



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.7 : VASM 7-8

Date : 25/09/20220

Plage horaire : 8H30-10H30

Enseignant : Pr. Jean GUILLON

N°ISBN : 978-2-37366-079-1

Ronéistes LESPOUNE Axel - axel.lespoune@gmail.com
SIMON Matteo - simon.matteo@icloud.com

Chimie Organique : Chimie des Hétérocycles (partie1)

Plan du cours :

I - Présentation générale sur les hétérocycles

A - Principes de base de la chimie hétérocyclique

1 - Définition

2 - Classification des hétérocycles

3- Exemples d'hétérocycles en chimie médicinale.

4 - Exemples d'hétérocycles en technologie de l'information

II - Nomenclature des hétérocycles

A - Nomenclature des hétérocycles

1 - Règles générales de la nomenclature "Hantzsch-Widman": les monocycles

2 - Règles générales de la nomenclature "Hantzsch-Widman": les hétérocycles condensés

III - Les hétérocycles non aromatique

A - Hétérocycles non aromatiques à 3 chaînons

1. Les Oxiranes

2. Les Thiiranes

3. Les Azetidines

Objectif du cours: Aujourd'hui, le but est de découvrir la chimie hétérocyclique, un domaine un peu particulier de la chimie organique, mais avec une réelle importance dans le domaine de la santé.

Les hétérocycles sont retrouvés dans les médicaments, composés bioélectroniques, électroluminescents (ordinateur, smartphone...)

On va donc essayer de se familiariser avec ces structures, la nomenclature, qui est plus complexe qu'en chimie organique de base. On s'intéressera également aux méthodes de synthèses, et de couplages pour obtenir les hétérocycliques non-aromatiques, puis aromatiques, qui seront présentés.

Nota Bene : Les **exemples** cités dans ce cours sont **illustratifs**, ils n'ont pas à être appris.

I. Présentation générale sur les hétérocycles.

La chimie hétérocyclique est un domaine très vaste de la chimie organique. On retrouve des hétérocycles de synthèse et naturels au niveau des molécules ayant un rôle physiologique, que ce soit chez les animaux ou chez les végétaux (neuromédiateur/neurotransmetteur). Ils composent également des médicaments, des herbicides, des fongicides, des insecticides, des colorants, des conducteurs organiques qui composent nos smartphones (polymères hétérocycliques par exemple). On les retrouve également dans la chimie des matériaux.

Ce domaine de la chimie organique est très diversifié, et permet de toucher à tout.

A- Principes de base de la chimie hétérocyclique.

1. Définition.

Un hétérocyclique est un **composé organique cyclique**, dans lequel **au moins l'un des atomes qui va constituer le cycle est un hétéroatome**.

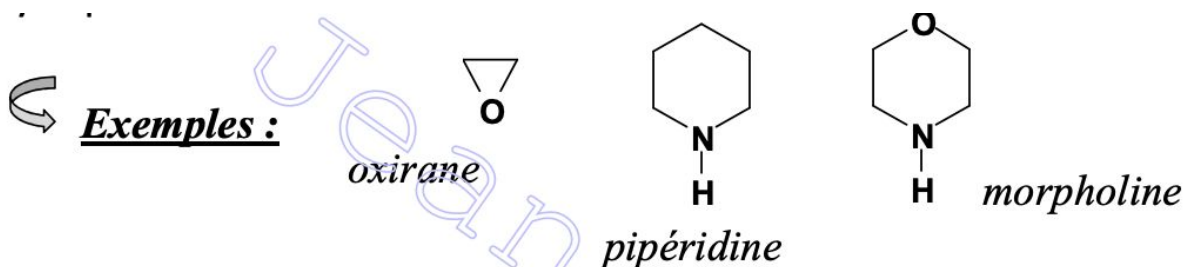
Par hétéroatome, on entend une molécule différente du carbone ou de l'hydrogène. Pour ce cours, on se focalisera sur l'azote (N), l'oxygène (O) et le soufre (S).

Il existe d'autres hétéroatomes comme le phosphore (P) ou le silicium (Si), dont les exemples ne seront pas à retenir.

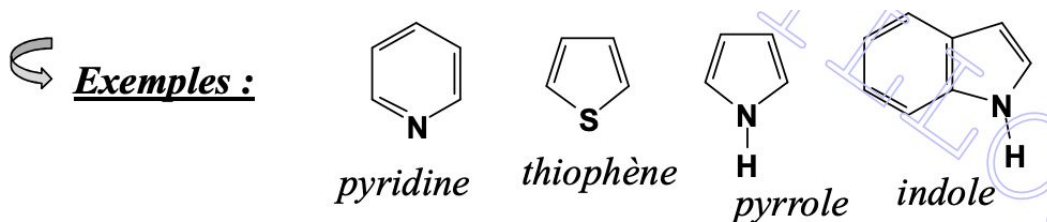
2. Classification des hétérocycles.

On peut séparer la chimie des hétérocycles en deux parties selon que la molécule soit **aromatique ou non**.

Les hétéroatomes non-aromatiques vont ressembler en termes de réactivité et de propriétés physico-chimiques à des composés acycliques de structure voisine.



Les hétérocycles aromatiques, eux, vont présenter un caractère aromatique et possèdent des propriétés proche du benzène.

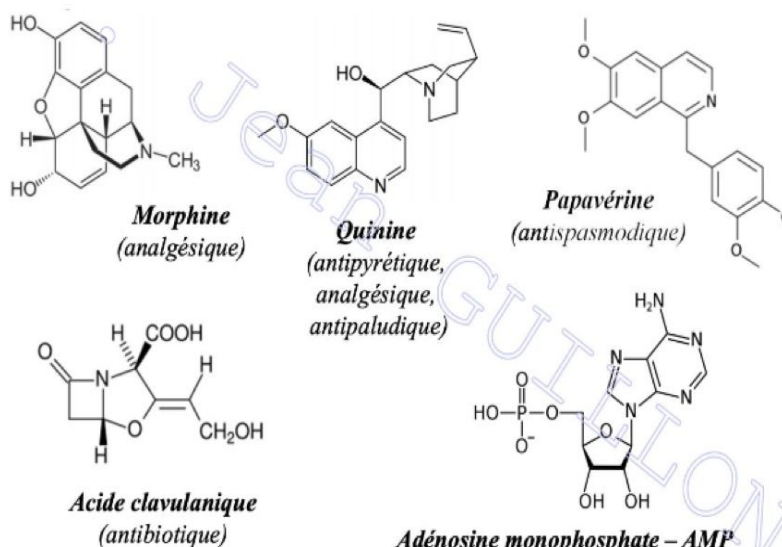


3. Exemples d'hétérocycles en chimie médicinale.

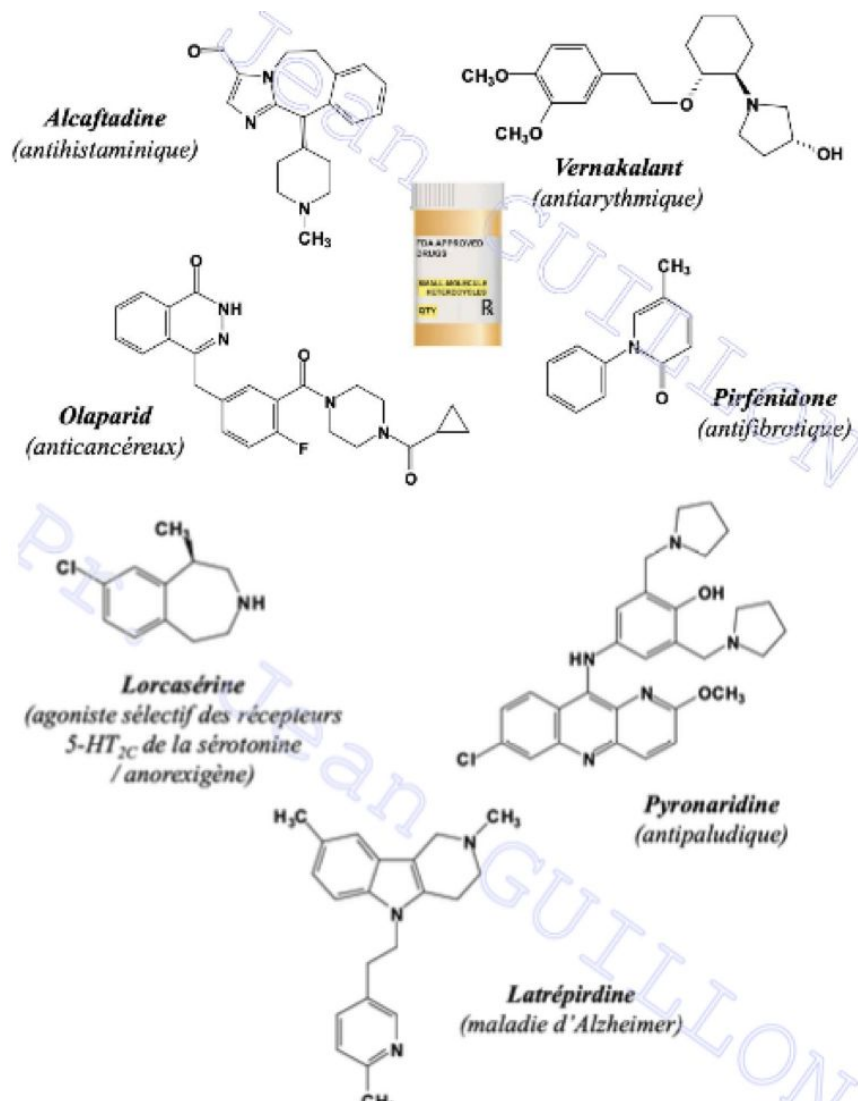
Il en existe de très nombreux, et on pourrait passer des heures à s'y intéresser. Voici quelques exemples.

Ceci sont des hétérocycles **naturels** qui ont une **activité biologique**, et qui sont utilisés comme médicaments.

Remarque : les sucres sont des composés cycliques contenant des hétéroatomes, ce sont donc également des hétérocycles, de même que les protéines par exemple.

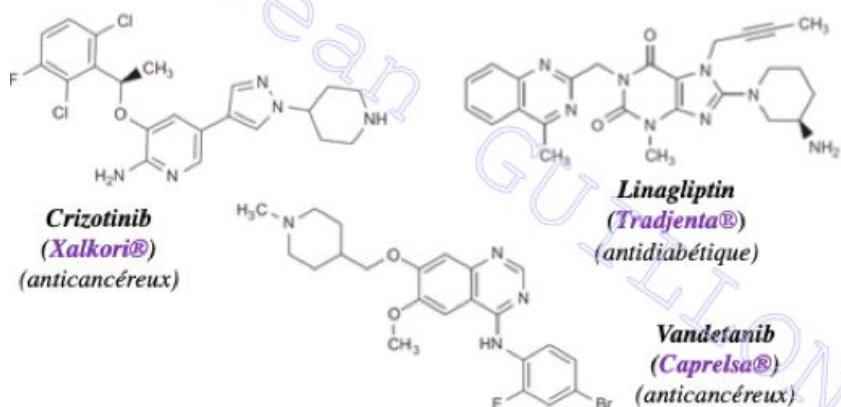


Si on s'intéresse à ce qui a été mis sur le marché en **2010**, on avait 25 nouvelles structures chimiques. Plus de **85%** de ces nouvelles molécules présentaient au moins un **hétérocycle** dans leur structure. La moitié de ce qui a été proposé en 2010 sont des anticancéreux et des anti-infectieux.



• Médicaments mis sur le marché en 2011 :

- 26 nouvelles structures chimiques.
- 19 petites molécules possèdent au minimum 1 hétérocycle (73%).
- 22 composés (petites molécules + anticorps) possèdent au minimum 1 hétérocycle (85%).
- 11 sont des anticancéreux et anti-infectieux.



En **2011**, on reste à peu près sur le même rythme : 26 nouvelles structures chimiques. Sur la globalité, **22** composés (petites molécules et anticorps) possèdent au minimum un **hétérocycle**. Cela représente **85%**.

En **2013**, on compte 27 nouveaux médicaments dont **89% de systèmes hétérocycliques**. Dans les médicaments il y a aussi des composés organiques utilisés comme produit de contraste en imagerie IRM, système hétérocyclique qui va complexer le gadolinium (voir image).

En **2014** : 41 nouveaux médicaments, 35 d'entre eux possèdent au minimum 1 hétérocycle soit **85,3%**.

En **2019** : Parmi les 24 nouvelles structures chimiques (petites molécules), plus de **87%** des structures sont des **hétérocycliques**.

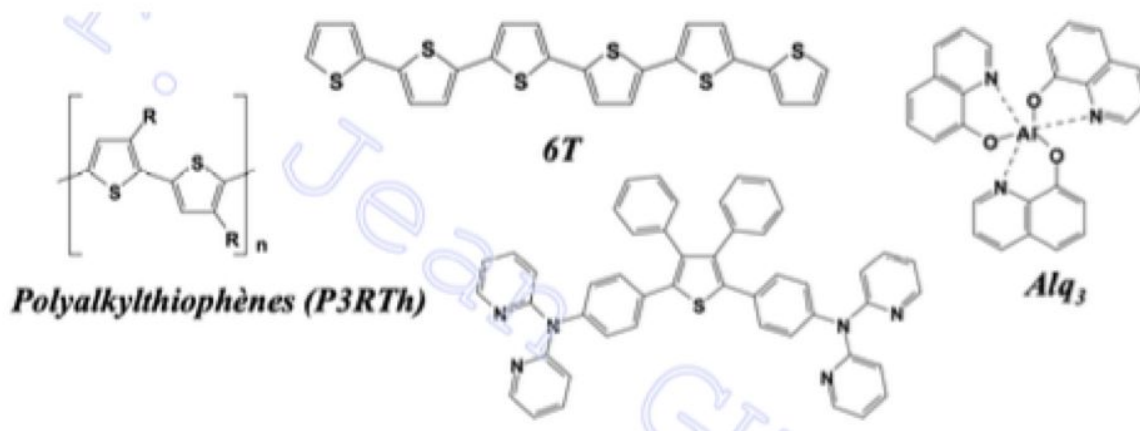
*Il ne faut pas confondre **chloroquine** et **hydroxychloroquine** ce n'est pas la même chose. Ce ne sont pas 2 diastéréoisomères, ils n'ont pas la même formule chimique.*

*La **différence** est qu'il y a une fonction **alcool** en plus dans l'hydroxychloroquine. Donc ils ont des **activités différentes**. En effet au départ ce sont deux antipaludiques mais la chloroquine est utilisée pour le paludisme alors que l'hydroxychloroquine (plaquenil) est utilisée contre les rhumatismes (polyarthrite rhumatoïde). Beaucoup de médicaments faisant partie de l'arsenal thérapeutique contre le covid sont des hétérocycles.*

En résumé : on retrouve presque tous les ans le même pourcentage de nouveaux médicaments qui possèdent des structures hétérocycliques. C'est également le cas des blockbusters (médicaments les plus vendus) : parmi les 20 plus vendus, la moitié sont des hétérocycles.

4. Exemples d'hétérocycles en technologie de l'information.

Il existe énormément de systèmes de type polymères, polyaromatiques et polycycliques utilisés au niveau des cellules photovoltaïques, des OLED (Organic Light- Emitting Diode - Diodes électroluminescentes). Suivant le champ électrique ils changent de couleur. Dans la grande majorité, ces molécules s'articulent sous forme de polymères.



Conséquence : Plus des **2/3 des composés organiques sont des hétérocycles**. Pour notre part, nous nous intéresserons à la chimie des produits naturels et à la chimie des médicaments.

Jusqu'à maintenant le plus important à retenir est la définition de système hétérocyclique.

II. Nomenclature des hétérocycles.

A. Nomenclature des hétérocycles.

La nomenclature obéit toujours aux règles **IUPAC** (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée). C'est l'organisme qui va gérer pour la communauté scientifique la nomenclature des composés chimiques. Le but étant qu'un chimiste puisse dessiner à partir d'un nom une molécule (et vice-versa), et ce quelque soit la langue.

La nomenclature **IUPAC** est basée sur une ancienne nomenclature : la nomenclature de "Hantzsch-Widman".

Dans cette nomenclature nous utilisons aussi les **noms triviaux** en systématique car cela est plus simple.

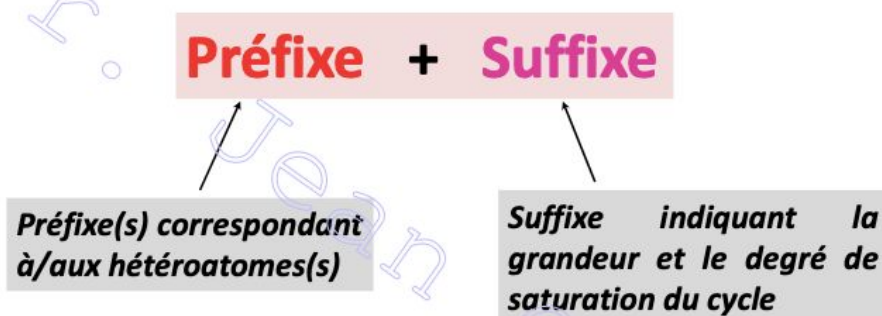
1. Nomenclature de Hantzsch-Widman.

Cette nomenclature date de la **fin du XIXème**, et a été adoptée **par IUPAC en 1957**, elle a été revue plusieurs fois depuis.

Elle est applicable **si le composé ne comporte pas plus de 10 chaînons** dans le système hétérocyclique, et il faut qu'il contienne **au moins 1 hétéroatome**.

Comme pour la nomenclature usuelle vue en PACES, on utilise des préfixes et des suffixes. Les **préfixes** correspondent ici aux **hétéroatomes**, et les **suffixes** vont indiquer la **grandeur et le degré de saturation du cycle**.

En présence de 2, 3 ou plus d'hétéroatomes identiques qui constituent le cycle, on utilise les préfixes di-, tri-, etc.



- Si présence de 2, 3 ou + hétéroatomes identiques constituant le cycle \Rightarrow utilisation des préfixes di-, tri-, tétra- etc ...

❖ Les préfixes :

Le préfixe permet d'**indiquer la nature du ou des hétéroatome(s)**, ainsi que leur **nombre et leurs positions**. Si les hétéroatomes sont différents, leur ordre de citation commence avec l'hétéroatome prioritaire.

Hétéroatome	Préfixe*	Valence
Oxygène O	Oxa	II
Soufre S	Thia	II
Azote N	Aza	III
Phosphore P	Phospha	III
Silicium Si	Sila	IV
Bore B	Bora	III

Ordre de priorité ↗

* Le « a » terminal du préfixe est supprimé quand celui-ci est suivi d'une voyelle.

Rappel : il n'est pas nécessaire de connaître ce tableau pour les éléments P, Si et B.

◆ Les suffixes :

Le suffixe décrit la taille et le degré de saturation et d'insaturation du cycle, mais également la présence ou l'absence d'atome(s) d'azote.

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		non azoté	Contenant 1 ou plusieurs N
3	irène, irine (N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (série A)	ine		ane
6 (série B)	ine		inane
6 (série C)	inine		inine
7	épine		épane
etc ...			

{ Série A : O, S / Série B : N, Si / Série C : B, P

Remarques : Il faut apprendre ce tableau. La série C concernant les éléments B et P n'est pas à apprendre. À notre niveau nous nous arrêterons à 7 chaînons

◆ La numérotation :

L'hétéroatome reçoit l'indice 1. Dans le cas où il y a plusieurs hétéroatomes identiques, la numérotation est choisie pour que les hétéroatomes aient les indices les plus bas.

S'il y a plusieurs hétéroatomes différents, l'hétéroatome prioritaire prend l'indice 1. On tourne ensuite dans le sens qui permet que les autres hétéroatomes aient l'indice le plus petit possible.

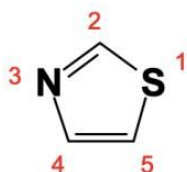
Exemples :



oxa + irane = **oxirane**

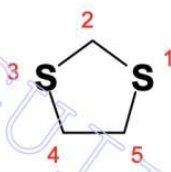


aza + étidine = **azétidine**



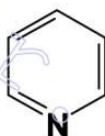
thia + aza + ole = **thiazole**

1,3-thiazole

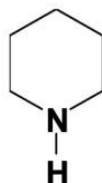


2 thia + olane = **dithiolane**

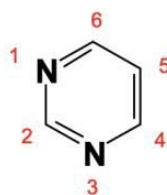
1,3-dithiolane



aza + ine = **azine**

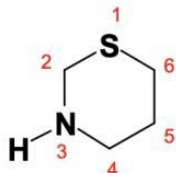


aza + inane = **azinane**



2 aza + ine = **diazine**

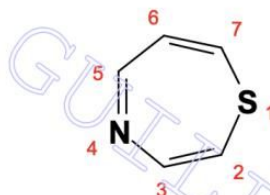
1,3-diazine



thia + aza + inane = **thiazinane**

1,3-thiazinane

Rq: cycle saturé à 6 atomes,
S > N et N se situe dans la Série B donc
⇒ « inane » et non « aine »



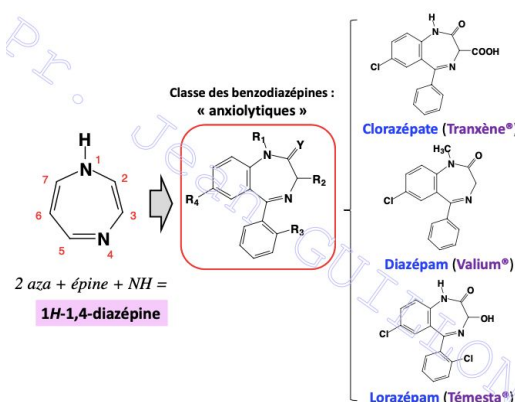
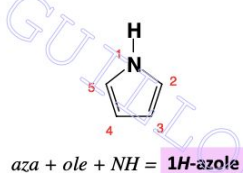
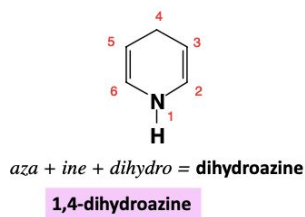
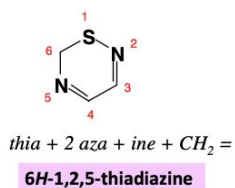
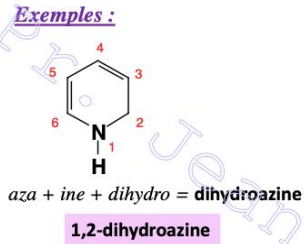
thia + aza + épine = **thiazépine**

1,4-thiazépine

◆ **Insaturation(s):**

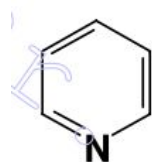
Les monocycles partiellement insaturés sont nommés en utilisant le suffixe du cycle insaturé du tableau, en incluant les préfixes dihydro, tétrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Lorsqu'un monocycle insaturé comporte un hétéroatome saturé, la position de celui-ci est indiquée par "H", en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié.

Exemples :

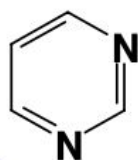


♦ Les noms triviaux :

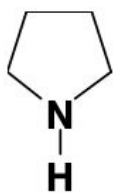
Comme expliqué précédemment, parfois la dénomination triviale est préférée à celle des règles de nomenclature. C'est le cas pour différents composés.



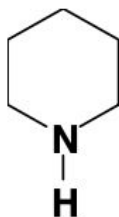
Pyridine
(azine)



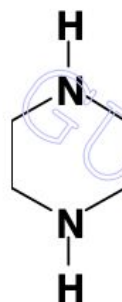
Pyrimidine
(1,3-diazine)



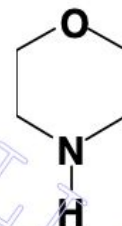
Pyrrolidine



Pipéridine



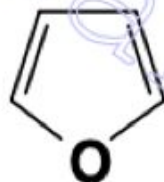
Pipérazine



Morpholine



Pyrrole
(azole)



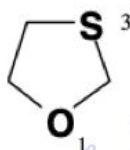
Furane
(oxole)



Thiophène
(thiole)

Remarque: il faut connaître ces composés

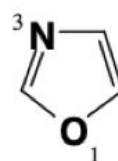
Exercices : Nommer les 2 hétérocycles suivants :



- **O** : « oxa » (prioritaire \Rightarrow 1^{er} cité)
- **S** : « thia »
- cycle à 5 saturé non azoté : « olane »
- Numérotation 1 à l'hétéroatome prioritaire : **O** (avec indice minimum pour les autres hétéroatomes)

oxa + thia + olane =

1,3-oxathiolane



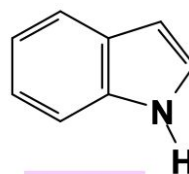
- **O** : « oxa » (prioritaire \Rightarrow 1^{er} cité)
- **N** : « aza »
- cycle à 5 insaturé : « ole »
- Numérotation 1 à l'hétéroatome prioritaire : **O** (avec indice minimum pour les autres hétéroatomes)

oxa + aza + ole =

1,3-oxazole

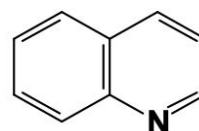
2. Règles générales de la nomenclature "Hantzsch- Widman" : les hétérocycles condensés.

La nomenclature de base étant trop compliquée à faire ici, on utilise alors une nomenclature plus complexe basée principalement sur les noms triviaux. Cela s'applique lorsque l'hétérocycle est accolé à un cycle benzénique ou lorsque les composés sont formés de plusieurs hétérocycles accolés.

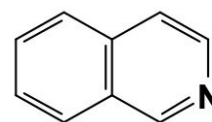


indole

Remarque : Ces trois molécules sont à connaître.



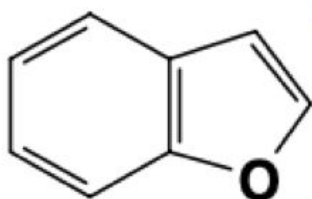
quinoléine



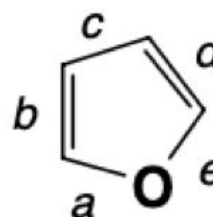
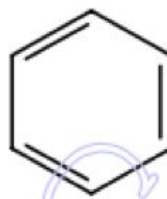
isoquinoléine

Dans le cas des benzènes, lorsque l'on accole un hétérocycle, il faut prendre en compte la face sur laquelle on l'accrole : pour cela, on utilise une lettre entre crochets.

À noter que dans ce cas là, du fait d'une symétrie, les faces a et e sont équivalentes.




benzo[b]furane



III. Les hétérocycles non aromatique

A. Hétérocycles non-aromatiques à 3 chaînons.

La formule de base est un hétérocycle avec 2 carbones, et un hétéroatome qui va déterminer le nom de la molécule.

Les hétérocycles à 3 chaînons = 

⇒ les composés fondamentaux sont :

Z = **O** : *oxirane*

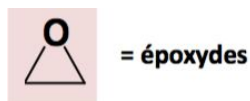


Z = **S** : *thiirane*



Z = **NH** : *aziridine*





1. Les Oxiranes

Il s'agit de ce que l'on nommait l'an dernier **époxyde**, mais la nomenclature officielle est **oxirane**.

❖ **Synthèse** : il existe plusieurs méthodes de synthèse :

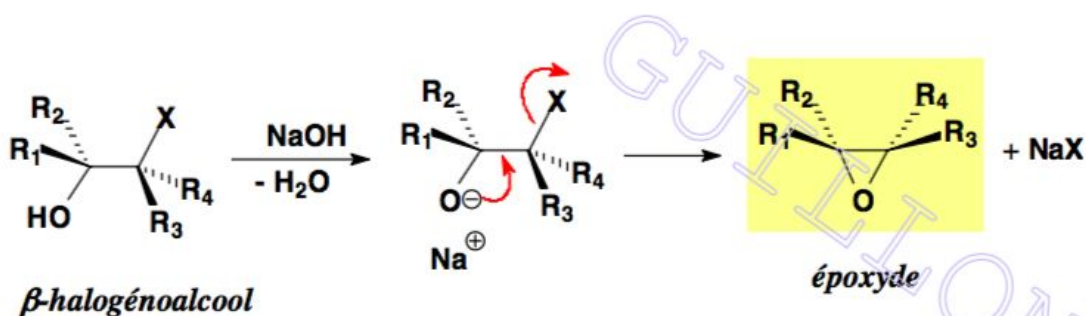
→ **Cyclodéshydrohalogénéation des β -halogénoalcools** :

Le nom **β -halogénoalcool** provient de l'halogène en fonction β et de la fonction alcool qui est ici prioritaire.

Il s'agit ni plus ni moins d'une cyclisation intramoléculaire, via un mécanisme de **substitution nucléophile en milieu basique**. (Rq : Le milieu basique est nécessaire pour pouvoir arracher le proton de l'alcool et former l'alcoolate)

En présence d'une base forte (ex : soude), l'alcool forme un alcoolate, un bon nucléophile.

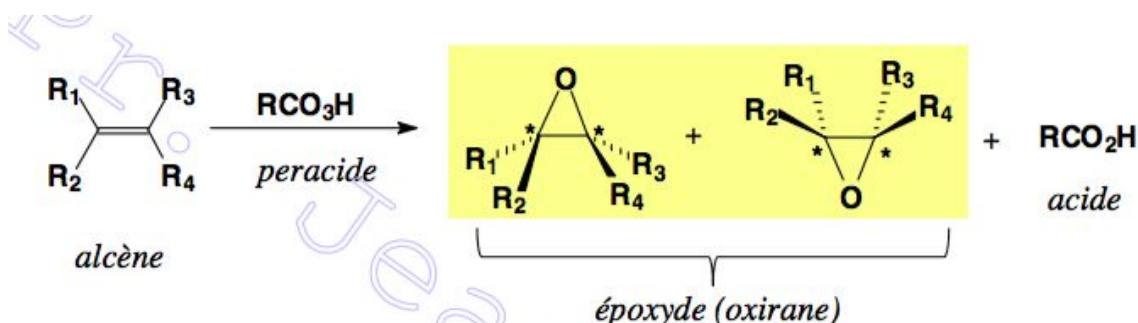
L'alcoolate, par **cyclisation intramoléculaire**, va réagir avec le carbone électrophile, puis on a un départ de l'halogène sous forme d'halogénure. On a une **réaction de Williamson** qui nous donne un éther-oxyde dissymétrique, cependant dû à la réaction qui se fait ici de **manière intramoléculaire** on obtient un **époxyde**.



→ **Action des peracides sur les alcènes.**

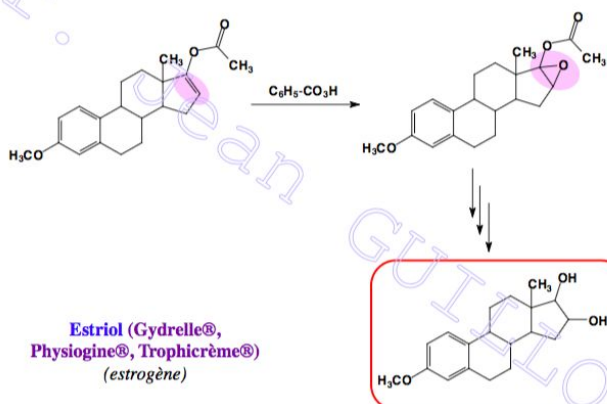
Avec cette réaction, il y a **addition syn** de l'atome d'oxygène sur chacun des deux atomes formant la double liaison C=C : il n'y a pas problème de régiosélectivité et une possibilité de formation de deux énantiomères en fonction de la nature des substituants R1, R2, R3 et R4.

Rappel : Un système alcène est **plan**, l'attaque peut donc se faire en dessous ou au dessus de la double liaison.

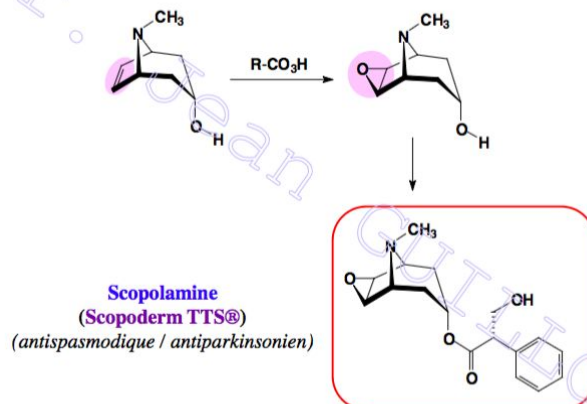


Exemples : Synthèse Médicaments

⇒ Synthèse de l'Estriol



⇒ Synthèse de la Scopolamine



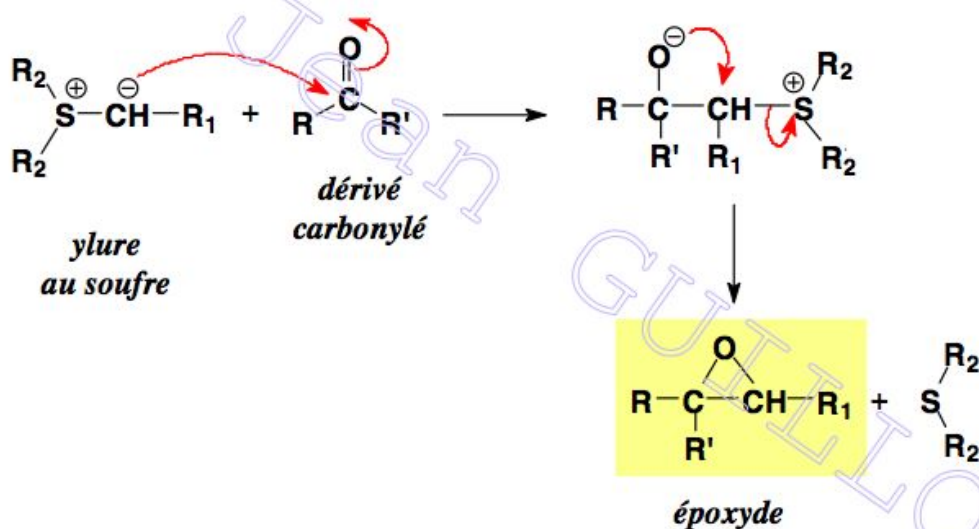
→ Action des ylures au soufre sur les dérivés carbonylés.

Il s'agit de la **réaction de Corey-Chaykovsky**. C'est une réaction qui doit être faite dans un environnement très anhydre.

L'**Ylure de soufre** est une entité dans laquelle l'atome de soufre est chargé positivement, et avec un carbanion. Ce carbanion, nucléophile, va réagir avec le carbone électrophile du dérivé carbonylé via une addition nucléophile pour former un alcoolate. L'alcoolate va ensuite réagir par **cyclisation intramoléculaire** avec le carbone adjacent sur lequel il est porté, avec départ du sulfure pour former l'**époxyde**.

Il s'agit d'une **addition nucléophile**, suivie d'une substitution.

- Addition Nucléophile / réaction de Corey–Chaykovsky.

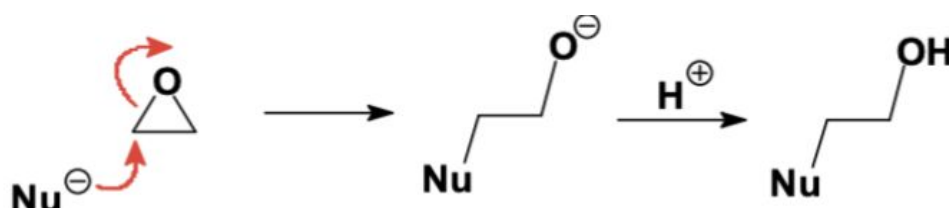


◆ Réactivité des époxydes : Ouverture du cycle.

Les époxydes sont très utilisés pour leur **réactivité** en chimie de synthèse. Le fait d'avoir un cycle à 3 chaînons rend ce cycle **très tendu**, ce qui le rend **plus réactif** qu'un éther-oxyde classique qui serait linéaire.

On peut donc envisager des réactions d'ouverture de leur cycle.

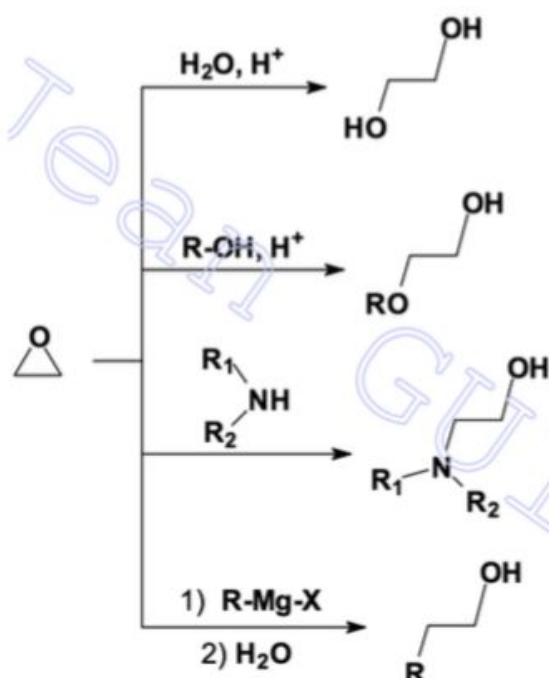
De part la présence de l'atome d'oxygène, les deux carbones du cycle sont δ^+ , donc électrophiles. Sur ces carbones viennent réagir des nucléophiles qui provoquent l'**ouverture du cycle** selon un mécanisme concerté de type ***SN2***, **addition *anti***.



Les nucléophiles pouvant réagir peuvent être :

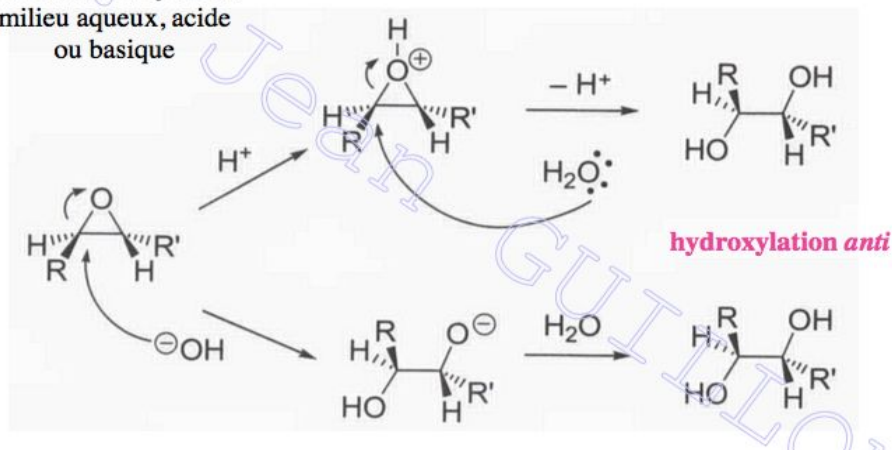
- l'eau ce qui donne un diol,
- un alcool et former une fonction éther-oxyde et une fonction alcool,
- une amine qui donne un amino-alcool,
- un organo-magnésium (porteur d'une charge δ^-) qui réagira et formera une liaison carbone-carbone.

=> Ce sont tous des ***SN2*** (**addition *anti***).



- Exemple : formation de diols-1,2

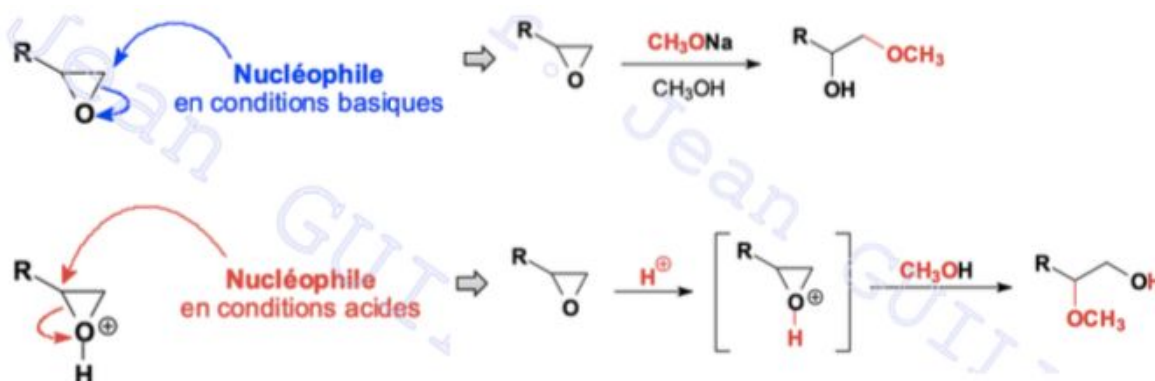
ouverture du cycle en milieu aqueux, acide ou basique



L'ouverture donnera au final le **même élément** mais le mécanisme de formation sera un peu différent. En **milieu acide** il passera par la formation d'un ion oxonium, en milieu alcalin il utilisera des ions hydroxydes. La re-protonation sera quant à elle réalisée par une hydroxylation anti dans les deux cas.

Dans le cas d'un **époxyde substitué**, il y a deux possibilités d'attaque en fonction du milieu : en condition basique, le nucléophile attaquera du côté le moins encombré tandis que en milieu acide il attaquera le côté **le plus encombré**.

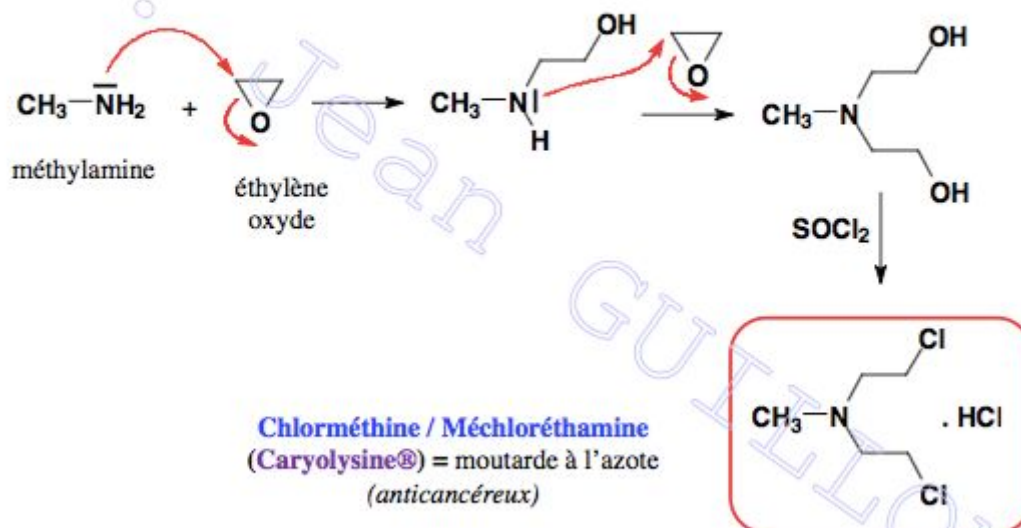
Cela donne des composés majoritaires mais on peut quand même avoir addition sur l'autre côté ce qui conduit à des produits dits secondaires.



Les exemples de la **réactivité des époxydes** sont nombreux pour la synthèse de médicaments:

Exemples : Synthèse Médicaments

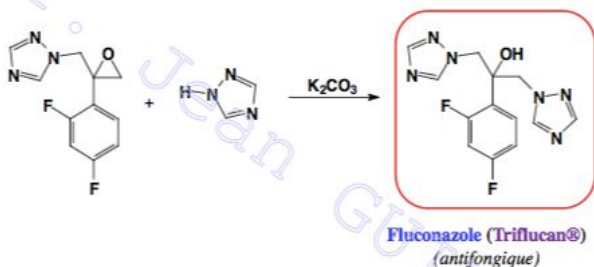
⇒ Synthèse de la Chlorméthine



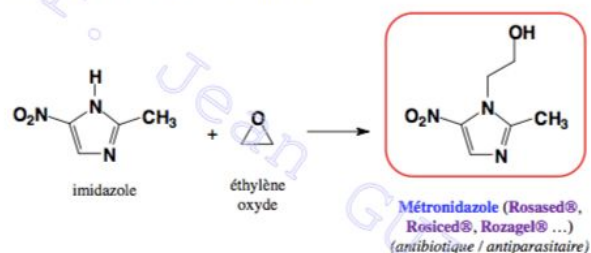
Remarque : C'est la fonction amine et non la fonction alcool qui réagit car elle est **plus nucléophile**.

Exemple

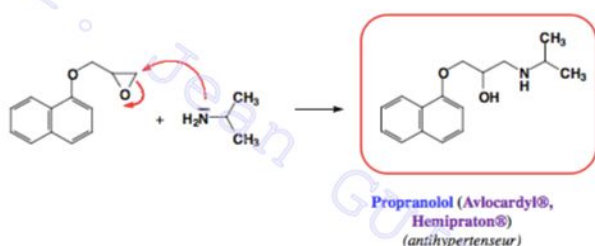
⇒ Synthèse du Fluconazole



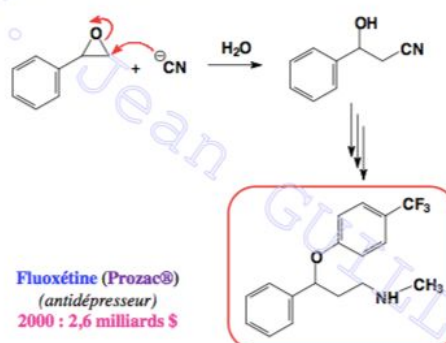
⇒ Synthèse du Métronidazole



⇒ Synthèse du Propranolol



⇒ Synthèse de la Fluoxétine

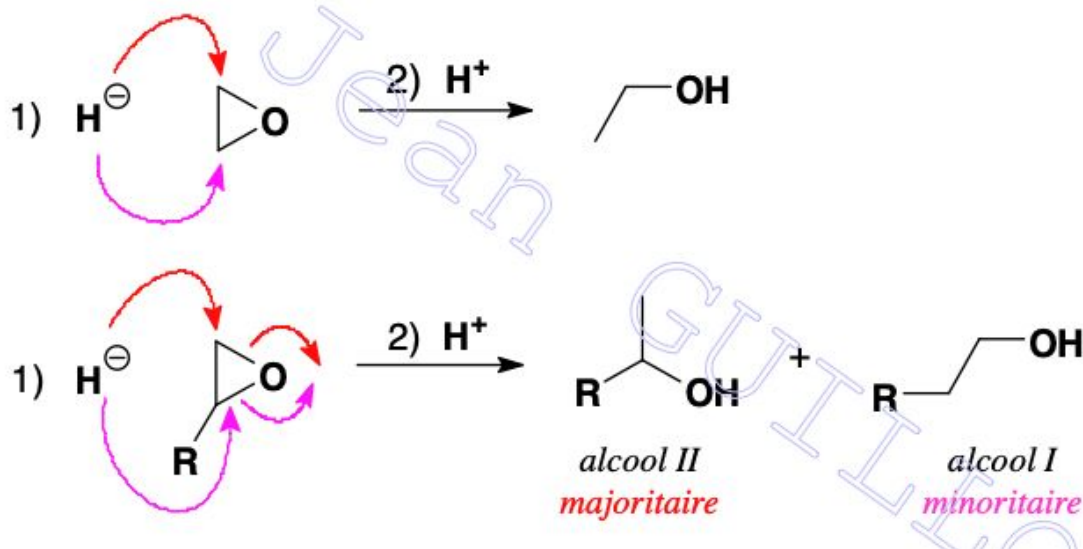


❖ Réactivité des époxydes : Réduction en alcools.

Les époxydes peuvent être réduits par NaBH_4 ou par LiAlH_4 . Ces deux derniers sont des donneurs d'ions hydrures H^- .

- Réduction en alcools : par NaBH_4 ou LiAlH_4

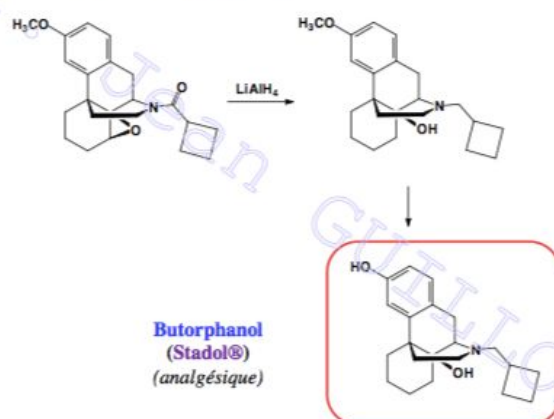
2 possibilités d'attaque par H^- :



Les ions hydrures qui jouent le rôle d'un nucléophile vont agir directement sur l'époxyde pour former un alcool. Attention notamment quand l'époxyde est substitué, car la réaction est plus complexe. On considère ici qu'on est en **milieu basique**, donc on **attaque préférentiellement du côté le moins encombré** (encore un exemple de *régiosélectivité*).

Exemple : Synthèse Médicament

⇒ Synthèse du Butorphanol



Les deux premières étapes consistent à **réduire l'époxyde**. En milieu alcalin, on a une attaque du côté **le moins encombré** pour former un alcool tertiaire (majoritaire). On a encore une fois ici une réaction **régiosélective**.

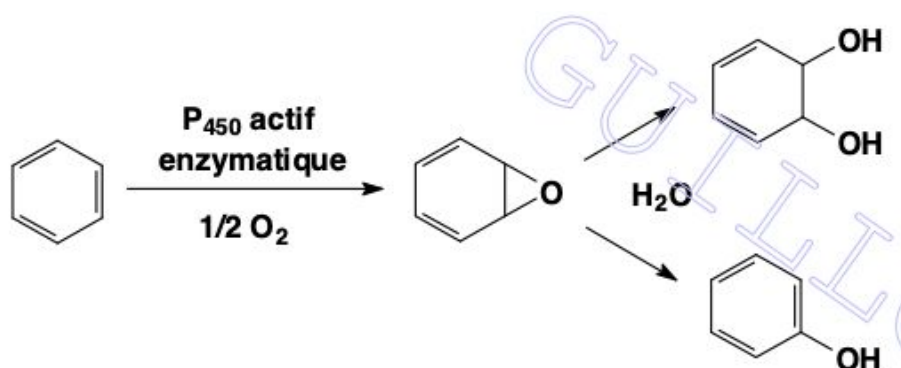
Rappel : LiAlH_4 est aussi capable de réduire la fonction **amide en amine**, c'est ce qui se produit aussi ici.

❖ Biochimie, composés naturels et médicaments des époxydes :

→ Époxydation par les cytochromes P450

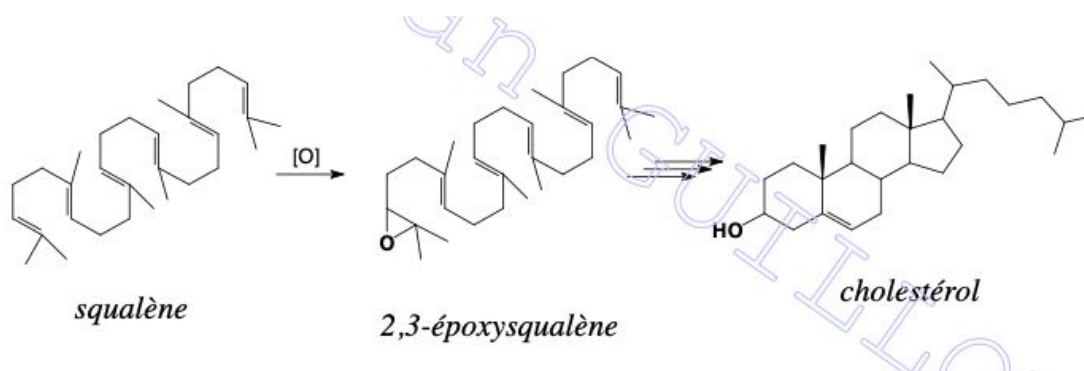
Chez l'**Homme**, ces cytochromes vont assurer la métabolisation de nombreuses molécules aromatiques, dont de **nombreux médicaments**.

Ces cytochromes vont époxyder les fonctions alcènes, transformer les **liaisons éthyléniques** ($\text{C}=\text{C}$) des systèmes aromatiques **en époxydes** pour ensuite les transformer en **diols ou phénol**, par hydrolyse. Cela permet d'**augmenter** leur **hydrosolubilité** pour faciliter leur élimination.



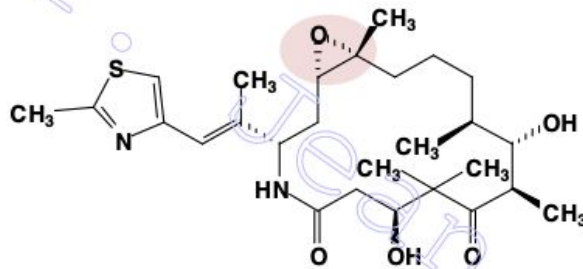
→ Époxy-squalène et biosynthèse du cholestérol

Le **squalène** est un lipide hydrocarboné cutané produit naturellement notamment par les organismes supérieurs, tire son nom du fait qu'on le retrouve de façon majoritaire chez les requins. Il est aussi utilisé dans notre organisme pour la **biosynthèse** du cholestérol (mais aussi vitamine D, hormones stéroïdes...), grâce à des mécanismes d'**époxydation**.

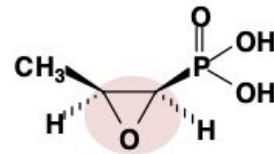


→ Médicaments fonctionnalisés par un époxyde. On retrouve un bon nombre de médicaments qui présentent une fonction époxyde :

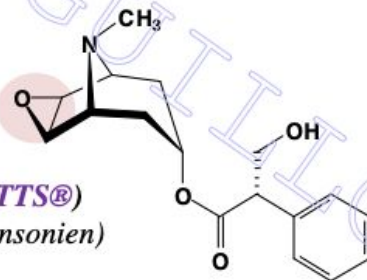
➡ **Médicaments fonctionnalisés par un « époxyde ».**



Ixabepilone (USA)
(anticancéreux – cancer du sein)

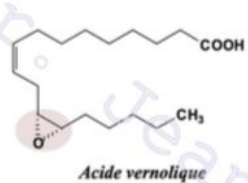


Fosfomycine (Fosfocine®)
(antibiotique)

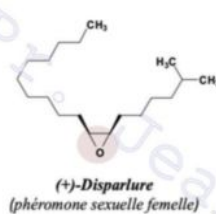


Scopolamine (Scopoderm TTS®)
(antispasmodique / antiparkinsonien)

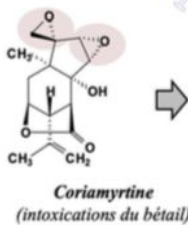
→ Molécules naturelles fonctionnalisées  par un époxyde



Vernonia galamensis



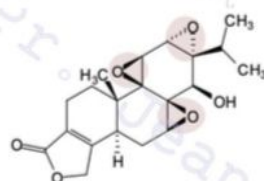
Lymantria dispar
(Bombyx disparate)



Coriaria myrtifolia



(piège pour mâles)



Triptolide
(anti-inflammatoire)

Médecine traditionnelle chinoise
/ traitement arthrite rhumatoïde

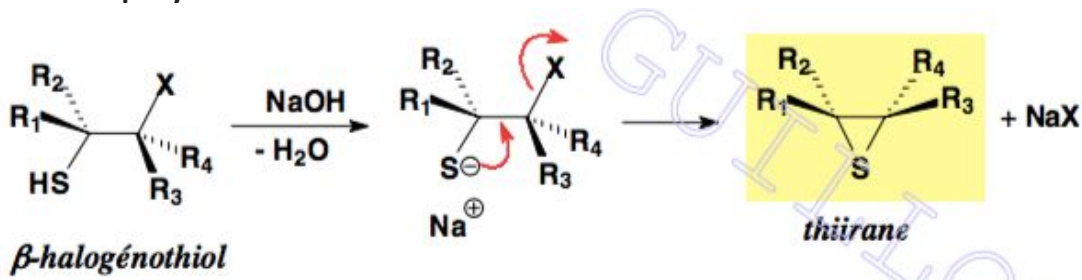
2010-2013 : anticancéreux

2. Les Thiiranes

❖ Synthèse :

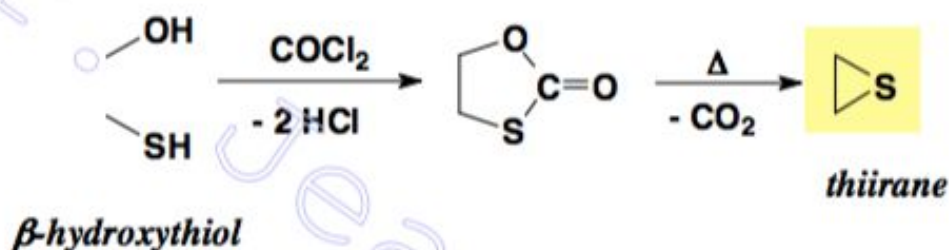
→ Cyclisation de thiols β -substitués : β -halogénothiol

On part de β -halogénothiols. Le thiol va réagir avec la soude pour former un thiolate (de sodium). Ce thiolate est un bon nucléophile, et va réagir ici de **manière intramoléculaire** avec un dérivé halogéné. On a une attaque du carbone électrophile avec départ du nucléofuge pour former le thiirane. Cette méthode de synthèse est assez **similaire** à celle de l'époxyde.



→ Cyclisation de thiols β -substitués : cas des β -hydroxythiols.

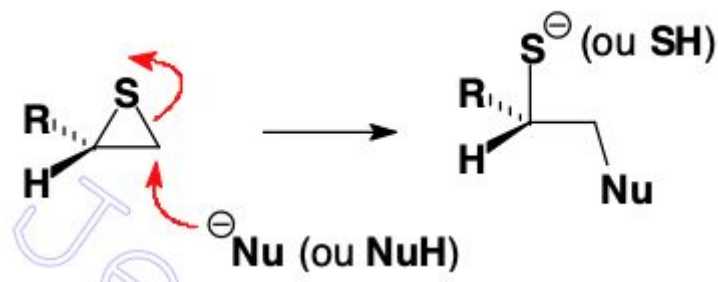
On part de β -hydroxythiols. Le phosgène (COCl_2) s'apparente à 2 fonctions chlorure d'acide. Le **phosgène** va réagir avec les deux fonctions alcool (\Rightarrow formation d'un ester) et thiol (\Rightarrow formation d'un thioester). Le système cyclique thiirane apparaît après une décarboxylation par chauffage avec dégagement de CO_2 .



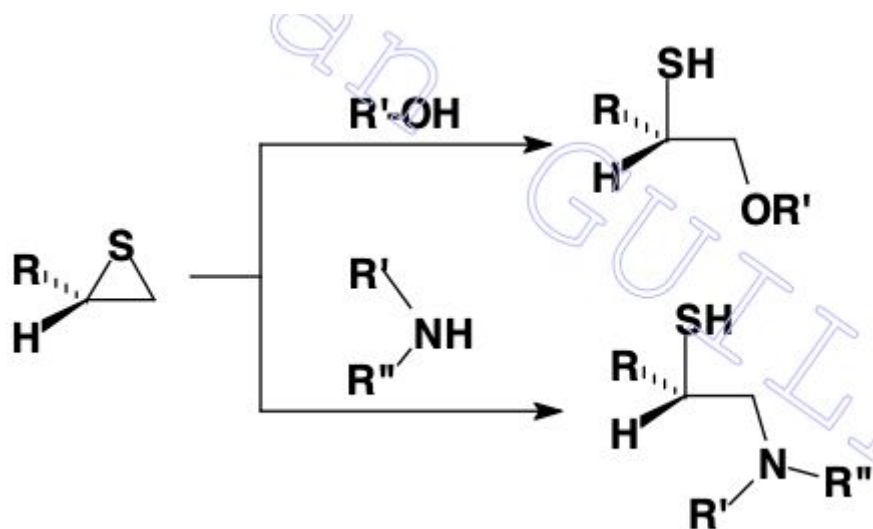
❖ Réactivité des thiiranes : ouverture du cycle.

Les thiiranes sont **beaucoup moins stables** que les époxydes, et leur ouverture est **beaucoup plus simple**. Ils vont donc réagir facilement avec des **nucléophiles**.

› En milieu alcalin, on ouvrira du côté le moins encombré, pour former un thiolate, qui sera ensuite **re-protoné** sous forme de thiol.

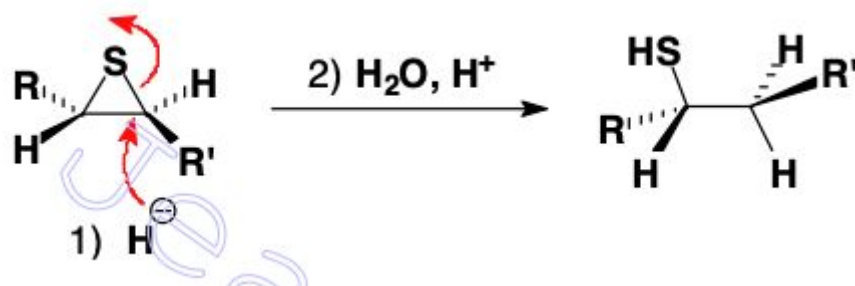


- › En présence d'**alcool**, on forme une liaison éther-oxyde : formation d'un **éther-oxyde thiol**.
- › Avec l'**amine**, de la même manière, on forme un **aminothiols**



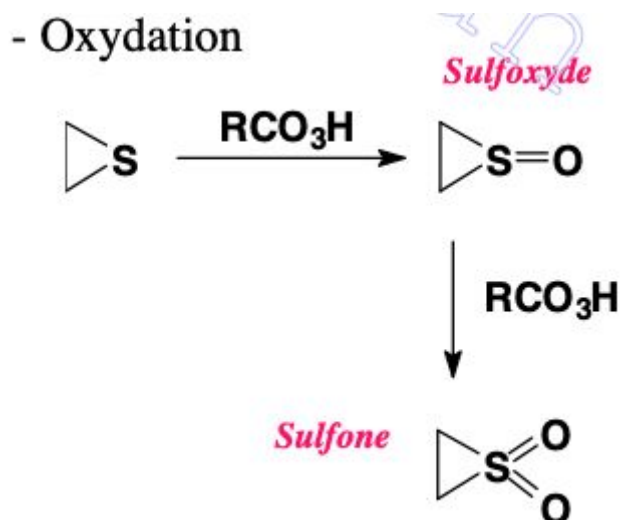
❖ **Réactivité des thiiranes : réduction en thiol par LiAlH_4 .**

La réduction est facile par LiAlH_4 . On obtiendra un thiol.



Remarque : On fait d'abord réagir l'hydrure, car il est **très sensible à l'eau**. On ajoute alors **ensuite** l'eau pour pouvoir neutraliser et arrêter la réaction. On ne fait pas la réaction dans l'eau, il y a un risque que s'enflamme.

❖ Réactivité des thiiranes : oxydation.



Du fait de la présence de l'atome de soufre, des réactions d'**oxydation** sont possibles en utilisant un **peracide**. On **obtiendra** alors des **sulfoxydes puis des sulfones**. *On retrouve pas mal de ces fonctions dans des médicaments.*

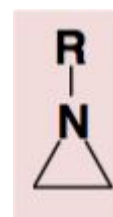
Remarque : l'oméprazol utilisé pour les problèmes d'acidité gastrique, un blockbuster, est un sulfure qui être oxydé sous forme de sulfoxyde par un peracide.

Dans les plantes, on peut aussi retrouver des **thiiranes**, dans les choux par exemple.

3. Les Aziridines

❖ Synthèse :

→ Cyclisation de β -chloramines ou de β -hydroxylamines.

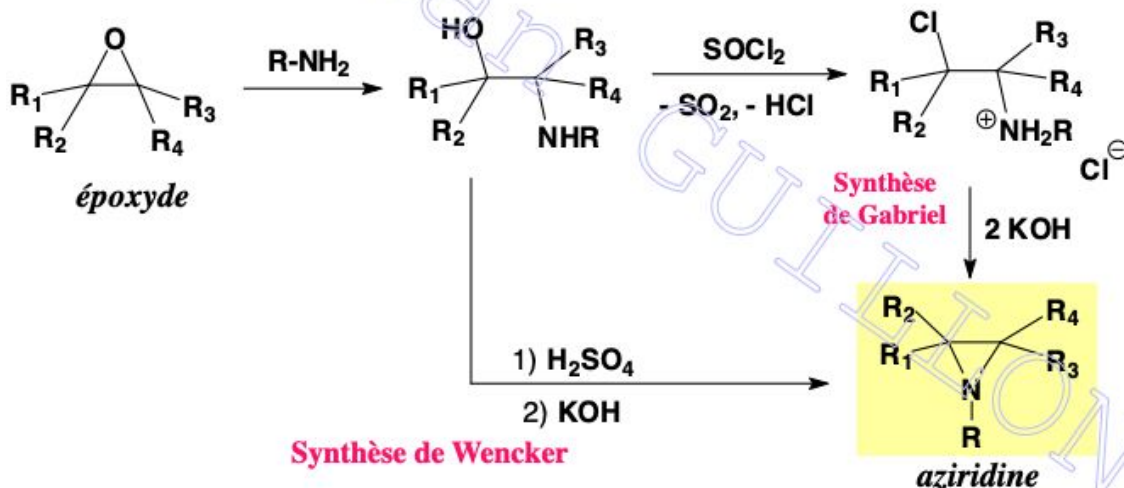


Les **aziridines** peuvent être formées par réaction d'un **époxyde sur une amine**. Il va y avoir ouverture de l'époxyde pour former un **amino-alcool**.

› **Synthèse de Wencker** : En milieu **acide sulfurique** (H_2SO_4), via la *synthèse de Wencker*, on obtient une **aziridine** suite à la déshydratation. Avec le chlorure de thionyl, on obtient un **dérivé chloré**.

› **Synthèse de Gabriel** : En milieu **très acide**, la fonction amine se protone pour donner un **sel d'ammonium**. En utilisant un excès de base forte, qui va réagir comme nucléophile sur le carbone électrophile portant l'atome de chlore. Il s'agit d'une **substitution nucléophile** nommée la **synthèse de Gabriel**.

⇒ Cyclisation de β -chloramines ou de β -hydroxylamines

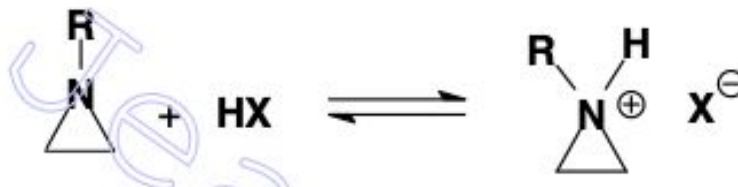


◆ Réactivité des aziridines

→ Basicité

Les systèmes non-aromatiques se comportant comme leurs équivalents linéaires, les aziridines ont des propriétés **basiques faibles** comparables à celles des amines II ou III.

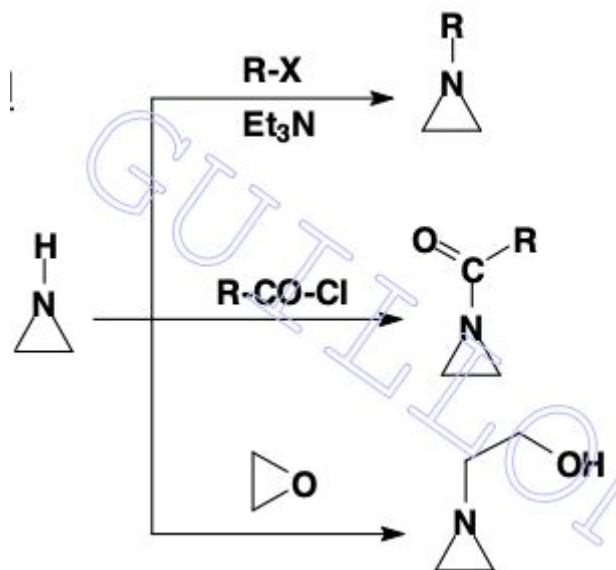
On peut alors **protomer** une aziridine sous forme de **sel d'ammonium**, pour ensuite envisager par exemple une **substitution nucléophile (SN)**.



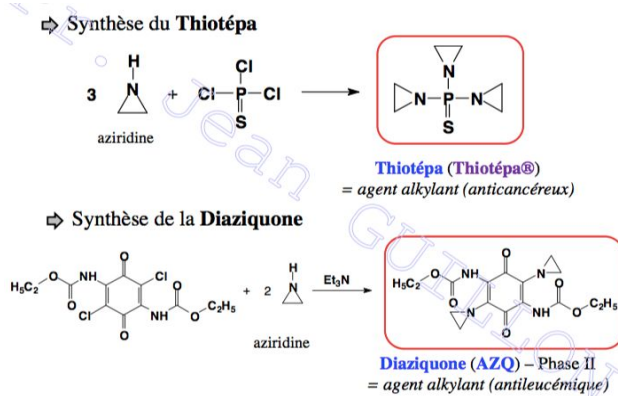
→ Substitution de NH

Ici encore elles réagissent de la même façon que les amines II :

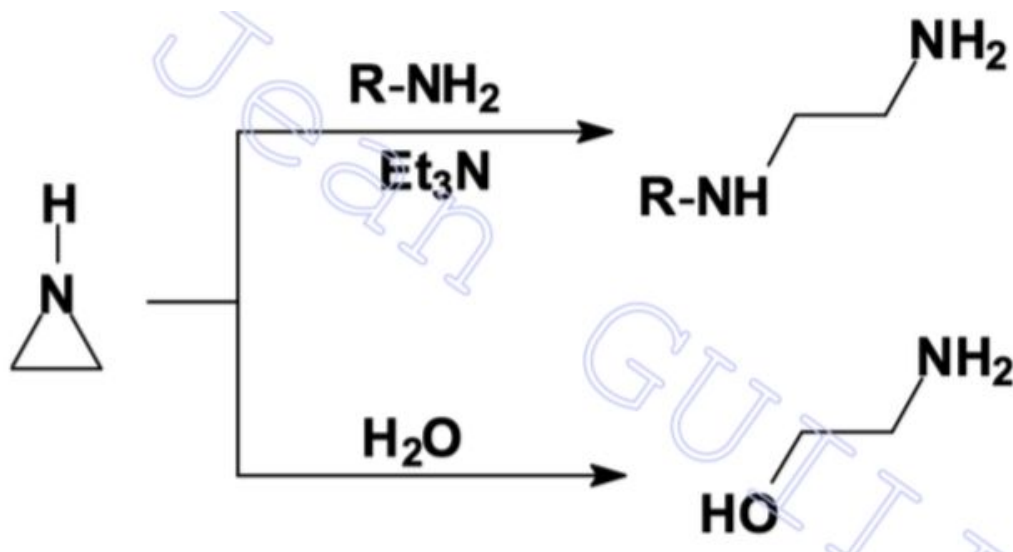
- Lors d'une réaction avec un **dérivé halogéné**, on a **alkylation**
- Avec un **chlorure d'acide**, on formera une fonction **amide**.
- Avec un **époxyde**, on l'ouvre et on forme un **amino-alcool**.



Exemples :



→ Réaction d'ouverture du cycle



L'ouverture du cycle se fait en milieu **faiblement basique ou acide**.

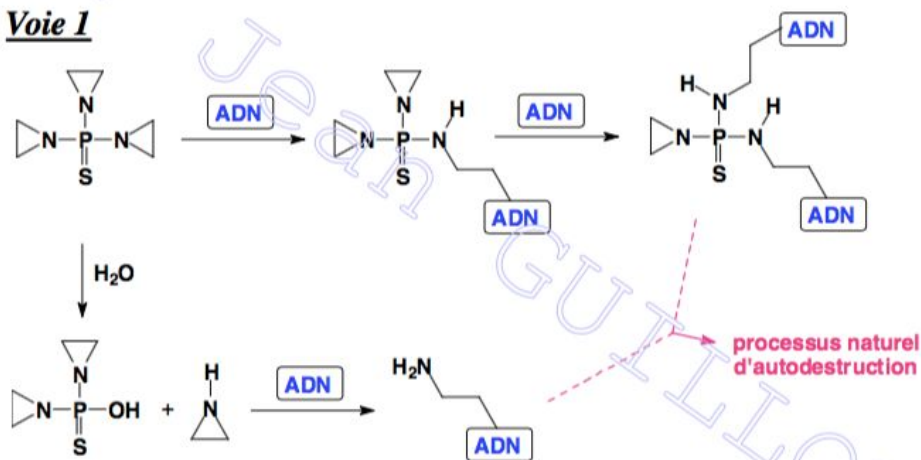
L'ADN possédant des **bases azotées**, on peut envisager cette réaction en chimiothérapie cancéreuse. L'ADN par l'atome d'azote va jouer le rôle du **nucléophile** réagissant avec le **cycle aziridine**, avec attaque d'un côté et ouverture de l'autre créant une **alkylation** : une diamine. Cela engendre un processus naturel d'auto-destruction des cellules cancéreuses (voie 1).

On peut aussi passer par l'**hydrolyse** du Thiotépa, ce qui libère un cycle aziridine. Puis cette dernière va réagir avec l'ADN pour former une **alkylation** (voie 2).

Le mécanisme d'action du médicament est basé sur la réactivité de l'aziridine, ici réactivité d'un nucléophile sur un carbone électrophile de l'aziridine.

⇒ Mécanisme d'alkylation du Thiotépa

Voie 1



Voie 2