



## RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

### UE PL2.7 : VASM

Date : 23/10/2020

Plage horaire : 8h25-10h25

Enseignant : Pr. Jean GUILLOU

N°ISBN : 978-2-37366-079-1

Ronéistes BILLIET Chloé – chloebilliet@hotmail.fr  
MONTANE Anaïs – anaismontane33@gmail.com

## Chimie Hétérocyclique - Partie 4

### Plan du cours :

#### IV- Hétérocycles aromatiques (suite)

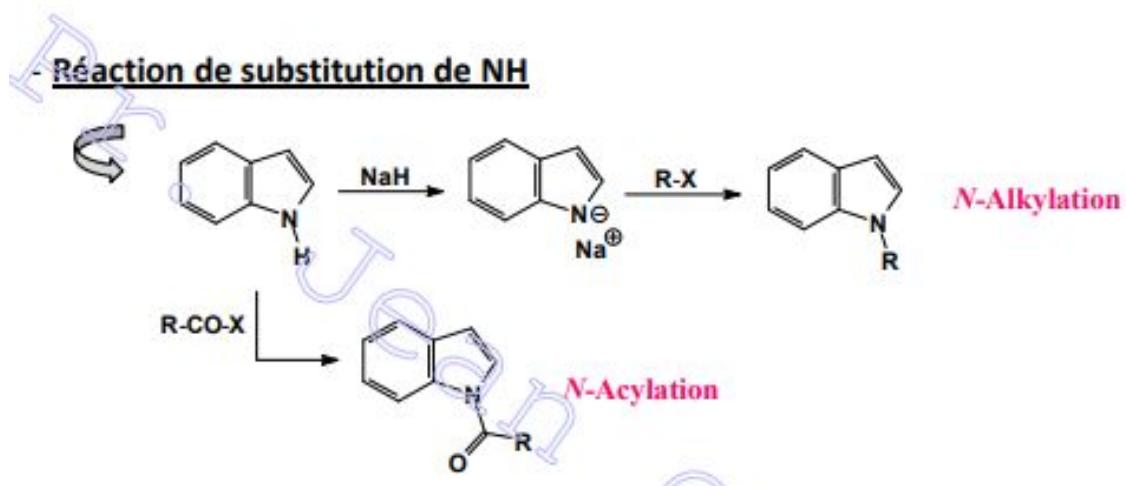
C - Hétérocycles aromatiques à 5 chaînons  
5 - Les indoles

D - Hétérocycles aromatiques à 6 chaînons  
1 - Les pyridines  
2 - Les pyrimidines  
3 - Les quinoléines  
4 - Les isoquinoléines

#### V- Les différents systèmes hétérocycliques

## 5. les indoles (suite)

- Réaction de substitution du NH :



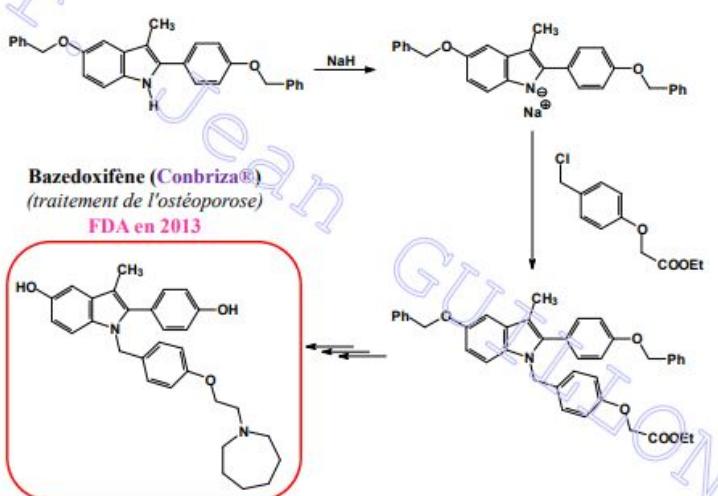
Réaction de substitution de NH, pour cela il faut au départ arracher le proton (*difficile d'arracher un proton d'un pyrrole donc d'un indole*). On l'arrache au moyen d'une **base forte** tel que l'hydrure de sodium (NaH) pour former l'amidure.

L'amidure est un nucléophile qui peut donc être engagé dans une réaction de **SN** afin de faire un *N*-alkylation. Cela revient un peu à une **N-alkylation** d'une amine ou d'acide, mais là on sera obligé d'utiliser une base forte pour arracher le proton et faire l'amidure.

Il est également possible de faire **une N-acylation**. On prend un chlorure d'acide car il faut quelque chose de suffisamment réactif pour substituer au niveau de l'azote et former une fonction amide.

### Exemple : Synthèse Médicament

⇒ Synthèse du Bazedoxifène

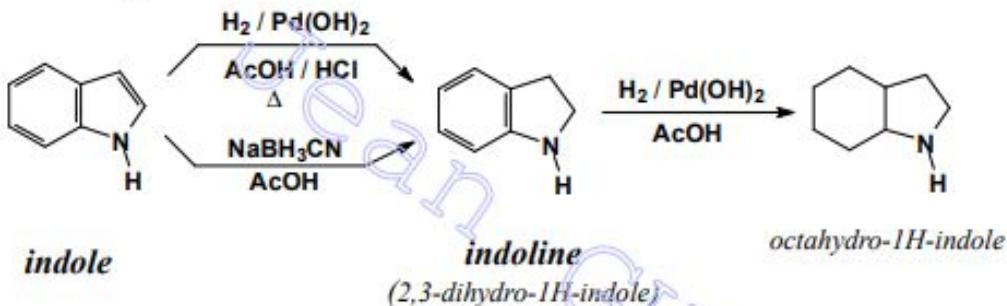


### Exemple:

Une des étapes consistait à déprotoner pour former une **amidure** puis ensuite réaction avec le **carbone électrophile** du dérivé halogéné pour former une **N alkylation**.

- Réduction des indoles :

Réductions des indoles



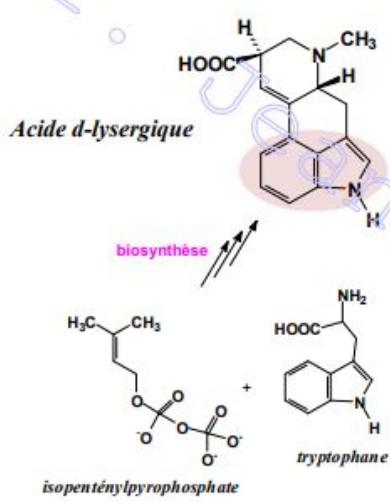
Il faut retenir, c'est qu'il y a différents systèmes possibles pour réduire partiellement la partie pyrrole.

$\text{NaBH}_3\text{CN}$ : a un peu la même réactivité que  $\text{NaBH}_4$  mais un peu moins fort que celui ci. Il est beaucoup **utilisé** pour faire des **animations réductrices**. C'est une méthode plus douce.

Il faut des conditions plus drastiques (avec  $H_2$  et *hydroxyde de palladium*) au cours de la deuxième étape afin de pouvoir **réduire complètement** le système indole.

• Biochimie / Composés naturels / Médicaments – Indoles :

→ Molécules naturelles fonctionnalisées par un « indole ».



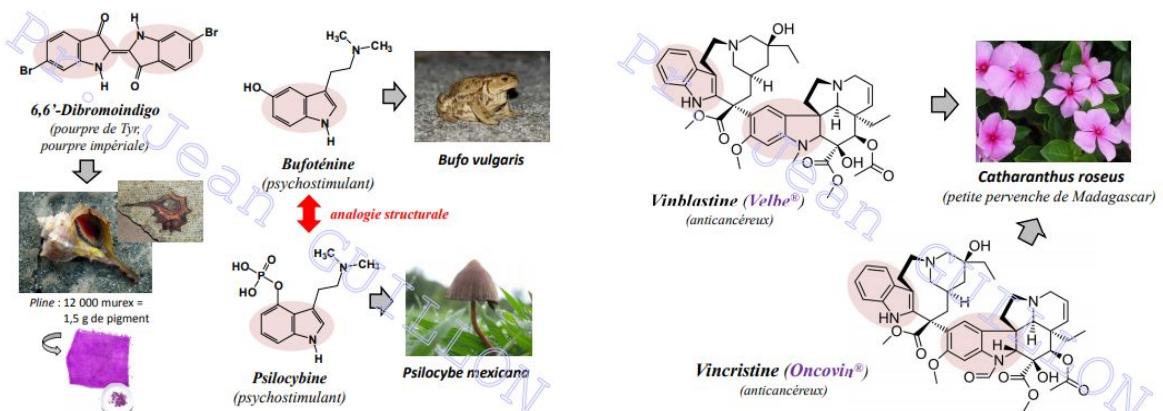
ergot de seigle :  
*Claviceps purpurea* Tul.  
(champignon)

⇒ **Ergotisme** («mal des ardents», «feu sacré» (*Sacer ignis*) ou «feu de Saint-Antoine») = intoxication par l'ergot ⇒ 40.000 victimes en Aquitaine en 944.

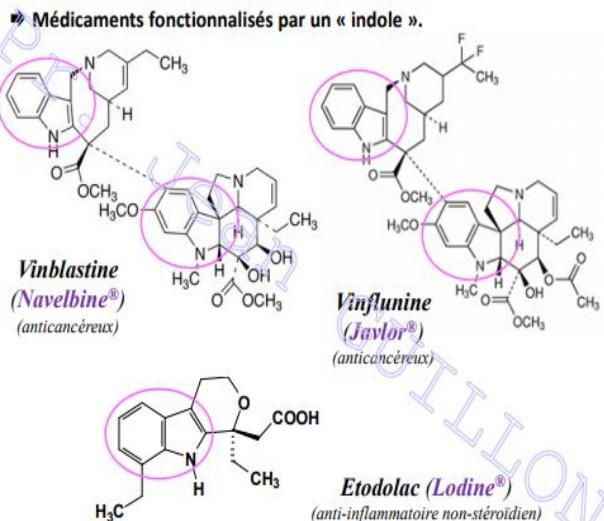


**Exemple** : Acide lysergique = à origine du LSD. On le retrouve dans l'ergot de seigle c'est un petit champignon qui va attaquer les céréales et qui va provoquer des hallucinations.

Le noyau indole (contenu dans l'acide lysergique) au niveau de la synthèse part du TRP et d'une isoprène phosphorylée.



Présence de TRP et donc d'indole dans le chocolat.

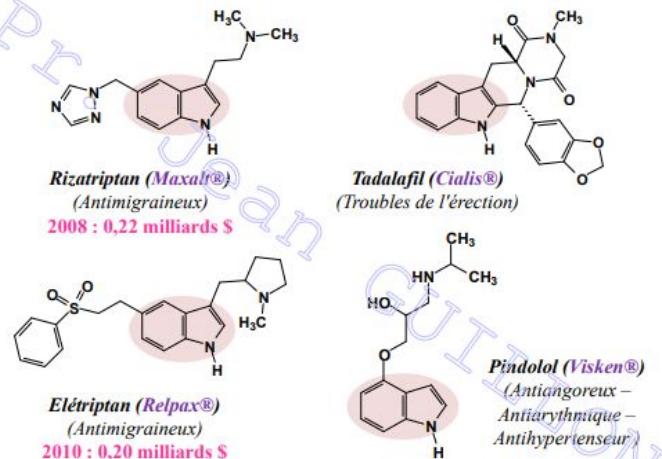


On trouve beaucoup d'idoles dans les médicaments.

Hémi-synthèse : possibilité de synthèse de composé actifs à partir de composé naturels. Le produit final obtenue n'existe pas dans la nature.

Exemple : vinblastine et vincristine.

Bis-alcaloides contenant des noyaux indoles. Ils sont issus de la petite pervenche de Madagascar. Ils sont utilisés comme anti-cancéreux et ont donné naissance de type hémisynthétique.

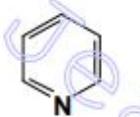


## D- hétérocycles aromatiques à 6 chaînons

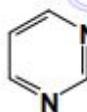
### Les hétérocycles aromatiques à 6 chaînons

→ les composés fondamentaux sont :

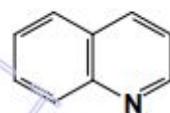
Pyridine



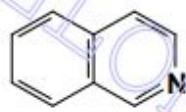
Pyrimidine



Quinoléine



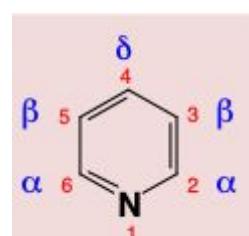
Isoquinoléine



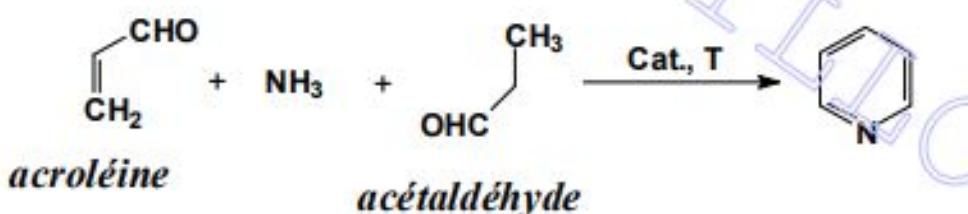
#### 1. Pyridine

La pyridine est un cycle aromatique à 6 chaînons avec un atome d'azote hybridé  $sp^2$  et le doublet libre de celui-ci n'est pas impliqué dans l'aromaticité, ce qui lui confère une certaine basicité.

Dans la nature c'est un hétérocycle que l'on retrouve dans beaucoup de produits naturels et de médicaments. Elle est obtenue par distillation du goudron de houille.



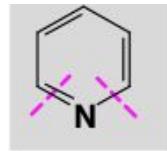
#### - Synthèse industrielle :



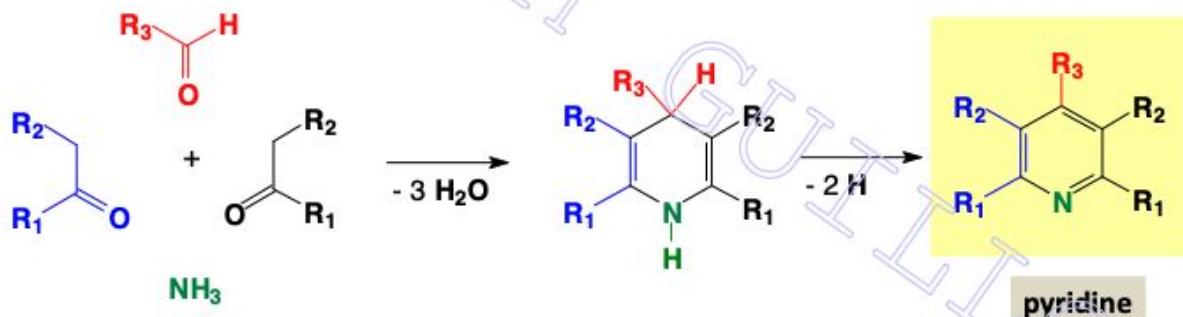
#### → Synthèse des pyridines

##### ◆ Synthèse de Hantzsch

⇒ **Synthèse de Hantzsch** (1882) (Stratégie « 5 + 1 »)



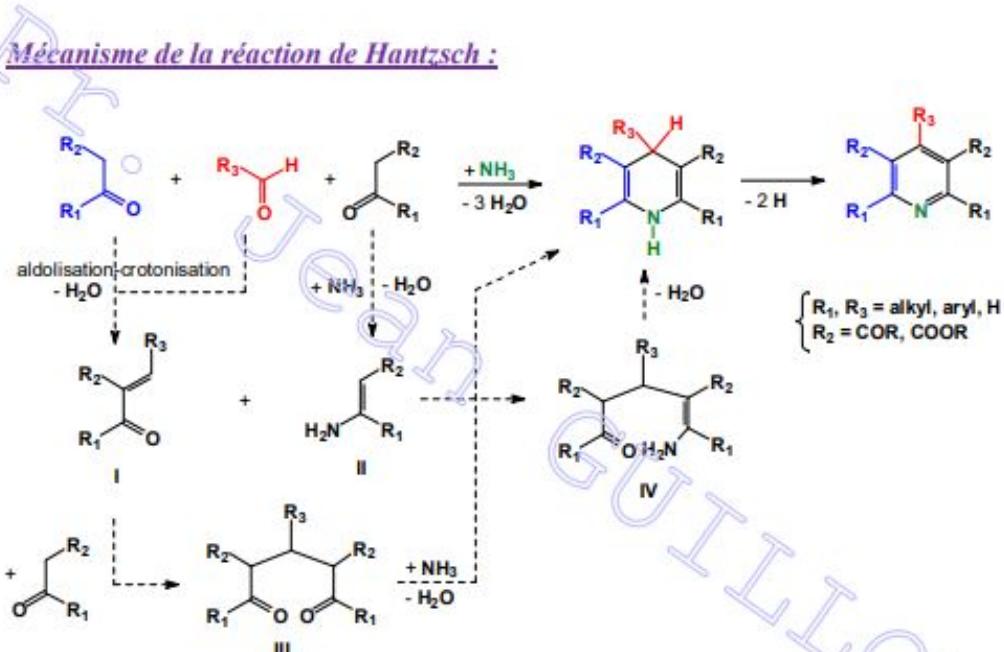
Condensation de 2 équiv. d'un composé carbonylé, 1 équiv. d'aldéhyde et 1 équiv. d'ammoniac.



On va former par *triple déshydratation* une dihydropyridine qui sera ensuite oxydée pour former une pyridine (à partir de 2 équivalents/moles cétones, 1 équivalent/mole d'*aldéhyde* ainsi qu'un *ammoniac*)

Remarque : dans la méthode de Hantzsch, on a une **molécule symétrique**.

- **Mécanisme de réaction**



→ Mécanisme **à comprendre**, il n'est pas à apprendre (nécessaire en 3e année)

- Partie 1:

En partant **d'une cétone et d'un aldéhyde**, on fait une aldolisation/ crotonisation au moyen d'une base. Les H en position adjacente de la cétone sont labiles. On peut donc les arracher pour former un **carbanion**.

Ce carbanion va réagir ensuite avec le carbone électrophile de l'aldéhyde pour former après protonation un aldol. Cet aldol va donc pouvoir être déshydraté pour former une double liaison alcène. On obtiendra alors un dérivé **carbonylé  $\alpha, \beta$  insaturé**.

A côté de cela, la **deuxième mole de la cétone** va réagir avec **l'ammoniac** pour former une **imine**. Il y a toujours cet **équilibre entre l'imine et l'énamine** (par réarrangement tautomérique).

Cette **énamine** va alors réagir avec la **cétone  $\alpha, \beta$  insaturée** pour pouvoir former un intermédiaire de synthèse. Cet intermédiaire va ensuite se **cycliser de façon intramoléculaire**, ce qui va permettre la formation d'une fonction imine puis grâce à l'équilibre tautomérique on revient à **une énamine mais cyclisée**.

*Les dérivés  $\alpha, \beta$ -insaturés possèdent 2 sites électrophiles : positions 2 et 4.*

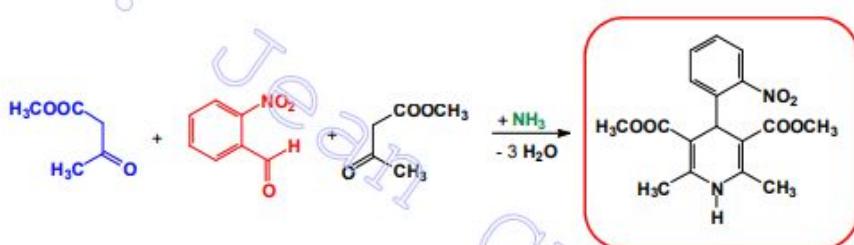
- Partie 2 :

Le dérivé **carbonylé  $\alpha, \beta$ -insaturé** réagit de nouveau avec la **deuxième mole de la cétone** pour former ce **dérivé 1,5 dicarbonylé**.

Celui-ci va ensuite réagir avec **l'ammoniac** pour former par déshydratation la **dihydropyridine**. La dernière étape correspond à **l'oxydation** de la dihydropyridine pour arriver à la pyridine qui est un système totalement aromatique.

### Exemple : Synthèse Médicament

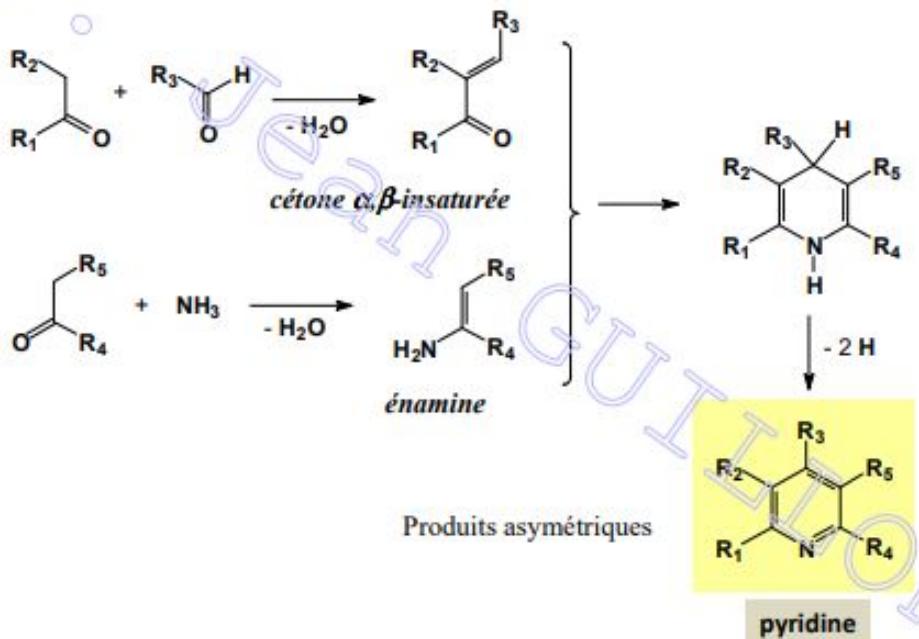
#### Synthèse de la Nifédipine



Nifédipine (Nifédipine®, Adalate®)  
(Antiangoieux, Antihypertenseur)  
1999 : 1 milliard \$

## ◆ Synthèse de Hantzsch modifiée

Condensation d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée avec une énamine.



Grâce à une aldolisation/crotonisation on obtient une **cétone  $\alpha,\beta$  insaturée** (avec élimination d'une molécule d'eau). Puis ensuite on va faire la condensation d'une **autre cétone** différente de celle-ci avec de **l'ammoniac** ce qui va permettre d'obtenir une imine et par équilibre tautomérique donnera une **énamine**.

Il y aura ensuite condensation de la **cétone  $\alpha,\beta$  insaturée** avec **l'énamine** ce qui permettra d'obtenir **la dihydropyridine** qui pourra ensuite être oxydée pour former la **pyridine**.

L'avantage de cette **nouvelle méthode modifiée** c'est qu'il est possible d'utiliser des molécules asymétriques, avec une diversification possible au niveau de la substitution de la pyridine.

C'est une **synthèse convergente**.

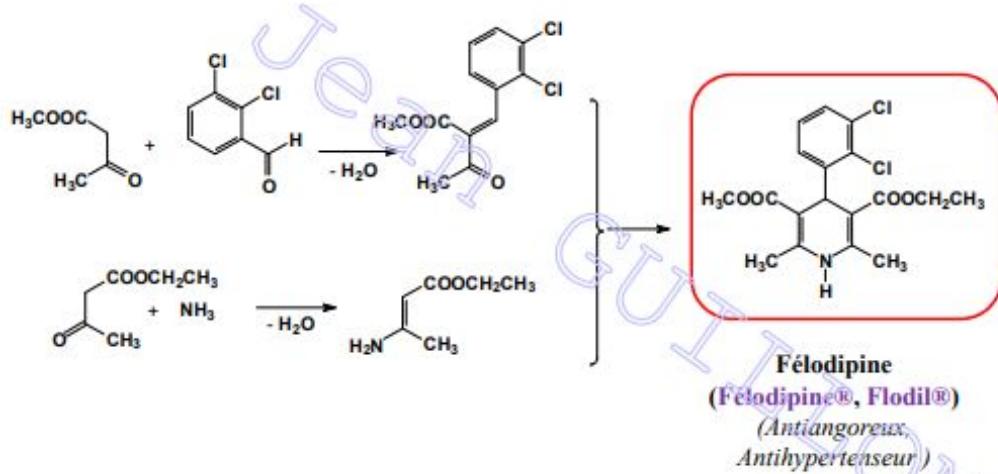
Point définitions:

→ **Synthèse linéaire** est une synthèse qui se fait **étape après étape**.

→ **Synthèse convergente** est une synthèse qui implique bien évidemment de la synthèse linéaire mais dans laquelle on **prépare les différents blocs nécessaires** à la synthèse de manière **séparée puis on les condense ensemble**.

## Exemple : Synthèse Médicament

### ⇒ Synthèse de la Félodipine



### → Réactivité générale

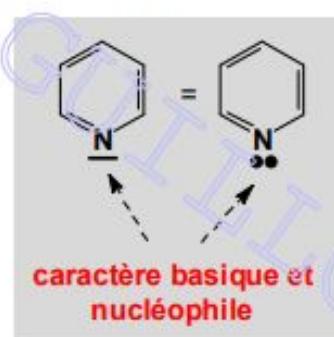
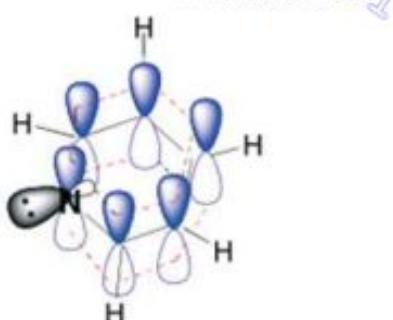
#### - Formes mésomères

- Pyridine = imine aromatique très peu réactive :

structure aromatique à  $6 e^- \pi$  ( $4n + 2 = 6$ ,  $n = 1$ ).

- Doublet de l'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité.

⇒ caractère basique / nucléophile



La pyridine inclut une fonction imine mais qui est aromatique donc très peu réactive.

Rappel : Dans le pyrole le doublet libre est impliqué dans l'aromaticité, il a donc un pouvoir basique très très faible.

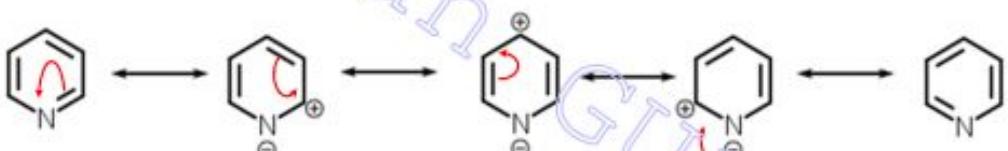
• Effet inducteur attracteur  $-I(\chi_N)$

Effet mésomère attracteur  $-M$

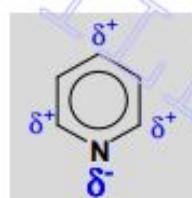
→ Oriente la délocalisation électronique vers groupe C=N



Charge négative pour N



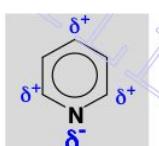
Hybride de structures



Fonction imine : groupement ( $-M$ ) mésomère attracteur C=N. L'azote possède un **pouvoir inductif attracteur** ( $-I$ ) car atome d'azote est **plus électronégatif** que l'atome de carbone.

Ces deux effets vont **orienter la délocalisation électronique** de la pyridine **vers le groupe imine C=N**. Cela signifie qu'en terme de répartition des charges partielles lors de l'écriture des formes mésomères, on va avoir :

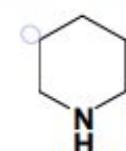
- un **atome d'azote** qui va présenter un **caractère nucléophile**
- des **carbocations électrophiles** en positions **C2 / C4 / C6**.



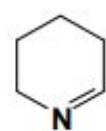
### ● Basicité

#### - Basicité

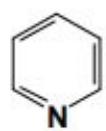
= base faible



pipéridine



imine



pyridine

$pK_a = 11,2$

$pK_a \approx 9$

$pK_a = 5,5$

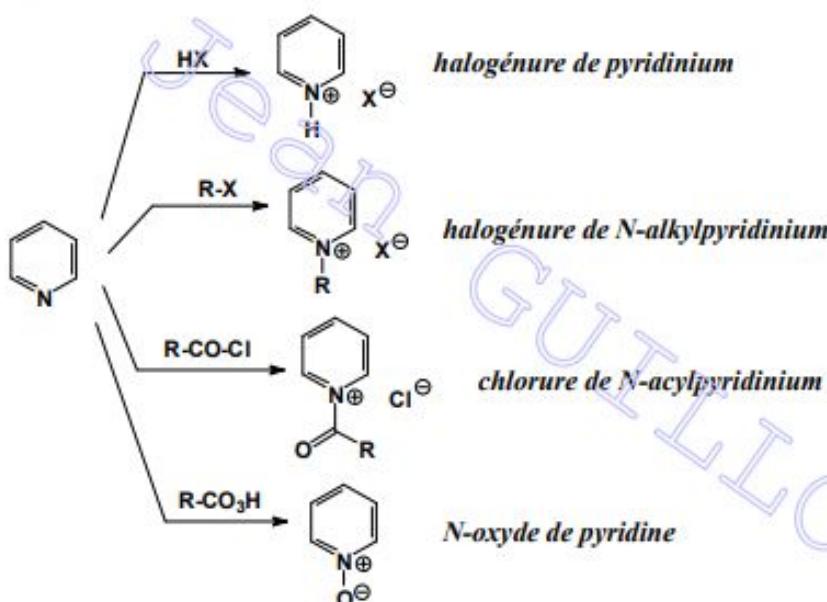
Grâce à la comparaison des pKa, on peut s'apercevoir que la **pyridine** est une base plus **faible** que la pipéridine et que l'imine non aromatique.

- Réaction électrophiles sur N

### - Réactions Electrophiles sur N (réactions avec les réactifs électrophiles)

Doublet de l'azote N n'est pas engagé dans l'aromaticité.

⇒ caractère basique / nucléophile



L'azote possède un caractère **basique et nucléophile**. Il est donc susceptible de pouvoir réagir avec des électrophiles.

- Lors de la réaction avec **HX** qui est un **acide minéral fort** va permettre la formation d'un **halogénure de pyridinium** par protonation de l'atome d'azote. Le doublet libre de l'atome d'azote va fixer le proton pour former cette liaison N-H . Il y a donc apparition d'une **lacune électronique** au niveau de l'azote et formation d'un **ammonium** qui donnera un **halogénure d'ammonium**.
- Lors de la réaction avec un **dérivé halogéné (R-X)**, l'atome d'azote de la pyridine réagit avec le carbone électrophile du dérivé halogéné pour former cette **halogénure de N-alkylpyridinium**.
- Lors de la réaction avec un **chlorure d'acide** on obtient un **chlorure de N-acylpyridinium**.

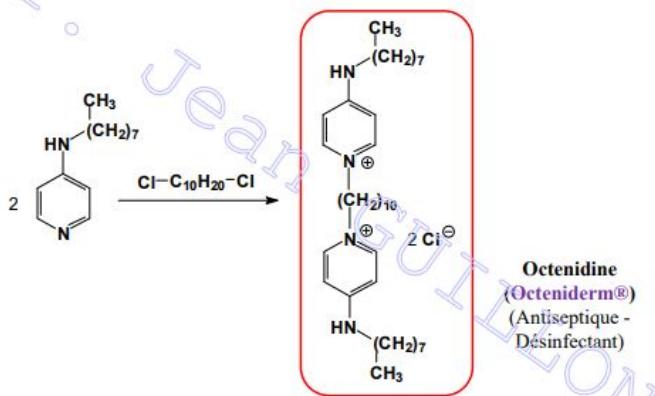
Rappel: ce sont toujours des sels.

- Lors de la réaction avec un **peracide**, on obtient un **N-oxyde de pyridine**.

Exemple:

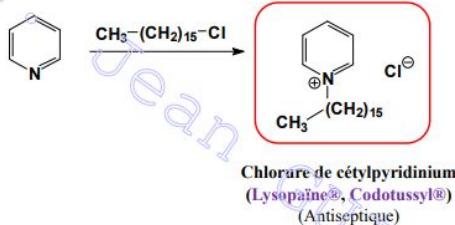
### Exemples : Synthèse Médicaments

⇒ Synthèse de l'Octenidine

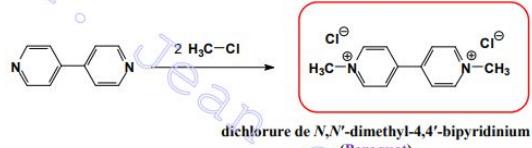


On prend deux moles de pyridine substituée que l'on va faire réagir avec un dérivé dihalogéné. Cela va permettre de former un di-sel de N-alkypyridium.

⇒ Synthèse du Chlorure de cétylpyridinium



⇒ Synthèse du Paraquat



Attention : on vient d'étudier la réactivité de l'atome d'azote vis à vis d'un électrophile.

- **Substitutions électrophiles aromatiques sur les carbones cycliques de la pyridine :**

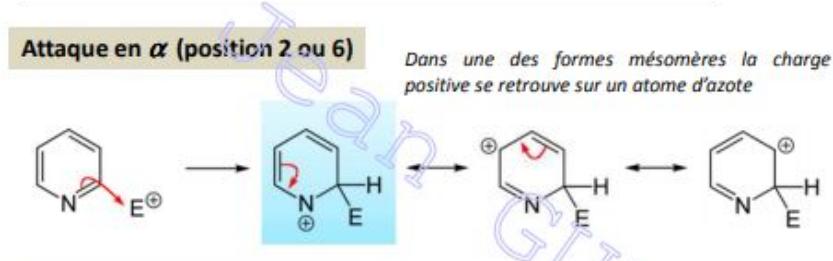
Les  $S_E$  aromatiques sont très difficiles à réaliser sur les pyridines.

- En effet **l'attaque électrophile sur le cycle est difficile**.
- L'atome d'azote attire les électrons et donc **déstabilise les intermédiaires cationiques** qui devraient se former.
- **Doublet libre de N est assez nucléophile et basique**

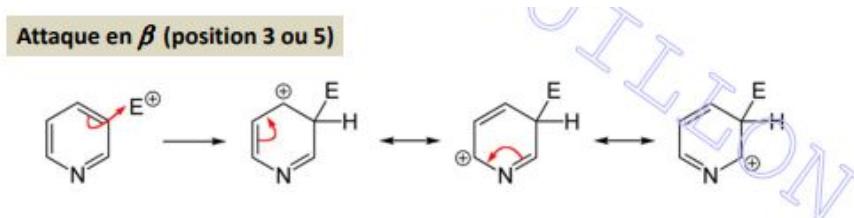
La position sur laquelle va s'effectuer la substitution va dépendre de la stabilité de l'intermédiaire formé. En terme de délocalisation de charge, **un azote chargé négativement est plus stable qu'un atome d'azote chargé positivement** car il attire les électrons.  
(Attention on ne parle pas de protonation mais de délocalisation de charge)

C'est l'écriture des **formes mésomères** qui indiquer quelles positions on peut envisager.

La **position 3 va être préférentielle** du fait que l'on puisse retrouver ou non un charge positive sur l'atome d'azote.



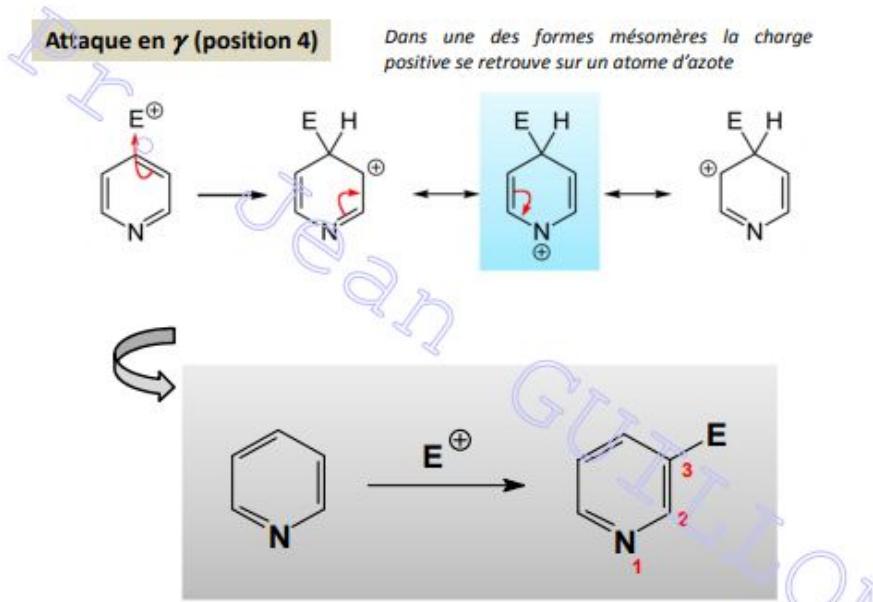
/ Si on envisage les position 2 ou 6, on va se retrouver avec un intermédiaire de Wheland avec un azote chargé positivement. Cependant on sait qu'une charge positive est plus stable sur un carbone que sur un azote alors qu'une charge négative est plus stable sur un azote.



/ Si on envisage la position 3 ou 5, les intermédiaires obtenus sont uniquement des carbocations.

/ Si on envisage la position 4, il y a également un intermédiaire de wheland comportant un azote chargé positivement .

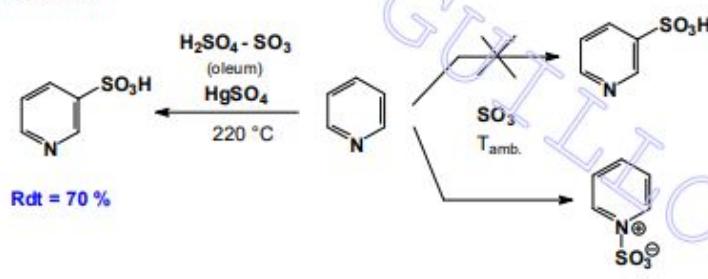
→ **Position préférentielle en 3 ou en 5 pour la SE Aromatique.**



Exemples :



Sulfonation



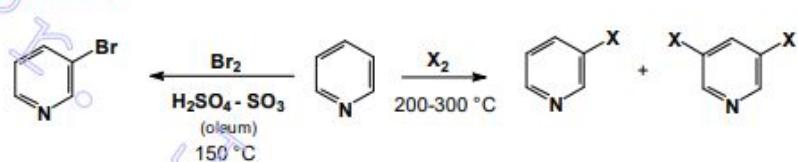
Si la nitration de la pyridine est faite à température ambiante, on n'obtient pas une nitropypyridine mais un **nitrate de pyridinium**. Cela est dû à la capacité de l'azote par son doublet libre à **fixer un proton**.

Si on veut **obtenir** une **nitropypyridine** il faut donc l'envisager à **370°C** mais le rendement est très faible.

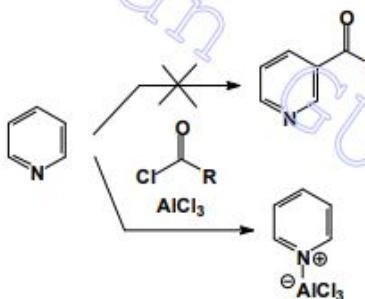
Même principe pour la sulfonation.

→ Nécessité de conditions drastiques pour envisager les SE aromatique sur le noyau pyridine.

Halogénéation



Friedel-Craft



## # Lors de l'halogénéation, il y a deux possibilités:

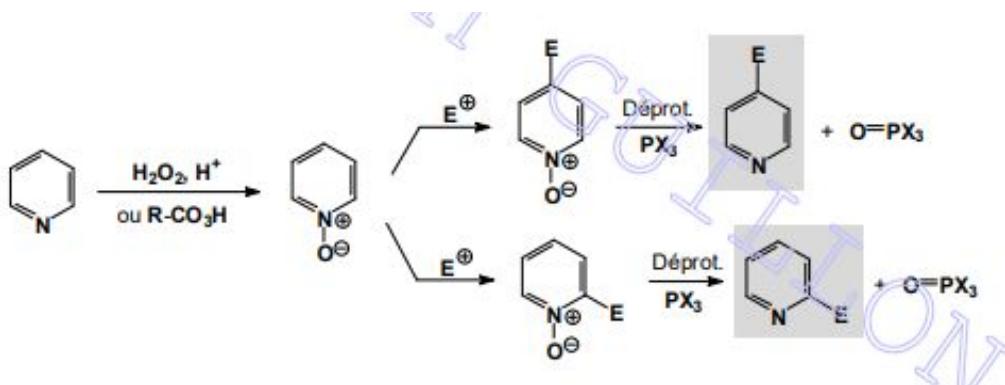
- Action du dibrome en présence d'**oléum à 150°C**, on obtient une **bromopyrimidine** avec le brome en position 3.
- Action d'un dihalogène à **200-300°C** qui va donner un **mélange de pyridine mono-halogénée et di-halogénée en position 3 et 5**.

## # Friedel-Craft :

Elle ne marche pas du fait de la **complexation de la pyridine avec AlCl<sub>3</sub>** (Acide de Lewis portant une lacune électronique). Le doublet libre de l'azote se fixe alors sur la lacune électronique de l'acide de lewis et forme alors ce complexe.

- **Remarque: cas de N-oxyde de pyridine**

La formation de N-oxyde de pyridine favorise les **SE aromatiques en ortho (2) et en para (4)**.

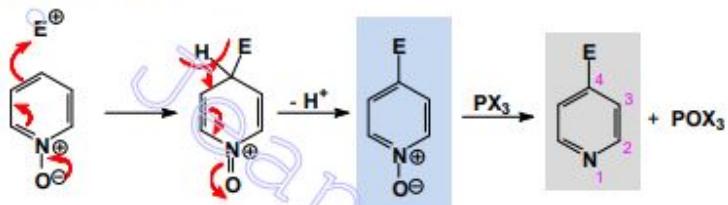


- 1) On va faire **l'activation de la pyridine** avec un substituant riche en électrons. Il y a donc un changement de la répartition des charges partielles, ce qui va permettre d'envisager les substitution en position ortho et para.
- 2) Empêche **l'électrophile de réagir avec l'azote**, en *le "bloquant"*.
- 3) **Blocage de l'azote** en formant un **N-oxyde de pyridine** que l'on peut enlever.

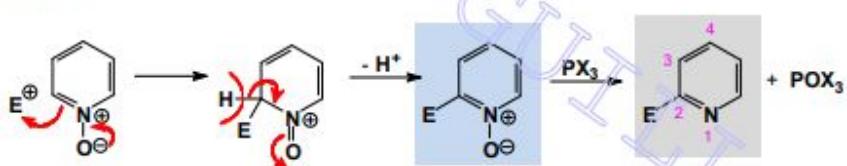
→ principe de **protection /déprotection**.

### Mécanisme :

SE<sub>arom.</sub> : position 4



SE<sub>arom.</sub> : position 2

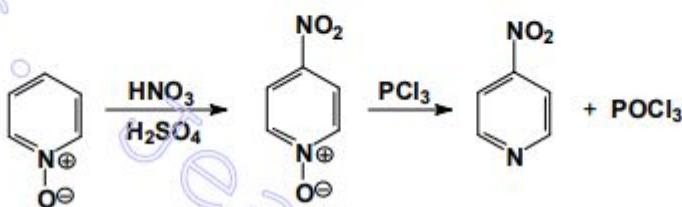


On peut utiliser le **peracide ou peroxyde d'hydrogène** pour former cet N-oxyde de pyridine. Celui-ci pourra réagir ensuite avec un **électrophile** pour permettre la SE aromatique en position *ortho* ou *para*.

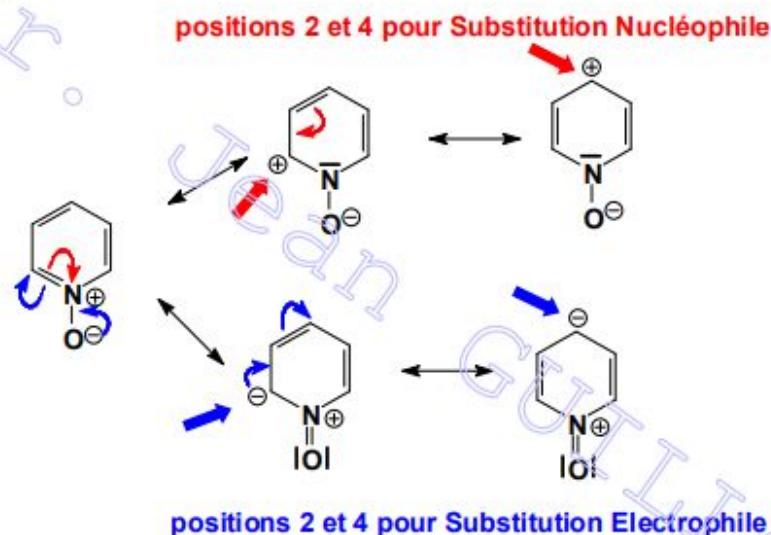
À l'étape suivant on utilise un **trialogénure de phosphore** ( $\text{PCl}_3$  ou  $\text{PBr}_3$  qui le plus courant) pour **déprotéger** et fixer l'atome d'oxygène afin de former un oxy-halogénure de phosphore. En déprotégeant, on obtiendra une pyridine substituée soit en position ortho soit en position para.

→ Pour substituer en position *ortho* et *para* nécessite de passer par un **N-oxyde de pyridine qui va changer la répartition car l'oxygène est plus électronégatif que l'azote.**

### Exemple : Nitration



$\text{PCl}_3$  est utilisé pour la déprotection



- Réaction de substitutions nucléophiles

Grâce au fait que l'azote soit déficitaire en électron. Il y a possibilité de récupérer les électrons de la fonction imine pour faire apparaître un **carbocation** qui pourra réagir avec un **nucléophile**.

Si on écrit les deux autres formes mésomères on fait apparaître deux autres **sites électrophiles** la position 4 et la position 2. Ils vont donc pouvoir réagir avec des **nucléophile** lors de ***SN***.

#### - Substitutions Nucléophiles

↳ Réactions de réactifs nucléophiles sur les **C** cycliques :

↳ Les ***SN*** se font facilement sur les Pyridines :

- atome **N** rend les pyridines plus réactives vis-à-vis des ***SN***.

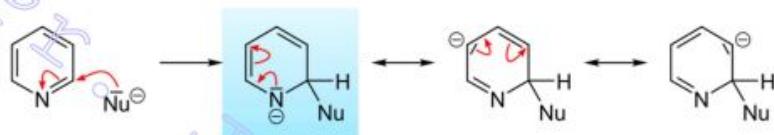
**N** = un atome très électronégatif (forte tendance à attirer les e-).

↳ Un **N** portant une charge - est donc plus stable qu'un **N** avec une charge +.

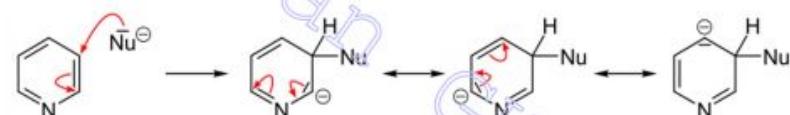
↓  
La position où va s'effectuer une substitution dépend de la stabilité de l'intermédiaire de la réaction.

**Attaque en  $\alpha$  (position 2 ou 6)**

Dans une des formes mésomères la charge négative se retrouve sur un atome d'azote

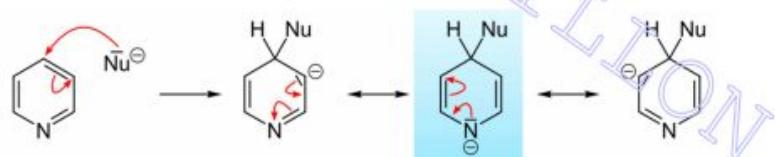


**Attaque en  $\beta$  (position 3 ou 5)**



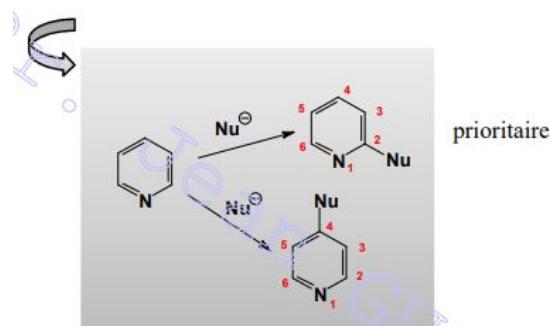
**Attaque en  $\gamma$  (position 4)**

Dans une des formes mésomères, la charge négative se retrouve sur un atome d'azote

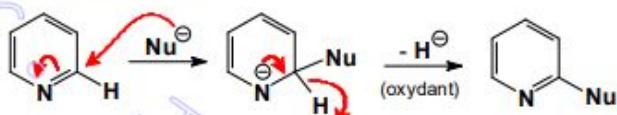


En position  $\alpha$  et  $\gamma$ , apparition d'une **charge négative** sur l'atome d'azote alors que lorsque l'on envisage l'attaque nucléophile en position  $\beta$  : il y a formation uniquement de **carbanion**.

→ Donc les positions **préférentielles seront *ortho* et *para*** car un atome d'azote chargé négativement est plus stable que un atome d'azote chargé négativement.

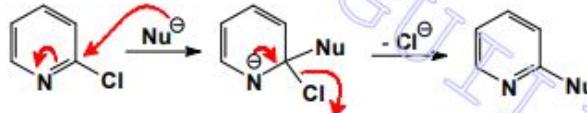


Mécanismes / Exemples :



Nu = RLi, NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, HO<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, amines et NH<sub>3</sub>

Cas de pyridines portant un chlore en position 2 :



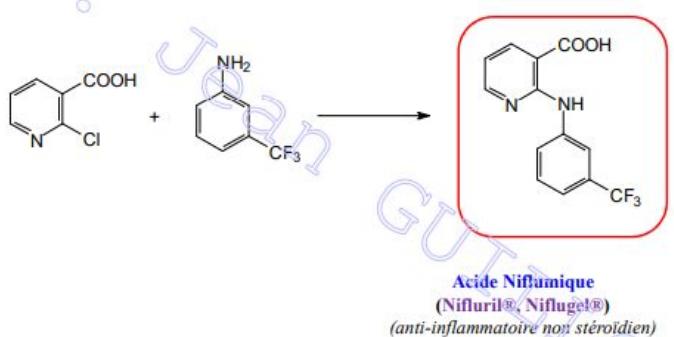
Nu = RLi, NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, HO<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, amines et NH<sub>3</sub>

- RLi : organolithiens: réactivité proche de celle des organomagnésiens. Il y a un carbone lié au métal qui possède un caractère nucléophile.
- NH<sub>2</sub><sup>-</sup>: amidure ; HO<sup>-</sup> : hydroxyde ; RO<sup>-</sup>: alcoolate.
- Souvent, on aura une pyridine chloré dans nos réactions car Cl est un bon nucléophuge. Cela sera comme si on avait un dérivé halogéné qui réagit avec un nucléophile classique via une SN.

En examen, le plus souvent, il utilise des pyridines halogénées.

Exemple : Synthèse Médicamenteuse

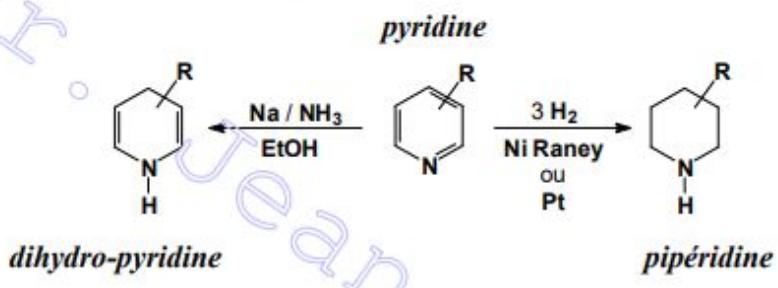
⇒ Synthèse de l'Acide Niflumique



exemple: déjà tombé en parties.

On a une pyridine chloré en position 2 qui réagit avec une aniline via une SN pour former une amine secondaire.

### Réductions des pyridines



A droite:

**Réduction totale** du noyau pyridine sous forme de pipéridine. On a un excès d'hydrogène moléculaire en présence d'un catalyseur soit le Ni Raney soit le platine.

(Tombé en parties: la question demandait de trouver le produit obtenu et de le nommer).

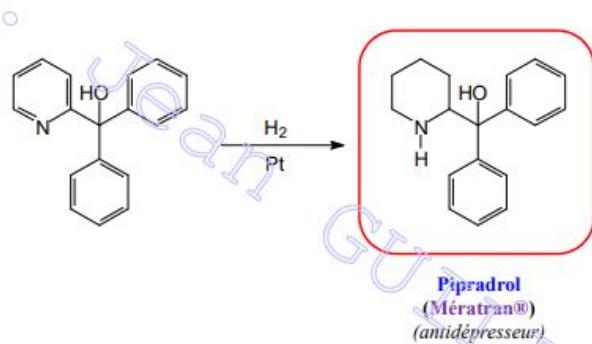
A gauche:

**Réduction partielle** du noyau pyridine en utilisant sodium métallique dans l'ammoniac qui donne de l'amidure de sodium et dégage du dihydrogène qui permettra de réduire la pyridine sous forme de dihydropyridine.

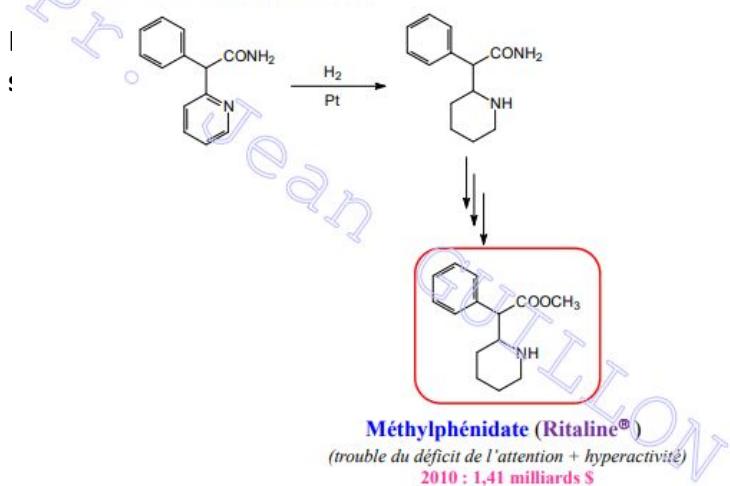
Il est également possible d'utiliser du sodium dans de l'éthanol , ce qui permet de générer de l'alcoolate de sodium qui dégage aussi de dihydrogène qui réduit la pyridine sous forme de tetrahydropyridine.

### Exemples : Synthèse Médicaments

⇒ Synthèse du Pipradrol



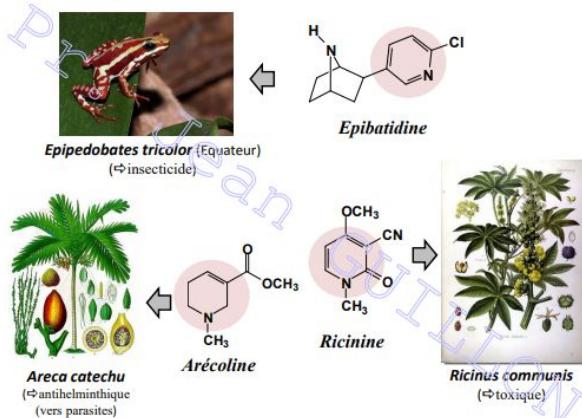
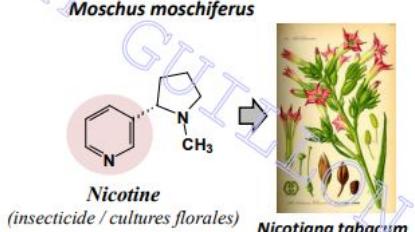
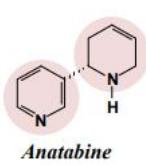
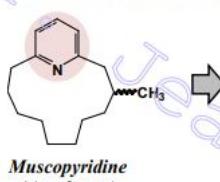
⇒ Synthèse du Méthylphénidate



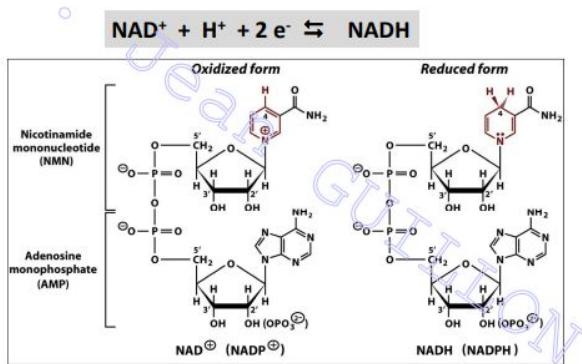
line en pipéridine, il faut surtout  
 -d la moitié des points. Faire  
 attention +++ il le répète  
 beaucoup et en cours et en ED  
 mais pourtant il y en a toujours  
 qui oublie!!!

• Biochimie / Composés naturels / Médicaments / Matériaux – Pyridines :

⇒ Molécules naturelles fonctionnalisées par une « pyridine ».



**Coenzymes NADH / NAD<sup>+</sup>**  
*(Nicotinamide Adénine Dinucléotide)* = coenzyme d'oxydoréduction présente dans toutes les cellules vivantes.



### Vitamine B6

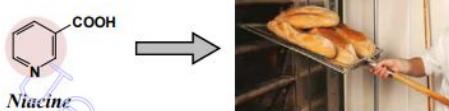


participe au métabolisme des lipides et des acides aminés (décarboxylation et transamination).

⇒ présente en quantités importantes dans les volailles, les foies (bœuf, agneau, veau), les bananes, les différentes formes de choux, les tomates, les épinards, les pommes de terre ...

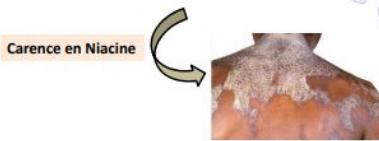
La vitamine B6 est le mélange des 3 composés présentés.

### Vitamine B3



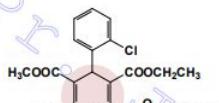
Niacine  
*(Acide nicotinique)*  
*(Vitamine PP pour pellagra preventive)*

nécessaire comme cofacteur d'oxydoréduction au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

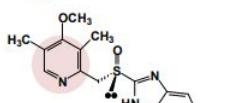


Pellagre est une maladie due à la malnutrition qui commence par une dermatite et qui finit par entraîner la démence et la mort.

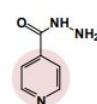
### ► Médicaments fonctionnalisés par une « pyridine ».



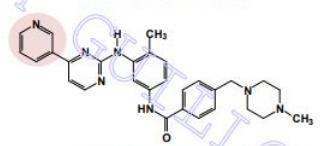
Amlodipine (Norvasc®)  
*(Antihypertenseur)*  
 2004 : 4 milliards \$



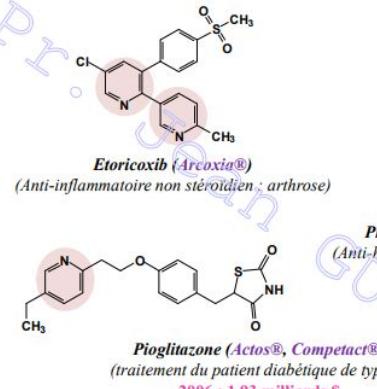
Esomeprazole (Inexium®)  
*(traitement du reflux gastro-oesophagien)*  
 2009 : 29,4 milliards \$



Isoniazide (Rimifon®)  
*(Anti-tuberculeux)*

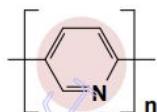


Imatinib (Glivec®)  
*(anticancéreux – ITK)*  
 2010 : 0,52 milliard \$



Jun 2011 : Agence Française du Médicament ↳ potentiel cancérogène

→ Matériaux : Polypyridines.



**Poly(pyridine) (PPy)**

diodes électroluminescentes organiques  
OLED (organic light-emitting diode)



## 2. Les pyrimidines

*4-4-2 Les Pyrimidines :*



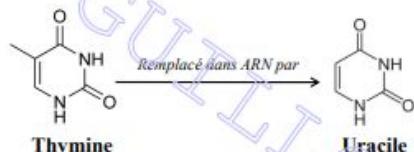
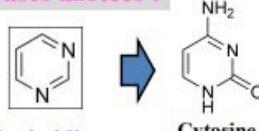
(1,3-diazine)

• Généralités sur la pyrimidine :

- Nature :

- se retrouvent notamment dans les **bases azotées** constituant les molécules d'ADN et d'ARN : cytosine, thymine, uracile.

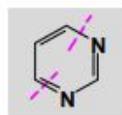
*→ Bases azotées :*



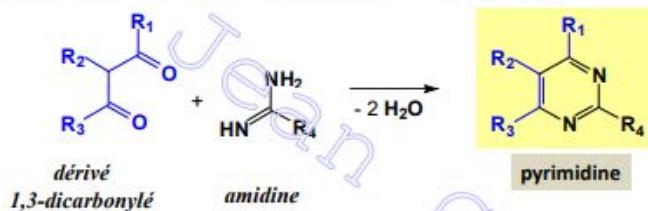
& médicaments.

• Synthèse des pyrimidines :

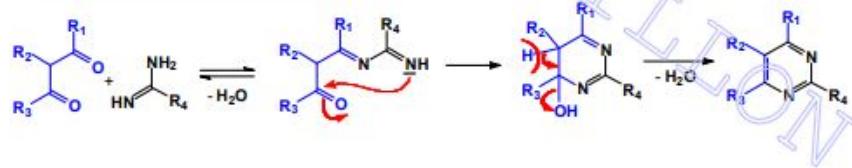
⇒ **Synthèse de Pinner** (1880) (Stratégie « 3 + 3 »)



Condensation d'un dérivé 1,3-dicarbonylé avec une amidine.

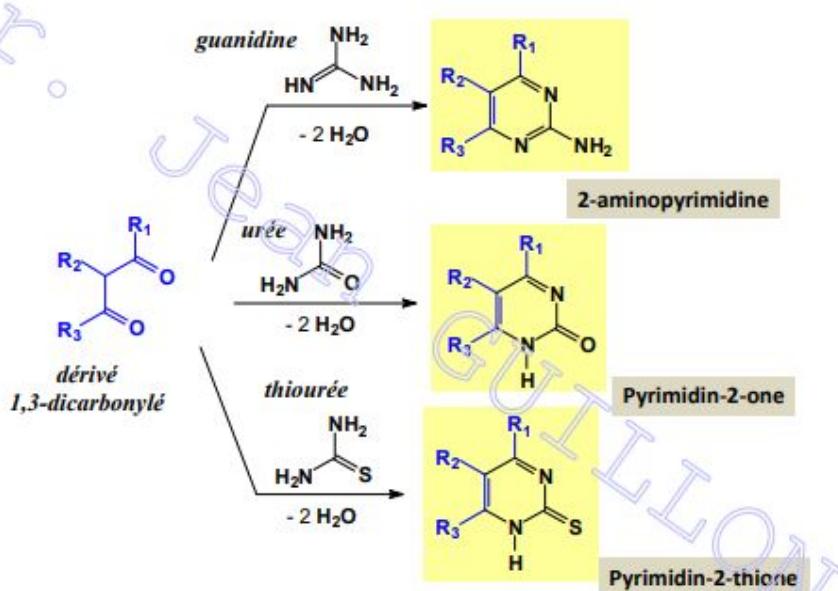


Mécanisme de la réaction de Pinner :



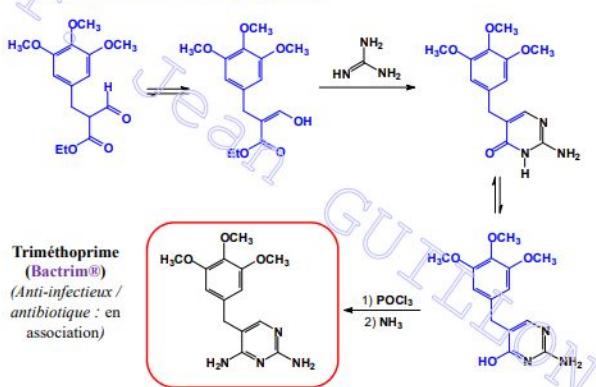
On a un amine primaire qui réagit avec un dérivé carbonylé pour donner une imine par **AN puis élimination**. Ensuite il y a **une autre AN suivie d'une élimination**. La partie imine de l'amidine va réagir sur le carbone électrophile de la liaison cétone, ce qui va entraîner une **délocalisation des électrons  $\pi$**  qui après **protonation** donnera un alcool. Pour finir il y aura **déshydratation** pour obtenir un système aromatique .

Autres possibilités (réaction de Pinner) :

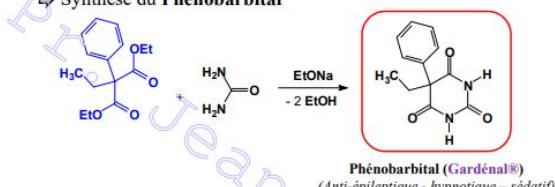


Exemples : Synthèse Médicaments

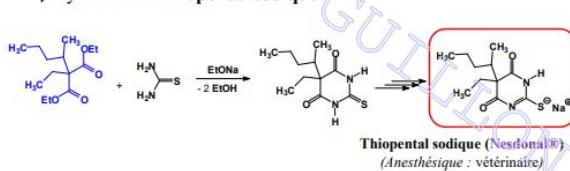
⇒ Synthèse de la Triméthoprime



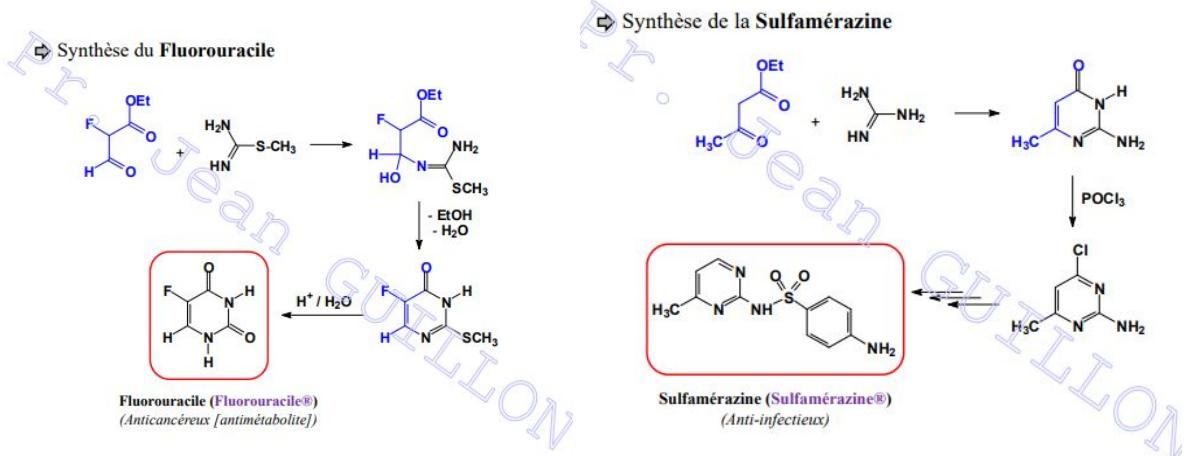
⇒ Synthèse du Phénobarbital



⇒ Synthèse du Thiopental sodique



Dans le phénobarbital, on fait réagir un diester avec de l'urée via une double SN par AN départ du nucléophuge pour former deux fonctions amides.

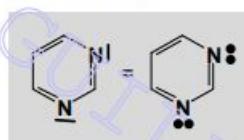


### ● Réactivité générale

On a une di-imine contrairement à la pyridine qui était une imine. Il y a toujours une aromaticité et les **doublets libres ne sont pas engagés** dedans.

#### - Formes mésomères

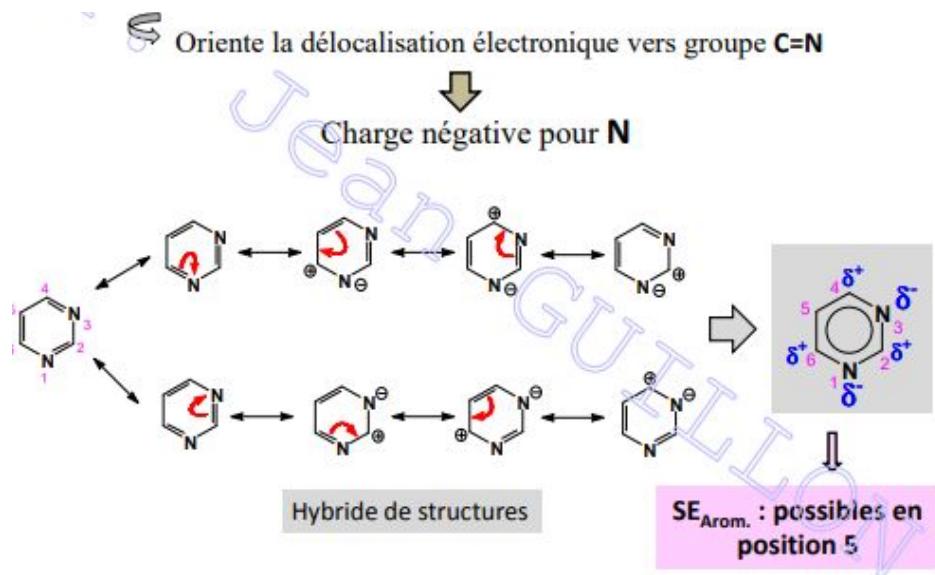
- Pyrimidine = diimine aromatique très peu réactive :
- structure aromatique à  $6 e^- \pi$  ( $4n + 2 = 6, n = 1$ ).
- Doublets de l'azote ne sont pas engagés dans l'aromaticité.
  - caractère basique / nucléophile



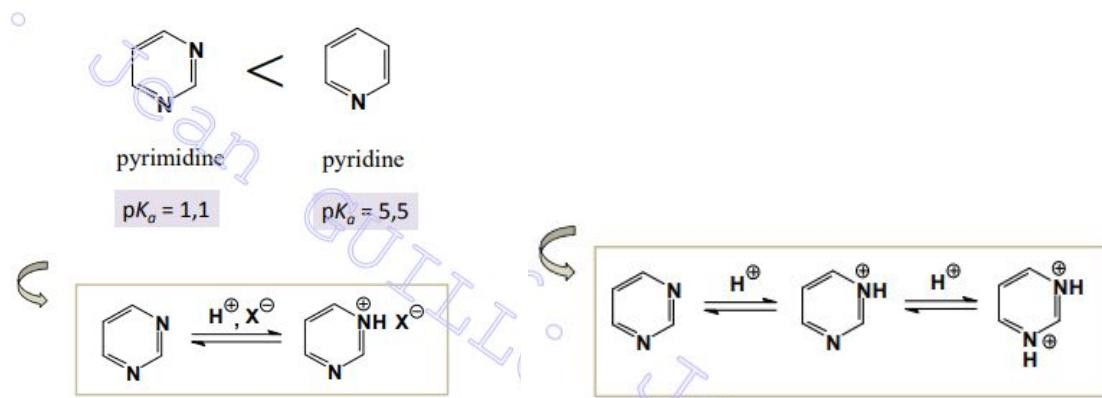
Ⓐ Aromaticité : Benzène > Pyridine > Pyrimidine

Cependant il y possilité d'envisager une certaine réactivité.

On a un effet **mésomère attracteur** l'imine et un groupement **inductif attracteur** du fait de l'azote plus électronégatif que le carbone.

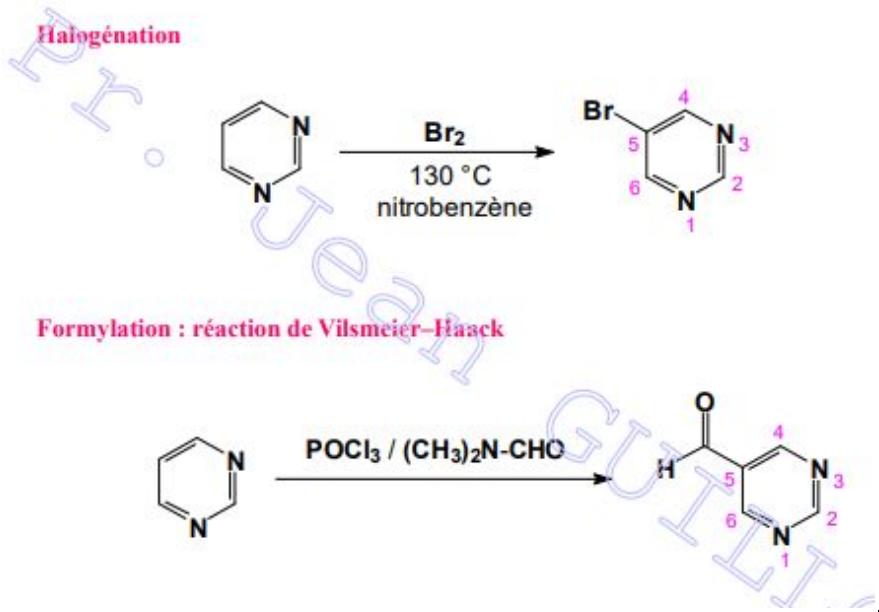


En terme de basicité, on a une **base faible monobasique**, car une fois que l'on a protoné un azote c'est très compliqué de protoner le 2e , il faut utiliser un acide très fort.

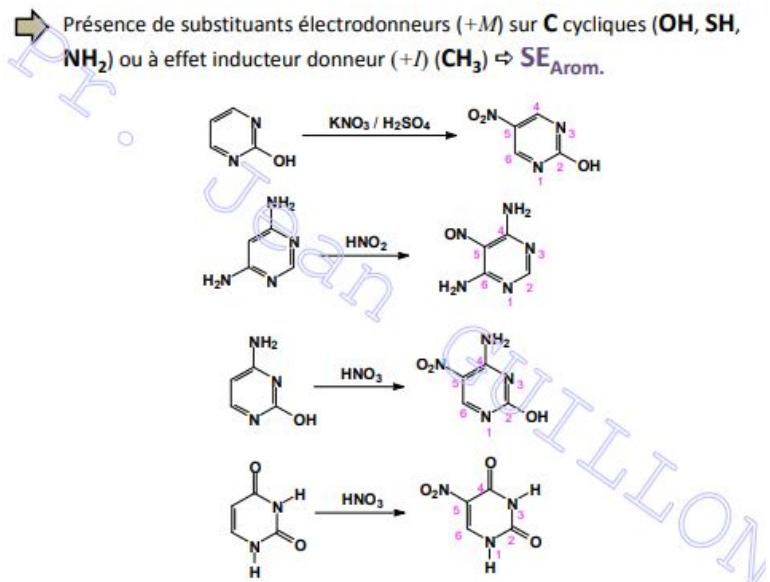


- Substitutions électrophiles aromatiques

La position est possible mais c'est très dur à faire, il y a **besoin de conditions drastiques**. Souvent, il y a nécessité d'activer.

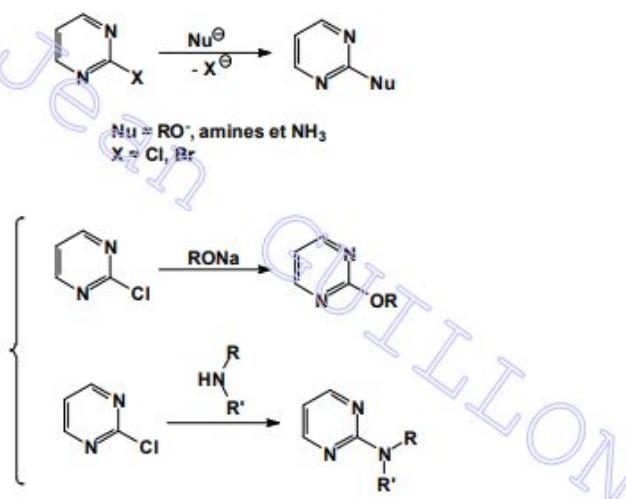


La présence de **groupement électrodonneurs** va permettre de pouvoir activer les réactions de **SE aromatiques en position 5**.

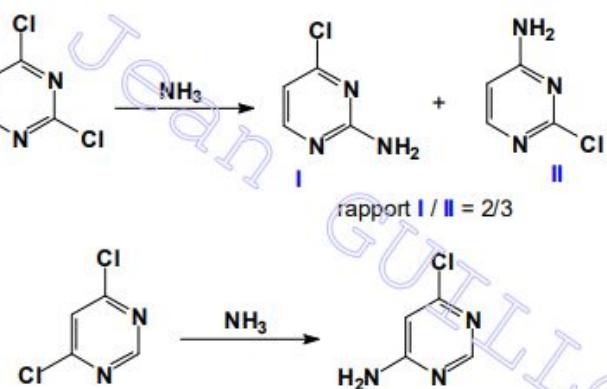


- Substitutions nucléophiles

Elles sont possibles lorsqu'il y a un groupement partant sur la pyrimidine.



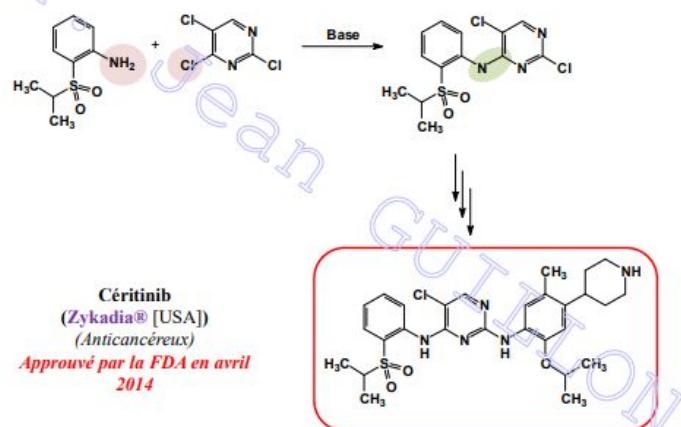
Présence de 2 groupes partant sur la pyrimidine.



On a une position plus réactive de l'autre. En général, la position 4 est plus réactive. Si on met un excès on substitue tout.

### Exemple : Synthèse Médicament

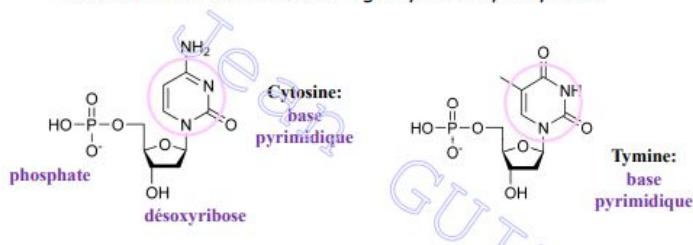
⇒ Synthèse du Céritinib



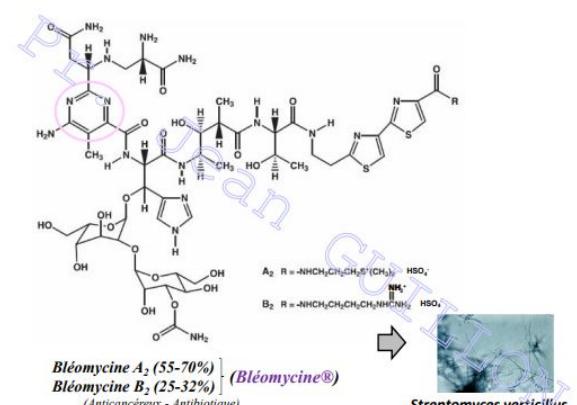
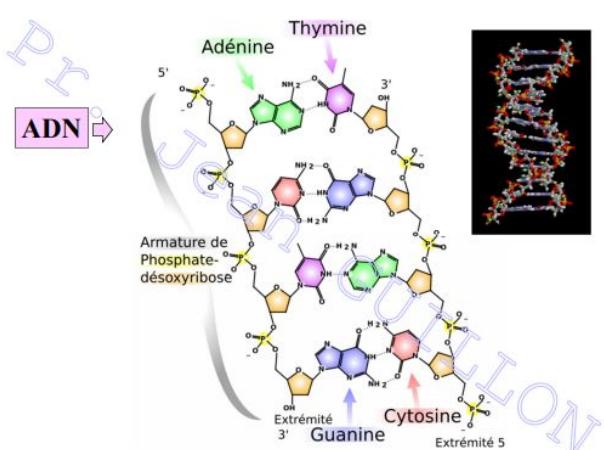
### Biochimie / Composés naturels / Médicaments – Pyrimidines :

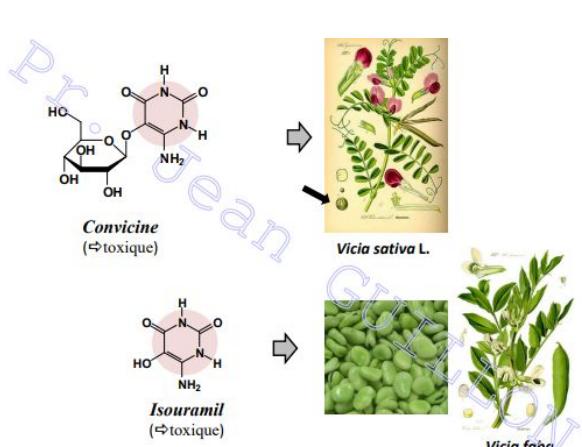
⇒ Molécules naturelles fonctionnalisées par une « pyrimidine ».

**NUCLEOTIDE = Base + sucre + groupement phosphate**

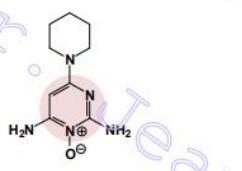


Structures moléculaires  
de l'ADN

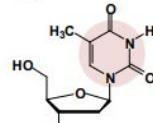




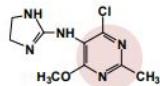
► Médicaments fonctionnés par une « pyrimidine ».



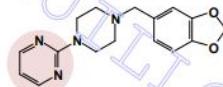
**Minoxidil (Minoxidil®)**  
(Indiqué en cas de chute de cheveux modérée)



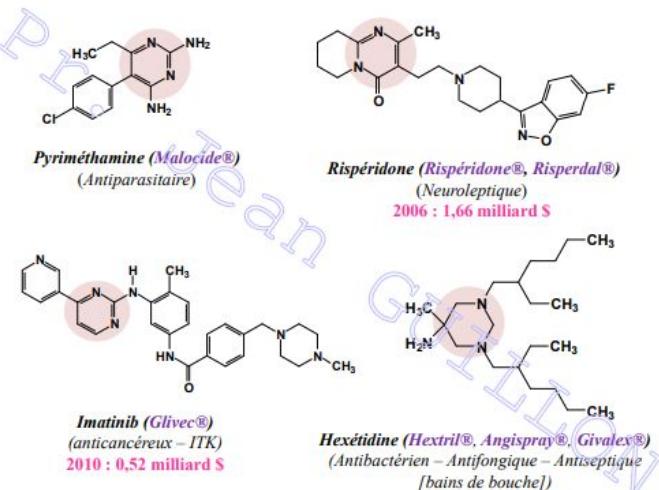
**Zidovudine / AZT (Retrovir®)**  
(Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine / VIH)



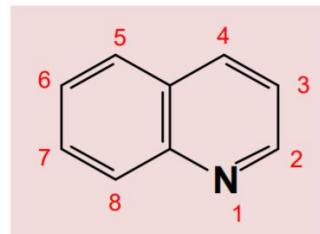
**Moxonidine (Moxonidine®)**  
(Hypertension artérielle)



**Piribedil (Trivastal®)**  
(Antiparkinsonien)



### 3.Les quinoléines:



**benzo[b]pyridine**

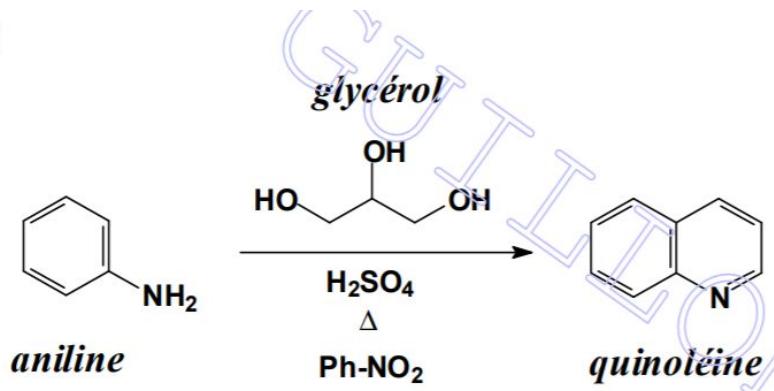
- Généralités sur la quinoléine :

Il fait partie des hétérocycles que l'on retrouve le plus dans la nature. Beaucoup de produits naturels et médicaments en contiennent.

On l'obtient par distillation du goudron de houille.

#### - Synthèse industrielle :

**Synthèse de Skraup  
(1880)**

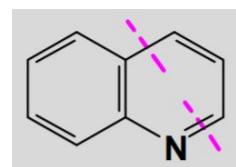


Encore beaucoup utilisé de nos jours pour la synthèse de noyaux quinoléines.

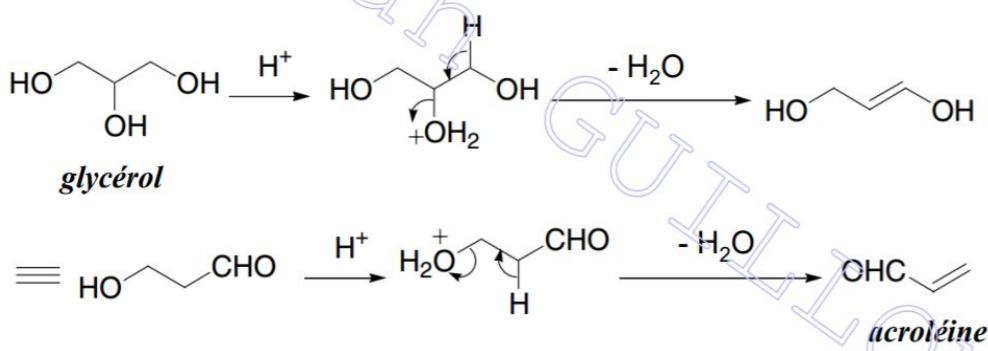
Pour cela on utilise de l'aniline avec du glycérol en présence d'acide sulfurique avec un chauffage assez intense.

Le mécanisme fonctionne avec une stratégie "3+3".

Dans la première phase, on va préparer de l'acroléine qui est un aldéhyde  $\alpha, \beta$  insaturé.



#### 1ère phase :

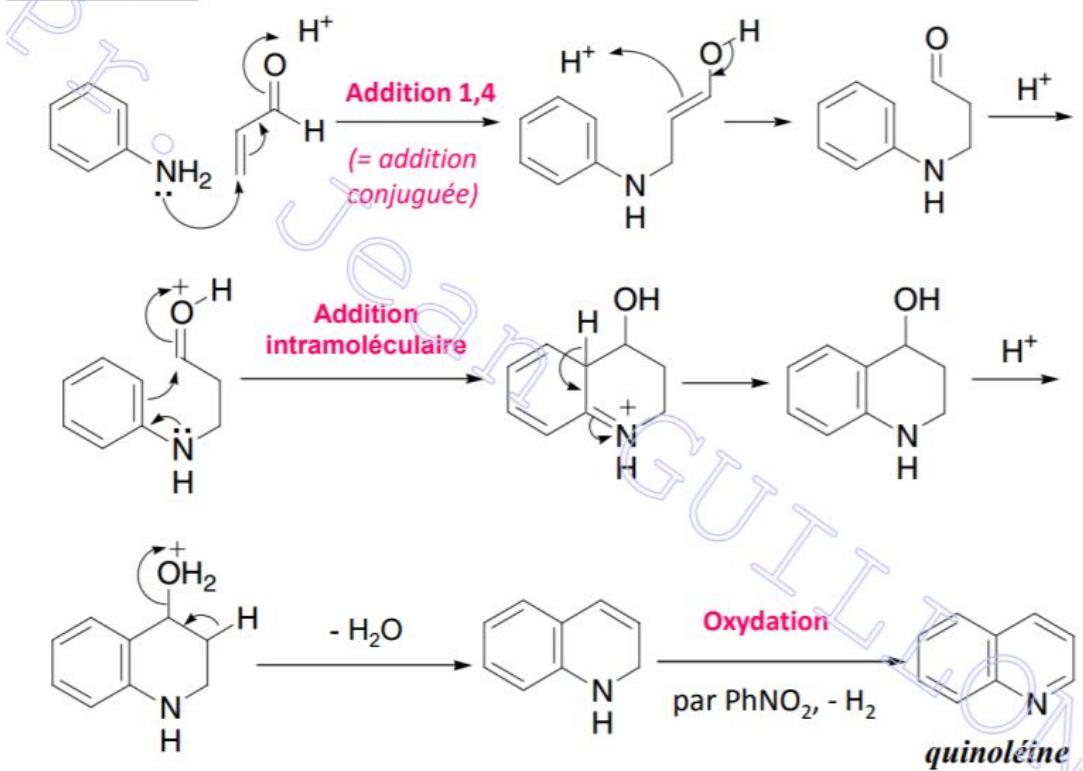


Il a deux sites électrophiles qui sont actifs.

On le synthétise à partir de glycérol qui va subire une double déshydratation. Une première pour former la fonction alcène qui ici donne une fonction énol qui est en équilibre avec l'aldéhyde.

Une seconde qui va former l'acroléine (= accepteur de michael).

### 2ème phase :



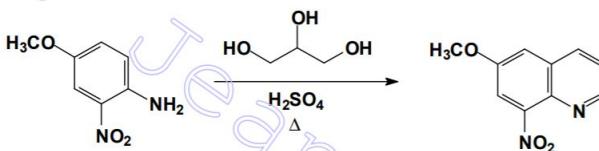
Dans la seconde phase, l'acroléine va réagir avec l'aniline par une addition 1,4.

On a une addition nucléophile sur la position 4 dû à l'encombrement stérique. On a donc un équilibre céto-énolique qui va conduire à un aldéhyde.

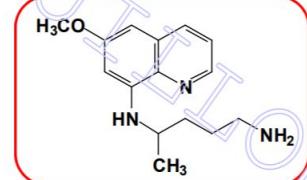
Puis cyclisation par addition intramoléculaire qui revient à faire une substitution électrophile intramoléculaire, suivie d'une déshydratation qui forme une fonction alcène qui va être oxydée pour former un système totalement aromatique.

### Exemple de synthèse de médicament:

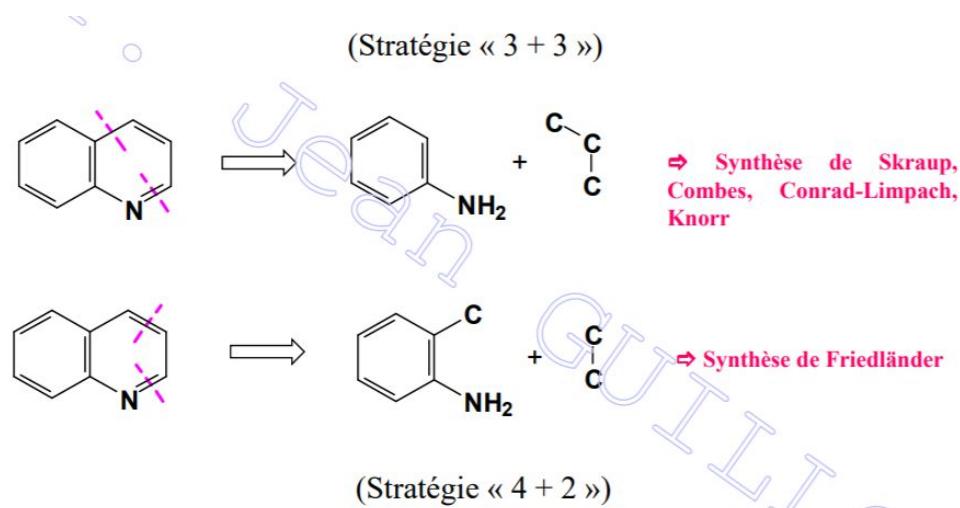
#### ⇒ Synthèse de la Primaquine



Primaquine (Primaquine®)  
(Antipaludique)

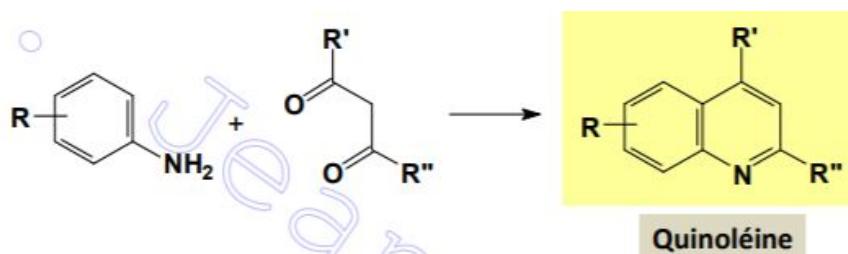


- Synthèse des quinoléines:

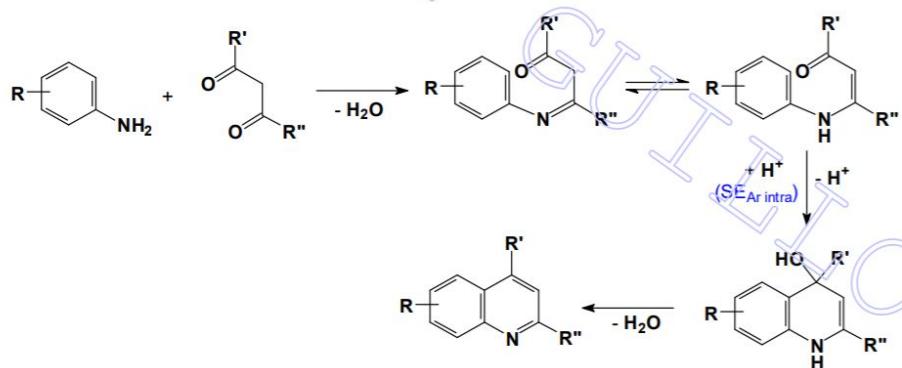


### Synthèse de Combes:

On condense une  $\beta$ -dicétone ou un  $\beta$ -céto-aldéhyde (1,3-dicarbonylé) avec une aniline.  
Stratégie “3+3”



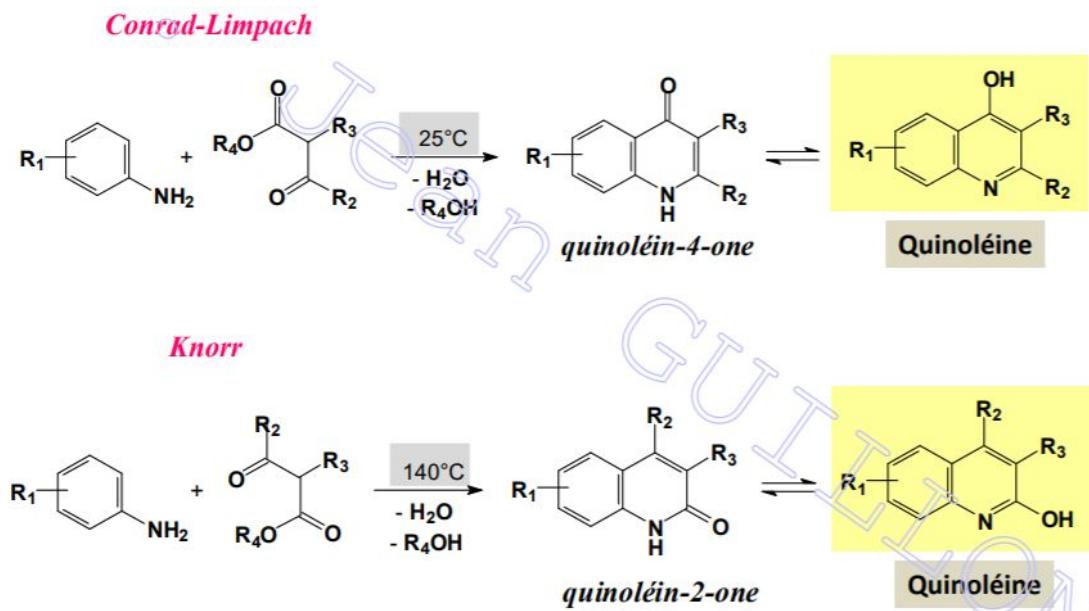
### Mécanisme de la réaction de Combes :



On fait réagir l'aniline avec un dérivé 1,3-dicarbonylé pour former une imine, on a un équilibre tautomérique entre l'imine et l'énamine. Puis on a une substitution électrophile aromatique intramoléculaire qui forme un système cyclique. Ensuite déshydratation et formation de la quinoléine.

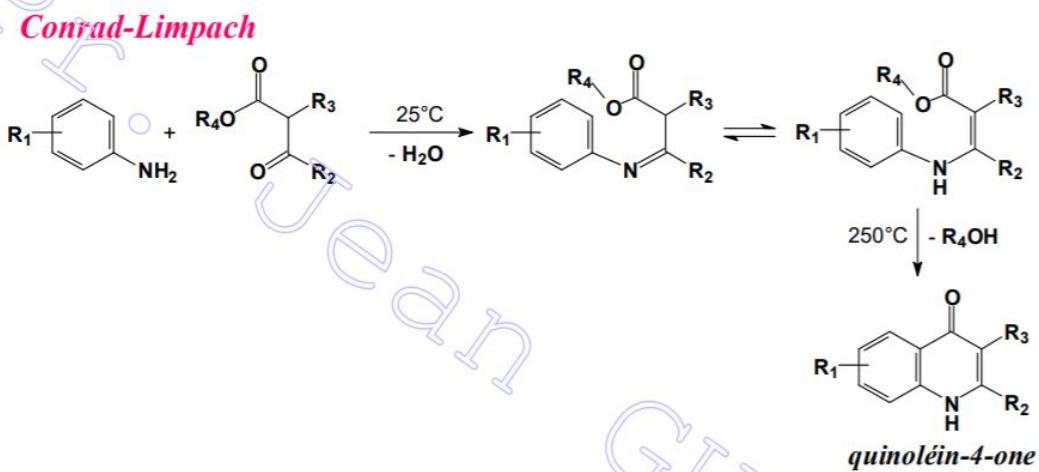
## Synthèse de Conrad-Limpach/Knorr

Stratégie "3+3".



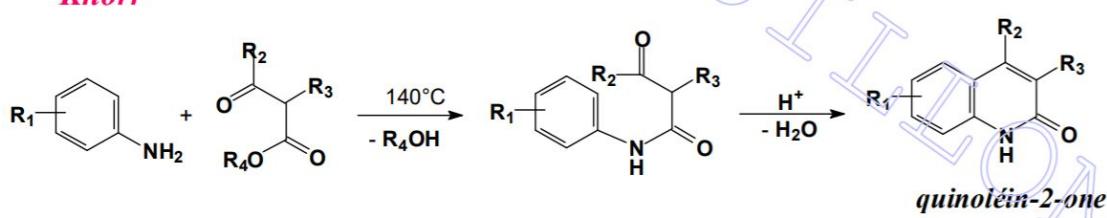
En fonction des conditions on ne va pas obtenir les mêmes substitutions. On a les mêmes réactifs, avec la condensation d'un  $\beta$  céto-ester et d'une amidine à des températures différentes.

### Mécanismes de la réaction :



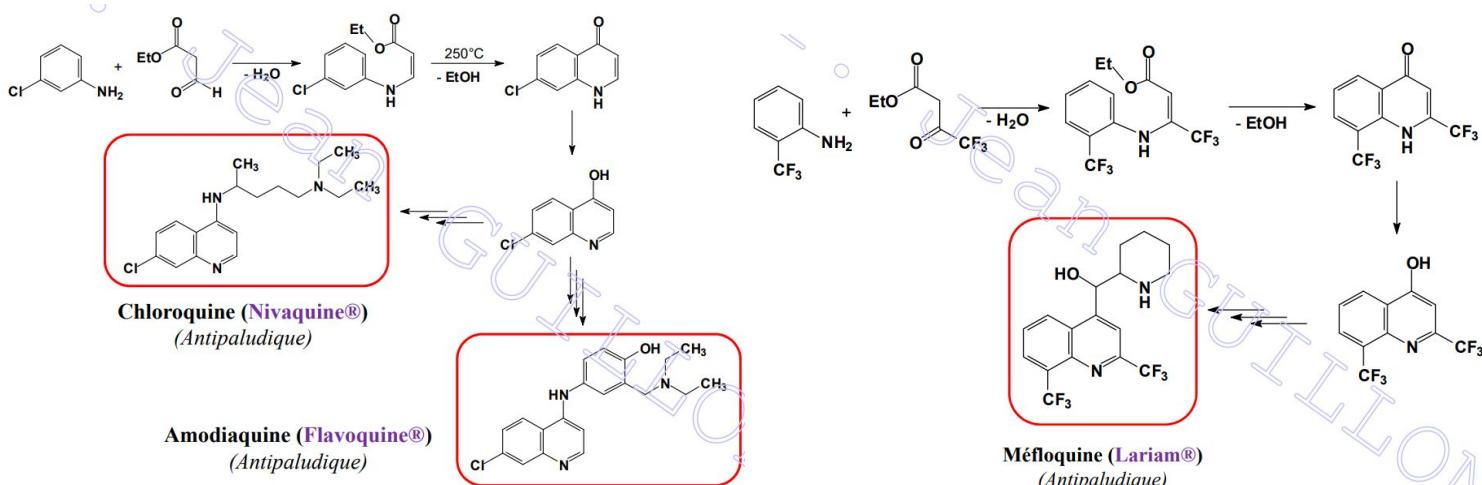
Le carbone électrophile d'un dérivé carbonylé est plus réactif que celui d'un ester, donc l'amine réagit avec le dérivé carbonylé pour former une imine. On a un équilibre tautomérique entre l'imine et l'enamine. Ensuite par chauffage on va former un cycle, par substitution électrophile aromatique intramoléculaire (=acylation de Friedel-Crafts).

### Knorr

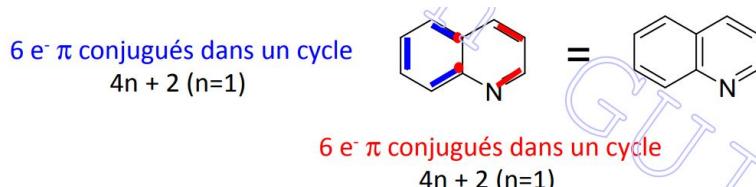


A haute température, c'est la fonction ester qui va réagir pour former l'amide. Cette fois la réaction s'apparente à une alkylation de Friedel-Crafts.

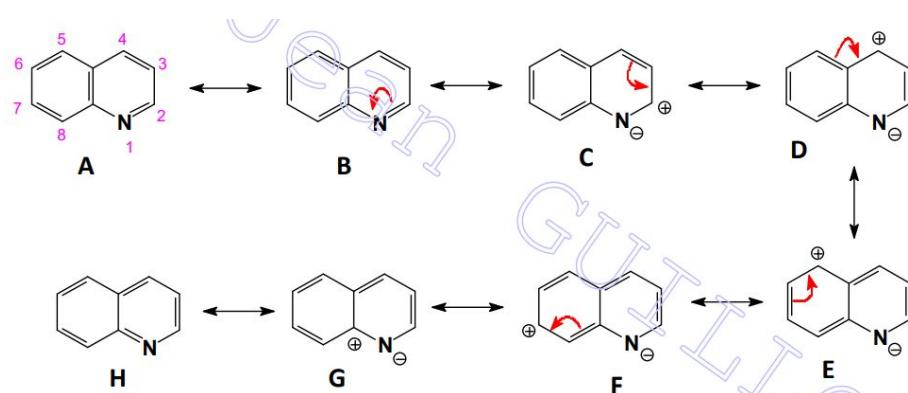
### Exemple de synthèse de médicaments:



- Réactivité générale:



Dans la quinoléine tous les carbones sont hybridés  $sp^2$ , on a 2 cycles aromatiques, une pyridine et un benzène accolé. L'atome d'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité, ce qui lui confère un caractère basique et nucléophile.



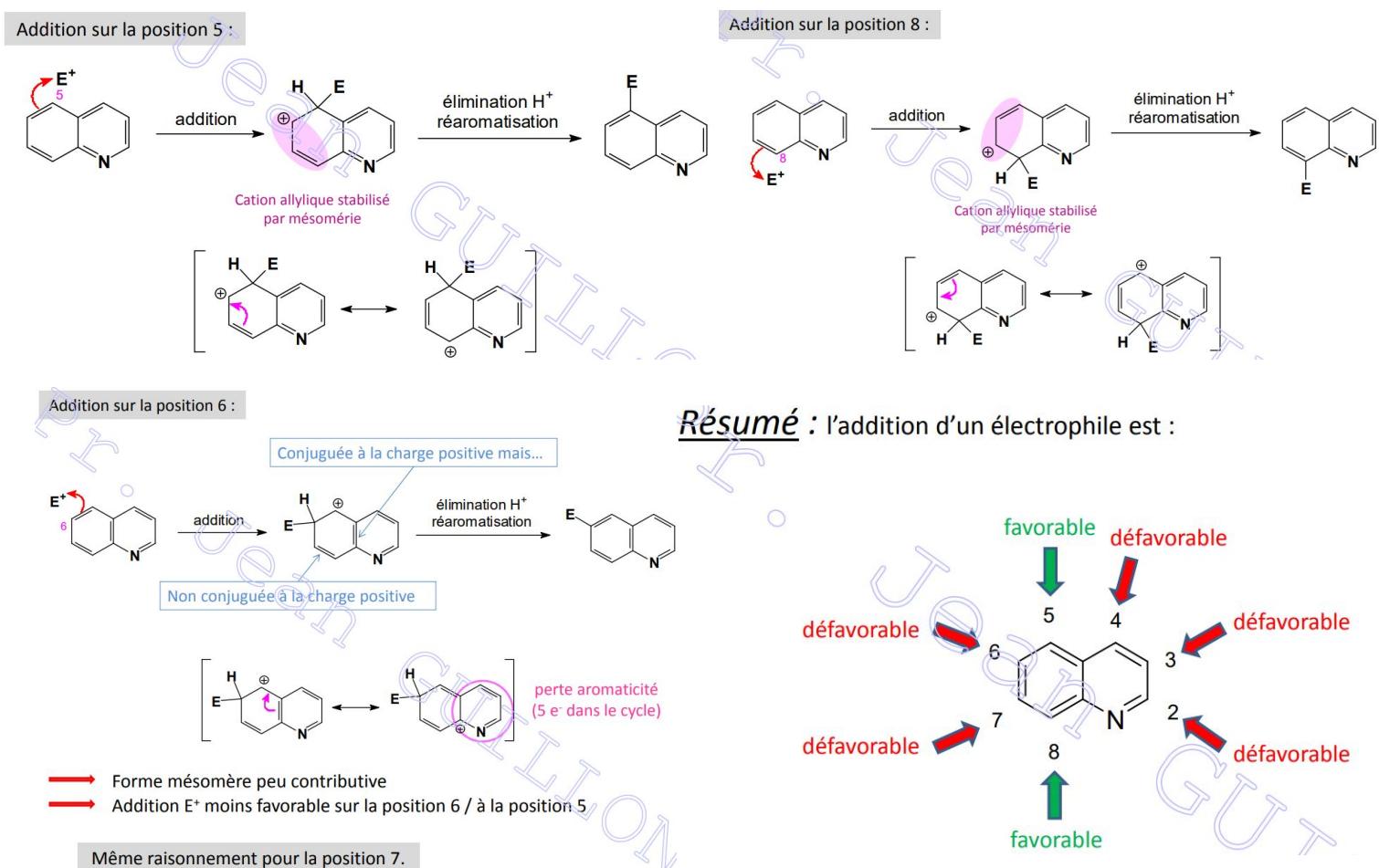
Voici les différentes formes mésomères. La présence de l'azote de la pyridine appauvrit la densité électronique du cycle benzénique par effet attracteur inductif -I puisque l'atome d'azote est plus électronégatif que les atomes de carbone.

Les formes E, F, G affectent l'aromaticité, ce sont les formes les moins stables.

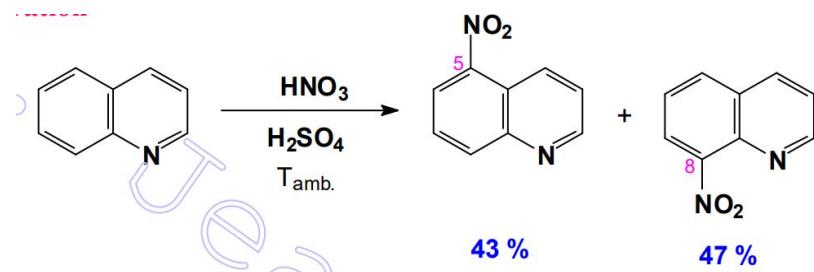
On pourra avoir une substitution électrophile aromatique qui aura lieu préférentiellement lieu sur le noyau benzène. Alors que la substitution nucléophile aura préférentiellement lieu sur le noyau pyridine.

Les substitutions électrophiles aromatiques se feront principalement sur les positions 5 et 8, puis les 7 et les 3. Ceci est dû aux différents intermédiaires de Wheland.

Un électrophile réagira préférentiellement sur le cycle le moins appauvri: le cycle benzénique. Ne pas apprendre le mécanisme juste retenir la conclusion.

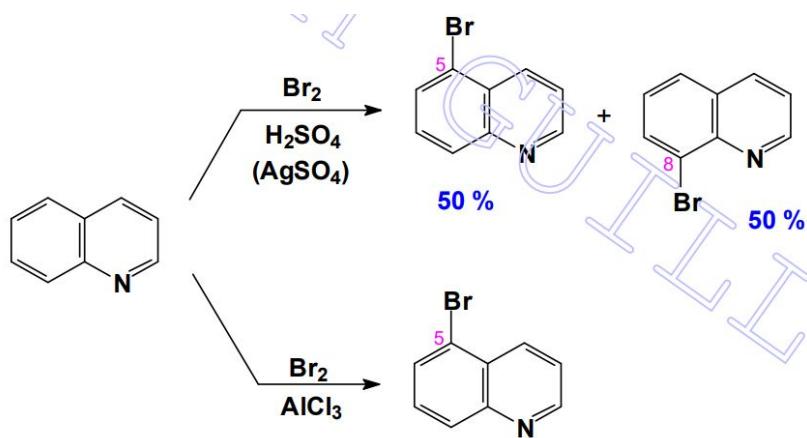


### Nitration:



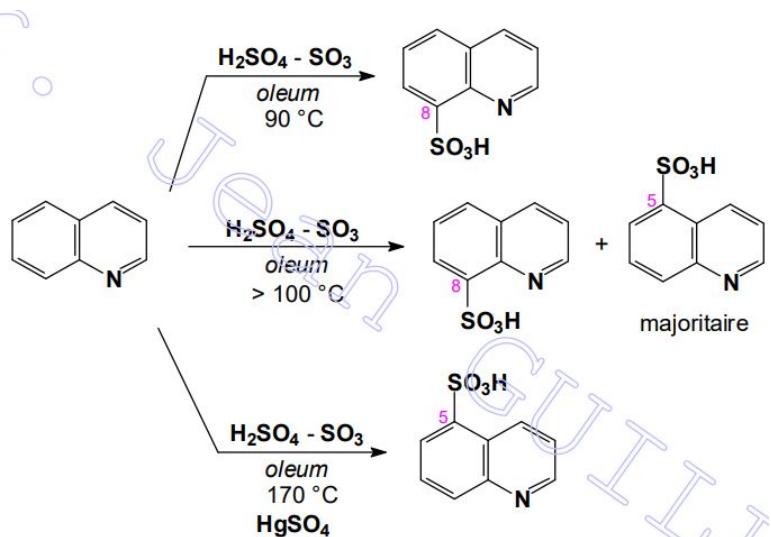
La nitration de la quinoléine à température ambiante conduit à la formation de presque 2 équivalents (position 5 et 8).

### Bromation:

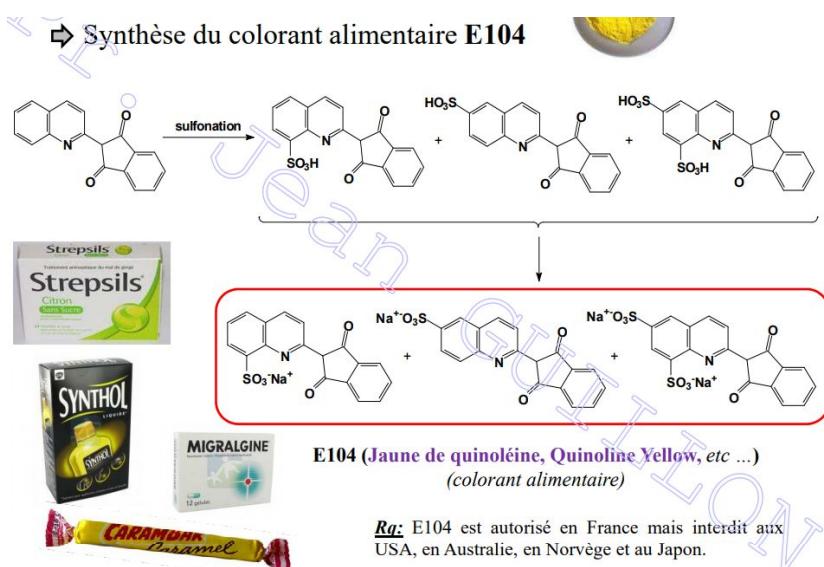


La bromation donne deux composés en quantités égales, en présence d'acide sulfurique. Lorsqu'on fait la réaction en présence de chlorure d'aluminium on forme majoritairement la position 5.

### Sulfonation:



## Exemple de synthèse de colorant alimentaire:



## Réactions électrophiles sur l'azote:

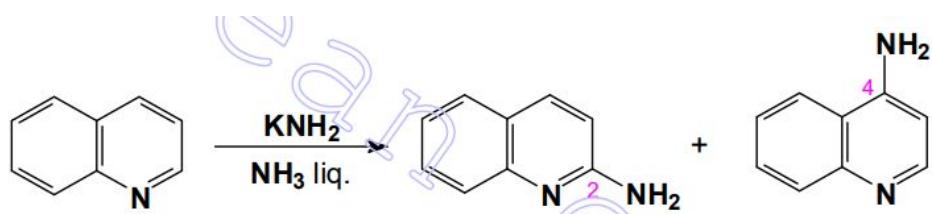
L'azote est susceptible de réagir avec un électrophile.

### Exemples de synthèse de médicaments:

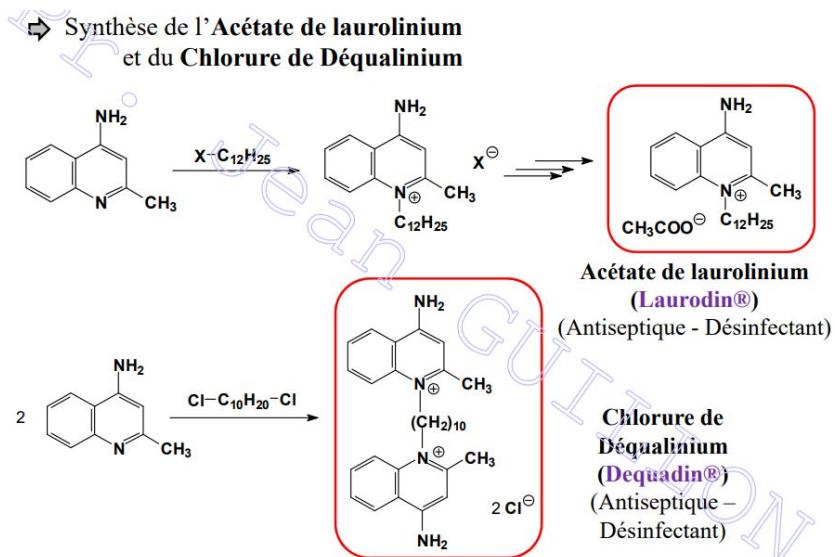
#### Substitutions nucléophiles:

On va privilégier les positions 2 et 4.

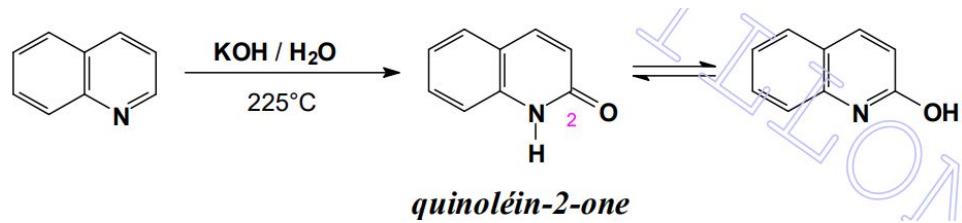
#### Amidures:



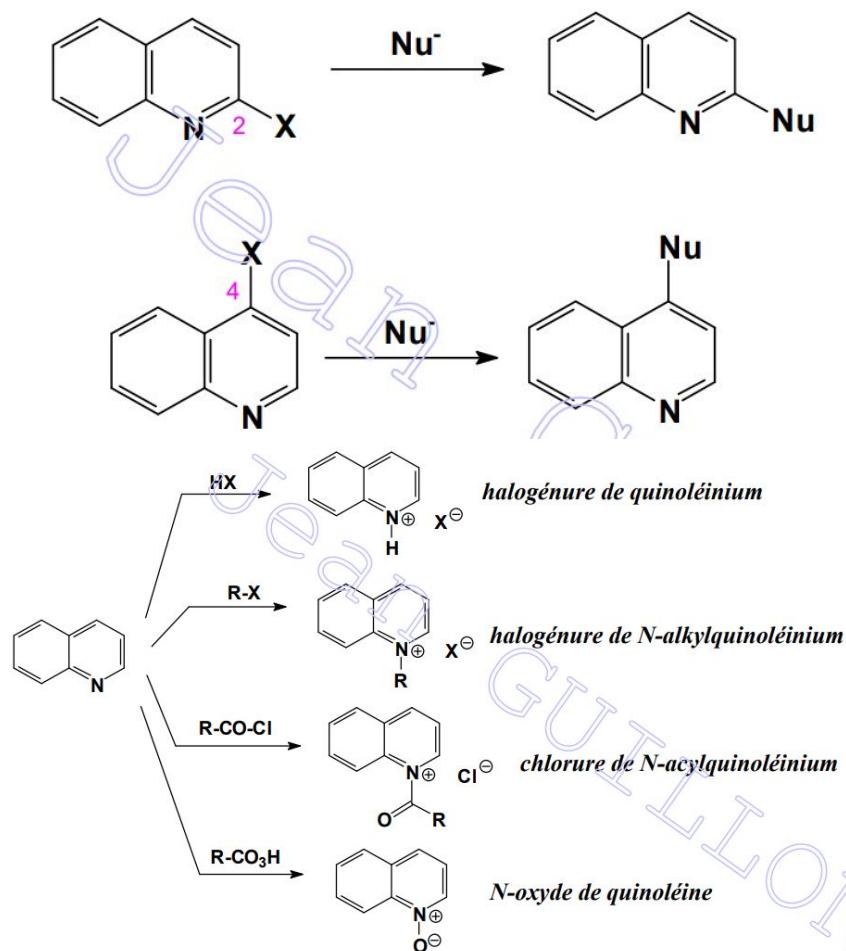
#### Hydroxydes alcalins

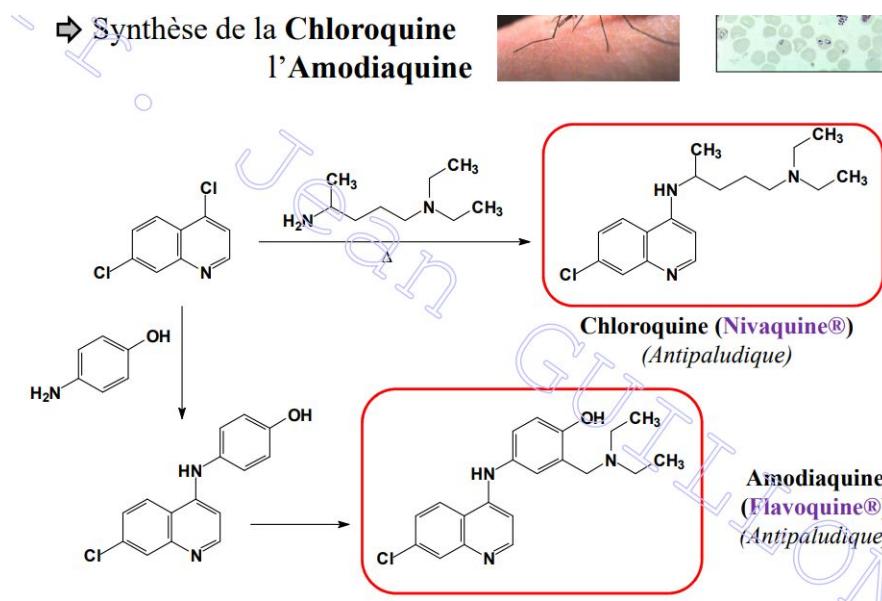


Le nucléophile est OH-



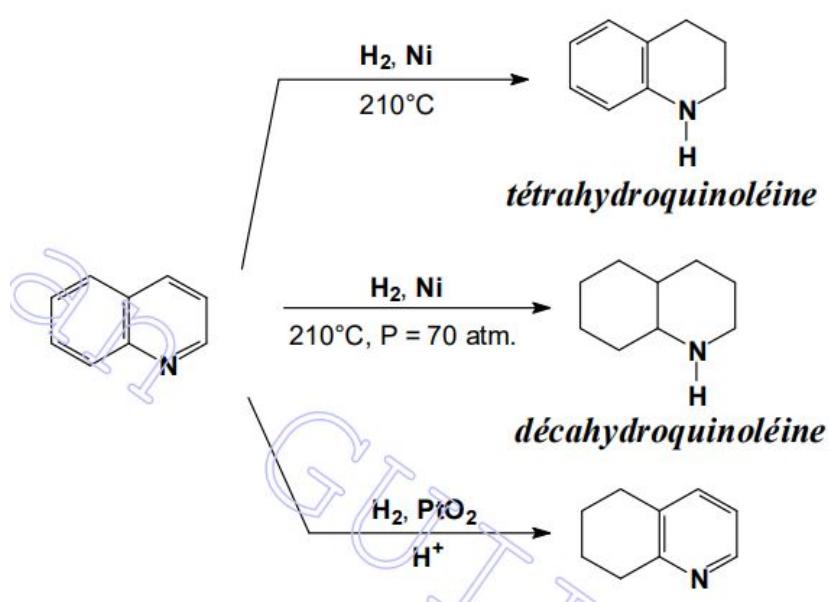
En général on utilise plus des quinoléines portant un halogène en position 2 ou 4.  
Le nucléophile peut être un organolithien, un amidure, un hydroxyde, un alcoolate, thiolate ou un des amines diversement substituées.





La fonction amine est plus nucléophile que la fonction alcool.

Réduction:

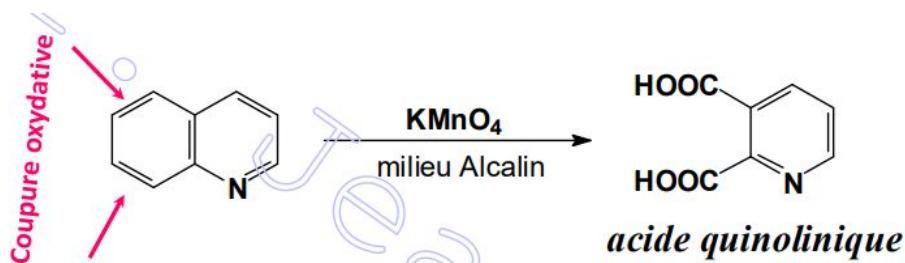


Si on veut réduire totalement les cycles on utilise de l'hydrogène, du nickel à haute température et sous pression.

Si on veut réduire partiellement la pyridine et pas le benzène, on utilise le même système mais sans mettre de pression.

Si on veut réduire partiellement le benzène on utilise de l'hydrogène et de l'oxyde de platine.

### Oxydation:

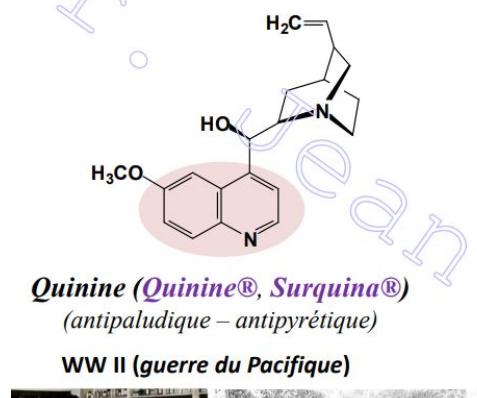


On forme un diacide. On peut aussi utiliser  $\text{KMnO}_4$  en milieu acide pour faire une coupure oxydative mais on n'en parlera pas.

### Exemples de biochimies, composés naturels et médicaments:

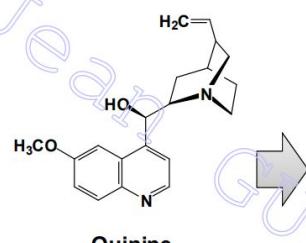
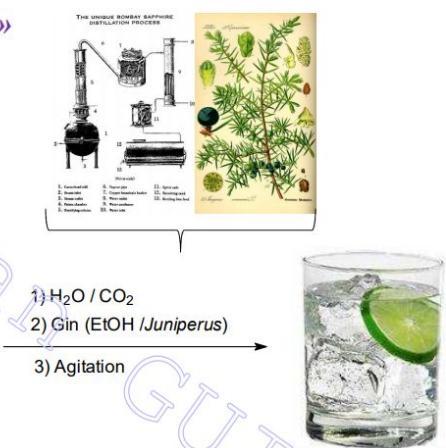
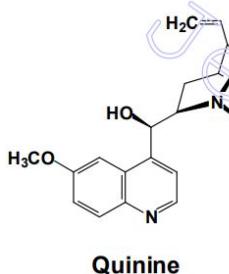
Pendant la guerre les colonies britanniques buvaient de la quinine dans de l'eau gazeuse, pour se prémunir du paludisme, ça a donné le schweppes, et vu que ça avait un mauvais goût amer, ils ont ajouter du gin = gin tonic.

→ Molécules naturelles fonctionnalisées par une « quinoléine ».

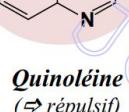
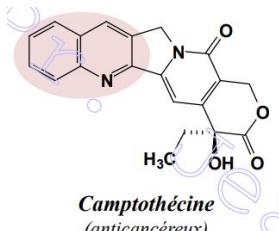


Cinchona officinalis (Quinquina)

## Histoire ... du « Gin Tonic »



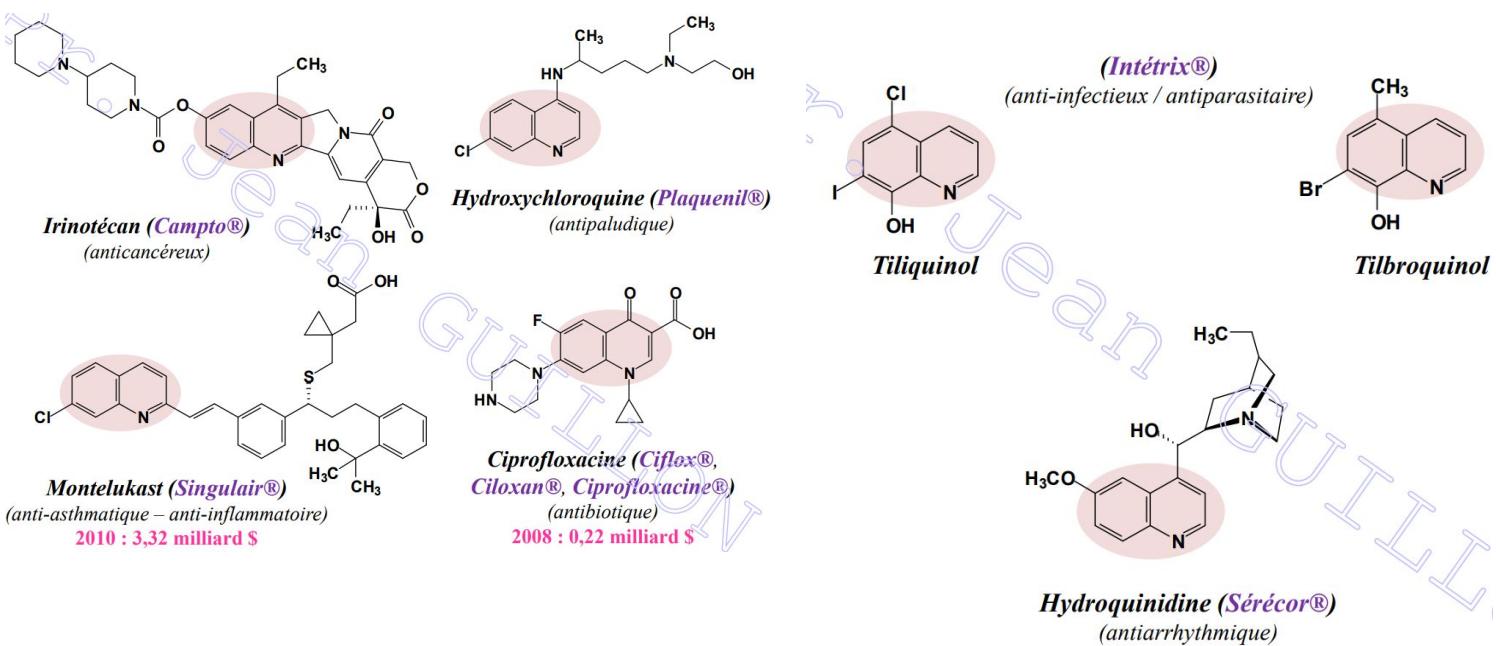
$$\lambda = 366 \text{ nm}$$



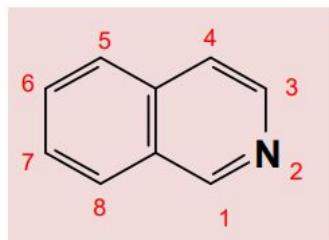
### *Oreophoetes peruana* (phasme)



Il y a aussi des médicaments fonctionnalisés par un noyau quinoléine:



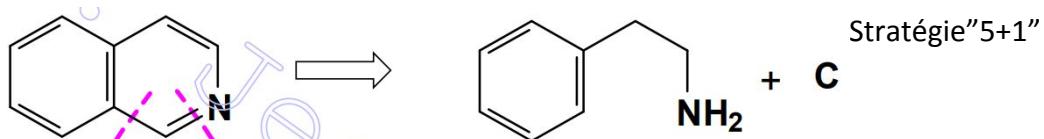
#### 4. Les isoquinoléines:



#### benzo[c]pyridine

C'est également un hétérocycle qu'on retrouve dans de nombreux produits naturels et médicaments. Il y a environ 600 alcaloïdes de type isoquinoléines. Il est également obtenu par distillation du goudron de houille.

- Synthèse

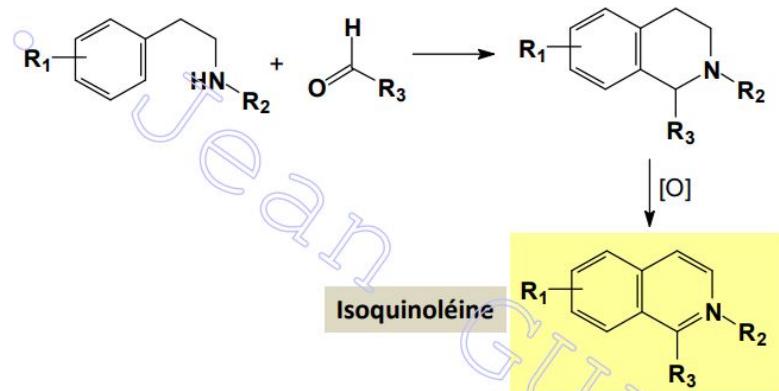


⇒ Synthèse de Pictet-Spengler, Bischler-Napieralski

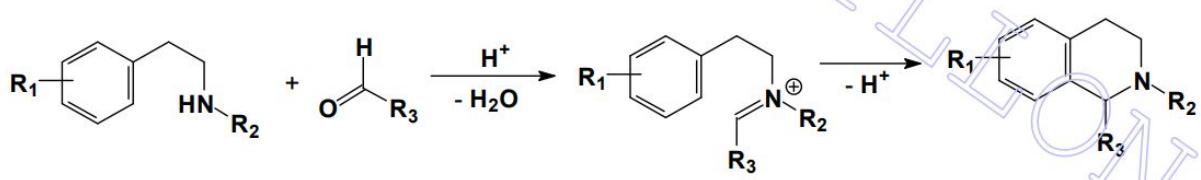
On part d'un phénéthylamine sur lequel on va rajouter un carbone.

#### Synthèse de pictet-Spengler:

C'est une cyclocondensation d'une 2-aryléthylamine et d'un aldéhyde en présence d'acide.



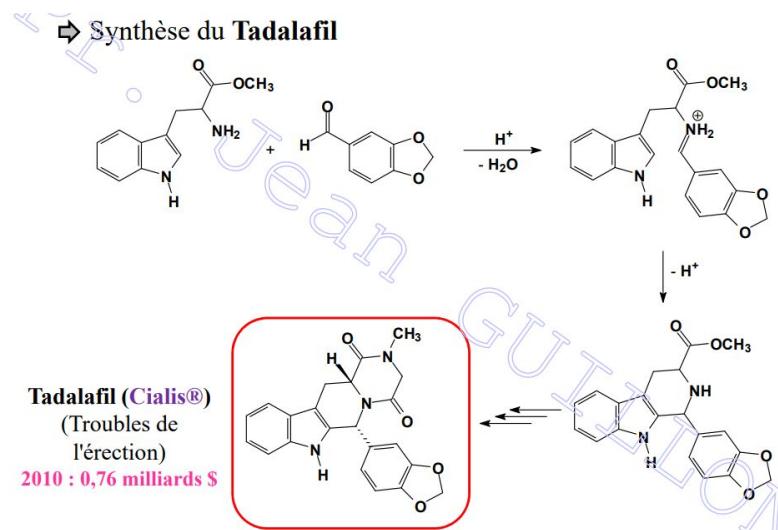
### Mécanisme de la réaction de Pictet-Spengler :



C'est une amine secondaire avec un dérivé carbonylé qui forme un sel d'iminium comme intermédiaire. Puis substitution électrophile interne pour former le noyau isoquinoléine, ensuite l'oxydation permet d'obtenir un système totalement aromatique.

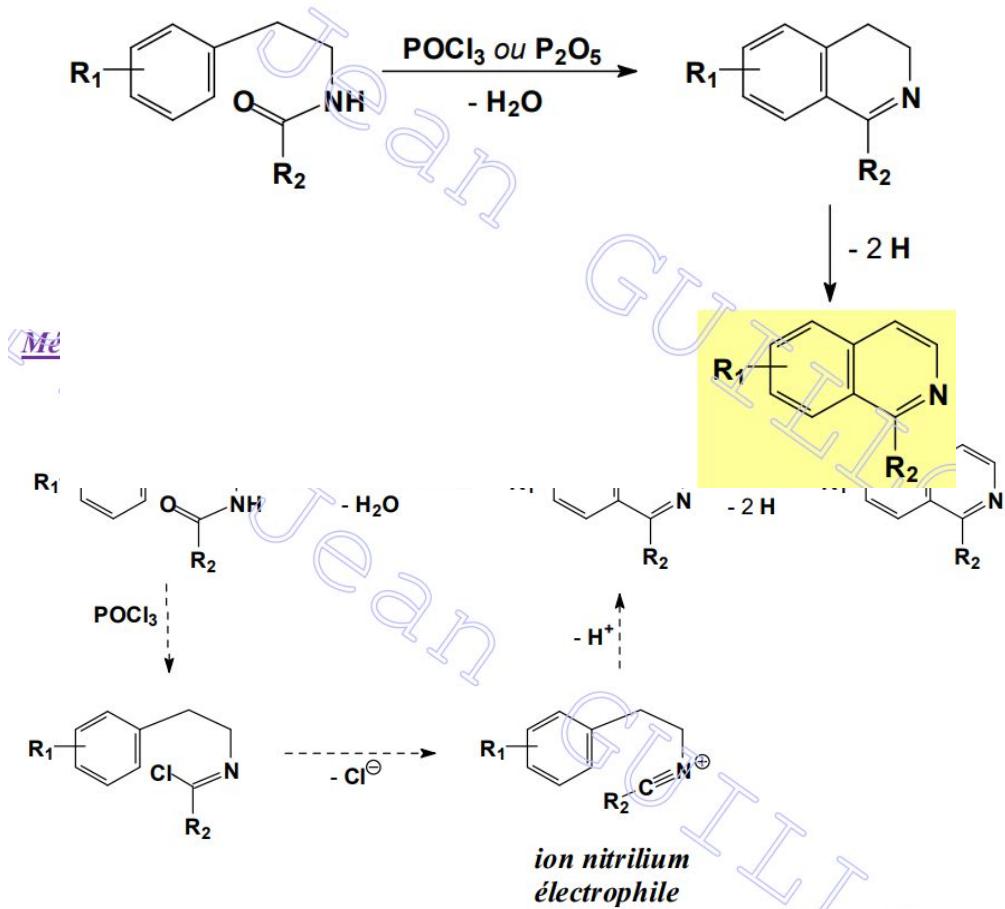
### Exemple de synthèse de médicament:

Au lieu d'un noyau benzène on a un noyau indol, ça revient un système équivalent à une isoquinoléine.



**Synthèse de Bischler-Napieralski:** Cyclodéhydratation d'une N-(2-aryléthyl)amide en présence de POCl<sub>3</sub> ou P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> suivie d'une déshydrogénélation.

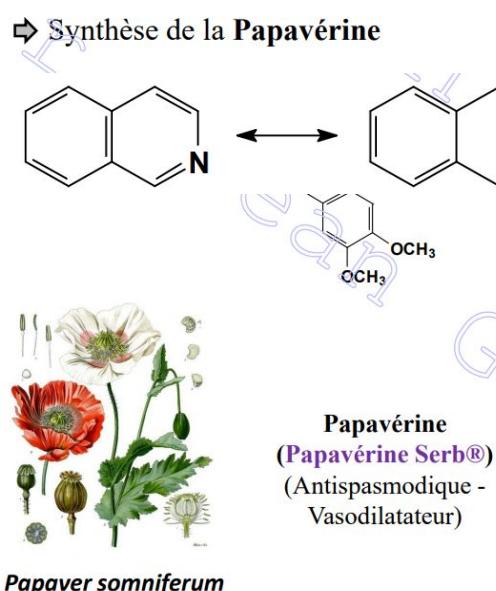
P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> est un agent déshydratant.



L'amine devient une imine chloré.

Substitution électrophile aromatique intramoléculaire sur l'ion nitrilium pour former le noyau isoquinoléine. Puis oxydation pour retrouver l'aromaticité.

#### Exemple de synthèse de médicament:

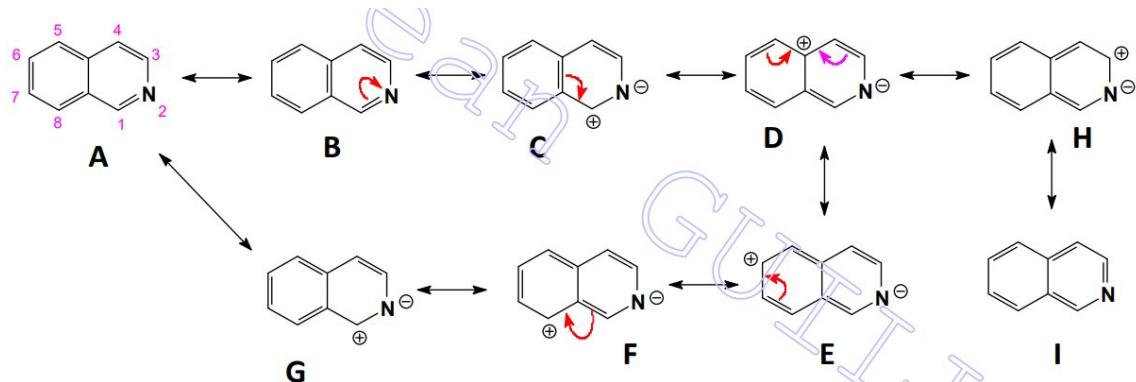


- Réactivité générale:

On retrouve le même type de réactivité que la quinoléine. Elle a un caractère basique et nucléophile dû au doublet de l'azote.

Les différentes formes mésomères vont affecter l'aromaticité.

La présence de l'azote de la pyridine appauvrit la densité électronique du cycle benzénique par effet inductif attracteur -I mais dans une moindre mesure. Les formes D, E, F affectent l'aromaticité, ce sont les formes les moins stables.



Une substitution électrophile aromatique aura préférentiellement lieu sur le noyau benzène.

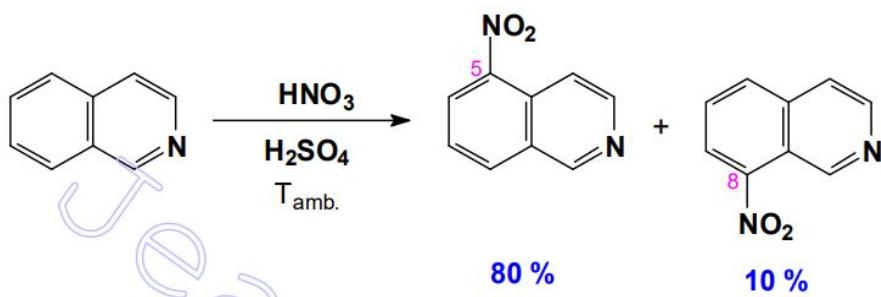
Une substitution nucléophile aura préférentiellement lieu sur le noyau pyridine.

### Substitutions électrophiles aromatiques:

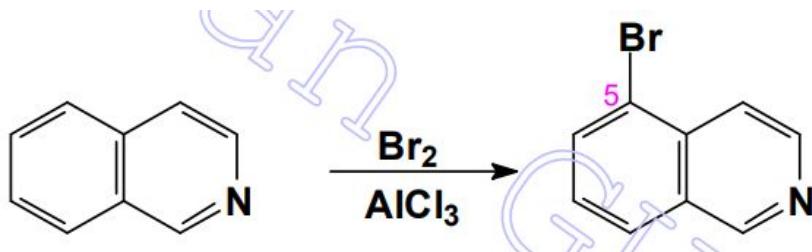
La substitution se fera principalement sur les positions 5 et 8.

#### Nitration:

La substitution se fait préférentiellement sur le benzène en position 5 lorsqu'on opère à température ambiante.

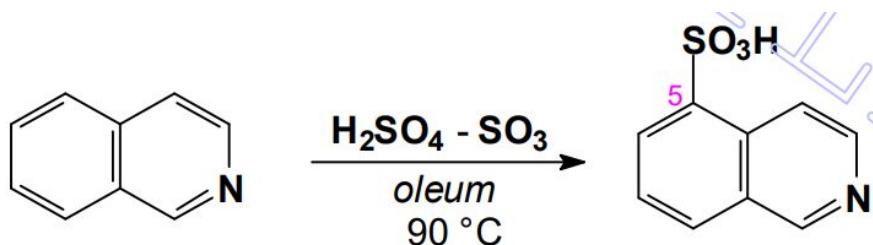


#### Bromation:

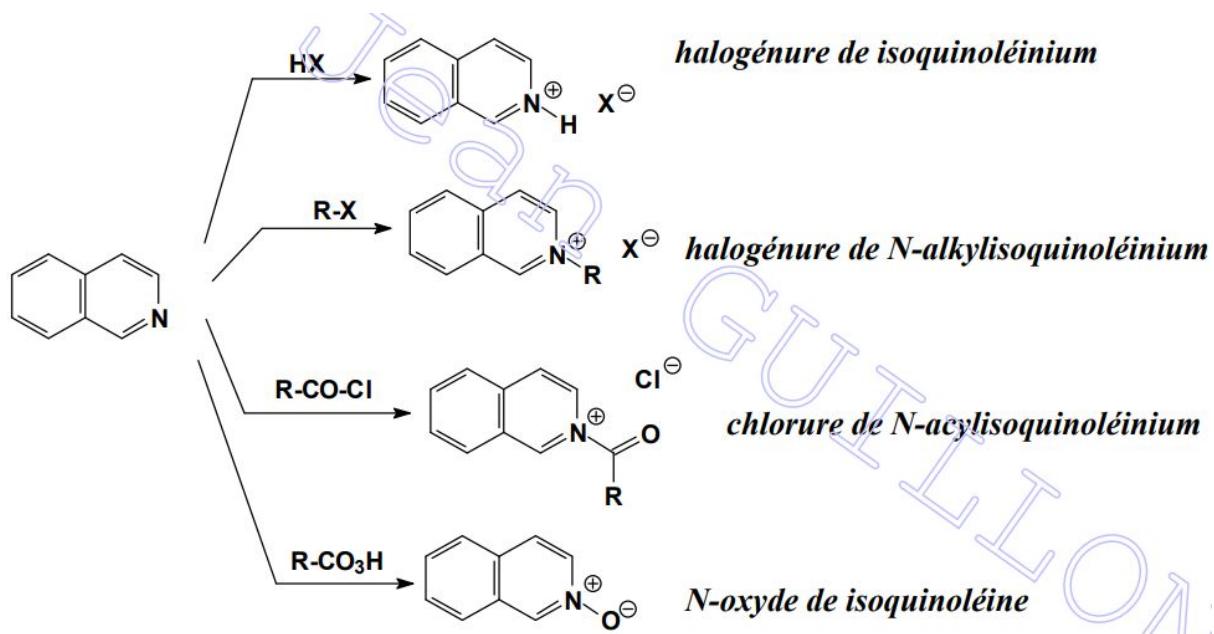


Idem que pour la nitration.

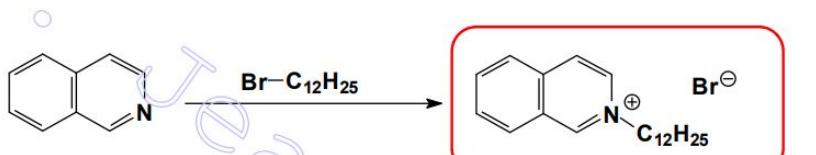
Sulfonation:



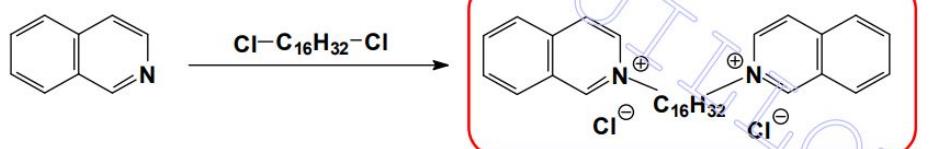
Réactions électrophiles sur N (réactions avec les réactifs électrophiles):



Exemples de synthèse de médicaments:



**Bromure de *N*-laurylisoquinoléinium  
(Isothan Q15®)**  
(Désinfectant)

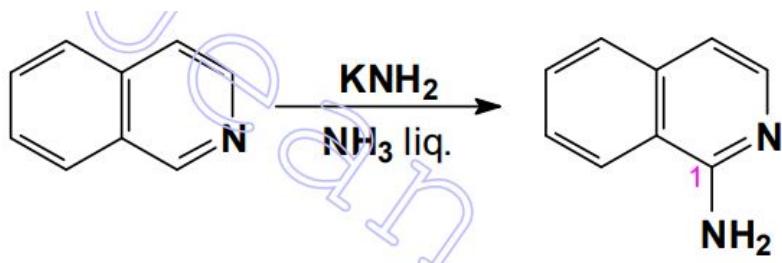


**(Antifongique - Antiseptique)**

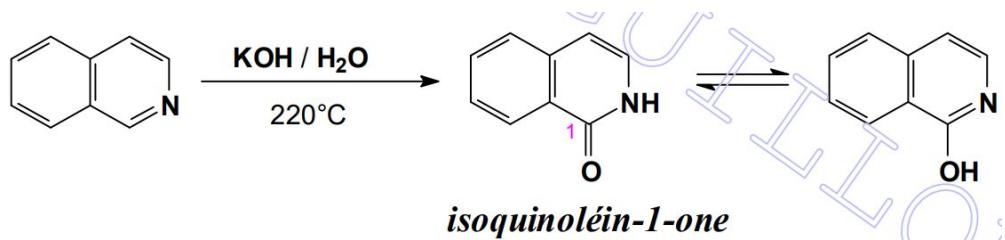
### Substitutions nucléophiles:

Principalement sur la position 1.

### Amidures:



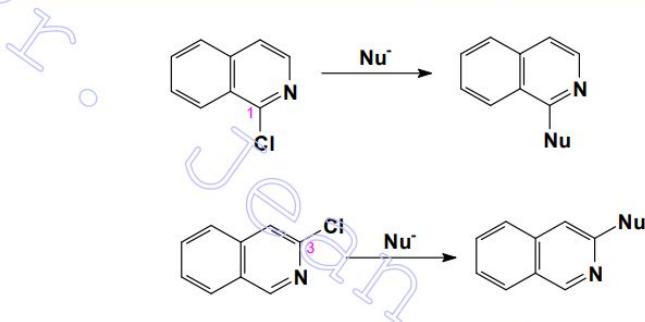
### Hydroxydes alcalins:



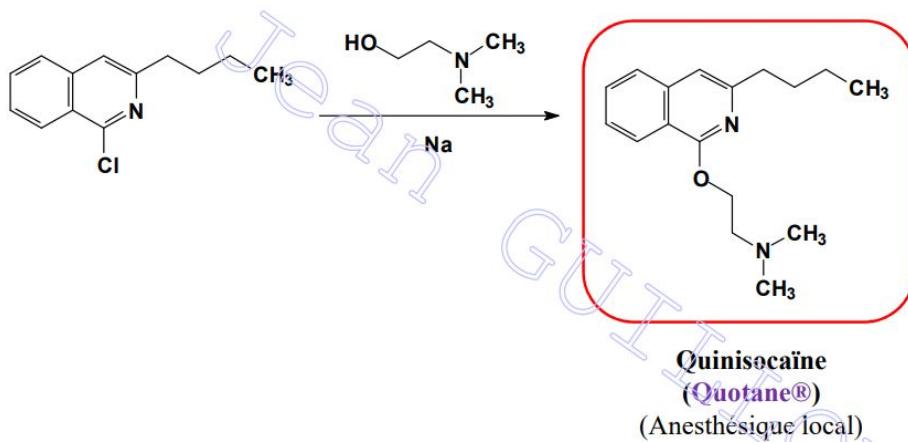
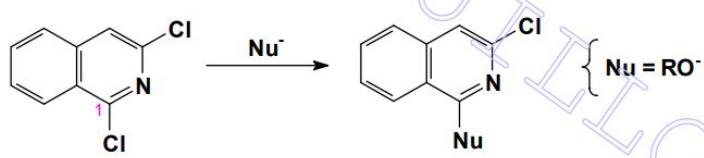
Il y a un équilibre entre la forme hydroxyde et isoquinolinénone.

Mais en général on utilise des cycles substitués par des halogènes.

Cas d'isoquinoléines portant un halogène en position 1 ou/et 3 :



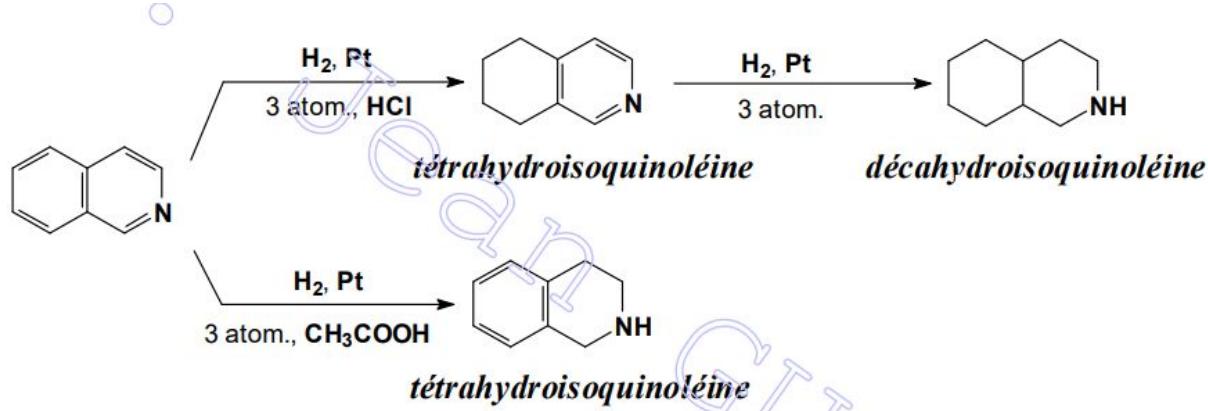
$\text{Nu}^- = \text{RLi}, \text{NH}_2^-, \text{HO}^-, \text{RO}^-, \text{RS}^-, \text{amines et NH}_3$



Exemples de synthèse de médicaments:

On a un alcool avec un sodium qui forme un alcoolate = nucléophile, qui va réagir avec le dérivé halogéné et former un éther oxyde dissymétrique.

**Réduction:**

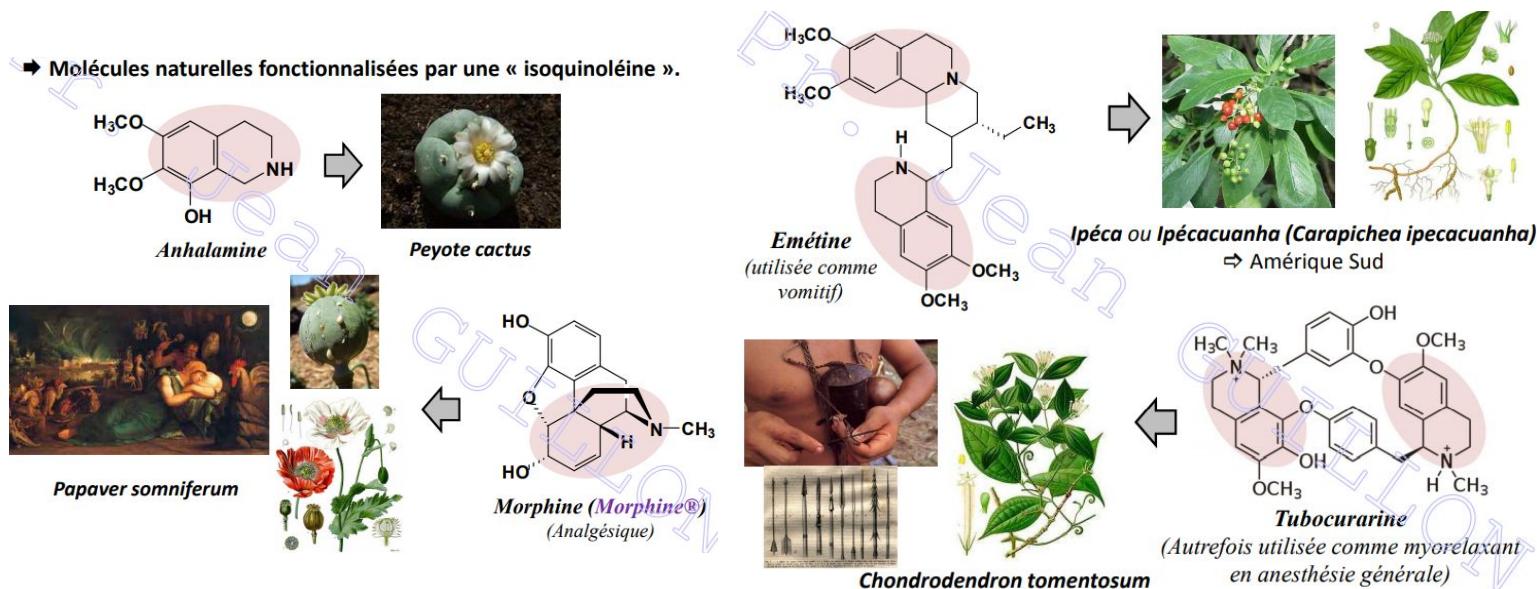


On peut choisir de réduire soit partiellement, soit totalement en jouant sur le milieu.

Pour la réduction total on réduit d'abord le noyau benzène par un milieu acide et ensuite on réduit le noyau pyridine.

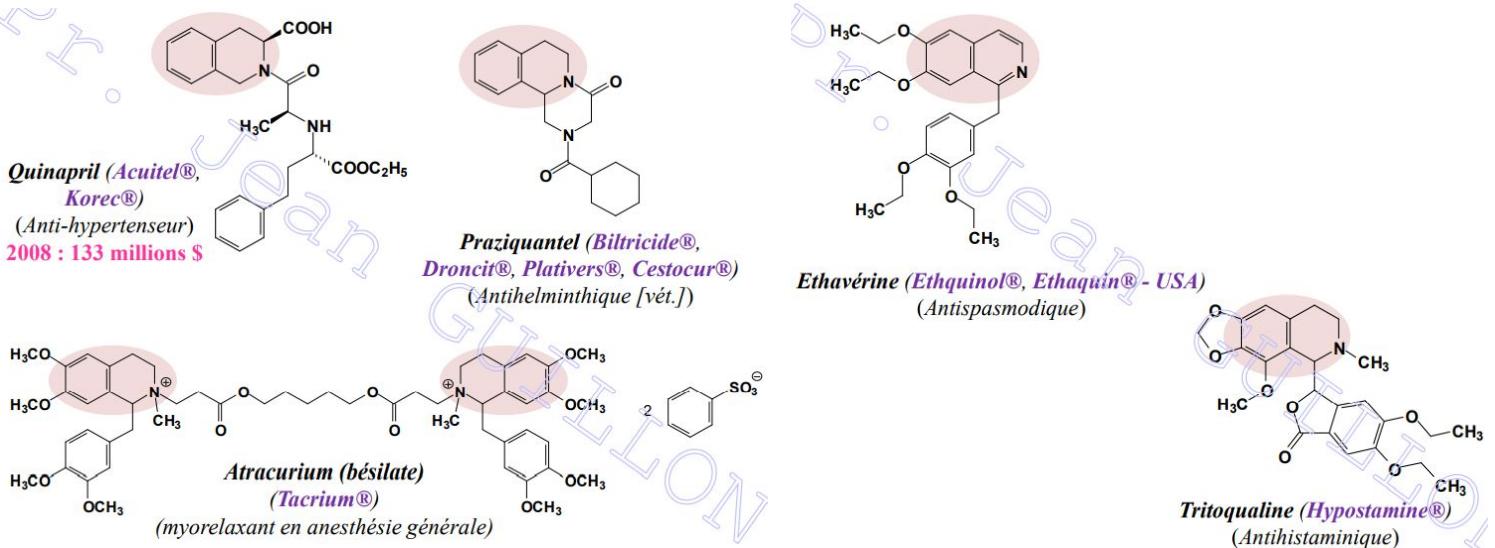
Pour la réduction partielle on utilise de l'acide acétique qui va réduire le noyau pyridine.

#### Exemple en biochimie, composés naturels, médicaments:



## V-Les différents systèmes hétérocycliques

La chimie hétérocyclique est très large. On a vu dans le cours les principaux systèmes hétérocycliques aromatiques et non aromatiques.



### Conclusion:

On les retrouve dans les enzymes, les vitamines, les dérivés bioénergétiques, dans l'agriculture, la santé, la nature, les industries et technologies, et dans l'information héréditaire avec l'ADN.