

LES HETEROCYCLES

I. Introduction.

Les composés hétérocycliques représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie et font l'objet d'une recherche très active dans le monde. La littérature consacrée à la chimie hétérocyclique est particulièrement fournie et plus d'un quart des publications chimiques actuelles se rapporte à ce domaine. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance (vitamines, hormones, antibiotiques, colorants, ...) et ils sont aussi les structures de base de nombreux alcaloïdes, à l'origine d'une grande variété de médicaments.

I. 1. Définition.

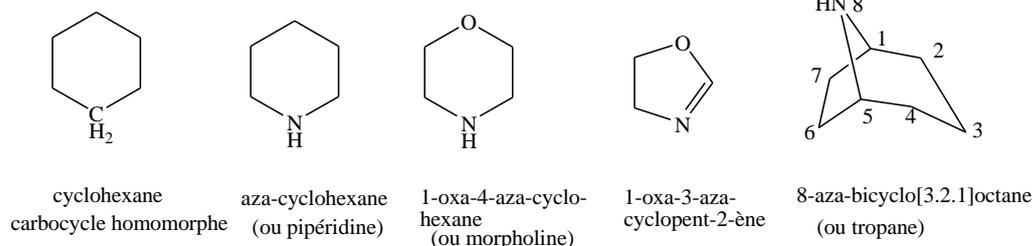
On appelle hétérocycles des composés cycliques dans lesquels un (ou plusieurs) atomes de carbone est (ou sont) remplacé(s) par un autre atome appelé hétéroatome (N, S ou O).

N.B. : On se limitera à l'étude des hétérocycles comportant comme hétéroatomes : l'azote, l'oxygène et le soufre.

I. 2. Nomenclature.

Un hétérocycle peut toujours être nommé comme le carbocycle homomorphe.

Exemples :



Cependant, il existe une autre nomenclature systématique basée sur les hétérocycles les plus insaturés possibles.

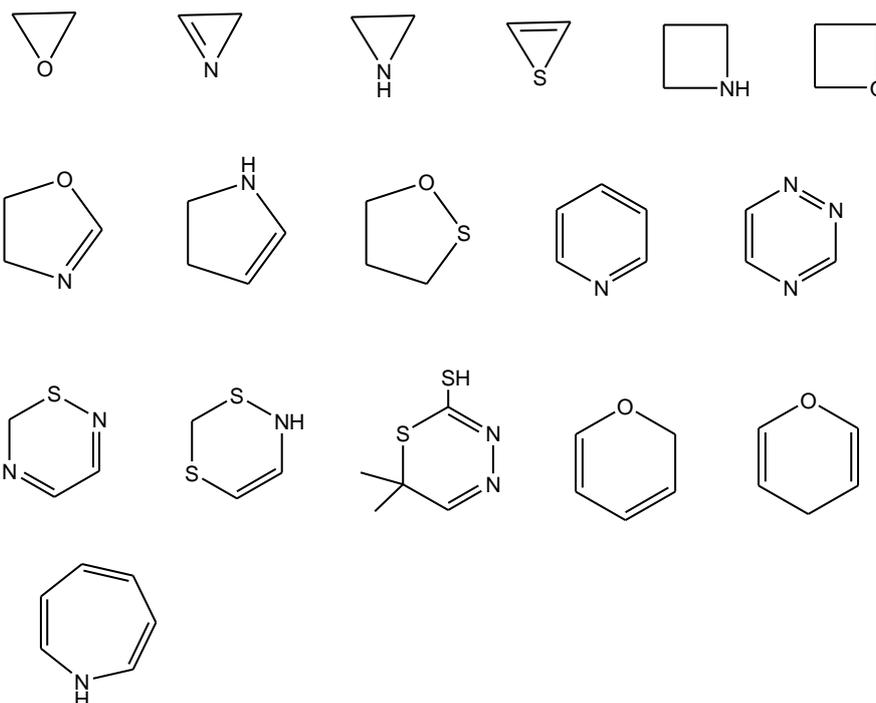
La désignation d'un hétérocycle repose sur trois éléments, à savoir, le préfixe, la taille du cycle et le degré d'insaturation. Or, les hétérocycles les plus répandus et les plus importants portent généralement des noms triviaux (ou commerciaux) par opposition aux noms systématiques (en particulier à la nomenclature internationale, telle que définie par l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée)).

I. 2.1. Préfixe.

Il correspond à la nature de l'hétéroatome :

- **aza** quand il s'agit de l'azote.
- **oxa** quand il s'agit de l'oxygène.
- **thia** quand il s'agit du soufre.

Le " a" final est souvent éliminé (supprimé).



II. Hétérocycles à 5 chaînons à un hétéroatome.

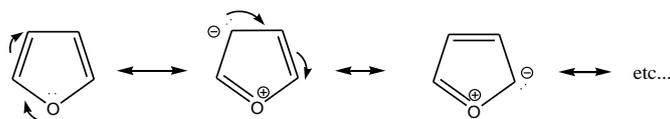
Nous nous proposons d'étudier, parmi les hétérocycles à 5 chaînons contenant un seul hétéroatome (N, S ou O), le furane, le pyrrole et le thiophène.

II. 1. Le furane.

- Formule :

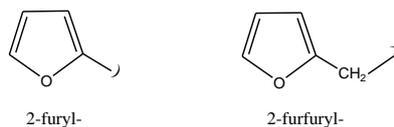


- Les formules limites de résonance :



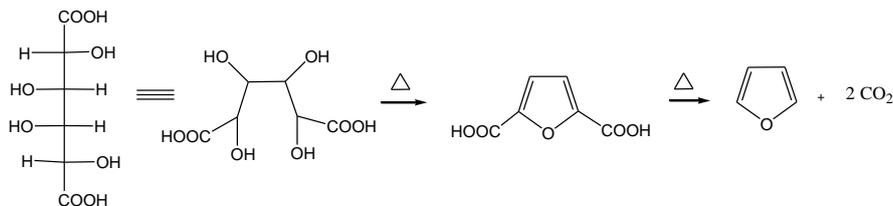
Les atomes de carbone (en position 2 et 3) sont activés vis-à-vis des réactifs électrophiles.

- Les radicaux :



I.1.1. Préparations.

a. A partir de l'acide mucique.

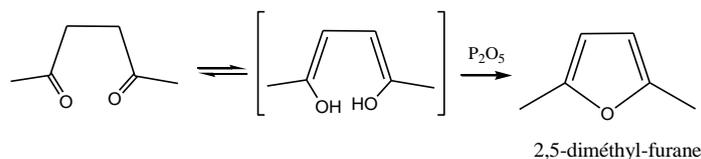


b. Oxydation du pentose.

L'oxydation du pentose par un mélange sulfo-chlorhydrique conduit d'abord au furfural, puis finalement au furane après décarbonylation.

c. A partir de γ -dicétones.

Les furanes substitués sont le plus souvent préparés par déshydratation d'une dicétone.



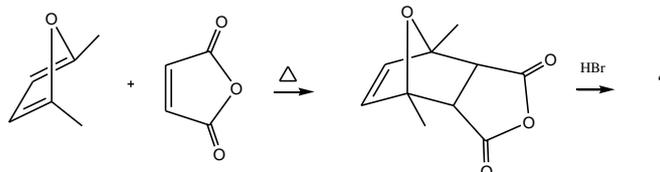
I.1.2. Réactions.

a. Hydrogénation catalytique.

- La réduction catalytique du furane conduit à l'éther saturé correspondant, le tetrahydrofurane, plus connu sous l'acronyme THF et qui est un solvant très utilisé en synthèse organique.
- La réduction catalytique du furane, sous d'autres conditions, peut aussi conduire à l'ouverture du cycle et à la formation du butanol.

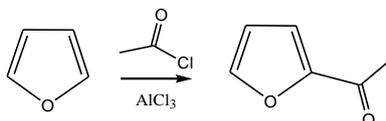
b. Réaction de Diels-Alder.

Une conséquence intéressante de la faible aromaticité du furane, est son aptitude à réagir en tant que diène dans la réaction de Diels-Alder.



c. Réaction de substitution électrophile.

La réaction de Friedel-Crafts s'effectue dans des conditions douces. L'attaque a lieu en position 2 (ou α) du furane.

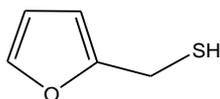


Le produit obtenu est le 2-acétyl-furane. Ces réactions sont extrêmement rapides, beaucoup plus que pour le benzène et ne présentent que peu d'applications pratiques.

d. Dérivés furaniques naturels.

On ne connaît que peu de dérivés naturels présentant la structure furanique. Les dérivés les plus importants sont issus des sucres.

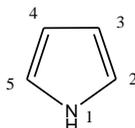
Cependant, le furfurylthiol (ou furan-2-ylmethanethiol) est un composé responsable de l'arôme du café.



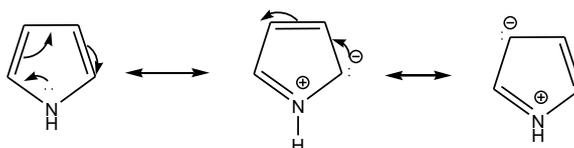
II. 2. Le Pyrrole.

C'est un produit naturel qui est aussi obtenu par distillation du succinimide avec de la poudre de zinc. C'est le plus important des trois hétérocycles de base, en raison des composés naturels qui en découlent.

- Formule :

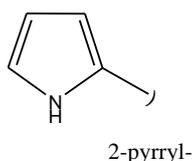


- Mésonérie :



Ceci nous montre que l'on peut avoir facilement des réactions de substitution électrophile aux positions 2 et 3. Comme pour le furane et le thiophène, les substitutions se font de préférence en position 2.

- Radical :



II. 2.1. Synthèses.

a. A partir d'une γ -dicétone.

La méthode la plus simple pour préparer les pyrroles substitués est la réaction d'une 1,4-dicétone avec l'ammoniac ou une amine primaire.

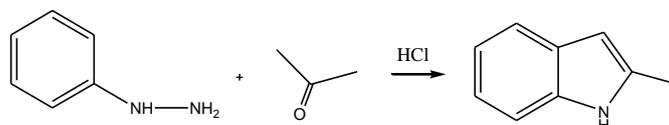
b. La synthèse de Knorr.

Elle met en présence la condensation d'un composé β -dicarbonylé avec une α -amino-cétone. Comme les α -amino-cétone sont des composés instables, nous les préparons *in situ* dans le mélange réactionnel par réduction l' α -oximino-cétone correspondante.

Schéma ci-dessous :

c. Synthèse de Fischer.

La synthèse d'indole de Fischer peut être considérée comme la cyclisation d'une arylhydrazone issue d'un aldéhyde ou d'une cétone par traitement avec un catalyseur acide ou effectuée thermiquement pour former le noyau indole.



Nous pouvons également utiliser un acide de Lewis, tel que $ZnCl_2$.

II. 2.2. Propriétés.

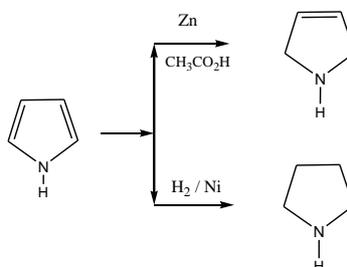
Malgré la présence d'un atome d'azote secondaire, le pyrrole n'est pas basique. Le proton situé sur l'atome d'azote possède une grande mobilité, ce qui lui confère une acidité proche de celle du méthanol.

- En présence d'une base forte, tel que l'ion hydroxyle, le pyrrole génère l'anion qui a une structure électronique du type de la pyridine ($6 e^- \pi$) à caractère aromatique prononcé.
- La mobilité du proton se manifeste dans la migration thermique de groupements hydrocarbonés portés par l'atome d'azote vers la position 2 du cycle pyrrolique. On appelle ceci également une migration sigmatropique. Un chauffage intense peut provoquer une nouvelle transformation qui est un élargissement du cycle avec une déshydrogénation.

Exemple :

a. Réaction d'addition.

Le pyrrole peut être réduit partiellement par le zinc en milieu acétique, et totalement par hydrogénation catalytique.



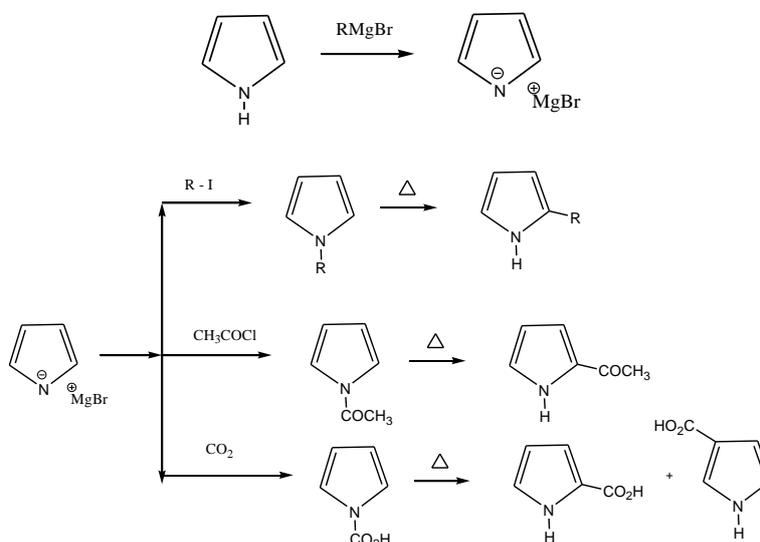
La pyrroline et la pyrrolidine présentent une basicité normale d'amines secondaires.

b. Réactions de substitution.

Les substitutions électrophiles sont difficiles en milieu acide fort, en raison de l'instabilité du noyau pyrrolique. Par contre, elles sont nombreuses en milieu basique.

b.1. Réaction du dérivé magnésien.

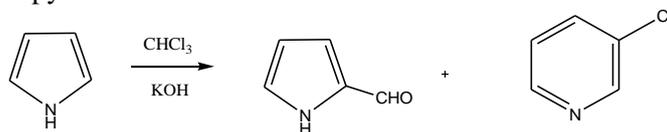
Le magnésien pyrrolique donne facilement des produits de substitution de l'azote, qui sont aisément transposés par chauffage en dérivés C-substitués (généralement en position 2, du noyau).



Remarque : Si on chauffe le dérivé magnésien du pyrrole, on obtient un isomère où le magnésien se fixe sur l'atome de carbone.

b. 2. Réaction de Formylation.

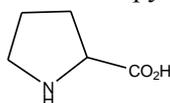
Le chloroforme en milieu basique réagit avec le pyrrole pour donner du 2-pyrrolyl-carbaldéhyde accompagné du 3-chloro-pyridine.



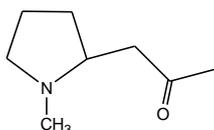
Mécanisme réactionnel : la réaction fait intervenir un dichlorocarbène.

b. 3. Dérivés naturels du pyrrole.

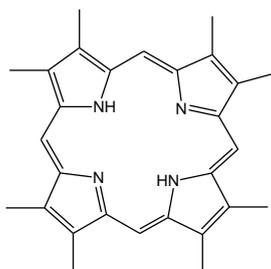
- La proline est l'acide aminé fondamental dérivé de la pyrrolidine.



- l'hygrine est un alcaloïde tiré de la coca. Selon l'IUPAC : 1-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)propan-2-one, ou N-méthyl-2-acétylpyrrole.



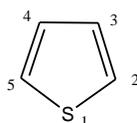
- Les porphyrines sont des produits dérivant de la soudure de quatre unités pyrroliques. Les porphyrines constituent la structure de base du pigment du sang (hémoglobine), et le pigment vert des végétaux (chlorophylle).



II. 3. Le thiophène.

Il est l'analogue sulfuré du furane. Le noyau du thiophène est un constituant de diverses molécules biologiques, telle que la vitamine A.

Formule :

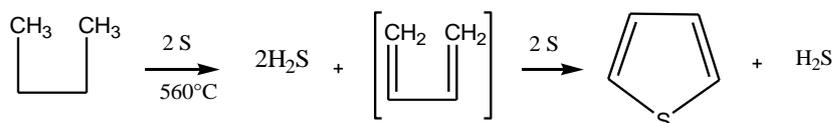


Le thiophène a un point d'ébullition proche de celui du benzène. Sa stabilité est très grande et ne permet pas l'ouverture. Le radical est le 2-thiényl-. La mésomérie est identique à celui du furane.

II.3.1. Synthèse.

a. Procédé industriel.

Ce procédé utilise une réaction en phase gazeuse à haute température (avoisinant les 560 °C) entre le soufre et le butane. Le butadiène se forme certainement comme intermédiaire.



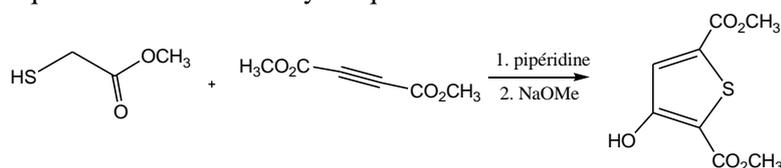
On s'aperçoit que le soufre, ici, joue le rôle d'agent déshydrogénant.

b. A partir de composé 1,4-dicarbonylé.

Chauffées en présence de penta-sulfure de phosphore, les γ -dicétones subissent une cyclisation avec changement d'hétéroatomes. Ce procédé est également intéressant, car il permet de synthétiser des thiophènes 2,5-disubstitués.

d. Synthèse de Fiesselmann.

La synthèse de thiophène selon Fiesselmann implique la réaction de condensation de dérivés d'acide thioglycolique avec des esters acétyléniques.



II.3.2. Propriétés.

L'énergie de résonance étant rapprochée de celle du benzène, ceci explique le fait que la réactivité de l'hétéroatome soit atténuée. Le thiophène est un nucléophile faible, ceci est montré par le fait qu'il ne forme pas de sel de sulfonium avec l'iodure de méthyle, alors que dans les mêmes conditions le tétra-hydro-thiophène réagit rapidement.

a. Substitutions électrophiles.

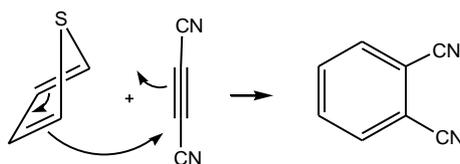
Le thiophène est plus sensible que le benzène ou le furane lors de la substitution électrophile. Les positions α - sont attaquées en premier. On utilise en général les conditions douces afin d'éviter toute polymérisation.

b. Réactions d'addition.

- L'hydrogénation par l'amalgame de zinc, dans l'éthanol, pris comme solvant, conduit au thiophane ou thiolane.

D'autres techniques de réduction entraînent une désulfuration avec ouverture de cycle.

- Addition diénique :



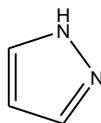
Donnez le mécanisme de formation du 1,2-dicyano-benzène.

III. Hétérocycles à 5 chaînons ayant 2 hétéroatomes.

III.1. Deux atomes d'azote.

Pour ce genre de cycle pentagonal, nous ne pouvons obtenir que deux sortes de composés hétérocycliques.

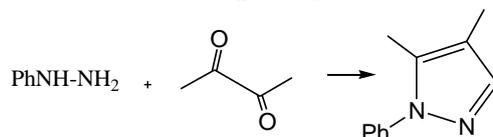
III.1.1. Le 1,2-diazole (ou pyrazole).



Il n'est guère présent dans la nature, mais constitue le squelette d'une série importante de médicaments. Parmi ceux-ci, nous avons la famille des pyrazolones (la phénazone : antipyrétique, sert à faire tomber la fièvre).

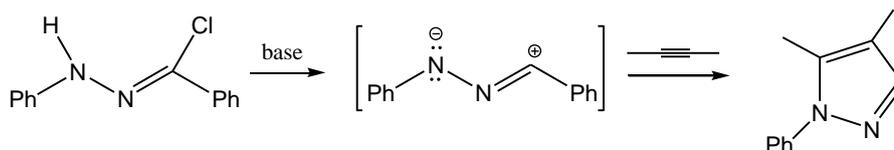
a. Synthèse.

a.1. A partir de la phényl-hydrazine et de composés β -dicétoniques.

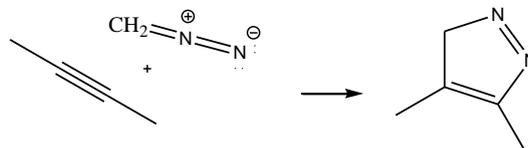


a.2. Cycloaddition dipolaire-1,3.

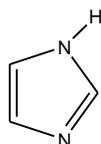
Le dipôle-1,3 est engendré à partir du chlorure d'hydrazone.



a.3. A partir du diazométhane.

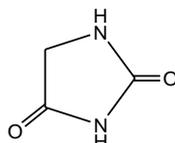


III.1.2. Le 1,3-diazole ou imidazole.



On retrouve son squelette dans un grand nombre de médicament, par exemple l'hydantoïne qui est un produit de départ de la synthèse de nombreux médicaments.

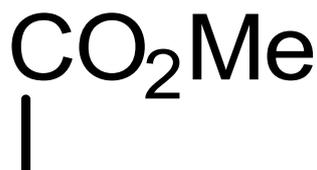
Formule de l'hydantoïne :



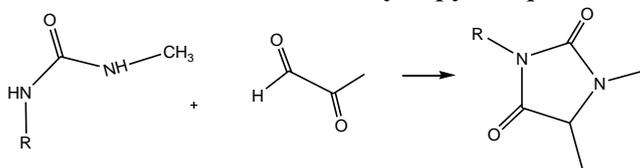
a. Synthèse.

a.1. A partir de l'urée.

Condensation de l'urée sur une β -dicétone :



a.2. A partir de l'urée N,N'-disubstituée et de l'aldéhyde pyruvique.



III.2. Un atome d'oxygène et un atome d'azote.

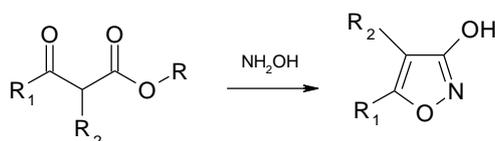
Ce genre d'hétérocycles comporte également deux isomères, le 1,2-oxazole (ou isoxazole) et le 1,3-oxazole (ou oxazole). Nous avons également oxazolidine ou oxazoline, de même pour l'autre isomère.

III.2.1. Le 1,2-oxazole.

a. Synthèse.

a-1. A partir de β-céto-esters.

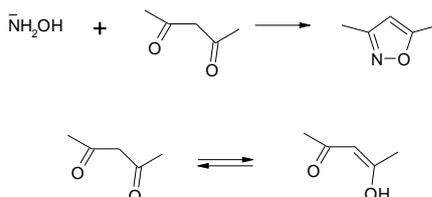
Claisen a décrit la cyclisation de β-céto-ester avec l'hydroxylamine pour fournir les 3-hydroxyisoxazoles. Des substituants R₁ et R₂ du β-céto-ester sont introduits en position 4- et 5- de l'hétérocycle.



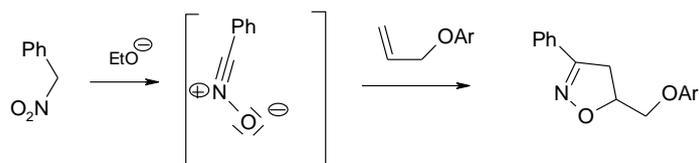
Mécanisme réactionnel :

a-2. A partir de β-dicarbonylé.

La synthèse s'effectue à partir de la condensation de l'hydroxylamine sur un composé 1,2-dicarbonylé.



a-3. A partir du nitrométhylbenzène.



III.2.2. Le 1,3-oxazole.

Les dérivés de ces produits trouvent leur utilité dans les pesticides.

a. Synthèse.

a.1. A partir de la réduction d'acides aminés et d'un acide carboxylique.

a.2. A partir d'aminocétate.

b.3. Synthèse d'oxazolidine.

III. 3. Un atome de soufre et un atome d'azote.

Les thiazoles manifestent un caractère aromatique supérieur à celui des oxazoles. Ils résistent mieux à la réaction d'oxydation. Ils donnent souvent des sels stables.

Le thiazole est un des éléments de la structure de la vitamine B₁. Le cycle thiazolidinique se rencontre dans la pénicilline.

Il existe deux isomères du thiazole : le 1,2-thiazole (ou isothiazole) et le 1,3-thiazole.

IV. Hétérocycles à 6 chaînons.