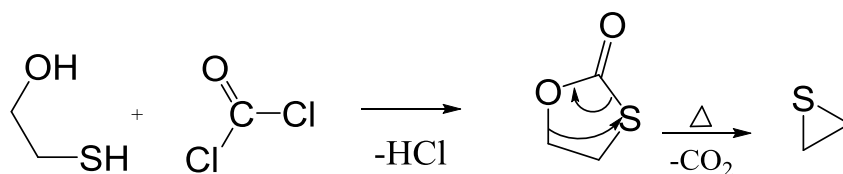


Schéma II.21 : Synthèse de thiirane.

II.III.2.2. A partir d'un oxirane

L'action du sulfocyanure de potassium sur l'oxirane dans un solvant polaire protique (éthanol) conduit à la formation thiirane. Dans ce cas on a l'atome d'oxygène et remplacé par l'atome de soufre (Schéma II.22).

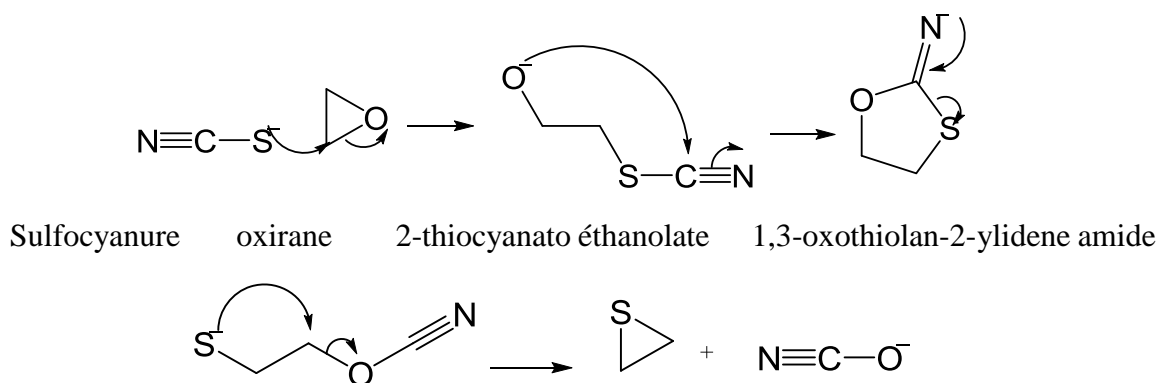


Schéma II.22 : Synthèse de thiirane à partir de l'oxirane.

II.III.3. Ouverture du cycle thiirane

Le thiirane est moins stable que l'oxirane, il se polymérise facilement.

II.III.3.1. En présence de l'halogénure d'acide (HCl)

Après protonation de l'atome de soufre l'ion halogénure attaque le carbone le moins substitué pour donner le β-halogenothiol (Schéma II.23).

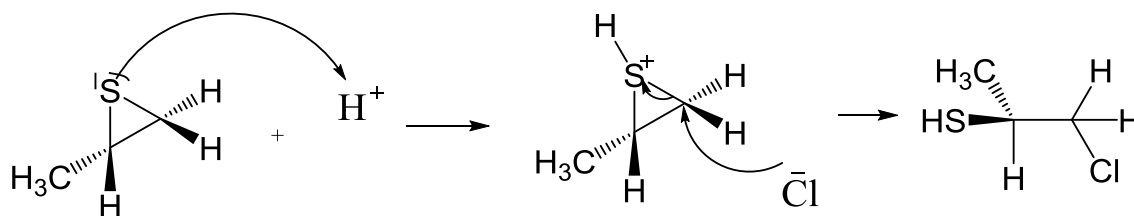


Schéma II.23 : Synthèse de β-halogenothiol.

II.III.3.2. En présence des amines primaires, secondaires et l'ammoniac

Ces réactions sont analogues aux réactions avec l'oxirane.

II.IV. AZETIDINES

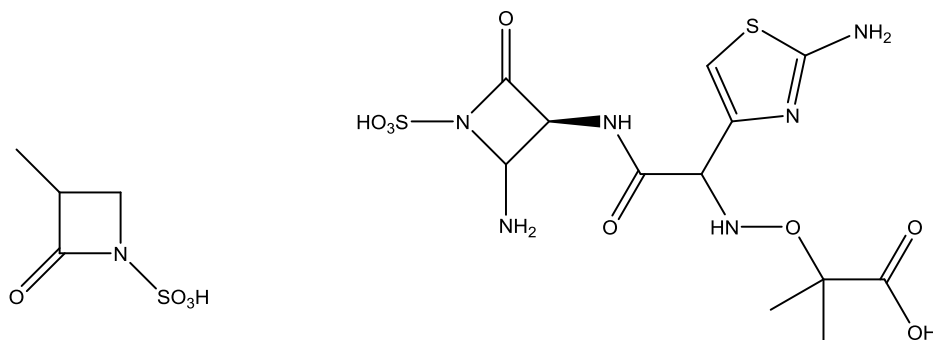
II.IV.1. Introduction

L'azétidine (ou azacylobutane, triméthylèneimine) est une molécule hétérocyclique azotée à quatre chaînons qui a été relativement peu étudié (Figure II.7).



Figure II.7 : Structure de l'azétidine.

Il existe peu de molécules naturelles qui présentent un tel squelette, mais ils représentent une part croissante des médicaments de synthèse. En raison de la tension présente dans le cycle à 4 chaînons (Figure II.8).



Aztréonam (Antibiotique)

Monobactame (Antibiotique)

Figure II.8 : Exemples des molécules azéridiniques biologiquement actifs.

II.IV. 2. Synthèse des azétidines et azétidin-2-one (β -lactames)

II.IV. 2. 1. Synthèse des azétidines à partir des γ -halogénoamines

Cette réaction donne de faible rendement. Pour l'améliorer, il faut transformer le groupe amino en groupe p-toluène sulfonamido par action du chlorure de tosylé (Schéma II.24).

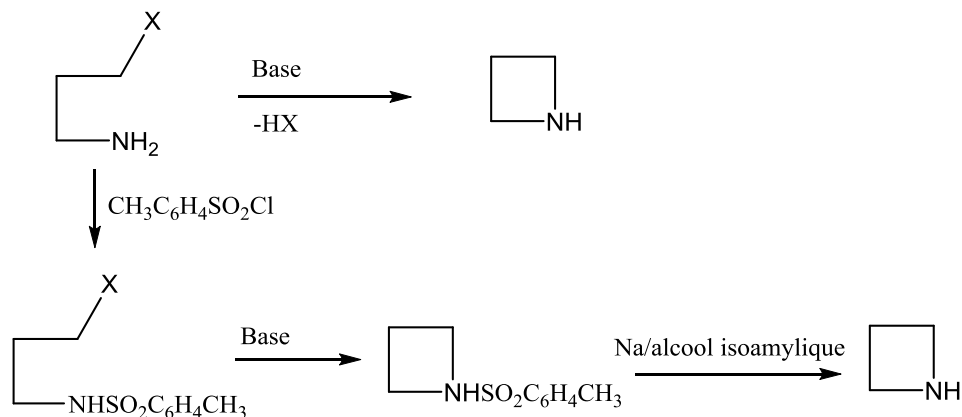


Schéma II.24 : Synthèse des azétidines.

II.IV. 2.2. Synthèse des β -lactames

Les β -aminoacides sont faiblement déshydratés par le chlorure de mésyle en présence de bicarbonate de sodium (Schéma II.25).

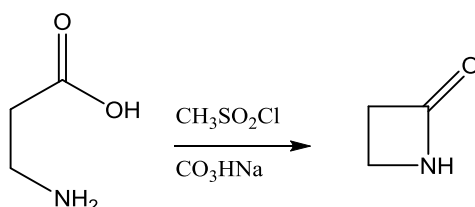


Schéma II.25 : Synthèse des β -lactames.

II.IV. 2.3. Réaction de Staudinger

C'est une réaction de cycloaddition [2+2] antarafaciale entre un cétène et une imine (Schéma II.26).

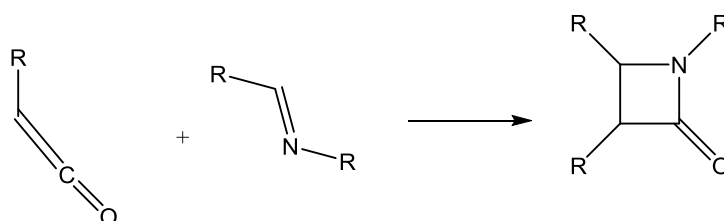


Schéma II.26 : Réaction de Staudinger.

II.IV.3. Ouverture des Azétidines

II.IV.3.1. En présence d'un acide

L'ouverture du cycle des azétidines nécessite, la formation préalable d'un ion azétidinium (Schéma II.27).

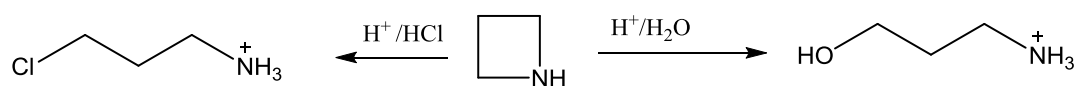


Schéma II.27 : Azétidines en présence des acides.

II.IV.3.2. En présence d'une base

Les azétidines sont stables en milieu basique, contrairement aux cycles β -lactames qui sont facilement ouvert en présence de la soude.

II.IV.3.3. En présence de l'amine

Les β -lactames peuvent s'ouvrir facilement en présence des amines primaires (Schéma II.28).

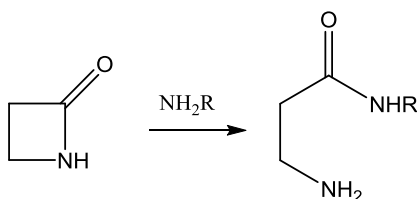


Schéma II.28 : Azétidines en présence des amines.

II.IV.3.4. En présence des halogénures d'alkyles

La condensation de l'aziridine avec un excès de chlorure d'alkyle conduit à la formation d'une amine tertiaire.

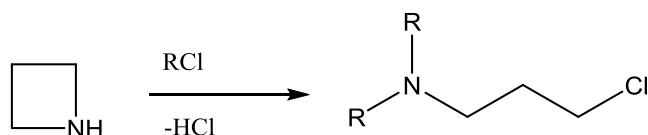


Schéma II.29 : Synthèse des amines tertiaires à partir de l'aziridine.

II.V. OXETANES

II.V.1. Introduction

L'oxétane (ou oxacyclobutane, 1,3-époxypropane) est un composé hétérocyclique de formule brute C_3H_6O qui consiste en un éther cyclique à quatre atome (3 carbone et 1 oxygène) (Figure II.8).



Figure II.9 : Structure de l'oxétane

L'oxétane peut-être extrait de produit naturel (exemple : Taxol)

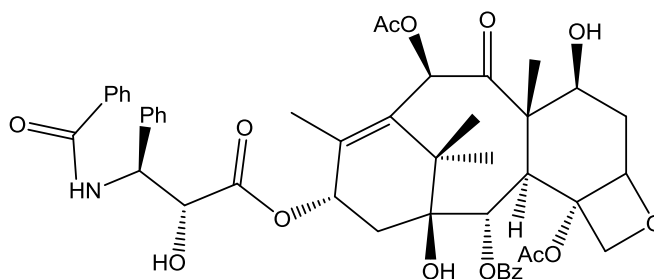


Figure II.10 : Paclitaxel (Taxol anti-cancéreux)

II.V. 2. Synthèse des oxétanes et oxétan-2-ones

II.V. 2.1. Cyclisation de γ -halogénoalcool

En présence d'une base, les γ -alcools sont cyclisés en oxétanes (Schéma II.30).

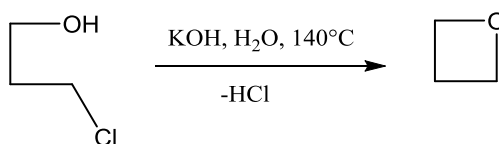


Schéma II.30 : Synthèse d'oxétane.

Les γ -alcools sont estérifiés en présence du chlorure d'acide avec des faibles rendements (Schéma II.31).

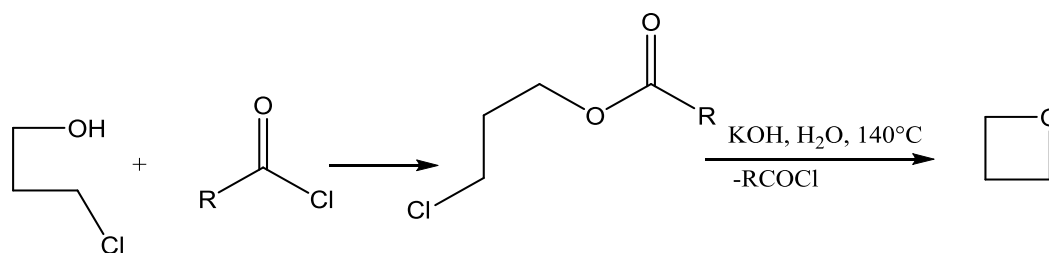


Schéma II.31 : Condensation de la 3-chloropropan-1-ol avec le chlorure d'acide.

II.V. 2.2. Réaction de Paterno-Büchi

C'est une cycloaddition photochimique [2+2] de composés carbonylés sur des oléfines, des éthers, des énols, d'acrylonitrile,... sous l'action du rayonnement UV. Les électrons n de la double liaison du groupe carbonyle passent dans un état excité (état singulet et triplet résultant d'une transition $n \rightarrow \pi^*$) et interagissent avec les orbitales π des électrons de la double liaison éthylénique. Il s'ensuit la formation de deux biradicaux (Schéma II.32).

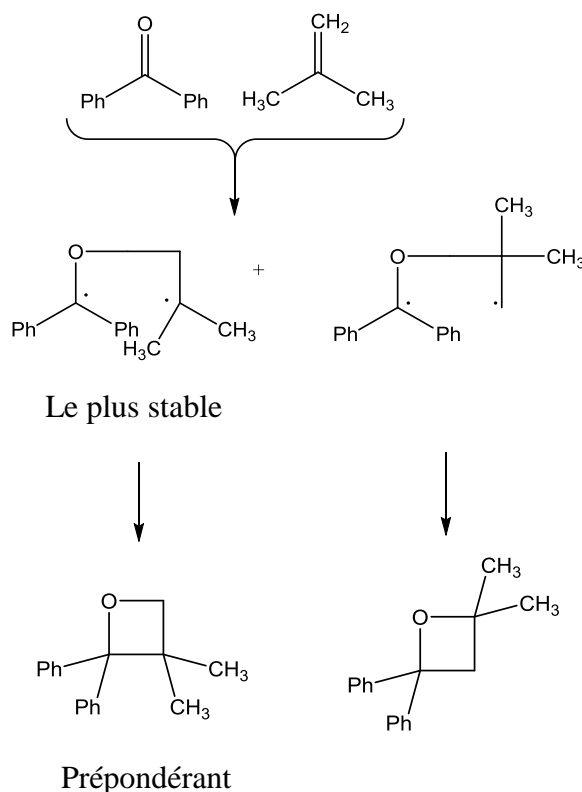


Schéma II.32 : Réaction de Paterno-Büchi.

Dans le cas des alcènes substitués par des groupements mésomères attracteurs, l'addition est stéréospécifique (Schéma II.33).

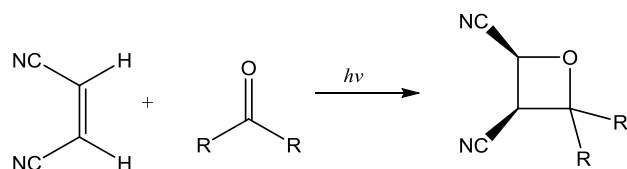


Schéma II.33: (2S,3S)-4,4-dialkyloxétane-2,3-dicarbonitrile.

Au contraire, avec les alcènes 1,2-disubstitués par des groupes inducteurs donneurs, la réaction est non stéréospécifique.

II.V.2.3. Synthèse des oxétan-2-ones ou β -lactones

En présence de chlorure de benzène sulfonyle, et de pyridine, l'acide 4-hydroxybutanoïque ou ses dérivés alkyles sont déshydratés en oxétan-2-ones (Schéma II.34).

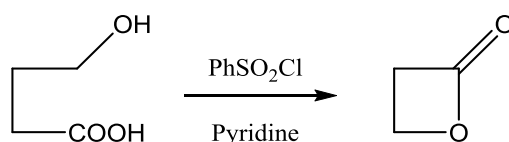


Schéma II.34 : Synthèse de β -lactone.

II.V.3. Ouverture des oxétanes et oxétan-2-ones

Ces réactions sont lentes et difficiles avec des faibles rendements.

II.V.3.1. En présence d'une base

La réaction entre les ions hydroxydes et les oxétanes donne la formation des diols.

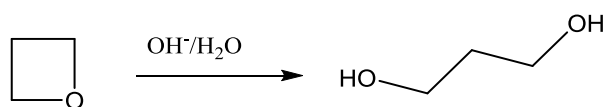


Schéma II.35 : Synthèse du propan-1,3-diol.

II.V.3.2. En présence des amines

La réaction entre les amines primaires et les oxétanes donne la formation des amines secondaires.

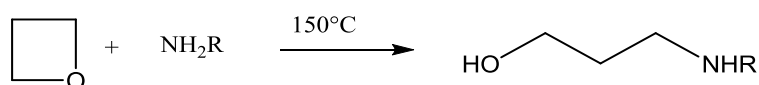


Schéma II.36 : Synthèse de la 3-alkylaminopropanol.

II.V.3.3. En présence des organomagnésiens

Le nucléophile (R^-) attaque l'oxétane sur l'atome de carbone le plus dégagé donc le moins substitué.

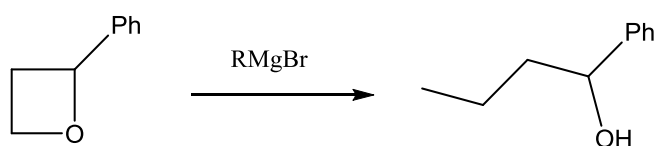


Schéma II.37 : Synthèse de la 1-phénylbutanol.

II.VI. THIÉTANES

II.VI.1. Introduction

Les thiétanes sont des composés hétérocycliques soufrés contenant un cycle saturé à quatre chaînons. Ils sont des phéromones d'alarme fort odeur des souris.



Figure II.11 : Structure de thiétane

II.VI.2. Synthèse des thiétanes

II.VI.2.1. A partir des sels de monothiuronium

La condensation de la thiourée avec les halogénures d'alkyles donne lieu à des sels de thiuronium. En présence d'un excès de soude, ils conduisent aux thiétanes.

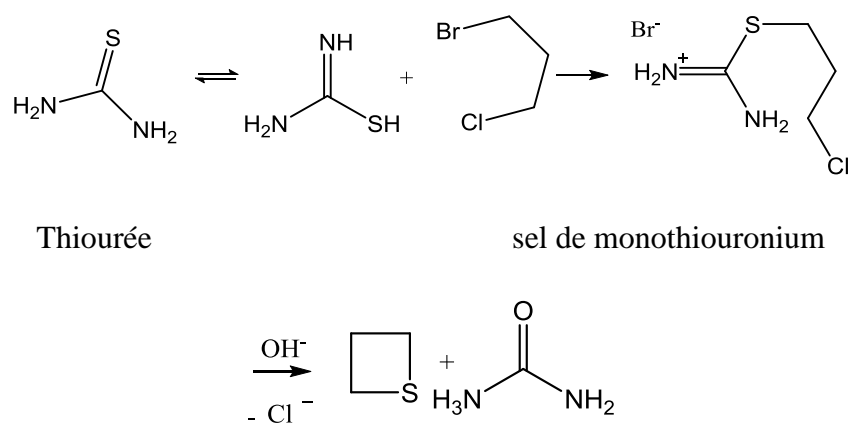


Schéma II.38 : Condensation de la thiourée avec les halogénures d'alkyles.

II.VI.2.2. A partir d'un composé dihalogéné

En présence de sulfure de sodium, le 1,3-dibromopropane est cyclisé en thiétane.

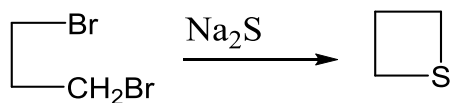


Schéma II.39 : Synthèse de thiétane.

II.VI.2.3. A partir d'une cétone α,β -insaturé

Le schéma ci-dessous représente la synthèse de la 2,4-dialkyle thiétane à partir d'une cétone α,β -insaturé.

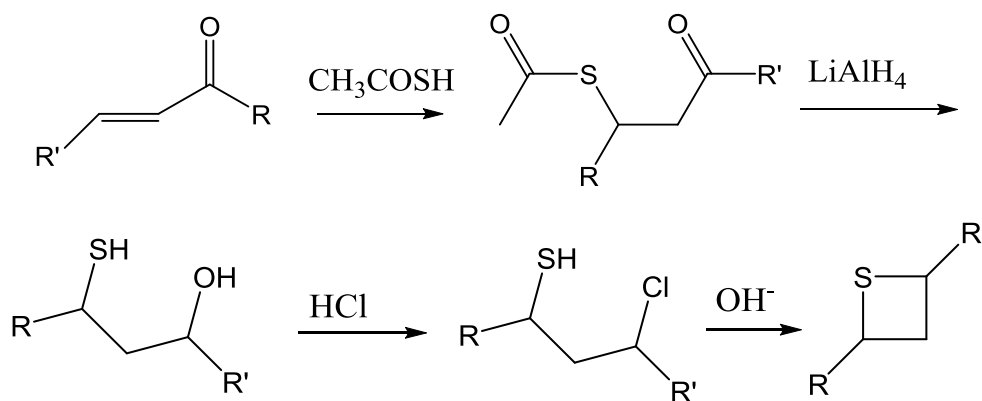


Schéma II.40 : Synthèse de la 2,4-dialkyle thiétane.

II.VI.3. Ouverture des thiétanes**II.VI.3.1. En présence des amines**

La synthèse de la 2-(alkylamino)ethane-1-thiol est donnée dans le schéma suivant.

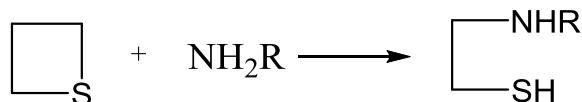


Schéma II.41 : Synthèse de la 2-(alkylamino)ethane-1-thiol.

II.VI.3.2 En présence d'un composé dihalogéné

L'ajout de dichlore sur le thiétane abouti à la formation d'un composé dichloré.

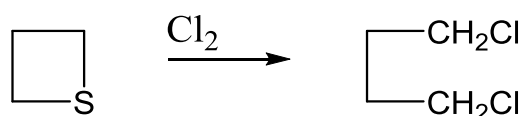


Schéma II.42 : Synthèse d'un composé dichloré.

II.VI.4. Oxydation de thiétane

Le thiétane peut être oxydé par l'eau oxygénée, en 1-oxyde (ou sulfoxyde), puis en 1,1-dioxyde (ou sulfone).

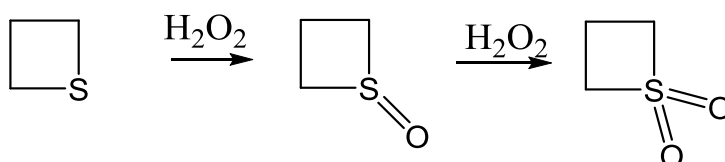


Schéma II.43 : Oxydation de thiétane.

II.VII. PYRROLIDINES

II.VII. 1. Introduction

La pyrrolidine appelée l'azolidine ou tétrahydropyrrole, c'est un hétérocycle azoté à cinq chaînons de formule brute C_4H_9N (Figure II.12).

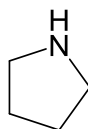


Figure II.12 : Structure de pyrrolidine

Ces composés sont largement répandus dans la nature, exemples :

Hygrine : un alcaloïde isolé des feuilles de coca.

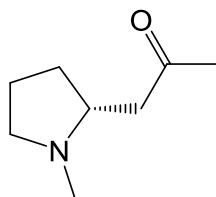


Figure II.13 : Structure de l'Hygrine.

Stachydrine : un constituant majeur de la plante chinoise léonures heterophyllus, qui est utilisé pour favoriser la circulation du sang. Elle augmente aussi les concentrations utérines.

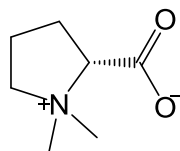


Figure II.14 : Structure de la Stachydrine.

II.VII.2. Synthèse des Pyrrolidines

II.VII.2.1. Réduction des pyrroles

C'est une réaction d'hydrogénation d'un pyrrole en présence de nickel de raney ou du platine.

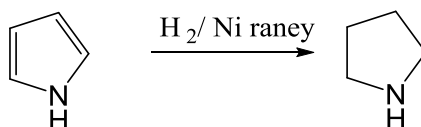


Schéma II.44 : Réduction du pyrrole.

Note : le Nickel de raney est un catalyseur solide (poudre grise), constitué d'un alliage de nickel et l'aluminium (1926 murray raney).

II.VII.2.2. En présence des 1,4-dihalogénés

La condensation d'un composé 1,4-dihalogénés avec une amine primaire abouti à la formation du 1-alkylpyrrolidine.

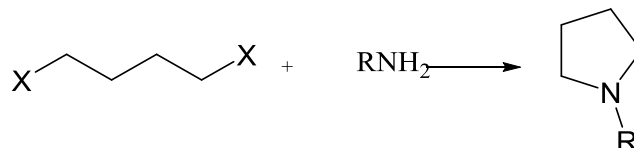


Schéma II.45 : Synthèse de la 1-alkylpyrrolidine.

II.VII.2.3. En présence des amines primaires ou l'ammoniac

Les pyrrolidin-2-ones sont préparées à partir des γ -lactones par action des amines primaires ou l'ammoniac à 250 °C.

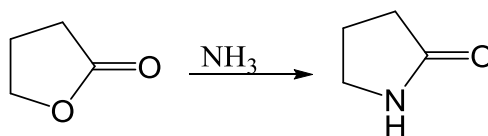


Schéma II.46 : Synthèse de la pyrrolidin-2-one.

II.VII.2.4. En présence des acides aminés

La cyclisation intramoléculaire de l'acide 4-aminobutanoïque en présence de la chaleur donne la pyrrolidin-2-one.

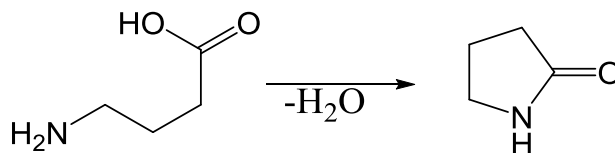


Schéma II.47 : Cyclisation de l'acide 4-aminobutanoïque.

II.VII.2.5. Synthèse de la nicotine

La nicotine est un alcaloïde issu principalement de la plante du tabac (*nicotiana bacacum*) utilisé comme psychotrope (stimulant) particulièrement lors de l'inhalation du fumé du tabac.

Exemple 1 :

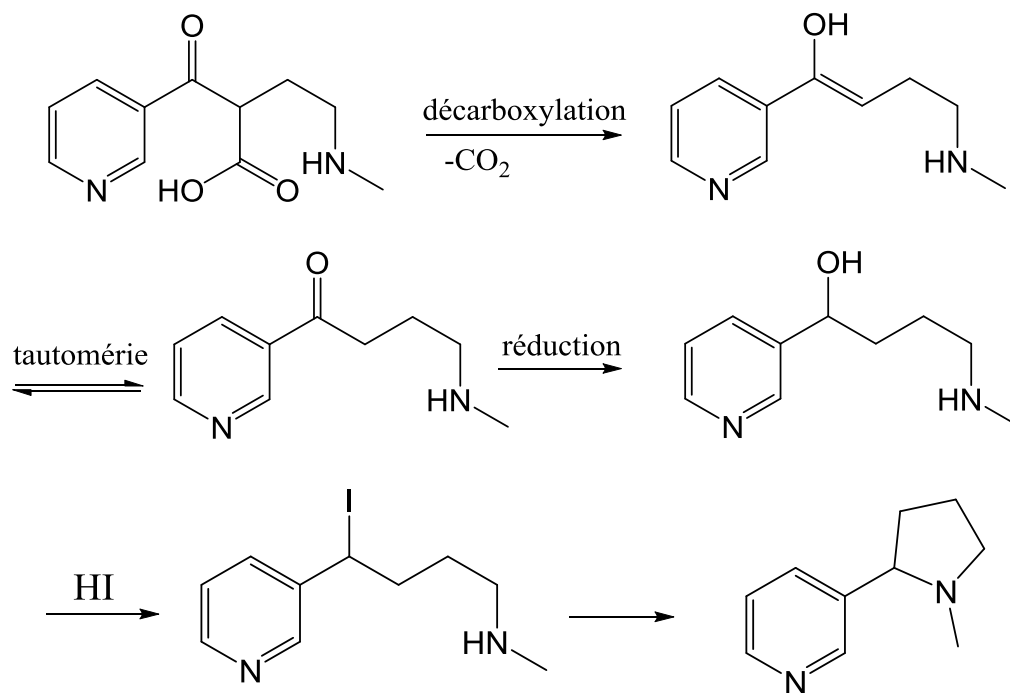


Schéma II.48 : Synthèse de la nicotine.

Exemple 2 :

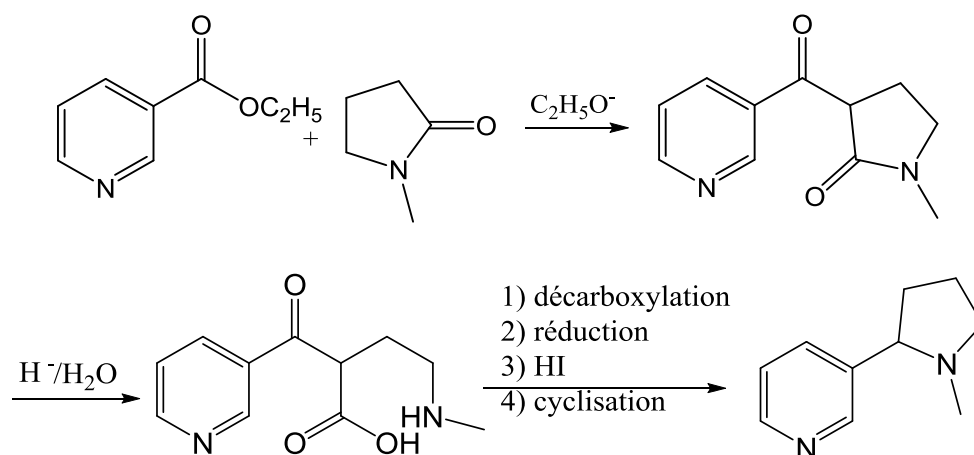


Schéma II.49 : Synthèse de la nicotine à partir de la pyridine.

II.VII.3. Différentes réactions des Pyrrolidines

II.VII.3.1. Synthèse du nitrosopyrrolidine

La première étape de la nitration de la pyrrolidine consiste à activer NaNO_3 avec de l'acide chlorhydrique pour produire un électrophile plus fort, l'ion nitronium. Comme l'ion nitronium est un bon électrophile, il est attaqué par la pyrrolidine pour produire du nitropyrrolidine.

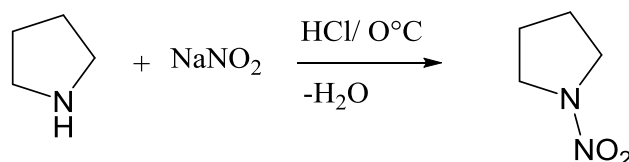


Schéma II.50 : Synthèse du nitrosopyrrolidine.

II.VII.3.2. En présence des cétones

La condensation de la cétone avec la pyrrolidine est donnée ci-dessous :

Exemple 1 :

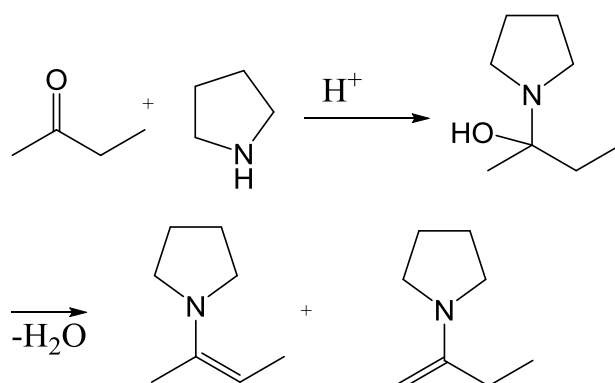


Schéma II.51 : Condensation de l'acétone avec la pyrrolidine.

Exemple 2 :

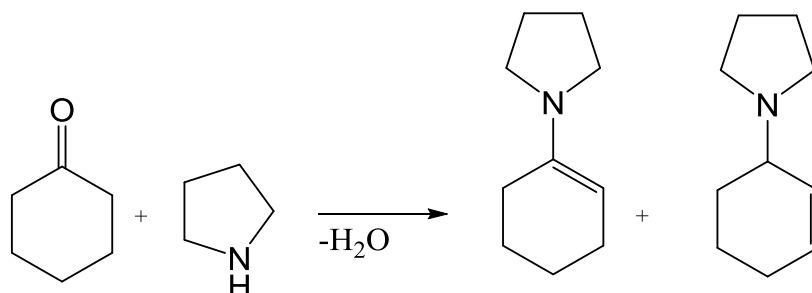


Schéma II.52 : Condensation de la cyclohexanone avec la pyrrolidine

II.VII.3.3. Action des halogénures d'alkyles

La condensation de l'iodure de méthyle avec la pyrrolidine est donnée dans le schéma II.53.

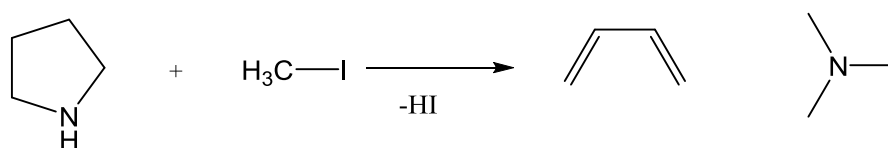


Schéma II.53 : Condensation de l'iodure de méthyle avec la pyrrolidine

II.VIII. TETRAHYDROFURANES

II.VIII.1. Introduction

Tétrahydrofurane (oxacyclopentane, ou oxolane, ou THF) est un liquide incolore de formule brute C_4H_8O .

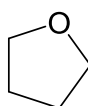
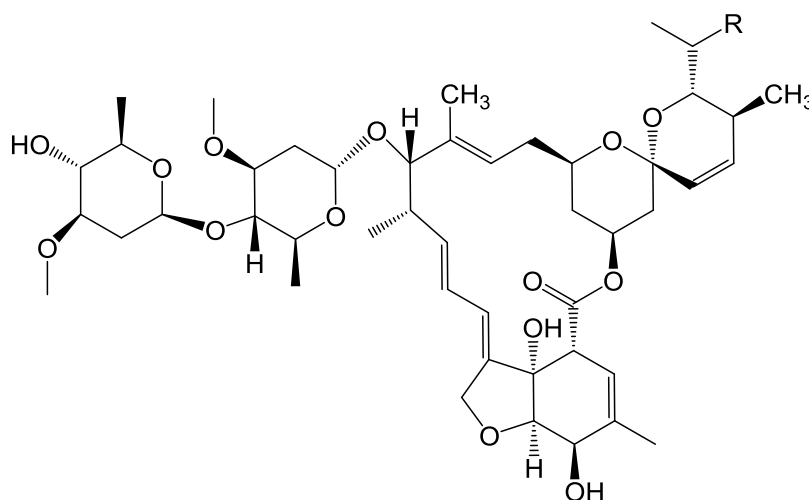


Figure II.15 : Structure de tétrahydrofurane.

Le THF est utilisé comme solvant dans la fabrication de polymères et en synthèse organique. Il intervient dans la fabrication de produits, qui ont des applications dans : les adhésifs, les encres d'imprimerie, l'industrie pharmaceutique et les parfums synthétique.



Avermetine B1a : $R=CH_2CH_3$, Avermetine B1b : $R=CH_3$

Figure II.16 : Structure des Avermetines.

II.VIII.2. Synthèse des tétrahydrofuranes

II.VIII.2.1. Réduction des furanes

Les furane et sont réduits en tétrahydrofurane par hydrogénation en présence de nickel de Raney à 80-160 °C, et sous une pression de 160 atm.

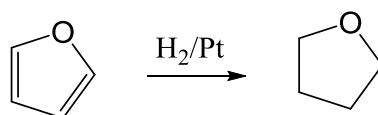


Schéma II.54 : Réduction des furanes.

II.VIII.2.2. Synthèse de la tétrahydrofurane α -iodo méthylé

Les alcools 4,5-insaturés en présence d'iode conduisent aux intermédiaires des alcools 4,5-diiodés, qui se cyclisent après déshydratation pour former les tétrahydrofuranes substitués par des groupes iodométhyles en position 2. C'est une réaction stéréospécifique.

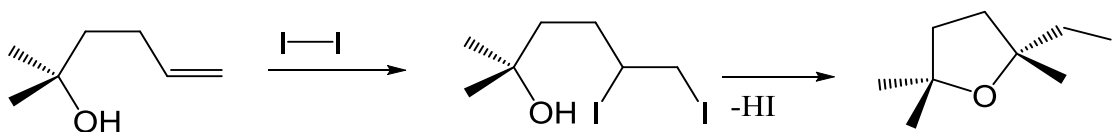


Schéma II.55 : Synthèse de la tétrahydrofurane α -iodo méthylé.

II.VIII.2.3. Cyclodéshydratation des 1,4-diols

Cette méthode, utilisée industriellement pour préparer le THF substitué à partir des diols en milieu acide à chaud.

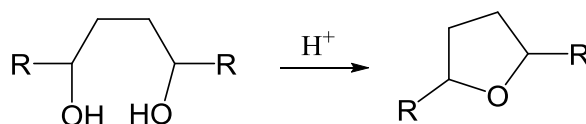


Schéma II.56 : Cyclodéshydratation des 1,4-diols.

II.VIII.3. Ouverture du cycle THF

La réaction de tétrahydrofurane et l'acide chloridrique est représenté dans le schéma suivant :

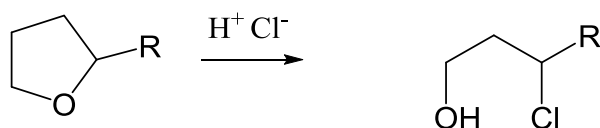


Schéma II.57 : Ouverture du cycle THF.

IX. Thiolanes

II.IX.1. Introduction

Les thiolanes (ou le tétrahydrothiophènes, ou thiophanes, ou tétraméthylène sulfides, ou THT) sont une famille de composés dérivés du thiolane. Ce sont des thioéthers cycliques saturé à cinq atomes C₄H₈S.

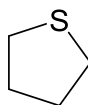


Figure II.17 : Structure de thiolane.

Le THT est un gaz odorant, utilisé comme additif en très faible quantité au gaz naturel commercialisé.

II. IX.2. Synthèse des Thiolanes

II.IX.2.1. Réduction des thiophènes

L'hydrogénation catalytique du thiophène en présence d'un grand excès de palladium/carbone conduit à la formation de thiolane (Schéma II.59).

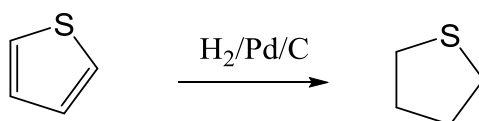


Schéma II.58 : Réduction des thiophènes.

II.IX.2.2. A partir d'un composé dihalogénés

L'action de l'hydrogène sulfuré sur d'un composé dihalogénés abouti à la formation de thiolane.

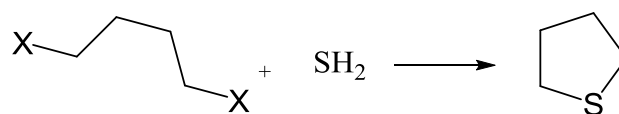


Schéma II.59 : Synthèse de thiolane à partir d'un composé dihalogénés.

II.IX.2.3. A partir de Tétrahydrofurane

Le thiolane peut être obtenus à partir de tétrahydrofurane en présence de sulfure de sodium.

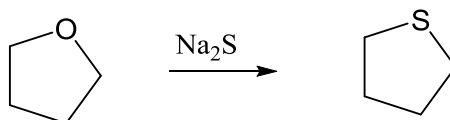


Schéma II.60 : Synthèse de thiolane à partir de tétrahydrofurane.

II.X. PIPERIDINES**II.X.1. Introduction**

La pipéridine (ou hexahydropyridine, azacycohexane, pentaméthyléneimine, hexahydroazine) a été découverte par Hans Christian Ørsted en 1819. C'est un liquide incolore à odeur désagréable de formule brute C₅H₁₁N.

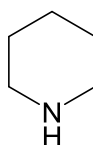
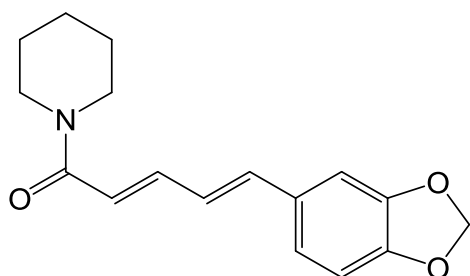
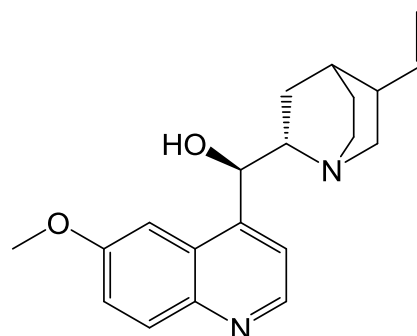


Figure II.18 : Structure de la pipéridine

La pipéridine possède de multiples usages en synthèse chimique et dans l'industrie à titre d'exemple :



1-pipéroylpipéridine (extraite du poivre noir)



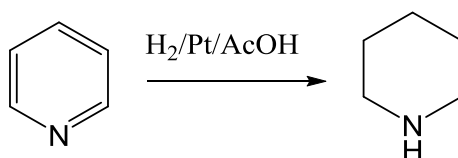
Quinine (médicament puissant contre la malaria)

Figure II.19 : Exemples de molécules bioactives comportant le motif pipéridine.

II.X.2. Synthèse des pipéridines

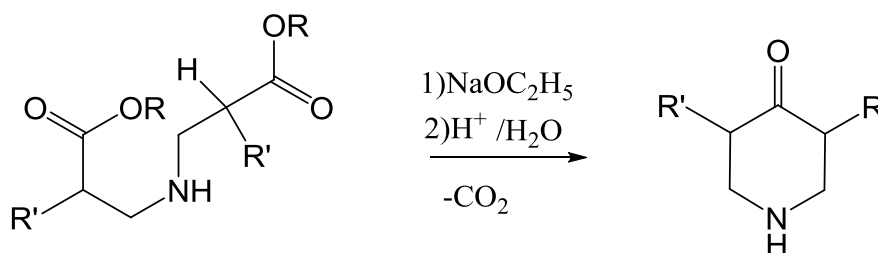
II.X. 2.1. Réduction de la pyridine

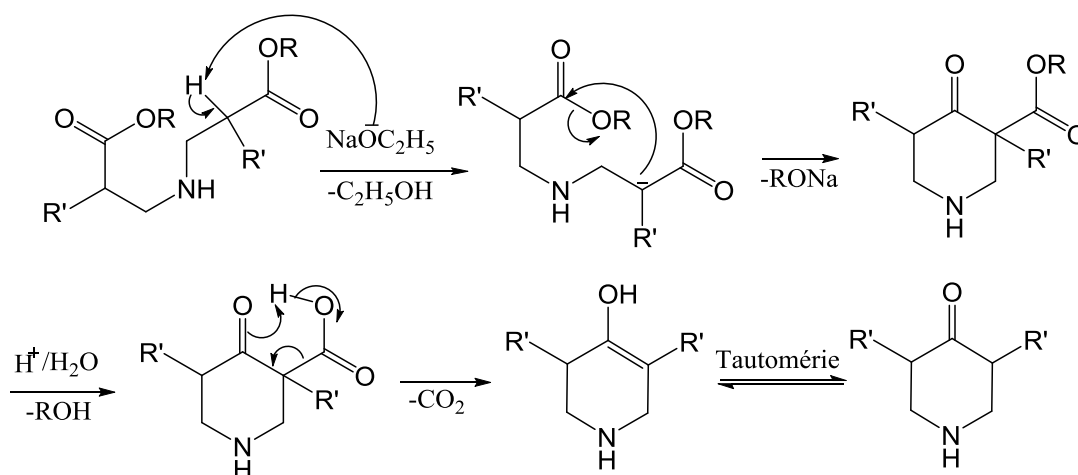
La pyridine est facilement réduite par le tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 pour former la dihydropyridine puis la tétrahydropyridine et enfin la pipéridine. La pyridine est donc plus facilement réduite que le benzène. La réduction de Birch (sodium en solution dans l'ammoniac) permet de réduire la pyridine.

**Schéma II.61** : Réduction de la pyridine.

II.X.2.2. Réaction de Bieckmann

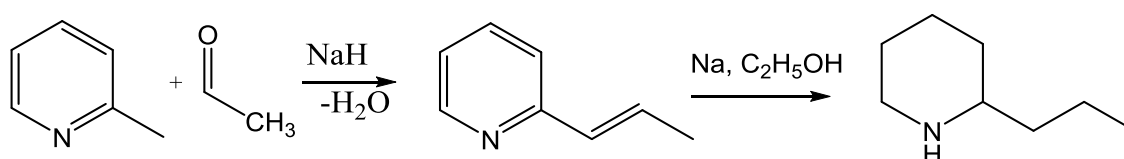
La condensation de Dieckmann est une réaction organique intramoléculaire entre un diester et une base qui donne un β -cétoster cyclique. Le produit final est formé après une décarboxylation.

**Schéma II.62** : Réaction de Bieckmann.

Mécanisme réactionnelle**Schéma II.63** : Mécanisme réactionnelle de Bieckmann.**II.X.2.3. Synthèse de la Conine**

La conine (ou coniine ; ou conicine ; ou cicutine) est synthétisée pour la première fois par le chimiste allemand Albert Ladenburg en 1886, par la réaction de condensation de Knoevenagel. C'est le premier alcaloïde à avoir été ainsi synthétisé. Elle a été administrée en cas de dyspnée cardiaque.

La conine est obtenue à partir de la condensation de la 2-méthylpyridine avec l'éthanal (acétaldéhyde) en présence d'une base (NaH) à 200 °C, pour former la 2-propénylpyridine par condensation de Knoevenagel. Le produit est formé après une hydrogénation catalytique.

**Schéma II.64** : Réaction de Conine.**II.X.3. Ouverture des pipéridines****II.X.3.1. Élimination de Hofmann**

L'élimination de Hofmann, est une réaction où une amine réagit pour former une amine tertiaire et un alcène, par excès d'iodométhane, suivie par une réaction avec de l'oxyde d'argent, de l'eau, et apport de chaleur.

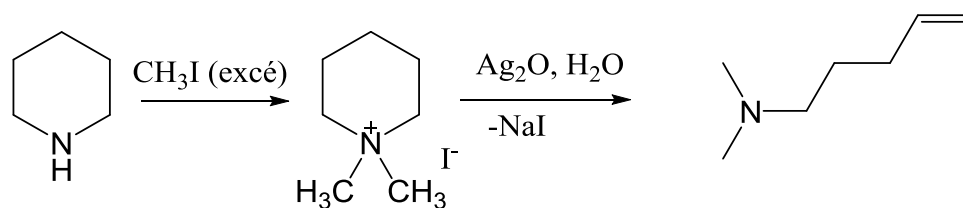


Schéma II.65 : Élimination de Hofmann.

II.X.3.2. Réaction de Von brawn

La réaction de Von brawn est représenté dans le schéma suivant :

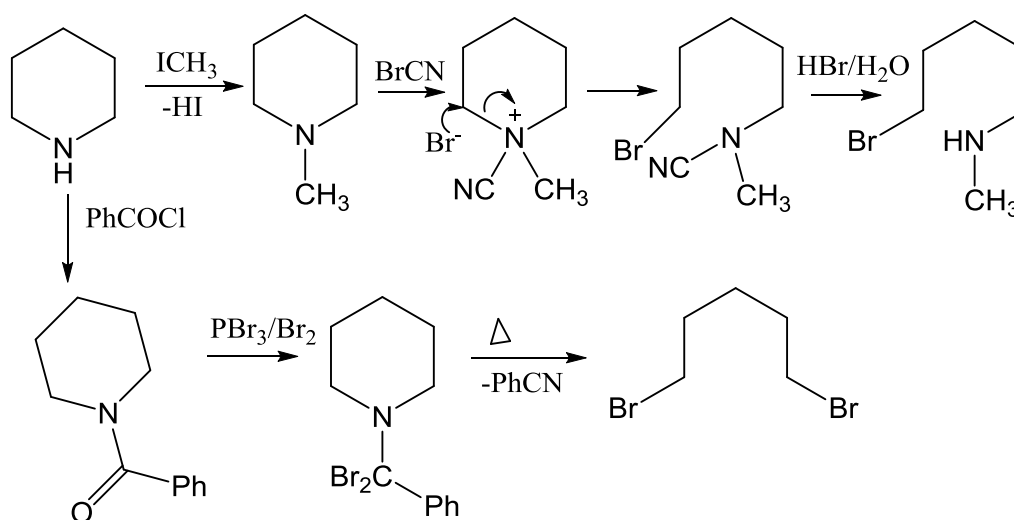
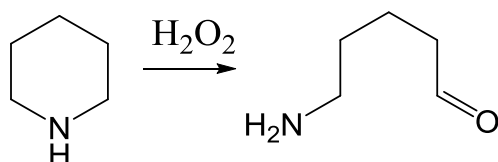


Schéma II.66 : Réaction de Von brawn.

II.X.3.2. en présence d'eau oxygénée

La δ -aminovaléraldéhyde est obtenue à partir de l'action d'eau oxygénée sur la pipéridine.

Schéma II.67 : Synthèse de la δ -aminovaléraldéhyde

II.XI. TETRAHYDROPYRANES

II.XI. 1. Introduction

Le tétrahydropyrane (Oxane, ou Oxacyclohexane, ou Oxyde de pentaméthylène, ou THP) est un éther cyclique de formule brute $C_5H_{10}O$, C'est un liquide incolore volatil inflammable.

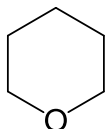


Figure II.20 : Structure de tétrahydropyrane.

On rencontre ses dérivés en synthèse organique, dans les oses (exemples glucopyranose) il peut être extrait des plantes exemple de picrocrocine qu'on retrouve dans le safran, une épice extraite d'une fleur de crocus (Figure II.21).

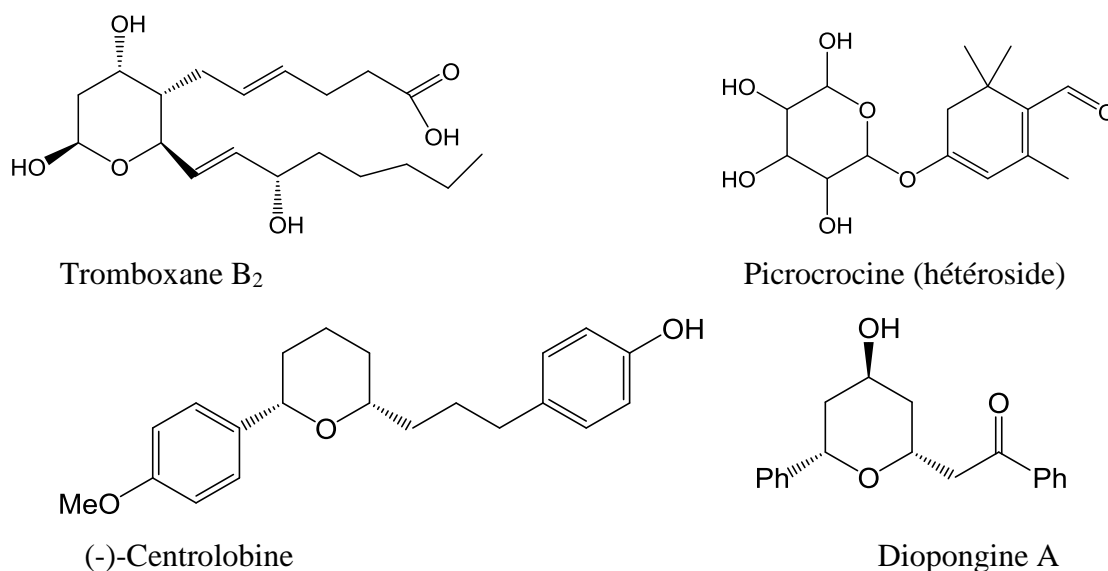


Figure II.21 : Exemples de molécules bioactives comportant le motif tétrahydropyrane.

II.XI. 2. Synthèse des tétrahydropyranes

II.XI. 2.1. Cyclodéshydratation de la 1,5-pentandiols

La cyclodéshydratation du 1,5-pentenediol donne lieu à la tétrahydropyrane.

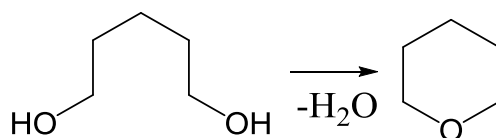


Schéma II.68 : Cyclodéshydratation du 1,5-pentenediol.

II.XI. 2.2. En présence des 4-hydroxybutyloxiranes

L'alcoolyse des époxydes peut fournir des tétrahydropyranes avec de bons rendements.

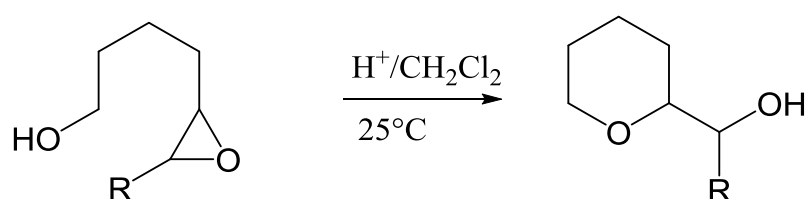


Schéma II.69 : Cyclisation par ouverture d'époxyde.

Cependant cette réaction présente plusieurs inconvénients : en fonction de la substitution des époxydes, l'alcoolyse de ces derniers fournira soit le tétrahydropyran souhaité, soit l'oxépane.

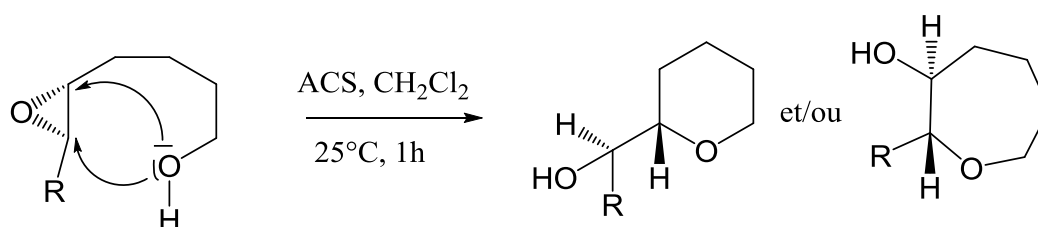


Schéma II.70 : Effet de la substitution de l'époxyde sur la régiochimie de l'attaque de l'alcool.

II.XI.2.3. Réaction d'hétéro-Diels-Alder

La réaction d'hétéro-Diels-Alder est une cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile. Lorsque le diénophile correspond à un carbonyle, la réaction prend le nom d'oxo-Diels-Alder. La réaction d'oxo-Diels-Alder peut s'effectuer par chauffage mais elle est généralement promue par un acide de Lewis. Cette réaction donne accès facilement au dihydropyran avec une très bonne réactivité, et une hydrogénation ultérieure de la double liaison est nécessaire pour accéder au tétrahydropyran.

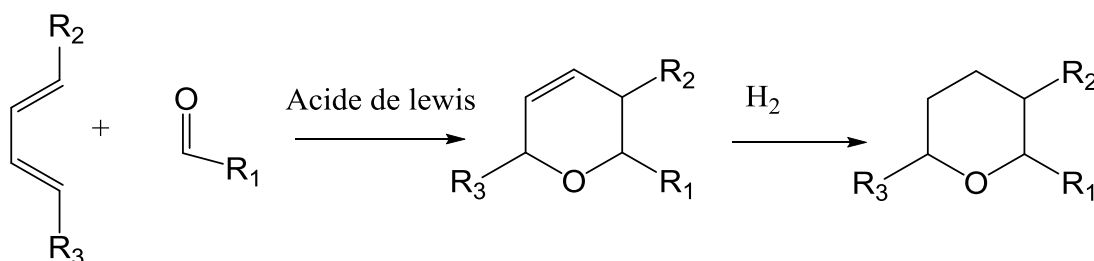


Schéma II.71 : Réaction d'oxo-Diels-Alder.

II.XI.2.4 Réaction de Williamson

La réaction de Williamson intramoléculaire est une substitution nucléophile (SN2) entre un alcool et un agent alkylant formant un éther. Cette réaction transite par un intermédiaire alcoolate qui attaque le centre électrophile. Le départ du groupe partant livre ensuite le tétrahydropyrane.

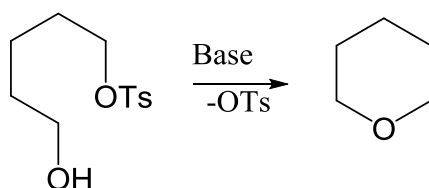


Schéma II.72 : Substitution nucléophile de Williamson.

II.XI.2.5. Cyclisation de Prins

La cyclisation de Prins est une réaction entre un carbonyle et un alcool homoallylique qui en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted permet la formation de plusieurs liaisons carbone - carbone en une seule étape, aboutissant à la création de structures de type tétrahydropyrane.

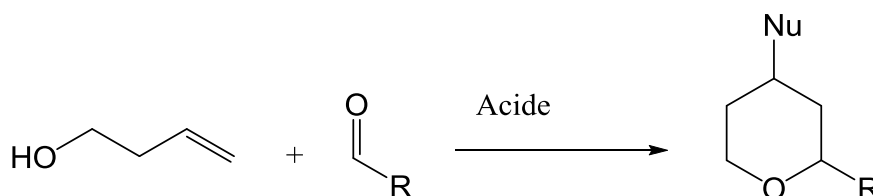


Schéma II.73 : Cyclisation de prins classique

II.XI.3. Halogénéation

La réaction avec le chlore est une halogénéation radicalaire, permet de substituer l'atome d'hydrogène porté par le C en position α (Schéma II.74).

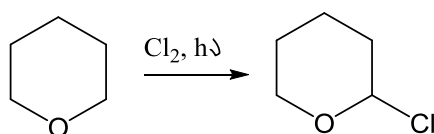


Schéma II.74 : Chloration de l'oxétane.

II.XII. THIANES

II.XII. 1. Introduction

Le thiane (ou tétrahydrothiine, ou tétrahydrothiopyrane, ou thiocyclohexane) est un composé hétérocyclique de formule brute $C_5H_{10}S$. C'est l'équivalent du cyclohexane, où l'un des atomes de carbone a été substitué par un atome de soufre (Figure II.22).

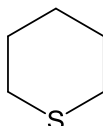


Figure II.22 : Structure de thiane

II.XII. 2. Synthèse des Thianes

II.XII. 2.1. En présence de la 1,5-dibromopentane

Le thiane peut être obtenu avec un bon rendement par réaction de 1,5-dibromopentane et du sulfure de sodium (Schéma II.75).

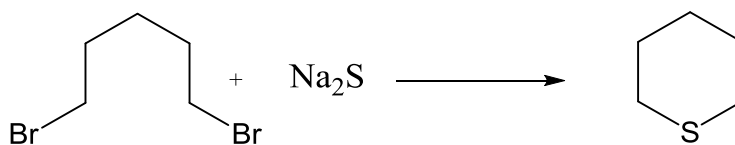


Schéma II.75 : Synthèse de thiane à partir de 1,5-dibromopentane.

II.XII. 2.2. En présence de 5-bromopentane-1-thiol

Il est également possible d'obtenir le thiane par cyclisation du 5-bromopentane-1-thiol en milieu basique (Schéma II.76).

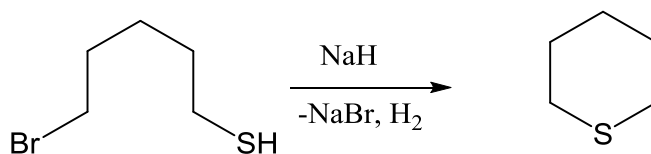


Schéma II.76: Synthèse de thiane à partir de 5-bromopentane-1-thiol.

III. I. PYRROLES

III.I. 1. Introduction

La chimie des pyrroles (azoles) connaît depuis plusieurs années un regain d'intérêt dû au nombre croissant de dérivés pyrroliques rencontrés dans les produits naturels, pharmaceutiques, agrochimiques et les nouveaux matériaux conducteurs organiques. Ce motif hétérocyclique est le constituant majeur de nombreux produits naturels ou synthétiques possédant des propriétés thérapeutiques variées exemples (Figure III.2) :

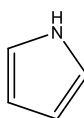


Figure III.1 : Structure de pyrrole

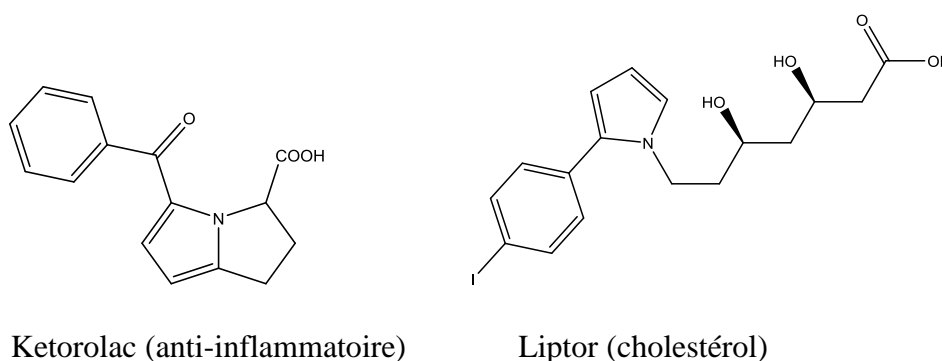


Figure III.2 : Exemples de composés pyrroliques biologiquement actifs.

III.I.2. Synthèse des pyrroles

III.I.2.1. Synthèse de Paal-Knorr

C'est une réaction de condensation entre un composé 1,4-dicarbonylé avec un excès d'ammine (l'ammoniac ou une amine primaire) (Schéma III.1) .

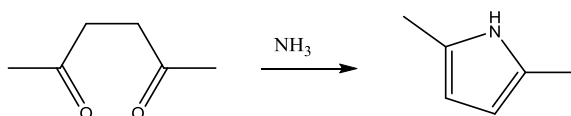
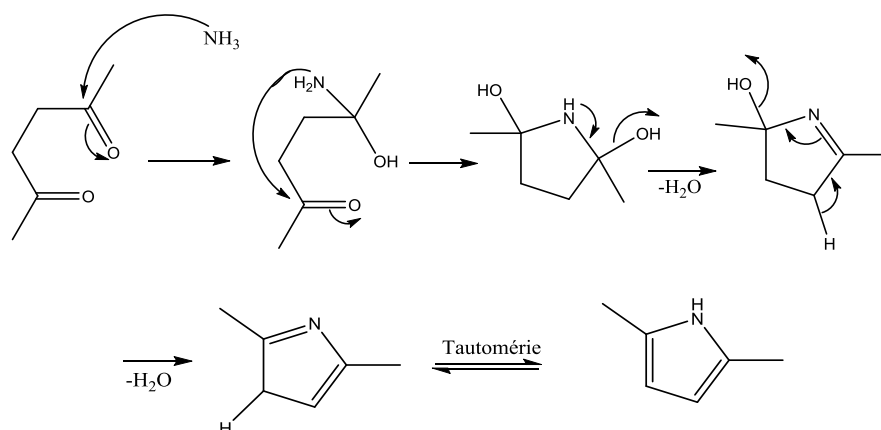
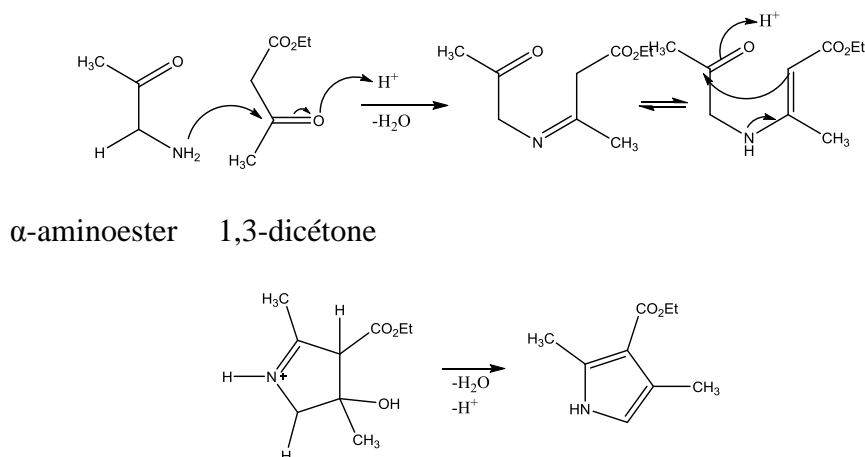


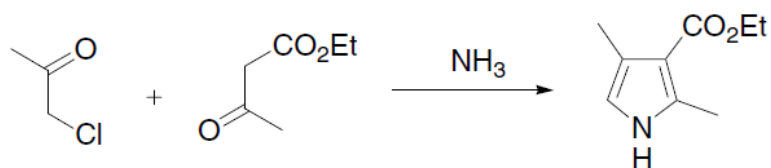
Schéma III.1 : Réaction de Paal-Knorr

Mécanisme de la réaction**Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de Paal-Knorr****III.I.2.2. Synthèse de Knorr (1884)**

Cette synthèse consiste en une réaction entre une α -aminocétone ou un α -aminoester et un composé 1,3-dicarbonylé (1,3-dicétone ou 1,3-céto-ester) possédant un méthylène activé.

**Schéma III.3 : Réaction de Knorr****III.I.2.3. Synthèse de Hantzsch**

Cette synthèse consiste à condenser une α -halogénocétone avec un ester β -cétonique en présence d'ammoniac ou d'amines primaires (Schéma III.4).

**Schéma III.4 : Réaction de Hantzsch**

Mécanisme de la réaction

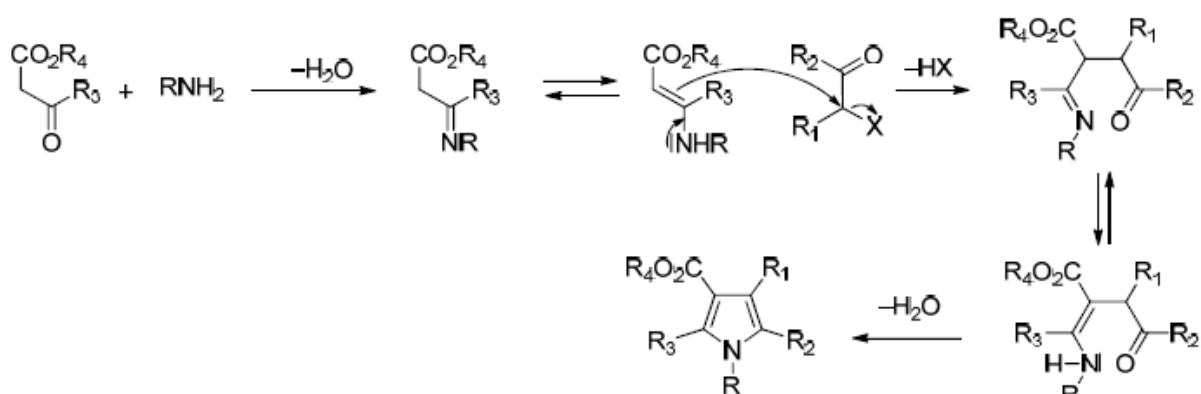


Schéma III.5 : Mécanisme réactionnel de Hantzsch

III.I.2.4. Synthèse de Van Leusen

Dans la synthèse du « pyrrole de Van-Leusen », on fait réagir un isocyanure (Isocyanure de (p-toluenesulfonyl)méthyle : $\text{TsSO}_2\text{CH}_2\text{NC} = \text{TosMIC}$) sur une cétone α,β -insaturée ou un ester α,β -insaturé (Schéma III.6).

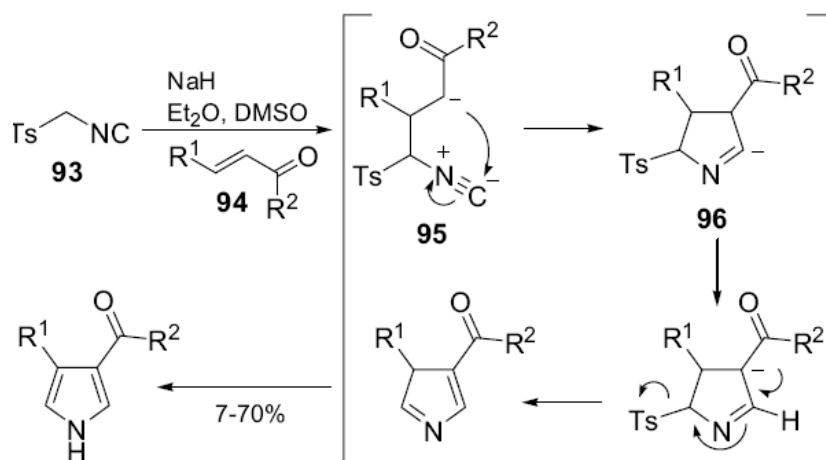


Schéma III.6 : Réaction de Van Leusen.

III.I.2.5. A partir des composés 1,3-dicarbonylés et de glycines

La réaction débute par la formation d'une imine entre le glycinate et le composé 1,3-dicarbonylé. La présence d'une base, comme la triéthylamine, conduit à la formation d'un carbanion qui attaque la seconde fonction carbonylée suivie par une cyclisation. L'élimination d'une molécule d'eau et une prototropie fournissent le pyrrole (Schéma III.7).

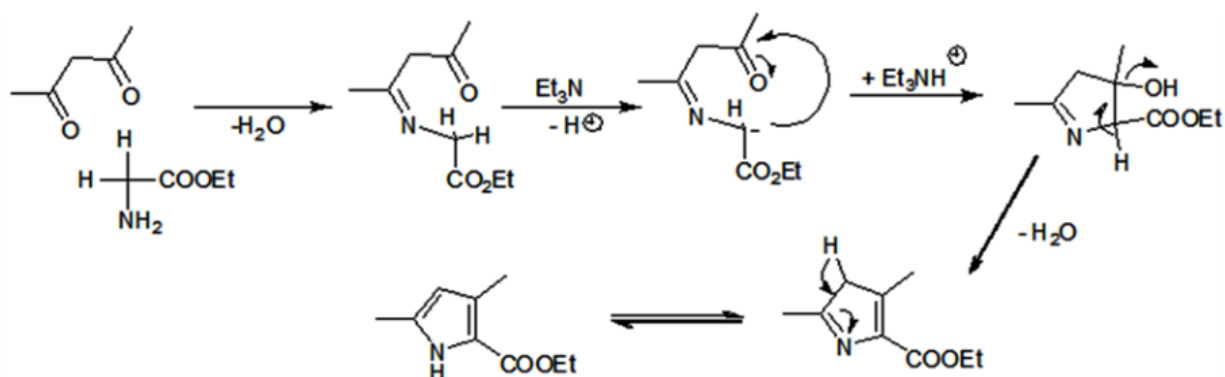


Schéma III.7 : Condensation de glycinate avec le composé 1,3- dicarbonylé.

III.I.2.5. Synthèse de Trofimov

La réaction de Trofimov permet de synthétiser le 2-phénylpyrrole à partir de l'oxime de l'acétophénone formé in situ par réaction du 1,2-dichloroéthane (DCE) avec du KOH (Schéma III.8).

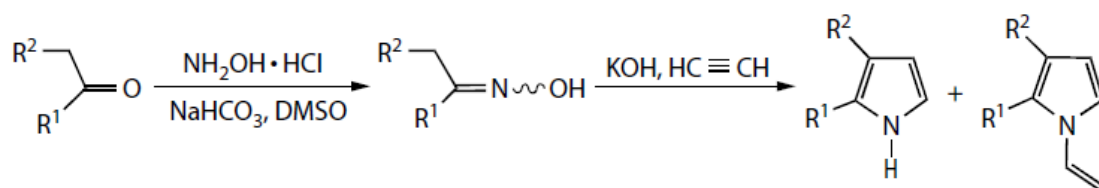


Schéma III.8 : Réaction de Trofimov

III.I.3. Réactivité des pyrroles

I.3.1. Réaction de substitutions électrophiles

I.3.1.a. Formulation de Vilsmeier

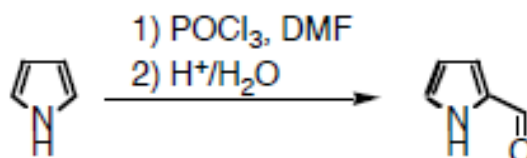


Schéma III.9 : Réaction de Vilsmeier

Mécanisme de la réaction

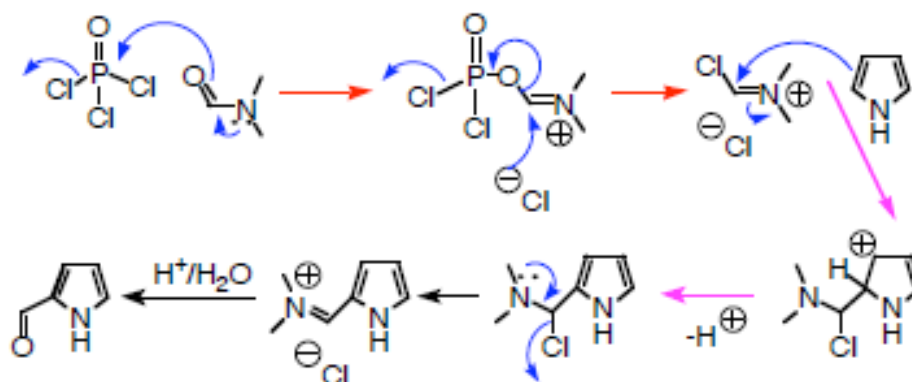


Schéma III.10 : Mécanisme de Vilsmeier

III.I.3.1.b. Acylation

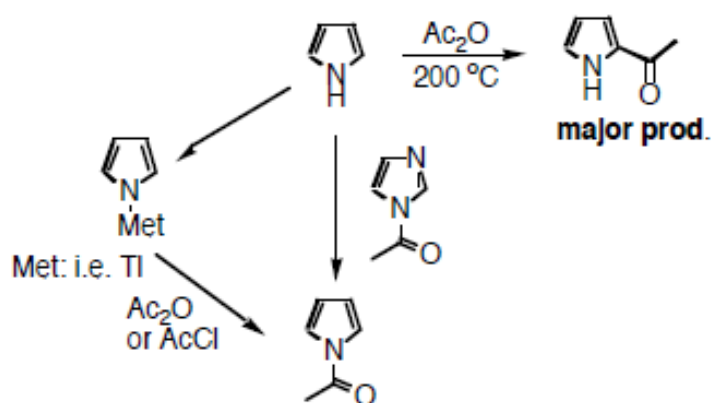


Schéma III.11 : Acylation de pyrrole

III.I.3.2. Oxydation

Le pyrrole est oxydé par le trioxyde de chrome dans l'acide acétique en maleimide. L'eau oxygénée, en présence de carbonate de baryum à 100, oxyde le pyrrole en 3-pyrroline-2-one (preponderante) qui est en équilibre avec le 2-hydroxypyrrole et la 4-pyrroline-2-one (Schéma III.11).

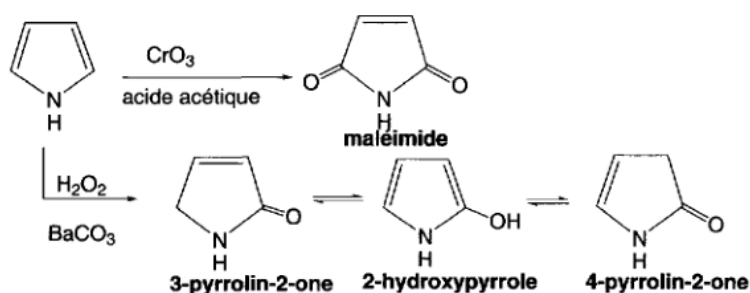


Schéma III.11 : Oxydation de pyrrole

III.II. FURANES

III.II. 1. Introduction

Le furane (encore écrit furanne, oxole) est un composé hétérocyclique appartenant à la classe des métalloles (cyclopentadiène). Ce composé fut découvert par Heinrich Limpricht en 1870, qui lui donna le nom de tétraphénol. Il est présent dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques diverses et il est utilisé comme réactif ou précurseur en chimie organique.



Figure III.3 : Structure de furane

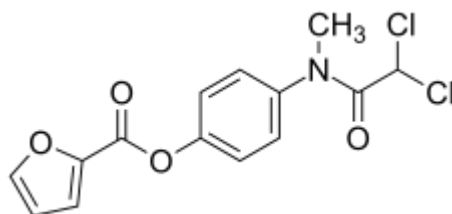


Figure III.4 : Structure de furoate de diloxanide (1956; amibicide luminal utilisé dans le traitement de l'amibiase (parasite intestinale))

III.II.2. Synthèse des Furanes

III.II.2.1. Synthèse de Paal-Knorr

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

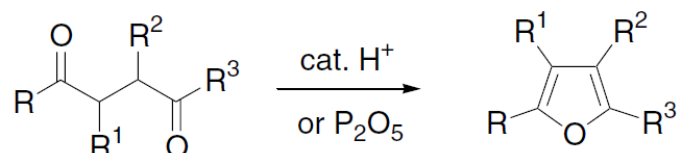
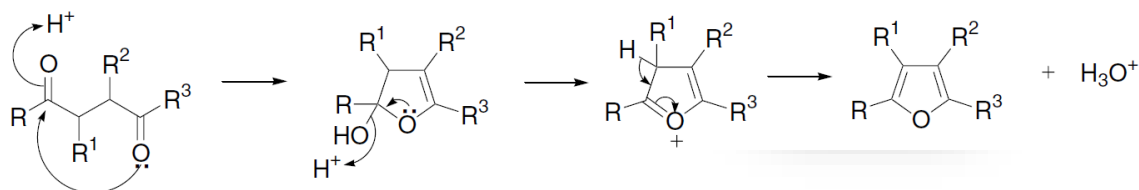
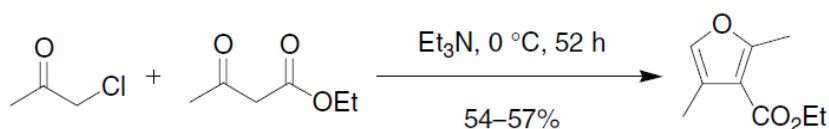
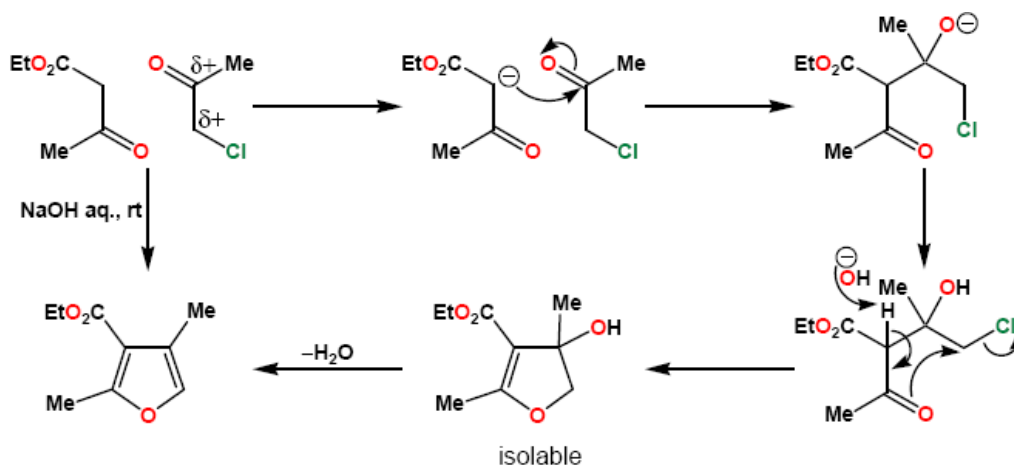
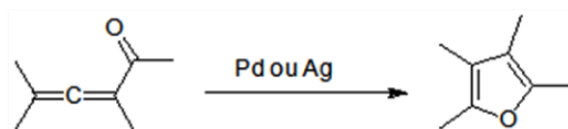


Schéma III.12 : Réaction de Paal-Knorr

Mécanisme de la réaction**Schéma III.13** : Mécanisme réactionnel de Paal-Knorr**III.II.2.2. Synthèse de Feist-Benary**

Cette synthèse c'est basée sur la réaction des α -halocarbonyles avec les β -cétoesters en milieu basique (Schéma III.14).

**Schéma III.14** : Réaction de Feist-Benary**Mécanisme de la réaction****Schéma III.15** : Mécanisme réactionnel de Feist-Benary**III.II.2.3. Cyclisation des cétones alléniques****Schéma III.16** : Réaction des cétones alléniques

III.II.2.4. Transformation d'oxazole

La transformation d'oxazoles en furanes à l'aide d'une réaction de Diels-Alder suivi d'une rétro Diels-Alder est un moyen simple d'obtenir des furanes substitués en C3 et C4.

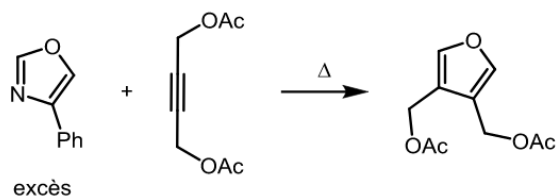


Schéma III.17 : Transformation d'oxazole

Le mécanisme de la réaction est bien simple. En présence d'un diénophyle (l'alcyne), l'oxazole fait une réaction de Diels-Alder pour donner un bicyclic ponté. La faible capacité de diénophile du groupement nitrile forcera ensuite une rétro Diels-Alder, pour expulser le nitrile et ainsi obtenir un nouveau furane (Schéma III.18).

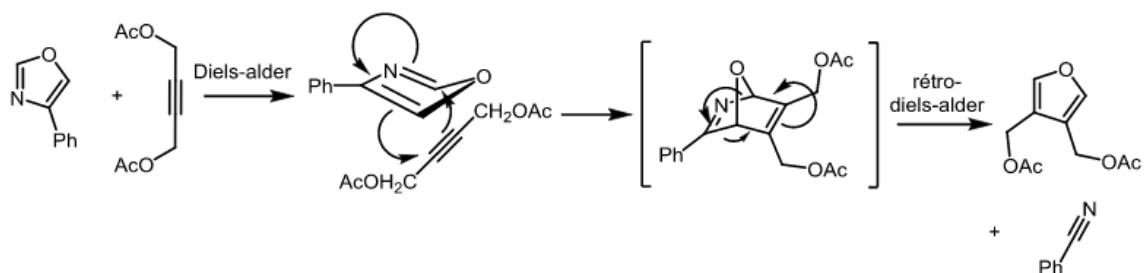


Schéma III.18.

La transformation d'oxazole est notamment utilisée pour former un furane portant deux groupements TMS en C3 et C4. Ce furane sera important plus tard (Schéma III.19).

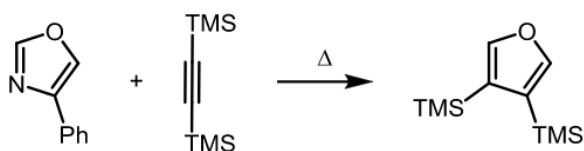


Schéma III.19.

III.II.2.5. Réactions de sels de sulfonium alléniques

La formation de furanes à l'aide de sels de sulfonium alléniques est une autre stratégie simple et peut mener à des furanes substitués. La réaction implique un sel de sulfonium allénique, formé à partir de sa forme alcyne et un composé dicarbonylé 1-3 (Schéma III.20).

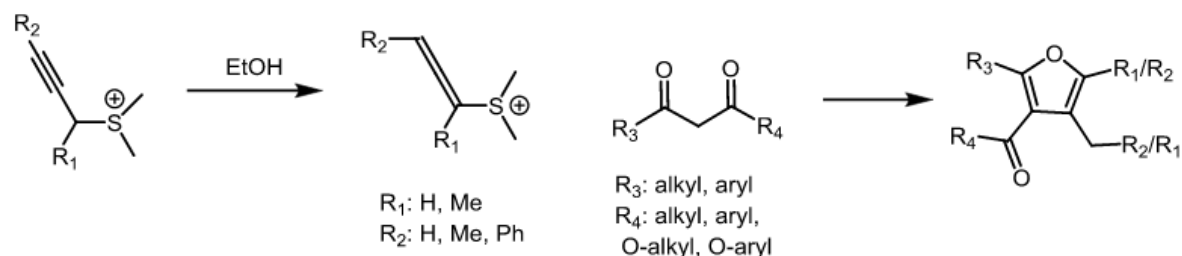


Schéma III.20.

Mécanisme de la réaction

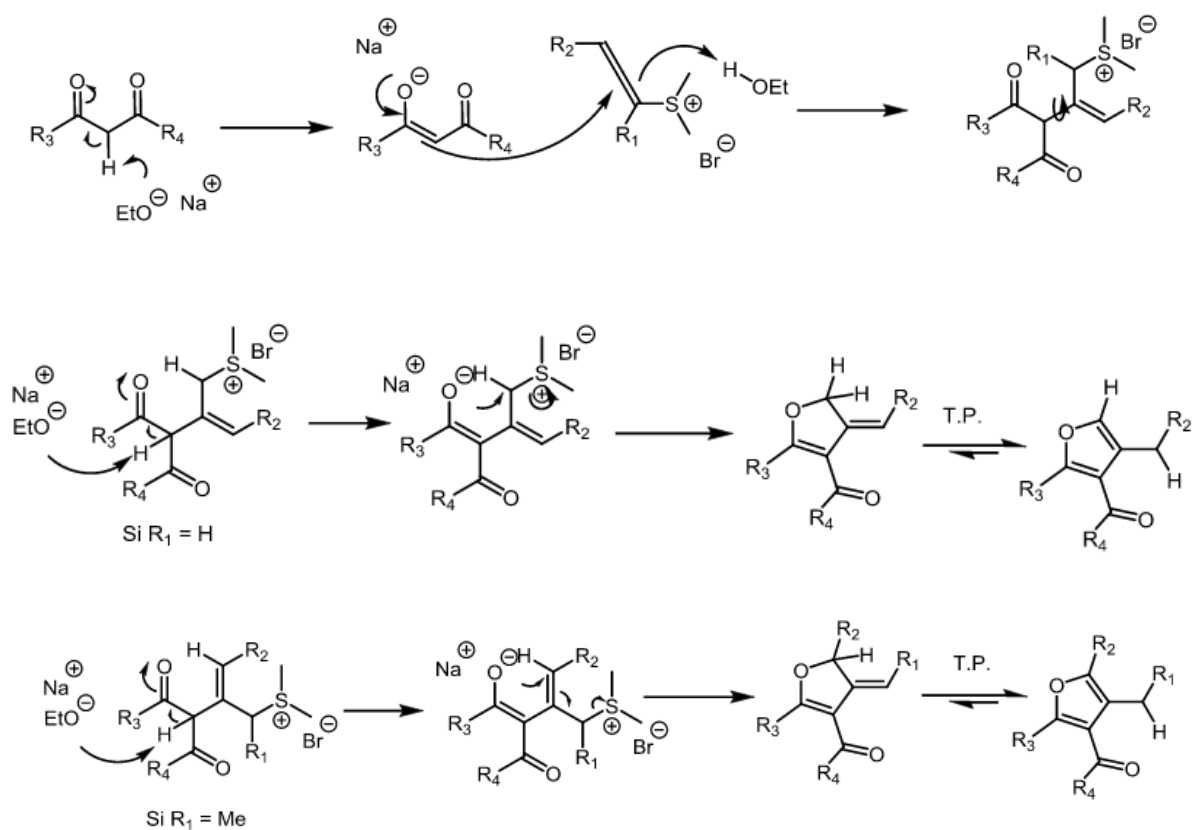


Schéma III.21.

La réaction peut aussi être faite sur les dicétones cycliques, incluant la 4-Hydroxycoumarine.

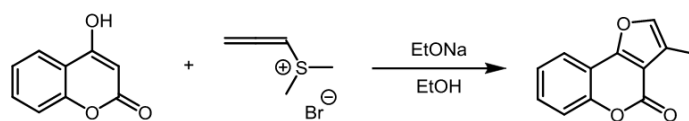


Schéma III.22.

III.II.2.6. A partir des composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés

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

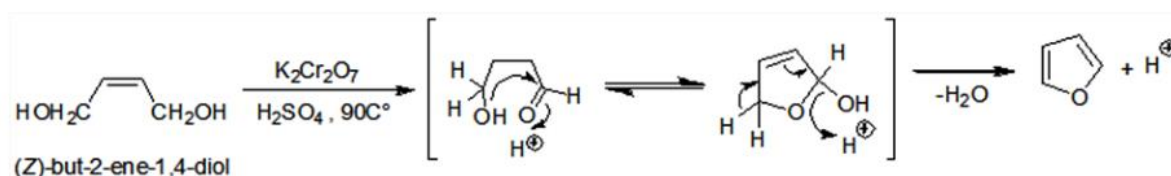


Schéma III.24.

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

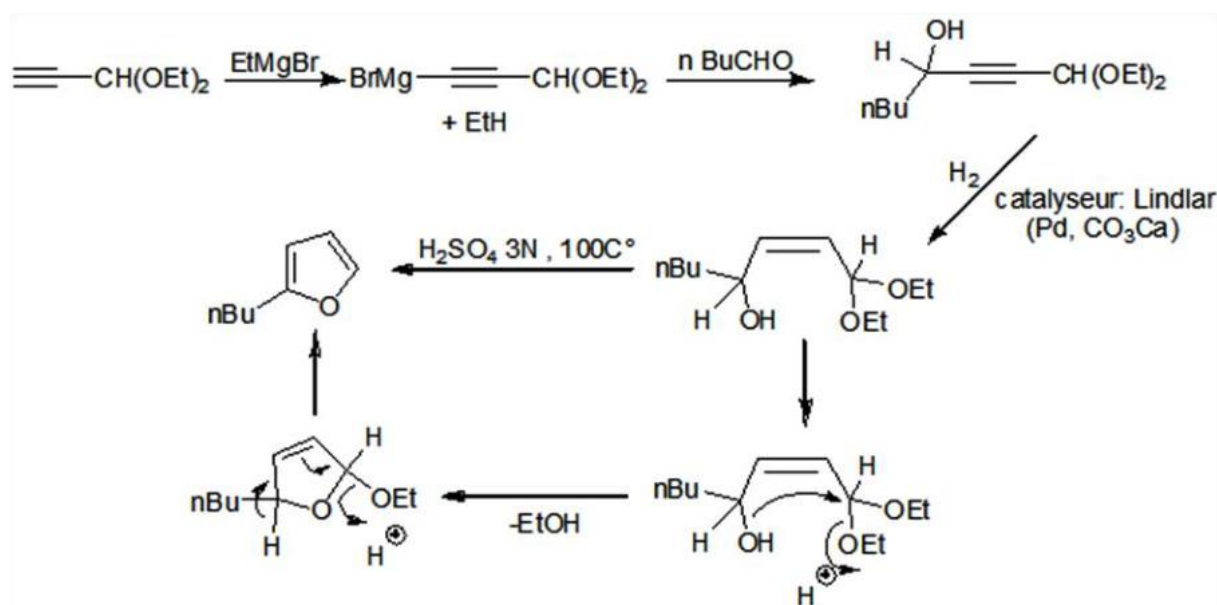


Schéma III.25.

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

III.II.3. Réactivité des Furanes

III.II.3.1. Réaction de la substitution électrophile

III.II.3.1.a. Bromation

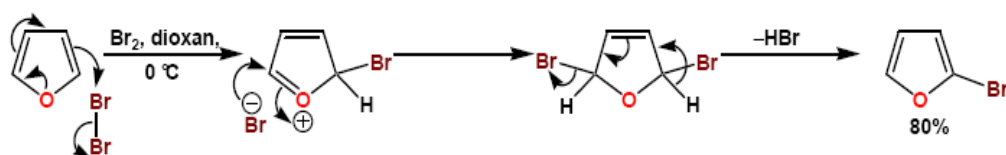


Schéma III.26.

III.II.3.1.b. Nitration

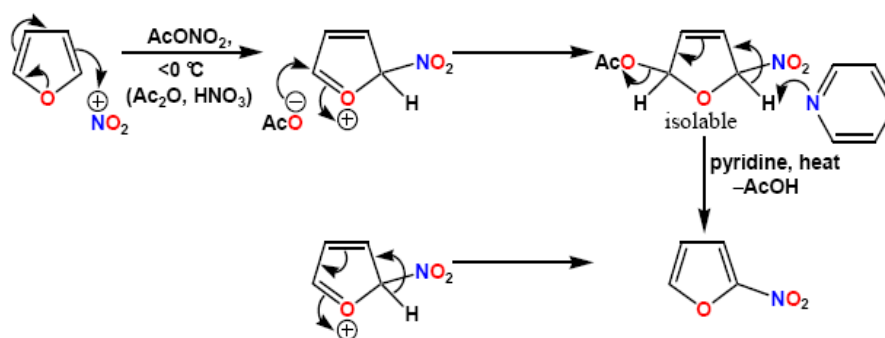


Schéma III.27.

III.II.3.1.c. Acylation de Friedel-Crafts

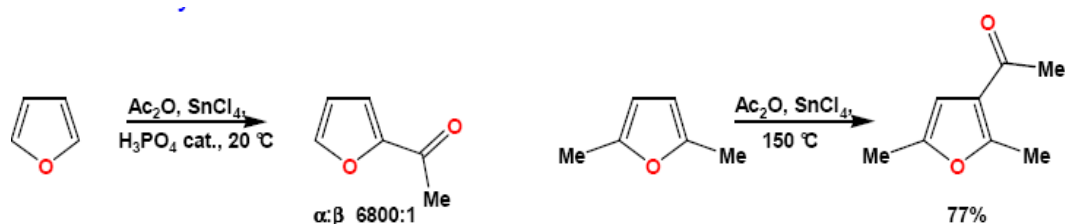


Schéma III.28.

III.II.3.1.d. Formylation de Vilsmeier

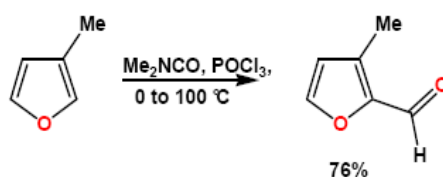


Schéma III.29.

III.II.3.1.e. Réaction de Mannich

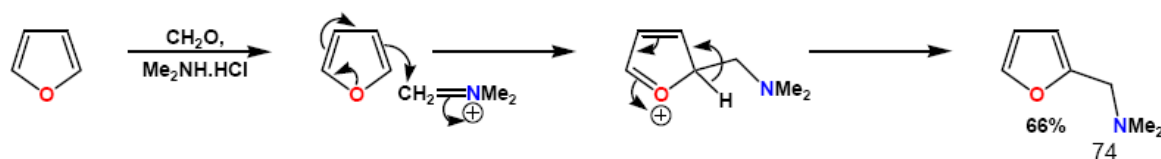


Schéma III.30.

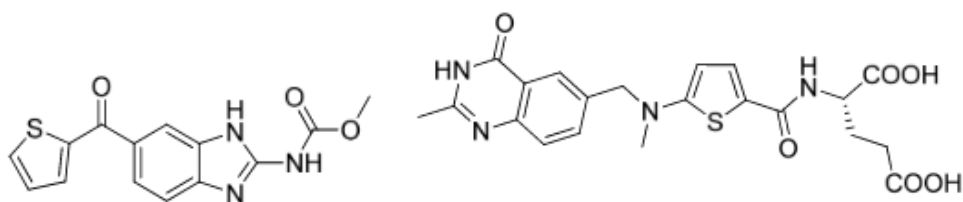
III.III. THIOPHENES

III.III. 1. Introduction

Le thiophène est un liquide incolore dont l'odeur est semblable au benzène. Il est quasiment absent des composés naturels majeurs. On le trouve dans quelques molécules extraites de champignons, de quelques plantes et dans la composition du pétrole. Le thiophène est très présente dans différentes molécules biologiquement active.



Figure III.5 : Structure de thiophène



Nocodazole

Raltitrexed (Tomudex^(R))

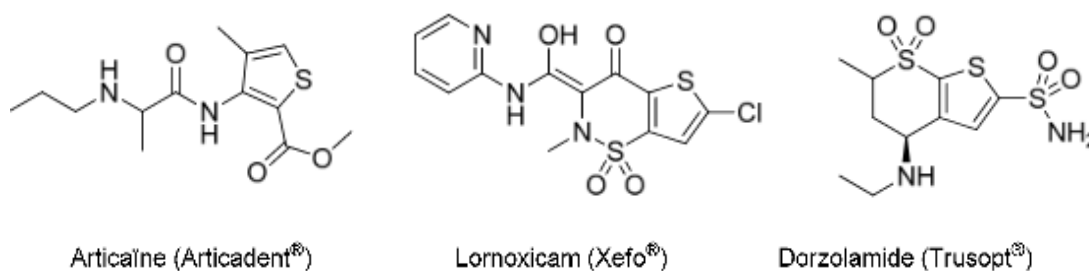


Figure III.6 : Exemples de composés Thiophéniques biologiquement actifs.

III.III.2. Synthèse des thiophènes

III.III.2.1. Synthèse de Paal-Knorr

C'est une réaction de condensation entre un composé 1,4-dicarbonylé avec un excès d'un composé soufré (H_2S , P_2S_5 ou réactif de lawesson) (Schéma III.31).

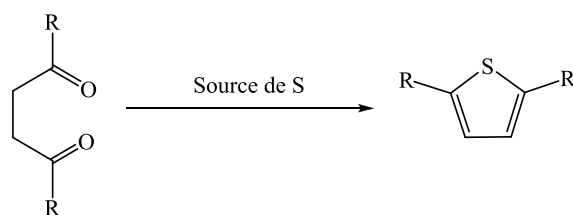


Schéma III.31.

Mécanisme de la réaction

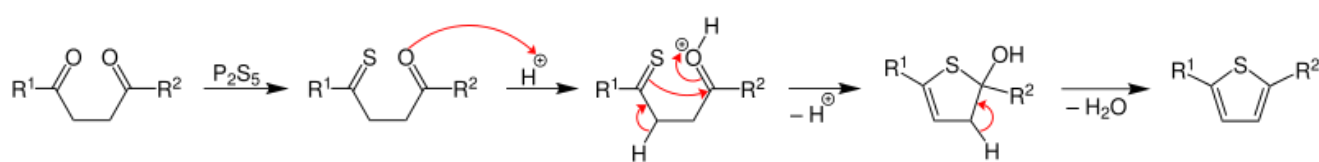


Schéma III.32.

III.III.2.2. Synthèse de Hinsberg

La synthèse de Hinsberg est décrite par la condensation originale des dialkyl thiodiglycolate et les α -dicétones sous des conditions basiques engendrant ainsi, le thiophène -3,4-disubstitué-2,5-dicarboxylate d'alkyle. Ce dernier peut être hydrolysé dans un milieu acide aqueux pour aboutir au thiophène -3,4-disubstitué-2,5-dicarboxylique correspondant (Schéma III.33).

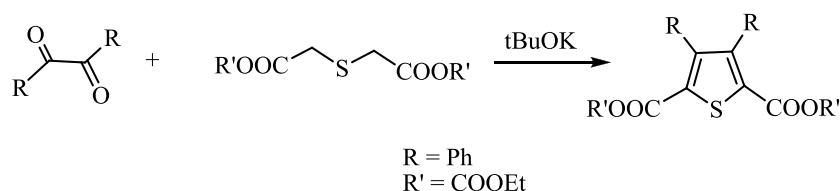


Schéma III.33.

Mécanisme de la réaction

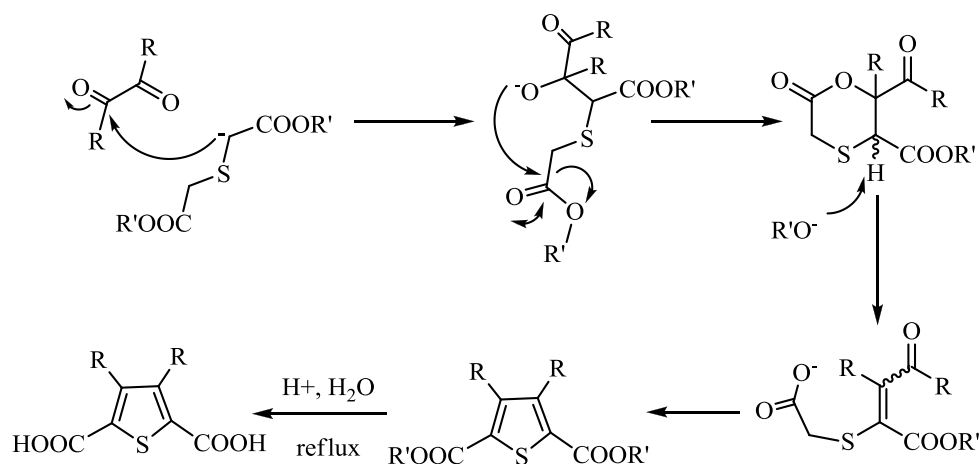


Schéma III.34.

III.III.2.3. Réaction de Gewald

La réaction de Gewald implique la condensation des aldéhydes, des cétones ou des composés 1,3-dicarbonylés **1** et les nitriles **2** activés tel que le malonitrile ou l'ester cyanoacétique et le soufre élémentaire S₈ en présence d'une amine pour aboutir au 2-aminothiophène **6** (Schéma III.35).

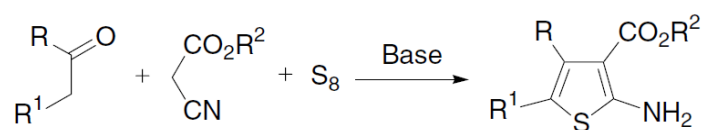


Schéma III.35.

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

X = CN, CO₂R, C(Ph), CONH₂

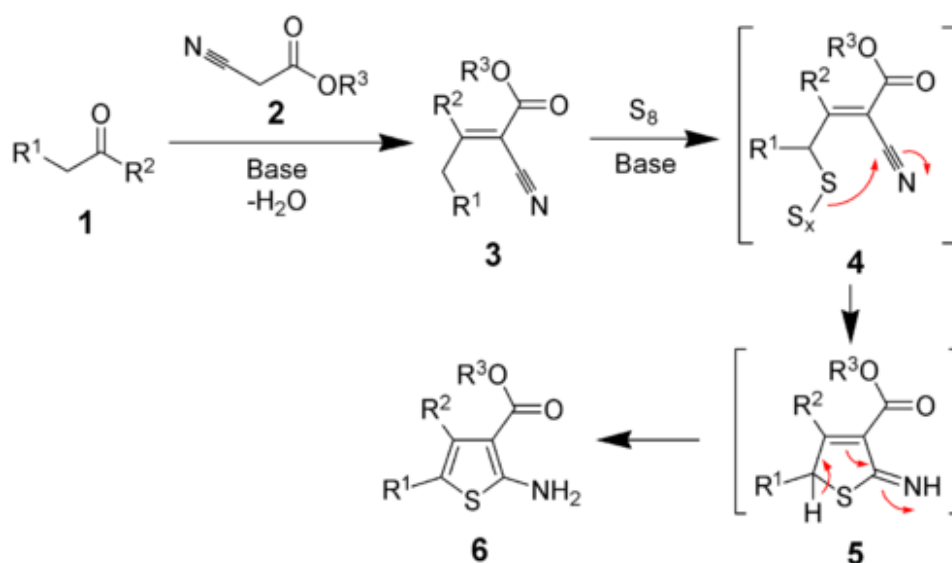
Mécanisme de la réaction

Schéma III.36.

III.III.2.4. A partir des 1,3-diynes

Les dérivés thiophéniques se forment à haute température à partir des 1,3-diynes en présence du sulfure d'hydrogène.

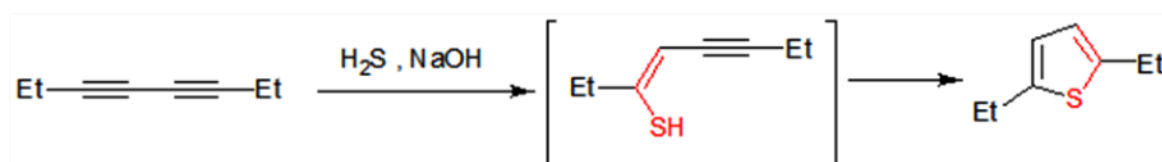


Schéma III.37.

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

III.VI. INDOLES

III.VI.1. Introduction

L'indole est un composé organique aromatique hétérocyclique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indoles soudés. Il peut être décrit schématiquement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés.

L'indole est naturellement présent dans le goudron de houille. La structure indole est présente dans de nombreux composés organiques comme le tryptophane (un acide aminé qui, en présence de tryptophanase, le libère en cas de stress cellulaire), ainsi que dans les protéines contenant du tryptophane, dans des alcaloïdes et des pigments.

De nombreuses structures de produits naturels et/ou biologiquement actifs contiennent un motif indolique.

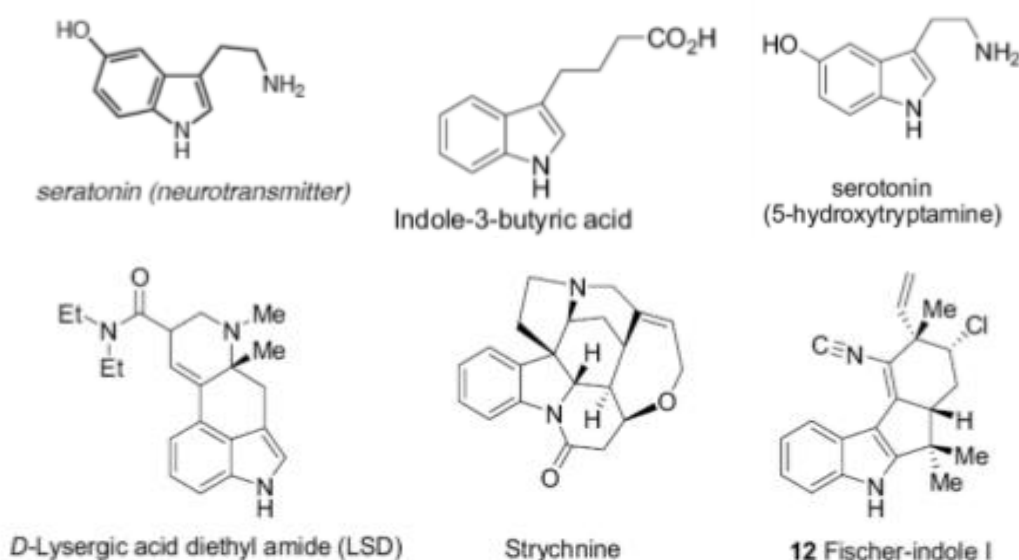


Figure III.7 : Exemples de composés indoliques simples biologiquement actifs

III.VI.2. Synthèse des Indoles

III.VI.2.1. Synthèse de Fischer

La synthèse indolique de Fischer (1883) est l'une des méthodes les plus fréquemment employées pour la préparation du noyau indolique (Schéma III.38).

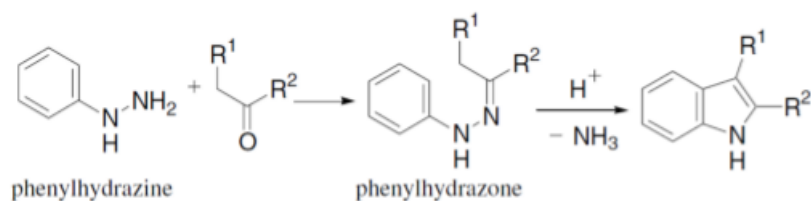


Schéma III.38.

Mécanisme réactionnel

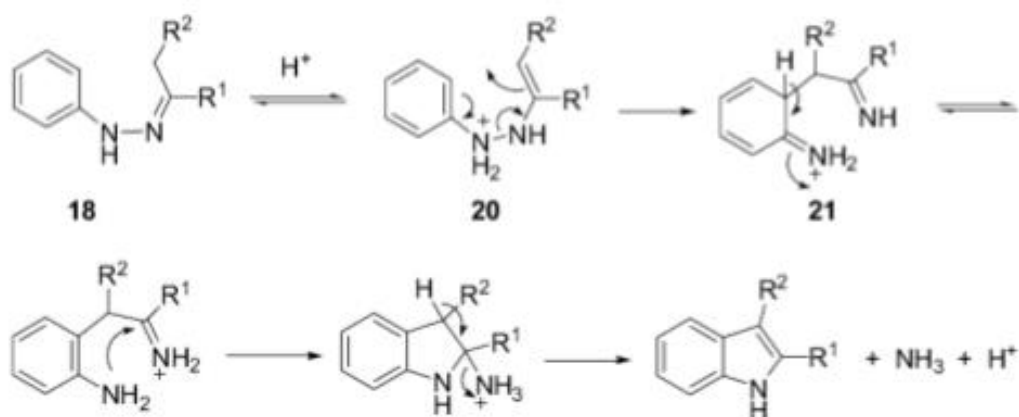


Schéma III.39.

III.VI.2.2. Synthèse de Bischler-Möhlau

La synthèse de Bischler-Möhlau de l'indole est une réaction organique formant un 2-aryl-indole à partir d' α -bromo-acétophénone, d'aniline en excès et en présence d'acide bromhydrique.

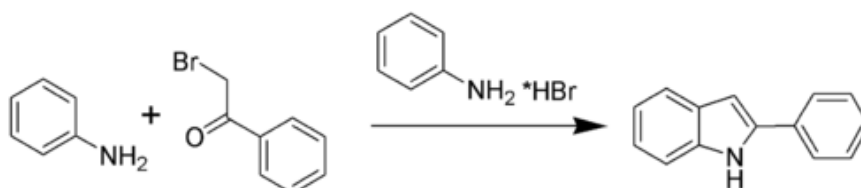


Schéma III.40.

Mécanisme réactionnel

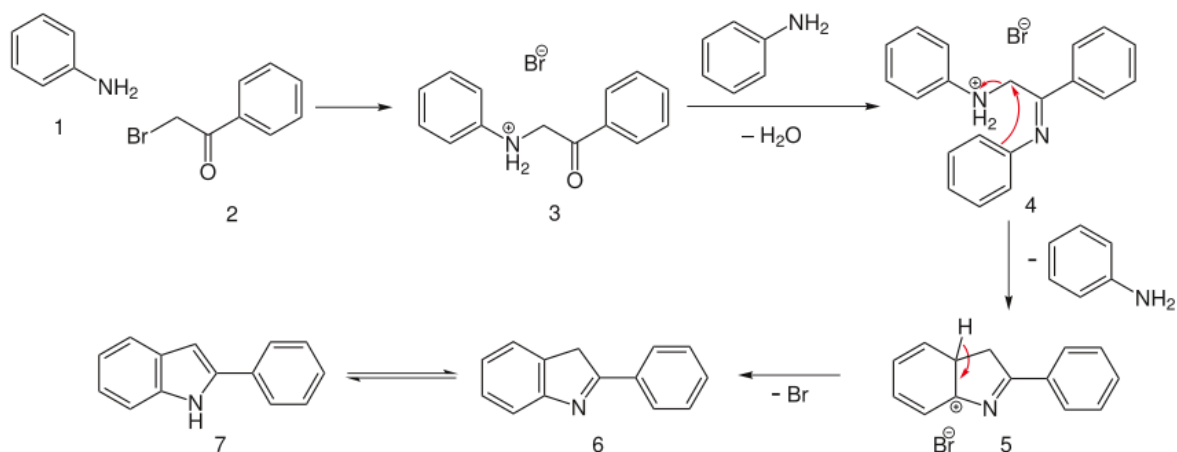


Schéma III.41.

III.VI.2.3. Synthèse de Leimgruber-Batcho

La méthode de synthèse de l'indole de Leimgruber-Batcho (1976) permet de préparer de l'indole et des dérivés substitués avec un bon rendement. Elle est tout particulièrement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des médicaments dont la structure contient des dérivés indolés (Schéma III.42).

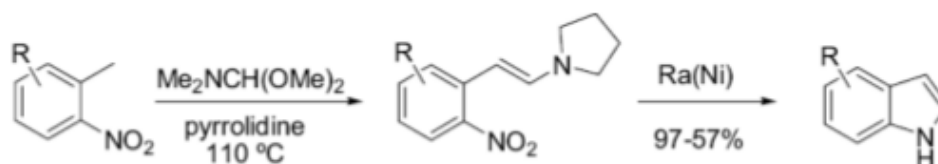


Schéma III.42 : Synthèse de Leimgruber-Batcho.

III.VI.2.4. Synthèse de Reissert (1897)

La synthèse de Reissert est l'une des premières à permettre la synthèse d'indole non substitué, en trois étapes à partir d'ortho-nitrotoluène (Schéma III.43).

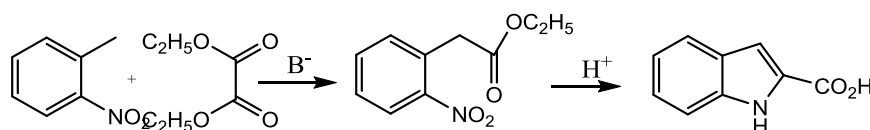


Schéma III.43 : Synthèse de Reissert.

III.VI.2.5. Synthèse de Gassman

La réaction de Gassman est unique, et son étape clé est un réarrangement sigmatropique [2+3] d'un ylure de sulfonium. Le lien C-S peut ensuite être facilement réduit (Ra-Ni) pour arriver aux indoles substitués en position 2. Cette synthèse se fait à basse température et consiste de 3 étapes en un seul pot réactionnel, en passant par une chloramine (Schéma III.45).

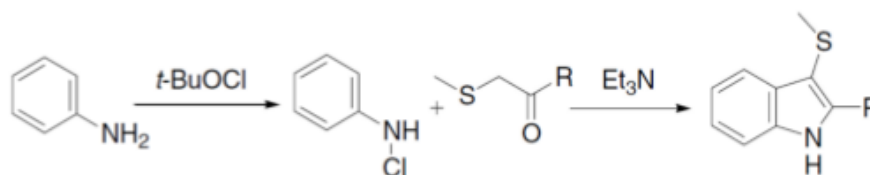


Schéma III.45 : Synthèse de Gassman.

Mécanisme de la réaction

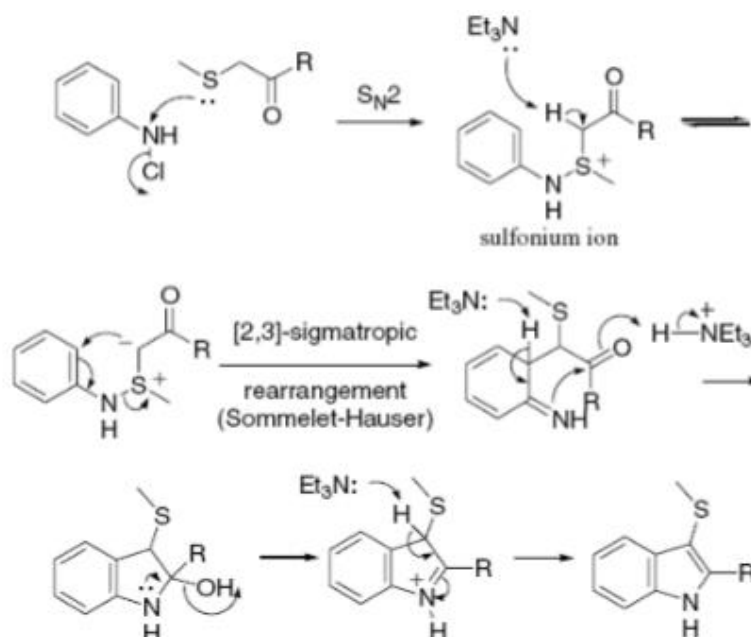


Schéma III.46 : Mécanisme réactionnel de Gassman.

III.VI.2.6. Synthèse de Nenitzescu

La synthèse de Nenitzescu de l'indole est une réaction permettant de former des dérivés 5-hydroxyindoles à partir de p-benzoquinone et d'esters β-aminocrotoniques (Schéma III.47).

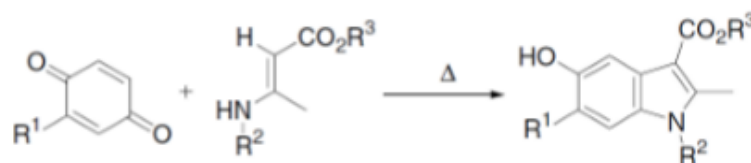


Schéma III.47 : Synthèse de Nenitzescu.

Mécanisme réactionnel

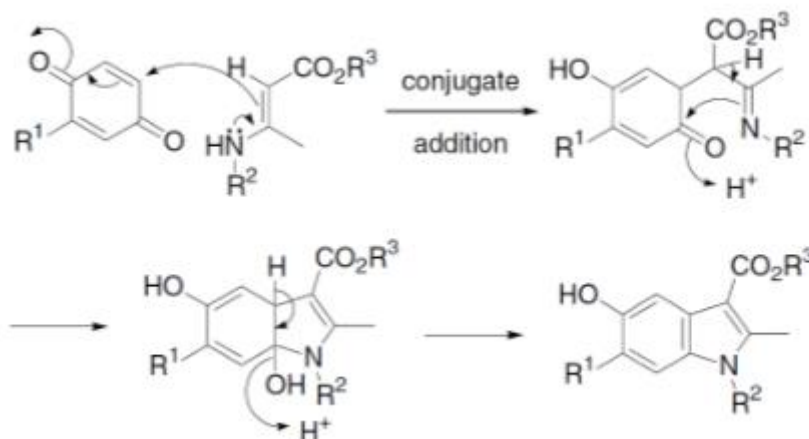


Schéma III.48. Mécanisme réactionnel de Nenitzescu.

III.VI.3. Réactivité des indoles

III.VI.3.1. Réaction de vilsmeier-haack (formulation)

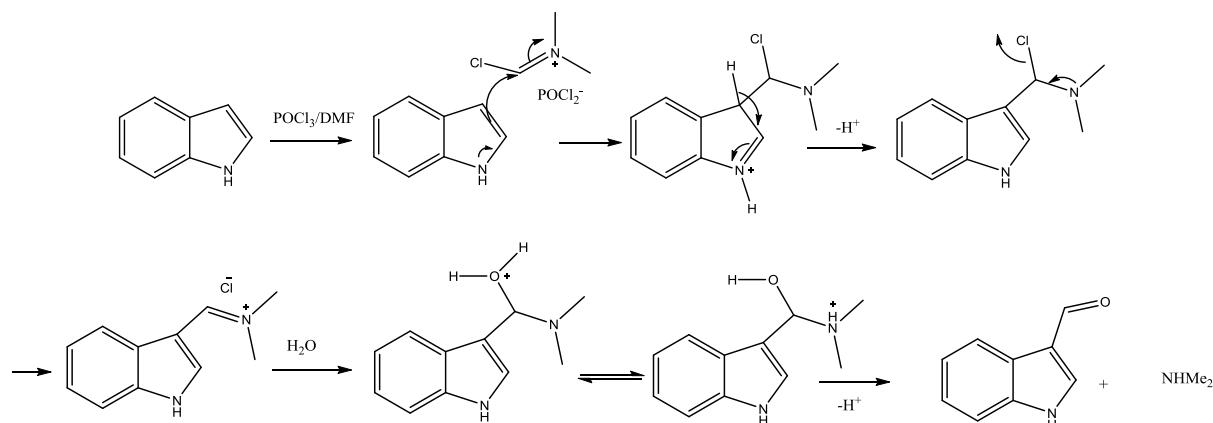


Schéma III.49 : Réaction de vilsmeier-haack.

III.VI.3.2. Oxydation de l'indole

L'indole est un composé riche en électrons (10 électrons délocalisés sur les cycles) qui peut être facilement oxydé. Par exemple, le *N*-Bromosuccinimide permet d'oxyder l'indole de manière sélective pour former l'oxindole (Schéma III.50).

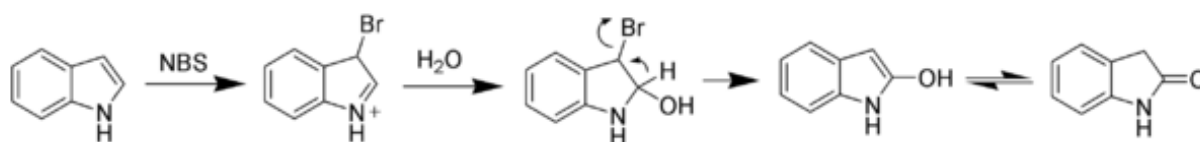


Schéma III.50 : Oxydation de l'indole.

IV. I. PYRIDINE ET DÉRIVÉS

IV. I. 1. Introduction

La pyridine ou azine a été découverte en 1851 par le chimiste Thomas Anderson et sa structure a été établie en 1869-1870 par Wilhelm Körner et James Dewar. La découverte de la structure de la pyridine (Figure IV.1) a permis le développement de plusieurs voies de synthèse. La demande en pyridine n'a cessé d'augmenter jusqu'à nos jours grâce à la découverte de nombreuses biomolécules pyrimidiques. Elle est utilisée dans l'agrochimie. La pyridine est utilisée comme précurseur dans la fabrication d'insecticides, d'herbicides, de médicaments, d'arômes alimentaires, de colorants, d'adhésifs, de peintures, d'explosifs et de désinfectants. Elle est très utilisée en chimie de coordination comme ligand et en chimie organique comme réactif et solvant.

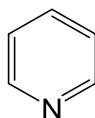


Figure IV.1 : Structure de la pyridine.

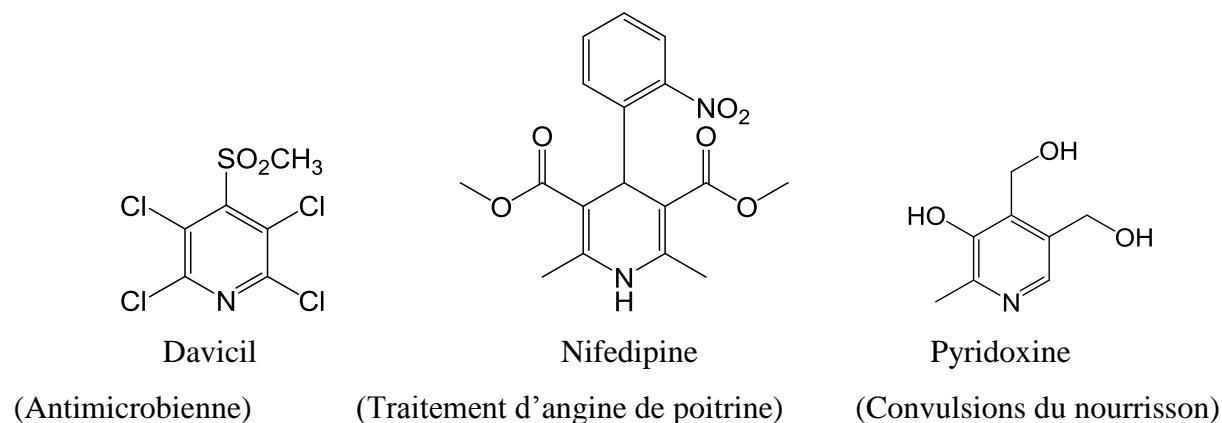
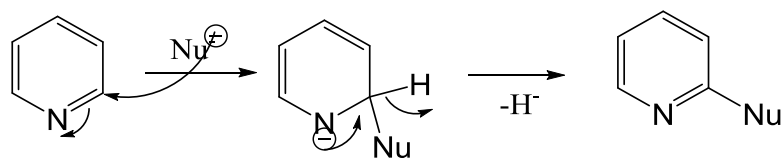


Figure IV.2 : Exemples de molécule pyrimidiques biologiquement actifs.

IV. I.2. Réactivité des pyridines

IV. I.2.1. Réactions de substitution nucléophile

Les réactions de substitutions nucléophiles sont nombreuses et faciles. Ces réactions s'effectuent en position 2 et / ou 6.



Nucléophile (Nu) : R^-Li^+ , NH_2^- , HO^- , RS^- , RO^- , RNH_2 et NH_3 .

Schéma IV.1 : Réaction de substitution nucléophile.

IV. I. 2.2. Réactions de substitution électrophile

Les réactions de substitutions électrophiles sont difficiles et nécessitent des conditions fortes.

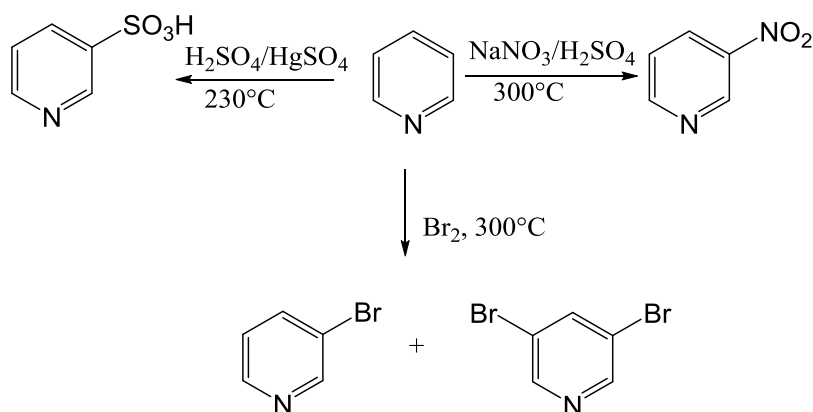


Schéma IV.2 : Réactions de substitution électrophile.

IV. I.3. Synthèse des pyridines

IV. I.3.1. Synthèse de Guareschi-Thrope

La condensation des esters cyanoacétique et les composés 1,3-dicétones en présence de l'ammoniac (NH_3) conduit à la formation de la 2-Pyridone (Schéma IV.3).

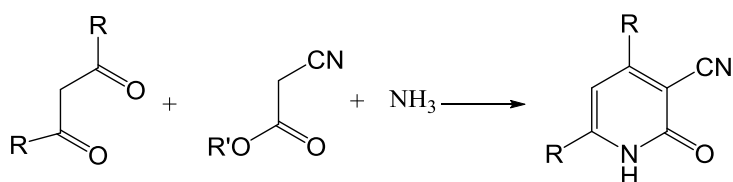


Schéma IV.3 : Synthèse de Guareschi-Thrope.

Exemple 1 : Synthèse de la Pyridoxine (Vitamine B6) par la réaction de Guareschi.

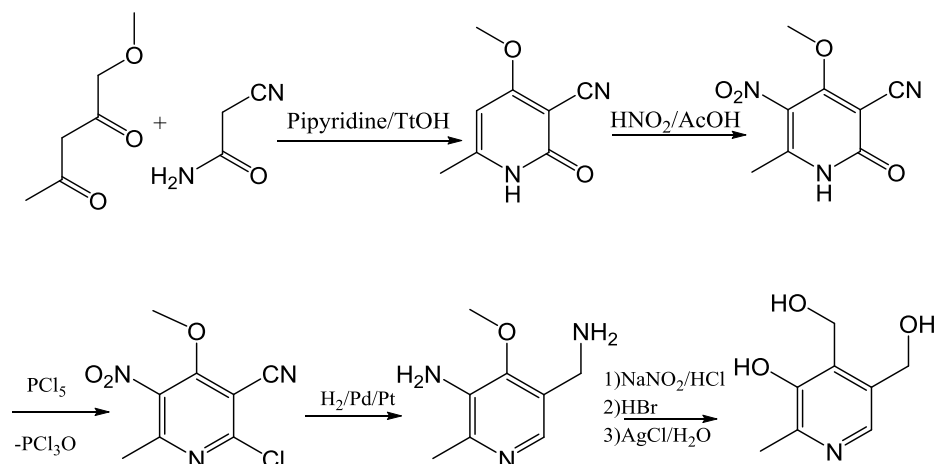


Schéma IV.4 : Synthèse de la Pyridoxine.

IV. I.3.2. Synthèse de Hantzsch

La synthèse de Hantzsch (1882) est une autre méthode classique pour obtenir des dérivés de la pyridine. On fait réagir deux équivalents de β -céto ester comme l'acétoacétate d'éthyle avec un équivalent d'ammoniac ou l'acétate d'ammonium et un équivalent d'un aldéhyde comme le formaldéhyde pour former une dihydropyridine substituée (cycle ne comportant que deux doubles liaisons). L'action d'un oxydant (par HNO_3 , Ce(IV) ou une quinone) sur cette dihydropyridine permet d'obtenir une pyridine substituée. La synthèse s'effectue à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 4 jours. Le solvant peut être de l'eau ou de l'éthanol à pH 8,5. Les pyridines obtenues sont substituées de façon symétrique (Schéma IV.5).

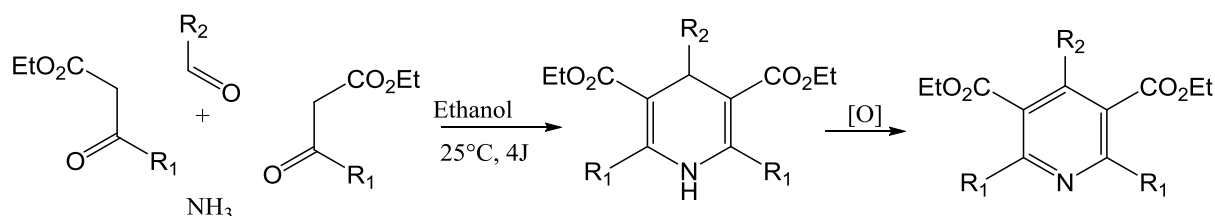


Schéma IV.5 : Synthèse de Hantzsch.

Mécanisme de la réaction

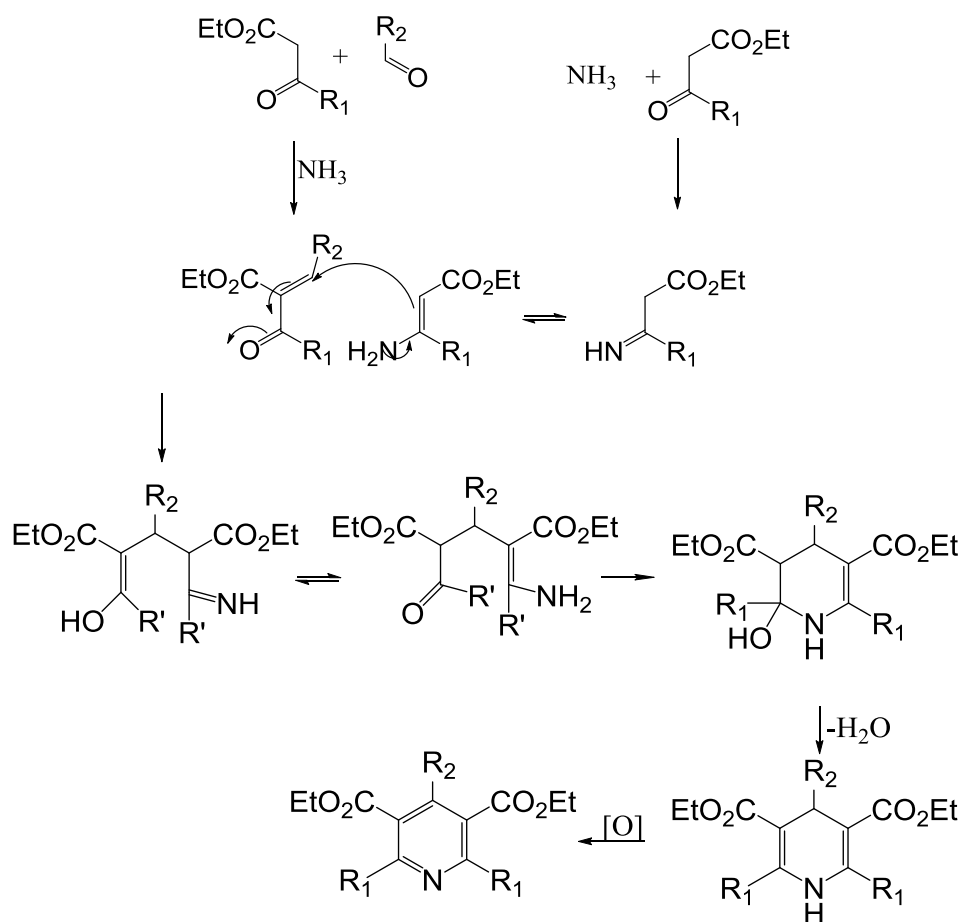


Schéma IV.6 : Mécanisme réactionnel de Hantzsch.

IV. I.3.3. A partir des furanes

La condensation de la furan-2-ylmethanamine avec le formaldéhyde en présence d'un acide en milieu aqueux, abouti à la formation de la 6-méthylpyridin-3-ol.

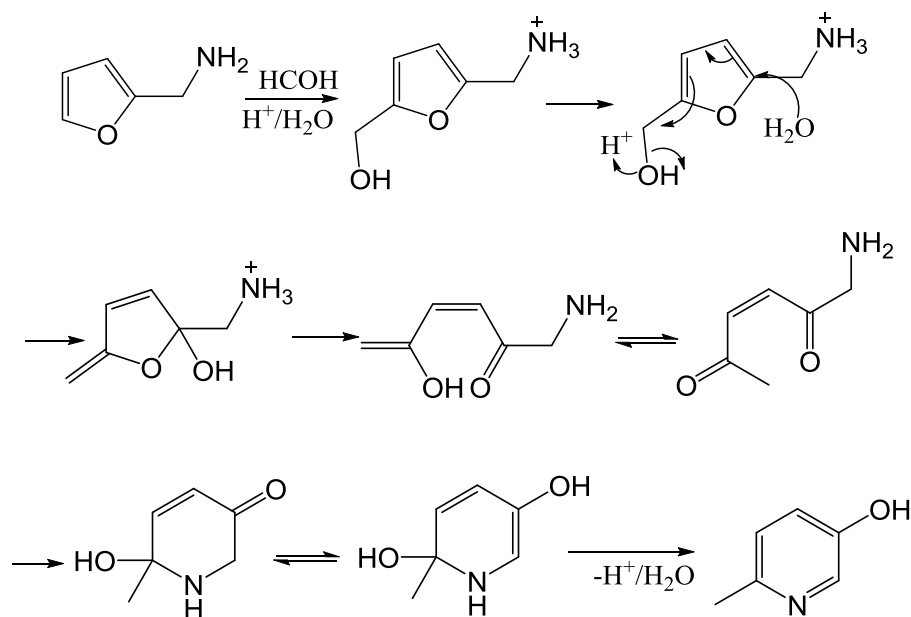


Schéma IV.7 : Synthèse de la 6-méthylpyridin-3-ol.

IV. I.3.4. A partir des composés 1,5-dicarbonylés

La condensation d'un 1,5-dicarbonylé avec l'ammoniac donne la 2,6-dialkylpyridine après d'hydratation.

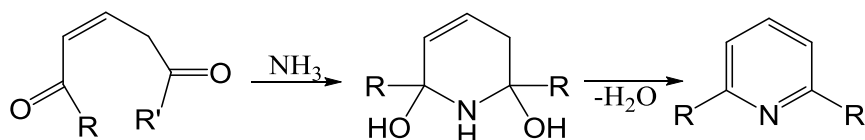


Schéma IV.8 : Synthèse de la 2,6-dialkylpyridine.

Par contre, les composés 1,5-dicarbonylés ne conduisent pas directement à la pyridine (Schéma IV.9).

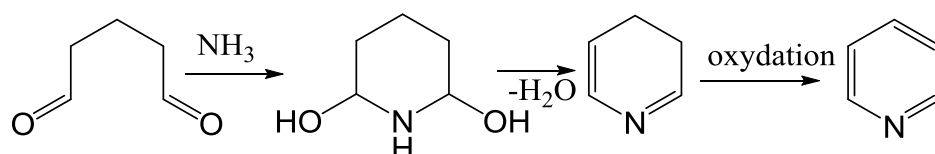


Schéma IV.9 : Synthèse de la pyridine.

IV. I.3.5. En présence d'une énamine

La condensation d'une imine avec le composé α,β -insaturé aboutit à la formation d'un intermédiaire, qui va être cyclisé après d'hydratation. L'oxydation du composé formé donne la pyridine.

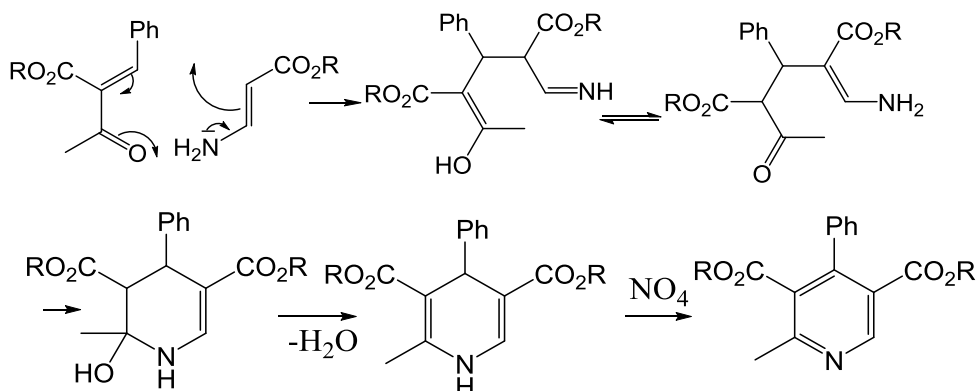


Schéma IV.10. Synthèse de la dialcyl 2-méthyl-4-phénylpyridine-3,5-dicarboxylate.

IV. II. QUINOLEINE ET DÉRIVÉS

IV. II.1. Introduction

La quinoléine (ou leucoline, ou 1-azanaphthalène, ou 1-benzazine, ou benzo[b]pyridine) a été découverte pour la première fois par F. Runge en 1834 (extraite du goudron de houille). Le squelette quinoléine est très rencontré dans de nombreux alcaloïdes synthétiques ou naturels comme la Chloroquine, Mefloquine..... (Figure IV.4).

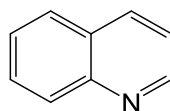


Figure IV.3 : Structure de la quinoléine

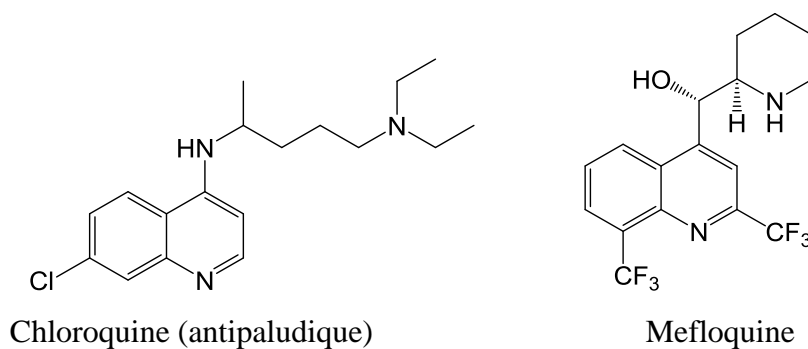


Figure IV.4 : Exemples de composés quinoléines biologiquement actifs.

IV. II.2. Méthodes de synthèse des quinoléines

IV. II.2.1. A partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonyles

IV. II.2.1.a. Synthèse de Combes

Parmi les premiers travaux sur la synthèse de quinoléines, il y a ceux décrits par Combes et Coll. qui ont réalisé la synthèse des β -aminoénonnes par condensation des β -dicétones avec les arylamines, par chauffage à 100 °C (Schéma IV.11).

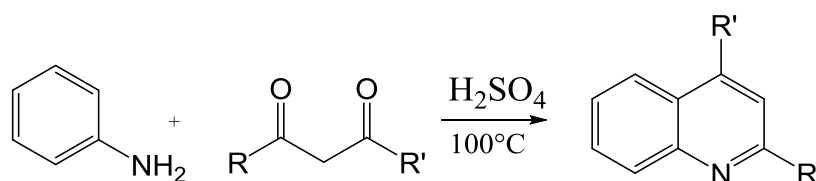


Schéma IV.11 : Synthèse de Combes.

Mécanisme réactionnel

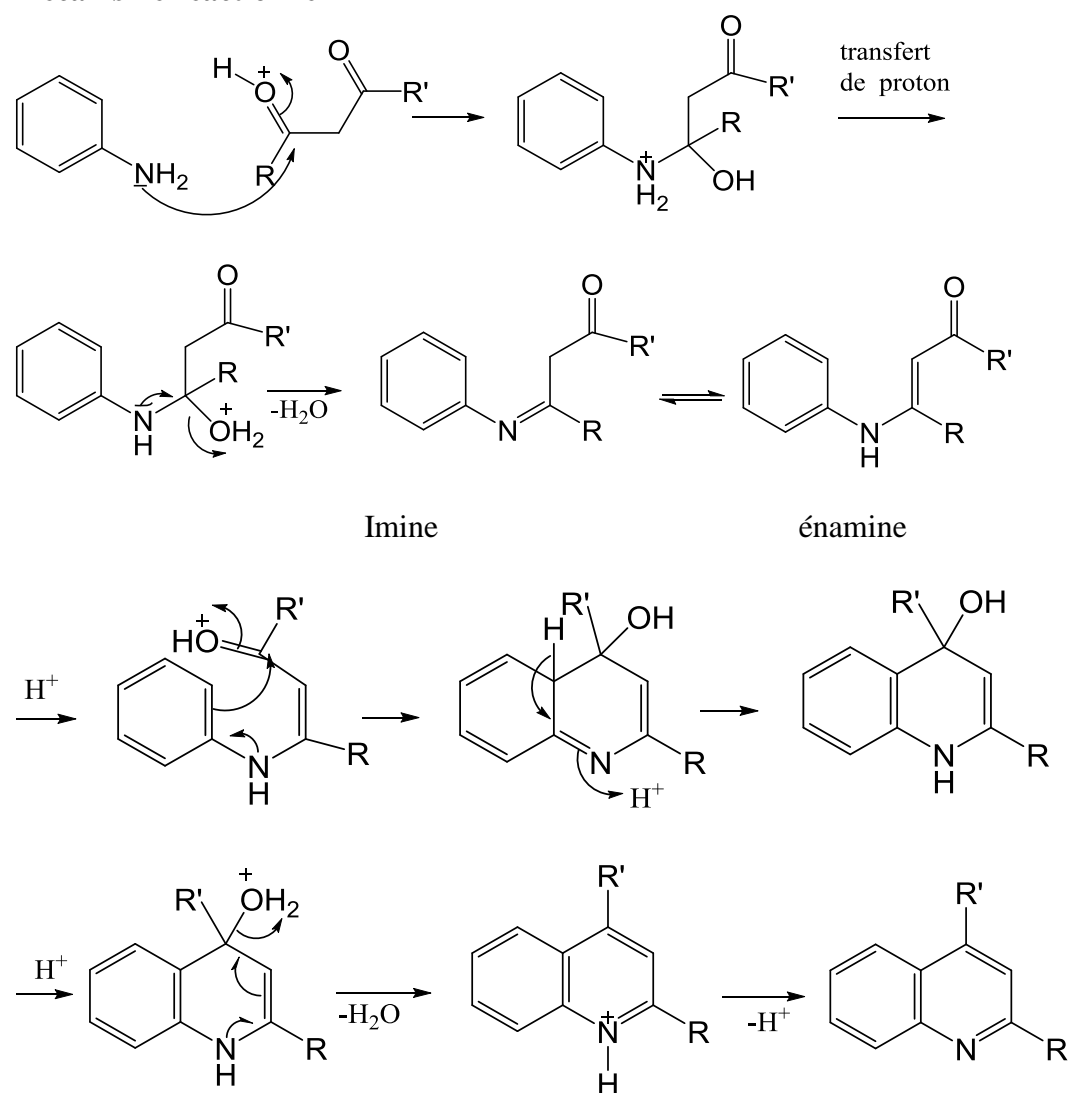


Schéma IV.12 : Mécanisme réactionnel de Combes.

IV. II.2.1.b. Synthèse de Conrad–Limpach–Knorr

Dans la réaction de l'aniline avec un β -cétoester, il existe deux sites d'attaque possibles pour de l'aniline : le groupe céto très réactif que le groupe ester. Lorsque Conrad et Limpach ont observé cette réaction pour la première fois en 1887, elle a été conduite à température ambiante et a donné des rendements élevés en β -aminoacrylate: le produit cinétique. La réaction s'est ensuite poursuivie pour donner le produit final de la 4-hydroxyquinoléine. Cependant, Ludwig Knorr a observé que sous des températures plus élevées (environ 140 °C), l'aniline attaquerait en fait le groupe ester du β -cétoester, conduisant au produit d'anilide d'acide β -céto thermodynamiquement préféré. La poursuite de cette réaction en utilisant le mécanisme Conrad-Limpach a conduit à la synthèse de 2-hydroxyquinoléine (Schéma IV.13).

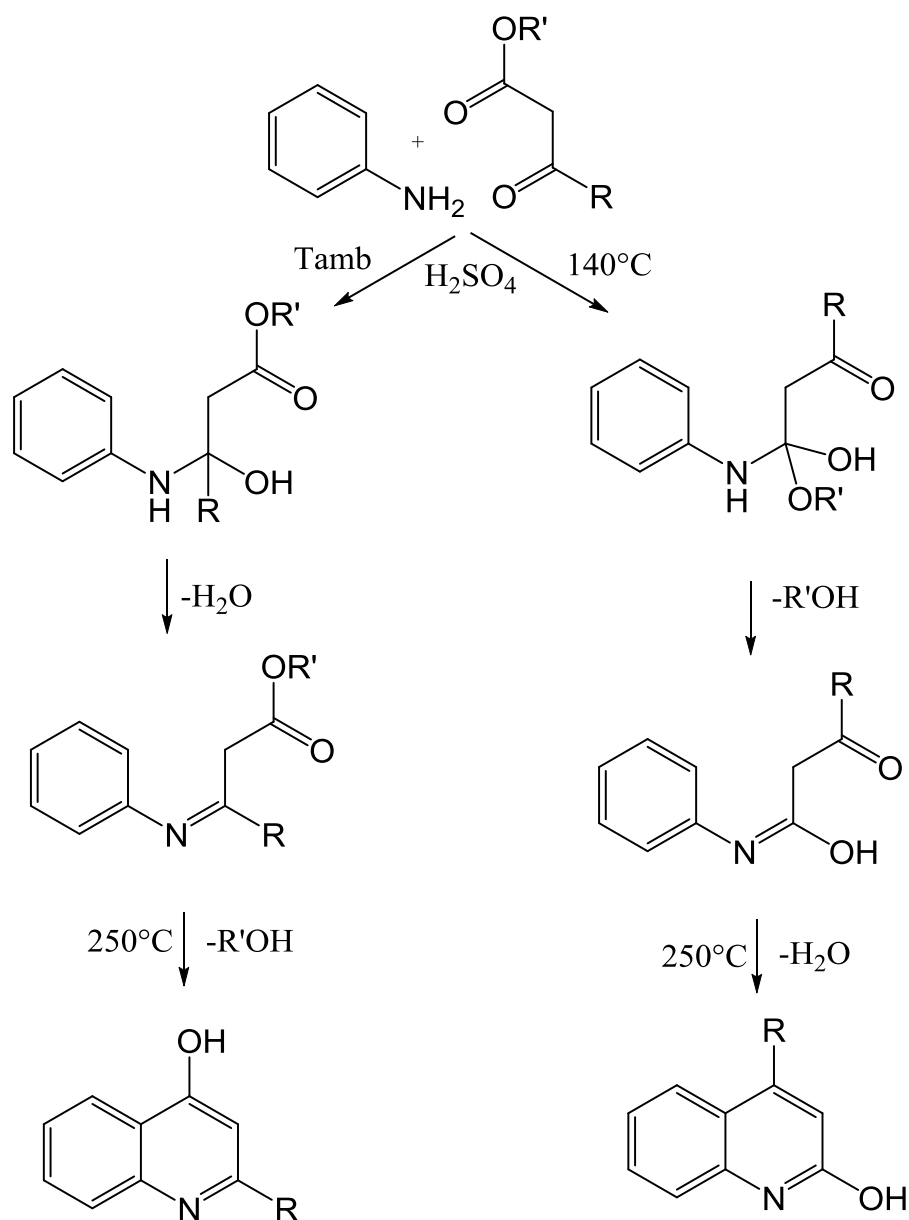


Schéma IV.13 : Synthèse de Conrad–Limpach–Knorr.

Une autre méthode de synthèse très efficace et variante de la réaction de Conrad-Limpach a été développée. Elle utilise comme précurseurs l'aniline, l'orthoformiate d'éthyle et un composé comportant un groupe méthylène activé (malonate d'éthyle, malononitrile...). Le milieu basique favorise la condensation de l'orthoformiate d'éthyle avec l'aniline, d'une part, et le malonate d'éthyle, d'autre part. Le composé, ainsi obtenu, se cyclise selon le mécanisme illustré dans le schéma suivant (Schéma IV.14) :

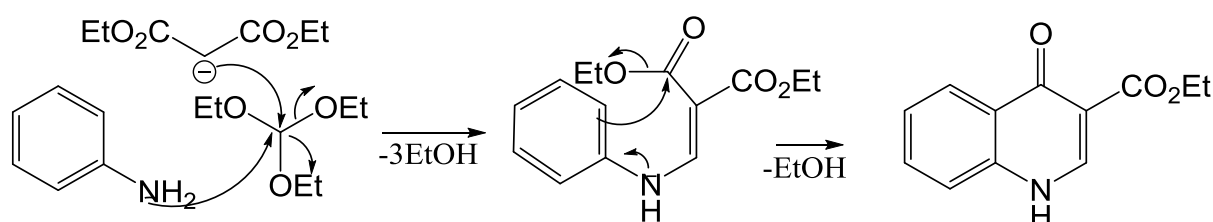


Schéma IV.14 : Réaction de Conrad-Limpach.

IV. II.2.2. Synthèse de Skraup

La synthèse de Skraup est une réaction chimique utilisée pour préparer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène ; un chauffage à 100°C est nécessaire (Schéma IV.15).

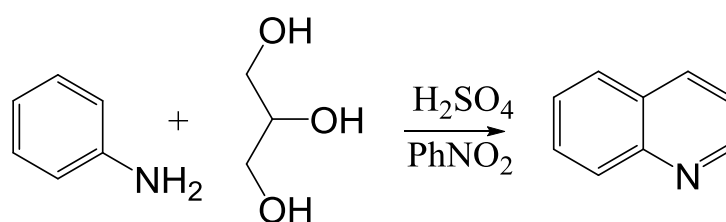


Schéma IV.15 : Synthèse de Skraup.

Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant.

Mécanisme réactionnel

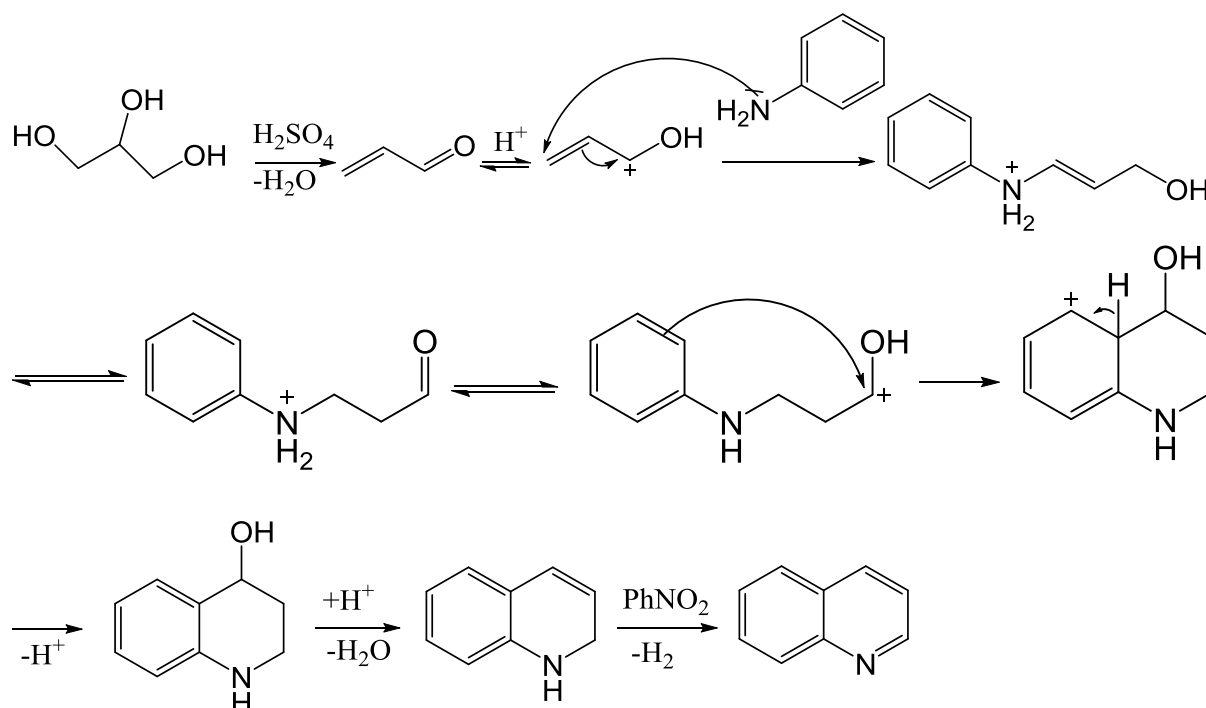


Schéma IV.16 : Mécanisme réactionnel de Skraup.

IV. II.2.3. Synthèse de Friedländer

La réaction de l' α -aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine (Schéma IV.17).

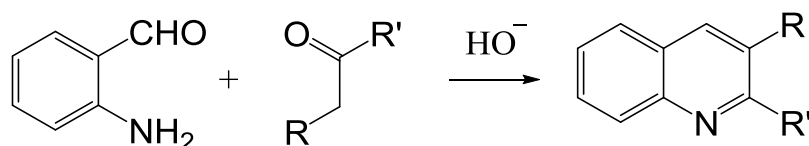


Schéma IV.17 : Synthèse de Friedländer.

Mécanisme réactionnel

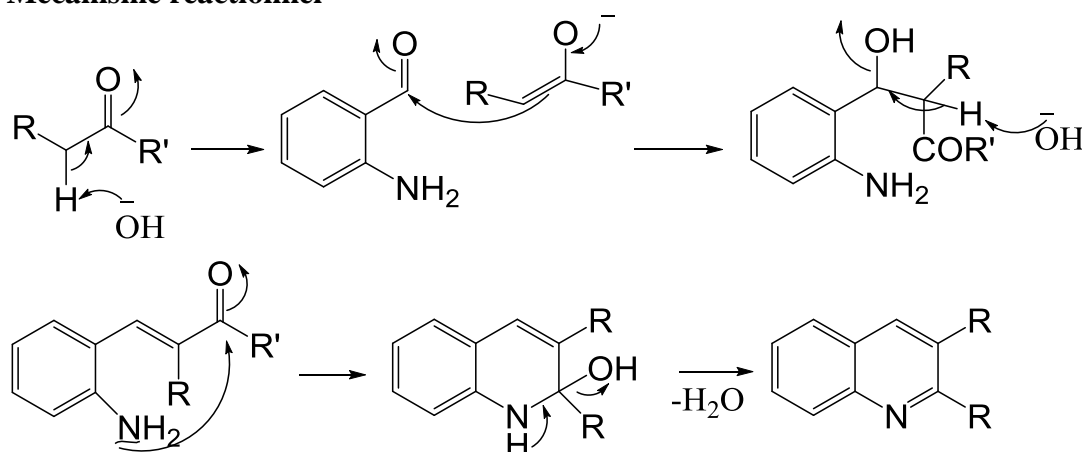


Schéma IV.18 : Mécanisme réactionnel de Friedländer.

IV. II.2.4. Synthèse de Pfitzinger

De façon similaire, des travaux décrits dans la littérature, rapportent la synthèse des quinoléines, mettant en jeu l'isatine et divers composés carbonylés, enolisables en milieu basique.

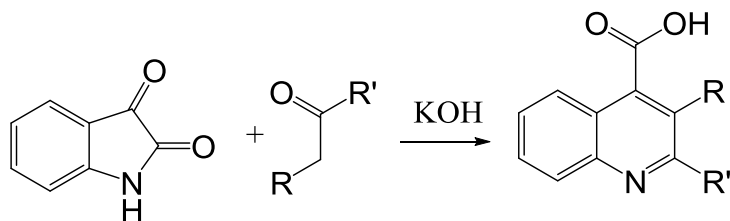


Schéma IV.19 : Synthèse de Pfitzinger.

Mécanisme réactionnel

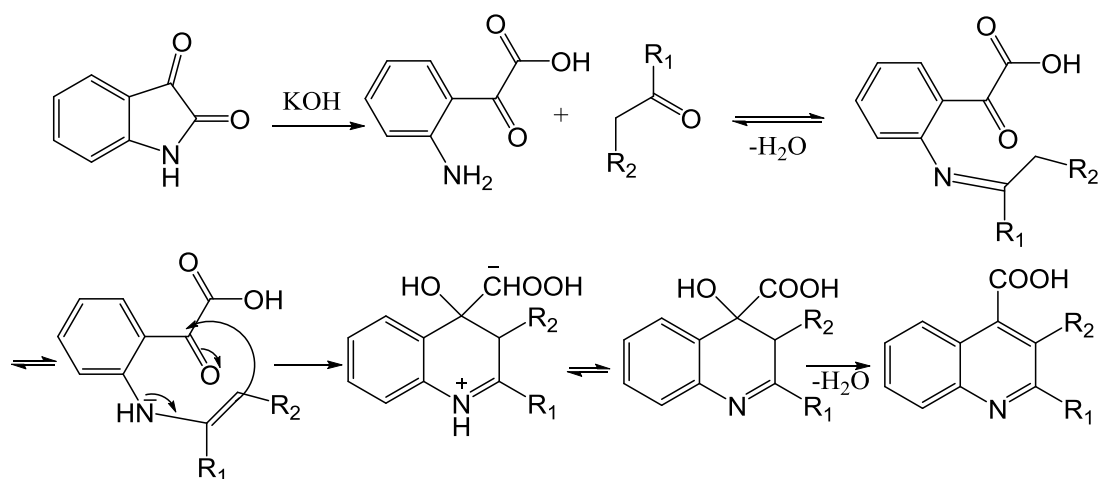


Schéma IV.20 : Mécanisme réactionnel de Pfitzinger.

IV. II.2.5. Synthèse multi-composants

IV. II.2.5.a. Synthèse de Doebner

Doebner et *coll.* ont synthétisé l'acide quinoléine-4-carboxylique, en utilisant une réaction multi-composants (RMC), engageant l'aniline, l'acide pyruvique et le benzaldéhyde (Schéma IV.21).

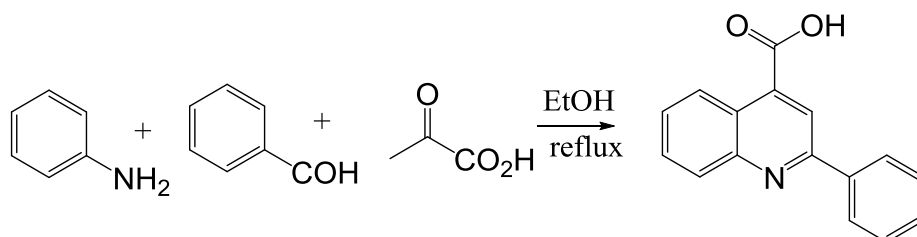
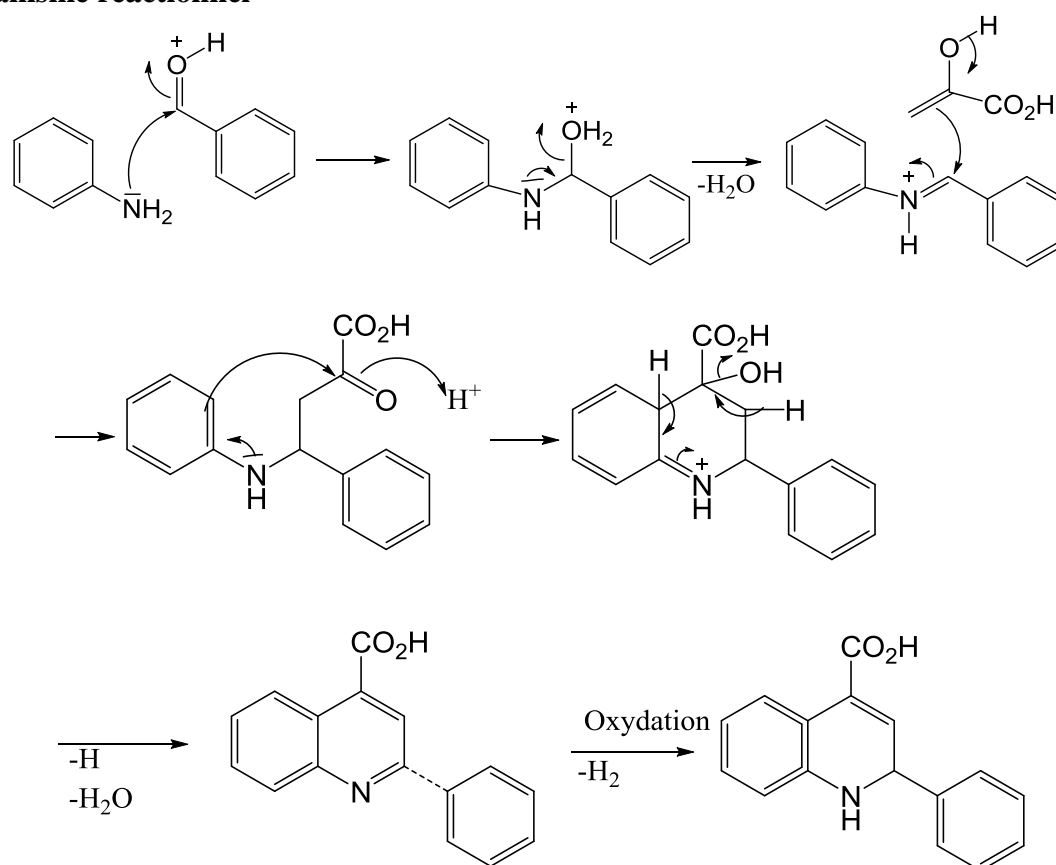
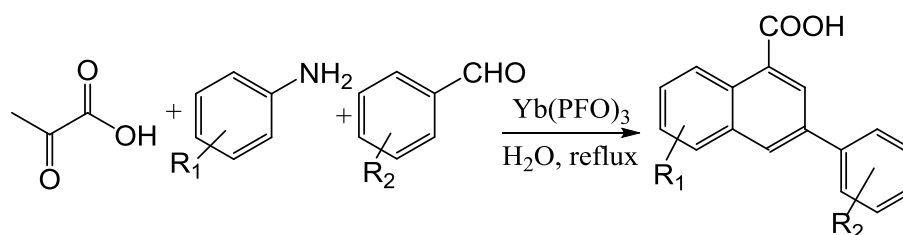


Schéma IV.21 : Synthèse de Doebner.

Mécanisme réactionnel**Schéma IV.22** : Mécanisme réactionnel de Doebner.**IV. II.2.5.b. Synthèse de Wang**

La réaction de Wang est représentée dans le schéma IV.23.

**Schéma IV.23** : Synthèse de Wang.**IV. II.2.6. Synthèse de la chloroquine**

La chloroquine (ou chloroquinine) est un antipaludique (malaria), utilisée aussi contre des maladies auto-immunes telles que le lupus et des maladies rhumatoïdes telles que la polyarthrite

rhumatoïde. Actuellement la chloroquine est testée dans le traitement pour lutter contre le coronavirus.

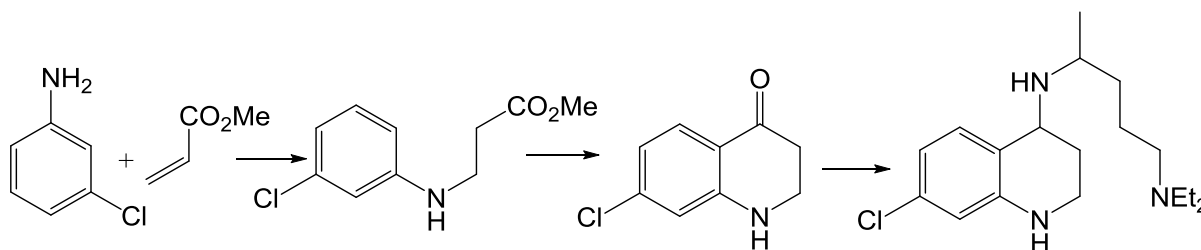


Schéma IV.24 : Synthèse de la chloroquine.

IV. III. ISOQUINOLEINE ET DÉRIVÉS

IV. III.1. Introduction

L'isoquinoléine c'est un analogue de la quinoléine, pour lequel l'atome d'azote est en position 2 (Figure IV.5).

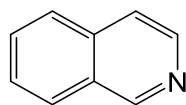


Figure IV.5 : Structure de l'isoquinoléine

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

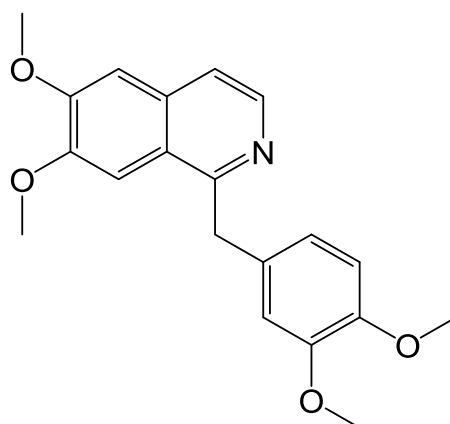


Figure IV.6 : Papavérine (antispasmodiques, Georg Merck)

IV. III.2. Méthodes de synthèse des isoquinoléines

IV. III.2.1. Synthèse de Pomeranz–Fritsch

La condensation d'aldéhyde aromatique avec un aminoacétal donne lieu à l'arylalimine, ce dernier en présence de l'acide sulfurique se cyclise à 100°C (Schéma IV.25).

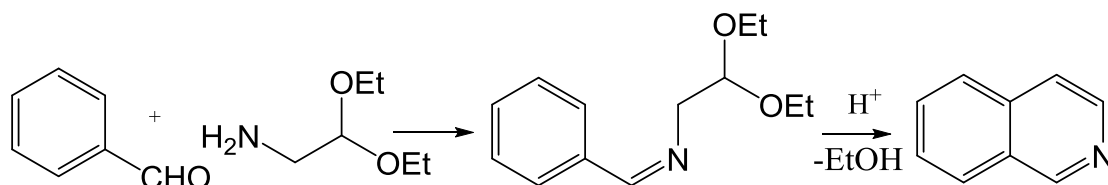


Schéma IV.25 : Synthèse de Pomeranz–Fritsch.

Mécanisme de la réaction

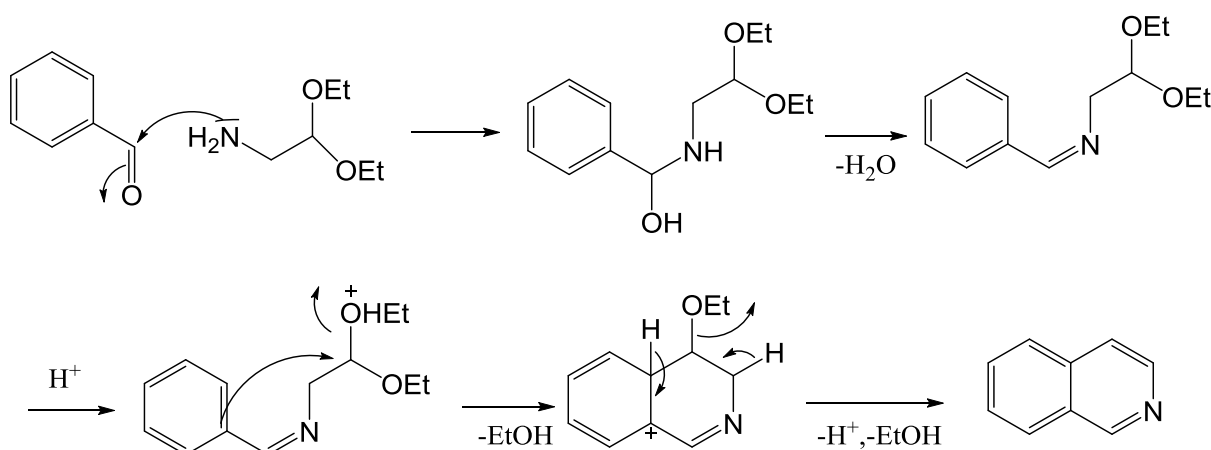


Schéma IV.26 : Mécanisme réactionnel de Pomeranz–Fritsch.

IV. III.2.2. Synthèse de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams)

La de Bischler-Napieralski est une réaction de substitution aromatique électrophile intramoléculaire qui permet la cyclisation des b-aryléthylamine

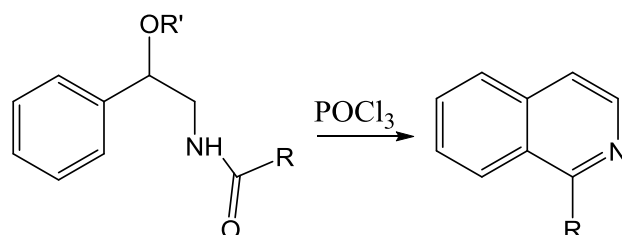


Schéma IV.27 : Synthèse de Bischler-Napieralski.

Mécanisme de la réaction

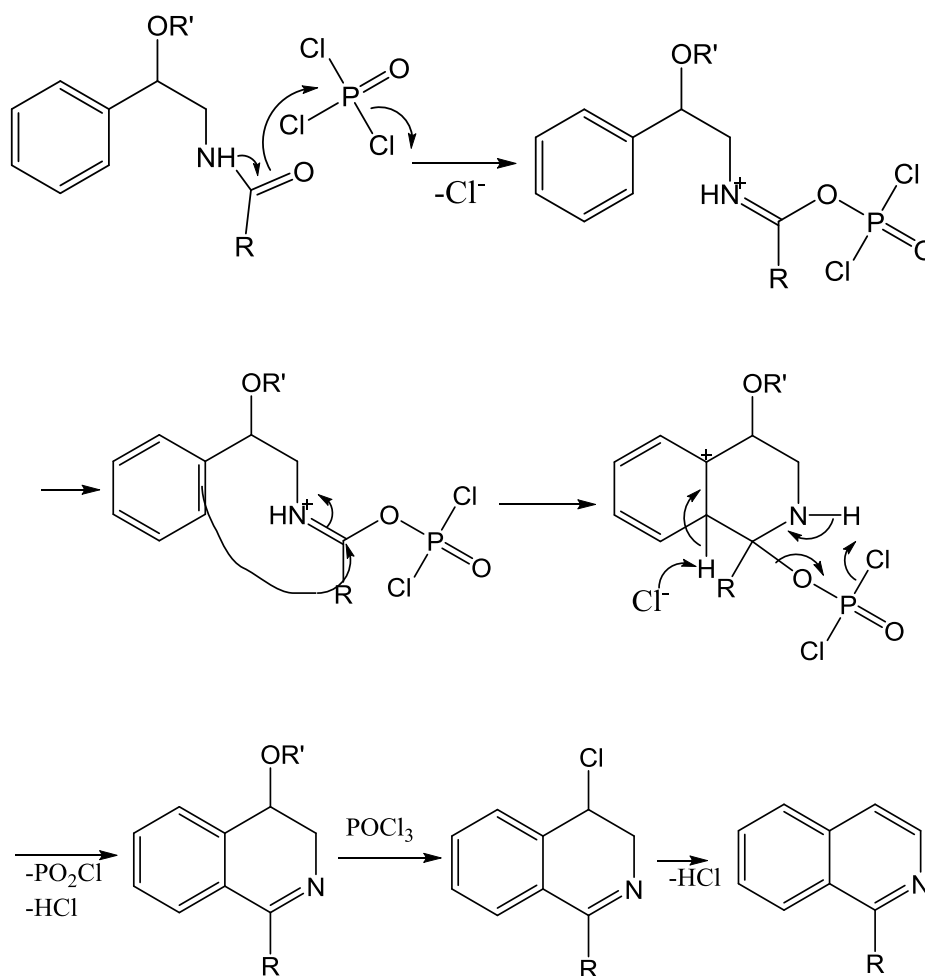


Schéma IV.28. Mécanisme réactionnel de Bischler-Napieralski.

IV. III.2.3. Synthèse de Pictet-Spengler

Les 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléines sont obtenus à partir de la condensation des 2-arylethylamines et les aldéhydes en milieu acide.

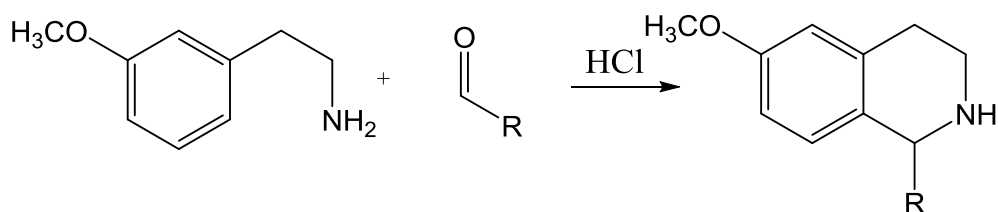


Schéma IV.29 : Synthèse de Pictet-Spengler.

IV. III.2.4. A partir d'indène

L'oxydation de l'indène conduit à la formation de 2-(2-oxoethyl)benzaldéhyde. Ce dernier en présence de l'ammoniaque donne l'isoquinoline.

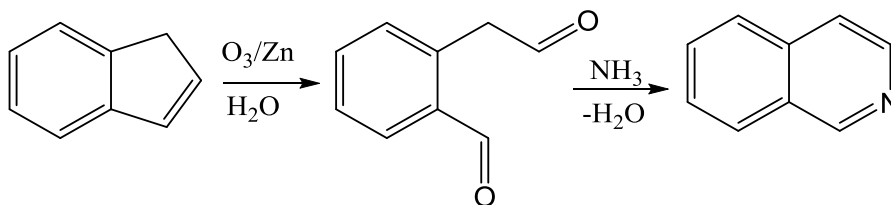
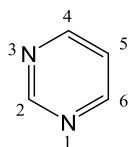


Schéma IV.30 : Synthèse de l'isoquinoline.

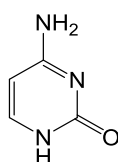
V. I. PYRIMIDINES

V.I.1. Introduction

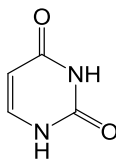
pyrimidine (1,3-diazine) est une molécule azotée hétérocyclique aromatique ($C_4H_4N_2$) comportant deux atomes d'azote. Elle est aussi isomère de position de la pyridazine (1,2-diazine) et la pyrazine (1,4-diazine). Ses dérivés à bases pyrimidiques sont aussi appelés pyrimidines. Ils se retrouvent notamment dans les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN : cytosine, thymine, uracile.



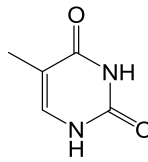
Pyrimidine



Cytosine



Uracil



Thimine

Figure V.1 : Structure de la pyrimidine et ses dérivés.

V.I.2. Propriétés des bases Pyrimidiques

V.I.2. 1. Formes Tautomères

Il existe un équilibre entre les deux formes : forme céto $C=O$ et forme énol $C=C-OH$, appelées tautomères de bases. Cependant au PH physiologique la forme céto $C=O$ est la plus fréquente.

V.I.2.1.1. Tautomérisation de la cytosine (4-amino-2-oxo-pyrimidine)

Les différentes formes tautomères de la cytosine sont données comme suit :

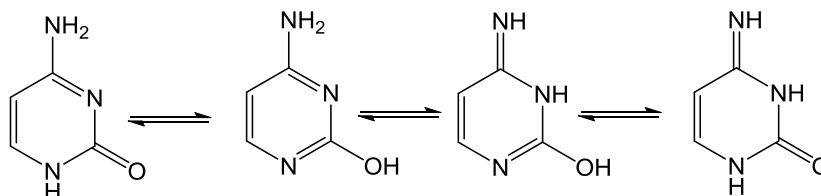


Schéma V.1 : Différente forme tautomère de la cytosine.

V.I.2.1.2. Tautomérisation de la thymine (5-méthyluracile)

Les différentes formes tautomères de la thymine sont représentées comme suit :

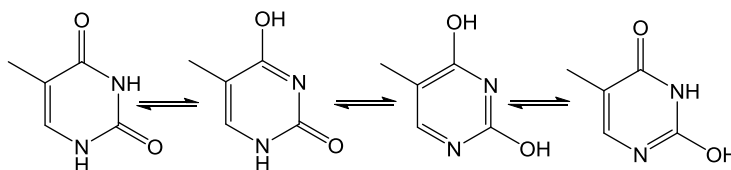


Schéma V.2 : Différente forme tautomère de la thymine.

V.I.2.1.3. Tautomérisation de l'uracile (2,4-dioxypyrimidine)

Les différentes formes tautomères de l'uracile sont données comme suit :

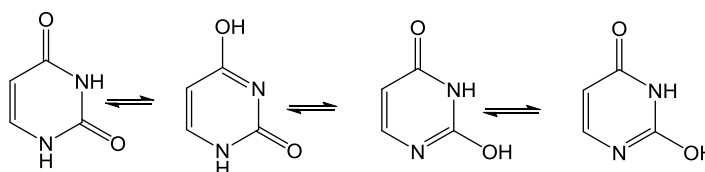


Schéma V.3 : Différente forme tautomère de l'uracile.

V.I.2.2. Protonation-déprotonation en fonction du pH

La Protonation-déprotonation de la Cytosine est donnée comme suit :

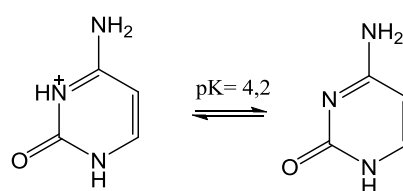


Schéma V.4 : Protonation-déprotonation de la Cytosine

V.I.3. Méthodes de synthèse des pyrimidines

V.I.3.1. Réaction de Biginelli (1891)

La réaction de Biginelli est une réaction chimique multi composants qui conduit aux 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones à partir de l'acétoacétate d'éthyle, d'un aldéhyde aromatique et l'urée.

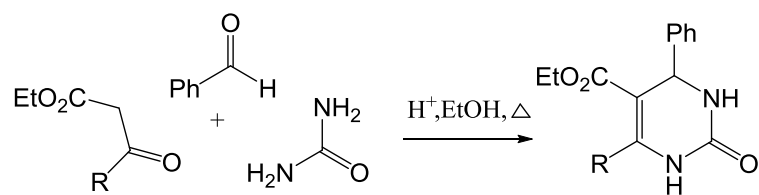


Schéma V.5 : Réaction de Biginelli.

Mécanisme réactionnel

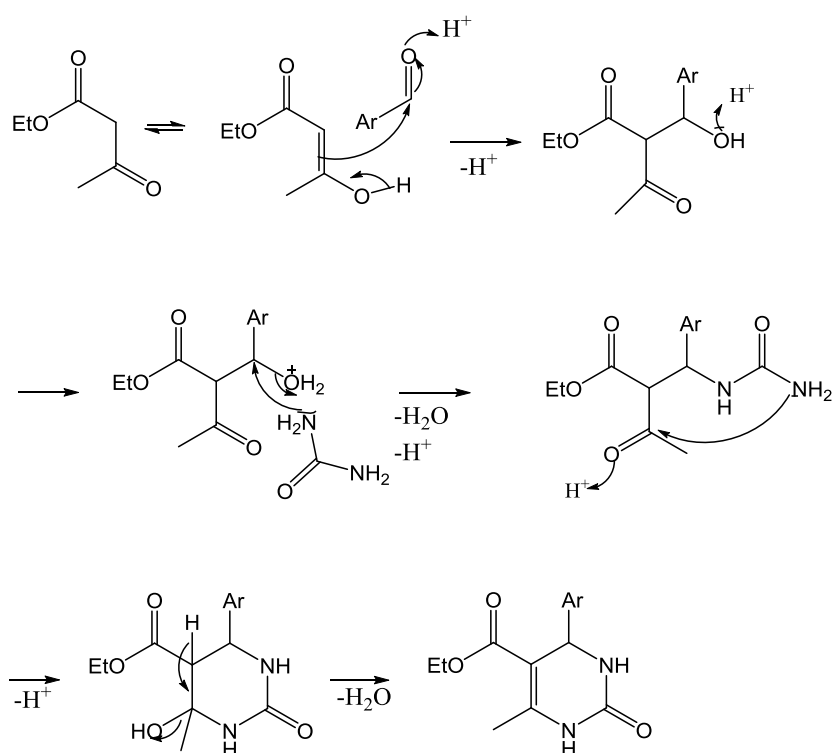


Schéma V.6 : Mécanisme réactionnel de Biginelli.

V.I.3.2. Synthèse de Pinner

Condensation d'un composé 1,3-dicarbonylé avec divers amidines.

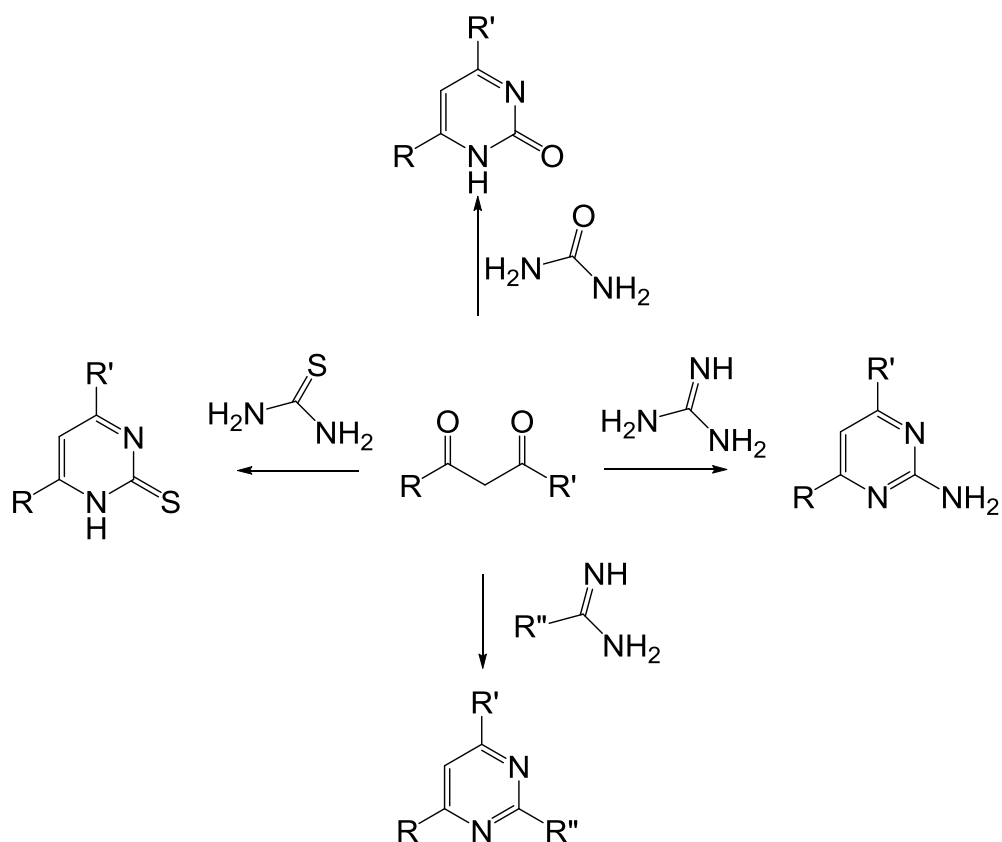


Schéma V.7 : Condensation d'un composé 1,3-dicarbonylé avec divers amidines.

V.I.3.3. Synthèse de triméthoprime (antibiotique)

Le triméthoprime est une molécule antibiotique utilisée en thérapie animale ou humaine, pour freiner le développement bactérien. C'est un agent bactériostatique.

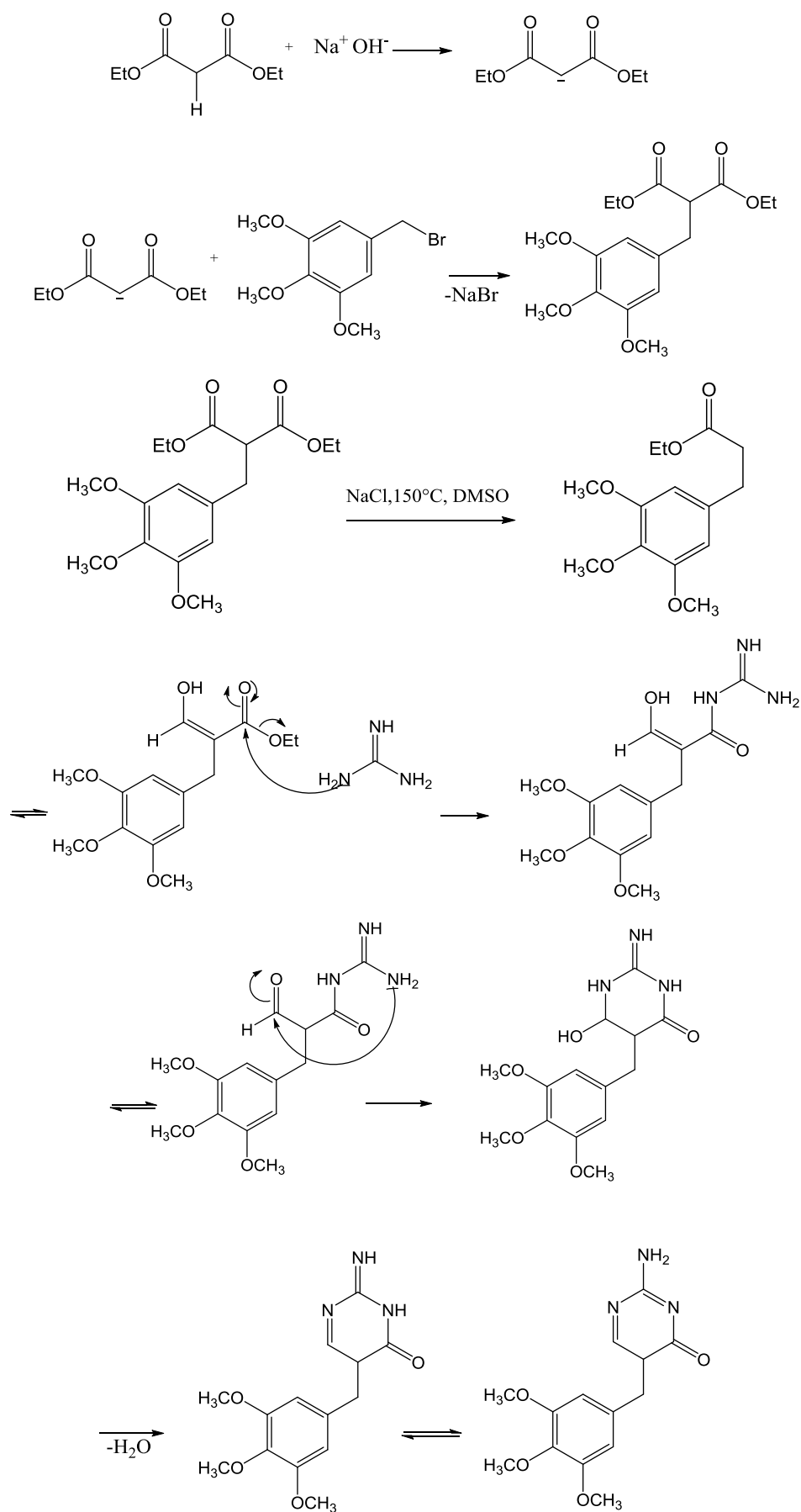


Schéma V.8 : Synthèse de triméthoprim.

V.I.3.4. Synthèse de Fischer

La synthèse de la 6-méthyl-1,6-dihydropyrimidine-2,4-diol est représenté dans le schéma suivant :

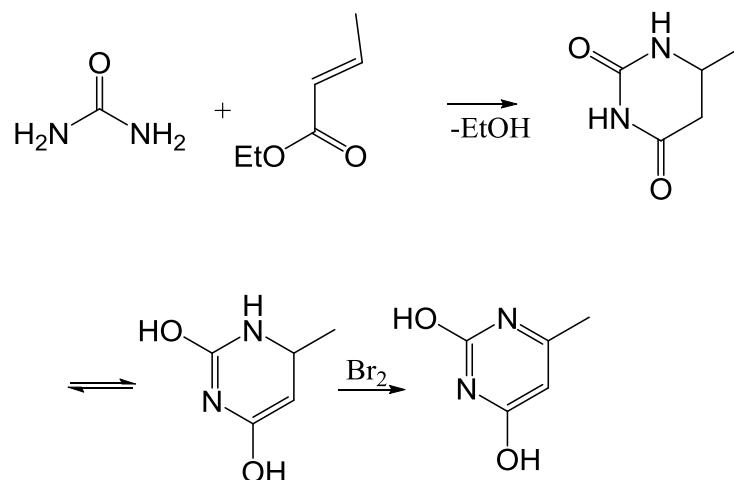


Schéma V.9 : Synthèse de Fischer.

V.I.3.5. Synthèse de Boarland et McOmie

La condensation du méthylcarbamimidothioate avec la 2-nitromalonaldehyde en présence de la piperine donne la 5-aminopyrimidine.

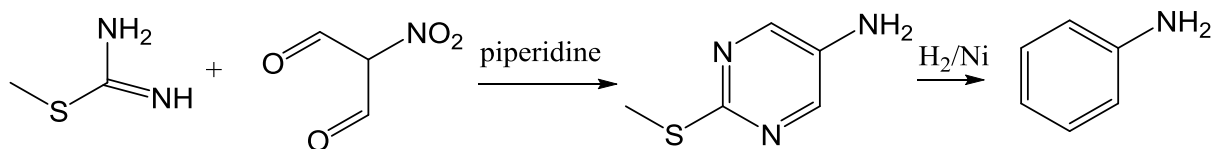


Schéma V.10 : Synthèse de la 5-aminopyrimidine.

V.II. Purine

V.II.1. Introduction

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

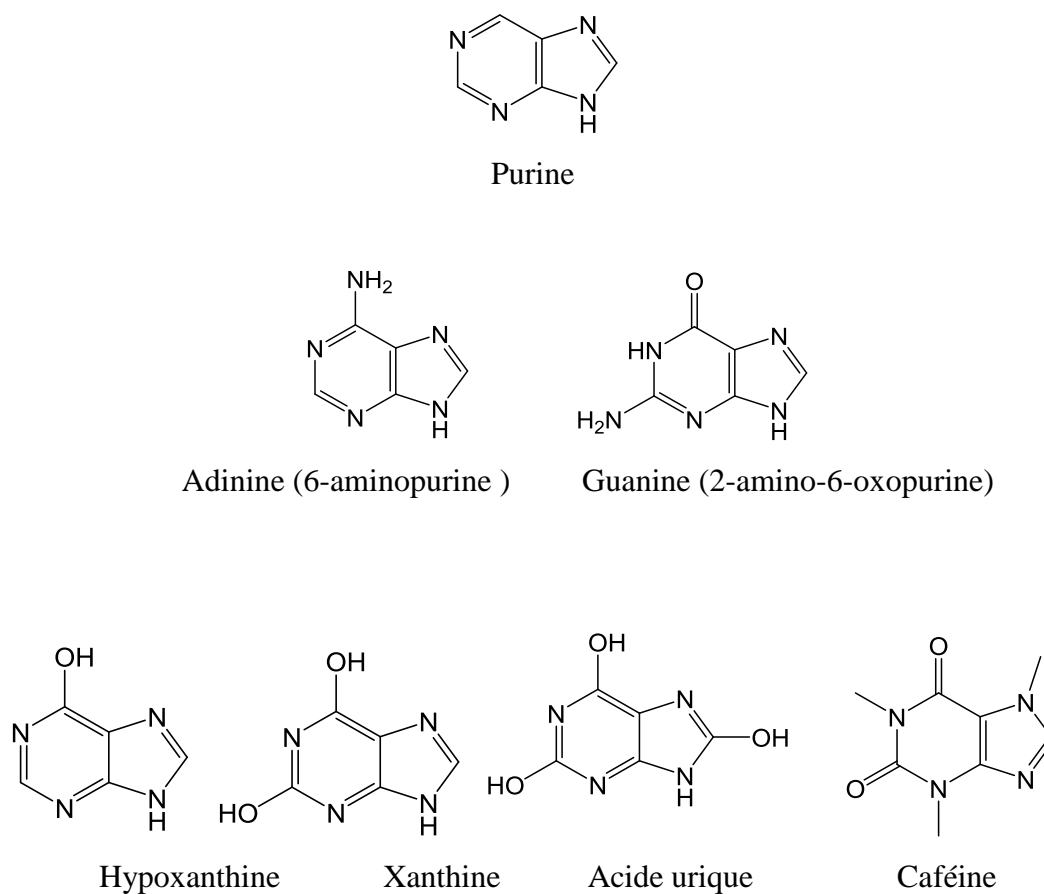


Figure V.2 : Structure de la Purine et ses dérivés.

V.II.2. Tautomérie

V.II.2.1. Tautomérisation de la Guanine

Les différentes formes limites de la guanine sont données comme suite :

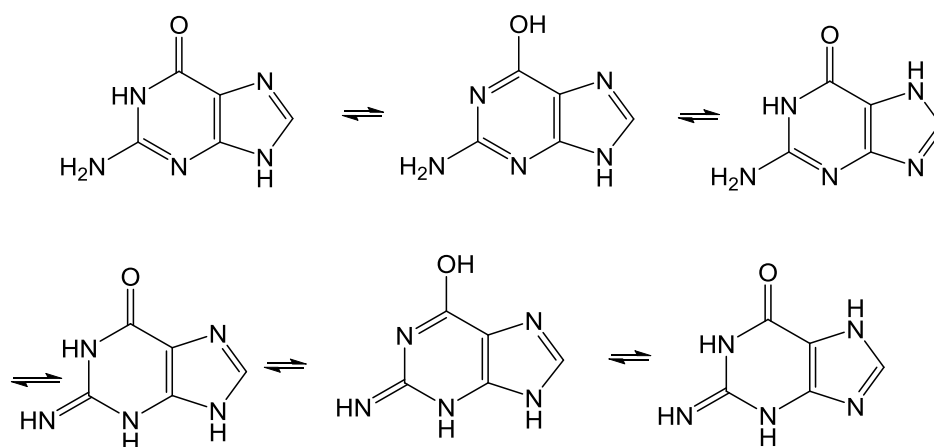


Schéma V.11 : Différente forme tautomère de la Guanine.

V.II.2.2. Tautomérisation de l'adénine

Les formes limites de l'adénine sont données comme suite :

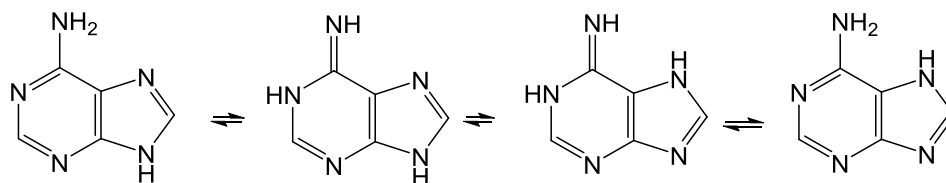


Schéma V.12 : Différentes formes tautomères de l'adénine.

V.II.3. Synthèse des purines

V.II.3.1. Synthèse de hypoxanthine

L'hypoxanthine est une base nucléique à base purique, son nucléoside associé est par ailleurs appelé inosine (ribose et l'hypoxanthine). L'hypoxanthine est obtenue à partir d'un mélange d'ammoniac, d'acétate d'ammonium, d'orthoformiate d'éthyle et de cyanacetate d'éthyle en présence de la chaleur.

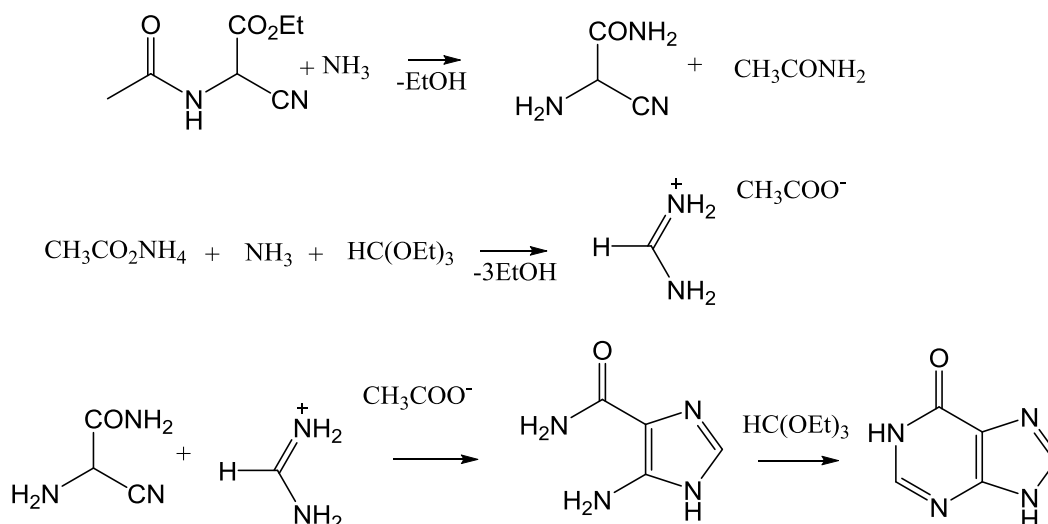


Schéma V.13 : Synthèse de hypoxanthine.

V.II.3.2. Action de l'acide formique sur les pyrimidines

La purine peut être synthétisée en une seule étape à partir de la 4-amino-5-nitro-pyrimidine par action de l'acide formique et du zinc (réduction, formylation et cyclisation).

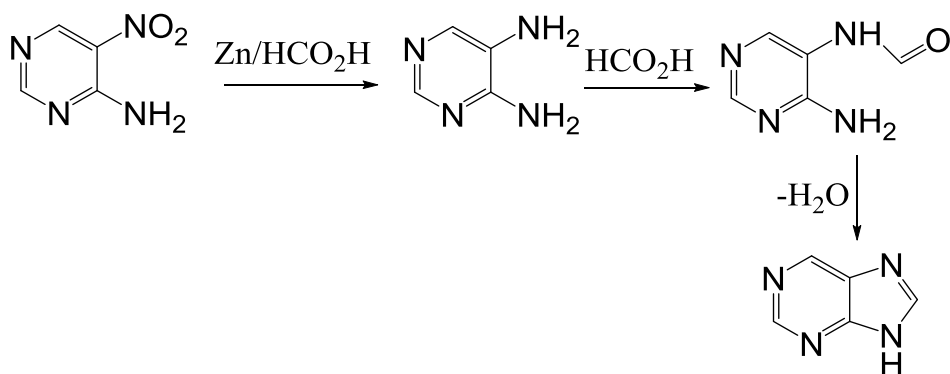


Schéma V.14 : Synthèse de la purine.

V.II.3.3. Synthèse de la caféine

La caféine a été découverte en 1819 par le chimiste allemand Friedlieb Ferdinand Runge. Il la nomma « Kaffein » en tant que composé chimique du café. La caféine entre dans la formulation d'un grand nombre de spécialités pharmaceutiques en association (avec l'aspirine, la codéine, le paracétamol, la vitamine C, la quinine...), proposées dans le traitement symptomatique des affections fébriles et grippales et comme antalgiques (Métaspirine®, Céphyl®, Propofan®, Rumicine®).

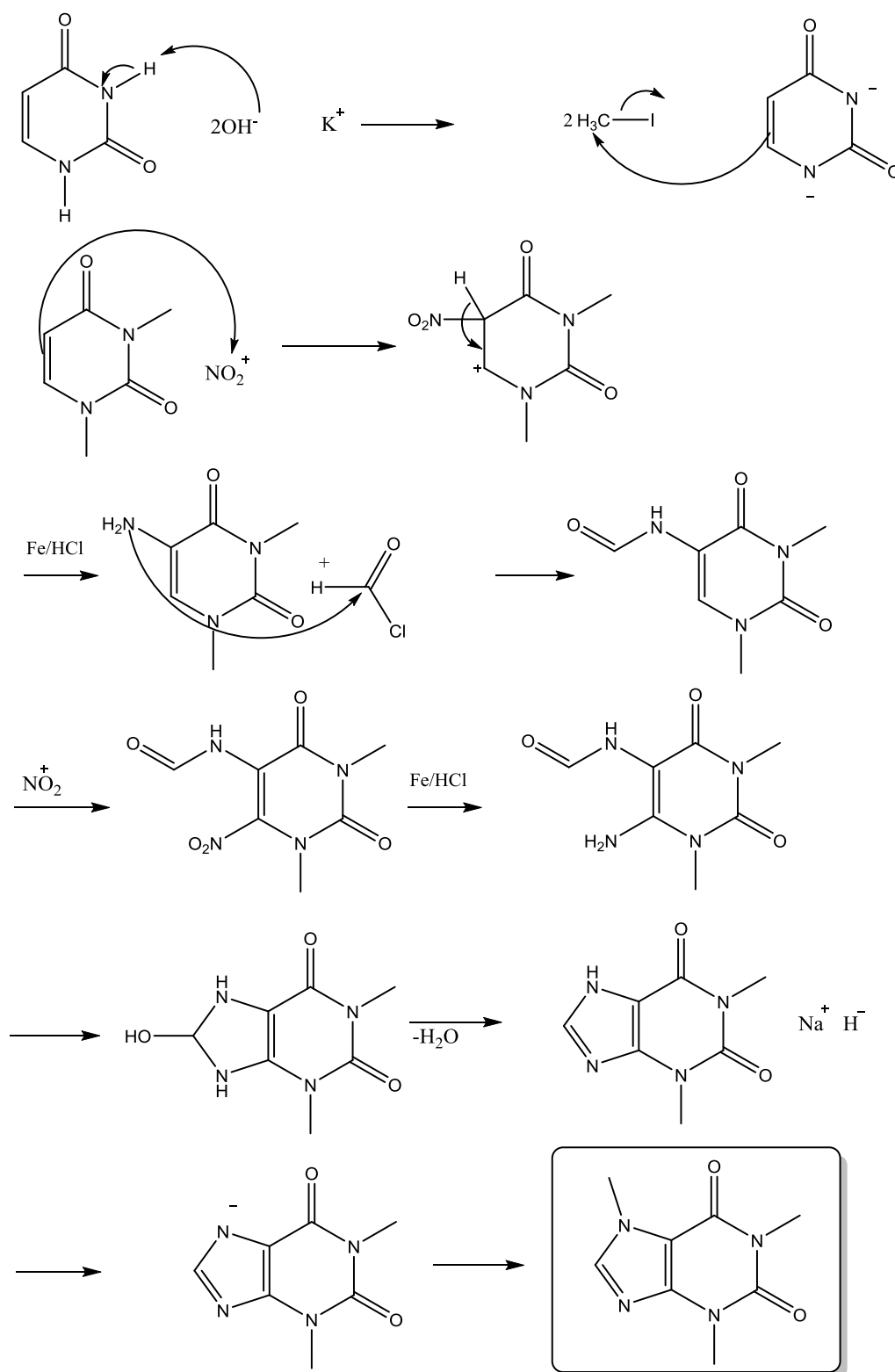


Schéma V.15 : Synthèse de la caféine.

V.II.3.4. Synthèse de l' hypoxanthine (ou purin-6(1H)-one)

L'hypoxanthine est obtenue à partir de la condensation des dérivés de l'acide 5-aminoimidazole-4-carboxylique avec l'acide formique ou l'orthoformate d'éthyle.

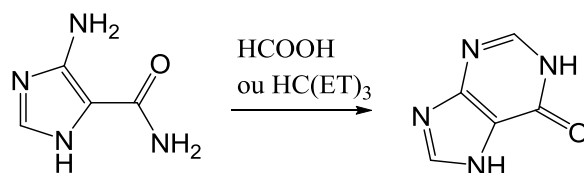


Schéma V.16 : Synthèse de l' hypoxanthine.

V.II.3.5. Synthèse de xanthine

La **xanthine** a été découverte et décrite par Frédéric Kuhlmann, le nom xanthine en grec est "xanthos" qui signifie jaune. Elle est préparée par la condensation de chloroformiate d'éthyle et le 5-aminoimidazole-4-carboxamide, suivie du chauffage du carbamate qui en résulte.

SLIMANI CILIA

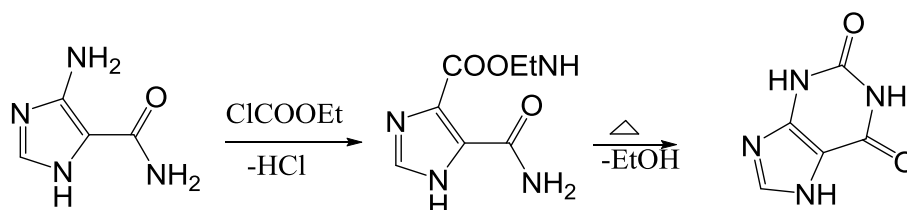
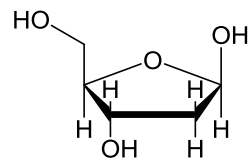
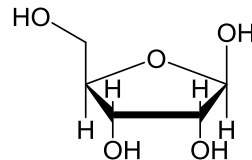


Schéma V.17 : Synthèse de xanthine.

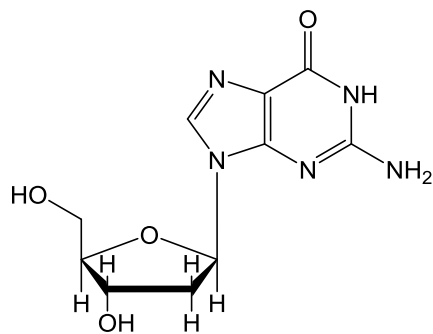
V.III. Les nucléosides et nucléotides

V.III.1. Les nucléosides

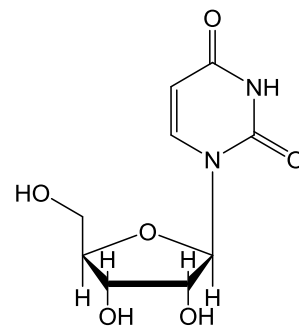
Ils sont des produits naturels constitués d'une base purique ou pyrimidique liée à un pentose par une liaison N-osidique. Le pentose, le β -D-ribose (dans les ARN) ou le β -2-désoxyribose (dans l'ADN). ADN et ARN sont les détenteurs de l'information génétique, ou des intermédiaires permettant la diffusion de ces informations

 β -2-désoxy-D-ribose β -D-ribose

Pentoses



Désoxyadénosine

(adénine + β -2-désoxy-D-ribose)

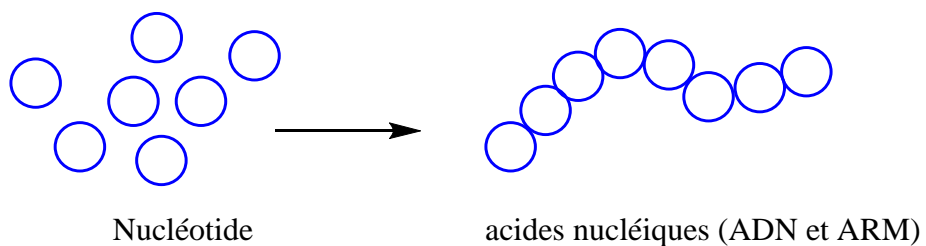
Uridine

(uracile + β -D-ribose)

Figure V.3 : Structure des Pentoses, Désoxyadénosine et Uridine.

V.III.2. Les nucléotides

Ils sont des esters phosphoriques des nucléosides, donc ils sont formé d'une base azotée, liée par une liaison osidique avec un sucre, lui-même lié par une liaison ester avec un phosphate. Les nucléotides sont des éléments de base d'un acide nucléique tel que l'ADN ou l'ARN (Schéma V.18).



Nucléotide

acides nucléiques (ADN et ARM)

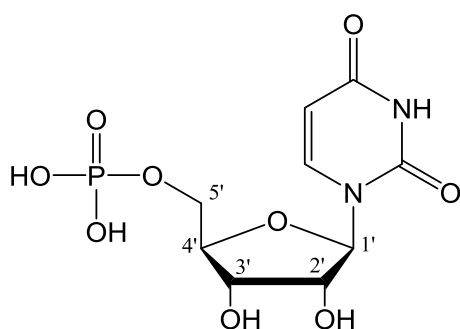
Schéma V.18 : Structure des nucléotides.

V.III.3. Nomenclature des nucléosides et nucléotides

Les nucléosides sont nommés en remplaçant la terminaison « ine » des bases des acides aminés par les suffixes « osine » pour les nucléosides puriques (dérives de la purine) et « idines », pour les nucléosides pyrimidiniques (dérives de la pyrimidine) (tableau V.1). Le nucléotide est désigné en ajoutant la terminaison (mono, di ou tri)phosphate au nom du nucléoside et en précisant la position du groupement phosphate.

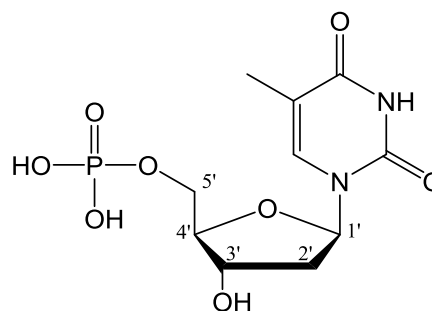
Tableau V.1 : Nomenclature des nucléosides.

Base azoté	Ribonucléosides	Désoxyribonucléosides
Adénine : A	Adénoside	2'-désoxyadénosine
Cytosine : C	Cytidine	2'-désoxycytidine
Uracile : U	Uridine	
Thymine : T		2'-désoxythymidine
Guanine : G	guanosine	2'-désoxyguanosine



Uridine 5'-phosphate

Spécifique de l'ARN



2'-Désoxythymidine 5'-phosphate

Spécifique de l'ARN

Figure V.4 : Exemples des ARNs.

V.III.4. Structure de L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique)

L'ADN est une macromolécule ou un polymère, qui est un polymère de nucléotides constitués de deux chaînes hélicoïdales antiparallèles (Figure V.5).

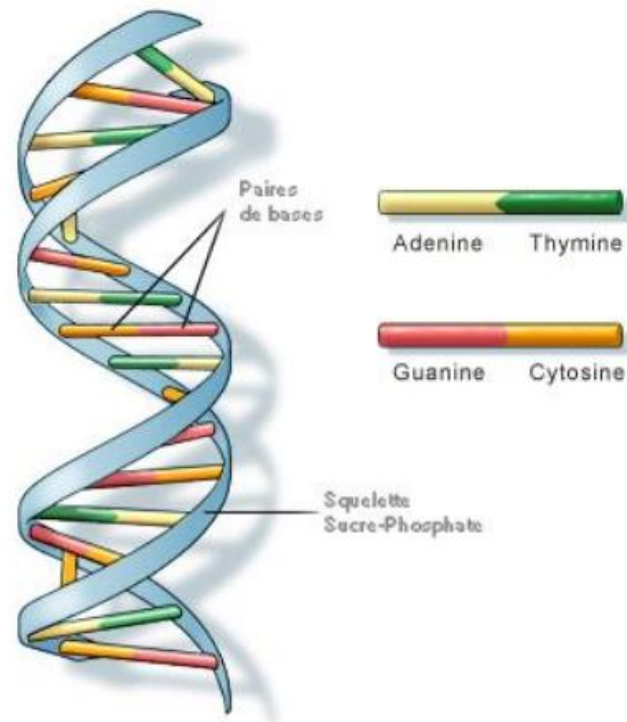


Figure V.5 : Structure de l'ADN.

VI. LES ALCALOÏDES

VI.1. Historique

C'est Dersone en 1803 qui fut le premier à isoler un alcali végétal, en extrayant un mélange de narcotine et de morphine de l'opium. En 1806, Serturner isole le premier alcaloïde (la morphine) à partir de l'opium. Quelques années plus tard plus de dix mille alcaloïdes ont été isolés des plantes : caféine, émétine, strychnine, quinine, cinchonine et coniine seront isolées. Le terme « alcaloïde » a été utilisé pour la première fois en 1819 par Meibner, quand il observa que ces composés apparaissaient comme des « alcalis », des bases donc il les dénommera « alcaloïdes ».

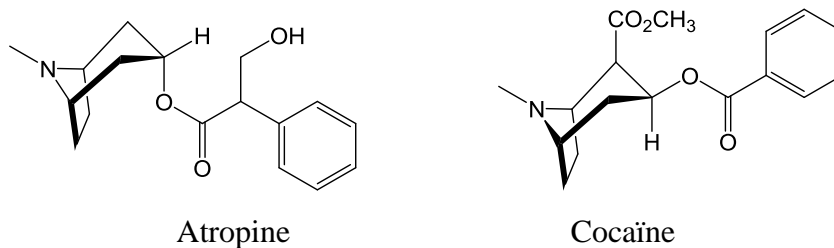


Figure VI.1 : Structure de l'Atropine et Cocaïne.

VI.2. Définition

Les alcaloïdes sont des métabolites secondaires le plus souvent d'origine végétale, d'une grande ou petite toxicité, qui agissent sur le système nerveux, qui ont un caractère basique. Les alcaloïdes constituent l'une des plus grandes familles de métabolites secondaires, avec près de 10 000 à 12 000 structures différentes.

VI.3. Distribution, localisation et fonction des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont principalement présents dans le règne végétal chez les Angiospermes qui en contiennent 10 à 15 %, sont rares chez les bactéries (pyocyanine de *Pseudomonas aeruginosa*) et les champignons (psilocine). Ces composés sont également présents chez les animaux (flustramine, saxitoxin, samandarine,...ect). Les alcaloïdes chez les végétaux sont souvent localisés dans les tissus périphériques (assises externes des écorces de tiges et de racines, téguments des racines,...ect). Ils sont stockés dans des vacuoles cellulaires, Leur synthèse se fait souvent dans des sites précis : racines en croissance, cellules spécialisées de laticifères, chloroplastes, avant d'être transportés dans leurs sites de stockage. Les végétaux contenant plus de

0,01 % d'alcaloïdes sont qualifiés d'espèce « alcaloïdifère ». Les alcaloïdes interviennent dans la protection de la plante contre les agents pathogènes.

VI.4. Classification

On estime qu'il y a plus de 15 000 alcaloïdes différents déjà isolés à partir de sources végétales, animales ou de micro-organismes. Ces composés peuvent être classés selon :

1. leurs activités biologiques et écologiques,
2. leurs structures chimiques,
3. leurs voies de biosynthèse.

VI.4.1. Classification structurale

Ils ont longtemps été catégorisés et nommés en fonction du végétal ou de l'animal dont ils étaient isolés. Après, ils sont catégorisés en fonction de leur structure chimique. Structures très diverses, toujours azotées (en général un seul atome d'azote, sous forme d'amine de classe variée); l'azote est le plus souvent intracyclique. Exemples de classes d'alcaloïdes selon le squelette de base de l'hétérocycle azoté constitutif : Alcaloïdes tropaniques, quinoléiques, isoquinoléiques, indoliques,... (Figure VI.2) ; ces squelettes de base peuvent être inclus dans des ensembles structuraux plus complexes. Le tableau VI.1 nous donne les noms de certains alcaloïdes appartenant à ces classes.

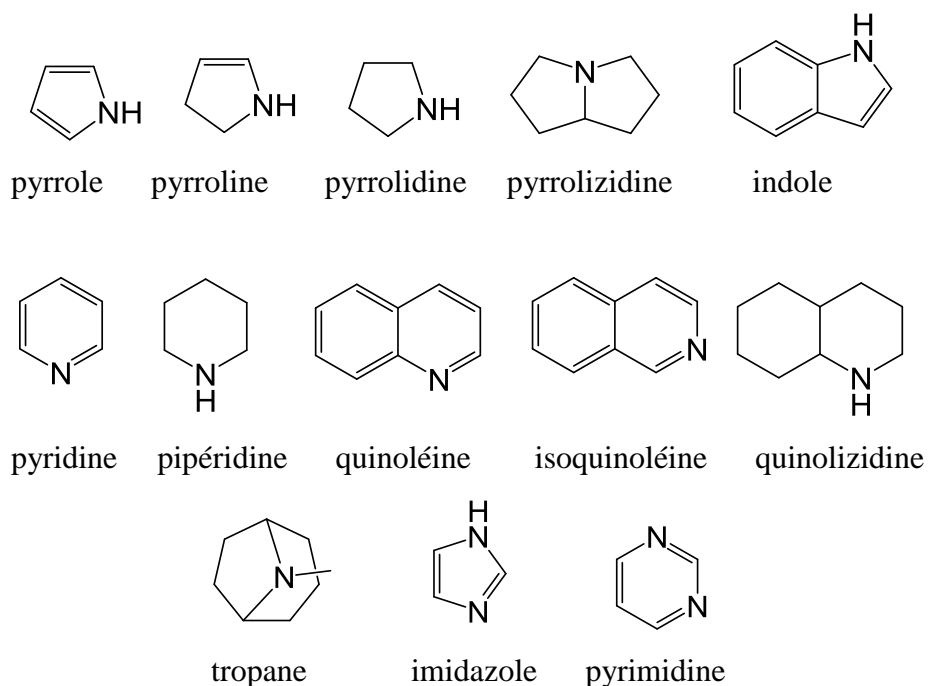


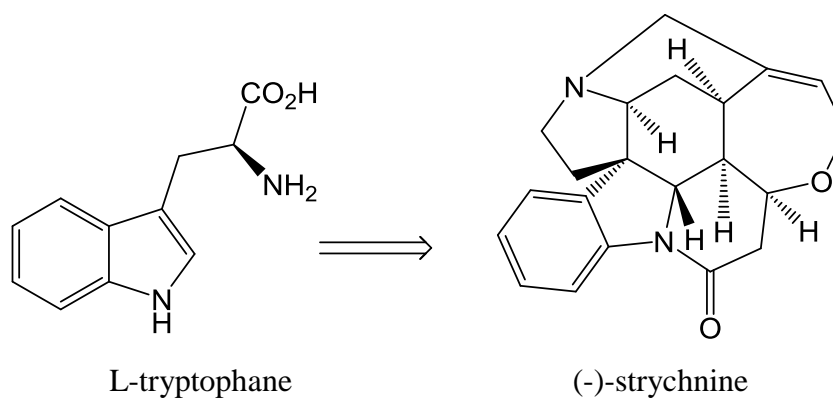
Figure VI.2 : Quelques exemples d'alcaloïdes.

Tableau VI.1 : Exemples de groupes d'alcaloïdes

Groupes d'alcaloïdes	Exemples
Pyrrolidines	Hygrine Cuscohygrine
Azines	Pipéridine, nicotine
Tropanes	Atropine, hyoscyamine, cocaïne, ecgonine, scopolamine
Quinoléines	Acridine, quinine
Isoquinolines	Morphine, codéine
Phényléthylamines	Mescaline, éphédrine
Indoles	Sérotonine, réserpine
Purines	Caféine, théobromine
Terpénoïdes	Aconitine, solanine
Bétaïnes	Muscarine, choline, neurine

VI.4.2. Classification biogénétique

a- alcaloïdes vrais : ils représentent le plus grand nombre, sont toxiques et ont un large spectre d'activités biologiques. Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique : exemple la strychnine dérivée du tryptophane (**Schéma V.1**)

**Schéma V.1** : Exemple d'alcaloïdes vrais.

b. proto-alcaloïdes : ont les mêmes caractéristiques que les vrais alcaloïdes, excepté l'origine biosynthétique car ils dérivent d'isoprénoïdes (alcaloïdes terpéniques) ou d'acétate, en plus du fait que l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle. Exemple : la colchicine (anti-inflammatoires, traitement de la goutte. isolé en 1820 par P. J. Pelletier et J. B. Caventou).

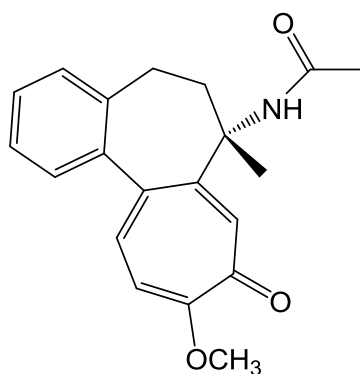


Figure VI.3 : Structure de la colchicine

c. pseudo-alcaloïdes : Ce sont des composés alcaloïdiques qui ne dérivent pas d'acides aminés. Les alcaloïdes astéroïdaux et les purines sont les représentants principaux de cette classe d'alcaloïdes.

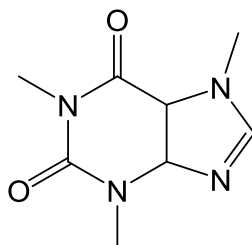
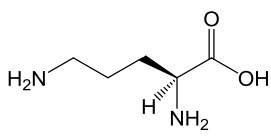
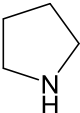

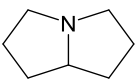
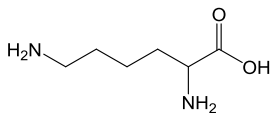
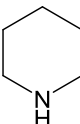
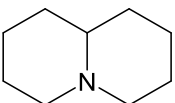
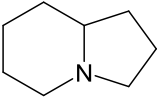
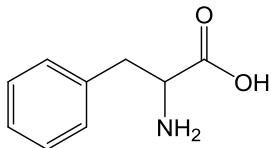
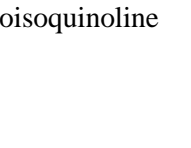
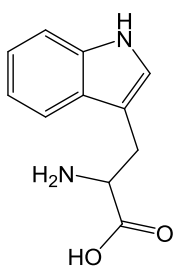
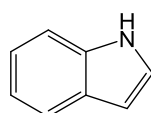
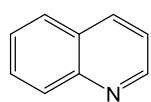
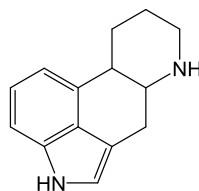
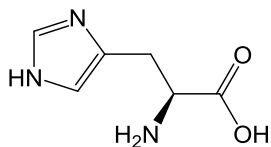
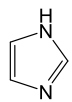
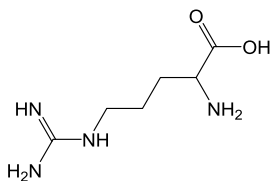
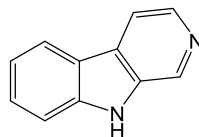
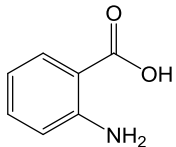
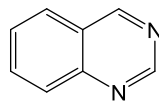
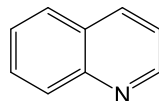
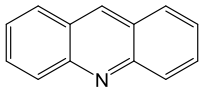
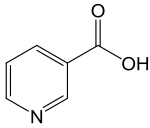
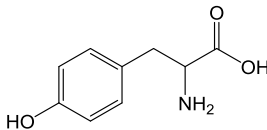
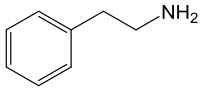
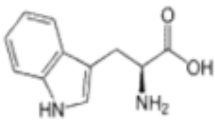
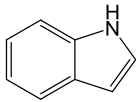
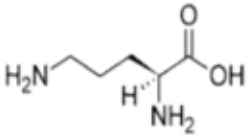
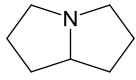
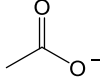
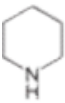
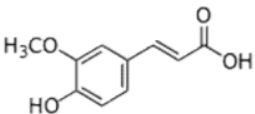
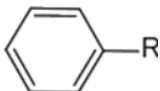


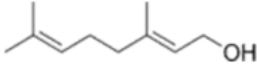
Figure VI.4 : Structure de la Caféine

Tableau VI.2 : Classification des alcaloïdes selon Tadeusz Aniszewski

A L CALOÏDES VRAIS			
Précurseur	Groupe d'alcaloïdes	Noyau caractéristique	Exemples
L-Ornithine 	Alcaloïdes pyrrolidiniques	Pyrrolidine 	Cuscohygrine, Hygrine
	Alcaloïdes Tropaniques	Tropane 	Atropine, Cocaine, Hyoscyamine, Scopolamine
	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Pyrrolizidine 	Acétyllycopsamine, Europine, Homospermidine, Ilamine, Mételoidine, Rétronécine
L-Lysine 	Alcaloïdes pipéridiniques	Pipéridine 	Anaférine, conine, Lobélanine, Lobéline, Pelletière, Pipéridine, Pipérine, Sédamine
	Alcaloïdes quinolizidiniques	Quinolizidine 	Cytisine, Lupinine, Spartéine
	Alcaloïdes indolizidiniques	Indolizidine 	Castanospermine, Swansonine
L-tyrosine 	Alcaloïdes tétrahydroisoquinoliniques simples	Benzyltétrahydroisoquinoline 	Codéine, Morphine, Norcoclaurine, Papavérine, Tétrandie, Thébaïne, Tubocurarine
L-tyrosine ou L-phénylalanine	Alcaloïdes phényléthylisoquinoliniques	Alcaloïdes des Amaryllidacées	Crinine, Floramultine, Galantamine, Lycorine

<p>L-tryptophane</p> 	Alcaloïdes indoliques	<p>Indole</p> 	Arundacine, Psilocine, Sérotonine, Tryptamine, Zolmitriptan - Elaeagnine, Harmine - Ajmalicine, Catharantine, Tabersonine
	Alcaloïdes quinoléiniques	<p>Quinoléine</p> 	Chloroquinine, Cinchonidine, Quinine, Quinidine
	Alcaloïdes pyrroloindoliques	<p>Indole</p>	A-yohimbine, Chimonanthéine, Corynanthéidine
	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	<p>Ergoline</p> 	Ergotamine, Ergokryptine
<p>L-histidine</p> 	Alcaloïdes imidazoliques	<p>Imidazole</p> 	Histamine, Pilocarpine, Pilocarpine
	Alcaloïdes manzaminiques	<p>Xestomanzamine</p>	Xestomanzamine A et B
<p>L-arginine</p> 	Alcaloïdes marins	<p>β-carboline</p> 	Saxitoxine, Tétrodotoxine
<p>Acide Anthranilique</p> 	Alcaloïdes quinazoliniques	<p>Quinazoline</p> 	Péganine
	Alcaloïdes quinoléiniques	<p>Quinoléine</p> 	Acutine, Bucharine, Dictamine, Folioline, Perforine, Skimmianine

	Alcaloïdes acridoniques	Acridine 	Acronycine, Rutacridone
Acide Nicotinique 	Alcaloïdes pyridiniques	Pyridine	Anabasine, Cassinine, Evoline, Nicotine, Wilforine
PROTO-ALCALOÏDES			
L-tyrosine 	Alcaloïdes phényléthylaminés	Phényléthylamine 	Adrénaline, Anhalamine, Dopamine, Noradrénaline, Hordenine,
L-tryptophane 	Alcaloïdes indoloterpéniques	Indole 	Yohimbine
L-ornithine 	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Pyrrolizidine 	4-hydroxy-stachydrine, Stachydrine
PSEUDO-ALCALOÏDES			
Acétate 	Alcaloïdes pipéridiniques	Pipéridine 	Coniine, Conicéine, Pinidine
	Alcaloïdes sesquiterpéniques	Sesquiterpène	Maymysine, Wilforine, Cassinine; Celapanin, Evonine, Evonoline, Evorine, Maymysine, Regelidine
Acide ferulique 	Alcaloïdes aromatiques	Hényle 	Capsaïcine
Guanine Adénine	Purines		Théophyllin, Caféine

Saponines	Alcaloïdes stéroïdiques		Cholestane, Conessine, Cyclopamine Jervine, Pregnenolone, Protoveratrine A, Protoveratrine B, Solanidine Solasodine, Squalamine, Tomatidin
Géraniol 	Alcaloïdes terpenoidiques	Terpénoïdes	Aconitine, Actinidine, Atisine

VI.5. Propriétés physico-chimiques

- Masse moléculaire variant de 100 à 900.
- Rares alcaloïdes non oxygénés : liquides volatils à odeurs fortes.
- Alcaloïdes oxygénés : solides cristallisables, rarement colorés, doués de pouvoir rotatoire (forme lévogyre naturelle plus active physiologiquement).
- Les bases non oxygénées donnent des points de fusion au-dessous de 200 °C.
- En général, les alcaloïdes bases sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu apolaires, et sont solubles dans les alcools.
- Les alcaloïdes à l'état de bases et en solution sont sensibles à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène.
- Les sels sont formés grâce à la basicité des alcaloïdes associés avec des acides minéraux ou organiques.
- Les sels d'alcaloïdes sont généralement solubles dans l'eau et les alcools et insolubles dans les solvants organiques.
- Les sels se conservant assez bien, constituent la forme commerciale habituelle des alcaloïdes.

VI.6. Effet thérapeutique des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont aujourd'hui utilisés dans un nombre important de domaines thérapeutiques à cause de leurs propriétés pharmacologiques, ils sont utilisés soit à l'état naturel, après avoir subi des modifications, ou après une synthèse complète.

Les applications des alcaloïdes dans différentes pratiques cliniques sont liées à l'activité biologique de ces composés chez l'homme et les animaux.

- Antitumoraux : vincalécoblastine, vincristine, taxol, camptothécine
- Antalgiques : morphine, codéine
- Spasmolytiques : tubocurarine et papavérine
- Vasodilatateurs : vincamine et ajmalicine
- Emétiques : émétine
- Antitussifs : codéine
- Antiarythmiques : quinidine et ajmaline
- Antipaludiques : quinine
- Antimicrobiens : Berbérine et sanguinarine
- Ils sont également des agents de traitement de la maladie d'Alzheimer : galanthamine

VI.7. Les alcaloïdes comme médicaments

- Aconitysat (aconitine).
- Rauwopur (ajmaline).
- Atropinol (atropine).
- Buscopan (hyoscine).
- Bella sanol (hyoscyamine).
- Anticholium et Pilo-Eserin (ésérine).
- Nivalina (galanthamine) utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Nicorette et Nicoderm (nicotine).
- Stopsmoke et Lobatox (lobéline).
- Tubarine et Jexin (tubocurarine) utilisé dans les interventions chirurgicales comme relaxants des muscles.
- Boldosal et Oxyboldine (boldine).
- Codicaps et Codipront (codéine).
- Paneraj (narcéine).
- Morphalgin et Spasmofen (morphine).
- Dorex et Endrine (éphédrine) utilisés dans le traitement des symptômes nasals liés au froid et dans le traitement de l'asthme.
- Ergostat et Migral (ergotamine) utilisés dans le traitement des migraines.

- Ergometron et Syntometrine (ergométrine).
- Aphrodyne et Yohimex (yohimbine).
- Periblastine et Velban (vinblastine) qui sont utilisés dans le traitement du cancer.
- Analgen et Panax (caféine).
- Amorphan et Recatol (cathine).
- Atrofed et Seominal(theobromine) utilisés dans le traitement de l'asthme.
- Theochron et Euphyllin (théophylline) utilisés aussi pour le traitement de l'asthme.
- Quinidex et Quinalan (quinidine).
- Adaquin et Biquinate (quinine) utilisés dans la prévention et le traitement de la malaria.

Références bibliographiques

- R Milcent, F Chau, Chimie organique hétérocyclique, EDP Sciences 2003, France.
- G Bélanger, chimie organique hétérocyclique COR 706, Département de chimie Faculté des sciences, université de Sherbrooke Automne, 2015.
- E ziegler, H Wittmann, H Sterk in monath. Chem. 1987, 118, 115-126. Ouvert 1.
- M B Anderson, M G Ranasinghe J T Palmer P L, Fuchs in J Org Chem, 1988, 53, 3125-3127.
- D Singla, A Sharma, J Kaur, B Panwar, P S Gajendra, Raghava, BIADB: Acurated database of benzyloquinoline alkaloids. BMC Pharmacology, 2010, 8, 10-4.