



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.7 : VASM 9-10

Date : 09/10/20

Plage horaire : 8h25 - 10h25

Enseignant : Pr. GUILLOU Jean

N°ISBN : 978-2-37366-079-1

Ronéistes : DELAGE Marion – mariondelage12@gmail.com
GRAVOUIL Aïnhoa – ainhoa.gravouil@gmail.com

Chimie des hétérocycles – Partie 2

Plan du cours :

III – Hétérocycles non-aromatiques

2 – Hétérocycles non-aromatiques à 4 chaînons

 1.1 – Les oxétanes et β -lactones

 1.2 – Les azétidines et β -lactames

3 – Hétérocycles non-aromatiques à 5 chaînons

 2.1 – Les tétrahydrofuranes et les γ -butyrolactones

 2.2 – Les pyrrolidines et les γ -lactames

4 – Hétérocycles non-aromatiques à 6 chaînons

 3.1 – Les pipéridines

 3.2 – Les pipérazines

 3.3 – Les Morpholines

IV – Hétérocycles aromatiques

1 – Rappels sur l'aromaticité

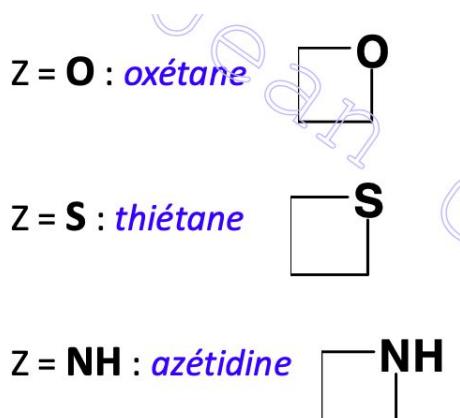
III. HÉTÉROCYCLES NON-AROMATIQUES

2. Hétérocycles non-aromatiques à 4 chaînons

Hétérocycle à 4 chaînon :



Les composés fondamentaux sont : (*on verra surtout des exemples avec les oxétanes et azétidines*)



2.1 Les oxétanes et oxétan-2-ones (β -lactones)

Oxétanes	oxétan-2-one (β -lactones) ester analogue des oxétens

• Synthèse des oxétanes

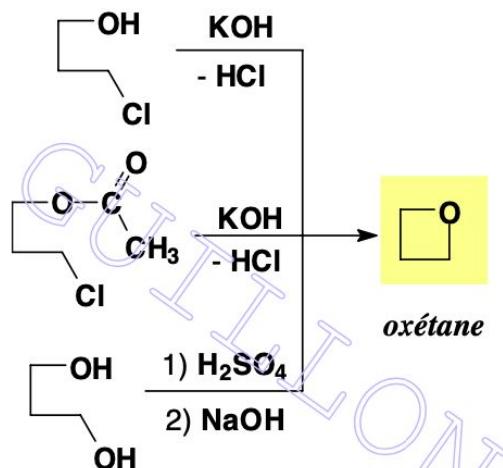
La synthèse des oxétanes peut s'effectuer selon plusieurs méthodes :

- Dans la première méthode : la base (potasse) va arracher un proton pour faire un alcoolate et l'alcoolate va réagir sur le carbone électrophile du groupement halogéno-alcane pour former un éther-oxyde. Cela revient à parler de la réaction de Williamson.

- Autre possibilité à partir d'un ester chloré en bout de chaîne : saponification qui donne d'un côté un carboxylate et de l'autre un alcoolate qui va jouer le rôle de nucléophile et réagir avec le carbone électrophile pour former un oxétane.
- Dernière possibilité un diol : une déshydratation intramoléculaire.

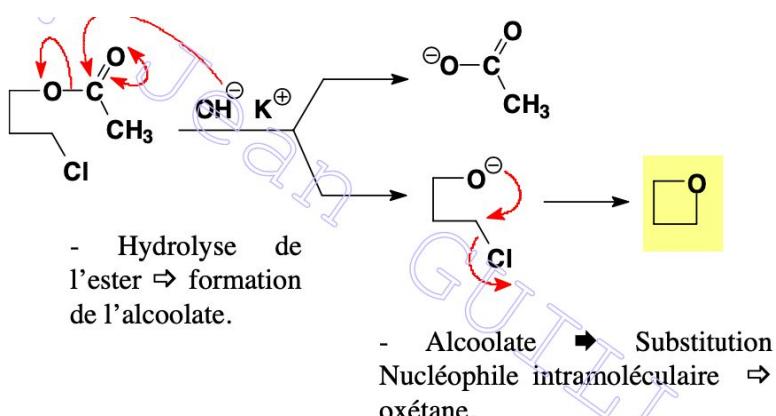
⇒ Cyclisation des alcools substitués en position γ par un groupe partant

- Substitution Nucléophile intramoléculaire (milieu basique).



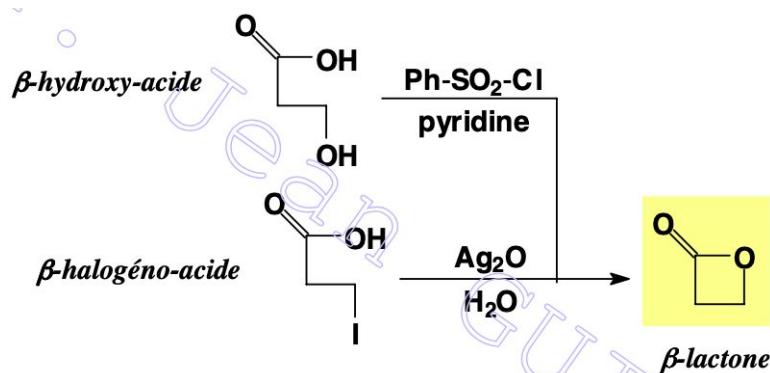
⇒ Déshydratation de di-alcools

Mécanisme de réaction :



Dans les 2 cas, on passe par l'obtention d'un alcoolate qui va se cycliser.

• Synthèse des β -lactones

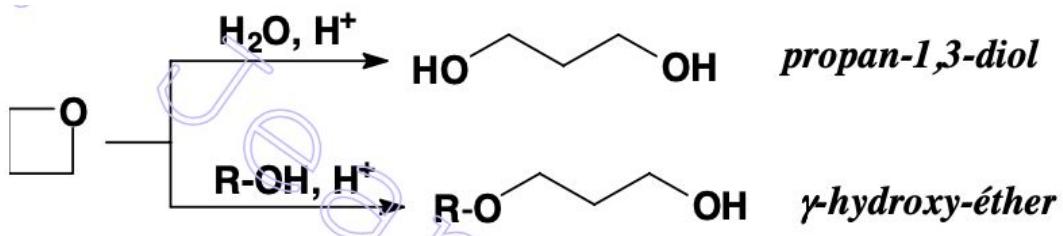


On peut les synthétiser par cyclisation intra-moléculaire avec un β -hydroxy-acide (acide carboxylique réagit avec alcool pour former un ester).

On peut envisager de faire la synthèse à partir d'un β -nucléofuge. Le β -halogéno-acide pour former un carboxylate (rôle du nucléophile) qui vient se cycliser avec un carbone carbone électrophile) portant l'iode. Ce sont des substitutions nucléophiles intramoléculaires.

- Réactivité des oxétanes

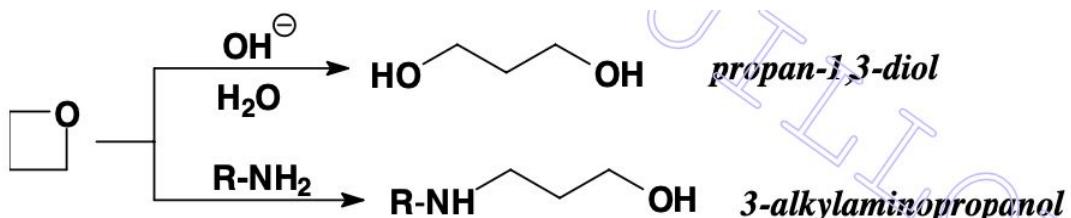
Hydrolyse et alcoolyse acide :



La réactivité des éthers oxydes est particulières : en effet on a un cycle donc une réactivité un peu différente des éther oxydes linéaires (plus simple).

L'eau et l'alcool joue le rôle du nucléophile qui attaquent un carbone électrophile.

Action des bases alcalines et des amines :



La même réaction qu'en milieu acide mais cette fois ci en milieu alcalin.

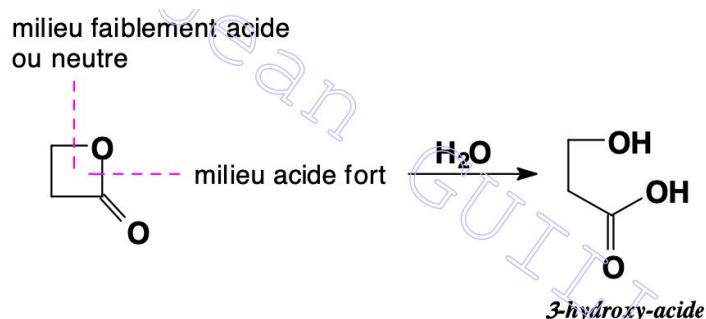
Rappel: amine est une base faible

- Réactivité des β -lactones

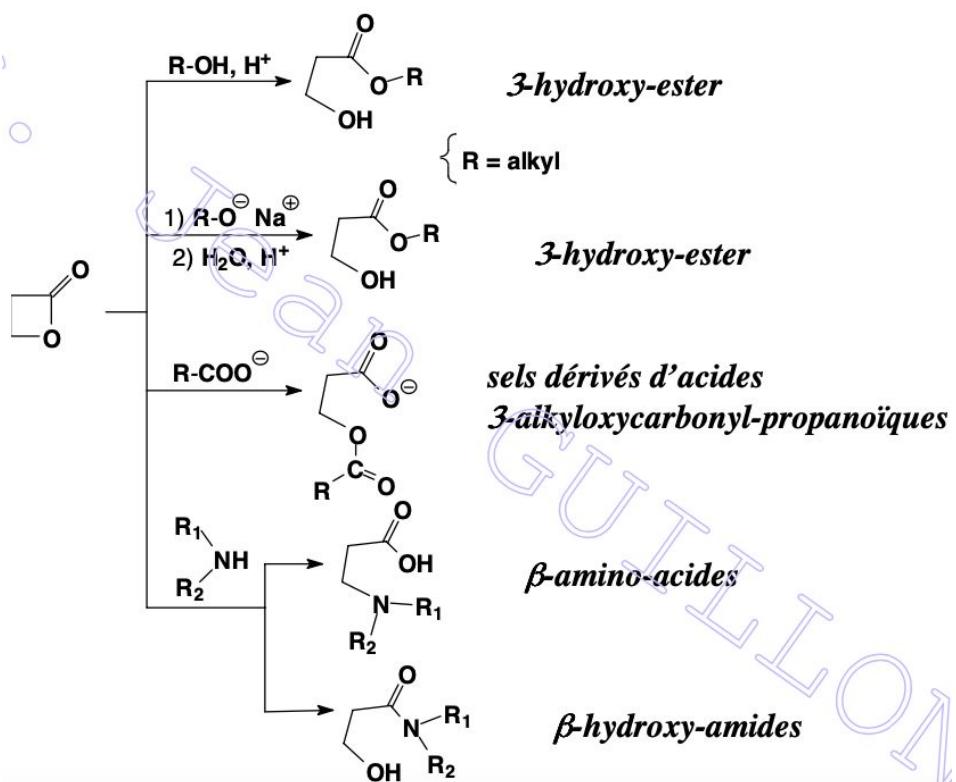
Lorsqu'on connaît la réactivité des esters, on connaît plus ou moins déjà la réactivité des β -lactones.

L'hydrolyse peut se faire de 2 façons :

- En **milieu faiblement acide ou neutre**: substitution nucléophile
- En **milieu acide fort**



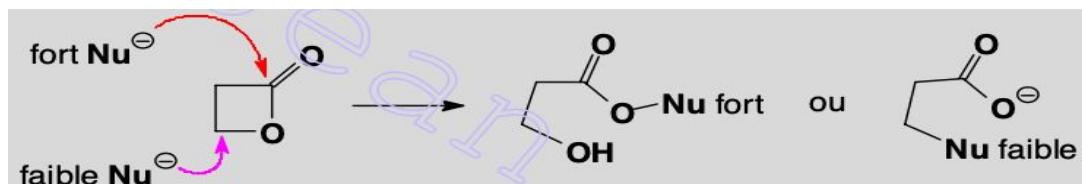
Action de réactifs nucléophiles :



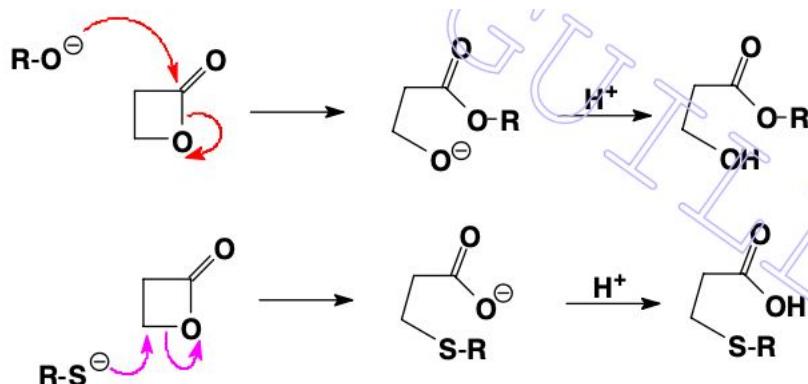
NB : les sels sont prioritaires en terme de nomenclature par rapport aux autres groupes.

Cas des attaques nucléophiles sur la lactone

- Nucléophile fort R-O⁻ (alcoolate): attaque direct sur le carbonyle.
- Nucléophile faible R-S⁻, Ar-O⁻; Ar-CH₂-O⁻(thiolate, phénate, basilate) : attaque sur le carbone électrophile en β-alkyle par rapport à la liaison ester.



Exemples :

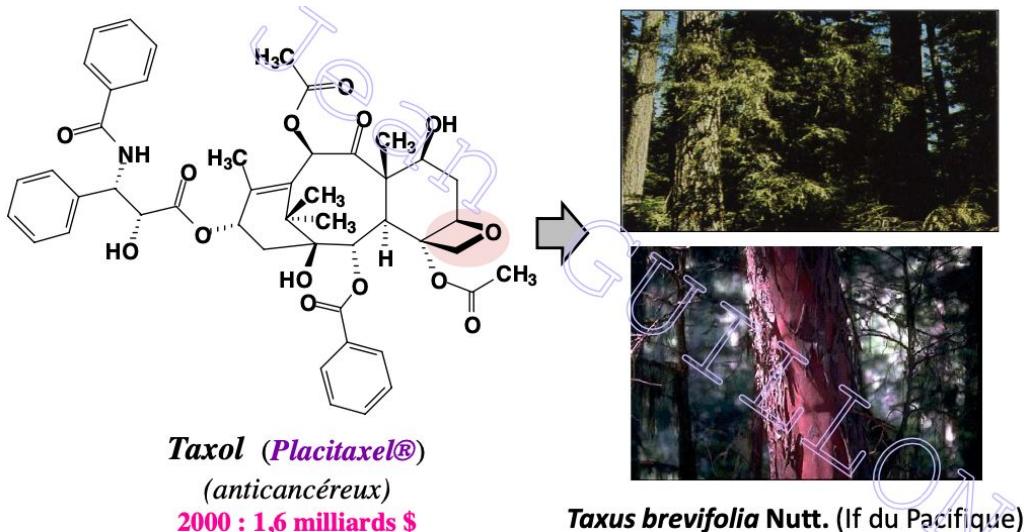


On a une attaque nucléophile + un départ nucléofuge.

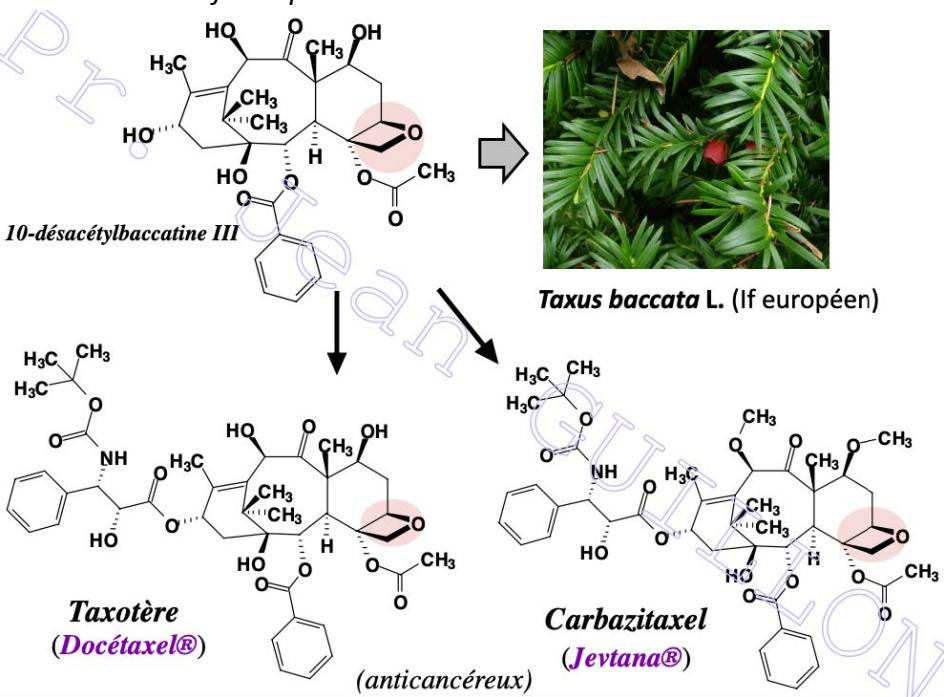
- Exemples naturels et chimiques

Médicaments fonctionnalisés par un oxétane :

Le Taxol (If Américain dit Pacifique) est la molécule la plus connue avec un oxétane :

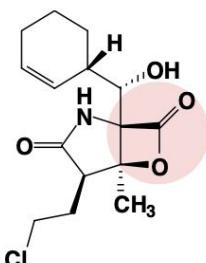


Médicaments dérivés de l'If européen :



On retrouve de façon majoritaire 7 molécules qui possèdent des fonctions oxéthane, cette matière première (source renouvelable) est uniquement présente dans l'écorce. Généralement il fallait abattre des If qui avaient 200 ans d'âge → gros problème écologique. Aujourd'hui nous allons chercher cette matière première dans les aiguilles de l'if européen (sources renouvelables), on l'extract puis on l'engage dans l'**hémisynthèse** (avant il était extrait) : on part d'une matière première naturelle et on la modifie par chimie organique.

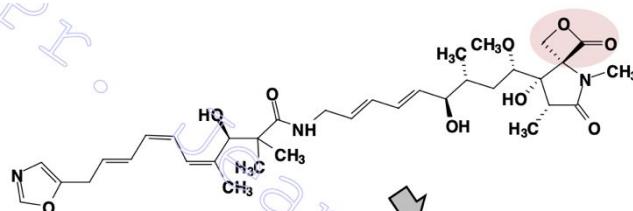
Médicaments fonctionnalisés par une β -lactone :



Salinosporamide A
(anticancéreux)



Salinispora tropica
(⇒ bactérie marine)



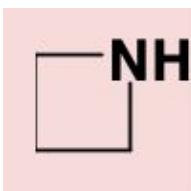
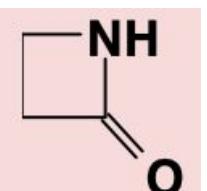
Oxazolomycine A
(antibiotique)



Streptomyces albus

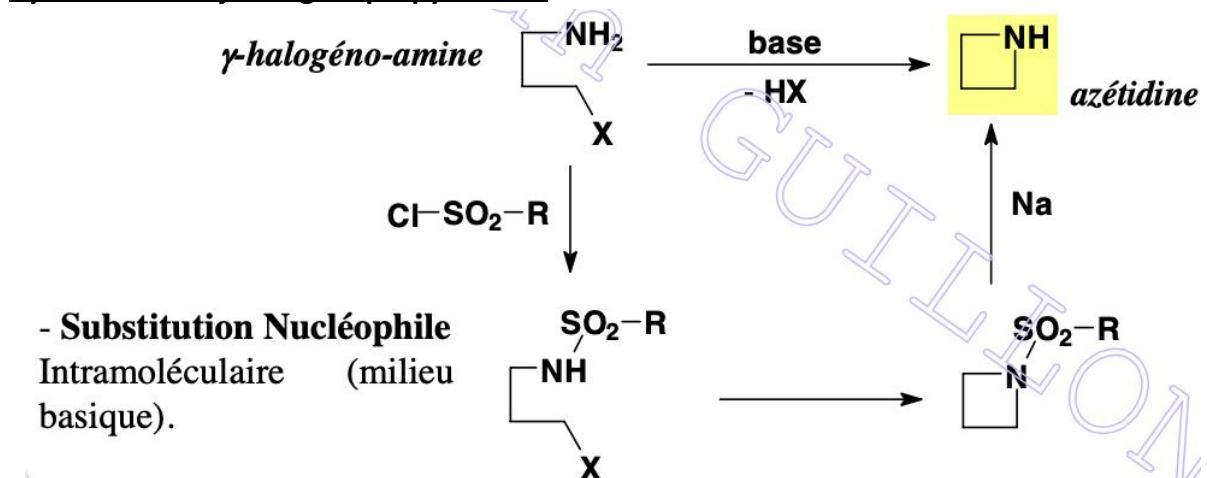
2 cycles accolés par un même carbone = composé **spiro**

2.2 Les azétidines et les azétidin-2-ones (β -lactames)

Azétidine	Azétidin-2-one (β -lactame)
	

- Synthèse des azétidines

Cyclisation des γ -halogénopropylamines :

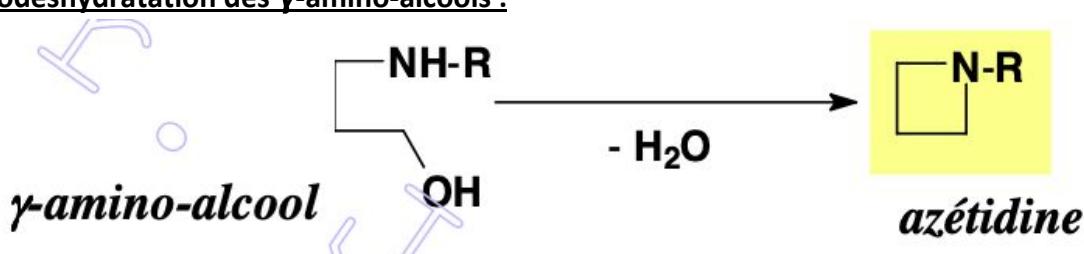


Lorsqu'on cyclise une γ -halogénopropylamine, on fait une alkylation d'Hoffman (substitution nucléophile intramoléculaire \rightarrow hétérocycle) : c'est la façon la plus simple d'obtenir une azétidine.

On trouve aussi la réactivité du chlorure de sulfonyle (même réactivité qu'un chlorure d'acide) sur une amine pour former une sulfonamide ou sulfamide.

On peut aussi protéger la fonction amine par le chlorure d'acide sulfonique pour former une sulfonamide.

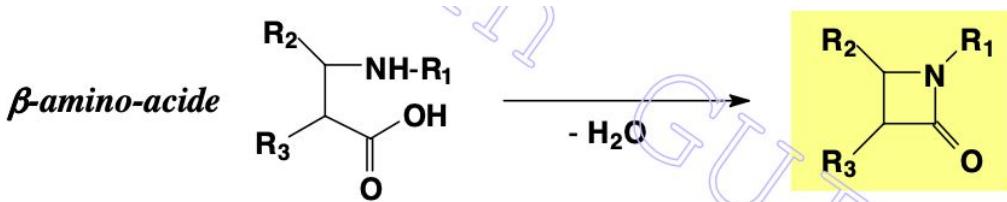
Cyclodéhydratation des γ -amino-alcools :



On décide de déshydrater une amino-alcool pour former une azétidine. C'est intéressant car on peut partir d'une azétidine déjà substituée au niveau de l'atome d'azote.

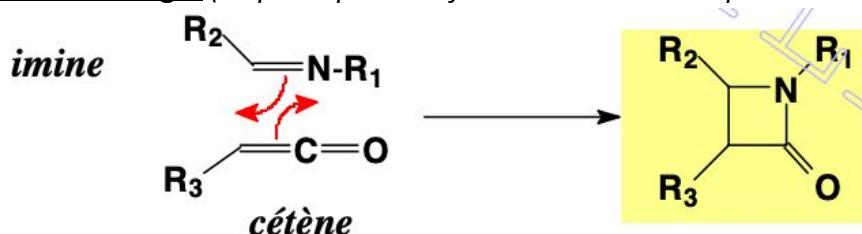
- Synthèse des β -lactames

Synthèse par déshydratation intramoléculaire



On a une déshydratation par addition nucléophile – départ nucléofuge = substitution nucléophile intramoléculaire.

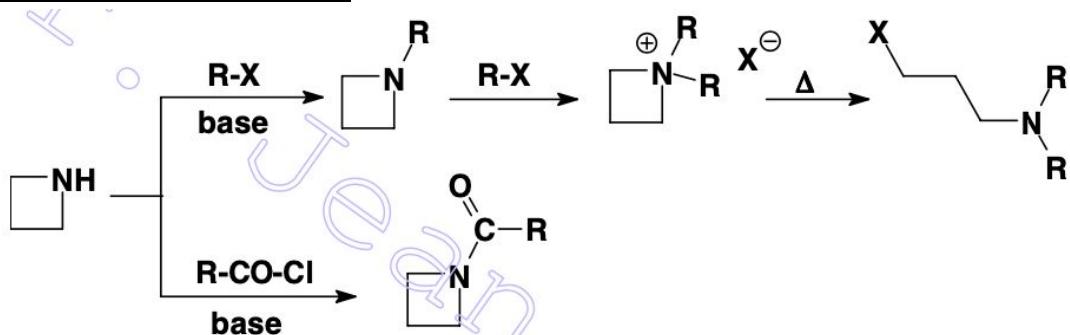
Cycloaddition de Staudinger (trop complexe ne fait GENERALEMENT pas tomber en exam)



- Réactivité des azétidines

Les azétidines sont des amines II cycliques : ce sont donc des bases faibles (elles sont capables de fixer un proton).

Réaction de substitution de NH



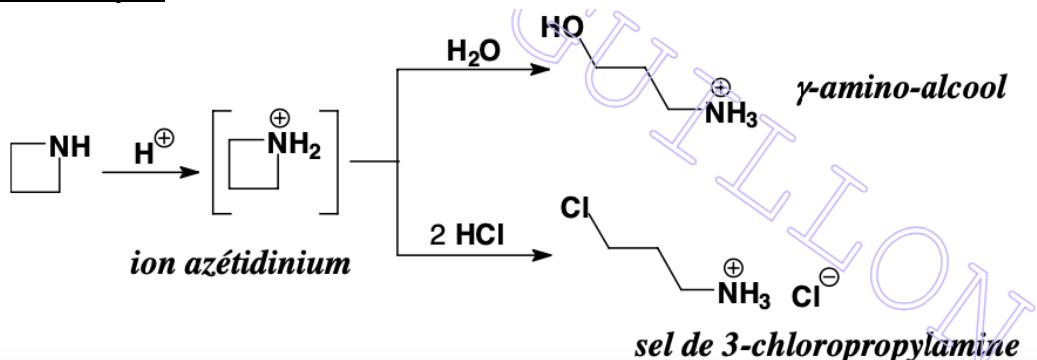
Si elle est bi-substituée, on peut envisager la réactivité d'un dérivé halogéné : on obtient une amine tertiaire (substitution nucléophile). On peut également envisager la réactivité d'un chlorure d'acide sur une amine pour former cette fonction amide. Il faut mettre l'amine en excès pour avoir une mono alkylation (sinon risque de poly alkylation).

Pour l'alkylation et l'acylation, les azétidines ont la même réactivité que les amines classiques.

Si on continue en faisant réagir l'amine III avec un dérivé halogéné, on forme un sel d'ammonium quaternaire. Mais si on chauffe ce sel d'ammonium quaternaire, il va y avoir ouverture avec rupture d'une liaison C-N pour former une halogéno-amine. Le cycle étant

tendu on peut envisager de le rompre. On fait réagir le contre ion (en l'occurrence l'halogénure).

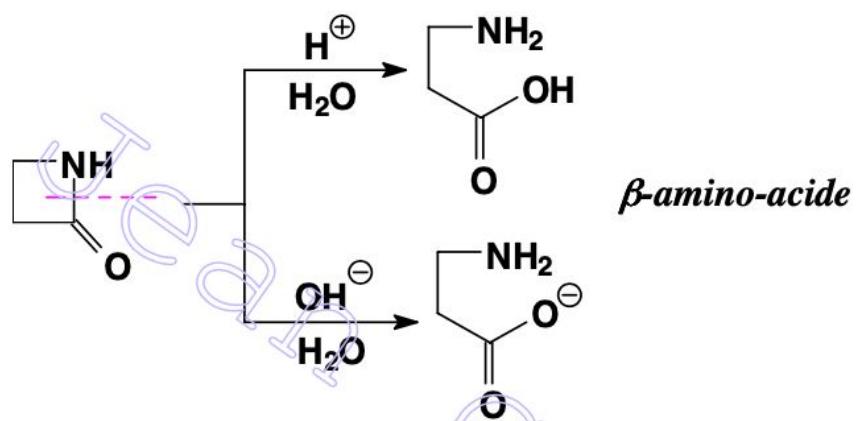
Ouverture du cycle



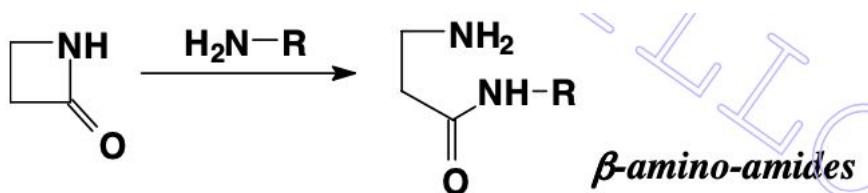
En milieu acide, on va protoner l'azétidine pour former un ion azétidinium (sel d'ammonium). Ce sel d'ammonium peut réagir avec une molécule d'eau et permettre l'ouverture du cycle pour former un amino-alcool.

- Réactivité des β -lactames

Hydrolyse (en milieu acide: cela conduit à un amino-acide par substitution nucléophile et en milieu alcalin: cela conduit à un amine et un carboxylate)

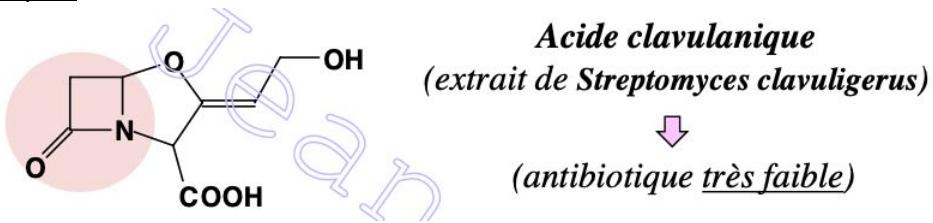


Action de réactifs nucléophiles



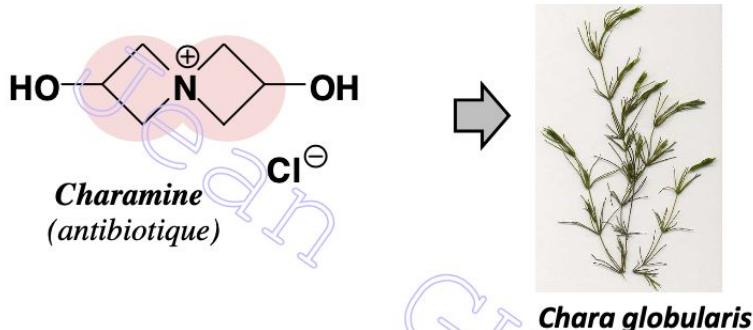
On peut envisager grâce à la torsion du cycle, la réactivité d'une amine sur une amide. C'est une substitution nucléophile par addition nucléophile - départ nucléofuge.

- Exemples

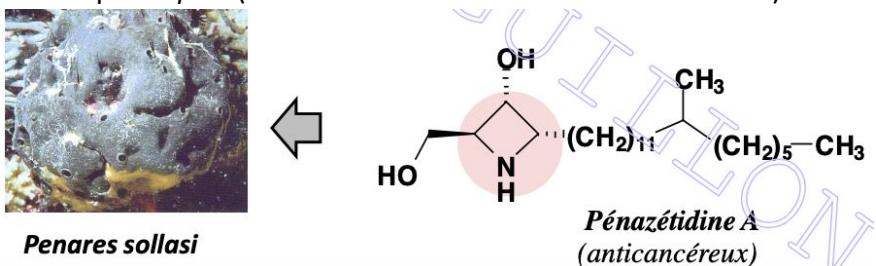


Le mécanisme d'action de l'acide clavulanique : c'est un « leurre » utilisé dans la résistance aux antibiotiques. Il est utilisé dans l'Augmentin® (Amoxicilline + Acide clavulanique). Il est utilisé dans le traitement des turbo otites chez les enfants. Le principe est de bloquer l'enzyme qui détruit l'antibiotique avec l'acide clavulanique, et l'amoxicilline va pouvoir agir et tuer la bactérie.

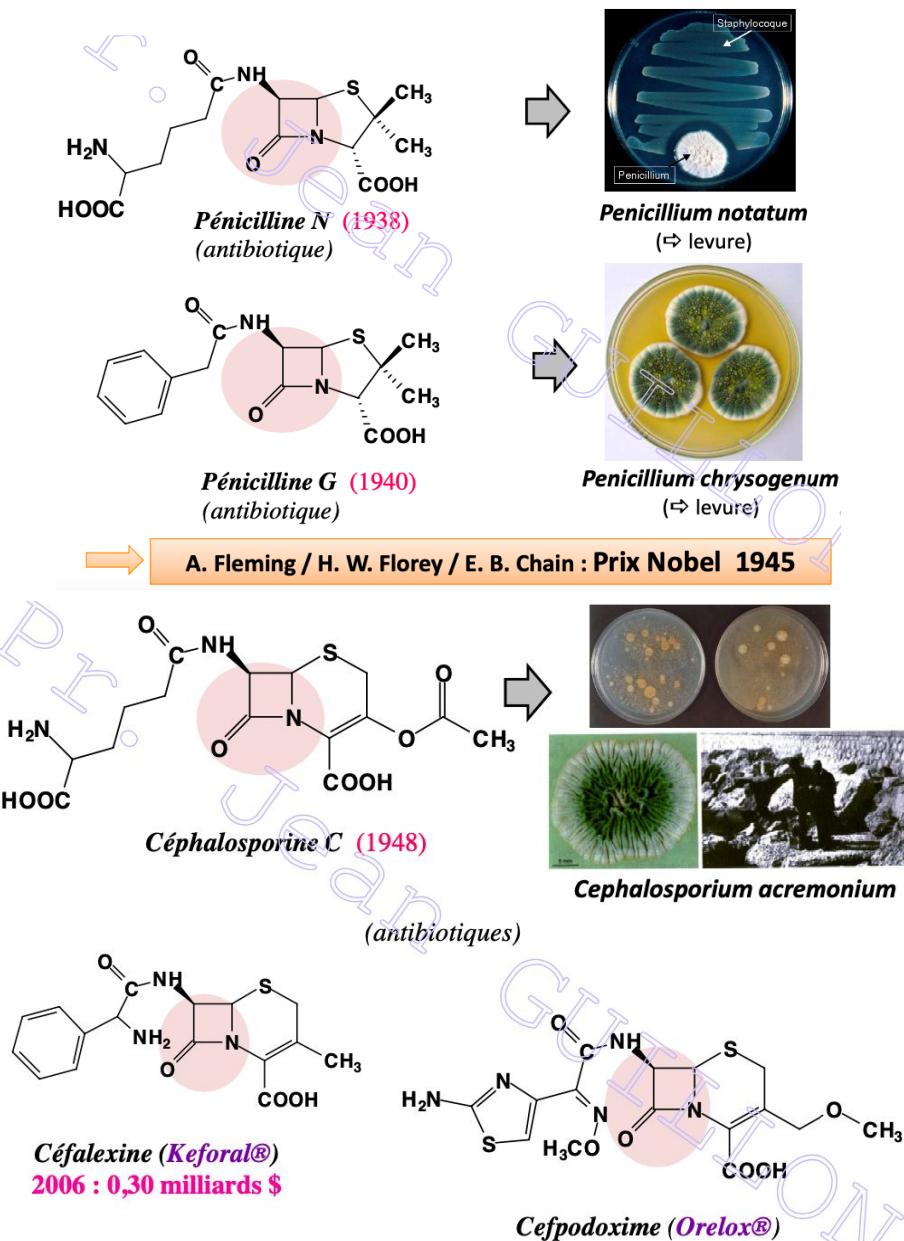
Molécules naturelles fonctionnalisées par une azétidine



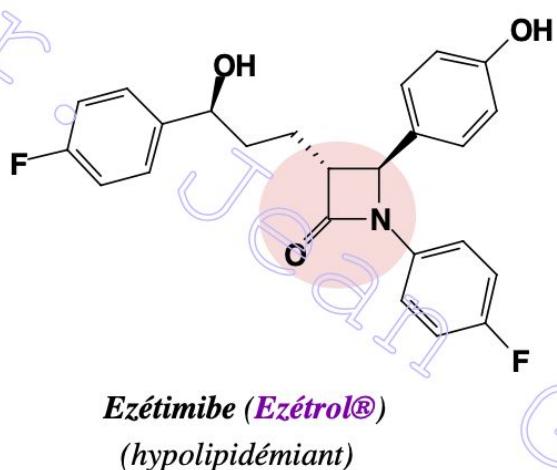
On a un composé spiro (atome d'azote commun aux 2 azétidines).



Molécules naturelles fonctionnalisées par une β -lactame



La céphalosporine a été découverte en étudiant l'eau des égouts en Italie en 1948 (isolée 12 ans après, maintenant c'est beaucoup plus rapide).



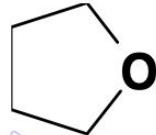
3. Hétérocycles non-aromatiques à 5 chaînons

Hétérocycle aromatique à 5 chaînons :



Les composés fondamentaux sont :

$Z = \text{O}$: tétrahydrofurane (oxolane)



$Z = \text{NH}$: pyrrolidine (azolidine)



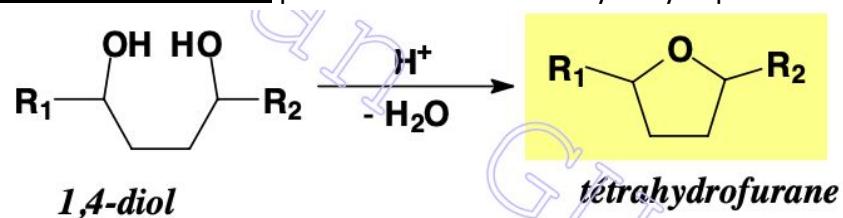
NB : le prof peut demander en exercice de nomenclature le nom IUPAC ! (pour la pyrrolidine : azolidine)

3.1 Les tétrahydrofuranes et γ -butyrolactones

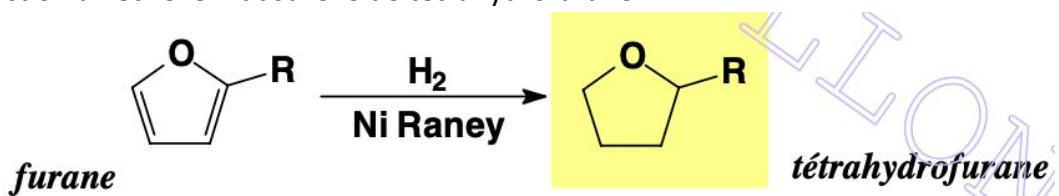
Tétrahydrofuranes (oxolane)	γ -butyrolactones

- Synthèse des tétrahydrofuranes

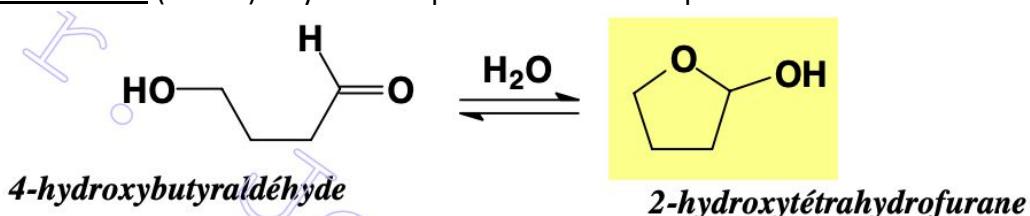
Cyclodéshydratation des 1,4-diols pour former un éther oxyde cyclique



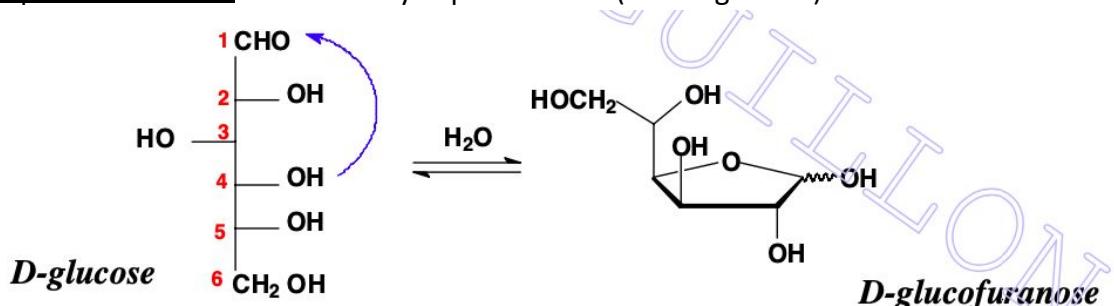
Réduction des furanes (hydrogénéation en présence de Nickel de Raney) utilisé pour la production à l'échelle industrielle de tétrahydrofurane.



Hémiacétalisation (sucres) = cyclisation par addition nucléophile intramoléculaire

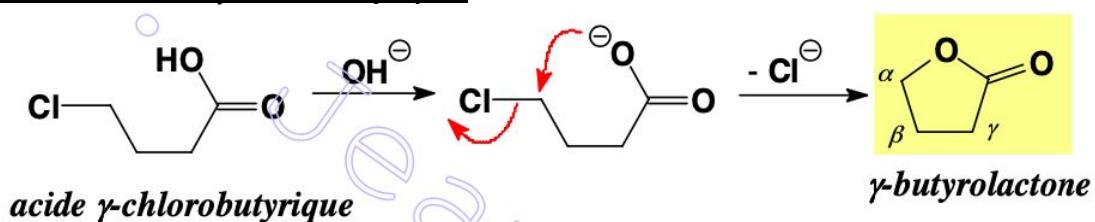


Exemple de biochimie : structure cyclique des oses (cas du glucose)



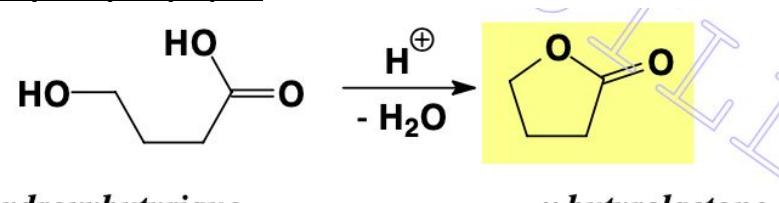
- Synthèse des γ -butyrolactones

Cyclisation d'acides γ -chlorobutyriques



On fait réagir une base sur un acide carboxylique, on obtient un carboxylate (nucléophile). C'est un mécanisme de substitution nucléophile intramoléculaire (milieu basique).

Cyclisation d'acides γ -hydroxybutyriques

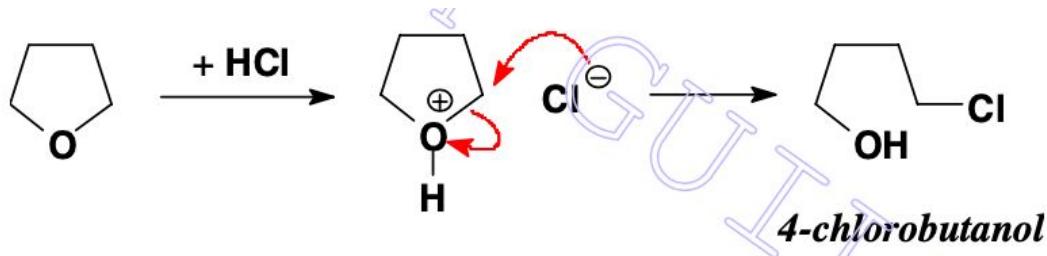


On fait réagir un acide carboxylique avec un alcool en milieu acide. On obtient un ester : c'est une **estéification de Fisher**.

- Réactivité des tétrahydrofuranes

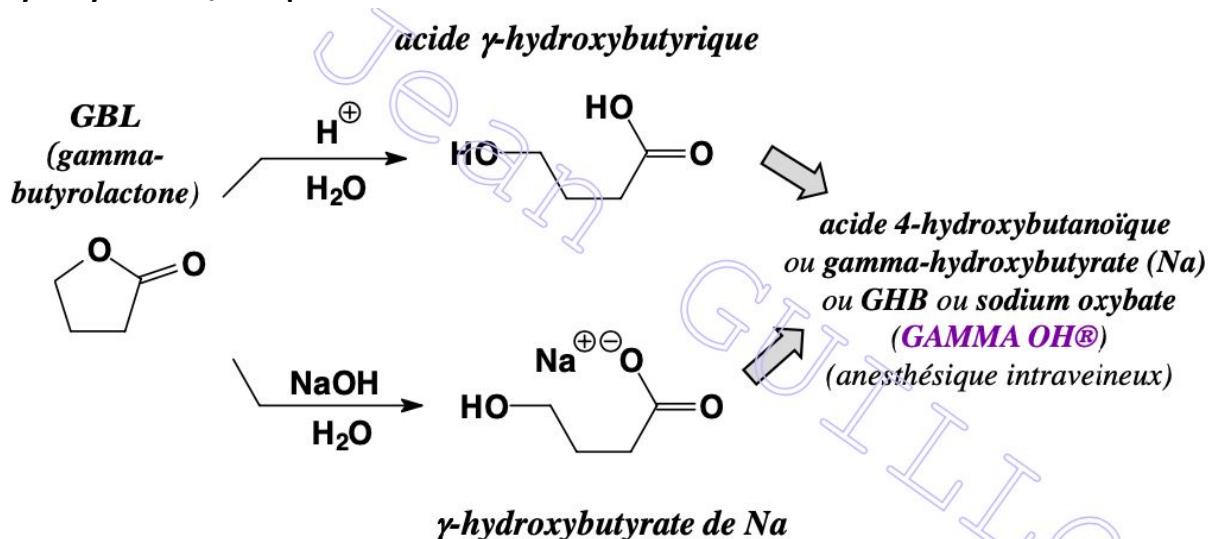
Les tétrahydrofuranes ont une **réactivité très faible** (molécule assez stable). Cette molécule est utilisée comme **solvant** en chimie organique.

On peut quand même envisager l'ouverture du cycle en milieu acide fort (HCl) pour former un chlorobutanol.



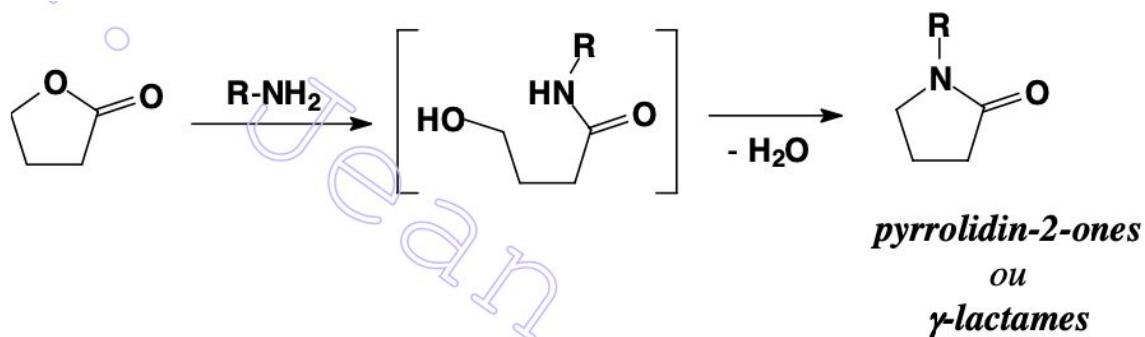
- Réactivité des γ -butyrolactones

Hydrolyse acide/basique

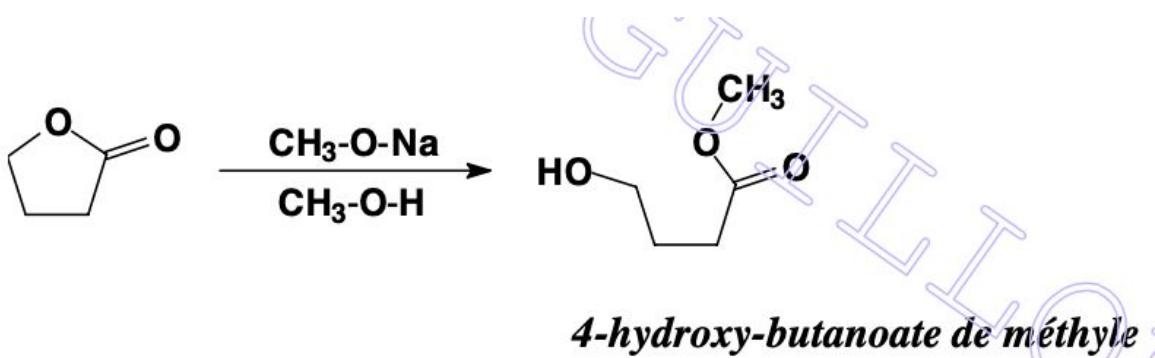


On a une substitution nucléophile par addition nucléophile – départ nucléofuge.

Action des amines et des alcoolates



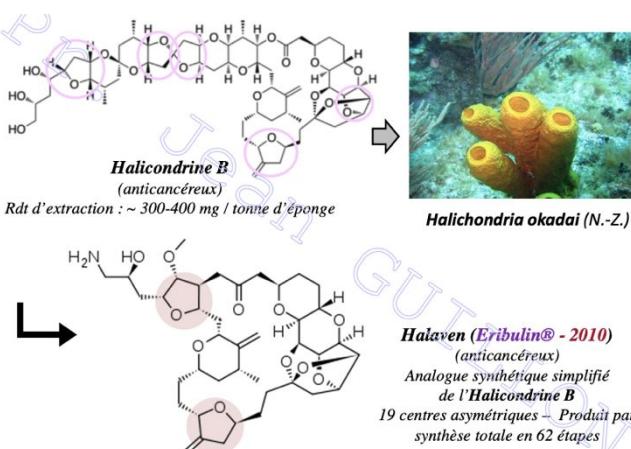
L'hydroxyamide forme par déshydratation une pyrrolidine.



On reforme un ester en ouvrant le système butyrolactone. (sorte de transestérification)

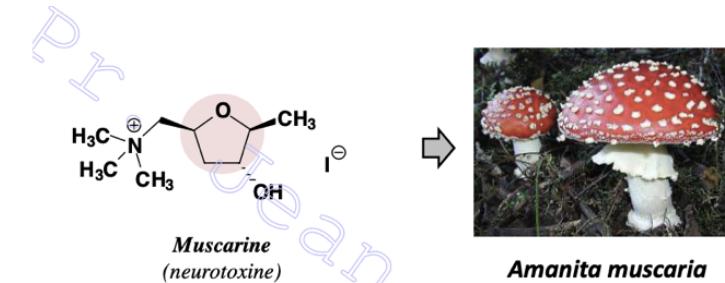
Molécules naturelles fonctionnalisées par un tétrahydrofurane

Exemples :

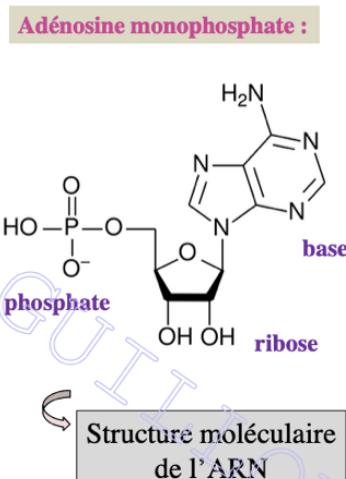
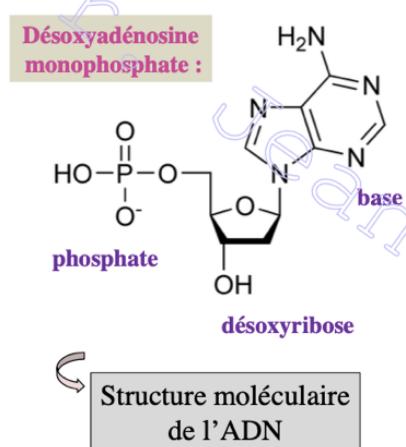


Halicindrine = 5 cycles tétrahydrofoliques ; Halaven = structure plus simple que l'Halicindrine B, mais prix élevé.

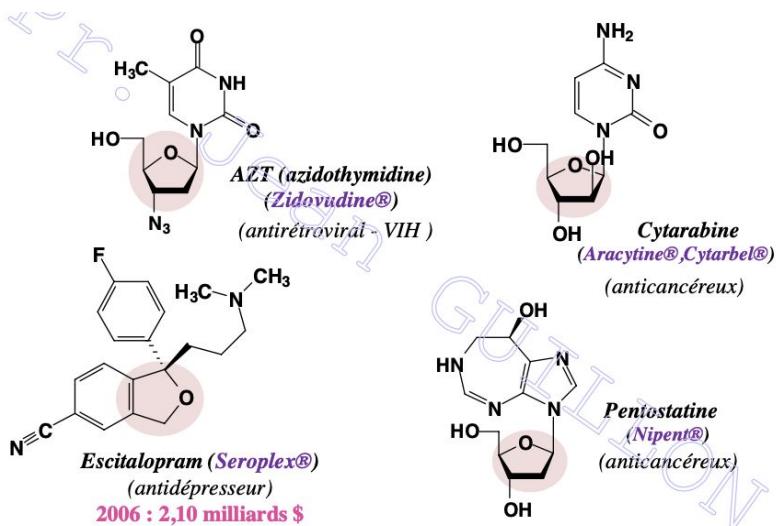
Dans beaucoup de produits marins on retrouve des composés qui possèdent ce système hétérocyclique.



ADN & ARN : nucléotides



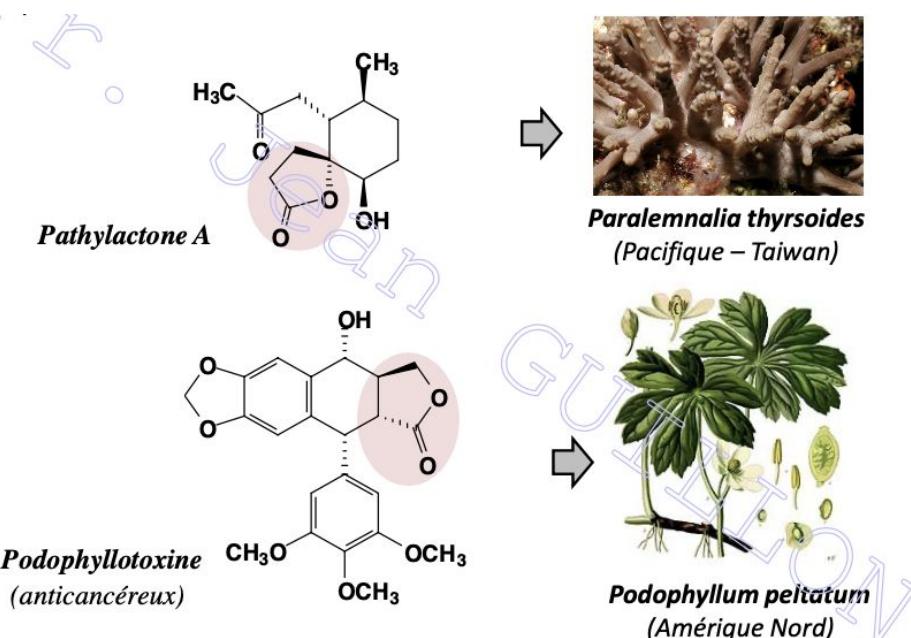
Médicaments fonctionnalisés par un "tétrahydrofurane"



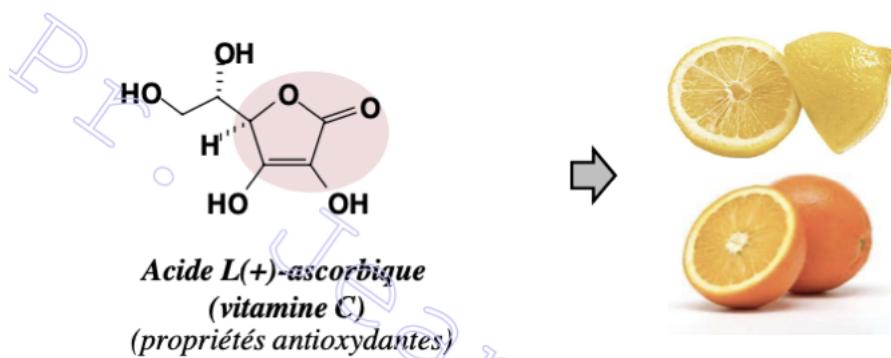
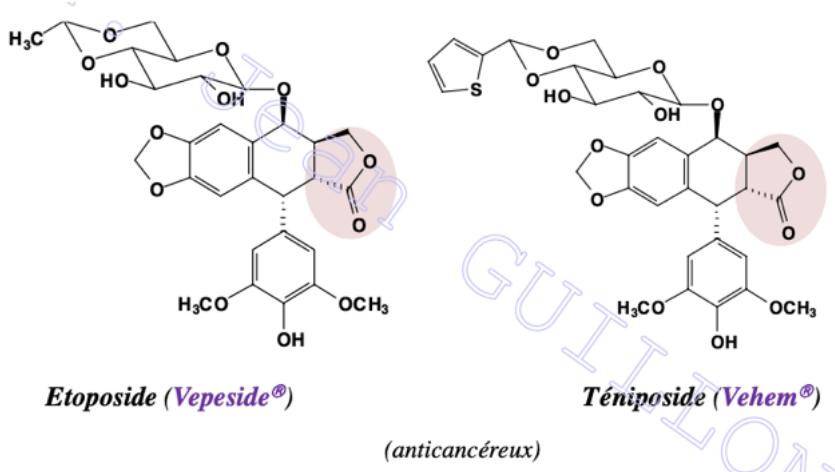
Anticancéreux = antimétabolite

Ces derniers présentent tous un système hétérocyclique.

Molécules naturelles fonctionnalisées par une fonction "γ-butyrolactone"



La **Podophyllotoxine** est un composé retrouvé dans une plante d'Amérique du Nord. Cette molécule a montré des **activités anticancéreuses** assez intéressantes. De là sont nés deux médicaments utilisés dans les **thérapies anticancéreuses** : le *Téniposide* et l'*Étoposide*.

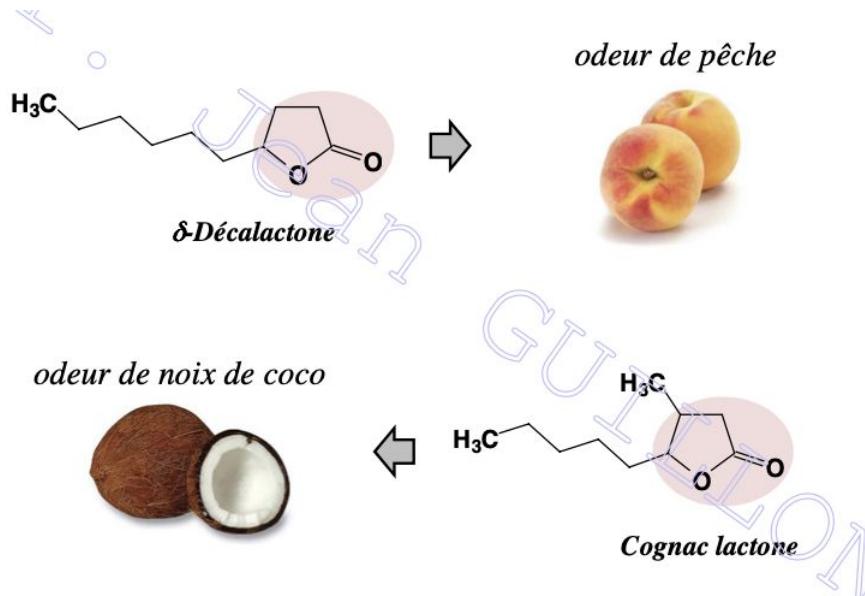


La vitamine C ou acide ascorbique est un acide qui lutte contre le scorbut. Elle présente un cycle butyrolactone.

Vers le milieu du XVIII^e siècle, **James Lind**, un médecin anglais, est le premier à voir l'importance des **agrumes** lors de traversées, de transferts vers les colonies, vers la découverte d'autres mondes. Le scorbut y faisait des ravages, plus de 60% des marins étaient atteint du scorbut et ne revenaient pas des expéditions.

James Lind va alors faire la **première étude clinique** en faisant des expériences sur les marins (en les sacrifiant), pour montrer que les agrumes sont importants afin de lutter contre ce scorbut. À l'époque on ne connaissait pas la vitamine C, on ne savait pas que cette molécule était indispensable pour lutter contre le scorbut. C'est donc une découverte basée sur l'observation.

Molécules synthétiques fonctionnalisées par une fonction "γ-butyrolactone" et utilisées en parfumerie :



Il y en a notamment dans le café, l'odeur de caramel dans le café est due à ces butyrolactones.

3.2 - Les *pyrrolidines* et les *γ-lactames*

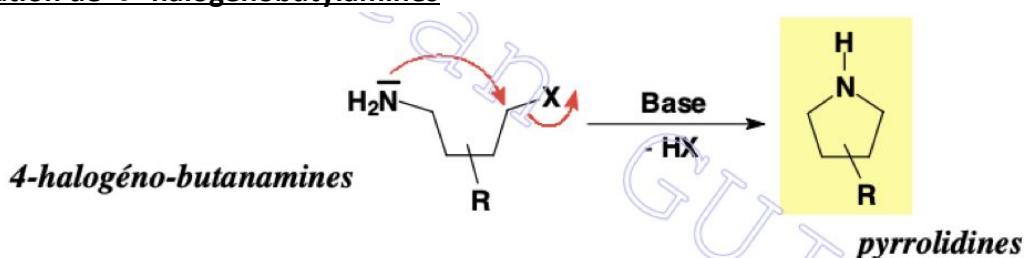
Pyrrolidines	γ -lactames

Le lactame est l'homologue de la pyrrolidine.

- Synthèse des pyrrolidines

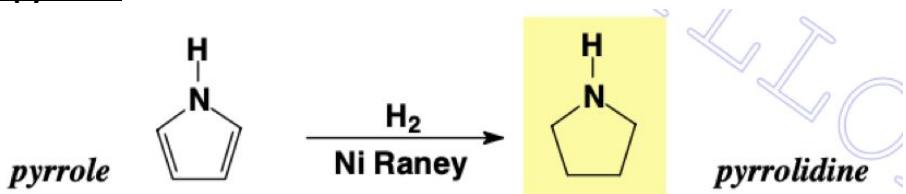
Il s'agit du même système que pour les **azétidines**.

Cyclisation de δ -halogénobutylamines



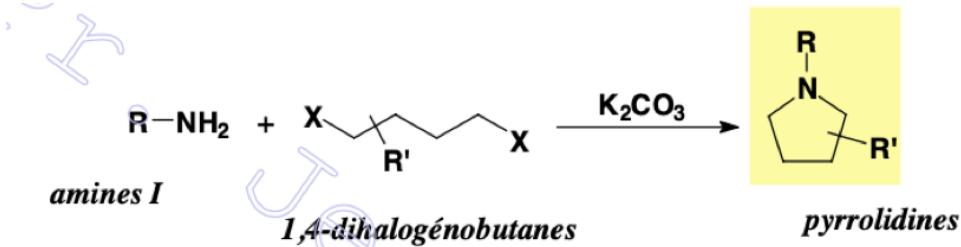
- Cyclisation via une substitution nucléophile, une alkylation qui revient à une alkylation d'Hoffmann
- L'amine joue le rôle du nucléophile, et réagit de façon intramoléculaire avec le carbone électrophile
- Départ du nucléofuge de l'halogénure pour former une pyrrolidine

Réduction de pyrroles



- **Hydrogénéation** en présence d'un catalyseur (Ni Raney) pour former la pyrrolidine.

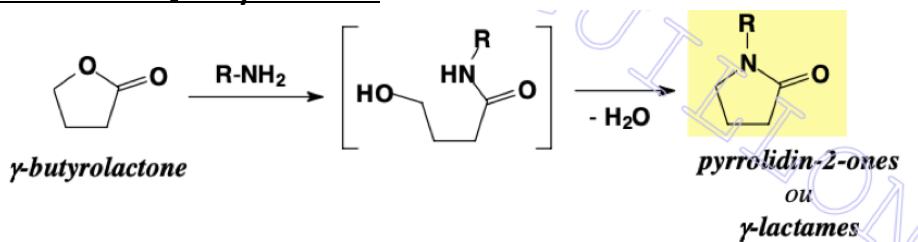
Réaction de di-halogénobutanes avec amines I



- Double cyclisation** intramoléculaire qui permet de former une pyrrolidine substituée sur l'atome d'azote
- Il s'agit d'une **double substitution nucléophile**, une **alkylation d'Hoffman**
- On utilise souvent une Base Faible comme K_2CO_3

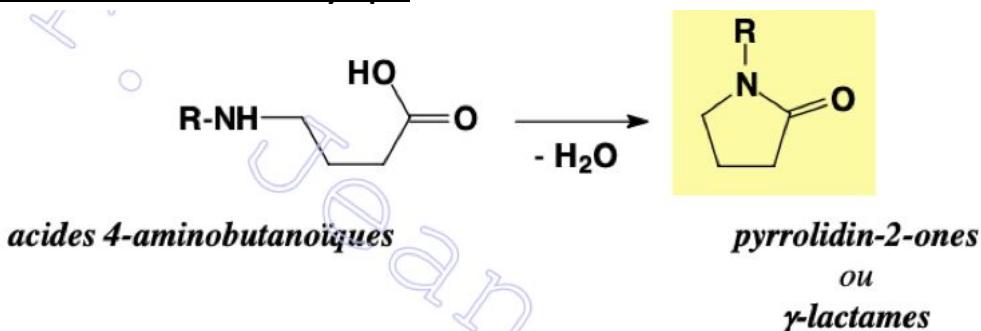
- Synthèse des γ -lactames

Action d'amines I sur la γ -butyrolactone



- L'ester du butyrolactone réagit avec une amine pour former une fonction amide.
- La fonction alcool permet une recyclisation intramoléculaire par déshydratation pour former le lactame
- On passe d'une amine linéaire à une amide cyclique par déshydratation, par réaction d'élimination

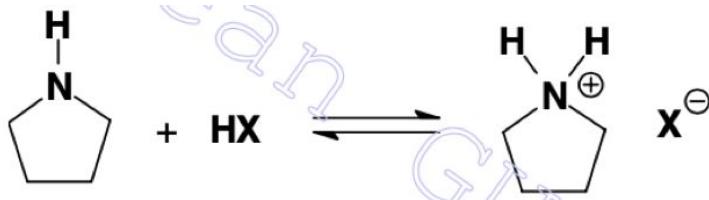
Cyclisation d'acide 4-aminobutyrique



- Cyclisation par déshydratation** pour obtenir le lactame
- Mécanisme de substitution nucléophile par **addition nucléophile/départ nucléofuge**
- L'amine (nucléophile) attaque le carbone (électrophile), délocalisation des électrons sur l'atome d'oxygène, départ du nucléofuge.

- Réactivité des pyrrolidines

- **Basicité** : les pyrrolidines = amines II cycliques



Exemple :

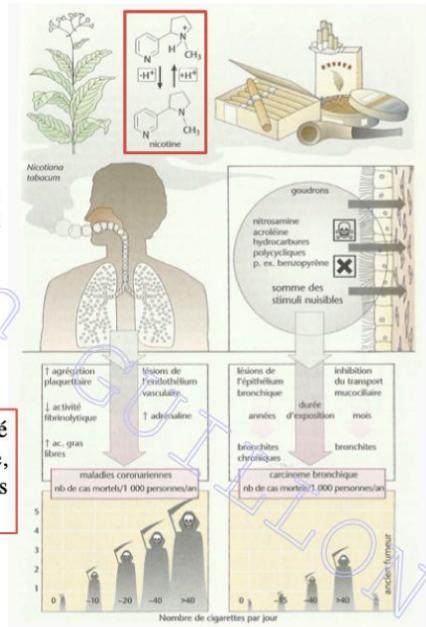
Conséquences du tabagisme

⇒ Protonation de la Nicotine

Nicotine rapidement absorbée au niveau des bronches et poumons si alcaloïde est sous forme de Base.

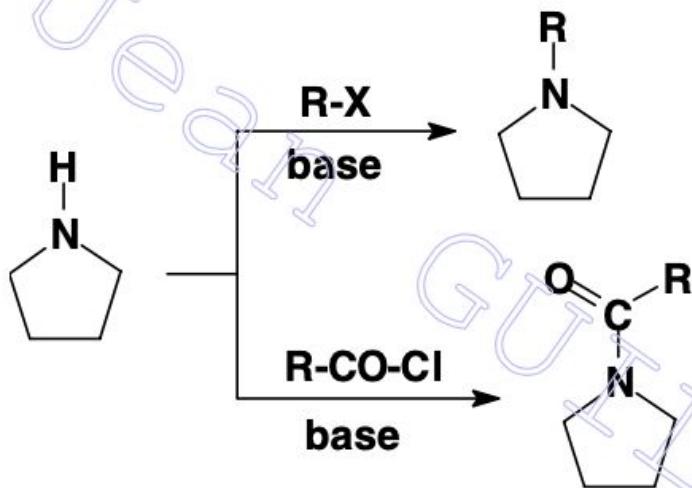
Si l'azote est protoné, ↗ hydrophilie ↗ absorption.

Pour procurer au fumeur une quantité de nicotine aussi élevée que possible, de nombreux tabacs sont alcalinisés par les fabricants.



Dans le tabac, il y a un équilibre entre la **base libre** et le **sel d'ammonium**. La nicotine est très rapidement absorbée au niveau des bronches et des poumons si elle reste sous cette **forme basique**. L'industrie du tabac fait donc un **traitement alcalin** de la nicotine pour déplacer l'équilibre ammonium/base vers la base pour la rendre **plus addictive**.

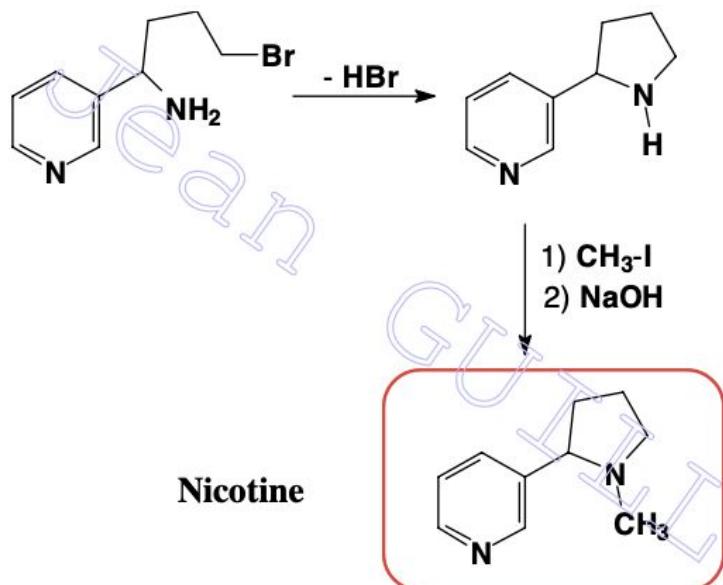
Réaction de substitution de NH : pyrrolidines (=amines II) + nucléophiles



- **Alkylation d'Hoffman** (par SN) ou **acylation** (par activité du chlorure d'acide)
- Avec dérivé halogéné pour former une amine III
- Avec chlorure d'acide pour former une fonction amide

Exemple : synthèse d'un produit naturel

/ Synthèse de la nicotine :

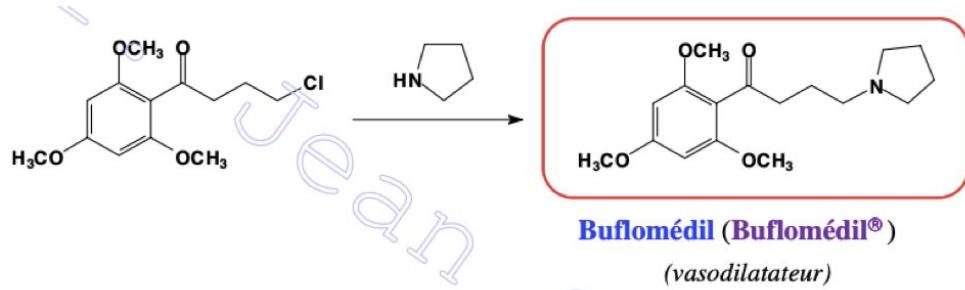


- Nicotine synthétisée par **double substitution nucléophile**
- Cyclisation** intramoléculaire pour former la pyrrolidine
- Alkylation** de la pyrrolidine pour former la nicotine

La nicotine peut également servir d'insecticide.

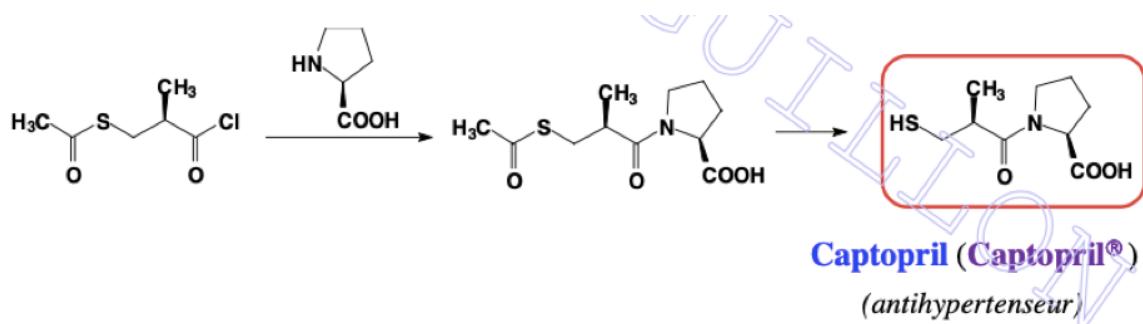
Exemple : synthèse de médicaments

/ Synthèse du Buflomédil :



- Alkylation
- La pyrrolidine réagit avec le carbone électrophile du dérivé halogéné pour former une amine tertiaire

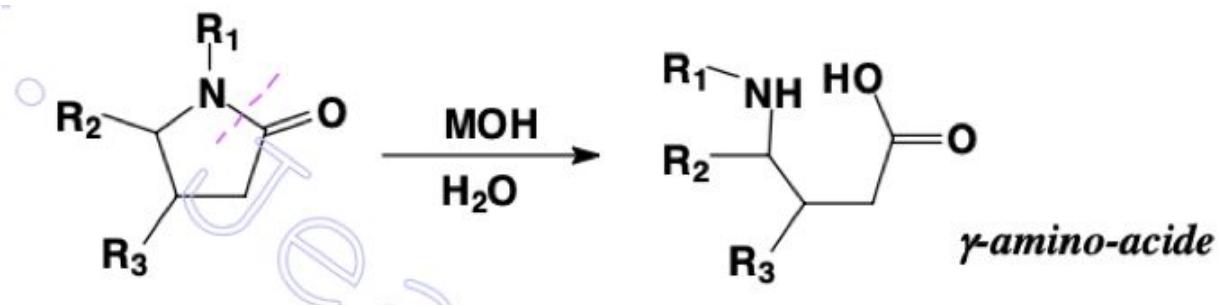
/ Synthèse du Captopril :



- Homologue simplifié du venin de serpent
- Réactivité de l'amine de la pyrrolidine avec un chlorure d'acide pour former une fonction amide

● Réactivité des γ -lactames

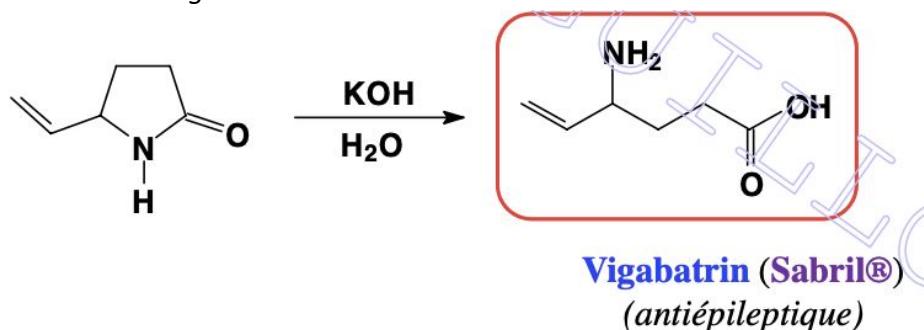
Hydrolyse



On hydrolyse la fonction amide sous forme d'amine et d'acide carboxylique. Pour cela, on utilise un **hydroxyde de sodium ou de potassium** en milieu **alcalin**.

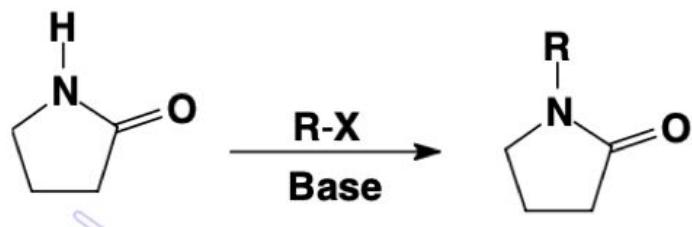
Exemple : synthèse de médicament

/ Synthèse de la Vigabatrin :



- Hydrolyse en présence de **potasse** en milieu **alcalin**
- Substitution nucléophile** par addition nucléophile/départ nucléofuge
- Amide qui donne un **carboxylate**

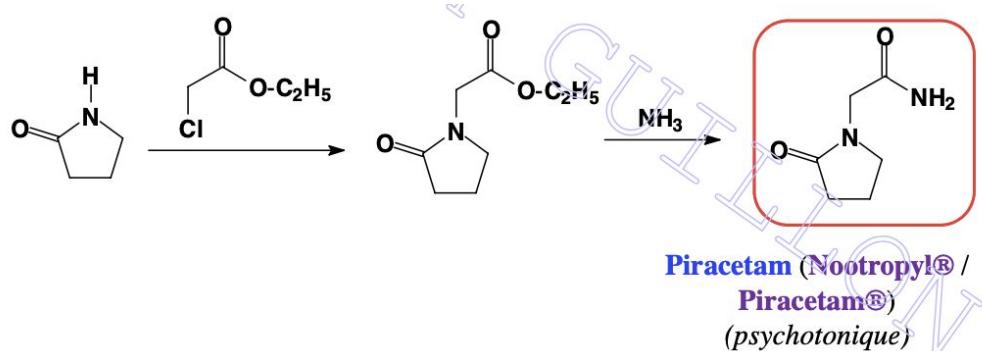
N-alkylation



□ Alkylation de l'atome d'azote de la fonction amide avec un dérivé halogéné

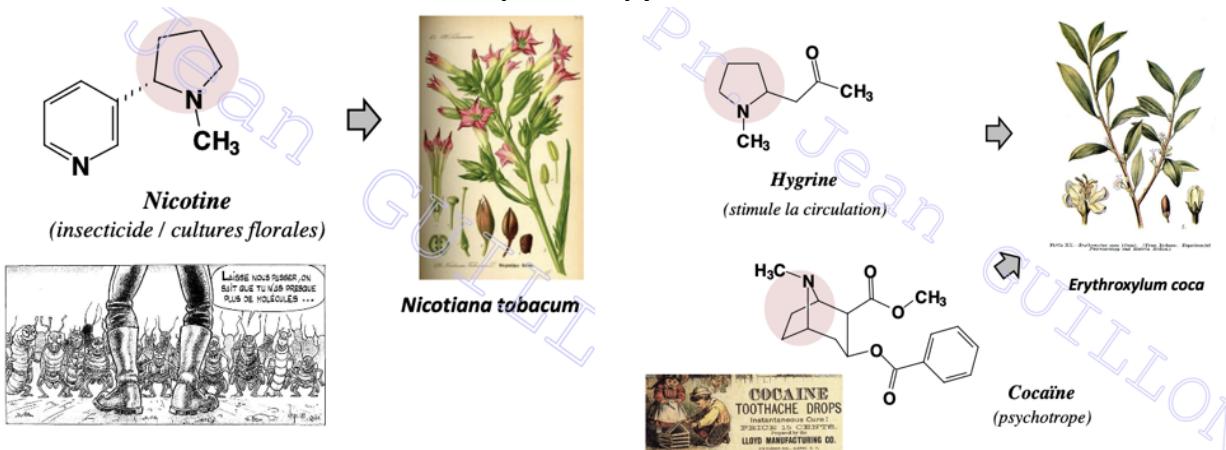
Exemple : synthèse de médicament

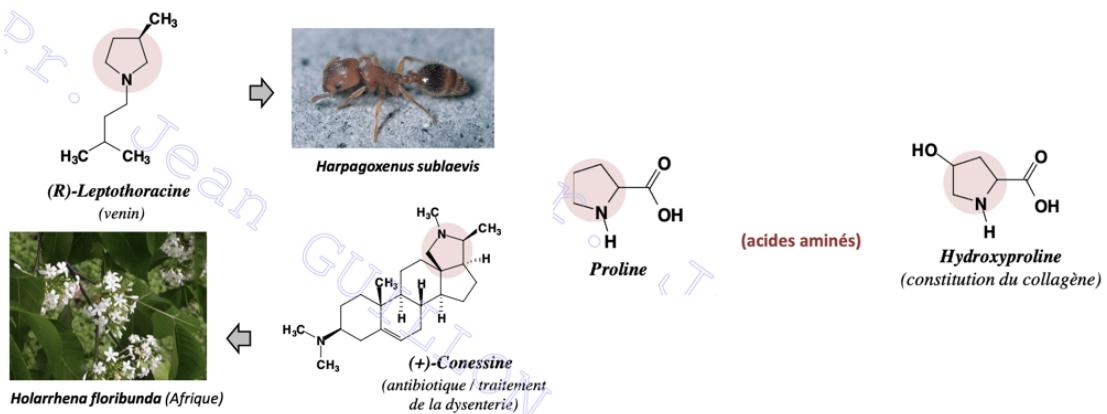
/ Synthèse du Piracétam :



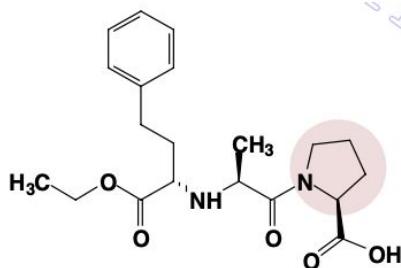
● Biochimie / Composés naturels / Médicaments - Pyrrolidines / γ -Lactames

Molécules naturelles fonctionnalisées par une "pyrrolidine" :

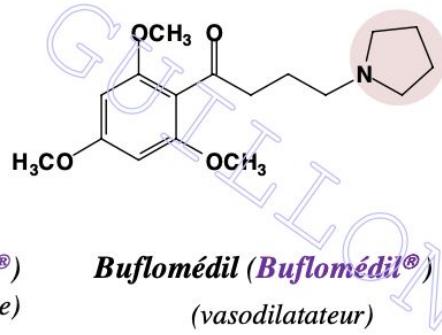




Médicaments fonctionnalisés par une fonction "pyrrolidine":

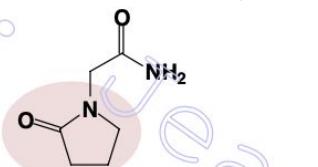


Enalapril (**Enalapril® / Rénitec®**)
 (traitement de l'hypertension artérielle)

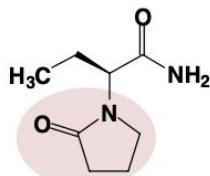


Buflomedil (**Buflométil®**)
 (vasodilatateur)

Médicaments fonctionnalisés par un "γ-lactame":



Piracetam (**Nootropyl® / Piracétam®**)
 (psychotonique)



Lévetiracetam (**Keppra®**)
 (anticonvulsivant - antiépileptique)

4. Hétérocycles non-aromatiques à 6 chaînons

Les hétérocycles à 6 chaînons =



Les composés fondamentaux sont :

$Z = \text{O}$; $Y = \text{CH}_2$: tétrahydropyrane (oxane)



$Z = \text{NH}$; $Y = \text{CH}_2$: pipéridine (azinane)



$Z = \text{NH}$; $Y = \text{NH}$: pipérazine
(1,4-diazinane)



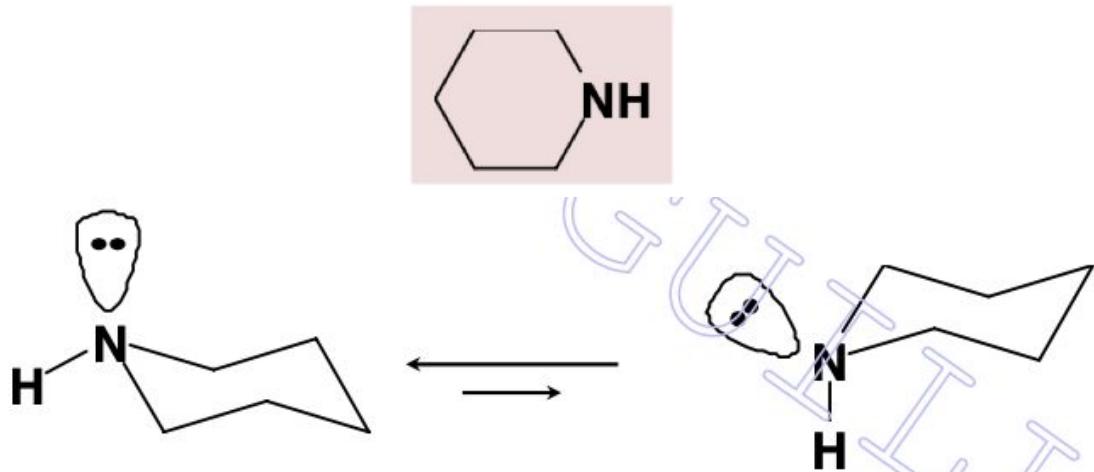
$Z = \text{NH}$; $Y = \text{O}$: morpholine
(tétrahydro-1,4-oxazine)



On étudiera les 3 derniers car ils rentrent en compte dans beaucoup de médicaments.

4.1 Les pipéridines

Étymologie : nom latin "piper" = poivre

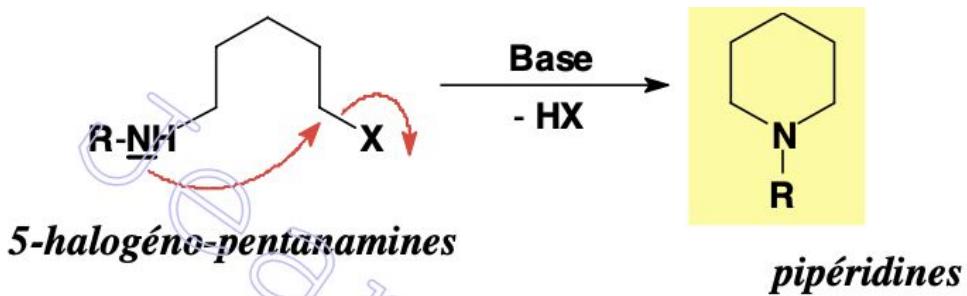


Il s'agit d'un cycle à 6 chaînons azotés, donc autorise les conformations de chaise et de chaise inversée qui sont les formes les plus stables. La forme la plus stable est la

conformation en chaise, où l'hydrogène se situe en position équatoriale, elle est **légèrement majoritaire**.

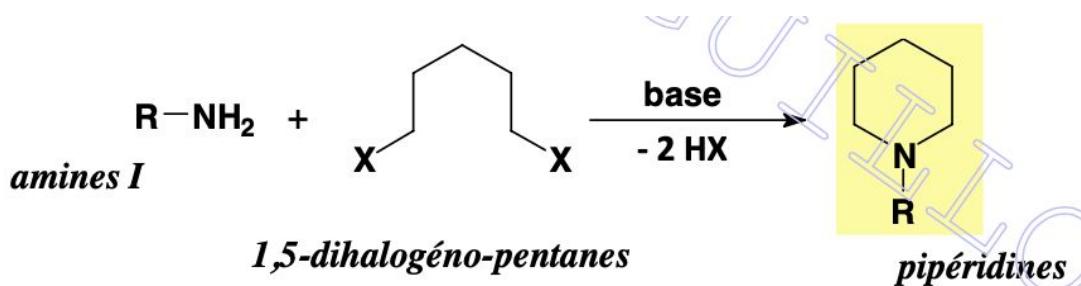
- Synthèse des pipéridines

Cyclisation de 5-halogénopentylamines :



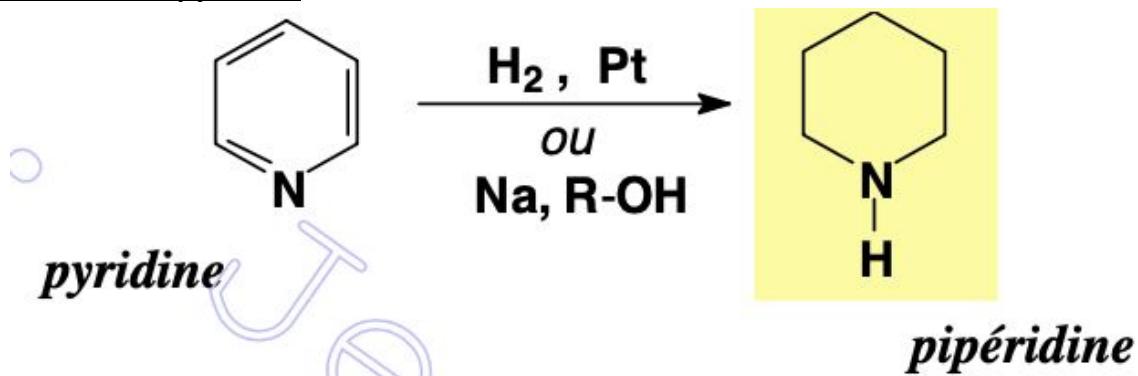
Cyclisation intramoléculaire par **substitution nucléophile**, c'est une **alkylation d'Hoffman**.

Réaction de di-halogénopentanes avec amine I :



Double substitution nucléophile pour former une pipéridine substituée au niveau de l'atome d'azote.

Réduction des pyridines :



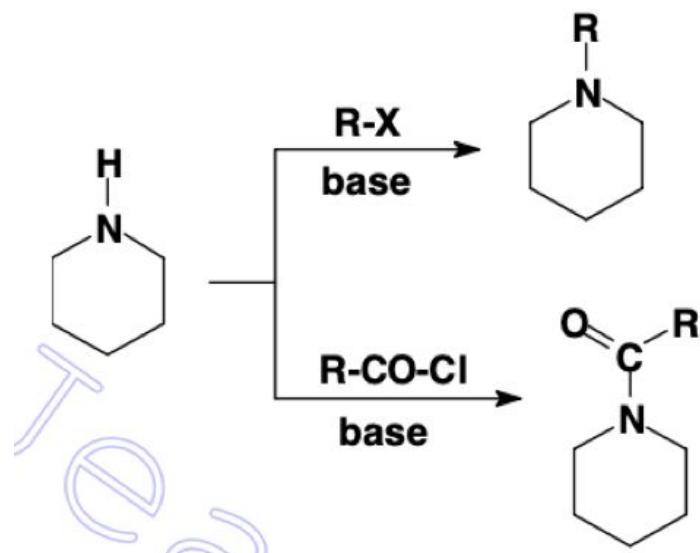
Réaction de réduction de la *pyridine* en présence **d'hydrogène** avec **catalyseur ou** alors un **système alcool/sodium**, car le sodium dans l'alcool permet de générer un *alcoolate*

mais également un **dégagement d'hydrogène**, permettant la réduction de la pyridine en pipéridine. On réduit les insaturations.

- Réactivité des pyrrolidines, c'est la même chose qu'un une amine secondaire

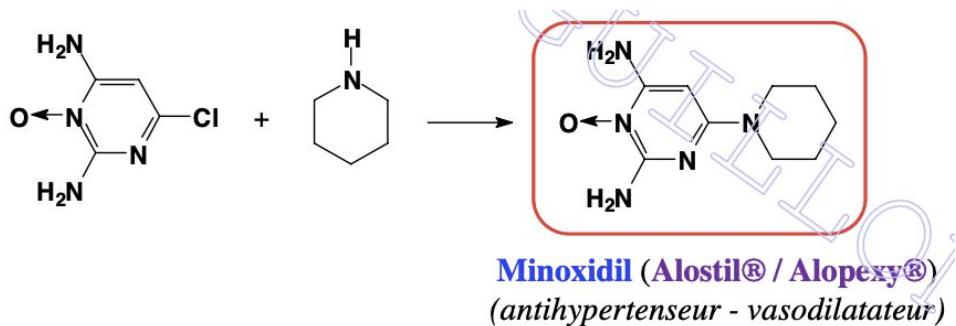
› **Basicité** : les pipéridines sont des amines secondaires cycliques.

› **Réaction de substitution de NH** : les pipéridines sont + nucléophiles que les amines II. On a des réactions d'alkylation et d'acylation.

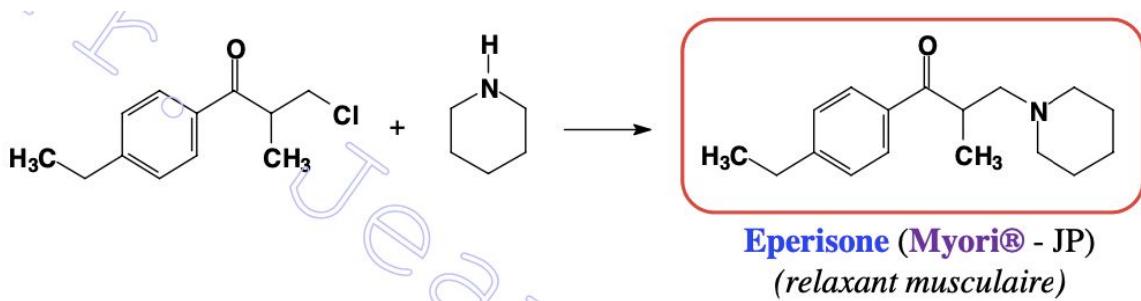


Exemples : Synthèse de médicaments

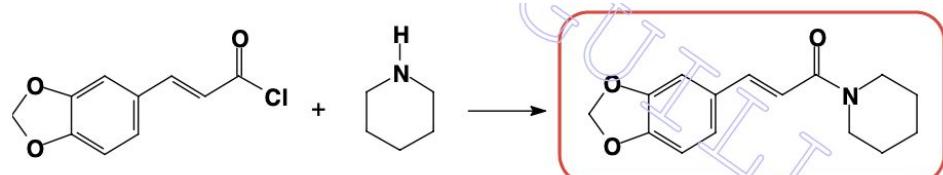
/ *Synthèse du Minoxidil :*



/ *Synthèse de l'Eperisone :*



/ Synthèse de l'ilepcimide/Antiepilepsirine :

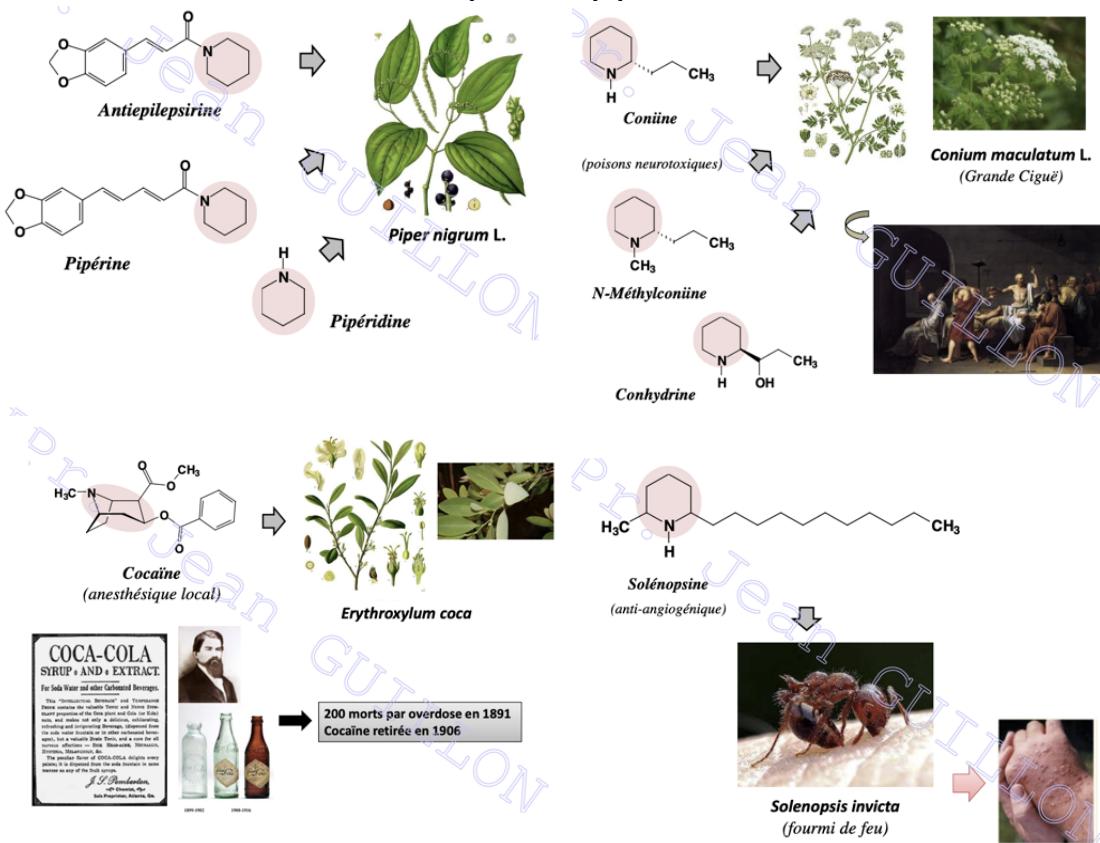


Antiepilepsirine (médecine traditionnelle - Chine)
(antiépileptique - anticonvulsivant)

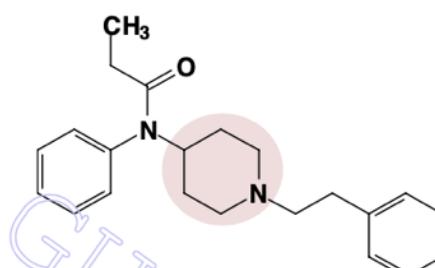
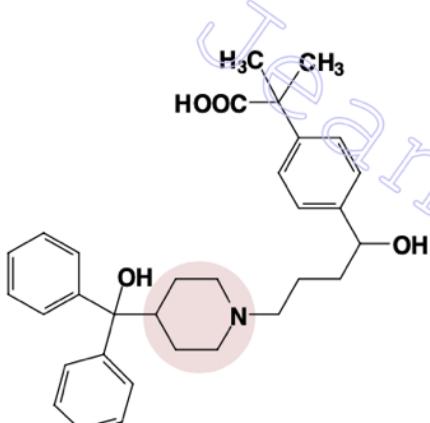
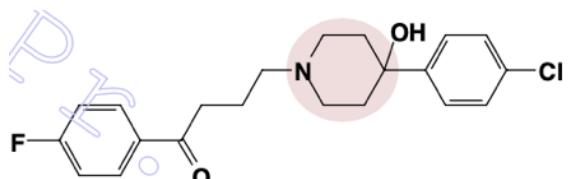
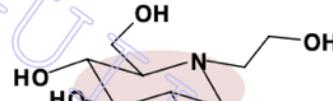
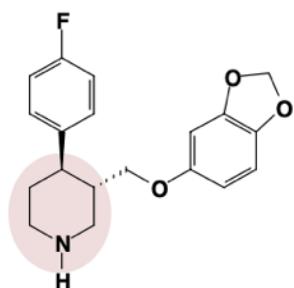
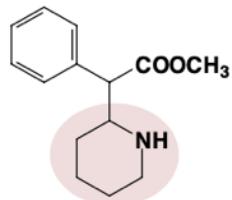
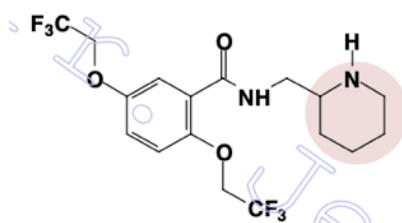
(Déjà tombé aux partiels. Il faut comprendre les exemples car le prof fait tomber des exemples concrets, comme ceux du cours).

- Biochimie / Composés naturels / Médicaments - Pipéridines :

Molécules naturelles fonctionnalisées par une "pipéridine" :



Médicaments fonctionnalisés par une fonction "pipéridine" :



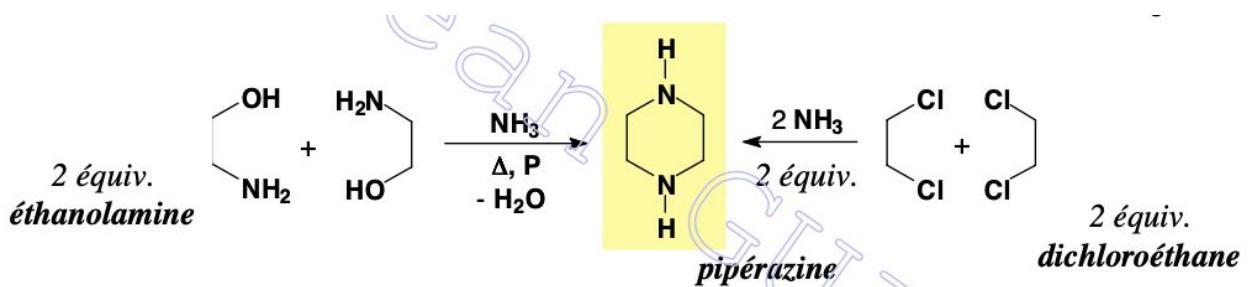
4.2 Les pipérazines



Système hétérocyclique à **6 chaînons** avec deux atomes d'azote en position 1 et 4.

- Synthèse des pipérazines

Réaction d'éthanolamine ou de 1,2-dichloroéthane avec NH₃:

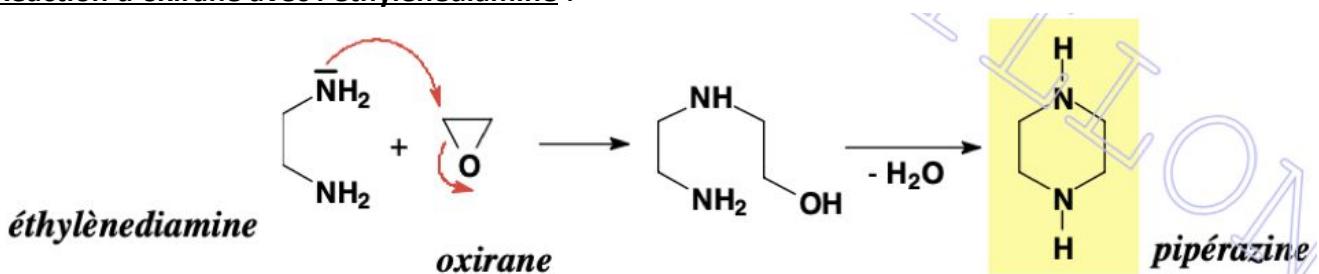


Cyclisation intramoléculaire avec **double déshydratation** (pour l'éthanolamine) et **4 substitutions nucléophiles** au total (pour le dichloroéthane).

Δ On prend ici **2 équivalents** d'éthanolamine / dichloroéthane

Mécanisme expliqué : réactivité de 2 moles d'ammoniac (NH_3) avec 2 moles de dichloroéthane par 4 S_N au total. 1ère substitution quand on a alkylé, puis une 2ème.

Réaction d'oxirane avec l'éthylènediamine :



L'amine nucléophile réagit avec un carbone électrophile de l'époxyde avec ouverture de l'époxyde par **rupture hétérolytique** de la liaison C–O, qui donne un **di-aminoalcool**.

Puis **déshydratation intramoléculaire** pour former une pipérazine.

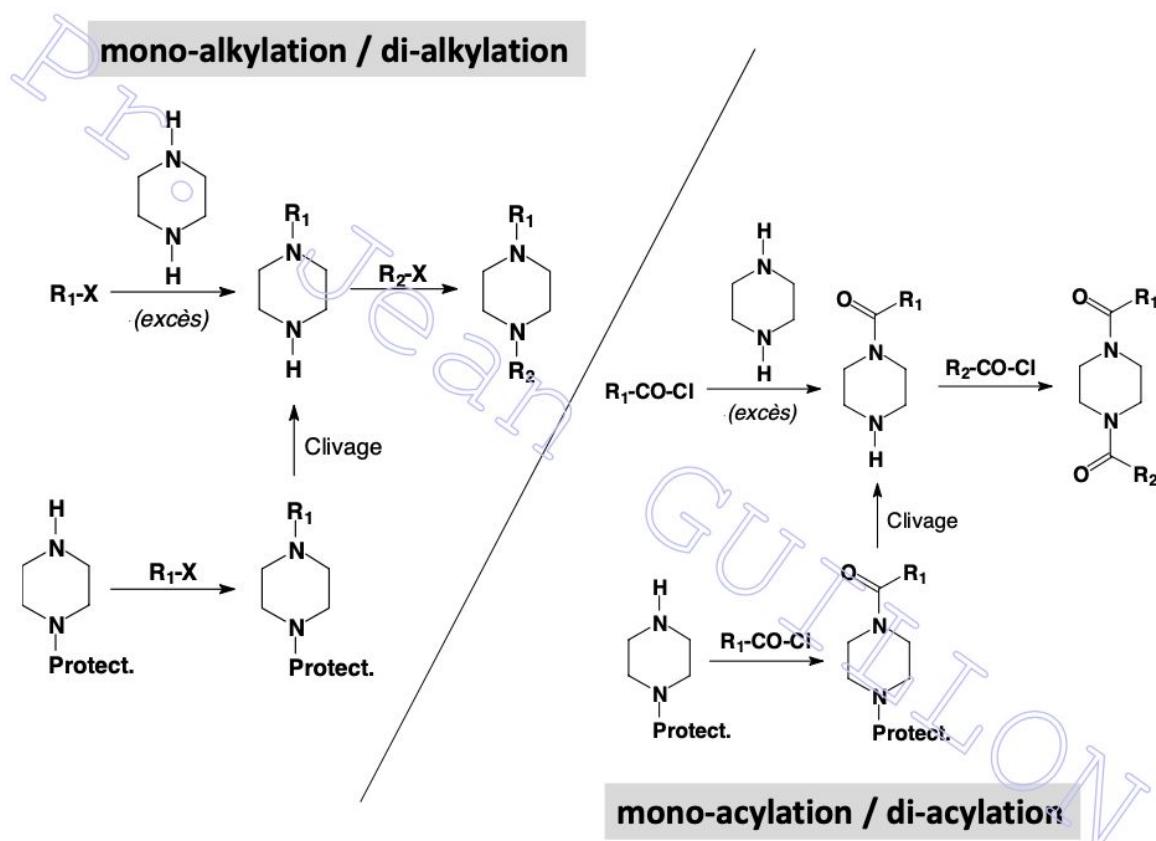
- Réactivité des pipérazines

Basicité : les pipérazines sont des amines II cycliques, elles réagissent donc comme des **bases faibles**.

Réaction de substitution de NH : petit problème, on ici deux NH...

La pipérazine est une **amine II**, avec **2 fonctions amine**. Donc si on veut faire réagir sélectivement une des fonctions amine, pour éviter une double réaction, il faut :

- Utiliser un excès de pipérazine pour réaliser une mono-réaction de substitution
- Protéger par des groupements protecteurs une des fonctions amine

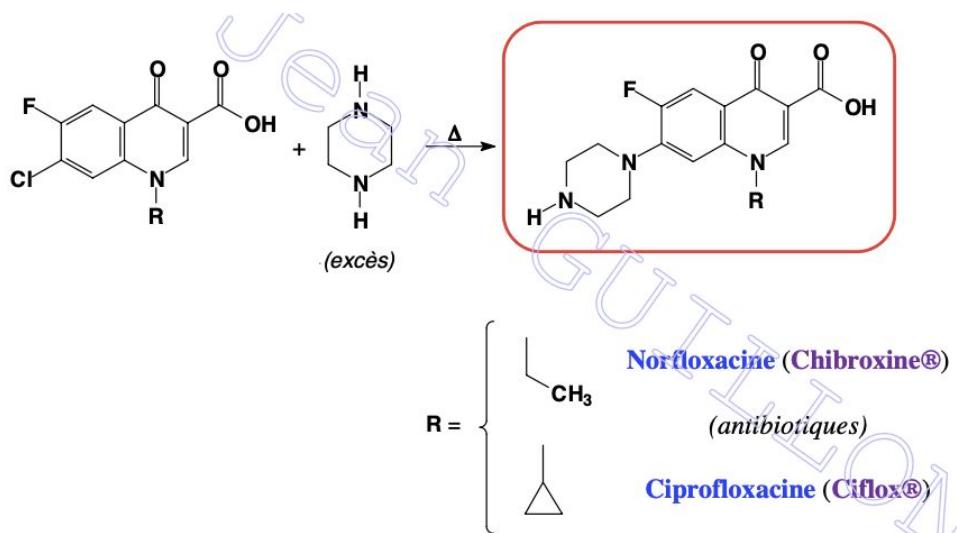


La même stratégie peut être appliquée avec les **chlorures d'acide** : un excès de pipérazine sur une chlorure d'acide permettra une **mono-acylation** et ensuite on pourra faire réagir un deuxième chlorure d'acide différent pour former une **pipérazine di-acylée**. On peut également utiliser le système de **protection/déprotection** (qui est largement utilisé en laboratoire).

⇒ Autre possibilité : **réaction croisée alkylation/acylation**

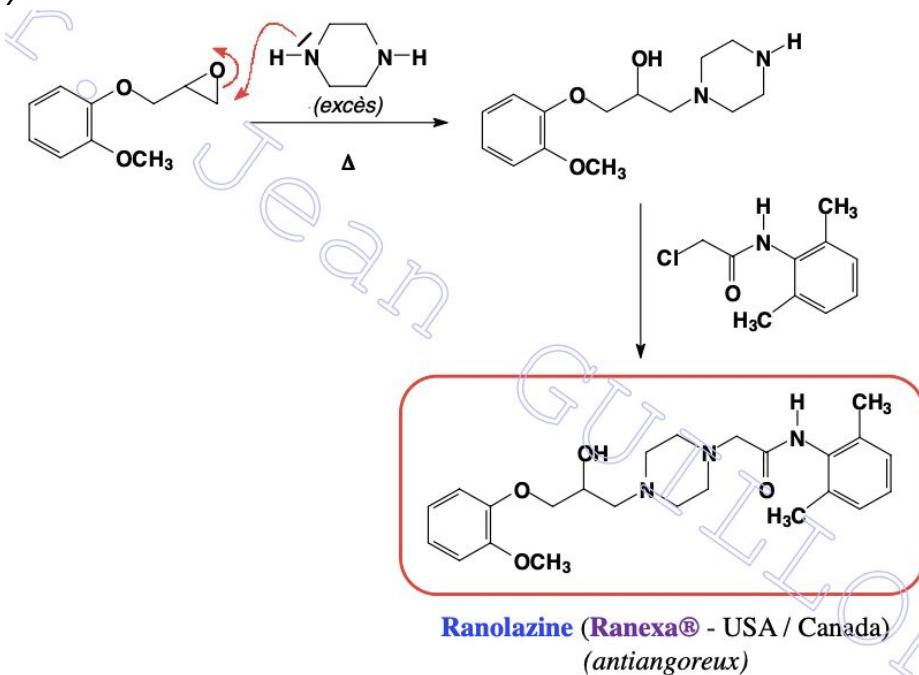
Exemples : synthèse de médicaments.

/ *Synthèse de la Norfloxacine de la Ciprofloxacine :*



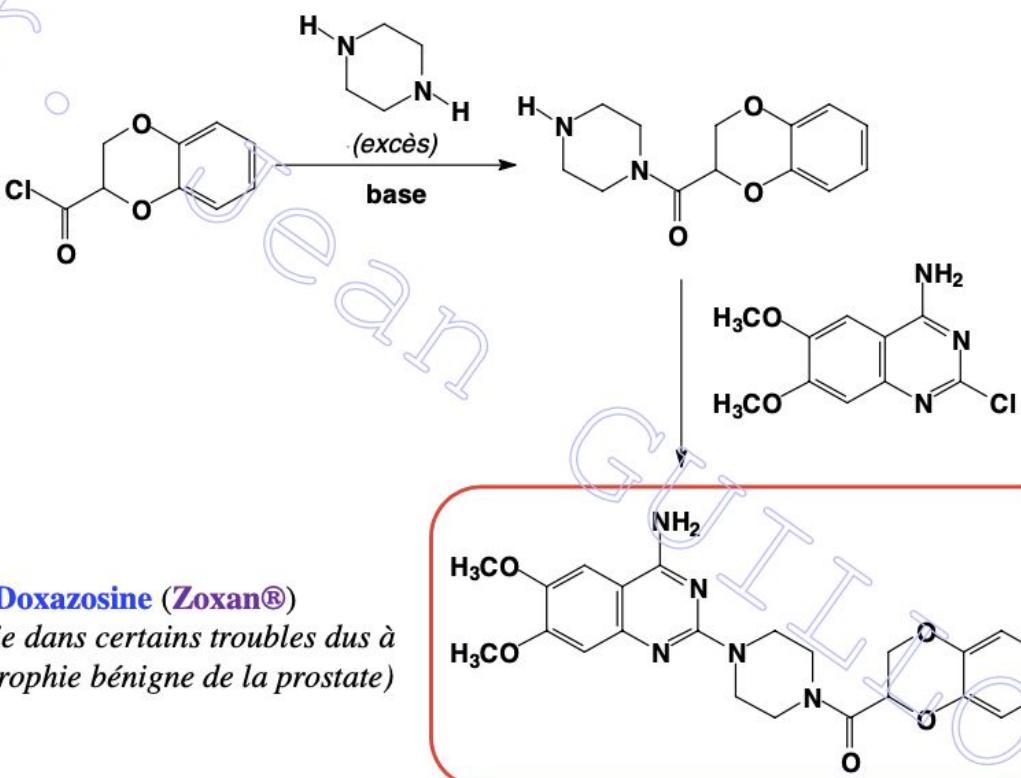
Le Chlore est un meilleur nucléofuge que le Fluor. En effet, la liaison C-F est courte, très forte donc difficile à rompre. Ce sera donc la liaison **C-Cl** qui sera utilisée lors de la réaction d'alkylation.

/ Synthèse de la Ranolazine :



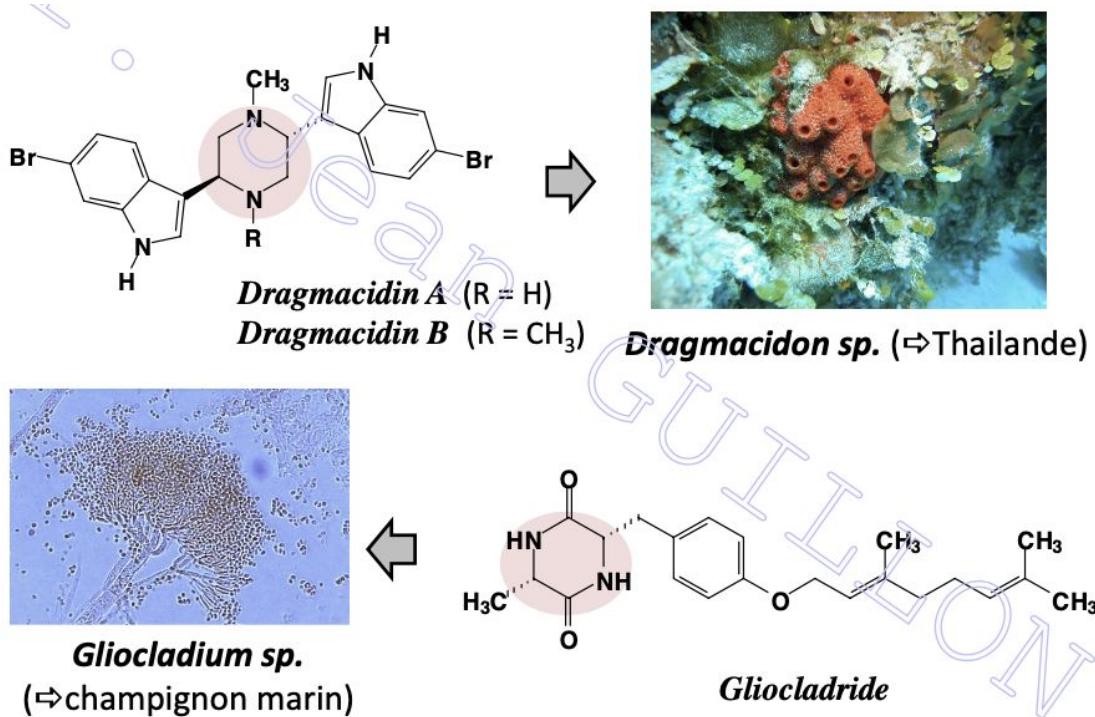
Ici on utilise un excès de pipérazine, c'est à dire de **base faible**, donc la réactivité vis à vis de l'époxyde se fera du côté de le **moins encombré** (on est en milieu alcalin).

/ Synthèse de la Doxazosine :

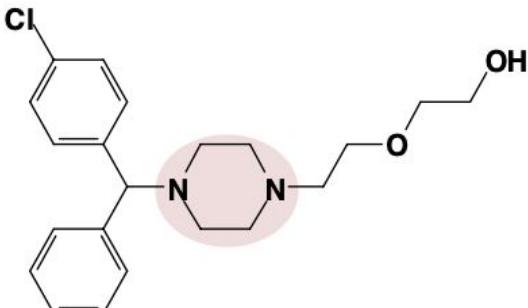
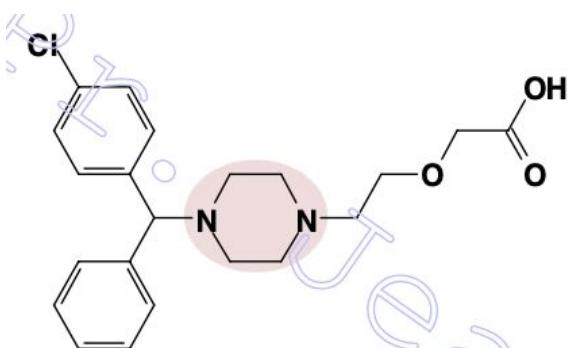
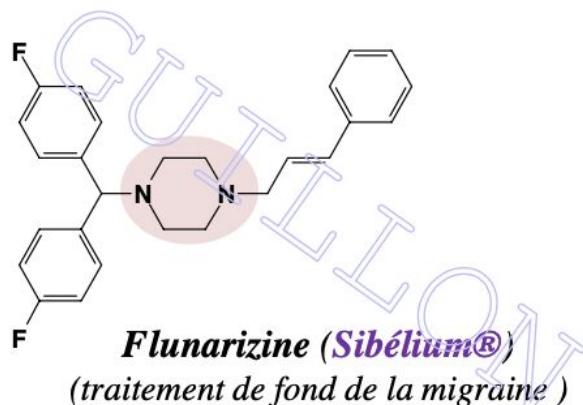
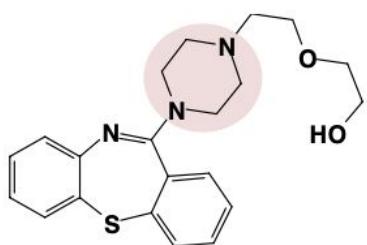
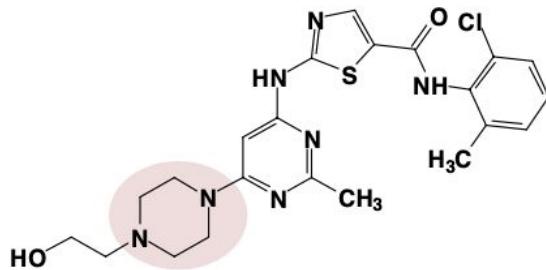
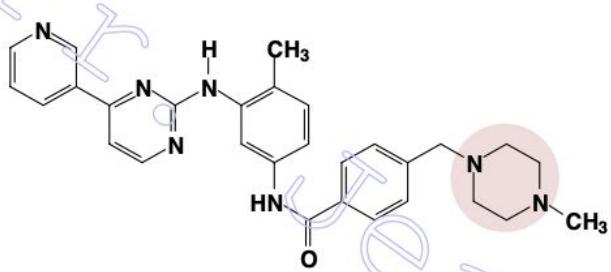


- Biochimie / Composés naturels / Médicaments - Pipérazines :

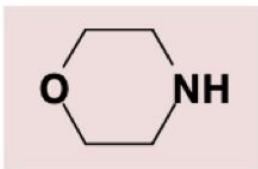
Molécules naturelles fonctionnalisées par une "pipérazine" :



Médicaments fonctionnalisés par une fonction "pipérazine" :



4.3 Les morpholines

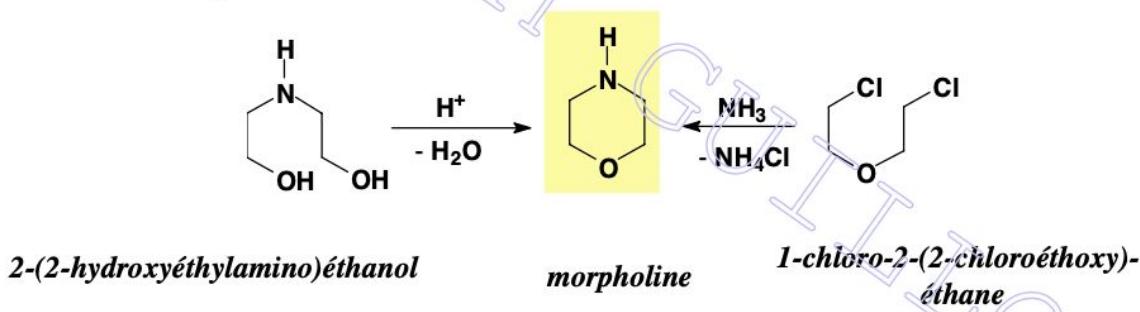


Système hétérocyclique à **6 chaînons** avec un atome d'**azote** en **position 1** et un atome d'**oxygène** en **position 4**.

- Synthèse de la morpholine

À partir d'un bis(hydroxyméthylamino)éthanol ou d'un dérivé éther oxyde symétrique :

⇒ A partir du 2-(2-hydroxyéthylamino)éthanol ou de 1-chloro-2-(2-chloroéthoxy)-éthane avec NH₃



- Déshydratation intramoléculaire des deux fonctions alcool pour former un éther-oxyde, correspondant à la morpholine.
- Double substitution nucléophile avec un dérivé dihalogéné et de l'ammoniac, par attaque du doublet libre de l'ammoniaque sur C, avec départ du nucléofuge formant une amine primaire suivi d'un S_N intramoléculaire sur le 2ème carbone électrophile, aboutissant à la formation de la morpholine.

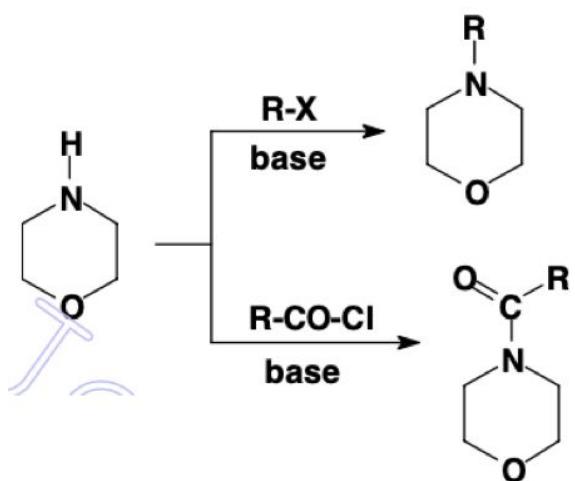
- Réactivité des morpholines

› **Basicité / Réaction de substitution des NH**

Les morpholines sont des amines II cycliques donc réagissent comme des **bases faibles**. La morpholine présente les propriétés caractéristiques d'une amine II.

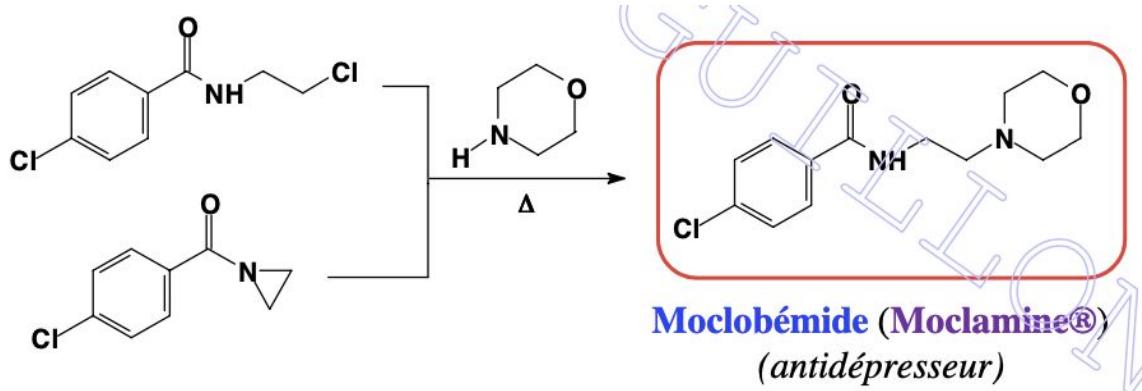
Cependant, l'**oxygène** dans l'hétérocycle possède une plus grande électronégativité que l'azote, ce qui implique une **diminution de la densité électronique** au niveau de l'atome d'**azote**.

Les **propriétés nucléophiles et basiques** de la morpholine sont donc **moins marquées** que pour les amines secondaires de structure proche (telles que la pipéridine ou la pyrrolidine voir même que les pipérazines).

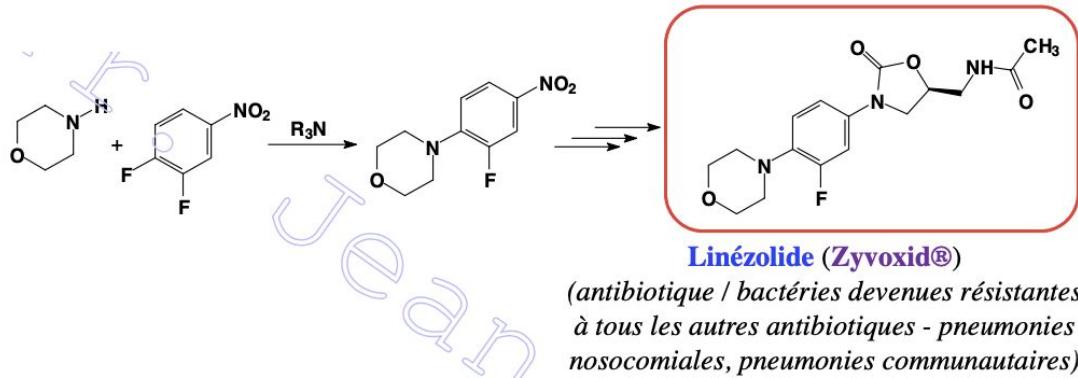


Exemples :

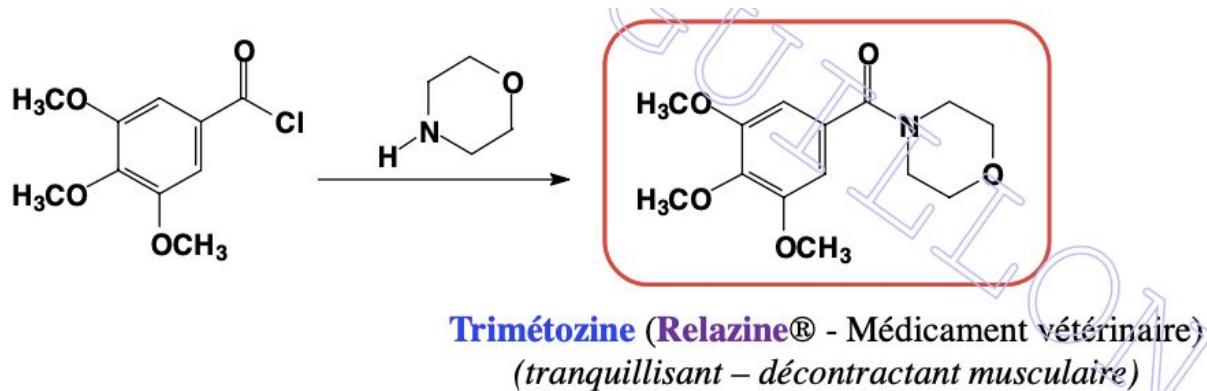
/ Synthèse du Moclobémide :



/ Synthèse du Linézolide :

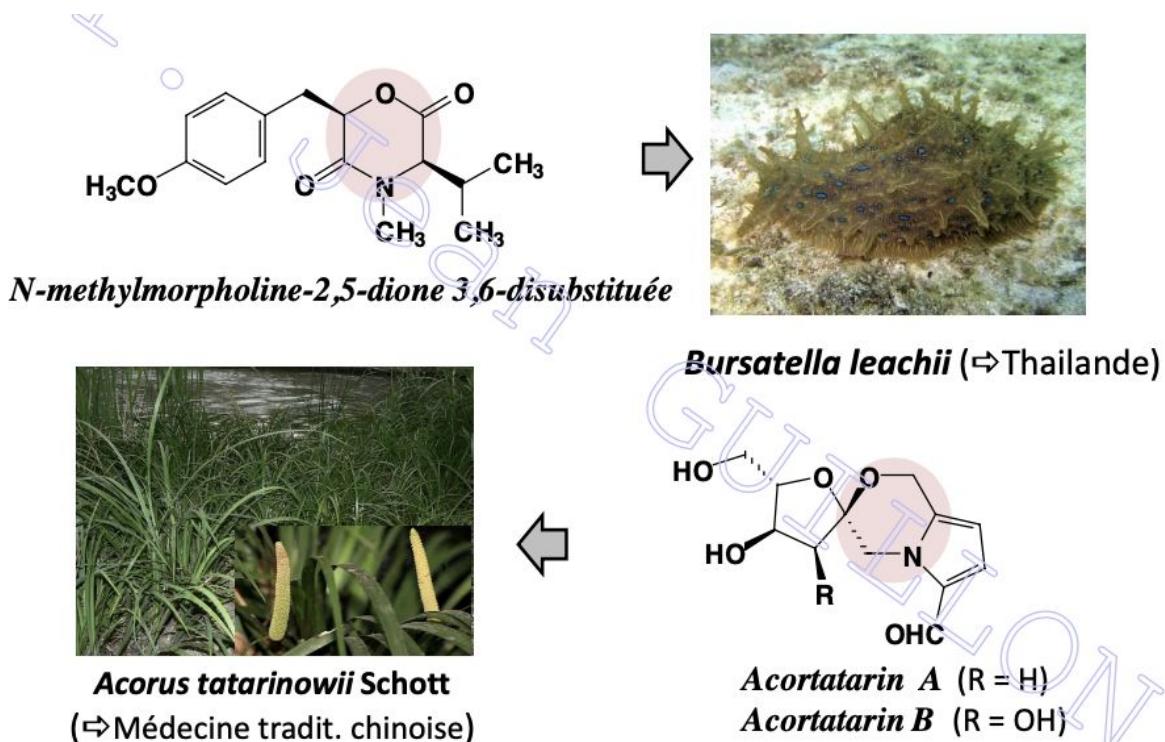


/ Synthèse du Trimétozine :

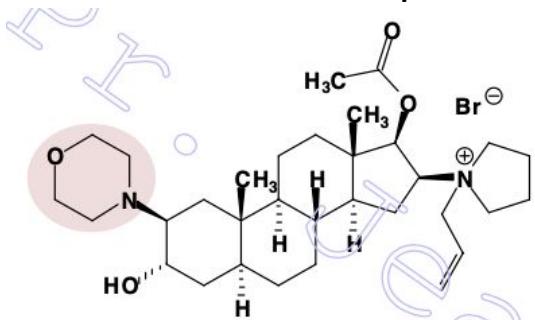


- Biochimie / Composés naturels / Médicaments - Morpholines :

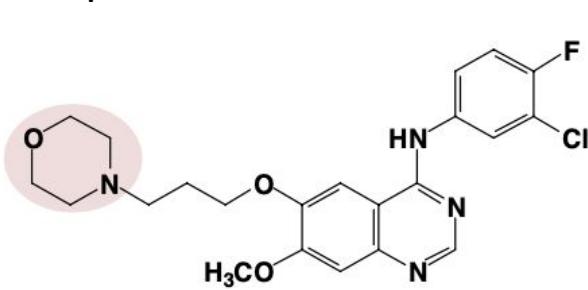
Molécules naturelles fonctionnalisées par une "morpholine"



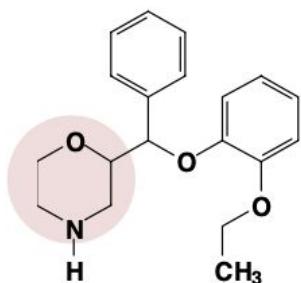
Médicaments fonctionnalisés par une fonction morpholine



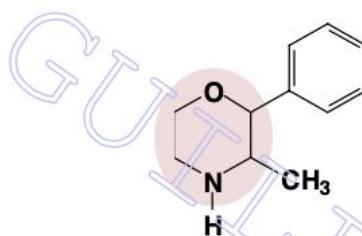
Rocuronium bromure (Esmeron®)
(curarisant – anesthésie générale)



Géfitinib (Iressa®)
(anticancéreux)



Réboxétine (Edronax® – Allemagne)
(antidépresseur)



Phenmétrazine (Cafilon®)
– retiré marché France
(anoréxigène)

IV. Hétérocycles aromatiques

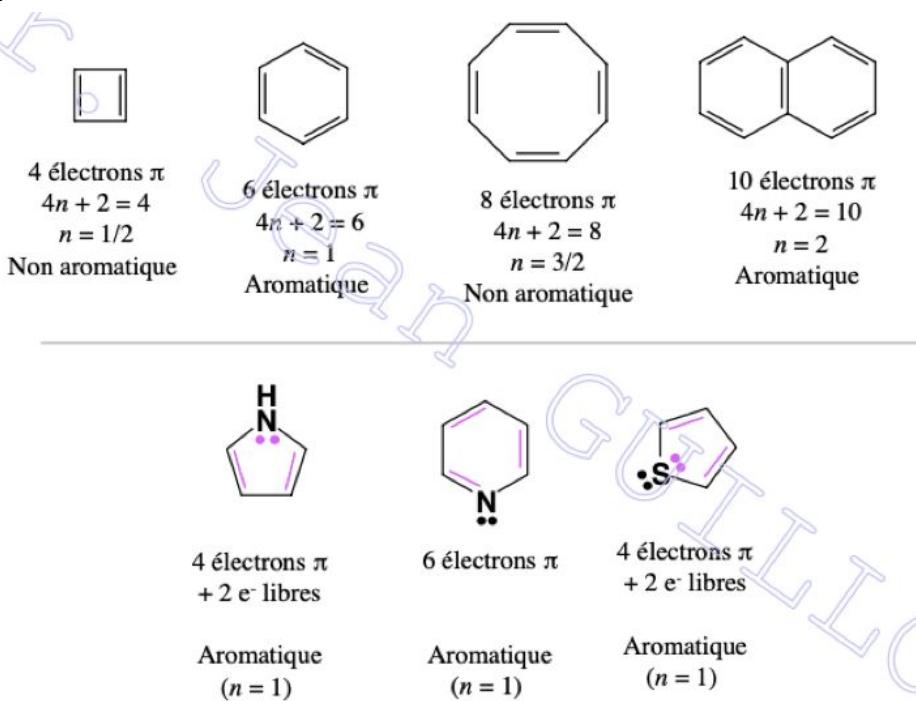
2. Rappels sur l'aromaticité

Pour qu'une molécule hétérocycle soit aromatique, elle doit :

- Être **cyclique** ou **polycyclique**
- Avoir une succession continue d'**orbitales 2p perpendiculaires** au plan du cycle = système **conjugué** sur l'ensemble du cycle ou sur l'ensemble des cycles
- Être **planaire**
- Posséder **$4n + 2$ électrons délocalisés** sur le cycle ou sur les cycles ($n=1,2,3\dots$ un entier et \neq de 0)

⇒ **Selon la RÈGLE DE HÜCKEL** (Erich Hückel est un chimiste autrichien connu uniquement pour ceci).

Exemples :



- Le **pyrrole** est un **système cyclique conjugué** ($\pi - \text{doublet libre } N - \pi$)
- La **pyridine** est également un système cyclique conjugué, mais le doublet libre de N **n'est pas impliqué dans l'aromaticité** ! Il n'est donc pas pris en compte dans la délocalisation des électrons. On prend en compte ici uniquement les $e^- \pi$.
- Le **thiophène** est l'homologue du pyrrole mais avec un atome de soufre à la place de l'azote. Un de ses doublets libre est impliqué dans l'aromaticité.

Remarque : sur cette molécule à 8 chaînons semblait aromatique mais ne l'est pas, de plus ce n'est pas un système planaire.

