



## RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

### UE PL2.7 : VASM 11 & 12

Date : 16/10/2020

Plage horaire : 8h30 – 10h30

Enseignant : Pr. Jean GUILLOU

N°ISBN : 978-2-37366-079-1

Ronéistes CHARLET DE SAUVAGE Amarante - amarante.cds@gmail.com  
OUATTARA Hugo – ouattara.hugo75@gmail.com

## Chimie des hétérocycles (Partie 3)

### Plan du cours :

#### **IV. Hétérocycles aromatiques**

##### **B. Structure des hétérocycles aromatiques à 5 ou 6 chaînons**

1. Les hétérocycles de structure hexagonale
2. Les hétérocycles de structure pentagonale

##### **C. Hétérocycles aromatiques à 5 chaînons**

###### **1. Généralités sur les hétérocycles aromatiques à 5 chaînons**

- a. Formes mésomères
- b. Réactivité générale
- c. Synthèse générale à partir de 1,4-dicétones

###### **2. Les pyrroles**

- a. Généralités sur les pyrroles
- b. Synthèse des pyrroles
- c. Réactivité des pyrroles

###### **d. Biochimie/composés naturels/médicaments**

###### **3. Les furanes**

- a. Généralités sur les furanes
- b. Synthèse des furanes
- c. Réactivité des furanes

###### **d. Biochimie/composés naturels/médicaments**

#### **4. Les thiophènes**

- a. Généralités sur les thiophènes
- b. Synthèse des thiophènes
- c. Réactivité des thiophènes
- d. Biochimie/composés naturels/médicaments

#### **5. Les indoles**

- a. Généralités sur les indoles
- b. Synthèse des indoles
- c. Réactivité des indoles

Suite

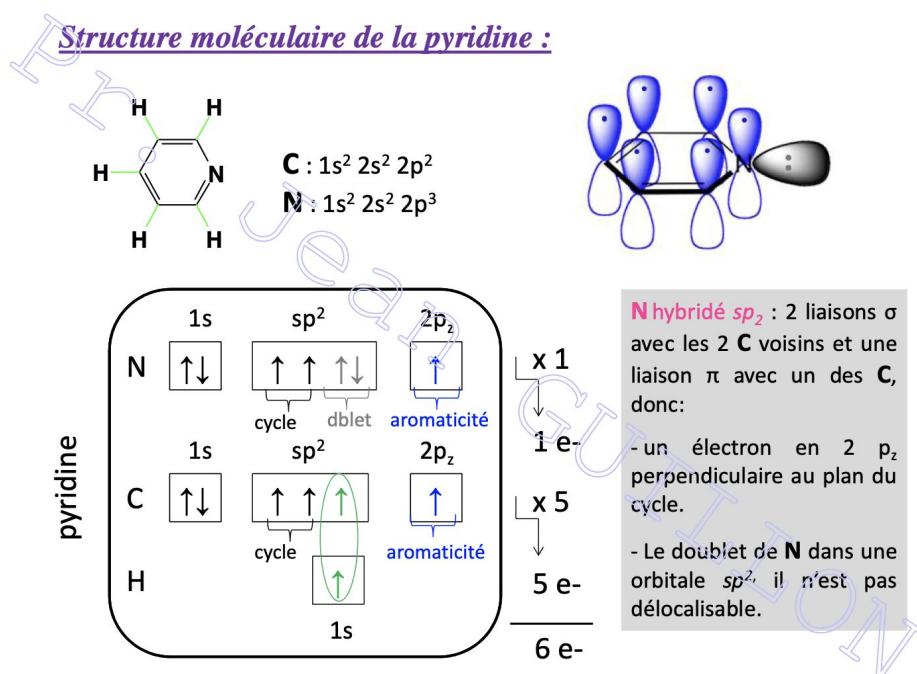
#### IV. Hétérocycles aromatiques

##### B. Structure des hétérocycles aromatiques à 5 et 6 chaînons

###### 1. Les hétérocycles de structure hexagonale

Les hétérocycles aromatiques à 5 chaînons sont généralement des analogues du **benzène** : c'est ce que l'on appelle des **bioisostères** (même propriétés physico-chimiques voire biologique). Comme exemples d'hétérocycles où l'on remplace les atomes de C par des systèmes azotés, on peut retrouver la pyridine, pyrimidine ou pyrimazine.

On rappelle que les C impliqués dans la structure du benzène sont hybridés sp<sub>2</sub>. C'est à dire qu'il nous reste une orbitale p porteuse d'1 e- qui va participer à l'aromaticité. Ces e- vont représenter un nuage électronique. On dit que les e- sont délocalisés de part et d'autre sur l'ensemble du cycle.

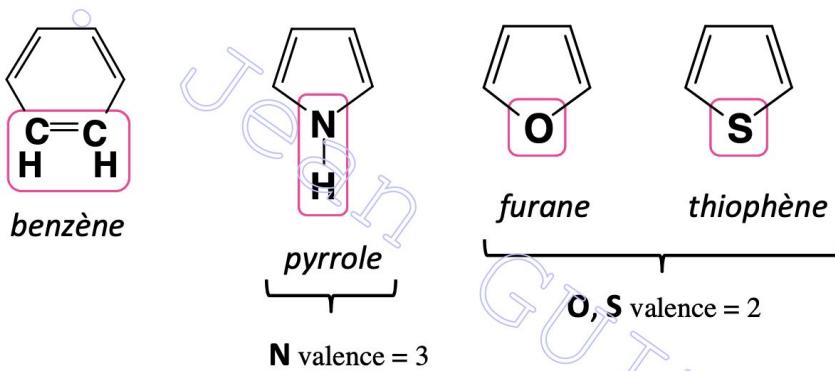


Si on s'attarde sur la structure cyclique de la **pyridine** : hétérocycle à 6 chaînons où l'on remplace un des atomes C par un atome **N**. Dans cette pyridine, le doublet libre d'atome d'azote n'est **pas impliqué** dans l'aromaticité. L'atome de N est hybridé sp<sub>2</sub>, il va, au niveau de son orbitale 2p<sub>z</sub> mettre en jeu 1 e-, mais le doublet libre, lui, ne va pas participer à l'aromaticité du système cyclique.

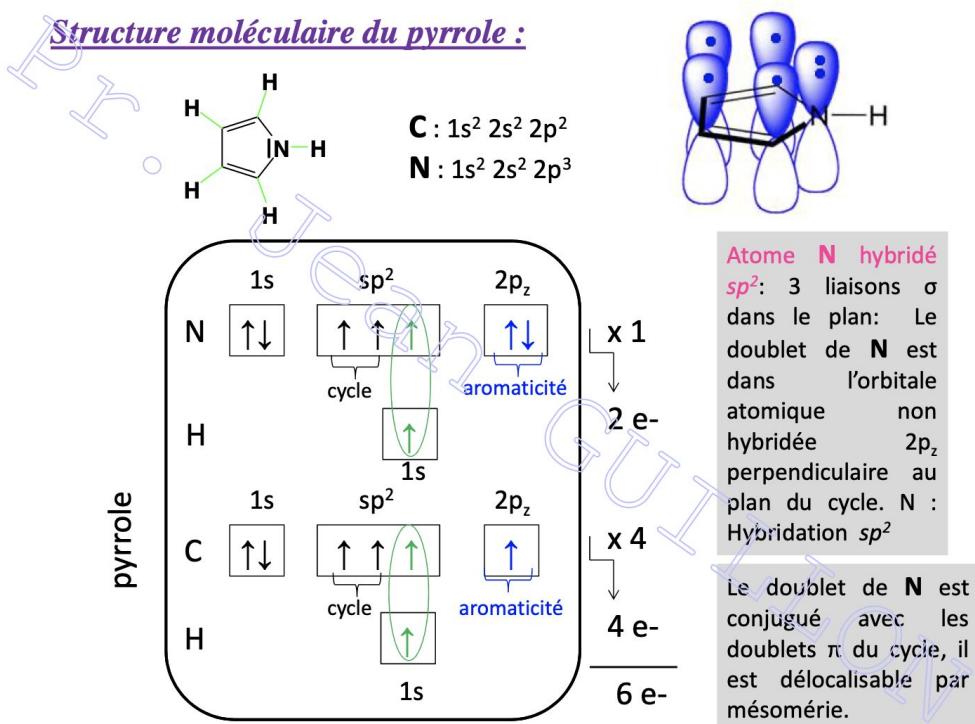
On retient que l'atome d'azote impliqué dans un hétérocycle à 6 chaînons est hybridé **sp<sup>2</sup>** et son doublet libre ne **participe pas** à l'aromaticité, il n'est pas délocalisable sur le site.

## 2. Les hétérocycles de structure pentagonale

On part toujours d'un cycle à 6 chaînons. Ici on va remplacer la double liaison alcène par un **hétéroatome** comme par exemple un **NH** (qui donnera **pyrrole**), **O** (qui donnera **furane**), ou **S** (qui donnera **thiophène**). Si on prend par exemple l'atome d'azote, ce dernier reste hybridé **sp<sup>2</sup>**, un des e- va participer à la liaison avec l'hydrogène, mais cette fois ci son doublet libre **est impliqué** dans l'aromaticité.



Dans le pyrrole, cycle à 5 chaînons, l'atome d'azote est également hybridé **sp<sup>2</sup>**, son doublet libre, lui, **participe** au système aromatique. On a donc une différence entre la **pyridine** et le **pyrrole**, ces deux composés vont donc avoir des **propriétés chimiques** différentes (du fait que le doublet libre soit, ou pas, impliqué dans l'aromaticité).



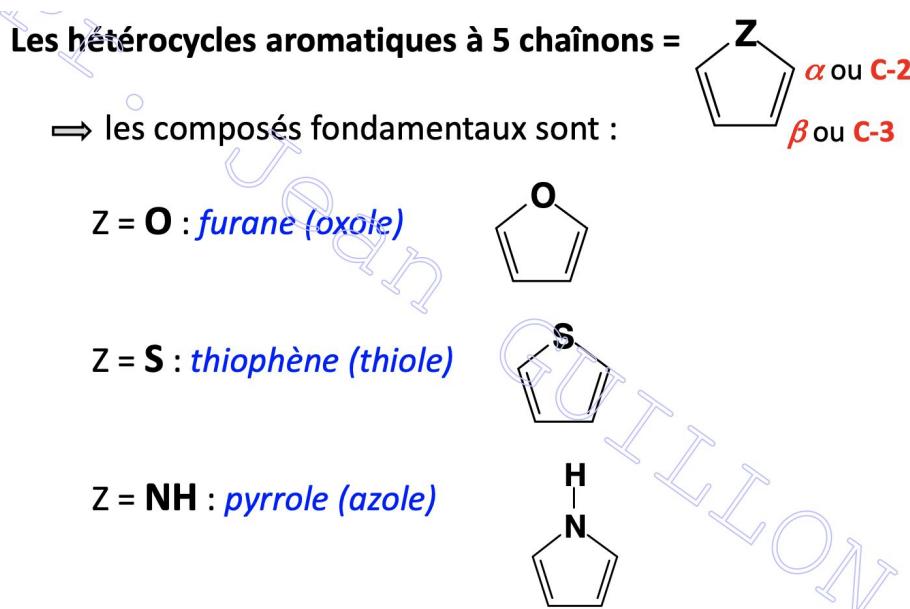
⇒ On remarque que l'hétéroatome est toujours hybridé ***sp*2**, que ce soit un cycle à 5 ou 6 chaînons.

### C. Hétérocycles aromatiques à 5 chaînons

Notion de position  $\alpha$  et  $\beta$  :

$\alpha$  = position C-2

$\beta$  = position C-3



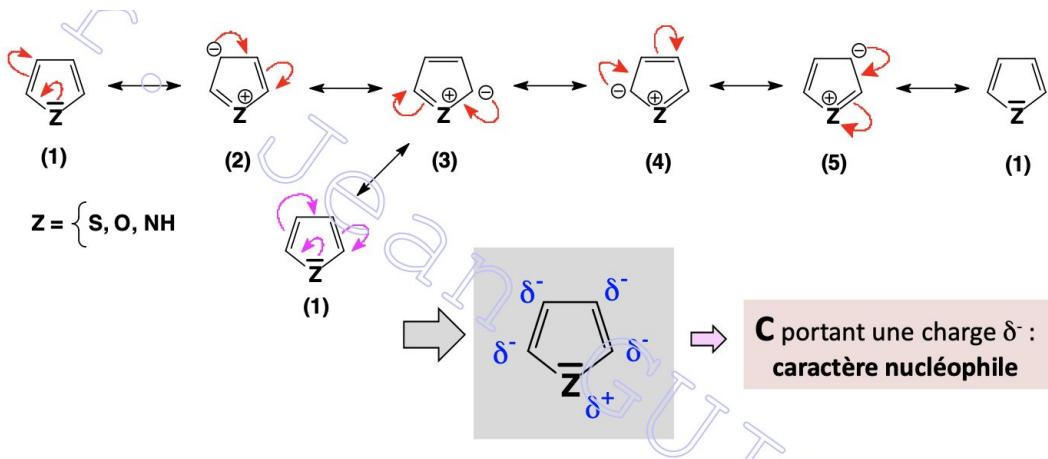
#### 1. Généralités sur les hétérocycles à 5 chaînons

##### a. Formes mésomères

Rappels :

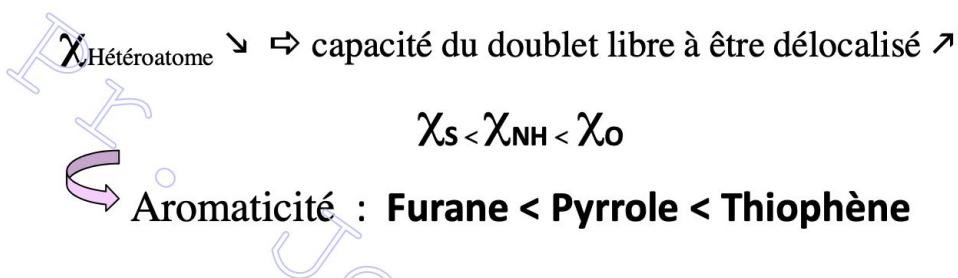
**Mésomérie** : Permet de décrire l'ensemble des délocalisations qui apparaissent lorsqu'une insaturation se trouve de façon conjuguée avec une autre insaturation ou avec un hétéroatome porteur de doublet libre.

**Conjugaison** : principalement une alternance de simples et doubles liaisons ou doublets d'électrons  $\pi / \sigma / \pi$ , ou encore  $\pi / \sigma / \text{electron p}$ , etc...



Cette mésométrie permet de situer les **charges partielles** afin de regarder comment va réagir notre système hétérocyclique et comprendre ainsi la réactivité. L'hétéroatome est porteur d'un **doublet libre**, on peut donc envisager l'écriture de forme mésomère. (l'hétéroatome est mésomère **donneur** : impose l'écriture des formes les plus contributives)

On comprend alors que les atomes de C au niveau d'un système hétérocyclique à 5 chaînons, présentent un caractère **nucléophile**, susceptibles de réagir avec un électrophile.



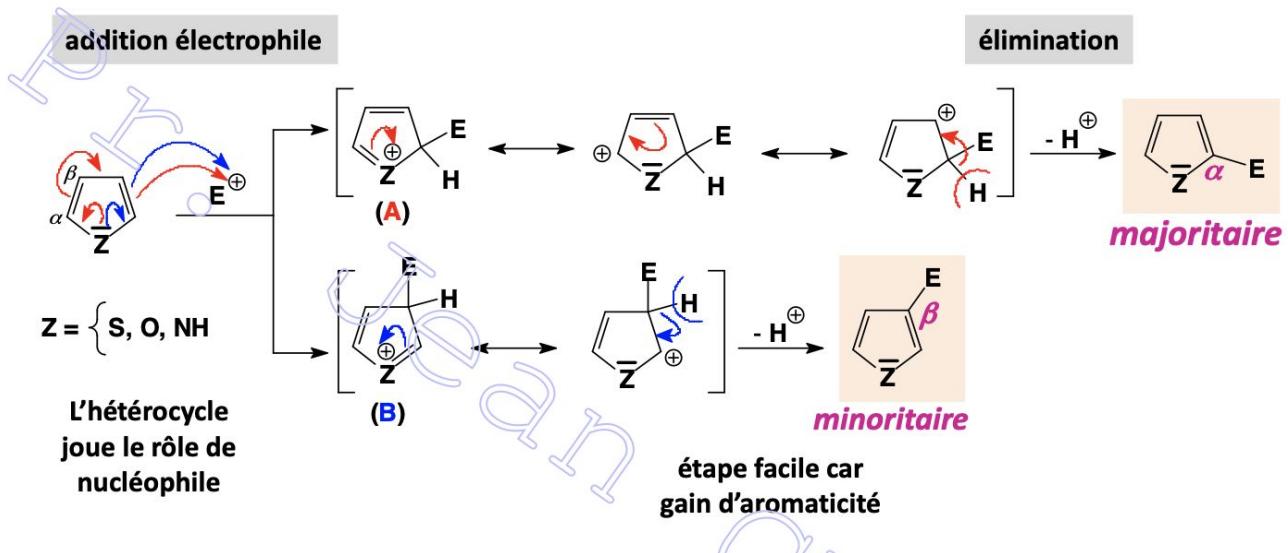
On retrouve un lien entre **l'électronégativité** et **l'aromaticité**. Si l'électronégativité d'un hétéroatome est plutôt **faible**, alors l'aromaticité de son hétérocycle va elle être plutôt **élévée**. Ceci s'explique par le fait qu'une électronégativité faible témoigne d'un doublet libre **plus disponible**, et donc une **délocalisation facilitée**.

### b. Réactivité générale

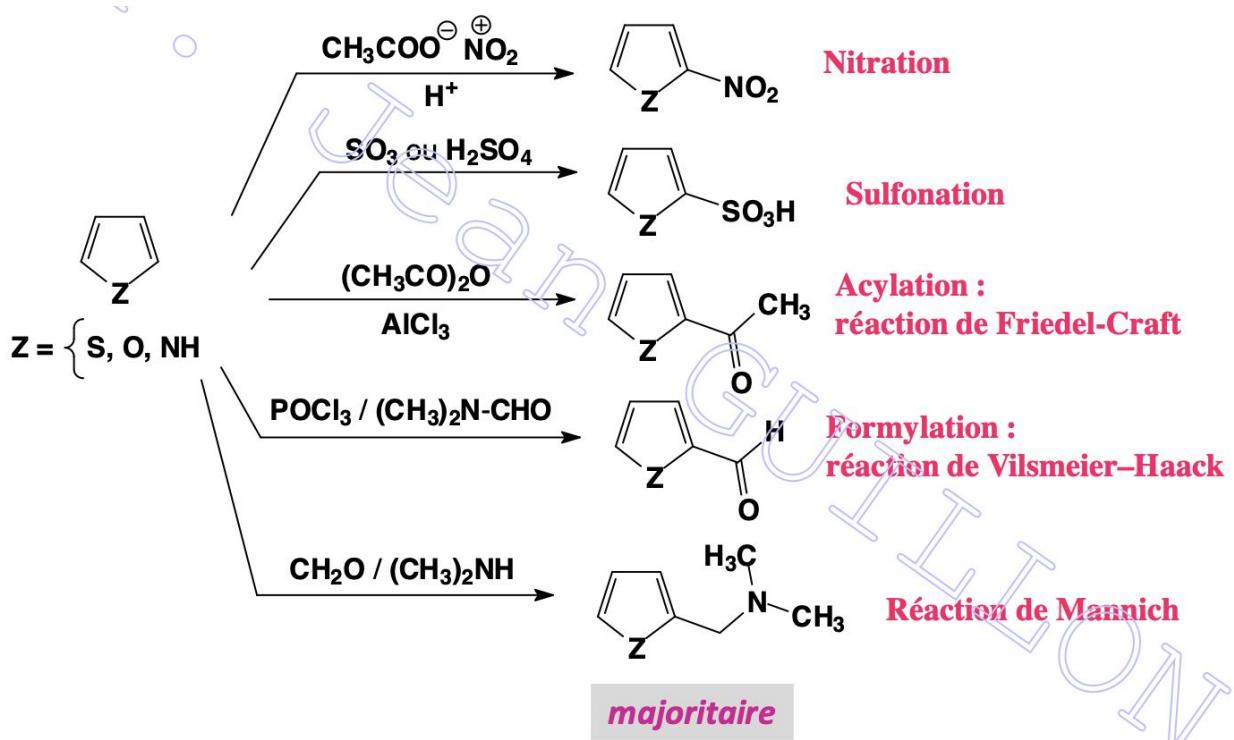
#### Substitution électrophile aromatique :

Les **substitutions électrophiles aromatiques** (SEar) vont être facilitées grâce à cette densité électronique, dûe au **doublet libre** qui enrichit le système hétérocyclique. Ces SEar conduisent à des **intermédiaires de Wheland**, permettant d'observer la stabilité grâce à leur forme mésomères. Plus on a de forme mésomères possibles, plus on favorise cette position. Par exemple la position **alpha** est **favorisée** par rapport à la position **beta** car elle possède 3 formes mésomères contrairement à beta qui possède 2 formes mésomères. On a une réaction sélective : **majoritairement alpha** que beta. On peut les séparer par chromatographie car elles n'ont pas les mêmes propriétés physiques.

La SEar commence dans un premier temps par une **addition électrophile**, puis se termine par une **élimination**, donc la perte d'un proton, afin de récupérer le système aromatique. Cette réaction est régiosélective dans la mesure où l'on a un produit majoritaire et un autre minoritaire.

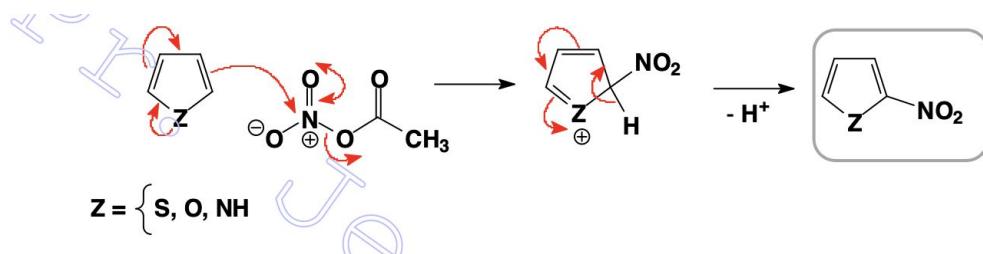


Exemples de SEaromatiques :



A noter qu'il existe aussi la position Bêta même si uniquement les positions alpha sont représentées.

### • Mécanisme de la réaction de nitration



L'an dernier on a vu cette réaction avec **Acide Nitrique/Acide sulfurique**. L'acide nitrique est assez fort, il peut dégrader facilement le produit. Une nitration est explosive donc il faut faire attention. Incorporer un groupement nitro préférentiellement en position **alpha** (C-2).

### • Mécanisme de réaction de Sulfonation

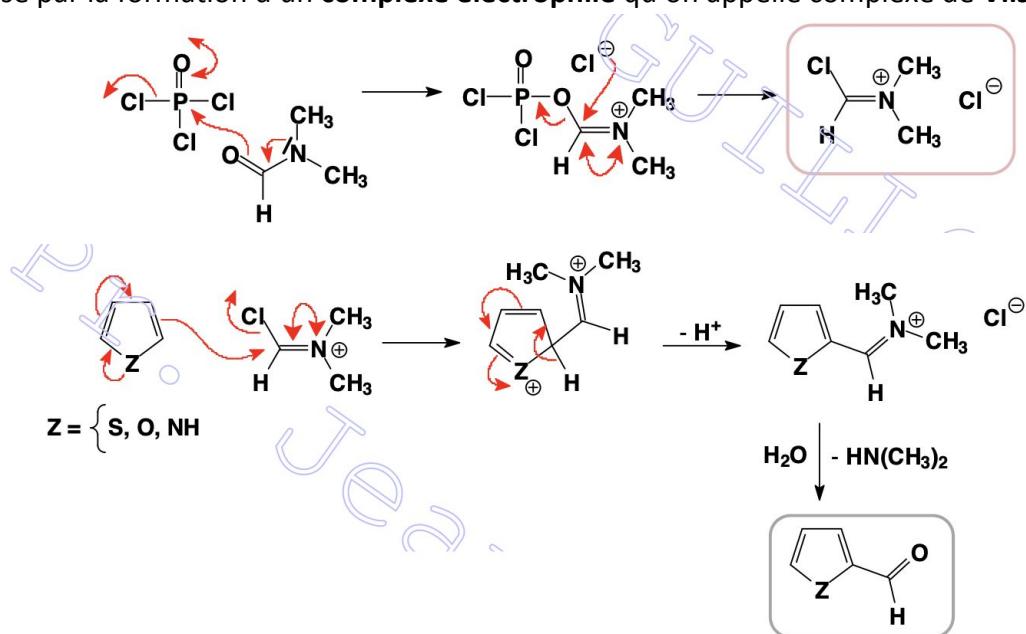
On utilise un trioxyde de soufre, ou alors l'acide sulfurique, afin de générer l'ion sulfonium en le chauffant, pour former un **acide sulfonique**.

### • Mécanisme de la réaction d'Acylation de Friedel-Craft

Soit avec un **anhydride acide** soit avec un **chlorure d'acide**. Le problème avec le chlorure d'acide c'est qu'il est assez violent. On préfère utiliser un anhydride d'acide car il est plus doux, avec évidemment un acide de lewis afin de préparer l'ion acylium.

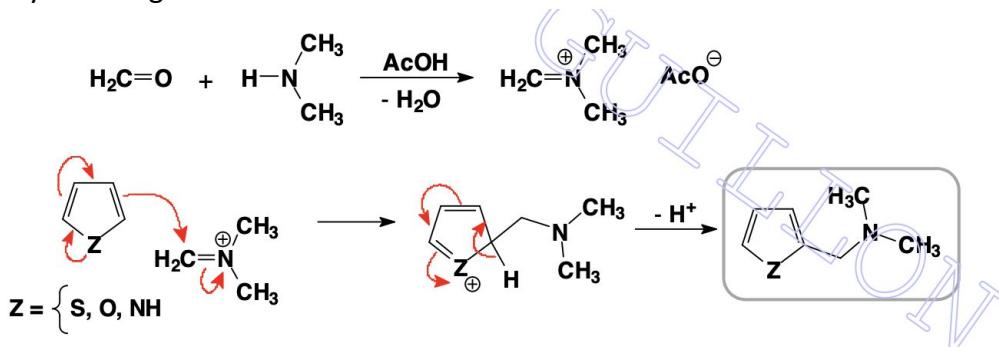
### • Mécanisme de la réaction de Formylation = réaction de Vilsmeier-Haack

On introduit un groupement **aldéhyde** sur le système aromatique. On va utiliser un groupement **POCl<sub>3</sub>** (très violent) afin de créer un complexe, et enfin **l'hydrolyser** pour ensuite introduire un groupement aldéhyde sur notre système pyrrole. On voit donc qu'on passe par la formation d'un **complexe électrophile** qu'on appelle complexe de Vilsmeier.



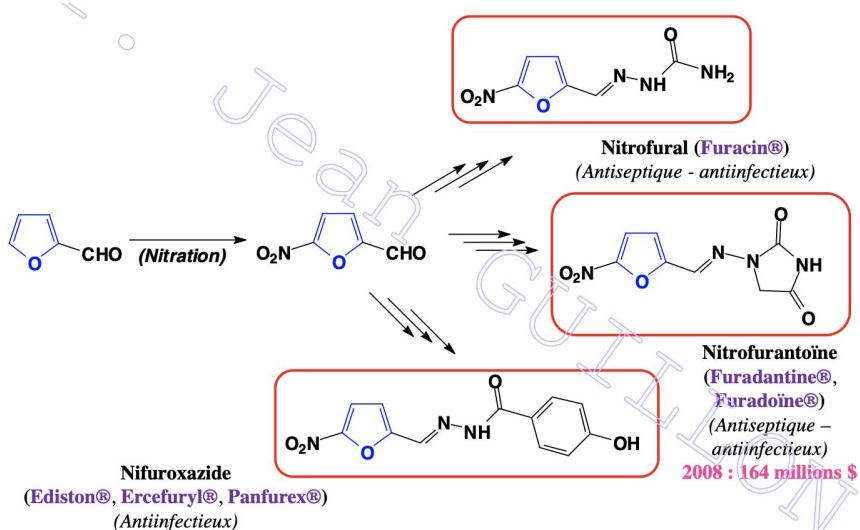
- Mécanisme de la réaction de Mannich**

Permet d'introduire un groupement di-alkyl-amino-méthyl. On utilise du formaldéhyde avec généralement une amine secondaire.

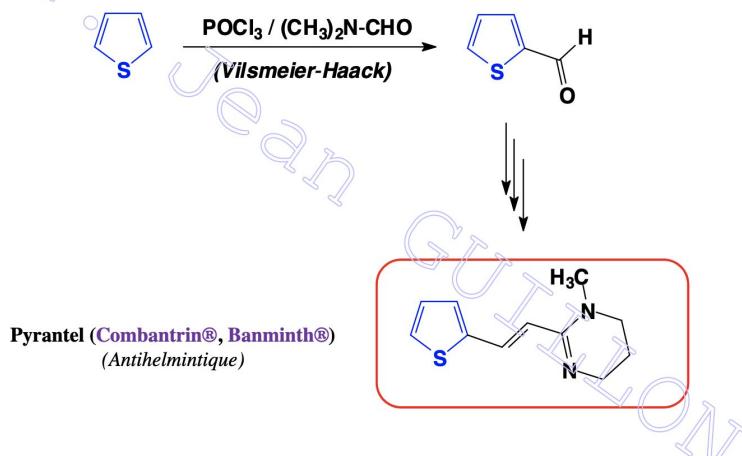


Exemples de synthèse de médicaments :

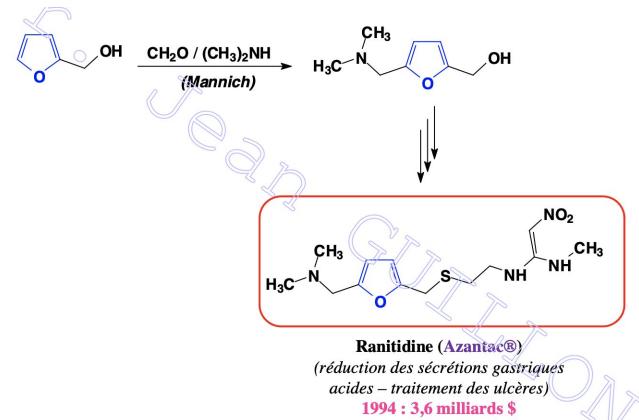
- Synthèse de Nitrofural / Nitrofurantoïne / Nifuroxazole**



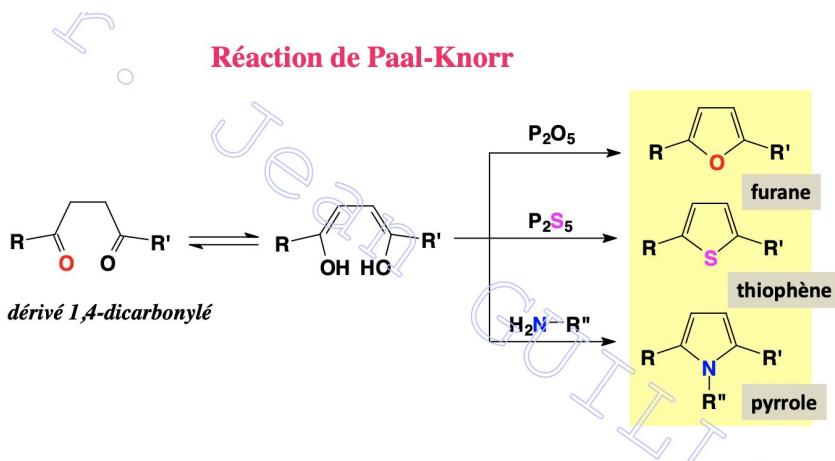
- Synthèse du Pyrantel**



● Synthèse de la Ranitidine

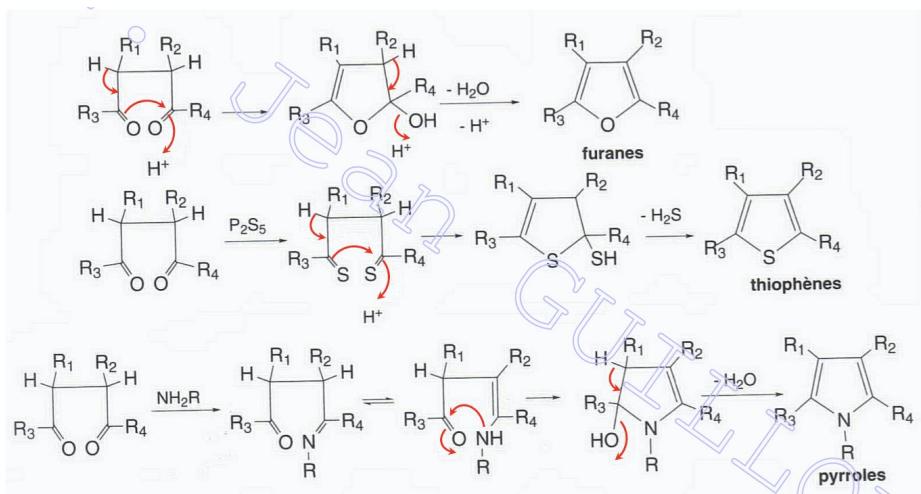


c. Synthèse générale à partir de 1,4-dicétones



On a une méthode générale pour donner naissance à nos 3 systèmes hétérocycliques (furane, thiophène et pyrrole), c'est ce que l'on appelle la réaction de Paal-Knorr. On part d'un **dérivé 1,4-dicarbonylé**, on peut donc envisager l'écriture d'une forme **énone**. On va ensuite **déshydrater** ces formes énoles avec des agents déshydratants ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{P}_2\text{S}_5$ ....), pour enfin former nos trois systèmes hétérocycliques.

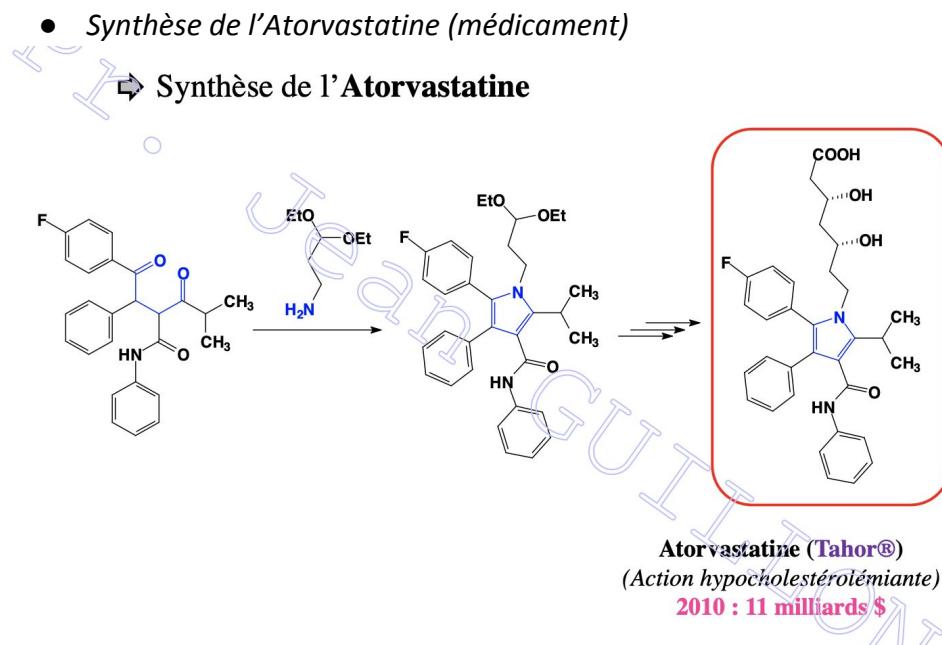
Mécanisme de la réaction de Paal-Knorr :



Si on regarde le pyrrole:

1. Dérivé dicarbonylé avec une amine primaire → formation d'une imine.
2. Équilibre céto-énolique et donc imine/énamine.
3. L'amine par son doublet libre va attaquer le carbone électrophile du deuxième carbonyl pour former l'intermédiaire réactionnel.
4. Elimination de type déshydratation pour former le pyrrole.

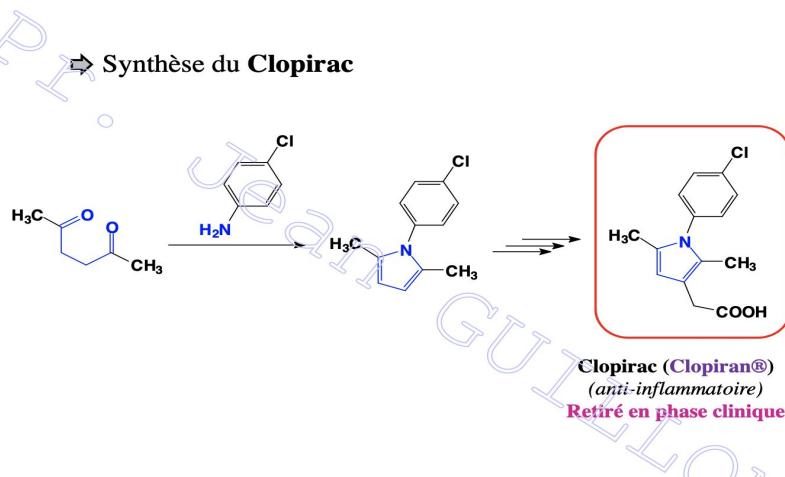
Exemples de synthèse :



Dérivé dicarbonylé + amine primaire → Formation d'un pyrrole

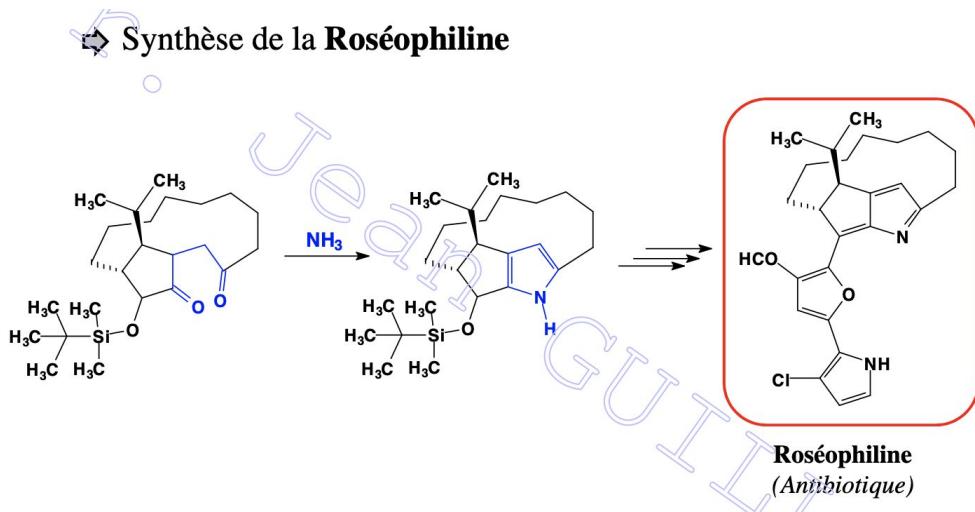
● Synthèse de Clopirac (médicament)

Typiquement ce qui tombe en examen :



Dérivé dicarbonylé + Amine primaire → Formation d'un pyrrole

- *Synthèse de Roséophiline (produit naturel)*



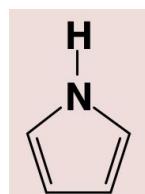
Dérivé 1,4-dicarbonylé → amine → Formation d'un pyrrole

## 2. Les pyrroles :

### a. Généralités sur les pyrroles

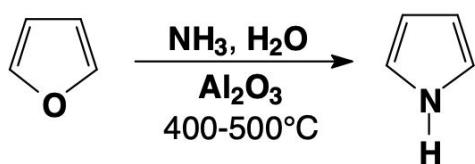
#### Nature :

- Système hétérocyclique très abondants dans la nature.
- Entrent dans la biosynthèse des porphyrines de **l'hème**, des **chlorines** et **bactériochlorines** de la **chlorophylle** et de l'anneau **corrine** de la **vitamine B12**.

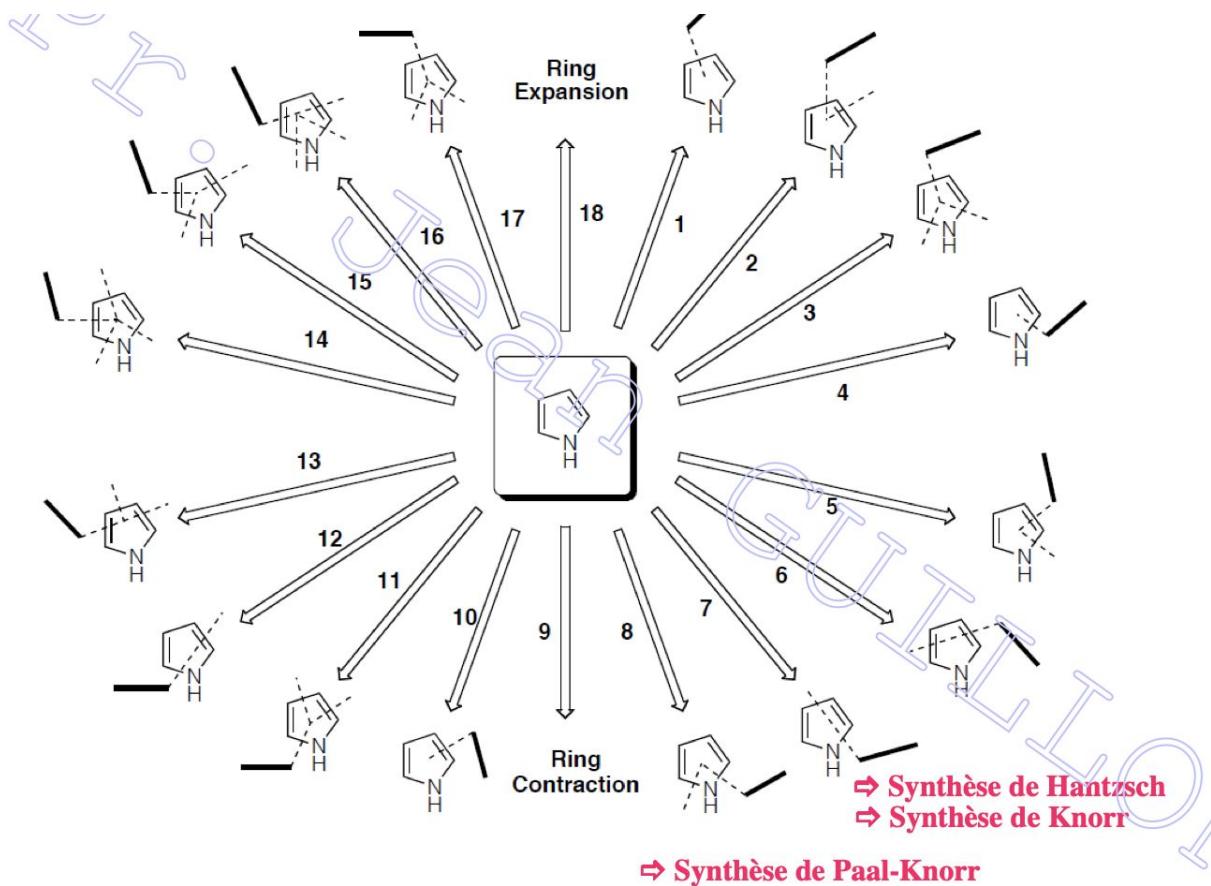


#### Synthèse industrielle :

À partir du **furane**, en présence **d'alumine**, **d'ammoniaque** et à haute température.

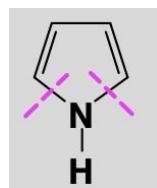


b. Synthèse des pyrroles



- **Synthèse de Paal-Knorr (stratégie 4 + 1)**

**Dérivé dicarbonylé avec une amine primaire:** un dérivé dicarbonylé = 4 avec une amine = 1

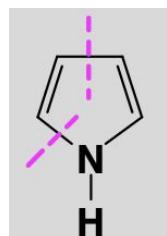


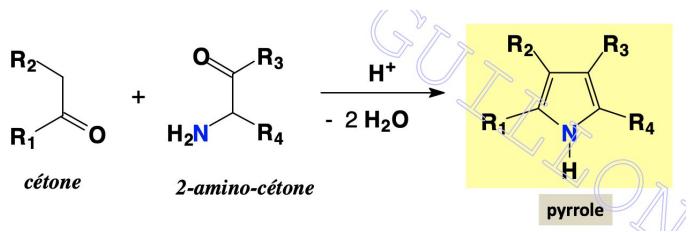
→ On appelle ça une stratégie 4 + 1 car au niveau du pyrrole, du côté des réactifs, un apporte 4 atomes aux chaînons + 1.

- **Synthèse de Knorr (stratégie 3 + 2)**

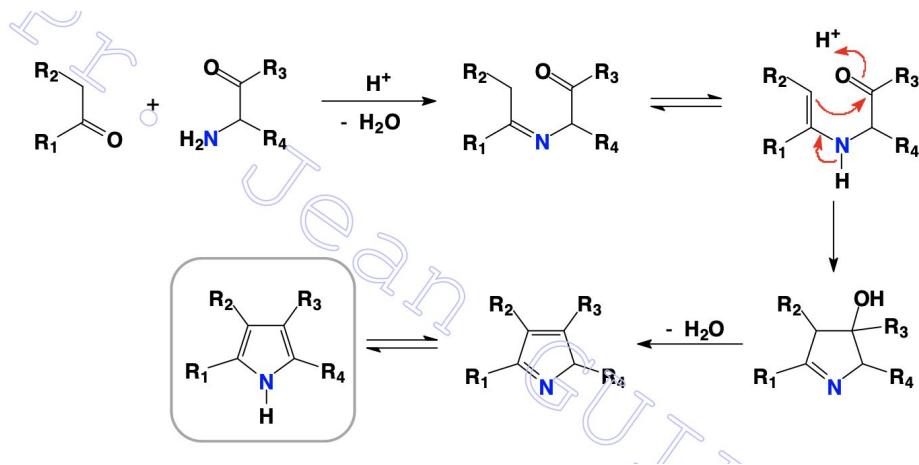
On fait réagir une **cétone** avec une **2 amino-cétone**.

Nous allons avoir une double **déshydratation** en milieu légèrement acide qui va donner un pyrrole.





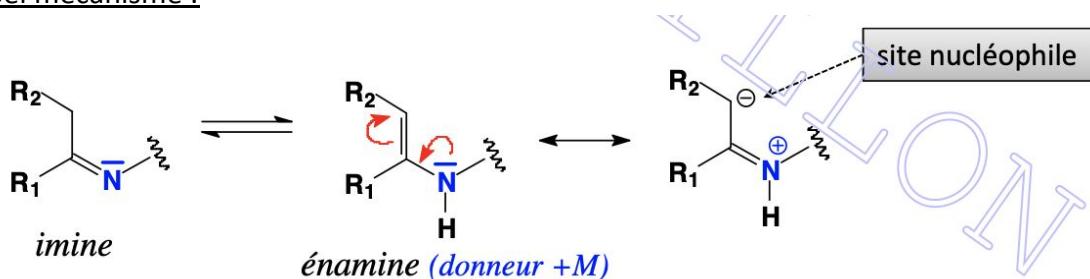
### Mécanisme de la réaction de Knorr :



Notre cétone ici, réagit avec la fonction **amine** → donne une **imine** (base de schiff). Qui dit imine dit équilibre tautomérique **imine/énamine** (système conjugué). Le doublet  $\pi$  va réagir comme nucléophile sur le carbone électrophile de la 2ème liaison carbonyle, avec délocalisation des électrons  $\pi$  sur l'atome d'Oxygène pour former cet intermédiaire cyclique. Suite à cela, on a une **déshydratation** qui par réarrangement tautomérique donne le pyrrole.

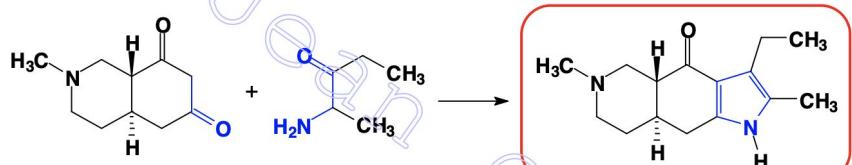
*Important : les formes mésomères permettent d'expliquer la RÉACTIVITÉ.*

### Rappel mécanisme :



### Exemples de synthèse de Piquindone (médicament) :

## Synthèse de la Piquindone

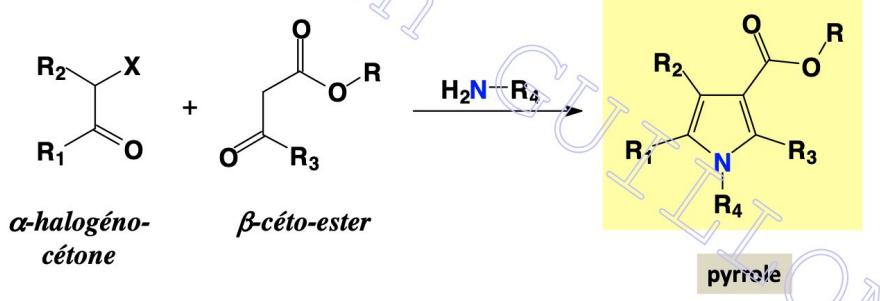
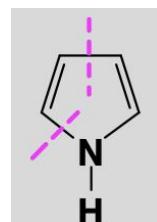


Piquindone  
(Antipsychotique [Schizophrénie])  
Retiré en phase clinique

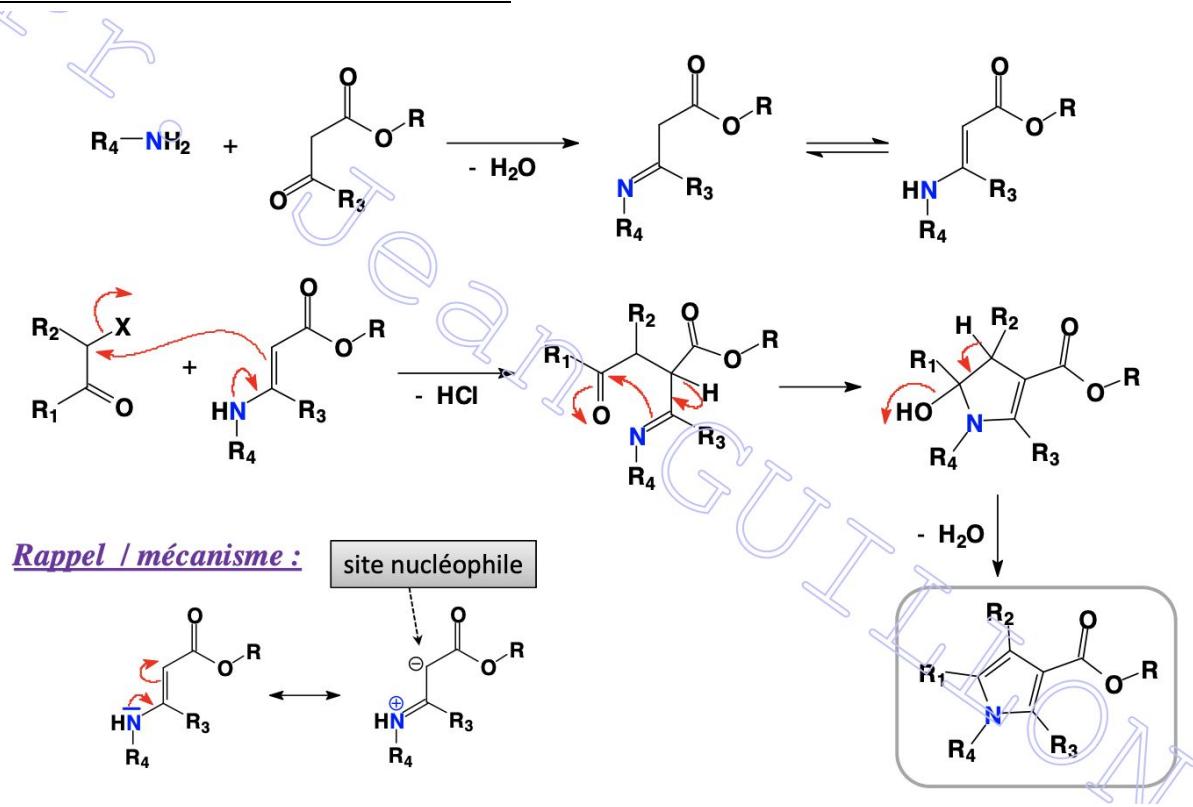
Cétone + 2 amino-cétone → Formation d'un pyrrole

- Synthèse de Hantzsch (stratégie 3 + 2)**

On a une condensation d'une  **$\alpha$ -halogéno-cétone** avec un  **$\beta$ -céto-ester** en présence d'une amine. (penser à l'équilibre entre imine et énamine)

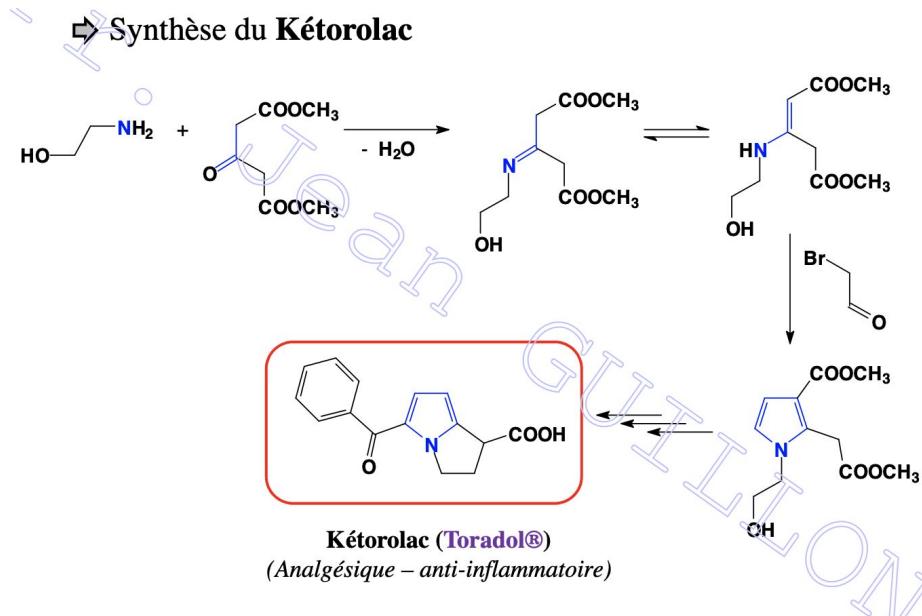


Mécanisme de la réaction de Hantzsch :



La  **$\beta$ -céto-ester** réagit avec l'amine primaire pour former une **imine** → **énamine**. L'énamine en terme de mécanisme est un **donneur** mésomère → formation **carbanion**. Ce carbanion va réagir avec le carbone électrophile portant l'atome d'halogène. Dérivé halogéné avec un nucléophile → **Substitution nucléophile** qui va permettre de former l'intermédiaire. On peut reprendre la fonction énamine qui va réagir avec le carbone, le doublet de l'atome d'azote va réagir avec la liaison carbonyle, délocalisation pour former l'intermédiaire alcool qui va être déshydraté pour former le pyrrole.

Exemple de synthèse du Kétorolac (médicament) :



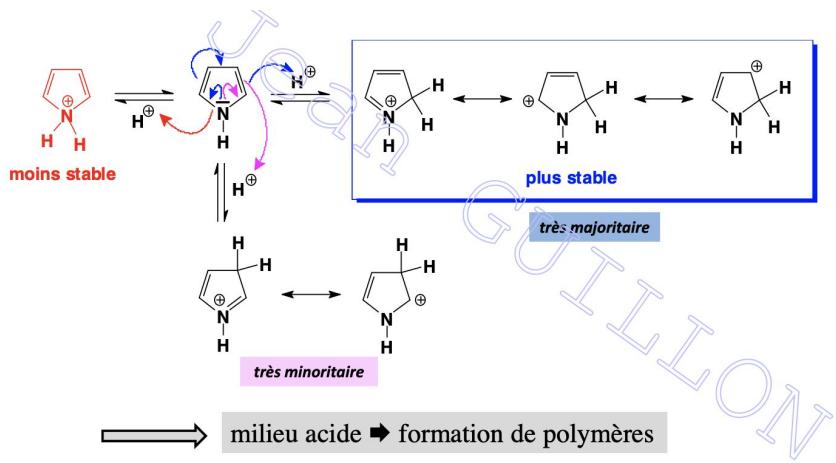
Amine +  $\beta$ -céto-ester  $\rightarrow$  Formation de l'imine  $\rightarrow$  énamine. On fait ensuite réagir avec le dérivé  $\alpha$ -halogéno-cétone pour former notre pyrrole.

### c. Réactivité des pyrroles

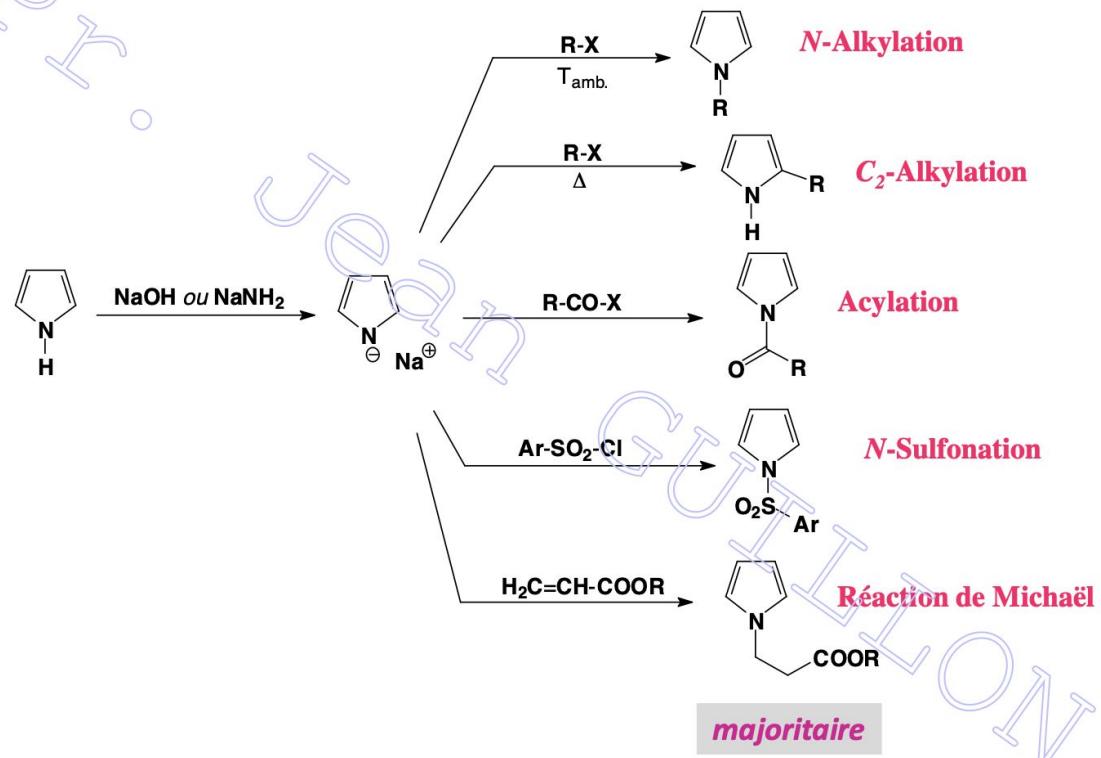
Basicité : Aptitude à pouvoir fixer un proton sur le doublet libre de l'azote.

Ici on a vu que le pyrrole présente un **doublet libre** qui été impliqué dans **l'aromaticité**, donc ça veut dire que ce doublet libre n'est plus vraiment libre pour être protoné car déjà impliqué dans l'aromaticité. Le pyrrole possède alors un caractère **très faiblement basique**.

On a alors une **compétition** entre **aromaticité et basicité**. C'est très difficile de protoné le pyrrole, la seule possibilité qu'on peut envisager pour le faire c'est d'être en condition **d'acidité extrême**. La protonation se fera préférentiellement en position C-2 (position **alpha**). On peut aussi envisager une protonation en beta mais ça reste minoritaire.

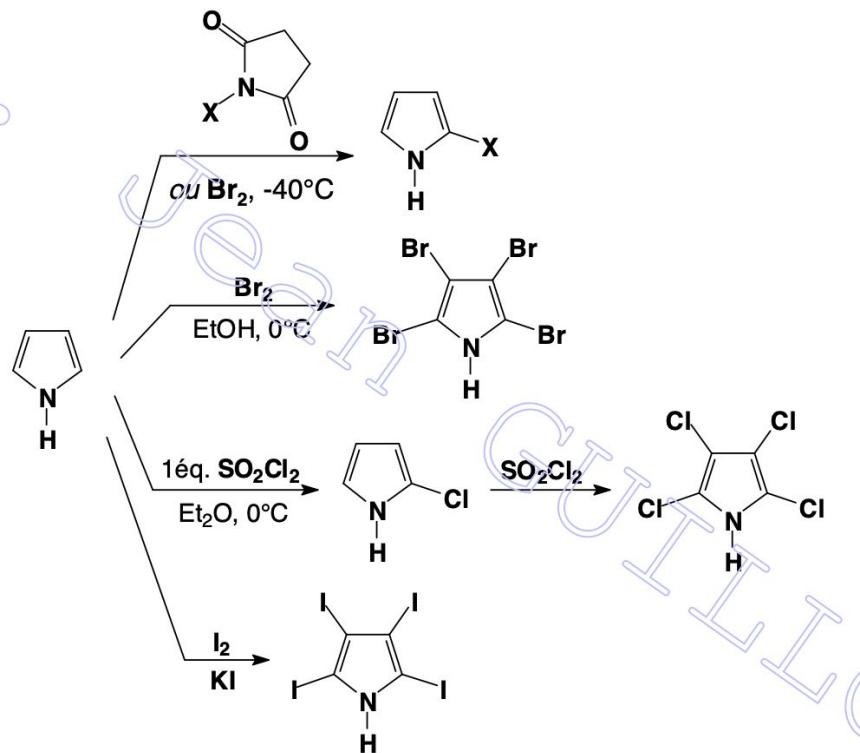


- Réaction de substitution de NH :



C'est une réaction compliquée mais elle est possible, alors on va utiliser une **base très forte** de type hydroxyde de sodium ou amidure de sodium.

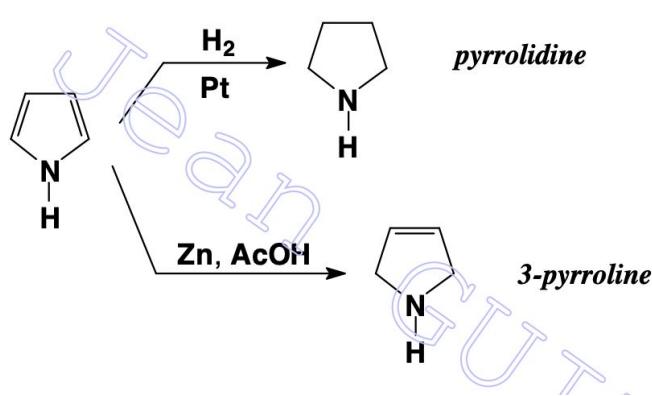
- Réaction d'halogénéation :



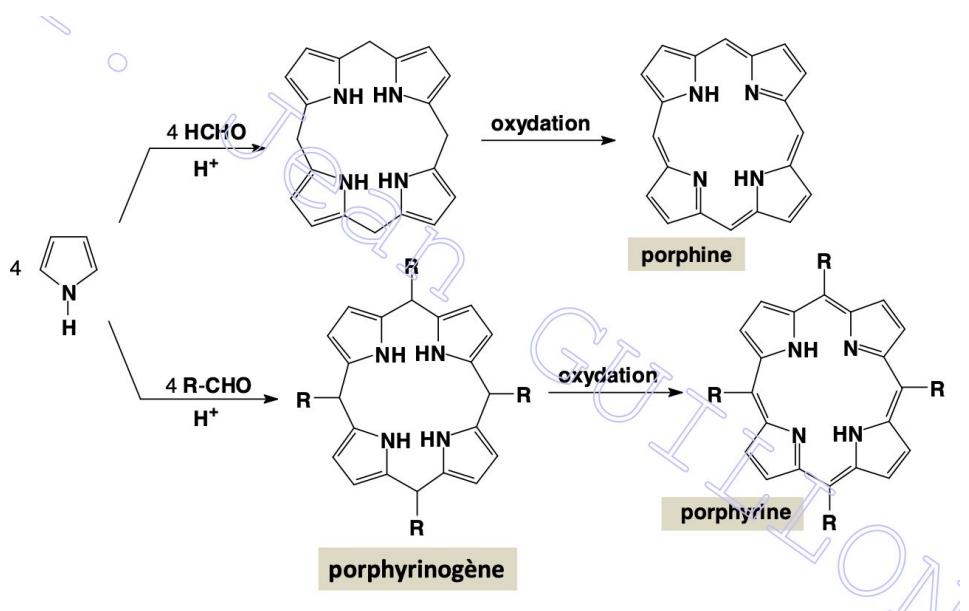
- Halogénéation du pyrrole à  $-40^{\circ}\text{C}$  avec **Br<sub>2</sub>** ou **N-chloro** ou **N-bromo succinimine** qui va préférentiellement se substituer en position **alpha**. Le brome est le meilleur nucléophuge.
- On aura une **tétrahalogénéation** si on utilise du Br<sub>2</sub> ou de l'éthanol à  $0^{\circ}\text{C}$ .

- **Réaction de réduction :**

On peut réduire le pyrrole sous forme de **pyrrolidine** avec **H<sub>2</sub>** et du **platine**.  
On peut également envisager une réduction partielle avec du **zinc** et de l'**acide acétique**, pour former du **3-pyrroline**. (*tombe à l'examen*)



- **Condensation avec des aldéhydes / cétones :**

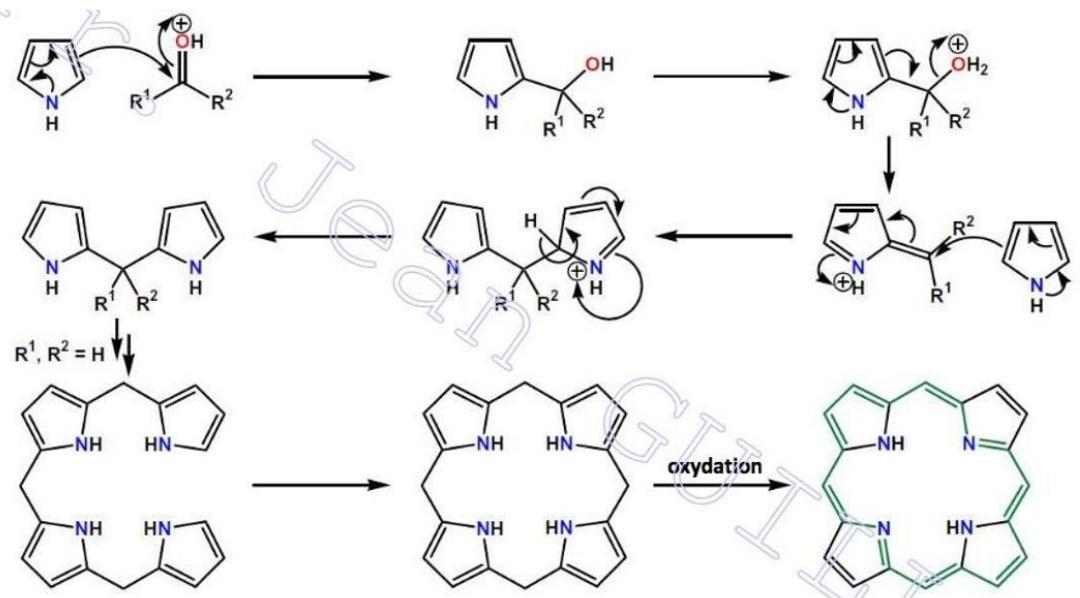


En milieu acide donc H+, on peut également envisager des polymérisations avec des dérivés carbonylés comme les aldéhydes ou des cétones, pour former des protoporphyrines et porphyrine.

On est capable de synthétiser des médicaments de cette façon-là: pyrrole avec condensation avec des aldéhydes, des formaldéhydes. Le pyrrole est la base de beaucoup de polymères

On remarque que la réactivité principale reste encore sur la position  **$\alpha$** .

Mécanisme de la réaction de condensation :



- 11 doubles liaisons + 2 doublets libres de 2 N =  $26 e^- \pi$  (Règle de Hückel  $n=6$ ).
- $18 e^- \pi$  (Règle de Hückel  $n=4$ ) délocalisés du système cyclique.

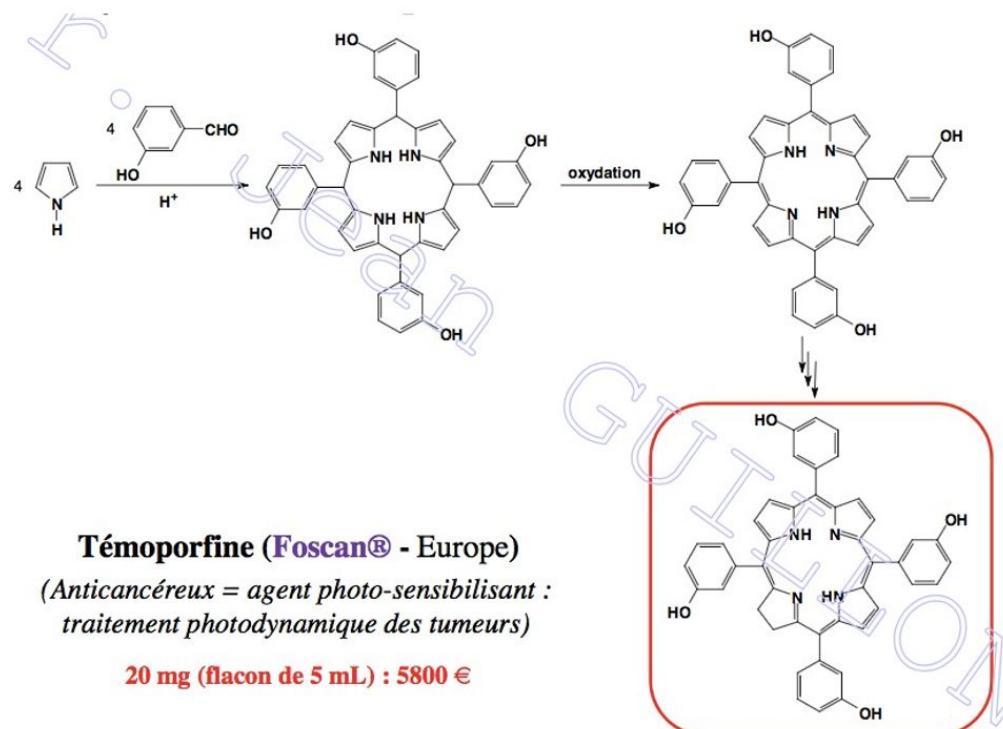
On reconnaît que le **donneur mésomère** se situe toujours au niveau de l'atome **d'azote** qui va avec ses électrons  $\pi$ , réagir avec le carbone électrophile sur de l'aldéhyde ou de la cétone pour former un intermédiaire réactionnel. Ensuite on va continuer à **polymériser** pour pouvoir obtenir notre porphyrinogène.

Si on regarde après l'oxydation c'est un système qui est totalement délocalisé qui respecte normalement la **règle d'Hückel**.

Exemple :

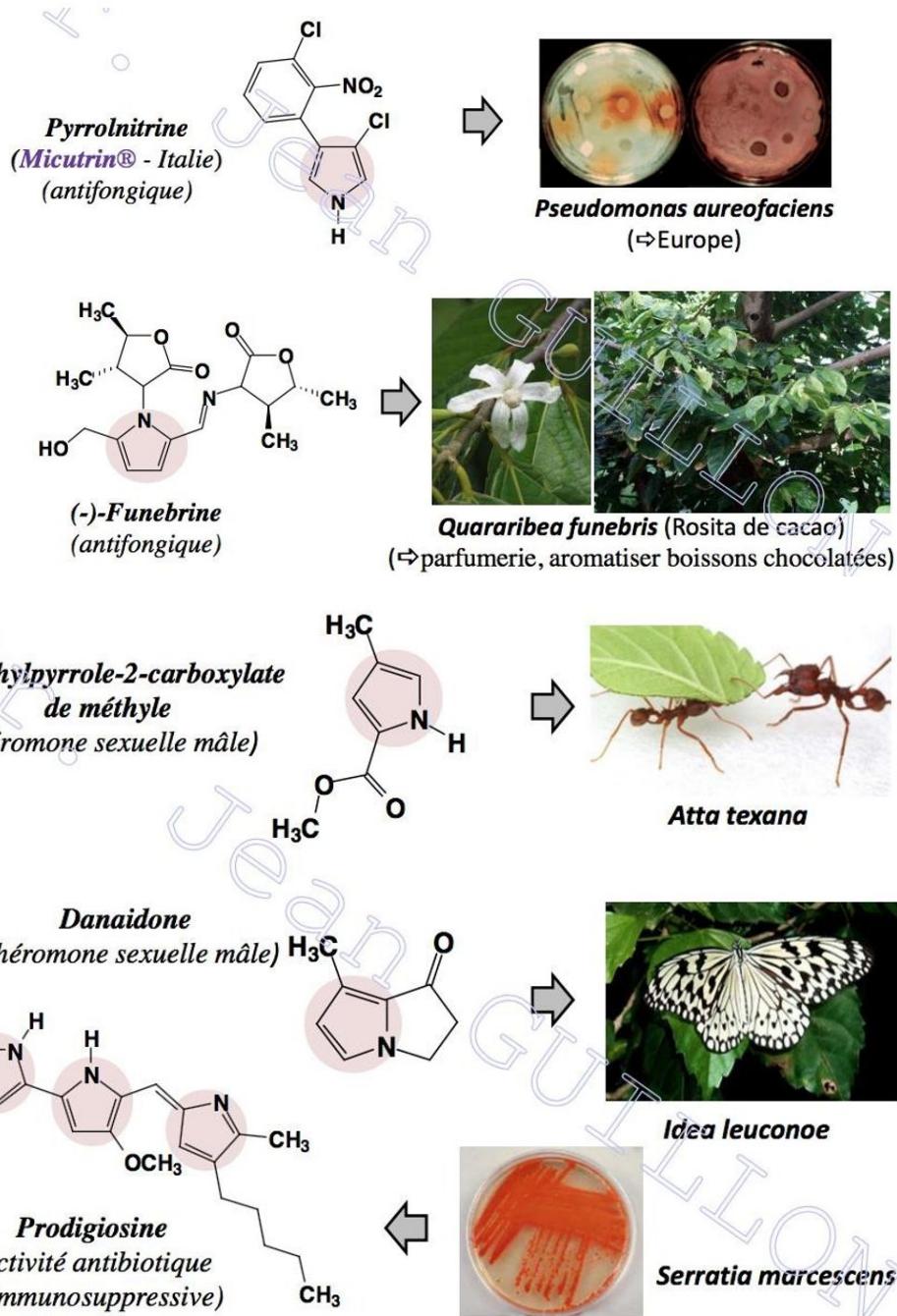
- Synthèse médicament :

→ Synthèse de la Témoporfine :

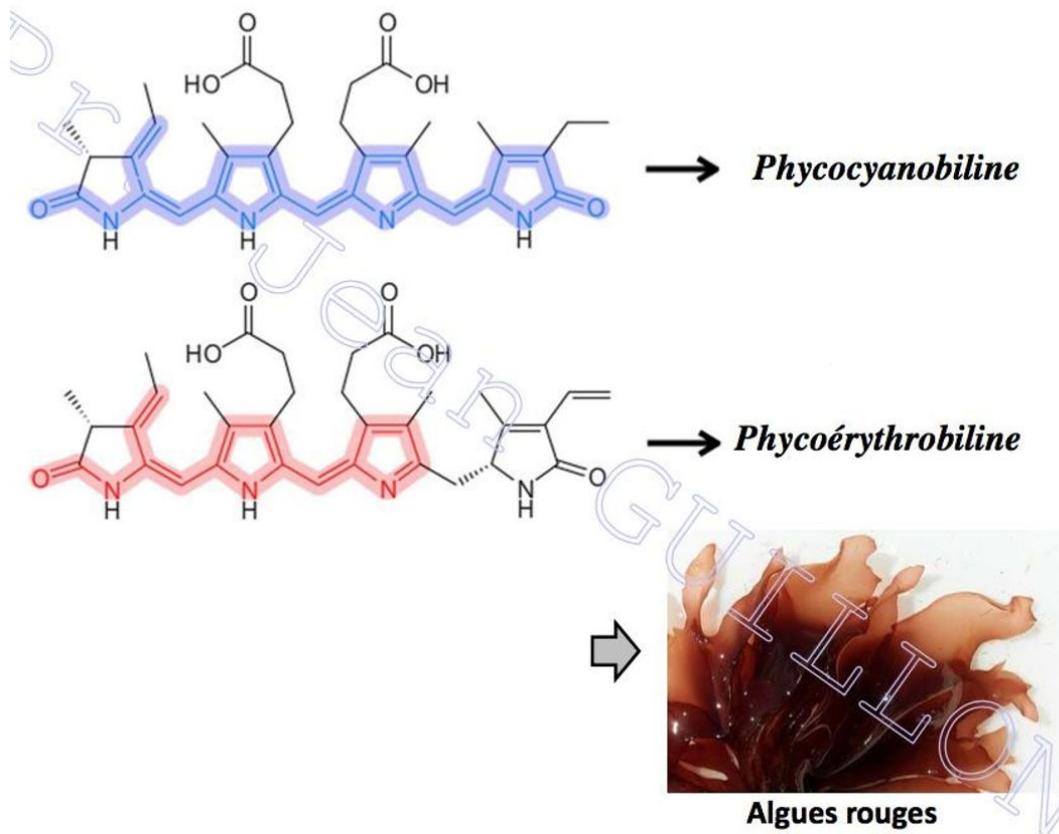


d. Biochimie/ composés naturels / médicaments - Pyrroles:

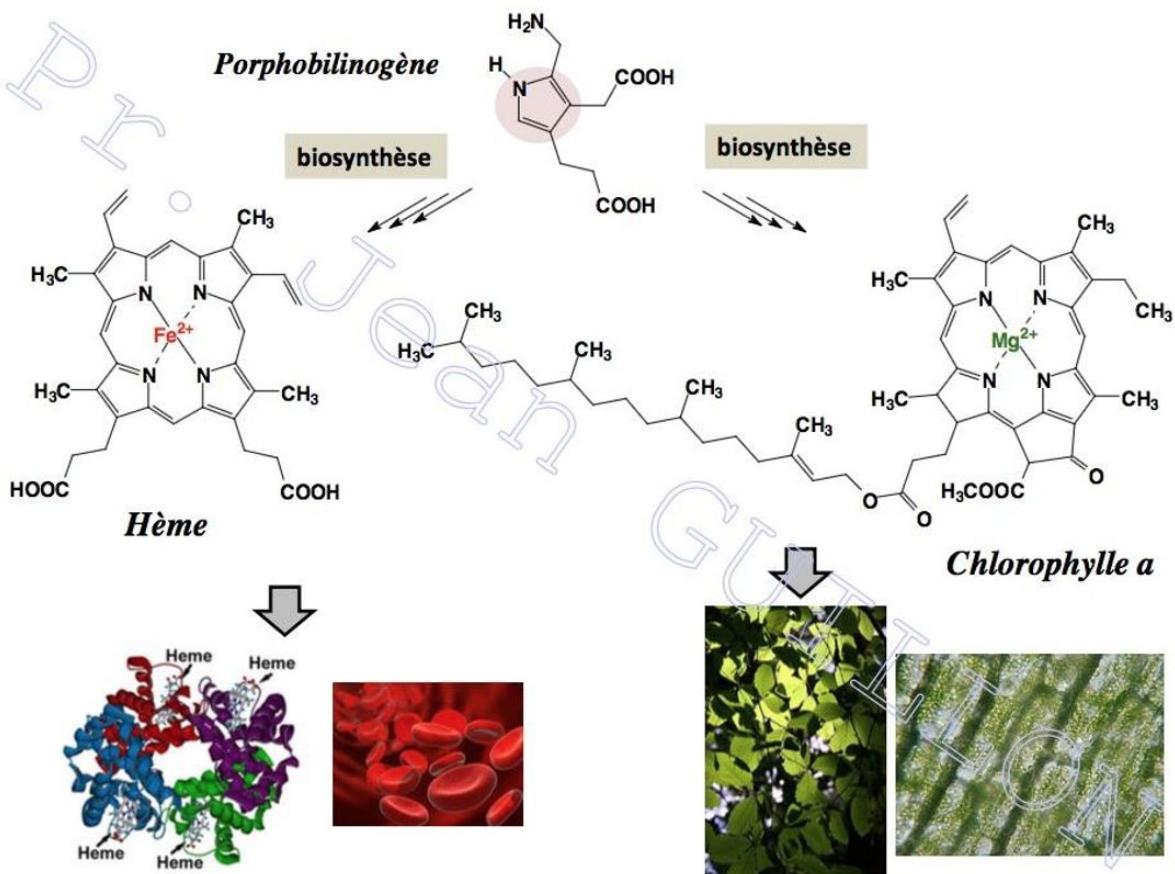
→ Molécules naturelles fonctionnalisées par un “pyrrole”



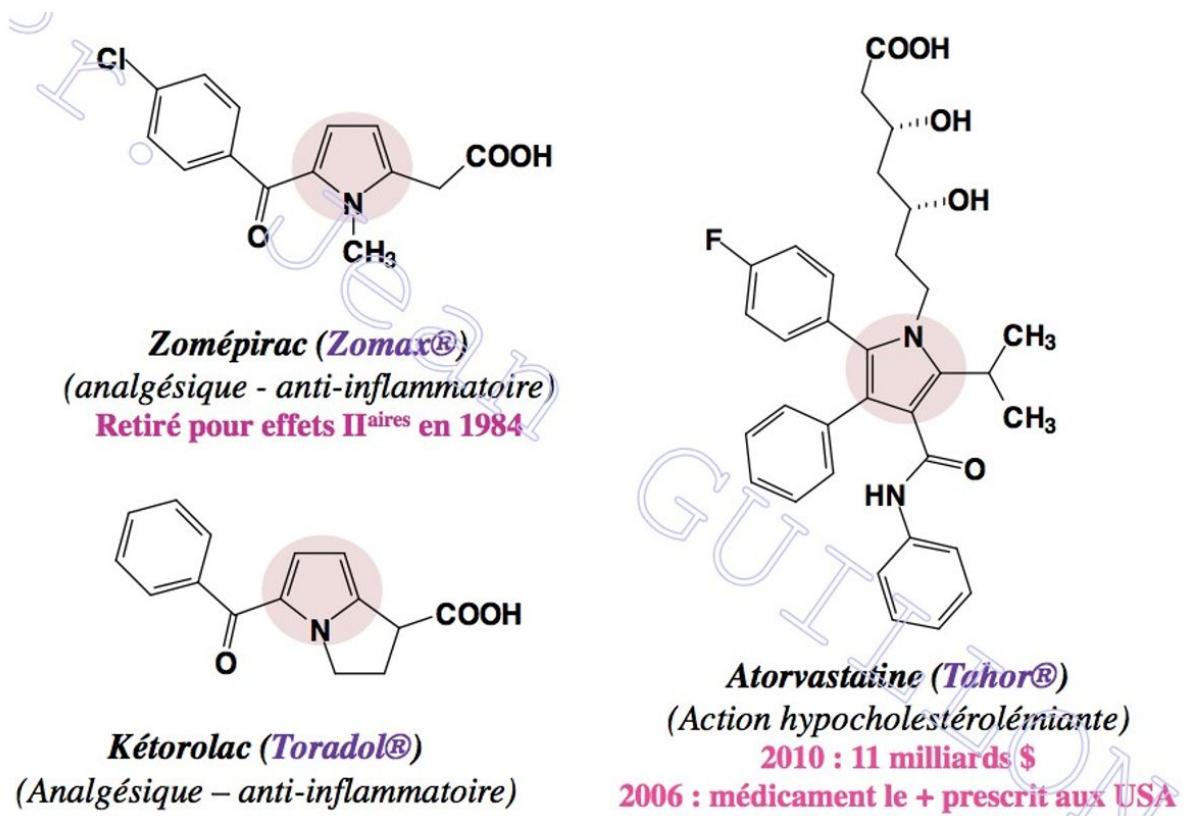
De nombreux phéromones sexuels avec à la base un système pyrrole



Également, la différence entre algues rouges et bleus se fait par l'enchaînement des pyrroles et leur conjugaison



Médicaments fonctionnalisés par un pyrrole



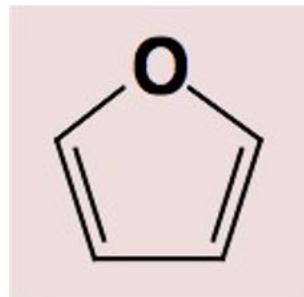
### C. Les furanes :

#### a. Généralités sur les furanes :

Le furane est un système à **5 chaînons avec un atome d'oxygène**.

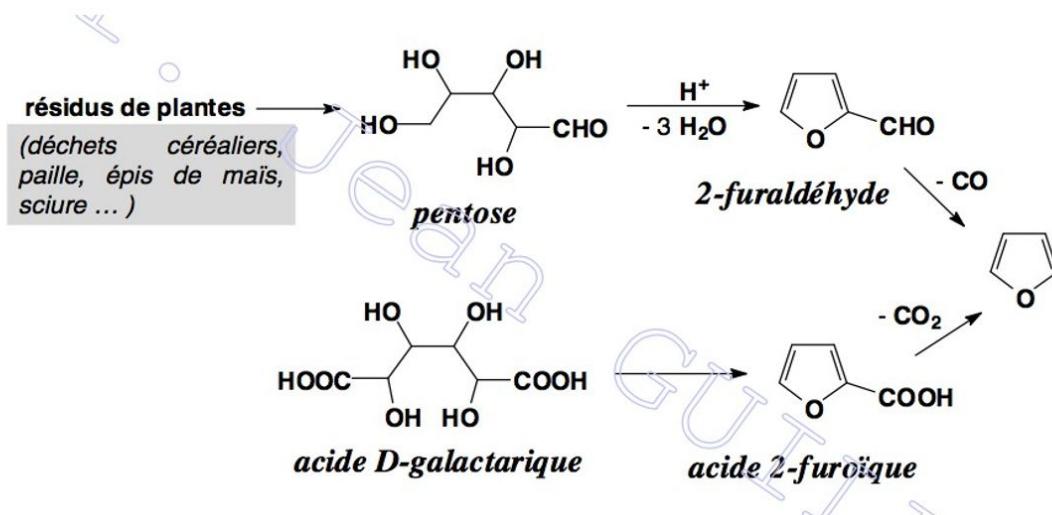
Lui aussi est **très abondant** dans la nature, notamment au niveau des terpènes.

Ceux sont aussi des intermédiaires de synthèse largement utilisés en parfumerie avec de nombreux arômes.



#### b. Synthèse des furanes

Synthèses industrielles à partir de résidus de plantes :

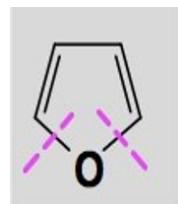


La synthèse industrielle est assez connue car on part de résidus céréaliers, de paille, de maïs ou de sciure, on va donc récupérer le pentose ensuite par **triple déshydratation moléculaire** on formera du 2-furaldéhyde. On aura une décarbonylation suite à ça pour former le furane. Ou alors on peut très bien partir **d'acide galactarique** qui après cyclisation/déshydratation conduira à **l'acide furoïque** qui va subir après ça une décarboxylation pour former le **furane**.

#### Synthèse des furanes :

##### = Synthèse de Paal Knorr: (stratégie "4+1")

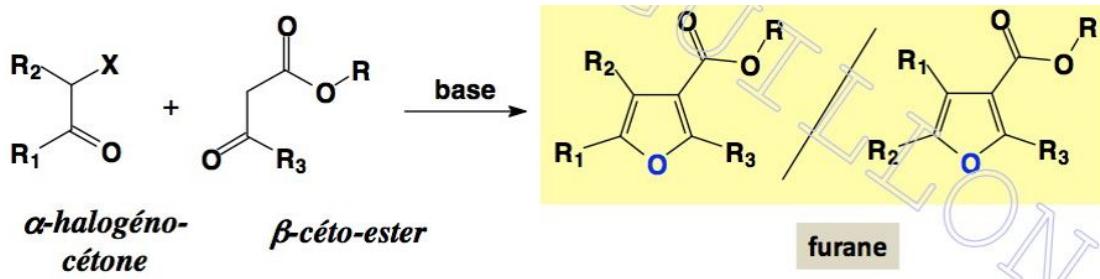
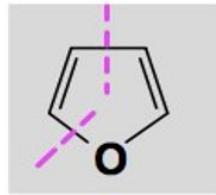
Déshydratation à partir d'un dérivé dicarbonylé qui passe par les formes énols. A partir de 1,4 dicétones et d'une simple déshydratation



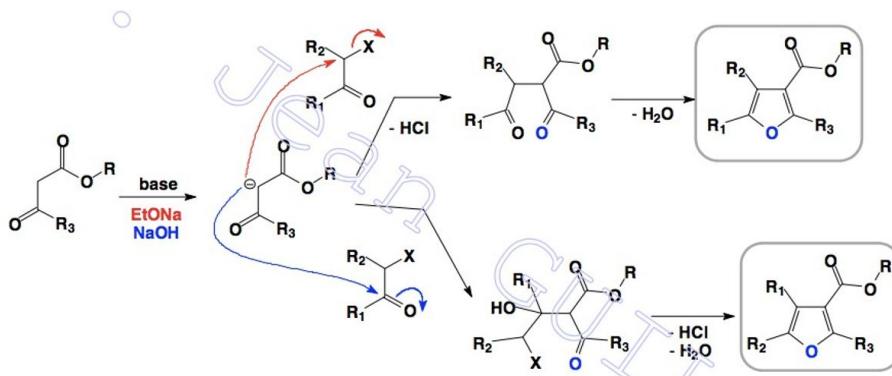
### Synthèse de Feist-Bénary: (stratégie "3+2")

On va condenser un dérivé  **$\alpha$ - halogéno-cétone** avec un  **$\beta$ -céto-ester**. Attention 2 orientations possibles au niveau des substituants : en fonction de la nature de  $R_1$  et  $R_2$  peuvent être inversés

On a notre  $\beta$ -céto-ester, les protons H du  $CH_2$  ici sont **labiles ou mobiles**. On va pouvoir donc les arracher au moyen d'une base, telle qu'ici de la soude. On va donc former un **carbanion** : entité **nucléophile**.



### Mécanisme de la réaction de Feist-Bénary:



Il y a 2 possibilités au niveau de l'attaque car notre  **$\alpha$ -halogéno-cétone** présente **2 sites électrophiles** : soit le carbone qui **porte l'halogène** soit le carbone de la **liaison carbonyle**. Nous allons donc obtenir soit une **substitution nucléophile** ou alors une **addition nucléophile**.

- **SN**: on a donc une alkylation de notre  **$\beta$ -céto-ester** mais également formation d'un intermédiaire. On retrouve un **dérivé 1,4 dicarbonylé** auquel on fait subir **tautométrie énol, cyclisation par déshydratation**: comme Paal Knorr.

- **AD**: on obtient donc notre **alcool intermédiaire après protonation**, et ça devient plus compliqué car il va falloir déshydrater.

Dans un premier temps on va **cycliser** et **enlever une molécule d'acide chlorhydrique HCl** si on met un chlore ici. Ça devient un peu plus complexe mais cela permet une **inversion de substituants**.

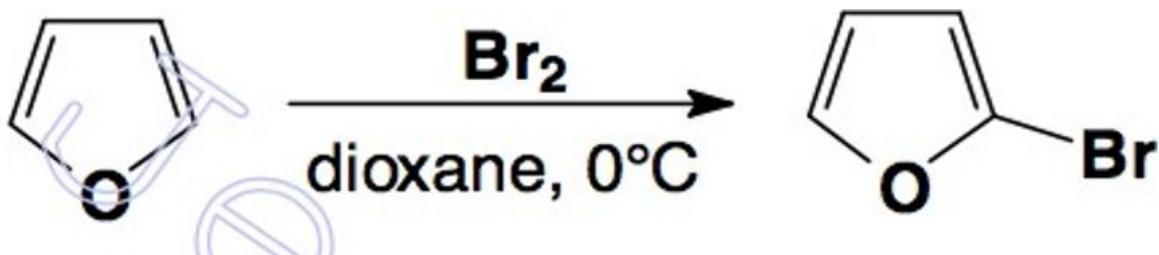
On aura donc **deux régioisomères** que l'on pourra séparer au vue de leurs **propriétés physicochimiques**.

*Comment on oriente vers l'un ou l'autre des composés?*

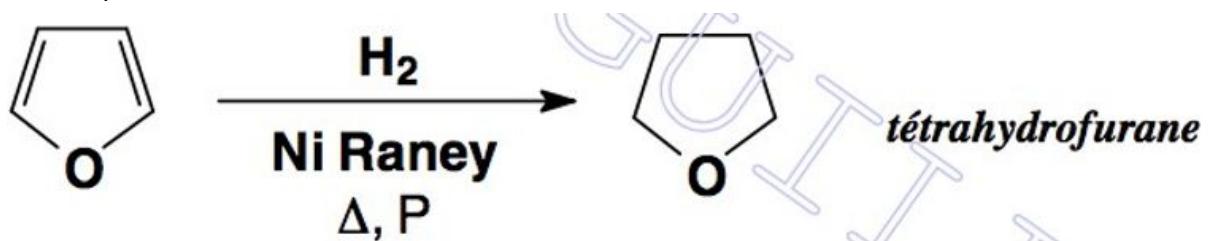
*On ne peut pas nous dire, on aura un **mélange des deux** : si on nous demande aux partiels "ça + ça forme une base" il faudra donc dessiner les 2 molécules pour avoir la totalité des points.*

### c. Réactivité des furanes

- **Réaction d'halogénéation** : di brome à 0°C donnera un mono bromé dans le dioxane → préférentielle en position  $\alpha$ .

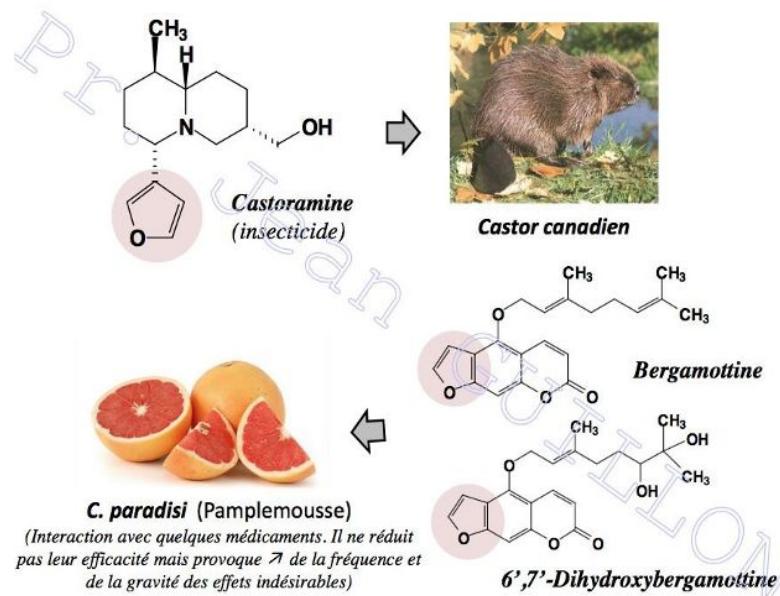
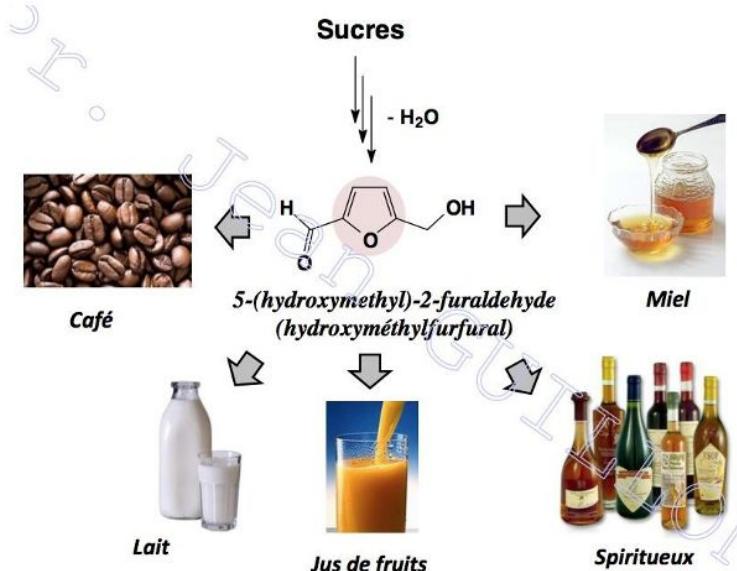
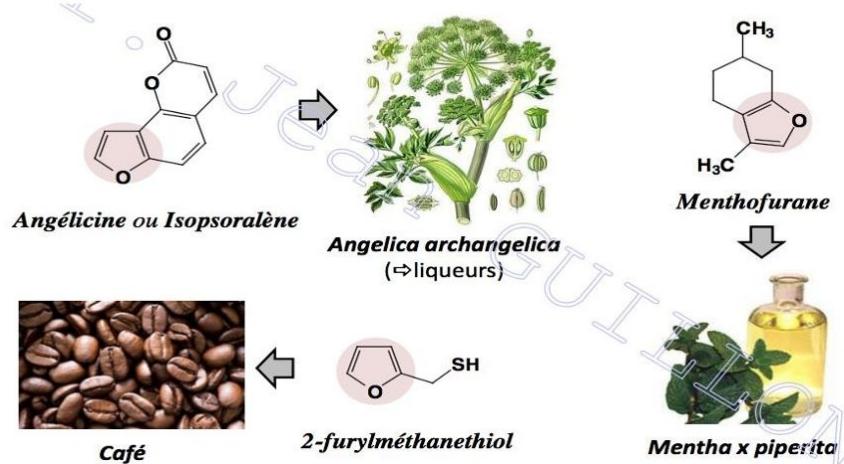


- **Réaction de réduction** : hydrogénéation des deux liaisons alcènes en présence d'un catalyseur : nickel de Raney sous pression et chauffage haute température, on obtient du tétrahydrofurane hétérocycle non aromatique

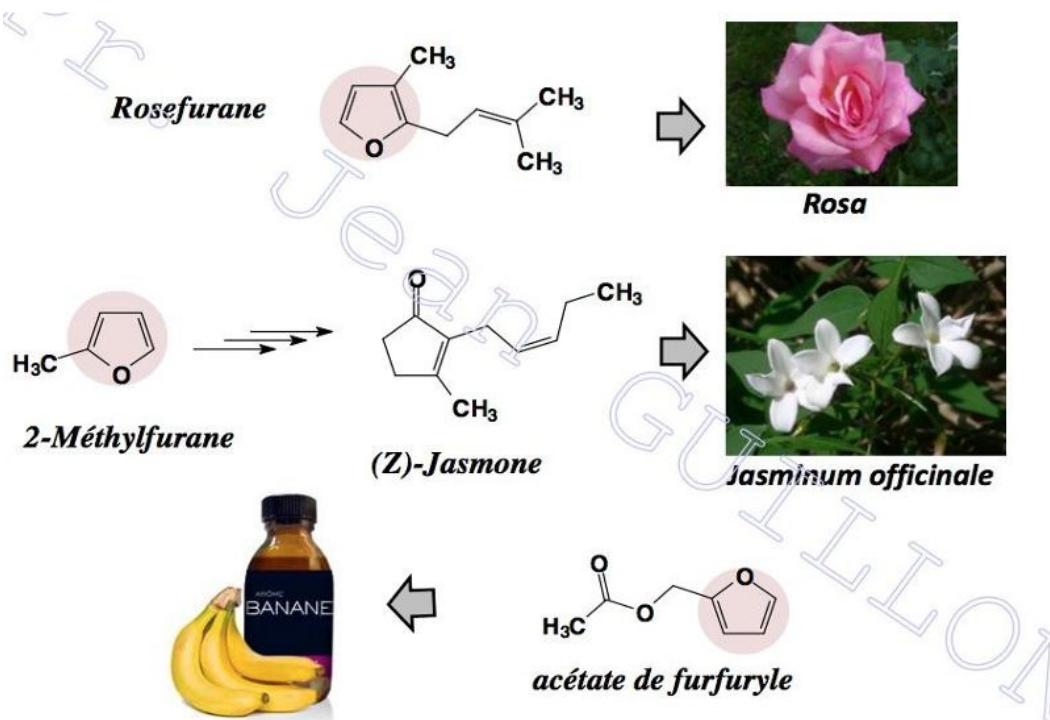


d. Biochimie / composés naturels/ médicaments - Furanes:

→ Molécules naturelles fonctionnalisées par un "furane" :

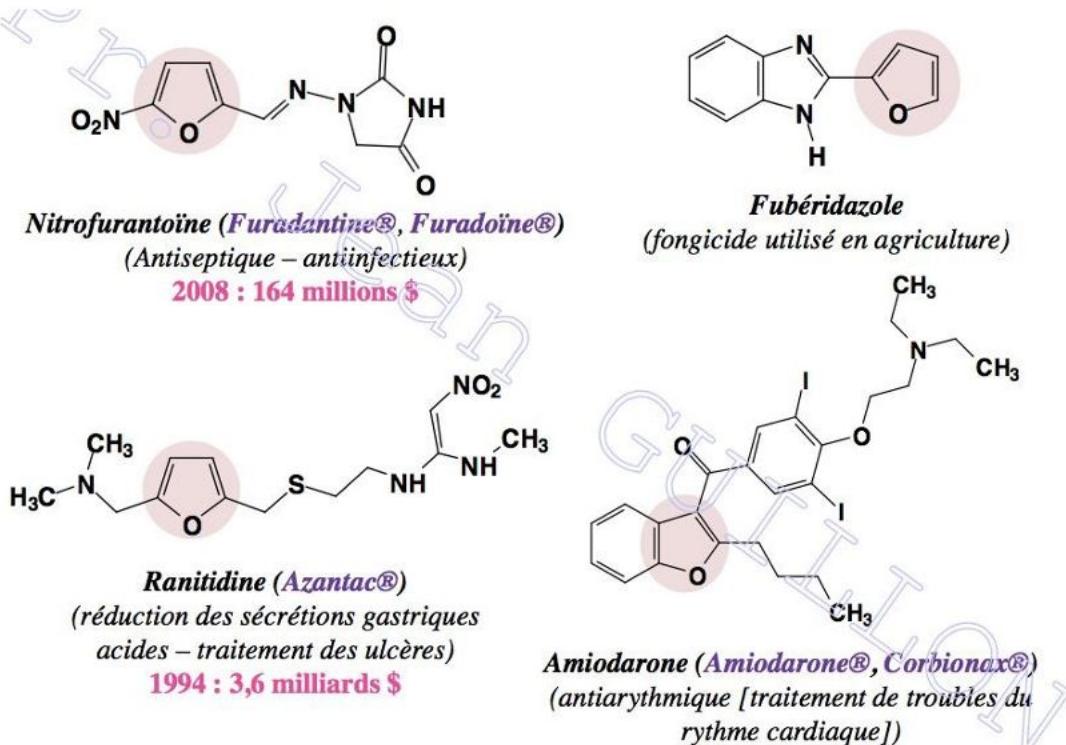


→ Motifs “furane” utilisés en parfumerie / agroalimentaire :



Technique complexe qui remplace les pétales par graisse animale pour absorber l'odorat

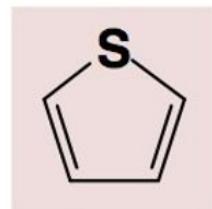
→ Médicaments / pesticides fonctionnalisés par un “furane”



#### 4. Les Thiophènes :

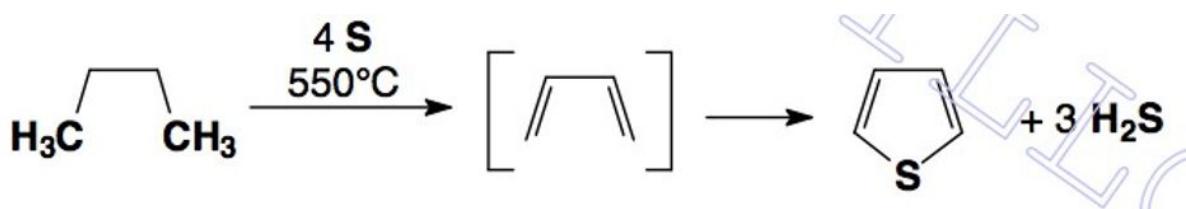
##### a. Généralités sur les thiophènes :

Nous l'obtenons par **distillation du goudron de houille** du fait que l'on en trouve pas beaucoup dans la nature.



##### b. Synthèse des thiophènes

- **Synthèse industrielle** : synthèse complexe à partir de glutane en présence de soufre à haute température pour former ce diène qui régira avec le soufre pour former le thiophène. Ceux sont donc des réactions de déshydrohalogénéation

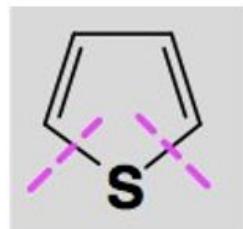


**S** = catalyseur de déshydrogénération

- **Synthèse industrielle** :

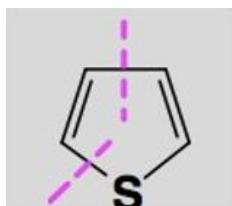
- **Synthèse de Paal Knorr** (stratégie “4+1”)

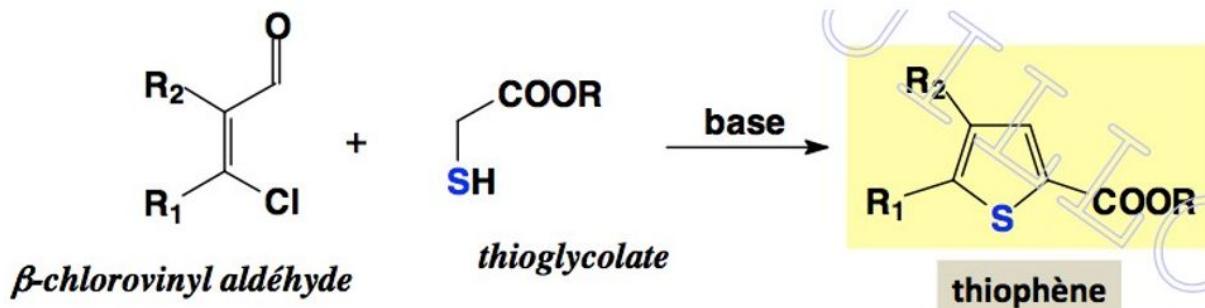
A partir de **1,4-dicétone** et de  $\text{P}_2\text{S}_5$ .



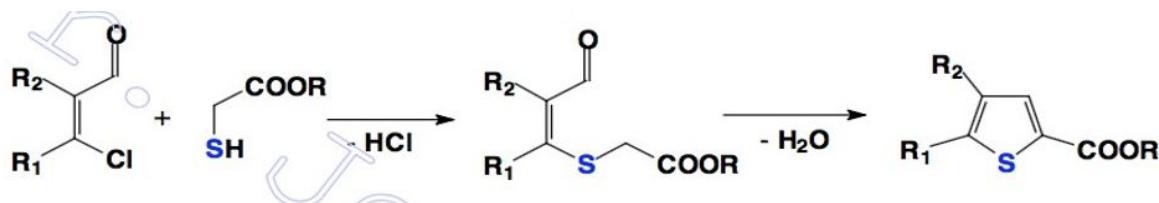
- **Synthèse de Fiesselmann** (stratégie “3+2”)

Condensation d'un  $\beta$ -chlorovinyl aldéhyde avec un thioglycolate (=thiol avec ester en position adjacente) en présence d'une base.





#### Mécanisme de la réaction de Fieser-Mann:

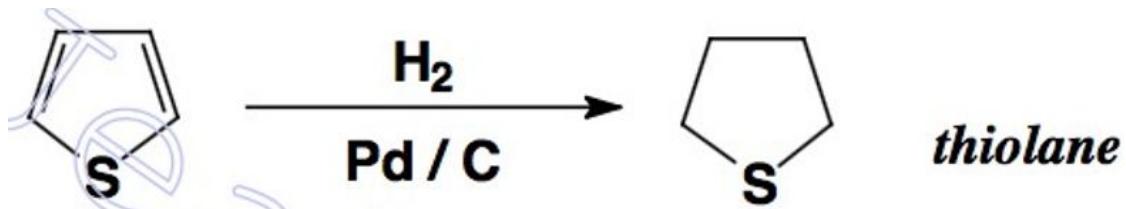


1-Alkylation de la fonction thiol et formation de mercapto c'est à dire de sulfure.

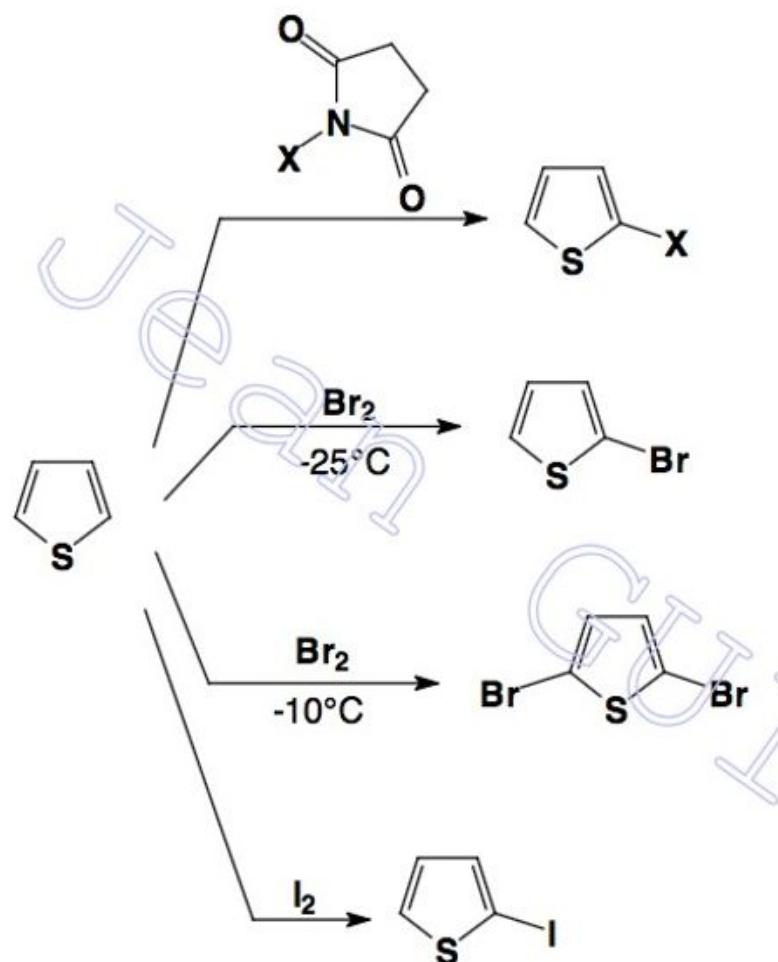
2-Ensuite la **base** va permettre de déprotoner le **H labile** pour former un **carbanion nucléophile** qui va s'additionner avec le carbone électrophile de la liaison carbonyle accompagné délocalisation des électrons  $\pi$  sur l'atome d'oxygène (électronégatif). Après déshydratation cela conduit à la formation du **thiophène avec une double liaison**

#### c. Réactivité des thiophènes:

##### - Réaction de réduction:



- Réaction d'**halogénéation**:



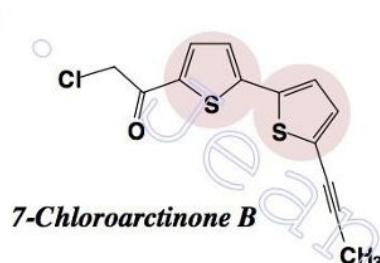
Que ce soit le dibrome, la N-bromo ou N-chloro succinimine on va majoritairement aller vers une **monohalogénéation** en position  $\alpha$ .

La différence de température est que à  $-25^{\circ}C$  ça donne **mono-bromé** tandis qu'à  $-10^{\circ}C$  on obtient un **di-bromé**. Cela va permettre une **di-halogénéation sur les deux positions  $\alpha$** . Lorsque l'on **remonte la température**, on aura **une dihalogénéation** (toujours préférentiellement sur les 2 positions  $\alpha$ ).

L'**iodation** est assez simple, elle permet d'obtenir un dérivé **mono-iodé** en position  $\alpha$  également.

d. Biochimie / composés naturels/ médicaments - Thiophènes :

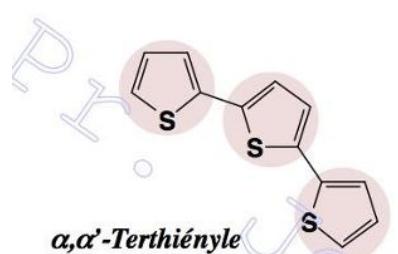
→ Molécules naturelles fonctionnalisées par un “thiophène” :



**Rhaponticum uniflorum** (⇒ Asie)



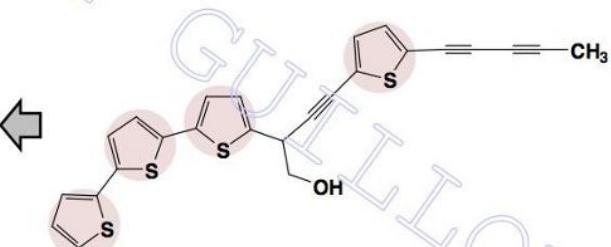
**Xanthopappus subacaulis**  
(⇒ insecticide [Asie])



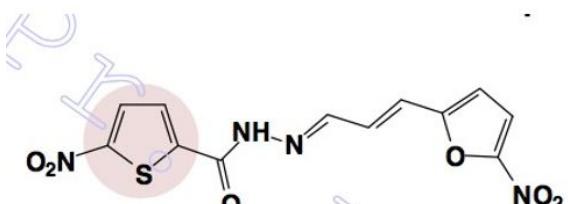
**Tagetes erecta L.** (racines)  
(⇒ antiparasitaire)



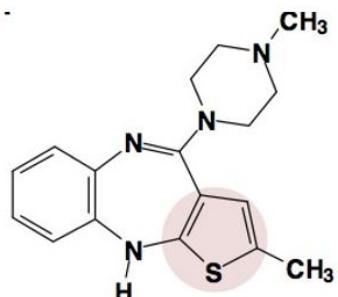
**Echinops transiliensis**  
(⇒ insecticide)



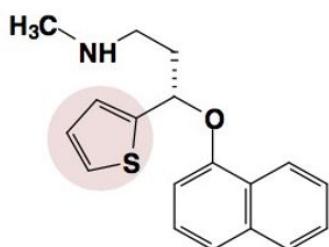
→ Médicaments fonctionnalisés par un “thiophène” :



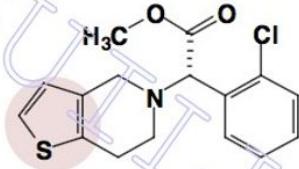
*Nifurzide (Ricridène®)*  
(antiinfectieux)



*Olanzapine (Zyprexa®)*  
(neuroleptique)  
2010 : 2,04 milliards \$

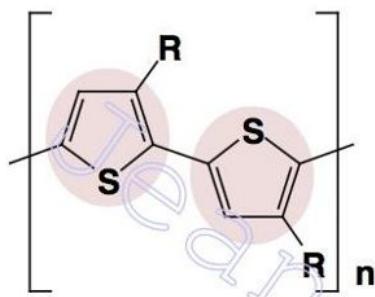


*Duloxétine (Cymbalta®)*  
(antidépresseur)  
2010 : 2,64 milliards \$



*Clopidogrel (Plavix®)*  
(antiagrégant plaquettai)  
2010 : 4,68 milliards \$

→ Polymères conjugués électro-luminescents: Polyalkylthiophènes :

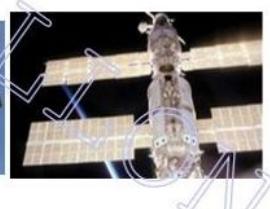


*Polyalkylthiophènes (P3RTh)*

*diodes électroluminescentes organiques*  
*OLED (organic light-emitting diode)*



*cellules photovoltaïques*  
*organiques*



#### 4. Les indoles :

##### a. Généralités sur les indoles

C'est un système hétérocyclique à **5 chaînons**. On les appelle aussi les benzo[b]pyrrole car on a un benzène accolé sur la face b du pyrrole.

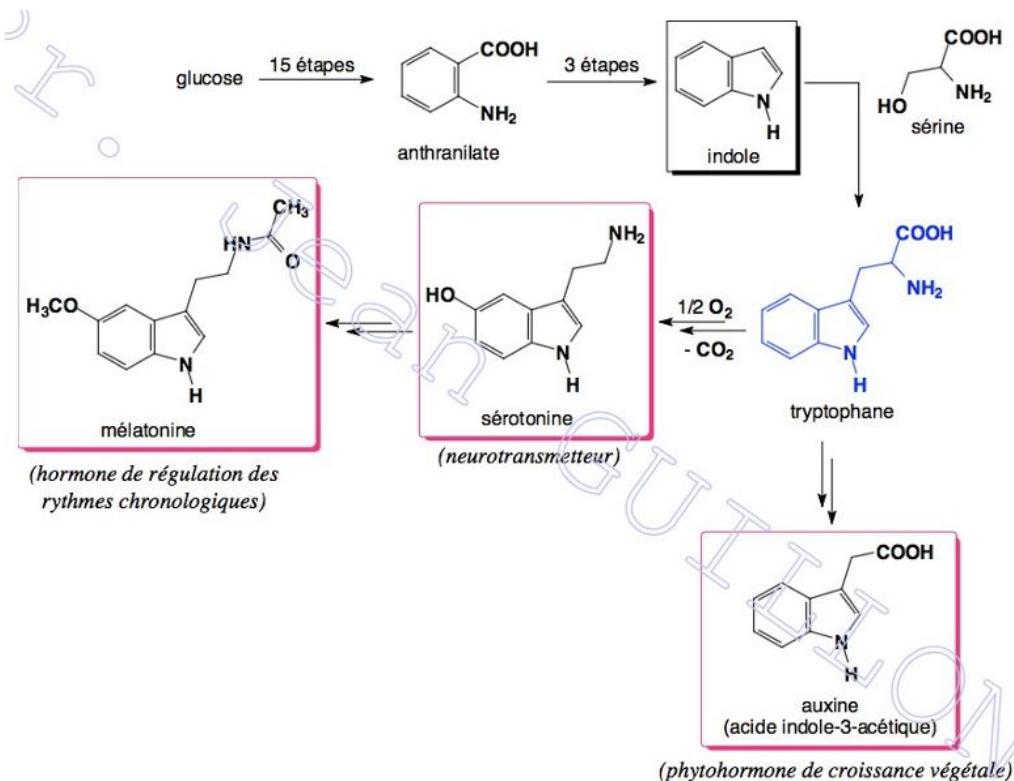


Il s'agit de l'hétérocycle **le plus abondant** dans la nature. On le retrouve dans la biosynthèse du tryptophane, de la sérotonine (neurotransmetteur), de l'auxine (hormone de croissance des plantes), des produits naturels et des médicaments.

Il est lui aussi **obtenu par distillation du goudron de houille** (avec une fraction de distillat : 220 ° - 260°).

S'il est dilué : possède une odeur de jasmin ; par contre si il est concentré : possède une odeur de matières fécales.

##### Mécanisme de biosynthèse utilisant l'indole :

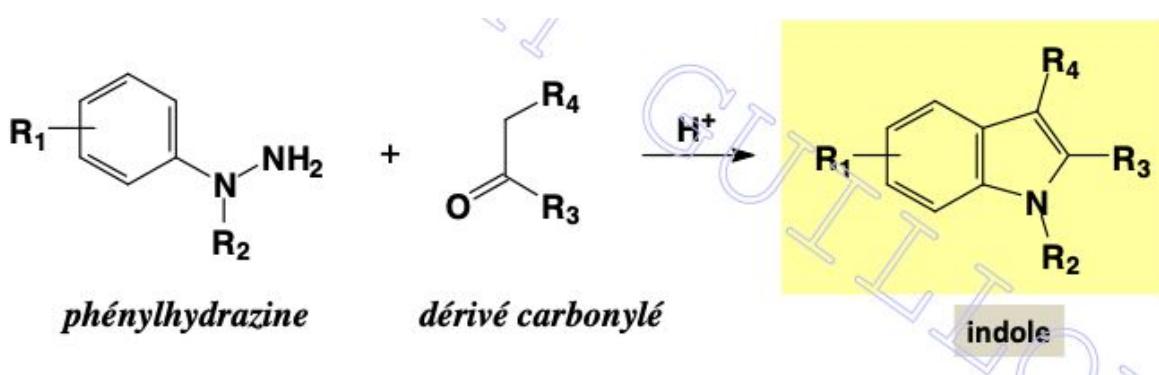
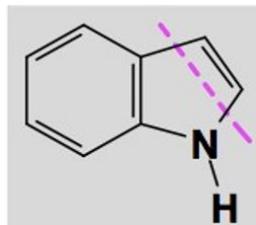


À partir du **glucose**, il y a 15 étapes pour obtenir l'**anthranilate** qui sera la molécule de base de biosynthèse. En 3 étapes, nous obtenons l'**indole**. L'indole est le précurseur dans l'obtention du tryptophane, qui lui-même va être un précurseur de l'auxine pour les végétaux mais aussi de la sérotonine ainsi que de la mélatonine (hormone de régulation) chez l'homme.

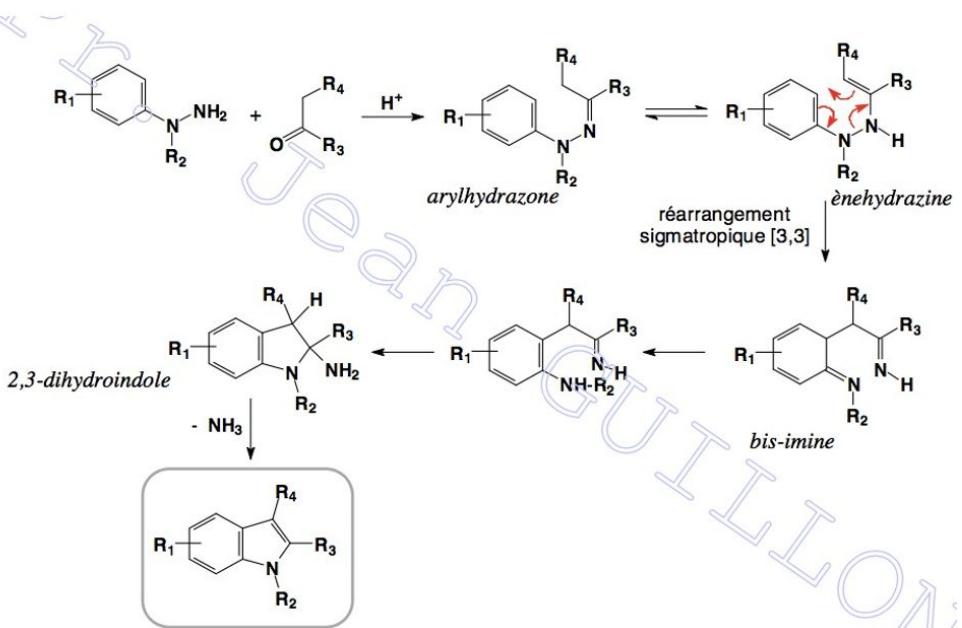
### b. Synthèse des indoles :

#### → Réaction de Fischer (1883)

On fait réagir une phénylhydrazine avec un dérivé carbonylé (*cétone ou aldéhyde*) en milieu acide pour former notre indole.



#### Mécanisme de la réaction de Fischer :



Une hydrazine (*même réactivité que amine, avec liaison N-N*) avec une fonction carbonyle forme ce qu'on appelle une **hydrazone** ce qui revient à une condensation entre amine primaire et dérivé carbonylé, comme les bases de Schiff. On a ensuite un **équilibre hydrazone / ènehydrazine**. L'azote joue le rôle de nucléophile, attaque le C électrophile avec délocalisation des e-  $\pi$  sur l'oxygène et formation d'un alcool, puis déshydratation pour obtenir une *pseudo-base de Schiff*, l'**hydrazone**.

On va avoir un **réarrangement sigmatropique 3:3**. C'est un réarrangement de la molécule avec des coupures. La fonction alcène va réagir au niveau du cycle aromatique comme une **SE aromatique**. On va former une **bis-imine** (2 fonctions imines). Il y a alors équilibre imine/énamine. On récupère un système aromatique pour retrouver une stabilité, on **récupère donc l'aromaticité du benzène**.

On va faire une  $A_N$  de l'atome d'azote sur ce dérivé, sur la fonction imine pour lequel le carbone est électrophile avec délocalisation des électrons pour former cet intermédiaire le 2,3-dihydroindole

On va avoir une perte de l'ammoniac pour former la double liaison **et former notre indole**.

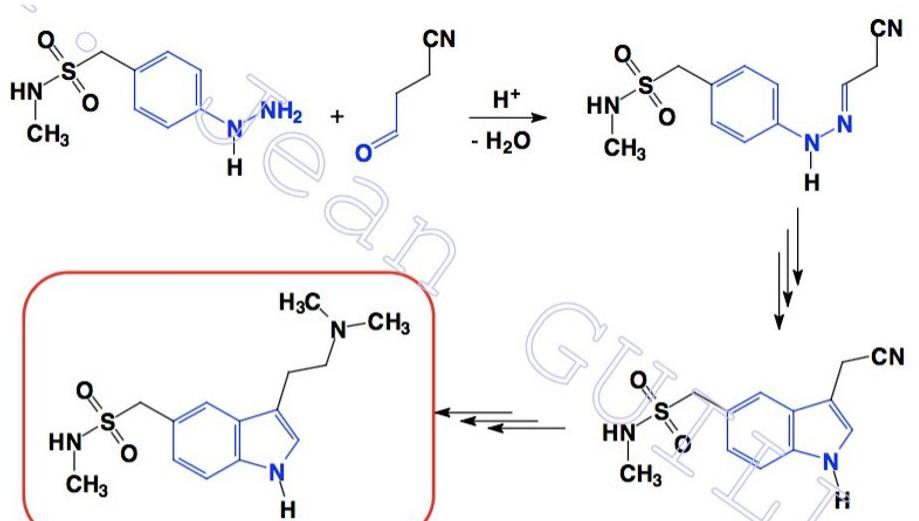
*"Pour celui-là il vaut mieux apprendre la synthèse par cœur, il est déjà tombé!"*

Exemples :

- Synthèse médicaments :

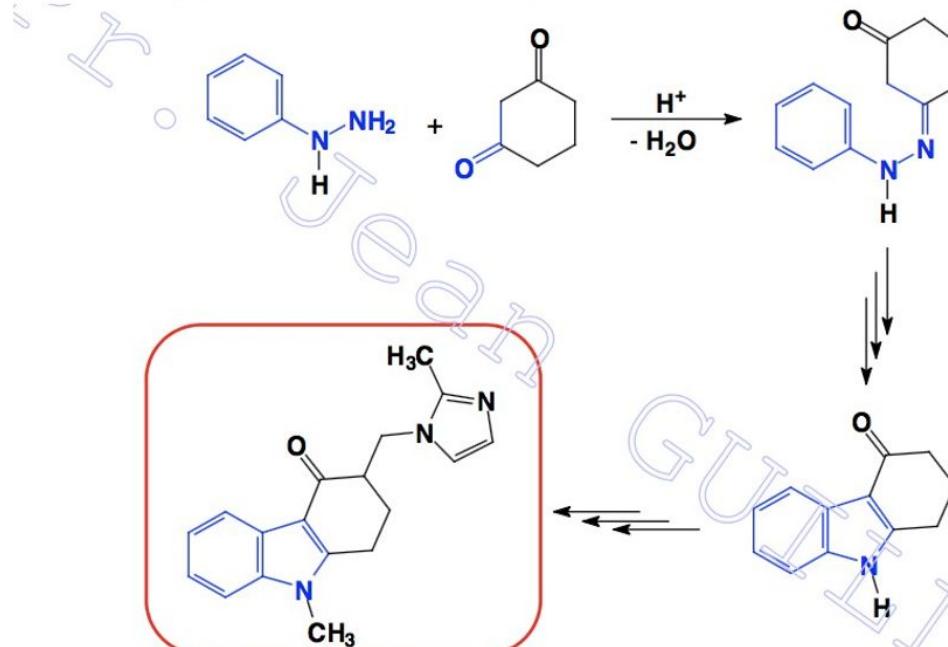
→ Synthèse du sumatriptan :

On part d'un dérivé aldéhyde avec formation hydrazone pour ensuite faire une cyclisation et un réarrangement sigmatropique. Le départ final de l'ammoniac va donc nous permettre d'obtenir notre indole.



**Sumatriptan (Imigrane®)**  
(antimigraineux)  
2008 : 0,97 milliard \$

→ Synthèse de l'ondansétron :

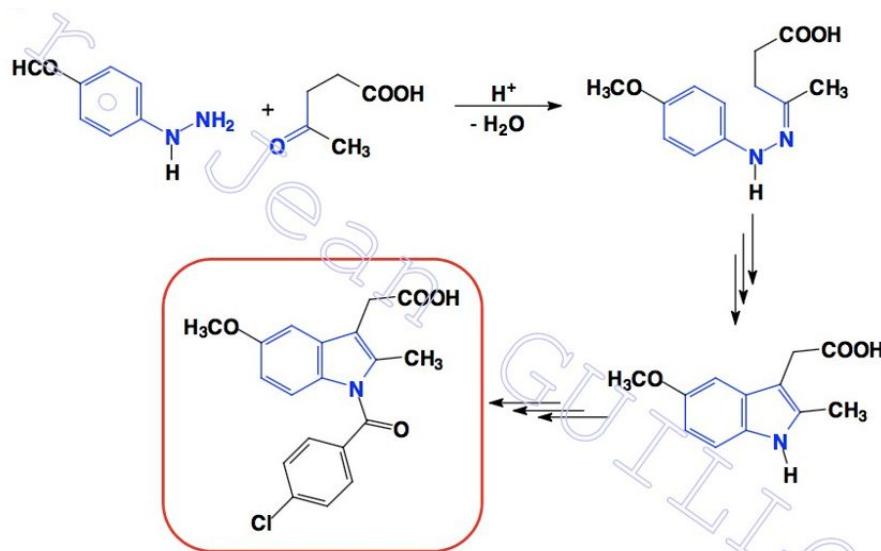


**Ondansétron (Ondansétron®, Zophren®)**

(antiémétique - indiqué dans la prévention des nausées et vomissements aigus associés à la chimiothérapie anticancéreuse)

Mécanisme simple : Condensation une dicétone et une hydrazine. C'est une molécule symétrique donc facile d'obtenir l'intermédiaire réactionnel. On réagit en position  $\alpha$  par rapport au dérivé carbonylé, donc création de liaison.

→ Synthèse de l'indométacine :

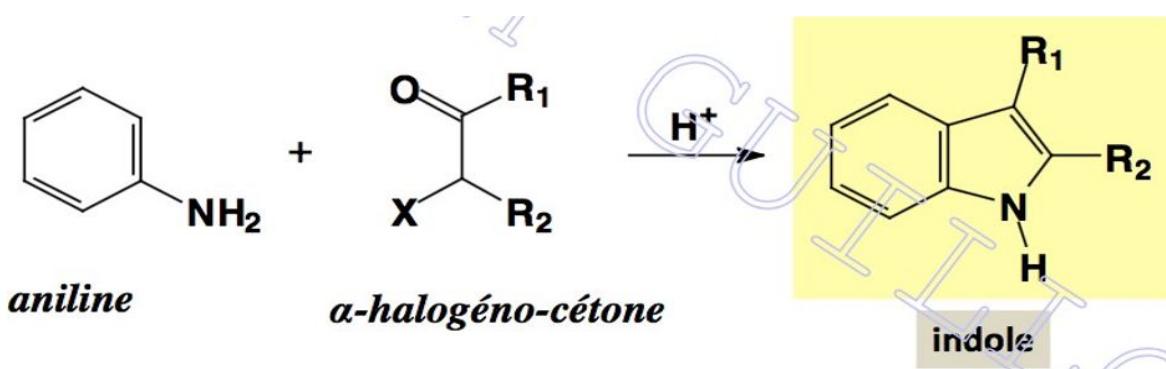
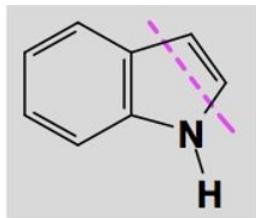


**Indométacine (Indocid®)**  
(anti-inflammatoire non stéroïdien)

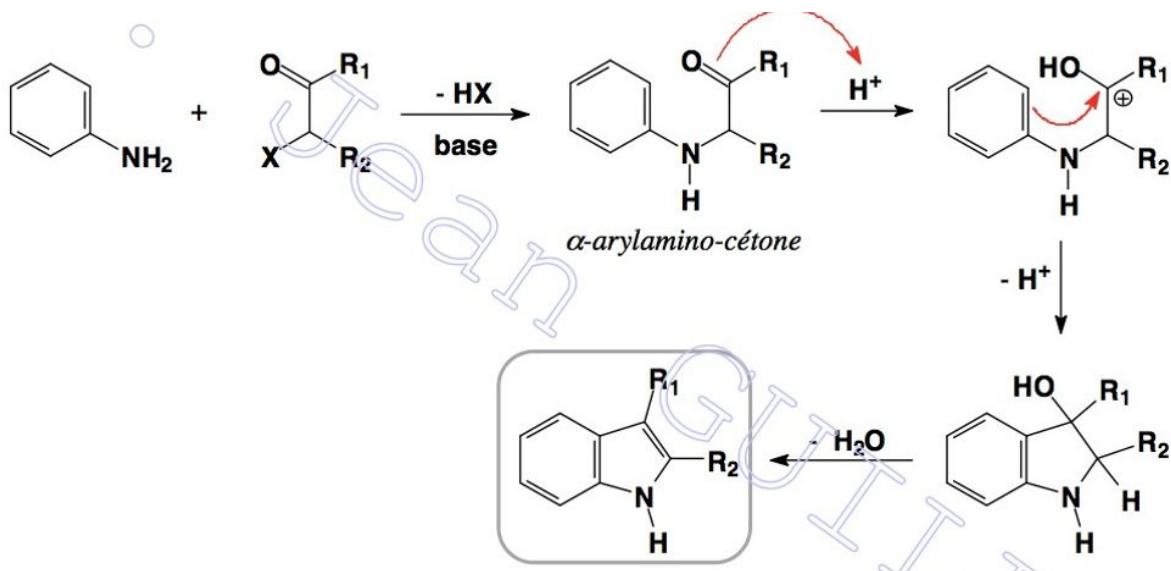
La fonction cétone est beaucoup plus réactive que la fonction acide carboxylique. Donc c'est elle qui va réagir.

→ Réaction de Bischler (1880)

Correspond à la réaction entre une  **$\alpha$ -halogéno-cétone** avec un excès d'aniline en milieu **acide**. Cela se fait via une **SE** du cycle benzénique. Attention, elle ne permet pas de préparer directement de l'**indole non substitué**.



Mécanisme de la réaction de Bischler :

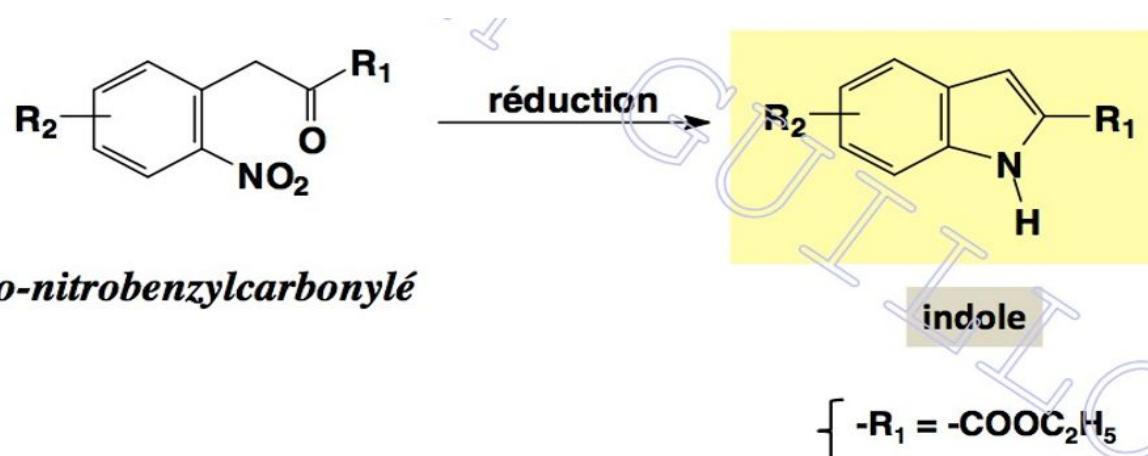
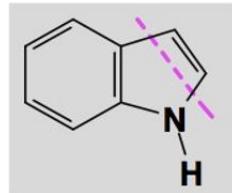


On commence par une **SN** au niveau du carbone porteur de l'halogène. L'amine joue le rôle nucléophile en attaquant le carbone avec départ du nucléofuge. Ensuite on fait une **SE aromatique** en **milieu acide**, par formation d'un carbocation, ce qui revient à une alkylation de Friedel-Craft. Puis on a cyclisation intramoléculaire suivi d'une déshydratation par élimination pour former *in fine* l'indole.

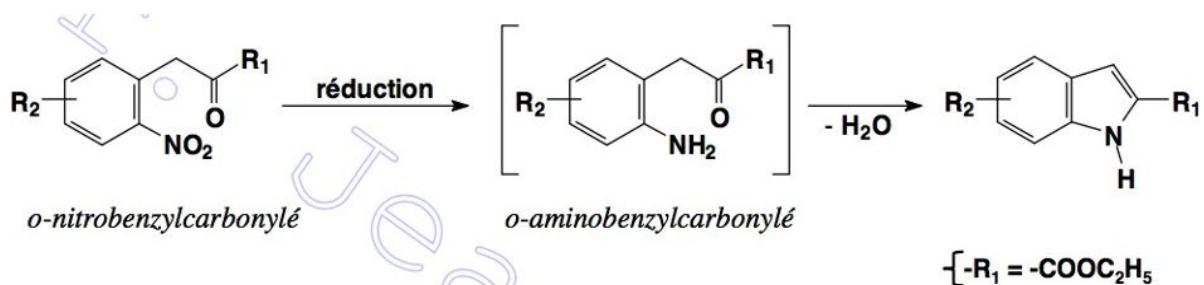
Il y a donc **3 phases dans cette synthèse** : SN, SE aromatique et enfin élimination. (en dernier).

→ Réaction de Reissert (1897)

On va faire une cyclisation réductive d'un dérivé ***o*-nitrobenzylcarbonylé** par cyclisation intramoléculaire. Par réduction on va réduire sélectivement la fonction nitro **sous forme d'amine**. Cette amine va réagir avec la fonction carbonyle pour **former une imine**. Ensuite apparaît l'**équilibre imine/ énamine**.



Mécanisme de la réaction de Reissert :



On fait une réduction sélective de la fonction nitro  $NO_2$  sous forme **d'amine primaire**. Ensuite amine primaire + **dérivé carbonylé**, on forme une imine : imine/énamine. On forme ainsi notre **indole**. Au final ce mécanisme **forme des indoles substitués en position 2**.

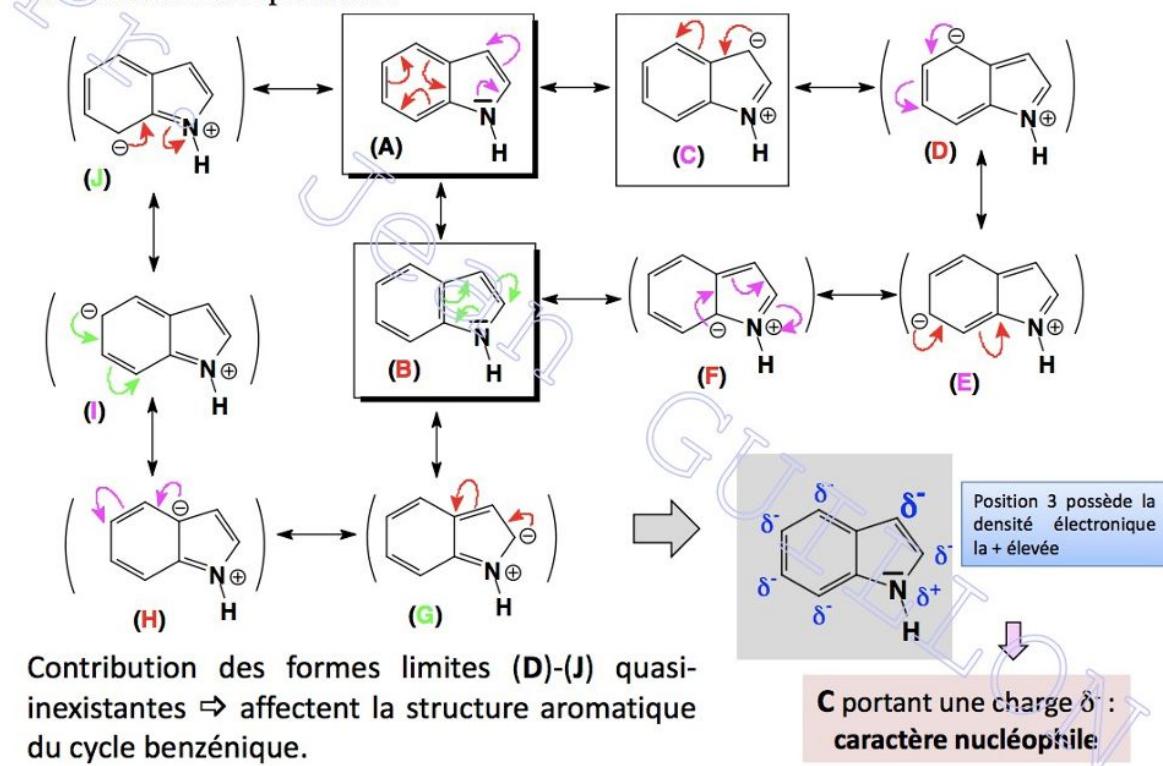
Il y *attaque du doublet de l'atome d'azote sur C électrophile du carbonyle (=AN) avec délocalisation des électrons  $\pi$  sur l'O (électronégatif) : formation d'un un alcoolate qui se protone ; puis déshydratation qui conduit à la formation de l'alcène réaction d'élimination*.

c. Réactivité générale :

- Formes mésomères :

**Indole** : structure plane qui présente 2 cycles accolés avec des 8 électrons  $\pi$  + 2 électrons p avec le pyrrole qui présente son **doublet libre de l'N impliqué dans l'aromaticité**. Cela donne au final 10 électrons  $\pi$ .

L'écriture des formes mésomères permet de situer les charges partielles négatives sur les différentes positions.



Contribution des formes limites (D)-(J) quasi-inexistantes  $\Rightarrow$  affectent la structure aromatique du cycle benzénique.

En clair, on a un système **donneur** mésomère : si on part de A : électron p – liaison  $\sigma$  – liaison  $\pi$ , on va donc pouvoir écrire différentes formes mésomères.

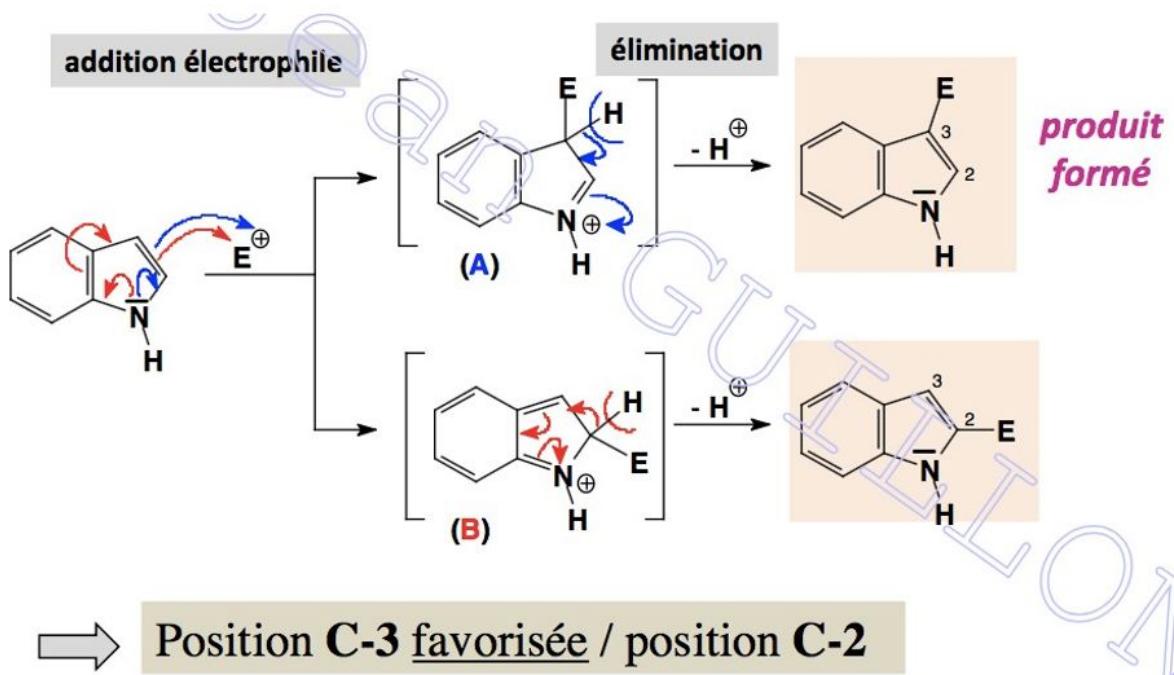
Si on regarde bien, la **position 3** va posséder la densité électronique la plus importante. Donc a priori c'est ce **carbone en position 3** qui portera le **caractère nucléophile le plus prononcé / le plus fort**.

On a des formes quasi inexistantes car on a **enlevé l'aromaticité** au niveau du cycle. Elles vont donc être largement **minoritaires**.

- Les substitutions électrophiles aromatiques :

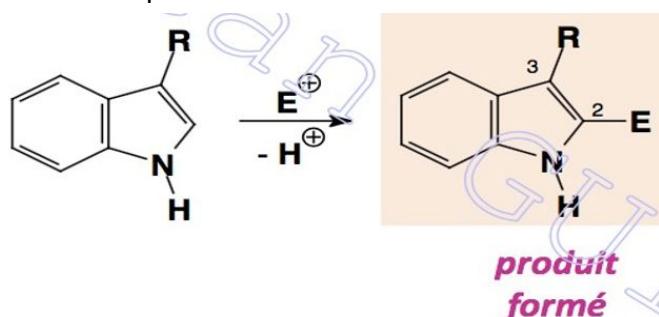
Elles vont se faire principalement sur le noyau **pyrrole et non pas sur le cycle benzène**. Le produit majoritairement formé passe par une **forme intermédiaire** pour lequel le cycle benzénique ne perd pas son aromaticité, alors qu'il **le perd** plus ou moins mais de façon différente sur la **position 2**. Donc l'attaque de l'électrophile va se faire **majoritairement sur la position 3**.

⚠ Inverse par rapport au pyrrole : pour pyrrole c'est la position 2 qui est privilégiée.



Là aussi c'est majoritaire par rapport à la minoritaire, mais si la position 3 est déjà occupée on va réaliser la substitution sur la position 2. Elle est quand même réactive même s'il faudra des conditions un peu plus drastiques pour pouvoir envisager sa substitution.

Remarque : indole substitué en position 3:



Quels types de substitutions électrophiles aromatiques pouvons-nous envisager ?

□ **Nitrations :**

- l'acide nitrique dilué conduit à un produit nitré préférentiellement en position  $\beta$ , en **position 3 majoritaire** (sur le **pyrrole**)
- avec de l'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) concentré on va taper en **position 5** (sur le **benzène**)

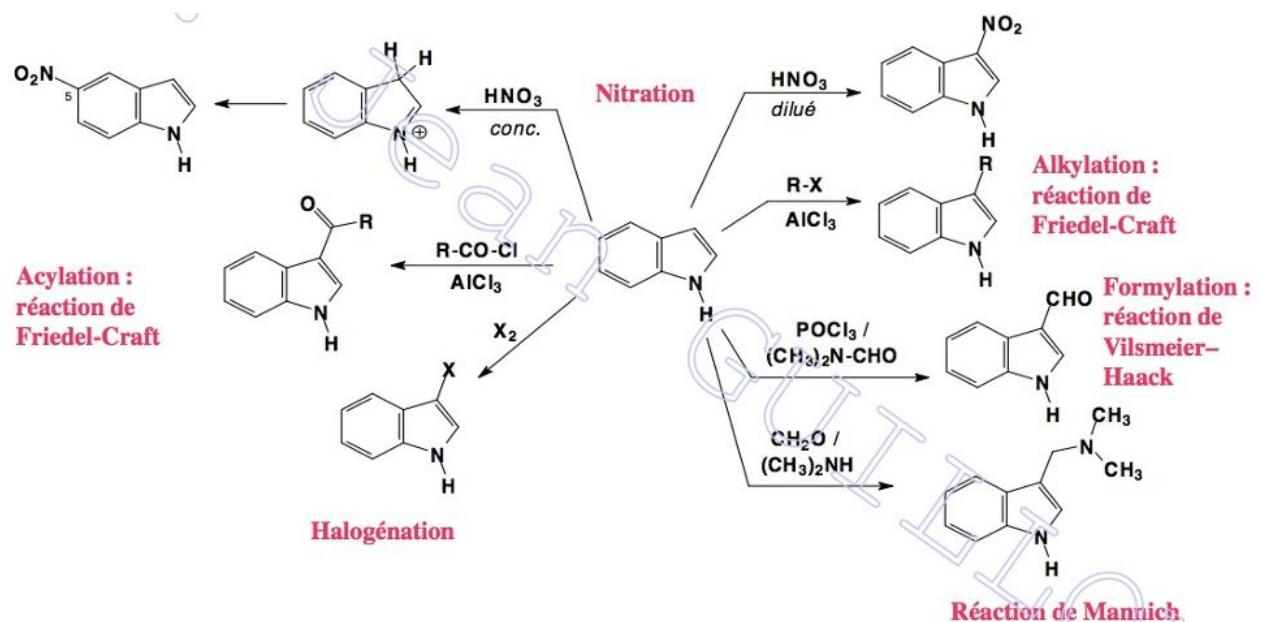
□ **Alkylation selon Friedel-craft** : dérivé halogéné avec un **acide de Lewis**, en **position 3**.

□ **Réaction de formylation = Vilsmeier-Haack** : introduire un groupement aldéhyde sur la **position  $\beta$** .

□ **Réaction de Mannich** : préférentiellement en **position 3**

□ **Réaction d'halogénéation** : majoritairement en **position 3**

□ **Réaction d'acylation de Friedel-Craft** : chlorure d'acide en présence d'acide de Lewis.



Comme pour le pyrrole, on peut envisager des réactions de substitution sur le NH.