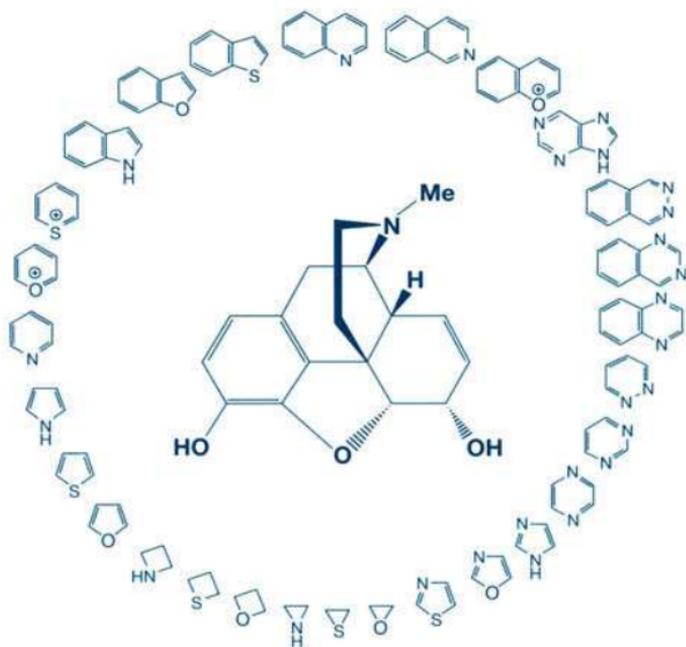


CHIMIE ORGANIQUE HÉTÉROCYCLIQUE

- Structures fondamentales
- Chimie et biochimie
des principaux composés naturels

René Milcent

Avec la contribution de **François Chau**



Chimie organique hétérocyclique

Structures fondamentales
Chimie et biochimie des principaux composés naturels

René MILCENT
Avec la contribution de François CHAU



17, avenue du Hoggar
Parc d'Activité de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

ISBN : 2-86883-583-X

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2003

À ma femme, et mes enfants, Stéphane et Thierry.

René MILCENT

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

Avant-propos

La chimie hétérocyclique est présente dans tous les domaines industriels, et pourtant peu d'ouvrages français lui sont consacrés.

Après de nombreuses années de recherche et d'enseignement dans ce domaine, j'ai décidé d'apporter mon humble contribution en écrivant cet ouvrage. Il rassemble des connaissances, à la fois sur les principales classes d'hétérocycles qui font l'objet d'enseignements classiques dans les Universités (Sciences et Pharmacie) et Grandes Écoles de chimie, et sur quelques autres structures comme les 1,3-azoles, diazines, purines, ou ptéridines, plus particulièrement impliquées en biologie et qui constituent, en outre, pour certaines d'entre elles, les bases structurales de nombreux médicaments.

Chaque chapitre est constitué de trois parties : les méthodes de synthèse, les propriétés chimiques, et enfin les composés naturels dérivés. Les méthodes de synthèse les plus classiques sont généralement présentées les premières. Les mécanismes indiqués sont ceux qui ont été réellement étudiés ou simplement admis par l'ensemble des spécialistes. Pour les propriétés chimiques, un choix parmi les nombreuses réactions connues a été fait en se basant d'abord sur leur intérêt en synthèse. Les réactions assez récentes de *Minisci*, ou celles qui sont catalysées par le palladium (« cross-coupling », par exemple) sont décrites et font l'objet d'un chapitre de présentation générale, au même titre que les cycloadditions 1,3-dipolaires, et bien que ces dernières interviennent plutôt dans les synthèses d'hétérocycles azotés non présentées dans cet ouvrage. J'ai pensé qu'il était utile de donner un éclairage particulier à ces réactions dans la mesure où elles sont rarement enseignées aux étudiants de premier cycle en raison de leur spécificité.

L'intérêt des chimistes actuels pour tout ce qui concerne les interactions chimie-biologie, fondé, pour partie, sur les applications de leurs travaux dans les domaines bio-industriels m'a conduit à donner une place importante à la description des principaux composés d'origine naturelle dérivés des classes d'hétérocycles étudiées, en indiquant leurs(s) synthèse(s) (les plus

classiques) et leur biosynthèse, dans de nombreux cas, de même que les mécanismes liés à leur activité. Le chapitre 12 consacré aux nucléosides, aux nucléotides et aux acides nucléiques n'a pour seul but que de présenter leurs structures. En revanche, j'ai voulu offrir une place particulière aux principaux alcaloïdes dérivés d'hétérocycles azotés, les plus nombreux, car peu d'ouvrages en donnent une description condensée, utile à la fois aux étudiants et aux chercheurs. Ils peuvent ainsi, facilement, soit découvrir, soit retrouver quelques notions sur une structure ou une classe de ces composés. Par ailleurs, les alcaloïdes représentent une merveilleuse illustration de l'implication des hétérocycles dans notre vie, dans la mesure où ils ont joué un rôle parfois de premier plan dans l'Histoire et sont les bases structurales d'innombrables médicaments.

Je regrette de n'avoir pas eu la possibilité de traiter les applications industrielles des structures présentées sauf rares exceptions, en raison de la nécessité éditoriale de limiter cet ouvrage.

Des documents annexes permettront au lecteur de trouver les significations de nombreuses abréviations souvent employés en chimie organique (pas obligatoirement dans cet ouvrage), et de quelques termes pharmacologiques utilisés dans les parties biologiques. Enfin, quelques lignes retracent l'histoire de la chimie hétérocyclique.

Pour réaliser cet ouvrage, M. François Chau, chimiste, maître de conférences à l'université Paris 7 a apporté une exceptionnelle contribution en effectuant à plusieurs reprises, la tâche particulièrement ingrate des relectures très méticuleuses, et en m'aidant de ses conseils. Je lui adresse mes vifs remerciements ainsi qu'à M. le Pr. Pierre Labbe, biochimiste à l'université Paris 7, qui a accepté de lire la partie biologique et de formuler des remarques judicieuses qui ont toutes été prises en compte.

Que tous mes collègues des universités Paris 6 et Paris 7, qui, ponctuellement, m'ont fait bénéficier de leur compétence, mon éditeur, Mme Agnès Henri et son équipe, et tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce projet, et plus particulièrement M. le Pr. Sézeur et M. le Pr. de Gramont, soient assurés de ma très profonde reconnaissance.

Septembre 2002

Sommaire

Chapitre 1. Nomenclature	1
Chapitre 2. Généralités sur les réactions	15
Chapitre 3. Oxiranes, thiiranes, aziridines	33
Chapitre 4. Oxétanes, thiétanes et azétidines	65
Chapitre 5. Furanes, pyrroles, et thiophènes	93
Chapitre 6. Pyridines, sels de pyrylium et de thiopyrylium	217
Chapitre 7. Indoles, benzofuranes, benzothiophènes	329
Chapitre 8. Quinoléines, isoquinoléines, sels de benzopyrylium, acridines, phénanthridines	411
Chapitre 9. 1,3-Azoles et benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles	507
Chapitre 10. Diazines et benzodiazines	585
Chapitre 11. Purines et ptéridines	639
Chapitre 12. Nucléosides, nucléotides et acides nucléiques	697
Chapitre 13. Quelques classes d'alcaloïdes	725
Abréviations, acronymes et symboles	813
Bibliographie	819
Lexique de quelques termes pharmacologiques	823
Quelques dates de l'histoire de la chimie hétérocyclique	827
Index	831

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

1. Nomenclature

1.1 Définition d'un hétérocycle

1.2 Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman

- 1.2.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles : préfixes et suffixes
- 1.2.2 Monocycles comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées
- 1.2.3 Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome
- 1.2.4 Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature
- 1.2.5 Monocycles comportant plusieurs hétéroéléments de natures différentes
- 1.2.6 Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique
- 1.2.7 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés
- 1.2.8 Succession des éléments de la nomenclature
- 1.2.9 Hétérocycles liés entre eux

1.3 Nomenclature de remplacement ou « a » nomenclature

1.4 Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale

1.1 Définition d'un hétérocycle

En chimie organique, la classification des molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure.

Dans le cas où les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits **acycliques**. Au contraire, si l'enchaînement des atomes forme un cycle, on dira qu'il s'agit de composés **cycliques**.

Si le cycle est entièrement composé d'atomes de carbone, il s'agit de **carbocycle**.

D'une manière générale, si le cycle est entièrement constitué d'un seul type d'atome, carbone ou autre, on ajoute le préfixe iso, **composés isocycliques**.

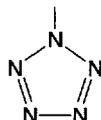
Un cycle qui est constitué d'au moins deux types d'atomes est un **hétérocycle**. Il existe deux groupes d'hétérocycles : ceux qui contiennent un ou des atomes de carbone liés à un ou plusieurs autres éléments comme l'oxygène, le soufre, l'azote... appelés **hétéroéléments ou hétéroatomes** et qui sont les **composés hétérocycliques organiques**, et ceux qui ne contiennent pas d'atome de carbone et qui sont les **hétérocycles inorganiques ou minéraux**, lesquels ne sont pas traités dans cet ouvrage (Fig. 1.1).

Composé acyclique: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$

Composés cycliques:

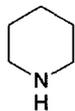


carbocycle
(cyclohexane)



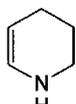
cycle minéral ou inorganique
(pentazole)

Composés hétérocycliques organiques



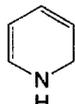
saturé

(pipéridine)



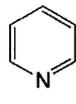
insaturé

(1,2,3,4-tétrahydropyridine)



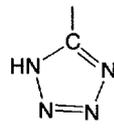
insaturé

(1,2-dihydropyridine)



aromatique

(pyridine)



aromatique

(tétrazole)

Fig. 1.1

La pipéridine est un **hétérocycloalcane**, dans la mesure où un atome de carbone d'un cycloalcane, ici le cyclohexane, a été remplacé par un hétéroélément, l'azote. Cette définition est encore valable si plusieurs hétéroéléments remplacent plusieurs atomes de carbone dans un cycloalcane (voir nomenclature de remplacement, § 1.3).

Les hétérocycles aromatiques définis selon la règle empirique de Hückel, polyéniques conjugués, ayant $4n+2$ électrons p délocalisés dans le cycle (n égal à 0 ou un

nombre entier), comme la pyridine, le thiophène, le pyrrole, le furane, et dont le cycle est inscrit dans un plan (ou proche d'un plan), représentent le groupe des hétéroarènes. Cette définition peut être étendue à des composés polycycliques comme l'indole, la quinoléine, l'acridine... (Fig. 1.2).

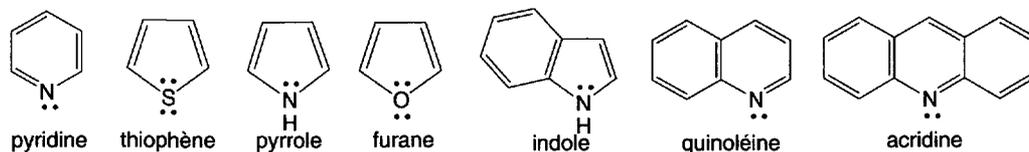


Fig. 1.2

1.2 Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry. Elles permettent aux chimistes de tous pays de retrouver la formule d'une molécule à partir de sa dénomination. C'est très utile pour la rédaction de publications de recherche et de dépôt de brevets, à caractère international.

Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées : celles de **Hantzsch-Widman** et celles dites **de remplacement**.

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.

Le but de ce chapitre n'est pas de présenter l'ensemble des règles qui régissent la nomenclature des hétérocycles mais d'en extraire les principales, celles qui concernent la partie la plus large de cette chimie. L'étudiant qui souhaiterait approfondir ses connaissances dans ce domaine fera appel aux ouvrages spécialisés indiqués dans la bibliographie et plus particulièrement à ceux qui sont édités par l'IUPAC (voir la bibliographie).

1.2.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles : préfixes et suffixes

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le tableau 1.1 sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes $O > S > Se > N...$). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome

Tableau 1.1

Hétéroéléments	Préfixes	Hétéroéléments	Préfixes
oxygène (O)	oxa	bismuth (Bi)	bisma
soufre (S)	thia	silicium (Si)	sila
sélénium (Se)	selena	germanium (Ge)	germa
azote (N)	aza	étain (Sn)	stanna
phosphore (P)	phospha	plomb (Pb)	plomba
arsenic (As)	arsa	bore (B)	bora
antimoine (Sb)	stiba	mercure (Hg)	mercura

d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (N) car $O > N$. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas « oxaaza » mais oxaza, avec élision du « a » terminal du préfixe devant une voyelle.

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par deux suffixes, l'un pour les composés insaturés, l'autre pour les composés saturés, voir le tableau 1.2.

Tableau 1.2

Nbre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		non azoté	contenant un ou plusieurs N
3	irène, irine (avec 1 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	inane	
7	épine	épane	
8	ocine	ocane	
9	onine	onane	
10	écine	écane	

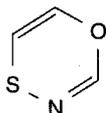
Le suffixe du nom d'un cycle à 6 chaînons totalement insaturé comportant plusieurs hétéroéléments dépend de celui qui a le *rang le plus faible* dans l'ordre de préséance des hétéroatomes. Selon que cet hétéroatome appartient à l'une des 3 séries A, B ou C, le suffixe est **ine** ou **inine** selon le cas.

Série A : O, S, Se, Te, Bi, Hg

Série B : N, Si, Ge, Sn, Ph

Série C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb

ex. :



cycle insaturé à 6 atomes, $O > S > N$ et N se situe dans la série B donc OXATHIAZINE

(1,4,3-oxathiazine)

Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furane (oxole), le pyrrole (azole), la pyridine (azine)...

À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après.

1.2.2 Monocycles comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées

La dénomination d'un cycle à nombre de chaînons définis et comportant le maximum de doubles liaisons conjuguées possibles est celle qui permet de donner la nomenclature des composés de la même famille d'hétérocycles et comportant moins d'insaturations, et jamais l'inverse (Fig. 1.3). Bien entendu, les suffixes du tableau 1.2 s'appliquent toujours.

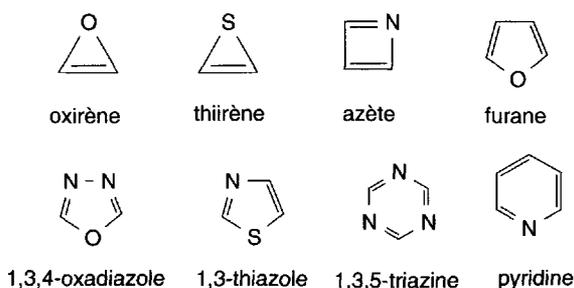


Fig. 1.3

1.2.3 Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome

Pour les monocycles saturés, s'il n'existe pas de dénomination triviale, les suffixes du tableau 1.2 sont utilisés.

Les monocycles, partiellement saturés, sont nommés en utilisant les préfixes dihydro, tetrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations **dans l'ordre de la numérotation des atomes du cycle**.

Pour les monocycles à un hétéroatome (Fig. 1.4), la numérotation débute toujours à partir de celui-ci. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des groupes substituants. Le sens de rotation est alors celui qui fournit **la somme la plus faible des chiffres affectés à ces positions**.

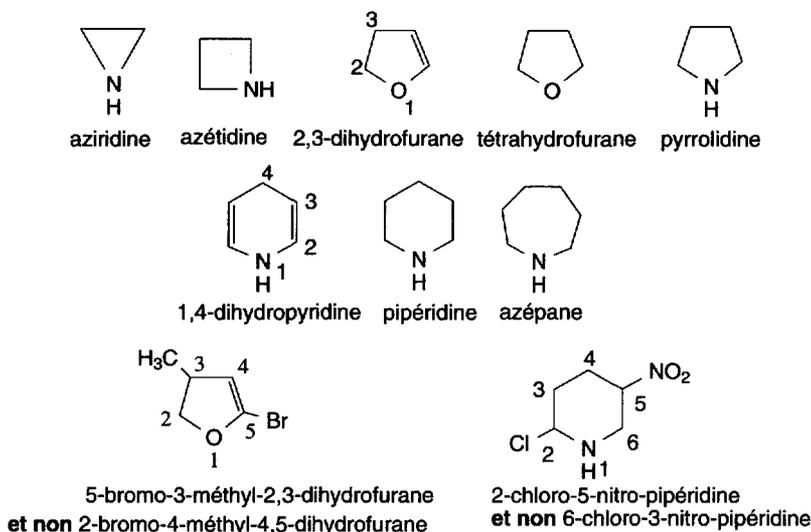


Fig. 1.4

1.2.4 Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature

Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature sont nommés en indiquant les positions de chacun d'eux avant les préfixes di-, tri-, tetra-... Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont choisis de telle sorte que **leur somme dans la dénomination de la molécule soit la plus faible possible** (Fig. 1.5).

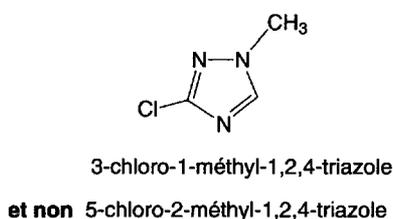


Fig. 1.5

1.2.5 Monocycles comportant plusieurs hétéroéléments de natures différentes

Les monocycles comportant plusieurs hétéroéléments de nature différente (Fig. 1.6) sont nommés en fonction de la présence des préfixes de chaque hétéroélément et du nombre de chacun d'entre eux (Tableau 2.2). La position 1 revient à celui qui a la présence supérieure par rapport aux autres (O > S > N...).

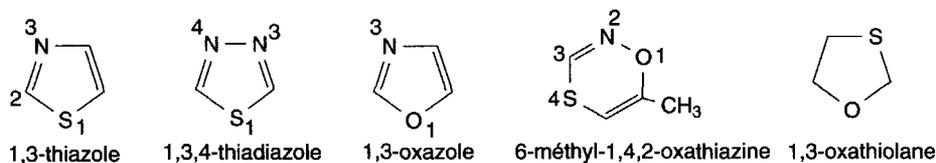


Fig. 1.6

Position d'un hydrogène pour certains isomères structuraux

Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un « *H* » en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié, celle-ci étant la plus faible si plusieurs possibilités existent (Fig. 1.7).

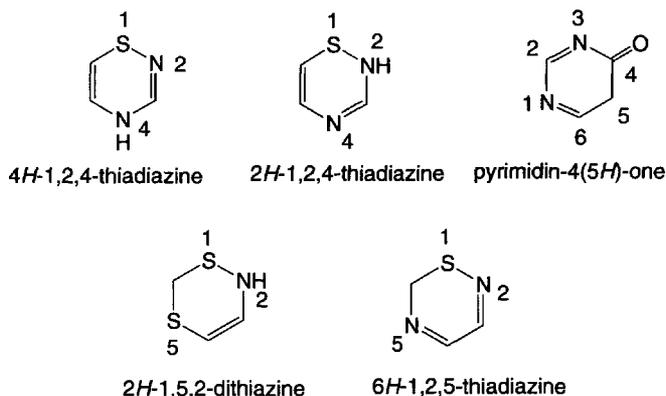


Fig. 1.7

1.2.6 Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...). Pour les autres composés, le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe « **benzo** » (avec élision du « o » devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définis à partir de l'hétérocycle (Fig. 1.8). Pour un système ne comportant qu'un hétéroatome, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de « a » pour la liaison hétéroatome-carbone, **la plus proche du cycle benzénique**. Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroéléments, le sens de rotation autour de cet hétérocycle est fixé par les règles déjà énoncées faisant intervenir les préséances des hétéroatomes ; les côtés de l'hétérocycle a, b, c... s'en déduisent.

La numérotation des atomes est ensuite définie par la méthode conventionnelle indiquée ci-après (Fig. 1.9).

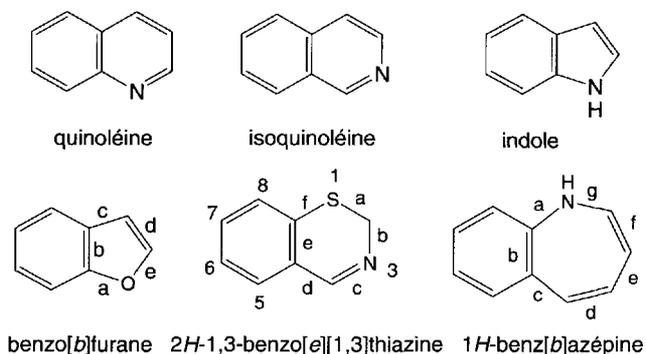
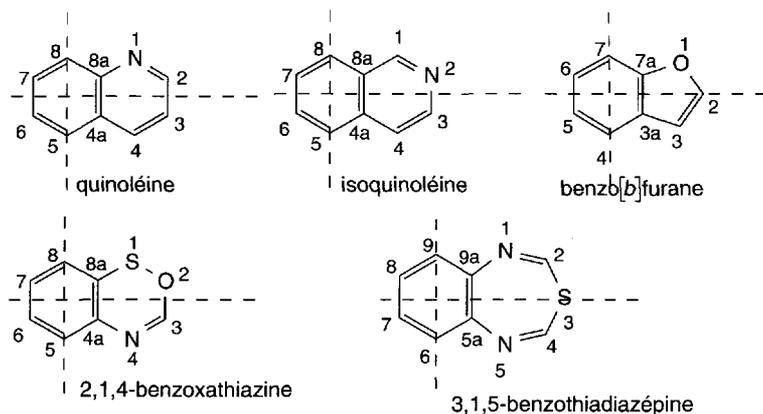


Fig. 1.8

1) Le système est dessiné selon les dispositions suivantes : l'hétérocycle est à droite du cycle benzénique, et l'hétéroatome est situé, si possible, vers le haut de la représentation. Il est alors projeté sur deux axes perpendiculaires de telle sorte que le maximum de cycles (2 en l'occurrence) soit sur l'axe XX' et aussi qu'un maximum de cycles soient dans la partie supérieure droite de la découpe.



(l'indication de la liaison commune dans ces deux derniers cas n'est pas nécessaire puisqu'il n'existe qu'une seule possibilité pour celle-ci, en raison des hétérocycles impliqués)

Fig. 1.9

2) La numérotation débute, dans ces conditions, par l'atome présent (carbone ou hétéroélément) dans la partie hétérocyclique qui se trouve en haut à droite (sans respecter l'ordre selon lequel on débute par l'hétéroélément (ex. : isoquinoléine). Lorsqu'il existe plusieurs possibilités de numérotation, on choisit celle dont la somme des chiffres intervenant dans la dénomination du système est **la plus faible**, et **la lettre**

la **plus faible** pour indiquer la liaison commune aux deux cycles. Cela est vrai aussi pour les systèmes polycycliques comportant plus de deux hétérocycles accolés.

Par ailleurs, les numérotations à retenir pour les hétéroéléments sont celles dont la somme est la plus faible, en respectant les règles de préséances.

3) Les atomes à la jonction des deux cycles ne sont pas numérotés *sauf s'il s'agit d'un hétéroatome*. Lorsqu'il s'agit de carbones, cas le plus classique, on peut, lorsque cela est utile, leur donner le même chiffre que l'atome cyclique le plus proche de valeur inférieure dans le sens de rotation, et ajouter un « a » pour les différencier (ex. Fig. 1.11).

1.2.7 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

Ces molécules qui sont souvent complexes nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme **la base** de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle « secondaire » dont quelques-unes sont indiquées dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3

Hétérocycle	Préfixe
pyrrole	pyrrolo
furane	furo
thiophène	thièno
imidazole	imidazo
pyridine	pyrido
quinoléine	quino
isoquinoléine	isoquino

Pour choisir l'hétérocycle prioritaire pour la dénomination de la molécule, des éléments suivants seront considérés pas à pas **par ordre d'importance décroissant** :

a) La structure possède-t-elle **un cycle azoté ou un système polycyclique à nom trivial ?** (Fig. 1.10)

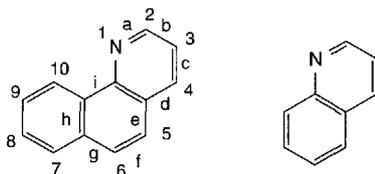


Fig. 1.10

b) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un cycle dont l'hétéroélément n'est pas l'azote, mais qui a la présence la plus haute dans le tableau des hétéroéléments** ? (Fig. 1.11)

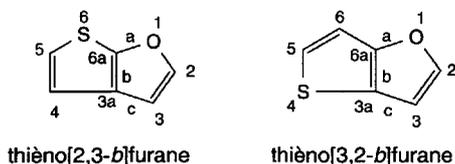


Fig. 1.11

c) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un système polycyclique (le plus grand possible) qui a une dénomination triviale** ? (Fig. 1.12)

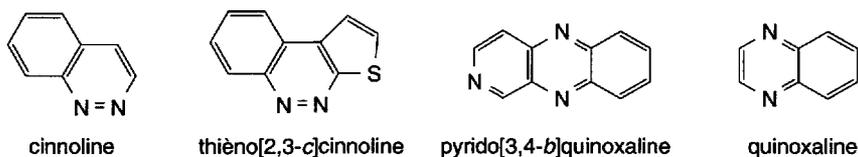


Fig. 1.12

d) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle ayant plus de chaînons que l'autre, dans la mesure où l'hétéroélément intervenant dans chacun d'eux est de même nature** ? (Fig. 1.13)

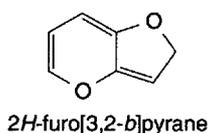


Fig. 1.13

e) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroéléments que l'autre** ? (Fig. 1.14)

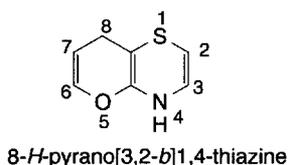
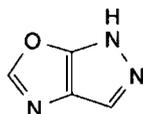


Fig. 1.14

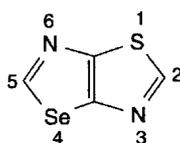
f) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroéléments de natures différentes que l'autre** ? (Fig. 1.15)



1H-pyrazolo[4,3-d]oxazole

Fig. 1.15

g) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle qui a plus d'hétéroéléments à plus fortes préséances que l'autre** ? (Fig. 1.16)



rappel : S>Se>N

[1,3]sélénazolo[5,4-d]1,3-thiazole

Fig. 1.16

h) Dans le cas contraire, la structure possède-t-elle **un hétérocycle dont la somme des numérotations des hétéroatomes est inférieure à celle de l'autre hétérocycle (pris séparément)** ? (Fig. 1.17)

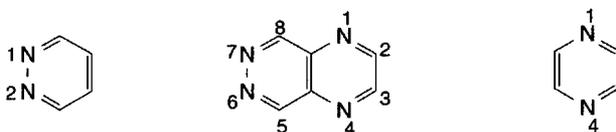


Fig. 1.17

1.2.8 Succession des éléments de la nomenclature

Après avoir défini le sens de la numérotation du système, on écrit dans l'ordre :

a) **les différents substituants précédés de leur position et d'un tiret**, en respectant l'ordre alphabétique de leur première lettre ;

b) **les liaisons saturées**, dihydro, tétrahydro... précédées des positions des atomes concernés et d'un tiret ;

c) **les atomes « saturés »** de l'hétérocycle secondaire désignés par un *H* en italique et leurs positions, si cela permet d'apporter une précision utile. Dans certaines

structures, la position de cette saturation n'est pas nécessaire s'il n'existe aucune autre possibilité d'isomérie ;

d) la ou les positions **des fonctions oxo, thioxo, imino...** comprises dans la structure cyclique, bicyclique..., n'appartenant pas à l'hétérocycle principal et enfin, **la dénomination de la structure** en indiquant, dans l'ordre :

1) **le nom de l'hétérocycle secondaire** en remplaçant le « e » terminal par « o » sauf exceptions (thiéno pour thiophène, furo pour furane, pyrido pour pyridine... voir le tableau 1.3). L'indication de la position des hétéroéléments dans celui-ci peut être nécessaire dans la mesure où l'hétérocycle ne possède pas de nom trivial qui définit sa structure. Dans ce cas, on place entre crochets la numérotation des hétéroatomes selon les règles indiquées précédemment, l'hétérocycle étant considéré hors du système bicyclique. Ces crochets sont disposés devant le nom de l'hétérocycle ;

2) puis, encore entre crochets, **les positions des atomes communs aux deux hétérocycles** en prenant comme numérotation, celle de l'hétérocycle « secondaire », **comme s'il n'appartenait pas au système bicyclique**, et en tournant autour de ce cycle de telle sorte que les chiffres retenus soient les plus faibles, si plusieurs possibilités existent.

Ils sont écrits dans l'ordre donné par la rotation autour de l'hétérocycle parent considéré hors du système bicyclique, c'est-à-dire selon l'ordre de ses côtés a, b, c, d...

Après un tiret, on indique la lettre correspondant au **côté de l'hétérocycle principal qui forme la liaison commune entre les deux cycles, dans le sens de sa numérotation**.

3) **le nom de l'hétérocycle principal** qui peut être précédé, s'il n'est pas trivial, des positions des hétéroéléments selon leur ordre de préséance. Dans la mesure où les hétéroatomes ont la même numérotation que dans l'hétérocycle fondamental, aucun crochet n'est nécessaire. Dans le cas contraire, ils doivent être présents.

Enfin **sont ajoutée(s), séparée(s) par un tiret, la ou les positions des fonctions C=O, C=S...** présentes, dans l'hétérocycle principal, précédée(s), si nécessaire, de la position des atomes saturés (1H, 2H...).

Quelques exemples sont illustrés à la figure 1.18.

1.2.9 Hétérocycles liés entre eux

Quand plusieurs hétérocycles de même nature sont liés entre eux par une ou des liaisons, le système hétérocyclique est nommé en indiquant d'abord les numérotations des atomes qui forment les liaisons entre hétérocycles. La numérotation du premier hétérocycle est en chiffres normaux, celle du second en chiffres primés, le troisième en chiffres doublement primés, etc. Ensuite, on indique le nombre d'hétérocycles qui sont liés, par le préfixe bi, ter, quater, etc. selon le cas (Fig. 1.19).

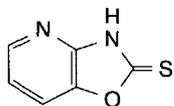
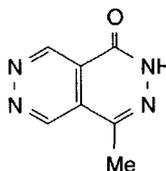
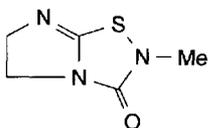
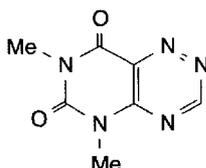
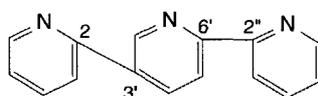
oxazolo[4,5-*b*]pyridine-2(3*H*)thione4-méthyl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)-one2-méthyl-2,3,5,6-tétrahydroimidazo[1,2-*d*]1,2,4-thiazol-3-one5,7-diméthyl-pyrimido[4,5-*e*]1,2,4-triazine-6,8-dione

Fig. 1.18



2,3':6',2''-terpyridine

Fig. 1.19

1.3 Nomenclature de remplacement ou « a » nomenclature

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par remplacement par un ou plusieurs hétéroéléments d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné (Fig. 1.20). Devant le nom du cycle carboné, on écrit d'abord le préfixe ou les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et la position ou les positions respectives de l'hétéroélément ou des hétéroéléments suivie(s) d'un tiret.

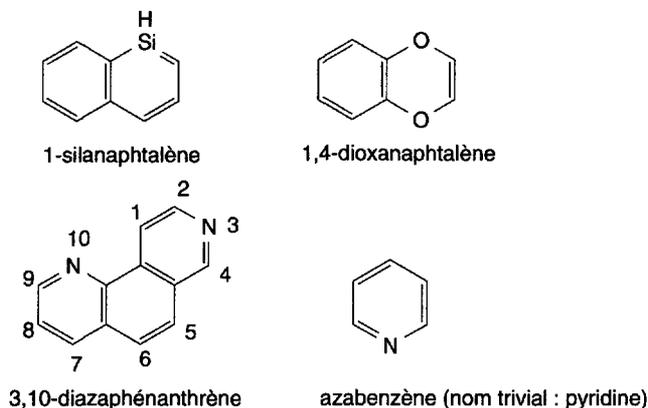


Fig. 1.20

1.4 Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale

Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles de l'IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage (nomenclature triviale). C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, cocaïne...). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématiques ou semi-triviales dans la mesure où une partie du nom fait référence à un suffixe systématique : pyrrol*idine*, morphin*ane*, tropa*ne*, tropano*l*, tropin*one*.

Il faut toutefois faire une distinction entre les hétérocycles dits classiques à noms triviaux dont les dérivés suivent la numérotation systématique (ex. : pyrrole, pyridine), les plus nombreux, et certains composés naturels comme une partie des alcaloïdes qui possèdent la leur, non systématique, parfois établie sur les étapes de leur biosynthèse (voir le chapitre 13).

Note : quelques exemples illustrant la nomenclature ont été repris de l'ouvrage de référence : *IUPAC, Nomenclature of organic chemistry sections A, B, C, D, E, F and H*, Pergamon Press, Oxford.

2. Généralités sur les réactions :

- de Minisci
- catalysées par le palladium
- de cycloaddition 1,3-dipolaire

2.1 Réactions de Minisci

2.2 Réactions catalysées par le palladium

- 2.2.1 La réaction de Heck
- 2.2.2 Le couplage oxydatif
- 2.2.3 Le couplage « croisé » (« cross-coupling ») ou hétérocouplage
- 2.2.4 La réaction de Sonogashira
- 2.2.5 Les réactions de carbonylation
- 2.2.6 Formations de liaisons C-P et C-N

2.3 Cycloadditions 1,3-dipolaires

2.1 Les réactions de Minisci

Il semble utile avant de présenter chaque famille d'hétérocycles de rappeler trois grands types de réactions très générales qui ont pris un essor particulier depuis quelques années dans le domaine de la chimie hétérocyclique. Il s'agit d'abord, des réactions radicalaires que **Minisci** et son équipe ont publiées et développées, et dont le principal intérêt est de permettre la synthèse de composés difficilement accessibles par les réactions classiques, puis les réactions utilisant le palladium comme catalyseur et, enfin, les cycloadditions mettant en jeu des dipoles-1,3. Les mécanismes chimiques qu'elles impliquent nécessitent de les présenter avant d'aborder les synthèses et propriétés des hétérocycles eux-mêmes.

Les réactions de substitution radicalaires de *Minisci* ont la propriété de produire des radicaux nucléophiles ou électrophiles plus réactifs que les radicaux dits classiques libérés par le chauffage des peroxydes, des sels de diazonium, le *N*-nitrosoacétanilide...

On appelle **radical nucléophile** tout radical dont l'environnement est constitué de groupes qui le stabilisent, par exemple, les radicaux alkyles tertiaires, hydroxyméthyle, et acyles. La densité électronique élevée de ce radical nucléophile favorise les réactions avec les hétérocycles π -déficitaires comme la pyridine, la quinoléine, les diazines, les imidazoles et les purines. La formation de leurs sels augmente encore la réactivité de ces radicaux et la régiosélectivité de leurs réactions. C'est pourquoi elles ont lieu le plus souvent en présence d'acide sulfurique dilué ou d'un acide organique. Les radicaux très nucléophiles comme les alkyles tertiaires sont plus réactifs dans les réactions de *Minisci* que les radicaux méthyles, contrairement à ce qui est constaté dans les réactions radicalaires classiques.

Inversement aux radicaux nucléophiles, les **radicaux électrophiles** comme les radicaux $\bullet\text{CF}_3$ ou $\bullet\text{CH}(\text{COOEt})_2$ ont un environnement de groupes électroattracteurs qui leur affecte une faible densité électronique et favorise les réactions avec des hétérocycles π -excédentaires (ayant plus d'un électron délocalisé par atome constituant le cycle aromatique) comme le furane.

La production des radicaux nucléophiles fait appel à des peroxydes, des sels ferreux, d'argent, ou de titane et à une molécule organique susceptible de libérer ce radical par retrait d'un radical $\text{H}\bullet$ (ex. : le benzaldéhyde PhCHO qui libère $\text{PhCO}\bullet$). Différentes méthodes existent en fonction du radical nucléophile qui doit être produit. Un exemple est donné pour la pyridine dans le schéma 2.1.

L'une de ces méthodes consiste à produire d'abord des radicaux $t\text{BuO}\bullet$ à partir d'hydroperoxyde de *t*butyle en présence de sulfate ferreux. Ces radicaux réagissent sur un aldéhyde pour former une molécule de *t*butanol et un radical nucléophile acyle $\text{RCO}\bullet$. Mis en présence d'un sel d'hétérocycle azoté π -déficitaire comme un

sel de pyridinium, ce radical forme un radical-cation. La présence de groupes électroattracteurs sur le cycle est un facteur qui facilite la réaction. Enfin, l'excès d'oxydant (peroxyde) dans le milieu permet le passage à l'ion pyridinium acylé. Un exemple est donné pour la 4-cyanopyridine et le propanal (A).

Les rendements sont presque toujours supérieurs à 50 %.

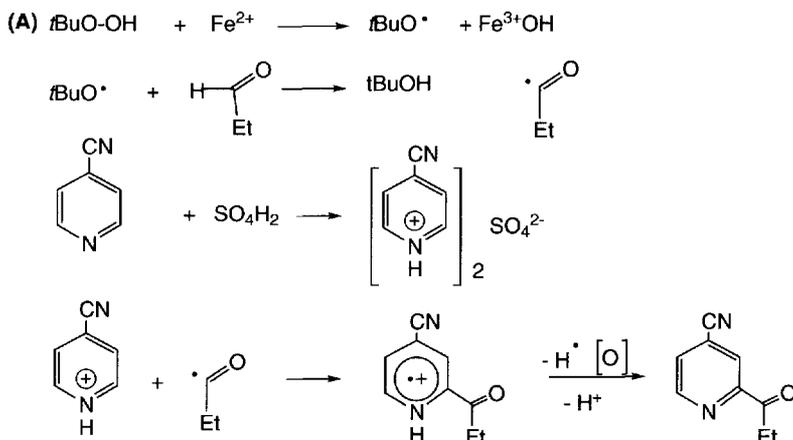
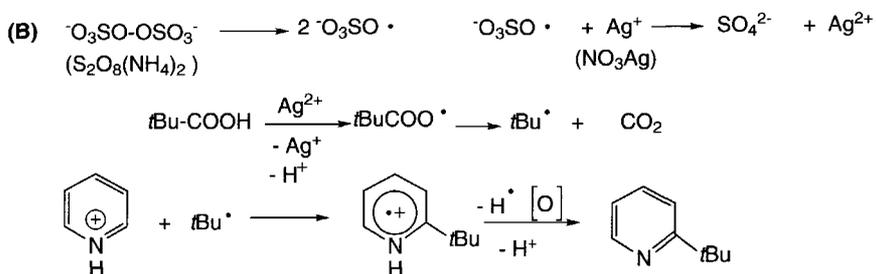


Schéma (2.1)

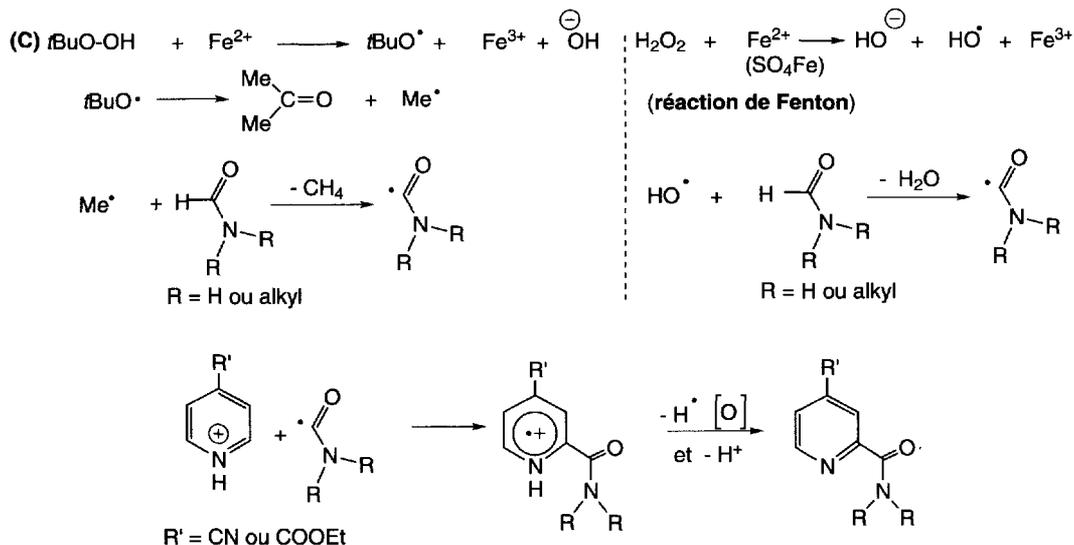
Lorsque l'ion 2-*t*-butylpyridinium est synthétisé à partir de l'ion pyridinium (B), la formation du radical *t*-butyle résulte de trois réactions successives. Le persulfate d'ammonium a la propriété de produire par rupture homolytique des radicaux anions $^-O_3SO\cdot$ qui oxyde Ag^+ en Ag^{2+} . En présence de Ag^{2+} , l'acide triméthylacétique produit un radical triméthylacétate qui est immédiatement décarboxylé en radical *t*-butyle. Ce dernier réagit avec l'ion pyridinium de manière régiospécifique en position 2.



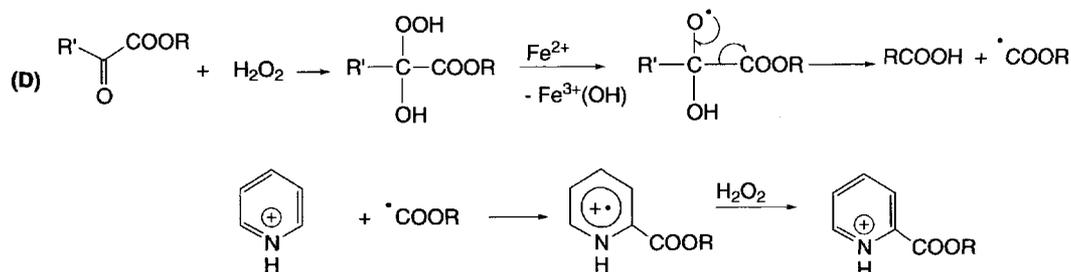
Dans le cas où l'acide RCOOH est remplacé par un α -cétacide RCOCOOH , cette réaction conduit à la formation d'un radical nucléophile acyle $\text{RCO}\cdot$. C'est donc une réaction équivalente à celle présentée à partir d'aldéhyde, réaction (A).

L'amidation en position 2 de la pyridine résulte de l'action des radicaux nucléophiles $\cdot\text{CONH}_2$, ou $\cdot\text{CON}(\text{CH}_3)_2$. Ces radicaux sont le résultat de trois réactions

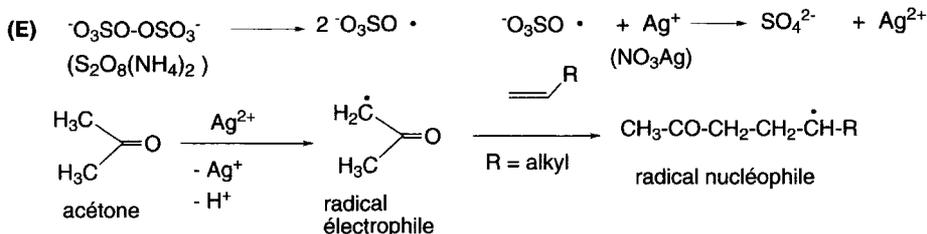
successives. L'hydroperoxyde de *t*butyle, en présence de sulfate ferreux libère des radicaux $t\text{BuO}\cdot$ qui se dégradent en acétone et radicaux méthyles. Ces derniers réagissent sur le formamide ou le diméthylformamide en formant une molécule de méthane et les radicaux nucléophiles correspondants. Dans ces réactions, le peroxyde d'hydrogène peut remplacer le peroxyde de *t*butyle. Dans ce cas, la réaction de *Fenton* produit des radicaux hydroxyles $\text{HO}\cdot$ qui captent un radical $\text{H}\cdot$ à l'amide ce qui libère le radical $\text{H}_2\text{NCO}\cdot$ ou $\text{Me}_2\text{NCO}\cdot$ nucléophile, selon l'amide utilisé.



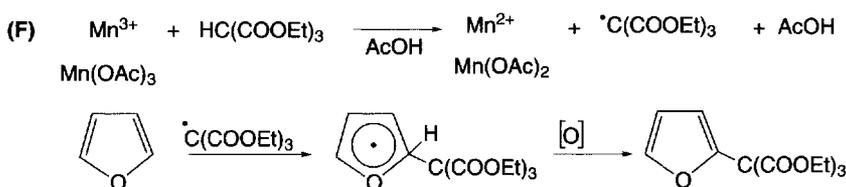
Le radical $\cdot\text{COOR}$ nucléophile peut être produit à partir d'ester d'acide α -cétonique par les réactions suivantes (D).



Dans certains cas, un radical électrophile est utilisé pour créer par réaction avec un composé éthylénique, un radical nucléophile. Dans l'exemple (E), l'addition d'un radical $\text{CH}_3\text{COCH}_2\cdot$ à un alcène fournit un radical alkyle nucléophile susceptible de réagir avec un hétérocycle π -déficient.



Les hétérocycles π -excédentaires comme le furane ou le pyrrole sont substitués par les radicaux électrophiles. Ainsi, le triacétate de manganèse réagit sur le méthacrylate d'éthyle en libérant un radical $\cdot\text{C}(\text{COOEt})_3$ qui peut substituer le furane (F).



D'autres exemples de formation de radicaux nucléophiles, les plus courants, sont donnés pour certaines familles d'hétérocycles.

2.2 Les réactions catalysées par le palladium

Les réactions catalysées par les métaux de transition sont en pleine expansion. Le palladium est le plus employé. Il forme facilement des complexes plans avec des ligands, indiqués par Pd(Ln).

C'est Pd(0) qui intervient, sauf dans quelques réactions ioniques où c'est Pd(II).

Il est généré *in situ* à partir de sels de palladium comme son acétate, par réaction avec la triphénylphosphine. La quantité de palladium nécessaire est de l'ordre de 1 mol %.

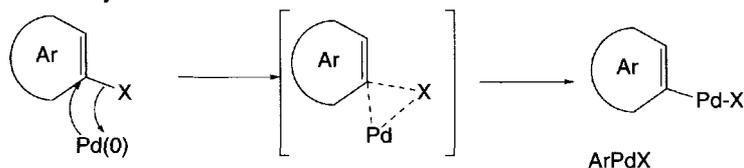
Le Pd(0) présente un faible caractère nucléophile ce qui facilite ses réactions avec des carbones à faible densité électronique et les composés substitués par des groupes électroattracteurs. Les hétérocycles comme la pyridine, la quinoléine, l'imidazole, les 1,3-azoles... qui possèdent un groupe imino dans leur structure sont de bons substrats, et les réactions sont régiosélectives si la gêne stérique apportée par les substituants n'interfère pas. Toutefois, des réactions avec le furane, le thiophène..., ont été publiées.

La présentation de quelques réactions fondamentales de Pd(0) est importante pour comprendre son rôle dans les catalyses.

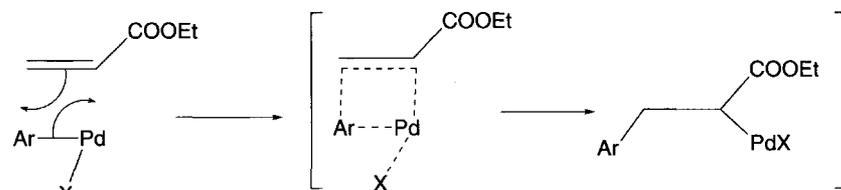
On appelle **addition oxydative**, l'inclusion d'un atome de Pd(0) entre les éléments R et X d'un composé RX organique (où R et X sont respectivement et le plus souvent, un composé aromatique et un halogène), avec formation d'un complexe RPd(II)X. Contrairement à la préparation des organomagnésiens à partir de Mg(0), cette inclusion de palladium s'effectue selon un mécanisme concerté. Ces complexes ont la propriété de produire des complexes π en présence de doubles ou triples liaisons, surtout si celles-ci sont situées en α d'une fonction à effet électroattracteur (ex : les acrylates). Ce type de complexe évolue ensuite vers **une insertion 1,2** avec la création d'un nouveau complexe organopalladié dans lequel le groupe aromatique est en position β par rapport au palladium.

Avec l'oxyde de carbone sous pression et souvent à chaud, un mécanisme **d'insertion 1,1** est possible ce qui permet de préparer des composés organopalladiés carbonylés. Les isonitriles R-NC, en raison de leur structure, peuvent remplacer l'oxyde de carbone dans ces réactions.

addition oxydative



Insertion 1,2



Insertion 1,1

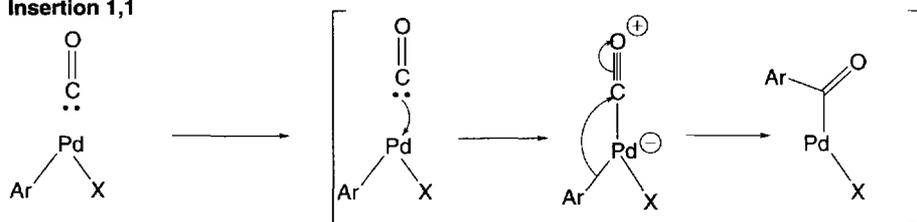


Schéma (2.2)

Une autre réaction générale des complexes organopalladiés est la **syn β -élimination** d'un ion hydruure avec formation d'alcène, en particulier après une insertion 1,2. La réaction est **stéréospécifique**.

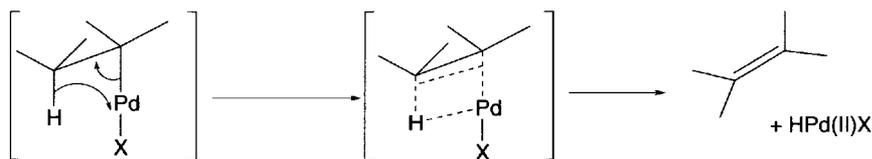
Si le palladium est lié à deux groupes organiques R et R', RPd(II)R', le système est instable. Le palladium (0) est libéré et une liaison covalente s'établit entre les deux groupes organiques, il s'agit d'une **élimination réductive**.

Les dérivés organopalladiés ont la propriété de réagir facilement avec des organomagnésiens RMgX , des organozinciques RZnX , des organostannanes R_4Sn , et des acides boroniques RB(OH)_2 , avec le transfert du groupe R au palladium. C'est une **transmétallation**.

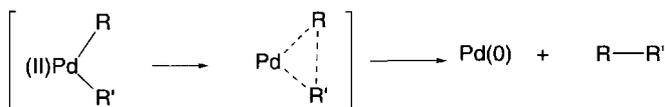
Les réactions concertées catalysées par le palladium en chimie hétérocyclique sont : la **réaction de Heck**, les **réactions de couplage croisé**, la **réaction de Sonogashira** et les **carbonylations**. Le **couplage oxydatif** est une réaction ionique.

Il faut ajouter à ces différentes réactions celles qui permettent la création de liaisons C-P, C-N et C-O.

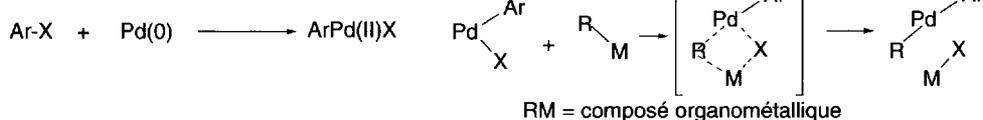
syn β -élimination d'un ion hydruure



élimination réductive



transmétallation



2.2.1 La réaction de Heck

La réaction de **Heck** consiste à faire réagir un dérivé halogéné d'un hétérocycle aromatique avec un alcène en présence de Pd(0) . Les acrylates et acrylonitriles réagissent plus facilement que les alcènes (**A**).

La réaction débute par une addition oxydative qui permet de passer de ArX à ArPd(II)X . Elle se poursuit par une 1,2-insertion, *via* un complexe π avec l'alcène. La molécule prend ensuite une conformation telle que l'hydrogène qui est éliminé en β sous forme d'hydruure, soit en position *syn* par rapport au palladium. Après élimination de HPd(II)X , le dérivé éthylénique de l'hétérocycle est formé. En présence d'un composé basique comme la triéthylamine, le palladium est réduit en Pd(0) (**B**). Le cycle catalytique peut alors se renouveler.

Dans l'exemple présenté dans le schéma 2.3, le *N*-acétyl-3-bromoindole résulte de la *N*-acétylation de l'indole par l'anhydride acétique suivie de la bromation du composé acétylé par le brome dans le sulfure de carbone.

Les réactions (C) montrent le mécanisme qui permet la réduction de Pd(II) du diacétate de palladium en Pd(0) par la triphénylphosphine en début de réaction.

Il existe des **réactions de Heck intramoléculaire (D)** et d'autres pouvant lier deux hétérocycles aromatiques entre eux (« **heteroaryl Heck reactions** ») comme dans l'exemple (E). Les mécanismes impliqués dans ces réactions sont identiques à ceux donnés pour la réaction (A).

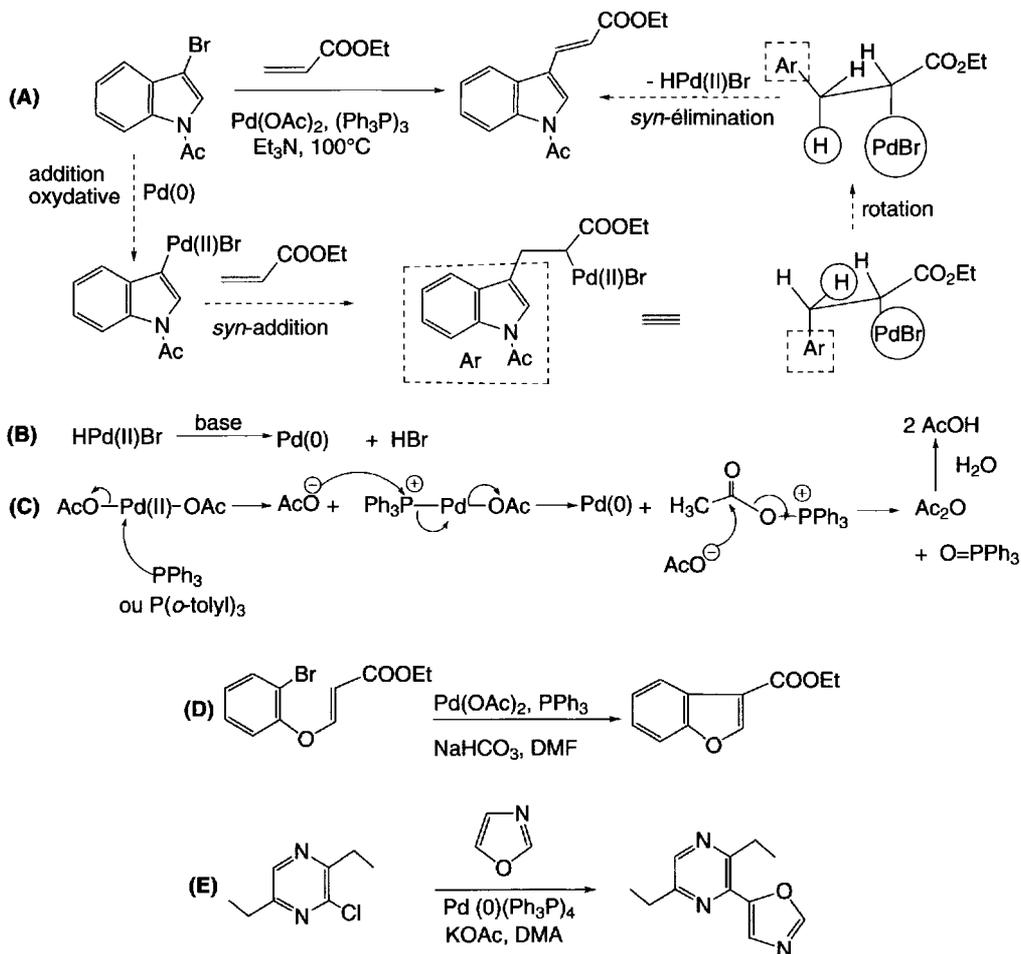


Schéma (2.3)

2.2.2 Le couplage oxydatif

Le couplage oxydatif qui permet des cyclisations intramoléculaires débute par une *réaction ionique* de l'acétate de palladium (*en quantité stœchiométrique*) sur un composé aromatique comme la diphenylamine ou ses dérivés. Cette première réac-

tion a un mécanisme qui est proche d'une substitution électrophile d'un cycle aromatique. Elle débute par la formation d'un complexe σ -arylpalladium(II). La présence de l'acide acétique favorise cette réaction en protonant le ligand acétate. Comme dans la réaction de *Heck*, une 1,2-insertion faisant intervenir une double liaison de l'autre cycle conduit à un dérivé palladié qui, par β -élimination d'un ion hydrure, libère Pd(0) et un système tricyclique. Dans le cas de la diphénylamine, le carbazole en est le résultat.

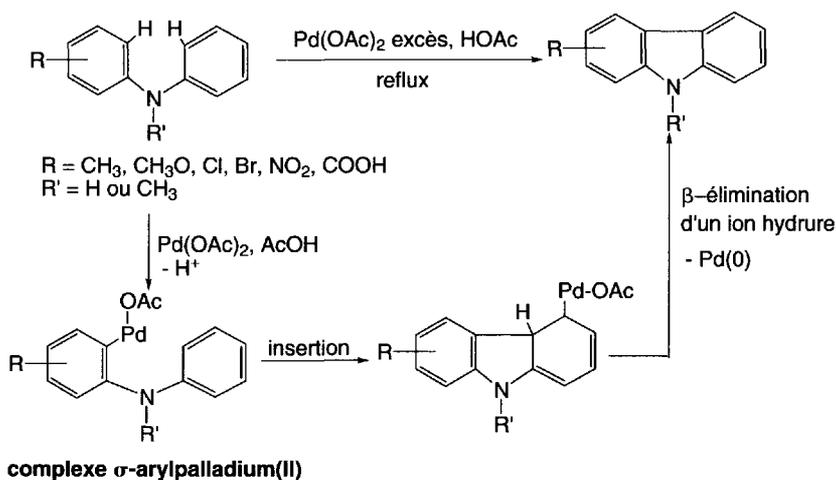


Schéma (2.4)

2.2.3 Le couplage « croisé » (« cross-coupling ») ou hétérocouplage

Le couplage « croisé » entre les complexes $L_2Pd(0)$ (avec L = ligand du milieu réactionnel) et les composés organométalliques RM (ex. : $RMgX$, R = groupe organique, M = MgX) autres que ceux dérivés du palladium (zinc, bore, étain, magnésium...) permet de nombreuses réactions.

Bien qu'il existe des variantes, le mécanisme général de ces réactions est le suivant (schéma 2.5).

La préparation du complexe nécessaire à la réaction $L_2Pd(0)$ s'effectue au moyen d'une transmétallation entre un complexe de $L_2Pd(II)X_2$ (ex. : $Pd(II)Cl_2$, $(Ph_3P)_2$) et un composé organométallique classique RM (A) utilisé ensuite dans la réaction elle-même. Le nouveau complexe qui en résulte subit alors une élimination réductive qui conduit au couplage R-R (composé secondaire dans la réaction) et à la formation du complexe $L_2Pd(0)$.

Dans cette réaction, il est donc nécessaire de mettre un léger excès de composé organométallique RM par rapport à $R'X$ dans la mesure où $L_2Pd(II)$ est mis au début

de la réaction. Dans le cas où Pd(0) est introduit directement sous forme de Pd(Ph₃P)₄, cet excès de RM n'est donc pas nécessaire.

L'addition oxydative d'un réactif électrophile R'X a pour conséquence de transformer le complexe L₂Pd(0) en un nouveau complexe L₂R'Pd(II), X (**B**). Ce dernier effectue une transmétallation avec RM ce qui conduit à un nouveau complexe L₂R'RPd(II). Une *syn* élimination réductive conduit au couplage R-R' tandis que le palladium se retrouve sous forme de complexe L₂Pd(0). La réaction peut alors se renouveler et ainsi de suite.

La réaction de couplage de **Negishi** nécessite un organozincique formé *in situ* par transmétallation entre un organomagnésien ou un organolithien et du chlorure de zinc.

Cette réaction est compatible avec des molécules organiques ayant des fonctions cétones, esters, amines et nitriles. RX peut être un halogénure ou un triflate organique. Un exemple est donné à partir de 1-méthylpyrrole (**C**).

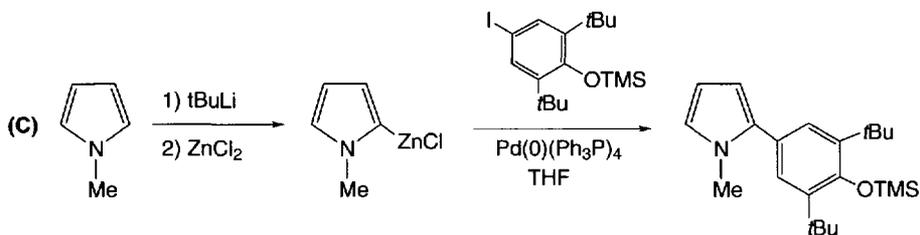
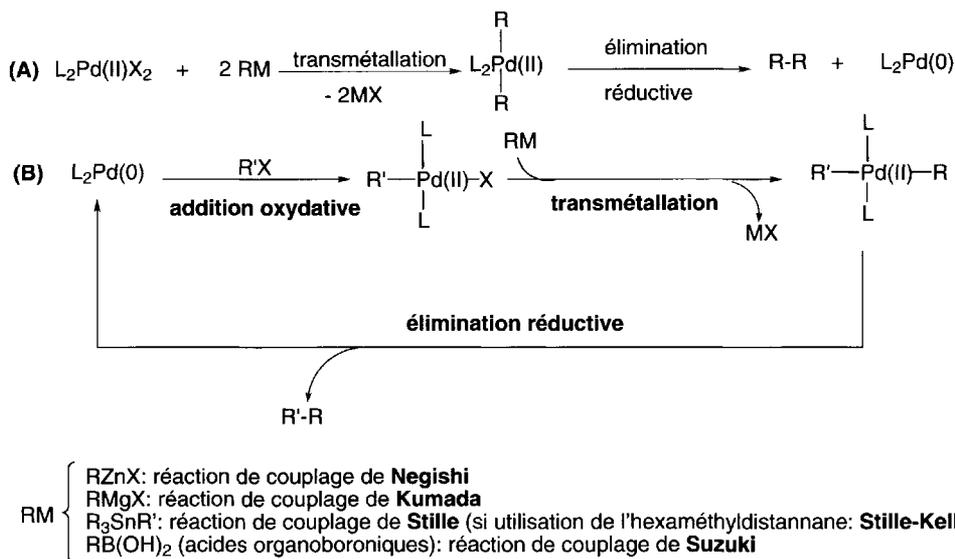
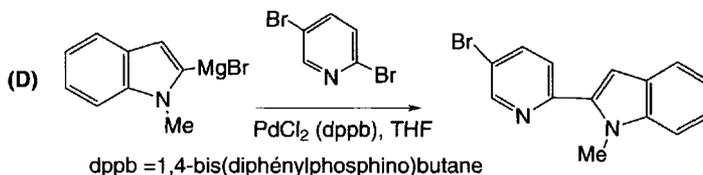


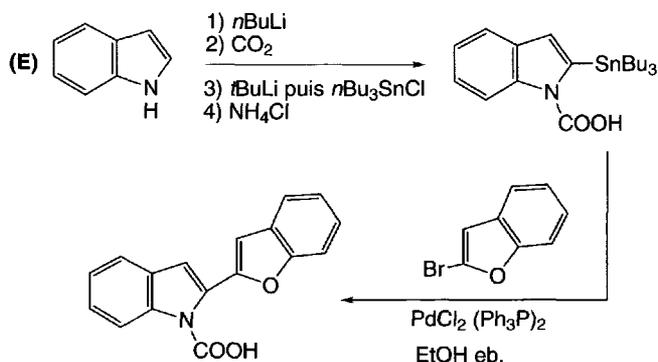
Schéma (2.5)

Dans la méthode de **Kumada**, c'est un organomagnésien qui est mis en réaction (**D**) ce qui la rend d'un intérêt particulier en raison de la facilité de préparation de ces

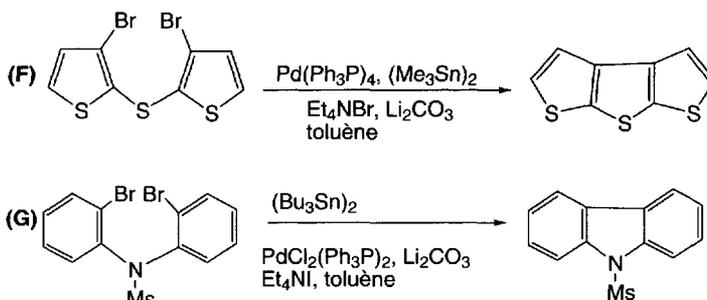
réactifs. En revanche, leur grande réactivité envers de nombreuses fonctions restreint leur emploi.



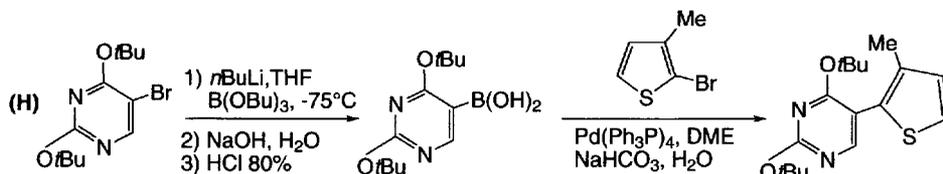
Dans la réaction de couplage de **Stille**, la réaction est effectuée entre un organostannane et un réactif électrophile. Son défaut réside dans la toxicité des organostannanes. En revanche, ces composés sont très facilement préparés et stockés, ils réagissent aussi bien en milieu acide ou basique, (ce qui n'est pas le cas des autres organométalliques), et avec un très grand nombre de fonctions. Un exemple est donné à partir d'un organostannane dérivé de l'indole (**E**). Il est souvent nécessaire d'ajouter un co-catalyseur au dérivé palladié comme le chlorure de lithium ou l'iodure de cuivre ce qui facilite la transmétallation.



Une variante de la méthode de *Stille* (réaction de **Stille-Kelly**) concerne l'utilisation d'hexaméthyldistannane et s'applique à des réactions de cyclisation intramoléculaire avec un composé dihalogéné comme dans les exemples (**F**) et (**G**).



La réaction de **Suzuki** est encore une réaction catalysée par le palladium par couplage « croisé » entre un réactif organoboré et des halogénures ou triflates organiques (**H**). Il existe moins de dérivés organoborés que d'organostannanes mais leur nombre grandit. Ce sont des composés non toxiques et plus facilement utilisables à grande échelle. En revanche, les réactions se font en milieu basique ce qui peut limiter leurs applications.



2.2.4 La réaction de Sonogashira

La réaction de *Sonogashira* (schéma 2.6) sert à la préparation de la plupart des hétéroarylacétylènes. Elle consiste à coupler un dérivé acétylénique monosubstitué comme le phénylacétylène ou le triméthylsilylacétylène (**A**) à un composé halogéné ou un triflate hétérocyclique en présence de Pd(0). Dans cette réaction, un cocatalyseur est nécessaire, c'est l'iodure cuivreux (comme dans la réaction de *Stephens-Castro* dont elle dérive et qui consiste à réaliser le couplage d'arylacétylène (Cu⁺) avec des iodoalcènes).

La réaction a lieu en milieu basique.

Dans l'exemple (**B**) le dérivé acétylénique produit par cette réaction, un alkynylpyridinol, se cyclise, sous l'effet de la catalyse du palladium et du cuivre en 2-phénylfluoropyridine.

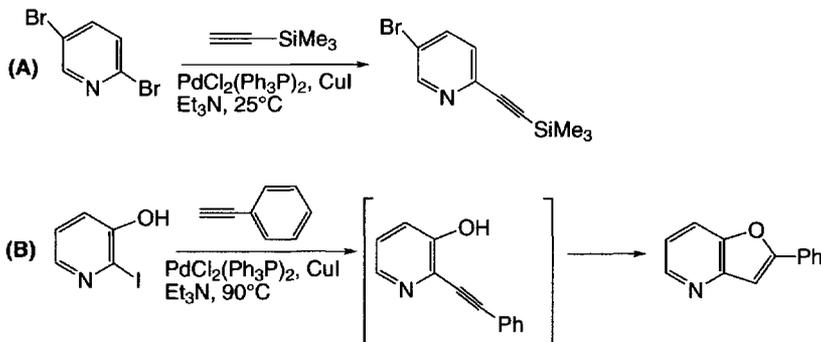


Schéma (2.6)

2.2.5 Les réactions de carbonylation

Les réactions de carbonylation catalysées par le palladium sont nombreuses. Le complexe formé à partir d'un dérivé halogéné et d'oxyde de carbone réagit avec un réactif comme un alcool pour former un ester (A), une amine pour préparer un amide (B)... Par cette méthode, il est donc possible de substituer à un halogène une fonction carbonylée : ester, amide, acide carboxylique, aldéhyde, cétone, ester ou amide α -cétonique. Dans beaucoup de cas, des fonctions autres que les halogénures peuvent être carbonylées, par exemple des doubles ou triples liaisons comme dans la carbonylation cyclisante du troisième exemple (C). Dans certains cas, l'oxyde de carbone peut être remplacé par le formiate de méthyle.

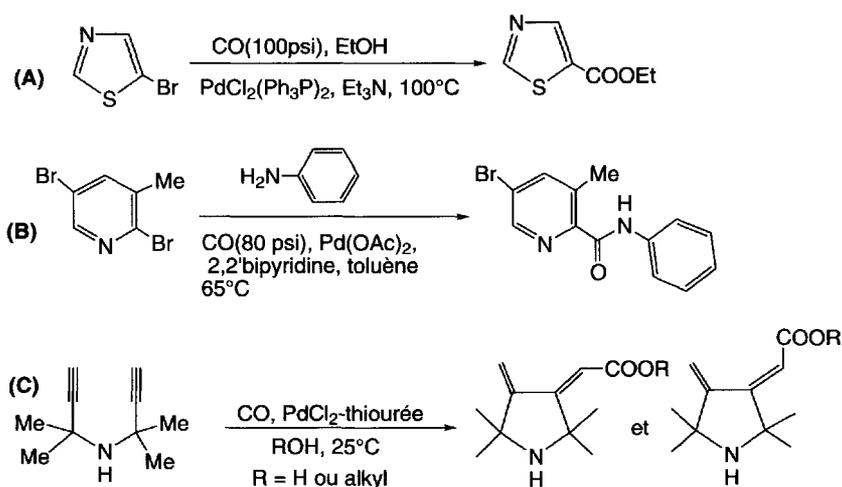


Schéma (2.7)

2.2.6 Formations de liaisons C-P, C-N

La formation de liaison entre un carbone hybridé sp^2 et un atome de phosphore peut être effectuée en utilisant un dérivé bromé et du Pd(0), en présence de phosphites. Dans le cas de la 3-bromopyridine (schéma 2.8), il y a d'abord addition oxydative de Pd(0), puis une substitution par le diéthylphosphite du ligand brome dans le complexe Pd(II) formé, ce qui conduit à un complexe palladié(II) de la pyridine. La présence d'une base comme la triéthylamine fournit, par élimination réductive, le pyridylphosphonate diéthylique. Cette réaction a été utilisée avec d'autres hétérocycles comme le thiophène.

La création de liaisons C-N catalysée par le palladium est appelée réaction de **Buchwald-Hartwig** (1995). Elle s'applique à des halogénures aromatiques qui, en présence de Pd(0), forment, par addition oxydative, des complexes de Pd(II). Ils peuvent réagir avec des amines ou des groupes NH d'hétérocycles comme le pyrrole,

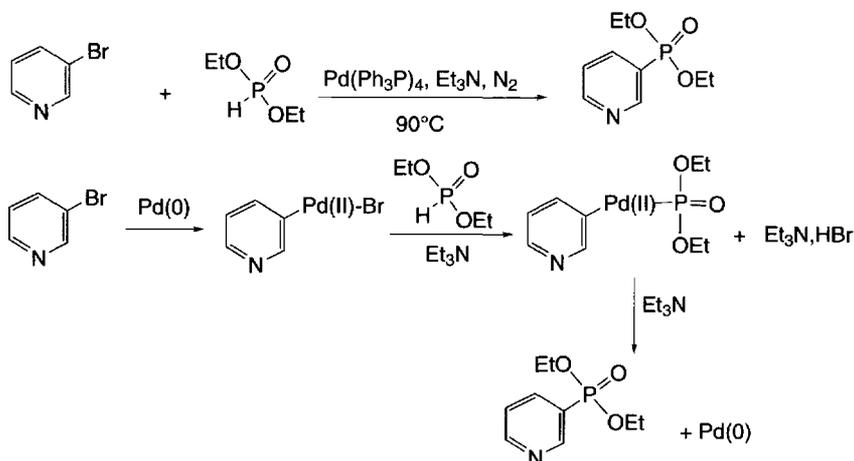


Schéma (2.8)

pour créer un nouveau complexe Pd(II) par substitution du ligand halogène. Cela nécessite une déprotonation de l'amine par une base : le *t*-butylate de sodium, ou le carbonate de césium comme dans l'exemple présenté. À la suite d'une élimination réductrice, la liaison aryl-N est établie ce qui libère Pd(0).

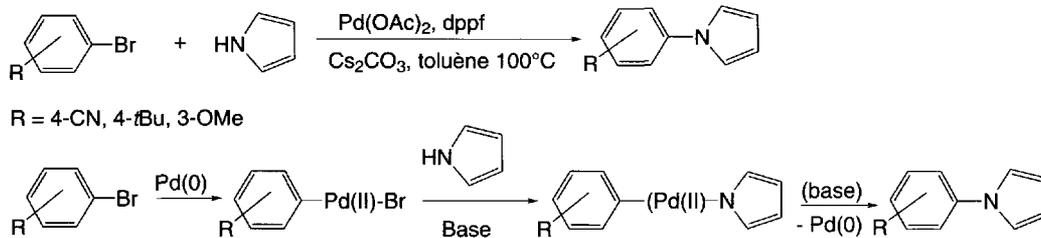


Schéma (2.9)

Cette méthode peut être appliquée à la création de liaisons C-S ou C-O, mais très rarement en chimie hétérocyclique.

2.3 Cycloadditions 1,3-dipolaires

Par leur nature, les cycloadditions ont un rôle essentiel pour accéder à des composés hétérocycliques, c'est le cas des cycloadditions [2+2] pour les synthèses d'hétérocycles à 4 chaînons, des réactions de *Diels-Alder* qui sont des cycloadditions [4 + 2], et des cycloadditions dipolaires-1,3.

Un nombre considérable d'hétérocycles à 5 chaînons, surtout azotés, peut être préparé par réaction d'un dipole-1,3, entité chimique neutre, constituée de trois atomes, stabilisé par résonance entre deux formes limites faisant intervenir 4 électrons π (sauf pour le type III, voir ci-dessous), et un dipolarophile qui intervient dans ce type de réaction par 2 électrons π , selon la réaction générale indiquée dans le schéma 2.10.

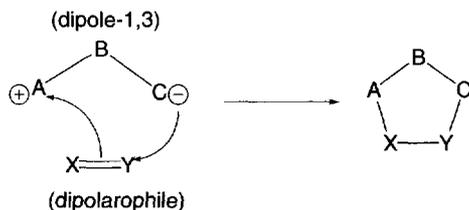


Schéma (2.10)

Les dipoles-1,3 ont, soit une structure électronique de **type I** (avec une double liaison, et sont stabilisés par mésomérie), soit de **type II** (sans double liaison mais encore stabilisés par mésomérie), soit enfin, de **type III**, sans stabilisation par mésomérie, donc très instable et qui ne représente qu'un intermédiaire dans la réaction globale. Il s'agit, par exemple, d'imino-nitrènes ou de vinylcarbènes (dans ce cas, le terme dipole-1,3, accepté dans la littérature chimique, est discutable et il vaudrait mieux dire : comportement analogue à un dipole-1,3).

Les dipoles-1,3 de type I sont des composés stables comme les diazoalcanes, azides ou l'oxyde nitreux, soit instables comme les ylures, imines ou ylures de nitriles, et formés *in situ* par déshydrohalogénéation par une base, comme la pyridine, d'un dérivé halogéné adéquat. Le chauffage de l'oxathiazolone permet aussi la formation de sulfure de nitrile.

Dipoles-1,3 de type I

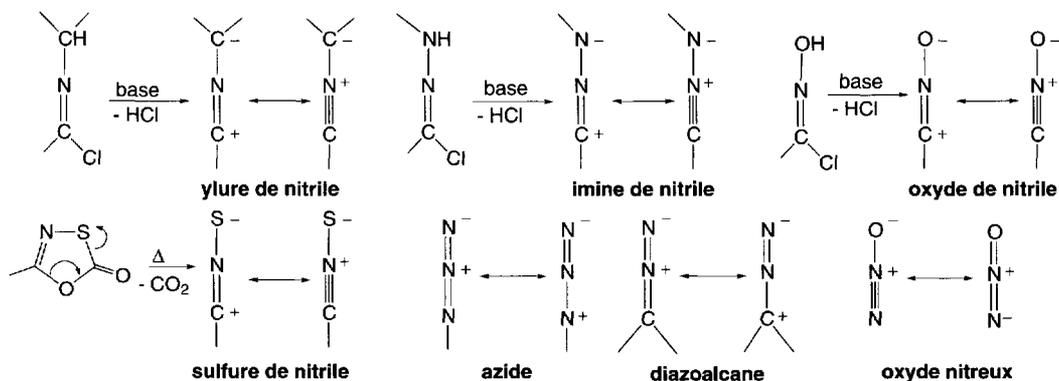
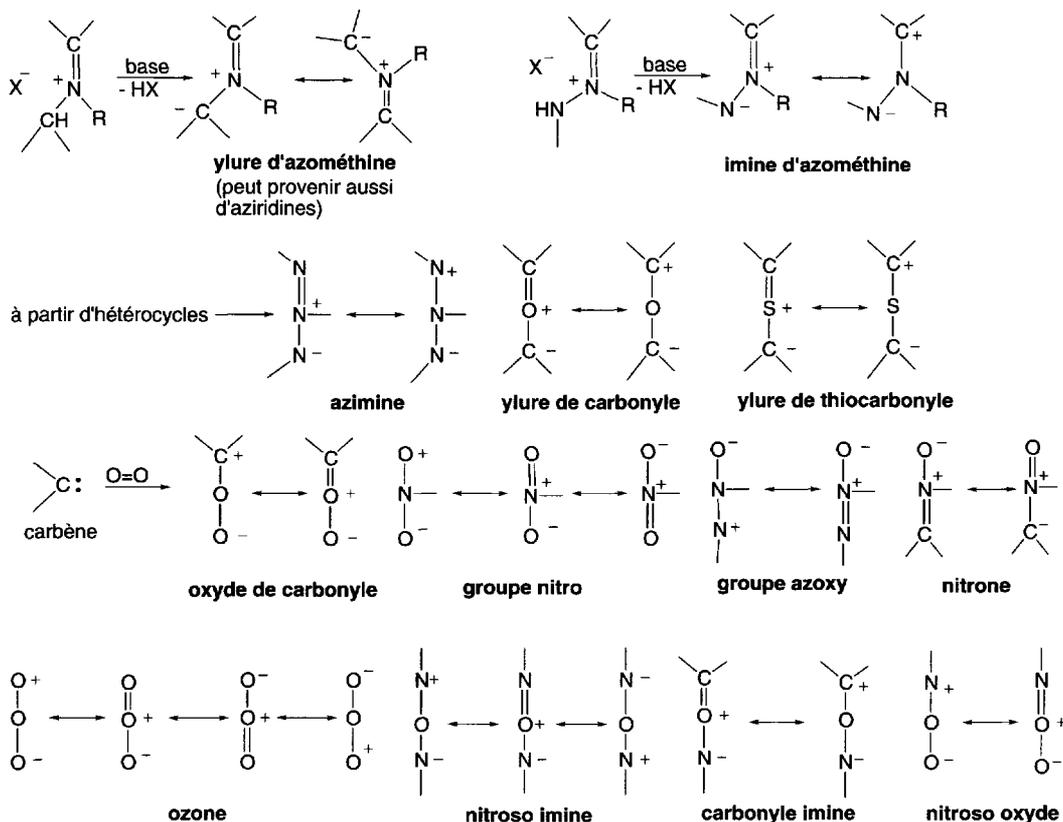


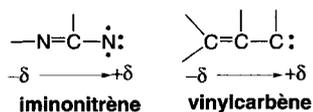
Schéma (2.11)

Les dipoles-1,3 de type II sont plus nombreux que ceux de type I. Il en existe peu qui soient stables (composés nitrés, azoxy, nitrones, ozone). Certains sont obtenus à partir d'hétérocycles, comme les ylures de carbonyles, de thiocarbonyles ou les azimines. D'autres résultent de réactions effectuées *in situ*, par déshydrohalogénéation de sels d'iminium (ylures et imines d'azométhines) ou, comme l'oxyde de carbonyle (présent dans les réactions du FADH₂), par action de l'oxygène sur un carbène.

Dipoles-1,3 de type II



Dipoles-1,3 de type III



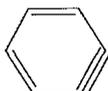
Les dipolarophiles sont très nombreux. Ce sont, soit, pour la plupart, des alcènes ou des alcynes activés par la présence d'un ou plusieurs groupes mésomères électroattracteurs, des groupes phényles ou hétéroaryles, soit le benzyne ou l'azodicarboxylate d'éthyle (ou de méthyle). Les hétérocumulènes comme les isocyanates et isothiocyanates, acylés ou non, sont aussi d'excellents dipolarophiles. De nombreuses réactions de cycloaddition sont effectuées avec les nitriles ou les imines.

Dipolarophiles

A) Dérivés d'alcènes et de composés « azo » : $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$, $\text{CH}_2=\text{CH-COOR}$ (R = alkyl), $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{COOR}$, $\text{CH}_2=\text{CH-CO-R}$ (R = alkyl ou aryl), Ph-CH=CH-NO_2 , $\text{EtCO}_2-\text{CH=CH-CO}_2\text{Et}$ (Z et E), NC-CH=CH-CN (E), $\text{CH}_2=\text{CH-Ph}$, Ph-CH=CH-Ph , anhydride maléique, maléimide, $\text{EtO}_2\text{C-N=N-CO}_2\text{Et}$

B) Dérivés d'alcynes : $\text{R-C}\equiv\text{C-R}'$ (R et R' = aryl ou hétéroaryl), $\text{R-C}\equiv\text{CH}$ (R = aryl ou hétéroaryl), $\text{RO}_2\text{C-C}\equiv\text{C-CO}_2\text{R}$ (R = Me ou Et), $\text{NC-C}\equiv\text{C-CN}$, $\text{R-CO-C}\equiv\text{C-CO-R}'$ (R = Me, Et, R' = aryl ou hétéroaryl), $\text{HC}\equiv\text{C-CO}_2\text{R}$ (R = Me ou Et)

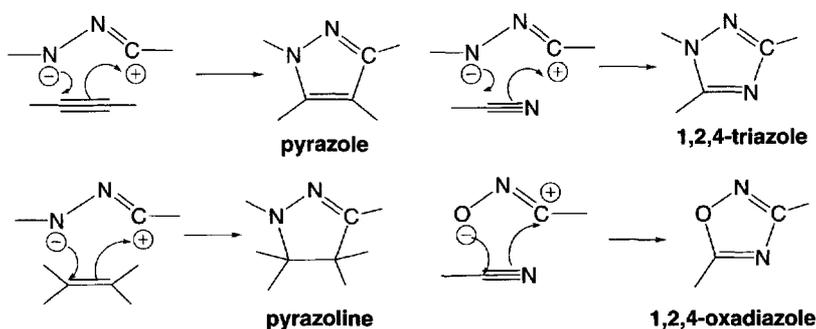
C) Benzyne



D) Hétérocumulènes : R-N=C=O , R-N=C=S (R = alkyl ou aryl), R-CO-N=C=O , R-CO-N=C=S (aryl ou CCl_3)

E) Fonctions simples : $\text{R-C}\equiv\text{N}$, $\text{R-C(R)=N-R}'$ (R et R' = alkyl ou aryl).

Dans le schéma 2.12, quelques exemples de ces synthèses sont donnés (parmi des centaines connues). Des produits secondaires et l'obtention d'isomères sont possibles. La réaction secondaire la plus classique est celle qui conduit à un composé cyclique résultant de la réaction tête à queue de deux dipoles-1,3.



Exemple de réaction secondaire d'un dipole-1,3:

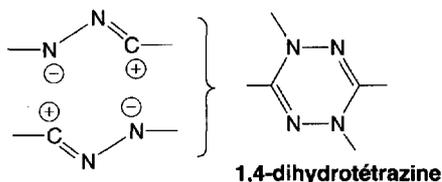


Schéma (2.12)

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

3. Oxiranes, thiiranes, aziridines

3.1 Synthèses

3.1.1 Oxiranes

3.1.1.1 *Cyclodéshydrohalogénéation des β -halogénoalcools*

3.1.1.2 *Action des peroxyacides sur les oléfines*

3.1.1.3 *Actions des esters α -halogénés sur des composés carbonylés*

3.1.1.4 *Action des halogénures de S-ylures de trialkylsulfonium ou trialkylsulfoxonium sur des composés carbonylés*

3.1.1.5 *Action du diazométhane sur les aldéhydes*

3.1.1.6 *Synthèse industrielle de l'oxirane*

3.1.2 Thiiranes

3.1.2.1 *Cyclisation de divers thiols β -substitués*

3.1.2.2 *Transformation cyclique des oxiranes*

3.1.2.3 *Action de la thiourée sur les oxiranes*

3.1.3 Aziridines

3.1.3.1 *Cyclisation de β -chloramines ou de β -hydroxylamines (et leurs dérivés)*

3.1.3.2 *Réaction photochimique ou thermique des azides avec les alcènes*

3.2 Propriétés chimiques

3.2.1 Oxiranes

3.2.1.1 *Action de l'ammoniac et des amines primaires ou secondaires*

3.2.1.2 *Actions des acides dilués, des alcools en milieu peu acide, et des acides concentrés.*

a. En milieu acide dilué

b. Avec les acides concentrés

- 3.2.1.3 *Action des ions halogénures générés par la triphénylphosphine et les halogènes*
- 3.2.1.4 *Réaction des organomagnésiens*
- 3.2.1.5 *Réaction d'élimination E₂ avec les bases (ex. : diisoprylamidure de lithium)*
- 3.2.1.6 *Désoxygénation avec formation d'alcènes*
- 3.2.1.7 *Isomérisation en composés carbonylés*
- 3.2.1.8 *Réduction en alcools*

3.2.2 Thiiranes

- 3.2.2.1 *Réactions d'ouverture du cycle*
 - a. Par les réactifs nucléophiles
 - b. Par l'hydruure de lithium aluminium
 - c. Par les acides halohydriques
 - d. Par action des chlorures et des anhydrides d'acides
- 3.2.2.2 *Oxydation*
- 3.2.2.3 *Réaction photochimique avec le tétracyanoéthylène*
- 3.2.2.4 *Désulfuration par la triphénylphosphine*
- 3.2.2.5 *Désulfuration par le nbutyllithium*

3.2.3 Aziridines

- 3.2.3.1 *Basicité*
- 3.2.3.2 *Réactions de substitution de NH*
- 3.2.3.3 *Réactions d'ouverture du cycle*
- 3.2.3.4 *Désamination et formation d'alcènes*

3.3 Biochimie, composés naturels

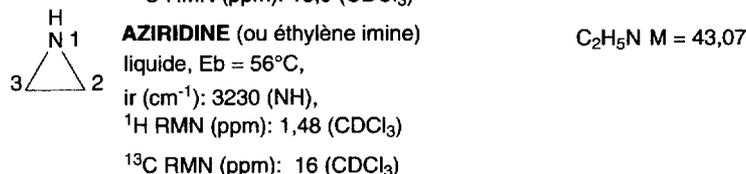
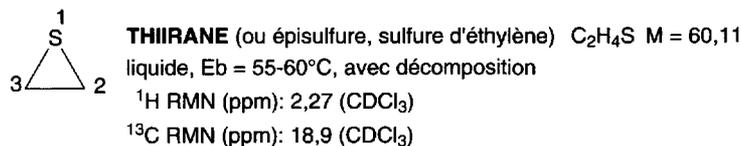
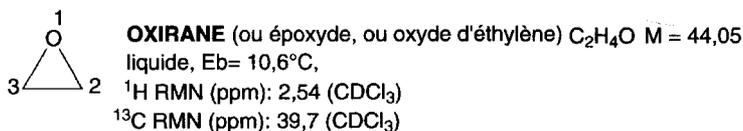
3.3.1 Oxiranes ou époxydes

- 3.3.1.1 *Epoxydation par les cytochromes P₄₅₀*
- 3.3.1.2 *Epoxyqualène et biosynthèse du cholestérol*
- 3.3.1.3 *Le leucotriène A₄ et la biosynthèse des leucotriènes*
- 3.3.1.4 *Biosynthèses des cutines et subérines*
- 3.3.1.5 *Passage de l'hyoscyamine à la scopolamine*
- 3.3.1.6 *Autres composés possédant un cycle oxirane*
 - a. Fosfomycine
 - b. Oléandomycine
 - c. Toxines de *Coriara myrtifolia* et de la coque du Levant
 - d. Acide vernolique
 - e. Hormone juvénile du sphinx, papillon de nuit

3.3.2 Thiiranes

3.3.3 Aziridines

Les mitomycines A, B, C



3.1 Synthèses

3.1.1 Oxiranes (ou époxydes)

3.1.1.1 Cyclodéshydrohalogénéation des β -halogénoalcools

L'action d'une base forte sur un β -halogénoalcool déprotone de la fonction alcool avec formation de la base conjuguée, laquelle, par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome d'halogène, conduit à la cyclisation en oxirane.

Les halohydrines ou β -halogénoalcools sont préparés à partir des oléfines par action des acides hypochloreux $HOCl$ ou hypobromeux $HOBr$, ou bien par réduction des cétones α -halogénées.

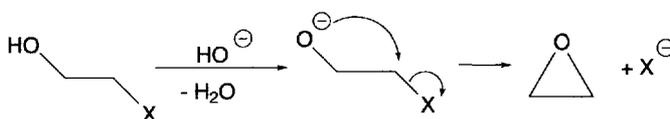


Schéma (3.1)

3.1.1.2 Action des peroxyacides sur les oléfines

L'action d'un peroxyacide, sur un alcène, conduit à la formation d'un oxirane. C'est la **réaction de Prileschajew**. L'acide *m*-perchlorobenzoïque est le plus employé dans cette réaction ; toutefois, l'acide 3,5-dinitroperoxybenzoïque et l'acide peroxytrifluoroacétique le sont aussi, mais avec les composés éthyléniques les moins réactifs. C'est un mécanisme concerté si la réaction est effectuée dans un solvant de faible polarité. La réaction est stéréospécifique : les (*Z*) et (*E*)-alcènes conduisent respectivement à des *cis* et des *trans*-oxiranes.

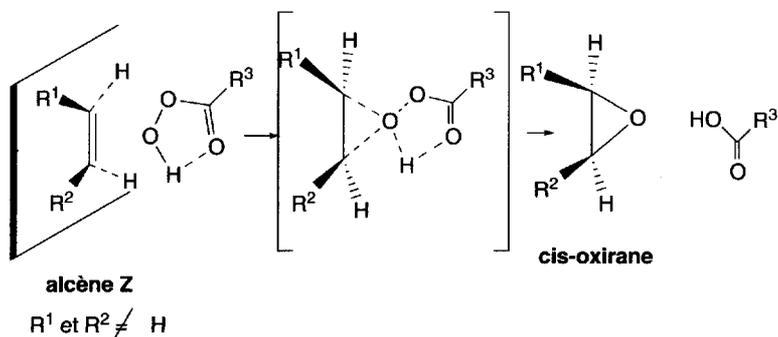


Schéma (3.2)

La réaction d'époxydation des alcools allyliques appelée **époxydation de Sharpless**, est effectuée avec de l'hydroperoxyde de tertiobutyle, et catalysée par du tétraisopropoxyde de titane, auquel est ajouté un inducteur chiral, du (R, R)-(+ ou (S, S)-(-)-diéthyl tartrate (DET). Elle est énantiosélective.

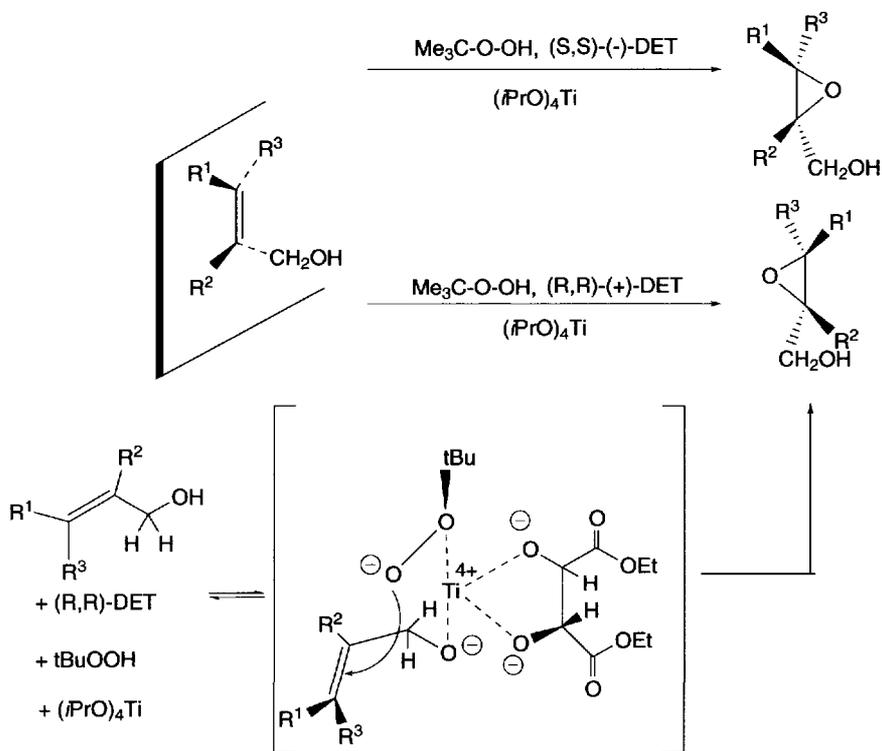


Schéma (3.3)

Cette réaction est d'une très grande importance pour la synthèse de composés naturels.

3.1.1.3 Action des esters α -halogénés sur des composés carbonylés

La réaction des esters α -halogénés avec des composés carbonylés en présence d'éthylate de sodium, **réaction de Darzens**, conduit à des 2-(éthoxycarbonyl)oxiranes ou esters glycidiques.

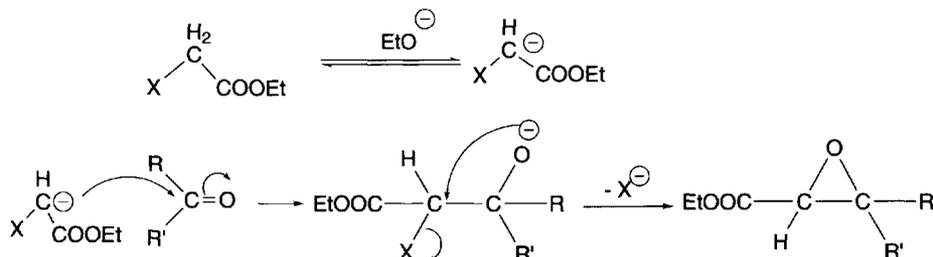


Schéma (3.4)

Le carbanion formé par action de l'éthylate de sodium s'additionne sur le composé carbonylé. L'ion énolate déplace l'halogène par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire pour former l'oxirane.

3.1.1.4 Action des halogénures de S-ylures de trialkylsulfonium ou trialkylsulfoxonium sur des composés carbonylés

Des halogénures de S-ylures de trialkylsulfonium ou trialkylsulfoxonium réagissent avec les composés carbonylés pour donner un oxirane et du diméthylsulfoxyde (**synthèse de Corey**).

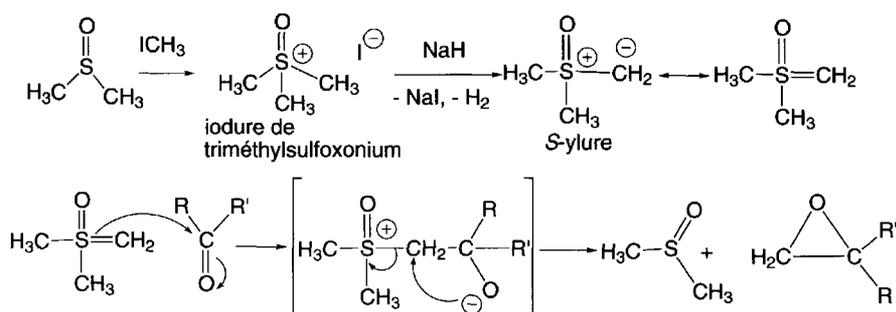


Schéma (3.5)

3.1.1.5 Action du diazométhane sur les aldéhydes

L'addition de diazométhane sur les aldéhydes permet la synthèse d'oxiranes mono-substitués. Il se forme aussi, par un mécanisme de transposition d'un ion hydrure, des méthylcétones, souvent difficiles à séparer des oxiranes.

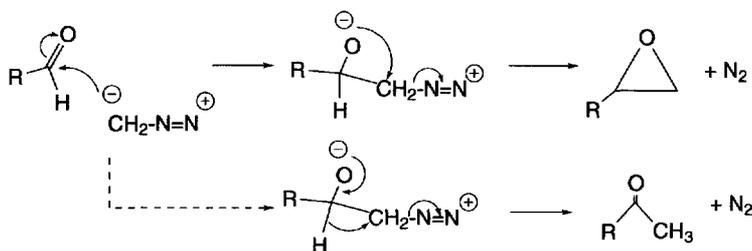


Schéma (3.6)

3.1.1.6 Synthèse industrielle de l'oxirane

L'oxirane est préparé industriellement à partir d'éthylène et d'air sous pression, à 200-400 °C, en utilisant un catalyseur à base d'argent.

3.1.2 Thiiranes (ou épisulfures)

3.1.2.1 Cyclisation de divers thiols β -substitués

Les β -halogénothiols se cyclisent facilement en présence de soude en thiiranes correspondants.

Les β -hydroxythiols soumis à l'action du phosgène se cyclisent en 1,3-oxathiolan-2-ones qui sont transformées, par chauffage à 200 °C, en thiiranes, par décarboxylation intramoléculaire.

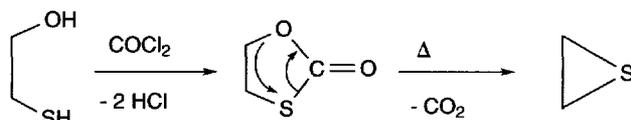


Schéma (3.7)

3.1.2.2 Transformation cyclique des oxiranes

Une solution dans l'éthanol de rhodate de potassium (sulfocyanure de potassium) réagit sur un oxirane pour donner un thiirane. Il est vraisemblable que le mécanisme impliqué dans cette réaction passe par la formation d'un sel de 2-imino-1,3-oxathiazolidine.

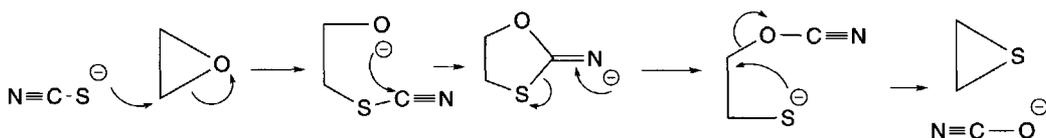


Schéma (3.8)

3.1.2.3 Action de la thiourée sur les oxiranes

La thiourée attaque l'un des carbones du *trans*-2,3-diméthylloxirane pour donner le *cis*-2,3-diméthylthiirane et de l'urée. Cette inversion est due à la rotation de 180° qu'effectue le carbone portant la fonction alcoolate durant la seconde phase du mécanisme réactionnel, afin d'attaquer le carbone de la thiourée. C'est une réaction stéréospécifique. Un *trans*-oxirane est transformé en *cis*-thiirane et *vice versa*.

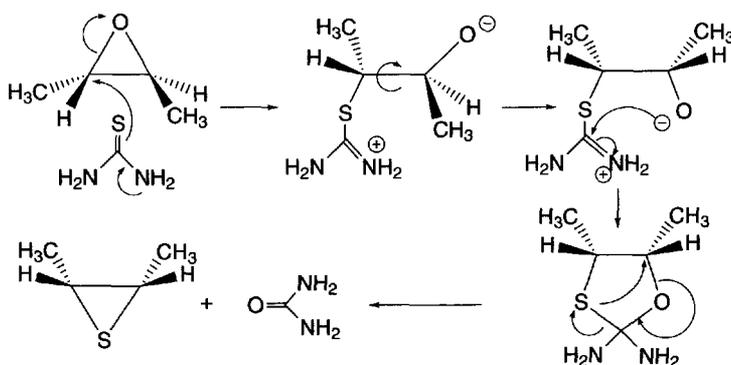
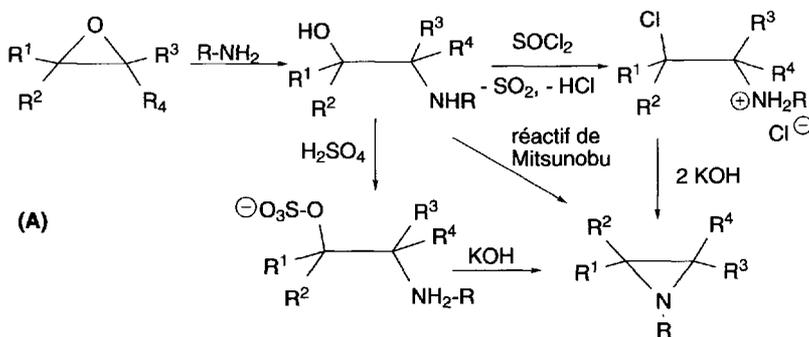


Schéma (3.9)

3.1.3 Aziridines

3.1.3.1 Cyclisation de β -chloramines ou de β -hydroxylamines (et leurs dérivés)

L'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur les oxiranes (A) conduit à des β -hydroxylamines qui sont facilement transformées en β -chloramines par action du chlorure de thionyle. La soude ou la potasse cyclise ces composés chlorés en aziridines (réaction de Gabriel).

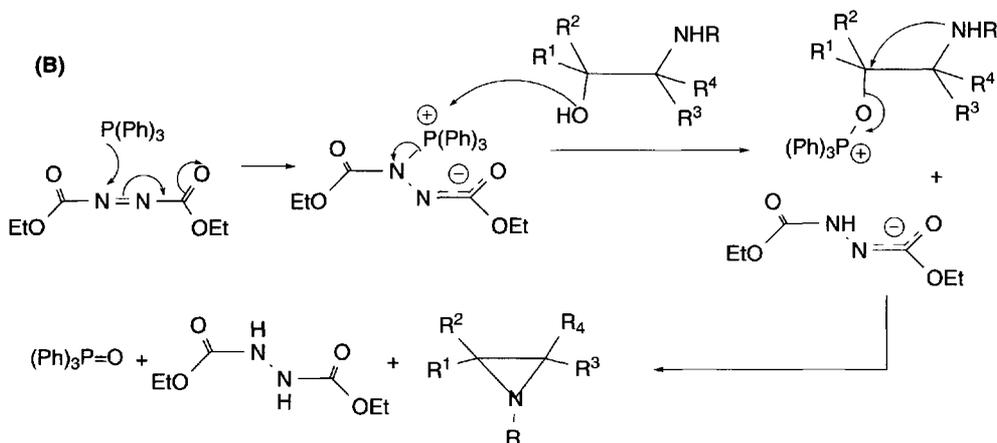


Réactif de Mitsunobu : $(\text{Ph})_3\text{P}$, $\text{EtCO}_2\text{-N=N-CO}_2\text{Et}$

Schéma (3.10)

Les β -hydroxylamines peuvent aussi être transformées par l'acide sulfurique en sulfates acides qui sont cyclisés par la soude ou la potasse, en aziridines.

Enfin, le **réactif de Mitsunobu** (triphénylphosphine/diéthyl azodicarboxylate) permet le passage direct des β -hydroxylamines aux aziridines correspondantes (**B**).



3.1.3.2 Réaction photochimique ou thermique des azides avec les alcènes

La thermolyse de l'azidoformiate d'éthyle conduit à l'éthoxycarbonylnitrène, lequel s'additionne sur les alcènes pour donner les aziridines correspondantes (**A**).

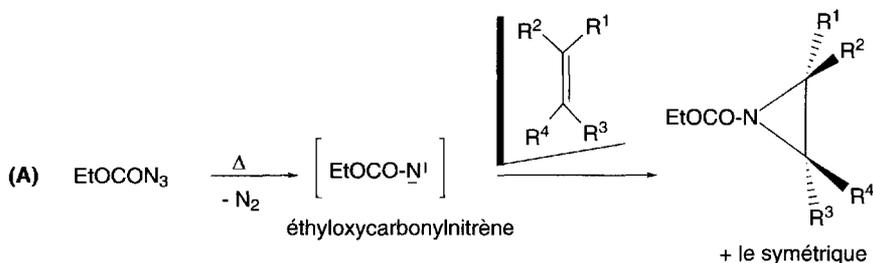
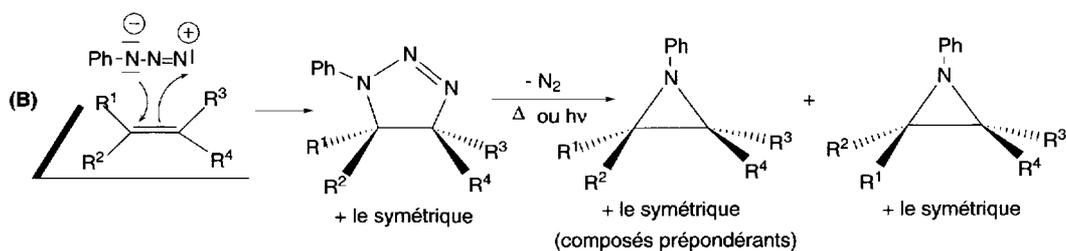


Schéma (3.11)

Par une cycloaddition 1,3-dipolaire, les azides aromatiques réagissent avec les oléfines pour donner des 4,5-dihydro-1,2,3-triazoles qui, sous l'action de la chaleur ou d'un rayonnement uv, perdent facilement une molécule d'azote et se transforment en *N*-aryle aziridines (**B**).



3.2 Propriétés chimiques

Les cycles à trois chaînons sont **des cycles « tendus »**, selon la **théorie de Baeyer**, en raison de leurs angles dièdres proches de 60°, donc très éloignés de 109°28', valeur caractéristique des carbones hybridés sp³. C'est pourquoi la plupart de leurs réactions ont pour résultat l'ouverture du cycle, avec formation de composés acycliques.

Ce sont des composés très réactifs avec les acides, les bases et les réactifs nucléophiles comme les amines, les alcools... C'est ce qui explique leur très forte toxicité et leur pouvoir cancérogène.

Ce sont donc **des produits à manipuler avec beaucoup de précautions**.

3.2.1 Oxiranes

Les réactions des oxiranes sont nombreuses et leurs résultats dépendent du milieu (solvant, pH), des substituants et de la stéréochimie de la molécule. L'ouverture du cycle se fait souvent de manière **stéréosélective et régiosélective** d'où son intérêt dans les synthèses totales des molécules d'origine naturelle.

Dans la plupart des cas, le réactif nucléophile attaque le carbone le moins substitué de l'hétérocycle, selon un mécanisme S_N2.

Au contraire, si l'oxirane est substitué par un groupe benzyle ou diméthylé sur un des carbones cycliques, la réaction avec un nucléophile, en présence d'un acide, s'effectue selon un mécanisme de type S_N1. Elle est alors non stéréospécifique.

3.2.1.1 Action de l'ammoniac et des amines primaires ou secondaires

Cette réaction conduit à un β-aminoalcool avec l'ammoniac ou à un dérivé avec les amines primaires ou secondaires.

Le racémique *thréo*-3-aminobutan-2-ol est formé, par action de l'ammoniac sur un *cis*-2,3-diméthylloxirane (A). C'est le racémique *érythro*-3-aminobutan-2-ol qui est obtenu à partir de l'isomère *trans* (B). Ce sont des réactions stéréospécifiques.

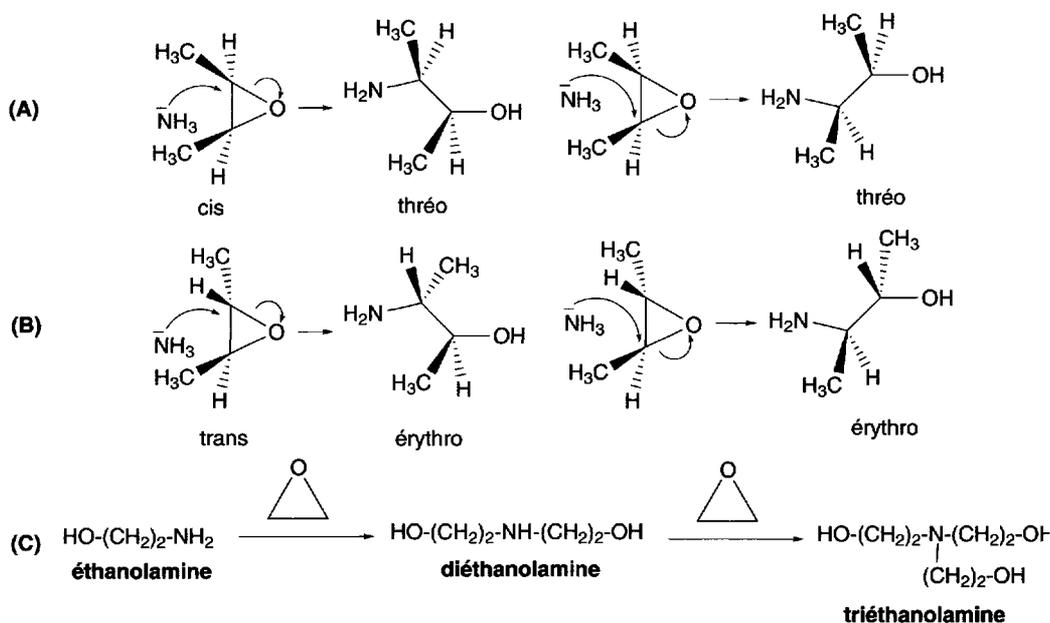


Schéma (3.12)

Si la réaction est effectuée avec l'oxirane, c'est l'éthanolamine (C) qui est d'abord formée. En fonction des conditions de la réaction, ce composé peut jouer lui-même le rôle de nucléophile par rapport à l'oxirane restant en réaction, et donner lieu à une nouvelle attaque, laquelle conduit à la diéthanolamine. Cette dernière, par le même processus, peut conduire à la triéthanolamine

3.2.1.2 Actions des acides dilués, des alcools en milieu peu acide, et des acides concentrés

a. En milieu acide dilué

Les oxiranes sont hydrolysés (schéma 3.13). C'est une réaction qui s'effectue en deux étapes : d'abord, il y a protonation de l'oxygène, puis attaque d'une molécule d'eau (nucléophile) avec formation d'un 1,2-diol ou glycol (A). Cette deuxième étape est déterminante. C'est une réaction **stéréospécifique**.

À partir du *cis*-2,3-diméthylloxirane, on obtient, par cette réaction, le butane-2,3-diol racémique (*thréo*). Avec l'isomère *trans*, c'est le composé *méso* correspondant qui est formé.

L'attaque de l'oxygène par le proton, avec ouverture du cycle et formation d'un carbocation intermédiaire, suivie de l'attaque du nucléophile (S_N1), est possible aussi, mais son pourcentage dans le bilan de la réaction est toujours plus faible que le mécanisme concerté S_N2, et est fonction du solvant et de la température.

Lorsque l'eau est remplacée par le méthanol, en milieu acide, ou par chauffage, le monométhyléther de glycol (appelé aussi **méthyl cellosolve**) est produit à partir de

l'oxirane. De même, avec l'éthanol et l'éthylène glycol, l'**éthyl cellosolve** et le **diéthylèneglycol** sont respectivement obtenus. Sous forme de diméthyléther, le diéthylène glycol est appelé **diglyme**. Une nouvelle réaction de l'oxirane sur les cellosolves conduit à des produits connus sous le nom de **carbitols**. Ces composés sont importants dans l'industrie car ce sont d'excellents solvants (**B**).

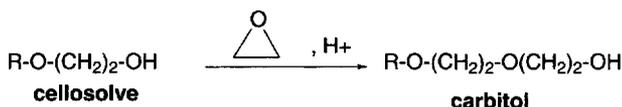
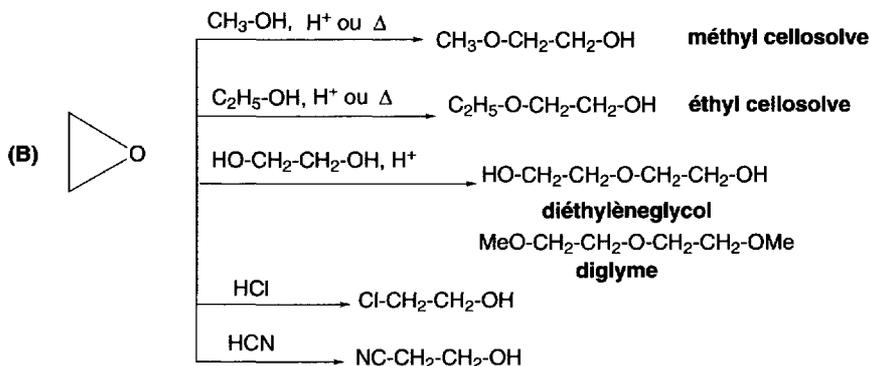
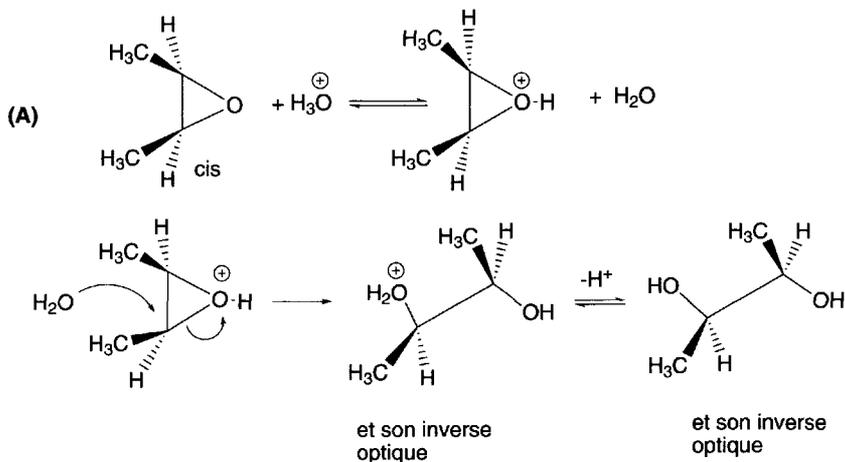


Schéma (3.13)

b. Avec les acides concentrés

Le mécanisme est semblable à celui de l'hydrolyse acide, mais l'attaque nucléophile de l'eau est remplacée par celle de l'anion spécifique de l'acide. L'acide chlorhydrique conduit à des β-chloroalcools. L'acide cyanhydrique conduit à des cyanhydrines.

3.2.1.3 Action des ions halogénures générés par la triphénylphosphine et les halogènes

Une molécule d'halogène mise en présence de triphénylphosphine, dans l'acide acétique, libère un ion halogénure. Celui-ci réagit alors avec l'oxirane, sur le carbone le moins substitué, pour donner un β -halogénoalcool.

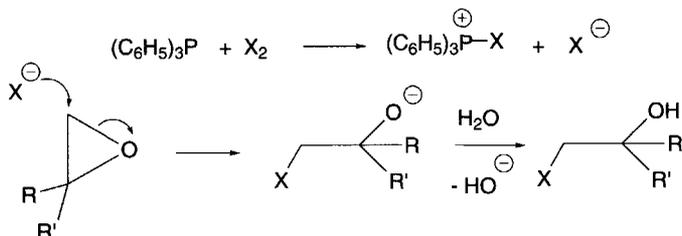


Schéma (3.14)

3.2.1.4 Réaction des organomagnésiens

L'addition d'un organomagnésien à un oxirane conduit à un alcool. La réaction est stéréospécifique.

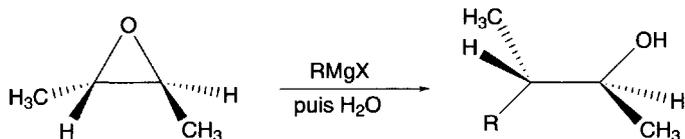


Schéma (3.15)

Une réaction secondaire est possible dont l'origine se trouve dans *l'équilibre de Schlenk*.



En effet, les halogénures de magnésium sont des acides de Lewis, ils peuvent donc se coordonner à l'oxygène du cycle oxirane, puis former un carbocation par ouverture du cycle, lorsque les substituants du cycle le favorisent, et conduire finalement à un composé carbonylé (§ 3.2.1.7).

3.2.1.5 Réaction d'élimination E_2 avec les bases (ex. : diisopropylamide de lithium)

S'il existe un groupe méthylène ou méthyne en position β par rapport à l'oxygène du cycle, une base peut extraire un proton et conduire à un composé éthylénique (*élimination d'Hofmann*). Si deux possibilités d'élimination de proton existent, c'est le substituant placé sur le carbone cyclique le moins substitué par des groupes alkyles (hydrogène le plus acide et encombrement stérique réduit) qui est attaqué.

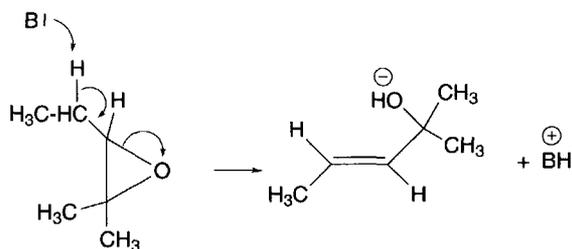


Schéma (3.16)

3.2.1.6 Désoxygénation avec formation d'alcènes

La triphénylphosphine réagit avec les oxiranes à 200 °C pour donner un alcène. C'est une réaction **stéréospécifique**. Un oxirane *trans* conduit à un alcène *cis* et *vice versa*.

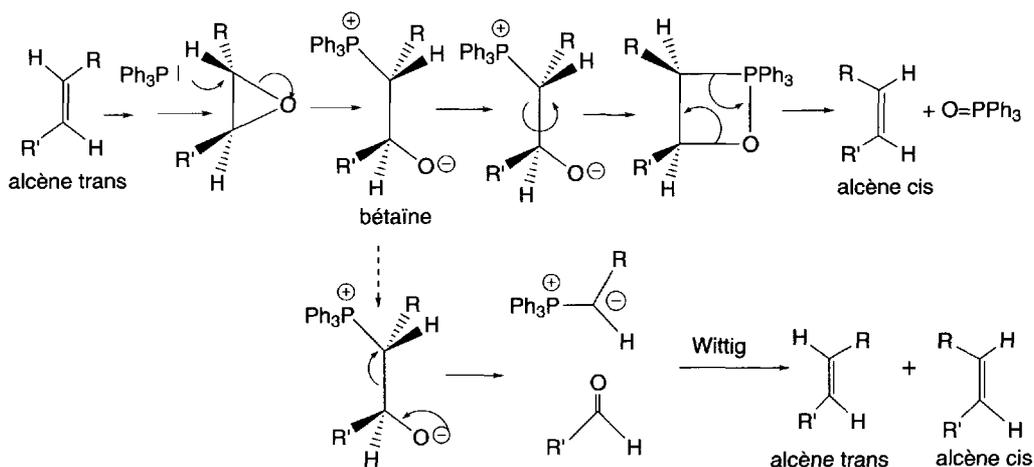


Schéma (3.17)

Il existe une voie secondaire qui diminue l'intérêt de cette réaction d'isomérisation. En effet, la bétaine intermédiaire peut aussi libérer une molécule de composé carbonylé, un aldéhyde en l'occurrence, qui conduit à un mélange de *cis* et *trans* alcènes, par une réaction de *Wittig*.

3.2.1.7 Isomérisation en composés carbonylés

L'oxirane, est transformé en acétaldéhyde par simple chauffage. La réaction s'effectue par transposition d'un ion hydrure.

D'une manière plus générale, les oxiranes sont facilement transformés en dérivés carbonylés par les acides de Lewis tels que le trifluorure de bore, certains complexes du nickel, les halogénures de magnésium (pouvant provenir de l'équilibre de *Schlenk*

des organomagnésiens). Un oxirane monosubstitué conduit, par cette réaction, à un mélange d'aldéhyde et de cétone.

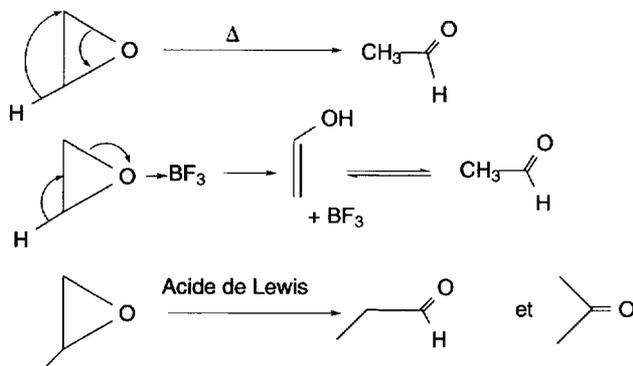


Schéma (3.18)

3.2.1.8 Réduction en alcools

Le borohydure de sodium et l'hydruure de lithium aluminium réduisent les oxiranes en alcools. Si les oxiranes sont substitués, plusieurs alcools isomères sont formés, l'alcool le plus substitué est majoritaire dans le mélange, en raison de l'attaque privilégiée du carbone le moins substitué de l'oxirane.

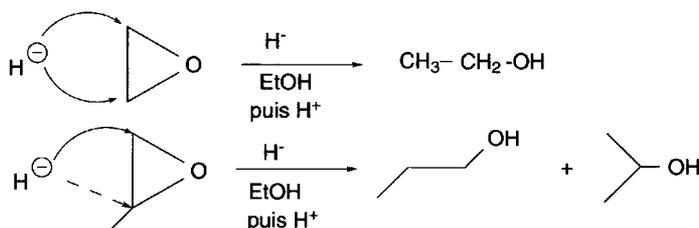


Schéma (3.19)

3.2.2 Thiiranes

Le thiirane est moins stable que l'oxirane et son ouverture est très facile même à 25 °C. Il forme alors des polymères, conséquences de l'ouverture du cycle. Cette instabilité explique aussi l'absence de ce cycle parmi les produits naturels.

Les réactions du thiirane s'apparentent à celles décrites pour l'oxirane mais les rendements sont moins bons en raison de la compétition avec **la facile polymérisation de l'hétérocycle**, laquelle peut devenir **explosive**.

Les réactions des thiiranes substitués par des groupes alkyles ou aryles, avec les nucléophiles sont un peu plus faciles qu'avec les oxiranes correspondants. En revanche,

ils réagissent plus difficilement avec les électrophiles. Cela est la conséquence d'une plus faible densité électronique du soufre comparée à celle de l'oxygène.

3.2.2.1 Réactions d'ouverture du cycle

a. Par les réactifs nucléophiles

L'ouverture du cycle par les agents nucléophiles est une réaction stéréospécifique qui s'effectue avec inversion de configuration du carbone attaqué, le moins substitué (par des groupes électrodonneurs). L'attaque du nucléophile est dirigée du côté opposé à l'atome de soufre ce qui conduit à un ion sulfure ou à un thiol selon le nucléophile (A). À titre d'exemples, l'ammoniac et les amines primaires et secondaires réagissent avec le thiirane pour former des β -aminothiols. L'ion sulfure, ainsi produit, est souvent plus réactif que les nucléophiles qui ont ouvert le cycle. Ce sont donc eux qui poursuivent la réaction, et la formation de polymères est possible.

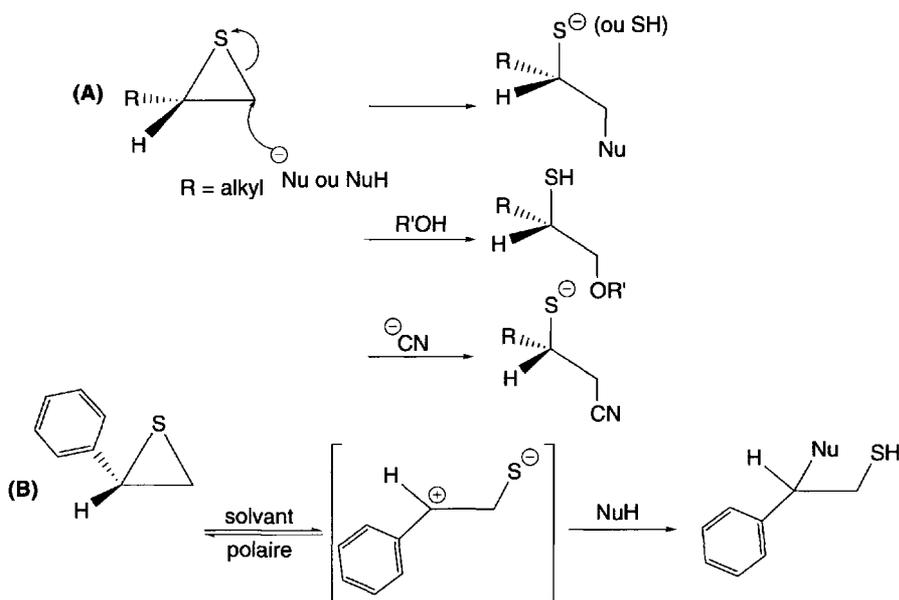
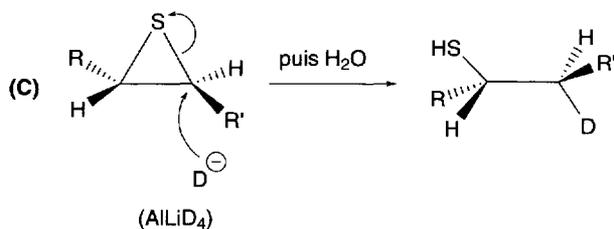


Schéma (3.20)

En milieu polaire, le mécanisme S_N1 peut être favorisé si l'ion carbonium formé par ouverture du cycle est stabilisé par un ou plusieurs substituants d'un même carbone (B).

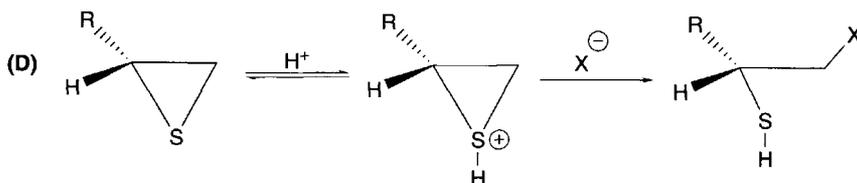
b. Par l'hydrure de lithium aluminium

L'hydrure de lithium aluminium ouvre le cycle (C) en conduisant à un thiol. La réaction est **stéréospécifique**, comme le montre la réaction effectuée avec le deutérum de lithium aluminium (S_N2).



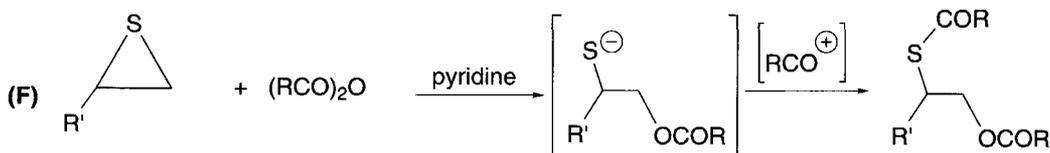
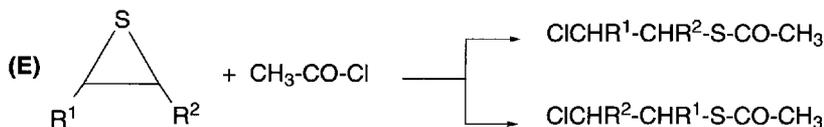
c. Par les acides halohydriques

Les acides halohydriques concentrés protonent le soufre, puis l'ion halogénure réagit sur le carbone le moins substitué pour donner des β -halogénothiols (D).



d. Par action des chlorures et des anhydrides d'acides

Avec les chlorures d'acides, le cycle est ouvert et un mélange d'esters de β -halogénothiols est formé (E). Les anhydrides d'acides se conduisent comme $\text{RCOO}^- + \text{RCO}^+$ (F). Il se forme d'abord un ion thiolate par attaque de l'ion carboxylate, suivie de l'addition de RCO^+ .



3.2.2.2 Oxydation

Il existe deux formes oxydées du thiirane, le monoxyde et le dioxyde.

Les thiiranes sont oxydés en monoxydes de thiiranes par les peroxyacides ou le periodate de sodium. Ces oxydes se décomposent par chauffage pour donner des alcènes et du monoxyde de soufre.

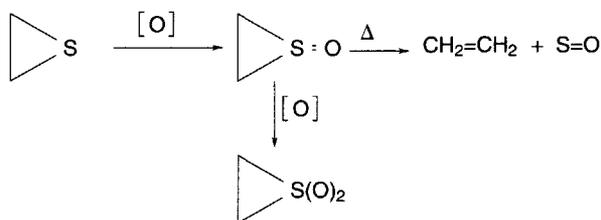


Schéma (3.21)

3.2.2.3 Réaction photochimique avec le tétracyanoéthylène

Une cycloaddition [3 + 2] du tétracyanoéthylène sur le tétraphénylthiirane, sous irradiation UV, conduit à un dérivé du tétrahydrothiophène, via une cycloaddition 1,3-dipolaire d'un yltre de thiocarbonyle.

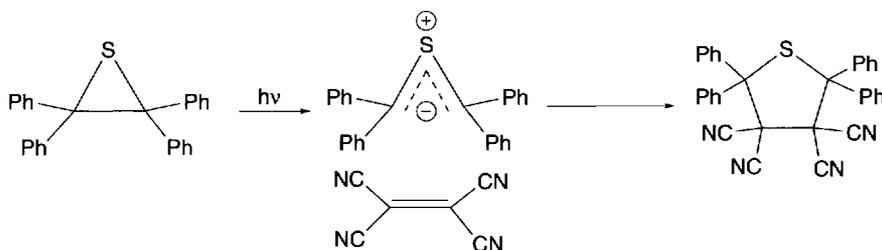


Schéma (3.22)

3.2.2.4 Désulfuration par la triphénylphosphine

Les thiiranes substitués par un groupe aromatique ou éthylénique conjugué avec le cycle se désulfurent thermiquement.

La triphénylphosphine désulfurise les thiiranes. Ce mécanisme débute par sa coordination au soufre du thiirane, suivie de l'ouverture du cycle, et de la formation de l'éthylénique dont l'hétérocycle est issu.

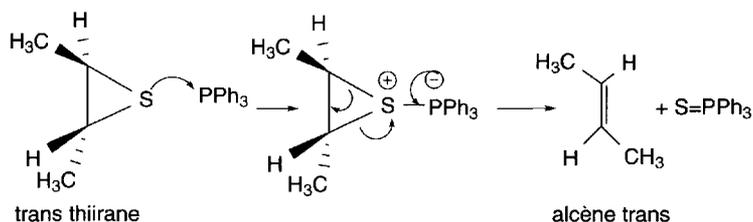


Schéma (3.23)

L'attaque de la triphénylphosphine varie selon qu'il s'agit d'oxirane (§ 3.2.1.3), ou de thiirane. Dans le premier cas, l'attaque du réactif a lieu sur un carbone du cycle.

Dans le second cas, l'attaque est orientée sur l'hétéroélément. C'est alors une réaction dont le mécanisme est concerté. Il n'y a, ni intermédiaire de type bétaine, ni mélange de *cis* et *trans* alcènes.

3.2.2.5 Désulfuration par le *n*butyllithium

L'addition de *n*butyllithium sur le 1,2-diméthylthiirane, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF, conduit au but-2-ène.

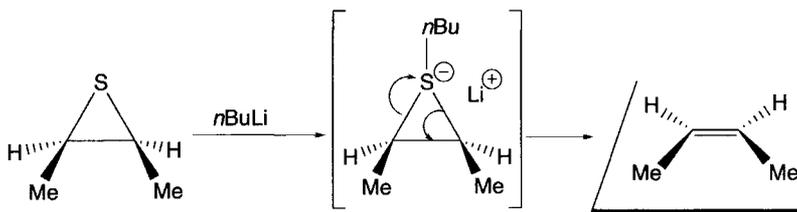


Schéma (3.24)

3.2.3 Aziridines

3.2.3.1 Basicité

Les aziridines substituées ou non sur l'azote ont respectivement **des propriétés comparables à celles des amines tertiaires ou secondaires**.

Le pK_a de l'aziridine est de 4,62, ce qui correspond à une basicité inférieure à celle de la diméthylamine (pK_a : 10,87). La protonation de l'azote conduit à **des sels d'aziridinium, ce qui fragilise le cycle**.

En présence d'acides forts, l'aziridine peut devenir explosive, car il y a d'abord formation de sels d'aziridinium, suivie de réactions en chaîne d'ouvertures de cycles et polymérisation.

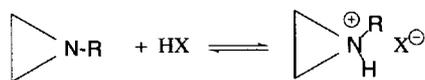


Schéma (3.25)

3.2.3.2 Réactions de substitution de NH

Comme les amines secondaires, toutes les aziridines non substituées sur l'azote peuvent être alkylées par les haloalcanes et les oxiranes (schéma 3.26). Elles réagissent avec l'acrylate d'éthyle et l'acrylonitrile selon la réaction d'addition de *Michaël*. Les cétènes s'additionnent pour donner des dérivés acylés. L'acylation par les chlorures d'acides est effectuée en présence de triéthylamine, afin d'éviter la formation de sels d'aziridinium, susceptibles de favoriser l'ouverture du cycle. L'action de l'hypochlorite de sodium conduit à des chloramines, les *N*-chloro aziridines.

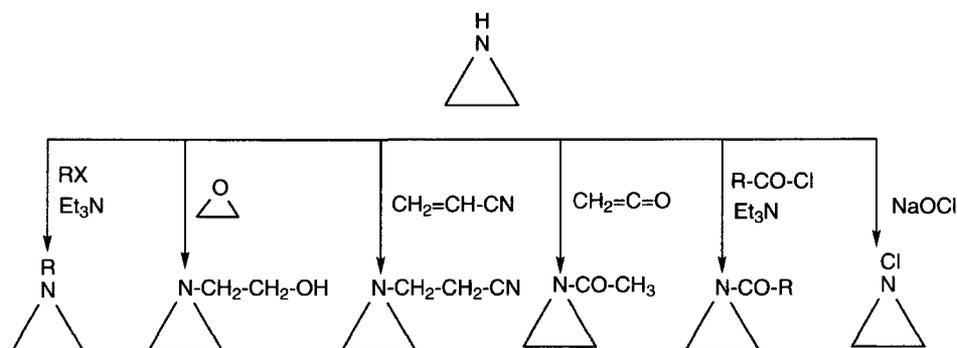


Schéma (3.26)

3.2.3.3 Réactions d'ouverture du cycle

L'ouverture du cycle est favorisée par la présence de substituants électroattracteurs sur les carbones cycliques et par un milieu réactionnel faiblement acide. La formation préalable de l'ion aziridinium facilite l'attaque des carbones cycliques par les réactifs nucléophiles. Cette attaque est dite **normale**, si elle s'effectue sur le carbone le moins substitué. Elle est dite **anormale** dans le cas contraire, par exemple, si l'aziridine est disubstituée sur un carbone par des groupes alkyles.

L'ammoniac ou les amines primaires réagissent avec les aziridines pour donner des 1,2-diamines ou leurs dérivés. Le mécanisme et la stéréochimie de cette réaction sont de même nature que ceux observés dans le cas de l'oxirane.

En présence d'eau, en milieu acide, l'aziridine conduit à l'éthanolamine.

Avec l'acide sulfureux, l'acide 2-aminoéthanesulfonique est formé. Ce composé, appelé **taurine**, est présent dans la bile humaine.

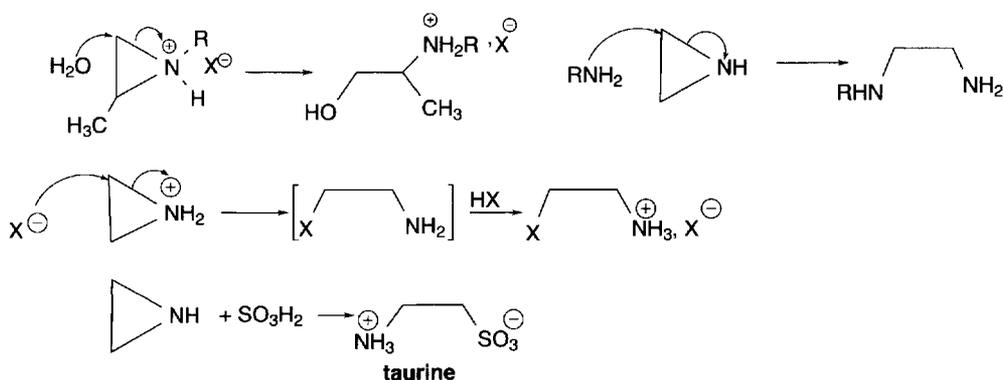


Schéma (3.27)

3.2.3.4 Désamination et formation d'alcènes

Le chlorure de nitrosyle réagit avec les aziridines non *N*-substituées pour donner des dérivés *N*-nitroso, lesquels perdent facilement N_2O en libérant des alcènes. C'est une réaction **stéréospécifique**.

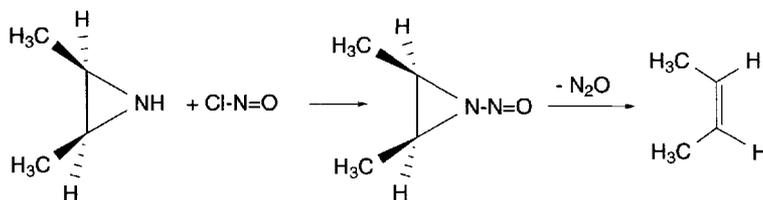


Schéma (3.28)

3.3 Biochimie, composés naturels

Il n'existe pas d'exemple de composé naturel important possédant un cycle thiirane ou aziridine. Seuls, les oxiranes sont présents dans la nature.

3.3.1 Oxiranes ou époxydes

Les oxiranes, appelés plus souvent époxydes en biochimie, sont des intermédiaires dans quelques biosynthèses où ils ont un rôle essentiel en raison de leur ouverture par des réactions acidocatalysées permettant la création d'un ion carbonium très réactif ou d'un 1,2-diol par réaction avec l'eau. Le processus de la formation des époxydes n'est pas connu dans toutes les biosynthèses, mais on sait que certaines oxydases comme les **cytochromes de type P₄₅₀**, peuvent les produire. Dans ce dernier cas, l'oxygène moléculaire est dissocié en deux atomes : l'un est fixé au substrat éthylénique pour produire un époxyde, l'autre est utilisé pour former une molécule d'eau.

Quelques exemples de composés possédant un cycle oxirane sont présentés ci-après.

3.3.1.1 Epoxydation par les cytochromes P₄₅₀

Les enzymes P₄₅₀ sont constituées d'une protéine et d'un groupement prosthétique (Fig. 3.1). Le groupement prosthétique, partie chimiquement active dans la catalyse, est une porphyrine de structure plane, une protoporphyrine IX (voir des précisions sur ces structures : § 5.3.1a), au centre de laquelle est retenu un atome de fer, par les quatre atomes d'azote ; l'ensemble étant appelé hème. Cet hème est lié à la protéine, d'une part, par des liaisons hydrogène formées par les groupes COOH des chaînes latérales propionyles et, d'autre part, par une liaison de coordination à l'atome de fer d'un ligand thiolate. Ce ligand appartient à un résidu cystéine de la protéine. Il est

situé d'un côté du plan porphyrinique. Sur le côté opposé, une molécule d'eau ou un groupe hydroxy d'un résidu d'acide aminé de la protéine forme une liaison de coordination avec l'atome de fer (III) central. La figure 3.1 représente l'hème des cytochromes P₄₅₀.

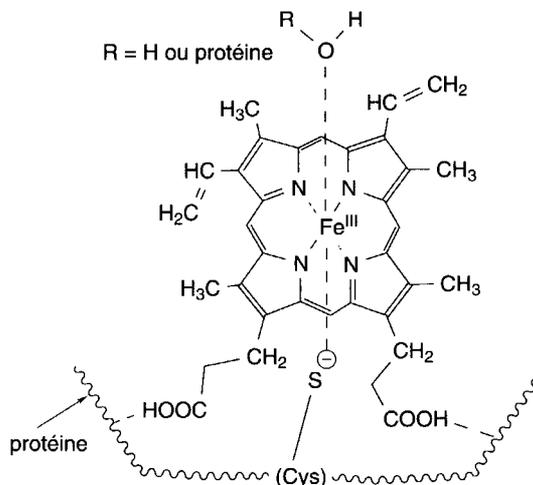


Fig. 3.1

Lors de la catalyse enzymatique d'oxydation (schéma 3.29), le substrat remplace la molécule d'eau ou le groupe hydroxy de la protéine. L'apport d'un électron par le NAD(P)H (nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate)) conduit à la forme réduite du cytochrome, l'atome de fer passant de l'état ferrique à l'état ferreux. Cette forme est susceptible de retenir, soit une molécule d'oxygène, soit une molécule d'oxyde de carbone. Dans ce dernier cas, le complexe porphyrinato $O=C-Fe(II)-S^-$ a une bande d'absorption dans l'ultraviolet, appelée **bande de Soret**, particulièrement intense, avec une valeur de 450 nm (d'où le nom de ces cytochromes) alors que cette bande se situe pour le cytochrome réduit à 420 nm, avec une faible intensité. La bande de *Soret* est une bande d'absorption caractéristique des porphyrines.

Le complexe $O=OFe(II)S^-$ résonne avec une forme limite radicalaire (la seule indiquée dans le schéma) qui résulte du déplacement d'un électron du fer vers un atome d'oxygène. L'atome de fer devient alors Fe(III). L'apport d'un nouvel électron du NAD(P)H transforme le radical $-O^\bullet$ en anion $-O^-$. Une molécule d'eau est ensuite formée par addition de deux protons du milieu, ce qui libère la forme oxydante du cytochrome dans laquelle le fer devient Fe(IV) et l'ion thiolate un radical $-S^\bullet$.

L'oxydation du substrat s'accompagne d'une réduction du fer de Fe(IV) à Fe(III), tandis que le radical $-S^\bullet$ est reconverti en ion thiolate $-S^-$.

Chez l'homme, les cytochromes P₄₅₀ assurent, dans le foie, la métabolisation de nombreuses molécules endogènes et exogènes comme certains médicaments. Les

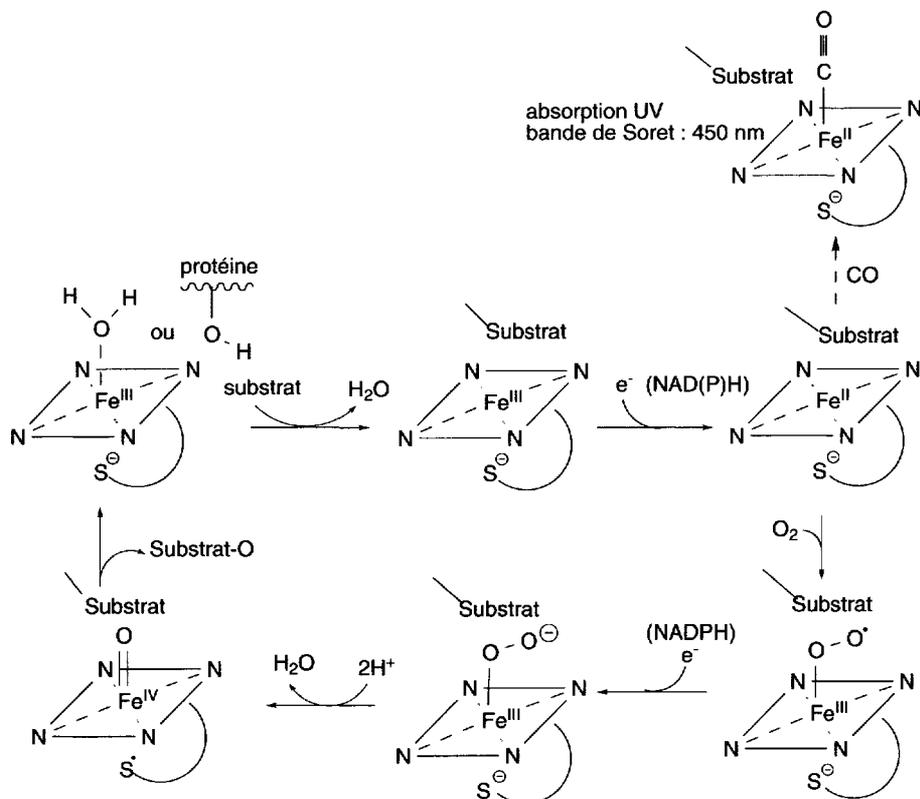


Schéma (3.29)

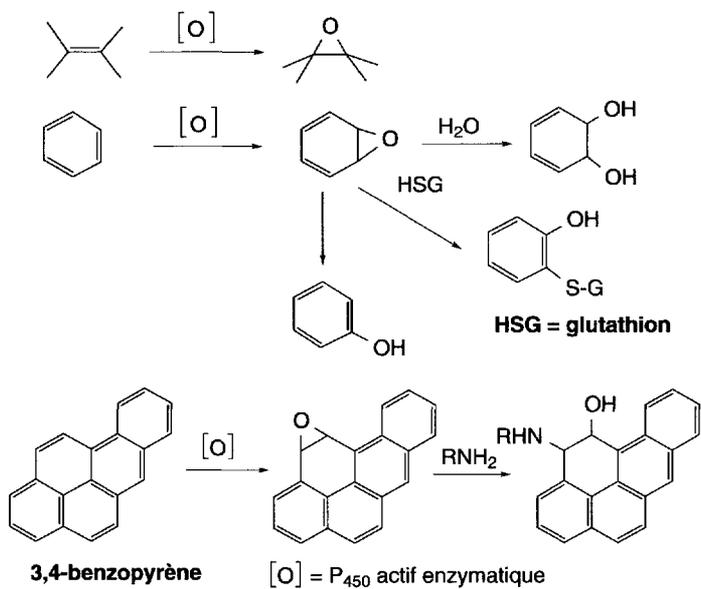


Schéma (3.30)

cytochromes P_{450} catalysent diverses réactions d'oxydation (schéma 3.30) : par exemple, ils agissent sur les liaisons éthyléniques en les transformant en époxydes. Des diols ou des phénols sont ensuite formés ce qui augmente sensiblement l'hydro-solubilité de certaines molécules exogènes comme les hydrocarbures aromatiques et facilite leurs excréations. Toutefois, ces réactions peuvent conduire à la formation au sein des cellules de dérivés cancérogènes à partir de molécules comme le benzo[a]pyrène provenant de l'air pollué des villes, ou d'autres composés présents dans la fumée de tabac, entre autres.

Le mécanisme de formation d'un époxyde à partir d'un composé éthylénique (A) est indiqué dans le schéma 3.31.

Les composés éthyléniques de configuration Z surtout s'ils ont des groupes électrodonneurs sont de meilleurs substrats que les isomères de configuration E. **L'époxydation s'effectue avec rétention de configuration.** Cela n'est possible que si le plan de l'oléfine durant l'approche du site actif du cytochrome reste parallèle au plan porphyrinique de ce dernier avant la **formation d'un complexe de transfert de charge.**

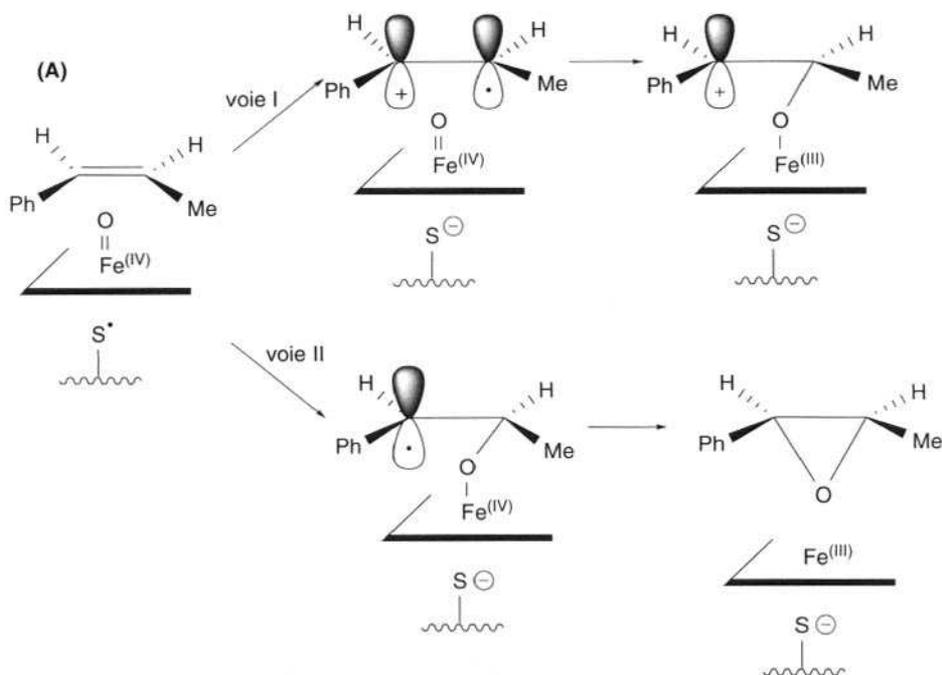
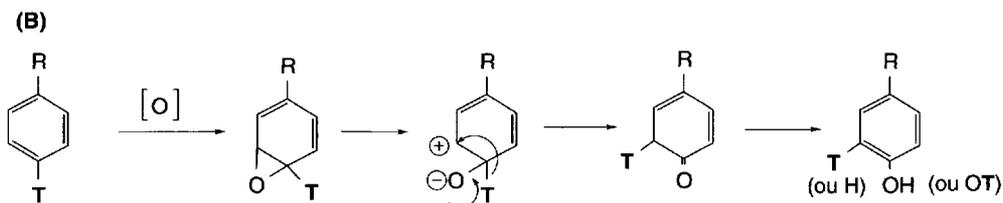


Schéma (3.31)

Deux mécanismes sont possibles. L'un passe par un intermédiaire (**voie I**) qui résulte du transfert d'un électron de la double liaison éthylénique vers le radical $-S^\bullet$ avant que l'atome d'oxygène n'établisse une liaison avec le carbone radicalaire du composé éthylénique ce qui provoque immédiatement la fermeture du cycle oxirane. L'autre mécanisme (**voie II**) passe par un intermédiaire radical-anion avec

formation d'un groupe Fe(IV)-O-C suivie de la cyclisation en oxirane. Cet intermédiaire est possible en raison d'une rapide inversion de spin de $S^{\bullet}\text{-Fe(IV)=O} \leftrightarrow \text{}^{-}\text{S-Fe(IV)-O}^{\bullet}$ dans le complexe de transfert de charge avec une addition concertée de l'atome d'oxygène sur la double liaison.

La formation d'un phénol via l'époxydation d'un composé aromatique s'effectue par déplacement d'un hydrogène comme le montre la réaction effectuée sur un composé tritié (B).



L'ouverture de l'époxyde (schéma 3.32) est effectuée dans le foie par deux enzymes : l'époxyde hydrolase microsomiale (MEH) et l'époxyde hydrolase cytosolique (CEH). L'activité de la MEH est prépondérante. Elle est réalisée selon un mécanisme qui fait intervenir l'hydrogène acide d'un cycle imidazole d'un résidu histidine de la protéine, et une molécule d'eau.

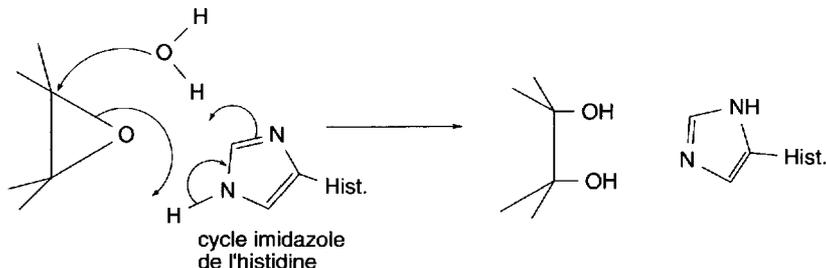


Schéma (3.32)

Le glutathion intracellulaire qui comporte une fonction thiol très nucléophile peut aussi ouvrir l'époxyde en se liant au substrat (schéma 3.30).

3.3.1.2 Epoxyqualène et biosynthèse du cholestérol

Les terpènes sont des molécules polyéniques qui appartiennent à la fois aux règnes animal et végétal. Elles sont construites par **additions « tête à queue » de molécules d'isoprènes** (ou plus exactement de son équivalent biochimique, l'isopentényl pyrophosphate). C'est **la règle isoprénique**.

Dans le règne végétal, les terpènes représentent une partie importante des « essences » ou « huiles essentielles » contenues dans les fleurs : le **myrcène** du houblon, le **géraniol** de la citronnelle, ou le **citral** de la verveine sont des composés

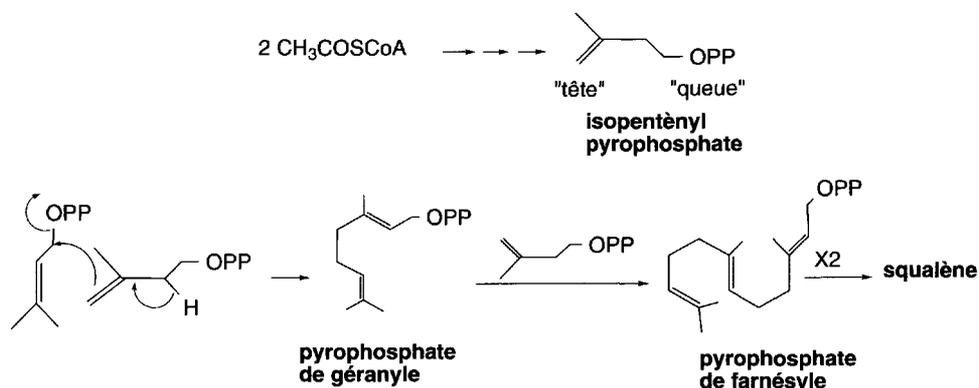


Schéma (3.33)

acycliques, mais d'autres, tels que **le limonène** du citron ou **le menthol** de la menthe sont, au contraire, des composés cycliques, ce sont des **monoterpènes** formés à partir de deux molécules d'isoprène. **Les di et triterpènes** sont respectivement composés de 4 et 6 molécules d'isoprène. Les terpènes formés à partir de trois unités isopréniques sont **les sesquiterpènes** comme le **farnésol**.

Le **squalène** résulte de l'addition de deux molécules de **pyrophosphate de farnésyle**. Époxydé en **2,3-époxy-squalène**, l'époxyde est ouvert par une réaction acidocatalysée et produit une fonction alcool et un ion carbonium. Cet ion permet la cycli-

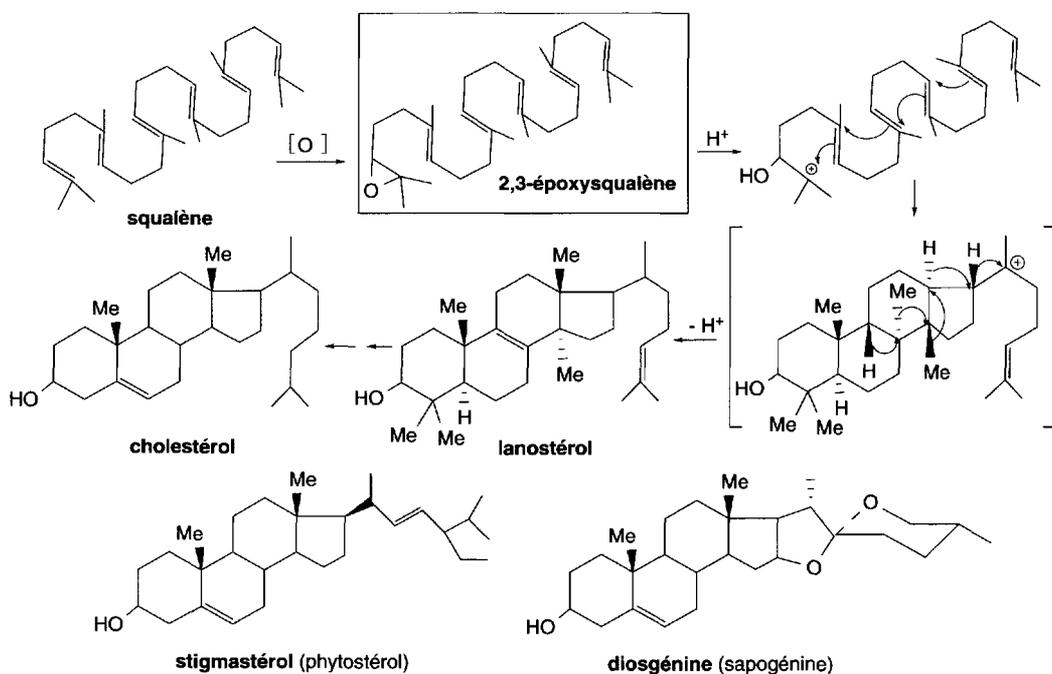


Schéma (3.34)

sation en un nouvel ion carbonium tétracyclique. Il subit ensuite des transpositions successives de groupes méthyles ou d'hydrogènes en positions *trans* les uns par rapport aux autres, ce qui conduit d'abord au lanostérol puis, après de nouvelles réactions, au **cholestérol**, lequel est à la base de la biosynthèse de **nombreuses hormones stéroïdes**.

Dans les plantes, le 2,3-époxyqualène est aussi à l'origine des **phytostérols** et des **sapogénines**.

3.3.1.3 *Leucotriène A₄ et biosynthèse des autres leucotriènes*

Les **prostaglandines** et les **leucotriènes** sont présents dans la plupart des cellules animales et ont une demi-vie très courte car ils sont facilement métabolisés en composés inactifs.

Ils exercent des effets biologiques importants. En effet, les prostaglandines interviennent dans la régulation des sécrétions gastriques et de la tension artérielle, mais aussi sur les muscles respiratoires, sur l'inflammation, et sur divers processus nerveux, métaboliques ou impliqués dans la reproduction.

Les prostaglandines F et les leucotriènes B, C, et D activent la contraction de divers muscles lisses. C'est pourquoi, elles ont éveillé très tôt l'intérêt des pharmaciens et des chimistes. Ainsi, vers 1970, un nombre très important de laboratoires de recherches avait pour but la synthèse de ces molécules. Malheureusement, et contrairement aux espoirs des chercheurs, le manque de spécificité de leurs activités biologiques n'a pas permis de les utiliser comme médicaments dans de nombreux domaines où elles auraient pu être développées. Toutefois, certaines prostaglandines ont trouvé des applications pour les arrêts volontaires de grossesse, et pour le traitement de certains ulcères.

Les prostaglandines (PG) sont des composés cycliques. Elles dérivent d'acides en C20 (**acides eicosanoïques**). Avec les **thromboxanes** (TXA et TXB) dont la structure de base est dérivée du tétrahydropyrane, (voir à ce chapitre) et les leucotriènes (LT), elles forment le groupe de composés connus sous le nom **d'eicosanoïdes**.

Les prostaglandines et les leucotriènes dérivent de **l'acide arachidonique**, par l'action de la cyclooxygénase pour les prostaglandines, et de la lipooxygénase pour les leucotriènes.

Le leucotriène A₄ ou LTA₄ possède un groupe époxyde. Ce composé est à la base de la biosynthèse des autres leucotriènes (LT) comme l'indique le schéma 3.35.

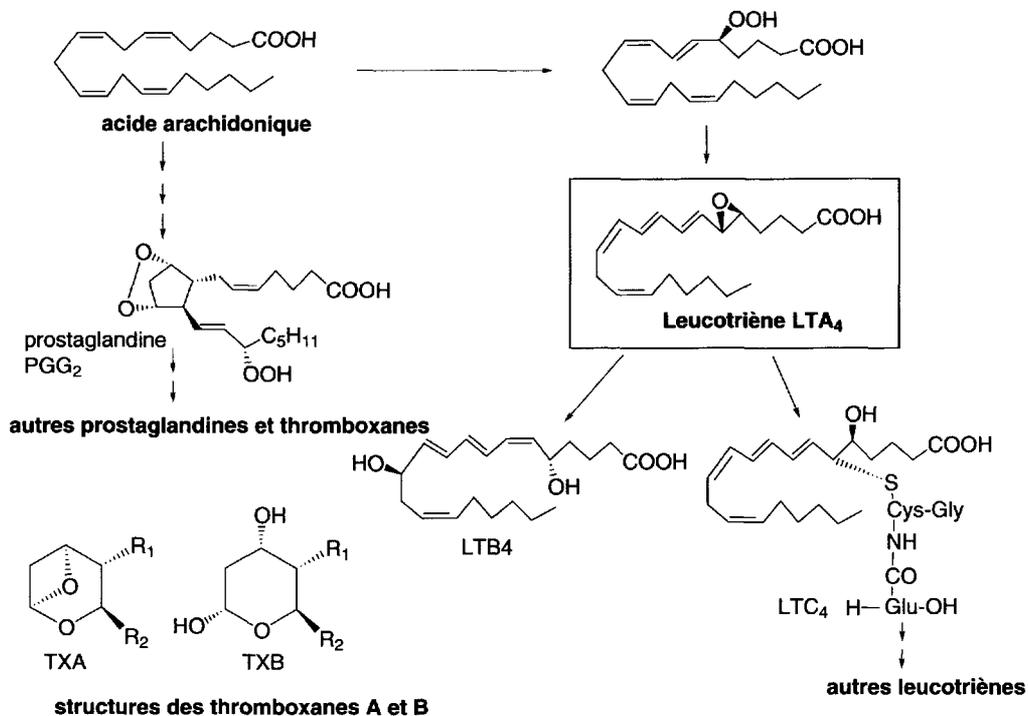


Schéma (3.35)

3.3.1.4 Biosynthèses des cutines et subérines

Avec les **cires** et les **sporopollénines**, les **cutines** et **subérines** sont des substances à structures très complexes qui assurent la protection des végétaux contre les atteintes extérieures. Leur biosynthèse s'effectue à partir d'acides gras insaturés par époxydation d'une double liaison puis réduction en alcool, et polymérisation.

3.3.1.5 Passage de l'hyoscyamine à la scopolamine

De nombreuses plantes contiennent des composés, à caractère basique, de structures souvent complexes, et pour la plupart, dérivées d'hétérocycles azotés, nommés

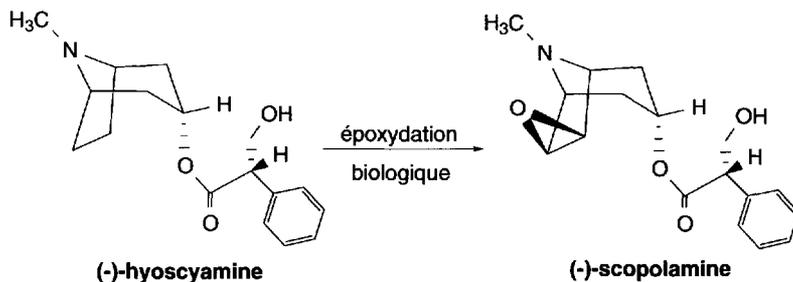


Schéma (3.36)

« **alcaloïdes** » (chapitre 13) comme la **morphine** du pavot, la **cocaïne** de la coca... et qui présentent de puissantes propriétés biologiques. Une plante, le *Datura*, contient de l'**hyoscyamine** qui, par époxydation, conduit à un autre alcaloïde, la **scopolamine**, composé utilisé comme antiparkinsonien. Le mécanisme de cette époxydation biologique est encore à l'étude.

3.3.1.6 Autres composés possédant un cycle oxirane

a. Fosfomycine

C'est un composé antibactérien de la famille des phosphonates, à caractère acide et isolé de *Streptomyces*.

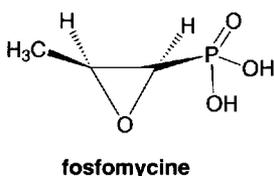


Fig. 3.2

b. Oléandomycine

C'est un bactéricide produit par *Streptomyces antibioticus*, de la famille des **macrolides** avec un macrocycle lactonique (olide) lié à divers oses (Désosamine et Oléandrose), et de la même famille que l'**érythromycine**, agissant en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30 S.

Sous forme de triacétate, ce composé a la propriété d'induire aussi la biosynthèse d'enzymes à cytochrome P₄₅₀ dans le foie.

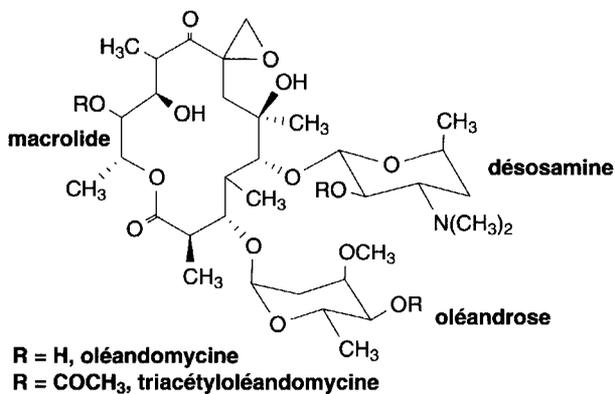


Fig. 3.3

c. *Toxines de Coriara myrtifolia et de la coque du Levant*

Les toxines secrétées par le redoul, sumac ou corroyère (*Coriara myrtifolia*), un petit arbuste de la famille des Coriariaceae qui croît dans des endroits sauvages du Sud méditerranéen de la France est à l'origine de nombreuses intoxications et parfois de la mort d'animaux comme les chèvres qui le consomment.

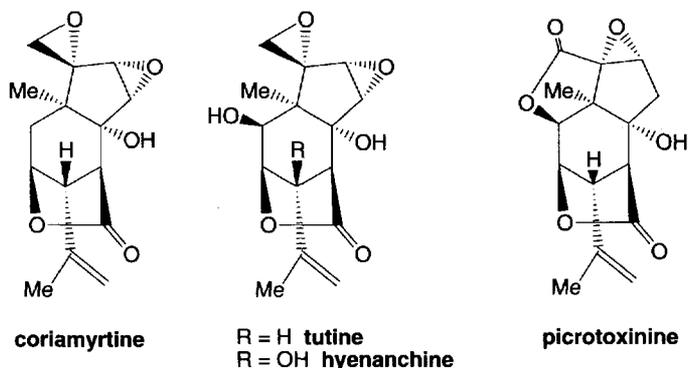


Fig. 3.4

La structure de ces toxines contient deux époxydes et une lactone sesquiterpénique. Il s'agit de la **coryamyrtine** de la **tutine** et de la **hyénanchine**. Une analogie structurale existe avec un constituant d'un poison utilisé par les Indiens pour pêcher, la coque du levant, dont la toxine est la **picrotoxinine**. C'est aussi un antidote à l'intoxication par les barbituriques.

d. *Acide vernolique*

Parmi les acides gras d'origine végétale faisant partie des triacylglycérols, on distingue les acides gras saturés comme l'acide palmitique, insaturés comme l'acide oléique, ou possédant une liaison acétylénique comme l'acide taririque... ou un groupe époxyde comme l'**acide vernolique**.

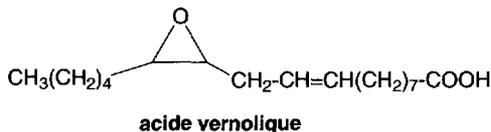
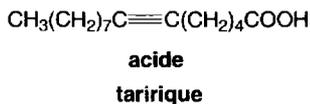
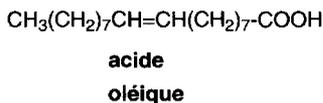
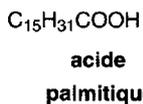


Fig. 3.5

e. Hormone juvénile du sphinx, papillon de nuit

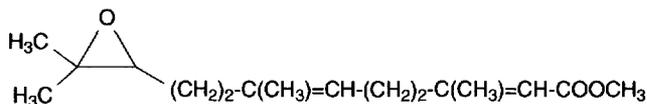


Fig. 3.6

3.3.2 Thiiranes

Il n'existe pas de composés naturels importants présentant cette structure.

3.3.3 Aziridines

Les composés dérivés des aziridines sont très actifs sur les systèmes biologiques. Ce sont des agents d'alkylation (ou alkylants). Comme cela a déjà été indiqué, l'ouverture du cycle aziridine est très facile en présence de divers nucléophiles, ou en milieu acide. Les acides nucléiques, l'ADN et l'ARN sont des sites d'attaque de ces molécules. En **alkylant l'ADN** avec créations de liaisons covalentes, ils s'intercalent dans l'empilement des nucléotides (voir le chapitre 12) constitutifs de la double hélice d'ADN par pontage intra et interbrins des chaînes d'ADN plus particulièrement au niveau des atomes d'azote de la guanine et de la protéine. L'ADN est alors bloqué ou altéré et ne peut plus jouer son rôle. Les effets sont à la fois **cytostatiques**, en retardant ou empêchant la division cellulaire, **mutagènes**, en induisant la formation de cellules ayant des propriétés génétiques altérées, et enfin **cytotoxiques**, ce qui entraîne la mort cellulaire.

Leurs effets cytotoxiques sont plus importants sur les tissus à développement rapide comme la moelle osseuse, le système lymphatique, la muqueuse intestinale, les embryons et les tumeurs.

Ce sont des **médicaments anticancéreux puissants** mais qui produisent de nombreux effets secondaires.

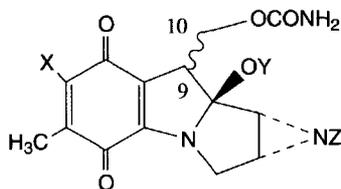
Les mitomycines A, B et C

La mitomycine A est produite par *Streptomyces ceaspitosus*. Les autres mitomycines B et C sont synthétisées à partir de la mitomycine A (tableau 3.1).

La mitomycine C est la plus utilisée en cancérologie. C'est un antibiotique toxique actif contre une très grande variété de cancers. **C'est un bioréducteur alkylant et un intercalant** qui forme des liaisons covalentes avec un simple brin d'ADN et des liaisons croisées avec des brins complémentaires d'un double brin d'ADN. La mitomycine C inhibe la synthèse de l'ADN dans les bactéries et peut conduire à sa dégradation.

Tableau 3.1

	X	Y	Z	Configuration
Mitomycine A	OCH ₃	CH ₃	H	9 α
Motomycine B	OCH ₃	H	CH ₃	9 β
Mitomycine C	NH ₂	CH ₃	H	9 α



Le mécanisme d'action de la mitomycine C par alkylation de l'ADN est donné dans le schéma 3.37. On remarquera qu'il n'est pas exactement celui d'une ouverture classique d'une aziridine puisqu'il y a d'abord formation d'un système diénique conjugué avant addition des deux brins d'ADN.

Une autre possibilité de mécanisme a été proposée, par réaction directe sur l'aziridine et le groupe carbamate, indiquée par un pointillé (b).

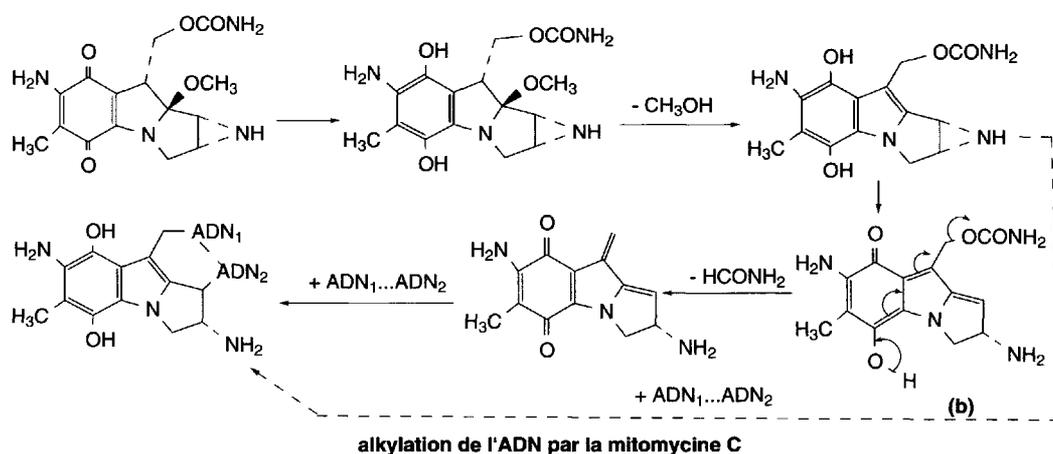


Schéma (3.37)

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

4. Oxétanes, thiétanes et azétidines

4.1 Synthèses

4.1.1 Oxétanes et oxétan-2-ones (β -lactones)

4.1.1.1 *Cyclisation des alcools substitués en position γ par un groupe partant*

4.1.1.2 *Cycloaddition photochimique [2+2] de groupes carbonyles sur des alcènes*

4.1.1.3 *Synthèse des oxétan-2-ones ou β -lactones*

4.1.2 Thiétanes

4.1.2.1 *À partir des sels de monothiouronium*

4.1.2.2 *À partir de γ -halogéothiols par action des bases*

4.1.3 Azétidines et azétidin-2-ones (β -lactames)

4.1.3.1 *Substitution nucléophile intramoléculaire de γ -halogénoamines*

4.1.3.2 *Cyclodéshydratation des γ -aminoalcools*

4.1.3.3 *Synthèses des azétidin-2-ones ou β -lactames*

4.2 Propriétés chimiques

4.2.1 Oxétanes

4.2.1.1 *Action du chlorure d'hydrogène, des chlorures d'acides, hydrolyse et alcoololyse acides*

4.2.1.2 *Actions des bases alcalines, des amines, et des organomagnésiens*

4.2.2 Oxétan-2-ones, β -lactones ou propiolactones

4.2.3 Thiétanes

4.2.4 Azétidines

4.2.4.1 *Caractère basique et substitution de NH*

4.2.4.2 *Ouverture du cycle*

4.2.5 Azétidin-2-ones, ou β -lactames

4.3 Biochimie, composés naturels

4.3.1 Oxétane

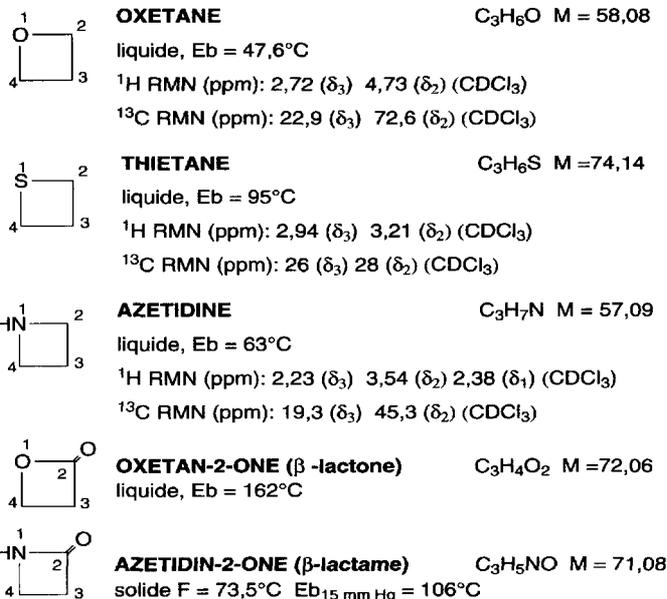
Le taxol

4.3.2 Thiétane

4.3.3 Azétidine

Antibiotiques β -lactamiques ou β -lactames

- a. Structure et chimie
- b. Mode d'action des β -lactames
- c. Production des β -lactames



4.1 Synthèses

4.1.1 Oxétanes et oxétan-2-ones (β-lactones)

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

Les γ-halogénoalcools sont cyclisés en oxétanes en présence d'une base.

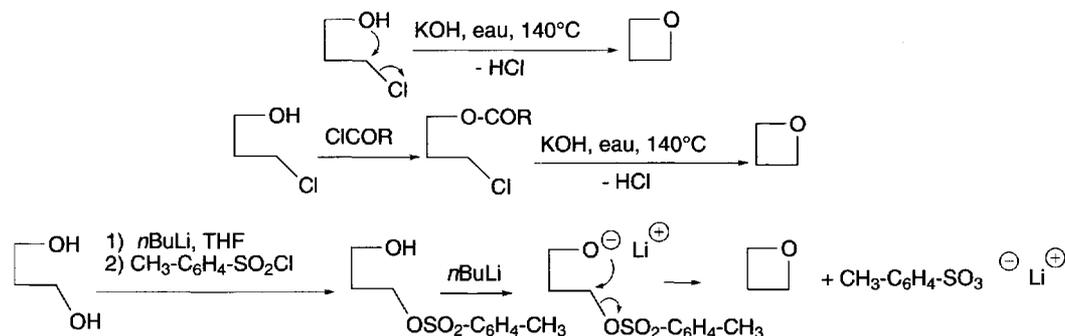


Schéma (4.1)

C'est une réaction lente et dont les rendements sont assez faibles. Pour les augmenter, il est préférable d'effectuer la cyclisation après avoir estérifié la fonction alcool par un chlorure d'acide.

On peut aussi utiliser le 1,3-propanediol : après avoir formé l'alcoolate par action du *n*butyllithium, le chlorure de tosylate est ajouté pour préparer le monotosylate qui est cyclisé par action du *n*butyllithium en excès.

4.1.1.2 Cycloaddition photochimique [2+2] de groupes carbonyles sur des alcènes

C'est la **synthèse de Paterno-Büchi**.

Il s'agit d'une cycloaddition photochimique [2+2] de composés carbonylés sur des oléfines, les éthers d'énols, l'acrylonitrile... Sous l'action du rayonnement UV, les électrons π de la double liaison du groupe carbonyle passent dans un état excité (états singulet et triplet résultant d'une transition $n \rightarrow \pi^*$) et interagissent avec les orbitales π des électrons de la double liaison éthylénique. Il s'ensuit la formation de deux biradicaux. Le plus stable conduit par cyclisation à l'oxétane prépondérant (A).

Dans le cas des alcènes substitués par des groupes mésomères attracteurs, l'addition est stéréospécifique (B). Au contraire, avec les alcènes 1,2-disubstitués par des groupes inducteurs donneurs, la réaction est non stéréospécifique (C).

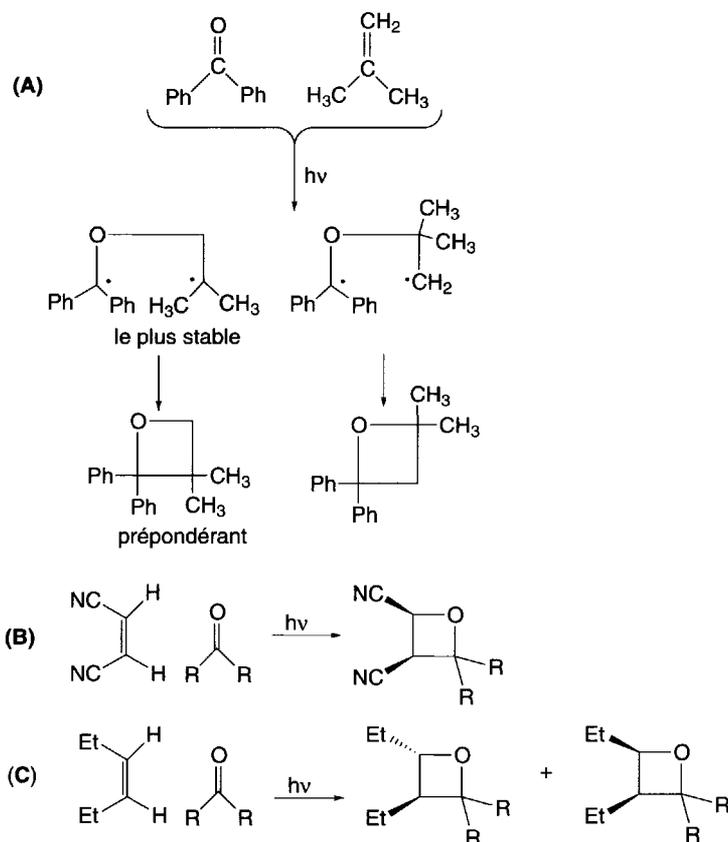


Schéma (4.2)

4.1.1.3 Synthèse des oxétan-2-ones ou β -lactones

En présence de chlorure de benzènesulfonyle, et de pyridine, l'acide 4-hydroxybutanoïque ou ses dérivés alkylés sont déshydratés en oxétan-2-ones. Elles peuvent aussi être préparées par cycloaddition [2+2] de composés carbonylés avec des cétènes, en présence d'un acide de Lewis.

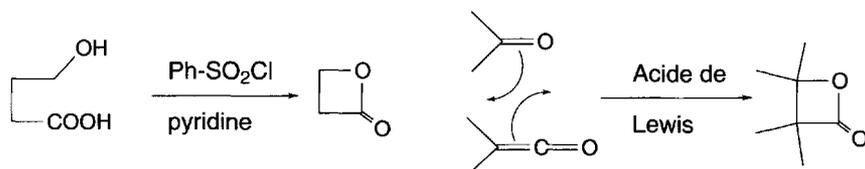


Schéma (4.3)

4.1.2 Thiétanes

4.1.2.1 À partir des sels de monothiuronium

Les sels de thiuronium sont obtenus par action des halogénures d'alkyles sur la thiourée, dans l'eau ou l'éthanol. En présence de soude, ils conduisent aux thiols correspondants. Les sels de monothiuronium, préparés à partir de 1-bromo-3-chloropropane ou de ses dérivés, sont cyclisés par la soude en thiétanes.

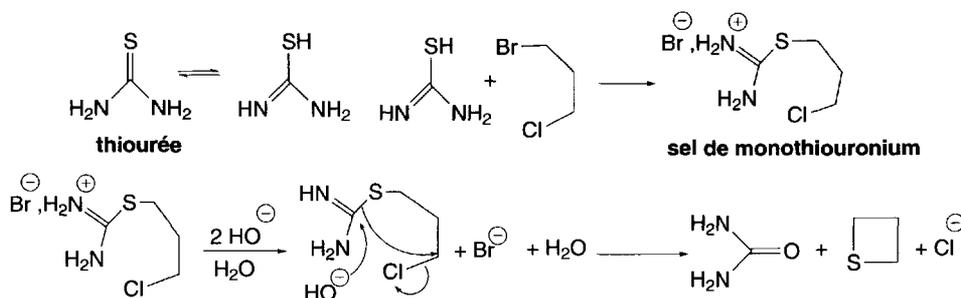


Schéma (4.4)

4.1.2.2 À partir de γ -halogénothiols par action des bases

Les γ -halogénothiols sont facilement cyclisés en thiétanes par l'action des bases ; toutefois, les rendements sont meilleurs si le thiol est d'abord transformé en thioacétate par le chlorure d'acétyle.

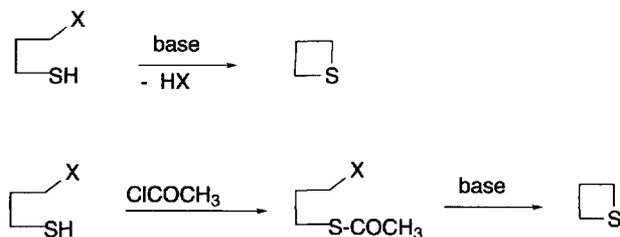


Schéma (4.5)

4.1.3 Azétidines et azétidin-2-ones (β -lactames)

4.1.3.1 Substitution nucléophile intramoléculaire de γ -halogénoamines

Les γ -halogénoamines, en présence de base, sont cyclisées en azétidines. Les rendements sont, dans l'ensemble, inférieurs à ceux des réactions effectuées avec les γ -halogénoamines, conduisant aux aziridines.

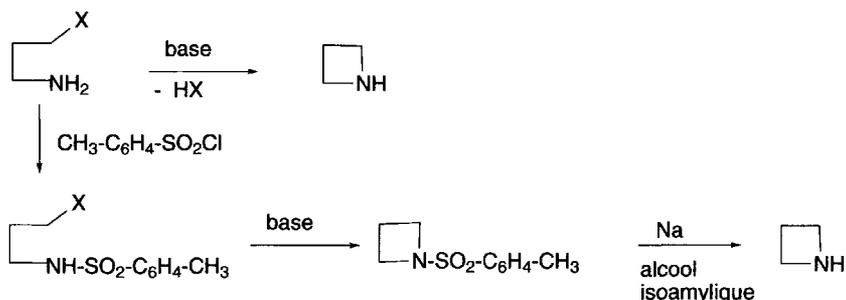


Schéma (4.6)

De meilleurs rendements sont obtenus lorsque le groupe amino est d'abord transformé en groupe *p*-toluènesulfonamido par le chlorure de tosylé. L'action du sodium dans l'alcool isoamylique permet le retrait du groupe tosylé.

4.1.3.2 Cyclodéshydratation des γ -aminoalcools

Le réactif de Mitsunobu (triphénylphosphine/azodicarboxylate diéthylique) déjà utilisé pour la synthèse des aziridines (§ 3.1.3.1) à partir de β -aminoalcools permet aussi la préparation des azétidines à partir des γ -aminoalcools.

4.1.3.3 Synthèses des azétidin-2-ones ou β -lactames

Les β -aminoacides sont facilement déshydratés par le chlorure de mésyle en présence de bicarbonate de sodium (A). Par chauffage, les imines s'additionnent aux cétènes en formant les azétidin-2-ones (B). Le cétène peut être préparé *in situ* en faisant réagir la triéthylamine sur un chlorure d'acide possédant un hydrogène en α de la fonction.

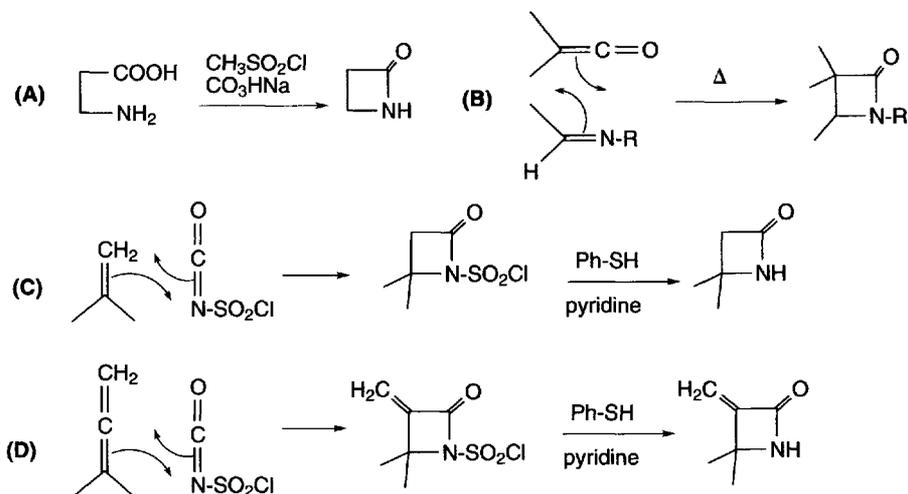


Schéma (4.7)

Les *N*-chlorosulfonylazétidin-2-ones sont préparées par addition de l'isocyanate de chlorosulfonyle sur les oléfines (C) ou sur les allènes (D). Le retrait du groupe chlorosulfonyle est effectué par l'action du thiophénol en présence de pyridine.

4.2 Propriétés chimiques

Les réactions de ces hétérocycles s'apparentent à celles des hétérocycles à 3 chaînons correspondants, mais sont rendues plus difficiles en raison de la diminution de la tension du cycle. La plupart de ces réactions conduisent à l'ouverture du cycle. Assez généralement, en milieu acide, le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ est le plus fréquent. Les résultats de ces réactions sont variables et dépendent beaucoup de la nature et du nombre des substituants du cycle.

4.2.1 Oxétanes

4.2.1.1 Actions du chlorure d'hydrogène, des chlorures d'acides, et hydrolyse et alcoolise acides

Le 2-méthyl et le 2-phényloxétanes soumis à l'action du chlorure d'hydrogène sont transformés, respectivement, en 4-chloro-butan-2-ol (A) et 3-chloro-3-phénylpropanol (B).

Les chlorures d'acides réagissent avec les oxétanes en formant un mélange de γ -chloroacétates isomères (C).

Des 1,3-diols sont obtenus par hydrolyse acide (E).

En présence d'éthanol et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique, l'oxétane conduit à un γ -hydroxyéther (F).

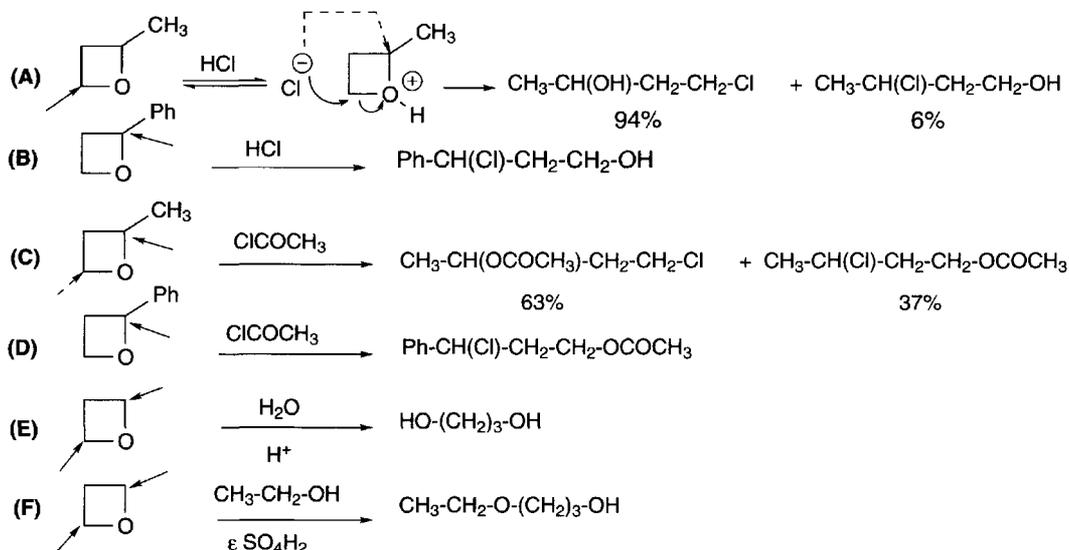


Schéma (4.8)

4.2.1.2 Actions des bases alcalines, des amines, et des organomagnésiens

Ces réactions sont lentes et difficiles. Les rendements sont rarement élevés.

En présence de soude, le cycle est ouvert pour donner le 1,3-propanediol (A). Avec la méthylamine, à 150 °C, le 3-méthylaminopropanol est obtenu (B).

Les organomagnésiens ouvrent le cycle et conduisent à des alcools. Le 2-phényloxétane réagit avec le bromure de méthylmagnésium pour donner, après hydrolyse, le 1-phénylbutan-1-ol (C).

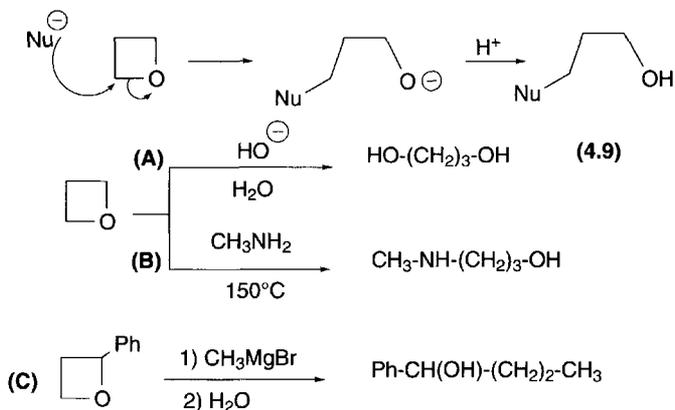


Schéma (4.9)

4.2.2 Oxétan-2-ones, β -lactones ou propiolactones

Les β -lactones sont très facilement hydrolysées en 3-hydroxyacides, en milieu acide. Les mécanismes d'ouverture du cycle dépendent du pH (A). Les acides forts ouvrent le cycle selon le mécanisme classique d'hydrolyse des esters en rompant la liaison O-CO, alors qu'en présence d'acide faible, en milieu faiblement acide, ou neutre, c'est la liaison C-O qui est rompue.

L'alcoolyse est très lente, en milieu neutre, et très rapide, en milieu légèrement acide. Il y a rupture de la liaison C-O et les 3-alkyloxyacides sont formés (B).

L'attaque des réactifs nucléophiles conduit, soit à une rupture de la liaison C-O, soit à celle de la liaison O-CO.

Les alcoolates réagissent pour former des sels de dérivés d'acides 3-alkoxypropioniques (C).

L'ion acétate peut ouvrir l'oxétan-2-one en conduisant au sel de l'acide 3-acétyloxypropionique (D).

Les amines secondaires réagissent avec production de β -aminoacides par rupture de la liaison C-O, et de β -hydroxyamides, résultant de l'attaque du groupe carbonyle (E).

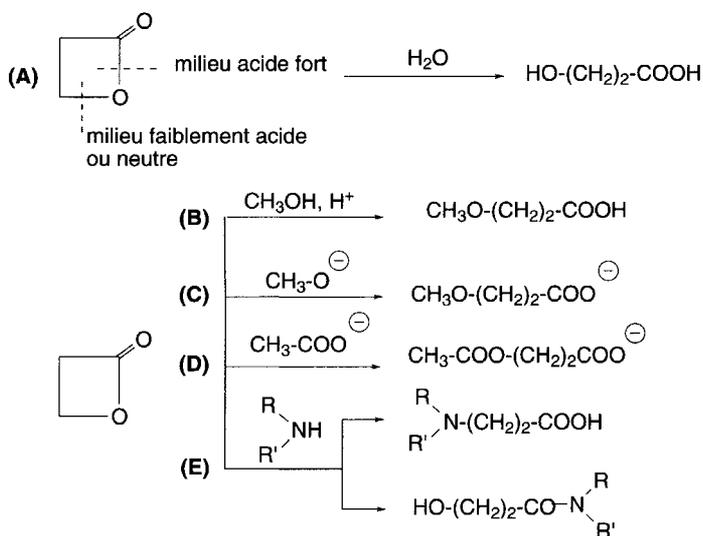


Schéma (4.10)

4.2.3 Thiétanes

Les réactions sont similaires à celles du thiirane, toutefois, l'attaque des nucléophiles est plus difficile. À titre d'exemple, les amines qui permettent l'ouverture du cycle du thiirane à 25 °C, ne réagissent sur les thiétanes qu'à des températures très supérieures.

Les acides conduisent à une polymérisation.

Les amines primaires ouvrent le cycle en produisant des 3-aminothiols (**A**).

Le chlore réagit avec le thiétane à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner un dérivé dichloré, chlorure de 3-chloropropylsulfène (ou monochlorure de 3-chloropropylsulfure) (**B**).

Enfin, comme pour le thiirane, le thiétane peut être oxydé par l'eau oxygénée, d'abord en 1-oxyde (ou sulfoxyde), puis en 1,1-dioxyde (ou sulfone) (**C**).

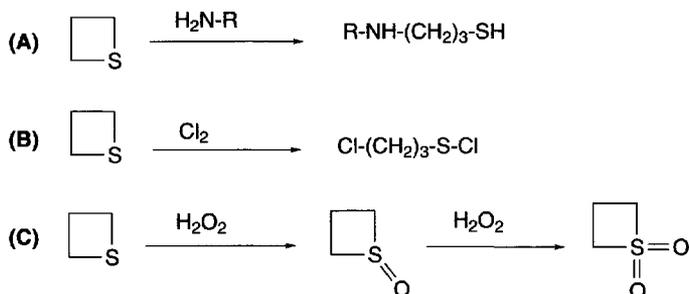


Schéma (4.11)

4.2.4 Azétidines

4.2.4.1 Caractère basique et substitution de NH

L'azétidine est une amine secondaire cyclique dont le **pKa est 11,3**. L'aziridine est une base plus faible (pKa : 7,9).

La substitution du groupe NH par les halogénures d'alkyles en présence d'une base permet l'accès aux *N*-alkylazétidines. L'addition d'une nouvelle molécule d'halogénure d'alkyle forme un sel quaternaire (halogénure de *N*-dialkylazétidinium) qui peut s'isomériser thermiquement en γ -halogénoamines (**A**).

L'azétidine réagit aussi avec les chlorures d'acides pour former les *N*-acylazétidines correspondantes (**B**).

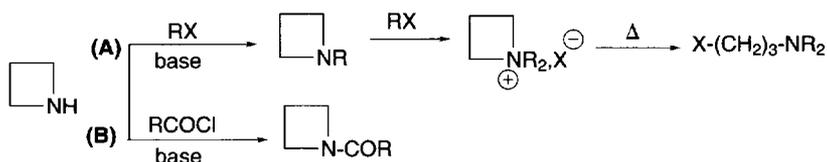


Schéma (4.12)

4.2.4.2 Ouverture du cycle

L'ouverture du cycle des azétidines nécessite, dans la majorité des cas, la formation préalable d'un ion azétidinium. Ainsi l'hydrolyse acide conduit à un sel de γ -aminoalcool (**A**).

Le chlorure d'hydrogène réagit avec l'azétidine pour donner le chlorhydrate de 3-chloropropylamine (**B**).

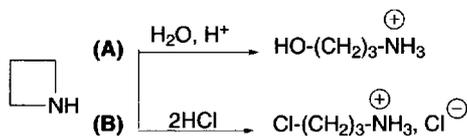


Schéma (4.13)

Les bases n'ouvrent pas facilement le cycle des azétidines.

4.2.5 Azétidin-2-ones ou β -lactames

Le cycle des β -lactames est **facilement ouvert par les réactifs nucléophiles** qui l'attaquent sur le carbone du groupe carbonyle, ce qui lui est spécifique puisque les amides acycliques ou les amides cycliques, de plus grandes tailles, comme la pyrrolidinone, sont très résistants à ce type d'attaques. **Cette propriété est importante pour comprendre le mécanisme d'action des antibiotiques β -lactamiques**. Cette ouverture est facilitée lorsque l'azote cyclique est substitué par un groupe attracteur, ce qui est le cas pour les composés d'origine naturelle, comme les pénicillines ou les céphalosporines.

En présence de soude, des sels de β -aminoacides sont produits (**A**). Les amines aliphatiques conduisent à des amides de β -aminoacides (**B**).

En milieu acide, l'hydrolyse a lieu et donne le β -aminoacide dont dérive l'hétérocycle.

La réduction du groupe carbonyle peut être réalisée par divers réactifs comme les hydrures de mono ou dichloroaluminium (**C**).

Il existe des exceptions à cette facile ouverture du cycle : la 4-acétoxyazétidin-2-one peut réagir avec des nucléophiles chargés, en éliminant un ion acétate, avant d'ajouter le nucléophile (**D**). Certaines céphalosporines (§ 4.3.3) peuvent réagir avec des nucléophiles, avec retrait du groupe acétoxy, sans ouverture du cycle β -lactame.

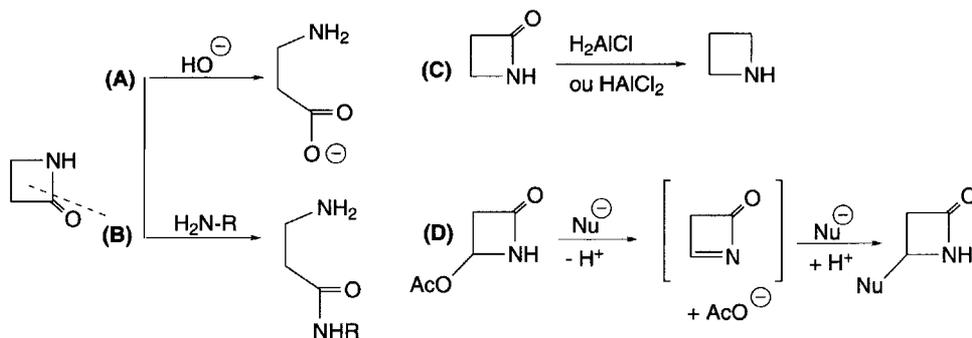


Schéma (4.14)

4.3 Biochimie, composés naturels

4.3.1 Oxétane

Le cycle oxétane est absent dans la nature, sauf dans le cas du taxol.

Le taxol

À la suite de l'étude des constituants de l'extrait de l'if à baies du Pacifique, *Taxus brevifolia*, en 1969, le **taxol (Paclitaxel)**, fut découvert (Fig. 4.1). C'est un composé cytotoxique (toxique pour les cellules) qui possède une activité anticancéreuse chez le rat et antileucémique chez la souris. Sa structure fut élucidée en 1971. C'est un diterpène cyclique du groupe des taxoïdes possédant une chaîne latérale construite à partir d'un β -aminoacide, l'acide 3-amino-2-hydroxy-3-phénylpropionique et d'un cycle oxétane. En raison de la présence d'un atome d'azote dans l'amide, le taxol est parfois considéré comme un pseudo-alcaloïde.

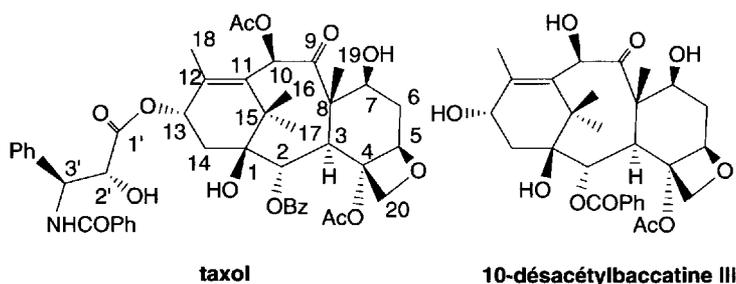


Fig. 4.1

Le taxol agit sur les tubulines, groupes de protéines ubiquitaires (présentes dans toutes les cellules chez tous les eucaryotes) et nécessaires à la formation du fuseau mitotique durant la division cellulaire. Elles sont en équilibre avec leurs formes assemblées, les microtubules. En se liant aux tubulines, le taxol favorise leur assemblage et inhibe leur désassemblage : la mitose est ainsi perturbée. C'est un poison du fuseau. La colchicine, la vinblastine et la vincristine, des alcaloïdes (chapitre 13), font partie de ce groupe de poisons, mais agissent à l'inverse du taxol en bloquant la polymérisation des tubulines.

En raison de l'intérêt thérapeutique suscité par cette molécule, 12 000 ifs américains ont été abattus en 1970 pour extraire 25 kg de ce composé. Les recherches menées en Europe ont permis d'obtenir une autre molécule proche du taxol, la 10-désacétylbaccatine III, à partir des feuilles de l'if, *Taxus baccata L.*, composé présent à raison de 1 g par kg de feuilles sèches. La synthèse du taxol fut effectuée par hémisynthèse à partir de cette substance naturelle. Elle est effectuée en deux parties : la synthèse de la chaîne latérale dérivée d'un β -aminoacide, suivie de sa mise en place sur la 10-désacétylbaccatine III.

La synthèse de la chaîne latérale débute par l'époxydation de Sharpless appliquée au 3-phénylpropèn-2-ol (I). La fonction alcool portée par l'oxirane (II) est ensuite oxydée par le periodate de sodium en acide (III). Le diazométhane le transforme en ester méthylique (IV). Sous l'action d'un azidure, le cycle est ouvert en formant un α -azidoalcool (V). La fonction alcool est alors benzoylée (VI), de manière classique, avant la réduction de la fonction azide par hydrogénation catalysée. L'amine ainsi générée (VII) réagit immédiatement sur le groupe carbonyle du benzoyle, en libérant de nouveau la fonction alcool (VIII) qui est finalement protégée sous forme d'éther par action d' α -chloroéthyléthyléther (**composé A**, schéma 4.15).

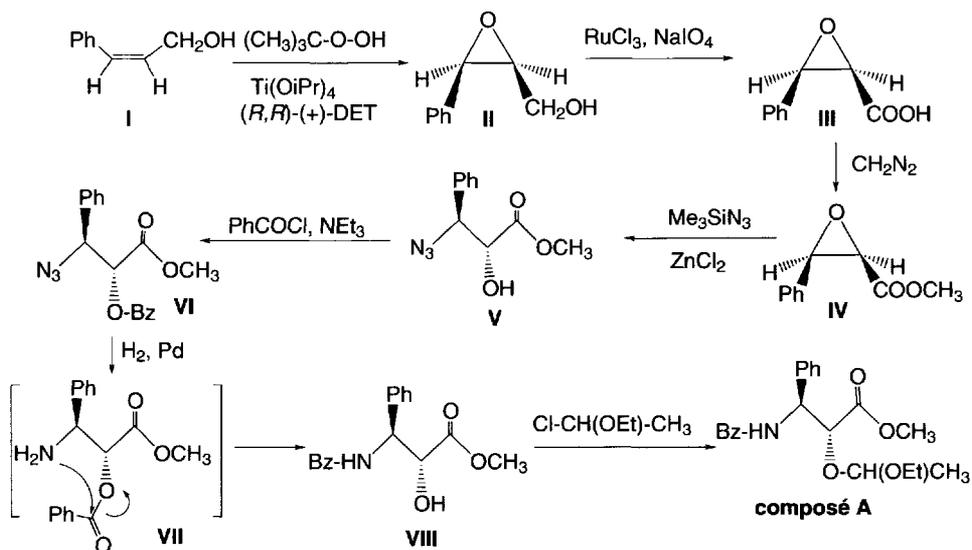


Schéma (4.15)

La fonction alcool en position 7 de la 10-désacétylbaccatine III est d'abord protégée spécifiquement par l'action du triéthylchlorosilane, avant d'acétyle la fonction identique en position 10 par le chlorure d'acétyle (schéma 4.16). Enfin, la transestérification de la fonction ester méthylique du composé A par la fonction alcool en position 13 du composé préparé précédemment à partir de la 10-désacétylbaccatine III est catalysée par le DPC, di(2-pyridyl)carbonate, en présence de 4-diméthylaminopyridine, en conditions douces, ce qui évite, d'une part, les déprotections des groupes hydroxyles, et d'autre part, une réaction avec l'hydroxyle en position 1. Le composé formé est ensuite soumis à une hydrolyse acide pour libérer uniquement la fonction hydroxyle en position 7.

Parmi les intermédiaires d'une des premières hémisynthèses du taxol qui furent testés sur les tubulines, l'un d'eux présentait une activité biologique supérieure au taxol. Une étude structure-activité fut entreprise à partir de ce composé, et une série de dérivés furent synthétisés. L'un d'eux, le taxotère (Docétaxel) (Fig. 4.2) est devenu un médicament anticancéreux (cancers du sein). Le taxol est utilisé dans le traitement des cancers ovariens.

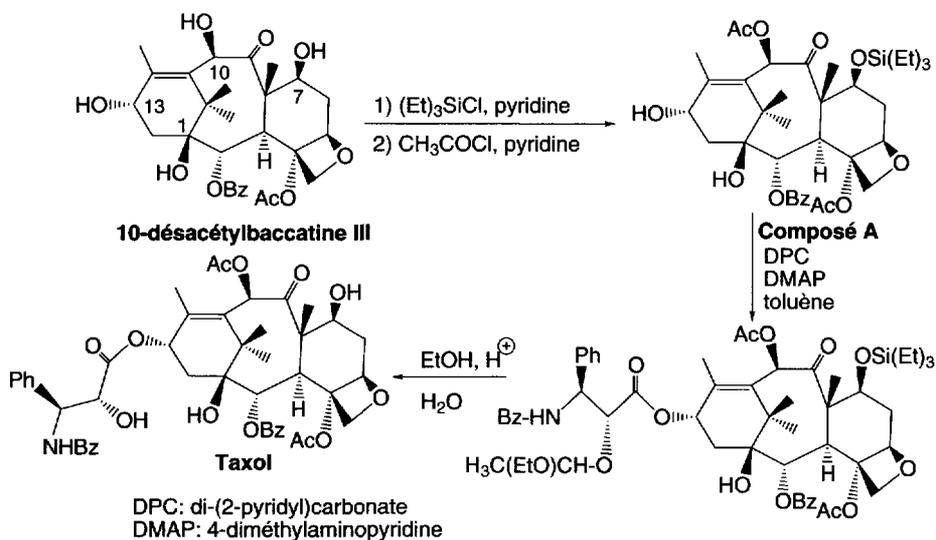


Schéma (4.16)

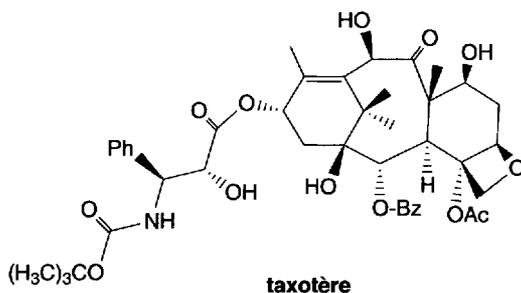


Fig. 4.2

4.3.2 Thiétane

Aucun composé important d'origine naturelle possède cette structure.

4.3.3 Azétidine

Les principaux composés d'origine naturelle, dérivés de l'azétidine, sont les antibiotiques β -lactamiques.

Antibiotiques β -lactamiques ou β -lactames

a. Structures et chimie

C'est en 1928 que **Alexander Fleming** découvrit par hasard que des levures (*Penicillium notatum*) ont la propriété d'empêcher le développement de cultures bactéri-

riennes de *Staphylococci*. La substance qui est à l'origine de cette observation, la pénicilline N, ne fut isolée de la levure *Penicillium notatum* qu'en 1938 par **Chain et Florey**. C'est durant la seconde guerre mondiale, et à la suite de recherches internationales que la **pénicilline G** fut découverte lors de la fermentation de céréales par une levure *Penicillium chrysogenum* prélevée sur un melon moisi (Fig. 4.3).

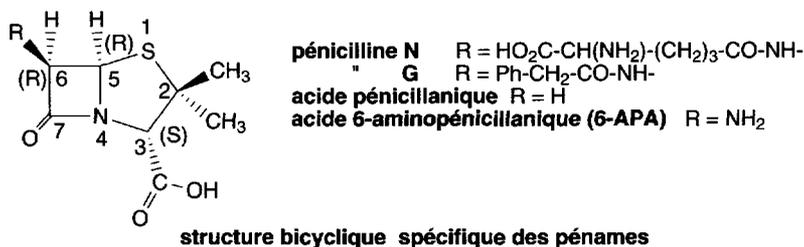


Fig. 4.3

De nombreuses bactéries à Gram+ sont sensibles à la pénicilline G sauf les *Pseudomonas*. D'autres bactéries à Gram+, sur lesquelles l'antibiotique est d'abord actif, deviennent résistantes par mutation, ce qui a stimulé la recherche d'autres molécules à activité antibiotique.

En 1945, le **professeur Brotzu**, étonné par la relative pauvreté en germes pathogènes de l'eau de mer puisée près des déjections urbaines, émit l'hypothèse selon laquelle des substances antibiotiques pouvaient y être présentes. C'est ainsi qu'il découvrit un champignon, *Cephalosporium genus*, dans l'eau prélevée près d'une bouche d'égout, dans la mer, en Sardaigne, et qui sécrétait des substances empêchant la croissance bactérienne. Parmi elles, fut isolée la **céphalosporine C**, qui agit, à la fois, sur les bactéries Gram- et sur les micro-organismes qui présentent une résistance à la pénicilline (Fig. 4.4).

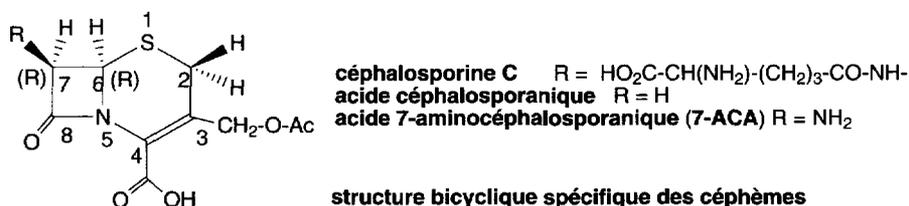


Fig. 4.4

Généralement, les **pénicillines** et les **céphalosporines** forment la famille des **antibiotiques β-lactamiques** mais des composés de structures plus éloignées, lui sont rattachés. C'est le cas, d'une part, des **oxacéphèmes** et **carbapénèmes** dans lesquels l'atome de soufre du cycle accolé au cycle β-lactame est remplacé, respectivement, par un atome d'oxygène ou de carbone, et, d'autre part, des **nocardicines** et **monobactames** (ou **sulfazécines**) qui ont des structures monocycliques β-lactamiques (Fig. 4.5).

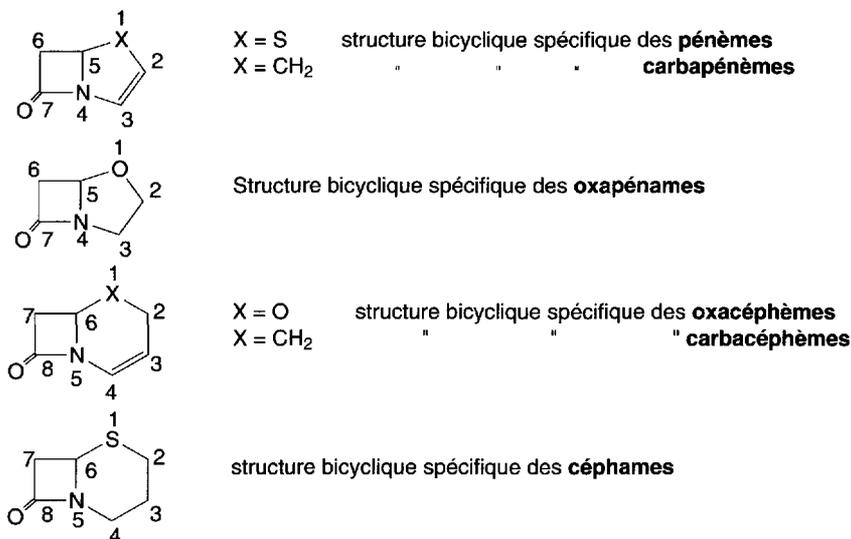


Fig. 4.5

Les pénicillines naturelles sont des amides de l'**acide 6-aminopénicillanique (6-APA)**. Leur structure bicyclique, appelée **pénème**, est constituée **d'un cycle β -lactame accolé à un cycle thiazolidine**. Lorsqu'il y a une insaturation dans le cycle thiazolidine, le système bicyclique prend le nom de **pénème**.

Si l'atome de soufre est échangé avec un atome de carbone, le nom de la structure bicyclique est gardé, mais un préfixe « **carba** » est ajouté. Il est précédé du chiffre correspondant à la position de l'atome échangé : dans le cas indiqué, il s'agit d'un **1-carbapénème**.

Les analogues de la céphalosporine C sont des dérivés de l'**acide céphalosporanique** (ou acide (6*R*, 7*R*)-3-acétoxyméthyl-7-aminocéphème-4-carboxylique) (Fig. 4.4) et le système bicyclique dont elles sont issues est constitué **d'un cycle β -lactame et d'un cycle dihydrothiazine** appelé **céphème**. La position de la double liaison dans le cycle thiazine est indiquée par la lettre grecque Δ , Δ^3 -céphème ou Δ^3 -céphalosporine. Lorsque le soufre est remplacé par un atome d'oxygène, le terme **1-oxacéphème** est alors utilisé.

Les **nocardicines** sont des dérivés de l'**acide 3-aminonocardicinique** (Fig. 4.6). Enfin, les **monobactames** ont le cycle β -lactame comme structure de base, et sont **des dérivés des acides 3-acylamino-2-oxo-azétidine-1-sulfoniques**. Seuls, les énantiomères (3*S*) des monobactames, composés naturels, sont des antibiotiques. Les énantiomères (3*R*), synthétiques, sont inactifs. Dans les pénicillines, les carbones 3, 5, et 6 sont asymétriques et ont les configurations (3*S*), (5*R*), et (6*R*). La tension élevée du cycle β -lactame, par rapport à celles des cycles à 5 ou 6 chaînons, est à l'origine de sa haute réactivité envers les groupes nucléophiles (§ 4.2.5). Cette propriété intrinsèque est augmentée par la présence du cycle thiazolidine.

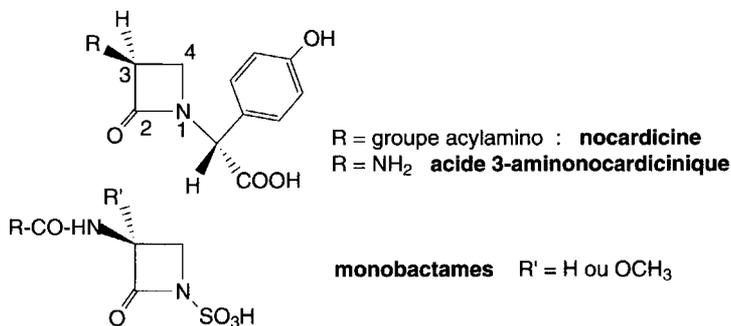


Fig. 4.6

Les céphalosporines sont encore plus réactives. Comparée à celle des pénicillines, la liaison N-CO du cycle β -lactame des céphalosporines est plus faible donc plus facilement attaquée par les agents nucléophiles. En effet, aux effets électroattracteurs du soufre, du carbonyle et du groupe carboxy, s'ajoute, dans le cas des céphalosporines, une résonance du groupe énamine du cycle dihydrothiazine, qui affecte une charge positive sur l'azote dans une des formes limites (schéma 4.17). Il faut noter que l'absence de coplanarité du cycle β -lactame due, en particulier, à la présence des hétérocycles qui y sont accolés ne permet pas une résonance du groupe amidique ce qui n'exclut pas l'effet inducteur accepteur du groupe carbonyle.

Les bases alcalines, les alcools et les amines primaires ou secondaires ouvrent le cycle β -lactame en produisant respectivement des sels, des esters, et des amides des **acides céphalosporoïques**.

En revanche, les céphalosporines sont assez stables en milieu acide.

Les céphalosporines, acides α , β -insaturés, ont des pKa compris entre 1,5 et 2,7 selon la nature de R. Elles peuvent former des sels et des esters.

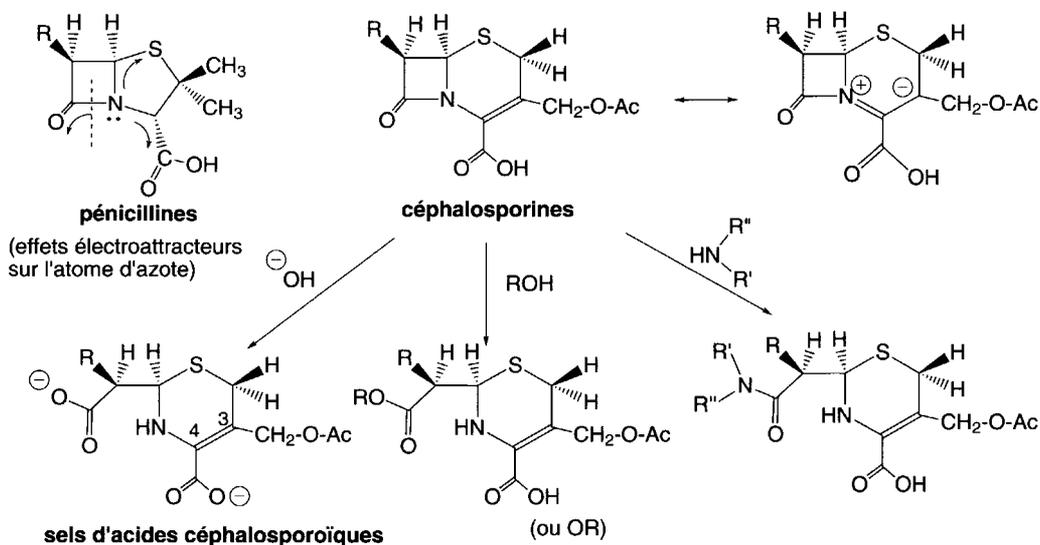


Schéma (4.17)

Dans un solvant polaire, la liaison entre CH_2 et le groupe acétate, en position 3 de la dihydrothiazine se trouve ionisée (schéma 4.18) et conduit à un carbocation allylique stabilisé par résonance, lequel peut réagir sur la pyridine pour former une bétaine, ou se cycliser en lactone dans l'acétone en milieu acide. Cette dernière réaction acidocatalysée peut avoir lieu *in vivo*. Les estérases permettent l'hydrolyse en alcools correspondants.

Les céphalosporines réagissent très facilement avec des agents nucléophiles azotés ou sulfurés, en conditions douces, en formant les dérivés correspondants par substitution du groupe acétate.

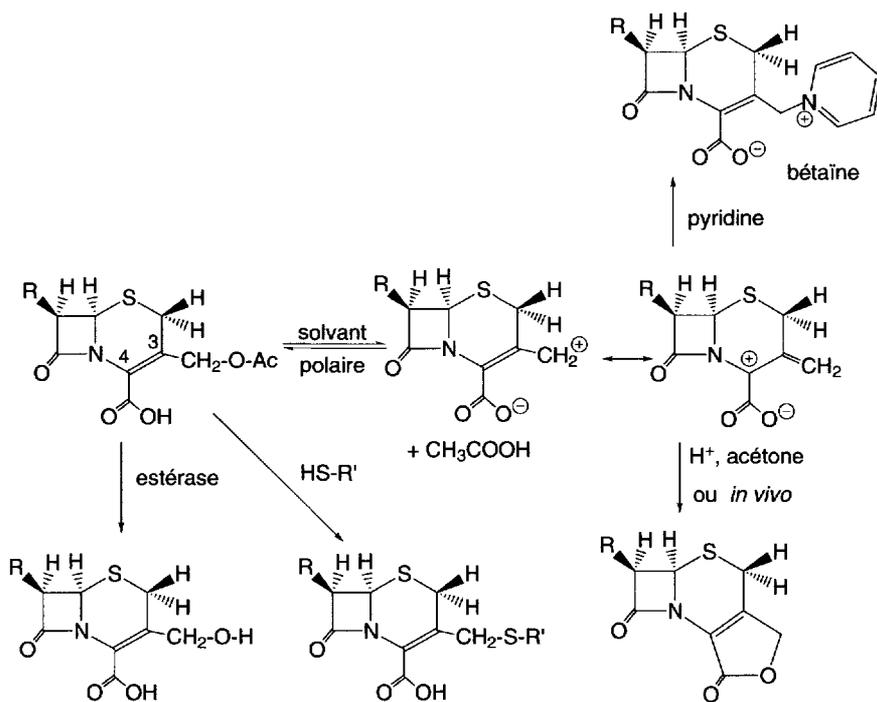


Schéma (4.18)

b. Mode d'action des β -lactames

Le mode d'action des pénicillines est basé sur l'**inhibition de la transpeptidation et de la DD carboxypeptidation**, dernières étapes dans le processus d'élaboration du **peptidoglycane** qui est une structure fondamentale de la membrane bactérienne.

Le peptidoglycane est constitué d'une chaîne de glycanes (Fig. 4.7) dans lesquels sont alternés le N -acétyl glucosamine (**G**) et l'acide N -acétyl muramique (**M**). Des tétrapeptides (L)-alanine-acide (D)-glutamique-(L)-lysine-(D)-alanine sont liés à la fonction carboxyle de l'acide N -acétyl muramique (**M**). Ces entités sont elles-mêmes retenues entre elles par un pentapeptide constitué uniquement de glycines. Les liaisons sont assurées d'une part, par un groupe NH_2 de la chaîne latérale d'une lysine et d'autre part par le COOH terminal de la D-alanine du tétrapeptide.

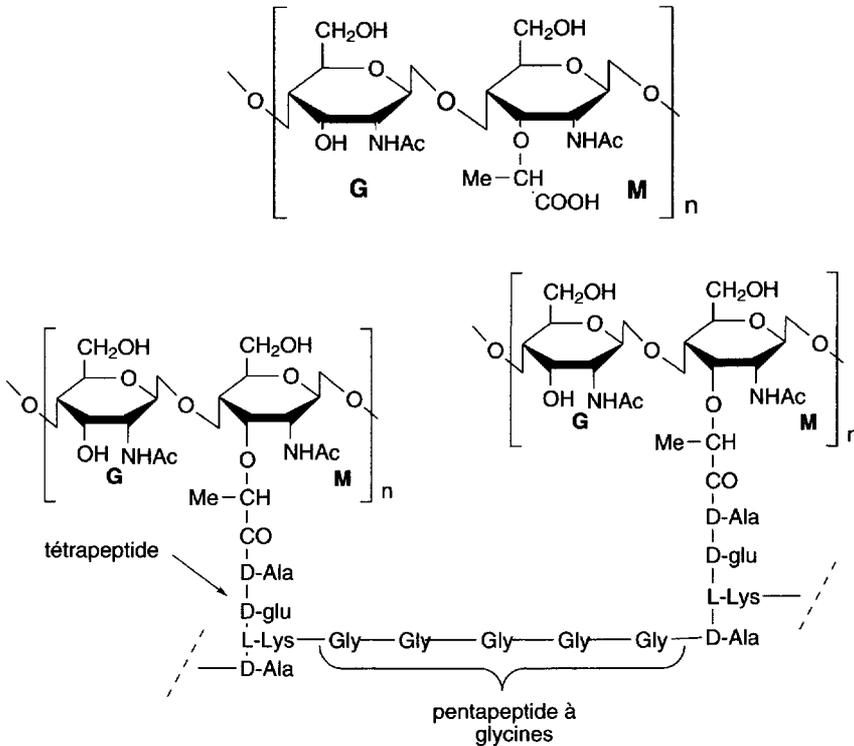


Fig. 4.7

La dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane chez le *Staphylococcus aureus* consiste à créer la liaison entre le pentapeptide à glycines et l'alanine de l'UDP-N-acétyl muramylpentapeptide (schéma 4.19). Ce dernier est constitué d'une unité N-acétyl muramique et d'un pentapeptide lié à la fonction carboxyle, (L)-Ala-(D)-Glu-(L)-Lys-(D)-Ala-(D)-Ala, soit une (D)-alanine de plus que le tétrapeptide du peptidoglycane. Cette étape nécessite donc l'expulsion de cette D-alanine supplémentaire avec formation de la liaison au pentapeptide à glycines. La transpeptidation a pour rôle le retrait de cette D-alanine et la DD-coxypeptidation, la création de la liaison au pentapeptide à glycines.

Les β -lactames ont un effet bactériostatique et interviennent comme **inhibiteurs compétitifs** des enzymes **responsables de cette dernière étape de la biosynthèse**. Les récepteurs des β -lactames sont des protéines enzymatiques (**PBP** : penicillin binding protéins ou **PFP** : protéines fixant la pénicilline). Après un parcours complexe, les β -lactames sont retenus aux PFP par trois sites de fixation : un site basique correspondant à une arginine permettant une liaison ionique avec le groupe carboxy du β -lactame, un second site qui retient la chaîne acylamino (sites non représentés sur le schéma 4.19) et un troisième site, actif, à l'origine de l'hydrolyse de l'azétidinone de l'antibiotique. Ce site fait intervenir trois résidus d'acides aminés de la protéine, une sérine (groupe OH), une histidine (groupe imidazolyle), l'acide aspartique (groupe carboxy). Le mécanisme d'ouverture de l'azétidinone du β -lactame est indiqué dans le schéma 4.20.

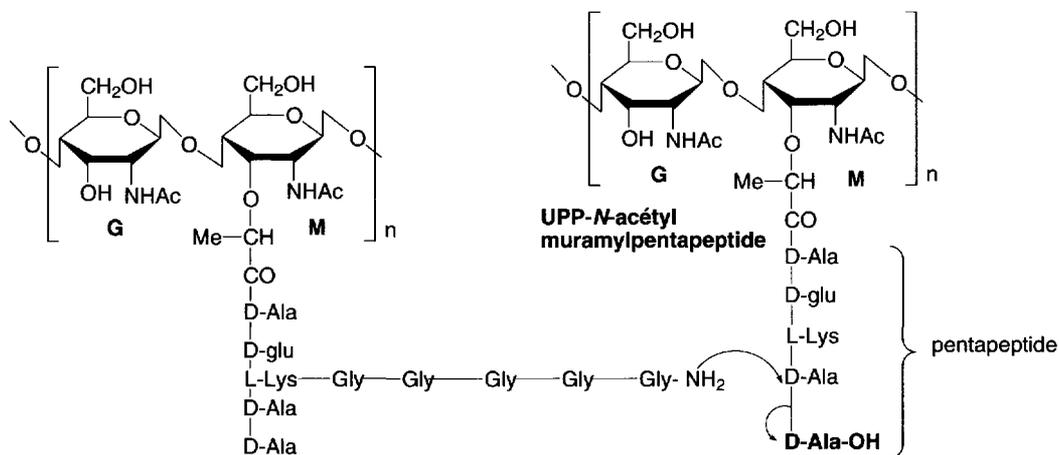


Schéma (4.19)

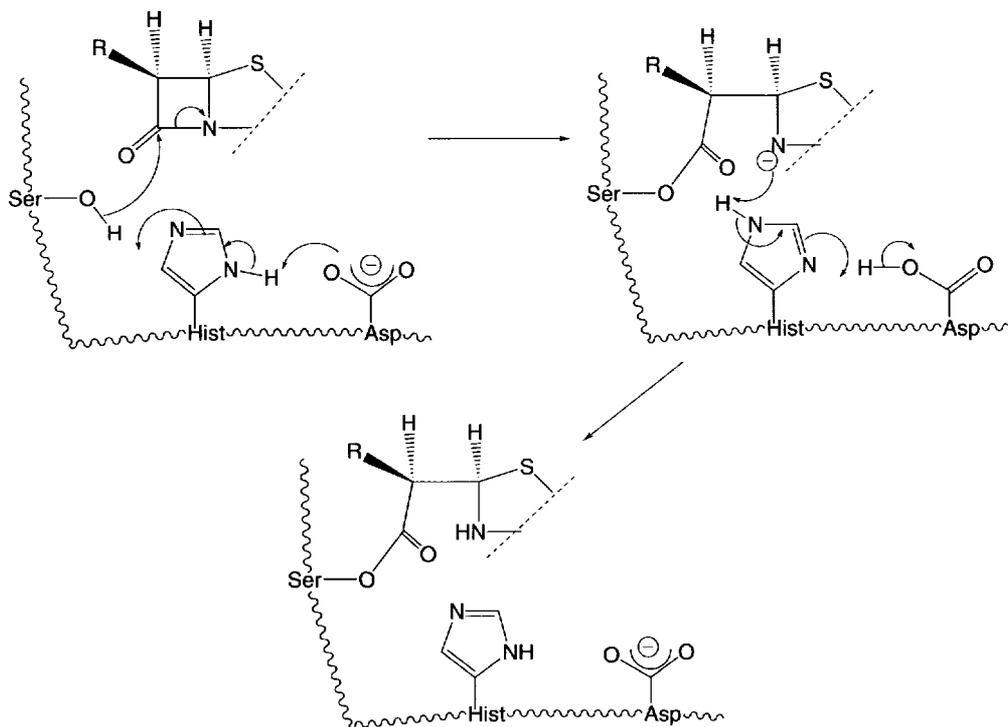


Schéma (4.20)

Les enzymes responsables de la biosynthèse du peptidoglycane incorporent l'antibiotique en raison de son analogie structurale avec une séquence **acyl-(D)-alanyl-(D)-alanine** entrant normalement dans la biosynthèse. L'antibiotique se retrouve donc dans le site actif de l'enzyme où un groupe nucléophile OH d'une sérine attaque et ouvre le cycle β -lactame en créant un système enzymatique incapable de

poursuivre la catalyse normale. Ce processus agit principalement sur les bactéries en cours de développement. La paroi bactérienne détruite, son contenu est dispersé et la bactérie meurt. Le peptidoglycane n'existe pas chez les mammifères ce qui explique la possibilité d'utiliser les antibiotiques chez l'Homme.

Bien entendu, les micro-organismes qui produisent les antibiotiques ne débutent la biosynthèse de ces derniers qu'après leur propre phase de développement, afin d'éviter leur suicide ! Par ailleurs, ils synthétisent des **β -lactamases** qui ont la propriété de détruire les cycles β -lactames de leur propre environnement. C'est aussi ces enzymes qui sont utilisées par les bactéries à Gram-, et celles qui développent une résistance à ces antibiotiques afin de se protéger de leur action.

c. Productions des β -lactames

La production de nombreuses pénicillines est réalisée industriellement par fermentation de solutions de glucose, de lactose ou de mélanges de sucres, additionnées de sulfate d'ammonium, à l'aide de champignons (ou levures) de *Penicillium chrysogenum*.

Lorsque des acides acétiques α -substitués sont ajoutés dans la cuve de fermentation, diverses pénicillines sont produites avec des chaînes latérales portant le groupe acétyle α -substitué de l'acide utilisé.

Lorsque la fermentation est terminée, le contenu de la cuve est filtré, refroidi à 0 °C, puis acidifié par addition d'acide sulfurique ou phosphorique afin de libérer la pénicilline de son sel. Elle est immédiatement extraite par l'acétate de butyle ou d'amyle. Après addition d'acétate de sodium ou de potassium, le sel correspondant de pénicilline est de nouveau formé. Il cristallise et est collecté par filtration.

La biosynthèse de la pénicilline N (schéma 4.21) est le résultat de la cyclisation d'un tripeptide δ -(D- α -aminoadipyl)-L-cystéinyl-D-valine catalysée par l'isopénicilline N-synthétase. C'est l'isopénicilline N qui est d'abord formée.

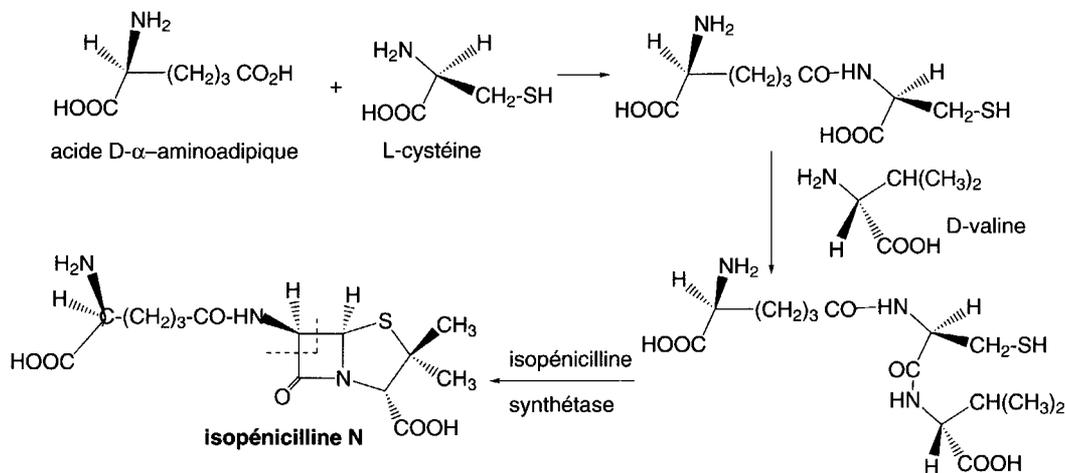


Schéma (4.21)

L'inversion de la configuration du carbone asymétrique de l'acide aminé de sa chaîne latérale conduit finalement à la pénicilline N.

Par addition d'acide α -phénylacétique ou d'acide α -phénoxyacétique, dans la cuve de fermentation, la pénicilline G ou la pénicilline V sont respectivement préparées.

Afin d'obtenir, par **hémisynthèse, des pénicillines** d'activités différenciées, ayant des chaînes latérales variées, le retrait de la chaîne latérale des pénicillines G et V, les plus facilement obtenues par fermentations, est effectué, soit par l'action d'une enzyme, la pénicilline G acylase, immobilisée sur un support solide, soit par une méthode chimique reportée dans le schéma 4.22.

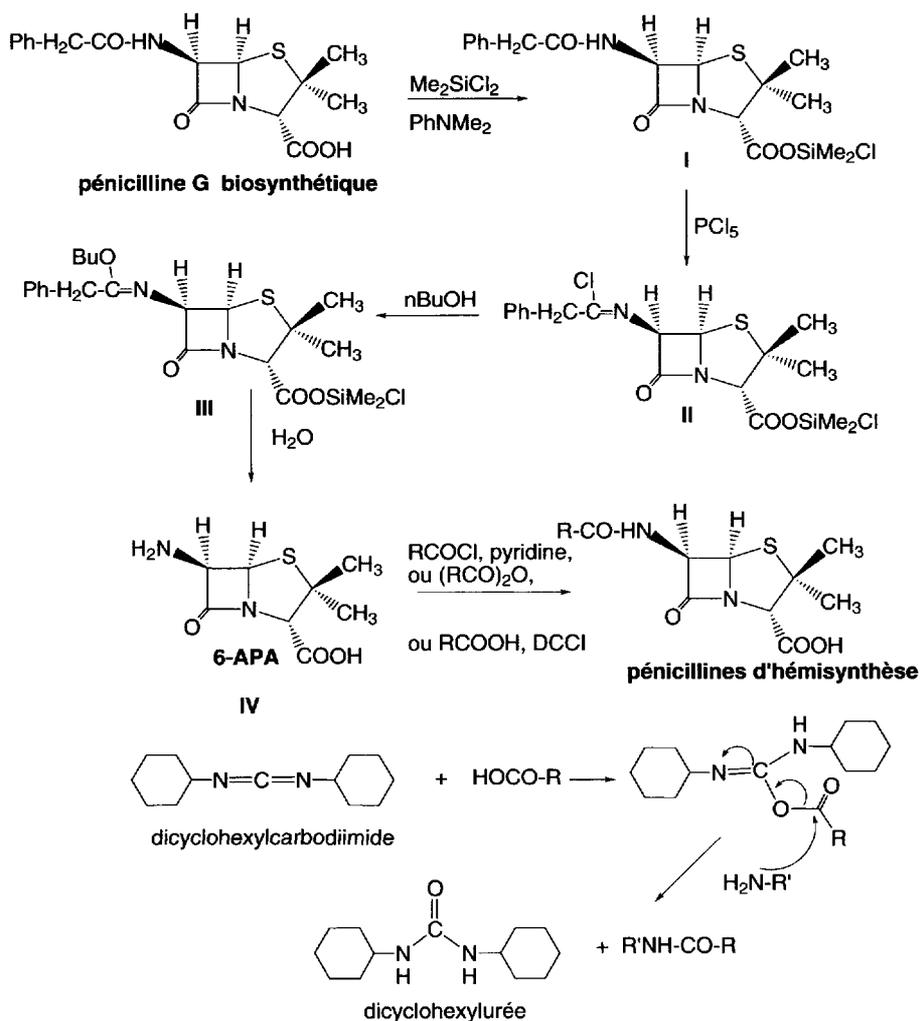


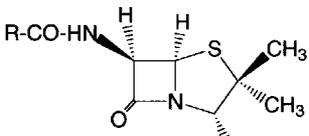
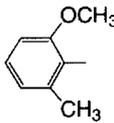
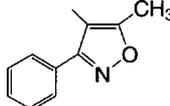
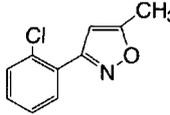
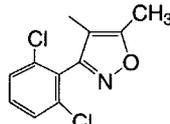
Schéma (4.22)

La pénicilline G biosynthétique est traitée par le dichlorodiméthylsilane, en présence de *N,N*-diméthylaniline, afin de protéger la fonction acide sous forme d'un ester de chlorodiméthylsilyle (I). En présence de pentachlorure de phosphore, la fonction amide du composé I est transformée en fonction chlorimine (II). Celle-ci réagit avec le *n*butanol pour former l'imidate (III) qui est hydrolysé en même temps que la fonction ester pour donner le composé IV, **acide 6-aminopénicillanique (6-APA)** dont les fonctions amine et acide sont libres. L'acylation de ce composé, par un chlorure d'acide, un anhydride d'acide, ou un acide en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) conduit aux pénicillines hémisynthétiques.

Le mécanisme d'action de la DCC est présenté.

Certaines bactéries résistantes, comme le staphylocoque doré, utilisent une enzyme, **la pénicillinase**, pour ouvrir le cycle β -lactame entre CO et N et rendre ainsi inactive la pénicilline. Des pénicillines d'hémisynthèse, résistantes à la pénicillinase, sont présentées dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1

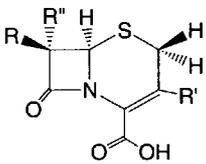
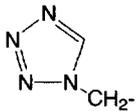
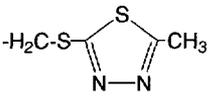
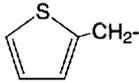
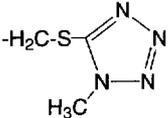
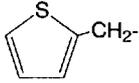
 <p style="text-align: center;">pénicillines</p>			
Pénicillines naturelles	R =	Pénicillines d'hémisynthèse résistantes à la pénicillinase	R =
G	Ph-CH ₂		
F	CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂	Méticilline	
K	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CH ₂ -		
N	HOOC-CH(NH ₂)-(CH ₂) ₃ -		
X	<i>p</i> (HO)Ph-CH ₂ -	Oxacilline	
V	Ph-O-CH ₂ -		
		Cloxacilline	
			
		Dicloxacilline	

La céphalosporine C peut être préparée chimiquement à partir de pénicillines G, mais il est moins coûteux de la produire par fermentation en utilisant *Acremonium chrysogenum* comme levure. La biosynthèse s'effectue *via* la formation de la pénicilline N.

Plusieurs méthodes chimiques permettent de passer du cycle thiazolidine des pénicillines au cycle dihydrothiazine des céphalosporines : réarrangement de *Curtius* effectué sur des dérivés de la fonction acide en position 3, à partir du sulfoxyde obtenu par oxydation du soufre cyclique par le periodate de sodium et de réarrangement, ou thermolyse du sulfoxyde de 6-épépénicilline N (pénicilline dont la configuration du carbone en position 6 est inversée).

Le retrait de la chaîne latérale en position 7 des céphalosporines qui conduit à l'acide céphalosporanique ne peut pas être effectué par une méthode enzymatique. On emploie une méthode chimique semblable à celle utilisée pour obtenir le 6-APA, à partir de la pénicilline G (schéma 4.22). De nouvelles acylations chimiques permettent de créer diverses céphalosporines d'hémisynthèse qui ont des activités plus variées que les produits naturels. Par ailleurs, et dans le même but, des céphalosporines dont les substituants en positions 3 et 7 sont différents de ceux des produits naturels ont aussi été préparées (Tableau 4.2).

Tableau 4.2

 céphalosporines			
Céphalosporines	R	R'	R''
Céfazoline			H
Céfalotine		-CH ₂ OAc	H
Céfaclor	Ph-CH(NH ₂)-	-Cl	H
Céfamandole	Ph-CH(OH)-		H
Céfoxitine		-CH ₂ -O-CO-NH ₂	OCH ₃

Les synthèses totales de diverses pénicillines et de céphalosporines ont été effectuées. Elles n'ont pas d'intérêt industriel pour des raisons de coût, mais, hors le challenge qu'elles représentaient pour les chimistes, elles ont permis d'assurer les structures des composés naturels.

Dans le schéma 4.23, la synthèse totale de la **pénicilline V** est décrite. La D-pénicillamine réagit par ses fonctions thiol et amine avec le composé **I** pour former un cycle thiazolidine (**II**). Le composé **I** a sa fonction amine protégée par le groupe phthalimido.

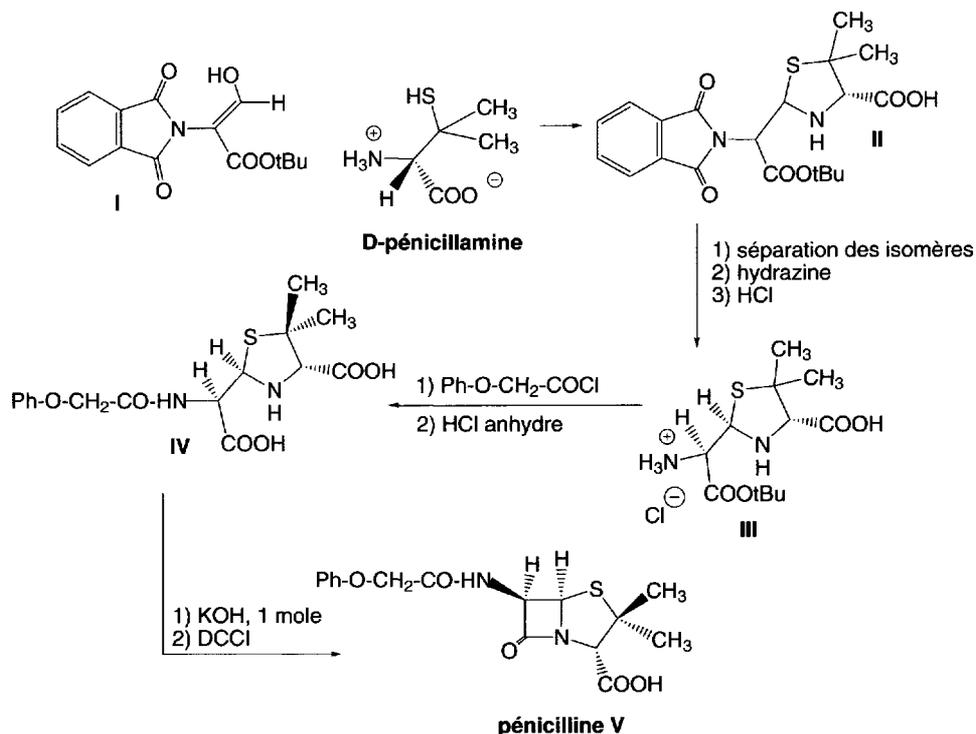


Schéma (4.23)

Après séparation des diastéréoisomères formés dans cette réaction, celui qui convient est soumis à l'hydrazinolyse, selon la réaction de *Gabriel*, pour libérer la fonction amine qui est transformée en chlorhydrate (**III**). Elle est acylée par le chlorure de l'acide phénoxyacétique et, en présence de chlorure d'hydrogène, la fonction acide du groupe ester de *t*butyle est libérée (**IV**). L'addition d'une mole de potasse permet de former le sel de la fonction acide la plus forte, celle qui est portée par l'hétérocycle. C'est un moyen de l'empêcher de réagir avec le DCC, lequel permet la formation du cycle β -lactame.

La synthèse totale des céphalosporines, effectuée par Woodward et al. (1966), et décrite dans le schéma 4.24, débute par la formation d'un cycle thiazolidine comme pour les pénicillines, à partir de la L-cystéine (**I**), mais ici, le composé carbonylé utilisé n'est pas un aldéhyde mais l'acétone (**II**).

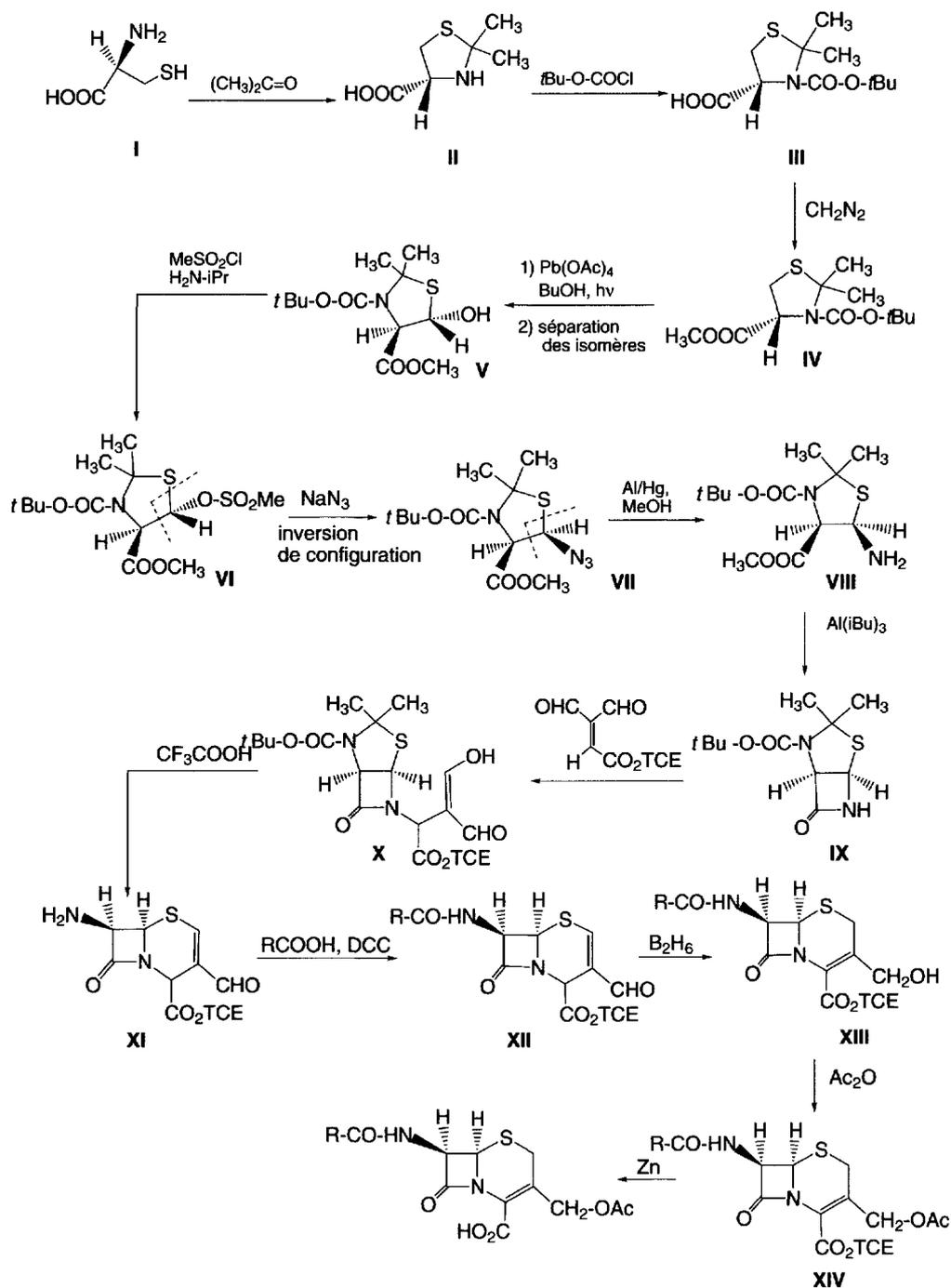


Schéma 4.24

La fonction NH du cycle est ensuite protégée sous forme de carbamate de *t*butyle (III) et, enfin, le diazométhane estérifie la fonction acide (IV). Sous l'action du tétracétate de plomb, en présence d'alcool *t*butylique et de rayonnement UV, la fonction alcool est mise en place sur le méthylène en α de l'atome de soufre cyclique. Après séparation des diastéréoisomères (V), la transformation de cette fonction en méthylsulfonate (VI) favorise l'attaque de l'anion azidure ; cette réaction s'effectue avec inversion de configuration.

L'azide (VII) est réduit en amine (VIII) par l'hydrogène naissant, fourni par la réaction du méthanol sur l'alliage Al/Hg. Le triisobutylaluminium intervient ensuite pour former le cycle β -lactame (IX). Par une réaction d'addition de *Michaël* du groupe NH du composé IX sur un dialdéhyde ester α,β -insaturé, le composé X est formé (TCE = groupe de protection de fonction acide, 2,2,2-trichloroéthyle).

L'action de l'acide trifluoroacétique sur le composé X permet la réaction inverse de la formation du cycle thiazolidine avec libération des fonctions thiol et amine, et la formation du cycle dihydrothiazine (XI) par addition du groupe thiol sur une fonction aldéhyde, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau.

La fonction amine est alors acylée par un acide sous l'action du DCC (XII). La fonction aldéhyde du nouveau cycle est réduite par le diborane B_2H_6 , cette réaction s'accompagne de l'isomérisation de la double liaison en raison de la conjugaison avec la fonction acide qui la stabilise (XIII).

L'anhydride acétique estérifie la fonction alcool produite (XIV). L'acide acétique formé dans cette réaction attaque le zinc pour donner de l'hydrogène naissant qui permet la déprotection de l'ester de trichloroéthyle et conduit à la céphalosporine.

La réaction d'un cétène avec une imine conduit à un cycle β -lactame (§ 4.1.3.3). Cette réaction est à la base d'une **autre synthèse des céphalosporines** (schéma 4.25).

Dans ce cas, un azidocétène est préparé *in situ* par action d'une base sur le chlorure de l'acide azidoacétique et réagit avec une thiazine pour donner, en une étape, le 7 α -azidocéphème qui est ensuite réduit par hydrogénation catalytique en 7 α -aminocéphème. Afin d'obtenir la stéréochimie des produits naturels, ce composé est d'abord converti en base de *Schiff* à l'aide du *p*-nitrobenzaldéhyde. À -80 °C, en présence de phényllithium, elle s'isomérisse. Enfin, une hydrolyse catalysée par l'acide acétique conduit à l'**acide (\pm)-7-aminocéphalosporanique**. Si l'on utilise, dans cette réaction, un iminophosphonoacétate à la place de la thiazine, le dérivé du cycle β -lactame peut subir une réaction de *Wittig-Horner* qui permet d'obtenir des **hétérocéphèmes** (schéma 4.26).

L'**acide clavulanique**, qui est un **pénème**, est produit par *Streptomyces clavuligerus*. C'est un puissant inhibiteur de β -lactamase, et un très faible antibactérien. Il est donc utilisé en association avec d'autres antibiotiques sensibles à la β -lactamase, comme l'**amoxicilline** pour former le médicament appelé **Augmentin**.

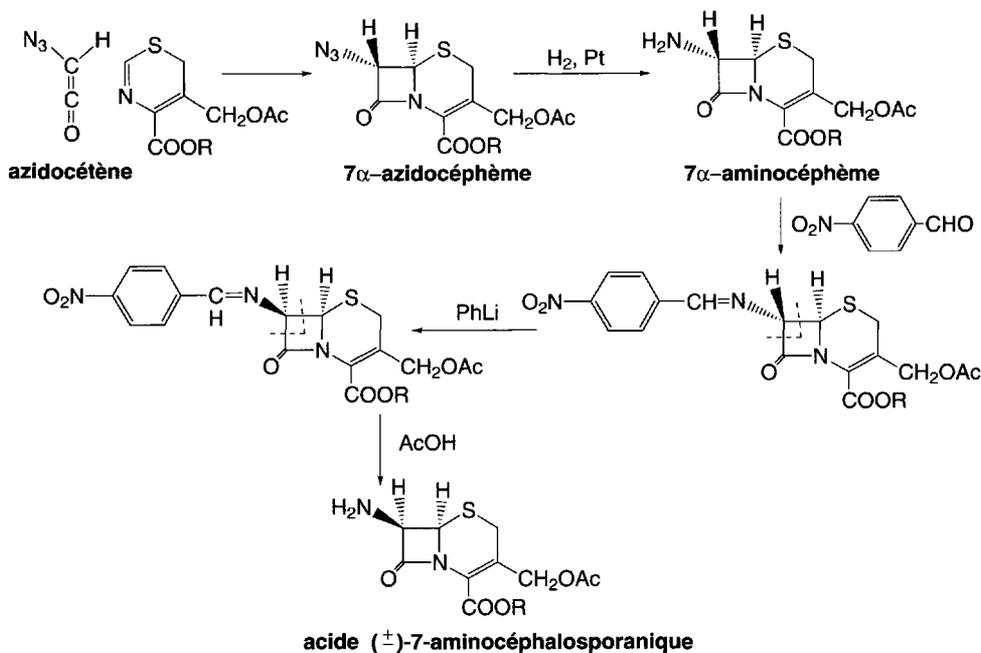


Schéma (4.25)

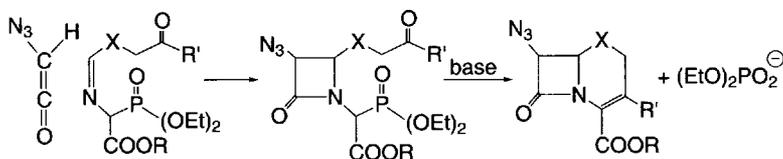


Schéma (4.26)

L'acide clavulanique, et plus particulièrement son cycle β -lactame, est reconnu par les β -lactamases bactériennes. Elles s'y associent à leur site actif par création d'une liaison covalente, et bloquent ainsi toute activité enzymatique normale. Ce composé est donc un inhibiteur KCat ou substrat suicide.

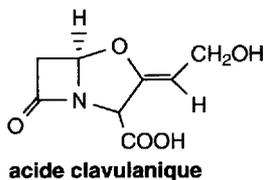


Fig. 4.8

5. Furanes, pyrroles, et thiophènes

5.1 Synthèses

5.1.1 Synthèses communes

- 5.1.1.1 À partir d' α -dicétones
- 5.1.1.2 À partir de 1,4-dicétones
- 5.1.1.3 À partir de bis-acétylènes

5.1.2 Synthèses spécifiques

5.1.2.1 Furanes

- a. À partir des sucres
- b. À partir de composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés
- c. À partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés
- d. Cyclisation de cétones alléniques
- e. Par la réaction de *Diels-Alder* effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3-oxazoles

5.1.2.2 Pyrroles

- a. À partir d' α -halogénocétones et d'esters β -cétoniques, par réactions avec l'ammoniac ou des amines primaires
- b. À partir d' α -aminocétones ou α -aminoesters, et de composés 1,3-dicarbonylés
- c. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycinates
- d. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d' α -aminocétones

5.1.2.3 Thiophènes

- a. À partir de butane, butadiène ou butènes, et du soufre
- b. À partir d'acétylène ou de 1,3-diynes
- c. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonylés ou les aldéhydes β -chlorovinyls, en présence d'une base
- d. Réactions des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium

5.1.2.4 *Tétrahydrofuranes et γ -butyrolactones*

- a. Cyclodéshydratation de 1,4-diols
- b. Réduction des furanes ou des dihydrofuranes
- c. Par cyclisation radicalaire d'éthers allyliques β -bromés
- d. Préparation de tétrahydrofuranes α -iodométhylés
- e. Synthèse de la γ -butyrolactone

5.1.2.5 *Tétrahydropyrroles ou pyrrolidines*

- a. Réductions des pyrroles
- b. Cyclisations de *N*-chloroalkylamines par photolyse ou par action de sels ferreux
- c. Réaction intramoléculaire par chauffage de dérivés azotés portant deux doubles liaisons (éne réaction)

5.1.2.6 *Pyrrolidin-2-ones, 2-pyrrolidones ou γ -lactames***5.2 Propriétés chimiques**

- a. Caractère aromatique du pyrrole
- b. Caractères aromatiques du thiophène et du furane

5.2.1 Pyrroles**5.2.1.1** *Acidité, basicité, N- et C-méallations du pyrrole***5.2.1.2** *Arylations par des réactions catalysées par le palladium***5.2.1.3** *Actions des réactifs électrophiles*

- a. Généralités
- b. Action des acides forts
- c. Nitration
- d. Halogénéation
- e. Acylation
- f. Alkylation
- g. Sulfonation
- h. Condensation avec les aldéhydes et les cétones
- i. Réaction de Mannich
- j. Réaction de couplage avec les sels de diazonium
- k. Réactions avec le dichlorocarbène

5.2.1.4 *Réaction avec les réactifs nucléophiles***5.2.1.5** *Réactions électrocycliques***5.2.1.6** *Réductions***5.2.1.7** *Oxydations***5.2.1.8** *Ouverture du cycle***5.2.2** Furanes**5.2.2.1** *Actions des réactifs électrophiles*

- a. Protonation
- b. Nitration
- c. Sulfonation
- d. Halogénéation
- e. Acylation et alkylation
- f. Condensation avec les aldéhydes et cétones, en milieu acide
- g. Réaction de Mannich
- h. Réaction avec les sels diazonium

5.2.2.2 Réactions d'addition des carbènes

5.2.2.3 Dérivés organométalliques

5.2.2.4 Réactions électrocycliques

5.2.2.5 Réaction des réactifs nucléophiles

5.2.2.6 Réduction

5.2.3 Thiophènes

5.2.3.1 Réactions avec les réactifs électrophiles

a. Protonation

b. Nitration

c. Sulfonation

d. Halogénéation

e. Acylation

f. Alkylation

g. Condensation avec les aldéhydes et cétones

h. Condensation avec les ions iminium

i. Réactions avec les sels de diazonium

5.2.3.2 Action des carbènes

5.2.3.3 S-alkylation

5.2.3.4 S-oxydation

5.2.3.5 Action des réactifs nucléophiles

5.2.3.6 Dérivés organométalliques et réactions catalysées par le palladium

5.2.3.7 Réductions

5.2.3.8 Réactions radicalaires

5.2.3.9 Réactions électrocycliques

5.3 Biochimie, composés naturels

5.3.1 Pyrrole (hors alcaloïdes)

5.3.1.1 Acides α -aminés : proline et hydroxyproline

a. Synthèse de la L-proline

b. Biosynthèse et métabolisme de la L-proline

c. Synthèses et biosynthèse de la L-hydroxyproline

5.3.1.2 Phéromones

5.3.1.3 Prodigiosines

5.3.1.4 Généralités sur les composés cycliques tétranucléaires biologiques

5.3.1.5 Porphine et porphyrines

5.3.1.6 Hémoglobine et myoglobine

a. Structure et fonctions

b. Principales propriétés chimiques

c. Biosynthèse de l'hème chez les mammifères

d. Synthèses des porphyrines

5.3.1.7 Systèmes tétranucléaires pyrroliques acycliques

5.3.1.8 Cytochromes de types a, b, c

a. La chaîne respiratoire

b. Structures des hèmes des cytochromes a, b, c

5.3.1.9 Cytochromes de type P₄₅₀

5.3.1.10 *Chlorophylles*

- a. Structures
- b. Photosynthèse
- c. Synthèse de la chlorophylle a

5.3.1.11 *Cyanocobalamine ou vitamine B₁₂*

- a. Structure
- b. Fonctions
- c. Biosynthèse et synthèse totale de la vitamine B₁₂

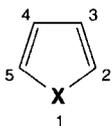
5.3.2 *Furane***5.3.2.1** *Quelques composés furaniques présents dans les huiles essentielles extraites des fleurs et fruits***5.3.2.2** *Acide ascorbique ou vitamine C*

- a. Structure et fonctions
- b. Synthèses de l'acide ascorbique

5.3.2.3 *Cantharidine***5.3.2.4** *Toxicité du motif furanique***5.3.3** *Thiophène***5.3.3.1** *Biotine ou vitamine H*

- a. Structure et fonction
- b. Synthèses de la biotine
- c. Biosynthèse

5.3.3.2 *α,α' -terthiényne*



X = O Furan C_4H_4O $M = 68,07$

liquide Eb = $31,5^\circ\text{C}$ F = $-85,6^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm): 109,7($\delta_{3/4}$) 143($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

^1H RMN (ppm): 6,4 ($\delta_{3/4}$) 7,4 ($\delta_{2/5}$)(CDCl_3)

X = NH Pyrrole C_4H_5N $M = 67,09$

liquide Eb = $129,7^\circ\text{C}$ F = $-23,4^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm):107,9($\delta_{3/4}$) 117,9($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

^1H RMN (ppm):6,2 ($\delta_{3/4}$) 6,7 ($\delta_{2/5}$) 8 (δ_1) (CDCl_3)

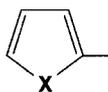
ir (cm^{-1}): 3450 (NH)

X = S Thiophène C_4H_4S $M = 84,13$

liquide Eb = $84,0^\circ\text{C}$ F = $-39,4^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm): 126,4($\delta_{3/4}$) 124,9($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

^1H RMN (ppm): 6,96 ($\delta_{3/4}$) 7,2 ($\delta_{2/5}$)(CDCl_3)



X = O 2-furyl

X = NH 2-pyrryl

X = S 2-thiényl



X = O Tétrahydrofurane C_4H_8O $M = 72,10$

liquide Eb = 65°C F = $-108,3^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm): 26,5 ($\delta_{3/4}$) 68,4 ($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

^1H RMN (ppm):1,85 ($\delta_{3/4}$) 3,75 ($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

X = NH Pyrrolidine C_4H_9N $M = 71,10$

liquide Eb = $86,5^\circ\text{C}$ F = $-57,8^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm): 25,7 ($\delta_{3/4}$) 47,1 ($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

^1H RMN (ppm):1,59 ($\delta_{3/4}$) 2,01 (δ_1) 2,75 ($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)

ir (cm^{-1}): 3330 (NH)

X = S Tétrahydrothiophène ou thiolane C_4H_8S $M = 88,16$

liquide Eb: 121°C F= $-96,1^\circ\text{C}$

^{13}C RMN (ppm): 31,2($\delta_{3/4}$) 31,4($\delta_{2/5}$) (dioxane)

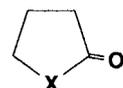
^1H RMN (ppm):1,88 ($\delta_{3/4}$) 2,75 ($\delta_{2/5}$) (CDCl_3)



2,5-Dihydrofurane



2,3-Dihydrofurane



X = O Dihydro-2(3H)-furanone ou γ -butyrolactone

X = NH 2-Pyrrolidone ou γ -lactame

X = S Dihydro-2(3H)-thiophénone ou thiolan-2-one

5.1 Synthèses

5.1.1 Synthèses communes

5.1.1.1 À partir d' α -dicétones

Les α -dicétones se condensent avec des composés ayant des groupes méthylènes activés situés en position α d'un hétéroélément O, S ou N (NR), en présence d'une base. Il s'agit d'une double réaction d'aldolisation-crotonisation. Lorsque l'hétéroatome est le soufre, cette synthèse est appelée **réaction de Hinsberg**, la base est alors le *t*butylate de potassium.

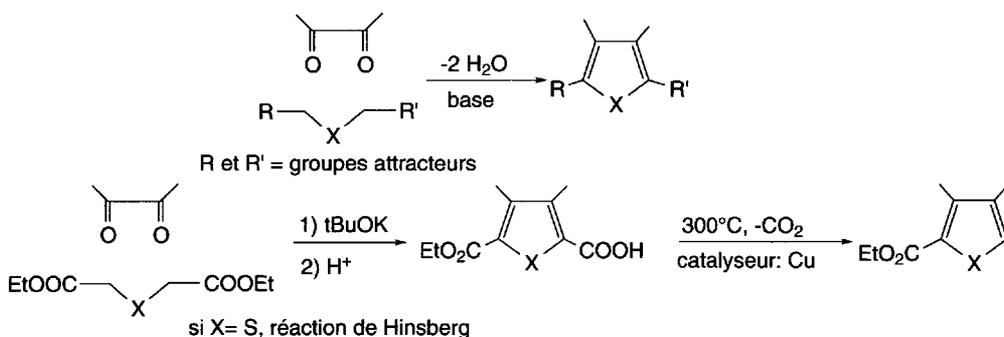


Schéma (5.1)

Si les groupes R et R' sont des groupes esters, l'un d'eux est saponifié durant la réaction, dans la mesure où l'eau produite transforme l'alcoolate du milieu en alcool et base alcaline. L'action d'un acide minéral libère de son sel la fonction acide portée par l'hétérocycle. Celle-ci peut être éliminée par chauffage à 300 °C, en présence de cuivre, pour donner l'hétérocycle ou ses dérivés alkylés, portant une fonction ester en position 2.

5.1.1.2 À partir de 1,4-dicétones

Les furanes sont préparés, par action de l'anhydride phosphorique, ou de l'acide phosphorique, sur les 1,4-dicétones, susceptibles de perdre des hydrogènes en positions α et β . Par une réaction similaire, et sous l'action du pentasulfure de phosphore, du sulfure d'hydrogène ou du réactif de Lawesson, les thiophènes (**réaction de Paal**) sont formés.

Enfin, l'ammoniac ou ses dérivés, comme les amines primaires, l'hydroxylamine, les hydrazines monosubstituées ou 1,1-disubstituées réagissent respectivement avec les 1,4-dicétones pour donner des pyrroles et ses dérivés *N*-alkylés (**réaction de Paal-Knorr**), *N*-hydroxy et *N*-amino.

Le thiophène ou ses dérivés alkylés peuvent aussi être produits par traitement des sels de 1,4-diacides par le pentasulfure de phosphore.

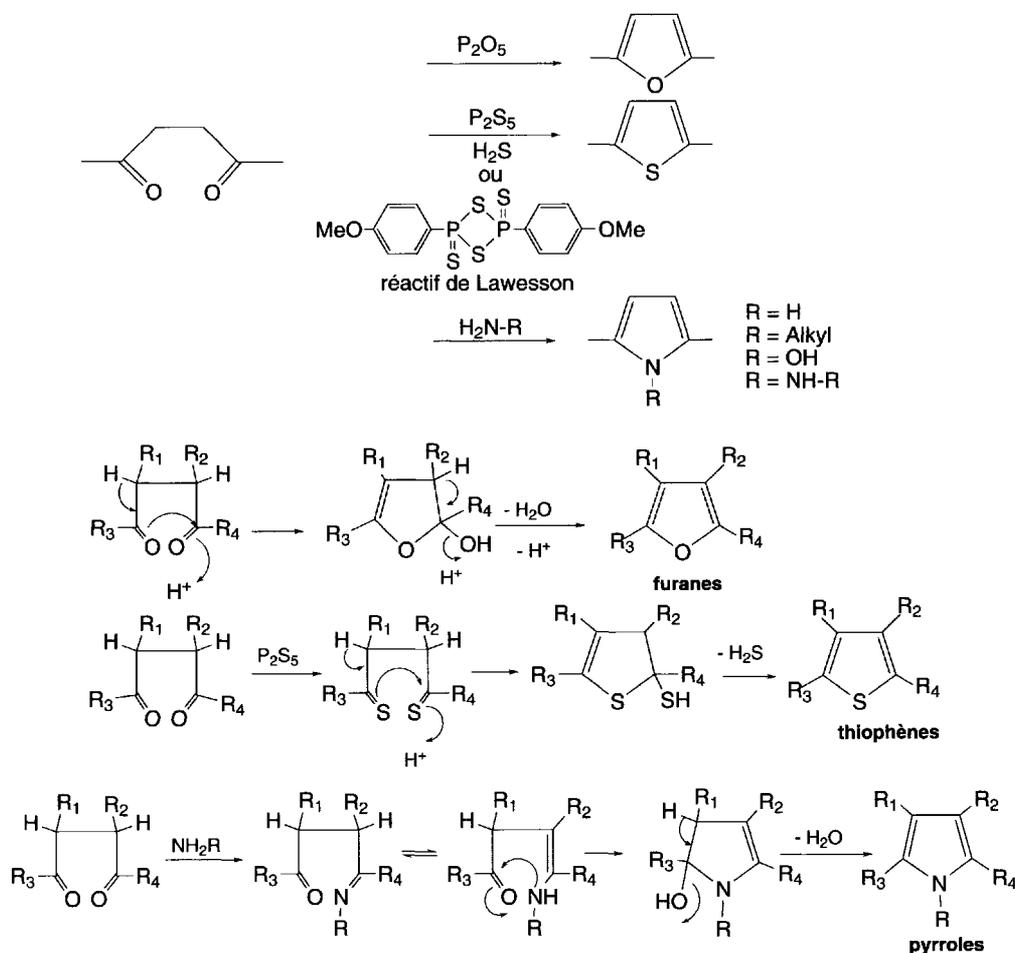


Schéma (5.2)

5.1.1.3 À partir de bis-acétylènes

Les furanes n'ont pas été synthétisés à partir des bis-acétylènes. En revanche, la benzylamine ou ses dérivés (catalyseur : chlorure cuivreux) et le sulfure de sodium réagissent en formant, respectivement, des pyrroles et des thiophènes.

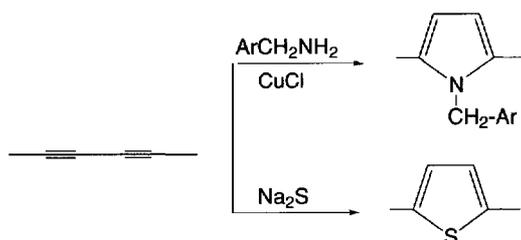


Schéma (5.3)

5.1.2 Synthèses spécifiques

5.1.2.1 Furanes

a. À partir des sucres

Le furfural est préparé industriellement à partir de **pentosanes** qui sont des polysaccharides (Fig. 6.16) présents dans la paille de différentes graminées (blé, riz...). En milieu acide, les pentosanes sont d'abord transformés en **xyloses**. Ceux-ci perdent ensuite trois molécules d'eau pour donner le **furfural**. Le mécanisme de ces réactions est mal connu. On peut toutefois proposer le suivant (schéma 5.4). L'hydrolyse acide conduit à l'ouverture du cycle pyrane du xylose, qui est suivie de l'élimination d'une molécule d'eau, avec formation d'un α -cétoaldéhyde. L'alcool primaire en position 5 s'additionne sur la fonction cétonique, sous l'action de l'acide présent, pour la transformer en hémicétal cyclique. L'élimination de deux molécules d'eau conduit au furfural. Sous l'action de la vapeur à haute température, il y a décarbonylation du furfural en furane.

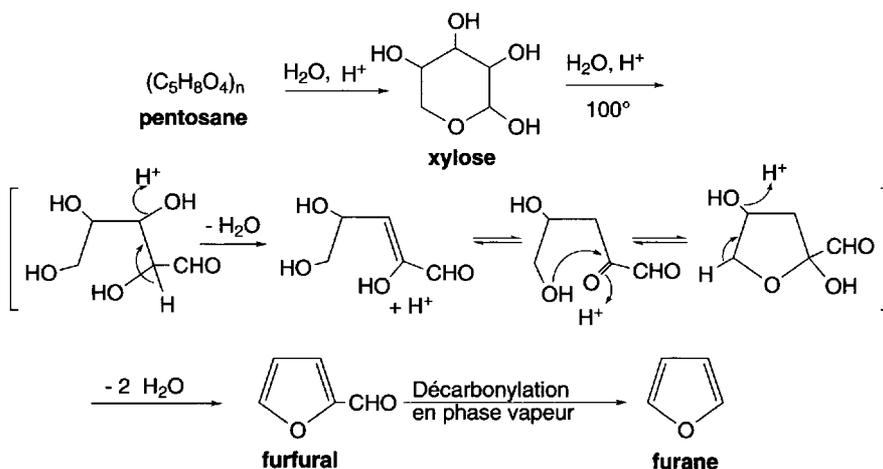


Schéma (5.4)

Le 5-hydroxyméthylfurfural est préparé à partir du **fructose** par des réactions analogues. En présence de chlorure d'hydrogène et de chlorure de magnésium, le D-fructose est transformé en 5-chlorométhylfurfural.

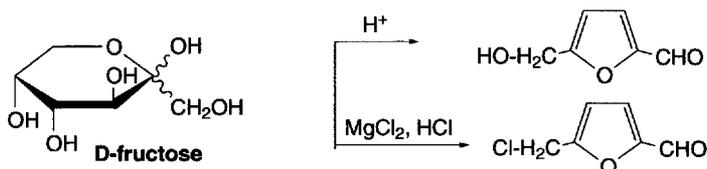


Schéma (5.5)

b. À partir de composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés

Les composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés, traités par un acide minéral ou un acide de Lewis, conduisent à des dérivés du furane. Pour la synthèse du furane, on utilise le *cis*-but-2-ène-1,4-diol qui, par oxydation par l'anhydride chromique, fournit un aldéhyde γ -hydroxy- α,β -insaturé qui se cyclise immédiatement, avec élimination d'une molécule d'eau.

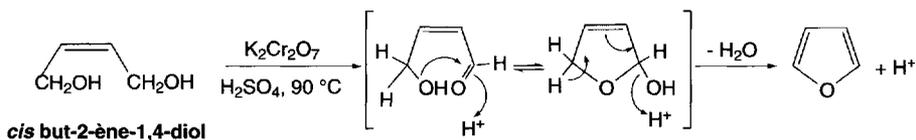


Schéma (5.6)

D'autres réactions permettent l'accès à des composés carbonylés γ -hydroxy- α,β -insaturés intermédiaires ou leurs acétals ont été utilisées pour obtenir des furanes (schéma 5.7).

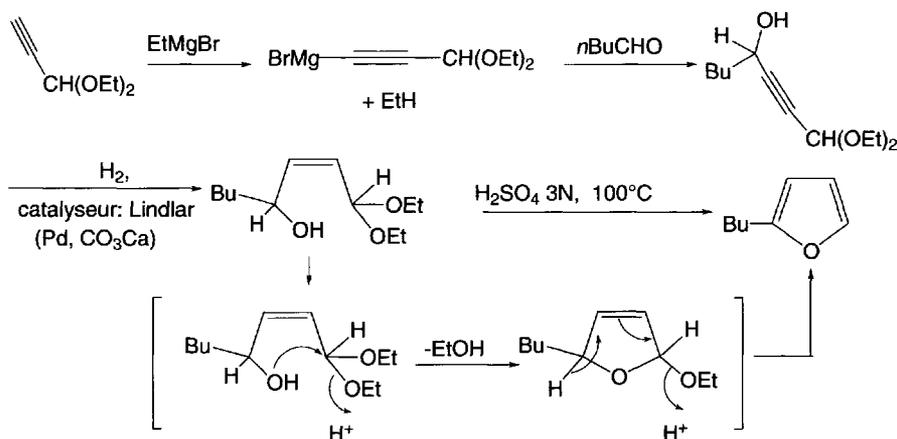


Schéma (5.7)

Sous l'action du bromure d'éthylmagnésium, le diéthoxyméthylacétylène est d'abord transformé en organomagnésien. Celui-ci réagit avec le pentanal pour conduire à un alcool propargylique, qui est réduit partiellement en alcool allylique par hydrogénation en présence d'un catalyseur, le palladium de *Lindlar* (palladium désactivé- $\text{CaCO}_3\text{-PbO}$). Sous l'action de l'acide sulfurique dilué, la fonction acétal subit une attaque intramoléculaire de la fonction alcool pour former un dérivé du 2,5-dihydrofurane. Une molécule d'éthanol est ensuite éliminée avant l'aromatisation de l'hétérocycle.

c. À partir de cétones α -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés

Ces réactions sont connues sous le nom de **synthèses de Feist-Benary**.

Un carbanion produit par action d'une solution aqueuse de carbonate de soude sur un β -cétoester attaque le groupe carbonyle d'une cétone α -halogénée avec

formation d'un cétole. L'ion énolate du cétole effectue ensuite une substitution nucléophile intramoléculaire de l'halogène avec cyclisation en 2,3-dihydrofurane. Une déshydratation, facilitée par l'aromatisation du cycle, conduit finalement au furane.

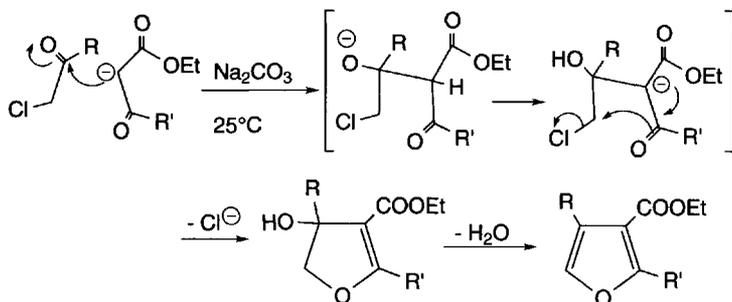


Schéma (5.8)

Dans des conditions expérimentales différentes de celles de la *synthèse de Feist-Benary*, dans l'acétone à l'ébullition, en présence d'un iodure alcalin, le carbanion formé à partir du composé dicarboxylé peut effectuer une substitution nucléophile de l'halogène de la cétone α -halogénée (alkylation), ce qui conduit à une 1,4-dicétole qui peut ensuite être déshydratée en dérivé du furane.

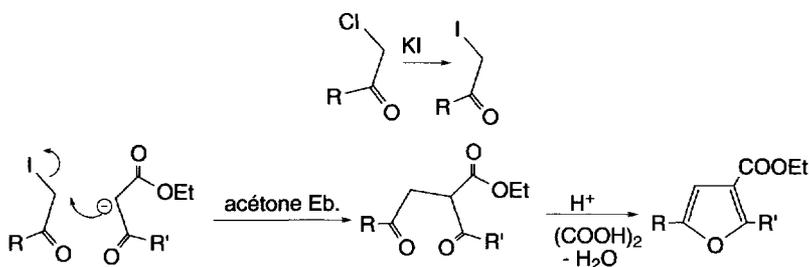


Schéma (5.9)

d. Cyclisation de cétones alléniques

Les cétones alléniques sont cyclisées en furanes en présence de palladium ou d'argent.

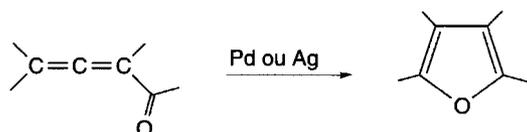


Schéma (5.10)

e. Par la réaction de Diels-Alder effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3-oxazoles

L'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit avec un diène cyclique, le 1,3-oxazole, selon une réaction de *Diels-Alder*, pour former un adduit instable qui élimine une

molécule d'acétonitrile, et se transforme en furane disubstitué en positions 3 et 4 par des fonctions esters méthyliques.

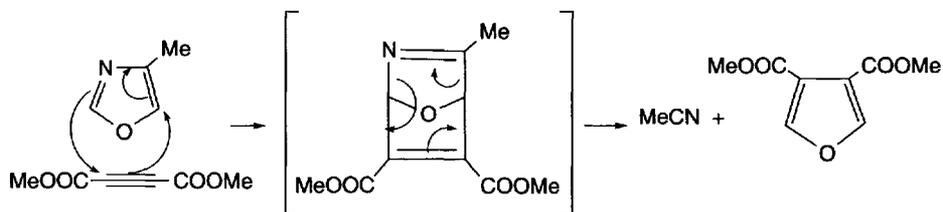


Schéma (5.11)

5.1.2.2 Pyrroles

a. À partir d' α -halogénocétone et d'esters β -cétoniques, par réactions avec l'ammoniac ou des amines primaires

La **synthèse de Hantzsch** consiste à condenser une α -halogénocétone avec un ester β -cétonique en présence d'ammoniac ou d'amines primaires.

Bien que le mécanisme soit encore incertain, il est vraisemblable que la réaction débute par la formation d'un ester aminocrotonique et se poursuit, soit par une C-alkylation, la formation d'une liaison C-N, et enfin une déshydratation (voie 1), soit par une N-alkylation, la formation d'une liaison C-C suivie d'une déshydratation (voie 2), ce qui correspond à la formation de deux produits différents, isomères. Le rapport entre les deux isomères formés dépend de la nature des substituants.

L' α -halogénocétone peut être remplacée par un α -hydroxyaldéhyde, une α -hydroxycétone, ou un nitroalcène.

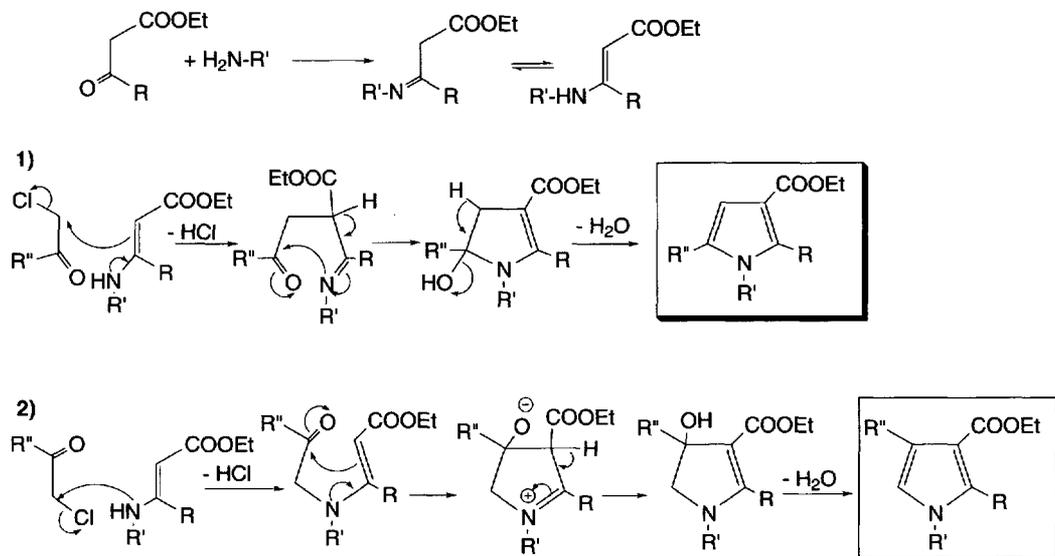


Schéma (5.12)

b. À partir d' α -aminocétone ou α -aminoesters, et de composés 1,3-dicarbonylés
C'est la **synthèse de Knorr**.

C'est la méthode la plus utilisée pour la synthèse des pyrroles. Elle consiste à faire réagir une α -aminocétone ou un α -aminoester sur un composé carbonylé et plus souvent dicarbonylé possédant un méthylène activé.

L'aminocétone (ou l'aminoester) est conservée sous forme de sel, en raison de sa facile condensation avec une autre molécule lorsqu'elle est sous forme de base libre, ce qui conduit à des dihydropyrazines. La présence de potasse dans le milieu réactionnel libère la base *in situ*.

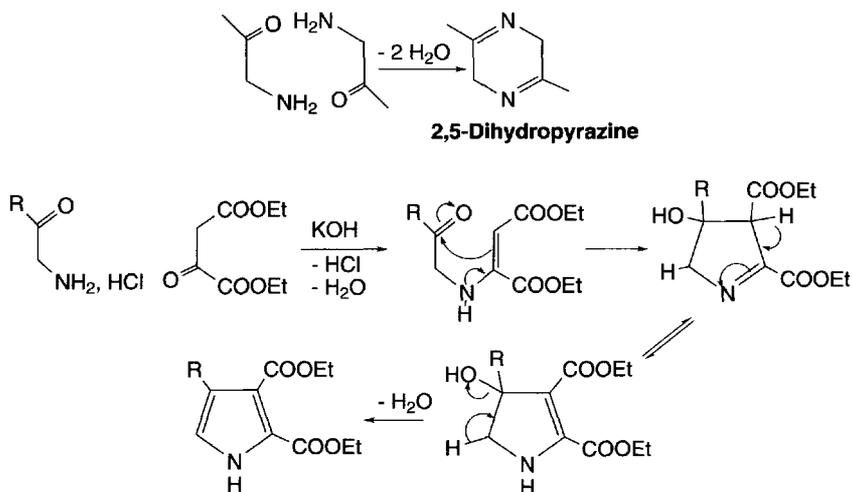


Schéma (5.13)

Dans la **synthèse du « pyrrole de Knorr »**, on utilise deux molécules d'acétylacétate d'éthyle. L'une d'elles est transformée *in situ* en α -aminocétone par action de

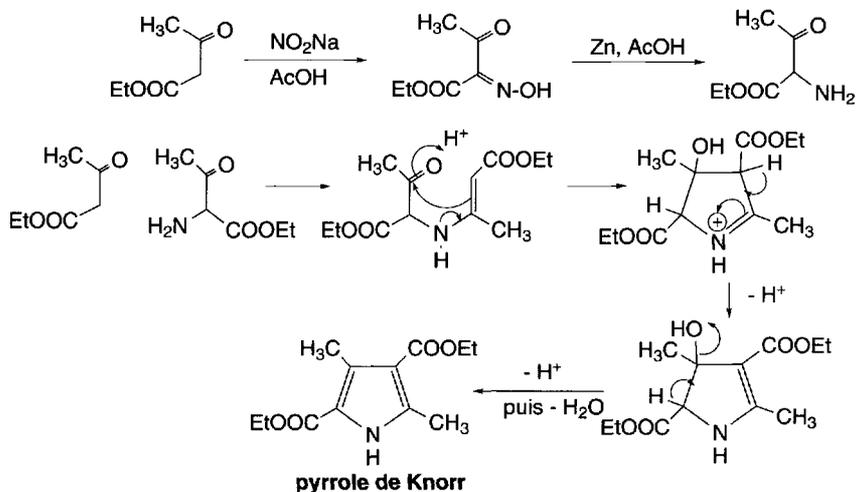


Schéma (5.14)

l'acide nitreux (ou d'un nitrite d'alkyle R-O-NO). Il y a formation d'un oxime, lequel est ensuite réduit en amine par hydrogénation avec le zinc et l'acide acétique.

c. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycines

La réaction débute par la formation d'une imine entre le glycinate et le composé dicarbonylé. La présence d'une base, comme la triéthylamine, conduit à la formation d'un carbanion qui attaque la seconde fonction carbonylée avec cyclisation. L'élimination d'une molécule d'eau et une prototropie fournissent le pyrrole.

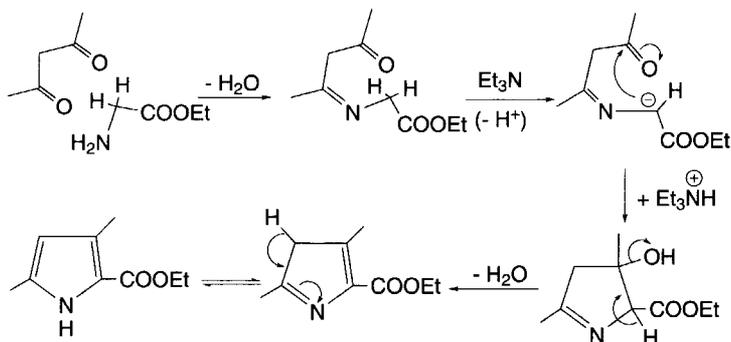


Schéma (5.15)

d. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d' α -aminocétone

Le groupe amino de l' α -aminocétone attaque l'acétylènedicarboxylate d'éthyle selon le mécanisme de la réaction de *Michael* (schéma 5.16). Il y a ensuite cyclisation. La perte d'une molécule d'eau et une prototropie, comme dans la réaction ci-dessus (schéma 5.15), conduisent au pyrrole.

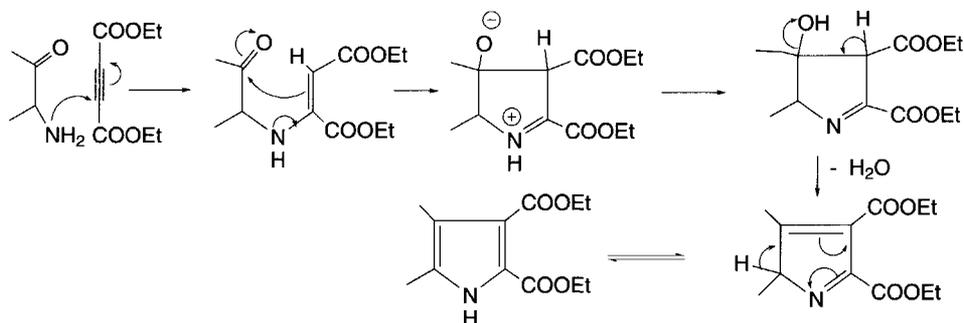


Schéma (5.16)

5.1.2.3 Thiophènes

a. À partir de butane, butadiène ou butènes, et de soufre

Sous l'action de la chaleur (600 °C), le butane et les alcanes supérieurs, les alcènes correspondants, de même que des 1,3-diènes, subissent une cyclodéshydrogénation, en présence de soufre, qui fournit le thiophène ou ses dérivés (réactions radicalaires).



Schéma (5.17)

b. À partir d'acétylène ou de 1,3-diynes

De même que les 1,3-diènes, en présence de soufre, forment des dérivés thiophéniques à haute température, les 1,3-diynes donnent un résultat identique avec le sulfure d'hydrogène. Avec deux molécules d'acétylène, c'est le thiophène qui est produit.

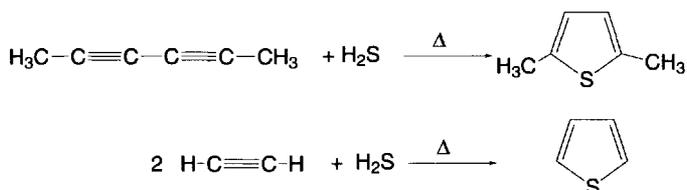


Schéma (5.18)

c. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonylés ou les aldéhydes β -chlorovinyles, en présence d'une base

En présence de pyridine ou de triéthylamine, la réaction débute par une élimination d'eau entre le composé 1,3-dicarbonylé et le groupe thiol du thioglycolate. Avec les aldéhydes β -chlorovinyles, la première réaction est une *S*-alkylation qui s'effectue par addition de *Michael* de la fonction thiol sur le composé éthylénique, suivie de l'élimination de chlorure d'hydrogène.

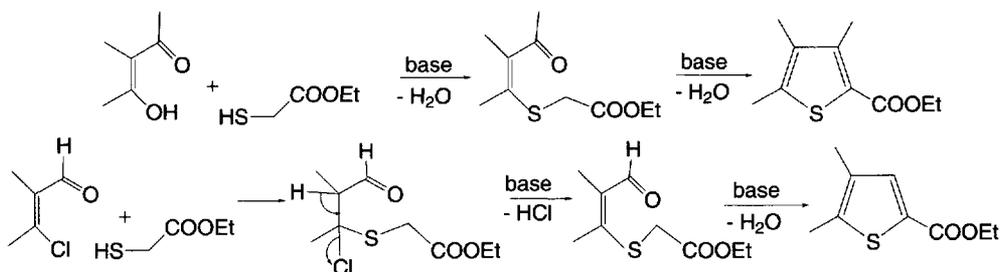


Schéma (5.19)

Dans les deux cas, la condensation intramoléculaire de type aldol entre la fonction aldéhyde et le méthylène actif, en présence d'une base, avec perte d'une molécule d'eau, crotonisation, produit le composé thiophénique. Le thioglycolate peut être remplacé dans cette réaction par un thiol ayant en position α un méthylène actif.

Les aldéhydes β -chlorovinyls sont préparés selon la méthode de *Vilsmeier-Haack-Arnold*, par action d'oxychlorure de phosphore sur des cétones ayant en position α un méthylène actif.

d. Réactions des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium

La réaction des thiols α -cétoniques avec les ions alcénylphosphonium conduit, dans une première étape, à des ylures. La seconde étape correspond à une réaction de *Wittig*, avec cyclisation. Enfin, en présence d'un oxydant doux, comme le chloranile (tétrachlorobenzoquinone), et par chauffage, le 2,5-dihydrothiophène est aromatisé en thiophène.

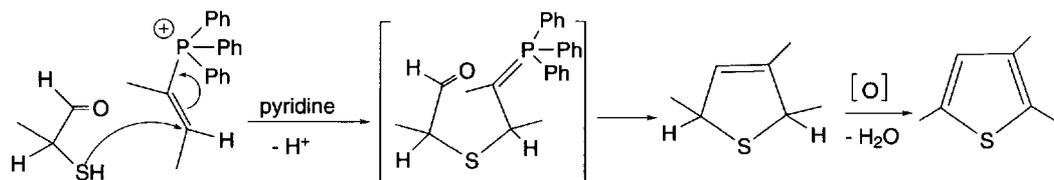


Schéma (5.20)

5.1.2.4 Tetrahydrofuranes et γ -butyrolactones

a. Cyclodéshydratation de 1,4-diols

Cette méthode, utilisée industriellement pour préparer le tétrahydrofurane (THF) à partir du 1,4-butanediol, peut être étendue à d'autres 1,4-diols pour l'obtention de tétrahydrofuranes substitués par différents groupes alkyles.

La réaction est effectuée à chaud en présence d'acide.

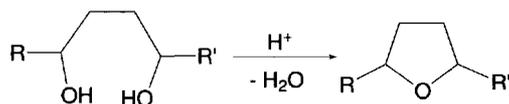


Schéma (5.21)

b. Réduction des furanes ou des dihydrofuranes

Le furane et le furfural sont réduits respectivement en tétrahydrofurane et 2-hydroxyméthyltétrahydrofurane, par hydrogénation en présence de nickel de *Raney* à 80-160 °C, et sous une pression de 160 atm (A et B). Il en est de même des 2,5-dihydrofuranes (C). Les 2,3-dihydrofuranes, en présence d'eau, forment des hémiacétals, les 2-hydroxytétrahydrofuranes (D).

Toutes ces réductions présentent l'inconvénient d'être accompagnées de nombreuses réactions secondaires.

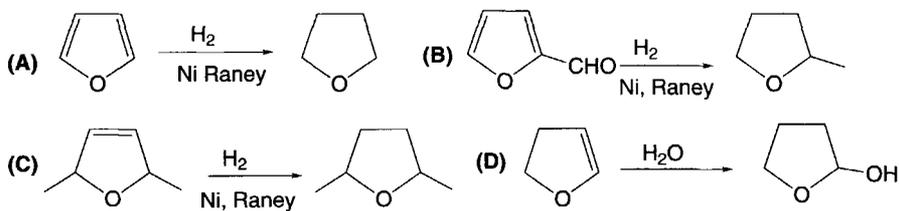


Schéma (5.22)

c. Par cyclisation radicalaire d'éthers allyliques β -bromés

Un initiateur radicalaire, l'azobis(isobutyronitrile), AIBN, est chauffé en présence d'hydruure de tributylétain. Les radicaux tributylétain, ainsi produits, réagissent sur les éthers allyliques β -bromés pour donner des radicaux correspondants par retrait du radical $\text{Br}\cdot$ à côté de bromure de tributylétain. Ces radicaux conduisent au 3-méthyl-tétrahydrofurane, par une attaque intramolécule de la double liaison, et à un radical tributylétain.

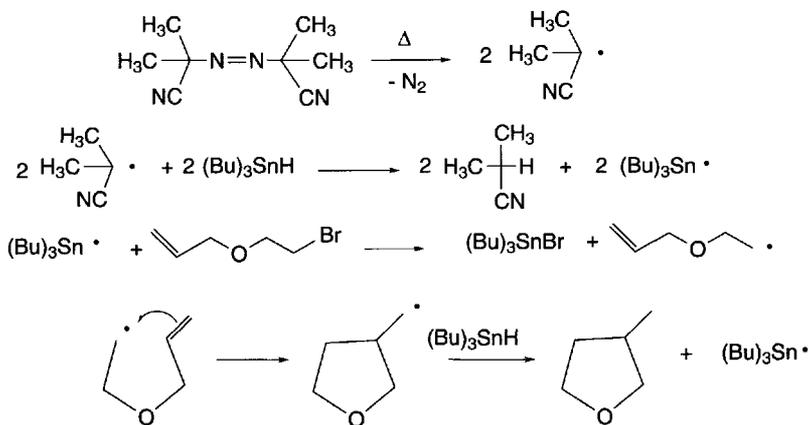


Schéma (5.23)

d. Préparation de tétrahydrofuranes α -iodométhylés

Les alcools γ,δ -insaturés additionnent une molécule d'iode pour conduire à des alcools 4,5-diiodés, lesquels se cyclisent par perte d'une molécule d'acide iodhydrique en tétrahydrofuranes substitués par des groupes iodométhyles en position 2. C'est une réaction stéréospécifique.

Certains éthers se comportent de manière identique en présence d'iode, mais la stéréochimie de la réaction diffère. Cette réaction permet l'accès à un composé d'origine naturelle, la **muscarine**, présentée dans le chapitre consacré aux alcaloïdes (§ 13.10.2).

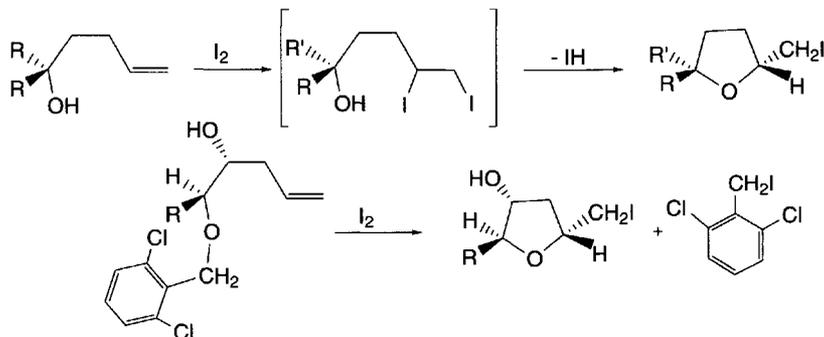


Schéma (5.24)

e. Synthèse de la γ -butyrolactone

L'acide γ -chlorobutyrique est converti en γ -butyrolactone en présence de soude. C'est une substitution nucléophile intramoléculaire.

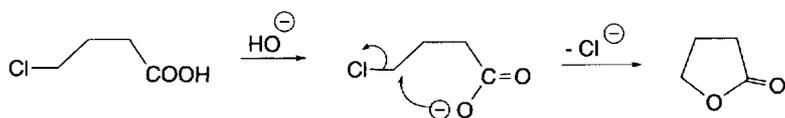


Schéma (5.25)

5.1.2.5 Tétrahydropyrroles ou pyrrolidines

a. Réductions des pyrroles

Les pyrroles sont réduits par l'hydrogène naissant fourni par l'action de l'acide chlorhydrique sur le zinc, d'abord en 2,5-dihydropyrroles, puis en pyrrolidines. Dans la plupart des cas, les pyrroles sont réduits par hydrogénation en présence de nickel de *Raney*. Les conditions expérimentales dépendent des substituants du cycle. Si l'azote est substitué par un groupe électroattracteur comme un groupe carbéthoxyéthyle, la réduction en est facilitée.

Au contraire, la présence de groupes alkyles sur les carbones du cycle nécessite d'augmenter la pression de l'hydrogène et d'effectuer la réaction en milieu acide.

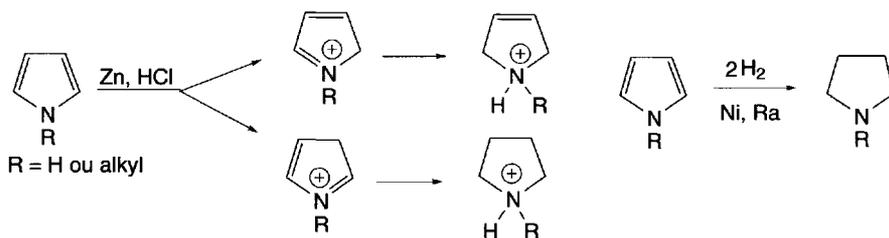


Schéma (5.26)

b. Cyclisations de *N*-chloroalkylamines par photolyse ou par action de sels ferreux

La cyclisation de *N*-chloroalkylamines par photolyse ou par action de sels ferreux (**réaction d'Hofmann-Löffler**) est une réaction qui s'effectue en milieu acide fort, et dont les intermédiaires réactionnels dans la première partie de la réaction sont des radicaux cations aminium. La cyclisation correspond à une substitution nucléophile intramoléculaire classique.

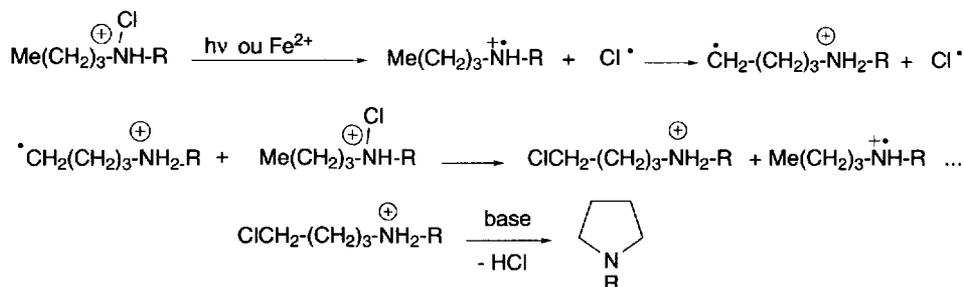


Schéma (5.27)

c. Réaction intramoléculaire par chauffage de dérivés azotés portant deux doubles liaisons (éne réaction)

La réaction entre deux composés portant chacun une double liaison peut conduire par chauffage à un composé acyclique si l'une est substituée par un groupe méthyle (« éne réaction »). Elle s'effectue selon un mécanisme qui se réfère à une « cycloaddition » [4 + 2] mais qui forme un composé acyclique (A).

Dans la mesure où les deux doubles liaisons sont présentes dans une même molécule (B), le même mécanisme fournit un composé cyclique. Les plans des doubles liaisons sont parallèles au moment de la réaction. La réaction est stéréospécifique. Pour l'illustrer, deux exemples (C) et (D), permettant de préparer des dérivés de pyrrolidine, sont donnés.

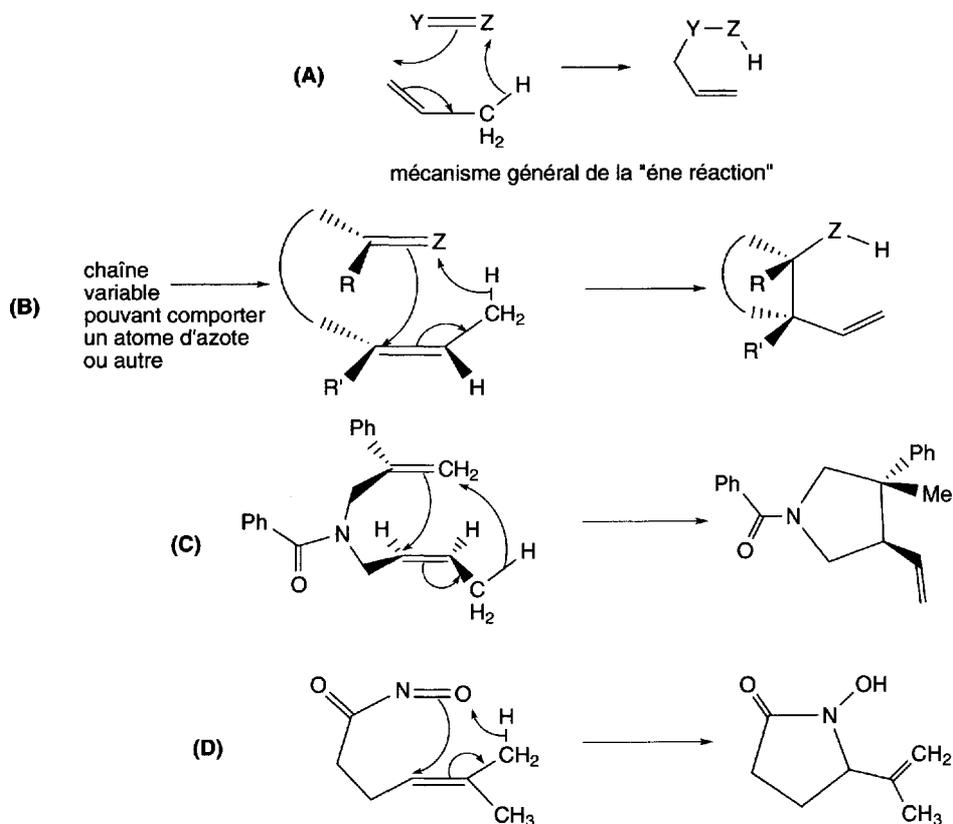


Schéma (5.28)

5.1.2.6 Pyrrolidin-2-ones, 2-pyrrolidones, ou γ -lactames

Les pyrrolidin-2-ones sont préparées à partir des γ -lactones par action de l'ammoniac, à 250 °C. En utilisant des amines primaires à la place de l'ammoniac, on obtient les *N*-alkylpyrrolidin-2-ones.

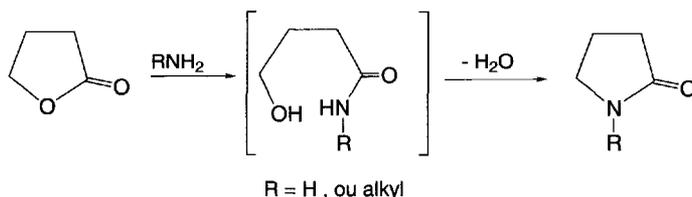


Schéma (5.29)

5.2 Propriétés chimiques

a. Caractère aromatique du pyrrole

Le pyrrole est **isoélectronique de l'anion cyclopentadiényle**. C'est un cycle plan dont deux liaisons éthyléniques sont conjuguées avec le doublet libre d'un atome d'azote. Il a **6 électrons délocalisés en comptant le doublet libre de l'atome d'azote** ($4n + 2 = 6$, $n = 1$, selon la règle empirique de *Hückel*). Le pyrrole est donc bien **un composé aromatique**. Cette **délocalisation du doublet libre de l'azote** a pour effet de diminuer la densité électronique autour de cet atome et de rendre faiblement acide le groupe NH.

Il y a résonance entre 5 formes limites (schéma 5.30).

La présence d'un hétéroatome dans le cycle a pour conséquence leur non-équivalence. La forme **1**, non chargée est prépondérante, selon les règles de la mésomérie. De même, parmi les formes chargées, celles dont l'éloignement des charges est le plus faible, formes limites **3** et **5**, sont plus représentatives que les formes limites **2** et **4** dont l'éloignement des charges est plus important. Les atomes de carbone sont **partiellement chargés négativement** tandis que **l'atome d'azote porte une charge partielle positive**.

L'énergie de résonance du pyrrole est de $100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Celle du benzène est de $153 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le pyrrole possède donc **une stabilité chimique plus faible que celle du benzène**.

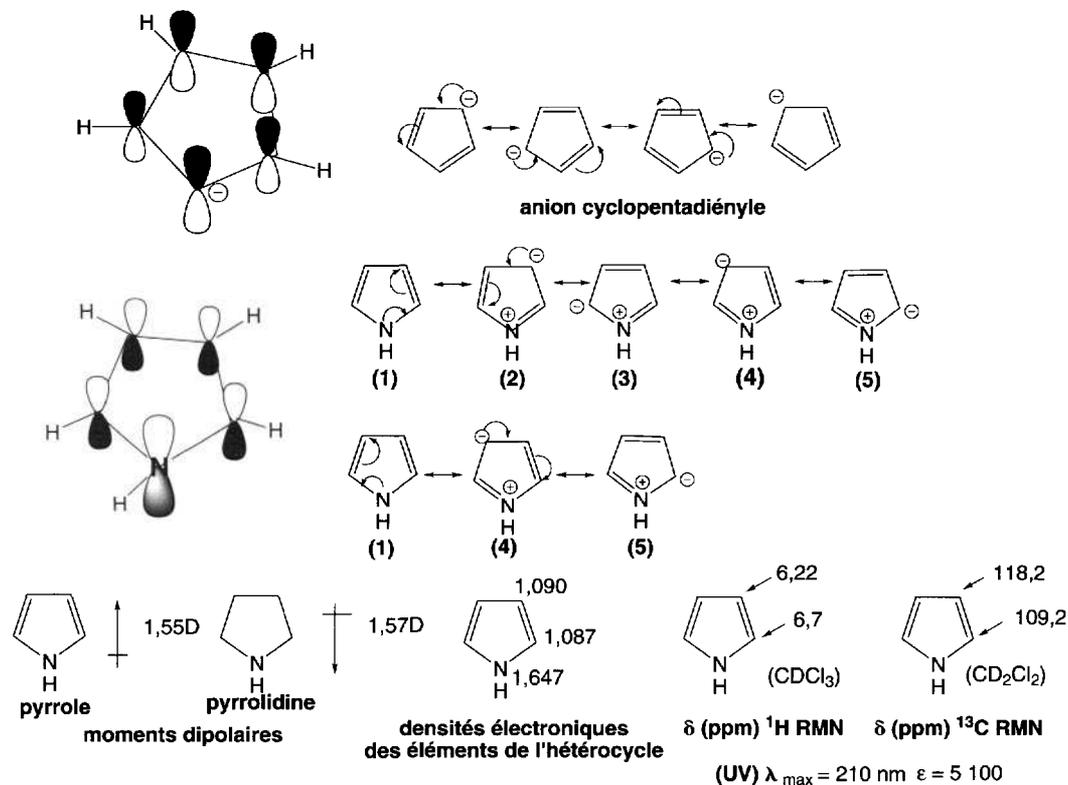


Schéma (5.30)

Si l'on considère l'effet de l'atome d'azote dans le cycle, on remarque qu'à l'effet mésomère donneur déjà décrit, s'oppose l'effet inducteur accepteur de cet atome. En considérant le moment dipolaire du pyrrole, compris entre 1,55 et 2,15 D (selon le solvant utilisé pour le déterminer), et le sens de la polarisation, on peut en déduire que l'effet mésomère l'emporte sur l'effet inducteur, selon les règles classiques.

Si l'on effectue les mêmes mesures sur la **pyrrolidine**, qui n'est pas aromatique, et se comporte comme une amine secondaire cyclique, seul l'effet inducteur de l'azote intervient, et le sens de la polarisation est inversé. La valeur du moment dipolaire est très proche de celle du pyrrole : 1,57D. Enfin, l'étude de la densité électronique montre que les atomes du cycle ont des valeurs supérieures à 1, ce qui est une preuve de plus de la contribution des électrons libres de l'atome d'azote à l'aromaticité. On dit que le cycle est « π -excédentaire » (plus d'un électron délocalisé par atome du cycle aromatique).

Les valeurs enregistrées pour les déplacements chimiques δ (ppm) des protons et des ^{13}C du cycle confirment le caractère aromatique du pyrrole puisqu'ils se situent dans les régions des spectres correspondant aux protons et ^{13}C aromatiques.

b. Caractères aromatiques du thiophène et du furane

Le remplacement de CH de l'anion cyclopentadiényle par S ou O conduit aux hétérocycles thiophène et furane, plans et **aromatiques**. Les hétéroéléments dans le thiophène et le furane ont un doublet libre dans une orbitale hybridée sp^2 située dans le plan du cycle. Les formes limites de ces hétérocycles sont analogues à celles du pyrrole, mais celles qui portent des charges équivalentes aux formes limites **2, 3, 4, et 5** du pyrrole ont une contribution moins importante que dans le pyrrole, et l'effet mésomère donneur des hétéroatomes est insuffisant pour contrebalancer leur effet inducteur accepteur. En effet, contrairement à ce qui est observé pour le pyrrole, les dipôles du furane et du thiophène sont dirigés vers les hétéroéléments, comme pour leurs dérivés saturés, tétrahydrofurane et tétrahydrothiophène ou thiolane.

L'aromaticité du thiophène, définie en fonction des valeurs des énergies de résonance, est supérieure à celles du pyrrole et du furane, mais inférieure à celle du benzène : **furane** (entre 62,3 et 96,2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, selon les publications) < **pyrrole** (100 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) < **thiophène** (120 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) < **benzène** (153 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Ces résultats sont la conséquence, d'une part, du plus grand volume atomique du soufre comparé à ceux de l'azote et de l'oxygène, avec d'une part, **une plus facile délocalisation des électrons libres** et, d'autre part, **des électronégativités relatives des hétéroéléments** O (3,5), N (3,0), S (2,5), valeurs indiquées selon l'échelle de *Pauling*. Ces deux explications sont liées l'une à l'autre.

La faible aromaticité du furane a pour conséquence **un comportement de diène cyclique dans certaines réactions** (addition-élimination, réactions de *Diels-Alder* faciles).

La contribution des orbitales « $3d$ » du soufre à la stabilisation du thiophène est possible, mais cette contribution est jugée, par les physicochimistes, comme mineure.

Le thiophène a un comportement chimique analogue à celui du benzène.

Les déplacements chimiques δ (ppm) des protons et ^{13}C du cycle pour le thiophène et le furane sont en accord avec leur aromaticité.

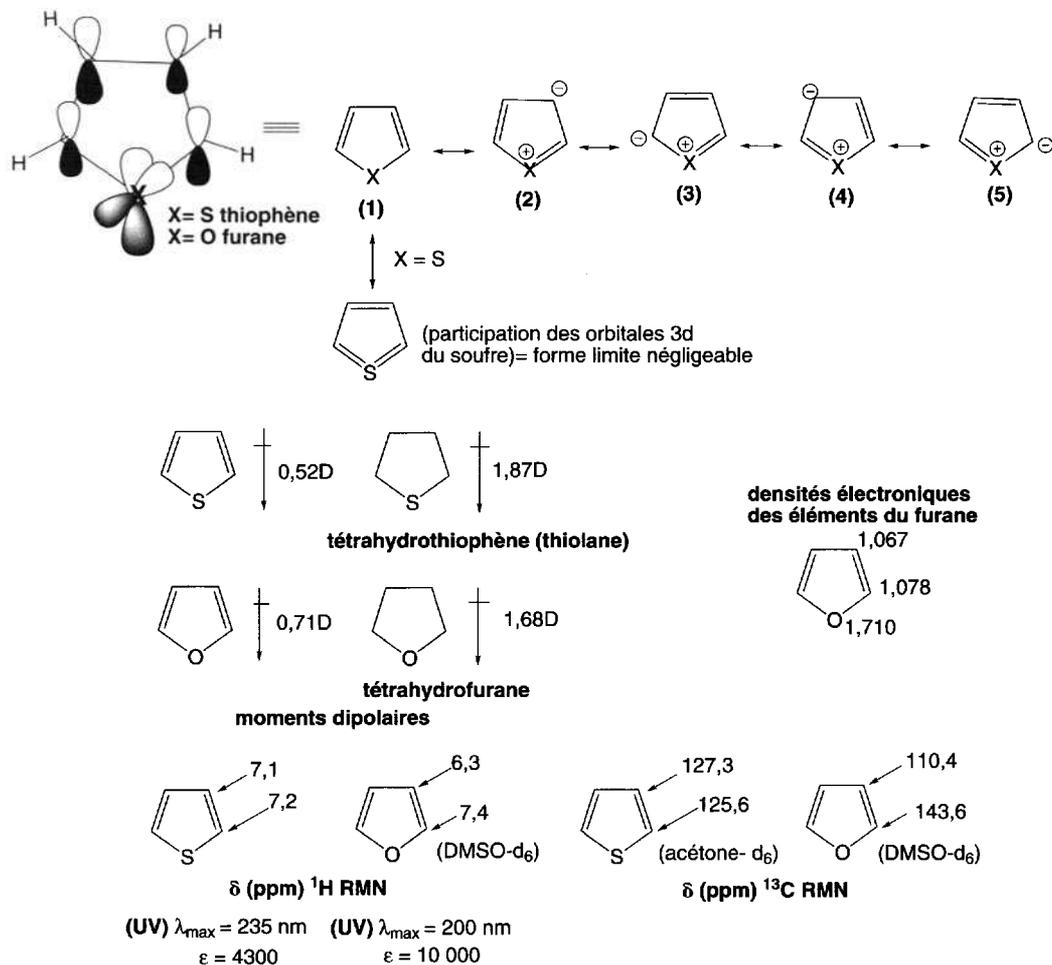


Schéma (5.31)

5.2.1 Pyrroles

5.2.1.1 Acidité, basicité, N- et C-métabolisations du pyrrole

Le pyrrole se comporte comme un **acide très faible** ($\text{pK}_a = 17,5$) ce qui **confirme la délocalisation de son doublet libre**. L'acidité augmente avec la présence sur le cycle de groupes attracteurs comme le groupe nitro (2-nitropyrrole, $\text{pK}_a = 10,6$) surtout en position 2.

Toutefois, le pyrrole peut être **protoné sur NH** par les acides minéraux (forts) dilués en **cation 1H-pyrrolium** instable, ce qui démontre aussi un **caractère très fai-**

blement basique (pK_a , couple NH_2^+/NH : - 10). La protonation de l'azote fait disparaître le caractère aromatique du pyrrole.

Les acides minéraux concentrés protonent les carbones cycliques (§ 5.2.1.3) mais peuvent aussi provoquer des polymérisations.

Quand le pyrrole est chauffé avec de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le groupe NH est métallé en NNa ou NK, mais il est préférable d'utiliser l'action de l'amidure de sodium ou de potassium dans l'ammoniac (A). Ces dérivés alcalins sont ioniques.

Cette réaction peut aussi être effectuée par le sodium ou le potassium, dans un solvant inerte comme le benzène ou le toluène.

Les sels de sodium ou de potassium sont alkylés par action des halogénures d'alkyles à température ordinaire (B). À température plus élevée, ce sont les 2-alkylpyrroles qui sont formés, suite à un réarrangement des 1-alkylpyrroles (C).

Ces sels peuvent être aussi acylés par les chlorures d'acides ou les anhydrides d'acides (D), et sulfonés par les chlorures de sulfonyles (E), en position 1.

En présence d'esters ou de nitriles α,β -insaturés, la réaction de *Michaël* a lieu et conduit aux esters ou nitriles correspondants (F).

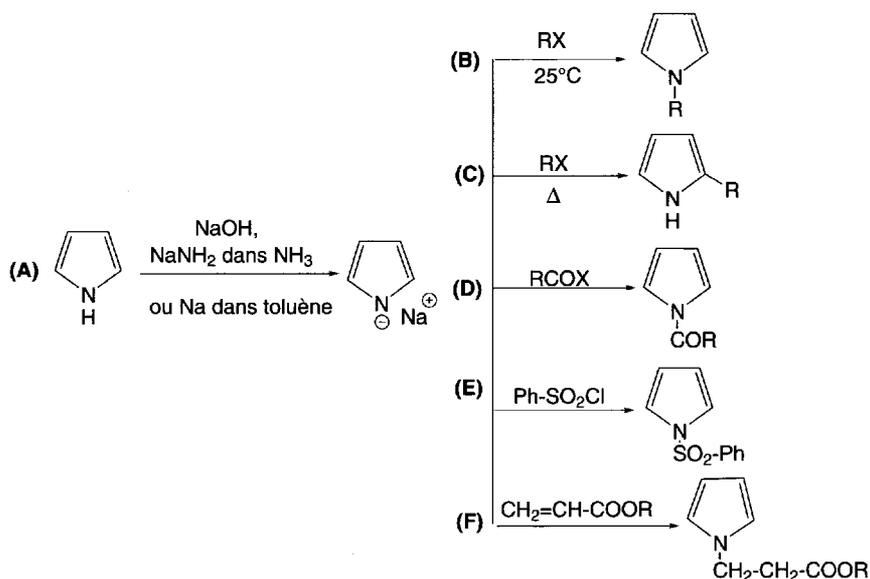


Schéma (5.32)

Les dérivés magnésiens sont préparés par la réaction des bromures d'alkylmagnésium sur le pyrrole dans l'éther (G).

Les dérivés lithiens résultent de l'action des alkylolithiens comme le *n*butyllithium (H).

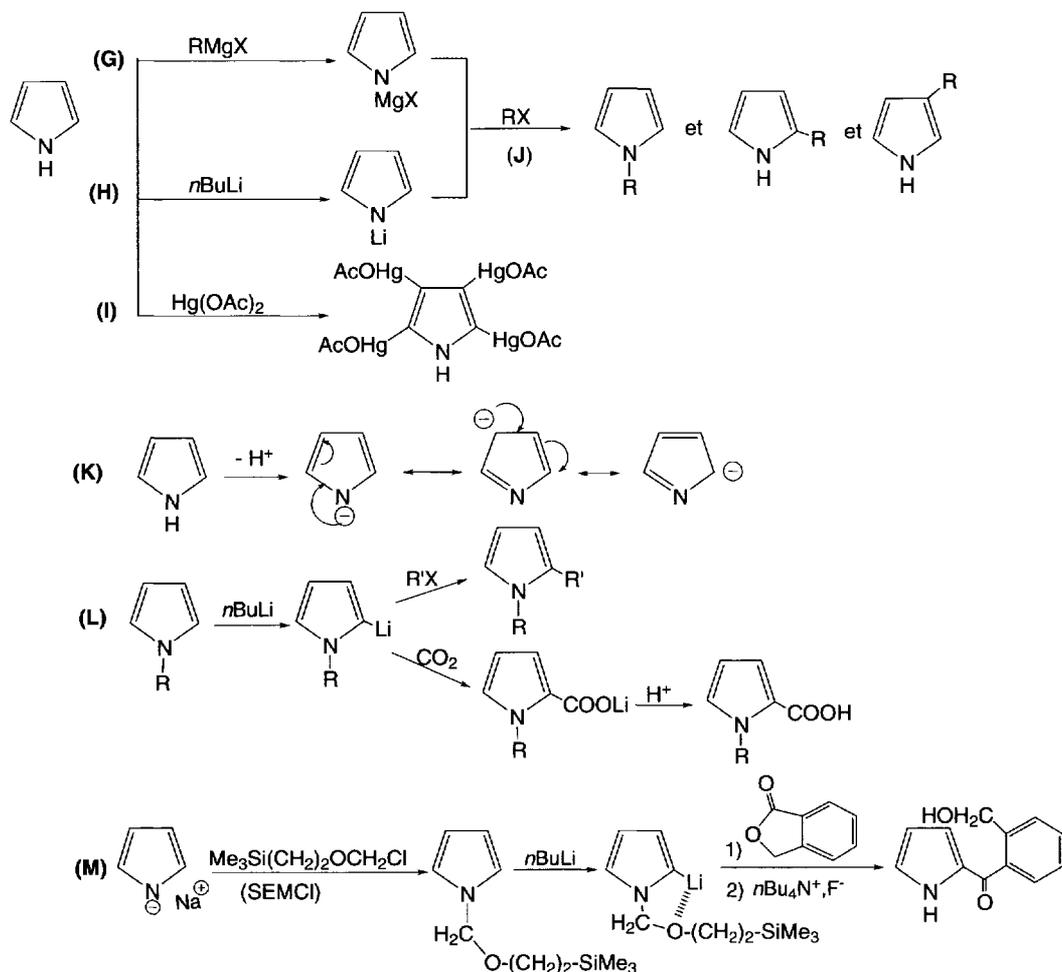
La mercuration est très difficile, contrairement à ce qui est observé avec le thiophène. Elle s'effectue en positions 2, 3, 4 et 5 (I).

Dans les dérivés magnésiens et lithiens, la liaison entre l'azote et le métal est covalente sauf dans l'hexaméthylphosphoramidate, solvant dipolaire aprotique, où elle devient ionique.

Les dérivés lithiens et magnésiens réagissent avec les halogénures d'alkyles pour former un mélange de dérivés alkylés en position 1, 2 ou 3 (J). C'est la conséquence de la résonance de l'anion *N*-pyrrylium entre trois formes limites (K). La présence de groupes attracteurs sur les carbones du cycle rendent ces réactions plus faciles. La proportion entre *N*- et *C*-alkylations est variable selon la polarité du solvant utilisé, la température de la réaction et la nature de l'agent alkylant. Les solvants très polaires aprotiques favorisent la *N*-alkylation. La *C*-alkylation est privilégiée avec les chlorures de benzyles ou d'allyles.

Les pyrroles *N*-alkylés sont métallés en position 2 de l'hétérocycle (voir aussi le schéma 5.33). Ces dérivés permettent de fixer un substituant en position 2 (L). Un halogénure d'alkyle conduit à un pyrrole 1,2-dialkylé, l'anhydride carbonique donne le sel d'une fonction acide en position 2.

Cette réaction est aussi utilisée pour substituer le pyrrole, lui-même, en position 2. Après l'avoir protégé avec le chlorure de β -triméthylsilyléthoxyméthyle (SEMCl), le dérivé lithien est préparé, puis mis en réaction avec une lactone avant d'être déprotégé-



gée par le fluorure de tétranbutylammonium, pour donner un dérivé cétonique (**M**). Le dérivé lithien est stabilisé par la chélation de l'oxygène du groupe protecteur.

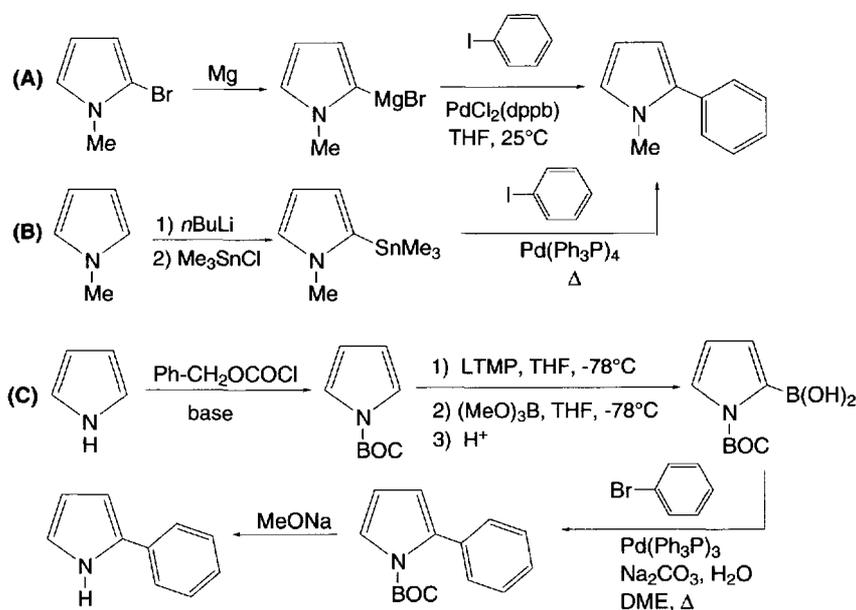
Les acides pyrrolicarboxyliques sont très facilement décarboxylés par chauffage. C'est une réaction importante pour la synthèse de nombreux dérivés pyrroliques, associée au fait que les esters en position 3 sont hydrolysés par l'acide sulfurique dilué, à 50 °C, tandis que les esters des acides en position 2 ne sont pas affectés dans ces conditions. Toutefois, ces derniers sont hydrolysés par la soude diluée à froid tandis que les esters en position 3 ne le sont pas.

5.2.1.2 Arylations par des réactions catalysées par le palladium

Il existe de nombreux exemples de réactions de couplage croisé avec le pyrrole. Un exemple de réaction de *Negishi* a été donné au § 2.2.3.

L'iodobenzène réagit avec le magnésien formé à partir du 2-bromo-1-méthylpyrrole pour fournir le 1-méthyl-2-phénylpyrrole selon une réaction de *Kumada* (**A**). Ce composé peut aussi être produit à partir du 1-méthyl-2-triméthylstannylpyrrole par réaction avec l'iodobenzène selon la méthode de *Stille* (**B**).

Le 2-phénylpyrrole peut être préparé par une réaction de *Suzuki* (**C**). Après protection de l'azote du pyrrole par un groupe BOC (benzyloxycarbonyle), l'acide pyrrole-2-boronique dérivé est préparé par actions successives de LTMP (lithium 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) puis de triméthoxyborane dans le THF à -78 °C, suivies d'une acidification par l'acide chlorhydrique dilué. Ce composé réagit avec le



dppb = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane

DME = 1,2-diméthoxyéthane

Schéma (5.33)

bromobenzène pour former le 2-phénylpyrrole *N*-protégé correspondant. La déprotection de l'azote est effectuée par le méthylate de sodium dans le méthanol (C). Le même composé peut être synthétisé, dans les mêmes conditions, mais par action de l'acide phénylboronique sur le 2-bromopyrrole *N*-protégé par un groupe BOC.

5.2.1.3 Actions des réactifs électrophiles

a. Généralités

Les réactions de substitution électrophile sur les carbones cycliques sont facilitées en raison de la forte densité électronique de ces derniers.

L'attaque d'un réactif électrophile conduit d'abord aux intermédiaires **A** et **B**, lesquels perdent ensuite un proton pour conduire aux pyrroles substitués. L'intermédiaire **A** a une charge positive plus délocalisée (3 formes limites) que l'intermédiaire **B** (2 formes limites). La formation de **A** est donc favorisée.

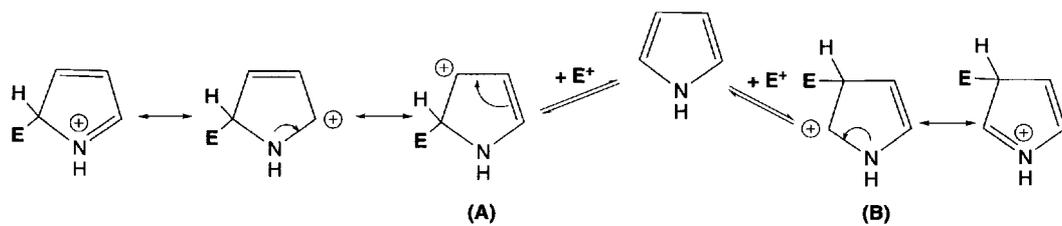


Schéma (5.34)

Les substitutions se font de préférence en position 2 du cycle.

b. Action des acides forts

En milieu *acide fort*, HCl 6*N*, le pyrrole conduit d'abord à deux cations, **C** et **D**.

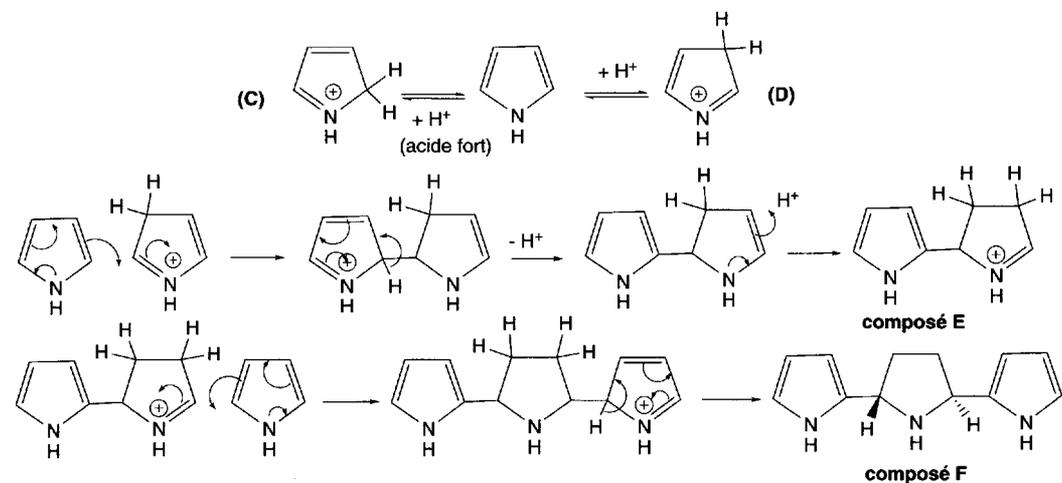


Schéma (5.35)

Le cation **C**, **ion 2H-pyrrolium**, majoritaire, thermodynamiquement le plus stable, mais beaucoup moins réactif que le cation **D**, **3H-pyrrolium**, a un pKa de $-3,6$. Le cation **D** a un pKa de $-5,9$. Ce dernier agit comme un réactif électrophile puissant sur une molécule de pyrrole non encore protonée pour donner le composé **E**, lequel réagit sur une autre molécule de pyrrole pour former le composé **F**, et ainsi de suite, pour conduire finalement à un « pseudopolymère », complexe constitué de 2 pyrroles et d'un tétrahydropyrrole.

c. Nitration

Les conditions expérimentales appliquées pour le benzène et ses dérivés ne peuvent pas être utilisées ici car elles conduiraient à une polymérisation (schéma 5.35).

Cette substitution électrophile est donc effectuée par l'acide nitrique en présence d'anhydride acétique à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce mélange fournit de l'acétylnitrate et de l'acide acétique. L'acétylnitrate conduit à un mélange de dérivés nitrés en position 2 et 3 dans un rapport de 14/1. Ces réactions se font beaucoup plus facilement qu'avec le benzène (10^5 fois plus rapidement).

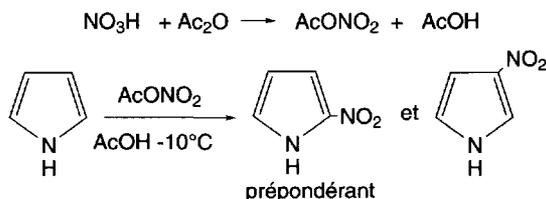


Schéma (5.36)

d. Halogénéation

La chloration se fait dans l'éther par action de chlorure de sulfuryle, à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ou par l'hypochlorite de sodium). Un mélange de dérivés, monochloré en position 2, et dichloré en positions 2,5 est obtenu.

À une température plus élevée, les dérivés tétrachlorés sont formés. Une pentachloropyrrolénine peut aussi en être le résultat.

L'action du *N*-chlorosuccinimide conduit au 2-chloropyrrole (prépondérant) à côté d'autres dérivés chlorés.

Le dérivé monobromé en position 2 est préparé, seul, par action de *N*-bromosuccinimide (NBS). Le brome dans l'acide acétique fournit les composés tétrabromés.

Les dérivés 2-monobromés et 2-monochlorés sont des composés instables.

Les dérivés *N*-silylés du pyrrole sont bromés par le NBS en position 3 puis 4.

Les 3-halopyrroles sont stables et se comportent comme des halogénures aromatiques.

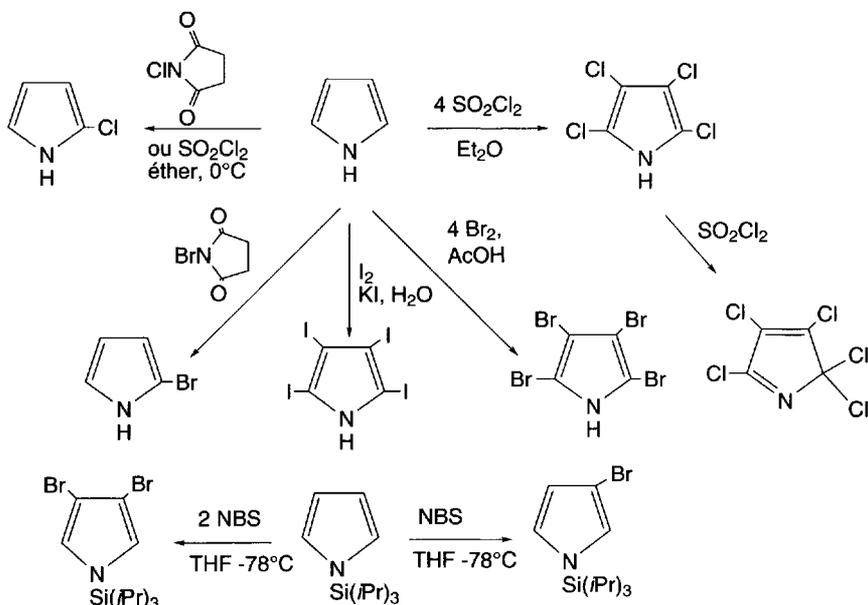


Schéma (5.37)

e. Acylation

La réaction de *Vilsmeier-Haack*, qui utilise le diméthylformamide et l'oxychlorure de phosphore, permet la formylation en position 2 de l'hétérocycle (A).

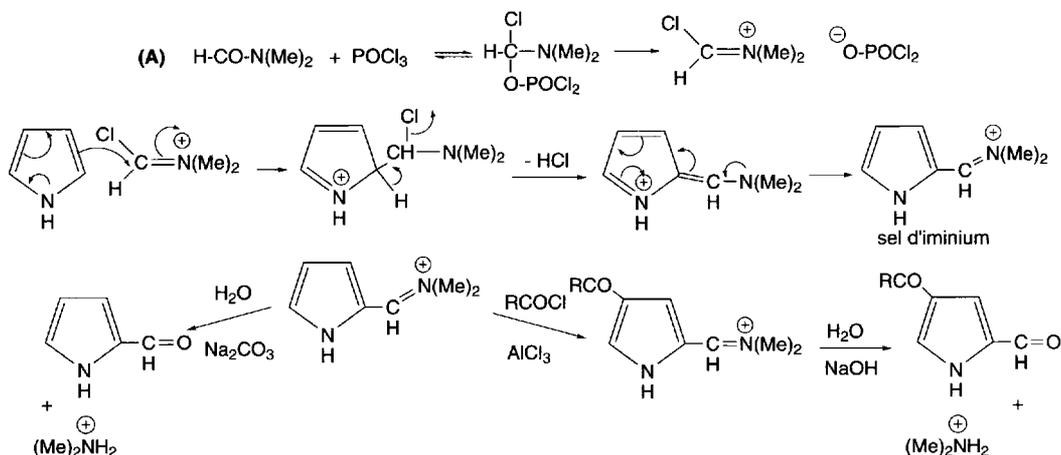
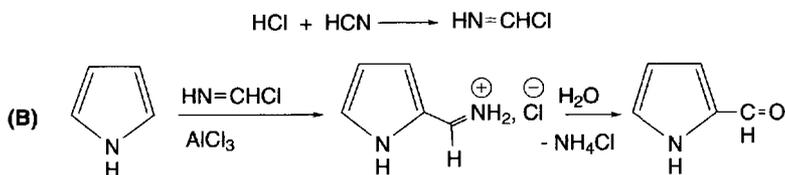


Schéma (5.38)

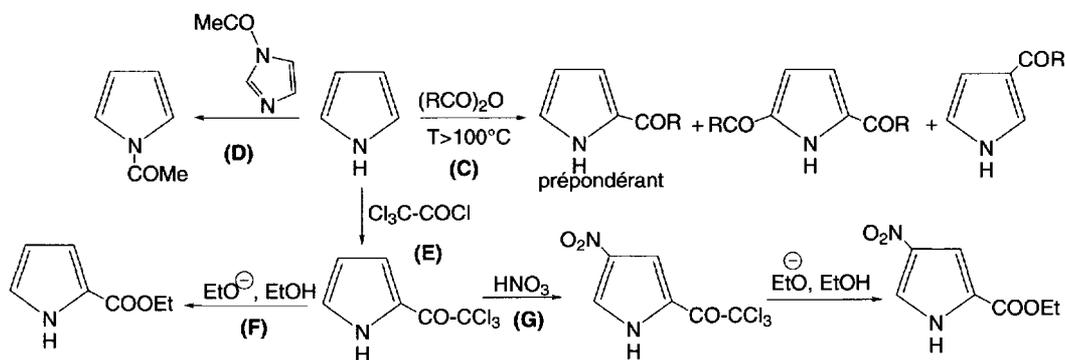
Le sel d'iminium formé dans cette réaction peut être acylé en présence d'acide de Lewis (*Friedel et Crafts*) pour donner, après hydrolyse basique, un 2-formylpyrrole acylé en position 4.

La réaction de *Gattermann*, qui fait intervenir l'acide cyanhydrique et le chlorure d'hydrogène (**B**), en présence d'acide de *Lewis*, s'applique au pyrrole, mais donne de très mauvais rendements.



Le pyrrole-2-carboxaldéhyde n'effectue pas la condensation benzoinique, ni la réaction de *Cannizaro*. En revanche, il est facilement réduit par l'hydrure de lithium aluminium ou le borohydure de sodium en 2-pyrrolylméthanol.

L'acylation du pyrrole par les anhydrides d'acides se fait au-dessus de 100 °C, sans catalyseur. Elle conduit principalement aux 2-acylpyrroles avec un peu de 2,5-diacylpyrroles, et parfois, les 3-acylpyrroles (**C**). Les *N*-acylpyrroles ne sont pas formés. L'anhydride acétique réagit à 150 °C en formant le 2-acétylpyrrole et le 2,5-diacylpyrrole. Le *N*-acétylpyrrole résulte de l'action du *N*-acétylimidazole (**D**), par simple chauffage ou à partir des sels de sodium ou de potassium par action du chlorure d'acétyle (schéma 5.32).



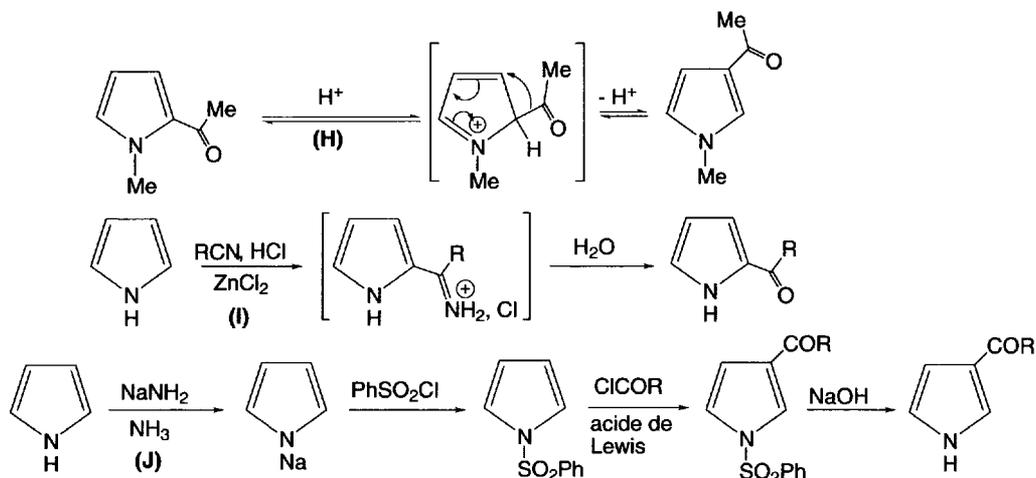
La présence de substituants alkyles, sur le cycle, rend l'acylation plus facile.

Les chlorure et anhydride de trichloroacétyle réagissent facilement à température ordinaire pour donner le dérivé trichloroacétylé en position 2 (**E**). Ce composé est intéressant, car il permet un accès très facile aux esters, par action d'un alcoolate (**F**). Par ailleurs, il se prête à la nitration, orientée en position 4, avant d'être transformé en ester (**G**).

En milieu acide fort, les 2- et 3-acétyl-1-méthylpyrroles sont en équilibre (**H**).

La réaction de *Houben-Hoesch*, action d'un nitrile en présence de chlorure d'hydrogène et de chlorure de zinc, conduit aussi aux 2-acylpyrroles (**I**).

La protection préliminaire du groupe NH sous forme de 1-phénylsulfonylpyrrole, par action du chlorure de phénylsulfonyle, sur le sel de sodium, permet la synthèse des 3-acylpyrroles, par acylation selon la réaction de *Friedel et Crafts*. La déprotection du groupe NH est ensuite réalisée par addition de soude (J).



f. Alkylation

L'action sur le pyrrole des halogénures d'alkyles, seuls ou en présence de catalyseurs (acides de *Lewis*), ne donne aucun résultat à basse température. À une température supérieure à 100 °C, une polymérisation a lieu et de petites quantités de pyrroles polyméthylés sont formées.

Les dérivés alkylés du pyrrole sont préparés lors de la synthèse du cycle ou à partir des dérivés organométalliques (schémas 5.32 et 5.33) dont font partie les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium.

La réaction de *Sonogashira* permet de préparer des dérivés acétyléniques après protection du groupe NH (A) ou à partir de dérivés *N*-alkylés (B).

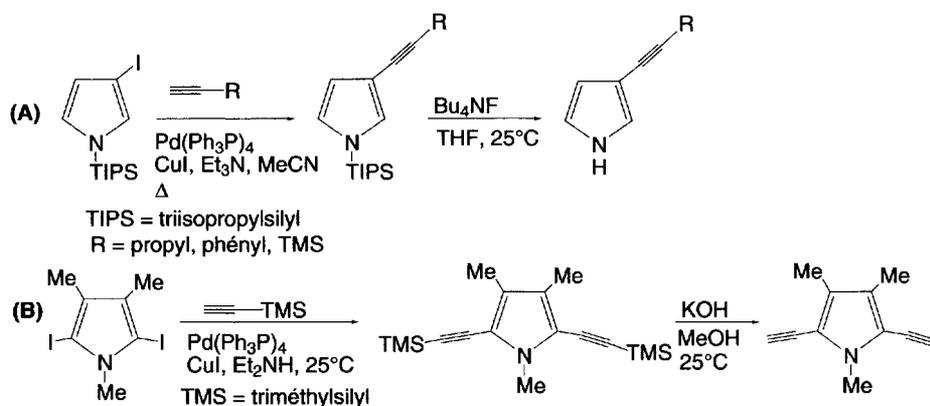


Schéma (5.39)

g. Sulfonation

L'acide sulfurique polymérise le pyrrole. En présence d'anhydride sulfurique dans la pyridine, le pyrrole est transformé en 2-sulfonate de pyridinium. L'acide chlorhydrique libère l'acide pyrrole-2-sulfonique.

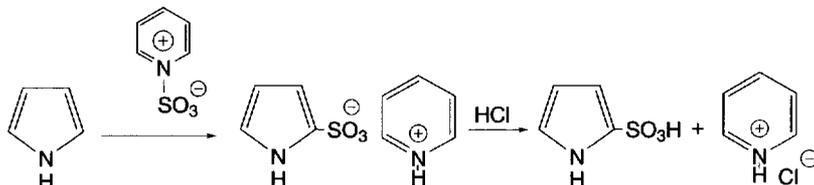


Schéma (5.40)

h. Condensation avec les aldéhydes et les cétones

La condensation du pyrrole avec des aldéhydes aliphatiques conduit à des polymères.

La plupart des dérivés du pyrrole se condensent très facilement avec les cétones et aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence d'acide faible.

Il se forme d'abord, par hydroxyméthylation, un **pyrrolylcarbinol** instable qui perd immédiatement une molécule d'eau en présence d'acide, pour conduire au **cation 2-alkylidènepyrrolium**, très puissant électrophile (A), pouvant être réduit en dérivé alkylé, ou réagir sur une nouvelle molécule de pyrrole pour former un dérivé du **dipyrlylméthane** (B).

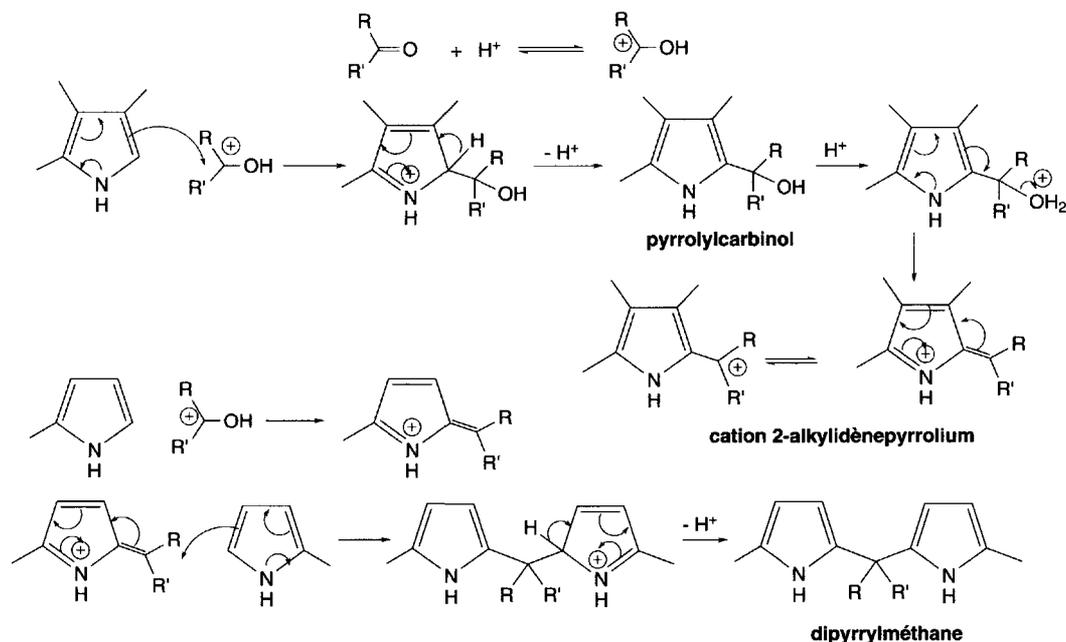


Schéma (5.41)

Les cations **2-arylidènepyrrolium** (R ou R' = aryl), souvent de couleur rouge, sont stabilisés par résonance et peuvent être isolés.

La condensation entre un 2,3-diméthylpyrrole et un 2-formyl-3,5-diméthylpyrrole, en milieu acide, fournit un cation **dipyrrométhène**, lequel est à la base de la **synthèse des porphyrines** (§ 5.3.1.5d).

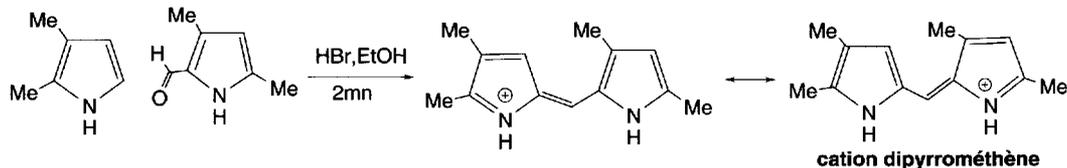


Schéma (5.42)

En milieu acide, l'acétone réagit sur le pyrrole avec formation d'un tétramère cyclique (**un porphyrinogène**). Cette réaction pourrait être la conséquence de la conformation coplanaire privilégiée des systèmes di- et tripyrroliques intermédiaires, en raison de la présence des groupes méthyles.

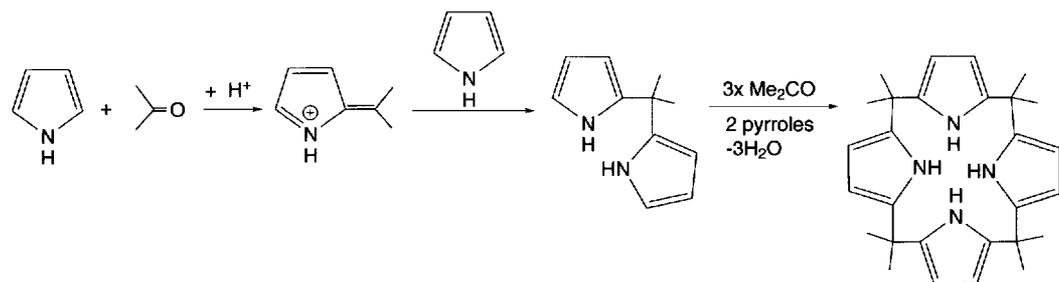


Schéma (5.43)

Le pyrrole réagit avec le benzaldéhyde, en présence d'acide et d'air, pour donner un porphyrinogène qui est oxydé en **5,10,15,20-tétraphénylporphyrine**.

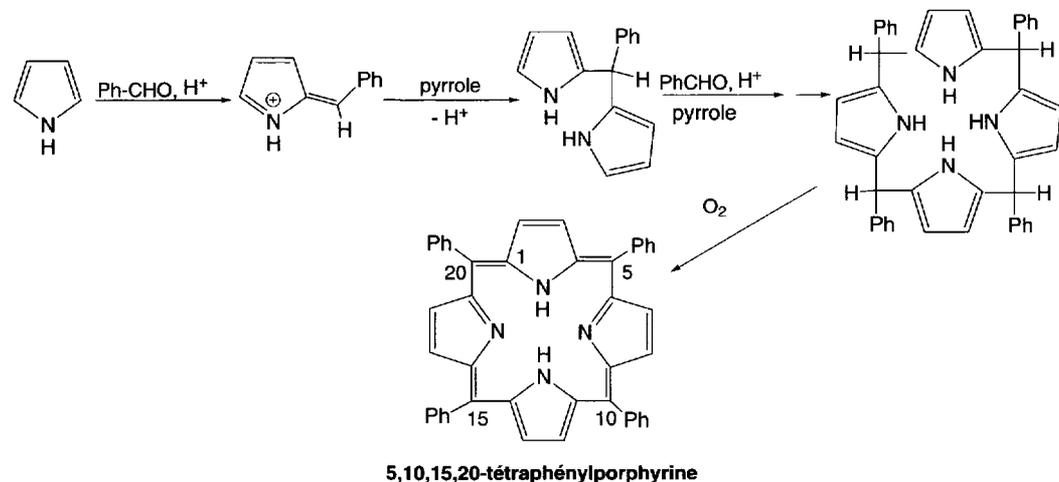


Schéma (5.44)

Le test d'Ehrlich

Mis en présence de *p*-diméthylaminobenzaldéhyde, en milieu acide, les pyrroles, mais aussi les furanes et indoles, donnent une coloration rouge-violet, qui est due à la formation de cations dont la structure est proche de celle des cations **dipyrrométhènes**.

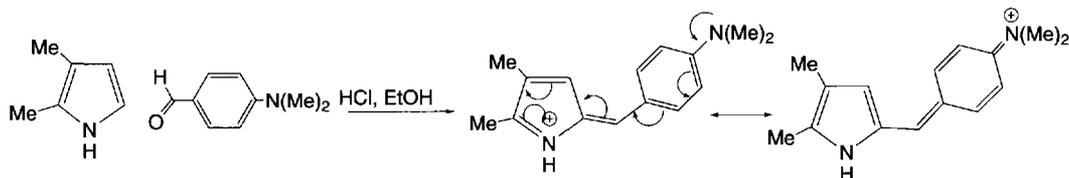


Schéma (5.45)

i. Réaction de Mannich

En présence de formol (solution aqueuse de formaldéhyde), d'amines primaires ou secondaires, et d'acide comme l'acide acétique (acide faible), le pyrrole conduit à des dérivés du 2-aminométhylpyrrole. Dans cette réaction, il se forme des ions iminiums, électrophiles, très réactifs.

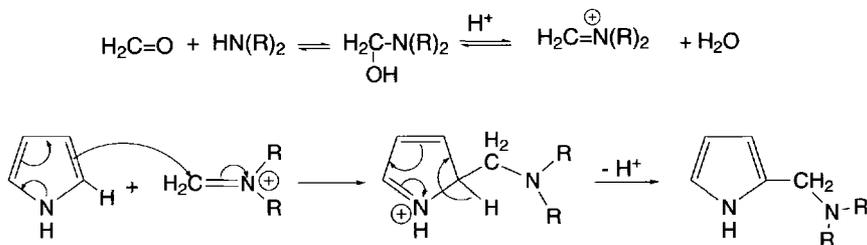


Schéma (5.46)

j. Réaction de couplage avec les sels de diazonium

Les sels de diazonium aromatiques réagissent avec le pyrrole pour conduire à des composés azoïques.

Cette réaction est activée par un milieu basique. Si les conditions sont très basiques, deux réactions ont lieu, en positions 2 et 5 de l'hétérocycle.

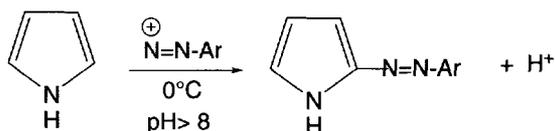


Schéma (5.47)

k. Réactions avec le dichlorocarbène

Selon les conditions expérimentales, deux mécanismes sont possibles ce qui correspond à la formation de dichlorocarbènes singulet ou triplet.

En milieu fortement basique, avec génération du dichlorocarbène par action de l'hydroxyde de potassium sur le chloroforme, c'est **une substitution électrophile qui est privilégiée** et le résultat en est le **pyrrole-2-carboxaldéhyde**. Cela ressemble à une réaction de *Reimer-Tiemann*.

En milieu faiblement basique, avec génération du dichlorocarbène par chauffage de trichloracétate de sodium dans un solvant aprotique neutre, **une cycloaddition [2+1]** sur une double liaison du cycle est observée. Le système bicyclique obtenu par cette réaction évolue vers la **3-chloropyridine** avec perte de chlorure d'hydrogène.

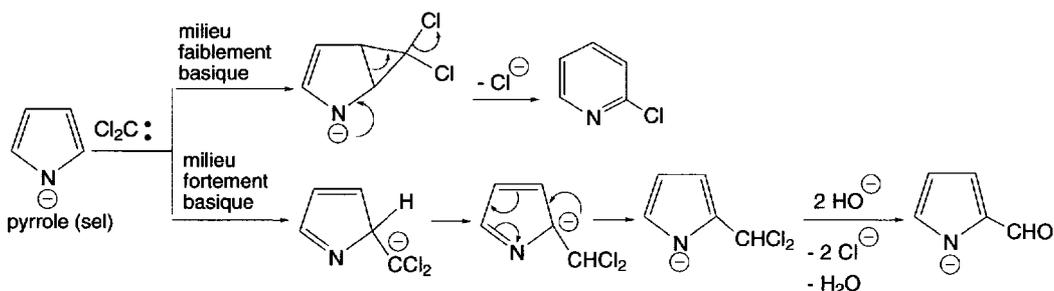


Schéma (5.48)

5.2.1.4 Réaction avec les réactifs nucléophiles

Les pyrroles ne réagissent pas avec les réactifs nucléophiles. Quelques très rares exceptions existent pour des pyrroles substitués par plusieurs groupes fortement électroattracteurs.

5.2.1.5 Réactions électrocycliques

Les réactions électrocycliques n'ont lieu qu'avec les pyrroles substitués sur l'azote par un groupe accepteur (groupes acyles, éthoxycarboxyle, triméthylsilyle). L'acétylènedicarboxylate de méthyle réagit, mais la présence d'un acide de Lewis comme le trichlorure d'aluminium est nécessaire pour la catalyse. Il se forme un adduit.

Pour le pyrrole ou les pyrroles seulement substitués par des groupes alkyles, seules, des substitutions des carbones cycliques libres sont possibles, par exemple avec l'anhydride maléique.

L'oxygène, sous sa forme singulet, obtenu par irradiation UV, s'additionne sur les pyrroles *N*-substitués par des groupes électroattracteurs. Il se forme un dérivé du 2,3-dioxo-7-azabicyclo[2,2,1]heptane.

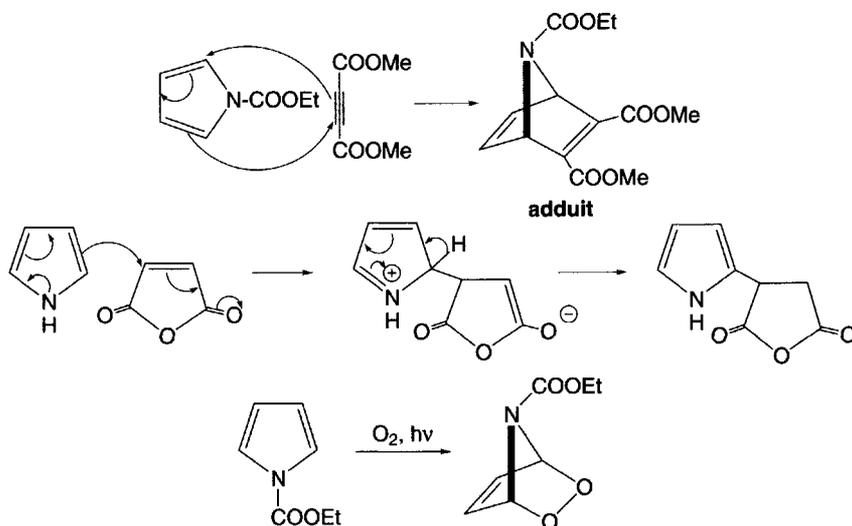


Schéma (5.49)

5.2.1.6 Réductions

Les pyrroles sont réduits en **pyrrolidines** par l'hydrogène (1 atm, 25 °C) en présence de platine comme catalyseur, et à pression et température élevées, avec le nickel de Raney.

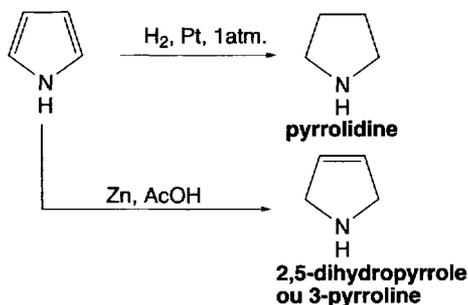


Schéma (5.50)

Cette réduction est plus facile si l'azote est substitué par un groupe attracteur. Le cycle pyrrolique n'est réduit, ni par le sodium dans l'éthanol ou l'ammoniac, ni par les hydrures. Le milieu acide favorise l'hydrogénation.

L'hydrogène naissant généré par le zinc dans l'acide acétique produit le 2,5-dihydropyrrole (ou 3-pyrroline).

5.2.1.7 Oxydations

Le pyrrole est oxydé par le trioxyde de chrome dans l'acide acétique en maléimide. L'eau oxygénée, en présence de carbonate de barium à 100 °C, oxyde le pyrrole en 3-pyrrolin-2-one (prépondérante) qui est en équilibre avec le 2-hydroxypyrrole et la 4-pyrrolin-2-one.

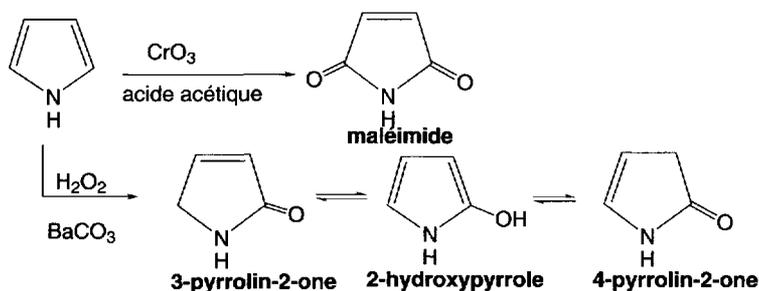


Schéma (5.51)

5.2.1.8 Ouverture du cycle

Il existe très peu de réactions qui conduisent à l'ouverture du cycle en produisant un composé unique. Le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence de carbonate de sodium, ouvre le cycle en donnant, avec le pyrrole, le dioxime du succindialdéhyde.

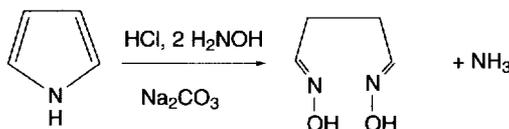


Schéma (5.52)

5.2.2 Furanes

Le furane est présent dans le bois des résineux. Par chauffage, il peut en être extrait.

Son aromaticité est faible (§ 5.2b) et il se comporte souvent comme **un éther dié-nique conjugué cyclique**.

5.2.2.1 Actions des réactifs électrophiles

Selon l'orientation de l'attaque d'un groupe électrophile E^+ sur le furane, en position 2 ou 3, il y a création des ions carbonium « X » (attaque en position 2) ou « Y » (attaque en position 3) (schéma 5.53).

L'ion carbonium « X » est mieux stabilisé par résonance que l'ion carbonium « Y », la charge résultante étant mieux délocalisée (A). L'élimination de H^+ conduit au furane substitué. **Les substitutions en position 2 (ou α)** sont donc privilégiées.

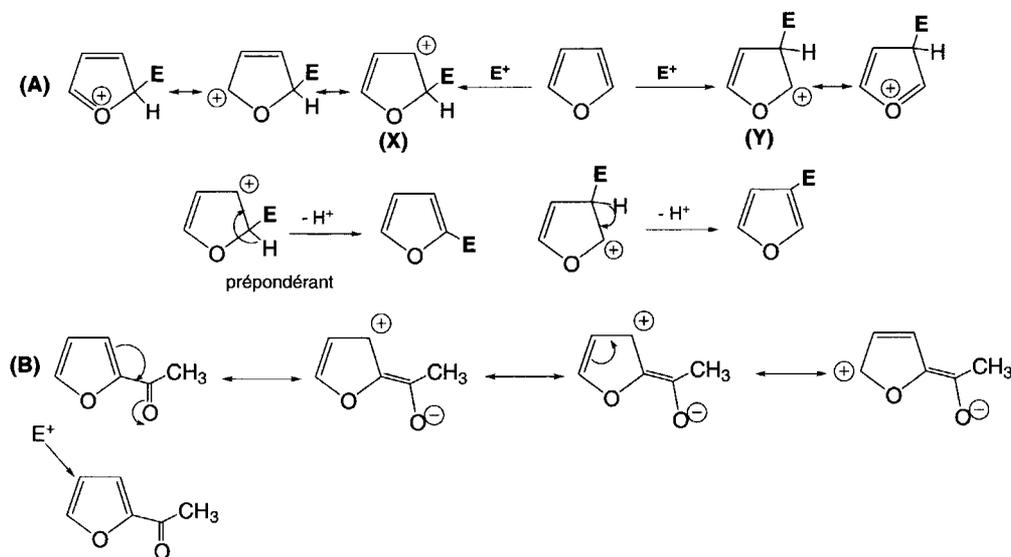


Schéma (5.53)

Dans la majorité des cas, **une seconde substitution est orientée vers la position 5**. Il faut signaler le cas particulier du groupe acétyle. C'est un groupe mésomère attracteur qui oriente une nouvelle substitution électrophile en position 4 (B). Le 2-acétylfurane se conduit donc comme l'acétophénone.

a. Protonation

Les acides minéraux dilués en solutions aqueuses, à froid, n'affectent pas le furane et les alkylfuranes. Au contraire, à chaud, ils produisent l'ouverture du cycle (réaction inverse de leur formation), *via* la protonation en position 2 de l'hétérocycle, avec formation de composés 1,4-dicarbonylés.

Les furanes substitués par des groupes électroattracteurs sont relativement stables vis-à-vis des acides.

En revanche, ceux substitués par des groupes électrodonneurs, sont facilement ouverts ou polymérisés, en milieu acide, selon les conditions expérimentales. Pour ces derniers, la protonation de l'hétérocycle est favorisée par l'augmentation de la densité électronique des atomes de carbone en positions 2 et 5.

L'acide sulfurique concentré, l'acide nitrique fumant, et les acides de *Lewis* polymérisent le furane et ses dérivés alkylés.

La deutériation acido-catalysée conduit à des 2-deutérofuranes.

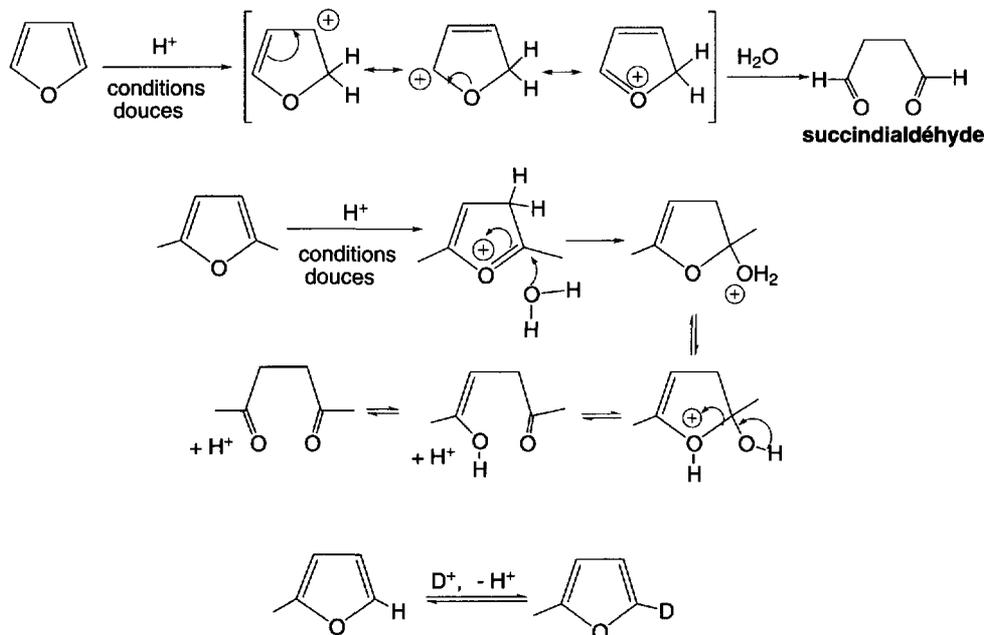


Schéma (5.54)

b. Nitration

La nitration du furane est effectuée à basse température dans les mêmes conditions que le pyrrole, par l'acétylnitrate préparé à partir d'anhydride acétique et d'acide nitrique (A). Le 2-nitrofurane est d'abord formé, puis, si la réaction est poursuivie, une seconde nitration est effectuée en position 5.

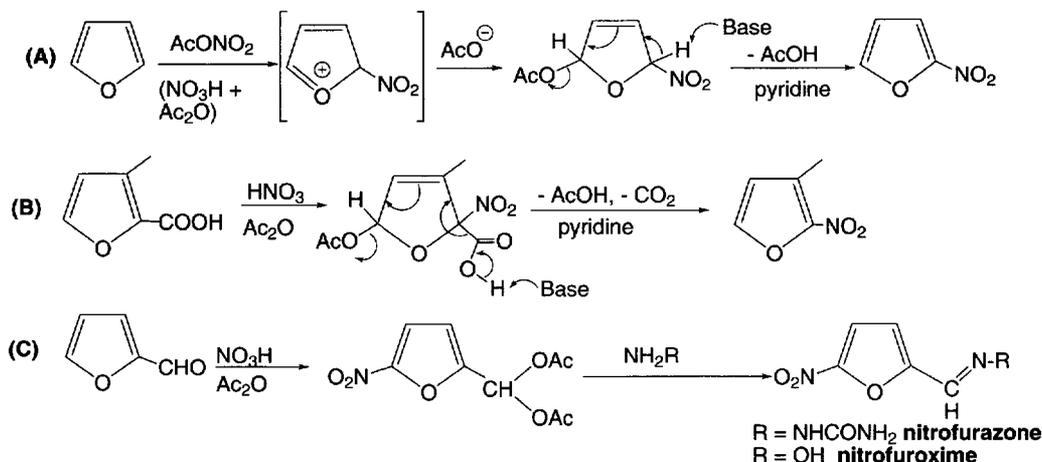


Schéma (5.55)

La nitration conduit d'abord à un adduit non aromatique isolable qui peut perdre une molécule d'acide acétique par l'action d'une base, comme la pyridine, ou plus simplement et plus lentement, par solvolysse.

Certains dérivés nitrés sont obtenus par substitution d'un groupe COOH (position 2 ou 5) par un groupe nitro. Il y a d'abord addition de l'acétylnitrate, élimination d'une molécule d'acide acétique, et décarboxylation (**B**).

La nitration du furfural dans l'acide acétique conduit au diacétate de 5-nitrofurfural (**C**). Ce composé a un grand intérêt industriel car il est à l'origine de la synthèse de nombreux composés antibactériens comme la semi-carbazone (**nitrofurazone**), l'oxime (**nitrofuroxime**), et d'autres dérivés de même nature.

c. Sulfonation

Elle est réalisée à 25 °C par action du complexe pyridine-trioxyde de soufre. Elle conduit, en une étape, à une mono, puis disubstitution, en position 2 puis 5 par le groupe SO₃H.

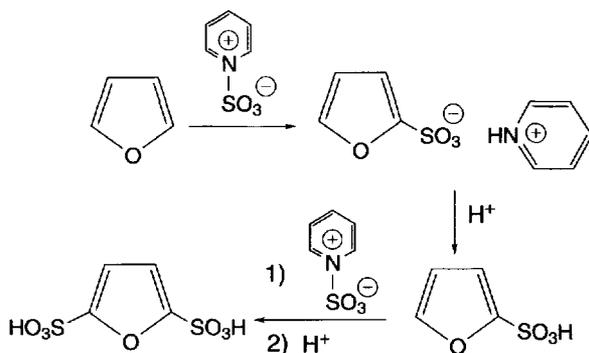


Schéma (5.56)

d. Halogénéation

À 25 °C, le furane se polymérise lorsqu'il est mis en présence de chlore ou de brome, mais il ne réagit pas avec l'iode.

La chloration à - 40 °C conduit d'abord au 2-chlorofurane puis au 2,5-dichlorofurane. Le chlore réagit avec le furane, à 40 °C, en donnant un mélange de dérivés monochloré en position 2, majoritaire, dichloré en positions 2 et 5 et trichloré en positions 2, 3 et 5. Si le furane est substitué en position 2 par un groupe éthoxycarbonate, la chloration s'effectue à la position 5.

La bromation, dans le dioxane, à - 5 °C, permet d'obtenir le 2-bromofurane (**A**). La même réaction effectuée dans le méthanol (**B**), à - 10 °C, donne le 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane. Ce composé peut être réduit par l'hydrogène en 2,5-diméthoxy-tétrahydrofurane, très utilisé en synthèse (synthon : 1,4-dicarbonyle). Dans ce cas, le furane se conduit comme le butadiène. Ce comportement se retrouve lors des réactions électrocycliques (§ 5.2.1.5).

En présence d'un grand excès de brome (**C**), le 2,3,4,5-tétrabromofurane est formé par addition de 3 molécules de brome puis élimination de deux molécules de bromure d'hydrogène.

Les furanes substitués en position 2 par des groupes électroattracteurs sont bromés selon une réaction de substitution électrophile (**D**).

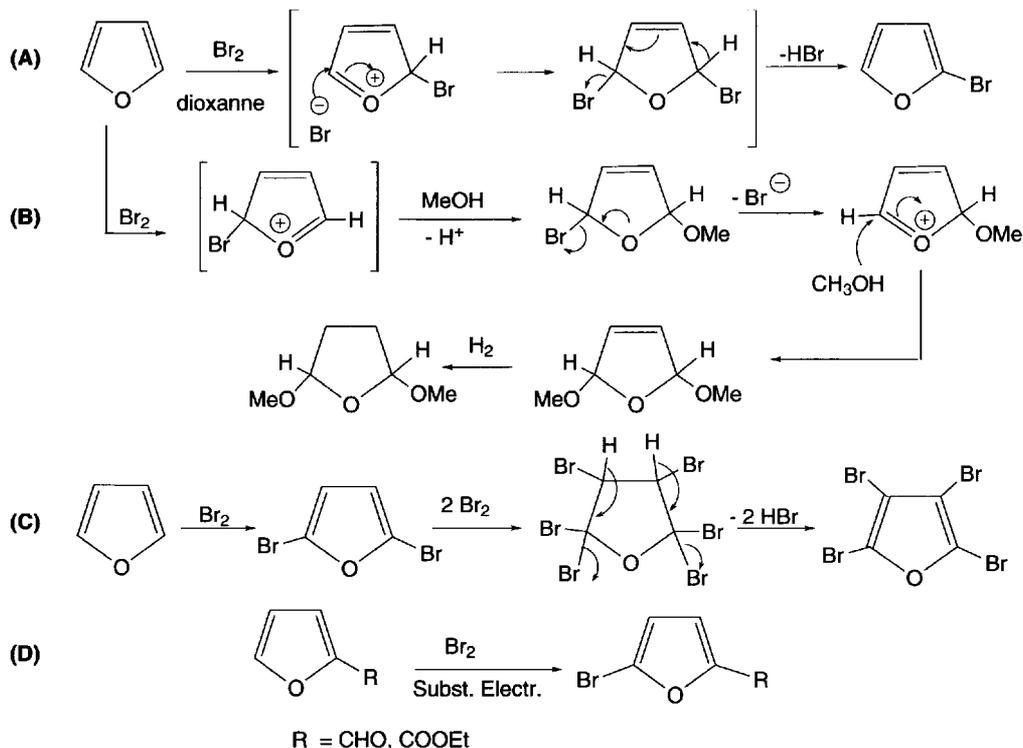


Schéma (5.57)

e. Acylation et alkylation

Les anhydrides et les chlorures d'acides acylent le furane dans les conditions expérimentales de la réaction de *Friedel et Crafts*, en présence d'un acide de Lewis comme l'étherate de trifluorure de bore, le tétrachlorure d'étain, ou de quantités catalytiques d'acide phosphorique. La substitution se fait en position 2 (**A**).

Les 3-alkylfuranes sont acylés en position 2 (**B**). Les 2,5-dialkylfuranes sont difficilement acylés d'abord en position 3, puis en position 4.

Les furanes monosubstitués en position 2 sont acylés préférentiellement en position 5, mais ils peuvent être accompagnés de produits substitués en position 4.

La réaction de *Vilsmeier-Haack* (mécanisme identique à la réaction effectuée sur le pyrrole : § 5.2.1.3e) permet la formylation en position 2 du furane.

L'alkylation selon *Friedel et Crafts* n'est pas possible car elle conduit à des polymères ou à des mélanges de produits polyalkylés.

Les dérivés alkylés sont préparés à partir des composés organométalliques (§ 5.2.2.3).

Les réactions de *Heck* et de *Sonogashira* conduisent respectivement à des dérivés éthyléniques et acétyléniques du furane (**C** et **D**).

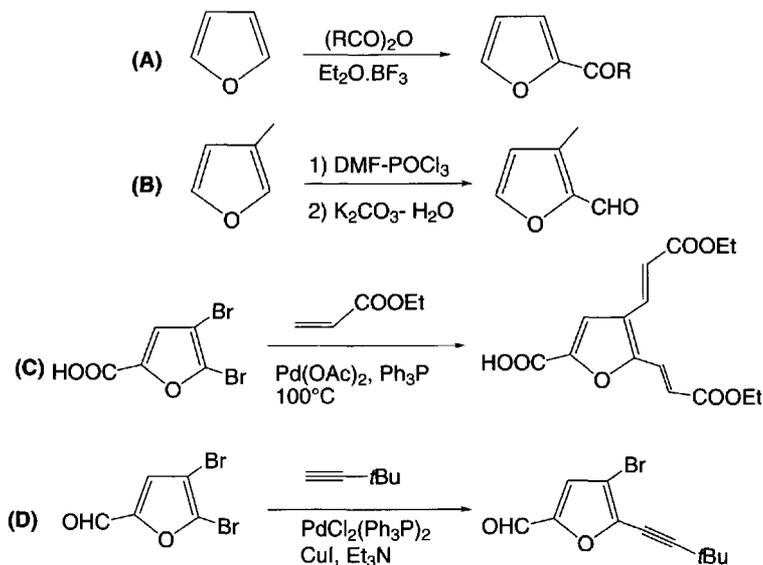


Schéma (5.58)

f. Condensation avec les aldéhydes et cétones, en milieu acide

La condensation avec les aldéhydes, en milieu acide, conduit d'abord à un dérivé de l'alcool furfurylique qui, après déshydratation, réagit de nouveau pour donner finalement des polymères et des macrocycles.

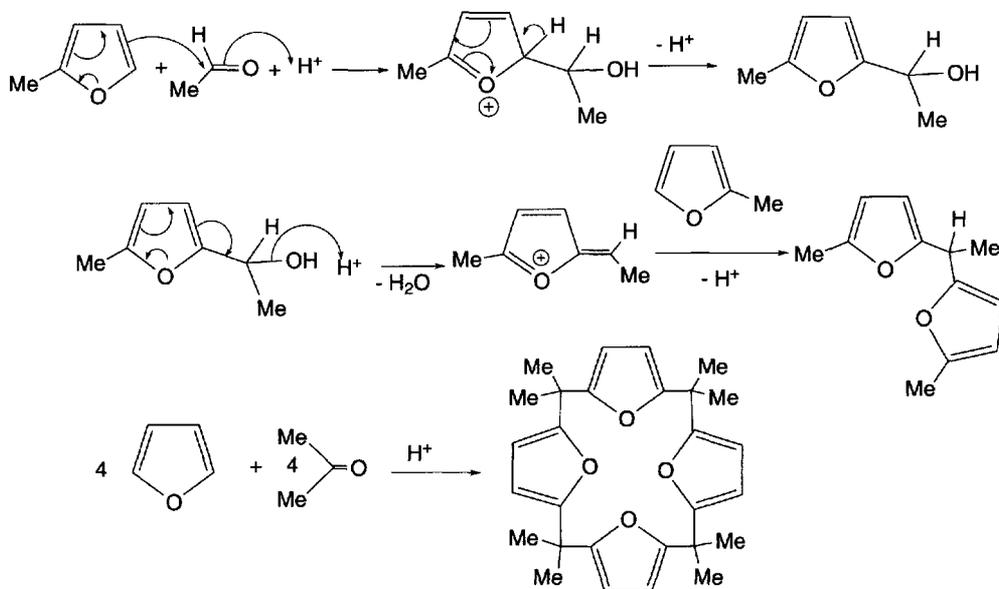


Schéma (5.59)

Avec le 2-méthylfurane la réaction conduit à un dimère.

Avec les cétones, la réaction est comparable à celle du pyrrole avec formation d'un tétramère cyclique.

g. Réaction de Mannich

La réaction de *Mannich* n'est pas possible avec le furane. En revanche, les monoalkylfuranes conduisent à des dérivés 2-aminométhylés.

L'utilisation d'ions imoniums, préformés, permet d'obtenir des 2-aminométhylfuranes. Ces ions imonium sont obtenus par action du chlorure d'acétylure sur des dérivés du diaminométhane.

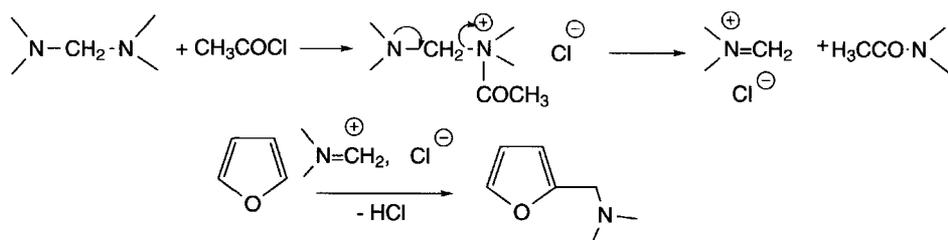


Schéma (5.60)

h. Réactions avec les sels de diazonium

Les sels d'aryldiazonium, en milieu basique, réagissent avec le furane avec formation de 2-arylfuranes. C'est une **réaction radicalaire** (réaction de Gomberg).

En milieu acide faible dilué, le sel de 2,4-dinitrophényldiazonium réagit sur le furane, soit par une **réaction de cycloaddition**, soit par une **substitution électrophile**. Cette réaction effectuée sur le 2,5-diméthylfurane conduit à un composé azoïque.

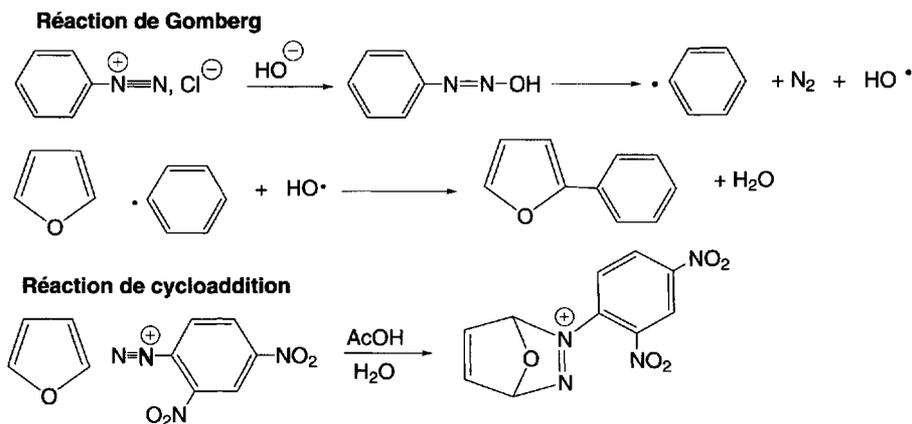
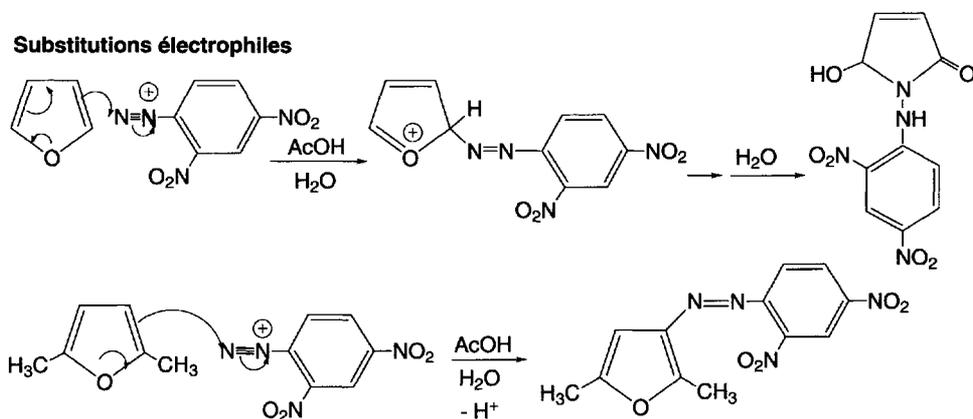


Schéma (5.61)

Substitutions électrophiles**5.2.2.2 Réactions d'addition des carbènes**

En présence de bromure cuivreux, le carbène libéré par le diazométhane s'additionne sur la double liaison 2-3 du furane pour former un composé bicyclique. Des dérivés de même nature sont obtenus par réaction avec le diazoacétate d'éthyle. Par chauffage, ils sont convertis en dérivés acycliques.

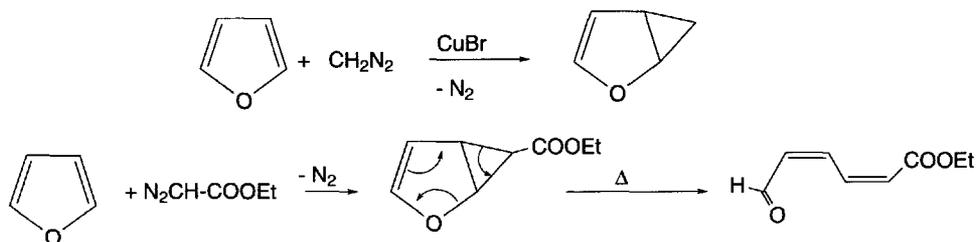


Schéma (5.62)

5.2.2.3 Dérivés organométalliques

Les dérivés 2-lithiés sont obtenus par action du *n*butyllithium soit dans le THF, à -78°C , soit par échange métal/halogène à partir d'un dérivé bromé, dans l'éther au reflux (**A**, **B**).

À -78°C , le 3-lithiofurane est préparé à partir du 3-bromofurane par action du *n*butyllithium, mais à -40°C , le 3-lithiofurane se réarrange en 2-lithiofurane, composé plus stable. Une seconde addition de *n*butyllithium produit le dérivé dilithié en positions 2 et 5 (**C**).

Ces composés peuvent réagir avec des aldéhydes, cétones, halogénures et anhydride carbonique, selon les réactions classiques des carbanions.

Le dérivé 2-lithié mis en présence de chlorure cuivrique, produit le **2,2'-bifurane (D)**.

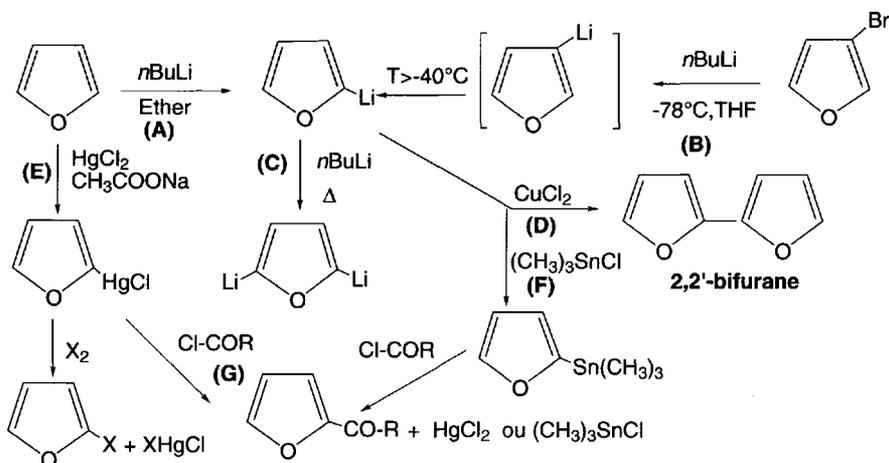
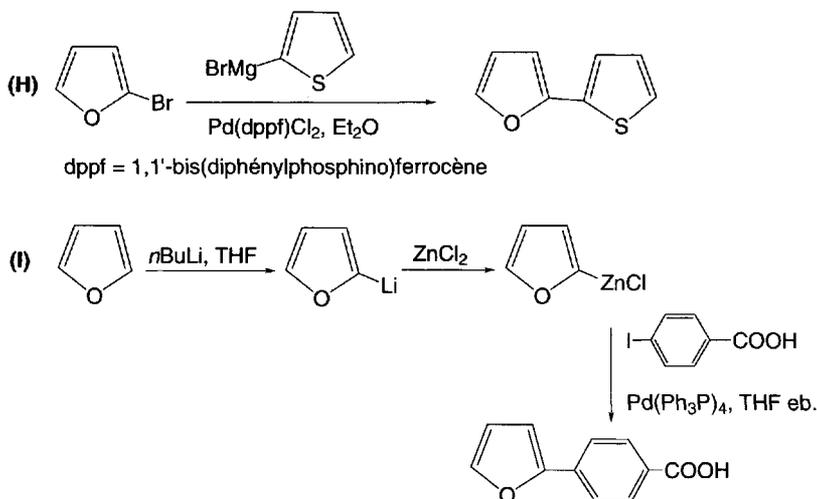


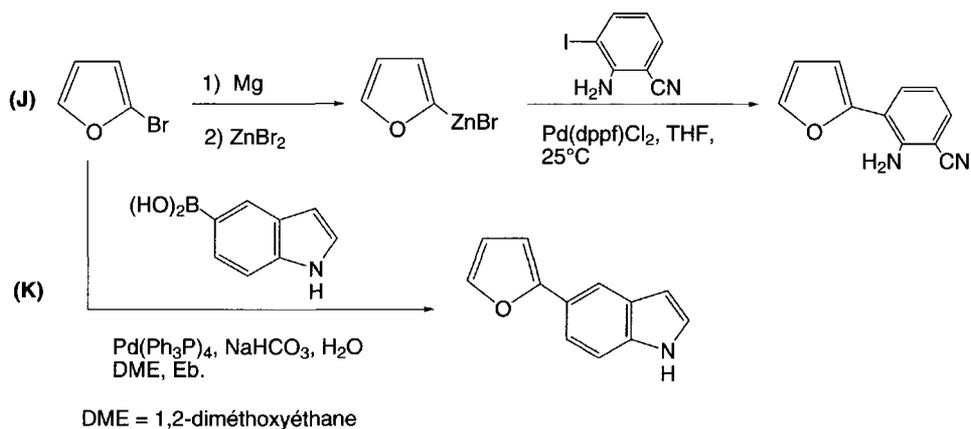
Schéma (5.63)

L'addition de chlorure mercurique au furane fournit le dérivé chloromercuré en position 2 (E). Il réagit avec les halogènes pour former les 2-halogénofuranes correspondants. Avec les chlorures d'acides, on obtient des dérivés acylés en position 2.

Le 2-lithiofuran réagit avec le chlorure de triméthylétain pour former le (2-furyl)triméthylétain (F) avant d'être acylé par un chlorure d'acide (G).

Les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium sont possibles. Des exemples sont donnés pour les réactions de couplage de *Kumada (H)*, *Negishi (I et J)*, et *Suzuki (K)* (§ 2.2 et voir aussi § 5.2.1.2).





5.2.2.4 Réactions électrocycliques

Le furane forme des adduits avec les diénophiles : anhydride maléique (**A**), acrylonitrile, acrylates (catalyseur : iodure de zinc (**B**), acétylène dicarboxylate de méthyle (**C**), maléates et fumarates (sous hautes pressions).

Le plus souvent, un mélange d'isomères *exo* et *endo* de l'adduit est le résultat de cette réaction qui est souvent réversible.

Dans le cas où le diénophile est l'anhydride maléique, l'adduit obtenu est l'isomère *exo*. C'est le produit thermodynamique. L'isomère *endo* est l'isomère cinétique.

L'utilisation de catalyseur, comme les acides de Lewis, peut s'avérer utile pour augmenter la vitesse de la réaction.

L'oxygène singulet effectue une cycloaddition (**D**).

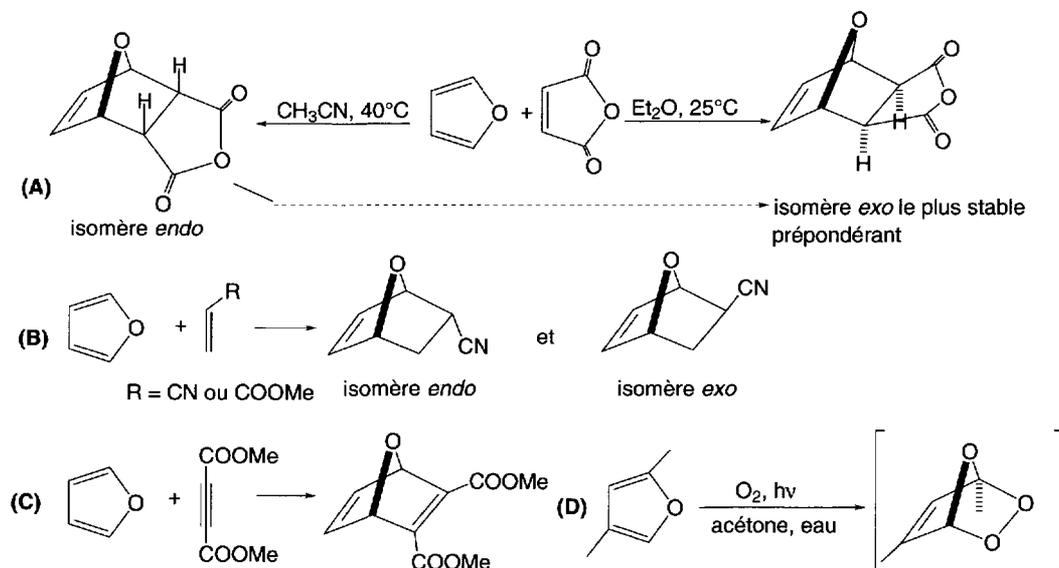


Schéma (5.64)

Le thiophène est le plus stable des 3 hétérocycles de ce chapitre, en milieu acide. Avec les acides forts, la protonation se fait préférentiellement en position 2 et conduit à un ion thiophénium instable qui se polymérise.

L'acide phosphorique, à chaud, transforme le thiophène en 2,4-dithiénylthiolane. Toutefois, les 2,5-dialkylthiophènes, en présence de chlorure d'aluminium, sont transformés en ions thiophénium stables.

La protonation en position 2 est 10^3 fois plus rapide qu'en position 3.

L'échange hydrogène-deutérium est très facile et s'effectue d'abord à la position 2.

b. Nitration

La nitration est effectuée en présence d'acétylnitrate (ou de benzoïlnitrate) dans l'acide acétique, à 10 °C (A). Le produit majoritaire est le dérivé 2-nitré. Environ 5 % de dérivé 3-nitré sont aussi formés. Le chauffage augmente ce pourcentage jusqu'à 15 %.

Une seconde nitration conduit à un mélange de dérivés 2,5-dinitrés (à partir du dérivé 2-nitré) et 2,4-dinitrés (à partir du dérivé 3-nitré).

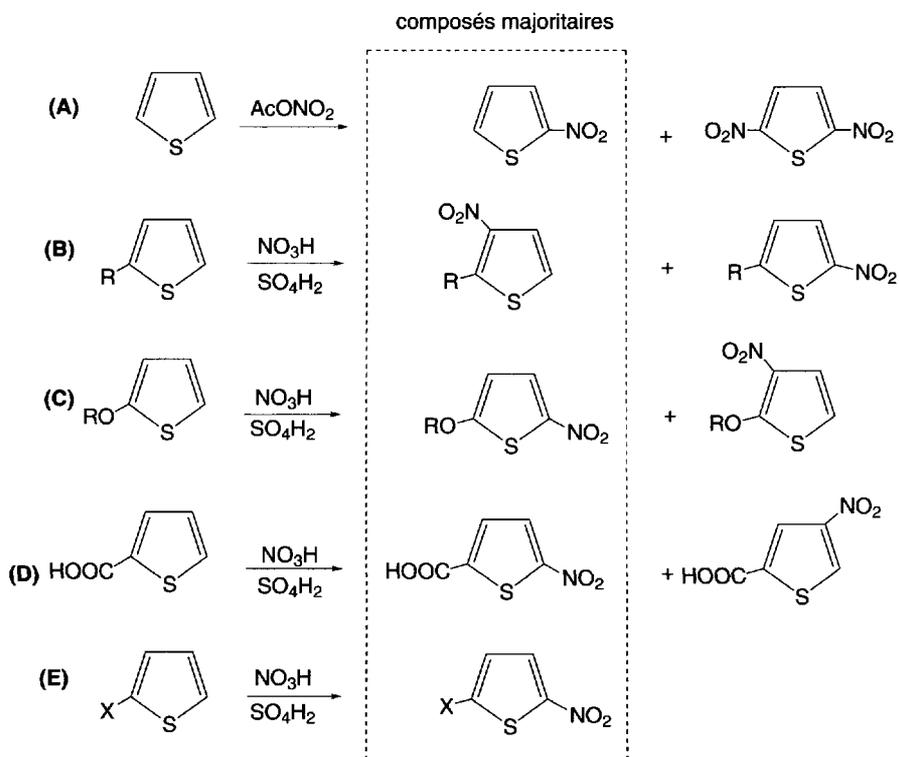


Schéma (5.67)

Si le thiophène est substitué en position 2 par un groupe alkyle (**B**), la nitration se fait majoritairement à la position 3 (prépondérante) et en position 5. Par contre, si le substituant du cycle, en position 2, est un groupe alkoxy (**C**), un groupe carboxyle (**D**), ou un halogène (**E**) la nitration, en présence d'acide nitrique et d'acide sulfurique, se fait en position 5 de manière préférentielle. Le 2-cyanothiophène est nitré en position 4.

c. Sulfonation

L'acide sulfurique à 95 %, à 30 °C, forme en quelques minutes l'acide 2-thiophènesulfonique. On peut utiliser aussi le complexe pyridine-trioxyde de soufre, avec un meilleur résultat.

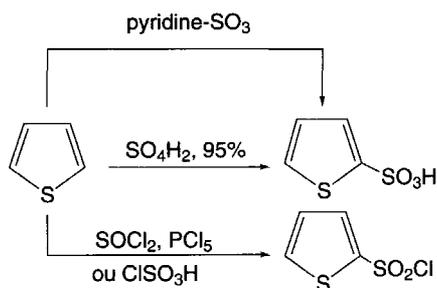


Schéma (5.68)

Le chlorure d'acide sulfonique résulte de l'action de l'acide chlorosulfonique ou du chlorure de thionyle, en présence de pentachlorure de phosphore, sur le thiophène, à 25 °C.

Déthiophénation du benzène : lors de l'extraction du benzène (E_b : 80 °C) par chauffage du goudron de houille ou de l'huile de schiste (roche en feuilletés), un peu de thiophène est entraîné (E_b : 84 °C). Pour **déthiophéner** le benzène, on traite celui-ci par l'acide sulfurique concentré. Dans ces conditions, seul, le thiophène est transformé en acide sulfonique correspondant, l'acide 2-thiophènesulfonique, composé soluble dans l'eau, ce qui permet de l'éliminer du benzène par lavage. Une autre méthode consiste à faire bouillir le benzène à reflux en présence d'acétate mercurique aqueux. Le thiophène, seul, réagit pour donner un dérivé mercurique qui est facilement éliminé.

La présence de thiophène dans le benzène, peut être détectée par le **test à l'isatine**. En effet, une couleur bleue apparaît lorsque le benzène thiophéné est traité par ce réactif, en présence d'acide sulfurique (réaction de l'**indophénine**, § 5.2.3.1g, schéma 5.71).

d. Halogénéation

L'action des halogènes sur le thiophène est 10^8 fois plus rapide qu'avec le benzène. Les réactions avec le chlore et le brome sont effectuées à basse température et dans l'obscurité afin d'éviter la formation de polymères.

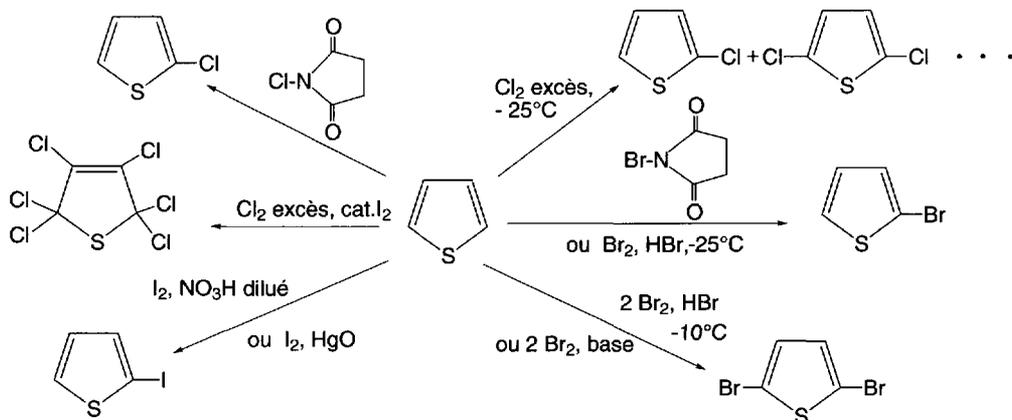


Schéma (5.69)

À une température de -10°C , le brome, dans l'éther, en présence de HBr (48 %), donne le dérivé 2,5-dibromé. À -25°C , dans les mêmes conditions, la réaction conduit au dérivé 2-bromé. Ce dernier est mieux préparé par action du *N*-bromosuccinimide. La présence de base durant la bromation, favorise la formation du dérivé 2,5-dibromé.

Le chlore en excès réagit à -25°C et donne de nombreux dérivés dont les dérivés 2-chlorés et 2,5-dichlorés, à côté de dérivés tri et tétrachlorés, formés, soit par des réactions de substitutions électrophiles, soit par des réactions d'additions. Le 2-chlorothiophène est obtenu si les conditions de la réaction sont stoechiométriques. Il peut être préparé aussi par action de *N*-chlorosuccinimide. Si la réaction avec le chlore en excès est catalysée par une trace d'iode, le produit de la réaction est l'hexachlorothiophène.

L'iode réagit, dans l'acide nitrique dilué ou en présence d'oxyde mercurique, pour donner principalement le dérivé 2-iodé à côté du dérivé 2,5-diiodé.

e. Acylation

L'action des chlorures d'acides en présence de chlorure d'aluminium conduit aux dérivés acylés en position 2 et à des résines qui sont dues à l'interaction thiophène-chlorure d'aluminium.

On peut éviter ces résines, soit en utilisant le tétrachlorure d'étain, soit en ajoutant le chlorure d'aluminium au mélange thiophène-réactif d'acylation et non l'inverse (A). L'utilisation d'un mélange 2-(trifluorométhylsulfonyloxy)pyridine, acide trifluoroacétique et un acide carboxylique donne le meilleur résultat (B).

Les cétones ainsi produites se comportent comme des arylcétones.

Les anhydrides d'acides sont de bons acylants, en présence d'acide phosphorique.

La réaction de *Vielsmeier-Haack* permet d'obtenir le 2-thiophèncarboxaldéhyde (C). Ce composé se prête aux réactions de *Cannizzaro* et de condensation benzoinique.

L'isocyanate de chlorosulfonyle forme un composé avec le thiophène qui, par chauffage, produit le 2-cyanothiophène (D).

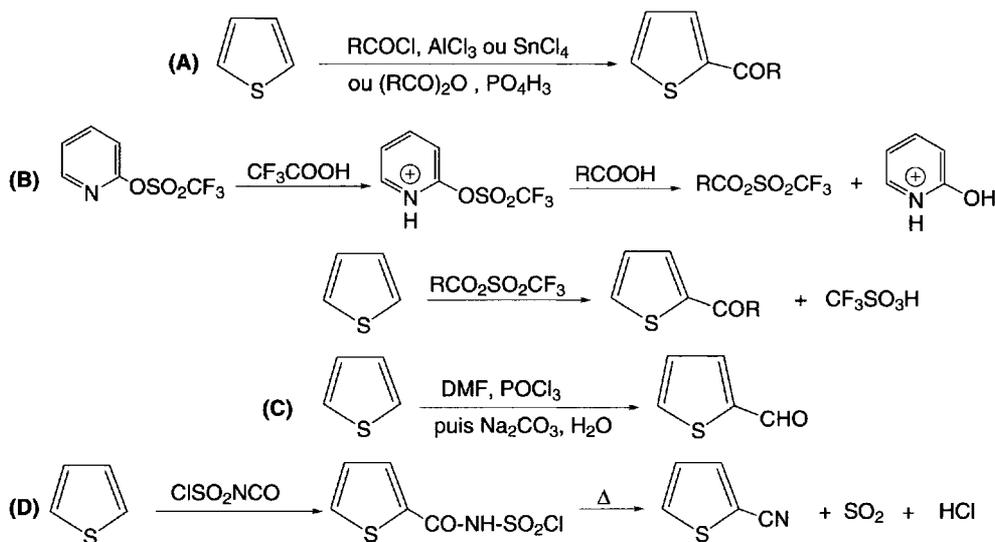


Schéma (5.70)

f. Alkylation

La réaction de *Friedel et Crafts* est possible, mais elle est peu utilisée. Elle peut conduire à une dialkylation en positions 2 et 5. Elle s'effectue à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de chlorure d'aluminium.

Les dérivés alkylés sont préparés à partir des dérivés organométalliques (§ 5.2.3.6).

g. Condensation avec les aldéhydes et les cétones

La chlorométhylation (formaldéhyde et chlorure d'hydrogène) effectuée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit aux dérivés 2-chlorométhylés ou 2,5-dichlorométhylés selon les conditions expérimentales (A).

Le formaldéhyde et le chlorure d'ammonium réagissent avec le thiophène pour donner un dérivé 2-aminométhylé (voir aussi § 5.2.3.1h) (B).

L'action des aldéhydes et des cétones aliphatiques conduit en milieu acide à des dérivés hydroxyalkylés instables. Le benzaldéhyde réagit avec le thiophène, en présence d'acide sulfurique, pour donner un dérivé du di(2-thiényl)méthane (C). Dans les mêmes conditions, l'acétone fournit le 2,2-di(2-thiényl)propane (D).

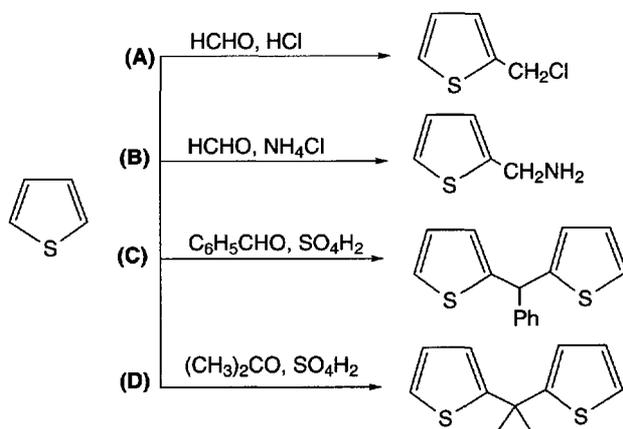
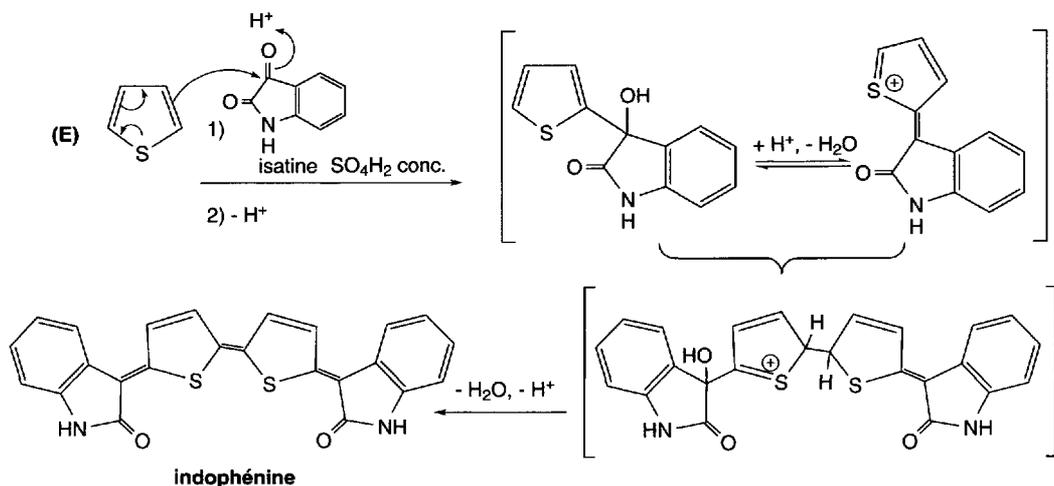


Schéma (5.71)

Traité par **l'isatine**, en présence d'acide sulfurique, le thiophène se transforme en un composé de couleur bleue, **l'indophénine**, qui sert de test à la présence de thiophène dans le benzène (E). L'indophénine, obtenue ainsi, regroupe plusieurs isomères géométriques.



h. Condensation avec les ions iminium

Avec le sel d'**Eschenmoser** sous forme de chlorure (et non d'iodure), le thiophène conduit au dérivé diméthylaminométhylé en position 2.

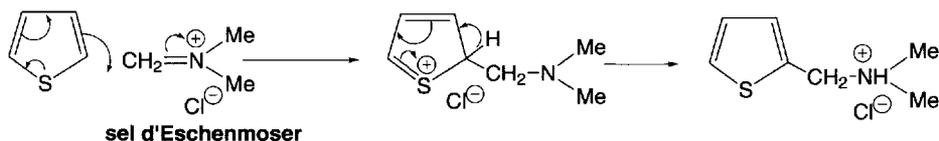


Schéma (5.72)

i. Réactions avec les sels de diazonium

Deux types de réactions sont observés avec les sels d'aryldiazonium. Avec le thiophène, lui-même, sa réactivité étant insuffisante pour donner une copulation, c'est une arylation qui a lieu (**A**), et qui débute par l'attaque d'un doublet libre de l'atome de soufre. En revanche, avec des dérivés 2-mono et 2,4-dialkylés du thiophène, la réaction de copulation se fait en position 5 (**B**) selon la réaction classique de substitution électrophile, en milieu acide.

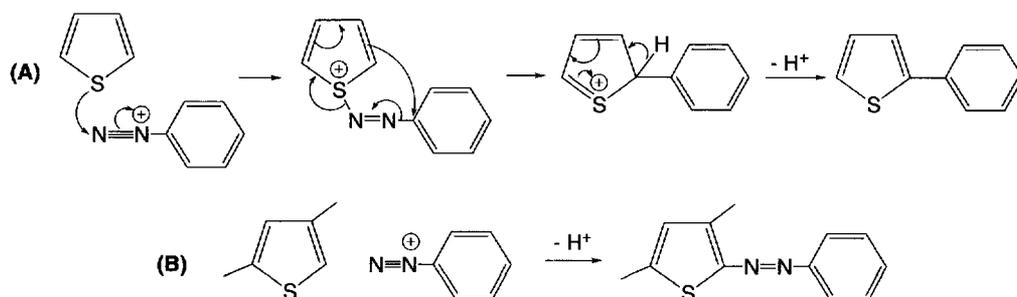


Schéma (5.73)

5.2.3.2 Action des carbènes

Comme le furane, l'addition de carbènes formés à partir de diazométhane en présence de bromure cuivreux ou par action de la lumière sur le diazoacétate d'éthyle conduit à des dérivés du cyclopropane.

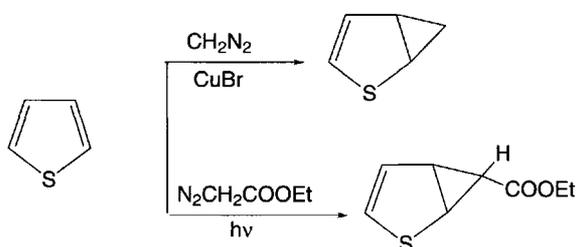


Schéma (5.74)

5.2.3.3 S-alkylation

Seuls, les tétraalkylthiophènes forment des sels de thiophénium stables. Toutefois, le thiophène, sous l'action du tétrafluoroborate de triméthylxonium, agent alkylant puissant, en présence d'un contre-ion PF_6^- , est S-méthylé. Le soufre est alors dans l'état d'hybridation sp^3 .

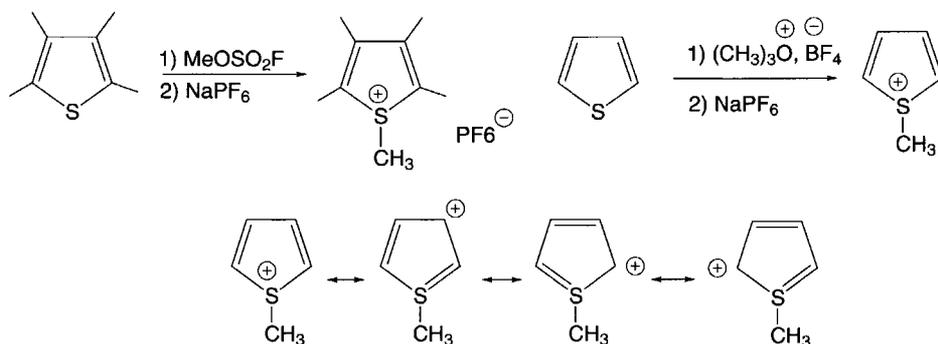


Schéma (5.75)

Le carbène formé à partir du diazoacétate d'éthyle s'additionne sur la double liaison 2,3 du thiophène ce qui produit un composé bicyclique qui, sous l'action du chlorure d'hydrogène, est transformé en 3-thiénylacétate d'éthyle. Le carbène issu du diazomalonate d'éthyle attaque le soufre : l'ylure ainsi obtenu se transforme ensuite en 2-thiénylmalonate d'éthyle.

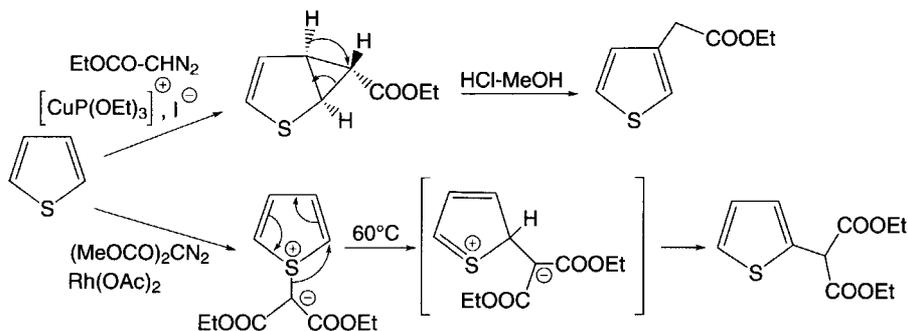


Schéma (5.76)

5.2.3.4 S-oxydation

La S-oxydation du thiophène, par les peracides, conduit d'abord à un S-oxyde (sulfoxyde) puis à un S-dioxyde (sulfone) peu stable. Les autres oxydants affectent peu le soufre ce qui permet l'oxydation des chaînes latérales (ex. : CH_3 en COOH).

Certains dérivés alkylés du thiophène, traités de manière stœchiométrique, avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque sont transformés en sulfones, lesquelles se conduisent ensuite comme des diènes et réagissent avec les diénophiles, selon la réaction de *Diels-Alder*.

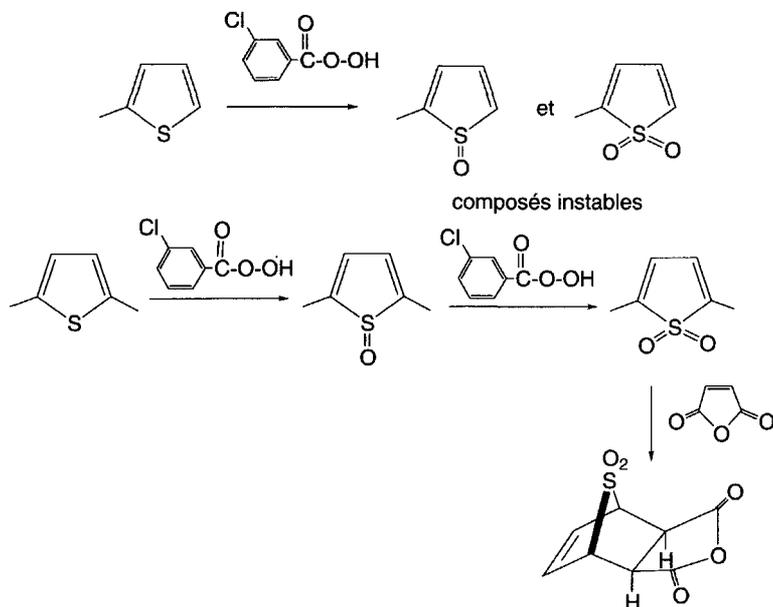


Schéma (5.77)

5.2.3.5 Action des réactifs nucléophiles

Certains amidures alcalins peuvent donner lieu à une réaction de substitution nucléophile avec le thiophène. La réaction est orientée en position 2. Le dérivé dihydrothiophène qui en résulte est réaromatisé par chauffage à 250 °C en présence de soufre. Cette réaction est rendue possible grâce à la stabilisation de la charge négative du composé intermédiaire qui résulte de la participation de l'orbitale 3d du soufre (A).

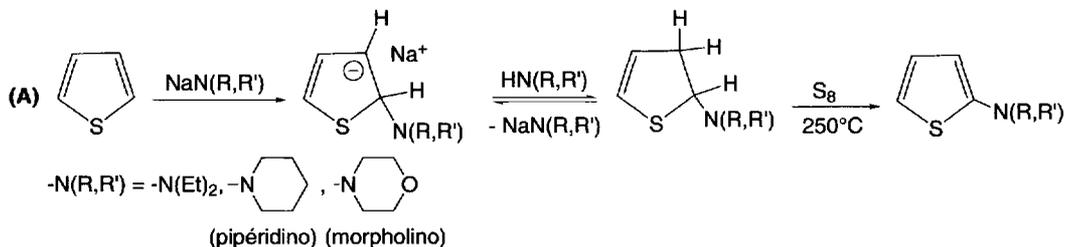
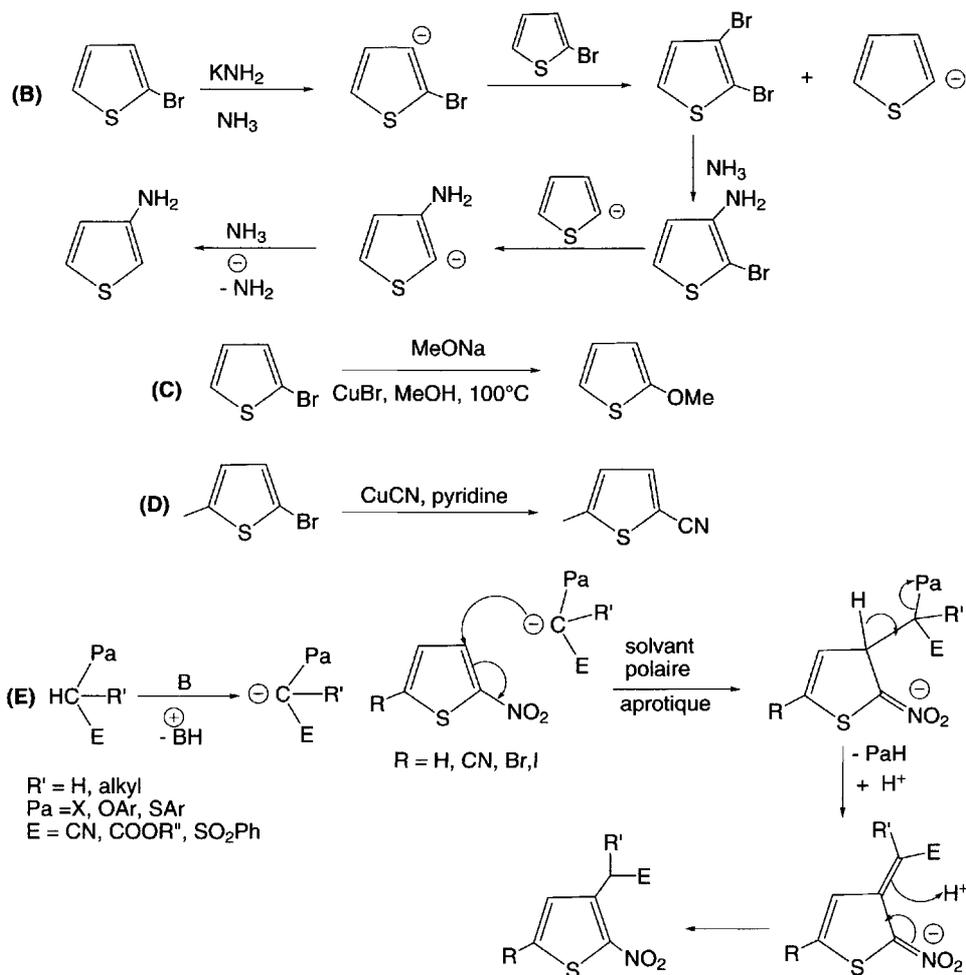


Schéma (5.78)

Les 2-halogénothiophènes sont peu réactifs vis-à-vis des réactifs nucléophiles. S'ils sont substitués aussi par des groupes mésomères électroattracteurs, comme le groupe nitro, ils peuvent donner lieu à des substitutions nucléophiles mais elles restent difficiles. Toutefois, ces réactions sont relativement plus faciles qu'avec les dérivés benzéniques correspondants.

Quelques exemples de ces réactions sont donnés dans le schéma 5.78. Le 2-bromothiophène réagit avec l'amidure de potassium, dans l'ammoniac liquide, en produisant un carbanion en position 3 (**B**). Celui-ci attaque une seconde molécule de 2-bromothiophène en fixant le brome et en libérant un carbanion en position 2. Le dérivé 2,3-dibromé, sous l'action de l'ammoniac, est transformé, par une réaction de substitution nucléophile, en 3-amino-2-bromothiophène. Le carbanion thiophénique libéré dans la réaction précédente effectue une nouvelle attaque nucléophile orientée vers le carbone lié au brome, pour former un nouveau carbanion, qui réagit avec l'ammoniac, pour donner finalement le 3-aminothiophène. La substitution de l'atome de brome du 2-bromothiophène par un groupe méthoxy peut être réalisée par action du méthylate de sodium dans le méthanol en présence de bromure cuivreux à 110 °C en tube scellé (**C**). Enfin, le 2-bromo-5-méthylthiophène est transformé en 2-cyano-5-méthylthiophène par le cyanure cuivreux dans la pyridine (**D**).



Une réaction qui s'apparente aux substitutions nucléophiles est la **réaction VNS (vicarious nucleophilic substitution)**. Elle s'applique au 2- ou 3-nitrothiophène et à leurs dérivés substitués en position 5 par des halogènes (Br ou I) ou un groupe cyano (E). La réaction est effectuée avec des carbanions, formés *in situ* par action d'une base (NaH, KOH, NaOH, KO^tBu) dans l'ammoniac liquide, le DMSO ou le DMF, et qui portent à la fois un groupe partant (Pa) et un groupe électroattracteur (E) sur le carbone chargé. L'attaque du carbanion est suivie de l'élimination du groupe PaH. L'addition d'acide conduit au produit final qui correspond à la substitution d'un hydrogène du cycle. La réaction est plutôt orientée en position 3 pour le 2-nitrothiophène ou en position 2 pour le 3-nitrothiophène, mais des dérivés en position 5 sont possibles si cette position n'est pas substituée et si le carbanion est tertiaire.

5.2.3.6 Dérivés organométalliques et réactions catalysées par le palladium

Le *n*butyllithium réagit avec le thiophène, dans l'éther à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour donner le dérivé 2-lithié (A), puis le dérivé dilithié en positions 2 et 5 (schéma 5.79). Le dérivé 2-lithié réagit avec une *N*-tosylaziridine pour former un dérivé du 2-aminoéthylthiophène. Le thiophène réagit plus rapidement que le *N*-méthylpyrrole. Les thiophènes substitués en position 2 ainsi que le 3-méthylthiophène sont métallés en position 5. Le 3-méthoxy et le 3-bromothiophène sont métallés en position 2.

Ces dérivés peuvent aussi être obtenus à partir des monohalogénothiophènes par échange métal/halogène avec le *n*butyllithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B et C).

Dans ce dernier cas, un 2,3-dibromothiophène est d'abord lithié en position 2 puis en position 3. Par carbonatation, il est possible d'obtenir le mono ou diacide correspondant.

Les 2-bromo et 2-iodothiophènes réagissent avec le magnésium pour conduire aux organomagnésiens correspondants (D). Ces composés organométalliques permettent l'accès aux acides, par carbonatation, ou aux cétones, par réaction avec des nitriles, suivie d'une hydrolyse.

La mercuration est particulièrement facile et se fait en position 2 puis en position 5 en utilisant l'acétate mercurique puis une solution de chlorure de sodium (E), ou le chlorure mercurique en présence d'acétate de sodium.

Le chauffage des dérivés 3-lithiés peut conduire à une ouverture du cycle.

De nombreuses réactions de couplage croisé avec des composés organométalliques catalysées par le palladium sont possibles. Par exemple, le 2-iodothiophène qui est préparé à partir du thiophène par action de *n*butyllithium suivie de l'addition d'iode, ou le 2-bromothiophène permettent de donner quelques exemples de ces réactions.

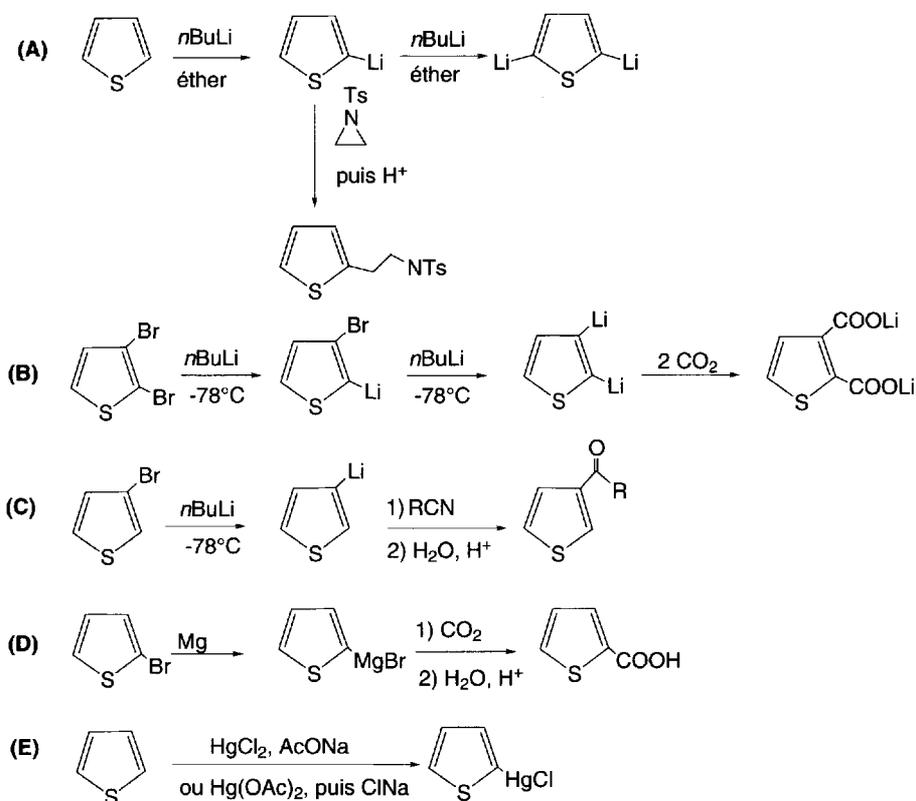
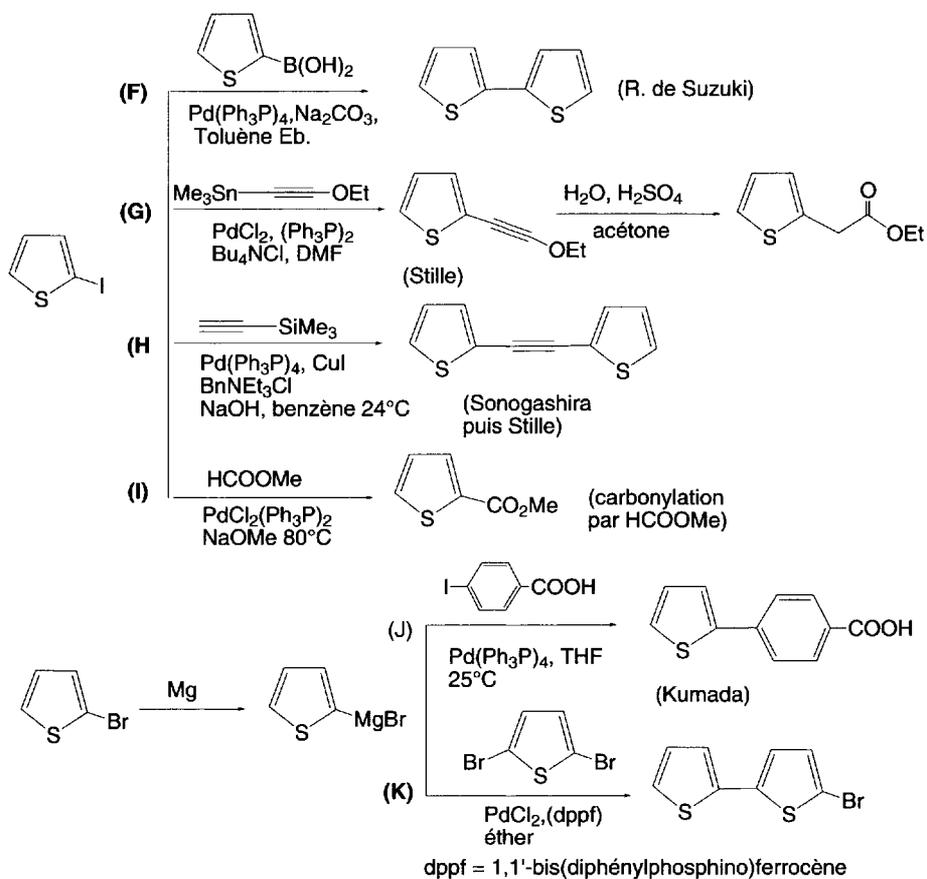


Schéma (5.79)

L'acide thiophène-2-boronique (ou acide (thiényl-2)boronique), qui est facilement préparé à partir du dérivé lithié ou magnésien en position 2 du thiophène par action de trialkylborate, réagit selon les conditions de la réaction de *Suzuki* avec le 2-iodothiophène pour former le 2,2'-dithiophène (F). La réaction de *Stille* avec le 2-iodothiophène et l'éthoxy(triméthylstannyl)acétylène produit le 2-éthoxyéthynylthiophène qui, par hydratation en présence d'acide sulfurique conduit à un ester (G). Les réactions de *Sonogashira* puis de *Stille* effectuées à partir du 2-iodothiophène et du triméthylsilylacétylène permettent l'obtention du di(2-thiényl)acétylène (H). Enfin, l'oxyde de carbone utilisé dans les réactions de carbonylation peut être remplacé par le formiate de méthyle, et c'est ainsi que le 2-iodothiophène est converti en ester méthylique de l'acide thiophène-2-carboxylique (I).

Les réactifs de *Grignard* dérivés du thiophène réagissent avec des dérivés halogénés aromatiques selon la réaction de *Kumada*. Dans le cas de l'acide *p*-iodobenzoïque, dans les conditions de cette réaction, la fonction acide carboxylique ne réagit pas avec le magnésien (J). Dans le second cas, les réactifs étant en quantités équimolaires, le second brome n'est pas affecté (K).



5.2.3.7 Réductions

Les catalyseurs métalliques utilisés habituellement pour l'hydrogénation sont inhibés par la présence du soufre qui les empoisonne. Le nickel de *Raney* désulfure le thiophène avec ouverture du cycle (A).

L'action du sodium sur l'éthanol dans l'ammoniac liquide (réaction de *Birch*) peut conduire aussi à l'ouverture du cycle (B), toutefois, les acides 2-thiophène carboxyliques (C) et les 2-acylthiophènes sont réduits en composés 2,5-dihydro correspondants.

La réduction complète du cycle en thiolane est réalisée, soit par hydrogénation catalytique, en présence d'un grand excès de palladium/carbone (D), soit par « hydrogénation ionique » (trialkylsilane + un acide comme l'acide trifluoroacétique) dont le mécanisme est constitué de deux étapes : addition d'un proton, suivie de celle d'un ion hydruure (E).

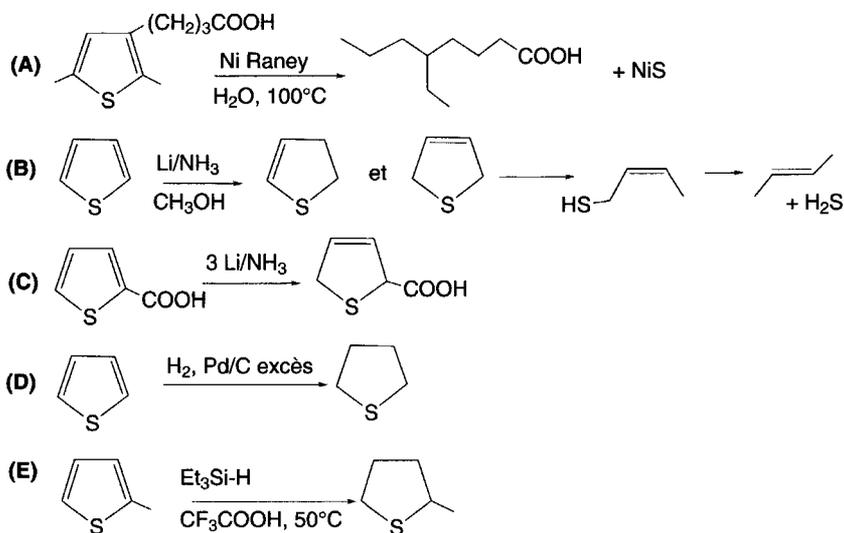


Schéma (5.80)

5.2.3.8 Réactions radicalaires

Les attaques radicalaires sur le thiophène se font de préférence en position 2 puis en position 3. Elles se font plus rapidement que celles effectuées avec le benzène. Le radical allylique cyclique, qui est ainsi formé par attaque en position 2, est plus

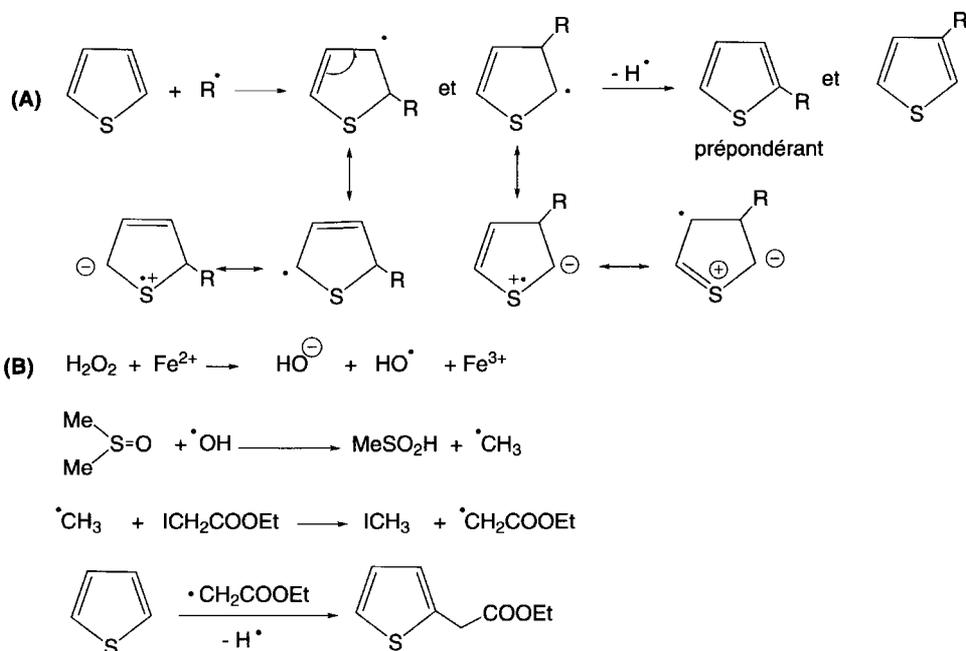


Schéma (5.81)

stable que le radical issu d'une attaque en position 3. Si le radical est R = phényl, le 2-phénylthiophène est produit avec un peu d'isomère en position 3 (A).

Les acides (2-thiényl)acétique et (2-thiényl)propionique ont été préparés par des réactions de *Minisci*. Dans le cas de l'acide (2-thiényl)acétique, le radical électrophile $\bullet\text{CH}_2\text{COOEt}$ résulte d'une réaction de *Fenton* (H_2O_2 , Fe^{2+}) effectuée en présence d'iodoacétate d'éthyle, dans le diméthylsulfoxyde (B).

5.2.3.9 Réactions électrocycliques

Le thiophène réagit difficilement avec les diénophiles. Il faut une pression de 15 kbars et une température de 100 °C pour effectuer la réaction de *Diels-Alder* avec l'anhydride maléique (A).

Les alcynes activés par des groupes électroattracteurs (CN, COOR) réagissent avec le thiophène, mais l'adduit perd l'atome de soufre pour conduire à des dérivés benzéniques (B).

L'oxygène singulet s'additionne sur le thiophène. L'adduit est instable (C).

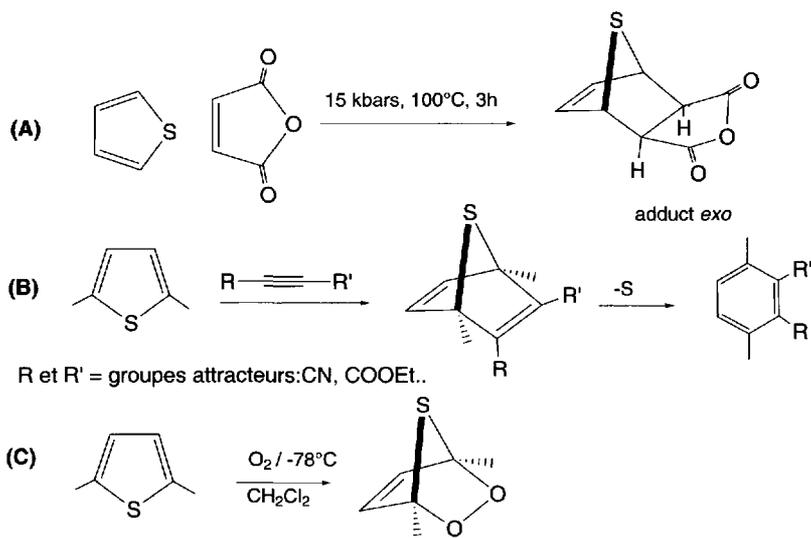


Schéma (5.82)

5.3 Biochimie, composés naturels

5.3.1 Pyrrole

Dans la nature, le pyrrole et ses dérivés di, ou tétrahydrogénés sont présents dans les **alcaloïdes** comme l'hygrine, la stachydrine, la nicotine, l'anabasine, entre autres, (chapitre 13), deux α -aminoacides, des **phéromones**, les **prodigiosines**, dans les hèmes de l'**hémoglobine** et des **cytochromes**, les **pigments biliaires**, les **chlorophylles** et la **vitamine B₁₂**.

5.3.1.1 Acides α -aminés : proline et hydroxyproline

Parmi les 25 acides aminés principaux (dont 20 sont essentiels) qui constituent les protéines, deux d'entre eux sont des α -aminoacides possédant une fonction amine secondaire (parfois incorrectement appelés imino-acides), il s'agit de la L(-)-**proline** (abréviations : Pro ou P), acide pyrrolidine-2-carboxylique, et de la L(-)-**hydroxyproline** (Hyp), acide 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylique, un constituant spécifique du collagène.

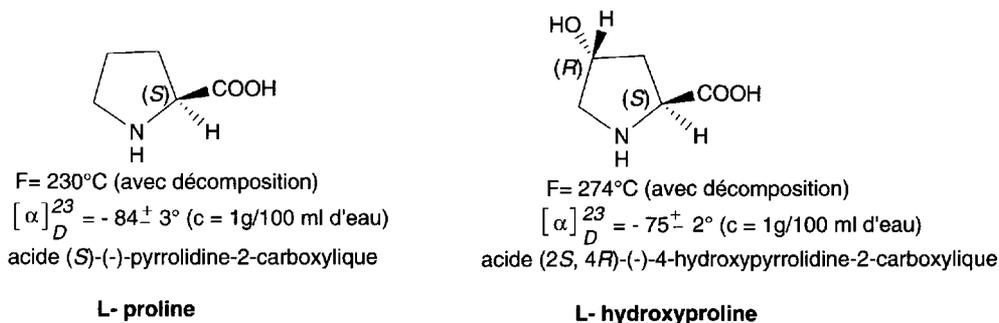


Fig. 5.1

a. Synthèse de la L-proline

Une méthode de synthèse de la proline débute par la *N*-alkylation par le monobromomalonate d'éthyle du phtalimide potassé (synthèse de *Gabriel*). Le composé **A** ainsi obtenu traité par l'éthylate de sodium forme un sel de sodium qui est mis en réaction avec un équivalent de 1,3-dibromopropane. Le dérivé monobromé produit (composé **B**) réagit ensuite avec l'acétate de potassium pour former le composé **C** qui est traité, d'abord par la soude, puis par l'acide chlorhydrique, ce qui libère une fonction amine, deux fonctions acides (dont l'une subit immédiatement une décarboxylation), et une fonction alcool (composé **D**). Sous l'action de l'acide chlorhydrique, cette molécule se cyclise en proline.

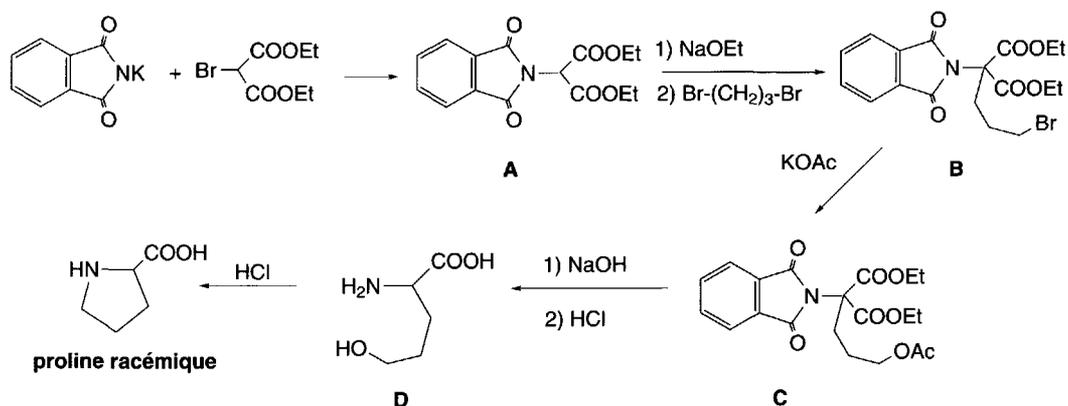


Schéma (5.83)

La rigidité de la structure de cet aminoacide est mise à profit dans la réaction d'halolactonisation énantiosélective qui permet l'accès à des α -hydroxyacides, avec une pureté optique supérieure à 90 %.

Un exemple est donné dans le schéma 5.84.

Le composé **I** additionne un ion bromonium qui peut conduire à la stéréochimie indiquée dans le composé **II** et à son inverse, non figuré. L'ion carboxylate peut donc attaquer le carbone en α du groupe carbonyle de deux manières différentes. Celle qui est prépondérante est figurée. Elle conduit au composé **III**. En présence d'hydruire de tributylétain, le brome est substitué par un hydrogène pour donner le composé **IV**. Enfin, l'hydrolyse acide de **IV** provoque le retrait de la proline et la libération d'un acide α -alcool **V** avec un carbone asymétrique de configuration R. L'inverse optique **VI** est obtenu aussi mais en très faible quantité, ce qui rend cette méthode de synthèse asymétrique particulièrement intéressante.

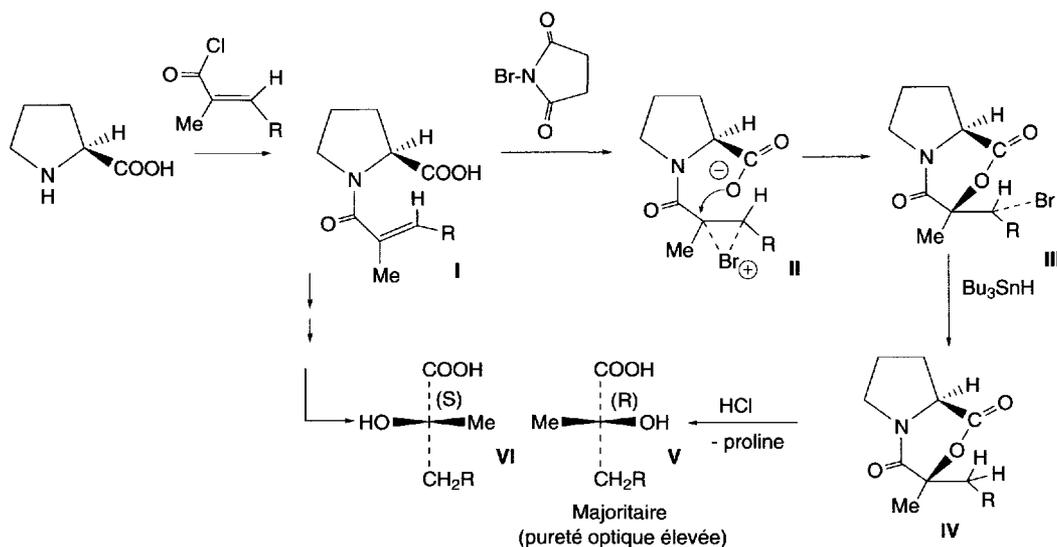


Schéma (5.84)

b. Biosynthèse et métabolisme de la L-proline

La biosynthèse de la L-proline est effectuée à partir du glutamate, lequel, sous l'action d'ATP, est transformé en présence de γ -glutamylkinase, en glutamate-5-phosphate. La réduction par NAD(P)H catalysée par une déshydrogénase conduit au γ -semi-aldéhyde glutamate qui se cyclise en Δ_1 -pyrroline-5-carboxylate (ou 1-pyrroline-5-carboxylate).

Ce composé est alors réduit en proline par NAD(P)H en présence de pyrroline-5-carboxylate réductase.

Le catabolisme de la proline suit le chemin inverse de sa biosynthèse pour aboutir au glutamate.

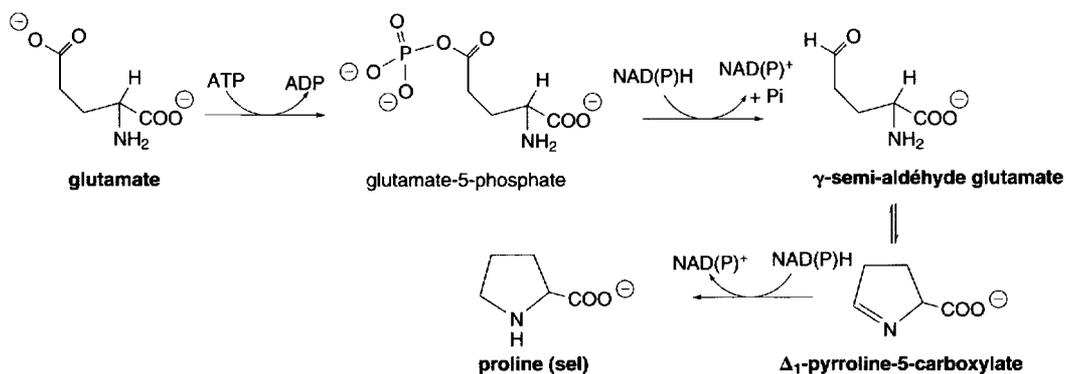


Schéma (5.85)

Rappel : dans les processus métaboliques qui définissent les diverses transformations biologiques des molécules présentes dans les cellules vivantes, on distingue le catabolisme qui correspond à leur dégradation et l'anabolisme appelé aussi biosynthèse (ou synthèse pour les biochimistes), formation de biomolécules plus ou moins complexes à partir de molécules plus simples.

c. Synthèses et biosynthèse de la L-hydroxyproline

Diverses synthèses de la L-hydroxyproline sont connues. L'une d'elles est donnée dans le schéma 5.86.

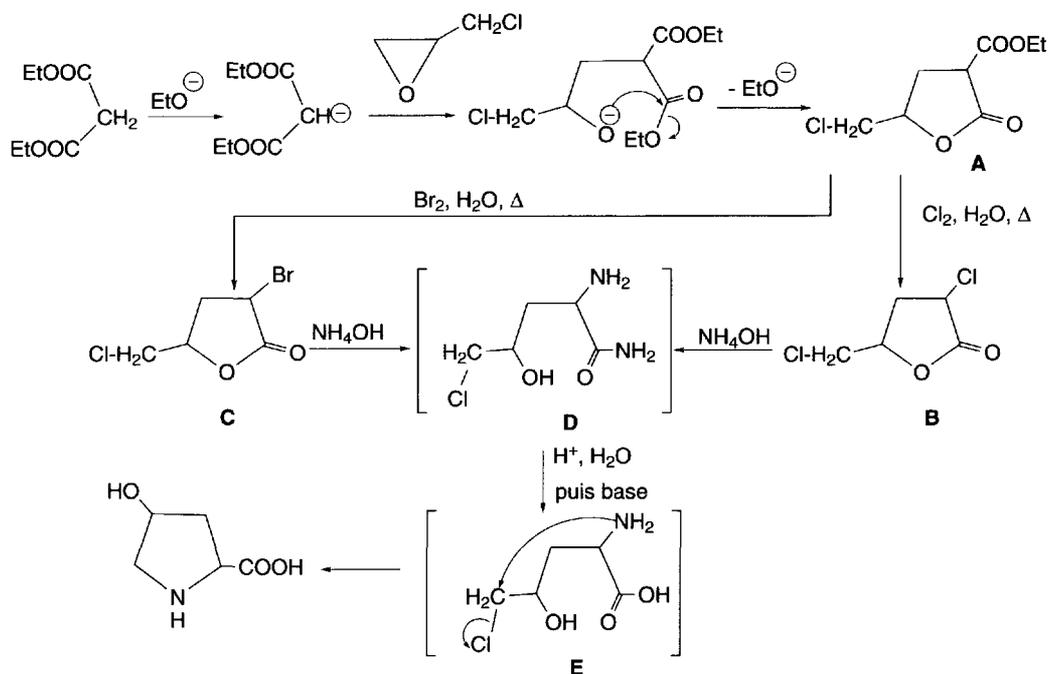


Schéma (5.86)

Le carbanion formé à partir du malonate d'éthyle attaque le 2-chlorométhoxyliane pour donner la γ -lactone **A**. Par action du brome ou du chlore dans l'eau, et à chaud, les lactones **B** ou **C** sont obtenues. L'ammoniaque ouvre le cycle lactonique avec libération des fonctions alcool, amine et amide. Cette dernière est ensuite transformée en fonction acide. Le cycle pyrrolidine résulte de l'attaque nucléophile intramoléculaire du groupe amino sur le carbone substitué par un atome de chlore. Cette réaction conduit à un mélange de diastéréoisomères. Leur séparation est ensuite effectuée à partir de leurs complexes cuivriques, par cristallisations fractionnées. L'action de l'acide sulfhydrique qui forme le sulfure de cuivre libère les diastéréoisomères de leurs complexes.

La biosynthèse de l'hydroxyproline est identique à celle de la proline car les hydroxyprolines présentes dans les chaînes peptidiques résultent de l'hydroxylation des prolines qui sont déjà incorporés.

5.3.1.2 Phéromones

Les **phéromones** sont des substances sécrétées par les glandes exocrines des insectes. Elles leur permettent de communiquer entre eux. Certains de ces signaux chimiques provoquent une attraction sexuelle. Elles peuvent aussi informer d'un danger ou de la présence de nourriture. Elles sont aussi un moyen de marquage d'un territoire de chasse. L'homme utilise ces molécules pour attirer les insectes dans des pièges où ils sont tués par des insecticides. Parmi ces molécules, deux exemples sont donnés ci-dessous, la phéromone de trace de la fourmi *Atta texana*, coupeuse de feuilles (**A**) et la phéromone sexuelle d'un papillon mâle, *Licorea ceres* (**B**).

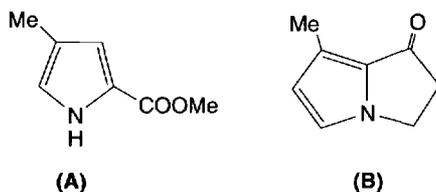


Fig. 5.2

5.3.1.3 Prodigiosines

Certaines bactéries non pathogènes, qui vivent dans l'eau ou dans le sol, synthétisent des substances antifongiques et antibactériennes appelées **prodigiosines**. Elles sont construites à partir d'un squelette composé de trois noyaux pyrroliques dont deux d'entre eux composent un dipyrrolylméthène.

Le *Streptomyces longisporus ruber* produit la **métacycloprodigiosine** qui est un composé rouge vif.

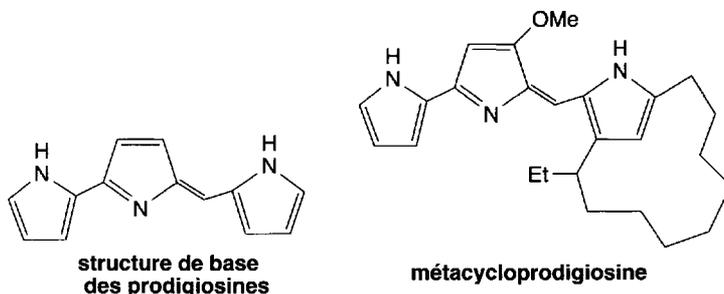


Fig. 5.3

5.3.1.4 Généralités sur les composés cycliques tétranucléaires biologiques

Dans la plupart des molécules cycliques tétranucléaires, les hétérocycles sont liés entre eux directement ou par l'intermédiaire de groupes méthynes, ou méthylènes. Ces systèmes chimiques, associés à des ions métalliques sous forme de chélates, sont d'une importance capitale pour de nombreuses fonctions biologiques essentielles :

- le transport par le sang de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine) ;
- l'absorption de l'énergie lumineuse dans les processus photosynthétiques, pour les biosynthèses de carbohydrates (chlorophylles) ;
- le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire (cytochromes *a*, *b*, *c*...) ;
- la métabolisation des molécules endo et exogènes (cytochromes P_{450}) ;
- le catabolisme des peroxydes (catalases, peroxydases) ;
- les isomérisations de nombreuses molécules biologiques et la transméthylation (coenzymes dérivés de la vitamine B_{12}).

Les composés acycliques naturels (**bilirubine**, **bibiverdine**) constitués de 4 pyrroles, sont les produits d'oxydation des composés cycliques correspondants, les porphyrines (§ 5.3.1.7).

Parmi les composés **cycliques tétranucléaires** à la base des structures naturelles (Fig. 5.4), il faut distinguer la **porphine** et ses dérivés de substitution en positions 3 et 4 de chaque pyrrole du système cyclique, appelés **porphyrines**, dans lesquelles toutes les doubles liaisons sont conjuguées et qui présentent un caractère aromatique

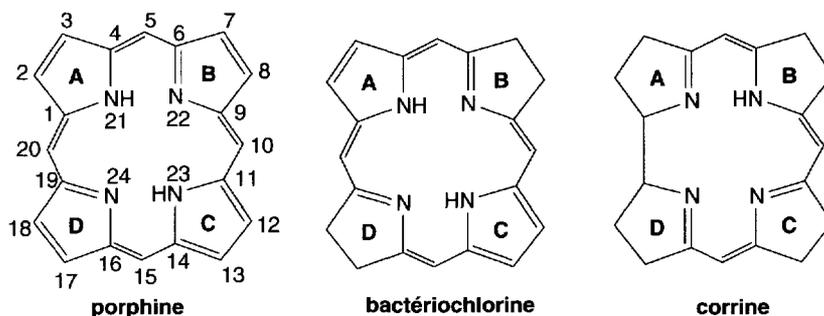
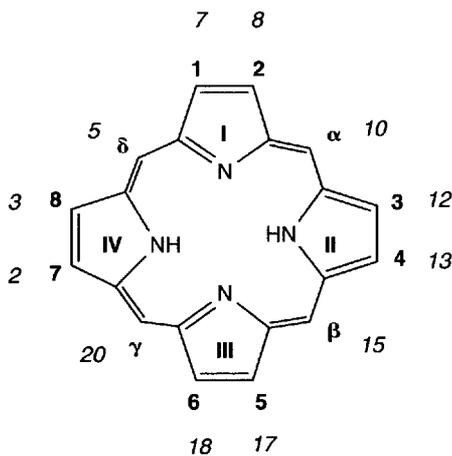


Fig. 5.4

comme les **bactéριοchlorines** (7,8,17,18-tétrahydroporphyrines), et les **corrines** qui présentent seulement une forte délocalisation électronique acyclique.

La nomenclature des porphyrines selon l'IUPAC est basée sur la numérotation indiquée dans la Fig. 5.4, avec les quatre pyrroles désignés par les lettres A, B, C et D, mais il en existe une autre, plus ancienne, établie par **Fischer** au début du xx^e siècle, dans laquelle, seules, les positions 3 et 4 (β et β') de chaque pyrrole ont une numérotation. Les carbones des groupes méthynes portent des lettres grecques α , β , γ , δ , et les cycles, des chiffres romains (Fig. 5.5). Cette dernière est encore souvent utilisée par les biochimistes.



(en italique est indiquée la nomenclature IUPAC correspondante)

Fig. 5.5

5.3.1.5 Porphine et porphyrines

La **porphine** a une structure plane. Les 11 doubles liaisons et les 2 doublets libres des deux atomes d'azote cycliques portant chacun un atome d'hydrogène, sont conjugués, ce qui correspond à 26 électrons délocalisés. Une partie de la règle empirique de *Hückel* s'applique ($4n + 2 = 26$ avec $n = 6$), mais, certaines doubles liaisons ou doublets libres d'atomes d'azote ne se trouvent pas dans une *stricte délocalisation cyclique*. C'est pourquoi on préfère considérer les 18 électrons π délocalisés du système cyclique indiqué par un pointillé (Fig. 5.6), structure du 1,16-diaza[18]annulène, ($4n + 2 = 18$ avec $n = 4$). Le système porphinique est aromatique.

Cette importante délocalisation électronique a pour conséquence une forte absorption dans le spectre visible qui est à l'origine des couleurs rouges ou violettes que présentent ces molécules (λ_{\max} = entre 500 et 700 nm).

Si les protons des deux groupes NH acides sont extraits du système, la porphine devient un dianion qui peut retenir des ions métalliques comme Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} ... Les deux autres atomes d'azote cycliques, et d'autres molécules minérales ou organiques peuvent contribuer à la stabilisation de cet ion en établissant avec lui des liaisons de coordinence. Ces complexes métalliques prennent l'appellation d'hèmes, ou d'hémines si le cation métallique est à son degré d'oxydation le plus élevé ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow$ hème, $\text{Fe}^{3+} \rightarrow$ hémine).

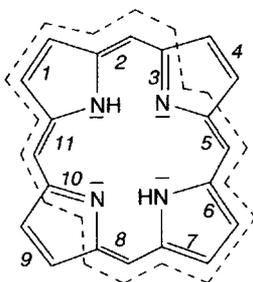


Fig. 5.6

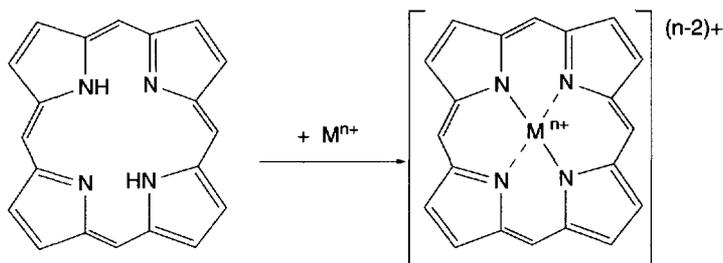


Schéma (5.87)

Par ailleurs, dans la porphine, les valeurs des pK_{a1} et pK_{a2} (couple N/NH^+), 7 et 4, des 2 atomes d'azote de liaisons imines montrent qu'ils ont un caractère basique. Ils peuvent donc être protonés. En raison de la délocalisation électronique, chaque atome d'azote peut former une liaison ionique ou de coordinence.

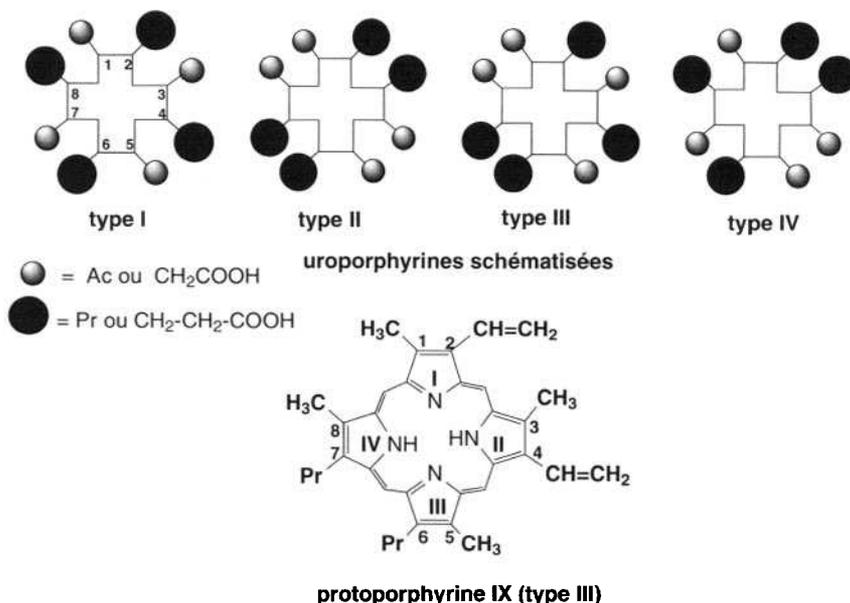


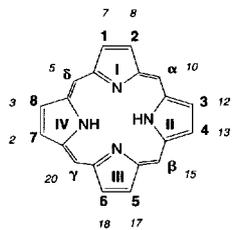
Fig. 5.7

La substitution des atomes en positions 3 et 4 des pyrroles de la porphine par deux groupes différents crée des isomères (Fig. 5.7). Dans le cas de l'uroporphyrine, ces isomères sont désignés par des types I, II, III, et IV en fonction de la position relative des groupes CH_2COOH et $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$.

Les isomères d'autres porphyrines substituées différemment s'y rattachent. Par exemple, la protoporphyrine IX, qui correspond à l'isomère numéroté IX dans la série des quinze isomères possibles qui résultent de la substitution de la porphine par trois groupes différents, appartient au type III en raison d'un rapport de structure avec l'uroporphyrine III concernant l'importance des groupes et leurs positions relatives.

Outre la protoporphyrine IX qui est présente dans l'hémoglobine (et qui constitue aussi les taches brunes des œufs de caille...), il existe d'autres porphyrines dans la nature, par exemple les **coproporphyrines I et III et uroporphyrines I et III** dans le sang, les urines et les fèces, à l'état de traces, pour certaines situations pathologiques. Dans le tableau 5.1 sont figurées **les porphyrines essentielles** qui ont un rôle biologique, ou qui sont des intermédiaires dans les biosynthèses.

Tableau 5.1

	Substituants								
	Fischer	1	2	3	4	5	6	7	8
	IUPAC	7	8	12	13	17	18	2	3
Aetioporphyrine I	Me	Et	Me	Et	Me	Et	Me	Et	Et
Aetioporphyrine II	Me	Et	Et	Me	Me	Et	Me	Et	Et
Aetioporphyrine III	Me	Et	Me	Et	Me	Et	Et	Et	Me
Aetioporphyrine IV	Et	Me	Me	Et	Me	Et	Et	Et	Me
Coproporphyrine I	Me	P	Me	P	Me	Pr	Me	P	P
Coproporphyrine III	Me	P	Me	P	Me	P	P	P	Me
Uroporphyrine I	Ac	P	Ac	P	Ac	P	Ac	P	P
Uroporphyrine III	Ac	P	Ac	P	Ac	P	P	P	Ac
Protoporphyrine IX	Me	Vi	Me	Vi	Me	P	P	P	Me
Deutéroporphyrine IX	Me	H	Me	H	Me	P	P	P	Me
Hématoporphyrine IX	Me	HydEt	Me	HydEt	Me	P	P	P	Me
Mésoporphyrine IX	Me	Et	Me	Et	Me	P	P	P	Me
Pyrroporphyrine IX	Me	Et	Me	Et	Me	H	P	P	Me
Rhodoporphyrine XV	Me	Et	Me	Et	Me	Carb	P	P	Me

Me = CH_3 , Et = C_2H_5 , P = $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, Ac = $\text{CH}_2\text{-COOH}$, Carb = COOH , HydEt = CH(OH)-CH_3
 Vi = CH=CH_2 , H = H

La position des substituants est indiquée en fonction des deux nomenclatures, celle de *Fischer*, la plus ancienne, et celle de l'IUPAC.

Les systèmes biologiques intégrant une ou plusieurs porphyrines, qui font partie du groupe des **chromoprotéines hématiniques**, sont l'**hémoglobine**, la **myoglobine**, les **cytochromes**, les **crurorines** (pigments des invertébrés) et les **enzymes héminiques** (catalases, qui décomposent l'eau oxygénée en oxygène et eau, et les peroxydases qui catalysent des réactions d'oxydation utilisant l'eau oxygénée).

5.3.1.6 Hémoglobine et myoglobine

a. Structure et fonctions

Chez les mammifères, l'**hémoglobine**, et la **myoglobine** (appelée autrefois hémoglobine musculaire) ont pour rôle la rétention et le transfert de l'oxygène absorbé, depuis les alvéoles pulmonaires jusqu'aux cellules des tissus.

L'hémoglobine (abréviation : **Hb**) est contenue dans les hématies du sang des vertébrés. Des hémoglobines sont aussi trouvées chez des invertébrés, des bactéries et des levures. Chez l'homme, elle est présente à raison de 14 à 16 g par 100 ml de sang ce qui correspond à une oxygénation maximale correspondante de 20 ml d'oxygène pur pour 100 ml de sang.



L'hémoglobine est constituée d'une protéine, la **globine** (96 %) de structure complexe et de 4 groupes prosthétiques plans, les **hèmes** (4 %). On appelle **groupe prosthétique** une structure chimique non protéique intervenant dans des processus biologiques, liés ou non par covalence à des protéines spécifiques (exemple : la globine), ou enzymatiques.

La globine est formée, chez l'adulte sain, de quatre chaînes polypeptidiques dont deux sont des chaînes α (α_1 et α_2) de 141 acides aminés et les deux autres, des chaînes β (β_1 et β_2) de 146 acides aminés. Chaque chaîne polypeptidique (représentée par une sphère) retient un hème comme dans le dessin schématique de l'hémoglobine (Fig. 5.8).

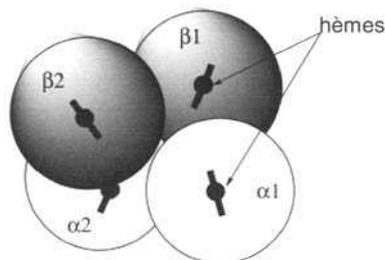


Fig. 5.8

Certaines séquences sont communes aux deux types de chaînes, il y a homologie de séquences. Leurs compositions sont variables en fonction des espèces, de l'âge et de certaines maladies. L'hème est retenu à sa chaîne polypeptidique par 80 interactions hydrophobes et une liaison de coordinence, *via* un noyau imidazole d'un résidu histidine (dite proximale).

L'hème est un **complexe fer-protoporphyrine IX**. Lorsque c'est l'ion Fe^{2+} qui est au centre de la protoporphyrine, le complexe est appelé **protoporphyrine ferreuse, ferroprotoporphyrine, protohème ou hème**. Le complexe est alors électriquement neutre. C'est ce complexe qui effectue la **rétection et le transfert de l'oxygène**.

Si le complexe est formé à partir d'un ion ferrique, il est appelé **protoporphyrine ferrique, ferriprotoporphyrine, protohème** ou, souvent **hème**, et il porte une charge positive. **Il lui est impossible de retenir l'oxygène**.

La protohème portant un ion hydroxyle est appelée **protohématine** ou **hématine**.

Contrairement à l'hémoglobine, la **myoglobine** n'est constituée que d'une seule chaîne polypeptidique de 153 acides aminés et ne retient qu'un seul hème. Son rôle est de transférer l'oxygène retenu par l'hémoglobine vers les tissus musculaires, entre autres.

Il faut noter que l'hème, seul, sans la présence de la globine, est incapable de se lier réversiblement à une molécule d'oxygène. Mis en présence d'oxygène, il s'oxyde en hème, avec le passage de Fe^{2+} à Fe^{3+} ; une molécule d'oxygène vient alors s'intercaler entre deux hèmes (hème- $\text{O}=\text{O}$ -hème) pour former un nouveau complexe.

La globine, par son caractère hydrophobe, protège l'hème de son oxydation chimique et rend possible son activité biologique.

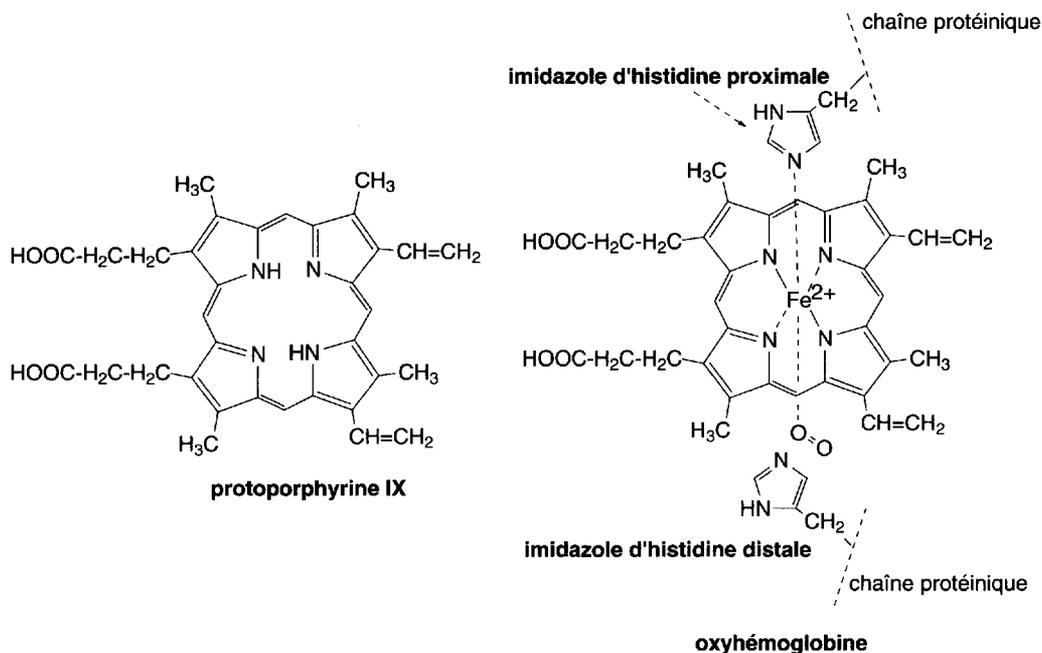


Fig. 5.9

L'ion ferreux, au centre de l'hème, retient ou libère la molécule d'oxygène selon les conformations quaternaires de la globine (**principe de coopérativité**). La moitié des chaînes α et β effectue un mouvement de rotation de 7° entre la conformation du système non oxygéné, désoxyhémoglobine (appelé **état T, tendu**) et celle du système oxygéné, l'oxyhémoglobine (appelé **état R, relaxé**), ce qui résulte de la présence ou non de protons, du taux de gaz carbonique du milieu, de la pression d'oxygène, et d'autres molécules biologiques, dites substances de contrôle, comme l'**acide diphosphoryl glycérique (DPG)**. Ce mouvement dépend aussi d'autres phénomènes complexes. Cette variation de la conformation des chaînes agit sur le plan porphyrinique en le rendant légèrement concave ou convexe ce qui facilite le transfert de la molécule d'oxygène, à la myoglobine, ou sa rétention dans les alvéoles pulmonaires (c'est le **principe d'allostérie** découvert par **J. Monod et coll.**).

Dans le schéma 5.88 sont figurées les différentes associations moléculaires qui définissent la **désoxyhémoglobine**, l'**oxyhémoglobine**, et la **méthémoglobine**.

Dans l'hémoglobine non oxygénée, ou **désoxyhémoglobine**, l'ion ferreux est retenu à la porphyrine par deux liaisons ioniques et 2 liaisons de coordinence. À cela s'ajoute une autre liaison de coordinence avec l'un des atomes d'azote du cycle imidazole d'un résidu histidine (**histidine proximale**) de la chaîne polypeptidique α ou β associée à l'hème. Le complexe a alors une structure de pyramide à base carrée. Dans ce cas, la configuration électronique du fer comporte 34 électrons ce qui ne lui assure pas la stabilité du gaz noble de configuration électronique la plus proche, le krypton (36 électrons).

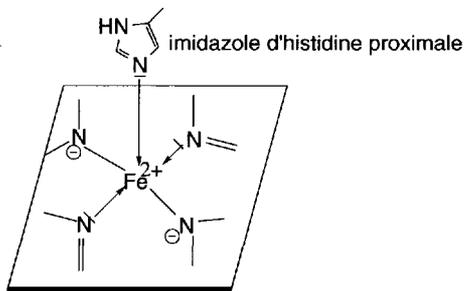
Dans l'hémoglobine oxygénée ou oxyhémoglobine, le complexe est constitué en partie de celui de la **désoxyhémoglobine**, avec, en supplément, la coordination d'un atome d'une molécule d'oxygène à l'atome de fer, du côté opposé à celle de l'histidine proximale par rapport au plan porphyrinique. C'est alors un complexe octaédrique de type d^2sp^3 . La configuration électronique du fer comporte alors 36 électrons, c'est donc un complexe stable.

Ces deux formes, **oxy** et **désoxyhémoglobines**, neutres, sont celles qui permettent les fonctions normales de l'hémoglobine (et de la myoglobine).

Dans certains cas pathologiques, le fer ferreux passe à l'état ferrique, et la **méthémoglobine** ou la **métmyoglobine**, est ainsi formée. Le complexe ressemble à celui de l'oxyhémoglobine, mais l'oxygène moléculaire est remplacé par une molécule d'eau, elle-même retenue par une liaison hydrogène au noyau imidazole d'une autre histidine de la chaîne polypeptidique, appelée **histidine distale**. Ce complexe porte une charge positive. Il est donc susceptible de former une liaison ionique avec un anion comme l'ion hydroxyle ou l'ion cyanure, par exemple, pour créer des complexes très stables. **La méthémoglobine est incapable de retenir l'oxygène**. Elle revient très difficilement à l'état de **désoxyhémoglobine**, grâce à une enzyme, la méthémoglobine réductase.

forme "désoxy"

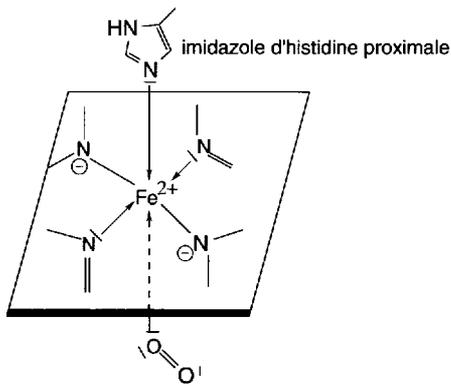
$Fe^{2+} = 24$ électrons
 5 coordinences : $5 \times 2 = 10$ électrons
 total: 34 e^-



2 électrons célibataires: **forme paramagnétique**

forme "oxy"

5 coordinences avec N
 1 coordination avec un O de O_2
 apport à $Fe^{2+} = 12$ électrons
 total = 36 électrons

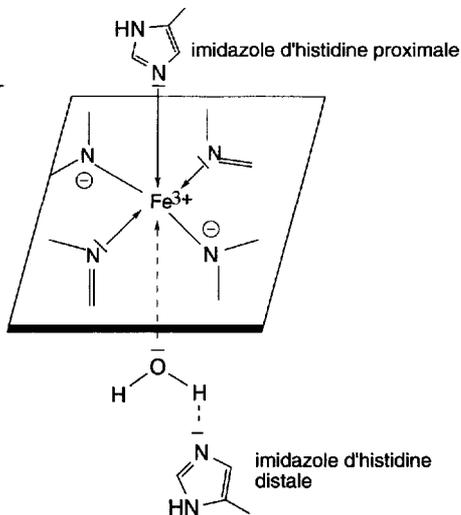


toutes les cases quantiques sont remplies: **forme diamagnétique**

forme "mét"

$Fe^{3+} = 23$ électrons
 5 coordinences avec N
 1 coordination avec O de H_2O

total: 35 électrons



1 électron célibataire: **forme paramagnétique**

Schéma (5.88)

La fixation de l'oxyde de carbone par le fer de l'hème de l'hémoglobine (schéma 5.89) conduit à la formation de la **carbonyl-hémoglobine** $\text{Hb}(\text{CO})_4$, complexe qui est 200 fois plus stable que l'oxyhémoglobine. Cette propriété explique la toxicité de ce gaz à l'origine de nombreuses asphyxies et l'utilisation d'air enrichi d'oxygène pour déplacer l'équilibre vers l'oxyhémoglobine, afin de lutter contre cette intoxication qui peut être mortelle.

La carbonyl-hémoglobine est photodissociable.

L'oxyde d'azote NO se lie à l'hème de manière irréversible.

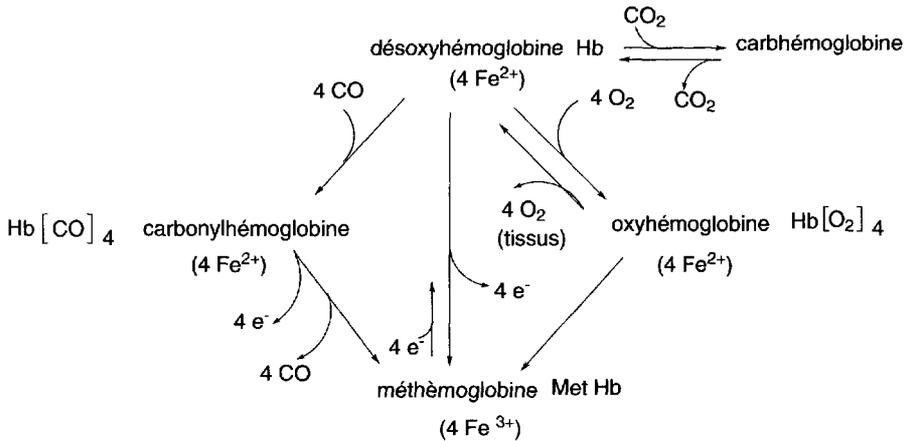


Schéma (5.89)

Enfin, l'hème peut créer des liaisons de coordinence avec d'autres bases que l'imidazole (de l'histidine) et, en particulier, l'ammoniac, les amines, la pyridine, l'hydrazine et ses dérivés. Ces complexes sont appelés **hémochromogènes** (ou **hémochromes**).

L'hémoglobine est aussi capable de fixer une molécule d'anhydride carbonique (**carbémoglobine**) mais l'hème n'intervient pas. Les molécules d'anhydride carbonique sont retenues de manière réversible par des groupes amino protéiniques de la globine (sous forme de carbamates $-\text{NH}-\text{COO}^-$).

b. Principales propriétés chimiques

L'**oxyhémoglobine**, traitée par l'acide acétique dilué, perd la globine et la molécule d'oxygène, l'ion ferreux devient ferrique et l'on obtient l'hématine, qui, en présence d'acide chlorhydrique, est transformée en chlorure d'hème. L'hème peut être préparée en chauffant du sang avec de l'acide acétique et du chlorure de sodium (schéma 5.90).

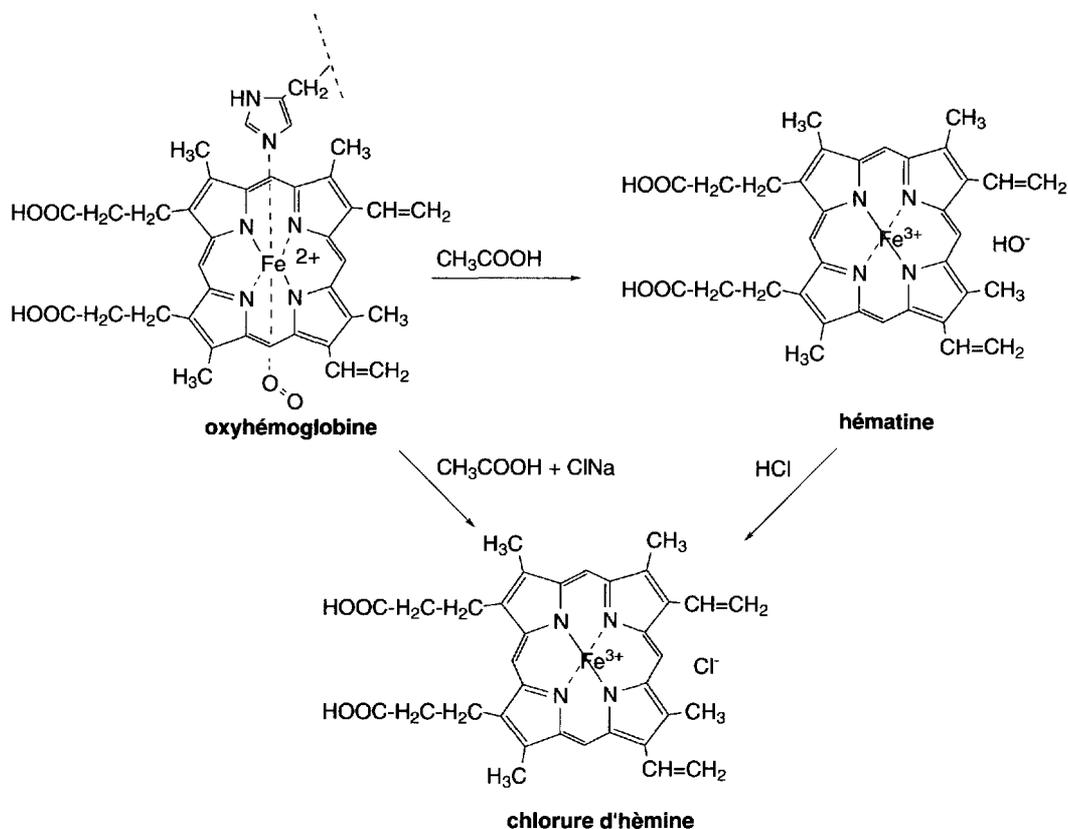


Schéma (5.90)

L'hème peut être réduite par l'hyposulfite de sodium en hème (schéma 5.91).

La destruction du système porphyrinique de l'oxyhémoglobine peut être effectuée, soit par l'action combinée de l'anhydride chromique et de l'acide sulfurique avec production de deux molécules **d'acide hématinique**, à côté de produits secondaires, soit par le mélange d'acide iodhydrique et d'iodure de phosphonium avec coupure des groupes méthynes et réduction des groupes vinyles, ce qui conduit à 4 types de pyrroles : **opsopyrrole**, **hèmopyrrole**, **cryptopyrrole** et **phyllopyrrole**.

L'utilisation de l'hydrogène naissant produit par l'étain et l'acide chlorhydrique conduit à un résultat semblable, sauf pour le phyllopyrrole, qui est remplacé, dans ce cas, par l'**acide phyllopyrrolecarboxylique** (groupe C₂H₅ remplacé par le groupe CH₂-CH₂-COOH). Ces réactions de dégradation chimique des porphyrines naturelles ont été utilisées pour déterminer leurs structures.

Sous l'action de l'hydrogène fourni par la réaction de l'acide formique sur le fer, le chlorure d'hème est seulement libéré de l'ion ferrique pour donner la protoporphyrine.

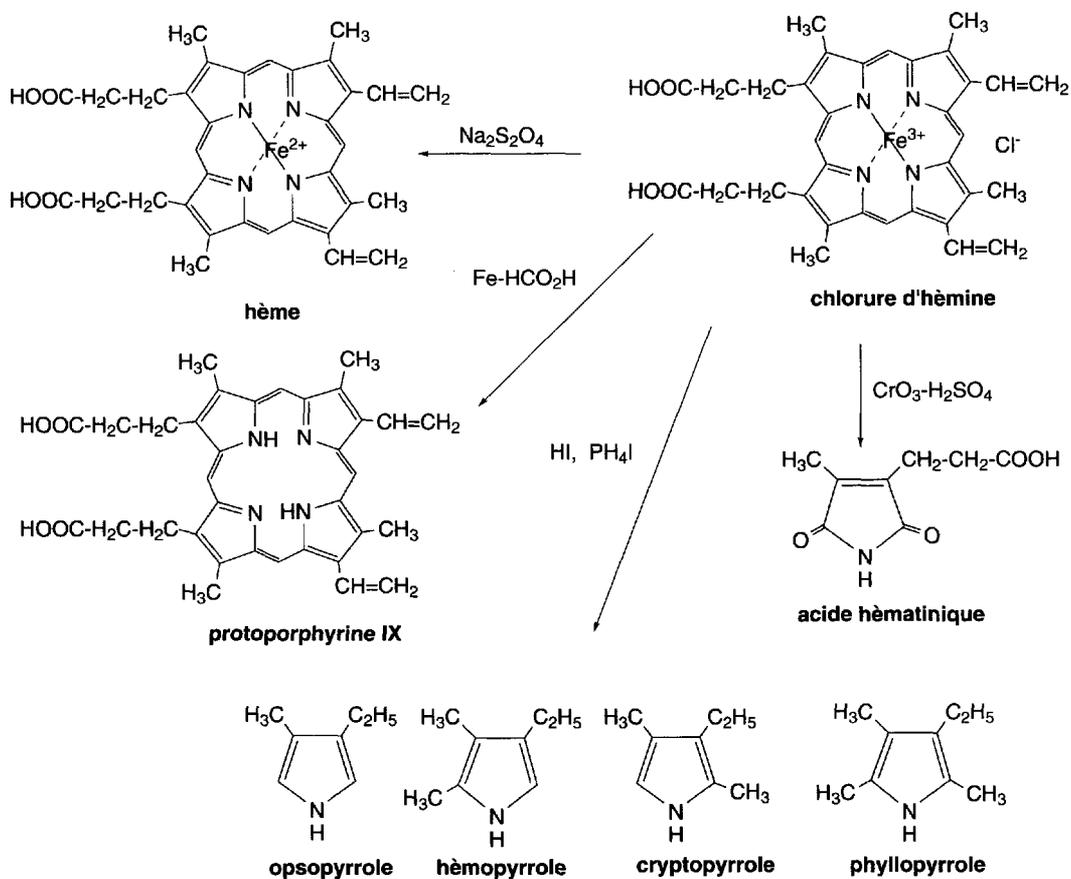


Schéma (5.91)

D'une manière plus générale, **les porphyrines** peuvent subir de nombreuses réactions sans ouverture du système tétranucléaire. Elles peuvent être nitrées, ou formylées par la méthode de *Vilsmeier-Haack*, sur les groupes méthynes ou sur les carbones cycliques s'ils ne sont pas substitués. La deutériation est possible.

La réduction peut conserver le système cyclique (schéma 5.92). L'hydrogénation catalytique en conditions douces, fournit les **phlorines**. L'hydrogénation catalytique, sous forte pression et haute température, le borohydride de sodium ou l'emploi de l'amalgame de sodium Na/Hg produisent les **porphyrinogènes**. Le diimide conduit aux **chlorines**.

Comme pour le chlorure d'hème, les porphyrines forment respectivement des acides **pyrrole-2,5-dicarboxyliques** et des dérivés de **maléimides** par oxydation par le permanganate de potassium ou l'anhydride chromique (schéma 5.93).

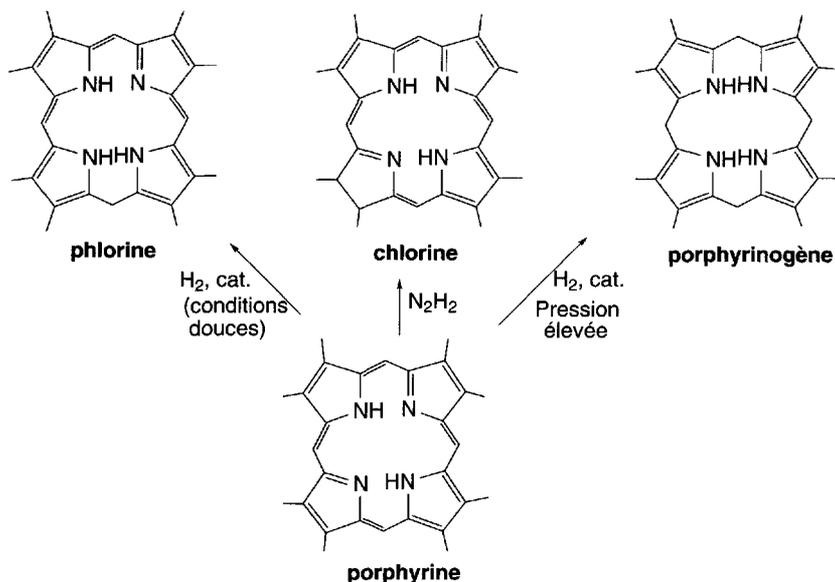


Schéma (5.92)

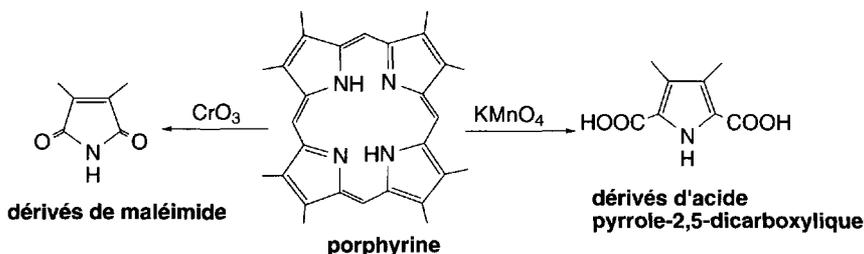


Schéma (5.93)

Bien entendu, les réactions des schémas 5.92 et 5.93 ne prennent pas en compte les transformations possibles des différentes chaînes latérales des porphyrines.

c. Biosynthèse de l'hème chez les mammifères

La biosynthèse de l'hème (schéma 5.94) est réalisée par les étapes suivantes situées dans différents compartiments intracellulaires chez les eucaryotes.

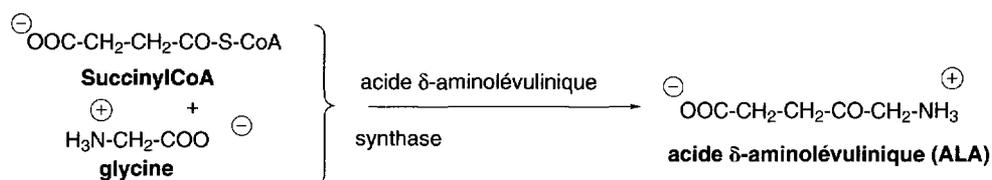
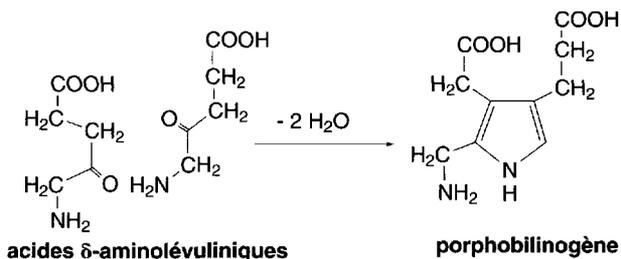


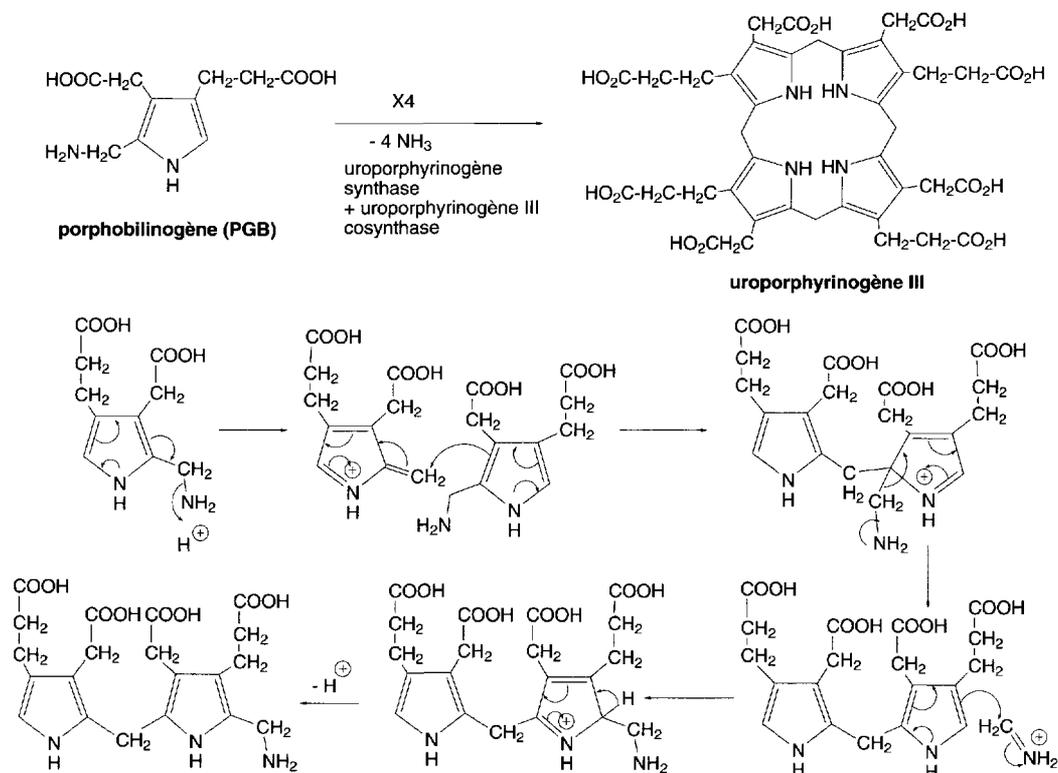
Schéma (5.94)

1. Généré par le cycle de *Krebs*, le **succinylCoA** (CoA = coenzyme A), réagit avec une molécule de glycine en présence d'une enzyme de la matrice mitochondriale, l'acide δ -aminolévulinique synthase, pour former l'**acide δ -aminolévulinique (ALA)** qui est aussi à la base de la biosynthèse de la chlorophylle.

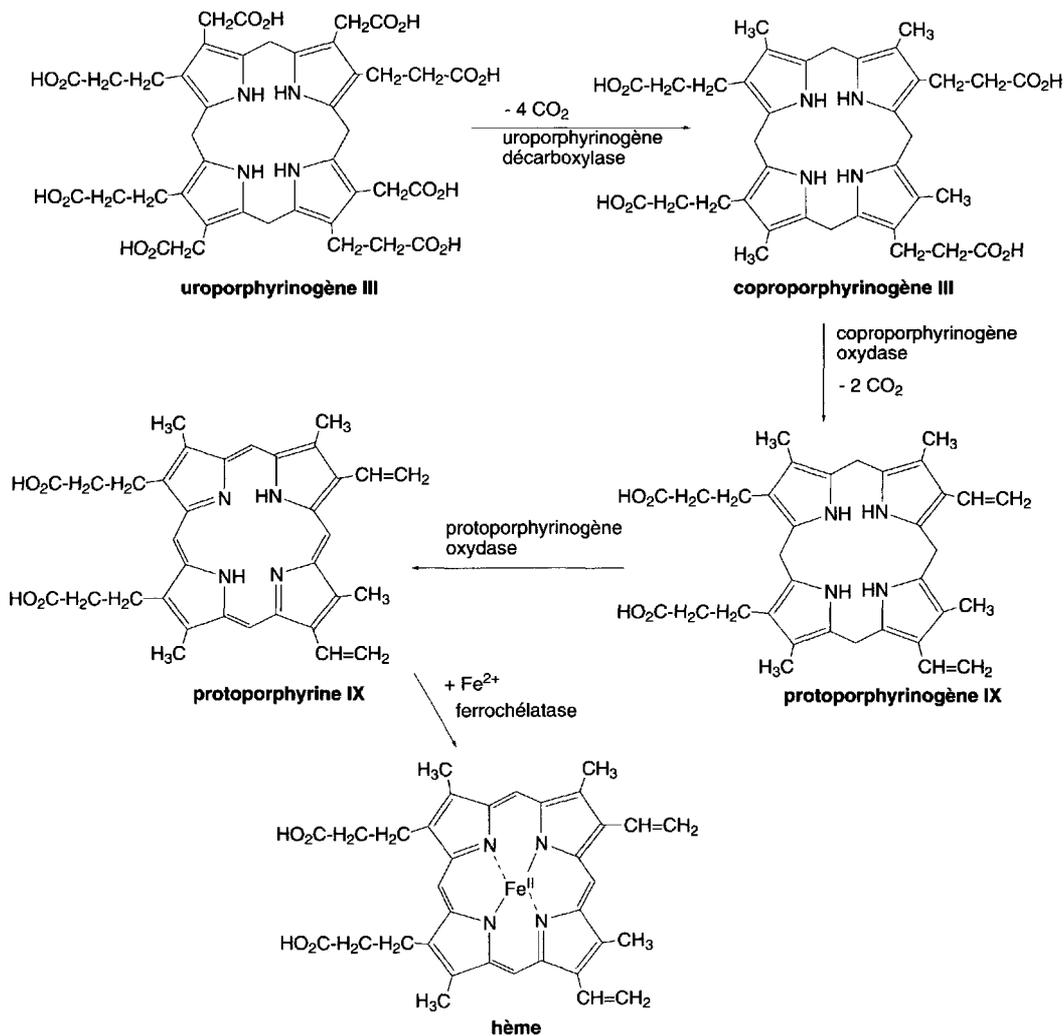
2. L'ALA traverse les deux membranes de la mitochondrie pour gagner le cytoplasme. En présence de porphobilinogène synthase, deux molécules de ALA réagissent l'une sur l'autre pour conduire au **porphobilinogène (PBG)**, un dérivé du pyrrole.



3. Quatre molécules de PBG soumises à l'action de l'uroporphyrinogène synthase et de l'uroporphyrinogène III cosynthase, toutes deux cytoplasmiques, forment l'**uroporphyrinogène III** avec perte de quatre molécules d'ammoniac. Le mécanisme de l'enchaînement de deux porphyrinogènes est reporté ci-dessous. Il se renouvelle encore deux fois pour aboutir au système cyclique tétrapyrrolique.



4. L'uroporphyrinogène décarboxylase cytoplasmique transforme l'uroporphyrinogène III en **coproporphyrinogène III** par perte de quatre molécules d'anhydride carbonique.



5. Le passage du coproporphyrinogène III au **protoporphyrinogène IX** est effectué sous l'action catalytique de la coproporphyrinogène oxydase, avec perte de deux molécules d'anhydride carbonique. Cette enzyme est située dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie.

6. La protoporphyrinogène oxydase, protéine intrinsèque de la membrane interne mitochondriale, établit les groupements méthynes de la **protoporphyrines IX**.

7. L'ion ferreux est incorporé dans la protoporphyrine par la ferrochélatase, une enzyme associée à la face interne de la face interne de la membrane interne mitochondriale. Le passage du fer depuis le cytoplasme jusqu'à la matrice mitochondriale ainsi que la sortie de l'hème matriciel vers le compartiment cytoplasmique font appel à des mécanismes encore à l'étude.

L'hème est alors retenu par la globine.

d. Synthèses des porphyrines

Il existe trois méthodes principales pour **la synthèse des porphyrines** :

- la construction par apports successifs de quatre pyrroles, suivis d'une cyclisation (cyclotétramérisation) qui produit des porphyrines ayant les mêmes substituants en positions 3 et 4 (*méthode 1*) ;
- la cyclisation à partir de deux dipyrrolylméthènes ou dipyrrolylméthanes (*méthode 2*) ;
- la cyclisation d'un système acyclique formé de quatre pyrroles (*méthode 3*). Ces deux dernières méthodes permettent d'assembler des pyrroles substitués différemment.

Méthode 1 – Le pyrrole réagit avec l'aldéhyde formique en présence de méthanol et de pyridine, à chaud, pour former la porphine après oxydation douce par l'air. Elle peut être aussi produite par chauffage du pyrrole-2-carbaldéhyde dans l'éthanol en présence d'acide formique.

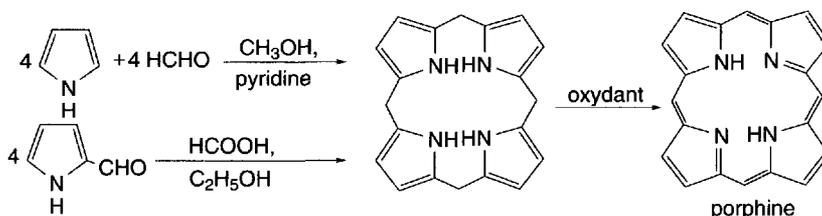


Schéma (5.95)

De même, l'acétone et le benzaldéhyde réagissent avec le pyrrole ou ses dérivés substitués en positions 3 et 4, en milieu acide, en produisant des porphyrinogènes qui, par oxydation douce, sont aromatisés en porphyrines (§ 5.2.1.3h, schémas 5.43 et 5.44).

Si l'on chauffe le 2-(diméthylaminométhyl)pyrrole ou ses dérivés substitués en positions 3 et 4 avec de l'acide acétique, une porphyrine est obtenue. Cette réaction

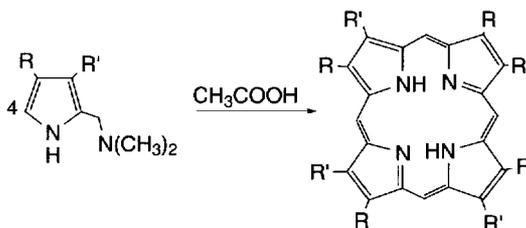
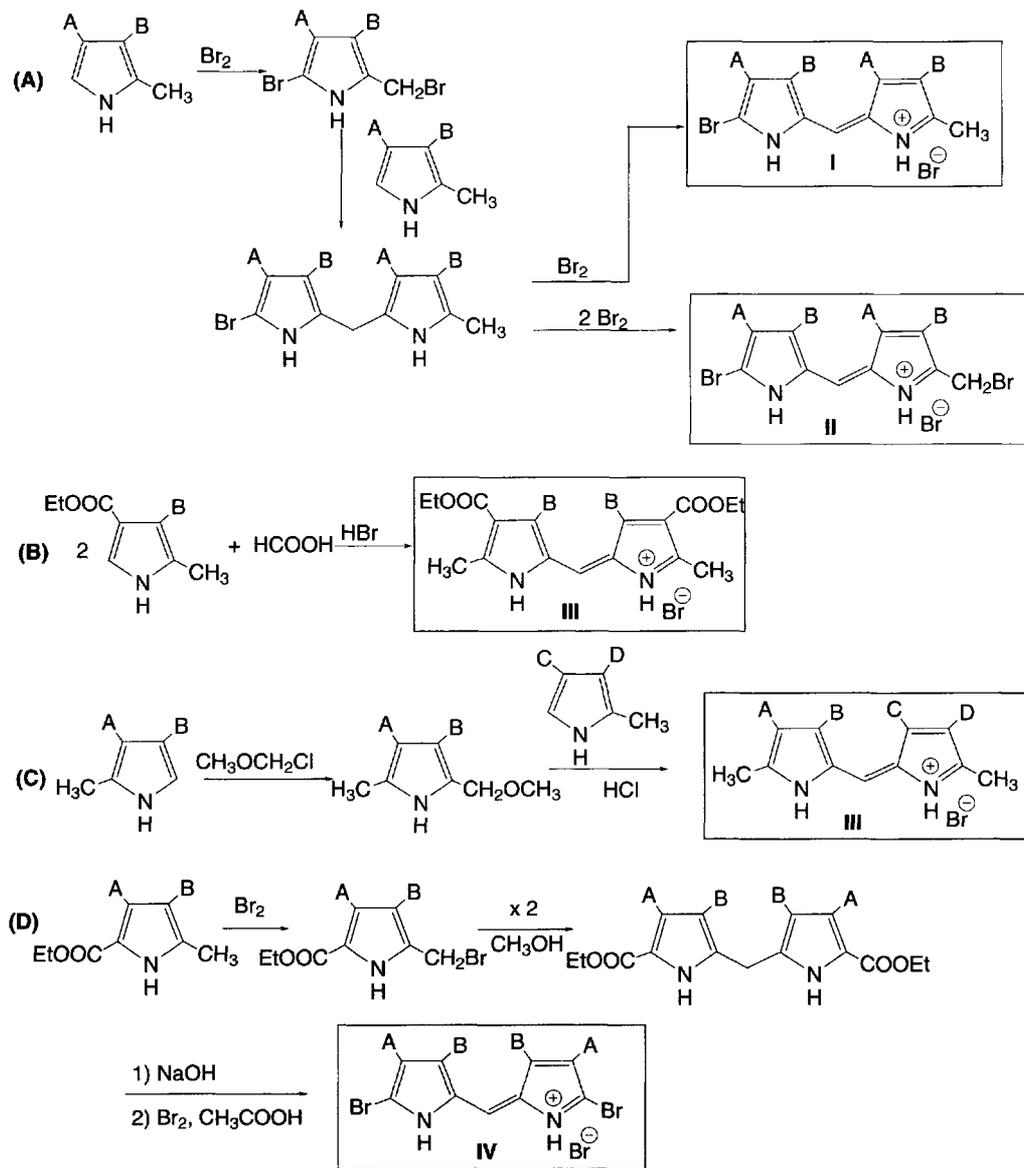


Schéma (5.96)

est équivalente à celle qui intervient dans la biosynthèse de l'uroporphyrinogène III (voir ci-dessus la partie (c) de la biosynthèse).

Méthode 2 – Deux dipyrrolylméthènes ou dipyrrolylméthanes réagissent l'un sur l'autre par leurs groupes ou fonctions portées en positions α terminales.

Les synthèses des dipyrrolylméthènes et dipyrrolylméthanes sont présentées § 5.2.1.3h.



A, B, C, D représentent des groupes alkyles $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Schéma (5.97)

Quelques exemples de synthèses plus spécifiques des composés utilisés pour la synthèse des porphyrinogènes et porphyrines sont donnés dans le schéma 5.97.

Ces dipyrrolylméthènes sont **substitués aux positions α terminales**, soit par un brome et un groupe méthyle (**I**), réaction (**A**), soit par un brome et un groupe bromométhyle (**II**), réaction (**A**), soit par deux groupes méthyles (**III**), réactions (**B** et **C**), soit par deux bromes (**IV**), réaction (**D**), mais d'autres possibilités existent.

L'assemblage de deux dipyrrolylméthènes convenablement choisis, sous l'action combinée de l'acide succinique ou de l'acide formique et de la chaleur, conduit aux porphyrinogènes qui sont souvent immédiatement oxydés en porphyrines par l'air ou par un oxydant doux, comme le chloranile. Les trois assemblages les plus classiques sont présentés dans le schéma 5.98.

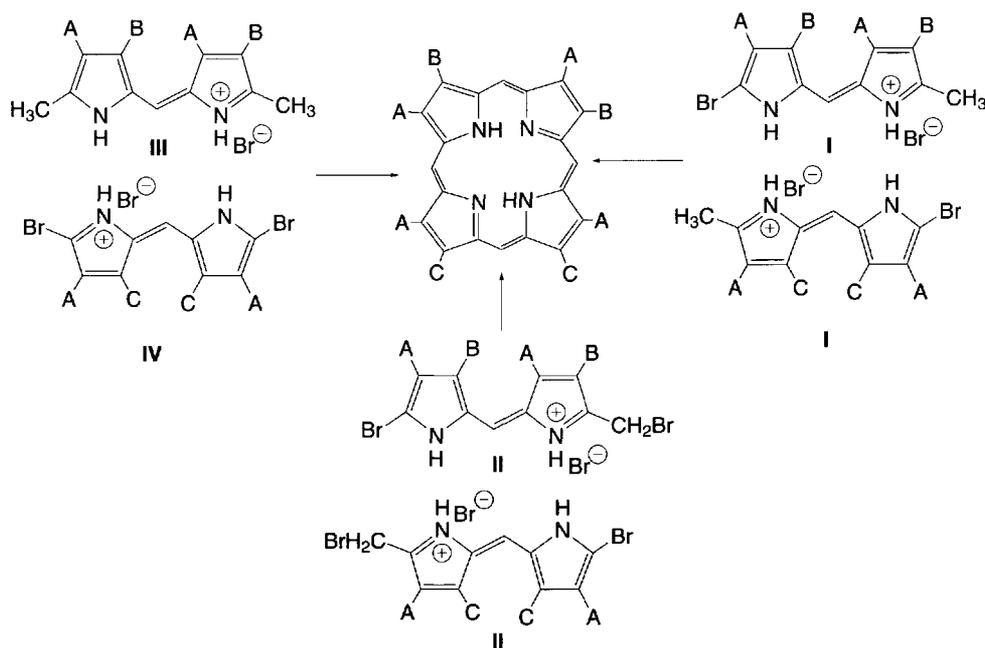


Schéma (5.98)

On peut aussi effectuer une cyclocondensation entre un dipyrrolylméthane disubstitué en positions α terminales par des groupes formyles, et un autre dipyrrolylméthane non substitué en ces positions (schéma 5.99).

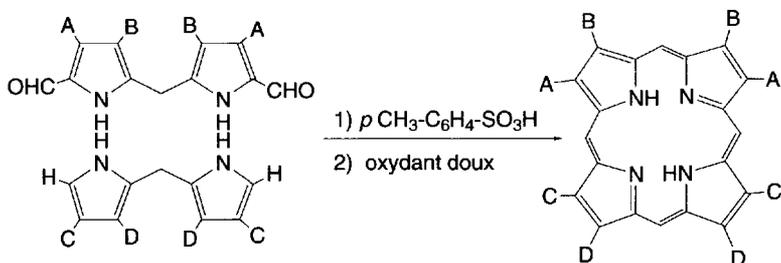


Schéma (5.99)

Méthode 3 – La cyclisation de composés tétranucléaires acycliques est une autre méthode de synthèse qui dérive de celles données dans le schéma 5.98. Dans l'exemple donné ici (schéma 5.100), la liaison entre les deux dipyrrolylméthènes est réalisée par une réaction de *Friedel et Crafts*.

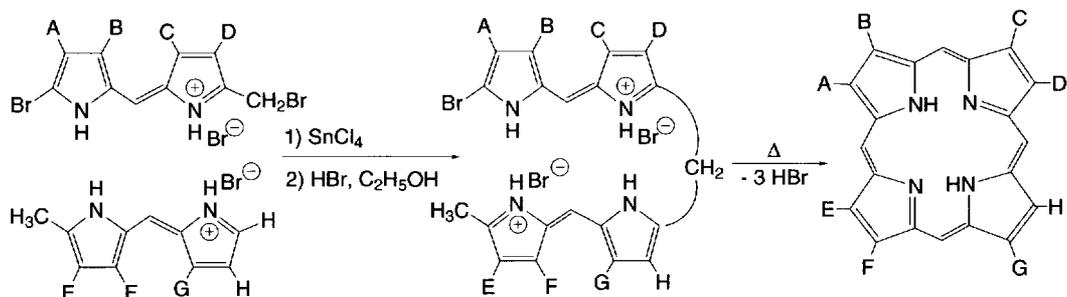


Schéma (5.100)

La **synthèse de l'hème** (schéma 5.101) réalisée par **H. Fischer *et al.***, en 1929, utilise la seconde méthode indiquée ci-dessus, à partir de deux dipyrrolylméthènes, l'un,

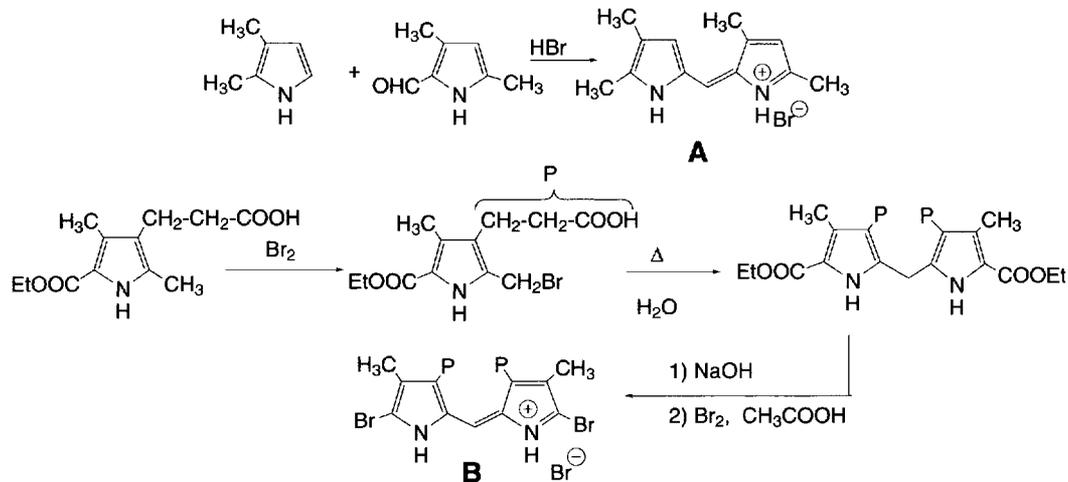
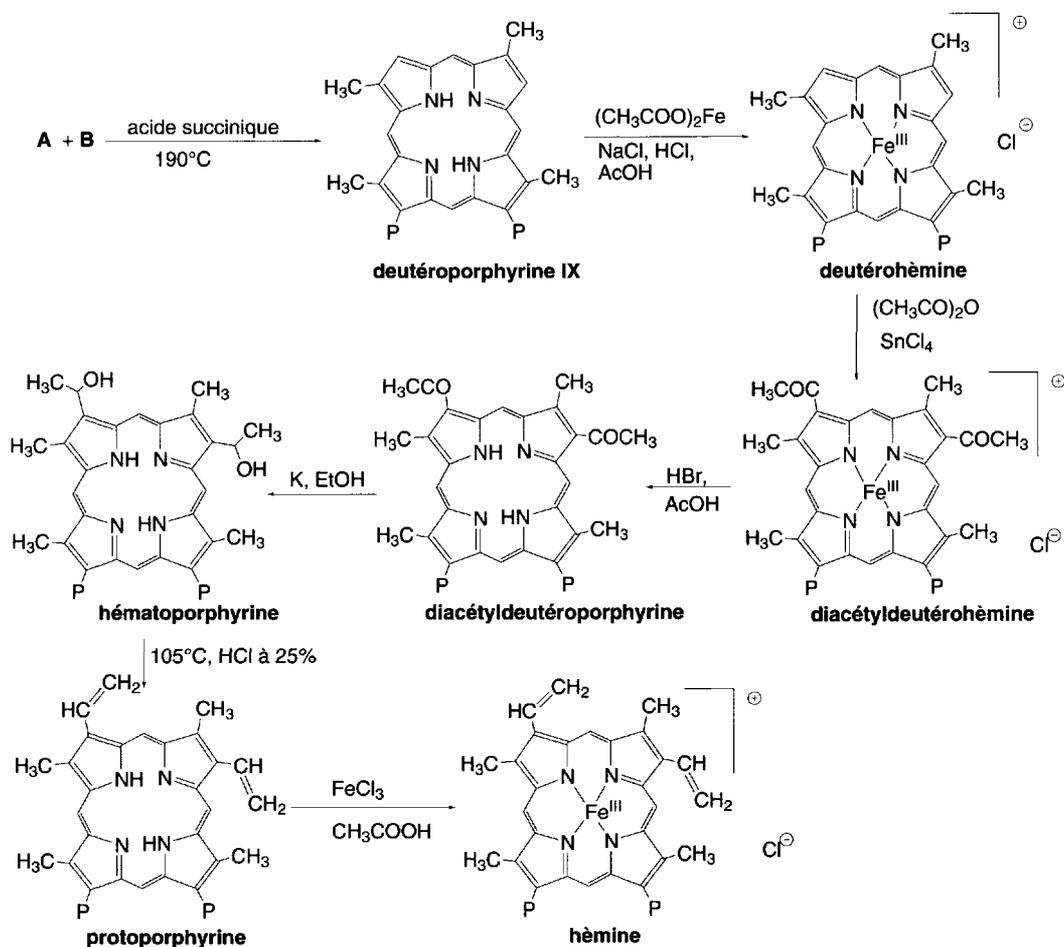


Schéma (5.101)



disubstitué sur les positions α terminales par deux groupes méthyles (composé **A**, type **III**), et l'autre, disubstitué aux mêmes positions par deux bromes (composé **B**, type **IV**).

La **deutéroporphyrine IX** résulte de la réaction entre les composés **A** et **B** en présence d'acide succinique à 190°C . Ce composé est transformé en **deutérohème** correspondante par l'action du chlorure ferreux et du chlorure de sodium dans un mélange d'acide chlorhydrique et d'acide acétique.

Les carbones en positions β sur les pyrroles non substitués sont acétylés par une réaction de *Friedel et Crafts* par l'anhydride acétique en **diacétyldeutérohème**. En conditions acides douces, l'ion ferrique est retiré ce qui conduit à la **diacétyldeutéroporphyrine**. Les groupes acétyles sont réduits en alcools secondaires par l'hydrogène naissant produit par l'action du potassium sur l'éthanol (méthode de *Dumas*), ce qui forme l'**hématoporphyrine**. La déshydratation de ces alcools par chauffage en milieu acide, avec création des groupes vinyles, permet d'accéder à la **protoporphyrine IX**. Elle est transformée en hème correspondante par action du chlorure ferrique dans l'acide acétique.

e. Physicochimie des porphyrines

Le spectre dans le visible des porphyrines renseigne sur leur nature. Dans un solvant apolaire, elles présentent quatre bandes d'absorption indiquées par les chiffres romains I, II, III, IV et dont les longueurs d'ondes décroissent de I à IV.

L'ordre de leur intensité pour chaque famille (description : tableau 5.1) est le suivant :

aetioporphyrine	IV > III > II > I
phylloporphyrine	IV > II > III > I
rhodoporphyrine	III > IV > II > I
oxorhodoporphyrine	III > II > IV > I

Ainsi, pour la famille des aetioporphyrines dont dérive la protoporphyrine, les valeurs des maxima sont :

bande I : 630 nm ($\epsilon = 5\,580$), bande II : 575 nm ($\epsilon = 6\,780$), bande III : 537 nm ($\epsilon = 11\,580$), bande IV : 503 nm ($\epsilon = 14\,640$).

En plus de ces quatre bandes d'absorption, il en existe une supplémentaire située autour de 400 nm appelée **bande de Soret** et qui est caractéristique de tous les tétrapyrroles conjugués. Son absence est la preuve que la conjugaison dans le cycle a disparu. Son intensité est environ vingt fois supérieure à la plus intense des bandes I à IV, et sert à caractériser les diverses porphyrines (exemple : cytochrome P₄₅₀).

Les **métalloporphyrines** présentent deux maxima dans le visible : bandes α (la plus proche du rouge) et β , auxquelles s'ajoute la **bande de Soret**. Selon le métal chélaté, les valeurs des bandes d'absorption α et β varient. Les valeurs des bandes α sont supérieures à celles des bandes β pour les complexes les plus stables. Les chlorines, de couleur verte intense, absorbent dans le visible entre 600 et 700 nm ($\epsilon = 70\,000$ -100 000). Les chélates ont des spectres très proches.

On observe en **¹H RMN des porphyrines** un déplacement chimique δ des protons des groupes méthynes autour de 10 ppm, dans CDCl₃.

En **¹³C RMN**, les carbones des groupes méthynes résonnent autour de 95-100 ppm. Les carbones des groupes extra-nucléaires résonnent entre 135 et 140 ppm. Les carbones des cycles résonnent entre 145 et 150 ppm. Les déplacements chimiques des carbones en α des atomes d'azote sont peu observables car les pics sont très larges.

En **spectrographie infrarouge**, le groupe NH absorbe vers 3 300 cm⁻¹. Cette valeur n'est pas affectée par la dilution dans le tétrachlorure de carbone, ce qui montre nettement la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires NH... N, au centre de la molécule.

En **spectrométrie de masse**, dans la majorité des cas, le pic de base est l'ion moléculaire sauf pour les molécules substituées par des groupes labiles comme -CH(OH)CH₃ dans les conditions expérimentales d'enregistrement des spectres.

5.3.1.7 Systèmes tétranucléaires pyrroliques acycliques

L'oxydation biologique de l'hémoglobine débute par la formation d'une **oxyphlorine**, qui se rompt, après addition d'une molécule d'oxygène, pour conduire successivement à deux composés tétranucléaires acycliques, la **biliverdine IX α** , puis, par réduction par NADPH, à la **bilirubine IX α** . Ces deux composés sont des **pigments biliaires**. Ils font partie de la famille des **bilirubinoïdes**, présents chez les vertébrés, quelques invertébrés et les algues (voir chlorophylles, photosynthèse § 5.3.1.10b). Ils sont toujours très colorés.

L'oxydation de la bilirubine en biliverdine peut être réalisée par le chlorure ferrique.

La bilirubine est rouge orangé et son spectre dans le visible est très différent de celui des porphyrines dont elle est issue.

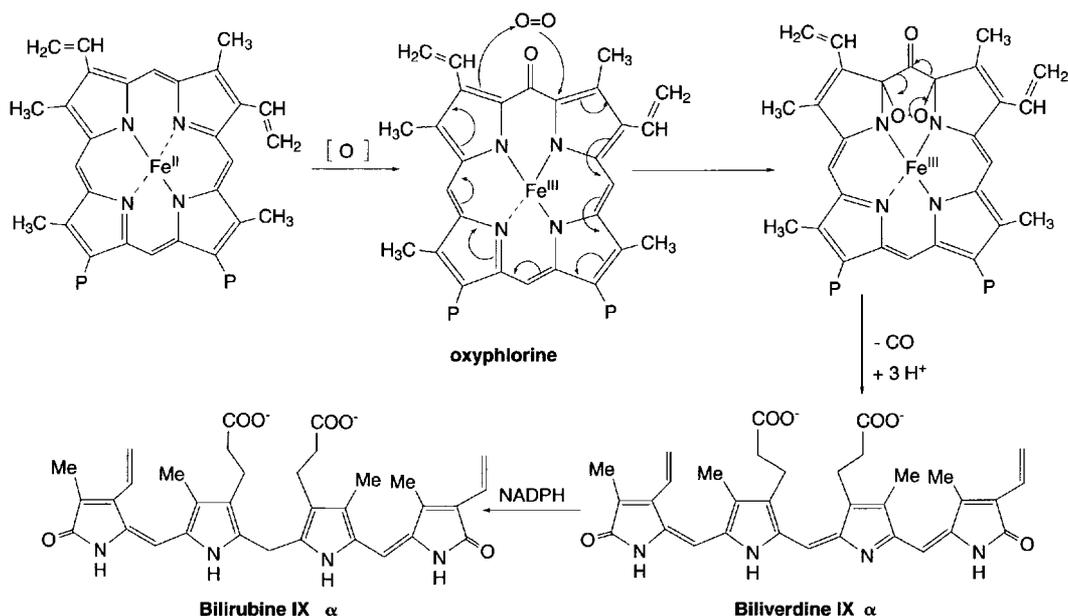


Schéma (5.102)

5.3.1.8 Cytochromes de types a, b, c

Les cytochromes de types *a*, *b*, ou *c* sont des hémoprotéines dont l'hème porte en son centre un atome de fer et qui interviennent dans les processus d'oxydoréduction au moyen du couple oxydoréducteur (Fe³⁺/Fe²⁺).

Dans les cellules aérobies, certains cytochromes jouent un rôle capital dans le processus de la **phosphorylation oxydative** mitochondriale qui associe la formation d'ATP au transfert de deux électrons d'une molécule de NADH (nicotinamide adénine dinucléotide, § 6.3.1.2) à une demi-molécule d'oxygène, ce qui correspond à

l'ensemble des réactions **1** et **2** (tableau 5.2). L'ATP (adénosine-5'-triphosphate) est présent chez tous les êtres vivants. En raison de sa richesse énergétique, il intervient dans tous les processus énergétiques cellulaires. Le NADH est généré par le cycle de *Krebs* et localisé dans la matrice mitochondriale chez les eucaryotes.

Le transfert d'électrons depuis le NADH s'effectue grâce à une cascade de réactions d'oxydoréduction faisant intervenir trois complexes multienzymatiques principaux localisés dans la membrane mitochondriale interne chez les eucaryotes. Ces complexes contiennent chacun un nombre important de protéines qui leur sont spécifiques et l'ensemble des complexes constitue **une chaîne respiratoire** (tableau 5.2).

a. La chaîne respiratoire

Le premier complexe (**complexe I**) appelé **NADH-ubiquinone réductase** catalyse le transfert de deux électrons du **NADH à l'ubiquinone**, une quinone liposoluble grâce à la présence d'une chaîne polyisoprénique formée de 10 unités isoprène, ce qui lui permet d'être présente dans la bicouche lipidique de la membrane interne mitochondriale. Elle n'est liée à aucune protéine, c'est un transporteur d'électron mobile entre le complexe I et le complexe III.

Les électrons fournis par le NADH au FMNH₂ (forme réduite de FMN, flavine mononucléotide, § 11.3.3) sont transférés à l'ubiquinone *via* 7 centres Fe-S (avec passage de Fe³⁺ à Fe²⁺ et inversement). Les protons nécessaires à la réduction de l'ubiquinone (UQ) en **ubiquinol** (UQH₂) sont fournis par le milieu matriciel mitochondrial.

Les centres Fe-S sont constitués d'atomes de fer (Fe²⁺, forme réduite, ou Fe³⁺, forme oxydée, avec échange d'un seul électron) qui forment des liaisons covalentes avec des résidus cystéines des chaînes polypeptidiques. Par ailleurs, les atomes de fer sont aussi retenus entre eux par des atomes de soufre labile. L'organisation de ces systèmes est variée : (Fe₂S₂), (Fe₄S₄) ou (Fe₈S₈). Un centre FeS ne fait intervenir qu'un seul électron comme les cytochromes.

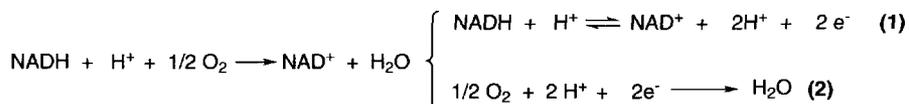
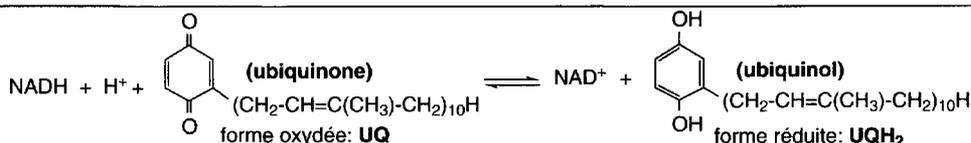
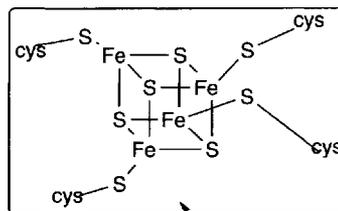
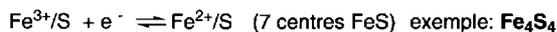
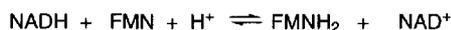
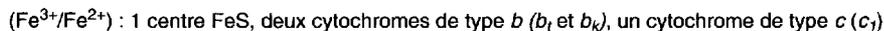
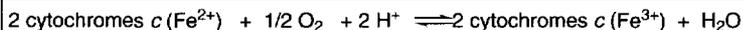
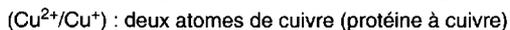
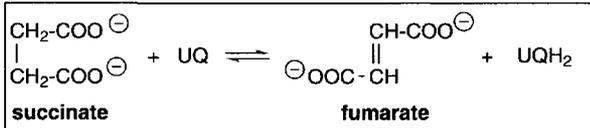
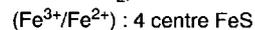
Le second complexe multienzymatique (**complexe III**) ou **ubiquinol-cytochrome c réductase** fait intervenir quatre couples redox Fe³⁺/Fe²⁺ : **un centre FeS, deux cytochromes de type b** et un cytochrome de type c, **le cytochrome c₁**.

Le transfert des électrons du complexe III au complexe IV nécessite l'intervention du cytochrome c, petite molécule hydrophile qui ne fait partie d'aucun complexe et qui est très mobile.

Le **complexe IV** ou **cytochrome c oxydase** catalyse donc le transfert des électrons provenant du **cytochrome c réduit** à une demi-molécule d'oxygène, avec formation d'une molécule d'eau. Il comprend quatre couples redox constitués de **deux cytochromes de type a (a et a₃)** et **deux atomes de cuivre d'une protéine à cuivre** intervenant par **le couple Cu²⁺/Cu⁺** (échange d'un électron).

Durant le transfert d'électrons depuis le NADH, 10 H⁺ sont transportés de la matrice vers l'espace intermembranaire mitochondrial ce qui permet la **synthèse de l'ATP** catalysée par l'**ATPsynthase**.

Tableau 5.2

**Complexe I (NADH-ubiquinone réductase)****transfert d'électrons :****couples redox intervenant :****Complexe III (ubiquinol-cytochrome c réductase)****couples redox intervenant :****Complexe IV (cytochrome c oxydase)****couples redox intervenant :****Complexe II (succinate-ubiquinone réductase)****transfert d'électrons :****couples redox intervenant :**

Le **complexe II**, qui n'est pas décrit dans les processus indiqués ci-dessus (complexes I, III, IV) est la **succinate-ubiquinone réductase**. Ce complexe permet l'apport de deux électrons à l'ubiquinone. Le **succinate** produit au niveau du cycle de Krebs est d'abord oxydé en **fumarate** par le **FAD** présent (flavine adénine dinucléotide, § 11.3.3) lequel est réduit en **FADH₂**. Les électrons sont ensuite transférés par les couples $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ de 4 centres Fe-S à l'ubiquinone qui est alors réduite en ubiquinol.

b. Structures des hèmes des cytochromes a, b, c

Les hèmes des cytochromes diffèrent entre eux. C'est le **protohème** (protoporphyrine IX- Fe^{2+} , schéma 5.103) qui constitue la partie active du cytochrome b.

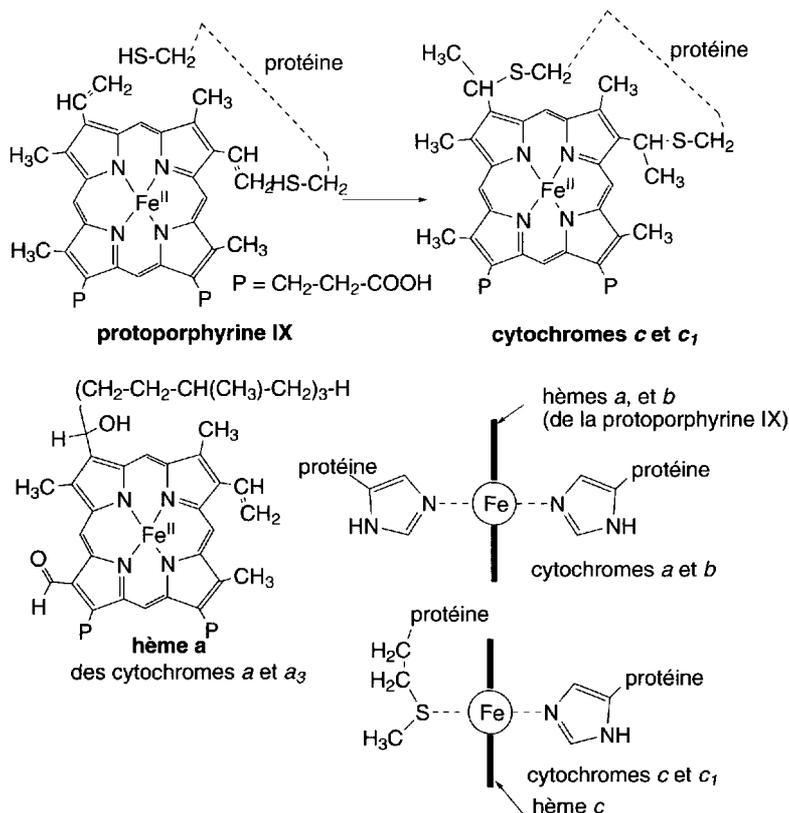


Schéma (5.103)

Dans les **cytochromes de type a** deux groupes substituant la **protoporphyrine IX** ont été remplacés (un groupe formyle à la place d'un groupe méthyle, et un groupe très lipophile formé d'enchaînement de groupes isoprényles qui substituent un alcool secondaire, à la place d'un groupe vinyle).

La plupart des hèmes des cytochromes ne sont pas liés à la protéine par des liaisons covalentes mais retenus par des forces de diverses natures et plus particuliè-

rement par des forces hydrophobes comme cela a été indiqué pour l'hémoglobine. Toutefois, les cytochromes de type *c* (c_1 et *c*) dérogent à cette règle puisqu'ils sont retenus à la protéine par deux liaisons covalentes avec des atomes de soufre de résidus cystéine de la protéine, résultat de deux réactions d'addition de groupes thiols de ces cystéines sur les deux groupes vinyles de la protoporphyrine IX.

Dans ces cytochromes, l'atome de fer central qui change constamment de degré d'oxydation, de ferreux à ferrique ce qui permet le transfert d'un électron, et inversement, est coordonné à deux azotes de la porphyrine et forme deux liaisons ioniques avec les deux autres azotes. De plus, les cytochromes *c* et c_1 ont deux coordinations supplémentaires, d'une part, avec un azote de noyau imidazole d'un résidu histidine et, d'autre part, avec l'atome de soufre d'un résidu méthionine, tous les deux présents dans la protéine. Pour les cytochromes de types *a* et *b*, l'atome de fer est lié aux atomes d'azote de la porphyrine IX comme les cytochromes de type *c*, et par coordinences à deux autres atomes d'azote d'imidazoles de résidus histidines.

Les hèmes des cytochromes réduits (Fe^{2+}) présentent 3 bandes d'absorption dans le visible comme l'hème de l'hémoglobine, **bandes α , β et γ (bande de Soret)**. La longueur d'onde de la bande α varie suffisamment d'un type d'hème à un autre, ce qui permet de démontrer la présence de divers hèmes *a*, *b*, et *c* dans les membranes mitochondriales. Ainsi, pour différencier certains cytochromes comme les cytochromes b_k ou b_l on peut les écrire en indiquant simplement l'absorption de leur bande b_{562} et b_{566} respectivement.

Quelques valeurs des **bandes α , β , et γ** sont données dans le tableau 5.3 pour les cytochromes de la chaîne respiratoire eucaryotique classique.

Tableau 5.3

Cytochrome	Bandes (nm)		
	α	β	γ (Soret)
<i>a + a₃</i>	439	–	600
<i>b</i>	429	532	563
<i>c</i>	415	521	550
c_1	418	524	554

5.3.1.9 Cytochromes de type P_{450}

Les enzymes P_{450} peuvent être isolées des bactéries, des plantes et des tissus de divers mammifères où elles interviennent de manière très spécifique dans le métabolisme des stéroïdes, des acides gras et des alcaloïdes. Leurs réactions sont très diverses et comprennent les époxydations d'éthyléniques, des C-hydroxylations de molécules aliphatiques ou aromatiques, la déalkylation de dérivés *O*-, *N*- ou *S*-alkylés. Certains cytochromes de type P_{450} qui peuvent être isolés des microsomes hépatiques catalysent des réactions de transformation de produits exogènes lipophiles

d'origines diverses (alimentation, médicaments, environnement, tabac...) en composés solubles dans l'eau ce qui facilite leur excrétion, dans le but apparent d'une détoxification de l'organisme. La structure d'un cytochrome P₄₅₀ et le mécanisme général d'oxydation d'un substrat ont été présentés dans le cadre des réactions d'époxydation naturelles (§ 3.3.1.1).

5.3.1.10 Chlorophylles

a. Structures

Les chlorophylles sont les molécules responsables de la couleur verte des plantes. Elles sont associées à d'autres pigments, les carotènes et les xanthophylles. Ces derniers, de couleur orangée-rouge, sont en partie à l'origine de la coloration des feuilles en automne lorsque les chlorophylles se dégradent.

Quand des feuilles vertes sont séchées et laissées quelques heures dans l'éthanol, l'évaporation du solvant laisse déposer des cristaux de chlorophylle cristalline. La même manipulation effectuée dans l'éther ou l'acétone conduit à une chlorophylle amorphe.

Il existe deux chlorophylles principales chez les végétaux verts, **chlorophylle a** et **chlorophylle b**. (Fig. 5.10) On peut les séparer de leur mélange en les solubilisant d'abord dans l'éther de pétrole puis en ajoutant du méthanol à cette solution. Après agitation, la chlorophylle a reste dans l'éther de pétrole tandis que la chlorophylle b passe dans le méthanol. La chlorophylle a se présente comme une poudre bleu grisâtre dont la solution dans les solvants organiques est verte. La chlorophylle b est un solide vert foncé qui donne aussi des solutions vertes. Leurs proportions naturelles a/b est environ de 3/1. Leurs bandes d'absorption dans le visible sont 380, 418, 428, 510,

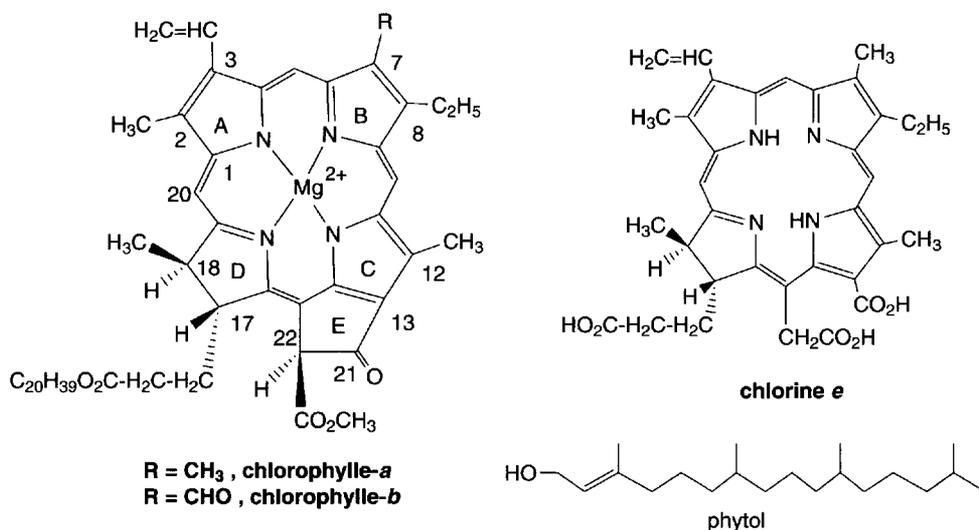


Fig. 5.10

580 et 700 nm pour la chlorophylle *a*, et 428, 464 et 675 nm pour la chlorophylle *b*. Elles permettent de les différencier et de définir leurs proportions dans leurs mélanges.

La structure des chlorophylles *a* et *b* dérivent de celle de la **chlorine e**. Ce sont des diesters de méthanol et de phytol, lequel est un alcool éthylénique à longue chaîne ($C_{20}H_{40}O$). Elles se différencient par la nature de leur groupe en position 7, groupe méthyle pour la chlorophylle *a*, et groupe formyle pour la chlorophylle *b*.

Elles ont un ion magnésium en leur centre formant deux liaisons ioniques et deux liaisons de coordinence avec les 4 atomes d'azote des 3 pyrroles et du 3,4-dihydropyrrole.

L'atome de magnésium des chlorophylles *a* et *b* peut être extrait en les traitant par une solution alcoolique d'acide oxalique hydraté. On obtient alors les **phytyl phaeophorbides a ou b**. L'hydrolyse de l'ester de phytol en conservant l'ester méthylique conduit aux **phaeophorbides a et b**.

L'hydrolyse effectuée avec une solution alcoolique froide de potasse des deux chlorophylles conduit aux retraits des molécules d'alcools à l'origine des esters et aux **chlorophyllides a et b**, appelées aussi **chlorophyllines a et b**.

Quand le phytyl phaeophorbide *a* est hydrolysé par une solution méthanolique de potasse, à l'ébullition, on obtient d'abord un sel qui, par acidification, conduit à un triacide, la **chlorine e**. Cette dernière chauffée avec une solution alcoolique de potasse en tube scellé se transforme en un mélange de porphyrines : la **pyrroporphyrine**, la **rhodoporphyrine** et la **phylloporphyrine** (Fig. 5.11). La rhodoporphyrine est un diacide qui perd une fonction acide sous l'action de l'éthylate de sodium pour donner la pyrroporphyrine, un monoacide. La phylloporphyrine, un monoacide, contient un carbone de plus (méthyle en position 15) que la pyrroporphyrine et peut être convertie en cette dernière par l'action de l'éthylate de sodium.

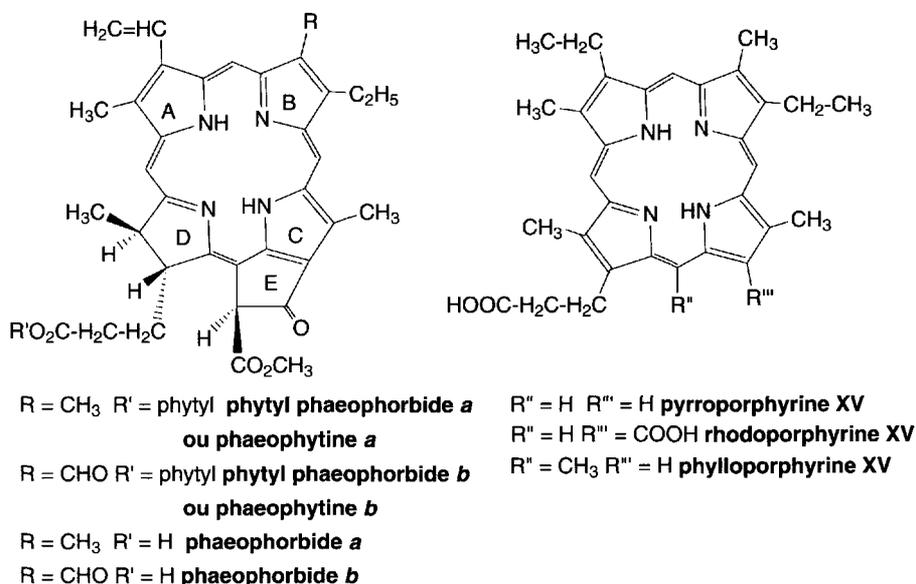


Fig. 5.11

D'autres chlorophylles moins communes que la « a » et la « b », existent (Fig. 5.12). Ainsi, dans les algues, **les chlorophylles c** sont présentes. Enfin, **la chlorophylle d** ressemble à la chlorophylle a mais le groupe vinyle est remplacé par un

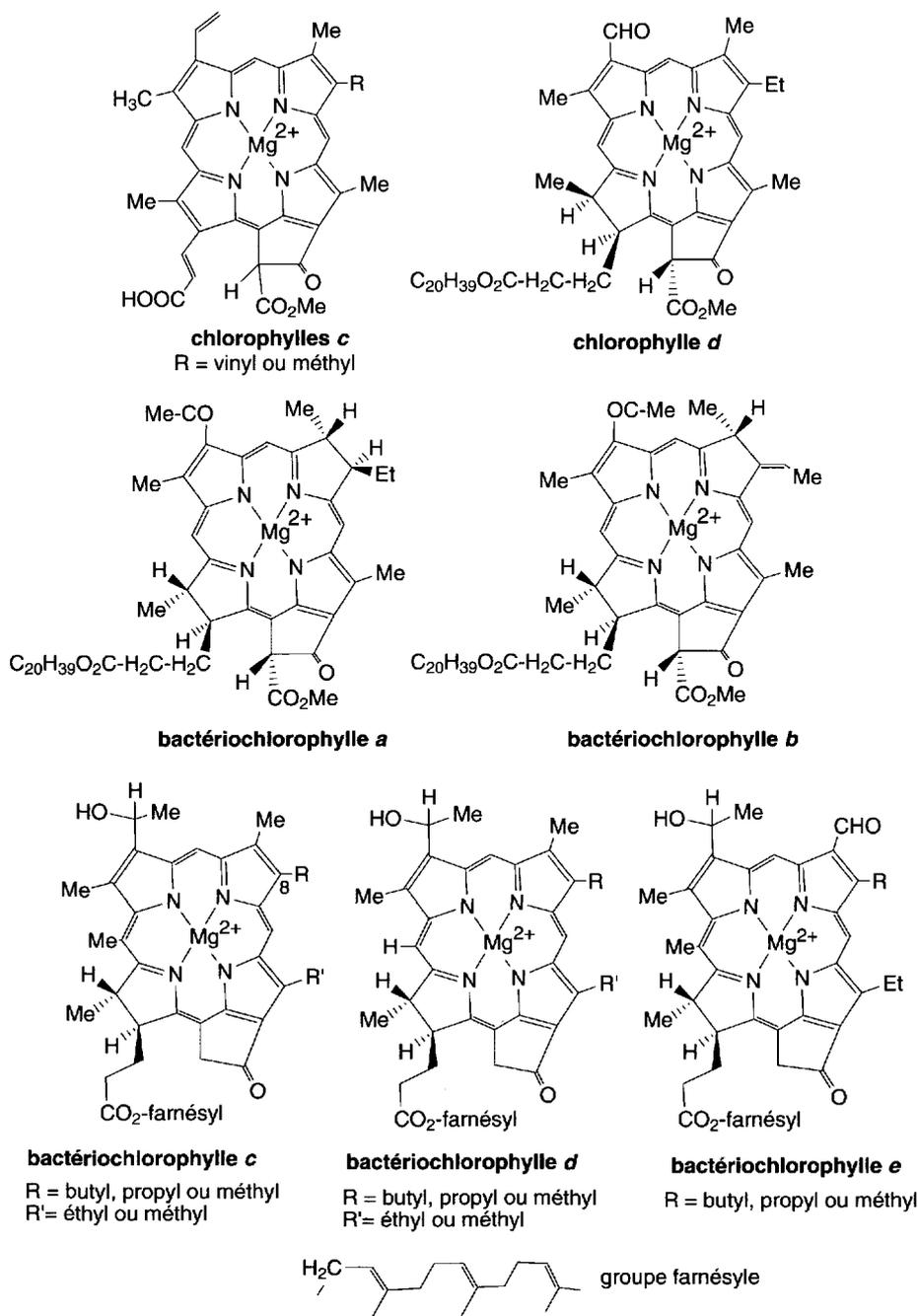
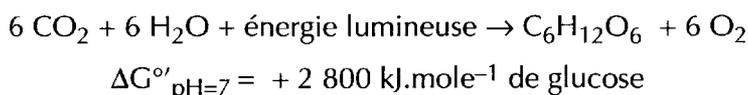


Fig. 5.12

groupe formyle. Elle se trouve dans des espèces de type *Rhodophyceae*. Les bactéries possèdent aussi des chlorophylles appelées **bactériochlorophylles a, b, c, d**. De nombreux homologues sont connus, lesquels diffèrent, soit par la nature des substituants en positions 8, 12 et 20, soit par la configuration du substituant alcoolique en position 2 et la nature des alcools qui forment les esters en position 17, le phytol ou le farnésol.

b. Photosynthèse

Les chlorophylles jouent un rôle essentiel dans le processus global de **la photosynthèse** qui conduit à la formation des carbohydrates (sucres), et dont le bilan réactionnel correspond à l'inverse de la réaction d'oxydation du glucose, donc à une réduction de l'anhydride carbonique par l'eau :



Ce processus est entièrement réalisé dans un organite intracellulaire, le chloroplaste.

L'eau agit comme un agent réducteur en fournissant les atomes d'hydrogène et l'oxygène qui est ici le produit secondaire de la réaction (mais à qui l'on doit la vie sur Terre).

Chez certaines bactéries anaérobies, il y a remplacement de l'eau par le sulfure d'hydrogène.

La réaction globale de la photosynthèse s'effectue en deux phases. Dans la première phase, dite **phase « lumineuse »**, la lumière apporte l'énergie nécessaire pour la création d'une différence de potentiel électrochimique de protons de part et d'autre d'une membrane du chloroplaste (thylacoïde), la formation de O₂ et de NADPH, forme réduite de NADP⁺. Cette phase lumineuse est essentiellement catalysée par **trois complexes membranaires appelés PSI, PSII (photosystèmes I et II) et b₆f**.

Dans la seconde phase, dite **phase « obscure »**, très complexe, il y a dissipation de la différence de potentiel électrochimique de protons par une ATPsynthase présente dans la membrane du thylacoïde, qui est couplée à une synthèse d'ATP. L'ATP et le NADPH formés au cours de la phase lumineuse sont utilisés pour la formation du glucose par les enzymes du **cycle de Calvin** localisées dans la phase soluble du chloroplaste appelée **stroma**.

Comment l'énergie lumineuse devient-elle énergie chimique ?

L'absorption de l'énergie lumineuse apportée par un rayonnement formé de photons a pour conséquence la transition d'un électron de son état fondamental à son état excité, ce qui s'effectue en 10⁻¹⁵ seconde.

Les électrons des molécules constituées de doubles liaisons conjuguées comme les chlorophylles ont tous un niveau d'énergie défini par l'orbitale moléculaire qu'ils occupent. Si un photon est capté, l'énergie correspondante absorbée est utilisée par un des électrons d'une paire d'électrons appartenant à une orbite moléculaire. Cet électron célibataire passe, successivement et en fonction de l'énergie lumineuse absorbée, sur une orbitale moléculaire inoccupée de faible énergie, puis sur des orbitales moléculaires d'énergies plus élevées. Dans ce dernier cas, l'énergie absorbée doit être très élevée, apportée, par exemple, par les rayonnements X ou ultraviolets. Mais, l'énergie apportée par la lumière du Soleil sur la Terre, est nettement plus faible. Elle ne permet qu'une transition vers l'état excité le plus faible et seulement pour les molécules dont la différence d'énergie entre HOMO (la plus haute orbitale moléculaire occupée) et LUMO (plus basse orbitale moléculaire non occupée) est faible. C'est le cas des molécules constituées de doubles liaisons conjuguées contenant de nombreux électrons π , comme les chlorophylles. L'énergie ainsi absorbée peut être dissipée par plusieurs voies :

– **par conversion interne**

L'énergie est libérée sous forme de mouvement moléculaire en énergie cinétique qui se transforme finalement en chaleur. La durée de cette conversion est inférieure à 10^{-11} seconde. L'électron revient à son état fondamental,

– **par fluorescence**

L'électron excité revient à son état fondamental et délivre un photon de fluorescence dont la longueur d'onde est plus grande que celle du photon absorbé avec une énergie plus faible (3 à 6 % de la dissipation de l'énergie lumineuse absorbée par les plantes correspond à la fluorescence),

– **par transfert d'« excitons » ou transfert par énergie de résonance**

La molécule transfère son état d'excitation aux molécules environnantes en utilisant des interactions entre orbitales moléculaires. Cette excitation électronique est appelée « **exciton** ». Pour cela, il faut que ces molécules soient très proches et qu'il y ait recouvrement des spectres d'absorption de ces molécules (**il doit y avoir résonance entre le donneur et l'accepteur**).

C'est en fait cette voie qui permet de faire transiter l'énergie acquise par une chlorophylle jusqu'au **centre photosynthétique**. Ce transfert s'effectue en moins de 10^{-10} seconde avec un rendement supérieur à 90 %,

– **par photooxydation**

La molécule « excitée » transfère un électron à une molécule réceptrice qui est alors réduite. Ce transfert est rendu possible à cause de la liberté acquise par l'électron dans son état excité. Ainsi, la chlorophylle photooxydée, qui est un radical-cation, retourne à son état fondamental, en oxydant une autre molécule (schéma 5.104).

Un système photosynthétique contient beaucoup plus de chlorophylles que de centres photosynthétiques, environ 300 chlorophylles par centre de photosynthèse. La plupart des chlorophylles et d'autres pigments comme les **caroténoïdes**, de cou-

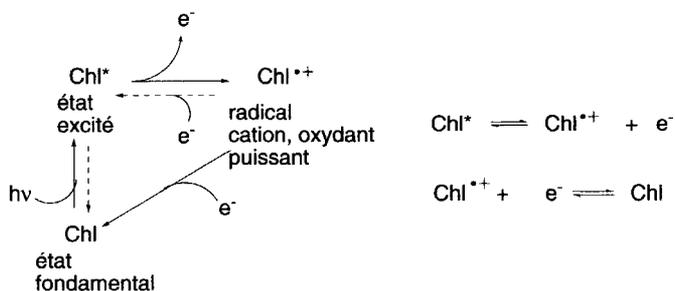


Schéma (5.104)

leur orangée-rouge (par exemple, le β -carotène), fixés ou non de manière covalente à des chaînes polypeptidiques, constituent des « **antennes** » qui transfèrent les excitons.

Dans les antennes des algues rouges et dans les cyanobactéries, les **chlorophylles a** sont remplacées par des molécules tétrapyrroliques linéaires comme la **phycoérythrobiline** ou la **phycocyanobiline** (Fig. 5.13) liées par covalence à des **phycobilioprotéines** qui forment un système très organisé appelé **phycobilisomes**. L'état excité de ces **bilines** correspond à un niveau d'énergie plus élevé que celui des chlorophylles, ce qui améliore le transfert des excitons aux centres de photosynthèse.

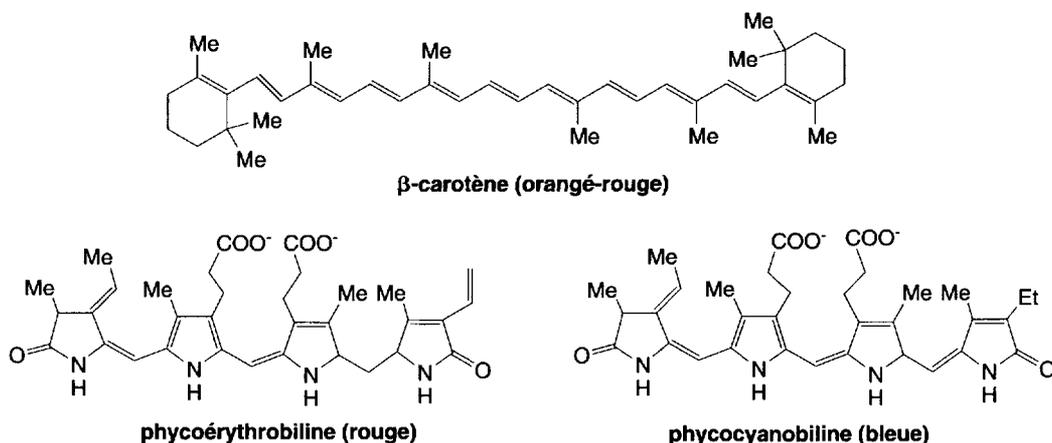


Fig. 5.13

Les molécules de ces antennes absorbent la lumière de longueur d'onde comprise entre 400 et 1 000 nm (entre visible et proche infrarouge). Le transfert d'énergie par résonance vers le centre de photosynthèse est rendu possible grâce à l'agencement relatif des molécules entre elles. Le centre de photosynthèse est toujours dans l'environnement immédiat de l'antenne.

c. Synthèse de la chlorophylle a

Woodward et al. ont réussi en 1960 la synthèse de la **chlorophylle a** après de nombreux essais infructueux. Elle fut basée sur la préparation de la **chlorine e** dont on connaissait déjà la méthode de transformation en chlorophylle a. La première partie de la synthèse consiste à préparer la porphyrine I afin d'accéder ensuite au triester méthylique de la chlorine e.

Cette synthèse débute par la préparation de quatre pyrroles substitués : **A**, **B**, **C**, et **D** (Fig. 5.14). Deux dipyrrolylméthanés **B-C** et **A-D** sont ensuite formés selon des méthodes classiques.

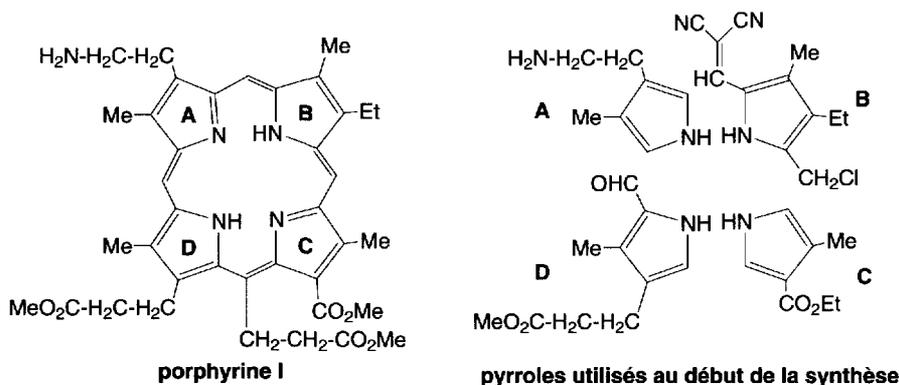


Fig. 5.14

Les pyrroles **B** et **C**, en présence d'acide, se lient pour donner le dipyrrolylméthane **1 (B-C)** (schéma 5.105). La fonction aldéhyde du pyrrole **B** est protégée par un groupe 1,1-dicyanoéthylène afin de pouvoir effectuer les réactions en milieu acide, ce qui est exigé pour l'acylation selon la réaction de *Friedel et Crafts*, produit **2**. Le retrait de ce groupe est réalisé par action de la soude. Le passage au composé **3** nécessite aussi une transestérification en milieu faiblement acide avec le méthanol. Les deux porphyrines **A** et **D** réagissent entre elles pour former un dipyrrolylméthène **5**, qui est réduit par le borohydrure de sodium en dipyrrolylméthane **6 (A-D)**.

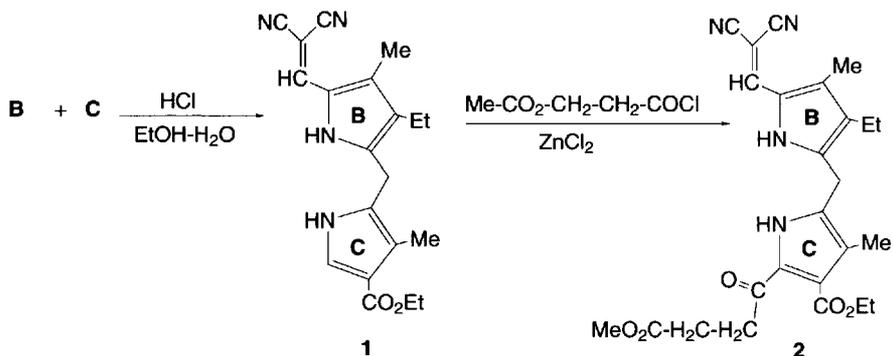
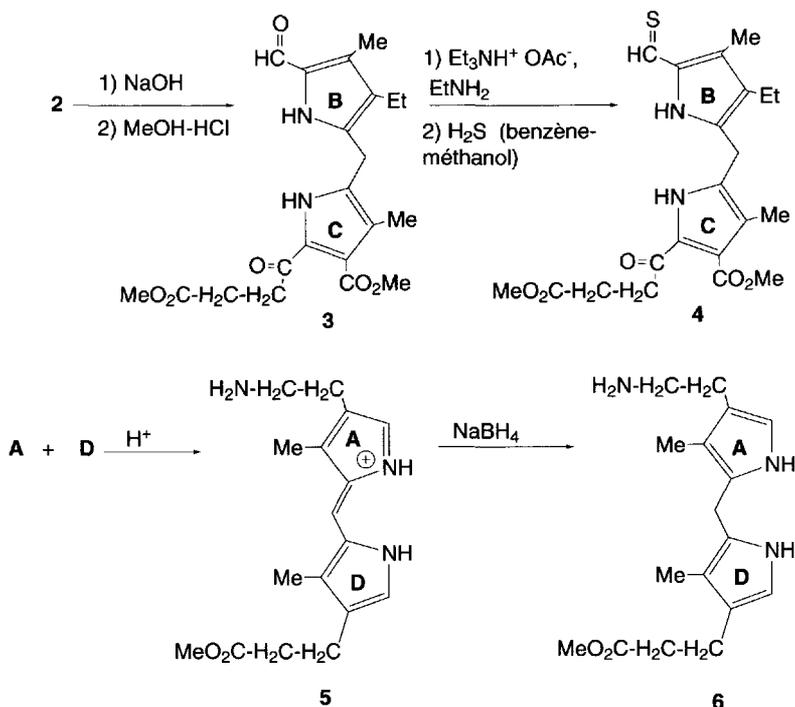


Schéma (5.105)

Si les deux dipyrrolylméthanés **3** (enchaînement **B-C**) et **6** (enchaînement **A-D**) sont mis en présence, en milieu acide, la **porphyrine I** (enchaînement cyclique **A-B-C-D**) est produite, après oxydation par l'iode du composé intermédiaire, mais elle est accompagnée d'une **porphyrine isomère** (enchaînement cyclique **A-C-B-D**) qu'il est difficile de séparer, résultat de la réaction inversée entre les dipyrrolylméthanés **3** et **6**.



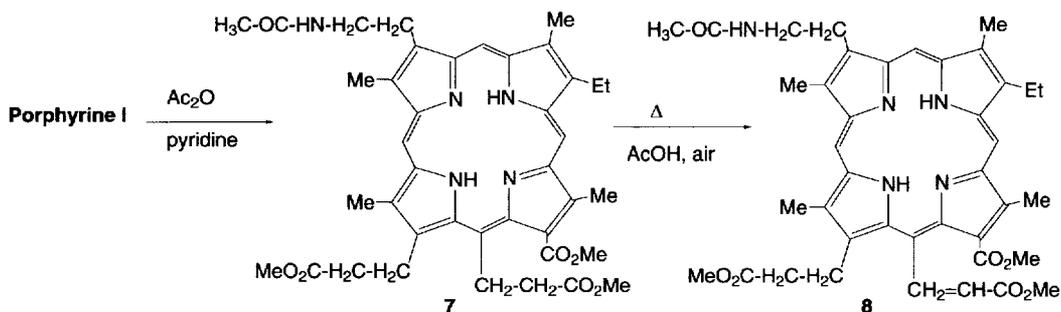
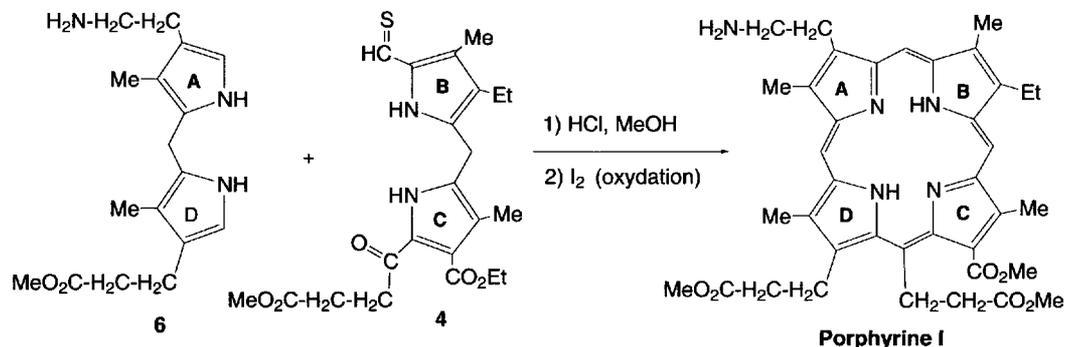
Pour obtenir uniquement la **porphyrine I**, Woodward a préparé un thioaldéhyde **4** à partir de l'aldéhyde **3**. Ce thioaldéhyde réagit avec la fonction amino portée par le composé **6**, plus rapidement que la fonction cétonique présente sur la position α terminale de la même molécule, en formant une imine peu stable.

La fonction cétonique du composé **4**, restée libre, attaque alors le dipyrrolylméthane **6** selon l'orientation souhaitée.

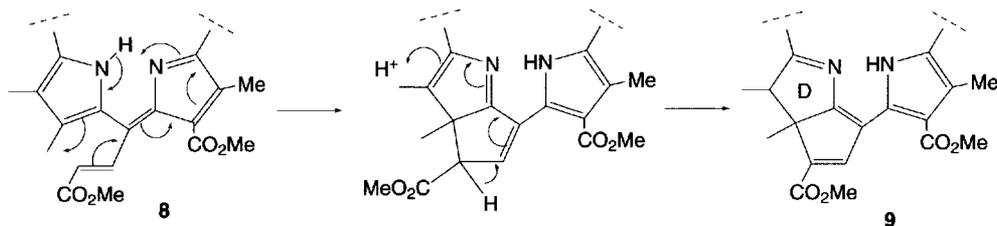
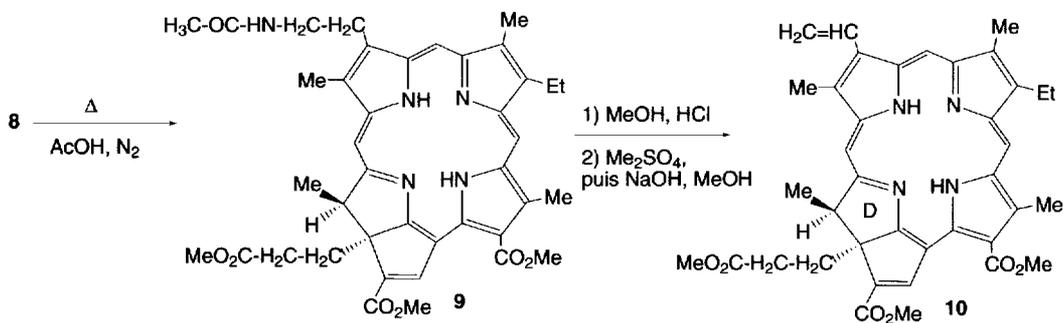
L'imine est ensuite hydrolysée, dans le milieu, en aldéhyde, lequel termine la cyclisation en **porphyrine I**.

Le groupe amino de la **porphyrine I** est acétylé par l'anhydride acétique ce qui permet de le protéger des réactions suivantes. Le groupe -CH₂-CH₂-COOMe en position 15 est transformé en acrylate, à chaud, par oxydation à l'air.

Le mécanisme réactionnel du passage du composé **8** au composé **9** est incertain. Il a été proposé un mécanisme qui est rapporté ci-dessous. Il s'expliquerait par l'influence de contraintes stériques.

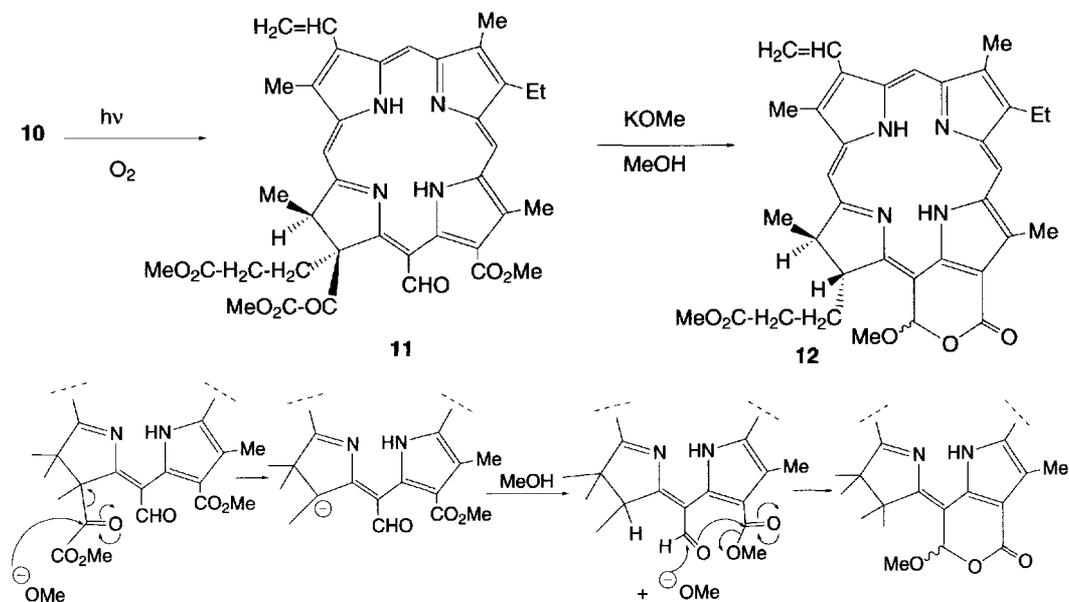


La fonction amine du composé 9 est ensuite déprotégée puis transformée par le sulfate de méthyle en sel d'ammonium quaternaire. Une réaction d'élimination d'*Hofmann* s'ensuit qui conduit au composé 10.



Par une réaction d'oxydation photochimique, le cycle accolé au pyrrole D est ouvert : un ester α -cétonique et un aldéhyde (composé **11**) sont formés.

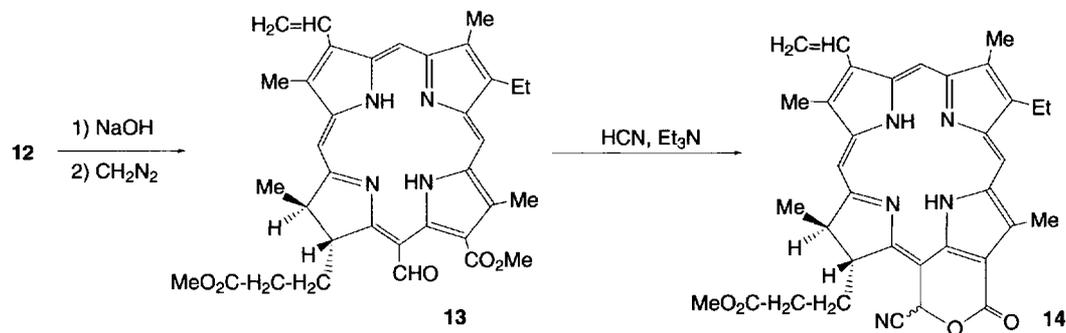
Le passage du composé **11** au composé lactonique **12** est particulièrement complexe. Un mécanisme a été proposé.



L'action de la soude sur la lactone **12** conduit à son ouverture en aldéhyde et sel d'acide qui, en présence de diazométhane, donne le composé **13**.

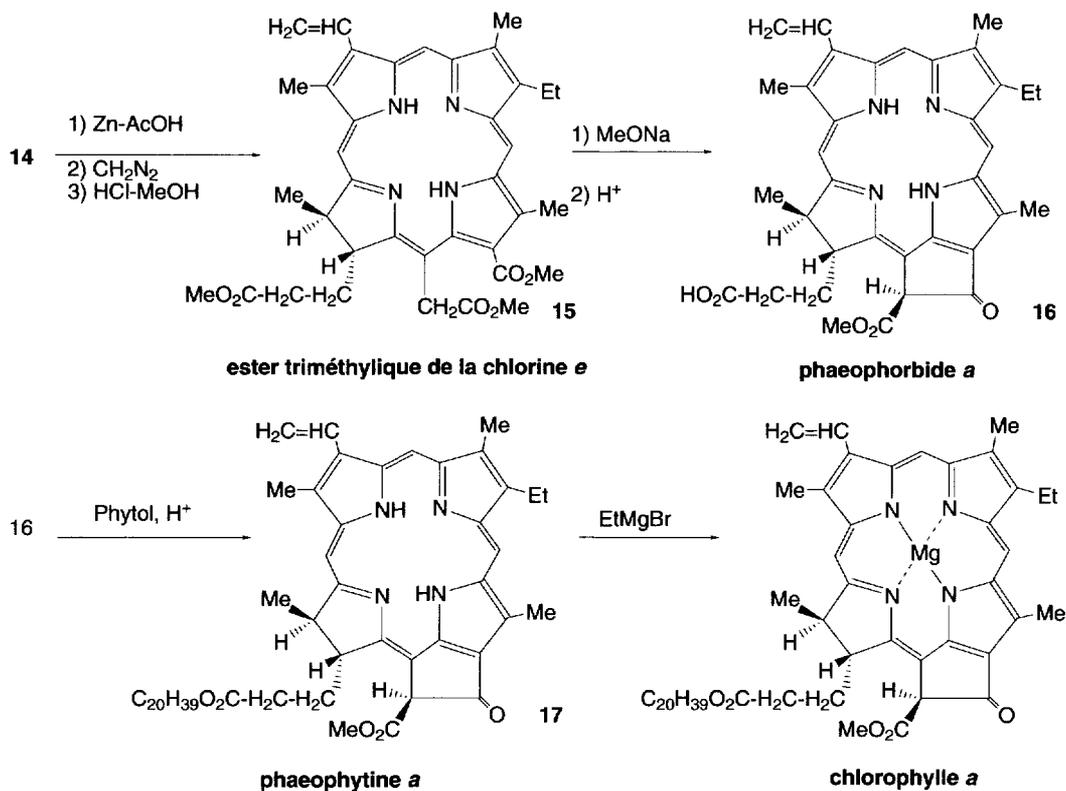
En présence d'acide cyanhydrique, l'aldéhyde forme une cyanhydrine qui réagit sur la fonction acide pour conduire à une nouvelle lactone **14**.

L'hydrogénation ouvre le cycle lactonique en donnant un acide et un nitrile. L'acide est estérifié par le diazométhane.



Sous l'action du méthanol en milieu acide, le nitrile est transformé en ester méthylique, composé **15**, triester méthylique de la **chlorine e**. En présence de méthylate de

sodium, le cycle accolé au pyrrole C est créé, composé **16**, **phaeophorbide a**. Après estérification de la fonction acide libre par le phytol et la mise en place de l'ion magnésium par le bromure d'éthyle magnésium, **la chlorophylle a** est synthétisée.



d. Biosynthèse de la chlorophylle a

La biosynthèse de la chlorophylle (schéma 5.106) débute par les mêmes étapes que celles qui conduisent à l'hème, avec formation de l'**acide δ -aminolévulinique**, de **porphobilinogène**, puis de la **protoporphyrine**, ce qui montre encore une origine commune aux règnes animal et végétal.

Une **protoporphyrine-magnésium** est ensuite formée, puis le reste propionique du pyrrole C est estérifié sous l'action de l'**adénosylméthionine**. Par des réactions, encore à l'étude, cette chaîne est alors oxydée, puis cyclisée avec le groupe méthyle en position 15.

Le groupe vinyle du pyrrole B est réduit en groupe éthyle ce qui conduit à la **chlorophyllide a**.

Enfin, le phytol estérifie la chaîne $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ en position 17, pour donner la **chlorophylle a**.

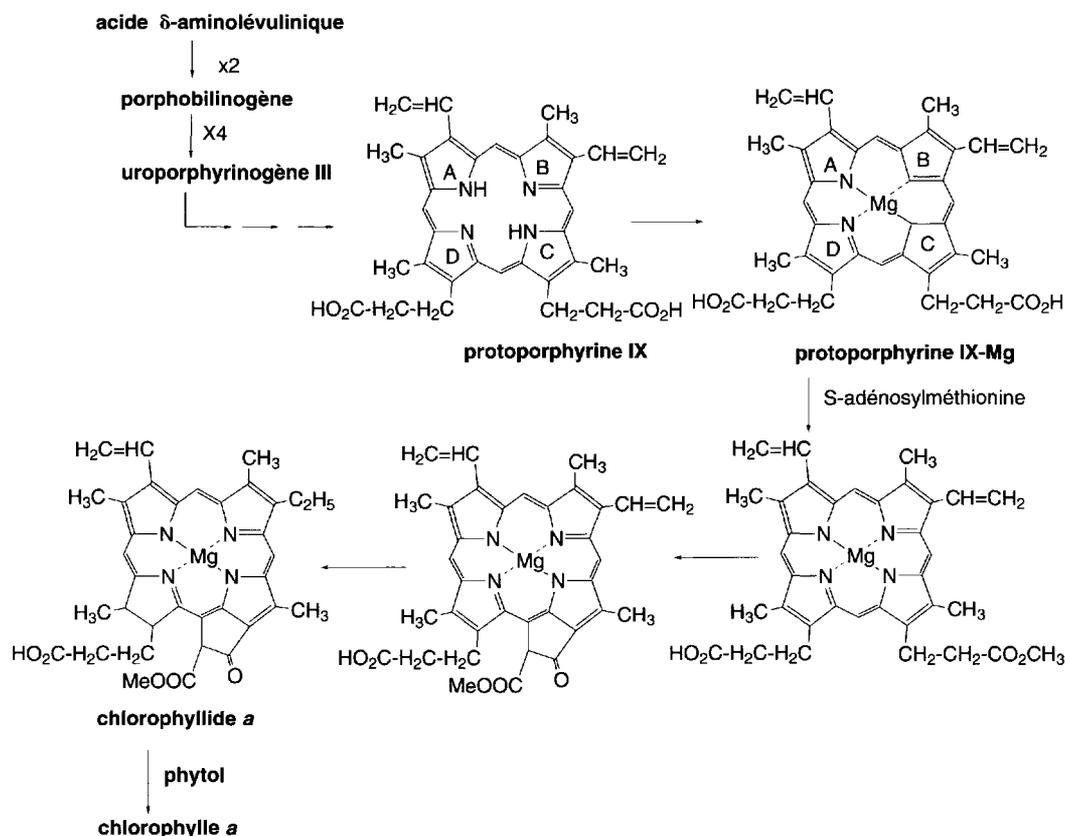


Schéma (5.106)

5.3.1.11 Cyanocobalamine ou vitamine B₁₂

a. Structure

La cyanocobalamine ou vitamine B₁₂ (Fig. 5.15), molécule neutre, possède une structure complexe édiflée à partir d'une **corrine** (Fig. 5.4).

C'est un complexe octaédrique d⁵ à 18 électrons de cobalt(III) de type [Co^{III} L₄X₂]⁺ (L correspond aux ligands dits pairs qui apportent une paire d'électrons et X, ceux qui n'apportent qu'un électron célibataire). La corrine, ligand plan, intervient par quatre atomes d'azote (L₃X), le cobalt est lié par trois liaisons de coordination et une liaison de type ionique, liaisons interchangeables en raison de la délocalisation des électrons de la couronne centrale de la corrine.

Au-dessous de ce plan, on trouve une liaison au ligand apical imidazole du 5,6-diméthylbenzimidazole de type L (coordination).

Au-dessus du plan, la liaison Co-C, est une liaison faible (123 ± 21 kJ.mol⁻¹) pour le complexe isolé, mais encore diminuée par la présence de 15 à 20 liaisons hydrogène de la protéine avec la corrine. La coupure de cette liaison est à l'origine du

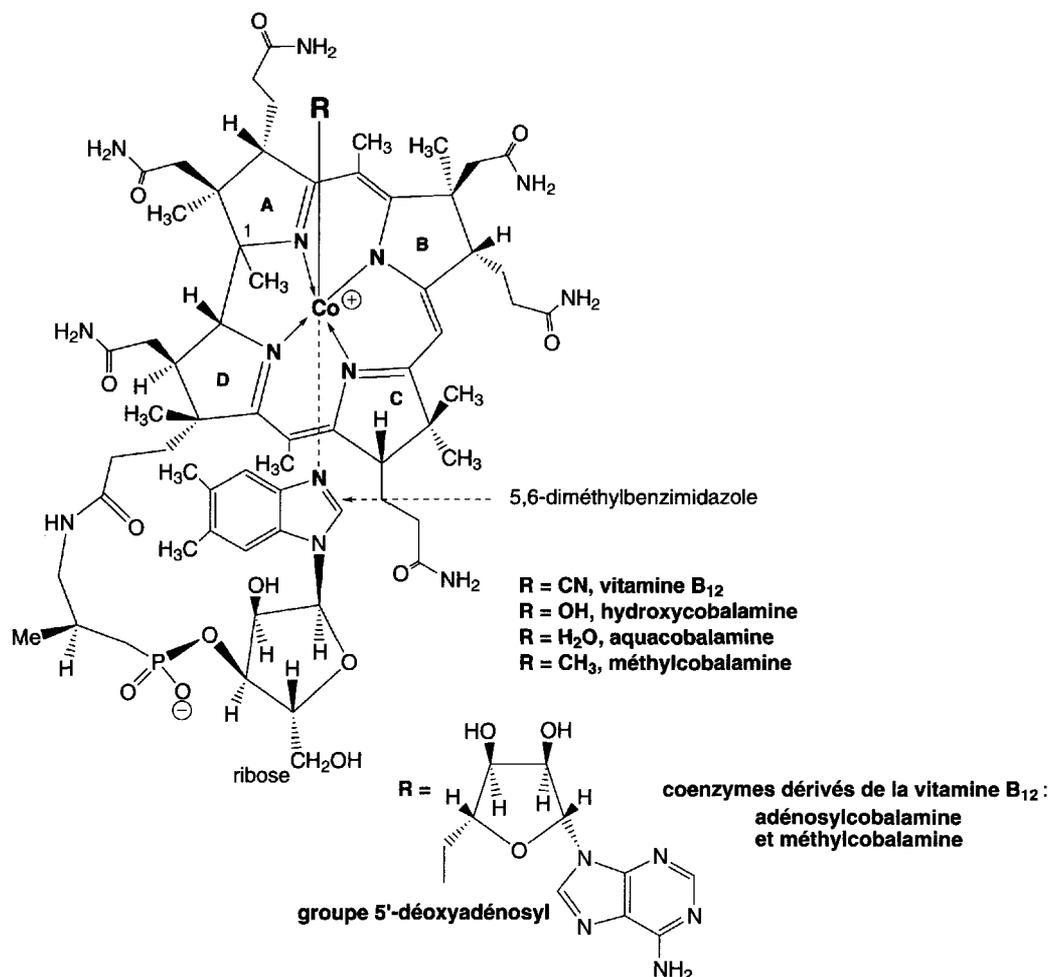


Fig. 5.15

facile remplacement de CN par d'autres groupes carbonés et des activités biologiques des coenzymes dérivés de la vitamine B_{12} .

Trois cycles **A**, **B**, **D** portent un reste acétamide, trois cycles **A**, **B**, **C** portent un reste propionamide. Le cycle **D** porte un reste propionamide *N*-substitué par un groupe propyle qui retient un groupe ribophosphate lié au 5,6-diméthylbenzimidazole par l'azote en position 1. Les restes amidiques portés par la corrine sont importants pour le caractère hydrosoluble des dérivés de la **cobalamine** (vitamine B_{12} sans le groupe nitrile). Il semble aussi qu'ils aient un rôle dans les activités biologiques des coenzymes dérivés.

Dans certains analogues naturels de la vitamine B_{12} , le benzimidazole peut être remplacé par une purine (adénine, guanine...).

Les formes biologiques actives de la vitamine B_{12} sont le coenzyme correspondant (**adénosylcobalamine**) dans lequel le groupe CN est remplacé par un groupe

5'-désoxyadénosyle qui provient de l'ATP, et la **méthylcobalamine** qui résulte du retrait du groupe adénosyle et de la mise en place d'un groupe méthyle par le N_5 -méthyl-FH₄.

La vitamine B₁₂ commerciale est obtenue par fermentation de *Streptomyces griseus*. Après saturation de sa solution aqueuse par du sulfate d'ammonium, la vitamine est précipitée par addition de *n*butanol. Le composé pur est obtenu par chromatographie. La vitamine B₁₂ recristallise dans un mélange eau-acétone. Le groupe CN n'est pas d'origine naturelle mais résulte de la méthode de préparation.

Elle se décompose sans fondre vers 300 °C. Ses bandes d'absorption caractéristiques dans le visible sont à 278, 361 et 550 nm. Son pouvoir rotatoire spécifique dans l'eau est de - 59°.

L'adénylcobalamine est **un complexe organométallique stable et soluble dans l'eau** (le seul d'origine naturelle). C'est aussi le **seul composé organométallique connu dans la nature**.

Le cobalt peut prendre trois états d'oxydation (schéma 5.107), ce qui correspond aux appellations **B_{12r}(Co^{II})** avec *r* pour réduit, **B_{12s}(Co^I)**, avec *s* pour super réduit, et **B_{12a}(Co^{III})**, avec *a* comme aquacobalamine. Le terme **B_{12c}** correspond à la vitamine B₁₂ dont le groupe cyano est remplacé par un groupe nitro.

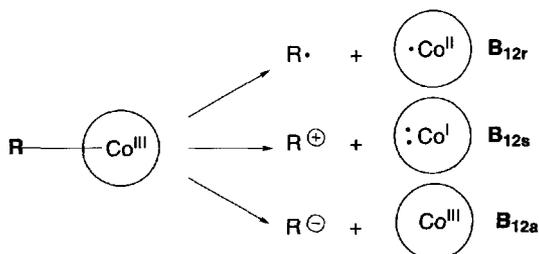


Schéma (5.107)

Les passages de B_{12a} à B_{12r}, puis à B_{12s} sont réalisés par des réductases à flavo-protéine, le NADH est l'agent réducteur. **Le groupe R peut être ainsi libéré sous forme de radical, d'ion carbonium ou de carbanion.** C'est le cas du groupe méthyle, dans la méthylcobalamine, qui peut intervenir dans les réactions avec divers substrats sous les trois formes indiquées.

La forme B_{12s} a un pouvoir nucléophile puissant et un caractère réducteur. La vitamine B₁₂ réagit avec le diazométhane pour former la méthylcobalamine et avec des iodures d'alkyles divers pour former des alkylcobalamines correspondantes. Cette propriété est aussi à l'origine de la biosynthèse du coenzyme par réaction avec l'ATP.

b. Fonctions

La cobalamine et ses dérivés sont impliqués dans de nombreuses réactions biochimiques, aussi bien animales, que végétales, **mais elle n'est produite que par les bactéries**

anaérobies. Elle est biosynthétisée par la flore intestinale, mais pour l'homme, seule, la vitamine B₁₂, apportée par la nutrition, est utile, car son absorption nécessite une mucoprotéine de la muqueuse gastrique (appelé **facteur intrinsèque**) pour pouvoir traverser la muqueuse intestinale (vitamine B₁₂= **facteur extrinsèque**). Elle est ensuite stockée dans le foie (1 à 10 mg) et une liaison à la **transcobalamine II** lui permet d'être transférée aux tissus.

Le besoin en cette vitamine est particulièrement faible par rapport aux autres vitamines. Il est de 0,1 à 0,2 mg/jour. Le manque de vitamine B₁₂ (avitaminose) affecte l'équilibre chimique de la réaction utilisant le FH₄ (§ 11.3.2.3) nécessaire pour le transfert d'un groupe méthyle (FH₄ → désoxyuridylate → thymidylate → DNA), ce qui a pour conséquence la diminution de la synthèse du DNA et conduit à une anémie pernicieuse (mégaloblastique) ou macrocytique. Elle est aussi d'une très grande importance dans les réactions qui permettent de délivrer de l'énergie dans les cellules à partir des carbohydrates, des graisses et des protéines.

L'activité principale du **coenzyme B₁₂, adénosylcobalamine**, consiste en **l'isomérisation par réarrangement** de molécules biologiques (schéma 5.108) qui débute par la migration d'un hydrogène et est suivie par celle d'un groupe G porté par le carbone adjacent à celui qui portait l'hydrogène. L'hydrogène migre à la position antérieure du groupe G. Ce type de réaction s'effectue évidemment en présence d'une enzyme spécifique : par exemple le passage de la méthylmalonyl-S-CoA à la succinyl-CoA est réalisé en présence de méthylmalonyl-CoA mutase.

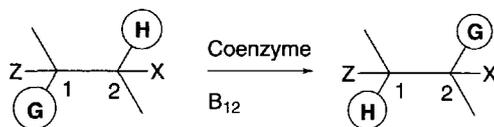


Schéma (5.108)

Quelques réactions d'isomérisation où intervient le coenzyme B₁₂ sont présentées dans le schéma 5.109.

Le mécanisme précis de ces réarrangements est encore à l'étude, toutefois, l'utilisation de modèles chimiques censés se comporter comme le coenzyme adénosylcobalamine, comme le dérivé du **cobaloxime** (Fig. 5.16), a permis de proposer des hypothèses solides. L'étude de la transformation du 1,2-éthanediol en acétaldéhyde pourrait être le résultat des réactions présentées dans le schéma 5.110.

Dans une première étape, la liaison entre le cobalt et le groupe 5'-désoxyadénosyle se rompt de manière homolytique libérant le groupe adénosyle sous forme de radical. Dans l'équilibre, qui se crée alors, l'éthanediol perd un radical H•, qu'il fournit au radical adénosyle, ce qui permet au nouveau radical formé, dérivé du 1,2-éthanediol, de se lier à l'ion cobalt du coenzyme, prenant ainsi la place du groupe adénosyle.

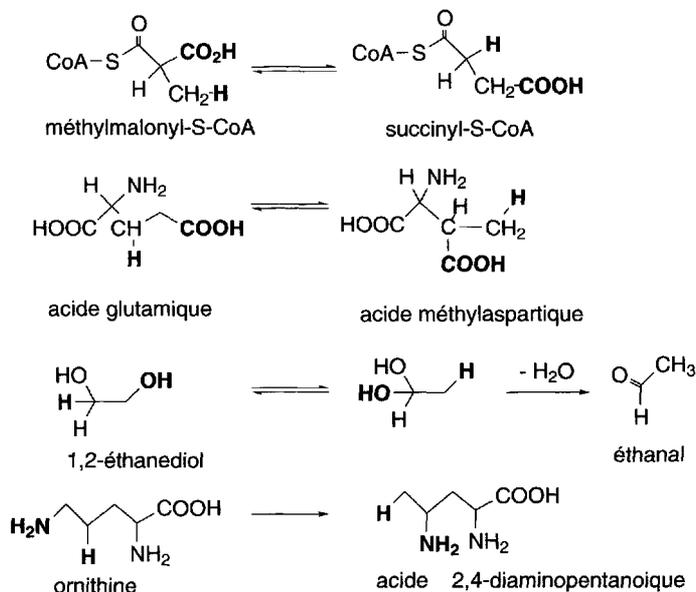


Schéma (5.109)

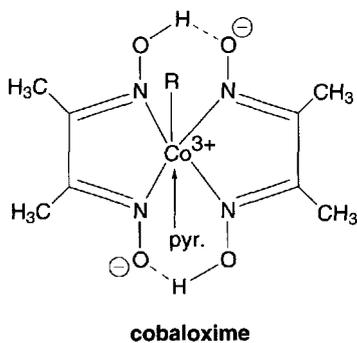


Fig. 5.16

Le retrait d'un groupe hydroxy, sans doute sous l'action d'un proton du milieu, conduit à un ion carbonium dont la charge a tendance à se placer sur le carbone en α de cette fonction, pour des raisons de stabilisation dues à la présence du second groupe hydroxyle.

L'intervention d'une molécule d'eau apporte un second groupe hydroxyle sur ce carbone avec formation d'un hydrate d'aldéhyde. L'élimination d'une molécule d'eau conduit à une fonction aldéhyde.

À l'inverse de la réaction de départ, l'échange d'un radical H entre le groupe adénosyle et le radical acétaldéhyde provenant de la rupture homolytique de la liaison entre le cobalt et $-\text{CH}_2\text{CHO}$, donne une molécule d'acétaldéhyde et le retour au coenzyme.

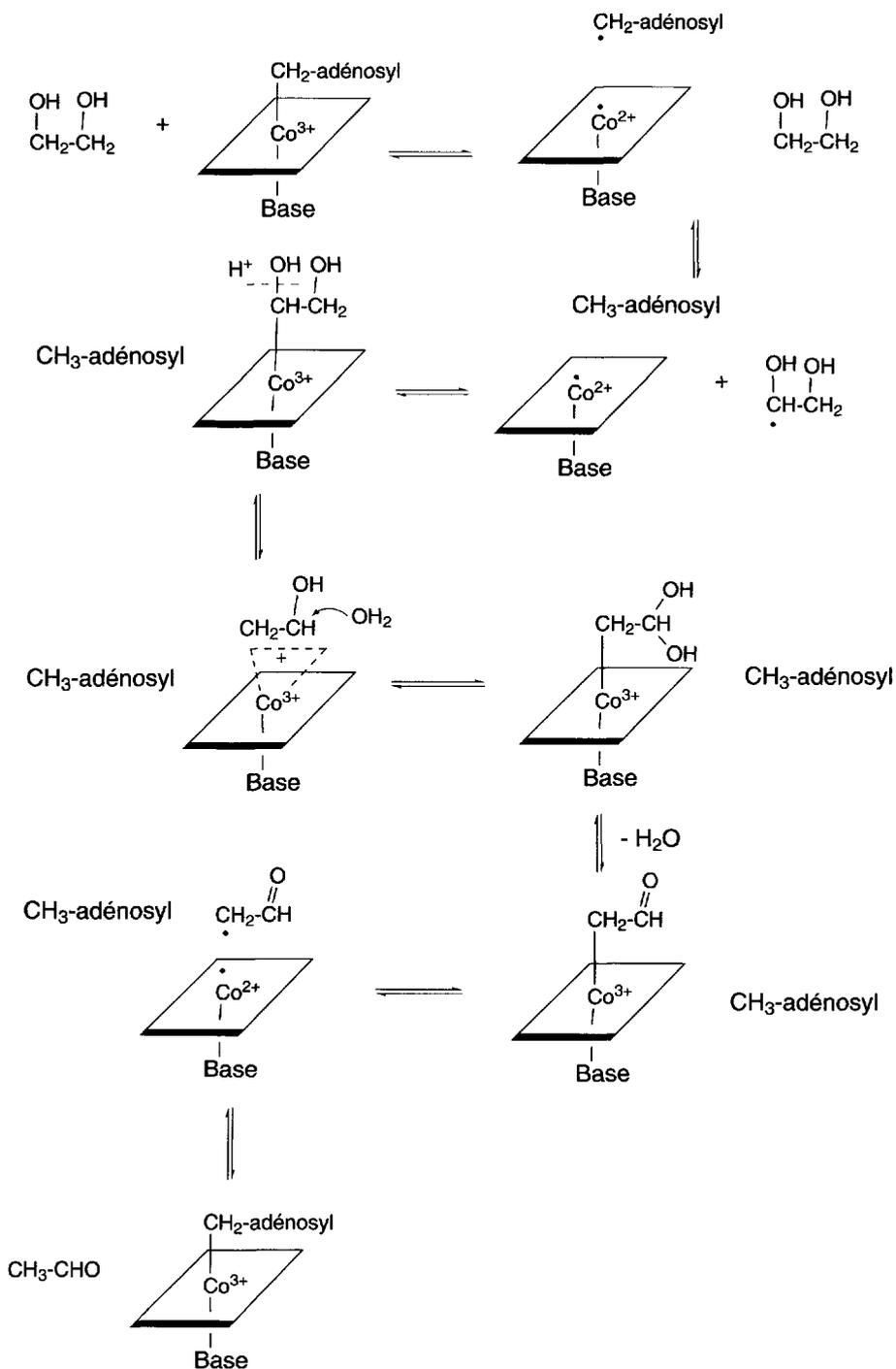


Schéma (5.110)

La stéréochimie des réactions effectuées à l'aide du coenzyme adénylco-balamine est très variable. Dans le cas de la transformation méthylmalonyl-CoA → succinyl-CoA, il y a rétention de configuration ce qui a été démontré par l'utilisation de molécules marquées. L'hydrogène prend la place du groupe déplacé et vice versa. En revanche, dans la transformation de l'acide glutamique en acide méthylaspartique, il y a inversion de configuration. Le groupe déplacé prend la position inversée de l'hydrogène qui a migré.

La plupart des réarrangements sont intramoléculaires, mais il peut y avoir, plus rarement, des échanges d'atomes d'hydrogène entre molécules « substrats ».

L'autre coenzyme dérivé de la vitamine B₁₂, est la **méthylcobalamine** dont l'activité biologique est la **transméthylation** (schéma 5.111).

Ce coenzyme est formé à partir de l'**aquocobalamine**, qui, en présence de FADH₂, est réduite en B_{12s} capable d'être **méthylée par le N₅-méthyl-FH₄**.

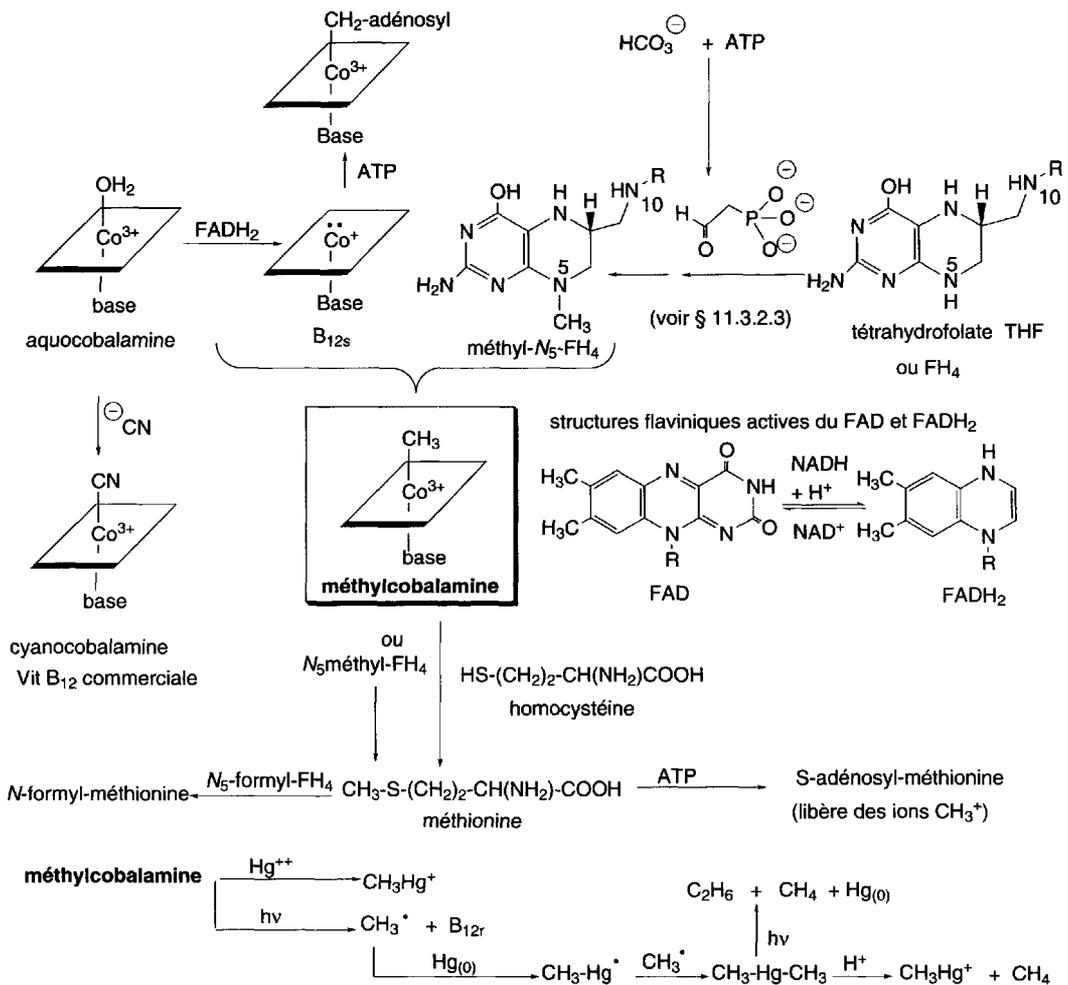


Schéma (5.111)

La méthylcobalamine est une source de groupes méthyles, sous formes de radicaux, d'ions carbonium ou de carbanions. Ainsi, l'homocystéine est méthylée en méthionine, laquelle, peut être formylée par la N_5 -formyl-FH₄ en N -formyl-méthionine nécessaire à la biosynthèse des protéines dans les ribosomes. La méthionine mise en présence d'ATP conduit à la S -adénylméthionine, agent de méthylation important, n'utilisant que des ions carboniums méthyles.

La méthylcobalamine est aussi capable de transférer le groupe méthyle aux ions mercuriques. L'ion méthylmercurique qui en résulte est stable et soluble dans l'eau. Il est absorbé par les microorganismes, ce qui lui donne accès à la chaîne alimentaire et conduit à des teneurs en mercure très élevées chez les poissons. Pour fixer le groupe méthyle au mercure, le coenzyme est associé à la méthionine synthétase, l'acétate synthétase ou la méthane synthétase. Une autre voie de fixation des groupes méthyles au mercure est liée à la facile photolyse du coenzyme en milieu anaérobie, lequel libère des radicaux méthyles, conduisant au diméthylmercure. Ce composé volatil, après diffusion à travers la paroi bactérienne, est retrouvé dans l'eau. Dans l'atmosphère, il est dégradé en éthane, méthane, et mercure. Ce métal peut parcourir un nouveau cycle de méthylation et ainsi de suite. Dans l'eau, en milieu acide, le diméthylmercure est dégradé en ion méthylmercurique et méthane.

c. Biosynthèse et synthèse totale de la vitamine B₁₂

La biosynthèse de la vitamine B₁₂ est encore à l'étude. Toutefois, il est possible d'écrire qu'elle s'effectue via les grandes étapes suivantes : formations de l'acide δ -aminolévulinique, puis du porphobilinogène comme dans la biosynthèse de la protoporphyrine, suivies du passage aux uroporphyrinogènes I et III. Enfin, l'uroporphyrinogène III est converti en acide cobyrinique lequel est transformé en vitamine B₁₂.

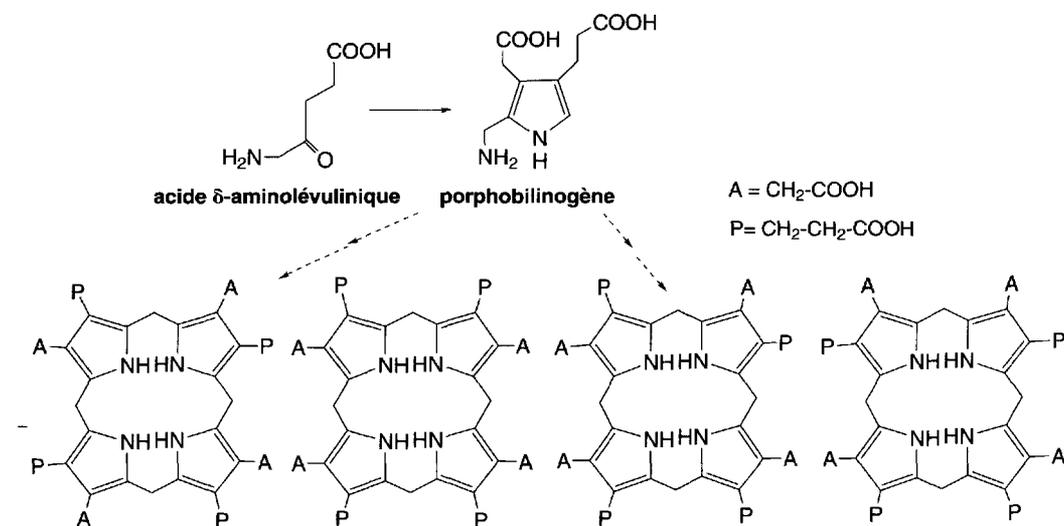
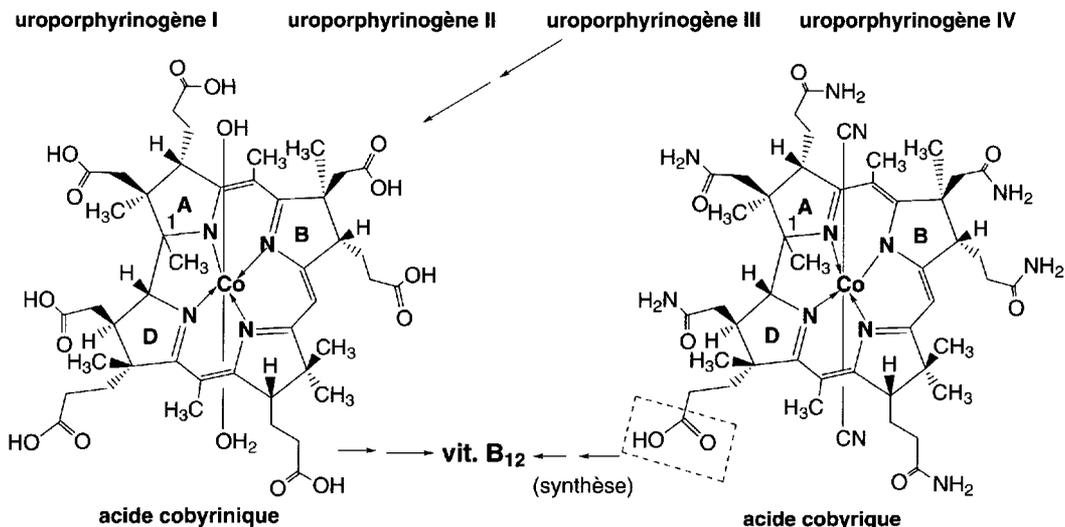


Schéma (5.112)



Suite à la détermination de la structure de la vitamine B₁₂ par **Hodgkin** (1956) par cristallographie aux rayons X (64 atomes et 9 centres asymétriques), les équipes de **R.B. Woodward** (Université d'Harvard à Cambridge, USA) et de **A. Eschemmoser** (ETH à Zürich, Suisse) ont entrepris sa synthèse qui fut publiée entre 1968 et 1971. Elles réussirent à synthétiser l'acide cobyrique. Le passage de cet acide à la vitamine B₁₂ avait été réalisé en 1960 par l'équipe de **K. Bernhauer**. Ce travail gigantesque a eu de nombreuses retombées dans divers domaines de la chimie et est à l'origine des **règles dites de Woodward-Hoffmann** « Principle of orbital symmetry conservation ».

La complexité et l'importance de la synthèse dépassent malheureusement le cadre de cet ouvrage.

5.3.2 Furan

Les furanes sont peu présents dans la nature. On les trouve dans quelques constituants des huiles parfumées extraites des fleurs ou de fruits (**buténolides** et **divers terpènes** d'origines animale ou végétale), et dans certains **dérivés de la coumarine** (§ 8.3.2.3) dont l'**afatoxine B₁** qui est un puissant agent cancérigène.

Les dérivés naturels de la γ -lactone, sont très nombreux et il serait difficile de les énumérer tous. Par ailleurs ils sont plutôt considérés comme des lactones dérivés de l'acide 4-hydroxybutanoïque et rarement comme des hétérocycles. L'exception confirmant la règle, l'**acide ascorbique** ou vitamine C est toutefois décrit ci-après, en raison de son intérêt biologique majeur.

Les sucres cycliques, comme les **furanoses** et pyranoses, constituent avec les sucres acycliques, un chapitre spécifique de la chimie organique. Ils sont présentés cependant avec les pyranoses aux dérivés biologiques des pyranes (§ 6.3.3).

La **cantharidine**, et la **muscarine** qui est un alcaloïde (chapitre 13) dérivent du tétrahydrofurane.

D'autres alcaloïdes, la **castoramine** et la **désoxynupharidine** comportent dans leur structure un noyau furanique (§ 13.10.11).

5.3.2.1 Quelques composés furaniques présents dans les huiles essentielles extraites des fleurs et fruits

Un des constituants odoriférants extrait de l'huile de rose est le **rosefurane**. Il peut être préparé assez facilement à partir de difurylmercure.

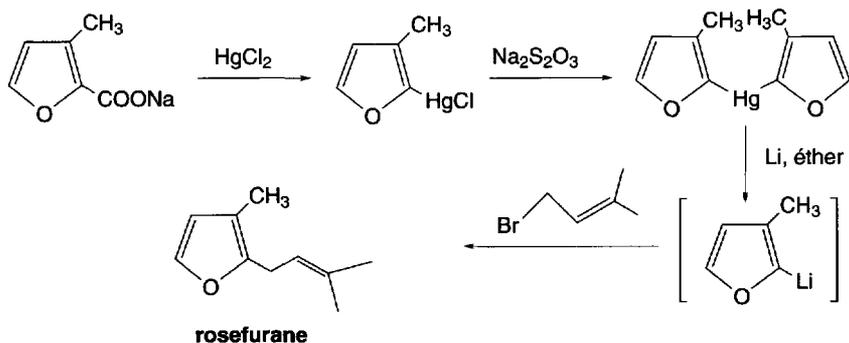


Schéma (5.113)

Le **furanéol** est un composé présent dans les essences d'ananas et de fraises. Il sert dans l'industrie à parfumer des aliments.

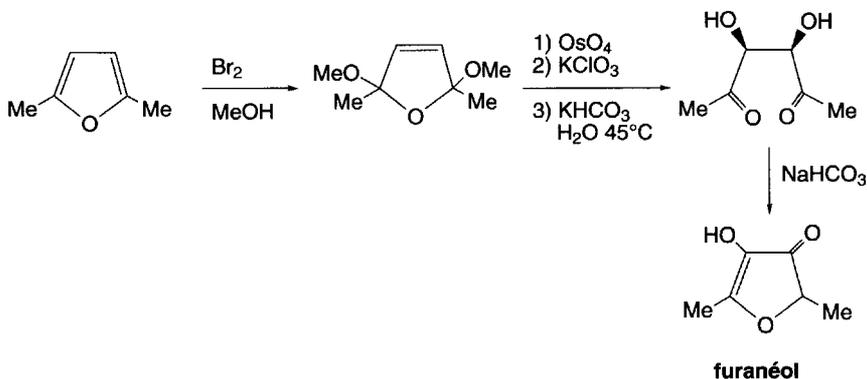


Schéma (5.114)

Le **2-furylméthanthiol** est un des constituants aromatiques contenus dans le café.

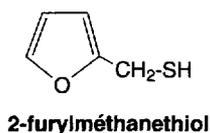


Fig. 5.17

Certains composés aromatiques naturels contiennent dans leur structure une 2-furanone. Ils sont souvent considérés comme des dérivés de l'acide 4-hydroxybuténoïque et non du furane, d'où leur dénomination de **buténolides**. L'exemple le plus classique est l'**acide tétronique** considéré comme 3-hydroxybut-2-énolide.

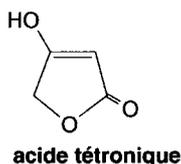


Fig. 5.18

Des dérivés terpéniques (§ 3.3.1.2) ont, dans leur composition, un cycle furane. Le **menthofurane** isolé de la menthe poivrée est un monoterpène (constitué à partir de deux unités isopréniques) biosynthétisé à partir du pyrophosphate de géranyle, via le **pipériténol**, le **pulégol** et la **pulégone**. Le passage de la pulégone au menthofurane, une oxydation allylique, implique l'action d'une oxydase à cytochrome P₄₅₀ (§ 3.3.1.1).

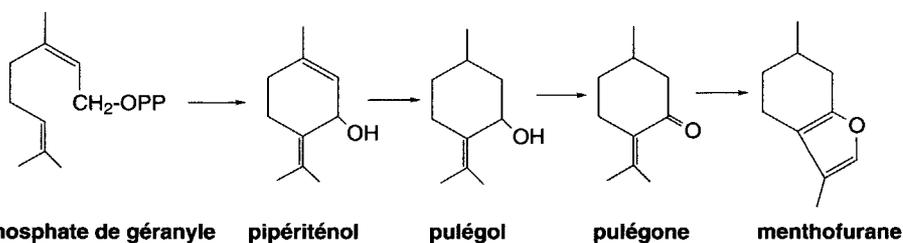


Schéma (5.115)

Parmi les sesquiterpènes, construits à partir de trois unités isopréniques, on peut mentionner les **déhydrofuropélargones**.

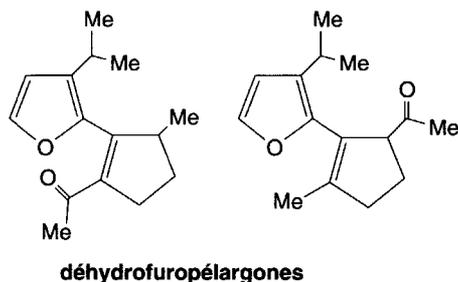


Fig. 5.19

5.3.2.2 Acide ascorbique ou vitamine C

a. Structure et fonctions

L'**acide ascorbique** ou **vitamine C** (du groupe des **vitamines hydrosolubles**) est un dérivé d'oxydation de la γ -lactone, qui est biosynthétisé à partir du D-glucose, par les plantes (citrons, oranges, légumes...), et tous les animaux, sauf l'homme et le cobaye !

C'est une molécule sensible à l'oxygène et à la lumière. Son absorption dans l'UV-visible est $\lambda_{\max} = 265$ nm. Elle est accompagnée de bandes d'absorption plus faibles à 350 et 400 nm.

Sa forme cétoénolique est mise en évidence par sa réaction avec une solution de chlorure ferrique qu'il colore en violet. Son caractère acide est dû à la fonction énole en position 3 qui s'ionise en solution aqueuse.

En revanche, en solution faiblement alcaline, c'est l'hydrogène de la fonction énole, en position 2, qui est ionisé et remplacé par le métal.

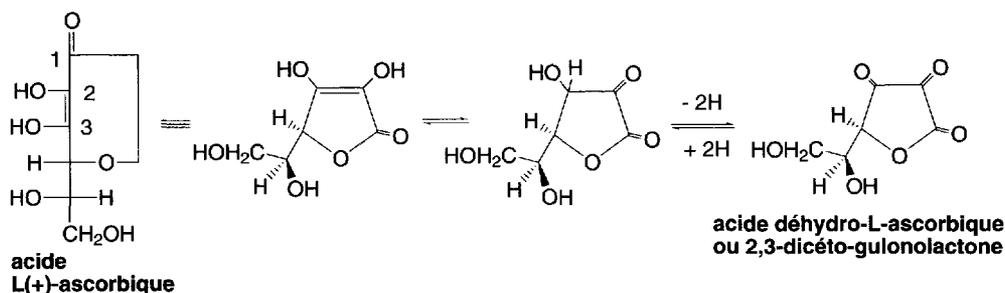


Schéma (5.116)

C'est un puissant réducteur biologique. Il réduit la liqueur de *Fehling* à froid. On peut noter que le glucose n'effectue cette réduction qu'à l'ébullition.

Son oxydation conduit à l'**acide déhydro-L-ascorbique**, mieux nommé **2,3-dicéto-gulonolactone**, puisque la fonction « acide » a disparu. Une oxydation plus vigoureuse conduit à un mélange d'acide oxalique et d'acide tartrique.

Chauffé avec de l'acide chlorhydrique, l'acide ascorbique se décompose en furfural.

Le besoin quotidien pour l'homme en cette vitamine est de 75 à 150 mg/jour. Un apport journalier est nécessaire car elle n'est pas stockée dans le foie, contrairement à d'autres vitamines. L'avitaminose conduit à une maladie, le scorbut qui a longtemps été une maladie spécifique des marins au long cours qui ne pouvaient s'alimenter de nourritures fraîches.

Comme agent réducteur, l'acide ascorbique contribue à l'activité de l'enzyme propylhydroxylase, en maintenant son atome de fer dans l'état ferreux. Cette enzyme est importante car elle permet l'hydroxylation de la proline, en hydroxyproline, et de la lysine, en hydroxylysine, directement dans les chaînes polypeptidiques du collagène. Ces groupes hydroxyles, ainsi formés, interviennent par des liaisons hydrogène

pour appairer les brins de collagènes entre eux, lesquels forment des protéines fibreuses constitutives des tissus conjonctifs.

L'avitaminose conduit à une gingivite douloureuse, des fragilités osseuses, des hémorragies, de l'anémie hypochrome.

La vitamine C a un **rôle d'antioxydant** en empêchant l'oxydation des vitamines A, D, E et K. Cette propriété la rend très utile comme additif dans l'industrie alimentaire.

Elle intervient aussi dans la stéroïdogénèse et dans l'hydroxylation de la **L-DOPA** (3,4-dihydroxyphénylalanine) en **noradrénaline**, composés importants dans les processus neurologiques.

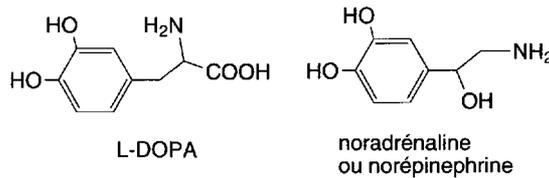


Fig. 5.20

b. Synthèses de l'acide ascorbique

De nombreuses méthodes de synthèse de l'acide ascorbique sont connues. Elles sont totalement chimiques, ou font appel à des biotransformations pour certaines étapes.

Une des plus anciennes synthèses connues (schéma 5.117) consiste à oxyder le **L-lyxose** en **L(-)-xylosone** au moyen de la formation d'une osazone. Après hydro-

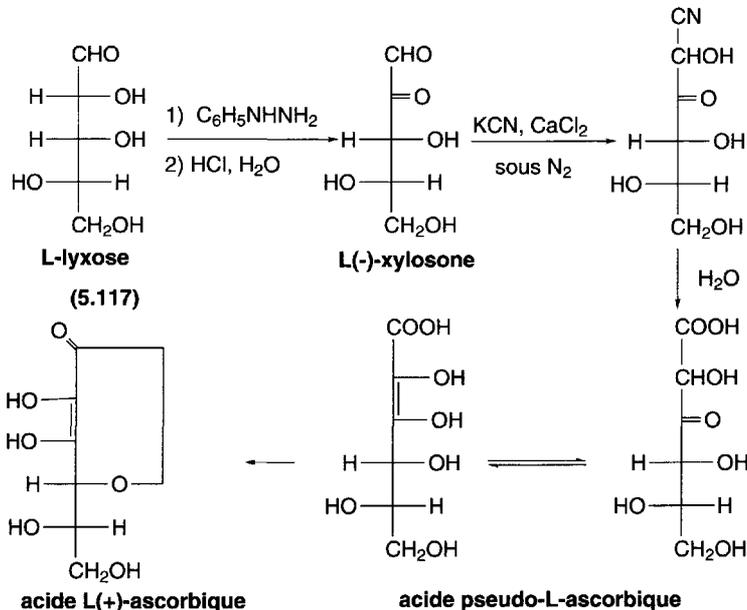


Schéma (5.117)

lyse, elle est transformée en une cyanhydrine par action de cyanure de potassium, en présence de chlorure de calcium.

Par hydrolyse, un α -hydroxyacide est formé qui, par déshydratation (lactonisation), conduit à l'**acide pseudo-L-ascorbique**. Par traitement par l'acide chlorhydrique (8 %), à 45-50 °C, durant 26 heures, l'acide L(+)-ascorbique est obtenu.

Une méthode assez générale consiste à condenser le glyoxylate d'éthyle et un polyhydroxyaldéhyde en présence de cyanure de sodium selon un mécanisme qui s'apparente à une condensation benzoïnique. Le composé ainsi formé est hydrolysé en milieu acide. Si le polyhydroxyaldéhyde est le L-thréose ($n = 2$), la vitamine C est obtenue.

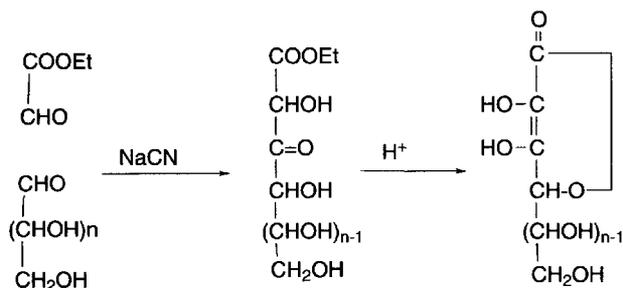


Schéma (5.118)

Plus simple est la méthode de **BAKKE et al.** Le 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose, préparé à partir de D-glucose et d'acétone, est d'abord oxydé par l'oxygène en présence d'oxyde de platine. Le composé obtenu est traité par l'acide sulfurique. Le composé résultant est ensuite réduit par le borohydrure de sodium à pH 7 en acide L-ascorbique.

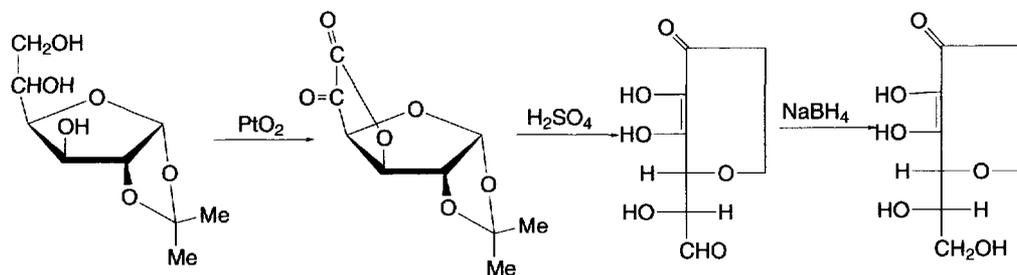


Schéma (5.119)

Une autre méthode (schéma 5.120), très classique, consiste à réduire le D-glucose en D-sorbitol, par hydrogénation en présence d'un catalyseur Cu-Cr. Le D-sorbitol est ensuite oxydé en L-sorbose par une bactérie (*Acetobacter oxydans* ou *Acetobacter xylinum*). L'action de deux molécules d'acétone en milieu acide bloque toutes les fonctions hydroxyles, sauf une. Le composé obtenu, le **diacétone-(-)-sorbose**, est

alors oxydé par le permanganate de potassium en présence de soude, en sel de l'**acide di-isopropylidène-2-céto-(-)-gulonique**. Il est transformé en **acide L-2-cétogulonique** par l'acide sulfurique. Après dissolution dans un mélange de solvants, et acidification par l'acide chlorhydrique, l'acide L-ascorbique est formé.

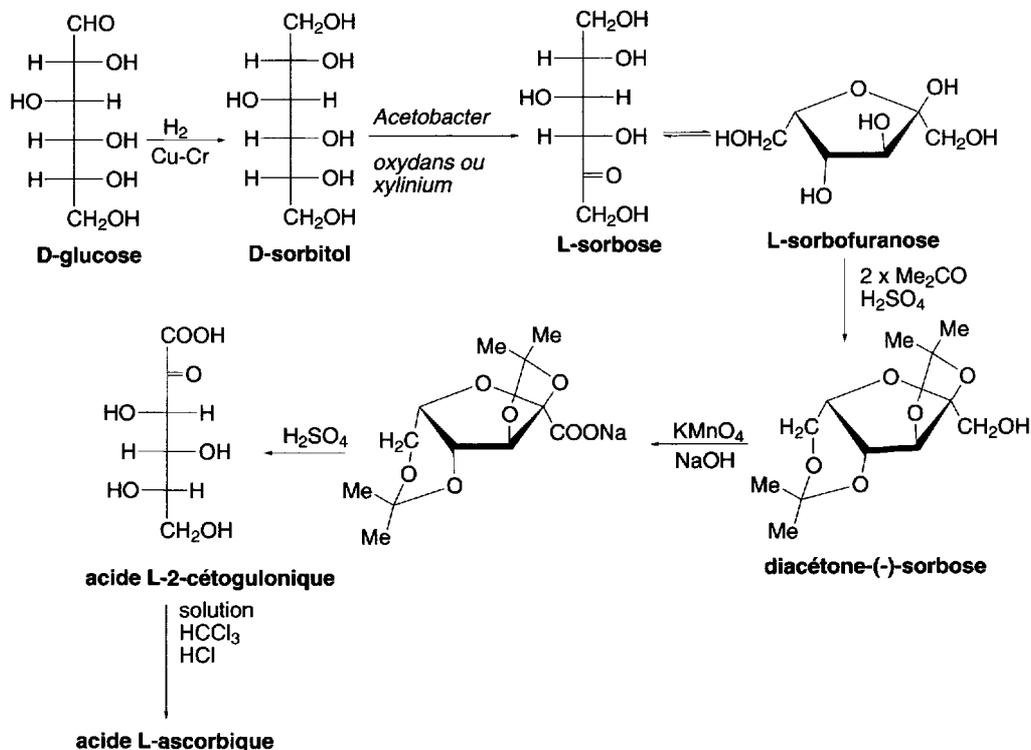


Schéma (5.120)

Enfin, une méthode pour obtenir l'**acide L-2-cétogulonique** utilisant les biotransformations débute par la formation d'un acide-alcool, à partir de D-glucose et d'*Acetobacter suboxydans*. Il est réduit par hydrogénation catalytique en **acide L-idonique**, avant d'être transformé par le *Pseudomonas aceto* ou *aerobacter*, en acide L-2-cétogulonique.

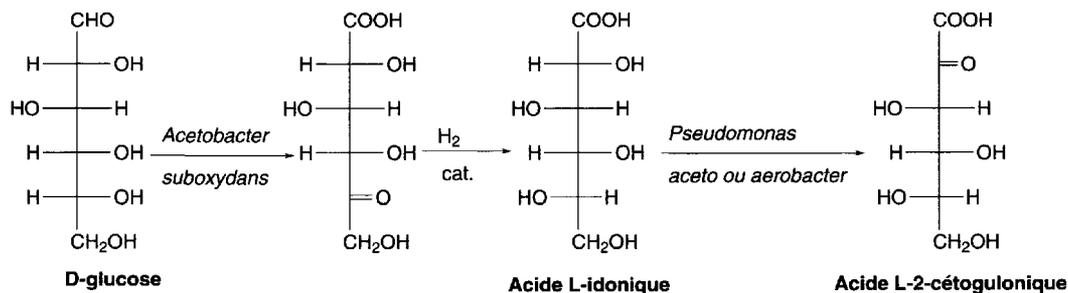


Schéma (5.121)

5.3.2.3 *Cantharidine*

La **cantharidine** est une substance irritante et vésicante pour la peau, sécrétée par un insecte coléoptère présent en Espagne, la cantharide (*Cantharis vesicatoria*) ou « mouche d'Espagne ». À faible dose, cette substance est utilisée pour ses propriétés aphrodisiaques.

Sa structure permettrait d'envisager sa synthèse par une réaction de *Diels-Alder* effectuée avec le furane et l'anhydride diméthylmaléique, mais elle n'est pas possible. Toutefois, le remplacement de ce diénophile par l'anhydride du diacide 2,5-dihydrothiophène-3,4-dicarboxylique conduit à un adduit dont la double liaison est ensuite réduite par l'hydrogène en présence de Pd/C. Le composé obtenu est désulfuré par le nickel de *Raney*, en cantharidine.

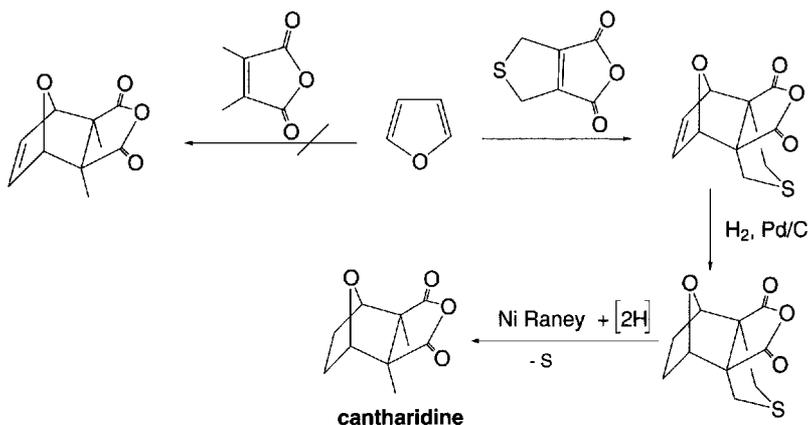


Schéma (5.122)

5.3.2.4 *Toxicité du motif furanique*

De nombreux composés naturels qui ont le motif furanique dans leur structure présentent une toxicité liée à l'oxydation par des cytochromes P₄₅₀ de ce cycle en butène dialdéhyde, composé très réactif sur de nombreuses biomolécules.

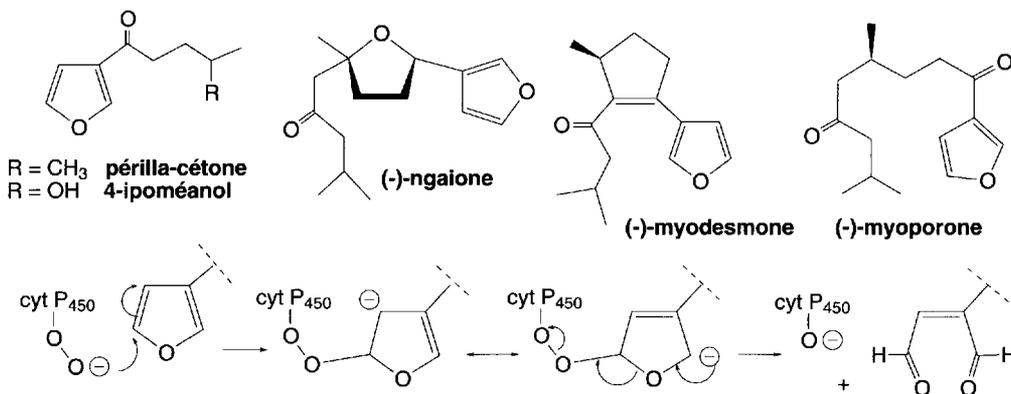


Schéma (5.123)

Il s'agit de la **périlla-cétone** de *Perilla frutescens*, du **4-ipoméanol** synthétisé par des moisissures sur la patate douce qui induisent des pneumonies. Il en est de même de **furanosesquiterpènes** comme la **ngaïone**, la **myodesmone**, les **myoporones** produits par des *Myoporum* australiens et néo-zélandais qui induisent chez les moutons, bovins et chevaux des nécroses hépatiques graves et des ictères avec photosensibilisation.

5.3.3 Thiophène

Le thiophène est quasiment absent des composés naturels majeurs. On le trouve dans quelques molécules extraites de champignons et de quelques plantes. En revanche, le cycle thiolane fait partie de la structure de la biotine ou vitamine H, le coenzyme des réactions de carboxylation.

5.3.3.1 Biotine ou vitamine H

a. Structure et fonction

La **biotine** a d'abord été découverte comme un des composés (nommé Bios II B) qui constituent le **bios**, extrait des levures. Les autres constituants du bios sont le myoinositol (Bios I), le β -alanine et l'acide pantothénique (Bios II A), la pyridoxine et l'acide nicotinique (Fig. 5.21).

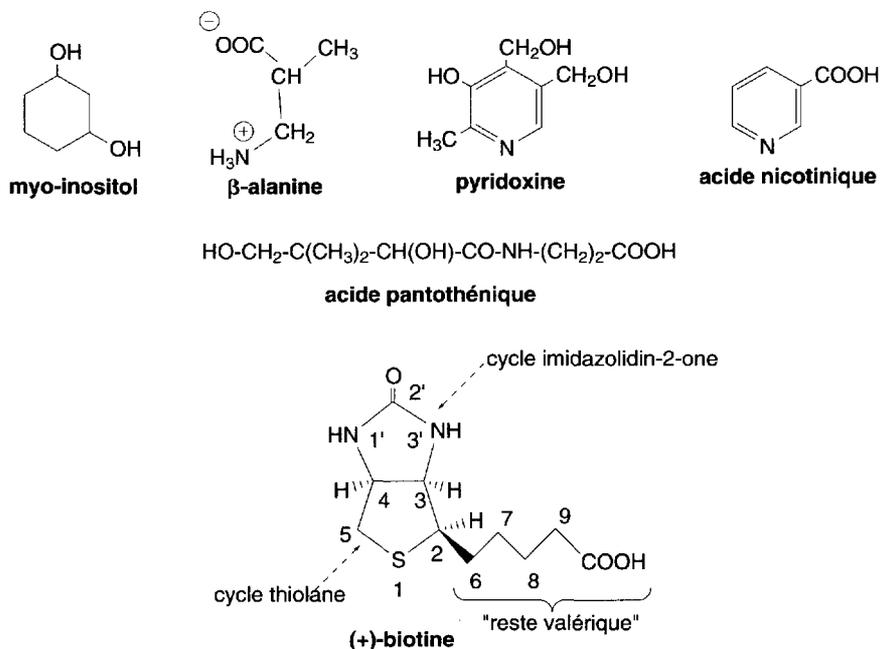


Fig. 5.21

Elle est aussi extraite du foie (β -biotine) et du jaune d'œuf (α -biotine). En réalité, il s'agit de la même molécule mais dans certains ouvrages anciens, on trouve encore les deux appellations.

Chez l'homme, elle est produite par la flore intestinale, ce qui rend difficile une avitaminose. Toutefois, une déficience en biotine peut être observée chez les personnes qui consomment beaucoup d'œufs crus, car une protéine présente dans le blanc d'œuf, l'**avidine**, a pour propriété de fixer la biotine et d'empêcher son passage à travers la muqueuse intestinale. L'avidine est détruite par le chauffage. L'avitaminose se traduit par des dermatites et des désordres mentaux.

La biotine a une structure de base constituée de deux cycles accolés : un cycle **thiolane** et un cycle **imidazolidin-2-one** (cycle dérivé de l'urée), dont la liaison commune est formée par les carbones 3 et 4 du thiolane. Les hydrogènes de ces carbones sont en positions *cis*.

Un groupe portant une fonction acide (acide valérique ou pentanoïque) substitue le carbone en position 2 du thiolane. Ce carbone a une configuration **R** dans la biotine naturelle active.

Les réactions de carboxylation sont effectuées par l'azote en position 1'. L'autre azote, en position 3', subit une gêne stérique en raison de la présence du reste valérique sur le carbone en position 2 du thiolane. La distance entre cet azote et ce carbone, en position 2, est seulement de 0,28 nm.

Une douzaine d'enzymes utilisent la biotine comme coenzyme. Parmi eux, on peut citer l'acétylCoA carboxylase, la pyruvate carboxylase, la propionylCoA carboxylase, l'urée carboxylase, la méthylmalonylCoA décarboxylase et l'oxaloacétate décarboxylase.

La **biotine est un transporteur « covalent » de groupe « CO₂ »**. Elle est liée, par l'intermédiaire du groupe amino en ϵ d'une **lysine**, par covalence à l'enzyme (c'est donc un coenzyme « vrai », par différence avec d'autres coenzymes susceptibles d'agir avec différentes enzymes, et qui ne sont pas liées à elles par covalence). Le résidu **biotinyllysine** est aussi appelé **biocytine**.

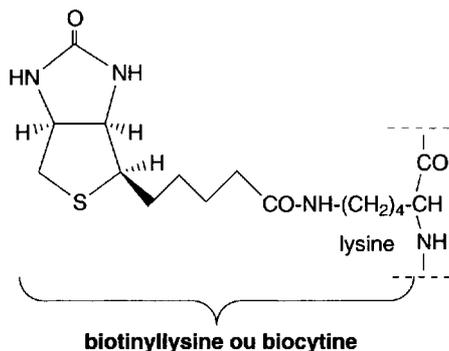


Fig. 5.22

La mise en place du groupe CO_2 sur la E-biotine (E représente l'enzyme) conduit à une **carboxybiotinylenzyme**. Ce groupe provient d'un anion bicarbonate et nécessite pour sa fixation à la biotine, l'ATP, et un catalyseur, l'ion magnésium. Le mécanisme du transfert de CO_2 est le suivant :

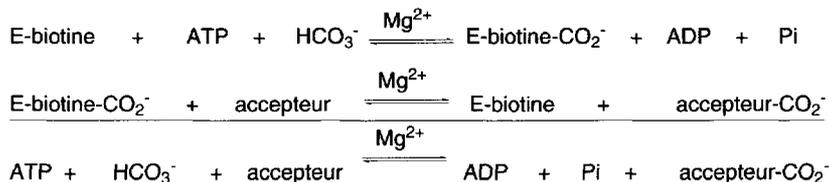


Schéma (5.124)

L'anion bicarbonate est plus facilement incorporé que l'anhydride carbonique.

Ces réactions se font grâce à un **complexe multienzymatique** composé de trois protéines différentes : **une protéine de transport de la biotine (parfois appelée protéine porteuse)**, **une biotine carboxylase** et **une biotine transférase**. La biotine reste constamment liée à la protéine de transport et « passe » d'un site spécifique de la carboxylase à un autre site spécifique de la transférase. Le groupe valérique apporte une liberté suffisante à la protéine de transport pour permettre ces échanges au sein du système multienzymatique.

Le mécanisme impliqué dans la formation de la carboxybiotinylenzyme a suscité de nombreuses recherches et plusieurs hypothèses ont été émises. La plus classique débute par l'activation de l'anion bicarbonate, sous l'action de l'ATP, ce qui donne un composé dont la structure est proche de celle d'un anhydride. Il réagit ensuite avec l'azote en position 1' de la biotine qui devient substituée par un groupe carboxylique. Cette structure d'acide carbamique $>\text{N-COOH}$ est très instable et très réactive.

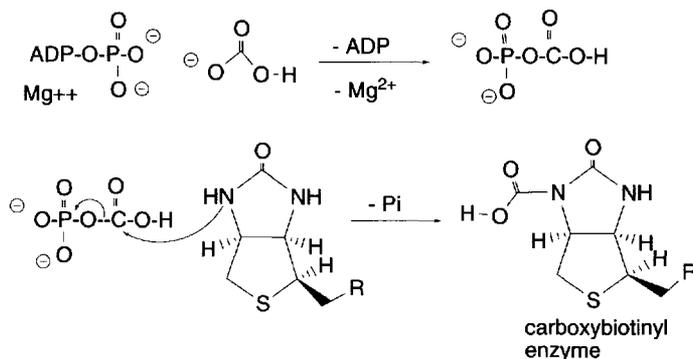


Schéma (5.125)

Un autre mécanisme proposé plus récemment se base sur la stabilité du **complexe biotine-ion bicarbonate** (schéma 5.126).

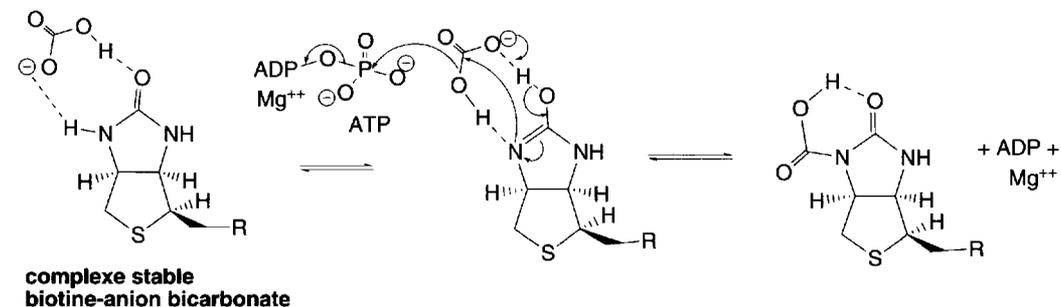


Schéma (5.126)

Le mécanisme de la réaction de formation du malonylCoA à partir de l'acétylCoA est présenté dans le schéma 5.127. L'acétylCoA, sous sa forme énolique, attaque le groupe carbonyle de la fonction carboxyle de la carboxybiotinylenzyme. Le malonylCoA est formé et la biotine est libérée sous sa forme tautomère « iminoalcool », peu stable, qui reprend sa forme tautomère « urée », stable.

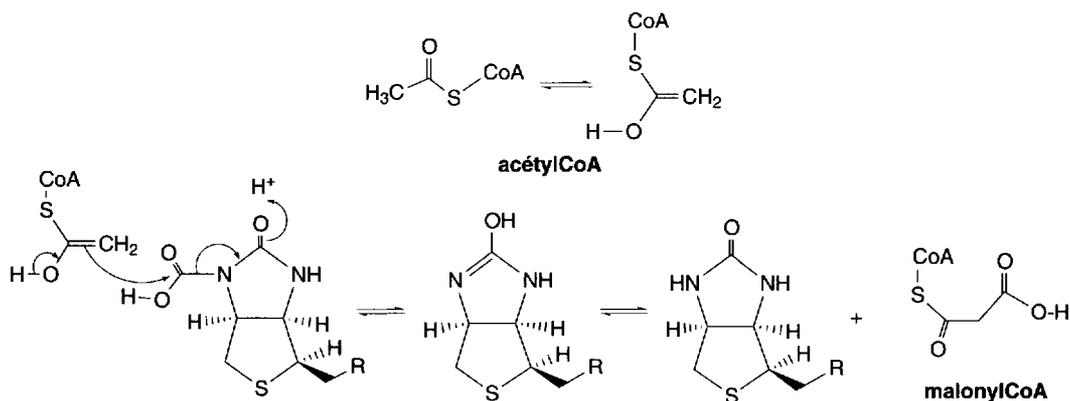


Schéma (5.127)

La stéréochimie de la carboxylation a été étudiée pour la réaction de formation du méthylmalonylCoA à partir de propionylCoA marqué au tritium (schéma 5.128). On observe une rétention de configuration qui ne peut s'expliquer que par un mécanisme concerté à six centres.

L'atome de soufre du cycle thiolane peut être oxydé en sulfoxyde et sulfone, sans diminuer les propriétés du coenzyme. De même, la **desthiobiotine ou déthiobiotine** et l'**oxybiotine**, composés dans lesquels le soufre de la biotine est remplacé, respectivement, par deux atomes d'hydrogène, et un atome d'oxygène sont biologiquement actifs (schéma 5.129). L'atome de soufre ne semble donc pas essentiel pour l'activité biologique.

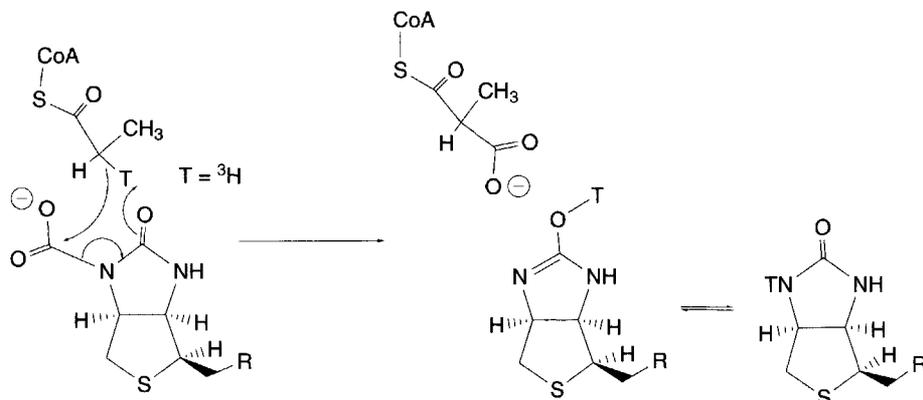
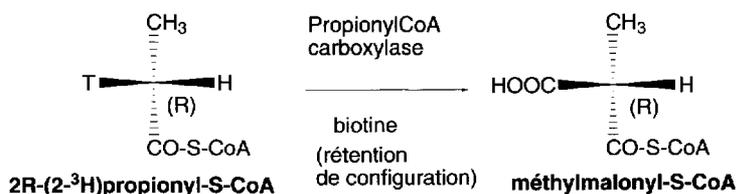


Schéma (5.128)

Quand la biotine est traitée par le nickel de *Raney*, il y a désulfuration et production de déthiobiotine. Ce composé, soumis à l'action de l'acide chlorhydrique, fournit un acide diaminocarboxylique qui est oxydé par l'acide periodique en **acide pimélique**.

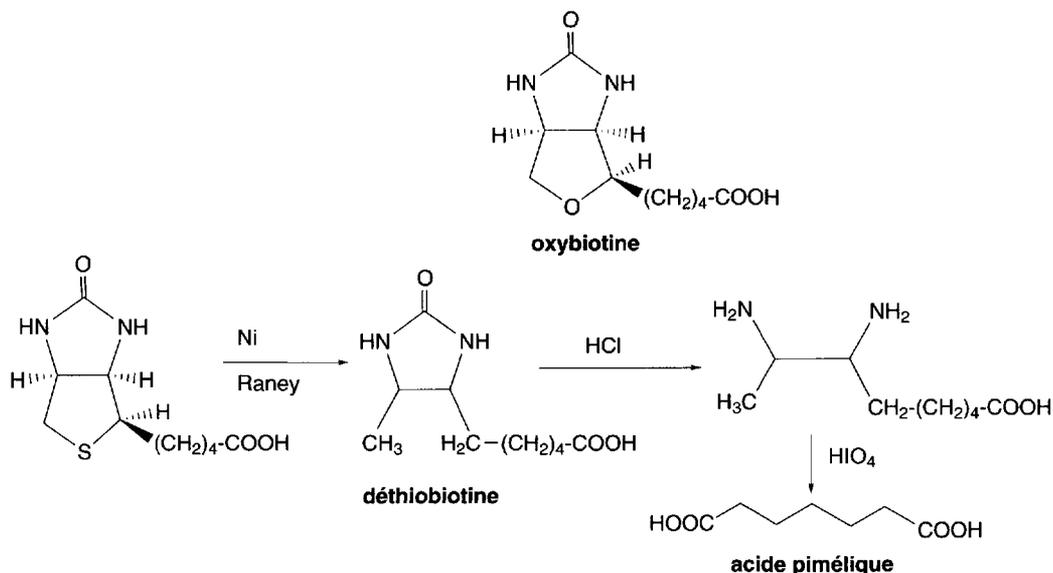


Schéma (5.129)

b. Synthèses de la biotine

Plusieurs synthèses de la biotine ont été publiées. Celle de **Harris et al.** est présentée dans le schéma 5.130.

La cystéine sous forme de sel disodique (**1**) est soumise à l'action du chloroacétate de sodium pour donner, après acidification, le diacide (**2**). La benzylation de la fonction amine par le chlorure de benzoyle et l'estérification des fonctions acides, conduisent au diester (**3**). Une réaction de *Claisen* cyclise le composé (**3**) en un dihydrothiophène (**4**) portant une fonction énolate sodée. L'action des acides acétique et chlorhydrique hydrolyse la fonction ester en un acide qui est décarboxylé par chauffage en cétone (**5**). La condensation avec un aldéhyde, en présence d'acétate de pipéridine, ajoute une liaison éthylénique en position 2 de l'hétérocycle, composé **6**.

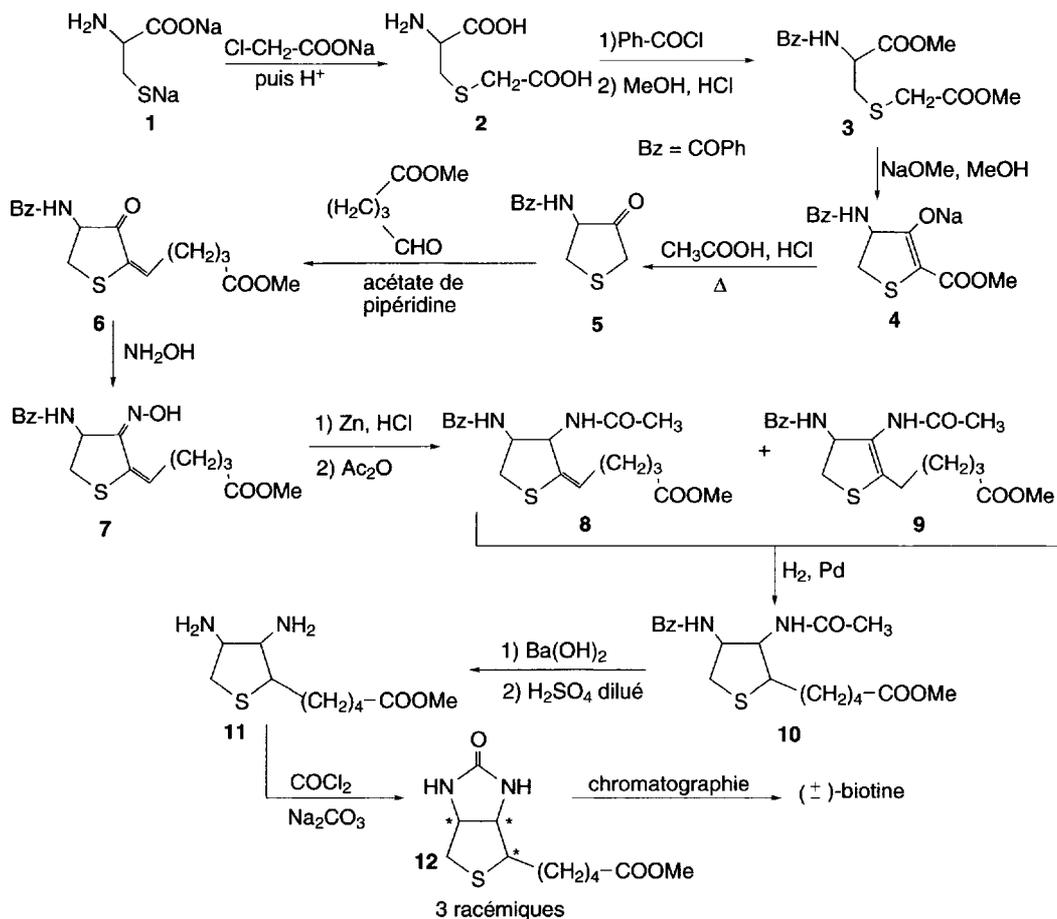


Schéma (5.130)

La fonction cétonique de (6) est transformée en fonction oxime par action de l'hydroxylamine (7). Sa réduction par l'hydrogène obtenu par l'action de l'acide acétique sur le zinc, produit une amine qui est immédiatement acétylée dans le milieu par l'anhydride acétique (8).

Le composé (8) est accompagné d'un isomère (9), suite à la migration de la double liaison à l'intérieur du cycle.

La réduction des composés (8) et (9) par l'hydrogène, en présence de palladium déposé sur carbone, conduit à un dérivé du thiolane (10).

La déprotection des fonctions amines de (10) est effectuée par l'action de l'hydroxyde de baryum (pour le benzamide) et par l'acide sulfurique dilué (pour l'acétamide). Le diaminoester (11) qui en résulte, traité par le phosgène, en présence de carbonate de sodium, permet la création du cycle imidazolidin-2-one, composé (12).

Il existe alors 3 carbones asymétriques, en positions 2, 3, et 4 pouvant donner 4 racémiques.

En réalité, 3 racémiques sont vraiment obtenus. Ils sont séparés par chromatographie. L'ester de la (\pm)-biotine est isolé. La résolution de ce racémique peut être effectuée, soit directement, à partir de l'acide (-)-mandélique, soit par la (-)-arginine, après formation du sel du « résidu valérique ». Après les traitements adéquats, la (+)-biotine de synthèse ainsi obtenue est identique au produit naturel.

c. Biosynthèse

La biosynthèse de la biotine s'effectue à partir de piméloyl-CoA et d'alanine. La première étape fournit un dérivé oxydé de l'**acide 8-aminopélargonique (7KAP)**. Elle est suivie d'une réaction de transamination avec formation de l'**acide 7,8-diaminopélargonique (DAPA)**. Durant cette étape, la DAPA aminotransférase a pour cofacteur, le phosphate de pyridoxal (§ 6.3.1.3), et la présence de la S-adénylméthionine est nécessaire comme donneur de groupe amino, activité rare pour cet autre cofacteur qui est normalement un donneur de groupe méthyle (schéma 5.131).

L'action de l'anhydride carbonique en présence de déthiobiotine synthétase conduit à la déthiobiotine. L'apport complexe et non encore totalement élucidé d'un atome de soufre termine la biosynthèse.

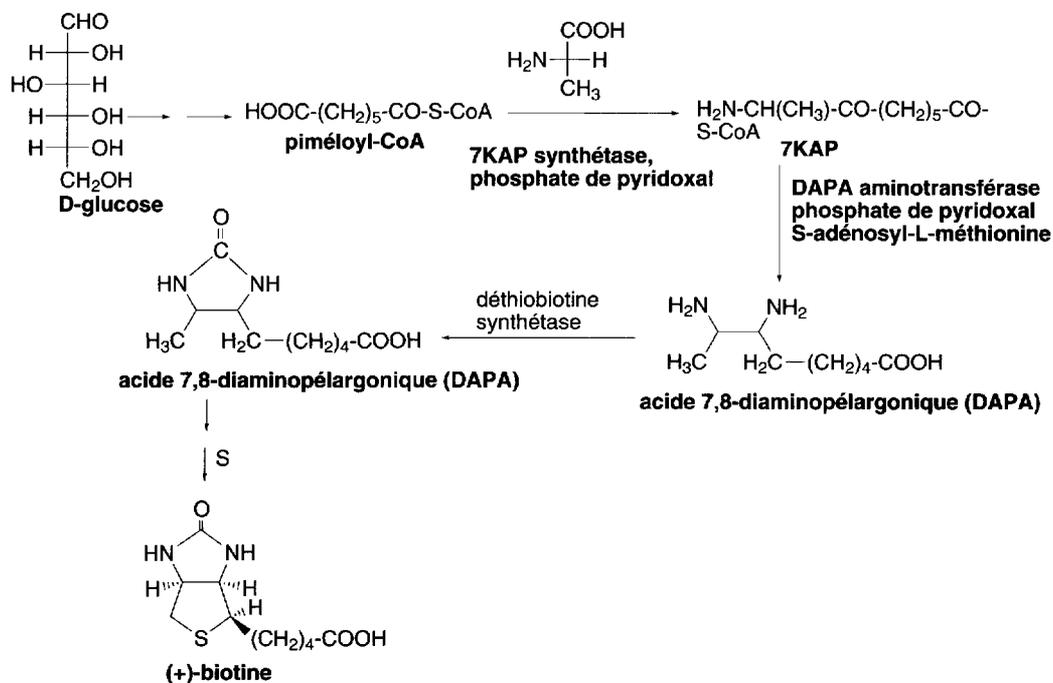


Schéma (5.131)

5.3.3.2 α,α' -terthiényle

Dans différentes familles de plantes et plus particulièrement les Composées, des dérivés thiophéniques sont présents. Ils sont très souvent accompagnés de composés polyacétyléniques. Il a été envisagé, à tort, que ces dérivés thiophéniques étaient le résultat de l'addition de molécules de sulfure d'hydrogène sur les molécules polyacétyléniques. L' α,α' -terthiényle est présent dans un souci des Indes.



Fig. 5.23

6. Pyridines, sels de pyrylium et de thiopyrylium

6.1 Synthèses

6.1.1 Pyridines

- 6.1.1.1 *À partir d'aldéhyde, de composés 1,3-dicarbonylés et d'ammoniac*
- 6.1.1.2 *À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoènones ou nitriles*
- 6.1.1.3 *À partir de composés 1,5-dicarbonylés et de leurs dérivés insaturés*
- 6.1.1.4 *À partir des furanes*
- 6.1.1.5 *À partir des pyrroles*
- 6.1.1.6 *Par cycloaddition*
- 6.1.1.7 *Réaction de cooligomérisation entre nitriles et acétylène*
- 6.1.1.8 *Par transformations cycliques à partir d'autres hétérocycles*
- 6.1.1.9 *À partir de 2H-azirine et de 3-bromo-1,2-diphénylcyclopropène*

6.1.2 2-, 4-pyridones et 3-hydroxypyridines

6.1.3 Pipéridines et 4-pipéridones

6.1.4 Sels de pyrylium

- 6.1.4.1 *À partir de composés 1,5-dicarbonylés*
- 6.1.4.2 *Par cyclisation des composés 1,5-dicarbonylés formés par acylations des alcènes*
- 6.1.4.3 *À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de méthylcétones*

6.1.5 Pyran-2-ones ou α -pyrones

6.1.6 Pyran-4-ones ou γ -pyrones

6.1.7 Pyranes et tétrahydropyranes

6.1.8 Sels de thiopyrylium (ou de thiinium)

- 6.1.8.1 *À partir des sels de pyrylium*

- 6.1.8.2 À partir de composés 1,5-dicarbonylés
- 6.1.8.3 Par cyclocondensation du thiophosgène avec les diènes
- 6.1.8.4 Par action du phosgène sur les thiopyran-4-ones

6.1.9 2H- et 4H-thiopyranes

6.1.10 Thiopyran-2-ones et thiopyran-4-ones

6.2 Propriétés chimiques

- a. Caractères aromatique et basique de la pyridine
- b. Caractère aromatique de l'ion pyridinium
- c. Caractère aromatique de l'ion pyrylium

6.2.1 Pyridines

6.2.1.1 Réactions avec les réactifs électrophiles sur l'azote

- a. Protonation et alkylation de l'azote
- b. Actions des composés minéraux autres que les acides
- c. Acylation de l'azote et réaction du bromure de cyanogène

6.2.1.2 Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques

- a. Échange de proton
- b. Nitration
- c. Sulfonation
- d. Halogénéation
- e. Mercuration

6.2.1.3 Réactions avec les réactifs nucléophiles

- a. Alkylation et arylation
- b. Amination
- c. Hydroxylation
- d. Retrait de groupes partants sous l'action de réactifs nucléophiles
- e. Formations et réactions des organolithiens

6.2.1.4 Réactions catalysées par le palladium

6.2.1.5 Réactions des chaînes latérales

- a. Groupes CH₃, NH₂ et OH
- b. Groupes carbonés autres que le groupe méthyle
- c. Groupe formyle en position 2 ou 4
- d. Groupe carboxyle
- e. Groupe vinyle en position 2 ou 4

6.2.1.6 Oxydations

6.2.1.7 Réductions

6.2.1.8 Réactions radicalaires

- a. Radicaux phényles et méthyles
- b. Réactions de Minisci
- c. Halogénations radicalaires
- d. Réarrangement de Ladenburg
- e. Réactions avec le sodium ou le zinc

6.2.1.9 Réactions électrocycliques

6.2.1.10 Transformations photochimiques

6.2.2 N-oxydes de pyridines

- a. Nitration
- b. Sulfonation
- c. Bromation
- d. Acétylation
- e. Autres réactions

6.2.3 Sels de pyridinium**6.2.4** Pipéridine**6.2.5** Sels de pyrylium**6.2.6** Sels de thiopyrylium**6.3 Biochimie, composés naturels****6.3.1** Pyridine**6.3.1.1** Vitamines du groupe B : acide nicotinique et nicotinamide**6.3.1.2** Coenzymes NADH, NAD⁺, NADPH et NADP⁺

- a. Structures et activités des coenzymes
- b. Mécanismes et stéréospécificité des réactions dans lesquelles interviennent le NADH et le NADPH
- c. Modèles chimiques du NADH
- d. Biosynthèses

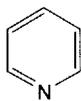
6.3.1.3 Vitamine B₆ ou complexe B (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine) et coenzyme phosphate de pyridoxal (PLP)

- a. Activité biologique du phosphate de pyridoxal. Mécanismes impliqués
- b. Stéréochimie des réactions dans lesquelles intervient le phosphate de pyridoxal
- c. Synthèses de la pyridoxine, de la pyridoxamine et du pyridoxal

6.3.2 Sels de pyrylium, sels de thiopyrylium**6.3.3** Pyrane**6.3.3.1** Pyranoses (et furanoses)

- a. Rappels de définitions
- b. Mutarotation des sucres et représentation des pyranoses et furanoses
- c. Synthèse
- d. Disaccharides, trisaccharides et polysaccharides

6.3.3.2 Thromboxanes**6.3.3.3** Aglycones ou génines**6.3.3.4** Avermectine et ivermectine

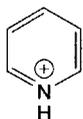


Pyridine C₅H₅N M = 79,10

liquide Eb = 115,2°C (F = -41,6°C)

¹H RMN (ppm): 7,0(δ₃) 7,6(δ₄) 8,6(δ₂) (CDCl₃)

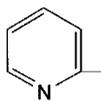
¹³C RMN (ppm): 123,6(δ₃) 135,7(δ₄) 149,8(δ₂)(CDCl₃)



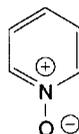
Ion pyridinium

¹H RMN (ppm): 8,5(δ₃) 9,04(δ₄) 9,23(δ₂) (CDCl₃)

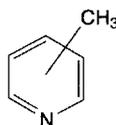
¹³C RMN (ppm): 129(δ₃) 148,4(δ₄) 142,5(δ₂) (CDCl₃)



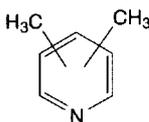
2-Pyridyl



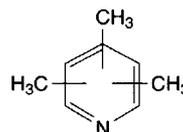
Pyridine N-oxycle



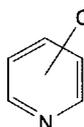
Picoline



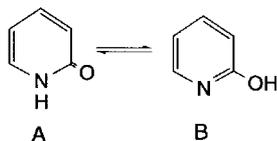
Lutidine



Collidine

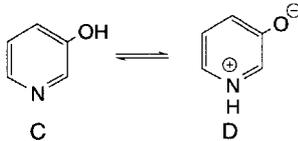


position 2: Acide picolique
position 3: Acide nicotinique
position 4: Acide isonicotinique



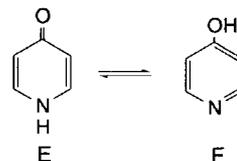
A : 2-Pyridone
ou pyridin-2(1H)-one

B : 2-Hydroxypyridine
ou 2-pyridinol



C : 3-Pyridinol
ou 3-Hydroxypyridine

D : 3-Oxydopyridinium



E : 4-Pyridone
ou Pyridin-4(1H)-one

F : 4-Hydroxypyridine
ou 4-Pyridinol



X = O Ion pyrylium
X = S Ion thiopyrylium
ou thiniium



X = O 2H-Pyrane
X = S 2H-Thiopyrane



X = O 4H-Pyrane
X = S 4H-Thiopyrane



X = NH Pipéridine
X = O Tétrahydropyrane
X = S Pentaméthylène sulfure ou thiane

6.1 Synthèses

6.1.1 Pyridines

6.1.1.1 À partir d'aldéhyde, de composé 1,3-dicarbonylé et d'ammoniac

La **synthèse de Hantzsch** (1882) est la plus classique pour préparer les dérivés de la pyridine. Elle nécessite deux moles de composé 1,3-dicarbonylé, une mole d'aldéhyde et une mole d'ammoniac. Une 1,4-dihydropyridine est d'abord produite. L'action d'un oxydant doux la transforme en pyridine. C'est une synthèse qui dure plusieurs jours et qui s'effectue à 25 °C. Elle permet l'obtention de pyridines substituées de manière symétrique.

Il semble que deux voies d'accès à la 1,4-dihydropyridine intermédiaire soient possibles, voire concomitantes.

Le **premier mécanisme proposé** débute par une réaction de condensation de *Knoevenagel*, catalysée par l'ammoniac, entre un aldéhyde (formaldéhyde, aldéhyde

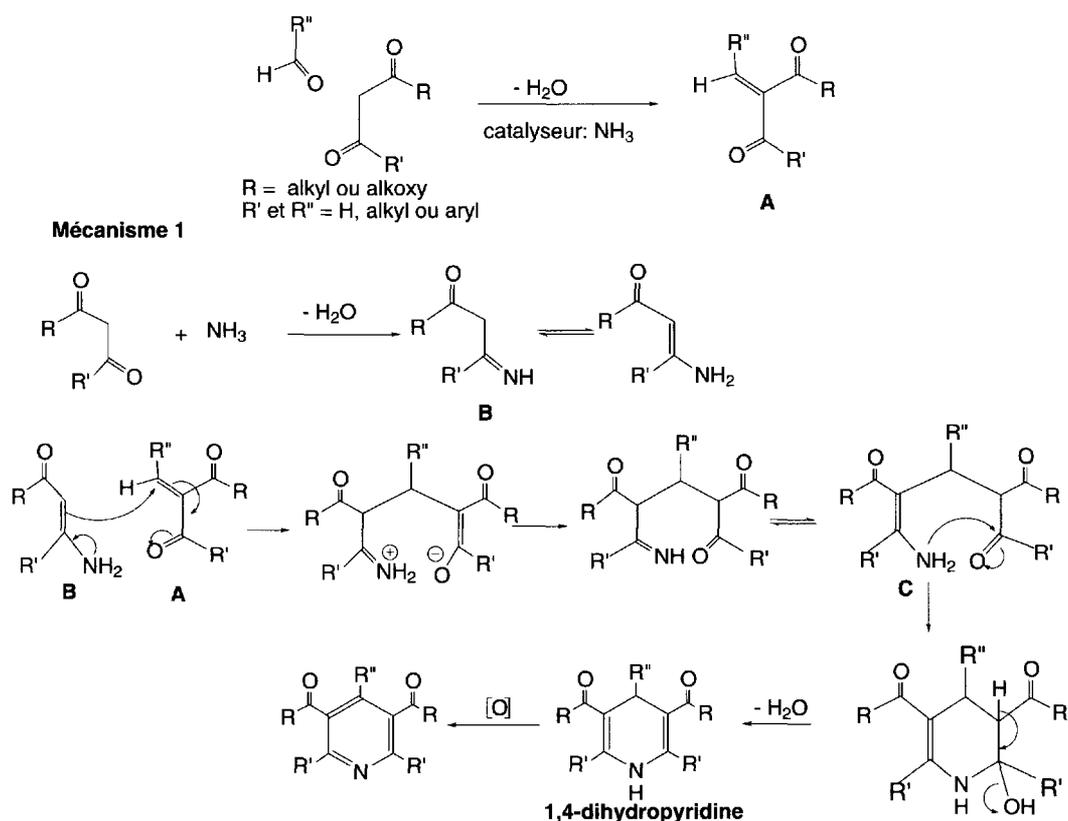
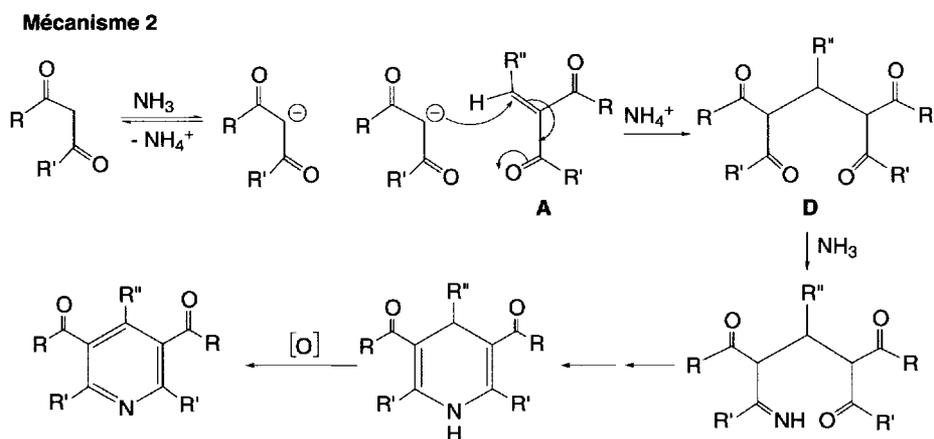


Schéma (6.1)

aliphatique ou aromatique) et le groupe méthylène activé d'une molécule de composé 1,3-dicarbonylé, ce qui produit un composé 1,3-dicarbonylé α,β -insaturée, composé **A**. Simultanément, l'ammoniac se condense avec une autre molécule de composé 1,3-dicarbonylé pour former une imine, qui est en équilibre avec sa forme β -ènaminone ou β -ènainoester, selon le composé de départ, composé **B**. L'addition du composé **B** sur le composé **A** forme une dicétone-ènamine ou une cétoester-ènamine **C**. Par une réaction intramoléculaire, le groupe amino de cette dernière se condense avec le groupe carbonylé pour donner la 1,4-dihydropyridine correspondante.

Enfin, l'oxydation par l'acide nitrique, l'acide nitreux, la montmorillonite ou les oxydants métalliques comme le nitrate cuivrique, ou le bioxyde de manganèse, aromatisé le cycle en dérivés pyridiniques.

Dans le **second mécanisme proposé**, le composé **A** réagit, selon une réaction d'addition de *Michaël*, avec le carbanion d'une seconde molécule de composé 1,3-dicarbonylé, dont la formation est rendue possible par le milieu basique. Il se forme un composé 1,5-dicarbonylé **D** qui est cyclisé en présence d'ammoniac en 1,4-dihydropyridine. Comme dans la première voie indiquée ci-dessus, son oxydation conduit au dérivé pyridinique.



Pour obtenir des *pyridines dissymétriques* par cette méthode, il suffit de préparer l'aldol d'un premier composé 1,3-dicarbonylé par réaction avec un aldéhyde puis de l'isoler, et de le faire réagir, en présence d'ammoniac, avec un nouveau composé 1,3-dicarbonylé, différent du premier.

Lorsqu'un ester de l'acide aminocrotonique est mis en réaction avec un ester de l'acide benzylidèneacétoacétique, la dihydropyridine correspondante est formée avec un bon rendement. L'aromatisation est effectuée par l'acide nitrique.

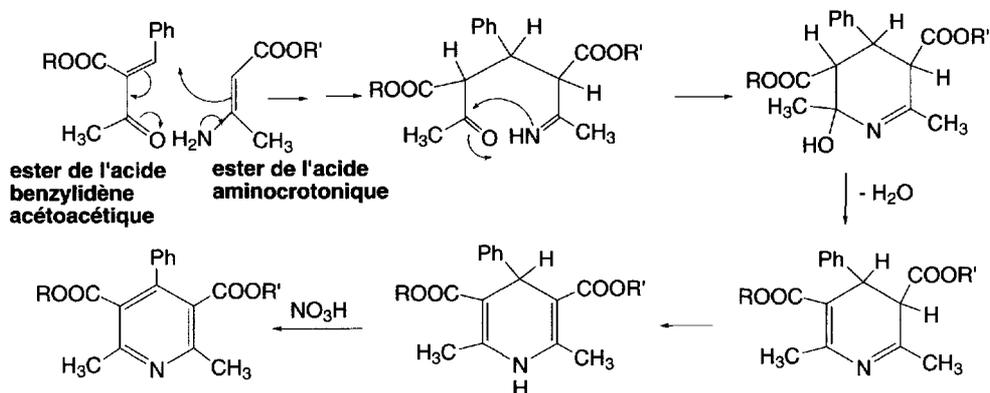


Schéma (6.2)

6.1.1.2 À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoénones ou nitriles

Les 3-aminoénones et 3-aminoacrylates sont les résultats des réactions entre l'ammoniac et les 1,3-dicétones, d'une part, et 1,3-cétoesters, d'autre part.

Cette méthode est la plus utilisée car elle permet la préparation de pyridines dissymétriques variées à partir de composés d'accès facile.

La 3-aminoénone attaque une fonction carbonyle du composé 1,3-dicarbonylé. La fonction imine qui en résulte cyclise la molécule en attaquant la seconde fonction carbonylée. L'élimination de deux molécules d'eau conduit à la pyridine.

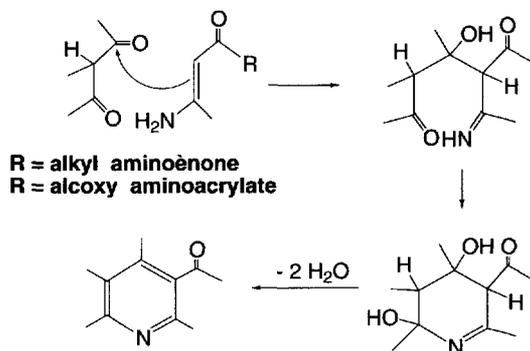


Schéma (6.3)

L'utilisation du cyanoacétamide à la place d'une 3-aminoénone conduit à une 3-cyano-2-pyridone substituée. C'est la **synthèse de Guareschi**.

La structure du cyanacétamide est en équilibre entre trois formes tautomères dont l'une présente une analogie de structure avec les 3-aminoènones. La différence réside dans le remplacement d'une fonction cétonique par une fonction nitrile. Les composés 1,3-dicarbonylés réagissent avec le cyanacétamide selon un mécanisme proche de celui présenté pour les 3-aminoènones. Certains composés 1,3-dicarbonylés peuvent être synthétisés à partir de l'acétone, par réaction avec des esters, en présence d'alcoolates. Deux exemples sont donnés dans le schéma 6.4.

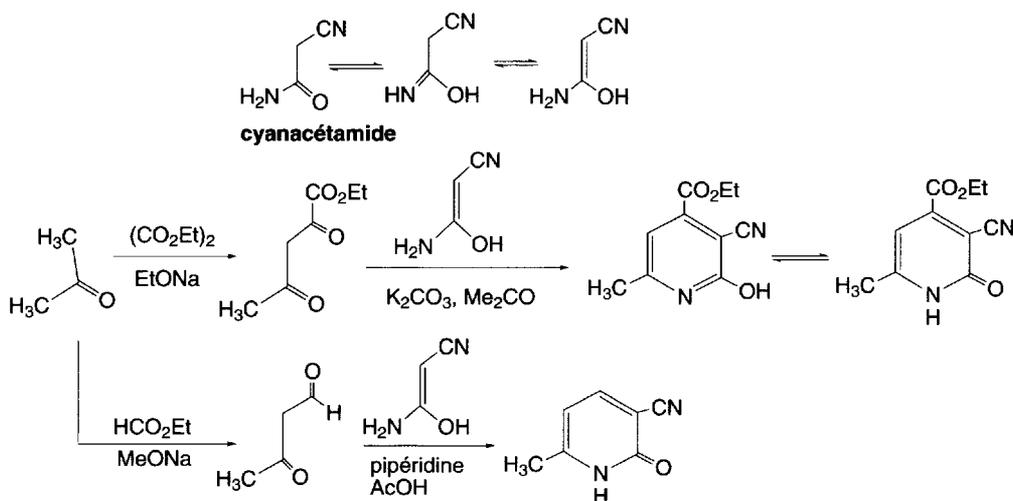


Schéma (6.4)

6.1.1.3 À partir de composés 1,5-dicarbonylés et de leurs dérivés insaturés

Les composés 1,5-dicarbonylés peuvent être préparés par ozonolyse de dérivés du cyclopentène (**A**), ou par addition de *Michaël* d'un carbanion α -cétonique, sur une cétone α,β -insaturée (ènone) (**B** et **C**). Leurs réactions avec l'ammoniac conduisent à des 1,4-dihydropyridines qui sont facilement oxydées en pyridines correspondantes (§ 6.1.1.1). C'est la réaction équivalente à celle effectuée à partir des 1,4-dicétones qui produisent les furanes (§ 5.1.1.2).

Dans ces réactions, l'hydroxylamine peut remplacer l'ammoniac (**D**). Dans ce cas, il se forme d'abord une *N*-hydroxy-1,4-dihydropyridine, qui est déshydratée en milieu acide, avant de former une pyridine.

En phase gazeuse, à haute température et en présence de catalyseur, certains dérivés cétoniques réagissent avec l'ammoniac avec production de pyridines *C*-alkylées. Les mécanismes impliqués ne sont pas connus, mais il est probable qu'il y ait production d'intermédiaires 1,5-dicarbonylés qui se condensent avec l'ammoniac.

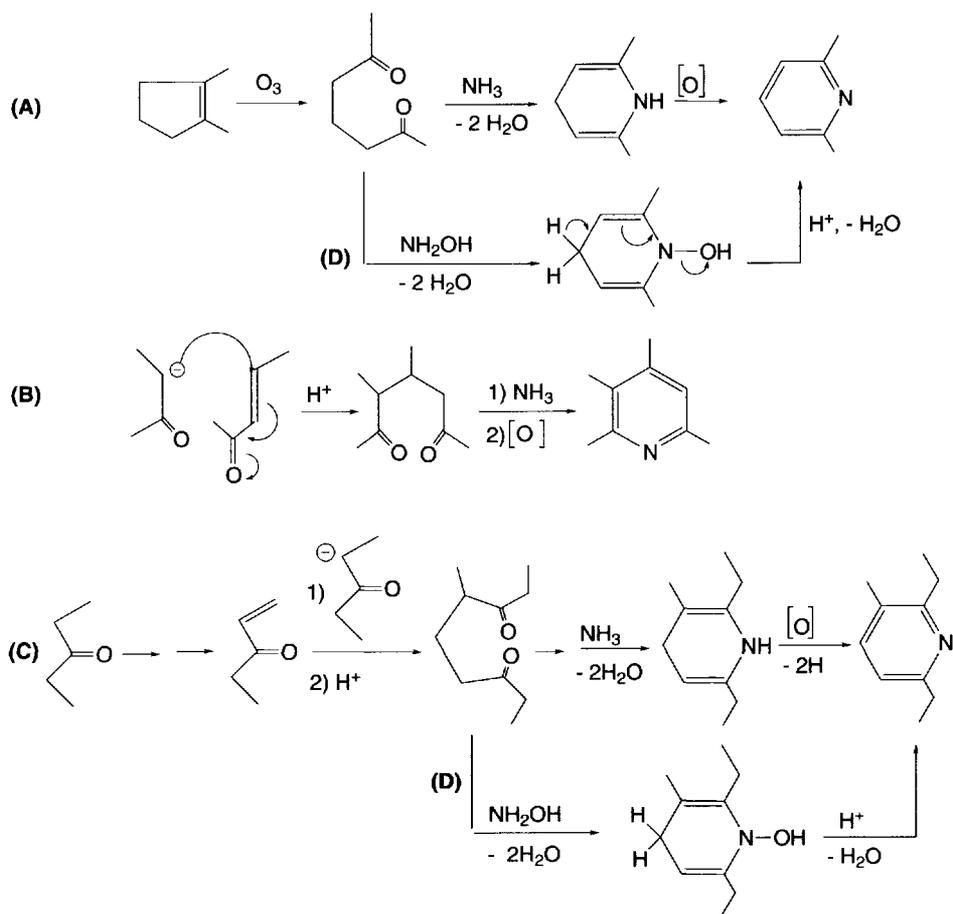


Schéma (6.5)

Le dialdéhyde glutaronique réagit avec l'ammoniac (schéma 6.6), les amines primaires ou l'hydroxylamine (A), pour donner respectivement la pyridine, des ions *N*-alkylpyridiniums, ou une pyridine *N*-oxyde.

Par un mécanisme sans doute proche, le paraldéhyde $(\text{CH}_3\text{CHO})_3$ réagit avec l'ammoniac, à haute température, pour former la 5-éthyl-2-méthylpyridine (B).

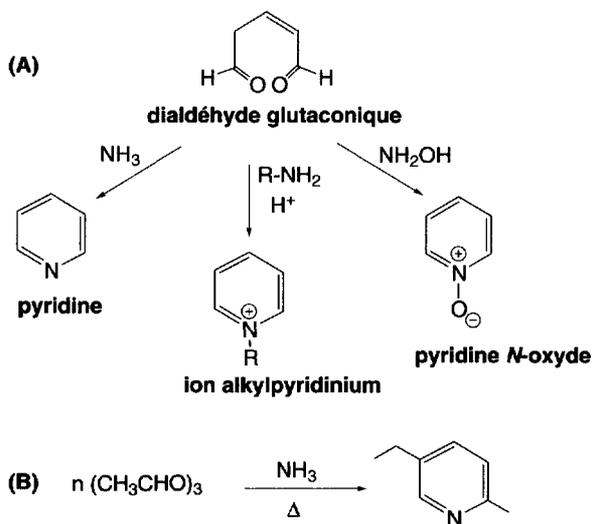


Schéma (6.6)

6.1.1.4 À partir des furanes

La 2-furfurylamine réagit avec le formaldéhyde pour conduire à la 5-hydroxyméthyl-2-furfurylamine. En présence d'acide dilué, l'hétérocycle est d'abord ouvert pour former un composé acyclique qui se cyclise ensuite en 5-hydroxy-2-méthylpyridine, par élimination d'une molécule d'eau.

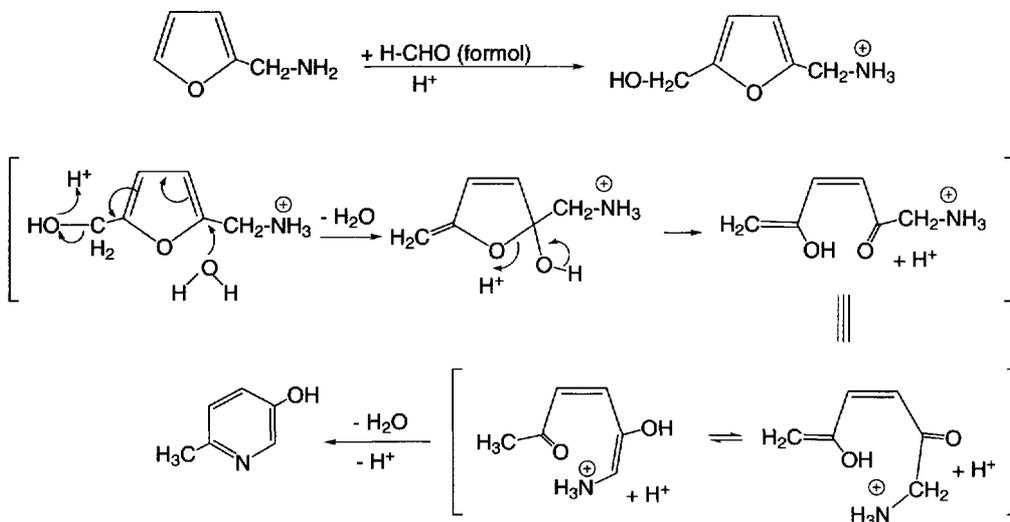


Schéma (6.7)

Cette réaction peut aussi être effectuée avec des aldéhydes aromatiques.

6.1.1.5 À partir des pyrroles

Certaines de ces réactions ont été présentées lors de l'étude des propriétés chimiques des pyrroles. L'addition d'un dichlorocarbène (§ 5.2.1.3k) peut conduire à une 3-chloropyridine.

6.1.1.6 Par cycloaddition

Les 1,3-oxazoles, en présence d'acide acrylique ou d'acrylonitrile, sont transformés en dérivés pyridiniques ou 3-hydroxypyridiniques *via* la formation d'un adduit, suivie de l'ouverture acidocatalysée du pont « oxygène », et d'une déshydratation (A et B).

À partir d'un dérivé de 1,2,4-triazine, un adduit est produit par réaction avec une ynamine. La perte d'une molécule d'azote fournit une pyridine (C).

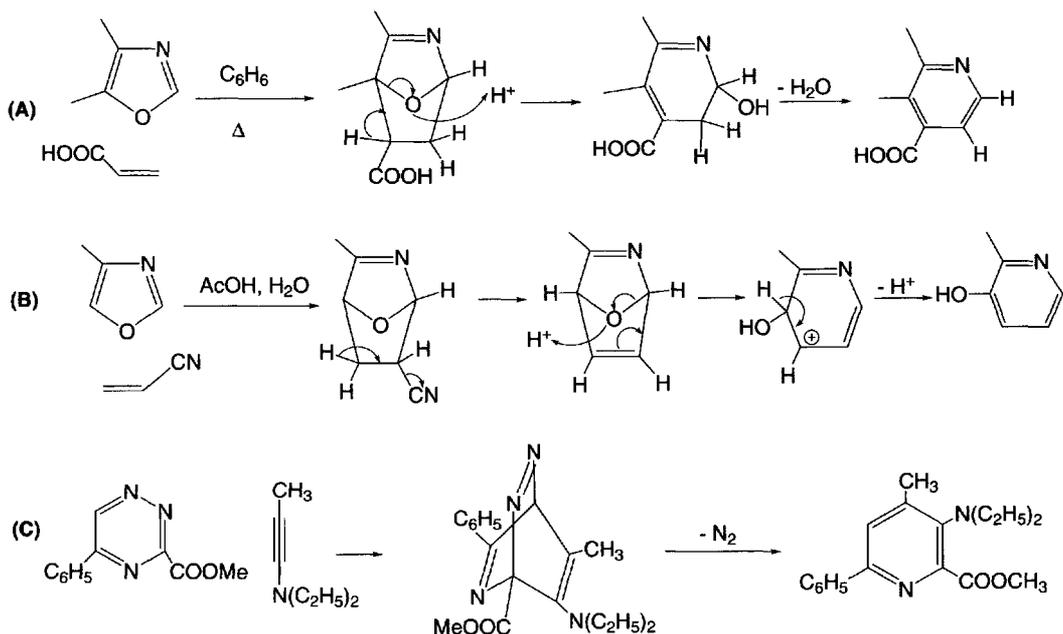
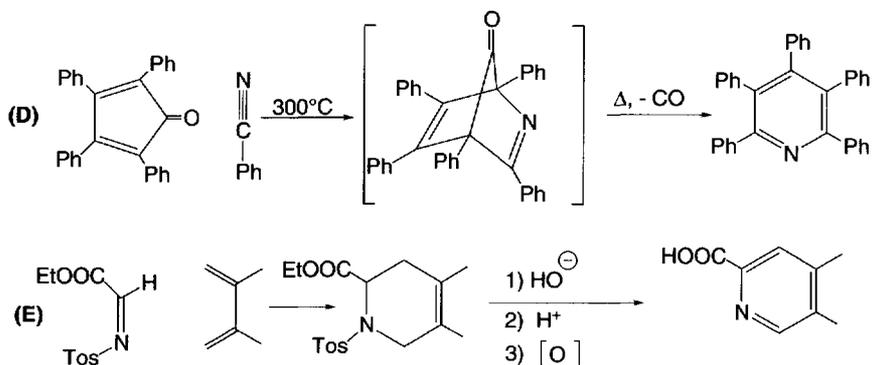


Schéma (6.8)

La 2,3,4,5-tétraphénylcyclopentadiénone réagit avec le benzonitrile, à 300 °C, pour former un adduit qui perd une molécule d'oxyde de carbone avant d'être transformé en pyridine (D).

Une imine activée par un groupe tosylé et une fonction ester forme un adduit avec le butadiène par cycloaddition [4 + 2]. L'action de la soude, suivie de l'addition d'acide, et d'une oxydation douce, produisent un dérivé de l'acide picolique (E).



6.1.1.7 Réaction de cooigomérisation entre nitriles et acétylène

En présence de catalyseur au cobalt, 2 molécules d'acétylène et une molécule de nitrile aliphatique se condensent à haute température pour former des 2-alkylpyridines (synthèse industrielle).

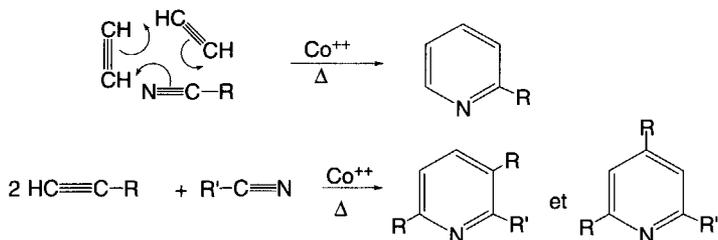


Schéma (6.9)

Plus généralement, les alcynes réagissent avec les nitriles pour donner un mélange de pyridines substituées.

6.1.1.8 Par transformations cycliques à partir d'autres hétérocycles

Quelques exemples de transformations cycliques en dérivés pyridiniques sont reportés dans la littérature chimique, à partir de 1,2-diazépines, de pyrimidines..., mais ils ne sont pas généralisables. En revanche, la transformation des sels de pyrylium en dérivés pyridiniques est très utilisée.

Les sels de pyrylium réagissent très facilement avec les réactifs nucléophiles. L'attaque du carbone en position 2 est favorisée. Une solution aqueuse de carbonate d'ammonium, d'acétate d'ammonium, ou l'ammoniaque, permet le passage aux pyridines correspondantes.

La même réaction réalisée avec les amines primaires transforme les sels de pyrylium en sels de *N*-alkyl pyridiniums.

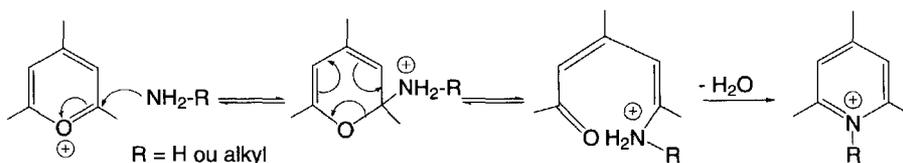


Schéma (6.10)

6.1.1.9 À partir de 2H-azirine et de 3-bromo-1,2-diphénylcyclopropène

Par un mécanisme complexe, le 2,3-diphényl-2H-azirine réagit sur l'ion cyclopropényle pour former une pyridine.

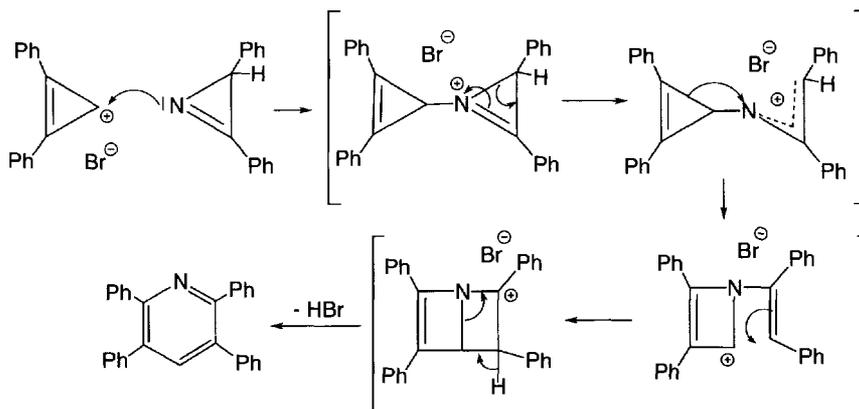


Schéma (6.11)

6.1.2 2-, 4-Pyridones et 3-hydroxypyridines

La **méthode de Guareschi** est très utilisée pour la synthèse des 2-pyridones (§ 6.1.1.2). Une autre méthode consiste à traiter les α et γ -pyrones par une solution aqueuse ou alcoolique d'ammoniac ou d'amine primaire.

Dans le cas de l' α -pyrone, le mécanisme de la réaction débute par l'attaque du groupe carbonyle, suivie de l'ouverture du cycle en **aldéhydoglutaconamide**, et se termine par une déshydratation en 2-pyridone (**A**).

Avec les γ -pyrones, l'attaque se fait encore sur le carbone en position 2 du cycle et conduit aux 4-pyridones (**B**). Des réactions secondaires ne sont pas rares, avec formations d'hétérocycles divers selon la nature des substituants.

Les 4-pyridones peuvent aussi être préparées, à partir de composés 1,3,5-tricarboonylés (**C**) ou de leurs éthers d'énols en positions 1 et 5 (**D**), par action de l'ammoniac ou des amines primaires.

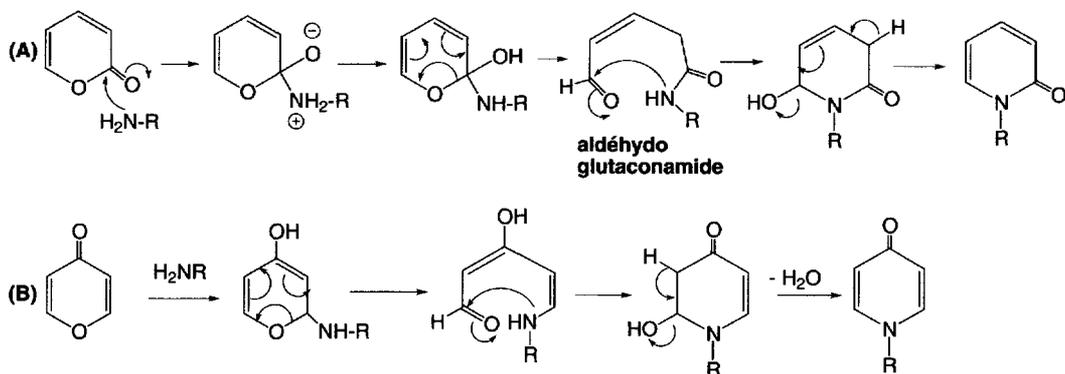


Schéma (6.12)

La 2-pyridone est formée lorsque la pyridine est traitée par la potasse à 300 °C (E). La 4-pyridone est produite lorsque la pyridine est d'abord traitée par le chlorure de thionyle, ce qui conduit à un ion 4-pyridylpyridinium, lequel est ensuite hydrolysé.

La 3-hydroxypyridine est le résultat de la réaction de la potasse en fusion sur l'acide 3-pyridinesulfonique (F).

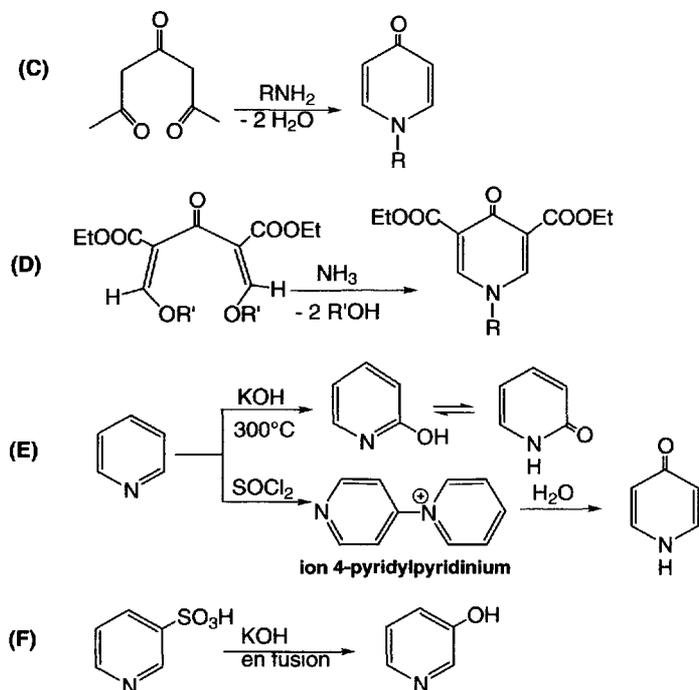


Schéma (6.13)

6.1.3 Pipéridines et 4-pipéridones

L'hydrogénation catalytique des dérivés pyridiniques, en présence de platine, dans l'acide acétique, conduit à des dérivés de la pipéridine. L'utilisation du sodium dans un alcool ou la réduction par l'hydruide de lithium aluminium en présence de chlorure d'aluminium produit des résultats analogues.

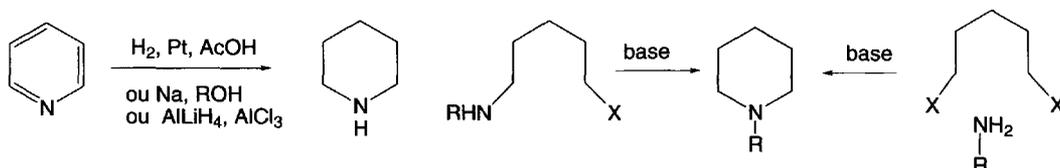


Schéma (6.14)

La cyclisation en milieu basique des 1-amino-5-haloalcanes et l'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur les 1,5-dihaloalcanes représentent des méthodes classiques de préparations des pipéridines.

Les 4-pipéridones peuvent être obtenues par trois méthodes principales :

- la réaction de cyclisation de **Dieckmann (A)** appliquée à des amines portant deux groupes esters en positions β ;
- la réaction de cyclisation **de Thorpe-Ziegler (B)**, équivalente de la réaction de *Dieckmann*, pour les dinitriles) appliquée à des amines portant des groupes nitriles en positions β ;
- ou par une double réaction de **Mannich (C)** faisant intervenir une amine primaire, deux équivalents d'aldéhydes et une cétone substituée en positions α par des groupes électroattracteurs.

6.1.4 Sels de pyrylium

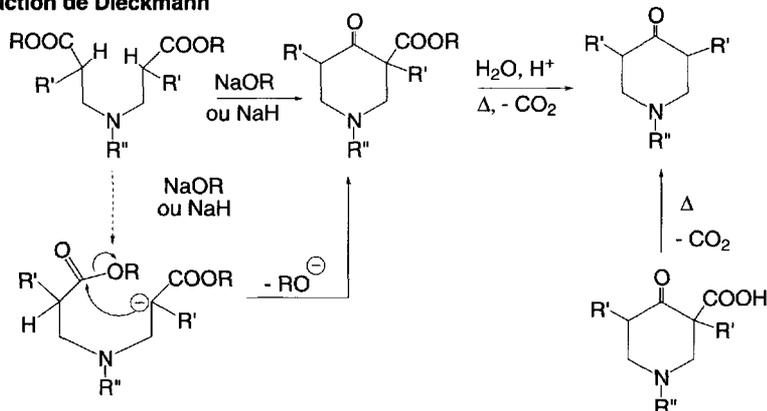
6.1.4.1 À partir de composés 1,5-dicarbonylés

Les composés 1,5-dicarbonylés se cyclisent en milieu acide (A), souvent dans l'anhydride acétique, en 4*H*-pyranes, qui peuvent être isolés dans certains cas. Cette réaction est facilitée par la présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), d'un cation trityle, ou même d'ions pyrylium, provenant d'une autre synthèse.

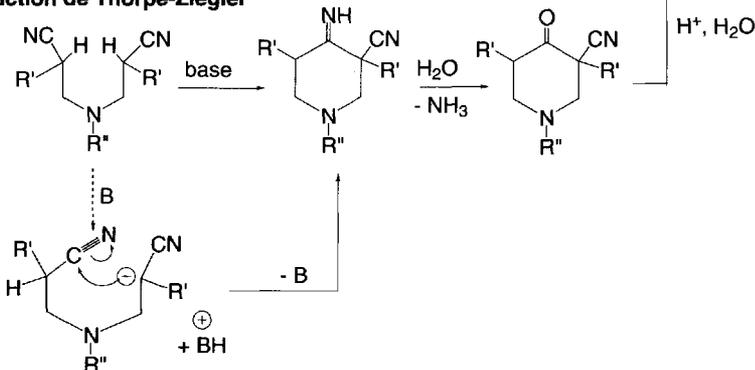
Les sels de pyrylium sont obtenus à partir des 4*H*-pyranes, par retrait d'un ion hydruide, sous l'action d'un agent oxydant comme le chlorure ferrique, en milieu acide.

L'action du sulfure de sodium sur les composés 1,5-dicarbonylés conduit aux 4*H*-thiopyranes.

(A) Réaction de Dieckmann



(B) Réaction de Thorpe-Ziegler



(C) Réaction de Mannich

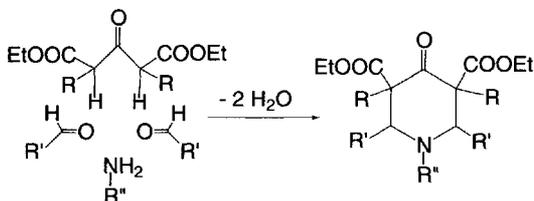


Schéma (6.15)

Les 1,5-dicétones peuvent être préparées *in situ* comme dans la synthèse de **Hantzsch** (§ 6.1.1.1, mécanisme 2), soit à partir d'un aldéhyde et de deux molécules de cétones, soit à partir d'un aldéhyde et d'une cétone α,β -insaturée, une chalcone, par exemple.

Les aldéhydes n'ayant pas d'hydrogène en α de la fonction réagissent avec les méthylcétones, en milieu acide fort, en présence d'un déshydratant, pour donner des sels de pyrylium disubstitués en positions 2 et 6 par un groupe identique.

Des alcoxydicétones préparées par l'action de l'orthoformiate d'éthyle sur deux molécules de méthylcétone sont cyclisées en sels de pyrylium, en milieu acide (**B**).

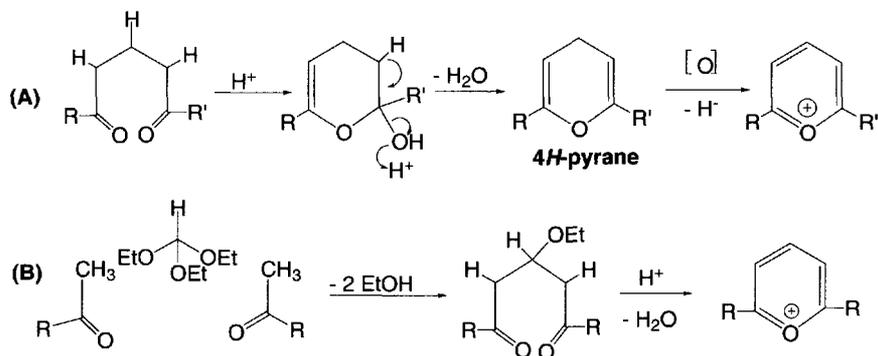


Schéma (6.16)

Dans la **synthèse de Dilthey**, les chalcones réagissent avec les méthylcétones, souvent dans l'anhydride acétique, pour former des sels de pyrylium 2,4,6-trisubstitués. L'excès de chalcone agit comme accepteur d'ion hydruce, mais il est possible de la remplacer par le chlorure ferrique.

La réaction se fait aussi par l'emploi de l'éthérate de trifluorure de bore.

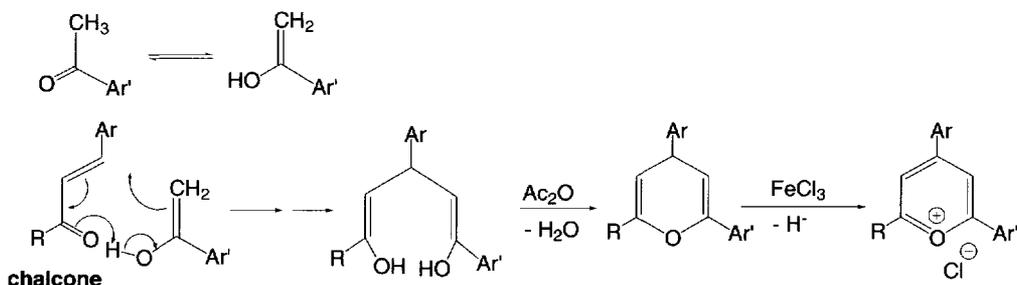


Schéma (6.17)

6.1.4.2 Par cyclisation des composés 1,5-dicarbonylés formés par acylations des alcènes

La réaction d'acylation de *Friedel et Crafts* par un chlorure d'acide, appliquée aux alcènes, conduit à des cétones β,γ -insaturées. Effectuée deux fois à partir d'un alcène, cette réaction produit une 1,5-dicétoone insaturée. Le milieu acide la cyclise en ion pyrylium (**synthèse de Balaban**).

Cette réaction a lieu aussi lorsque le chlorure d'acide est remplacé par un anhydride d'acide. Elle est alors effectuée en présence d'acide sulfurique.

L'alcène peut être formé *in situ* à partir d'un alcool tertiaire comme le *t*butanol, déshydraté en milieu acide fort, ou d'un halogénure qui est déshydrohalogéné.

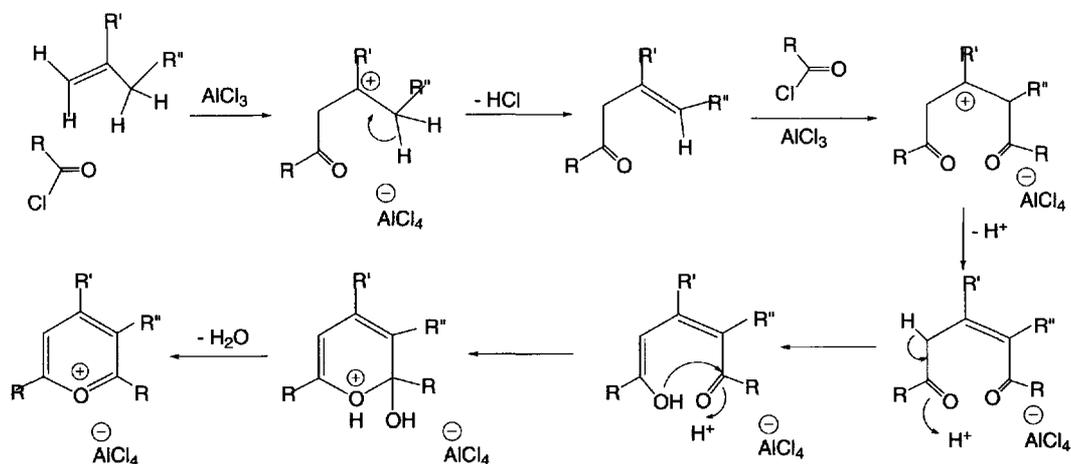


Schéma (6.18)

6.1.4.3 À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de méthylcétone

L'aldolisation, en milieu acide, mettant en œuvre, d'une part, une fonction cétone du composé 1,3-dicarbonylé et, d'autre part, la méthylcétone, est suivie d'une crotonisation qui conduit à un composé 1,5-dicarbonylé insaturé, lequel se cyclise en ion pyrylium (A).

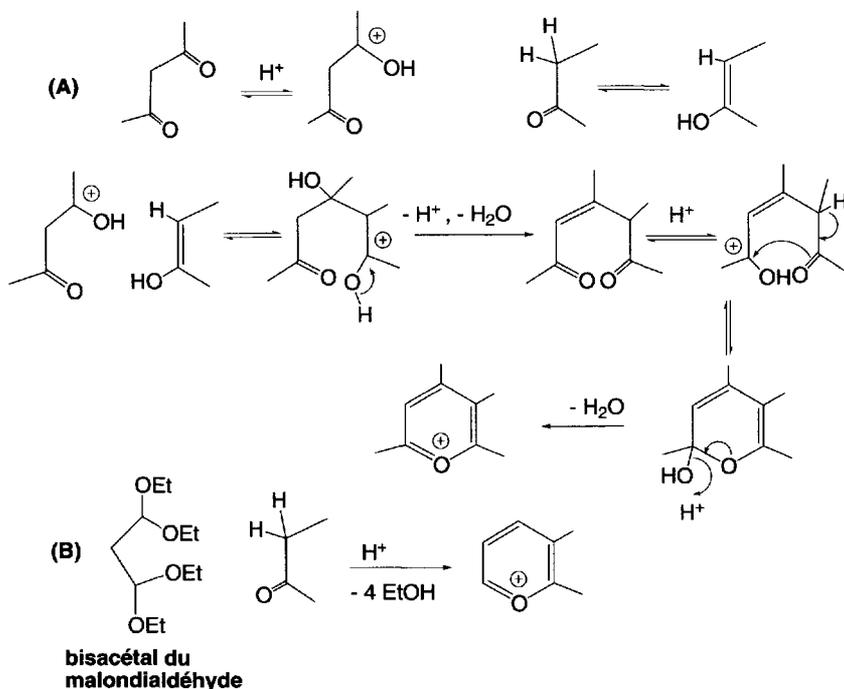


Schéma (6.19)

Les ions pyrylium non substitués en positions 4, 5, et 6 peuvent être obtenus à partir du bis-acétal du malondialdéhyde (**B**).

6.1.5 Pyran-2-ones ou α -pyrones

Une des méthodes les plus employées consiste à transformer la réaction de synthèse des sels de pyrylium à partir de composés 1,3-dicarbonylés, en remplaçant un groupe carbonyle par une fonction acide.

Une cétone ou un aldéhyde ayant un méthylène en α de la fonction est mise en réaction avec un acide β -cétonique ou aldéhydique, en milieu acide fort (souvent l'acide sulfurique).

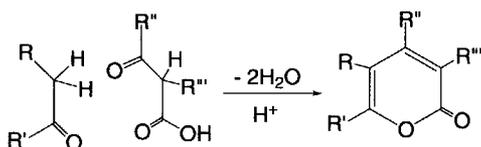


Schéma (6.20)

La synthèse de la pyran-2-one à partir de l'**acide coumalique** est un exemple particulier de cette approche.

Deux moles de cet acide sont chauffées à 95 °C en présence d'acide sulfurique. Dans ces conditions, elles sont transformées en 2 moles d'acide formylacétique qui se condensent en un acide dérivé de la pyran-2-one. Ce composé est décarboxylé, par chauffage à 600 °C, en présence de cuivre, en pyran-2-one.

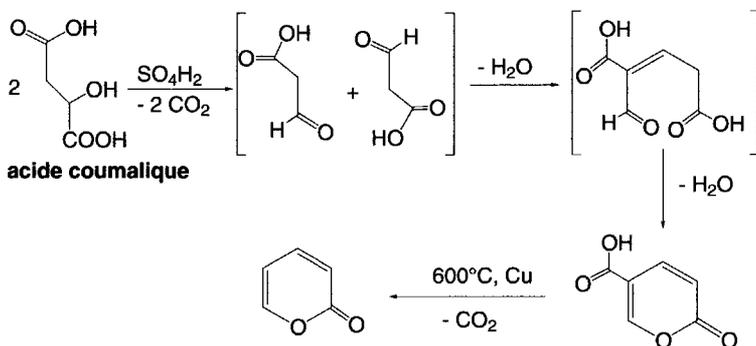


Schéma (6.21)

La cyclocondensation des cétones ou esters α -acétyléniques avec un malonate ou un autre composé 1,3-dicarbonylé, en présence d'un alcoolate de sodium ou de potassium conduit à des dérivés de pyran-2-one.

Deux exemples sont donnés dans le schéma 6.22.

Certains esters α,β -insaturés peuvent être condensés, en milieu basique, avec les esters de l'acide oxalique pour former de nouveaux diesters (schéma 6.23). Ces der-

niers sont cyclisés en milieu acide, en esters de l'acide pyran-2-one-6-carboxylique. Par hydrolyse, la fonction acide est libérée puis décarboxylée par chauffage, pour donner des pyran-2-ones.

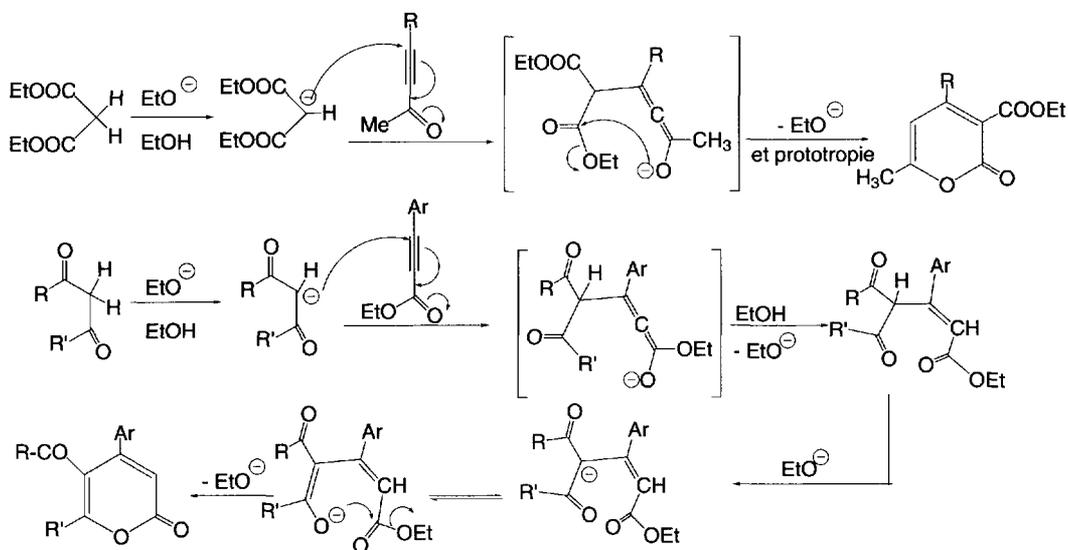


Schéma (6.22)

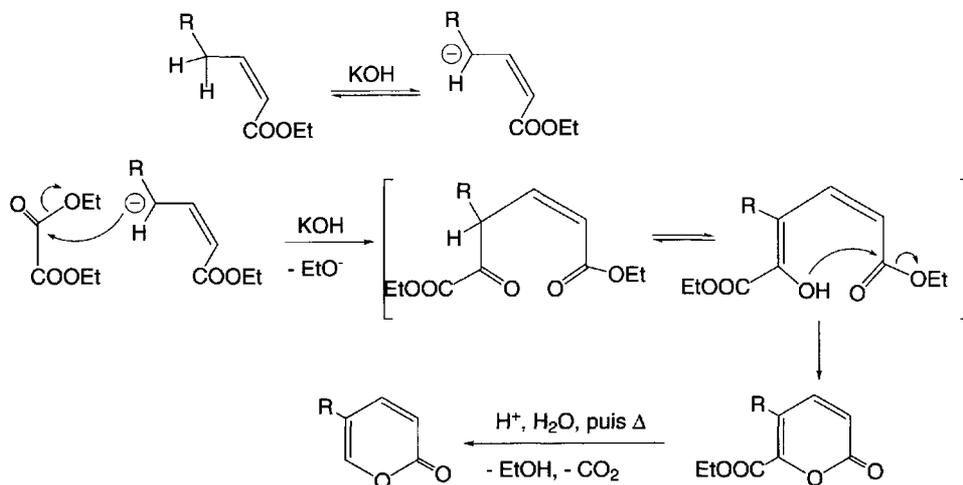


Schéma (6.23)

6.1.6 Pyran-4-ones ou γ -pyrones

Dans la plupart des synthèses classiques, les pyran-4-ones sont le résultat de la cyclisation acidocatalysée de composés 1,3,5-tricarboxylés. Les variations entre les différentes méthodes correspondent aux réactions utilisées pour parvenir à ces composés acycliques. Le schéma 6.24 présente quelques exemples de ces synthèses.

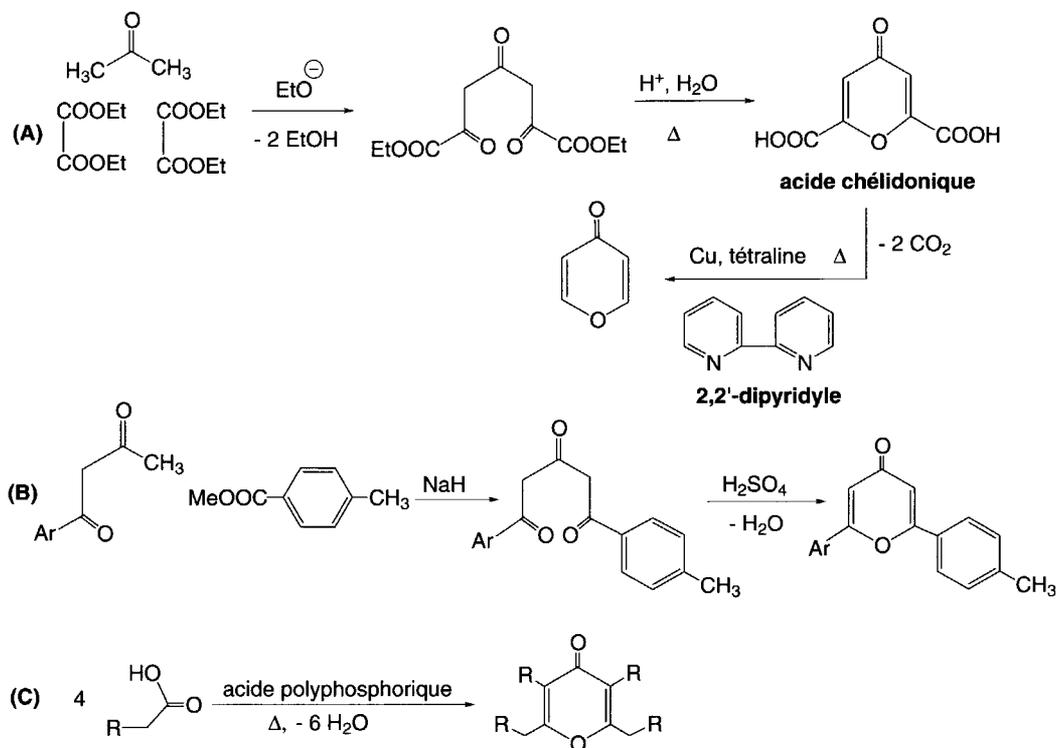


Schéma (6.24)

Dans l'exemple (A), deux moles d'oxalate d'éthyle sont mises en réaction avec une mole d'acétone en présence d'éthylate de sodium. Deux condensations de *Claisen* conduisent à un composé acyclique, qui est cyclisé par l'acide chlorhydrique en **acide chélidonique**. Par chauffage, en présence de cuivre et de 2,2'-dipyridyle, comme catalyseur, la pyran-4-one est formée.

Dans l'exemple (B), une condensation de *Claisen* est effectuée entre l'acétylacétophénone et le *p*-toluate de méthyle. Le composé ainsi préparé est cyclisé par l'acide sulfurique en dérivé de la pyran-4-one.

Enfin dans l'exemple (C), le chauffage de 4 moles d'acide alcanoïque en présence d'un puissant déshydratant, l'acide polyphosphorique, fournit facilement un dérivé tétrasubstitué de la pyran-4-one.

6.1.7 Pyranes et tétrahydropyranes

Aucune synthèse du 2*H*-pyrane n'est connue.

Des dérivés 2,2-disubstitués existent. Ils peuvent être préparés par action des bases alcalines, des alcoolates, ou des organomagnésiens, sur les sels de pyrylium (§ 6.2.5). Ce sont des composés peu stables.

Le 4*H*-pyrane est connu et synthétisé par une réaction de *Diels-Alder* (A) présentée dans le schéma 6.25.

Des dérivés du 4*H*-pyrane peuvent être préparés par une réaction de *Michael* (B) entre une cétone α,β -insaturée et un ester β -cétonique, en milieu basique.

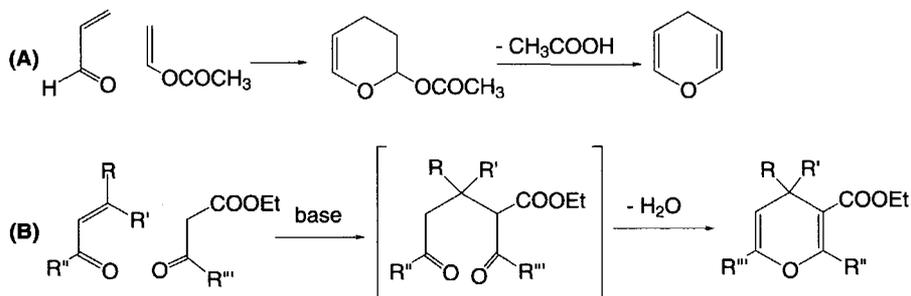


Schéma (6.25)

Le tétrahydropyrane est très simplement préparé par cyclodéshydratation du 1,5-pentanediol (A). Il peut aussi être synthétisé par hydrogénation catalytique du 2,3-dihydro-4*H*-pyrane, lequel résulte du chauffage en présence d'alumine, de l'alcool tétrahydrofurfurylique (B).

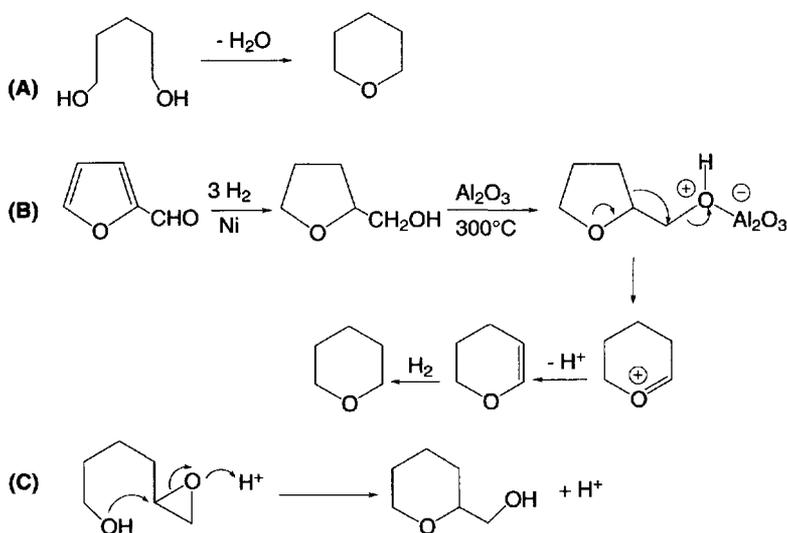


Schéma (6.26)

Les 4-hydroxybutyloxiranes sont transformés, en milieu acide, en 2-hydroxyméthyltétrahydropyranes (C).

6.1.8 Sels de thiopyrylium (ou de thiinium)

6.1.8.1 À partir des sels de pyrylium

Ils peuvent être préparés par action du sulfure de sodium sur les sels de pyrylium.

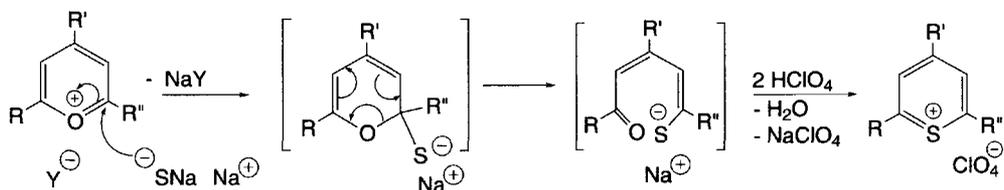


Schéma (6.27)

6.1.8.2 À partir des composés 1,5-dicarbonylés

Les 1,5-dicétones, chauffées en présence d'acide sulfhydrique ou de pentasulfure de phosphore dans l'acide sulfurique forment d'abord un 4*H*-thiopyrane qui s'aromatise en sels de thiopyrylium avant d'être réduits successivement en di et tétrahydrothiopyranes.

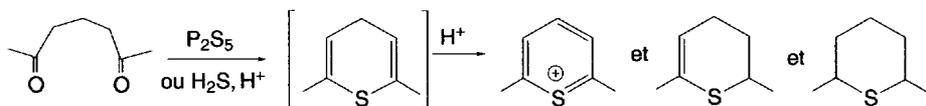


Schéma (6.28)

6.1.8.3 Par cyclocondensation du thiophosgène avec les diènes

Par cyclocondensation du thiophosgène avec les diènes, un chlorure de 2-chlorothiopyrylium est formé.

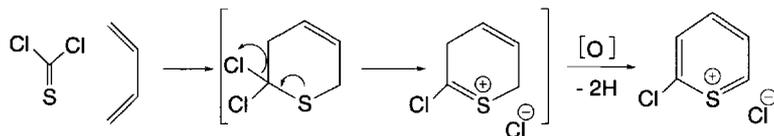


Schéma (6.29)

6.1.8.4 Par action du phosgène sur les thiopyran-4-ones

Le perchlorate de 4-chlorothiopyrylium est le résultat de la réaction du phosgène sur la thiopyran-4-one en présence d'acide perchlorique.

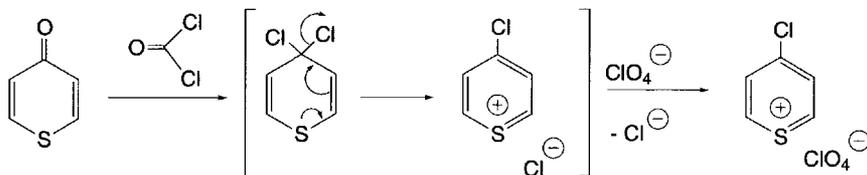


Schéma (6.30)

6.1.9 2*H*- et 4*H*-thiopyranes

Les thiopyranes non substitués sont instables.

Les 2*H*-thiopyranes disubstitués en positions 5 et 6 résultent d'une réaction de réarrangement de *Cope* (A), effectuée à chaud selon le mécanisme indiqué dans le schéma 6.31. La condensation entre l'acrylonitrile ou l'acroléine, et une ènaminothione (B), ou un aldéhyde portant une fonction thione en position β (C) sont d'autres réactions qui génèrent des 2*H*-thiopyranes di ou trisubstitués.

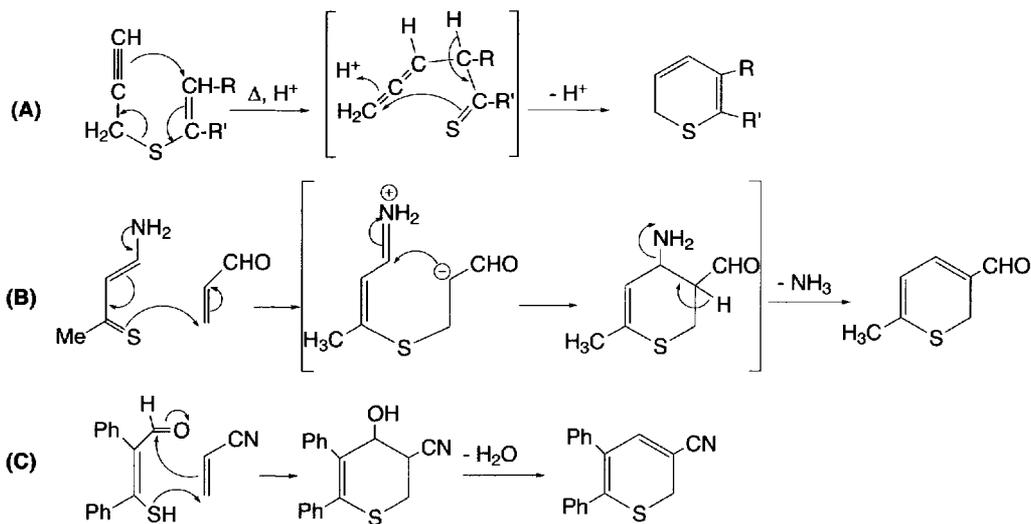


Schéma (6.31)

Les 4*H*-thiopyranes peuvent être formés par action du sulfure de sodium sur les composés 1,5-dicarbonylés (§ 6.1.4.1).

6.1.10 Thiopyran-2-ones et thiopyran-4-ones

Les ènaminothiones se cyclisent avec certains alcènes ou le chlorure de l'acide phénylacétique (A) pour former des 2*H*-thiopyranes (voir ci-dessus) ou des thiopyran-2-ones (schéma 6.32).

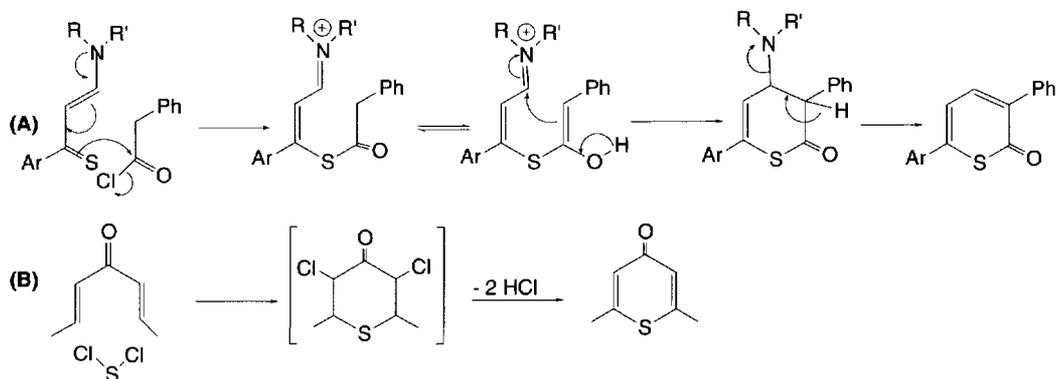


Schéma (6.32)

L'action du dichlorure de soufre sur les divinylcétones conduit à des thiopyran-4-ones avec de très faibles rendements (B).

6.2 Propriétés chimiques

a. Caractères aromatique et basique de la pyridine

La pyridine est un composé aromatique qui ne diffère du benzène que par le remplacement d'un groupe CH par N. **Le nombre d'électrons π** délocalisés correspondant aux trois doubles liaisons est de 6 ($4n + 2 = 6$, $n = 1$). **Le doublet de l'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité** contrairement au pyrrole. La pyridine n'est pas absolument plane ; cela résulte de la géométrie des orbitales atomiques de l'azote. La pyridine est un composé dont le caractère aromatique est mis en évidence par sa stabilité chimique, son énergie de résonance (**117 kJ.mol⁻¹**, benzène : 150 kJ.mol⁻¹, pyrrole : 90 kJ.mol⁻¹, thiophène : 122 kJ.mol⁻¹) et les déplacements chimiques en ¹H RMN et ¹³C RMN proches de ceux observés pour le benzène.

L'azote exerce **un effet inducteur attracteur** d'où sa densité électronique supérieure à celle des carbones cycliques. À cet effet inducteur s'ajoute **un effet méso-mère attracteur** qui oriente la délocalisation électronique vers le groupe azométhine $>C=N-$, ce qui affecte **une charge négative à l'azote** dans les 4 formes limites de la pyridine (schéma 6.33).

Les atomes de carbone du cycle ont donc des densités électroniques plus faibles ($d < 1$) que celles des atomes de carbone du benzène ($d = 1$). La pyridine est un hétérocycle « π déficitaire », et les réactions de **substitutions électrophiles sont 10⁷ fois plus difficiles qu'avec le benzène**.

La pyridine possède un dipôle de 2,2 D dont le pôle négatif est orienté vers l'azote.

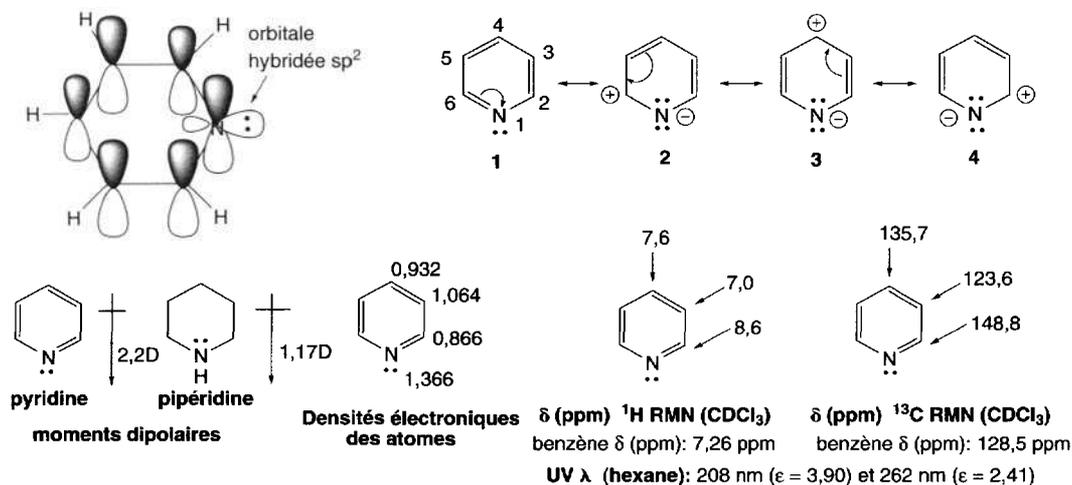
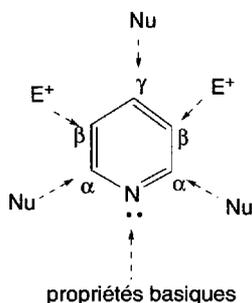


Schéma (6.33)

Les formules limites de la pyridine montrent que les atomes de carbones en positions α de l'azote (positions 2 et 6) et en position γ (ou position 4) ont les densités électroniques les plus faibles, tandis que ceux en positions β (positions 3 et 5) ont des valeurs proches de celles des carbones benzéniques.

Les substitutions électrophiles seront donc orientées vers les positions 3 ou 5 (β), tandis que les attaques des réactifs nucléophiles se feront préférentiellement en position 2 ou 6 (α) puis en position 4 (γ).



Le doublet libre de l'azote, localisé dans une orbitale hybridée sp^2 , n'étant pas délocalisé, il confère à cet atome un caractère basique. La pyridine est une base faible avec un pK_a : 5,23 (pipéridine, pK_a : 11,22 ; pyrrole, pK_a : -0,27, tréthylamine pK_a : 9,8).

Cette faible basicité de la pyridine semble en contradiction avec les observations indiquées ci-dessus concernant les effets inducteur et mésomère. La seule raison

invoquée actuellement pour expliquer cette faible basicité est liée à l'hybridation de l'azote dans le cycle. Dans les amines aliphatiques ou la pipéridine, composés plus basiques que la pyridine, l'azote est hybridé sp^3 et a un effet inducteur attracteur inférieur à celui de l'azote pyridinique hybridé sp^2 . Dans ce dernier cas, le doublet de l'azote est fortement retenu à l'hétéroatome, ce qui ne faciliterait pas sa protonation et diminuerait sa basicité. Cet effet est encore plus net dans les nitriles où le doublet de l'azote est dans une orbitale sp : leur basicité est insignifiante.

La pyridine est souvent utilisée comme solvant polaire aprotique basique, ou simplement ajoutée au milieu réactionnel pour neutraliser les acides qui résultent des réactions.

b. Caractère aromatique de l'ion pyridinium

L'ion 1H-pyridinium est isoélectronique du benzène, à la différence près que l'azote est chargé. **Cet ion est aromatique.** L'effet de la charge portée par l'azote affecte les atomes du cycle et plus particulièrement ceux situés en α et γ de N, en diminuant leurs densités électroniques qui deviennent plus faibles que dans la pyridine : **cela facilite les réactions avec des réactifs nucléophiles et rend très difficiles les réactions avec les réactifs électrophiles.**

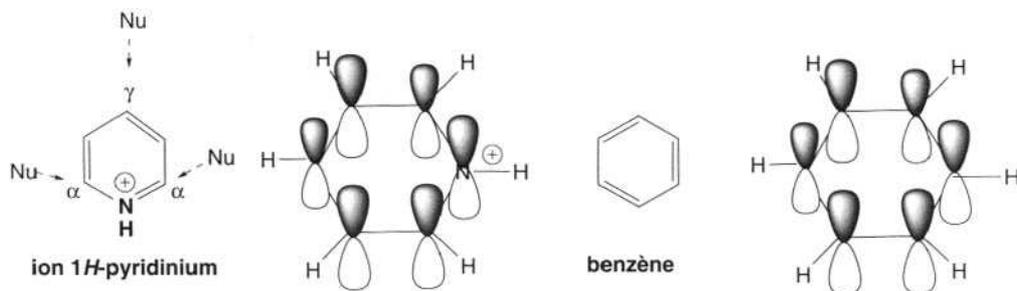


Schéma (6.34)

c. Caractère aromatique de l'ion pyrylium

Dans l'ion pyrylium, l'oxygène est chargé positivement. Le doublet libre qui lui reste est situé dans une orbitale hybridée sp^2 . Le fort caractère électro-négatif de l'oxygène, supérieur à celui de l'azote, et sa charge positive ont pour effet de rendre difficile la délocalisation d'un de ses doublets libres et de diminuer très fortement la densité électronique des carbones du cycle et tout particulièrement en positions α (positions 2 et 6) et γ (position 4).

Le caractère aromatique est faible et inférieur à celui de l'ion pyridinium. Les réactions avec les réactifs nucléophiles sont facilitées en position 2 mais conduisent dans de nombreux cas à des ouvertures de cycle.

L'ion thiopyrylium a des propriétés proches de celles de l'ion pyrylium avec un caractère aromatique équivalent.

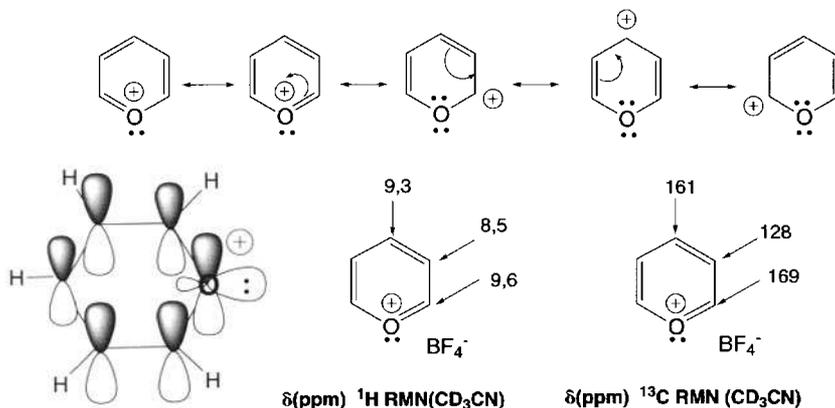


Schéma (6.35)

6.2.1 Pyridines

Les faibles densités électroniques des carbones 2, 4, et 6 (charges positives dans les formes limites) et la présence d'un azote à caractère basique dans la structure de la pyridine sont les facteurs qui orientent les attaques des divers réactifs.

Avec les réactifs électrophiles, les réactions débutent souvent par la protonation de l'azote ce qui les rend très difficiles. Elles sont orientées sur l'azote ou sur les carbones en positions 3 ou 5 (ou β).

Avec les réactifs nucléophiles l'attaque est facilitée et se fera préférentiellement en positions 2 ou 6, puis en position 4, ou l'inverse pour quelques réactifs.

La basicité de l'azote permet des réactions de même nature que celles des amines tertiaires.

6.2.1.1 Réactions avec les réactifs électrophiles sur l'azote

a. Protonation et alkylation de l'azote.

Les acides minéraux et organiques forts forment des sels stables (chlorures, sulfates de pyridinium) (**A**). Ces sels sont très solubles dans l'eau et souvent hygroscopiques.

La présence de groupes à effet inducteur donneur (ex. : groupes méthyles) augmente le pKa (5,23 pour la pyridine, 2-méthylpyridine, pKa = 5,97, 3-méthylpyridine, pKa = 5,68, et 4-méthylpyridine, pKa = 6,02) et facilite à la fois, la formation des sels, et les autres interactions d'agents électrophiles avec l'atome d'azote cyclique.

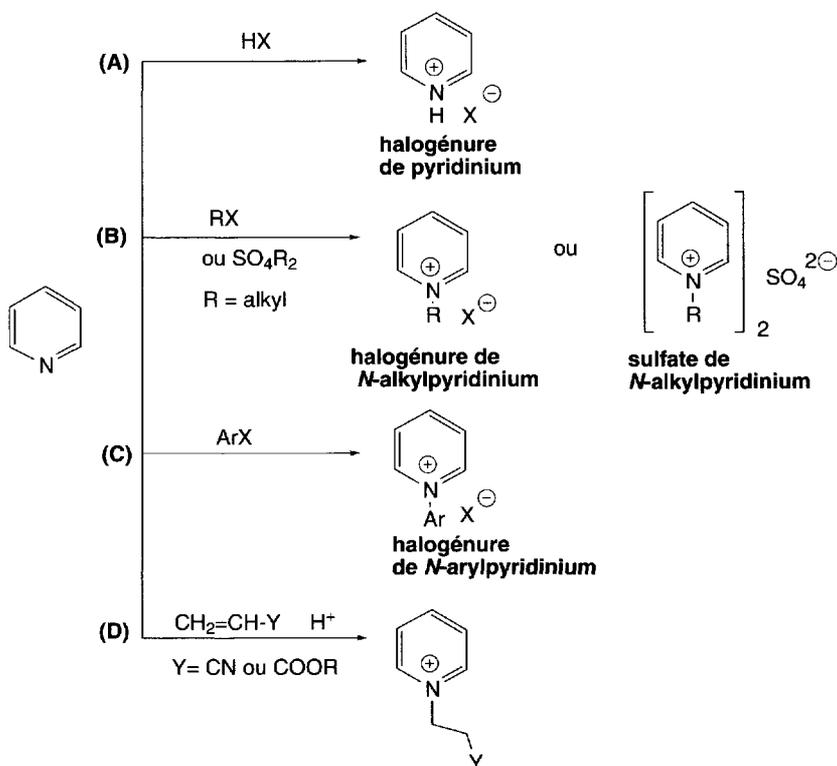


Schéma (6.36)

Les halogénures d'alkyles, ou d'aryles activés (ex. : 1-chloro-2,4-dinitrobenzène), forment respectivement des sels de **N-alkylpyridinium**, ou **N-arylpiperidinium** quaternaires, avec la pyridine (B, C).

Cette réaction est utilisée pour effectuer des réactions de déshydrohalogénéation d'halogénures d'alkyles qui conduisent aux alcènes. La **collidine** (2,4,6-triméthylpyridine) est la base la plus employée dans ce cas.

Les tosylates et sulfates d'alkyles forment aussi des composés quaternaires.

L'acrylonitrile et les acrylates, en milieu acide, réagissent sur la pyridine selon la réaction d'addition de *Michaël* pour former des sels de pyridinium (D).

L'acétylènedicarboxylate de méthyle s'additionne sur la pyridine (schéma 6.37). Le zwitterion qui en résulte attaque une seconde molécule de composé acétylénique, en produisant un nouveau zwitterion. Il effectue une attaque nucléophile du cycle pyridinique en position 2, conduisant, après une prototropie, à un composé bicyclique.

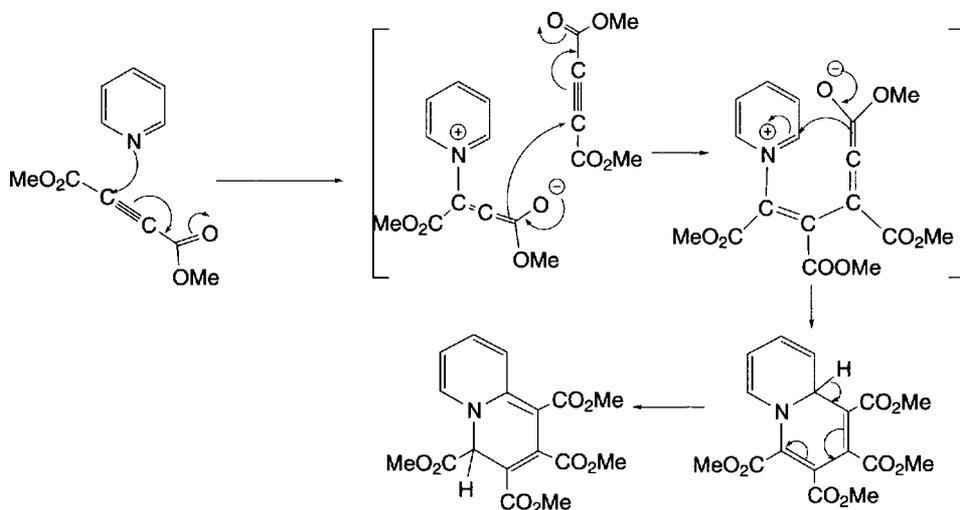


Schéma (6.37)

b. Actions des composés minéraux autres que les acides

La plupart des cations métalliques (par ex. : Ni²⁺, Ag⁺, Cd²⁺, Zn²⁺) forment des complexes avec la pyridine. Les acides de Lewis comme AlCl₃ sont inhibés, en présence de pyridine.

La pyridine elle-même étant difficilement oxydable, certains de ses complexes sont utilisés comme agents oxydants des alcools primaires et secondaires. *On peut citer :*

- les **réactifs de Sarett et Collins** sont constitués chacun d'une mole d'anhydride chromique, et de deux moles de pyridine. Ils sont préparés par chauffage, et diffèrent entre eux par leurs formes cristallines ;
- le **réactif de Cornforth** formé d'une mole d'anhydride chromique et de deux moles de pyridine additionnées d'eau ;
- le **chlorochromate de pyridinium** ou **PCC** préparé à partir d'une mole d'anhydride chromique, une mole de HCl et une mole de pyridine ;
- ou le **dichromate de pyridinium** obtenu à partir d'une mole de dichromate de potassium, de deux moles de HCl et de deux moles de pyridine.

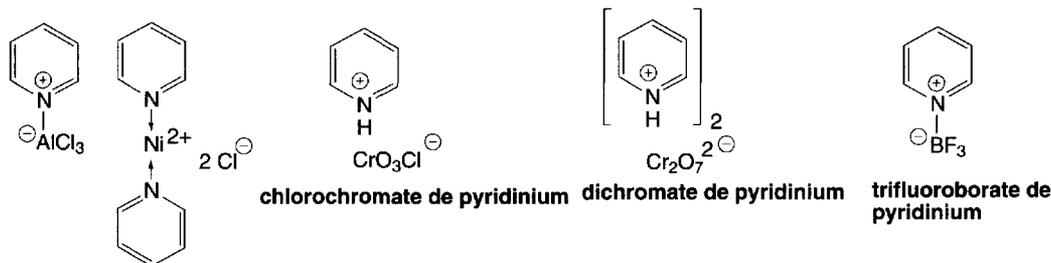


Schéma (6.38)

Le trifluorure de bore et le triméthylbore forment aussi des complexes pyridiniques.

La pyridine réagit avec tous les halogènes, et plus particulièrement avec le brome pour donner des composés cristallisés, solubles dans le tétrachlorure de carbone. Leur structure est en équilibre entre plusieurs formes, comme indiqué dans le schéma 6.39.

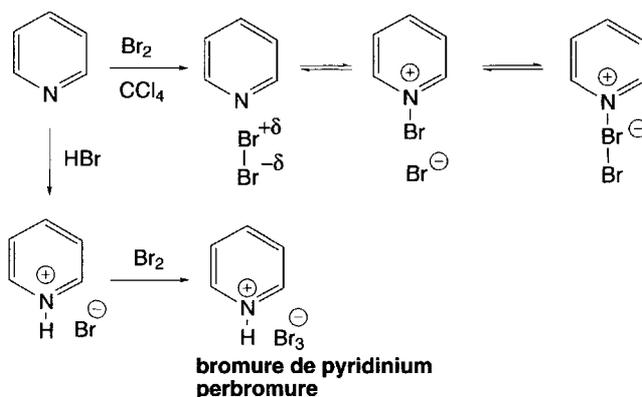


Schéma (6.39)

Le **bromure du perbromure de pyridinium** est obtenu par addition de brome au bromhydrate de pyridinium. C'est un réactif de bromation, un solide cristallisé stable qui est souvent utilisé à la place du brome, composé liquide et volatil, dont les pesées de très faibles quantités sont difficiles. Ce dérivé pyridinique est particulièrement utilisé pour l' α -bromation des cétones et la préparation de composés dibromés vicinaux à partir des alcènes.

La pyridine réagit avec l'anhydride sulfurique pour donner le **pyridinium-1-sulfonate**, composé cristallisé commercial (schéma 6.40). Il est utilisé pour sulfoner en conditions douces de nombreux composés et, en particulier, des hétérocycles comme le furane.

Le chlorure de thionyle forme un sel avec la pyridine. Il réagit sur une nouvelle molécule de pyridine en fournissant le **chlorhydrate du chlorure de N-(4-pyridyl) pyridinium** qui peut réagir avec des sels comme le sulfite de sodium, par attaque nucléophile de l'ion sulfite monosodique, pour conduire, dans ce cas, au sel de sodium de l'acide pyridine-4-sulfonique. Avec l'eau, il forme la 4-pyridone (§ 6.1.2).

L'acide hydroxylamine-O-sulfonique réagit avec de nombreux nucléophiles et plus particulièrement avec les amines primaires et secondaires pour donner des dérivés de l'hydrazine par déplacement du groupe hydrogénosulfate. Avec la pyridine,

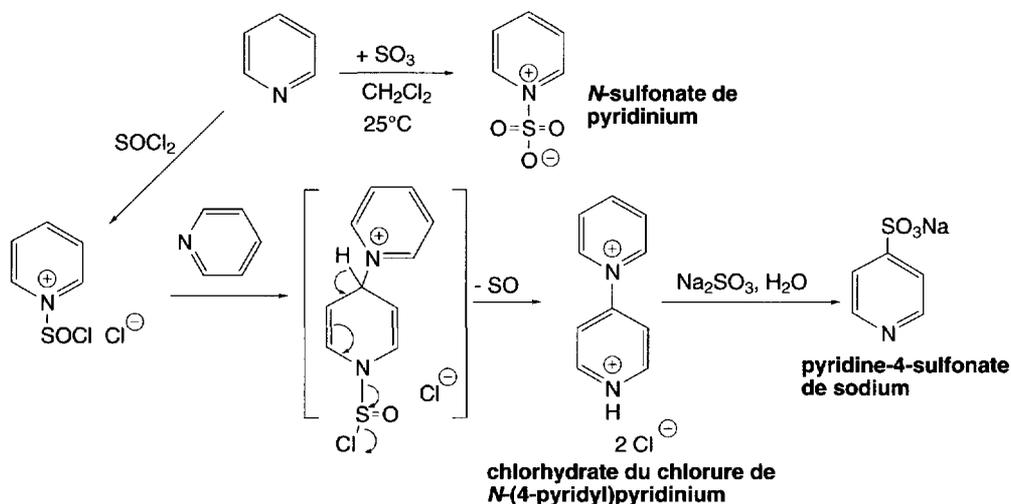


Schéma (6.40)

en présence de carbonate de potassium, il se forme d'abord un zwitterion amidure qui réagit avec l'acide iodhydrique pour donner l'**iodure de N-aminopyridinium**.

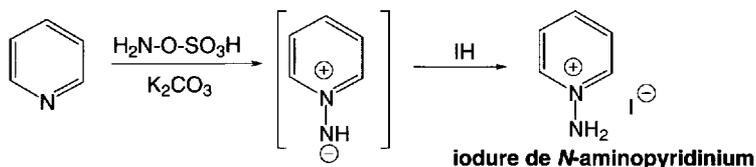


Schéma (6.41)

Les sels de nitronium comme le tétrafluoroborate de nitronium réagissent avec la pyridine pour conduire à des **sels de N-nitropyridinium** capables de nitrer les carbures aromatiques, à température ordinaire.

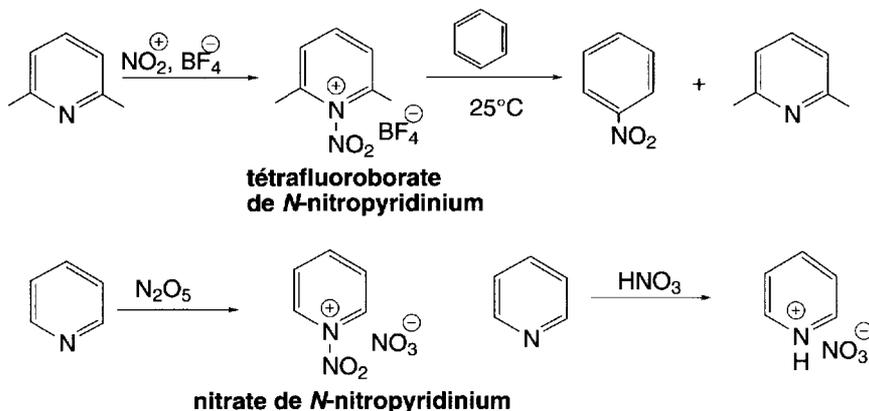


Schéma (6.42)

L'acide nitrique, seul, ne forme qu'un nitrate de pyridinium. Le pentoxyde d'azote produit un **nitrate de N-nitropyridinium**.

L'oxydation de l'azote pyridinique en *N*-oxyde est effectuée par les peroxyacides (le plus souvent, l'acide métachloroperbenzoïque) dans le chloroforme à 0 °C, ou par l'eau oxygénée dans l'acide acétique à 100 °C. Les **N-oxydes de pyridines** sont des composés à l'origine de nombreuses réactions qui font l'objet d'un paragraphe spécifique (§ 6.2.2).

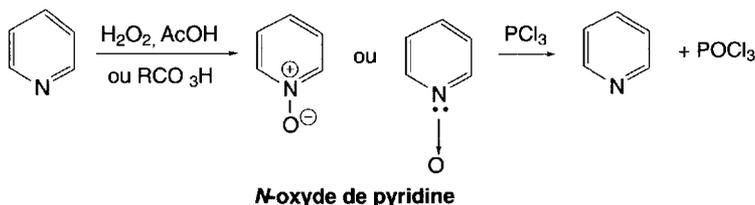


Schéma (6.43)

La réduction des *N*-oxydes de pyridine, en pyridine, est réalisée avec le trichlorure de phosphore, les phosphines, ou par hydrogénation en conditions douces.

c. Acylation de l'azote et réaction du bromure de cyanogène

Les chlorures d'acides réagissent facilement à 0 °C avec la pyridine (**A**) pour donner des chlorures de **1-acylpyridinium** qui, dans certains cas, sont isolables. Dans la plupart de ces réactions, ils sont utilisés immédiatement après leur formation, *in situ*, en présence d'un excès de pyridine anhydre, pour acyler des amines (avec formation d'amides), ou des alcools (avec formation d'esters) dans des conditions douces, évitant ainsi la présence d'halogénures d'hydrogènes libres dans le milieu susceptibles de provoquer des réactions secondaires non souhaitées (schéma 6.44).

Les chlorures d'acides arylsulfoniques réagissent de la même manière.

Les anhydrides forment aussi des complexes.

La **4-diméthylaminopyridine (DMAP)** est souvent utilisée pour activer les anhydrides (**B**). Il se forme un dérivé intermédiaire, un sel de 1-acylpyridinium qui réagit ensuite avec un nucléophile telle qu'une amine primaire ou secondaire pour former un amide.

La **4-(1-pyrrolidinyl)-pyridine (PPY)** est un catalyseur pour l'activation des réactions d'estérification entre des acides encombrés, peu réactifs et certains alcools (alcools tertiaires ou dérivés du cholestérol...), effectuée en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) comme déshydratant (**C**). Le composé intermédiaire dans la réaction entre acide et DCCI a une structure proche d'un anhydride (schéma 4.22). Le PPY a donc un rôle équivalent à celui de la DMAP.

Le **bromure de N-cyanopyridinium** est obtenu par réaction du bromure de cyanogène sur la pyridine (**D**).

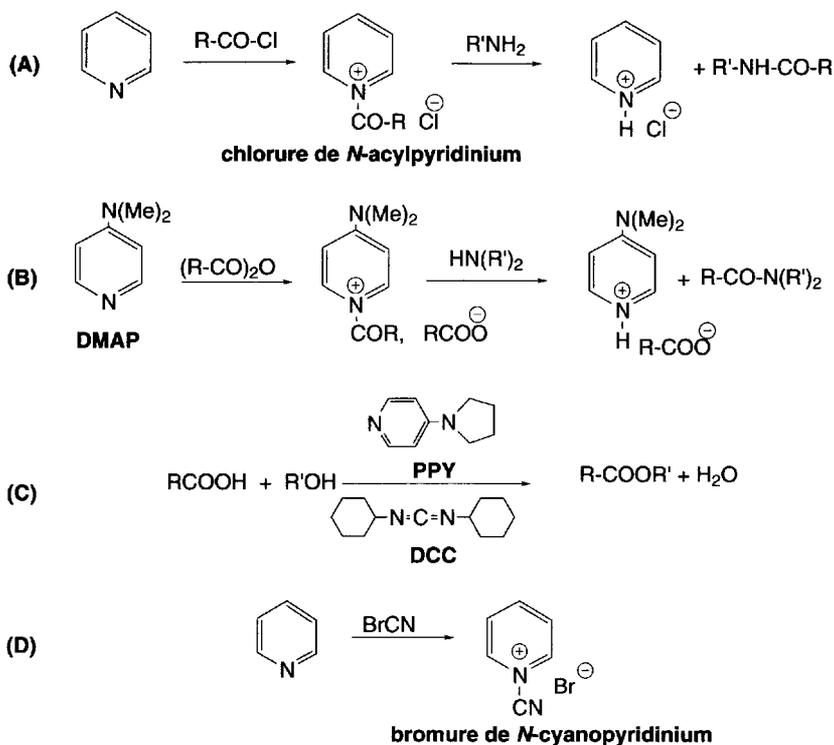


Schéma (6.44)

6.2.1.2 Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques

L'attaque des réactifs électrophiles sur la pyridine affecte d'abord l'azote avec formation d'ions pyridiniums, ce qui rend ces réactions encore plus difficiles. La pyridine se comporte avec les réactifs électrophiles comme le nitrobenzène sauf pour la nitration ou la sulfonation où les conditions sont particulièrement vigoureuses et analogues à celles utilisées pour le 1,3-dinitrobenzène (10^{15} fois moins réactif que le benzène). Dans la majorité des cas, les réactions avec les réactifs électrophiles sont orientées, presque exclusivement, en position 3 sur la pyridine.

Lorsqu'un groupe électrodonneur est présent en position 3, les substitutions par les réactifs électrophiles sont facilitées et elles sont orientées en position 2.

Certaines réactions classiques ne sont pas possibles. Généralement, c'est le cas des réactions d'alkylation ou d'acylation selon *Friedel et Crafts*, la nitrosation, ou la copulation avec des ions diazoniums.

La réaction de *Mannich* n'a pas lieu avec la pyridine, sauf si elle est substituée par des groupes électrodonneurs comme OH (la 3-hydroxypyridine conduit à un dérivé substitué en position 2).

Le *N*-oxyde de pyridine réagit quant à lui, dans des conditions plus douces et permet l'accès à des composés difficiles à préparer à partir de la pyridine elle-même.

a. Échange H/D

À température ordinaire aucun échange ne se fait en présence de $\text{DCl-D}_2\text{O}$. À $200\text{ }^\circ\text{C}$, il y a échange H/D en α de N.

b. Nitration

C'est une réaction très difficile.

À $370\text{ }^\circ\text{C}$, l'acide nitrique, en présence d'acide sulfurique concentré, conduit à la 3-nitropyridine (6 %) et à la 2-nitropyridine (0,5 %) (A).

La présence de groupes à effet inducteur donneur, comme les groupes méthyles, favorise la nitration mais conduit aussi à leur oxydation partielle. Les lutidines et collidines sont oxydées en acides correspondants. Ils sont décarboxylés en nitropyridines (B et C).

La présence d'atomes volumineux, comme le chlore, autour de l'azote, en positions 2 et 6, crée une gêne stérique à la formation de l'ion pyridinium. Associée à l'utilisation du tétrafluoroborate de nitronium, la nitration, dans ce cas, s'avère plus facile. Ainsi, la 2,6-dichloropyridine est nitrée avec un rendement de 77 % en position 3 (D).

Le retrait des groupes chloro est effectué par le cuivre en présence d'acide benzoïque à $180\text{ }^\circ\text{C}$.

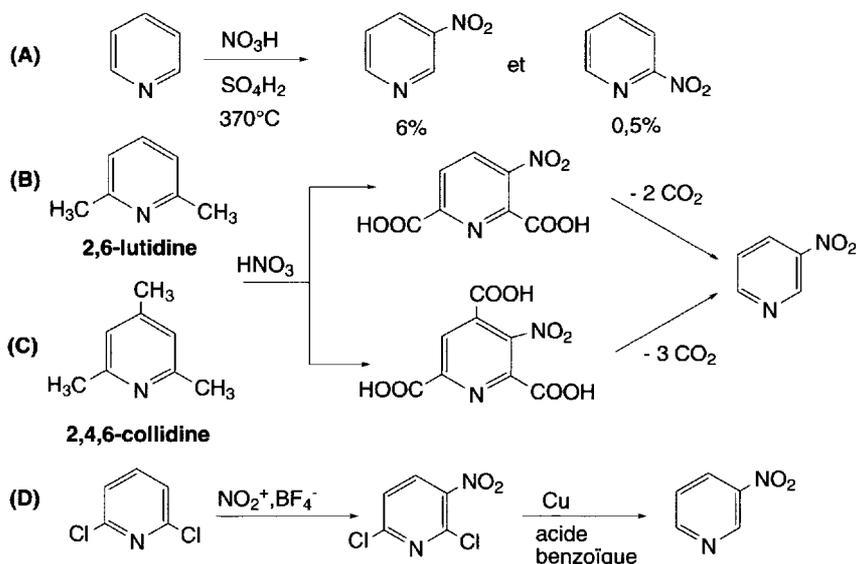


Schéma (6.45)

La présence d'un groupe hydroxy ou amino sur la pyridine facilite la nitration. La 2-hydroxypyridine (ou 2-pyridone) est nitrée en position 4 (E). La 4-aminopyridine est d'abord nitrée sur la fonction amine en *N*-nitroamine, laquelle se réarrange ensuite en 4-amino-3-nitropyridine (F). La réaction est effectuée par un mélange d'acide nitrique et sulfurique à $70\text{ }^\circ\text{C}$.

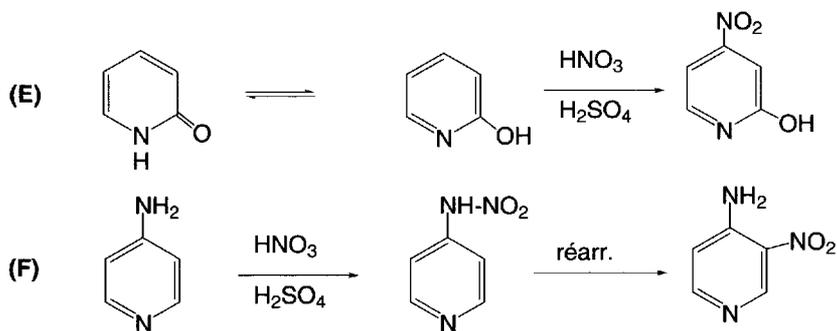


Schéma (6.46)

c. Sulfonation

À 320 °C, l'oléum (acide sulfurique saturé d'anhydride sulfurique) conduit à l'acide pyridine-3-sulfonique en très petites quantités (A). Il est transformé à 360 °C en acide pyridine-4-sulfonique. Le même résultat est obtenu en faisant la sulfonation à 360°.

La réaction a lieu à une température plus basse, autour de 220 °C en présence de sulfate mercurique, comme catalyseur. Il permet, soit une *N*-coordination en évitant la formation de l'ion pyridinium, soit une *C*-mercuration en facilitant la sulfonation : les rendements s'élèvent à 70 %.

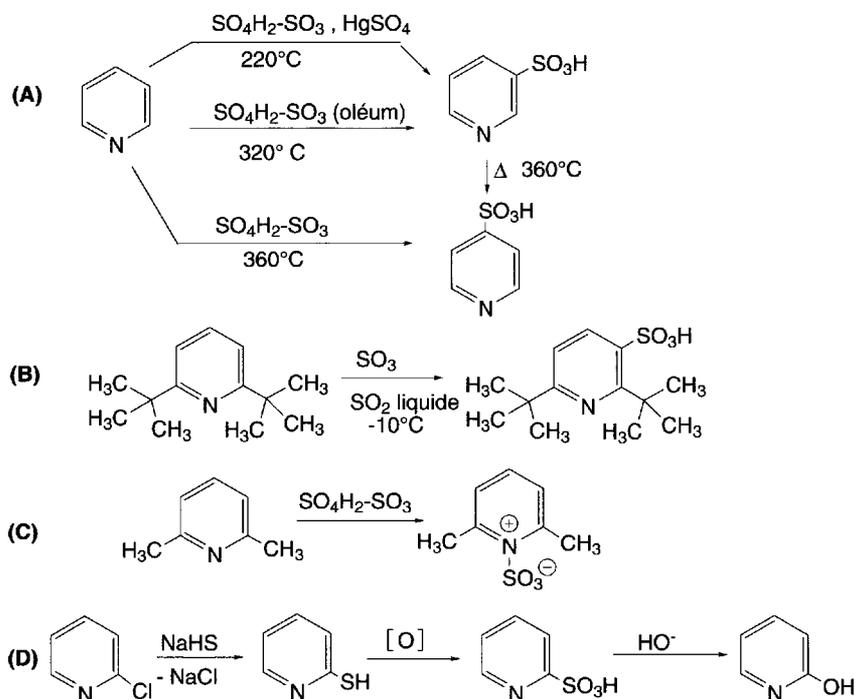


Schéma (6.47)

La présence de groupes volumineux comme les groupes *t*butyles en positions 2 et 6 empêchent la formation de l'ion pyridinium ce qui rend la sulfonation plus facile (**B**). La 2,6-di-*t*butylpyridine est sulfonée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, par l'anhydride sulfurique, en position 3.

La 2,6-lutidine n'est pas sulfonée par l'oléum sur le cycle, mais forme un sel avec cet anhydride (**C**).

Les acides pyridine-2 et -4-sulfoniques peuvent être préparés par oxydation des thiols correspondants, obtenus par action de l'hydrogénosulfure de sodium sur les pyridines monochlorées (**D**).

Le groupe SO_3H peut être facilement substitué par des groupes hydroxy ou cyano par action de la potasse ou du cyanure de potassium.

d. Halogénéation

Le brome dans l'oléum réagit sur la pyridine (**A**) pour donner la 3-bromopyridine avec un rendement supérieur à 80 %. Il se forme d'abord le pyridinium-1-sulfonate qui réagit ensuite avec le brome.

Le brome ou le chlore réagissent entre 200 et 300 $^{\circ}\text{C}$ (100 $^{\circ}\text{C}$ en présence de chlorure d'aluminium) (**B**) pour donner la 3-bromo ou 3-chloropyridine et la 3,5-dibromo ou 3,5-dichloropyridine. À des températures plus élevées, la substitution a lieu en position 2, puis en positions 2 et 6. Il s'agit alors de réactions radicalaires (§ 6.2.1.8)

En présence du complexe chlorhydrate de pyridine-palladium, le chlore et le brome réagissent à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner les 2-bromo et 2-chloropyridines (**C**).

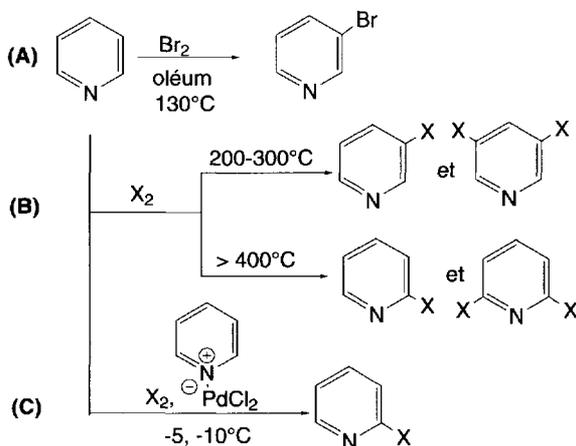


Schéma (6.48)

e. Mercuration

La pyridine forme un sel lorsqu'elle est traitée par une solution aqueuse d'acétate mercurique. Il est transformé à 180 °C en 3-acétoxymercuripyridine. En présence de chlorure de sodium le dérivé chloromercurique est obtenu.

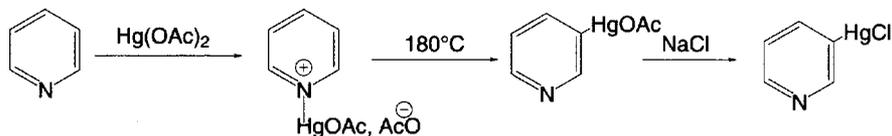


Schéma (6.49)

6.2.1.3 Réactions avec les réactifs nucléophiles

Contrairement aux réactions avec les réactifs électrophiles qui sont difficiles, voire parfois impossibles avec la pyridine, celles effectuées avec des réactifs nucléophiles sont nombreuses et facilitées par la présence de la liaison azométhine du cycle, à caractère électroattracteur, qui **oriente l'attaque en position 2, ou 6 puis en position 4** (ou l'inverse dans quelques cas), et très rarement en position 3. Cette attaque est suivie d'une perte d'un ion hydrure qui, le plus souvent, nécessite la présence d'un oxydant jouant le rôle d'accepteur.

Si un groupe partant comme le groupe chloro est présent en position 2 ou 4, l'attaque du nucléophile est plutôt orientée vers ces carbones avec retrait de ce groupe, car l'ion hydrure est un très mauvais groupe partant qui nécessite des conditions expérimentales plus vigoureuses pour être retiré.

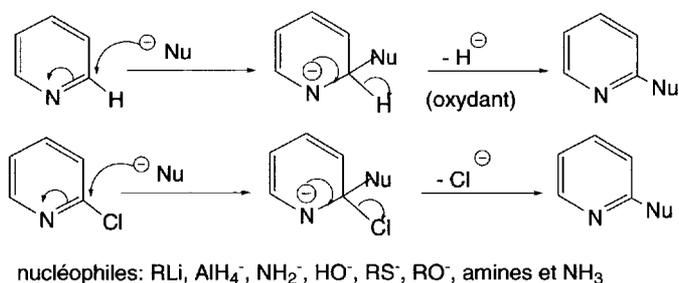


Schéma (6.50)

Aucune réaction n'est connue faisant intervenir un anion sulfure sur la pyridine, par contre quelques réactions ont été effectuées avec le *N*-oxyde de pyridinium.

a. Alkylation et arylation

L'addition d'alkyl ou d'aryllithium à la pyridine conduit à des sels de lithium de dihydropyridines (A) qui peuvent parfois être isolés. C'est le cas avec le phényllithium

(réaction effectuée à 0 °C). Ensuite, la perte d'une molécule d'hydrure de lithium par chauffage est possible, des pyridines substituées en résultent. Ces dernières sont aussi formées à partir des 1,2-dihydropyridines obtenues par addition d'acide dilué aux dérivés lithiés (B). L'oxydation par l'air les transforme en pyridines.

Les pyridines sont plus facilement alkylées par les organolithiens que par les organomagnésiens.

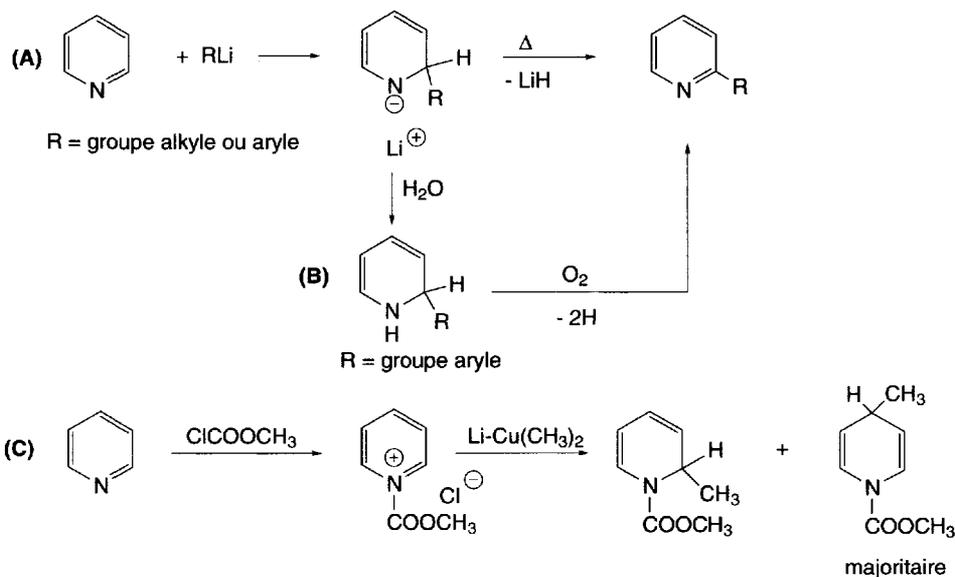


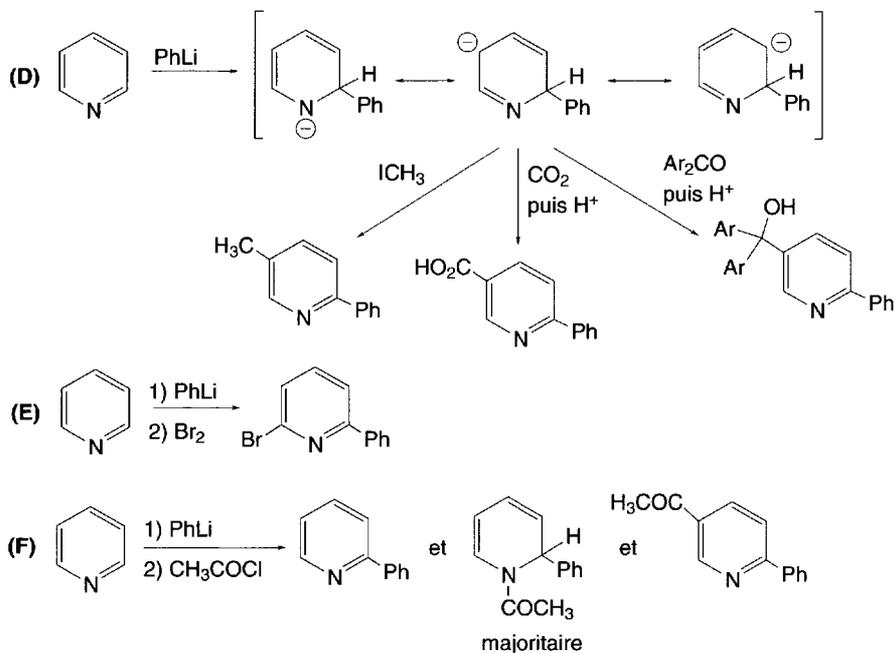
Schéma (6.51)

La réaction peut se répéter 3 fois et successivement aux positions 2, 6 et 4. C'est le cas du *t*butyllithium qui forme la 2,4,6-tri*t*butylpyridine. Si la position 2 est déjà occupée, l'attaque du nucléophile a toujours lieu en position 6. Lorsqu'un substituant est présent en position 3, l'attaque est orientée vers la position 2.

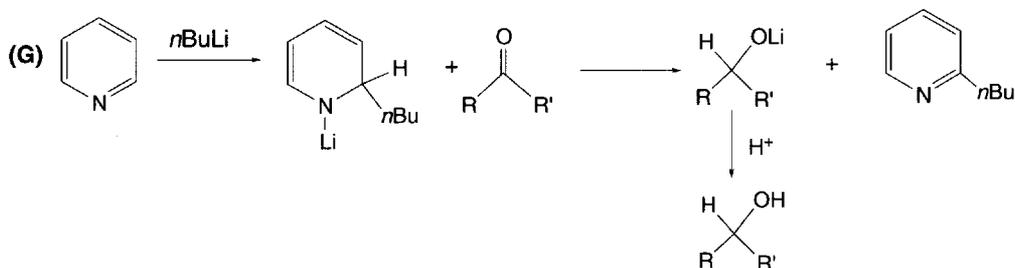
Si la quaternisation de la pyridine par un réactif adéquat (sels de *N*-acylpyridinium ou leurs dérivés) a été effectuée préalablement à l'attaque du dérivé organométallique (C), la réaction est facilitée. Il suffit ensuite de déprotéger l'azote pour permettre une réaromatisation du cycle. Dans le cas présenté dans le schéma 6.51, c'est la dihydropyridine substituée en position 4 qui est majoritaire.

La *N*-lithio-2-phényl-1,2-dihydropyridine obtenue par addition de phényllithium à la pyridine se prête à de nombreuses réactions avec l'iodure de méthyle, l'anhydride carbonique, ou l'acétophénone pour donner des dérivés de substitution en position 5 (D). L'action du brome fournit un dérivé bromé en position 6 (E).

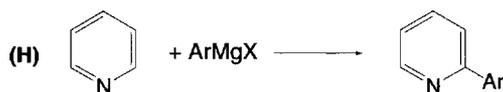
Le chlorure d'acétyl réagit de manière préférentielle sur l'azote (F). Si le caractère électrophile du chlorure d'acide augmente, la réaction s'oriente en position 5, c'est le cas du chlorure de trifluoroacétyl. Des mélanges d'isomères sont presque toujours obtenus.



La *N*-lithio-2-*n*butyl-1,2-dihydropyridine a un caractère réducteur. En présence de cétones, un alcool secondaire est produit (G).



L'alkylation par les organomagnésiens est peu utilisée car elle est peu régiosélective (toutefois, les substitutions en position 2 sont souvent majoritaires) et les rendements sont très faibles. Des réactions secondaires radicalaires complexes peuvent conduire, en particulier, à des pyridines substituées en position 4.



Au contraire, l'arylation par un bromure d'arylmagnésium donne de bons résultats. Elle est régiosélective (position 2 uniquement) (H).

b. Amination

C'est la **réaction de Chichibabine ou Tchichibabine**.

L'action de l'amidure de sodium, de potassium, ou de baryum sur la pyridine conduit à la 2-aminopyridine. La réaction peut être effectuée à sec mais plus souvent dans des solvants aromatiques à l'ébullition, comme le toluène, ou la *N,N*-diméthylaniline, à une température supérieure à 100 °C (conditions hétérogènes). Elle peut aussi avoir lieu à basse température en présence d'amidure de sodium, en conditions homogènes, dans un solvant adéquat (conditions optimales).

La réaction débute par l'attaque de l'anion amidure en α de l'azote ce qui forme un sel sodique de 2-amino-1,2-dihydropyridine. Ce sel élimine une molécule d'hydrogène avant que l'addition d'eau libère la 2-aminopyridine. L'aromatisation est facilitée par la présence d'oxydant comme le permanganate de potassium. Ce mécanisme est sujet à de nombreuses controverses, des variantes existent. La seule certitude est la formation du sel de 2-amino-1,2-dihydropyridine et l'évolution d'hydrogène.

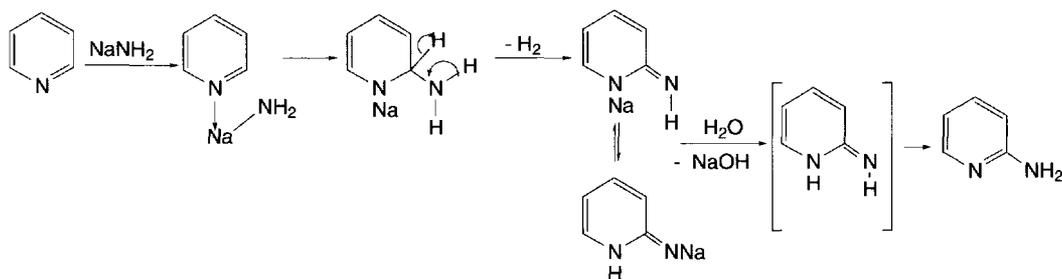


Schéma (6.52)

Les groupes OH, SO₃Na, ou CONH₂ en position 2 ou 6 de la pyridine peuvent être substitués par le groupe amino.

Les 2-, et 4-alkylpyridines sont aminées avec difficulté car l'amidure réagit d'abord sur la chaîne aliphatique ce qui conduit à un carbanion, lequel diminue la réactivité de la molécule vis-à-vis d'un réactif nucléophile. Les 3-alkylpyridines sont toujours aminées en position 2.

La **réaction de Chichibabine** n'est pas spécifique de la pyridine, et de nombreux autres hétérocycles azotés aromatiques sont aminés par les amidures alcalins (benzimidazole, isoquinoléine, acridines, phénanthridines, et avec des conditions plus dures, les quinoléines, les pyrazines, les pyrimidines, et les thiazoles).

Les 3-halopyridines réagissent avec l'amidure de potassium à - 30 °C selon un mécanisme S_N(EA) (Substitution nucléophile-Elimination-Addition), en éliminant d'abord une molécule d'halogénure d'hydrogène avec formation de **3,4- et 2,3-pyridines** lesquelles additionnent ensuite une molécule d'ammoniac pour conduire aux

3-, et 4-aminopyridines, dans un rapport de 1/2. Si la réaction est effectuée dans un autre milieu que l'ammoniac, par exemple dans une amine primaire ou secondaire, c'est elle qui agit comme nucléophile et qui substitue la pyridine. Les 2-aminopyridines sont quasiment absentes du mélange. Il a été démontré que la formation de la 3,4-pyridyne est favorisée.

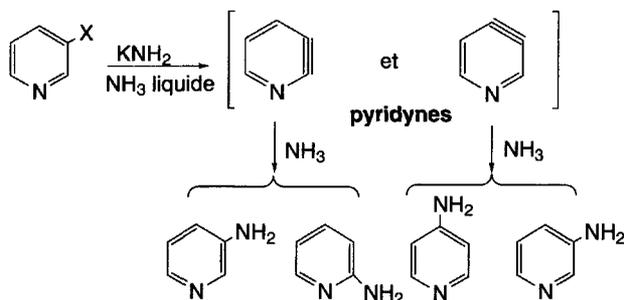


Schéma (6.53)

c. Hydroxylation

Les réactions de la potasse ou de la soude avec la pyridine (A) se font dans des conditions plus vigoureuses qu'avec l'amidure de sodium car l'ion HO^- est un réactif nucléophile plus faible que l'ion amidure H_2N^- .

Après acidification de l'anion formé, et oxydation de la 2-hydroxy-1,2-dihydropyridine qui en résulte, la 2-pyridone est obtenue avec un faible rendement.

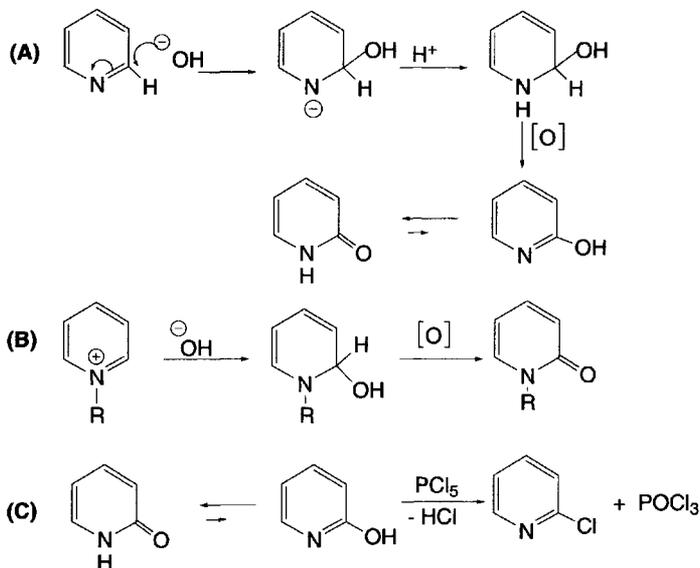


Schéma (6.54)

Ces réactions se font beaucoup plus facilement avec les sels de pyridinium (**B**).

La 2-pyridone, sous l'action du pentachlorure de phosphore, conduit à la substitution de OH de la forme tautomère par Cl, ce qui permet l'obtention de 2-chloropyridine (**C**).

d. Retrait de groupes partants sous l'action de réactifs nucléophiles

Quand un groupe électroattracteur est en position α ou γ , mais pas en position β , il peut être substitué par un réactif nucléophile selon un mécanisme d'addition-élimination. Les γ -halopyridines sont très réactives et plus particulièrement les dérivés fluorés. Les dérivés nitrés et alcoxysulfonylés se prêtent facilement à ces réactions. La 4-chloropyridine additionne un ion méthylate avant d'éliminer un ion chlorure pour former la 4-méthoxypyridine (**A**).

La 3,4-dibromopyridine subit uniquement une substitution par un groupe amino en position 4 sous l'action de l'ammoniac ce qui démontre la faible réactivité du brome en position 3 (**B**). L'alkylation en position 2 par un organolithien est très facile à partir d'une 2-halopyridine (**C**).

La réaction communément appelée S_N ANRORC (Addition of Nucléophile, Ring Opening, Ring Closure) consiste à faire réagir l'amidure de sodium, le nucléophile, sur un dérivé pyridinique 2-bromé. Le retrait de l'ion bromure est accompagné de l'ouverture du cycle. Cet intermédiaire se cyclise en pyrimidine (**D**).

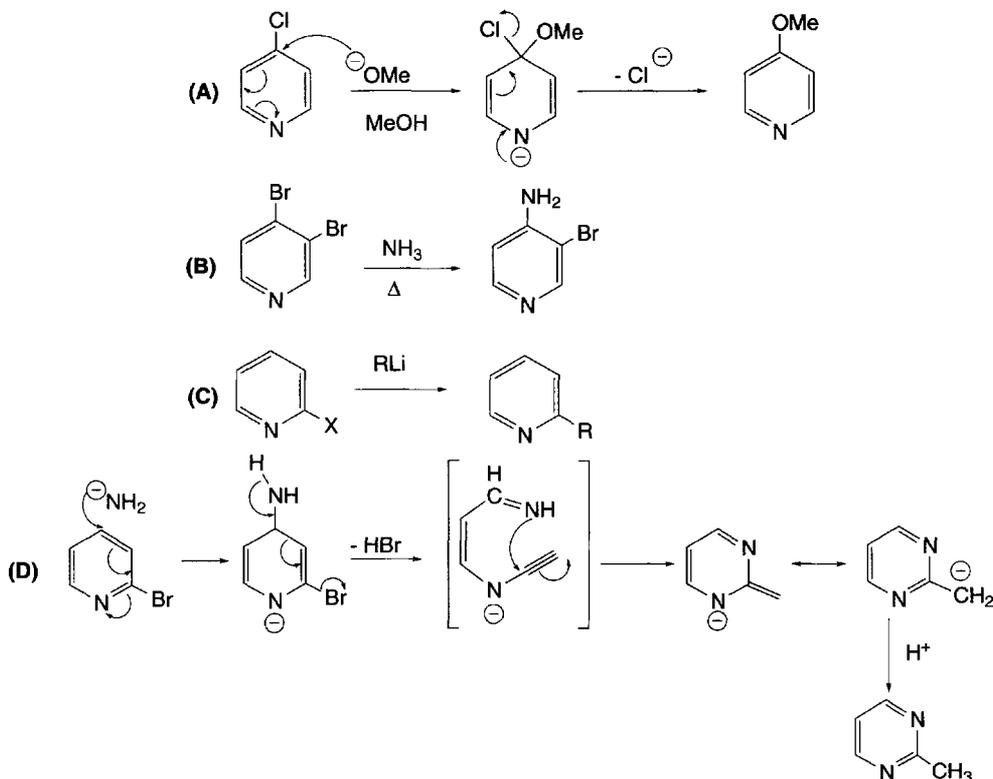


Schéma (6.55)

e. Formations et réactions des organolithiens

Les dérivés lithiens sont obtenus soit par échange brome-métal dans l'éther à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, soit par action de *n*butyllithium à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans l'éther pour les dérivés bromés en position 4. Pour les dérivés bromés en position 3, la réaction est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A). Ces dérivés lithiés donnent naissance à des carbanions qui réagissent avec les cétones, nitriles... permettant la préparation de nombreux dérivés pyridiniques. Un exemple est donné avec l'acétophénone.

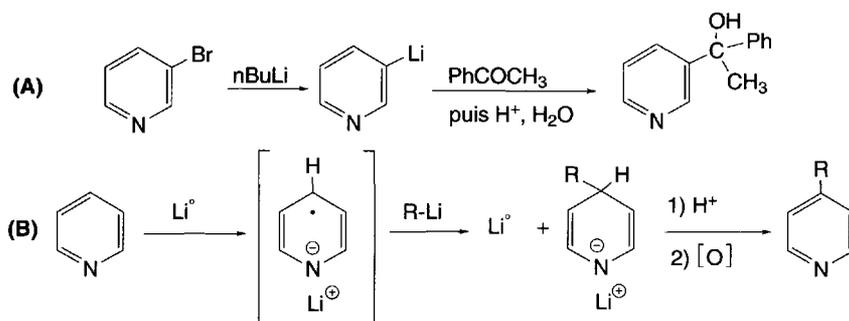


Schéma (6.56)

Les alkyllithiens, en présence de lithium (B) (ou les organomagnésiens, en présence de magnésium), s'additionnent sur la pyridine selon un mécanisme faisant intervenir un radical-anion qui réagit immédiatement sur l'organolithien pour libérer le lithium métal et un dérivé alkylé de 1,4-dihydropyridine *N*-lithié. L'acidification et une oxydation douce permettent d'obtenir la 4-alkylpyridine. Ces réactions sont régiosélectives car seules les 4-alkylpyridines sont obtenues. L'action des organolithiens, seuls, sur la pyridine, conduit uniquement aux 2-alkylpyridines (§ 6.2.1.3a)

6.2.1.4 Réactions catalysées par le palladium

Les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium sont nombreuses.

La 4-chloropyridine réagit avec l'acide (3,4-diméthoxyphényl) boronique pour former, selon les conditions de la réaction de *Suzuki*, la 4-(3,4-diméthoxyphényl) pyridine (A). La 3-iodopyridine mise en présence d'éthoxy (tributylstannyl)acétylène forme la 3-éthoxyéthynylpyridine selon la réaction de *Stille* (B). Le chlorure de benzylzinc permet d'accéder à un mélange de 2-benzyl-6-chloropyridine et de 2,6-dibenzylpyridine par réaction de *Negishi* avec la 2,6-dichloropyridine (C). La réaction de *Heck* a été effectuée entre la 2-chloro-3-pivaloylamidopyridine et le styrène (D).

La 2-benzoylpyridine peut être préparée par une double réaction de *Suzuki* et de carbonylation à partir de la 2-iodopyridine et d'acide phénylboronique (E). La 2,6-dibromopyridine réagit avec le triméthylsilylacétylène pour donner un composé diacétylénique disubstitué par des groupes triméthylsilyles qui peuvent être extraits par la potasse pour conduire à la 2,6-diéthynylpyridine (F).

L'alkylation ou l'arylation de la pyridine ou de ses dérivés peut aussi être effectuée par des réactions radicalaires (§ 6.2.1.8).

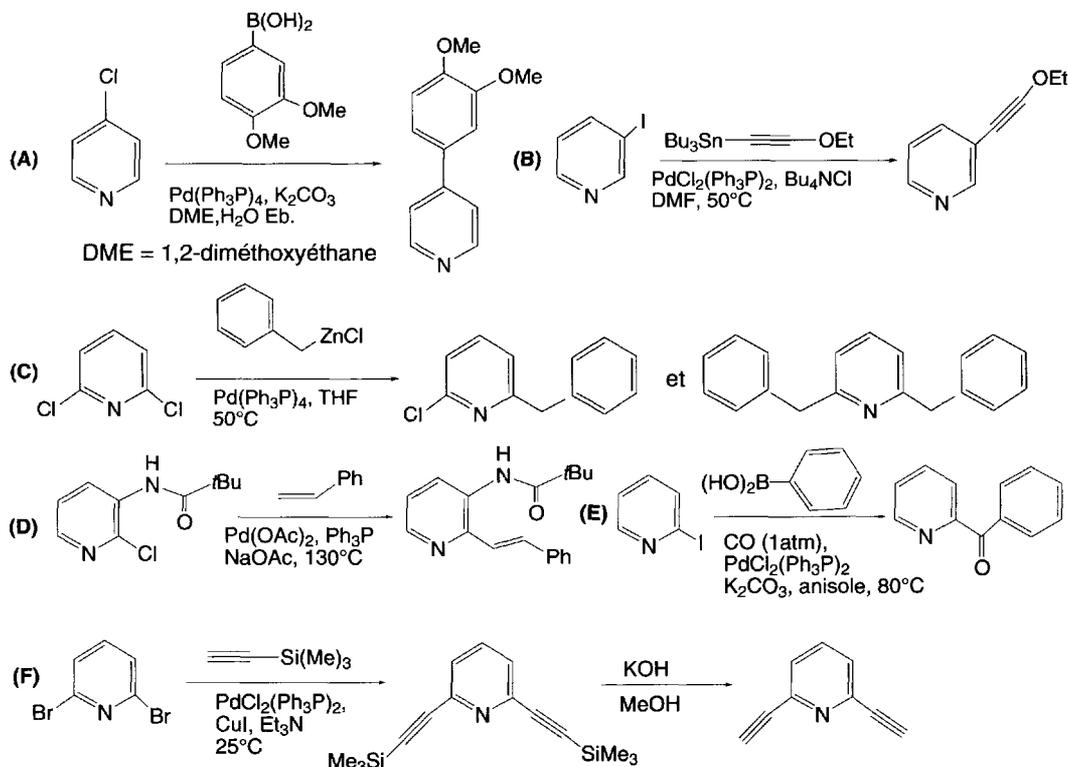


Schéma (6.57)

6.2.1.5 Réactions des chaînes latérales

a. Groupes CH_3 , NH_2 et OH

Les pyridines qui portent les groupes CH_3 , NH_2 ou OH en position 2 ou 4, soumises à l'action d'une base, conduisent à des anions ou des carbanions. Ces derniers, facilement formés, sont à l'origine de nombreuses réactions.

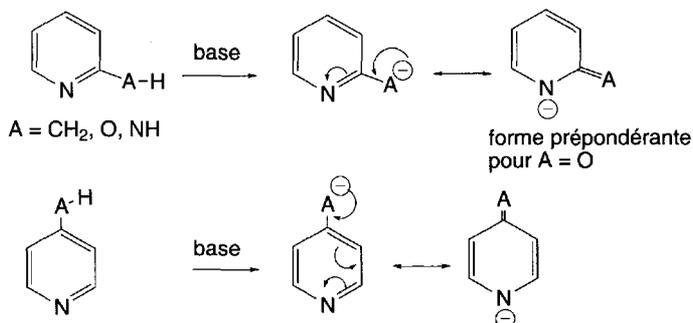


Schéma (6.58)

Ainsi, les 2-, et 4-picolines, sous l'action d'une base forment des anions dérivés d'énamines cycliques (schéma 6.59) (A). Celui, dérivé de la 2-picoline, réagit avec le formaldéhyde, pour donner un alcool (B). Par déshydratation, il conduit à un composé vinylique. La même réaction effectuée avec la 4-picoline et un excès de formaldéhyde produit un triol (C).

La 2-picoline réagit avec l'acétaldéhyde, en présence de soude, à chaud, pour donner la 2-propénylpyridine (D).

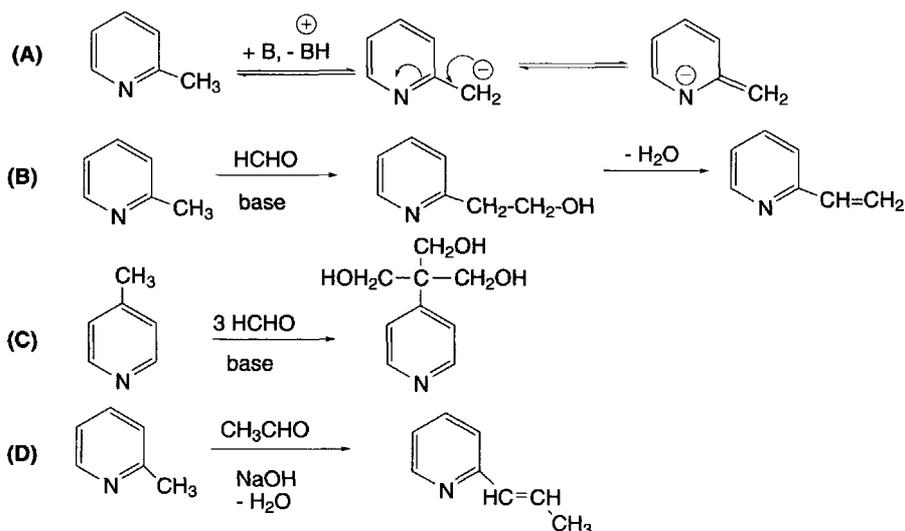


Schéma (6.59)

L'action de l'amidure de sodium, suivie de l'addition d'iodure de méthyle, sur la 2-, ou la 4-picoline a pour résultat dans les deux cas, la formation respective de 2-, ou 4-éthylpyridine (E). L'addition d'une cétone au dérivé sodé conduit à un alcool tertiaire (F). En présence de phényllithium, l'anion résultant réagit avec l'anhydride carbonique pour former l'acide correspondant, après acidification du sel (G).

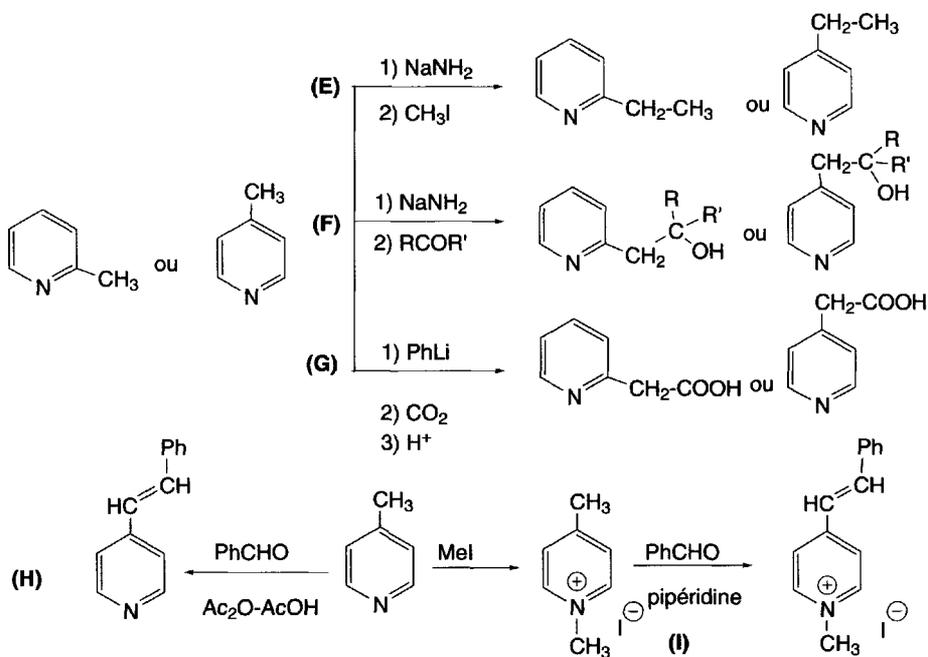
La 4-picoline est condensée avec le benzaldéhyde par chauffage en présence d'acide acétique et d'anhydride acétique (H).

Ces réactions sont facilitées avec les sels d'alkylpyridinium et les *N*-oxydes de pyridines.

Ainsi, le sel de pyridinium *N*-méthylé de la 4-picoline se condense avec le benzaldéhyde, dans la pipéridine, en conditions plus douces, en raison de l'augmentation du caractère acide des hydrogènes portés par le groupe *C*-méthyle (I).

Les 2-, et 4-aminopyridines sont en équilibre avec leur forme tautomère pyridone-imine respective, mais dans la plupart des cas, elle est peu présente (J).

En présence d'une base forte comme l'amidure de sodium, le groupe amino est alkylé par un halogénure d'alkyle (K). En l'absence de cette base, il y a *N*-alkylation (L). Les chlorures d'acides réagissent sur le groupe amino en présence de triéthylamine (M).



L'acide nitreux substitue le groupe amino en position 2 par un groupe hydroxy, ce qui conduit à une 2-pyridone (N). En présence d'un acide fort comme l'acide bromhydrique, le groupe hydroxy est lui-même substitué par un atome de brome (O).

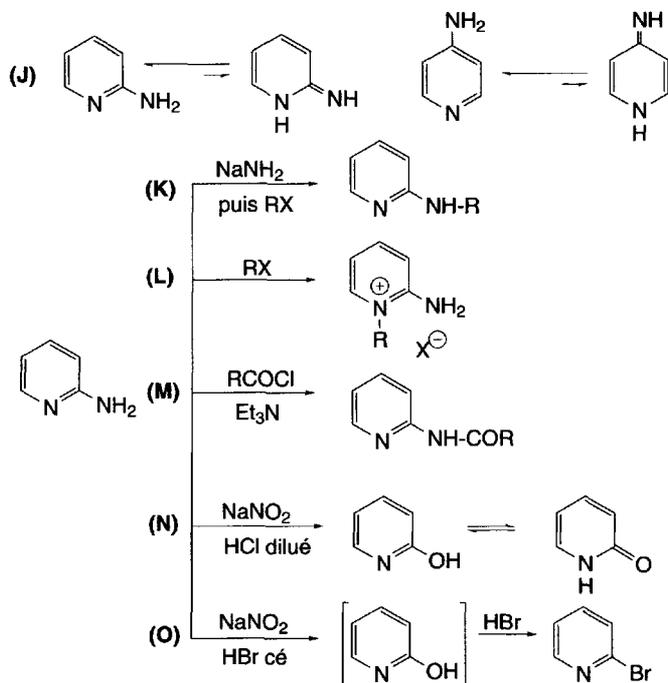
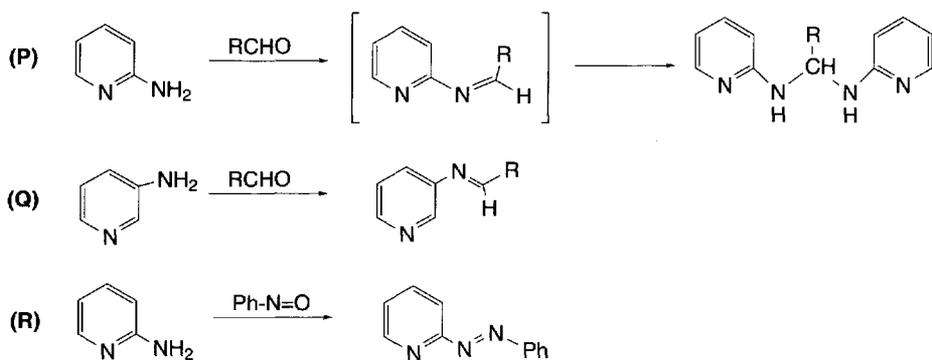


Schéma (6.60)

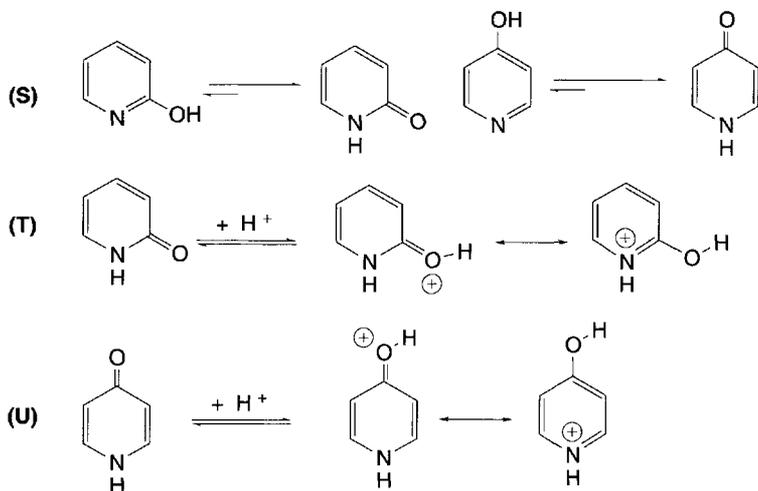
Les aldéhydes forment des bases de *Schiff* avec les 2-aminopyridines, mais ce sont des composés instables qui se transforment en bis (pyridylamino) alcanes (**P**). En revanche, la même réaction effectuée avec les 3-aminopyridines conduit à des bases de *Schiff* stables (**Q**).

Le nitrosobenzène se condense avec les 2-aminopyridines pour former une azopyridine (**R**).



Dans l'équilibre entre les deux formes tautomères hydroxypyridine-pyridone, la pyridone est largement prépondérante (**S**).

Leur protonation est orientée sur l'oxygène et non sur l'azote. Cela résulte de la stabilisation par les formes mésomères correspondantes (**T** et **U**).



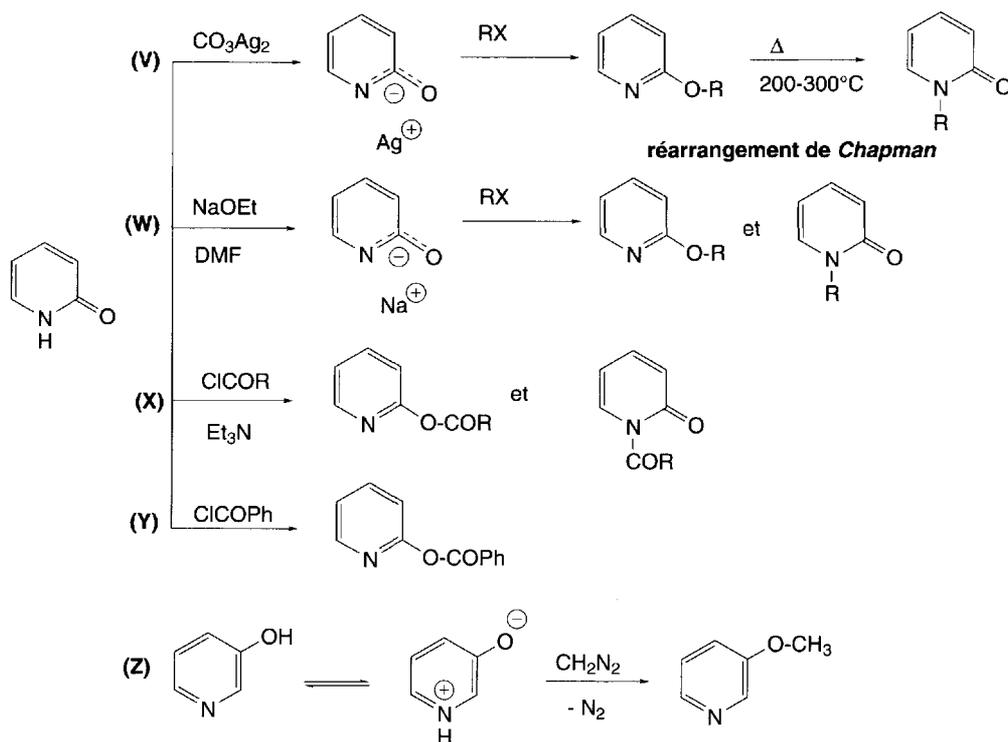
Leur *O*-alkylation nécessite la formation préalable d'un sel d'argent avec le carbonate d'argent. L'ion ambident correspondant oriente l'alkylation sur l'oxygène (**V**). En présence d'éthylate de sodium dans le diméthylformamide, l'alkylation par un halogé-

nure d'alkyle n'est pas régiosélective et un mélange de composés *N*-, et -*O*-alkylés en est le résultat (**W**).

Les dérivés *O*-alkylés se comportent comme des imidates et, par chauffage, se réarrangent en dérivés *N*-alkylés, selon le *réarrangement de Chapman*.

Les chlorures d'acides aliphatiques conduisent aussi à des mélanges de composés *N*-, et *O*-acylés qui sont en équilibre en quantités égales (**X**). Le chlorure de benzoyle réagit avec les 2 et 4-pyridones en formant seulement les dérivés *O*-benzoylés (**Y**). Il en est de même pour la 3-hydroxypyridine.

La 3-hydroxypyridine se comporte comme un phénol et permet la plupart de leurs réactions. Elle est facilement *O*-méthylée par le diazométhane (**Z**).



b. Groupes carbonés autres que le groupe méthyle

Si le groupe alkyle en position 2 ou 4 du cycle possède un hydrogène sur le carbone lié au cycle, cet hydrogène a un caractère acide qui permet les réactions présentées pour le groupe méthyle.

Si ce groupe est en position 3, la déprotonation devient difficile car l'anion qui peut en résulter n'est pas stabilisé par résonance comme le sont les anions des isomères substitués en positions 2 et 4.

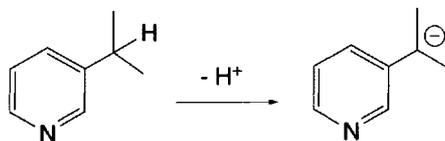


Schéma (6.61)

c. Groupe formyle en position 2 ou 4

Ces aldéhydes sont particulièrement réactifs en raison de la présence du groupe azométhine de l'hétérocycle qui rend plus électrophile le carbone du carbonyle.

d. Groupe carboxyle

Les acides pyridinecarboxyliques sont issus de l'oxydation de méthylpyridines. Ils sont en équilibre avec leur forme zwitterionique (A). Ces acides sont plus facilement décarboxylés que les acides benzoïques correspondants et selon l'ordre de facilité suivant : $\beta \ll \gamma < \alpha$. Les zwitterions qui correspondent aux acides en positions α et γ perdent une molécule d'anhydride carbonique pour conduire à un ylure (B). La présence durant la décarboxylation d'un aldéhyde comme le benzaldéhyde conduit à un alcool.

La décarboxylation des acides dérivés de la pyridine et qui ont un groupe carboxyméthyle en α ou β s'effectue via un zwitterion (C).

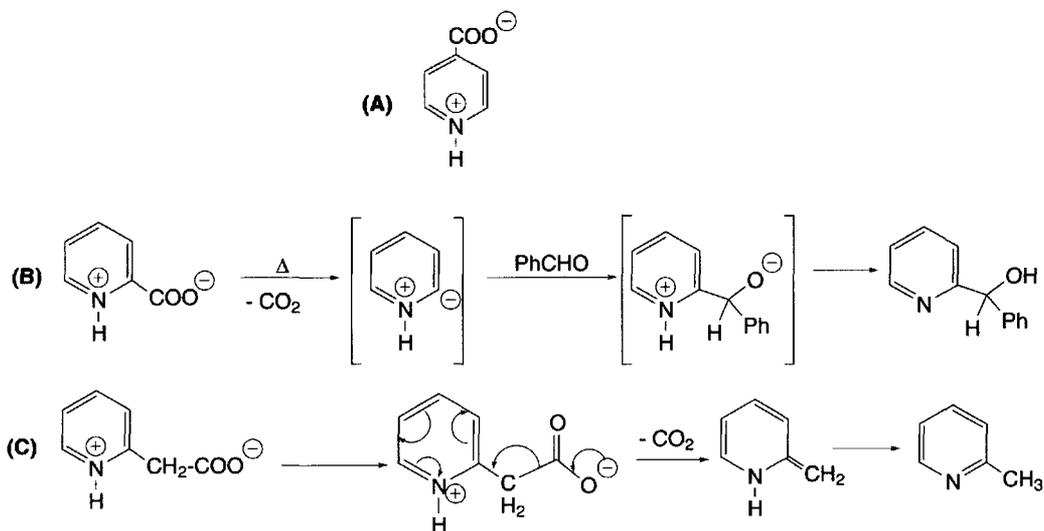


Schéma (6.62)

Presque toutes les réactions classiques spécifiques de la fonction acide sont possibles. La formation de chlorure d'acide est effectuée par le chlorure de thionyle. Ce chlorure d'acide peut réagir avec des sels alcalins d'acides carboxyliques pour la pré-

paration d'anhydrides, ou effectuer des réactions de *Friedel* et *Crafts* avec le benzène. Les acides pyridinecarboxyliques sont estérifiés en présence d'acide sulfurique. Ces esters se prêtent à toutes les réactions classiques : formation d'amides (qui peuvent être déshydratés en nitriles ou transformés en amines par l'hypochlorite de sodium), d'alcool par réduction avec l'hydruure de lithium aluminium, réaction de *Claisen* avec d'autres esters...

e. Groupe vinyle en position 2 ou 4

Ces composés se comportent comme l'acrylonitrile vis-à-vis des réactifs nucléophiles (amines, carbanions) en donnant des réactions d'addition de *Michaël*.

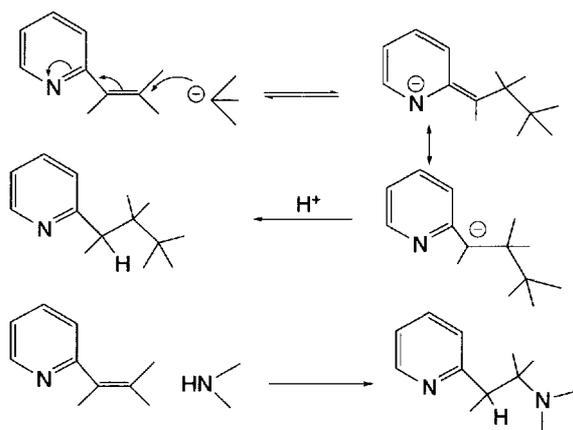


Schéma (6.63)

6.2.1.6 Oxydations

Le solvant le plus utilisé pour effectuer des réactions d'oxydation en chimie organique est la pyridine. Cette molécule résiste particulièrement bien aux conditions expérimentales des réactions d'oxydation effectuées avec des réactifs à caractère acide (§ 6.2.1.1). Toutefois, elle est oxydée par le permanganate de potassium en présence de potasse (à 100 °C) en libérant du gaz carbonique, réaction identique à celle du benzène dans les mêmes conditions.

Si la pyridine est substituée par des groupes alkyles, ce sont eux qui sont d'abord oxydés (par exemple, le groupe méthyle de la 2-picoline est oxydé en groupe COOH par le permanganate de potassium en conditions douces ou mieux, par l'oxygène dans le diméthylformamide en présence de tbutylate de potassium) (A).

L'ozonolyse affecte les 3 doubles liaisons en donnant, après hydrolyse des ozonides (B), les composés cétoniques et acides correspondant (C et D) aux ruptures des doubles liaisons des deux formes limites non chargées du composé.

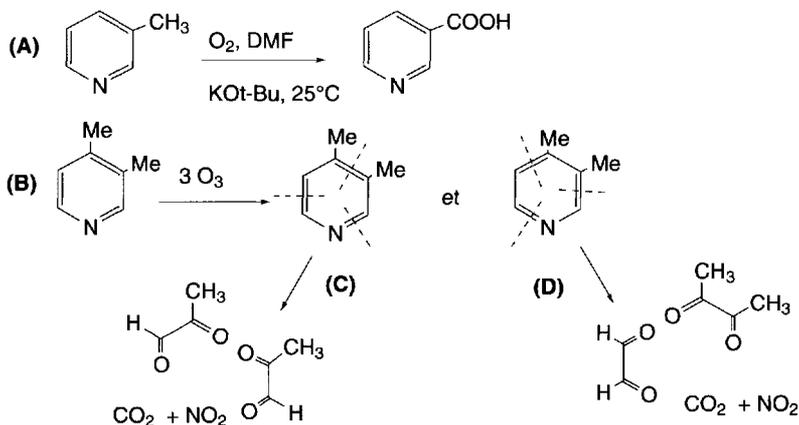


Schéma (6.64)

6.2.1.7 Réductions

Contrairement au benzène, les pyridines sont très facilement réduites. L'hydruure de lithium aluminium réagit avec 4 molécules de pyridine en additionnant avec chacune d'elles un ion hydruure pour former un aluminat, constitué d'anions 1,3-dihydro-1-pyridyles et de 1,2-dihydro-1-pyridyles. Cet aluminat a été utilisé comme agent réducteur. L'addition d'acide libère seulement des 1,4-dihydropyridines. Le mécanisme fait intervenir des échanges d'ions hydruures entre les 4 ligands de l'aluminium.

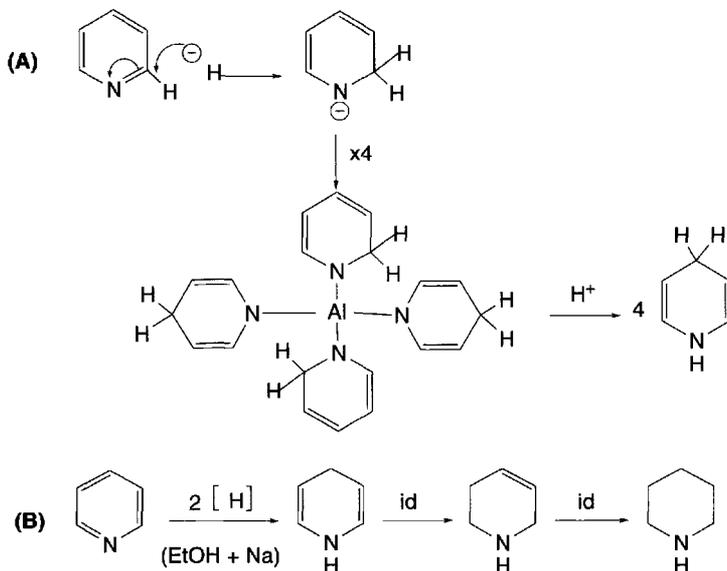


Schéma (6.65)

L'hydrogène naissant obtenu par action du sodium sur l'éthanol conduit à une réduction progressive de la pyridine en 1,4-dihydropyridine puis en Δ^3 -tétrahydropyridine et enfin en pipéridine.

L'hydrogénation catalytique en milieu faiblement acide à 25 °C, en présence de platine, ou en milieu faiblement basique avec Ni-Al, fournit la pipéridine.

Le borohydrure de sodium n'a pas d'action sur la pyridine. À l'opposé, il réduit les sels de pyridinium et les pyridines substituées par un groupe électroattracteur.

6.2.1.8 Réactions radicalaires

De nombreuses réactions radicalaires dont les **réactions de Minisci** permettent l'accès à des dérivés alkylés, arylés, acylés...

a. Réactions des radicaux méthyles et phényles

La substitution de la pyridine et de ses dérivés par des radicaux libres est orientée le plus souvent en position 2 mais elle est peu régiosélective. La méthylation en milieu acide donne 13 fois plus de dérivé 2-méthylé que de 4-méthylé. Les radicaux méthyles sont fournis par chauffage du peroxyde d'acétyle (**A**), du tétracétate de plomb, du peroxyde de *t*butyle (**B**) ou par l'électrolyse de l'acide acétique.

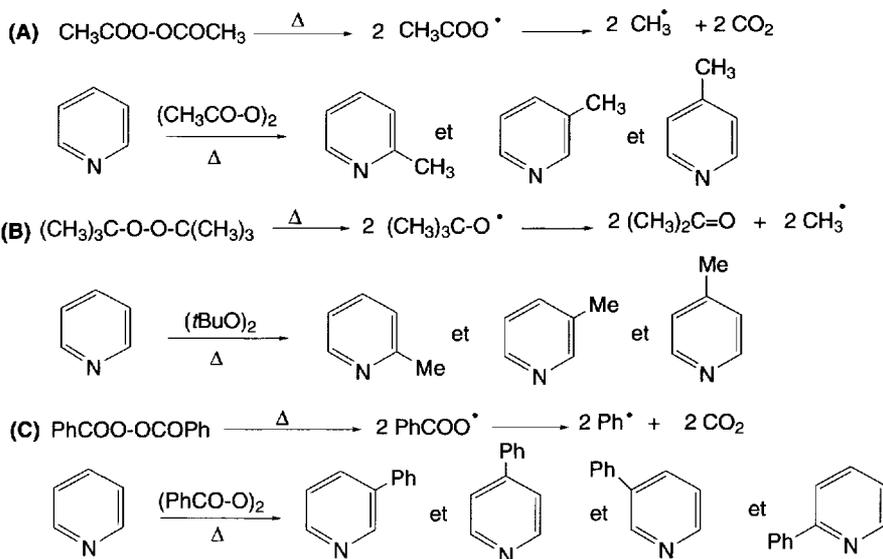


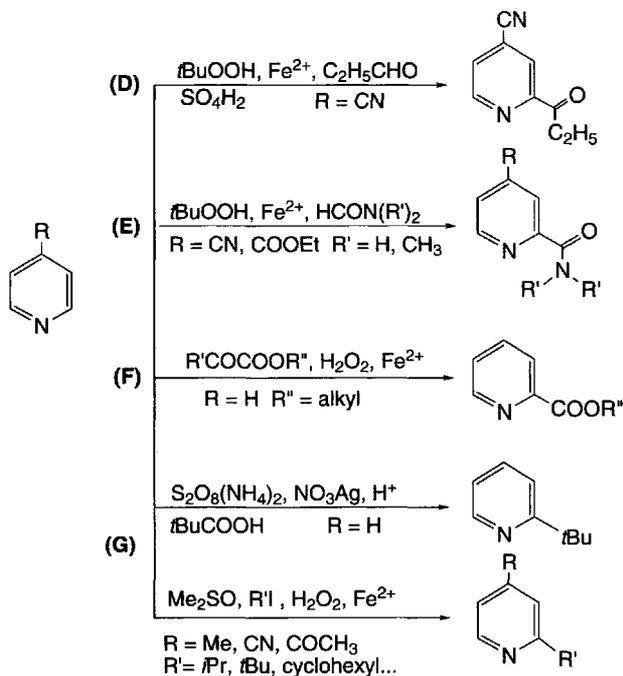
Schéma (6.66)

Les radicaux phényles sont issus du chauffage du peroxyde de benzoyle (**C**), du tétrabenzate de plomb, du chlorure de phényldiazonium ou de ses dérivés en milieu basique (réaction de *Gomberg*), du *N*-nitrosoacétanilide, ou de l'électrolyse de l'acide benzoïque. La benzoylation fait appel au tétraphénylacétate de plomb. La présence de substituants sur le cycle pyridinique influence à la fois l'orientation de la réaction et le rendement global (toujours inférieur à 50 %). Quelques résultats de ces réactions sont donnés dans le tableau 6.1.

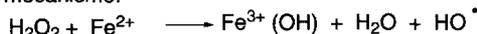
Tableau 6.1

$\text{R} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \xrightarrow[-\text{H}\cdot]{\text{R}\cdot} \text{R} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{R}'$					
R	R'	Réactif	Substitution		
			α	β	γ
H	Me	(CH ₃ COO) ₂	63	20	17
	–	(tBuO) ₂	62	23	15
	–	(tBuO) ₂ , HOAc, HCl	93	–	7
	Ph	(PhCO ₂) ₂	54	32	14
	–	(PhCO ₂) ₂ , HOAc, HCl	65	4	31
	–	Pb(OCOPh) ₄	52	33	15
	–	PhN=N ⁺ , Cl ⁻	51	30	19
2-Me	–	(PhCO ₂) ₂ , HOAc, HCl	–	8	41
3-Me	–	<i>idem</i>	42	–	34
4-Me	–	<i>idem</i>	86	14	–

b. Réactions de Minisci



mécanisme:

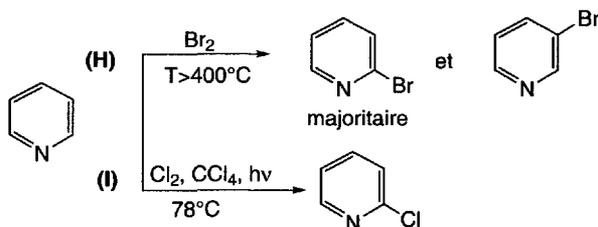


La réaction de *Friedel et Crafts* étant impossible avec les pyridines, l'acylation des ions pyridinium par des radicaux nucléophiles acyles libérés par les réactions de *Minisci* (**D**, **E**, **F**) est une méthode très utile. Elle permet aussi l'alkylation de la pyridine ou de ses dérivés par les groupes alkyles en position 2 (**G**). Les mécanismes de ces réactions sont présentés au § 2.1. Les rendements sont souvent élevés.

c. Halogénations radicalaires

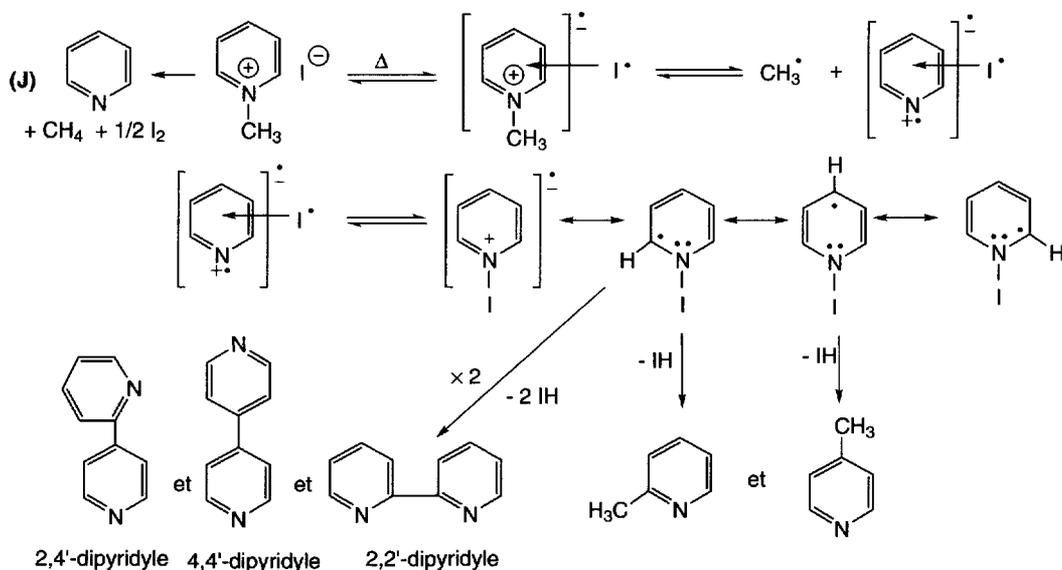
Les réactions de substitution électrophile des halogènes ont lieu en position 3 de la pyridine. Lorsque ces réactions sont effectuées avec le brome à des températures proches de 450 °C, la réaction devient radicalaire et le dérivé 2-bromé est le produit majoritaire à côté du dérivé 3-bromé (**H**).

Le chlore, sous irradiation UV, réagit à 78 °C dans le tétrachlorure de carbone pour donner la 2-chloropyridine (**I**).



d. Réarrangement de Ladenburg

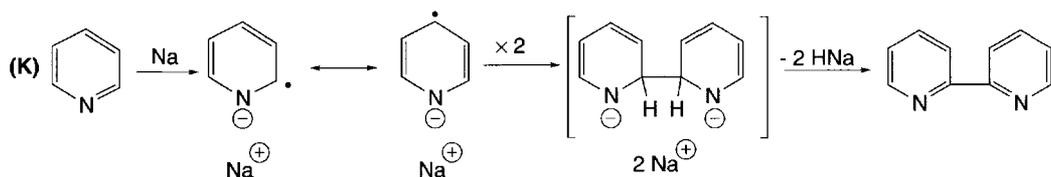
Les sels de *N*-alkylpyridinium se réarrangent par chauffage en 2 et 4-alkylpyridines et diverses dipyridyles. Le mécanisme implique une rupture homolytique de la liaison *N*-alkyle. Si l'anion est un iodure, il se forme un complexe de transfert de charge.



L'iode se lie ensuite à l'azote avec création d'un radical mésomère lequel peut réagir avec le radical méthyle pour former divers composés méthylés, ou se dimériser en 2,2'-dipyridyle, 4,4'-dipyridyle ou 2,4'-dipyridyle. Les produits principaux de cette thermolyse sont toutefois, la pyridine, le méthane et l'iode (J).

e. Réactions avec le sodium ou le zinc

Le sodium (ou d'autres métaux comme le zinc) à 25 °C fournit un électron à la pyridine ce qui la transforme en radical-anion capable de se dimériser en 2,2'-, 2,4'-, ou 4,4'-bipyridyles. Il se forme des dimères de dihydropyridines qui s'aromatisent ensuite par élimination d'ions hydrures. Un exemple est donné pour la formation de 2,2'-bipyridyle (K).



6.2.1.9 Réactions électrocycliques

Aucune réaction de ce type n'est connue pour la pyridine. En revanche, les 2-pyridones réagissent avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle, ou l'anhydride maléique, pour donner des adduits.

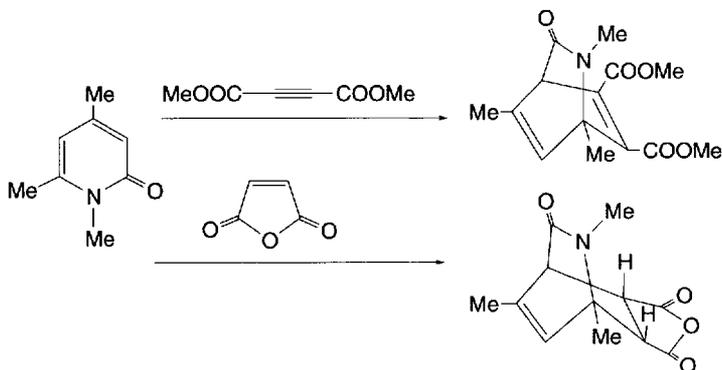


Schéma (6.67)

6.2.1.10 Transformations photochimiques

La pyridine irradiée à 253,7 nm est transformée en **pyridine de Dewar**, très instable, qui reprend sa structure de départ, après l'irradiation (A). Toutefois, la pyridine de Dewar, par réduction par le borohydrure de sodium, forme un dérivé dihydro.

L'hydrolyse de cette pyridine conduit à un composé acyclique qui se recyclise lentement, dans l'obscurité, en pyridine de structure « classique » (B).

Les 2,6-dialkylpyridines, irradiées, sont en équilibre avec leurs isomères 2,4-disubstitués (C). Cet équilibre serait dû à la formation d'un intermédiaire **azaprismane** ou **azabenzvalène** et serait le résultat d'un mécanisme très complexe.

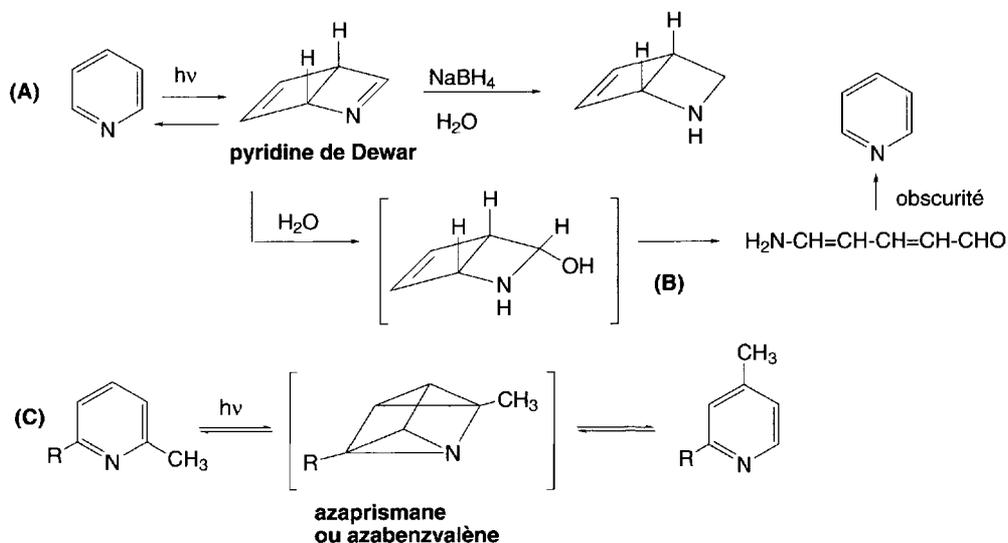


Schéma (6.68)

6.2.2 N-oxydes de pyridines

Comme cela a déjà été indiqué (§ 6.2.1.2), la pyridine traitée par les acides peroxy-carboxyliques (ex. : acide peroxyacétique), ou l'eau oxygénée, est oxydée en N-oxyde

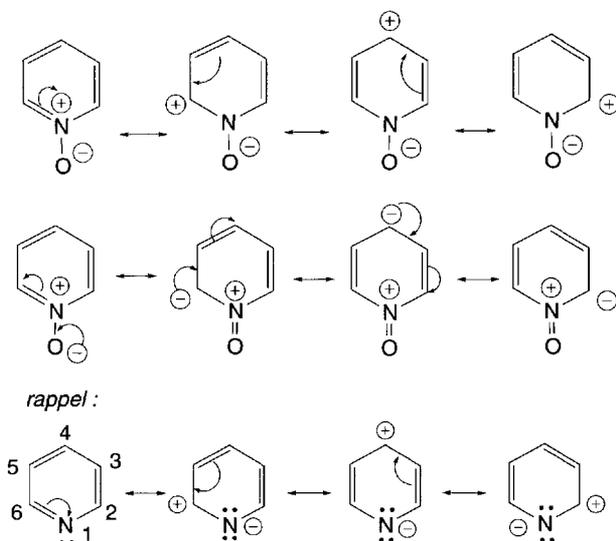


Schéma (6.69)

de pyridine. L'action du trichlorure de phosphore ou de la triphénylphosphine sur les *N*-oxydes de pyridines permet de retourner aux pyridines correspondantes. L'hydrogénation douce peut aussi être utilisée.

Dans les formes limites de ce composé, les carbones 2, 4, et 6 peuvent être chargés, soit positivement, soit négativement. Les carbones du cycle ont donc des densités électroniques supérieures à celles des carbones correspondants de la pyridine dont les formes limites ne leur affectent que des charges positives. Les réactions avec les réactifs électrophiles, effectuées avec le *N*-oxyde de pyridine, s'avèrent parfois un peu plus faciles qu'avec la pyridine.

Les mécanismes généraux impliqués dans les réactions du *N*-oxyde de pyridine avec des réactifs électrophiles sont présentés dans le schéma 6.70.

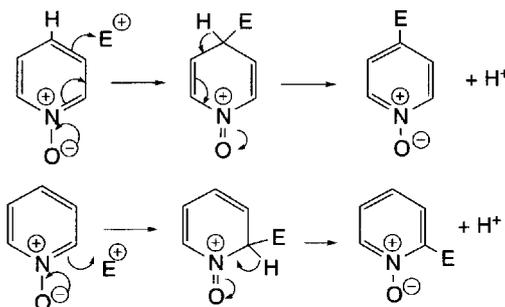


Schéma (6.70)

Théoriquement, les positions 2 et 4 sont favorisées pour les attaques des réactifs électrophiles mais certaines sont orientées en position 3 si un sel de pyridinium se forme avant l'attaque des carbones du cycle (ex. : coordination de SO_3 dans le cas de l'oléum).

a. Nitration

La nitration en présence d'acide sulfurique à $100\text{ }^\circ\text{C}$ conduit à un dérivé nitré en position 4 avec un bon rendement, tandis que le nitrate de benzoyle fournit l'isomère 3-nitré. Ces *N*-oxydes de 3 et 4-nitropyridines peuvent être transformés en 3- et 4-nitropyridines par l'action du trichlorure de phosphore ou par celle de l'anhydride acétique dans l'acide acétique, catalysée par du nickel. La réduction du groupe nitro peut être effectuée par hydrogénation, en présence de palladium. Si elle est réalisée en milieu acide ou en présence de nickel, c'est la 4-aminopyridine qui est obtenue à partir de la 4-nitropyridine.

Soumis à l'action d'un halogénure d'hydrogène, le groupe nitro du *N*-oxyde de 4-nitropyridine est substitué par un groupe halogéno. Ce composé peut conduire à un *N*-oxyde de 4-alcoypyridine par réaction avec un alcoolate. Il peut aussi être réduit en 4-halogénoypyridine par l'hydrogène naissant fourni par la réaction de l'acide acétique sur le fer.

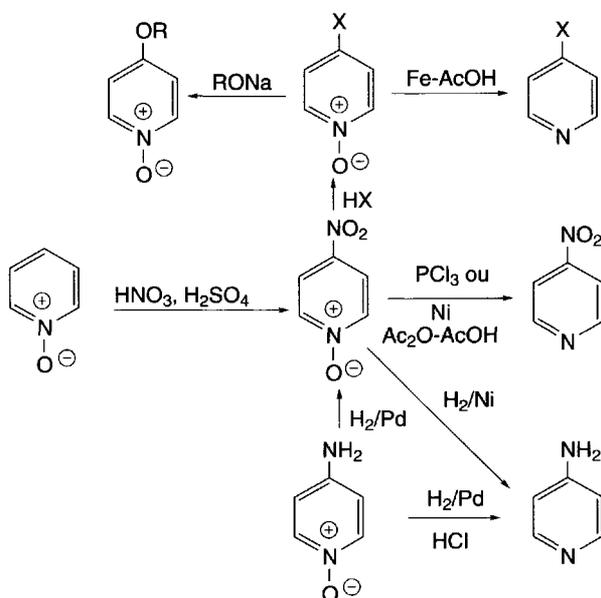


Schéma (6.71)

b. Sulfonation

Contrairement à la nitration, la sulfonation de l'oxyde de pyridine est très difficile.

La sulfonation dans l'oléum, en présence de sulfate mercurique, à 240 °C conduit au *N*-oxyde de l'acide pyridine-3-sulfonique (à côté de faibles quantités des isomères en position 2 ou 4). La même réaction effectuée dans l'acide sulfurique à 170 °C conduit à un sel mercurique en position 2.

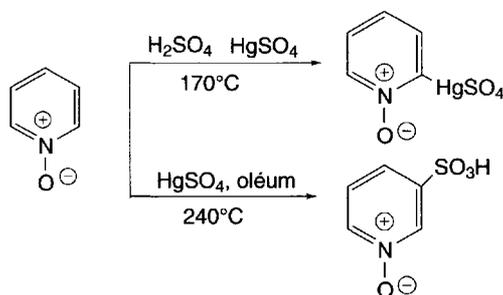


Schéma (6.72)

c. Bromation

La bromation en position 3 nécessite la présence d'oléum. La substitution du cycle par des groupes électrodonneurs facilite cette réaction : le *N*-oxyde de 2-diméthylaminopyridine est bromé en position 5.

d. Acétylation

L'action de l'anhydride acétique (schéma 6.73) est orientée en position 2. Le produit résultant, un acétate, est hydrolysé en milieu acide en 2-pyridinone.

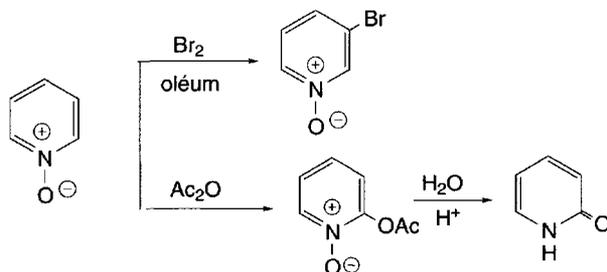


Schéma (6.73)

e. Autres réactions

Le N-oxyde de pyridine ne réagit pas avec l'ion hydroxyde.

L'oxygène peut être substitué par un halogénure d'alkyle pour donner un sel de pyridinium (A) qui, sous l'action de la soude, génère un aldéhyde et la pyridine, si un groupe méthylène est présent en α de l'halogène dans l'halogénure.

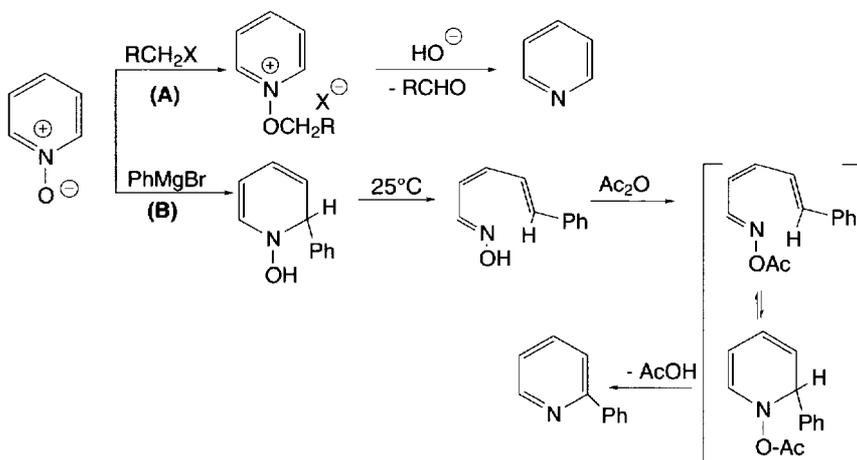
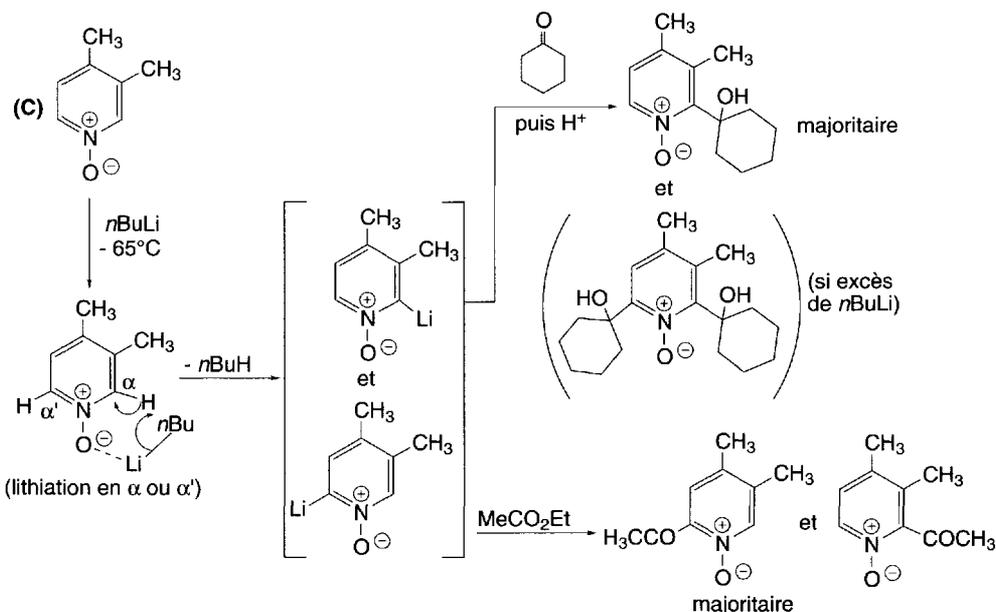


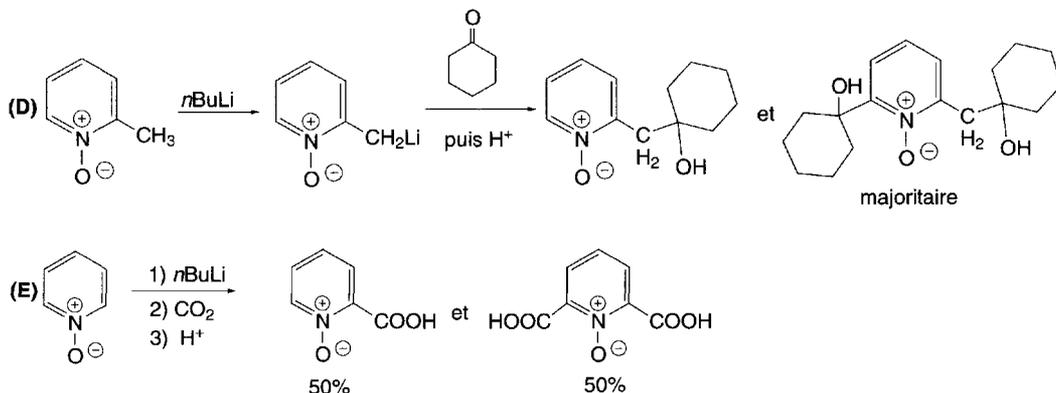
Schéma (6.74)

Le bromure de phénylmagnésium réagit en formant une N-hydroxy-2-phényl-1,2-dihydropyridine instable (B) qui, par une ouverture électrocyclique du cycle, est transformée en un oxime diénique. Il est cyclisé en 2-phénylpyridine, par l'anhydride acétique.

Le *n*butyllithium forme un dérivé lithié en position α lorsqu'il réagit avec le *N*-oxyde de 3,4-diméthylpyridine dans un solvant aprotique (C). Par addition de cétones ou d'esters, des alcools et cétones sont respectivement produits.

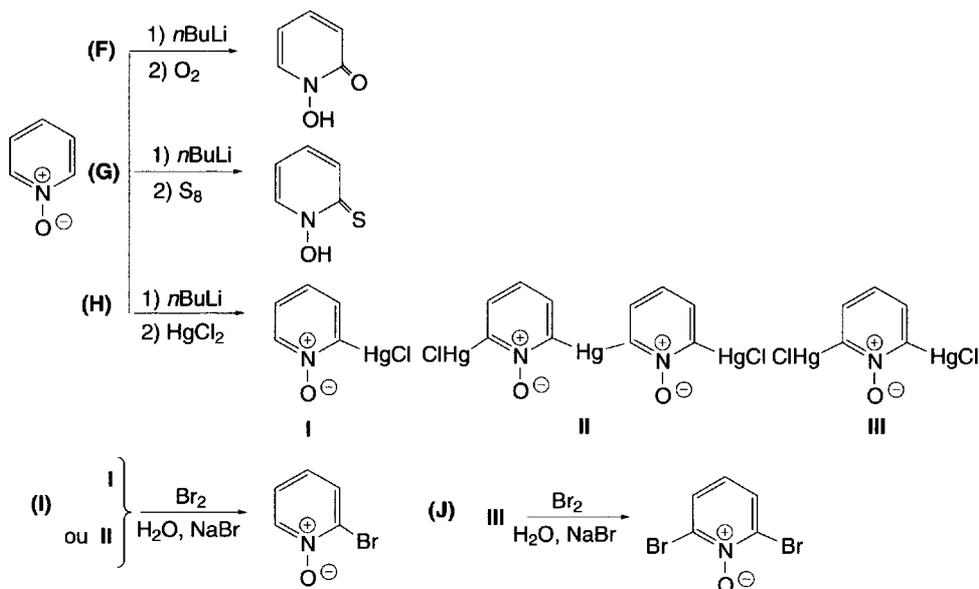


Lorsqu'il existe un groupe méthyle en position α , c'est ce groupe qui est lithié. Les réactions des carbanions sont toutes possibles, et en particulier avec les cétones avec obtention d'alcools (D). En l'absence de groupe méthyle, la lithiation s'effectue en position α puis α' . Ainsi, la carbonatation fournit un mono et un diacide (E).

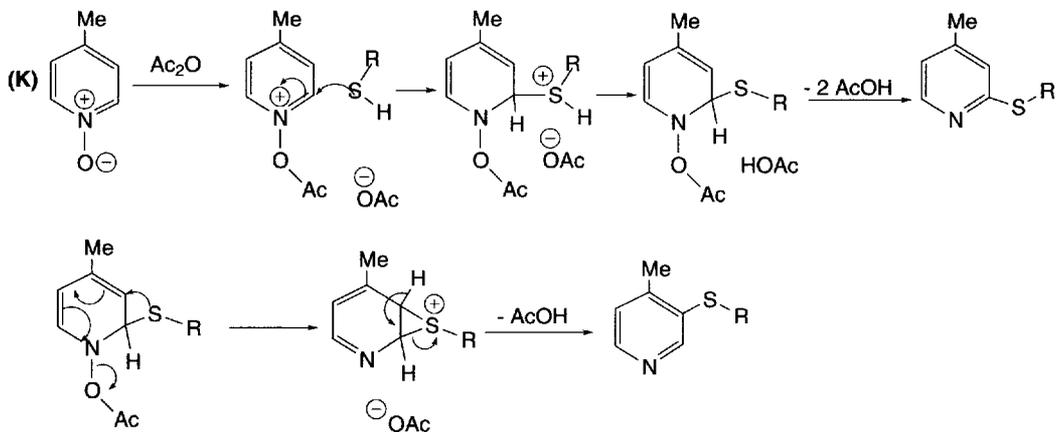


Ces dérivés lithiens peuvent aussi réagir avec l'oxygène ou le soufre pour former des *N*-hydroxy-2-pyridones ou leurs analogues sulfurés (F et G). Enfin, en présence de

chlorure mercurique, divers dérivés chloromercuriques sont produits (H). L'addition de brome permet de préparer selon le cas, le dérivé 2-bromo ou le dérivé 2,6-dibromé (I et J).



L'action des thiols aliphatiques en présence d'anhydride acétique sur le *N*-oxyde de 4-méthylpyridine conduit à des thioalkylations en positions α et β (K). Le *N*-oxyde de pyridine est thioalkylé en positions α et γ .



6.2.3 Sels de pyridinium

Par rapport aux pyridines, les sels de *N*-alkyl, ou *N*-aryl pyridinium sont **beaucoup plus réactifs envers les réactifs nucléophiles**, tout particulièrement aux positions α et γ , mais ces additions sont parfois suivies d'une ouverture du cycle.

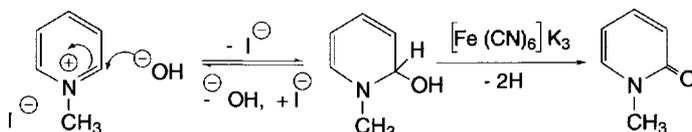


Schéma (6.75)

Si l'azote porte un ou deux groupes électroattracteurs CN, SO₃ ou 2,4-dinitrophényle, l'addition d'un réactif nucléophile conduit à l'ouverture du cycle après attaque en position 2.

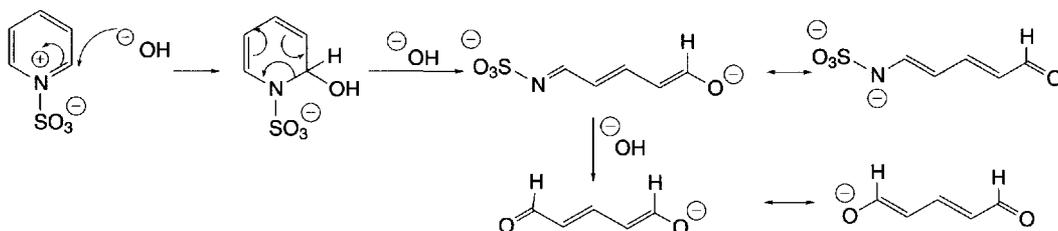


Schéma (6.76)

Les sels de *N*-acyl ou *N*-aroylpyridinium ont un intérêt particulier dans la mesure où les réactions des réactifs nucléophiles sont très faciles. Le retrait du groupe porté par l'azote suivi d'une réaromatisation conduit à diverses pyridines substituées en position 4. Par ailleurs, des réactions peuvent être effectuées sur le groupe acyle ou aroyle.

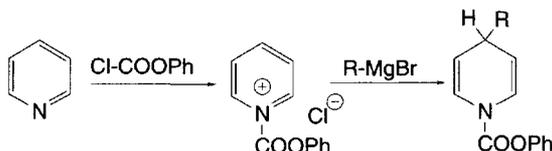


Schéma (6.77)

L'iodure de 1-méthylpyridinium chauffé à 300 °C est transformé en un mélange de 2 et 4-méthylpyridines.

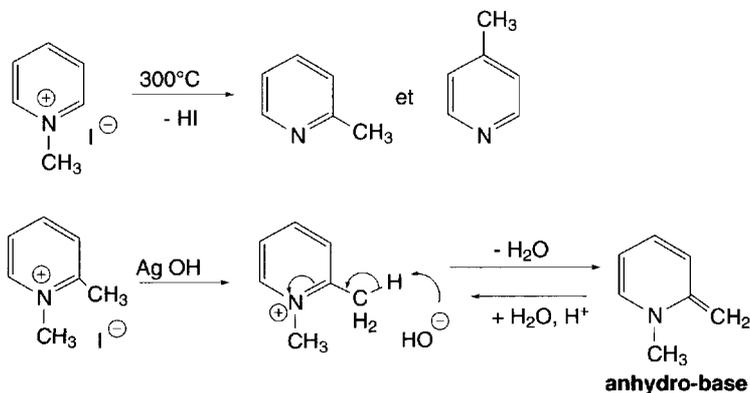


Schéma (6.78)

Mis en présence d'hydroxyde d'argent, les sels de *N*-alkylpyridinium fournissent les hydroxydes correspondants. S'ils sont substitués par un groupe alkyle adéquat (méthyle ou éthyle), en position 2 ou 4, ils éliminent par chauffage une molécule d'eau pour donner des **anhydro-bases**. En présence d'acides minéraux dilués, les anhydro-bases régénèrent l'hydroxyde quaternaire.

Les carbanions attaquent les sels de pyridinium en position α ou γ , cette dernière position étant privilégiée.

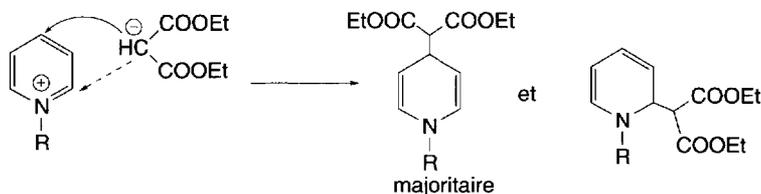


Schéma (6.79)

La réduction des sels d'alkylpyridinium par le borohydure de sodium dans un solvant protique comme l'éthanol, conduit à un mélange de pipéridines (minoritaires) et de 1,2,5,6-tétrahydropyridines *N*-alkylées. La réduction débute par l'addition d'un ion hydrure en position 2 ou 4. Les composés intermédiaires qui en résultent sont à nouveau réduits une fois, ou deux fois, selon le composé intermédiaire, par l'action du solvant protique qui apporte un proton, et le borohydure de sodium qui apporte un ion hydrure.

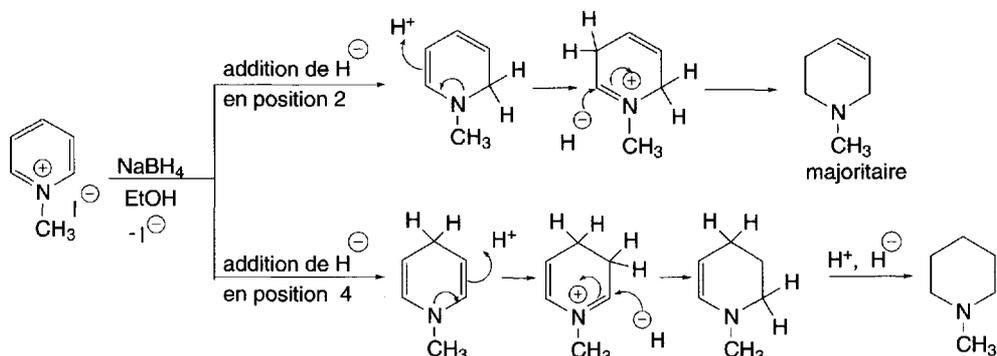


Schéma (6.80)

La réduction des sels de pyridinium *N*-acylés par le borohydride de sodium conduit aux 1,2 et 1,4-dihydropyridines (A). La 1,2-dihydropyridine est susceptible de réagir avec des diénophiles pour donner des adduits de *Diels-Alder* (B).

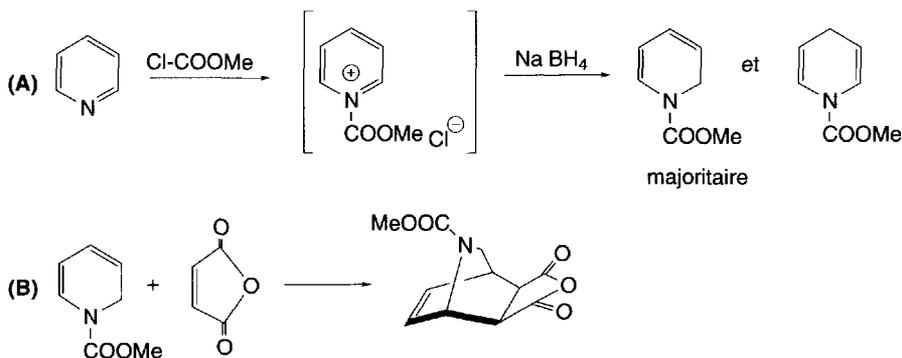


Schéma (6.81)

Les hydrogènes portés par le carbone lié à l'azote quaternaire sont acides et la déprotonation est possible en présence d'une base (C). La **bétaine de pyridinium**, qui en résulte est stabilisée par résonance.

Des réactions avec des réactifs électrophiles sont possibles. La présence en α du carbanion d'un groupe électroattracteur comme le groupe carbonyle ou nitrile le rend plus réactif (D).

Les réactions de l'ion *N*-phénylpyridinium sont classiques. En présence de carbonate de sodium, il y a déprotonation avec formation d'un ylure (E) qui peut réagir avec un halogénure d'alkyle (F) ou un chlorure d'acide (G). Sous l'action de l'hydrogène naissant fourni par le zinc et l'acide acétique, les sels de pyridinium qui en résultent libèrent la pyridine et une cétone ou une 1,3-dicétone respectivement.

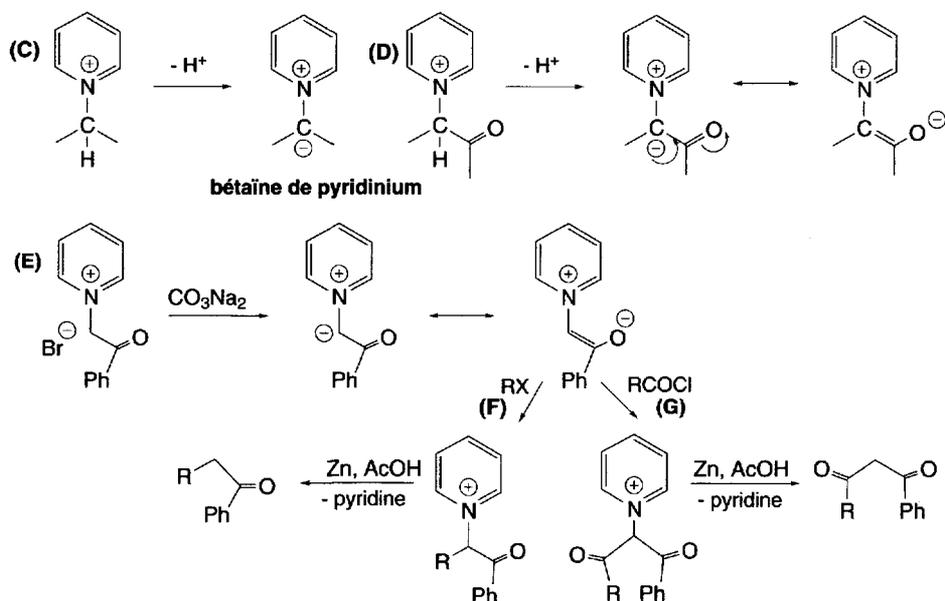


Schéma (6.82)

En biotechnologie, la réduction chimique en NADH du nicotinamide, qui est sous forme d'un sel de pyridinium dans le coenzyme NAD^+ , par le dithionite de sodium et la soude ou le bicarbonate de soude, permet son recyclage dans les réactions enzymatiques.

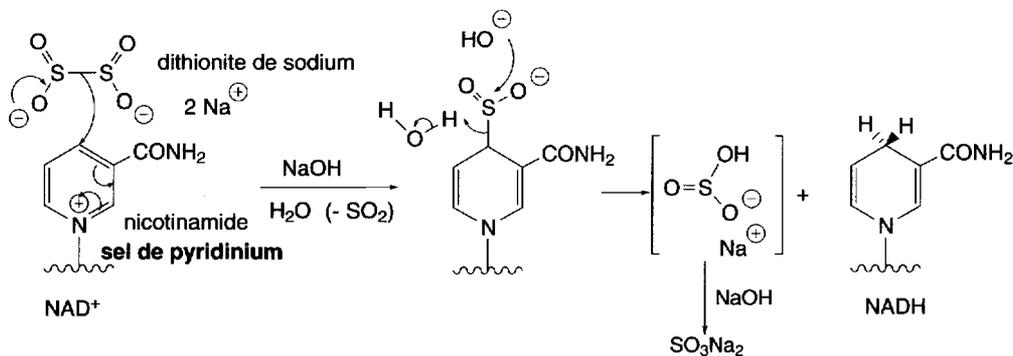


Schéma (6.83)

6.2.4 Pipéridine

La pipéridine est un liquide incolore ($E = 106^\circ\text{C}$), miscible à l'eau, dont l'odeur est déplaisante et caractéristique des amines.

Elle est préparée soit par hydrogénation catalytique de la pyridine, soit par chauffage du dichlorhydrate de pentaméthylènediamine.

Ses propriétés chimiques sont celles des amines secondaires. Son $pK_a = 11,2$ supérieur à celui de la pyridine ($pK_a = 5,2$), correspond à celui d'une base forte.

Sa conformation « bateau » est prédominante. Il a été montré par des mesures de moments dipolaires que la position axiale de l'hydrogène porté par l'azote était, à l'équilibre, faiblement majoritaire. Celle du groupe méthyle de la *N*-méthylpipéridine est nettement plus équatoriale qu'axiale.

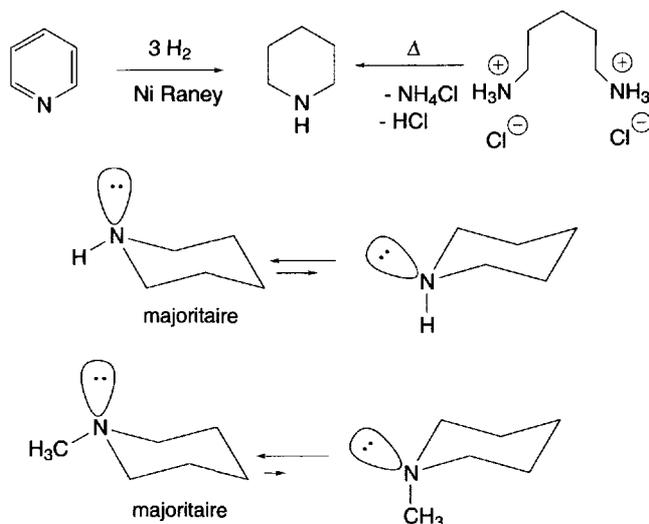


Schéma (6.84)

Les propriétés spécifiques de cet hétérocycle sont liées à l'ouverture de son cycle. Elles ont été utilisées pour démontrer sa présence dans de nombreux composés naturels comme les alcaloïdes. Ces réactions conduisent à des molécules acycliques identifiables.

Il s'agit des réactions découvertes par **Von Braun** au début du XX^e siècle.

La première consiste à *N*-méthyle l'hétérocycle par l'iodure de méthyle. Le dérivé méthylé est ensuite soumis à l'action de bromure de cyanogène, ce qui conduit à un dérivé bromé de cyanamide. Son hydrolyse acide produit une amine.

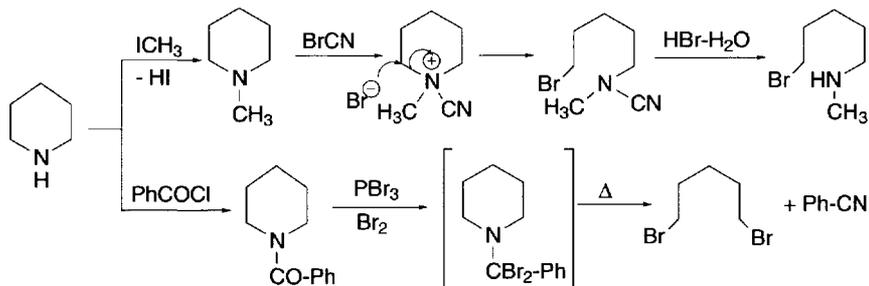
La seconde réaction débute par une benzoylation de la pipéridine par le chlorure de benzyle. Le dérivé *N*-benzoylé ainsi formé réagit ensuite avec du tribromure de phosphore et du brome, à chaud, pour conduire au 1,5-dibromopentane et au benzonitrile.

La **méthode de méthylation d'Hofmann** (1883) a permis de démontrer la présence de pyridine ou de pipéridine dans les composés naturels.

La pyridine est d'abord hydrogénée en présence de nickel de *Raney* en pipéridine. Celle-ci est ensuite transformée en hydroxyde de *N*-diméthylpipéridinium. Une élimination *d'Hofmann* par chauffage conduit à une δ -énamine. Par une suite de réactions identiques, l'azote est éliminé et un penta-1,4-diène est obtenu, lequel s'isomérise aussitôt en penta-1,3-diène.

Le cycle de la pipéridine peut aussi être ouvert par l'eau oxygénée à 3 %. On obtient alors le δ -aminoaléaldéhyde.

Réactions de Von Braun



Méthylation d'Hofmann

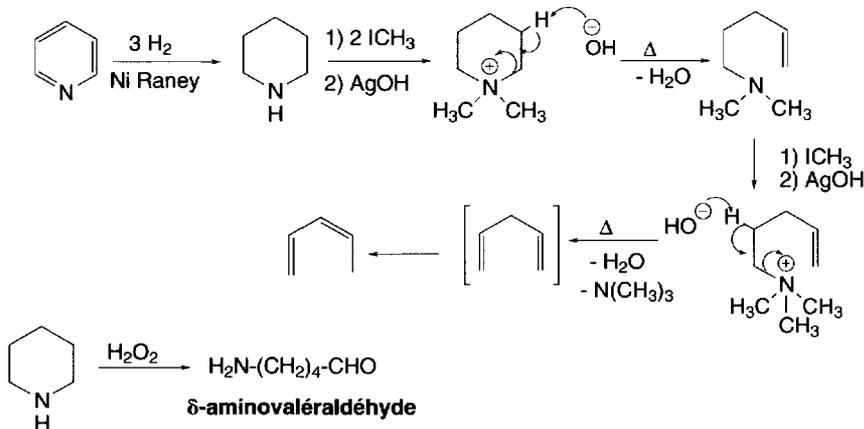


Schéma (6.85)

6.2.5 Sels de pyrylium

Les réactifs nucléophiles réagissent facilement avec les sels de pyrylium, en positions α et γ (A et B) en donnant respectivement des dérivés de 2*H*-pyrane et du 4*H*-pyrane. Ces dérivés subissent une ouverture du cycle par un mécanisme électrocyclique qui conduit dans la plupart des cas à des composés acycliques très utilisés pour la synthèse de nouveaux carbocycles et hétérocycles.

L'addition d'ion hydroxyde à l'ion 2,4,6-triméthylpyrylium fournit d'abord une pseudobase qui s'ouvre pour former une 1,5-dicétone insaturée.

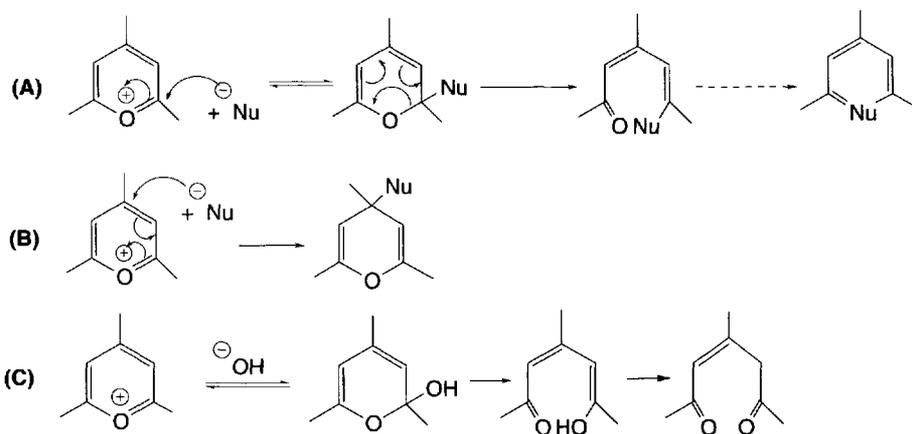
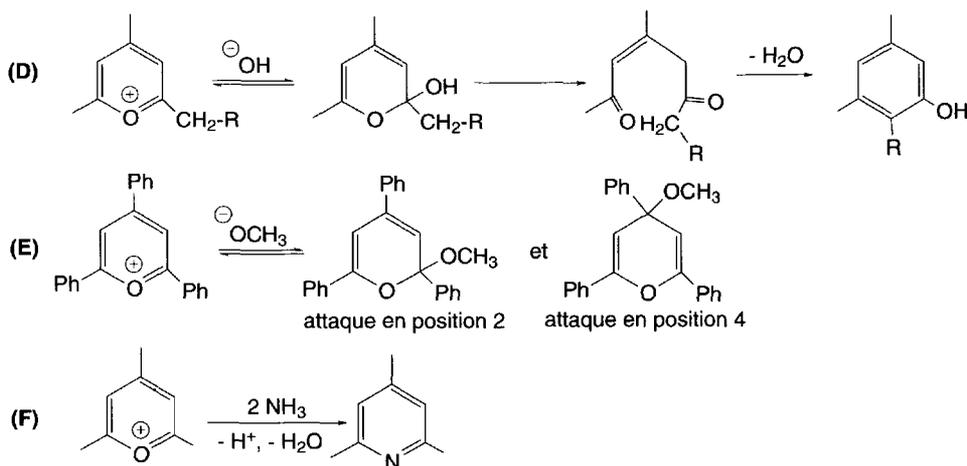


Schéma (6.86)

Lorsque le groupe substituant en position 2 de l'hétérocycle possède un groupe méthylène en α du cycle, la réaction avec une base alcaline peut conduire à un dérivé phénolique (D). L'action de l'ion méthylate sur l'ion 2,4,6-triphénylpyrylium fournit deux dérivés pyraniques par attaques orientées en positions α et γ (E).

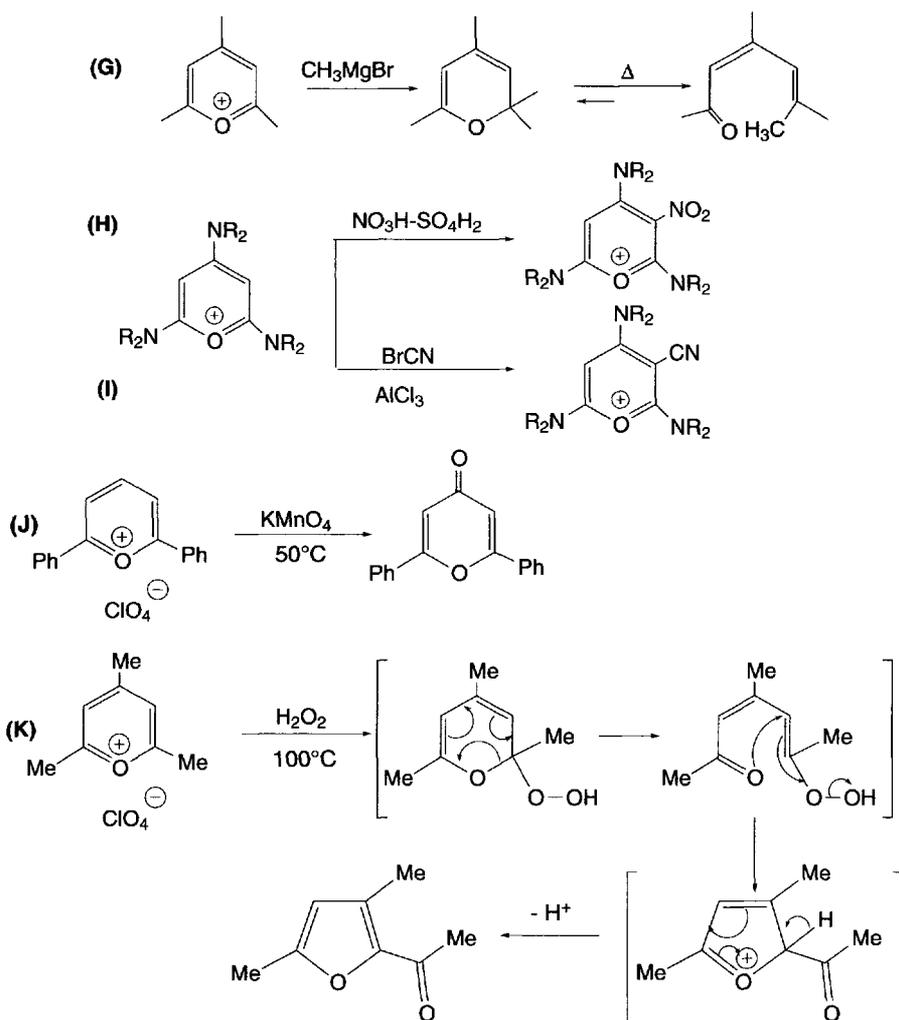
L'action de l'ammoniac sur les sels de pyrylium conduit aux pyridines correspondantes (F). Le sulfure de sodium agit sur les sels de pyrylium en les transformant en sels de thiopyrylium (§ 6.1.8.1).



Par addition de bromure de méthylmagnésium sur le sel 2,4,6-triméthylpyrylium, le dérivé 2,2,4,6-tétraméthyl-2*H*-pyrane est formé (G). Par chauffage, un équilibre s'établit entre le système cyclique et un composé cétonique acyclique.

La présence de substituants électrodonneurs dialkylamino en position 2, 4 ou 6 rend l'attaque des réactifs nucléophiles plus difficile, mais permet celle des réactifs électrophiles comme l'acide nitrique, en présence d'acide sulfurique (**H**) ou celle du bromocyanogène en présence de chlorure d'aluminium (**I**). Toutefois, dans ce cas, il est vraisemblable que la délocalisation électronique aromatique est fortement perturbée par la présence de ces substituants, ce qui facilite l'action de ces réactifs.

Le perchlorate de 2,6-diphénylpyrylium est oxydé en pyrone par le permanganate de potassium à 50 °C et par l'eau oxygénée à 100 °C en un dérivé du furane.



6.2.6 Sels de thiopyrylium

Le chlorure de thiopyrylium reste stable dans l'eau jusqu'à un pH de 6. Si le pH augmente, le cycle est ouvert et il se forme un dérivé aldéhydique (A).

En présence de nucléophiles, l'attaque du cycle a lieu en position(s) 2 ou/et 4.

Le méthylate de sodium conduit au 2-méthoxy-2*H*-thiopyrane (B). Sous l'action de l'acide iodhydrique ou de l'acide perchlorique, ce composé est reconverti en sel de thiopyrylium.

Les organomagnésiens permettent une alkylation ou arylation en positions 2 et 4. Les dérivés ainsi préparés sont accompagnés de thiopyranes qui semblent être le résultat d'une réduction (C).

La réduction par l'hydrure de lithium aluminium produit les 2*H* et 4*H*-thiopyranes dans un rapport de 1/9 (D).

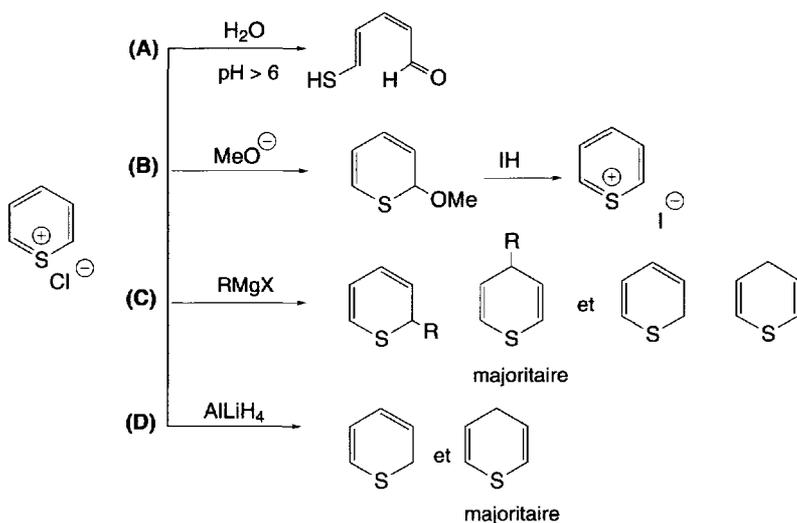


Schéma (6.87)

L'ammoniac et les amines primaires ou secondaires aliphatiques conduisent à l'ouverture du cycle (A) (schéma 6.88). Si le sel de thiopyrylium est substitué en positions 2, 4 et 6, l'amine forme un composé acyclique qui se cyclise en sel de pyridinium (B).

Les amines aromatiques réagissent avec les sels de thiopyrylium qui possèdent une position 2 non substituée selon un mécanisme proche des sels de diazonium, en donnant un dérivé de 2*H*-thiopyrane. Il est oxydé dans le milieu par le sel de thiopyrylium en excès dans le milieu avec retrait d'un ion hydruure (C).

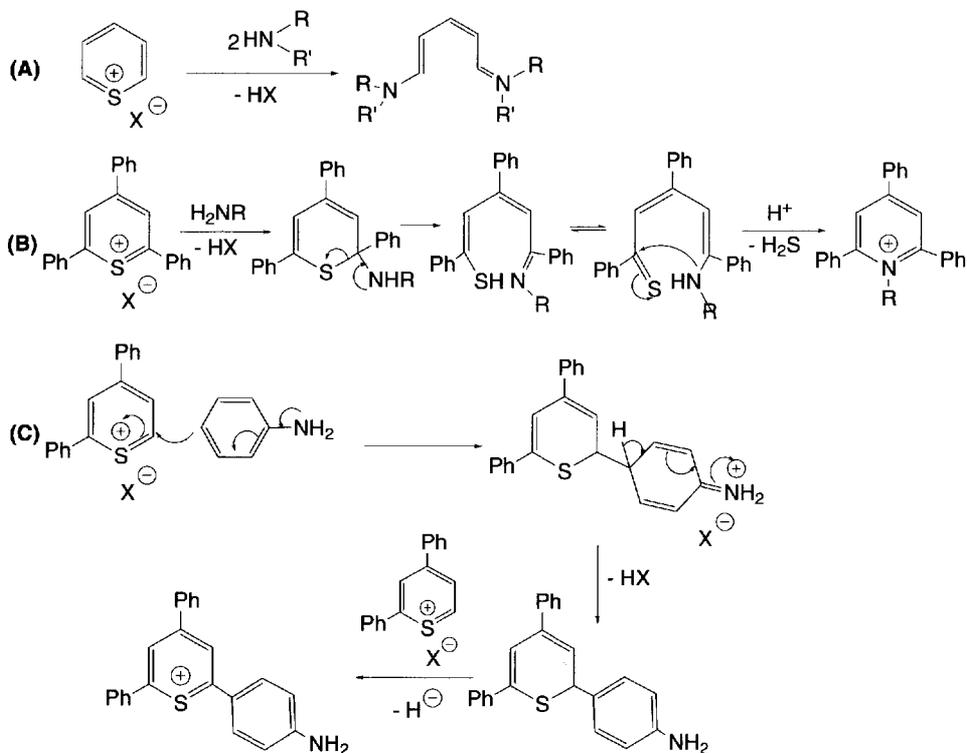
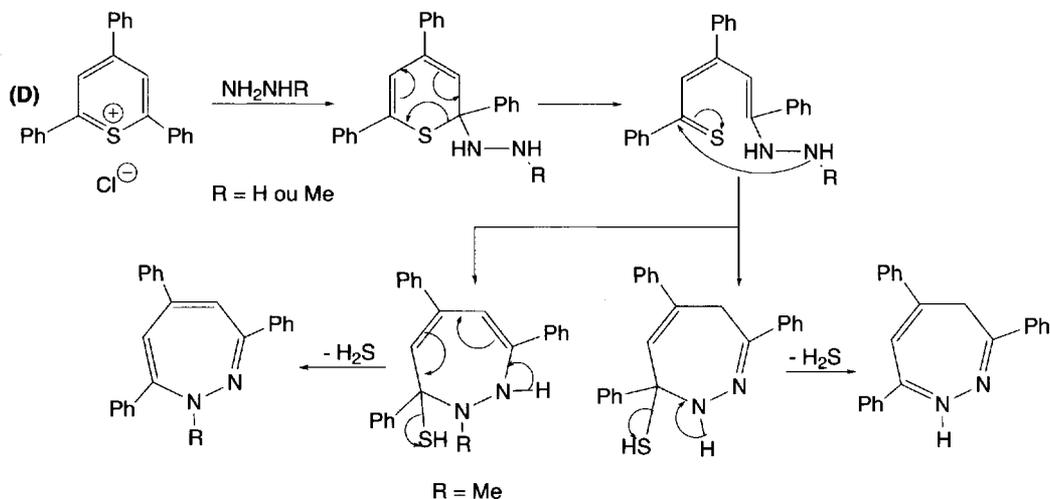


Schéma (6.88)

L'hydrazine et la méthylhydrazine réagissent avec d'ion 2,4,6-triphénylthiopyrylium en position α . Le composé qui en résulte subit une ouverture du cycle qui permet, par recyclisations, la formation de 4-H-1,2-diazépines ou de 1-H-1,2-diazépines.



Les azides peuvent conduire à des dérivés pyridiniques *via* l'ouverture du cycle.

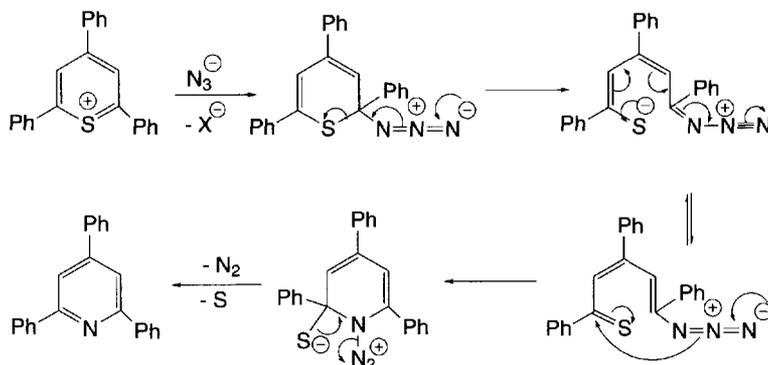


Schéma (6.89)

L'oxydation par le bioxyde de manganèse fournit avec un bon rendement le 2-thiophènecarbaldéhyde.

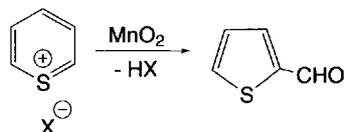


Schéma (6.90)

Les groupes méthyles en position 2 ou 4 portent des hydrogènes acides. Les réactions avec les composés cétoniques sont possibles.

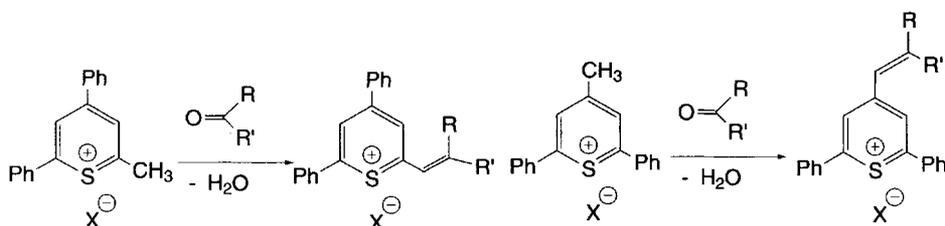


Schéma (6.91)

6.3 Biochimie, composés naturels

6.3.1 Pyridine

La pyridine est un **composé toxique** et ses vapeurs peuvent être à l'origine de **troubles nerveux très importants**.

Les cycles pyridinique et pipéridinique sont présents dans de nombreux composés naturels dont les principaux sont des **alcaloïdes**, comme **la nicotine, la ricinine, la coniine** ou **la pelletiérine**, entre autres (chapitre 13), et **deux groupes de vitamines du groupe B**. Le premier groupe, constitué de **l'acide nicotinique** et du **nicotinamide**, est à l'origine du **coenzyme NADH** (nicotinamide adénine dinucléotide, forme réduite du **NAD⁺**), qui existe aussi sous forme phosphatée, le **NADPH** (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, forme réduite du **NADP⁺**). Le second groupe rassemble plusieurs molécules, **pyridoxine, pyridoxal** et **pyridoxamine** qui sont regroupées sous le nom de **vitamine B₆** et qui jouent un rôle majeur dans le métabolisme des acides aminés.

6.3.1.1 Vitamines du groupe B : acide nicotinique et nicotinamide

L'acide nicotinique (acide pyridine-3-carboxylique) et le **nicotinamide** (pyridine-3-carboxamide), qui *n'ont aucune activité biologique commune avec la nicotine*, alcaloïde du tabac, malgré les noms qu'ils portent, sont des composés vitaminiques, à propriétés biologiques équivalentes, et dont l'ensemble est appelé **niacine**. Parfois, ce terme est utilisé uniquement pour désigner l'acide nicotinique. Dans ce cas, le nicotinamide est appelé **niacinamide**.

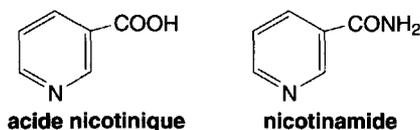


Fig. 6.1

L'acide nicotinique qui est absorbé dans la nourriture provenant plus particulièrement de la viande et du poisson est transformé en nicotinamide. Le besoin quotidien est d'environ 15 mg pour un adulte.

L'avitaminose se traduit par une maladie appelée **pellagre** qui atteint plus particulièrement la peau, le système gastro-intestinal, et le système nerveux central. Chez le chien, elle se présente d'abord par un noircissement de la langue (d'où le nom anglais de cette maladie : *black tongue*). Pour traiter cette déficience, le nicotinamide est prescrit, de préférence à l'acide nicotinique en raison de sa meilleure tolérance par l'organisme.

L'acide nicotinique ou acide pyridine-3-carboxylique est un solide ($F = 236,6\text{ }^{\circ}\text{C}$), assez soluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther. Sa synthèse a d'abord été réalisée par oxydation de la nicotine (à l'origine de son nom), par l'acide nitrique ou le bichromate de potassium dans l'acide sulfurique.

Actuellement, la synthèse industrielle utilise l'oxydation de la quinoléine par le permanganate de potassium ou le bioxyde de manganèse, en un diacide pyridinique, l'**acide quinolinique**, qui est ensuite monodécarboxylé par chauffage (schéma 6.92).

Le nicotinamide, amide de l'acide nicotinique, est un solide ($F = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$), très soluble dans l'eau et l'alcool. Il est préparé par action de l'ammoniaque sur les esters de l'acide nicotinique.

Une autre méthode consiste en une ammoxydation de la 3-picoline, en présence de catalyseur, ce qui donne la 3-cyanopyridine. L'hydrolyse partielle de ce nitrile fournit le nicotinamide.

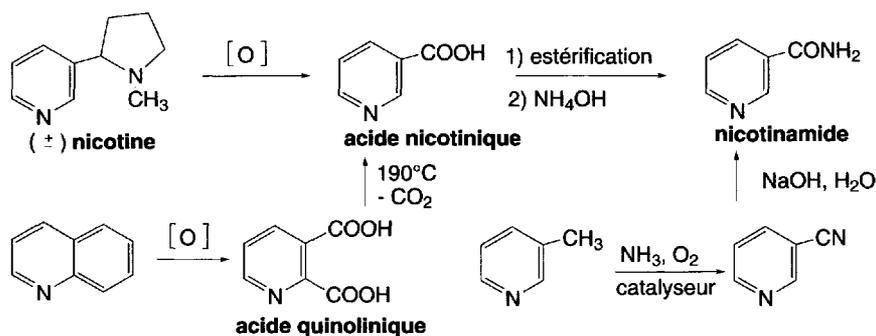


Schéma (6.92)

Le nicotinamide est facilement hydrolysé en acide nicotinique par chauffage en milieu acide ou basique.

6.3.1.2 Coenzymes NADH , NAD^+ , NADPH et NADP^+

a. Structures et activités des coenzymes

À l'exception de la partie pyridinique fonctionnelle, les structures du NAD^+ et du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide), couple oxydoréducteur, sont identiques (AMP : adénosine monophosphate + NMN : nicotinamide mononucléotide). Le NAD^+ porte un ion pyridinium, et le NADH , une 1,4-dihydropyridine. Le passage de l'un à l'autre exige l'apport d'un proton et de deux électrons ce qui est équivalent à un ion hydrure.

Certaines enzymes extraites de tissus d'animaux, et plus particulièrement du bœuf ou de porc, catalysent à la fois le retrait du groupe pyridinique par hydrolyse de la liaison au ribose, et son remplacement par d'autres dérivés pyridiniques dont

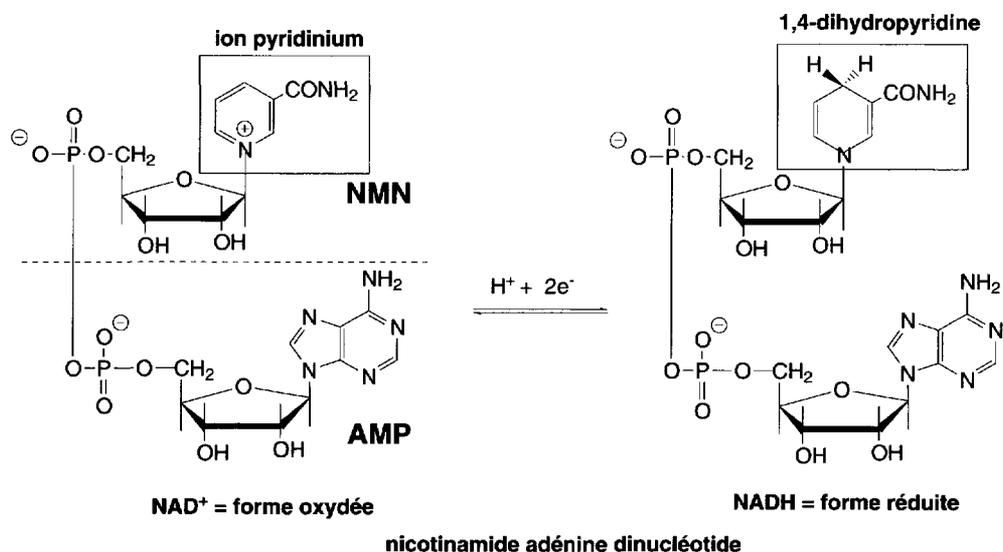


Schéma (6.93)

la **3-acétylpyridine** (antimétabolite du nicotinamide) ou **l'isonicotinoylhydrazine**. Un antimétabolite est un composé qui interfère dans un processus normal de biosynthèse, par exemple en inhibant une enzyme.

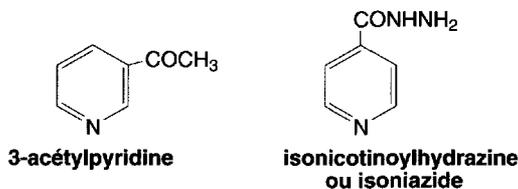


Fig. 6.2

La réactivité de l'ion pyridinium du NAD⁺ envers les réactifs nucléophiles est orientée sur la position 4 comme le montre l'action d'un ion cyanure. Une forte dilution de ce dernier conduit à un équilibre avec NAD⁺ et l'ion cyanure. Ceci explique, en partie, la facilité du transfert d'un ion hydruure lors des réactions d'oxydoréduction.

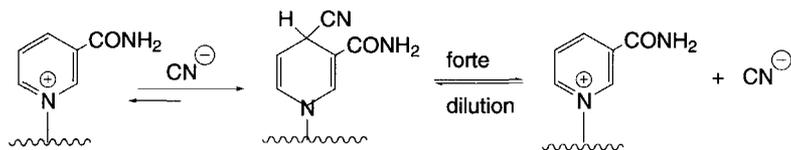


Schéma (6.94)

Le NADH peut être oxydé en NAD⁺ par le ferricyanure de potassium ou les *ortho*-quinones. Toutefois, il ne réagit pas directement avec l'oxygène moléculaire qui est, par nature, un mauvais oxydant.

Les réactions d'oxydoréduction biochimiques ont lieu *via* un complexe ternaire composé **d'un apoenzyme** (partie protéique de l'enzyme spécifique à la réaction), **du coenzyme** (NADH ou NAD⁺) et **du substrat** (molécule à oxyder ou à réduire). Le coenzyme se conduit dans ces réactions comme un **cosubstrat** car il n'est pas lié par une liaison covalente, ou autre, à l'enzyme. Il peut donc intervenir avec plusieurs enzymes différentes.

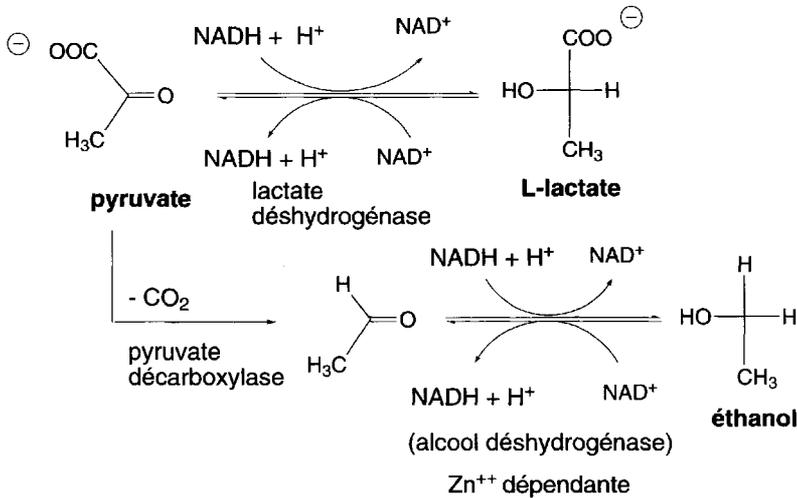
Certaines enzymes n'agissent qu'en présence de NADPH.

Un nombre important d'enzymes nécessite un cofacteur supplémentaire, l'ion Zn⁺⁺, dont le rôle est celui d'un acide de *Lewis*. En se coordonnant à un hétéroélément, qui est le plus souvent l'oxygène, il augmente le caractère électrophile du carbone auquel l'hétéroélément est lié, ce qui favorise le transfert de l'ion hydrure. Ce transfert se fait, *sans intermédiaire*, entre coenzyme et substrat.

Le nombre des réactions d'oxydoréduction faisant intervenir le NADH ou le NADPH est très important (et leur présentation dépasse le cadre de cet ouvrage).

Quelques exemples sont présentés dans le schéma 6.95 (voir aussi la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative : § 5.3.1.8) :

Réduction de l'acide pyruvique en acide lactique et réduction de l'acétaldéhyde en éthanol



Réduction de l'oxaloacétate en malate, et inversement

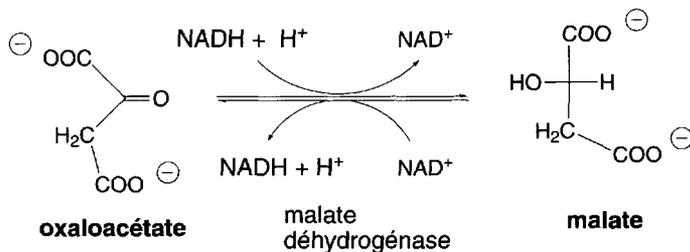


Schéma (6.95)

- la réduction de l'acide pyruvique en acide (L)-lactique en présence de (L)-lactate déshydrogénase ;
- la réduction de l'acétaldéhyde, provenant de la décarboxylation du pyruvate en présence de pyruvate décarboxylase, en éthanol, biocatalysée par un alcool déshydrogénase ;
- et la réduction de la fonction α -cétonique de l'oxaloacétate par le NADH, en présence de malate déshydrogénase, avec la formation du (L)-malate.

b. Mécanismes et stéréospécificité des réactions dans lesquelles interviennent le NADH et le NADPH

Les réactions dans lesquelles ces coenzymes interviennent sont **stéréospécifiques**. Cette propriété a été démontrée en utilisant des substrats marqués au deutérium dans la réaction d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde, et la réaction de réduction inverse, en présence d'alcool déshydrogénase (rappel : le même enzyme intervient à la fois dans l'oxydation et la réduction).

Si, de l'éthanol α -dideutéié est soumis à une oxydation en présence de NAD^+ et d'alcool déshydrogénase (E), de l'acétaldéhyde α -deutéié et du NADH sont obtenus (schéma 6.96). Ce dernier, mis en réaction avec de l'acétaldéhyde, en milieu acide, et en présence d'alcool déshydrogénase, fournit du NAD^+ et uniquement l'énantiomère (S) de l'éthanol α -monodeutéié. Ce même alcool est le résultat de la réaction de la réduction de l'acétaldéhyde α -deutéié par le NADH. Enfin, cet alcool, oxydé par NAD^+ , fournit exclusivement l'acétaldéhyde α -deutéié.

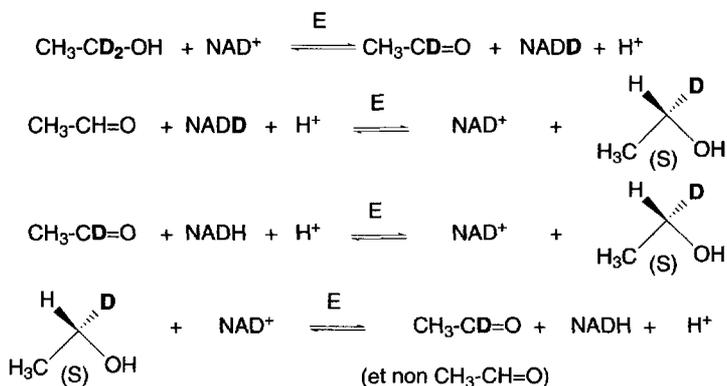


Schéma (6.96)

Ces réactions montrent que le **coenzyme, avec l'aide de l'apoenzyme, est capable de distinguer les positions respectives, dans l'espace, des groupes substituant le carbonyle de l'acétaldéhyde, ou celles des hydrogènes en α de la fonction alcool** qui sont prochiraux R ou S, de même que les faces « Si » et « Ré » de l'acétaldéhyde.

Le schéma 6.97 décrit le mécanisme de la réduction de l'acétaldéhyde par le NADH en présence de déshydrogénase.

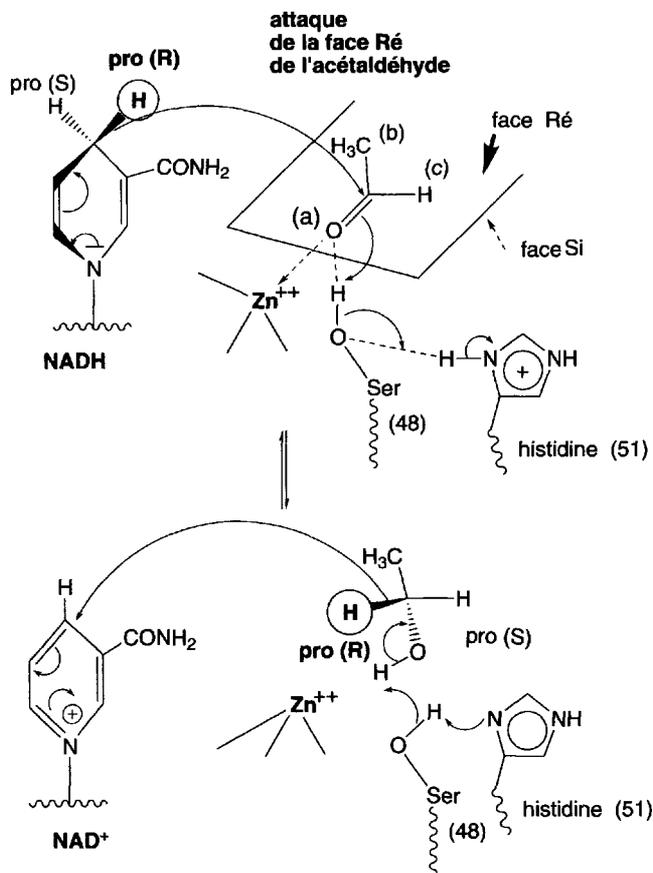


Schéma (6.97)

L'oxygène du carbonyle de l'acétaldéhyde forme une liaison hydrogène avec le groupe hydroxy de la sérine 48 de l'apoenzyme et une liaison de coordinence avec un ion Zn^{++} .

L'histidine 51 de l'apoenzyme, protonée, forme une liaison hydrogène avec l'oxygène de la sérine 48.

Ces différentes liaisons à l'oxygène du carbonyle, qui induisent des effets électroattracteurs, ont pour conséquence l'augmentation de la charge partielle positive du carbone de cette fonction, ce qui le rend plus électrophile.

Ce carbone est alors **exclusivement** attaqué par l'ion hydrure du NADH provenant de l'hydrogène prochiral *R*, en position 4 de la dihydropyridine, du côté de la face « Ré » du plan défini par l'oxygène (a), le carbone du groupe méthyle (b) et l'hydrogène (c) lié au groupe carbonyle.

L'alcool qui résulte de la réaction porte deux hydrogènes prochiraux *R* et *S*. L'hydrogène prochiral *R* provient du NADH.

Dans la réaction inverse, l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde par le NAD⁺, l'ion hydrure apporté par l'éthanol provient de son hydrogène prochiral *R*, et l'attaque du

plan de l'ion pyridinium s'effectue de telle sorte que l'ion hydrure ainsi transféré correspond à l'hydrogène pro-*R* de la 1,4-dihydropyridine, comme dans le NADH de départ.

La stéréospécificité de ces réactions présente un intérêt en chimie pour la réduction de cétones ou aldéhydes dissymétriques en alcools chiraux. En biotechnologie, on utilise comme enzyme le **HLADH** (*horse liver alcohol dehydrogenase*) et du NADH qui est recyclé après son oxydation en NAD⁺ par le bisulfite de sodium (schéma 6.83).

La règle de Prélog permet, *a priori*, de définir la stéréochimie de l'alcool qui sera obtenu dans cette réaction, en présence de déshydrogénase.

Si la cétone (ou l'aldéhyde) est représentée de telle sorte que le plus petit substituant (l'hydrogène pour les aldéhydes) soit à gauche du groupe carbonyle, et le plus volumineux, à droite, l'alcool qui sera obtenu aura son groupe OH en arrière de la représentation dans la majorité des cas, selon le schéma 6.98.

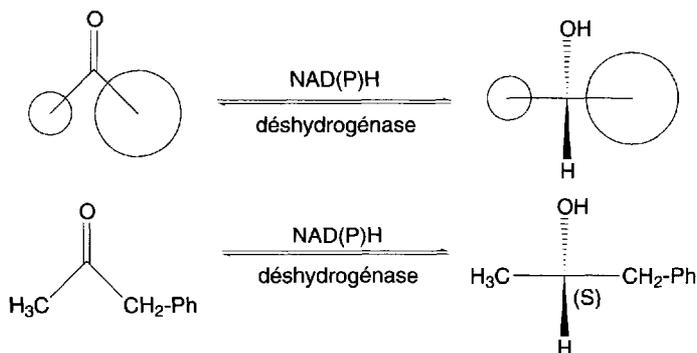


Schéma (6.98)

La réduction du pyruvate en L-lactate est un exemple de mécanisme de réduction ne faisant pas intervenir le cofacteur Zn⁺⁺. Dans ce cas, le proton est apporté directement par l'imidazole protoné de l'histidine 195 de la lactate déshydrogénase, comme le montre le schéma 6.99.

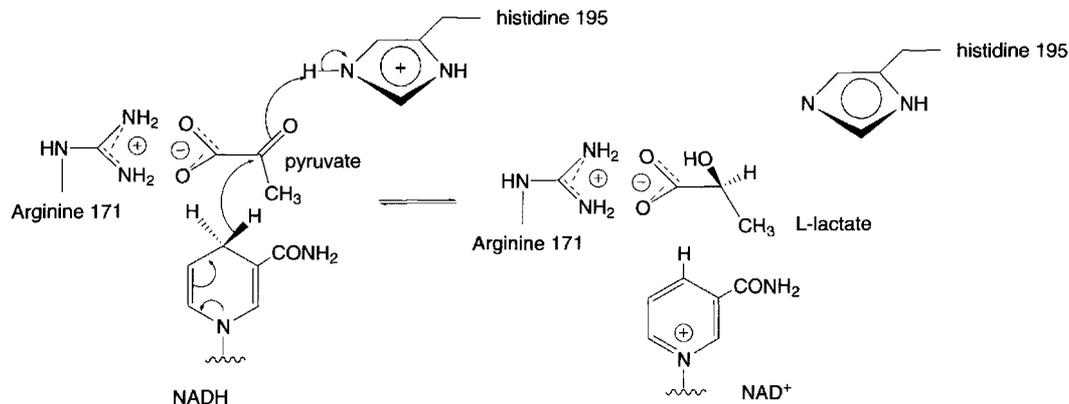


Schéma (6.99)

c. Modèles chimiques du NADH

De nombreux composés de synthèse, pour la plupart des dérivés de 1,4-dihydropyridine, ont été préparés pour réaliser des réductions semblables à celles effectuées par le NADH (modèles chimiques). Certains d'entre eux permettent d'obtenir des rendements optiques proches de 100 %, en particulier dans le cas de la réduction de l'acide benzoylformique en acide L-(+)-mandélique. Deux exemples de ces modèles chimiques sont présentés dans le schéma 6.100.

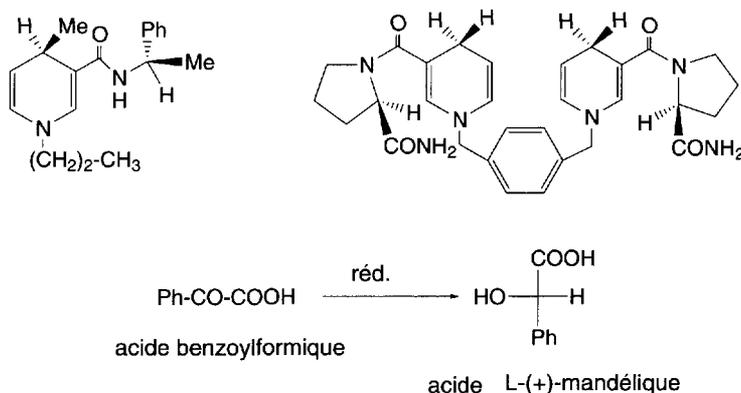


Schéma (6.100)

d. Biosynthèses

L'acide nicotinique et le nicotinamide sont à la base de la biosynthèse principale du NAD⁺ et du NADP⁺ (schéma 6.101). La nicotinamide phosphoribosyltransférase catalyse la formation de **nicotinate mononucléotide** à partir de nicotinate et de **5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate (PRPP)**. La même réaction effectuée avec le nicotinamide conduit au **nicotinamide mononucléotide (NMN)**.

Une pyrophosphorylase catalyse la formation du **nicotinate adénine dinucléotide** à partir de nicotinate mononucléotide et d'ATP. Le NAD⁺ résulte de la réaction entre le nicotinate adénine mononucléotide, l'ATP, la glutamine et l'eau, et catalysée par la NAD⁺ synthétase. Le NAD⁺ est aussi le résultat de l'action de l'ATP sur le NMN, en présence de NAD⁺ pyrophosphorylase.

Le NADP⁺ qui possède un groupe phosphate supplémentaire par rapport au NAD⁺, lié au ribose de l'**adénosine monophosphate (AMP)**, est issu de la réaction du NAD⁺ avec l'ATP, en présence de NAD⁺ kinase.

Dans l'organisme, la dégradation du **tryptophane**, un acide aminé présent dans les protéines, est aussi à l'origine d'une **autre voie de biosynthèse du NAD⁺ via le quinolinate** (schéma 6.102). Le tryptophane a donc un rôle biologique semblable à celui de la niacine dans ce domaine.

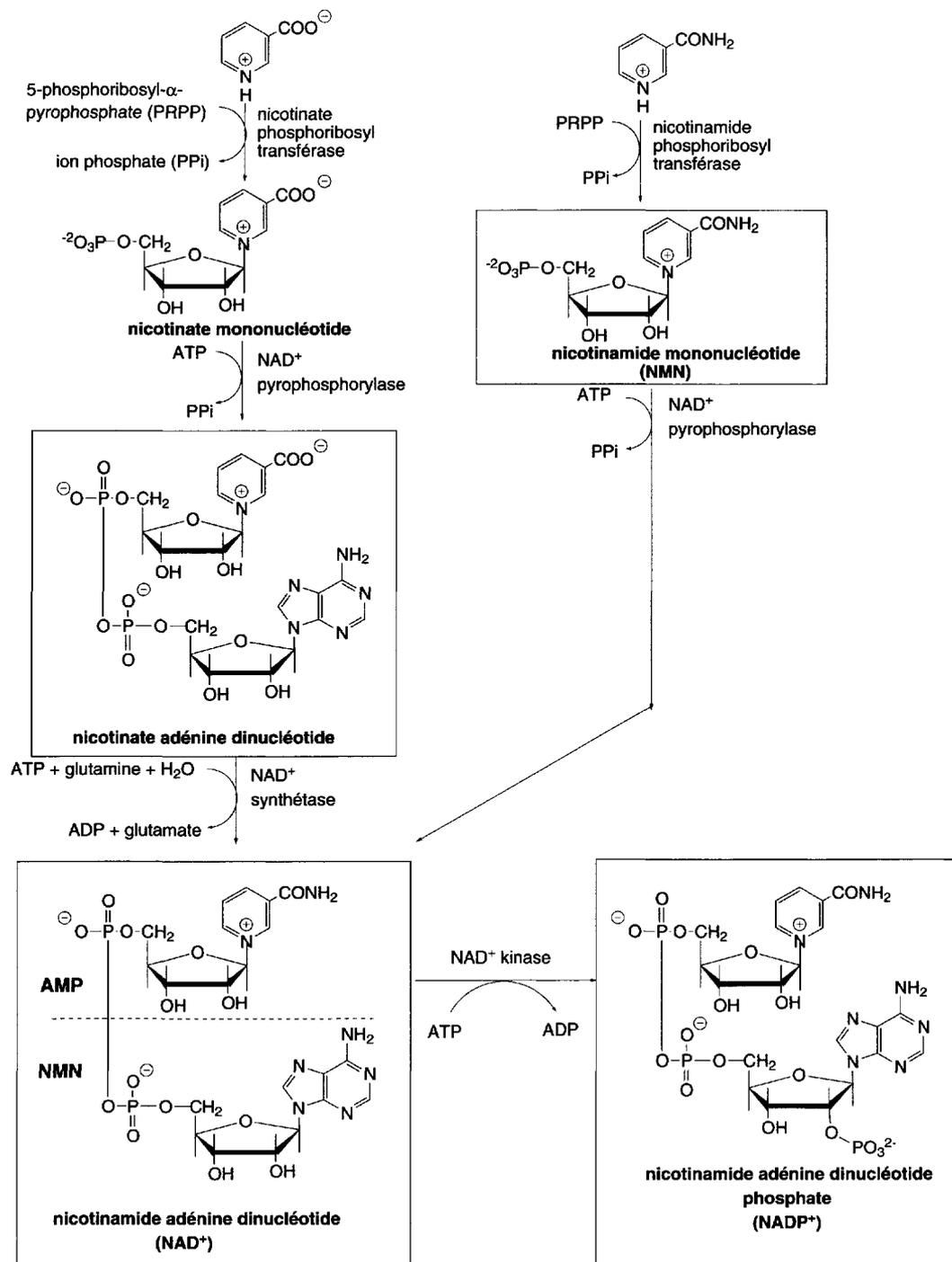


Schéma (6.101)

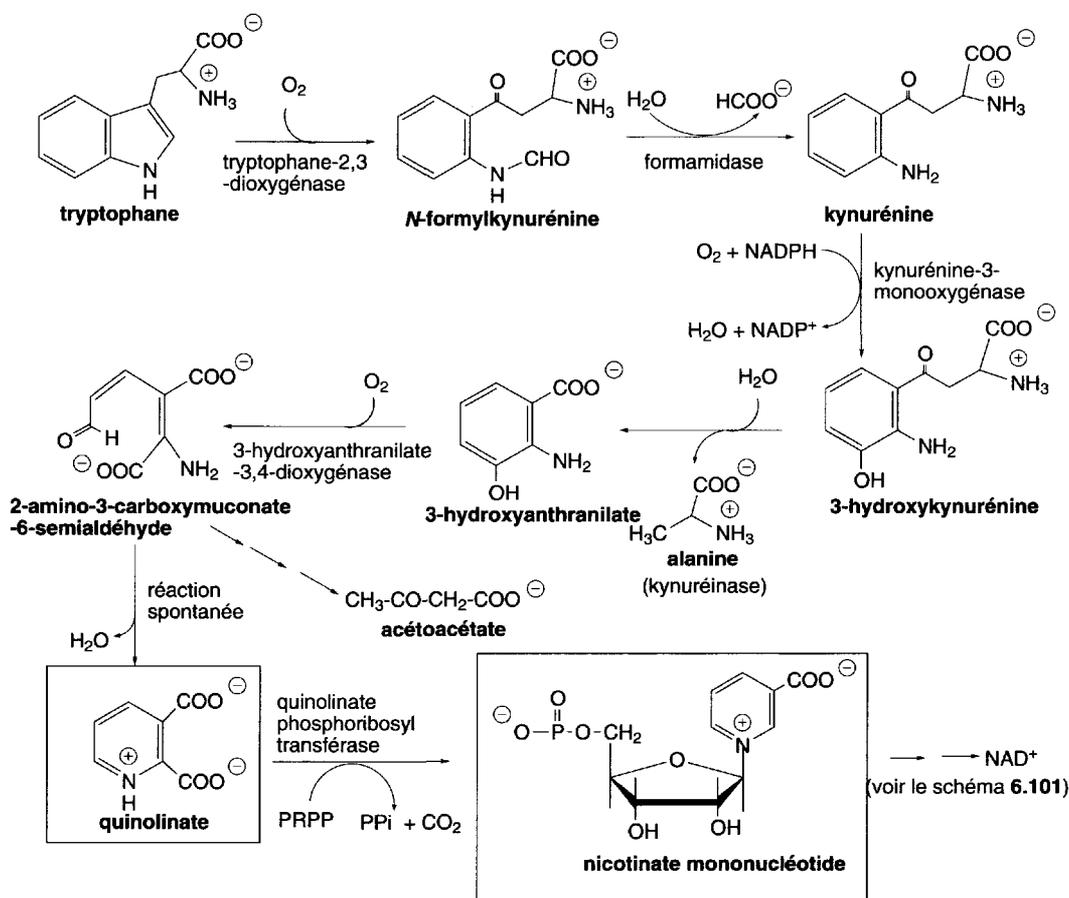


Schéma (6.102)

L'oxydation du tryptophane conduit d'abord à la ***N*-formylkynurénine**. L'addition d'une molécule d'eau et le départ d'un ion formiate produisent la **kynurénine** qui est ensuite hydroxylée en présence d'oxygène et de NADPH en **3-hydroxykynurénine**.

L'hydrolyse du groupe acyle du cycle est une réaction complexe. L'enzyme, la **kynuréninase**, utilise un dérivé du **phosphate de pyridoxal** (§ 6.3.1.3) comme coenzyme. Cette réaction libère de l'**alanine**, et le **3-hydroxyanthranilate**. L'oxydation de ce dernier ouvre le cycle et conduit au **2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdéhyde**. Celui-ci peut se transformer en **acétoacétate** ou subir une hydrolyse spontanée pour former le **quinolinate**. Par action du PRPP, en présence de quinolinate phosphoribosyl transférase, le quinolinate est transformé en **nicotinate mononucléotide**. Les autres étapes de la biosynthèse du NAD^+ sont identiques à celles décrites dans le schéma 6.101.

6.3.1.3 Vitamine B₆ ou complexe B (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine) et coenzyme phosphate de pyridoxal (PLP)

La vitamine B₆ ne correspond pas à un composé unique mais à un ensemble de trois molécules, **pyridoxine** (appelée aussi **pyridoxol** ou **adermine**), **pyridoxal** et **pyridoxamine**, dont les métabolismes et les fonctions biologiques sont liés.

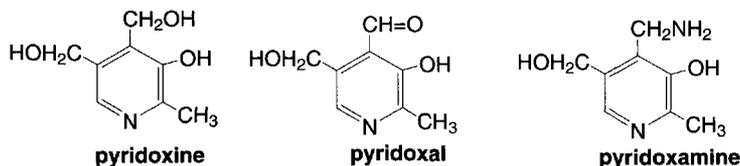


Fig. 6.3

Elles sont interconvertibles, *in vivo*, sous leur forme phosphorylée, chez les mammifères et les oiseaux.

La pyridoxine est peu active chez les microorganismes, à l'exception des levures. La pyridoxamine et le pyridoxal sont présents dans la nature sous forme de phosphates.

La plus grande concentration en vitamine B₆ se trouve dans la viande, le foie, les œufs, le lait frais et aussi, les légumes verts, les céréales complètes et les noix. Le besoin pour un adulte est de 2,5 mg/jour.

La déficience en vitamine B₆, très rare, appelée **apryridoxose**, conduit à des anémies et à des lésions du système nerveux central à forme épileptique.

L'acide pyridoxique est le produit d'élimination de la vitamine B₆.

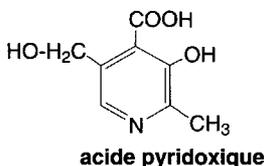


Fig. 6.4

a. Activité biologique du phosphate de pyridoxal. Mécanismes impliqués

La vitamine B₆ intervient dans de nombreuses réactions du métabolisme des acides aminés, des protéines et à une moindre mesure dans celui des carbohydrates et des graisses, sous la forme **de phosphate de pyridoxal, liée**, soit **par covalence et liaisons ioniques à son enzyme** (coenzyme vrai), soit **seulement par liaisons ioniques** lors des réactions avec les acides aminés.

À l'état de « repos », hors réaction enzymatique, le « phosphate de pyridoxal » forme une liaison imine (**base de Schiff ou aldimine**) avec **le groupe amino de la chaîne latérale d'une lysine de l'apoenzyme**, et deux liaisons ioniques avec un ion métallique retenu par la chaîne protéique de l'apoenzyme.

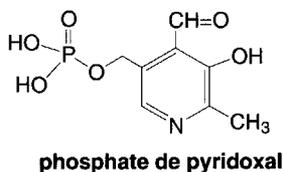


Fig. 6.5

En présence d'un substrat, un acide aminé, il y a rotation de 180 °C autour de la liaison entre le carbone en position 5 de l'ion pyridinium et le groupe méthylène porté par ce carbone, avec libération de la lysine et création d'une nouvelle base de *Schiff* avec le substrat. Cette réaction est une **transimination** (passage d'une imine avec la lysine à une imine avec l'acide aminé). La forme aldéhyde libre du pyridoxal est donc absente lors des réactions enzymatiques.

Le coenzyme reste constamment retenu à l'apoenzyme par ses liaisons à l'ion métallique.

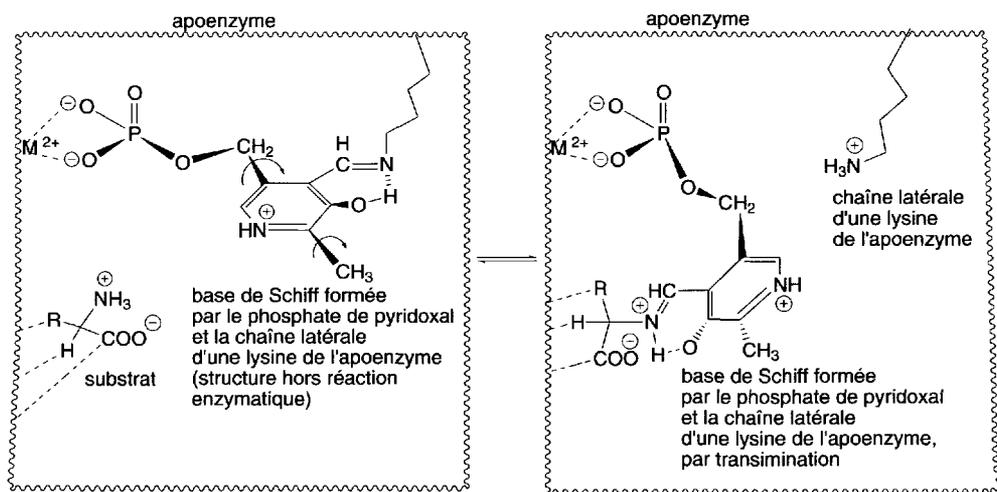


Schéma (6.103)

La nature des liaisons entre le pyridoxal et l'apoenzyme, au repos, a pu être démontrée en hydrolysant l'enzyme, après réaction avec du borohydrure de sodium (réducteur de la fonction imine en amine). Parmi les produits obtenus, la pyridoxamine *N*-substituée par le groupe lysine provenant de l'apoenzyme a été isolée, ce qui démontre la présence d'une fonction imine unissant le pyridoxal et le groupe amino de la lysine.

La **base de Schiff** (l'aldimine), formée par action du coenzyme sur l'acide aminé, est transformée en une **cétimine, dérivée de la 1,4-dihydropyridine**, soit par retrait de l'hydrogène porté par le carbone en α du groupe carboxylate, soit par décarboxylation, soit, enfin, par réaction sur le groupe R spécifique de l'acide aminé. Un exemple

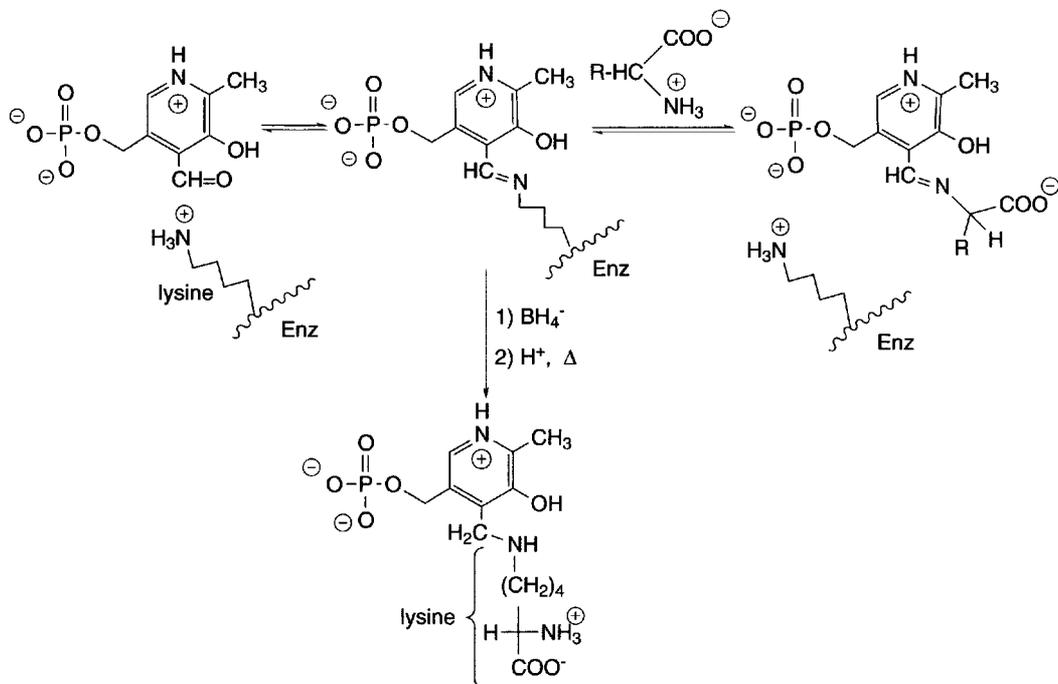


Schéma (6.104)

est donné dans le schéma 6.105. L'orientation de ces réactions est définie par l'enzyme associée au coenzyme.

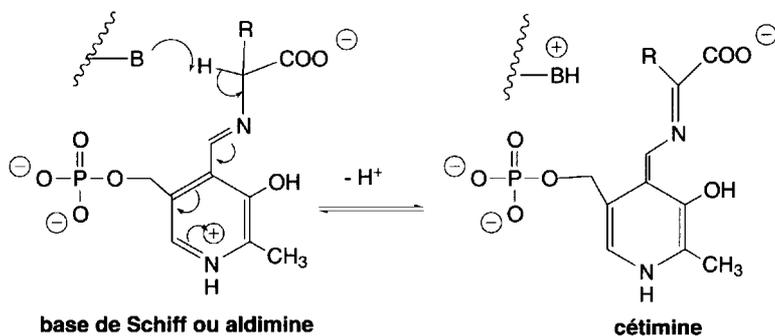


Schéma (6.105)

Le phosphate de pyridoxal intervient sur les acides aminés, dans les réactions enzymatiques suivantes :

- la **transamination** ;
- la **décarboxylation** ;
- la **racémisation** ;
- l'**élimination-hydratation** (déshydratation désaminante de la sérine, désulphydratation de la cystéine, déphosphatation de la *O*-phosphohomoserine) ;

- la biosynthèse du tryptophane à partir de l'indole et de la sérine ;
- la **rétrocondensation** (désaldolisation de la sérine).

(Le phosphate de pyridoxal a aussi un rôle essentiel dans **certains processus de phosphorylation**, en particulier avec la **glycogène phosphorylase**. Son mécanisme d'action est encore assez mal connu.)

La transamination permet le passage d'un groupe amino d'un acide aminé 1 à un sel d'acide α -cétonique 1 avec formation d'un acide aminé 2. Dans cette réaction, l'acide aminé 1 est alors lui-même transformé en sel d'acide α -cétonique 2. La réaction nécessite la présence d'une **transaminase**.

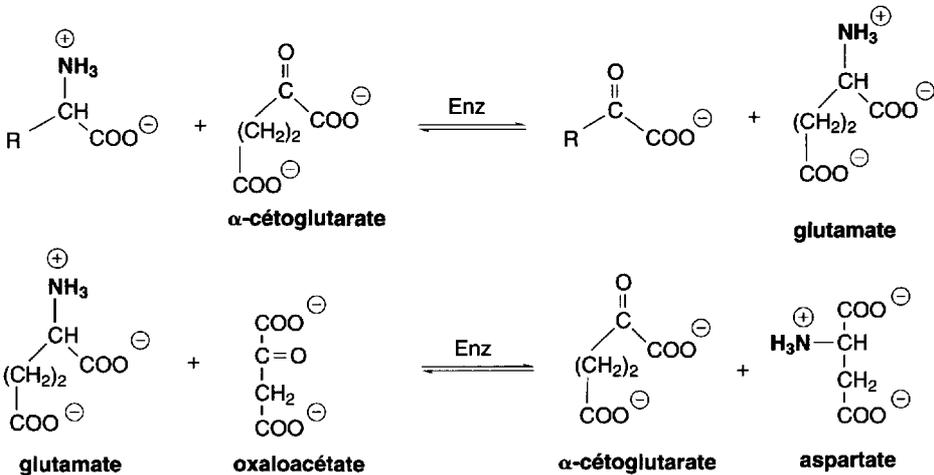
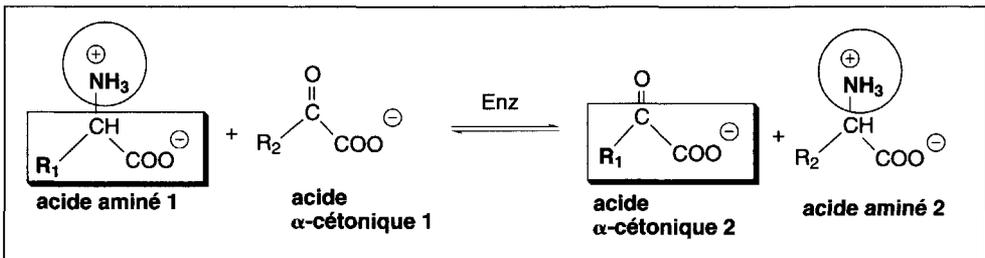


Schéma (6.106)

Souvent, le sel d'acide α -cétonique 1, aminoaccepteur, est l' α -cétoglutarate lequel est transformé en **glutamate**. Ce dernier subit une nouvelle transamination, en présence d'**oxaloacétate**, pour donner l'**aspartate**, à côté de l' α -cétoglutarate qui est recyclé. Inversement, dans de nombreuses réactions de transamination, l'acide glutamique ou l'acide aspartique agissent comme donneurs de groupe amino. La transamination a lieu aussi avec des acides γ -aminés. Par exemple, l'**acide γ -aminobutyrique** réagit avec l'acide α -cétoglutarique pour donner le **semialdéhyde succinique** et l'acide glutamique.

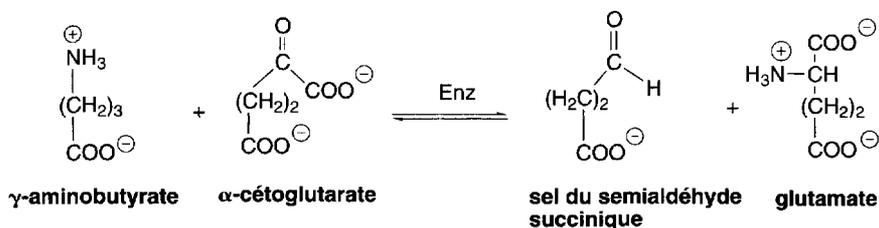


Schéma (6.107)

Comment l'enzyme intervient-elle dans cette réaction ?

La base de *Schiff*, formée entre l'acide aminé 1 et le coenzyme, se transforme en son tautomère, la cétimine, qui, par hydrolyse, libère le sel de l'acide α -cétonique 2 et la pyridoxamine retenue à l'enzyme par le groupe phosphate (schéma 6.108).

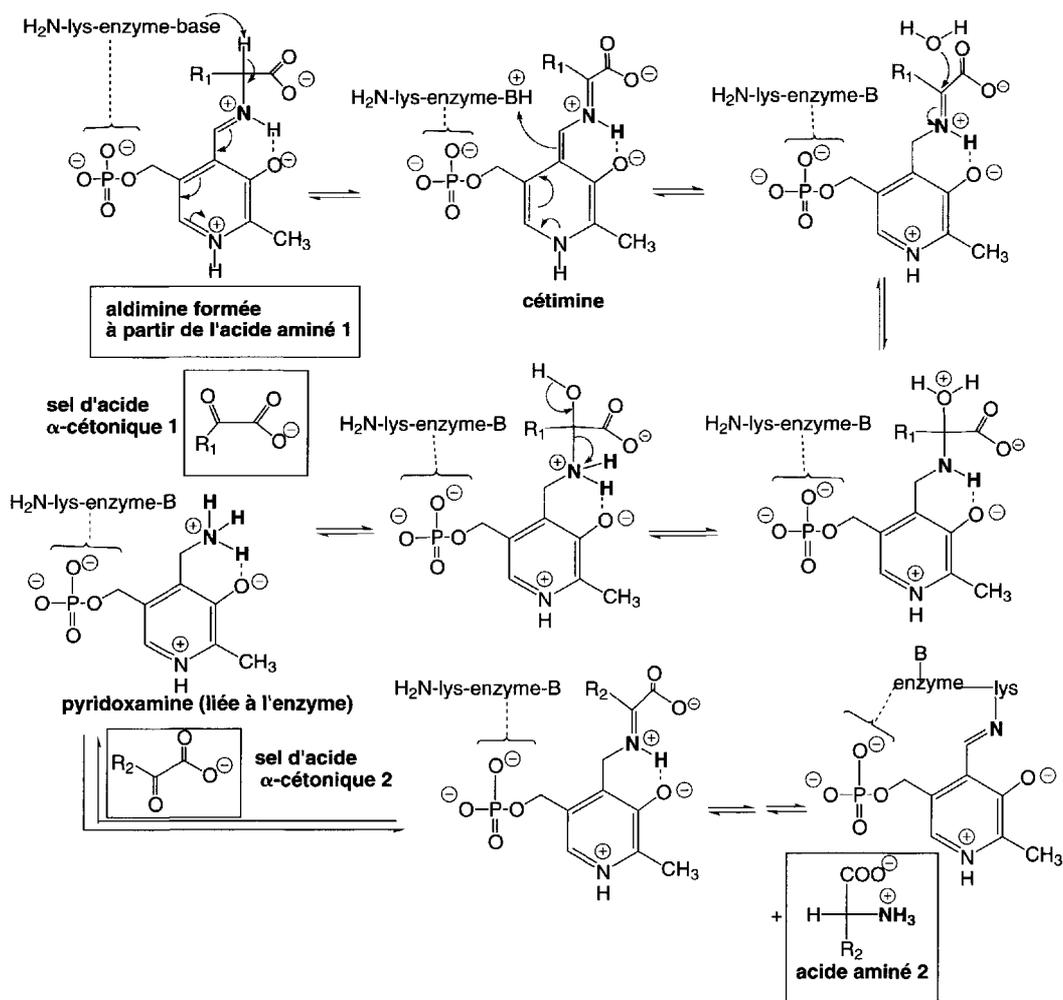


Schéma (6.108)

Par un processus inverse effectué avec un sel d'acide α -cétonique 1 du milieu, le groupe amino de la pyridoxamine est utilisé pour former le nouvel acide aminé 2.

Dans ces réactions, **la charge positive portée par l'ion pyridinium agit comme un puits à électrons** ce qui facilite l'attaque de l'hydrogène porté par le carbone en α de la fonction carboxylate.

La liaison hydrogène qui s'établit entre la fonction hydroxyle du cycle et l'azote de la fonction aldimine donne une conformation plane à l'ensemble de la structure, ce qui rend le mouvement électronique possible.

Enfin, les groupes participant à ces réactions sont situés de telle sorte que leur géométrie dans l'espace s'accorde parfaitement à celle de l'enzyme spécifique, ce qui facilite les réactions.

La décarboxylation des acides aminés (schéma 6.109) permet l'accès à :

– des **amines biogènes** telles que la **dopamine**, précurseur de l'**adrénaline** (à partir de la **3,4-dihydroxyphénylalanine**), la **sérotonine**, une hormone tissulaire vasoconstrictive (à partir du **5-hydroxytryptophane** ou **5HT**), l'**histamine** qui possède une action hypotensive (à partir de l'**histidine**), l'**éthanolamine** (à partir de la **sérine**), ou la **mercaptoéthylamine** (à partir de la **cystéine**),

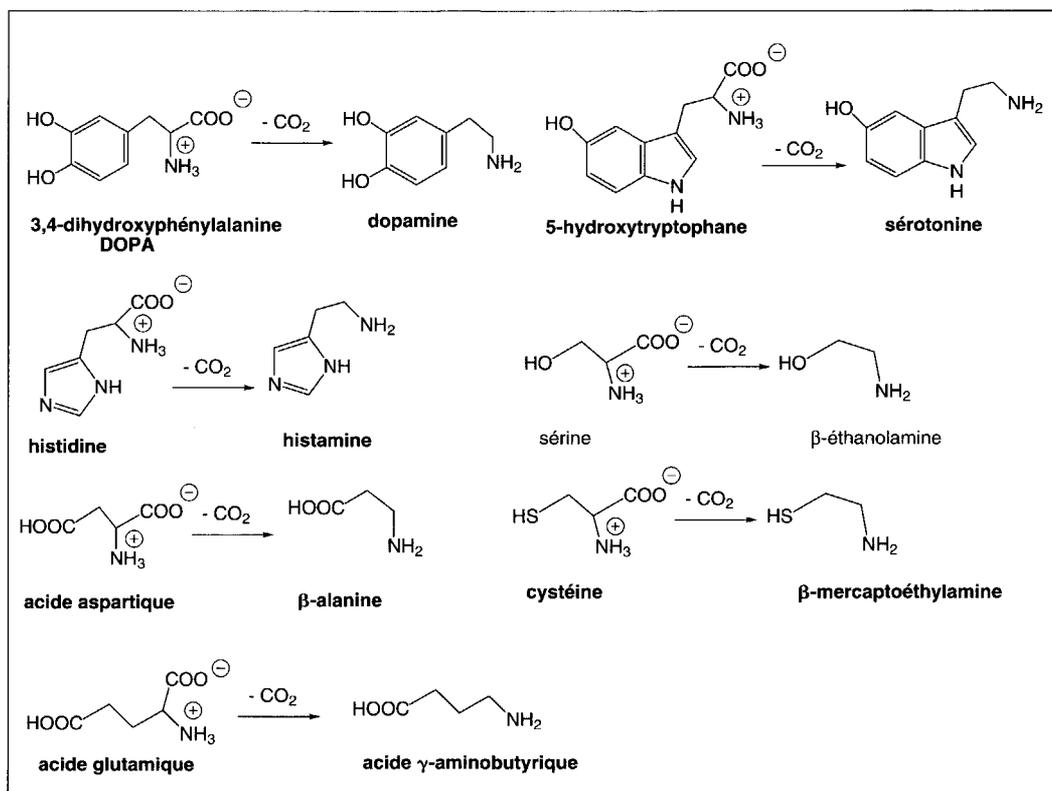


Schéma (6.109)

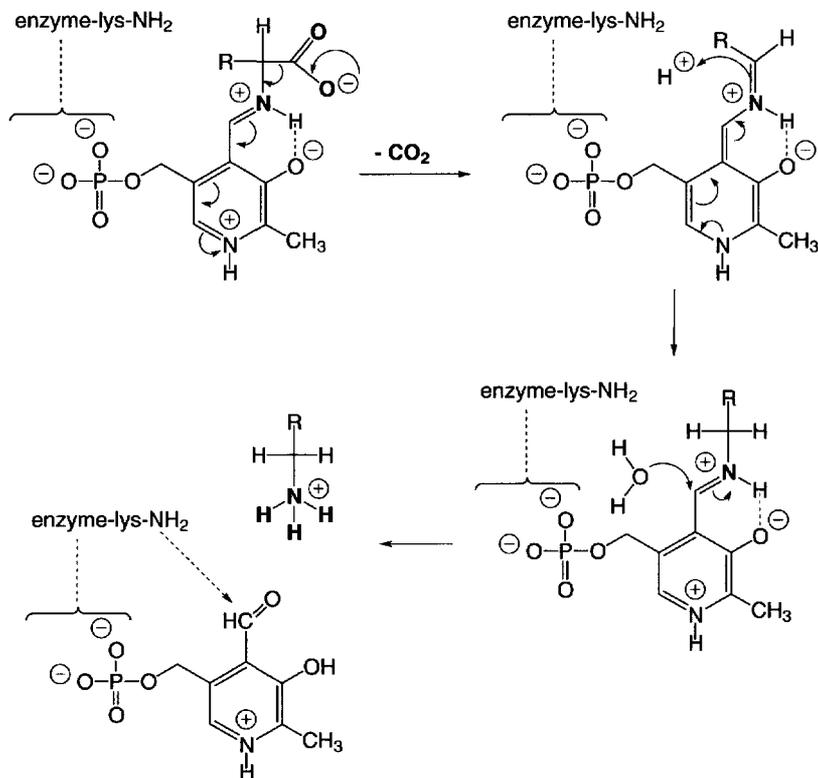


Schéma (6.110)

– de **nouveaux acides aminés** comme la **β -alanine** (à partir de l'**acide aspartique**), l'**acide γ -aminobutyrique**, un médiateur du système nerveux central (à partir de l'**acide glutamique**).

Toutes les décarboxylases agissant sur les acides aminés utilisent uniquement le phosphate de pyridoxal comme coenzyme, et le zinc, comme cofacteur. L'histidine décarboxylase a aussi besoin des ions Fe³⁺ et Al³⁺.

Selon la forme générale des mécanismes qu'impliquent les réactions enzymatiques à phosphate de pyridoxal, la décarboxylation débute par la formation de l'aldimine dérivée de l'acide aminé, résultat de la transimination avec le coenzyme (schéma 6.104). Ensuite, le mouvement électronique s'effectue à partir de l'ion carboxylate (schéma 6.110), vers la charge positive de l'ion pyridinium, ce qui libère une molécule d'anhydride carbonique et conduit à une cétimine. En présence d'acide du milieu, la forme aldimine est rétablie. Par hydrolyse, l'amine résultant de la décarboxylation, est formée à côté du phosphate de pyridoxal. Ce dernier réagit, soit avec une nouvelle molécule d'acide aminé, et le cycle de la décarboxylation recommence, soit reprend la forme imine « de repos » dans l'enzyme, par réaction avec le groupe NH₂ de la lysine. Il est encore plus vraisemblable que des transiminations s'effectuent sans passage par la forme pyridoxal libre.

La racémisation (schéma 6.111) des acides aminés de la série L naturelle permet la formation d'acides aminés de la série D qui sont utilisés **spécifiquement par les bactéries** pour la synthèse du peptidoglycane, un composé essentiel à leur paroi.

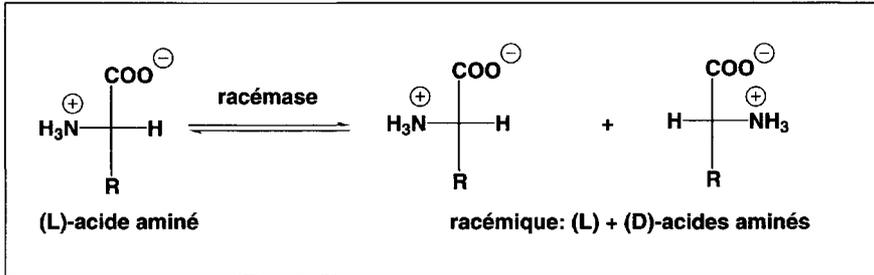


Schéma (6.111)

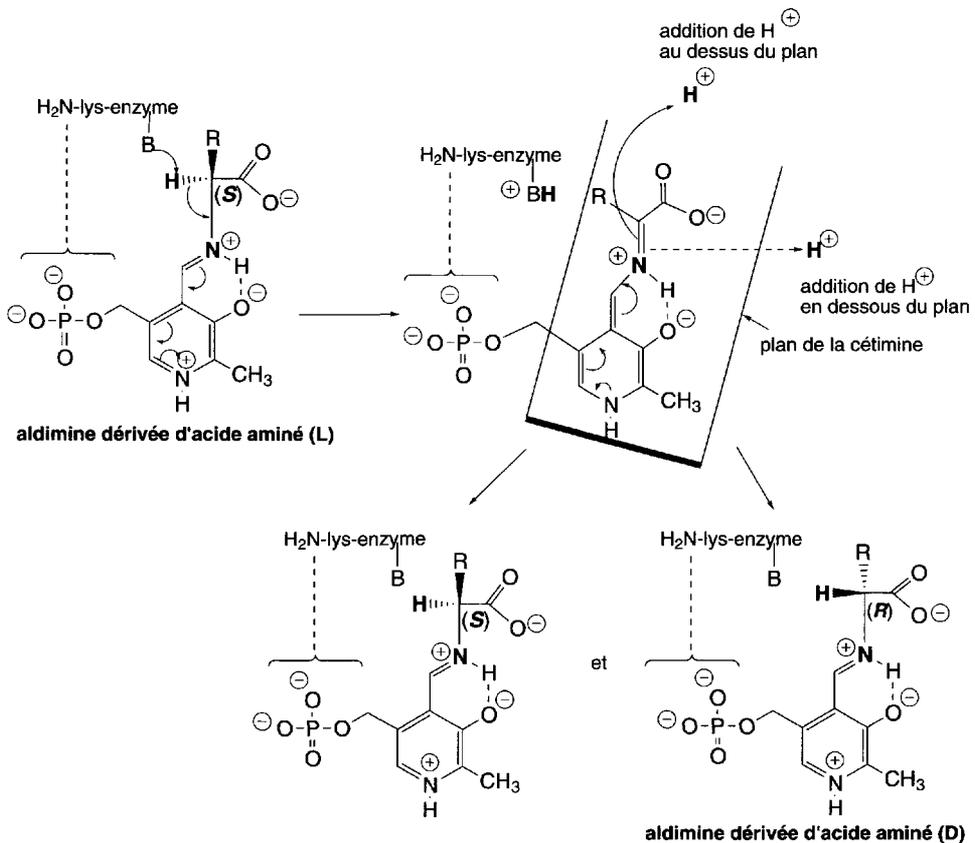


Schéma (6.112)

Une fois encore, il se forme d'abord, par transimination, l'aldimine ou base de Schiff de l'acide aminé L à racémiser. Une base, contenue dans la racémase, extrait le proton porté par le carbone en position α du groupe carboxylate, avec déplacement des électrons vers la charge positive de l'ion pyridinium. La structure coplanaire de la cétimine apparaît. Un proton du milieu s'additionne ensuite par-dessus ou par-dessous ce plan, ce qui conduit à deux aldimes énantiomères dérivées d'acides aminés L et D.

Par les processus de transimination, les acides aminés L et D sont libérés sous forme de mélange racémique. Les bactéries utilisent alors l'acide aminé D, tandis que l'acide aminé L est recyclé, et ainsi de suite (schéma 6.112).

Les réactions d'élimination, suivies de réactions d'hydratation, sont spécifiques de quelques acides aminés seulement (schéma 6.113).

La sérine et la cystéine éliminent respectivement une molécule d'eau et une molécule de sulfure d'hydrogène, pour former l'**acide 2-aminoacrylique**. Par hydratation, il conduit à l'**acide pyruvique**.

Un autre exemple de ce type de réaction est le passage de l'**O-phosphohomoserine à la thréonine**. L'O-phosphohomoserine élimine une molécule d'acide phosphorique, pour donner un dérivé éthylénique qui, par addition d'eau, conduit à la **thréonine**.

Le mécanisme de l'**hydratation désaminante de la sérine** est donné à titre d'exemple, dans le schéma 6.114.

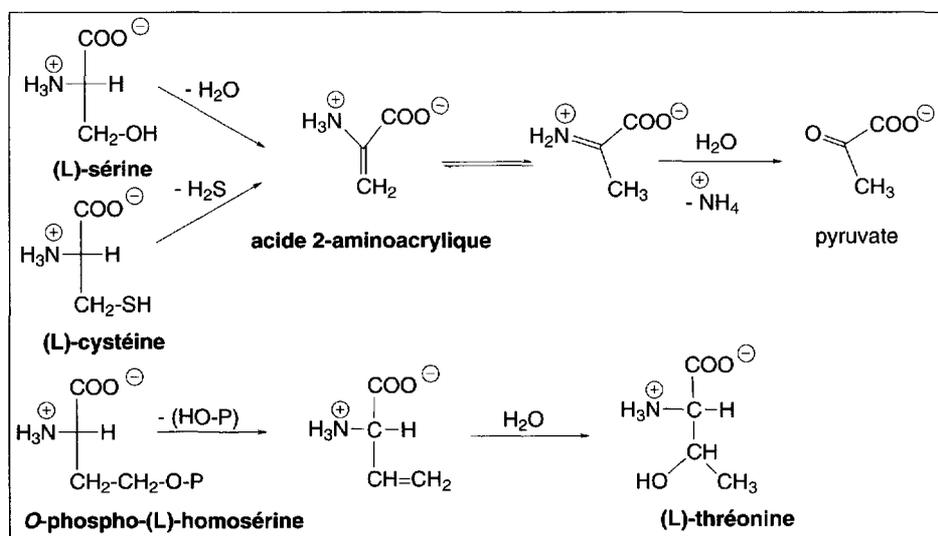


Schéma (6.113)

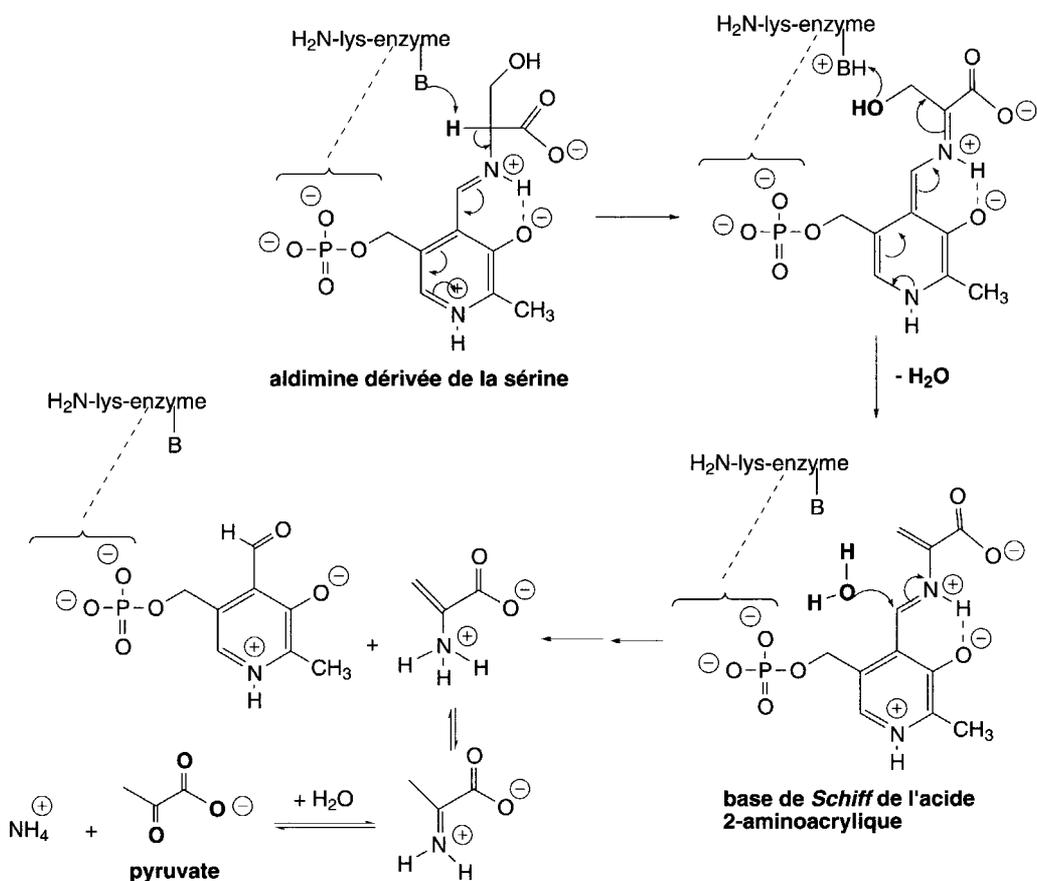


Schéma (6.114)

La base de *Schiff*, formée par la sérine et le coenzyme, subit le retrait de l'hydrogène à caractère acide porté par le carbone en α de la fonction carboxylate, par l'action d'une base de l'enzyme. Cela conduit à une cétimine.

Le groupe hydroxy de la sérine est alors attaqué par un proton ce qui entraîne le déplacement électronique des électrons provenant du groupe NH de la dihydropyridine.

Une molécule d'eau est éliminée avec formation d'une double liaison éthylénique. **L'aldimine de l'acide 2-aminoacrylique**, ainsi produite, subit une hydrolyse qui conduit au pyridoxal, ou à une transimination (schéma 6.104) et à un énaminoacide, tautomère d'un iminoacide. Par hydrolyse, ce composé produit un sel d'ammonium et le pyruvate.

Un mécanisme semblable intervient lors de la **biosynthèse du tryptophane à partir de l'indole et de la sérine** (schéma 6.115).

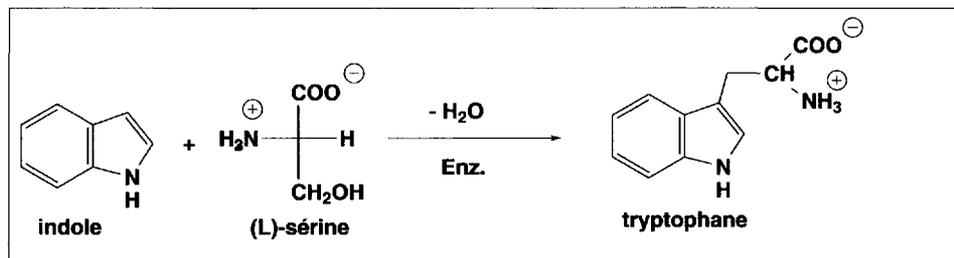


Schéma (6.115)

L'**aldimine de l'aminocrylate**, formée par le même mécanisme donné pour l'hydratation désaminante de la sérine (voir ci-dessus, schéma 6.114), réagit avec l'**indole** en formant une liaison en position 3 de l'hétérocycle. La perte d'un proton rétablit l'aromaticité de l'indole, tandis que l'addition d'un proton à la cétimine la transforme en une aldimine. Par hydrolyse, le tryptophane est libéré ainsi que le phosphate de pyridoxal.

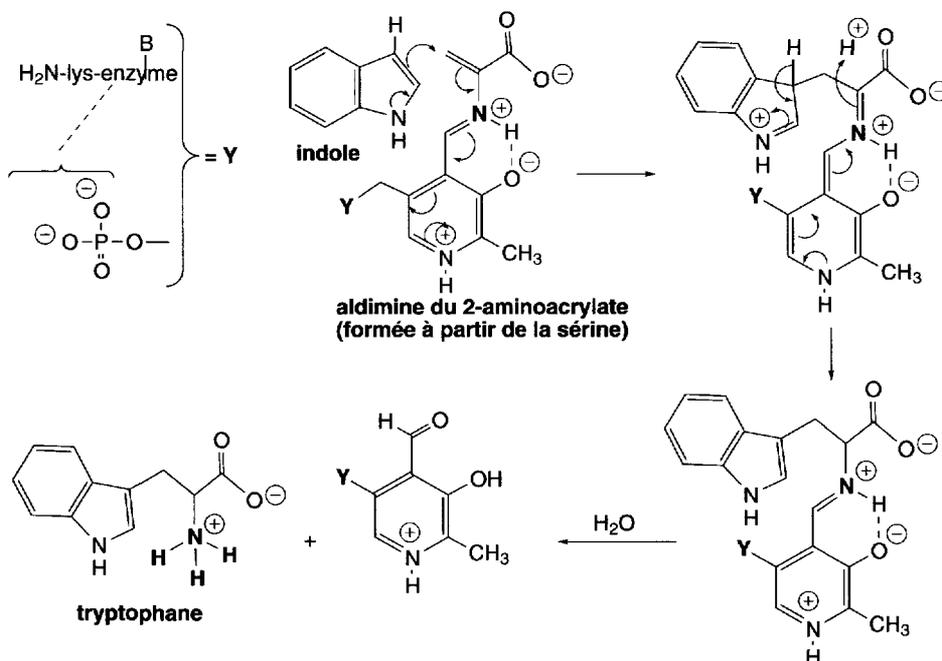


Schéma (6.116)

La sérine peut aussi subir **une rétrocondensation** qui lui fait perdre une molécule de formaldéhyde et la transforme en **glycine (désaldolisation de la sérine)**.

Le formaldéhyde est immédiatement utilisé par le coenzyme FH₄ (tétrahydrofolate) pour former le N₅,N₁₀-méthylène-FH₄ (schéma 6.117).

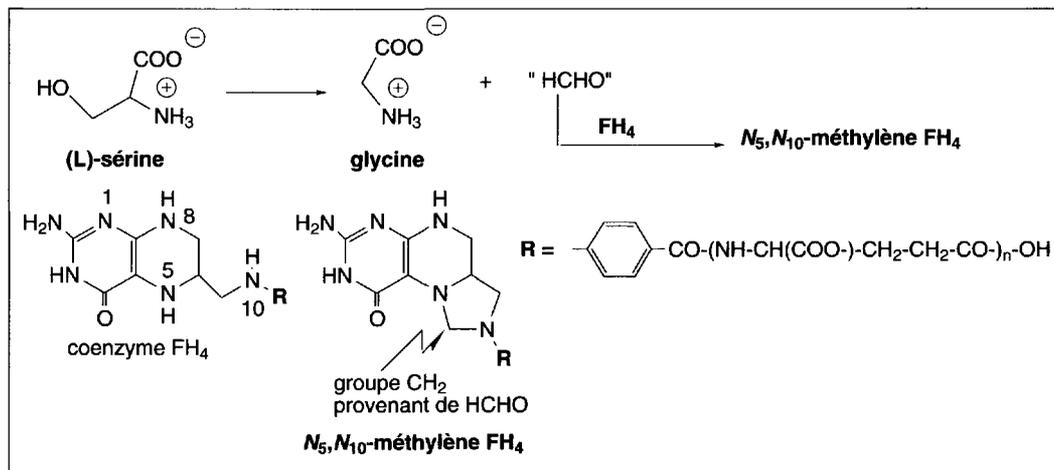


Schéma (6.117)

La base de *Schiff*, formée à partir de la sérine, subit l'attaque d'une base de l'enzyme orientée sur l'hydrogène de la fonction hydroxyle de la sérine. Cette attaque entraîne un mouvement électronique, selon les mécanismes déjà indiqués, avec libération de la molécule de formaldéhyde, et formation d'une cétimine, qui, par hydrolyse, conduit à une molécule de glycine.

Le phosphate de pyridoxal a aussi un rôle essentiel dans la biosynthèse de la **sphingosine**, composé qui est à la base de la formation des **céramides (ou N-acétylsphingosines)** et de la **sphingomyéline (phosphosphingolipide de la gaine de la myéline)** des fibres nerveuses dont le dérèglement du catabolisme peut causer des troubles comme la cécité, le retard mental et, dans certains cas, la mort).

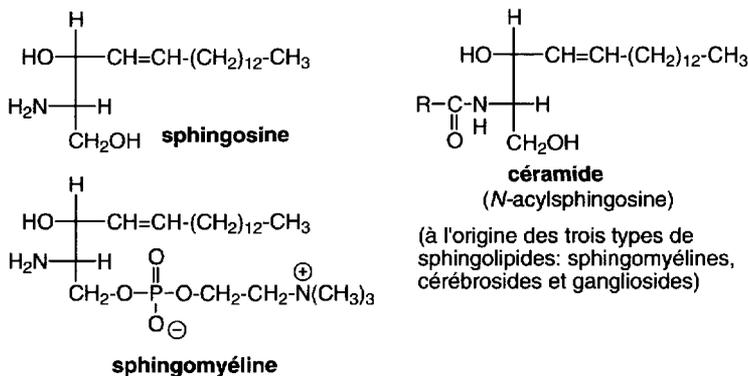


Fig. 6.6

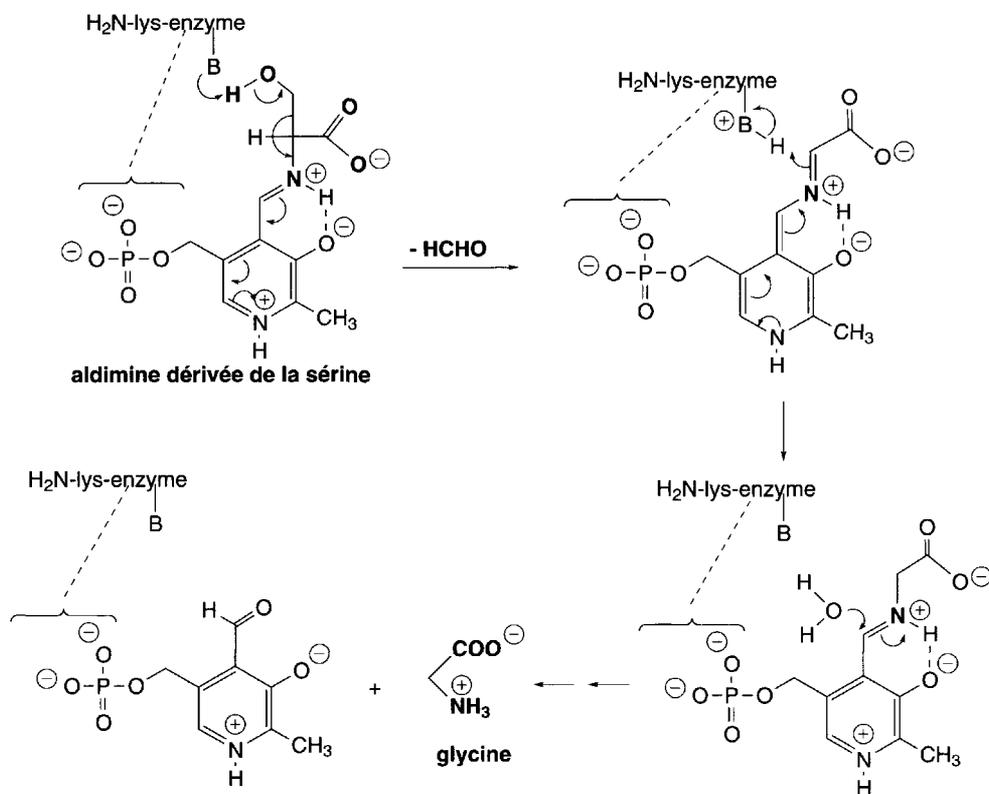


Schéma (6.118)

b. Stéréochimie des réactions dans lesquelles intervient le phosphate de pyridoxal

Les mécanismes des réactions enzymatiques impliquant le phosphate de pyridoxal qui ont été présentés ont beaucoup d'étapes communes : on peut se demander quels sont les paramètres qui déterminent le choix d'une réaction plutôt qu'une autre.

Le retrait d'un substituant **H** (**transaminases**), du **groupe carboxylate** (**décarboxylases**) ou la **transformation du groupe R** porté par l'acide aminé substrat (**aldolases**) sont à l'origine de ces réactions.

Il a été montré que la conformation prise par la structure coenzyme-substrat, la base de *Schiff*, en fonction de la nature de l'apoenzyme a une très grande importance sur le déroulement de la réaction.

La liaison sur laquelle s'effectue la réaction enzymatique est toujours celle qui, dans la conformation requise, en représentation de *Newman*, est **perpendiculaire au plan défini par le cycle pyridinique et le groupe iminium**.

Ce sont les différentes interactions qu'exerce l'apoenzyme sur la structure coenzyme-substrat qui établissent la conformation prédominante. Ainsi, lors d'une décar-

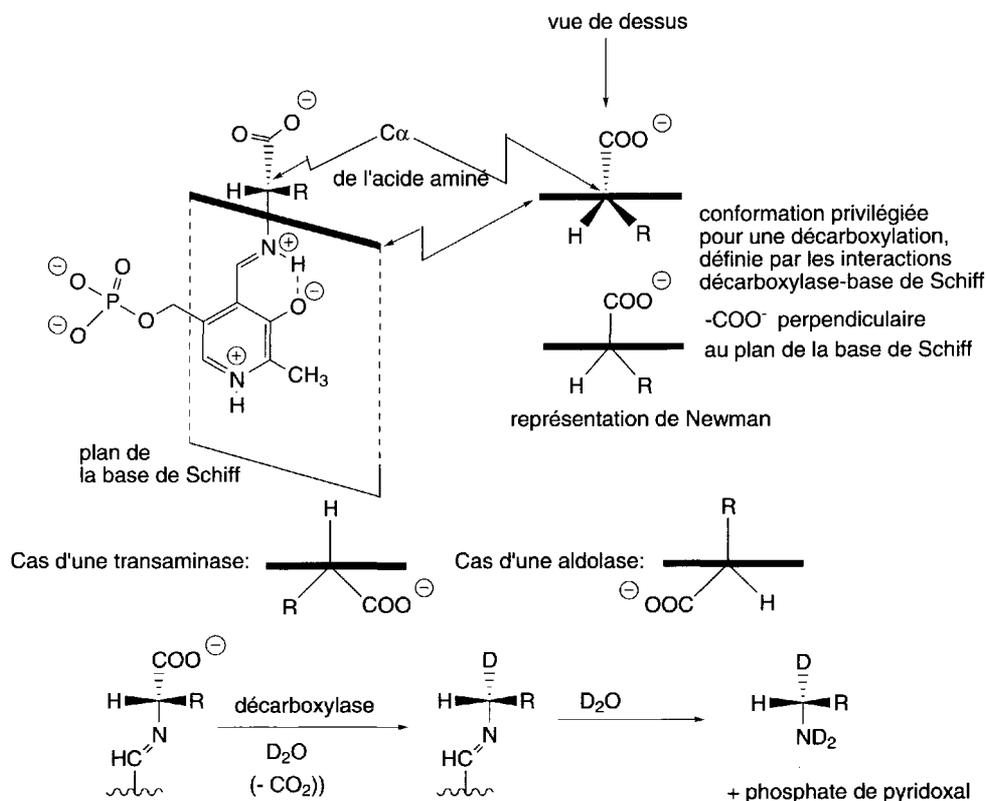


Schéma (6.119)

boxylation d'acide aminé, l'apoenzyme favorise la conformation dans laquelle le groupe carboxylate est perpendiculaire au système conjugué coenzyme-substrat dans la représentation de *Newman*.

Si la réaction est effectuée en présence d'eau deutériée, on obtient une deutéroamine α -deutériée optiquement pure, le deutérium remplace, dans la même configuration de départ, le groupe carboxylate.

c. Synthèses de la pyridoxine, de la pyridoxamine et du pyridoxal

Il existe plusieurs voies de synthèse à la pyridoxine. L'une d'elles débute par une réaction de *Diels-Alder* entre le maléate d'éthyle et le **5-éthoxy-4-méthyl-1,3-oxazole**, lui-même préparé par action du pentoxyde de phosphore sur l'**ester éthylique de la N-formyl-DL-alanine**.

L'adduit obtenu est soumis à une acidolyse par l'acide chlorhydrique dans l'éthanol ce qui conduit à un dérivé pyridinique portant deux fonctions ester en positions 4 et 5. Leurs réductions par l'hydrure de lithium aluminium fournissent la **pyridoxine**. Son oxydation par le permanganate de potassium en présence d'un bicarbonate alcalin, le transforme en **pyridoxal**. L'oxime de ce dernier, réduit par l'hydrure de lithium

aluminium, ou par hydrogénation en présence de nickel de *Raney*, permet d'obtenir la **pyridoxamine**.

La diacétylation de la pyridoxine, suivie de l'action de l'ammoniac, permet aussi la préparation de la pyridoxamine.

L'acide nitreux transforme la pyridoxamine en pyridoxine.

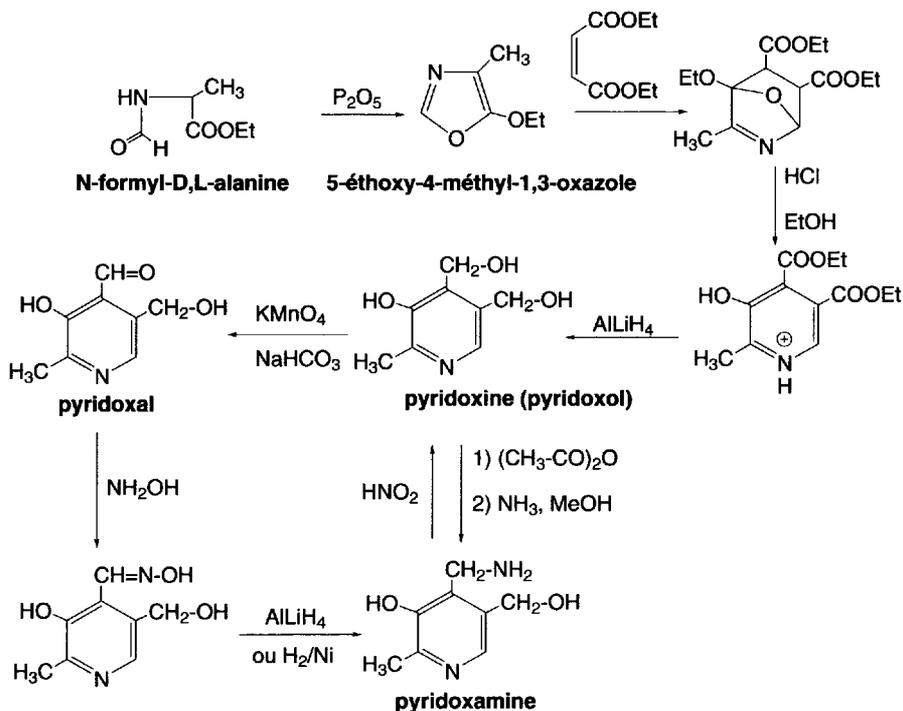


Schéma (6.120)

La pyridoxine ($F = 160^\circ C$) est la plus stable des trois molécules vis-à-vis des conditions acides ou basiques, et de la chaleur. C'est la seule qui résiste aux procédés industriels de conservation des aliments. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone, et facilement cristallisée sous forme de chlorhydrate ($F = 214^\circ C$ avec décomposition). C'est sa présentation commerciale. Le pyridoxal est aussi conservé sous forme de chlorhydrate ($F = 165^\circ C$ avec décomposition). Il est souvent commercialisé sous forme de chlorhydrate du phosphate de pyridoxal monohydraté ($F = 140-143^\circ C$). La pyridoxamine n'est pas stable et n'est pas commercialisée.

Des composés homologues ou analogues du pyridoxal ont été synthétisés. Ils ont tous des propriétés biologiques. L'**éthylpyridoxal** se comporte comme le pyridoxal, tout particulièrement avec les microorganismes, mais pas avec les levures. La **4-déoxypyridoxine** possède une activité antivitaminique B_6 car elle fixe le groupe phosphate du pyridoxal naturel. C'est un inhibiteur compétitif des enzymes à pyridoxal.

L'**isoniazide** ou **hydrazide isonicotinique** empêche toutes les réactions qu'effectue normalement le pyridoxal. Cette propriété pourrait être à l'origine de son activité antituberculeuse.

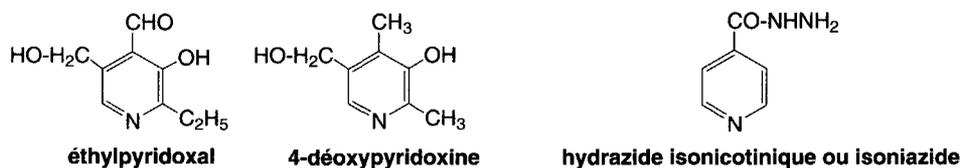


Fig. 6.7

6.3.2 Sels de pyrylium, sels de thiopyrylium

Les sels de pyrylium et de thiopyrylium ne sont pas suffisamment stables pour être présents dans des composés d'origine naturelle.

6.3.3 Pyrane

Les sucres (ou oses), sous leurs formes cycliques les plus fréquentes, les **furanoses** et les **pyranoses**, sont des composés hétérocycliques dérivés du tétrahydrofurane et du tétrahydropyrane. Leur étude et celle des composés acycliques constituent à elles seules un important chapitre de la chimie qui est distinct de celui présenté dans cet ouvrage. Toutefois, quelques notions essentielles utiles pour appréhender les nucléosides et nucléotides (chapitre 12) sont rappelées, ainsi que la description des di-, tri-, et polysaccharides.

Par ailleurs, les **thromboxanes**, les **aglycones** ou **génines**, l'**avermectine** et l'**ivermectine** sont tous des dérivés naturels du tétrahydropyrane.

6.3.3.1 Pyranoses (et furanoses)

a. Rappels de définitions

(**Note** : l'étude des sucres simples et en particulier leur représentation selon la convention de *Fischer* est considérée connue du lecteur. Dans le cas contraire, le recours à un ouvrage de chimie organique générale est conseillé.)

Les **glucides** qui sont à la base de notre alimentation rassemblent l'ensemble des **oses** et des composés qui, par hydrolyse, produisent des oses. Les oses sont des polyalcools (carbohydrates : $C_n (H_2O)_n$) non hydrolysables par des méthodes chimiques ou enzymatiques. Les **monosaccharides** ou **sucres simples** comportent de 3 à 8 atomes de carbone, mais plus souvent 5 (**pentoses**) ou 6 (**hexoses**). Ils possèdent une fonction aldéhydrique (**aldoses**) ou cétonique (**cétoses**). Ces derniers sont souvent désignés par le suffixe **-ulose**, comme le xylulose, dont les isomères de structure

aldose sont le xylose et le lylose qui ont un carbone asymétrique de plus que le xylulose. Le *psicose* est une des nombreuses exceptions à cette dénomination.

Le groupe cétonique occupe presque toujours la position 2.

Il existe donc des aldopentoses, des cétopentoses...

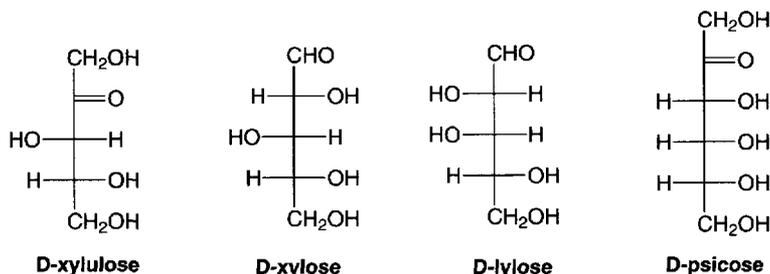


Fig. 6.8

b. Mutarotation des sucres, et représentation des pyranoses et furanoses

La réaction d'hémiacétalisation est une réaction équilibrée entre un alcool et un aldéhyde ou une cétone, qui s'effectue dans un solvant amphiprotique (possédant un caractère amphotère, comme l'eau), dès 25 °C, avec ou sans catalyseur acide ou basique. Elle s'applique aux sucres. Dans ce cas, la réaction conduit à un équilibre entre les formes cycliques, **pyranoses** (α et β) et **furanoses** (α et β) dans la majorité des cas, et la forme acyclique. Le passage des formes cycliques α aux formes cycliques β nécessite le passage par la forme acyclique. **C'est la mutarotation des sucres** (schéma 6.121). Une des conséquences de la cyclisation des sucres est la création d'un carbone asymétrique supplémentaire par rapport à ceux du sucre acyclique, appelé **carbone anomérique**, et dont les configurations définissent les formes cycliques α et β pour un sucre donné de la série D ou L.

Le schéma 6.121 représente les mécanismes impliqués dans les cyclisations du D-glucose et qui expliquent la mutarotation.

Dans le cas du D-glucose, les réactions intramoléculaires d'hémiacétalisation, entre les groupes OH en position 4 ou 5 et le groupe carbonyle aldéhydique, conduisent à un cycle **pyranique** majoritaire (99 %), l' α -D-glucopyranose ou α -D-glucose, et le β -D-glucopyranose ou β -D-glucose, **couple de composés anomères**, ou à un cycle **furanique minoritaire** (< 1 %), l' α -D-glucofuranose et le β -D-glucofuranose, autre couple de **composés anomères**.

L' α -D-glucose préparé par synthèse en solution aqueuse fraîche a un pouvoir rotatoire $[\alpha]^{20}_D = +112,2^\circ$, alors que dans les mêmes conditions le β -D-glucose a un pouvoir rotatoire $[\alpha]^{20}_D = +18,7^\circ$. Après une suite continue de passages de l'une des formes cycliques de départ à l'autre *via* la forme acyclique, l'équilibre est atteint et la solution dans l'eau de l'un ou l'autre anomère a un pouvoir rotatoire de

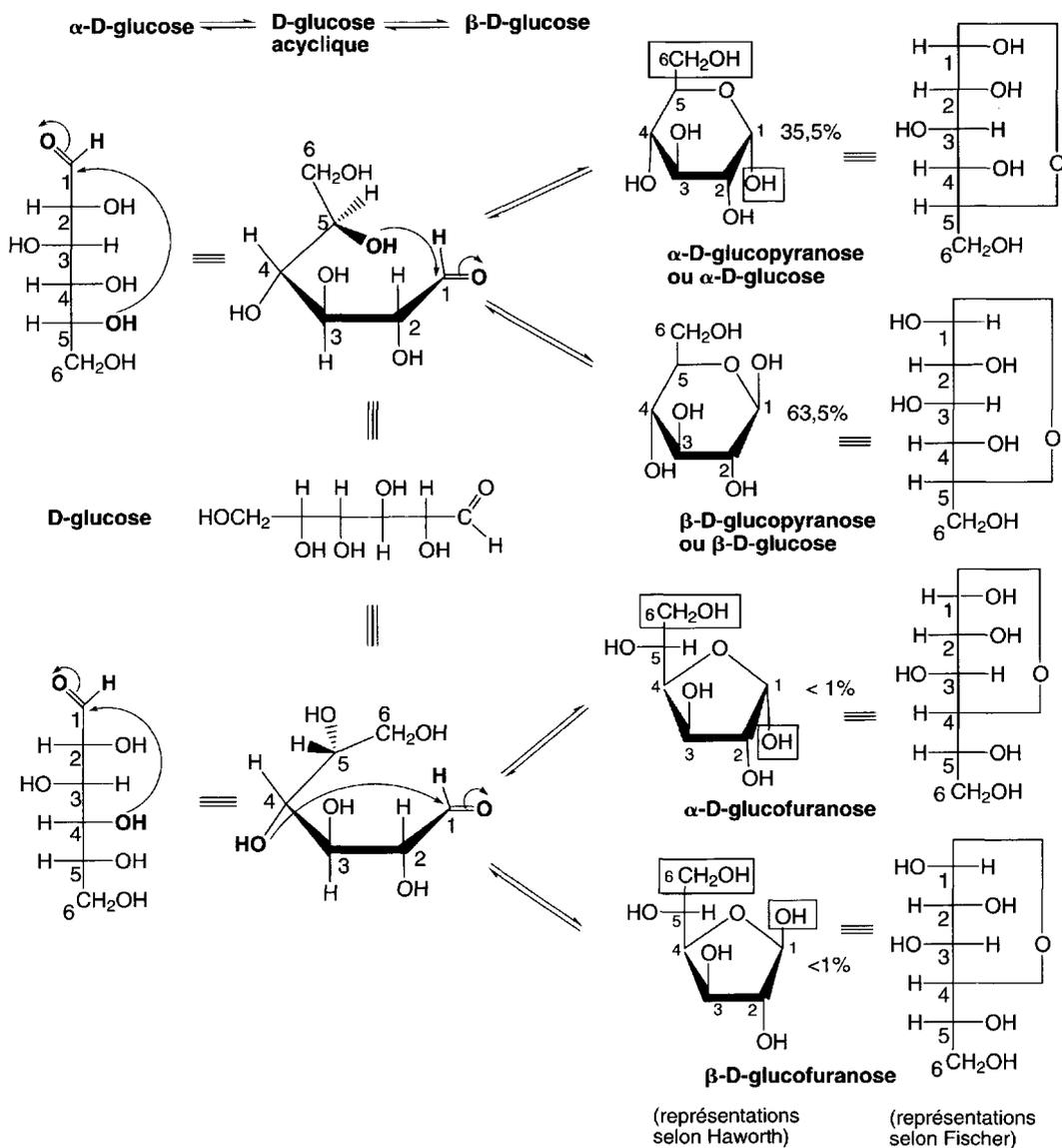


Schéma (6.121)

$[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$. La solution est alors constituée d'environ 35,5 % d' α -glucose et 63,5 % β -glucose. Le 1 % restant est formé en grande partie d' α - et β -D-glucofuranoses, et de D-glucose acyclique (0,02 %).

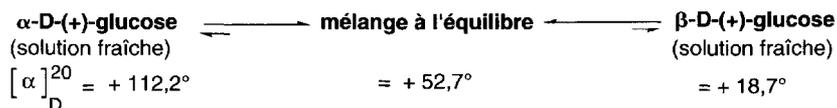


Schéma (6.122)

Évidemment, le même phénomène de mutarotation est observé avec le L-glucose avec formations des α - et β -L-glucopyranoses (α - et β -L-glucoses) et des α - et β -L-glucofuranoses.

Les aldopentoses, aldohexoses, cétopentoses et cétohexoses donnent lieu à la mutarotation. La formation de furanoses et pyranoses est privilégiée en raison de leur stabilité par rapport à d'autres cycles plus petits ou plus grands, mais moins stables, dont les formations pourraient être envisagées par la même réaction d'hémiacétalisation (pour les aldoses) ou hémicétalisation (pour les cétooses).

Les sucres cycliques dans le schéma 6.121 dérivés d'aldoses ou de cétooses sont représentés selon **leur formule en perspective de Haworth**, et selon **la convention de Fischer**.

Dans les formules en perspective de *Haworth*, les tétrahydropyranes et tétrahydrofuranes sont inscrits dans des plans perpendiculaires à la feuille de représentation. L'oxygène est alors situé derrière les carbones cycliques et ces derniers sont numérotés dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre, les carbones anomériques dérivés d'aldoses, numérotés 1, étant à droite de l'atome d'oxygène et numérotés 2 pour les cétooses (pour des raisons évidentes d'écriture cette règle n'est pas toujours respectée dans les disaccharides ou polysaccharides).

Les substituants du cycle sont représentés au-dessus ou au-dessous du plan du cycle. Ceux des carbones 1 et 4 des furanoses et des pyranoses dérivés d'aldoses sont dans le plan de la feuille de représentation. Les carbones asymétriques des substituants en position 4 (furanoses) ou 5 (pyranoses), dans la mesure où il en existe, sont représentés selon la convention de *Fischer* des sucres linéaires (ex. : α -D-glucofuranose, schéma 6.121).

Les D-hexo- et D-pentopyranoses, formés respectivement à partir d'hexose et de pentoses, ont le groupe CH_2OH au-dessus du plan, et inversement pour les L-hexo- et L-pentopyranoses.

L'**anomère** est dit α lorsque la configuration du carbone anomérique est différente de celle du carbone en position 4 du cycle pour les furanoses, et en position 5 pour les pyranoses (*R* et *S*), et inversement pour les **anomères** β . Dans ces conditions, les α -D- et β -L-anomères ont le groupe OH qui substitue le carbone anomérique, représenté en dessous du cycle de représentation.

Dans les séries « α » le OH anomérique (C-1) est du côté opposé à CH_2OH par rapport au plan de la représentation de *Haworth*, et inversement dans les séries « β ».

L' α -D-glucopyranose est l'inverse optique de l' α -L-glucopyranose. Il en est de même pour les β -D- et β -L-pyranoses.

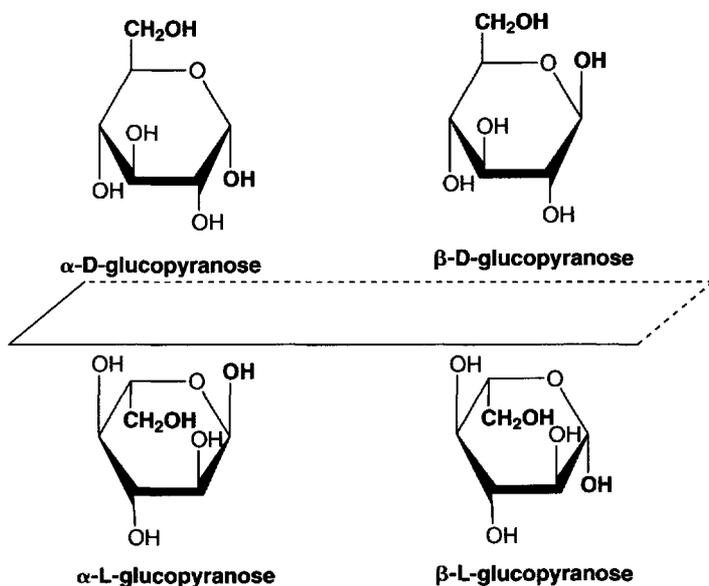


Schéma (6.123)

La mutarotation des cétooses conduit à des hémicétals, c'est le cas du D-fructose qui conduit principalement par mutarotation à l' α - et au β -D-fructofuranoses.

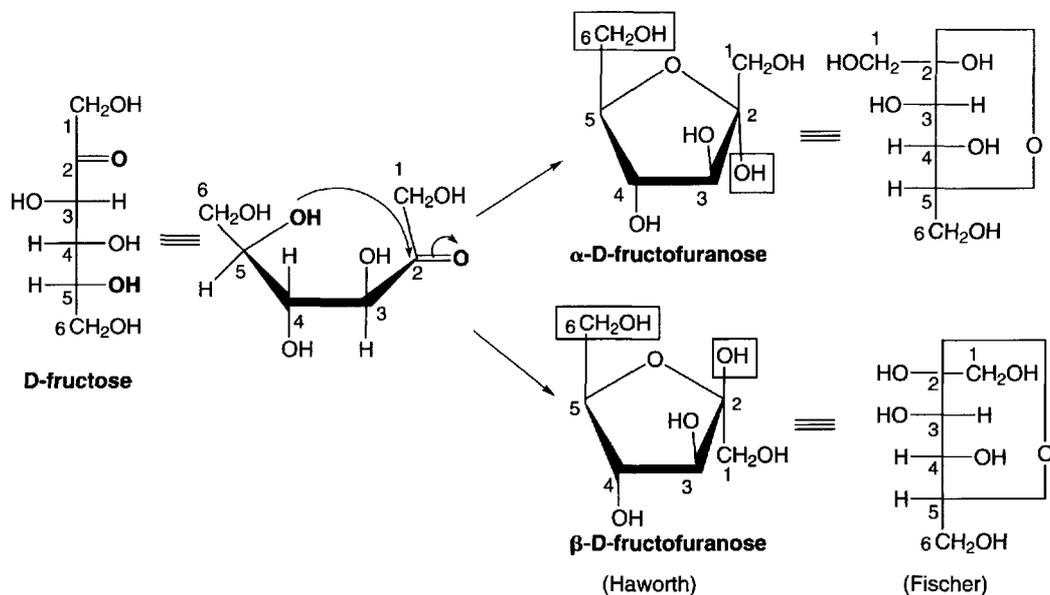


Schéma (6.124)

Les tétrahydropyranes et tétrahydrofuranes ne sont pas plans ce que n'indique pas la représentation de *Haworth*.

Les pyranoses ont des conformations comparables à celles du cyclohexane, la conformation la plus stable dans la plupart des cas est la conformation « chaise ». Deux conformations « chaise » s'interconvertissent par simples rotations autour des liaisons interatomiques du cycle et, dans de nombreux cas, l'une de ces conformations prédomine parce qu'elle apporte plus de stabilité à la molécule. On distingue les conformations « chaise » 1C_4 et 4C_1 où C indique qu'il s'agit d'une conformation « chaise », et les chiffres, la numérotation des carbones 1 et 4, en indice haut ou bas selon leur disposition dans la conformation « chaise » retenue. Par exemple, 1C_4 signifie que les carbones 1 et 4 sont respectivement au-dessus et au-dessous du plan moyen de la molécule.

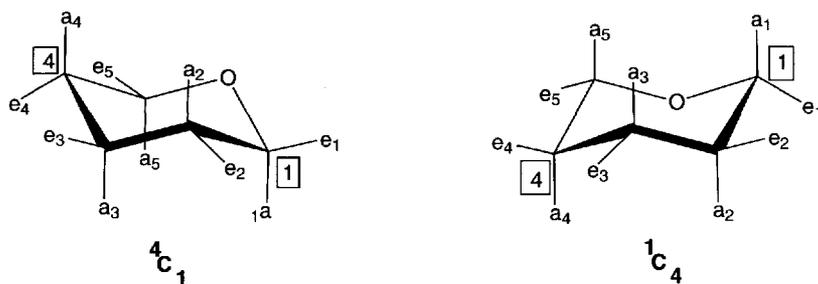


Fig. 6.9

La représentation de *Haworth* ne permet pas de savoir si un substituant est axial ou équatorial.

Dans les D-hexopyranoses, le groupe hydroxyméthyle est le substituant le plus volumineux de la molécule situé sur C-5. Pour éviter des interactions fortes entre ce groupe et les groupes OH qui substituent les autres carbones du cycle, la conformation 4C_1 est privilégiée, et le groupe CH_2OH est en position équatoriale. Les L-hexopyranoses qui ont le groupe hydroxyméthyle inversé par rapport aux D-hexopyranoses, selon la représentation de *Haworth*, ont plutôt une conformation 1C_4 . Les D-hexopyranoses, l' α -D-idose et l' α -D-altrose ont aussi cette conformation.

Pour les glucofuranoses qui ont des conformations en « enveloppe » en solution, les groupes OH en positions 2 et 3 sont axiaux et le groupe $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ sur C-5 est axial ce qui crée une forte interaction entre ces deux derniers groupes : cette gêne stérique pourrait expliquer, en partie, le déplacement de l'équilibre vers la formation des glucopyranoses à partir des glucofuranoses produits au début de la mutarotation du glucose (Fig. 6.11).

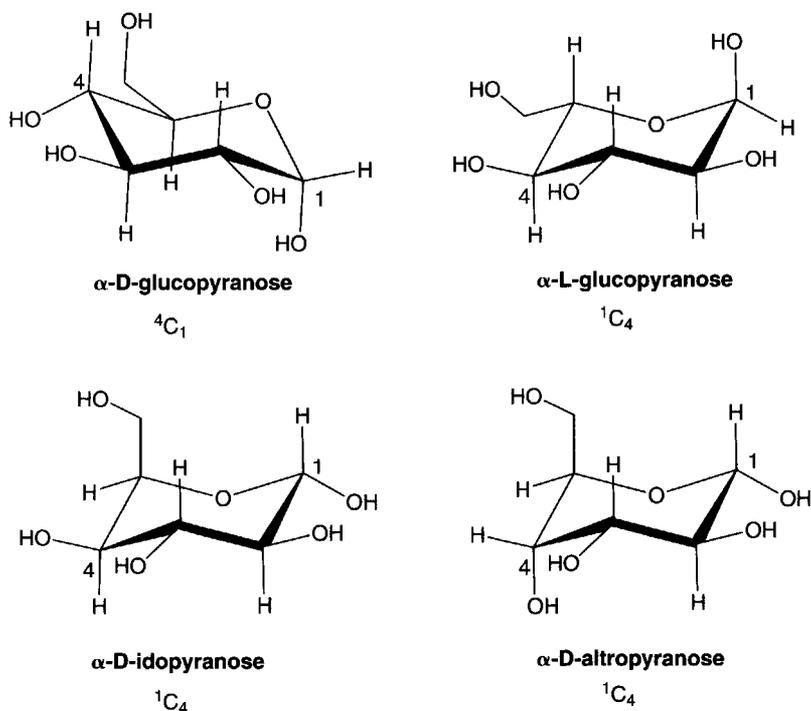


Fig. 6.10

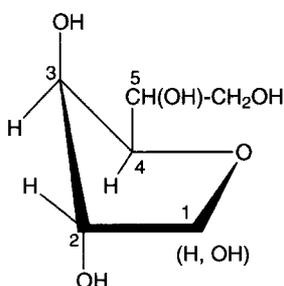


Fig. 6.11

Dans la représentation selon *Fischer*, l' α -D-glucose a le groupe OH anomérique à droite de la projection de *Fischer* et à gauche pour l' α -L-glucose. Cela peut être généralisé à tous les sucres des familles D et L.

Une autre représentation directement liée à celle de *Haworth* consiste à regarder le sucre cyclique au-dessus du plan moyen des molécules.

Note : en biologie, les termes pyranoses ou furanoses (écrits parfois pyranoses et furanoses) sont assez souvent délaissés, et ils prennent simplement le nom du sucre (ose) linéaire (qui devrait être précédé normalement de α ou β).

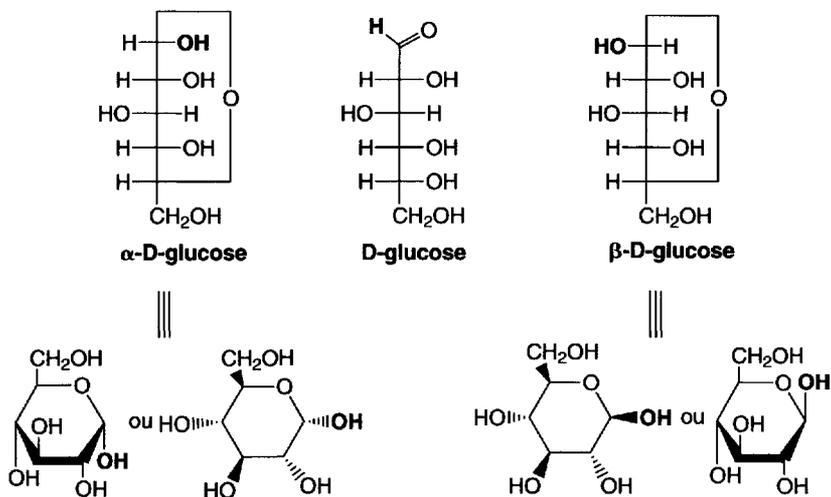


Fig. 6.12

Le remplacement de l'hydrogène du groupe OH porté par le carbone anomérique d'un D-glucopyranose par un groupe méthyle, par action du méthanol en milieu acide, conduit au **méthyl-D-glucopyranoside** ou **méthyl-D-glucoside**.

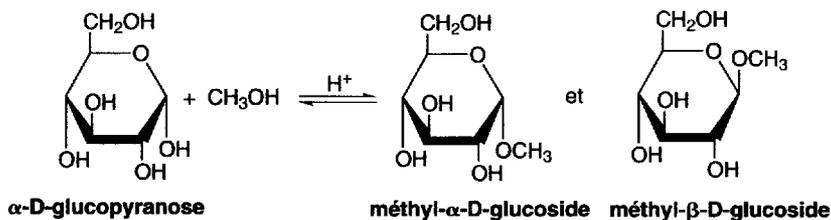


Schéma (6.125)

Le retrait d'un groupe hydroxy sur un carbone du cycle fournit un composé « **désoxy** ».

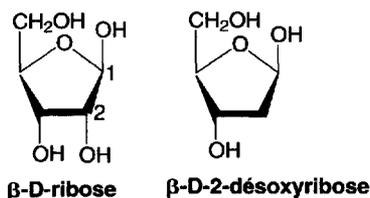


Fig. 6.13

c. Synthèse

La synthèse de **Fischer-Kiliani** (schéma 6.126) permet la préparation des sucres cycliques. Un exemple classique est la préparation des L-glucopyranoses à partir de L-arabinose. Ce dernier, un sucre linéaire, est d'abord soumis à l'action du cyanure de potassium ce qui le transforme en un mélange de deux cyanohydrines épimères. L'une d'elles, minoritaire, fournit **l'acide L-gluconique**, en présence d'hydroxyde alcalin. Le chauffage le transforme en γ -lactone. Le borohydrure de sodium réduit la lactone en α - et β -L-glucofuranoses, qui se transforment, comme dans la mutarotation du L-glucose, en α - et β -L-glucopyranoses.

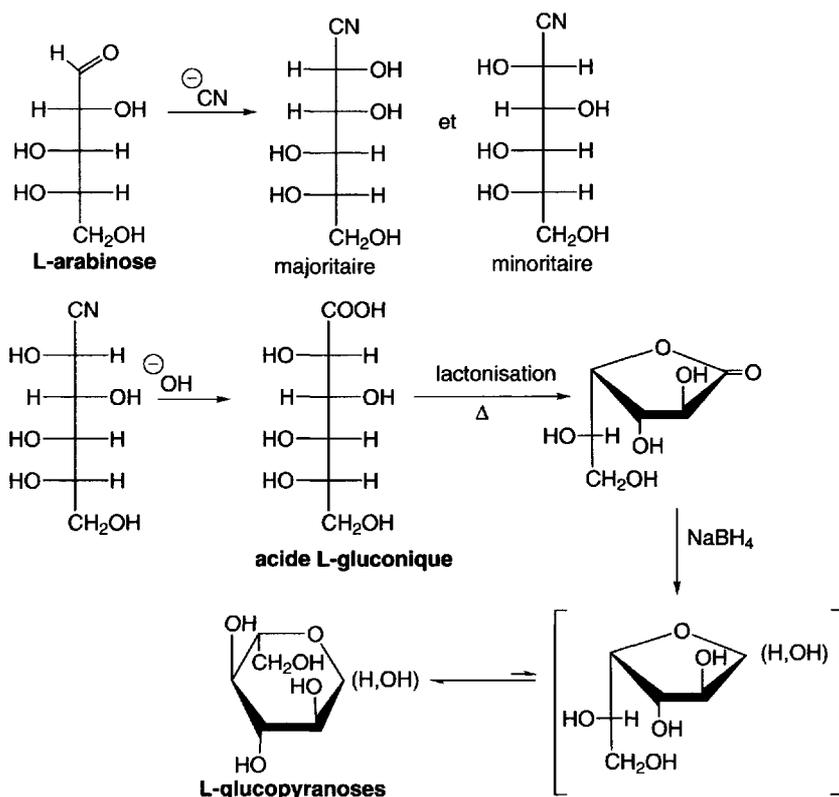


Schéma (6.126)

d. Disaccharides, trisaccharides et polysaccharides

Les **holosides** ou **oligosaccharides** sont des composés dont l'hydrolyse ne fournit que des oses. Ils sont constitués par quelques monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques (l'équivalent des liaisons peptidiques entre résidus d'acides aminés pour les peptides). Les plus connus sont les di- et trisaccharides.

Par hydrolyse, les **hétérosides** libèrent des oses et une ou plusieurs substances non glucidiques appelées **aglycones**.

Les **disaccharides** sont constitués de deux sucres cycliques liés par une liaison glycosidique, un oxygène provenant d'un groupe OH d'un carbone anomérique d'une des deux unités (celui de gauche dans leur représentation). Les numérotations des atomes de carbone de chaque cycle liés par l'oxygène sont données, séparées par une flèche, pour indiquer le sens de la liaison entre l'oxygène du carbone anomérique du premier sucre et le carbone du second sucre.

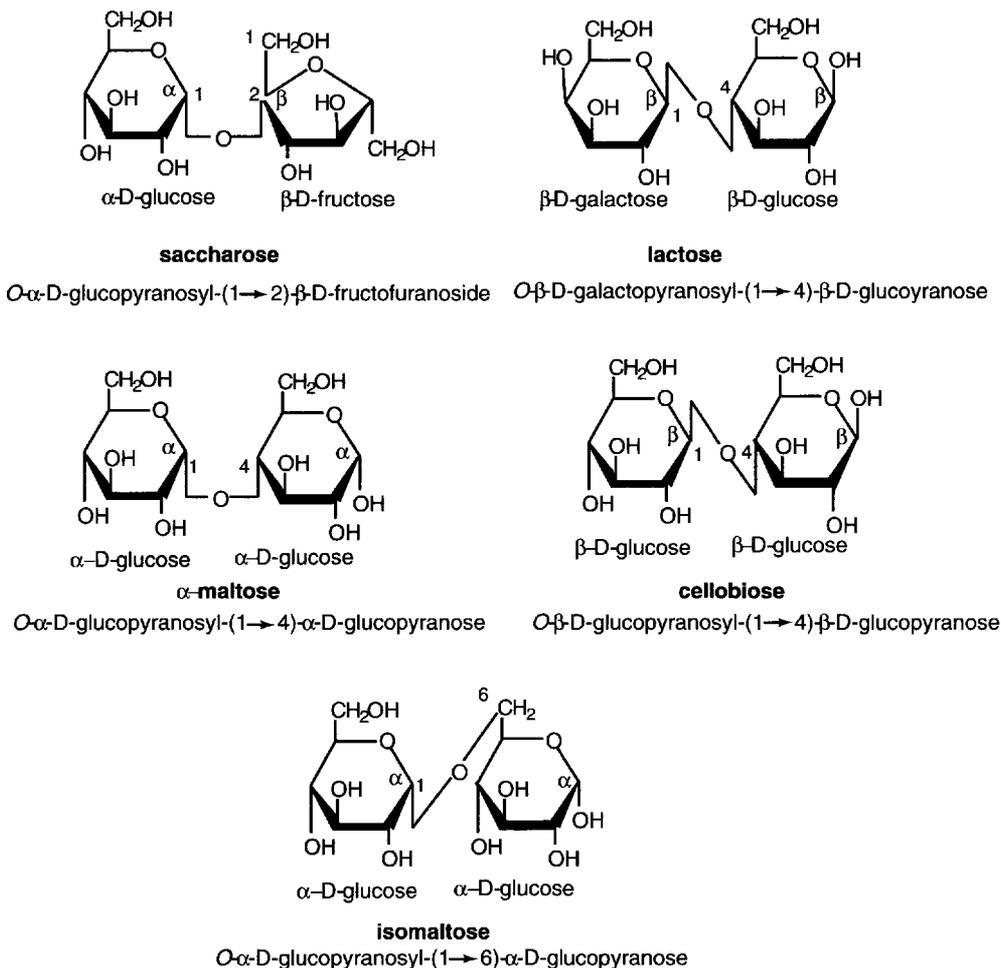


Fig. 6.14

Comme exemple de **trisaccharide**, on peut citer le **raffinose** qui est l' $\alpha\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$.

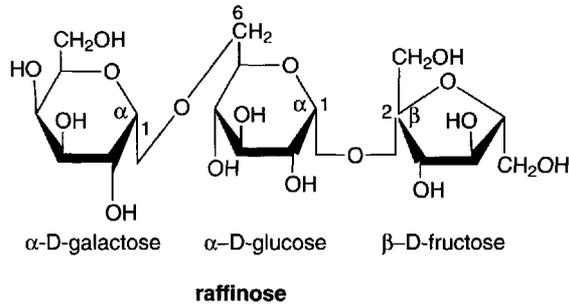


Fig. 6.15

Les **polysaccharides** ou **glycanes** sont constitués par une succession de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques.

Les **homopolysaccharides** qui sont des homopolymères ne sont constitués que d'un seul type de sucre contrairement aux **hétéropolysaccharides** (hétéropolymères). Les **glucanes** ou les **galactanes** sont respectivement des homopolysaccharides dans la mesure où ils sont formés par l'enchaînement d'un seul type de sucre, respectivement, le glucose et le galactose.

La **cellulose** et la **chitine** sont des **polysaccharides**.

La **cellulose** est le constituant principal de la paroi des cellules végétales qui est un homopolysaccharide (glucane) linéaire constitué de résidus de D-glucose dont le nombre peut atteindre 15 000 unités. Ces résidus sont liés entre eux par des liaisons glycosidiques β (1 \rightarrow 4) comme les disaccharides.

La **chitine** est un **homopolymère** (un polymère constitué à partir d'une unique structure chimique), constituant principal de l'exosquelette des invertébrés comme les crustacés, les insectes, les araignées. Elle est présente aussi dans les parois cellulaires de nombreux champignons et de certaines algues. Elle est constituée d'unités de N-acétyl-D-glucosamine unies par des liaisons β (1 \rightarrow 4).

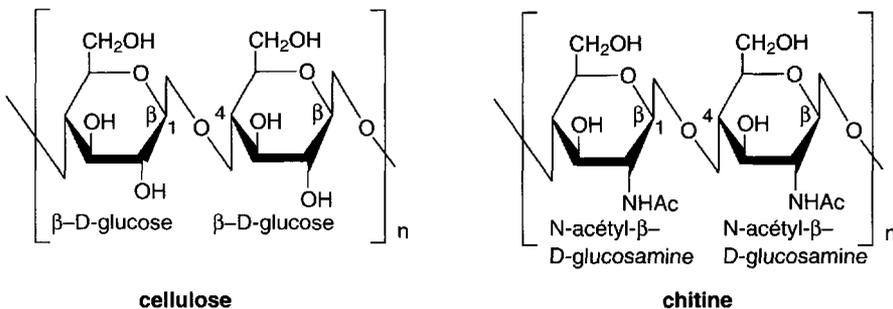


Fig. 6.16

L'**amidon** présent sous forme de granules dans les plantes (graines de céréales, pommes de terre...) est un polysaccharide. C'est la principale source alimentaire de

carbohydrates pour l'homme, et une réserve de glucose pour la plante. Il est formé d'un mélange de deux homopolymères, l'**amylose** (10 à 30 %) entièrement constituée de molécules de D-glucose (60 à 300 unités par chaîne) liées par des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 4), et l'**amylopectine** (70 à 90 %), constituée aussi de molécules de D-glucose (300 à 6 000 unités) liées par des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 4).

Les « branchements » d'amyloses se font par des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 6) qui se répètent toutes les 25 à 30 unités de glucose sur l'amylopectine.

L'hydrolyse en milieu aqueux acide dégrade l'amidon en **dextrines** (divers oligosaccharides), en **maltotriose** [trisaccharide formé de trois résidus glucose liés entre eux par des liaisons α (1 \rightarrow 4)], en maltose (disaccharide constitué de deux unités de glucose) puis en glucose. Dans l'organisme, cette réaction est catalysée par les amylases.

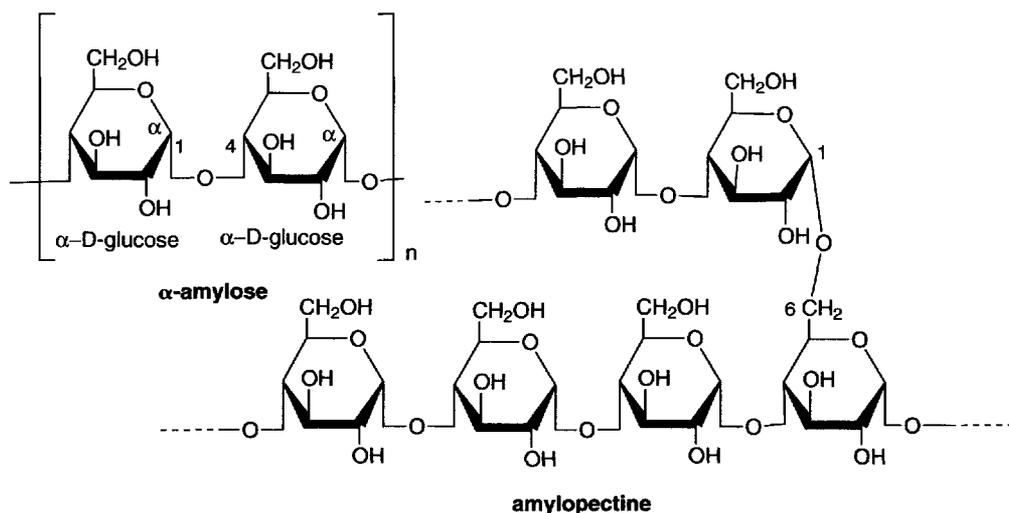


Fig. 6.17

Le **glycogène** qui est en quelque sorte l'amidon animal est aussi une réserve d'unités glucose, présent dans le foie (4 à 8 % en poids) et dans les muscles (0,5 à 1 %). Il a une structure similaire à celle de l'amidon, mais les « branchements » d'amyloses sont plus rapprochés entre eux (toutes les 8 à 12 unités de glucose). La glycogène phosphorylase intracellulaire catalyse la phosphorylation du glycogène en donnant un ester, le glucose-1-phosphate.

6.3.3.2 Thromboxanes

Les **thromboxanes** qui dérivent d'acides en C_{20} (**acides eicosanoïques**) sont des **eico-sanoïdes**. Ils ont été présentés au paragraphe 3.3.1.3.

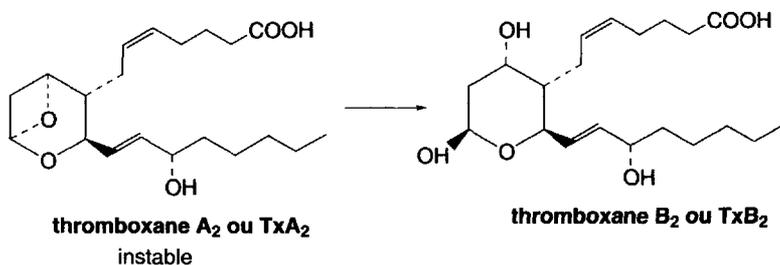


Fig. 6.18

Le thromboxane A₂ (TxA₂) est un vasoconstricteur et un stimulateur de l'aggrégation plaquettaire. C'est un composé instable qui se transforme en thromboxane B₂ (TxB₂). Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'aspirine (acide acétylsalicylique) inhibent la biosynthèse des prostaglandines, des prostacyclines et des thromboxanes en inhibant ou en inactivant la prostaglandine endoperoxyde synthase.

6.3.3.3 Aglycones ou génines

Nombreuses sont les plantes, et plus particulièrement la digitale, qui recèlent des molécules composées d'un stéroïde lié à une structure chimique formée de plusieurs sucres, des glucosides. Le stéroïde est alors nommé aglycone ou génine. Les aglycones sont classés comme cardénolides, stimulateurs cardiaques (**cardénolides** et **bufadiénolides**) ou dépourvus de cette propriété (**sapogénines** dont font partie les **spirostanes**).

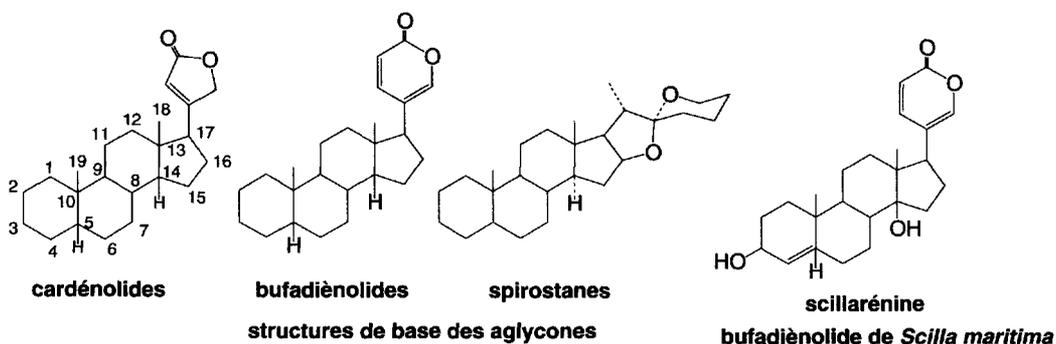


Fig. 6.19

Les cardénolides et les bufadiénolides ont, respectivement, une penténolactone et une hexadiénolactone (pyran-2-one) en C₁₇. Les spirostanes possèdent un système polycyclique composé de 5 cycles accolés dont un cycle tétrahydrofurannique lié par un carbone spiro à un tétrahydropyrane.

Curieusement, les cardiénolides et les bufadiénolides ont aussi été isolés de venins de crapauds mais, dans ce cas, ils ne sont pas associés avec un glucoside.

6.3.3.4 Avermectine et ivermectine

L'**ivermectine** est un médicament antiparasitaire anthelminthique qui agit sur différents vers mais aussi sur la gale. C'est un produit obtenu par réduction d'un composé naturel, l'**avermectine**.

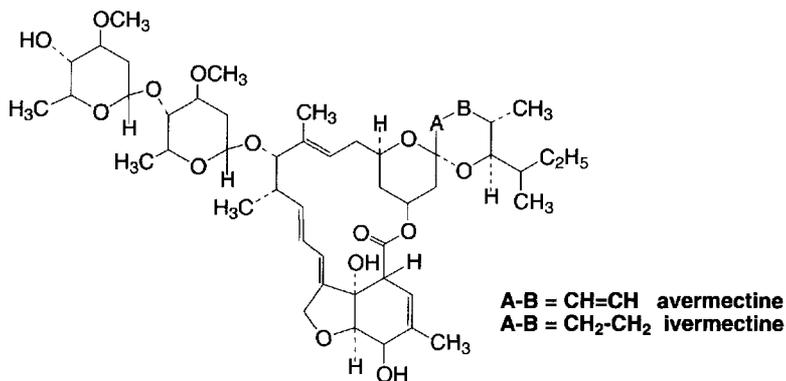


Fig. 6.20

7. Indoles, benzofuranes, benzothiophènes

7.1 Synthèses

7.1.1 Indoles

- 7.1.1.1 *À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones*
- 7.1.1.2 *À partir des ortho-(2-oxoalkyl)anilines*
- 7.1.1.3 *À partir d'ortho-alkylanilides*
- 7.1.1.4 *À partir de composés α -arylamino-carbonylés*
- 7.1.1.5 *À partir d'une para-quinone et d'une énamine*
- 7.1.1.6 *À partir de sulfinamides*
- 7.1.1.7 *Réactions catalysées par le palladium*

7.1.2 Benzofuranes et benzothiophènes

- 7.1.2.1 *Par cyclodéshydrogénation de phénoxyalcanes ou de 2-alkylphénols*
- 7.1.2.2 *À partir de 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes, cétones ou acides*
- 7.1.2.3 *À partir de 2-arylthio ou 2-aryloxyaldéhydes, cétones, acides et chlorures d'acides*
- 7.1.2.4 *À partir de O-aryl cétoximes*
- 7.1.2.5 *À partir de dérivés carbonylés de l'aldéhyde salicylique*
- 7.1.2.6 *Par des réactions catalysées par le palladium*

7.1.3 Isoindoles

7.1.4 Isobenzofuranes ou benzo[c]furanes

7.1.5 Isobenzothiophènes ou benzo[c]thiophènes

7.1.6 Carbazoles

7.1.7 Dibenzofuranes

7.1.8 Dibenzothiophènes

7.1.9 Oxindoles (ou indolin-2-ones)

7.1.10 Indoxyles (ou indolin-3-ones)

7.1.11 Isatines (ou indolin-2,3-diones)

7.2 Propriétés chimiques

- a. Caractère aromatique de l'indole
- b. Caractère aromatique du benzofurane et du benzothiophène

7.2.1 Indoles

7.2.1.1 *Actions des réactifs électrophiles*

- a. Protonation et deutériation
- b. Nitration
- c. Nitrosation
- d. Sulfonation
- e. Halogénéation
- f. Alkylation
- g. Acylation
- h. Formylation
- i. Réaction de Mannich
- j. Réactions avec les aldéhydes et les cétones en milieu acide
- k. Réaction d'addition de Michaël
- l. Couplage avec les sels de diazonium

7.2.1.2 *Réaction avec les réactifs nucléophiles*

7.2.1.3 *Dérivés organométalliques et leurs réactions*

7.2.1.4 *Réactions avec les carbènes*

7.2.1.5 *Oxydations*

7.2.1.6 *Réductions*

7.2.1.7 *Réactions photochimiques*

7.2.1.8 *Réactions avec les radicaux libres*

7.2.2 Oxindoles

7.2.3 Indoxyles

7.2.4 Isatines

7.2.5 Benzofuranes et benzothiophènes

7.2.5.1 *Nitration*

7.2.5.2 *Acylation et alkylation*

7.2.5.3 *Halogénéation et chlorométhylation*

7.2.5.4 *Lithiation*

7.2.5.5 *Réactions des amidures alcalins avec le benzothiophène*

7.2.5.6 *Oxydation*

7.2.5.7 *Réduction*

7.2.5.8 *Réactions électrocycliques et photochimiques*

7.2.6 Isoindoles, isobenzofuranes, isobenzothiophènes

7.2.7 Carbazoles, dibenzofuranes, dibenzothiophènes

7.3 Biochimie, composés naturels

7.3.1 Indole

7.3.1.1 *Tryptophane*

- a. Synthèses
- b. Biosynthèse
- c. Synthèses prébiotiques
- d. Identification du tryptophane comme constituant d'une protéine

7.3.1.2 *Sérotonine ou 5-HT*

- a. Biosynthèse
- b. Catabolisme
- c. Synthèses

7.3.1.3 *Mélatonine*

7.3.1.4 *Acide indol-3-acétique (AIA) ou auxine*

7.3.1.5 *Mélanines*

7.3.1.6 *Colorants naturels*

7.3.2 Isoindole et carbazole

7.3.3 Benzofurane et benzothiophène

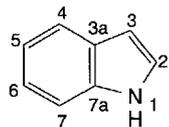
7.3.3.1 *Fucocoumarines*

7.3.3.2 *Aflatoxines*

7.3.3.3 *Acide usnique*

7.3.3.4 *(+)-Griséofulvine*

7.3.3.5 *Aurones*



1H-Indole ou indole C₈H₇N M = 117,14

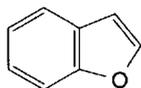
solide F = 52,5°C Eb = 254°C

¹³C RMN (ppm): 102(δ₃) 111(δ₇) 120(δ₆) 120,5(δ₄) 122(δ₅) 124(δ₂)

128(δ_{3a}) 135,5(δ_{7a}) (CDCl₃)

¹H RMN (ppm): 6,3(δ₃) 6,5(δ₂) 7,0(δ₅) 7,1(δ₆) 7,4(δ₇) 7,5(δ₄) 10,1(δ₁) (CDCl₃)

UV (nm)(ε): 288(4900) 261(6300) 219(25000) (EtOH)



Benzo[b]furane C₈H₆O M = 118,13

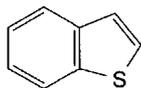
liquide Eb = 174°C F = -18°C

¹³C RMN (ppm): 107(δ₃) 112(δ₇) 122(δ₄) 123(δ₅) 125(δ₆) 128(δ_{3a})

145(δ₂) 155(δ_{7a}) (CDCl₃)

¹H RMN (ppm): 6,6(δ₃) 7,1(δ₅) 7,2(δ₆) 7,4(δ₇) 7,5(δ₂) (CCl₄)

UV (nm)(ε): 281(2630) 274(2455) 244(10715) (EtOH)



Benzo[b]thiophène ou thiaphtène C₈H₆S M = 134,19

solide F = 32°C Eb = 221°C

¹³C RMN (ppm): 123(δ₇) 124(δ₃) 124(δ₄) 124(δ₅) 124(δ₆) 126(δ₂) 140(δ_{3a})

140(δ_{7a}) (CDCl₃)

¹H RMN (ppm): 7,3(δ₂) 7,3(δ₃) 7,3(δ₅) 7,3(δ₆) 7,7(δ₄) 7,8(δ₇) (CDCl₃)

UV (nm)(ε): 437(47) 297(2870) 288(2030) 256(5420) 226(27900) (MeOH)

X= NH 2,3-Dihydroindole ou indoline

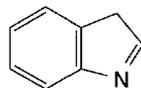
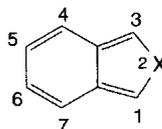
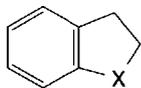
X= O 2,3-Dihydrobenzofurane

X= S 2,3-Dihydrobenzothiophène

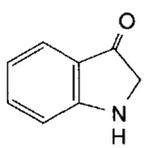
X= NH Isoindole

X= O 3,4-Benzofurane, benzo [c]furane ou isobenzofurane

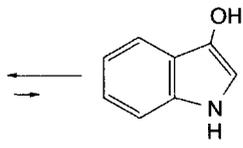
X= S 3,4-Benzothiophène, benzo [c]thiophène ou isobenzothiophène



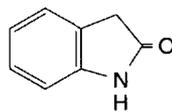
3H-Indolénine



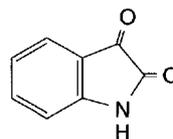
Indolin-3-one ou indoxyle



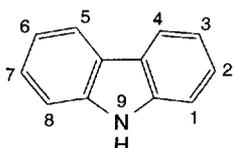
3-Hydroxyindole



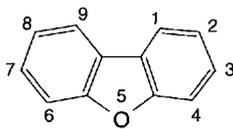
Indolin-2-one ou oxindole



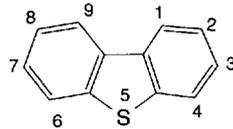
Indolin-2,3-dione ou isatine



Carbazole



Dibenzofurane



Dibenzothiophène

7.1 Synthèses

7.1.1 Indoles

Il existe un nombre considérable de méthodes permettant l'accès aux indoles en raison de l'importance de cet hétérocycle dans les domaines biologique et pharmaceutique. Dans ce chapitre, seules, les plus générales d'entre elles sont décrites.

7.1.1.1 À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones

C'est la **réaction de Fischer** découverte en 1883.

Les produits de départ sont des phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones possédant un groupe méthylène en position α du carbonyle. Elles se réarrangent en indoles, avec élimination d'une molécule d'ammoniac, en milieu acide (acide acétique, acide *paratoluènesulfonique*, trichlorure de phosphore, ou résines échangeuses d'ions), ou en présence d'un acide de *Lewis* (ZnCl_2). Le chauffage est nécessaire dans la plupart des cas, mais la réaction peut avoir lieu à 25 °C.

La présence sur le groupe phényle de substituants électroattracteurs facilite la réaction. Inversement, les substituants électrodonneurs sur le cycle benzénique nécessitent des conditions expérimentales plus dures.

Le milieu acide déplace l'équilibre de la forme hydrazone vers la forme tautomère ène-hydrazone, qui est alors protonée sur l'azote en α de la double liaison. Un mouvement électronique cyclique faisant intervenir, en particulier, les électrons π du

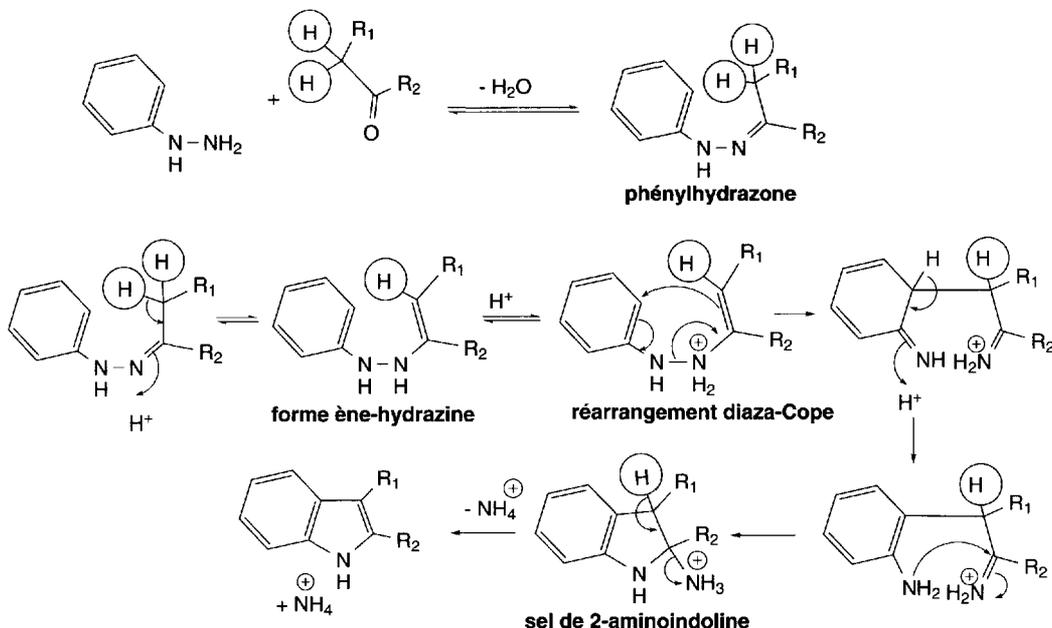


Schéma (7.1)

groupe phényle (*réarrangement diaza-Cope*), conduit à un système chimique instable portant deux fonctions imines dont l'une est protonée. Une prototropie rétablit l'aromaticité du groupe phényle en transformant la fonction imine non protonée en amine aromatique. Cette dernière attaque la fonction imine restante protonée en créant un sel de 2-aminoindoline, instable, qui élimine une molécule de sel d'ammonium, pour donner un indole.

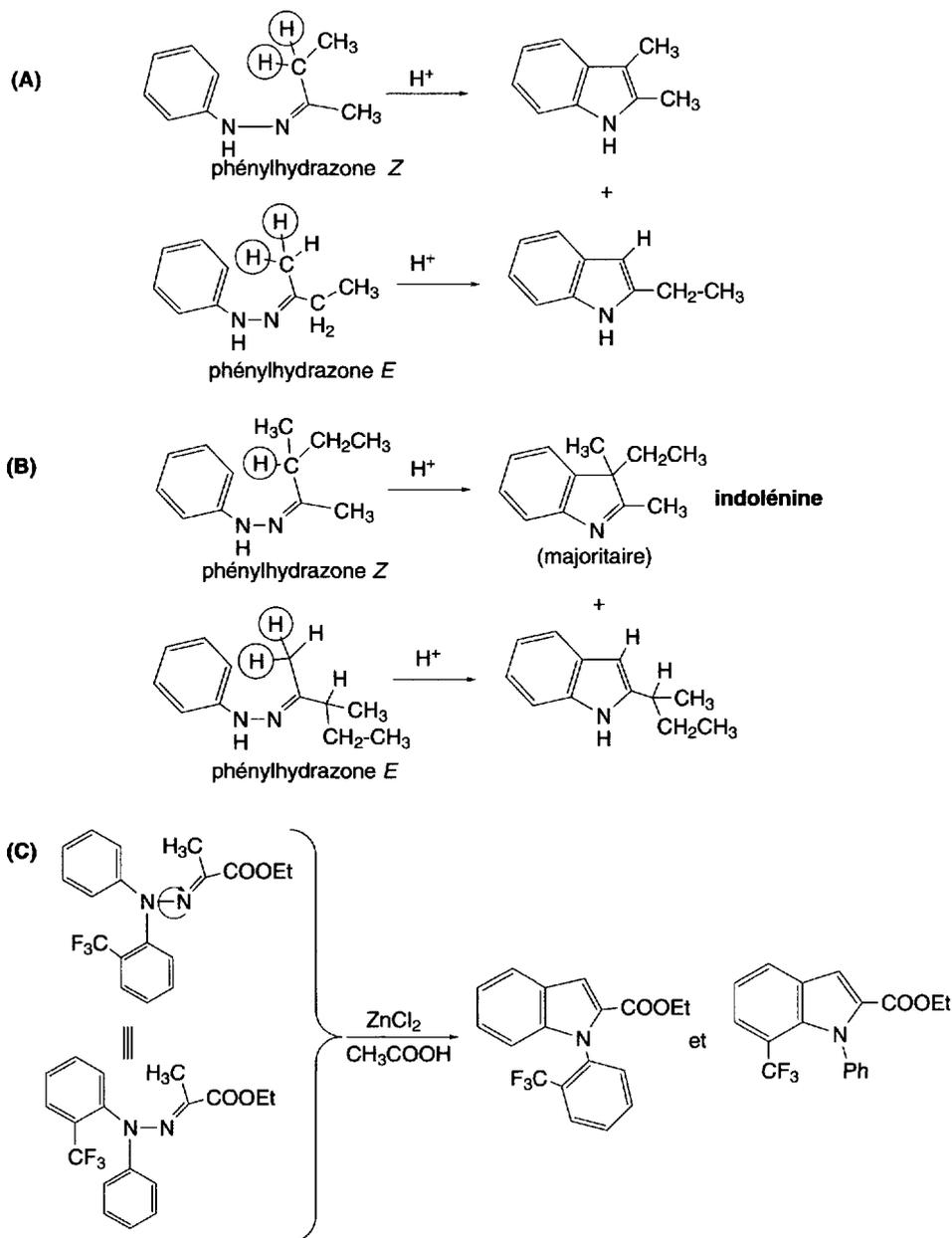


Schéma (7.2)

Lorsque la cétone à l'origine de la phénylhydrazone est dissymétrique et possède deux groupes méthylène, ou méthyle et méthylène, en α du groupe carbonyle, il se forme deux hydrazones *E* et *Z* et deux isomères indoliques (ou indolénines) sont susceptibles d'être le résultat de la réaction de Fischer. Dans la mesure où l'isomère *E* de la phénylhydrazone est le plus souvent prépondérant, c'est l'isomère indolique correspondant qui est majoritaire, cela est accentué par la plus facile formation de l'ène-hydrazine la moins substituée, en milieu acide. Ainsi la méthyléthylcétone fournit un mélange de 2,3-diméthylindole et de 2-éthylindole, ce dernier est prépondérant dans le mélange (**A**). Dans le cas de la 3-méthyl-pentan-2-one, où il existe un groupe méthyle et méthyne en α du groupe carbonyle, c'est l'indolénine qui est majoritaire, le 3-éthyl-2,3-diméthyl-3*H*-indole, à côté du 2(2'-indolyl)butane (**B**).

Certaines hydrazones dérivées de 1,1-diarylhydrazines possédant des groupes aryles différents forment des mélanges d'isomères. C'est le cas de la diarylhydrazone (*E*) dérivée du pyruvate d'éthyle (**C**).

Cette méthode de synthèse présente de nombreuses variantes. À titre d'exemple, la **synthèse de Grandberg** est décrite dans le schéma 7.3. Elle s'applique à la phénylhydrazone du 4-chlorobutanal et ses dérivés qui, chauffés en milieu acide, sont transformés en **tryptamine** ou ses dérivés, composés d'intérêt biologique.

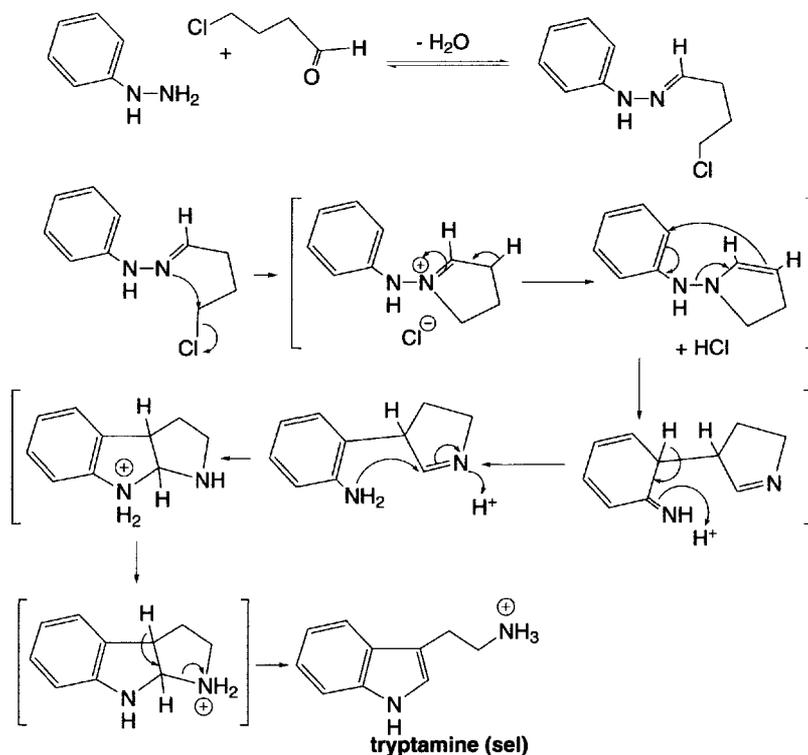


Schéma (7.3)

Dans cette réaction, l'hydrazone, par une attaque nucléophile intramoléculaire du carbone lié au chlore, forme d'abord un sel d'iminium cyclique. Il élimine une molécule de chlorure d'hydrogène pour former un dérivé de dihydropyrrole. Par attaque de la fonction amine aromatique, il se transforme en un système tricyclique instable dont un des cycles s'ouvre pour donner le sel de tryptamine (chlorhydrate).

7.1.1.2 À partir des *ortho*-(2-oxoalkyl)anilines

La condensation intramoléculaire des *ortho*-(2-oxoalkyl)anilines conduit à des indoles.

Dans la **synthèse de Reissert**, l'*orthonitrotoluène* réagit avec une molécule d'oxalate d'éthyle, en présence d'éthylate de potassium, ce qui est facilité par le caractère électroattracteur du groupe nitro. Après acidification, ce groupe est réduit en amine. La cyclisation en indole est spontanée.

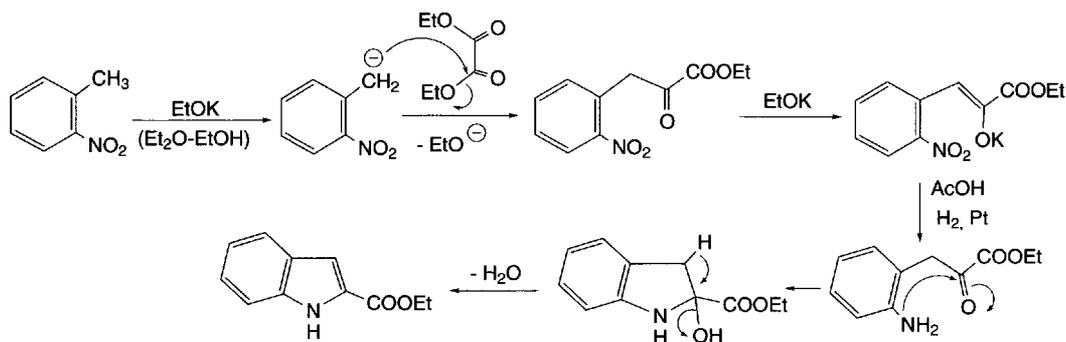


Schéma (7.4)

La **synthèse de Leimgruber-Batcho** représente une variante importante de la *synthèse de Reissert*. Un ester dérivé de l'*orthonitrotoluène* est chauffé en présence de diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA), ce qui conduit à une énamine (A). Ce

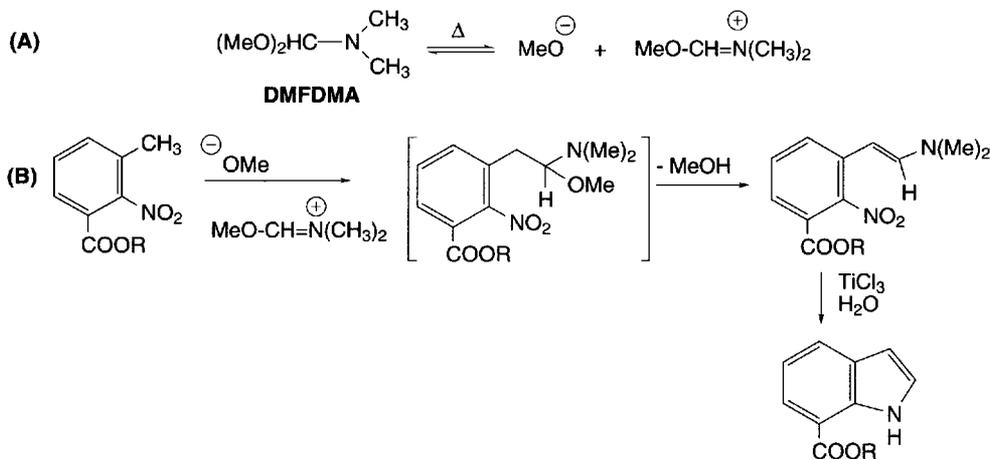


Schéma (7.5)

chauffage libère du méthylate, qui déprotone le groupe méthyle de l'*orthonitro*-toluène. L'ion méthoxyformaldéhyde diméthyliminium, joue le rôle d'agent électrophile (**B**). En présence de trichlorure de titane, dans l'eau, le groupe nitro est réduit, et le système indolique est formé, avec élimination d'une molécule de diméthylamine.

7.1.1.3 À partir d'*ortho*-alkylanilides

Les *ortho*-alkylanilides produisent les indoles selon une condensation intramoléculaire. La réaction est effectuée en présence d'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou d'éthylate de potassium à 250 °C. C'est la **synthèse de Madelung**.

Dans l'exemple reporté dans le schéma 7.6, l'amidure de sodium permet de former, à la fois, le sel de l'*ortho*alkylanilide et le carbanion issu du groupe alkyle. Ce dernier attaque le carbone de l'iminoalcoolate ce qui fournit un dérivé d'indoline. L'élimination d'une molécule de soude, suivie de l'acidification du milieu, permet de libérer le dérivé indolique, de son sel.

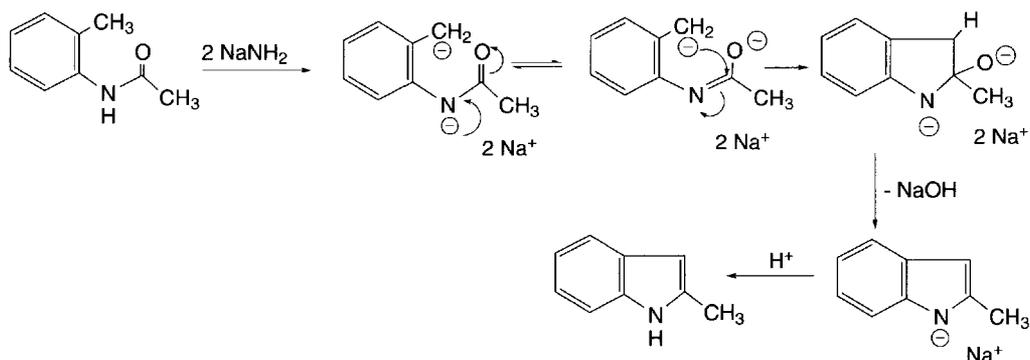


Schéma (7.6)

Une variante de cette réaction a été effectuée avec un dérivé de succinamide.

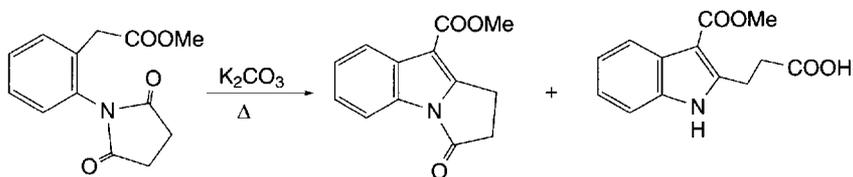


Schéma (7.7)

Cette réaction peut s'appliquer aussi à l'isocyanure de *o*-tolyle. Dans ce cas, le diisopropylamidure de lithium (LDA) est utilisé. La réaction est effectuée à -78 °C. Le dérivé C-lithié, ainsi formé, se cyclise, à température ordinaire, par attaque nucléophile du carbone du groupe isocyanure, en indole N-lithié. Il peut réagir avec des halogénures d'alkyles pour conduire à des *N*-alkylindoles. Par une réaction de transmétallation effectuée avec de l'iodure de magnésium, le dérivé lithié est transformé en magnésien correspondant. En présence d'halogénure d'alkyle, il est alkylé en position 3 de l'indole.

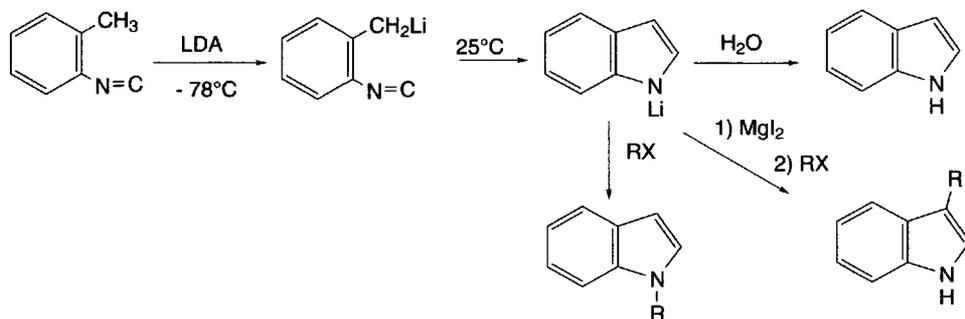


Schéma (7.8)

7.1.1.4 À partir de composés α -arylamino-carbonylés

En milieu acide fort, les α -arylamino-cétone (obtenues par action d'une α -halo cétone sur l'aniline ou ses dérivés) sont cyclisées en indoles, *via* une réaction de substitution électrophile du cycle benzénique (A). C'est la **synthèse de Bischler**. Cette réaction conduit aussi à divers produits secondaires qui résultent, en particulier, de la formation d'une imine α -chlorée dans la première phase de la réaction.

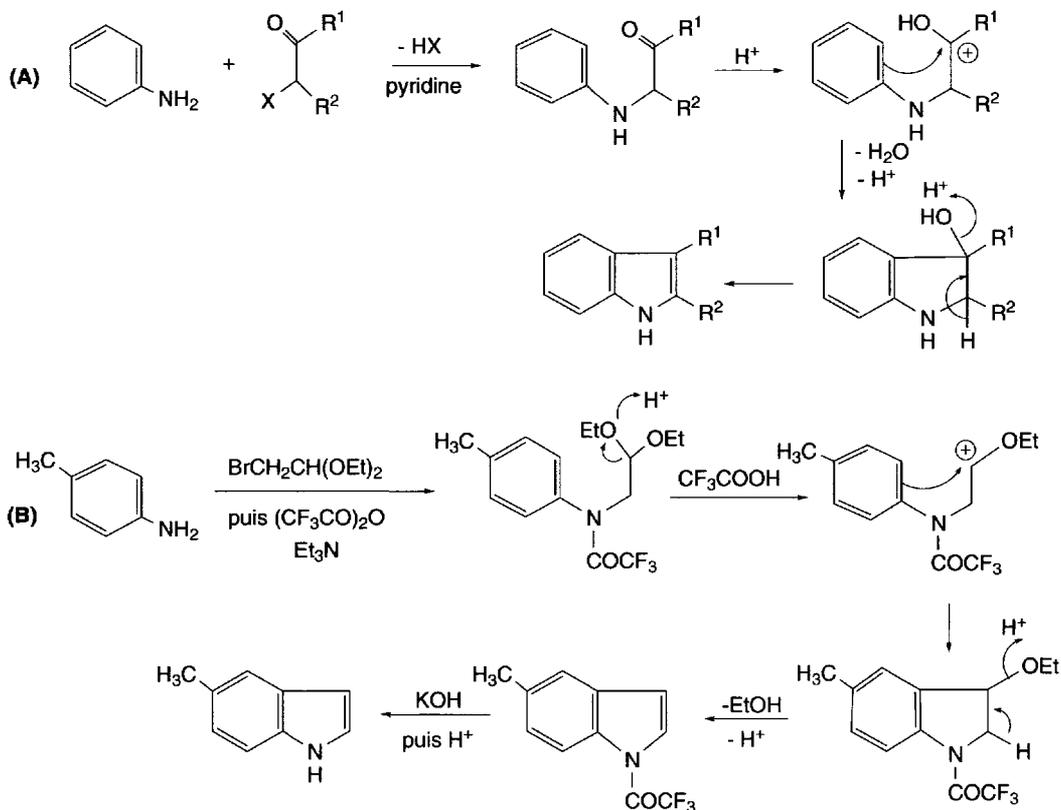


Schéma (7.9)

En *N*-acylant au préalable l' α -arylamino-cétone avant de la soumettre à l'action d'un acide, la réaction s'effectue dans de meilleures conditions (**B**). Par ailleurs, l'acétalisation de la cétone permet d'éviter la formation d'imine avec le groupe amino de l'aniline.

7.1.1.5 À partir d'une *para*-quinone et d'une énamine

C'est la **réaction de Nenitzescu** qui permet l'accès à des 5-hydroxyindoles, synthons très importants pour la préparation de composés d'origine naturelle.

Une *para*-quinone réagit sur une énamine pour donner un indole selon un mécanisme complexe. Le mécanisme proposé **le plus probable** est présenté dans le schéma 7.10. Il débute par une addition de *Michaël* de l'énamine sur la *para*-quinone, se poursuit par deux prototropies qui établissent la structure hydroquinone-énamine. Par oxydation, une quinone-énamine est formée. L'attaque du groupe amino sur le groupe carbonyle de la quinone conduit à un système bicyclique qui, par élimination d'une molécule d'eau ($\text{HO}^- + \text{H}^+$) et réduction, permet l'accès à l'hydroxyindole.

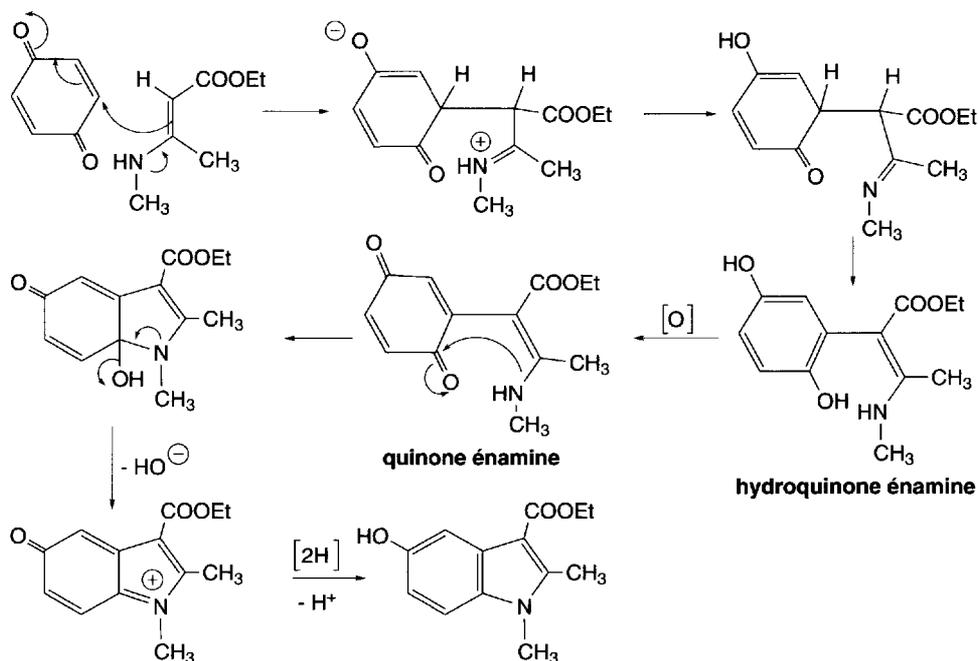


Schéma (7.10)

Une réaction proche de celle décrite ci-dessus conduit au 5,6-dihydroxy-1-méthylindole à partir de l'**épine**. La réaction débute par une oxydation cyclisante qui produit l'**épinochrome**. Il subit ensuite l'action de la soude, suivie d'une acidification.



Schéma (7.11)

7.1.1.6 À partir de sulfamidés

Les sulfamidés sont d'abord mis en réaction avec un organomagnésien vinylique. Le composé obtenu après hydrolyse est chauffé à 110 °C pour se réarranger en indole. C'est la **synthèse de Baudin-Julia**.

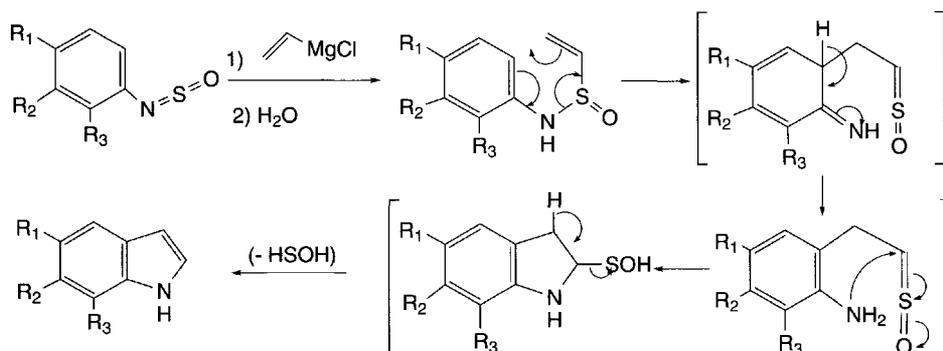


Schéma (7.12)

7.1.1.7 Réactions catalysées par le palladium

Trois méthodes majeures utilisent le palladium comme catalyseur. Il s'agit des méthodes de **Mori et Ban**, de **Hegedus**, et de **Larock**.

Dans la **méthode de Mori et Ban**, les produits de départ sont le 2-bromo-*N*-acétanilide et le 4-bromocrotonate d'éthyle. Le produit qui résulte de leur réaction est mis en présence de diacétate de Pd(II), de triphénylphosphine et de bicarbonate de sodium. En présence de triphénylphosphine, Pd(II) est réduit en Pd(0) (§ 2.2). Il se forme alors un complexe de Pd(II) par addition oxydative sur le bromure (Ln représente les ligands du milieu). Il évolue vers la formation d'un complexe dérivé d'indoline. Une *cis*-élimination réductrice conduit à un nouveau dérivé d'indoline, une oléfine *exo*-cyclique, qui, par prototropie, fournit le cycle indolique plus stable, à côté du complexe HPd(II)BrLn, qui, sous l'action de la base régénère Pd(0), lequel effectue un nouveau cycle.

(A) synthèse de Mori et Ban

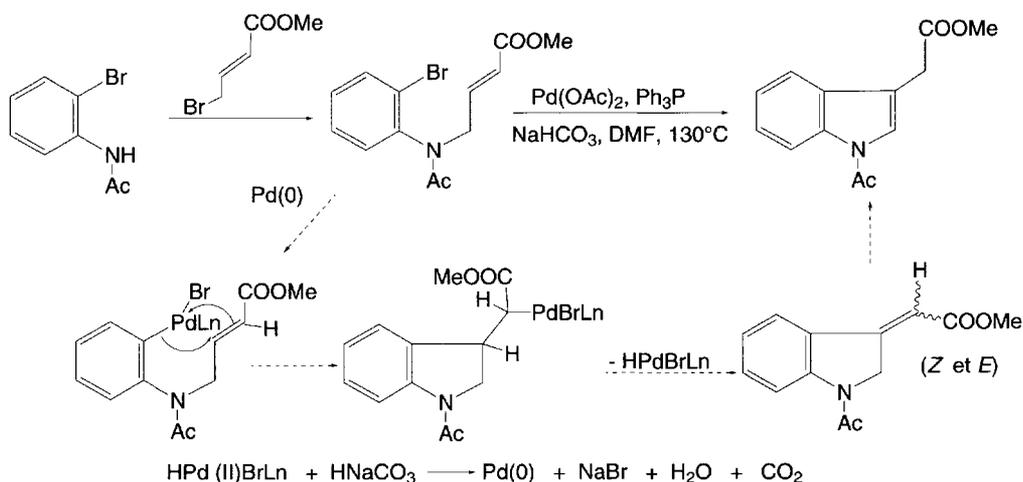
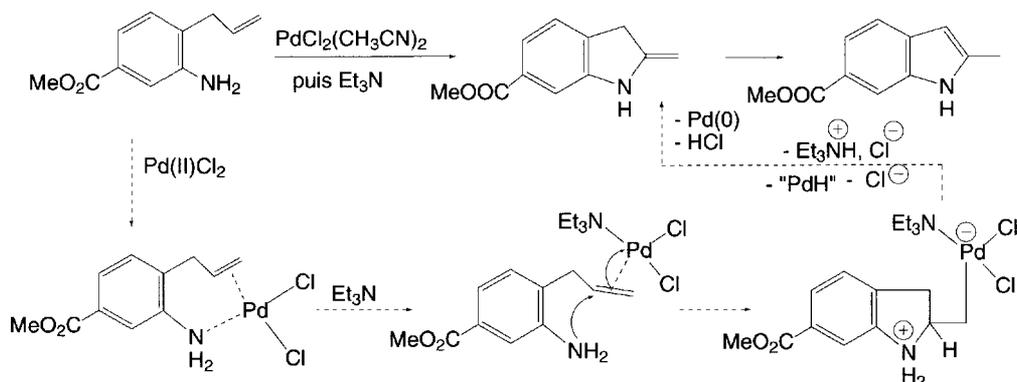


Schéma (7.13)

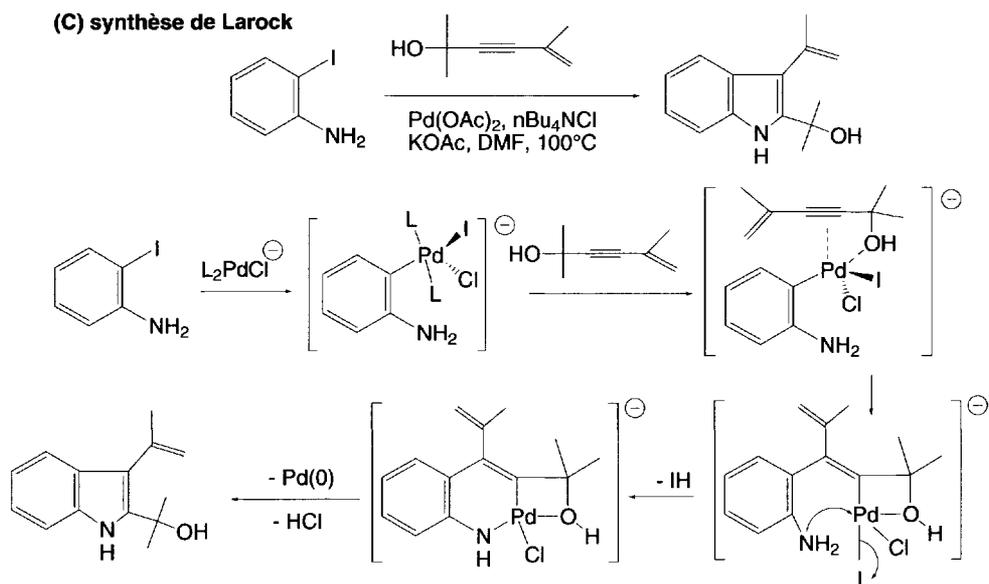
La méthode d'Hegedus diffère fondamentalement de la méthode de *Mori et Ban* par le degré d'oxydation du palladium catalytique, qui est dans ce cas Pd(II). Le produit de départ est un dérivé d'*o*-allylaniline (qui peut être préparé par réaction de l'*o*-bromoaniline substituée correspondante avec le bromure de π -allylnickel). Le catalyseur est en quantité stœchiométrique car il devient Pd(0) en fin de réaction, ce qui empêche son réemploi. L'utilisation d'oxydant comme la benzoquinone permet toutefois de limiter le prix d'une telle réaction.

L'*o*-allylaniline crée deux liaisons de coordination avec le chlorure de palladium ce qui forme un complexe. Sous l'action de la triéthylamine, une amination intramoléculaire a lieu, ce qui conduit à un dérivé d'indoline sous forme de complexe Pd(II). L'élimination de PdH et de HCl (qui réagit avec la triéthylamine pour former le chlorhydrate correspondant) est accompagnée de la formation d'une oléfine exocyclique qui se réarrange en dérivé indolique. Pd(H) en présence de triéthylamine libère Pd(0).

(B) synthèse d'Hegedus



La méthode de Larock est une réaction entre une *o*-iodoaniline et un alcool propargylique catalysée par Pd(0). Ce dernier est libéré de l'acétate de Pd(II) par la présence de petites quantités de diméthylamine toujours présentes dans le diméthylformamide (DMF) utilisé comme solvant. Pd(0) est alors solvaté par les ions chlorures du milieu, apportés par le chlorure de tétrabutylammonium, ce qui forme un complexe palladié noté L_2PdCl^- (L = ligand du milieu). Par une addition oxydative, un premier complexe Pd(0) est constitué avec l'*o*-iodoaniline, qui crée une liaison de coordinence avec le groupe acétylénique de l'alcool propargylique. Une *syn*-insertion de ce groupe entre le palladium et le groupe aryle produit un complexe vinylique. Sous l'action du groupe amino, une molécule d'iodure d'hydrogène est extraite et un nouveau complexe est formé. Par une élimination réductrice, Pd(0) est extrait du complexe avec création du système indolique. Pd(0) peut alors être recyclé.



L'*o*-iodoaniline réagit avec le méthyl(triméthylsilyl)acétylène en présence de Pd(0) généré par action de la triphénylphosphine sur l'acétate de Pd(II), en fournissant le 3-méthyl-2-triméthylsilylindole. La réaction s'effectue par addition oxydative de Pd(0) entre l'iode et le groupe aryle, qui est suivie de l'insertion de l'alcyne.

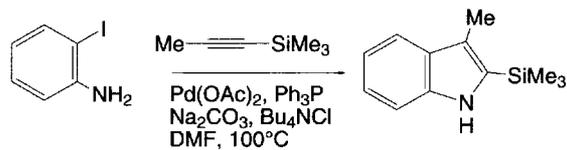


Schéma (7.14)

De nombreuses autres réactions utilisent des complexes du nickel, du cobalt ou du rhodium.

7.1.2 Benzofuranes et benzothiophènes

7.1.2.1 Par cyclodéshydrogénation de phénoxyalcanes ou de 2-alkylphénols

Par chauffage, certains phénoxyalcanes et 2-alkylphénols se cyclisent en benzofuranes par cyclodéshydrogénation. Ces réactions peuvent donner lieu à des réarrangements et les rendements sont rarement bons.

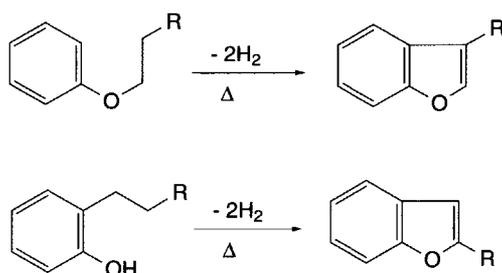


Schéma (7.15)

7.1.2.2 À partir de 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes, cétones ou acides

Les 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes, cétones ou acides sont facilement cyclisés en dérivés du benzofurane, par déshydratation intramoléculaire, en présence d'acide polyphosphorique (PPA).

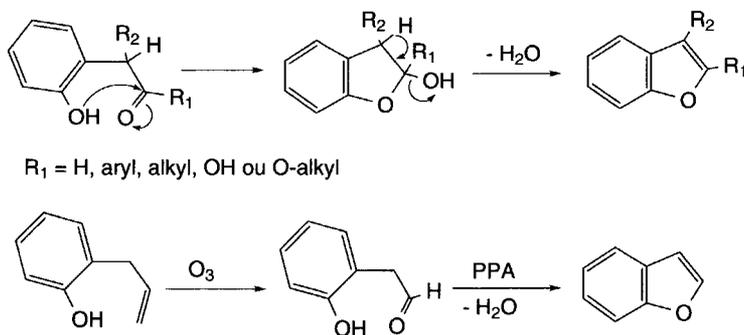


Schéma (7.16)

Le 2-(*ortho*-hydroxyaryl)-acétaldéhyde est préparé par ozonolyse de l'*ortho*-allylphénol. Ce dernier peut aussi être cyclisé en benzofurane par une réaction de couplage oxydatif catalysée par le palladium (oxypalladiation).

7.1.2.3 À partir de 2-arylthio ou 2-aryloxyaldéhydes, cétones, acides et chlorures d'acides

Les 2-arylthio ou 2-aryloxyaldéhydes, cétones ou acides, en présence d'agents déshydratants (acide sulfurique, chlorure de zinc, oxychlorure de phosphore ou acide polyphosphorique), se cyclisent suite à une attaque électrophile intramoléculaire du cycle benzénique (A). La fonction cétonique peut être remplacée par une fonction acétal (B).

Certaines de ces réactions ont été effectuées en présence de chlorure de titane, dans l'alcool (C).

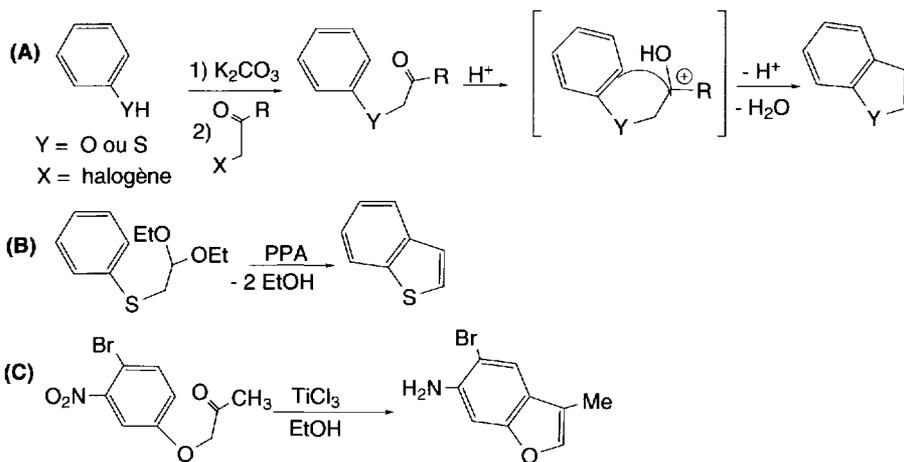
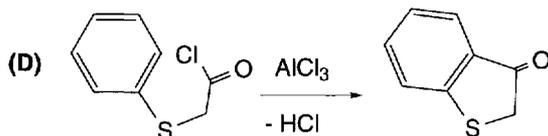


Schéma (7.17)

Les chlorures de 2-arylthioacides se cyclisent en présence de trichlorure d'aluminium, selon la réaction de *Friedel et Crafts* (D).



7.1.2.4 À partir de O-aryl cétoximes

Selon un mécanisme semblable à celui qui permet la formation des indoles à partir des phénylhydrazones (réaction de Fischer), les O-aryl cétoximes fournissent les ben-

zofuranes. L'oxime est d'abord protoné. Une prototropie conduit à l'équivalent d'une énamine protonée. Un réarrangement de *Cope*, suivi d'une réaromatisation du cycle benzénique produit un composé phénolique. L'attaque nucléophile de l'oxygène phénolique sur l'imine protonée fournit un 2-amino-2,3-dihydrobenzofurane qui élimine une molécule d'ammoniac (ion ammonium en milieu acide), pour donner un dérivé de benzofurane.

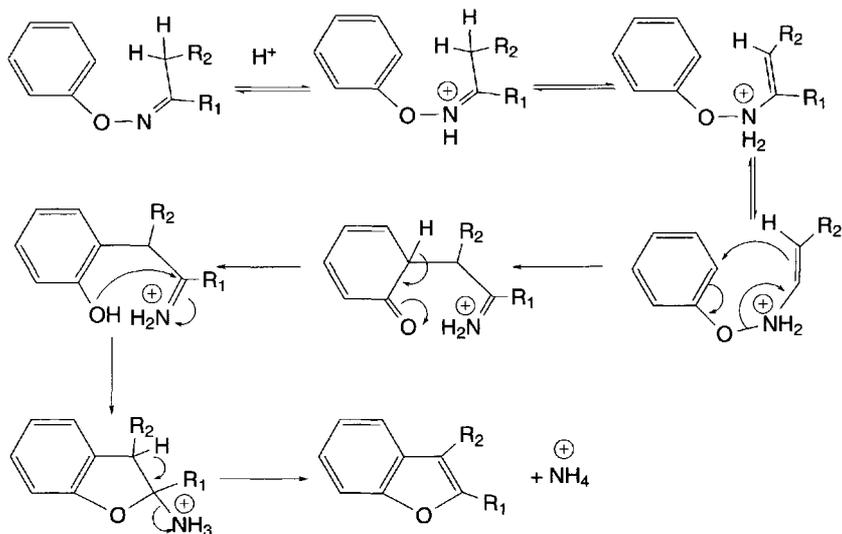


Schéma (7.18)

7.1.2.5 À partir de dérivés carbonylés de l'aldéhyde salicylique

Lorsque le groupe hydroxy du salicylaldéhyde est substitué par un groupe $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}$, ou $-\text{CH}_2\text{COR}$, les composés correspondants se cyclisent en milieu basique après aldolisation, en dérivés du benzofurane (**A**). Les analogues soufrés se déshydratent par chauffage en dérivés du benzothiophène (**B**).

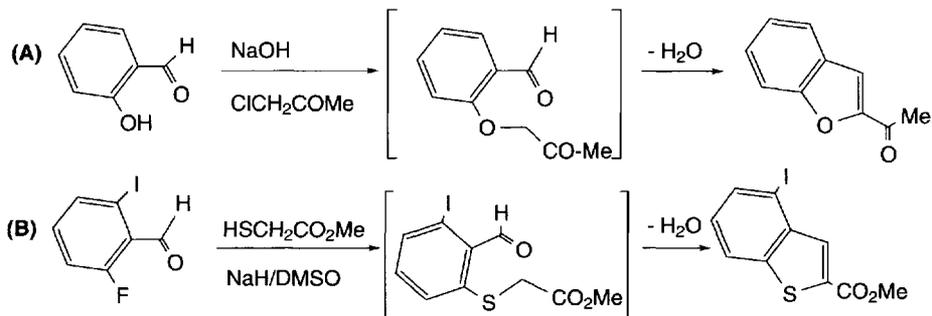


Schéma (7.19)

7.1.2.6 Par des réactions catalysées par le palladium

L'*ortho*allylphénol peut être cyclisé en benzofurane par une réaction de couplage oxydatif catalysée par le palladium (oxypalladiation) (A).

Le 2-iodo-thiopropén-2-ylbenzène est cyclisé en 3-méthylbenzothiophène par une réaction de Heck qui rappelle la réaction de Mori et Ban de synthèse des indoles (B).

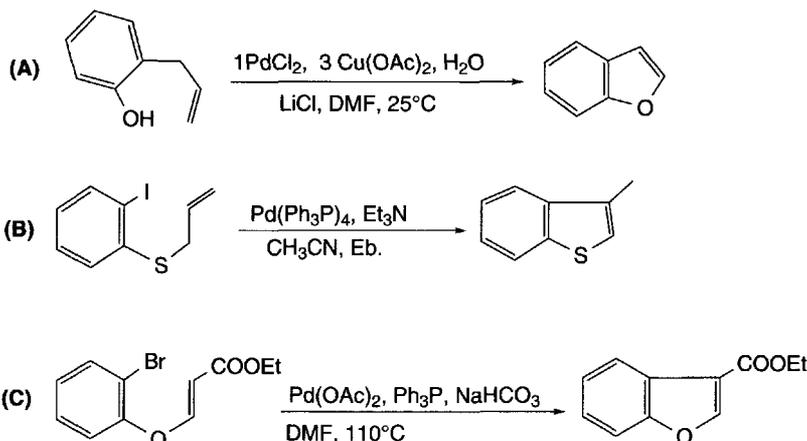


Schéma (7.20)

L'ester éthylique du benzofurane-3-carboxylique est préparé par une réaction de Heck (C).

7.1.3 Isoindoles

L'**isoindole non substitué est un composé instable** qui ne peut pas être conservé en raison de sa facile polymérisation. Toutefois, pour l'obtenir, le benzo[*b*]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ène est d'abord synthétisé par une réaction de *Diels Alder* effectuée entre benzyne et pyrrole (A). Après réduction par l'hydrogène, le composé obtenu est chauffé à 600 °C, pour donner, par une réaction d'extrusion *rétro-Diels-Alder*, l'isoindole, à côté de l'isoindolénine (1*H*-isoindole) (B). Cette réaction peut être réalisée aussi avec des *N*-alkylpyrroles. Dans ce cas, uniquement le *N*-alkylisoindole correspondant est formé.

Les isoindoles *N*-substitués, plus stables, sont préparés aussi à partir d'isoindolines (1,3-dihydroisoindoles) par des réactions d'élimination. Les composés de départ sont formés par action d'une amine (ou d'une hydroxylamine) sur le 1,2-bis(bromométhyl)benzène ou ses dérivés (C et D). Les *N*-alkyl (ou aryl)indolines sont oxydées en *N*-oxydes correspondants par l'eau oxygénée à 30 %. Par réaction d'un mélange

d'anhydride acétique et de triéthylamine, ils sont transformés en *N*-alkyl(ou aryl)isoindoles.

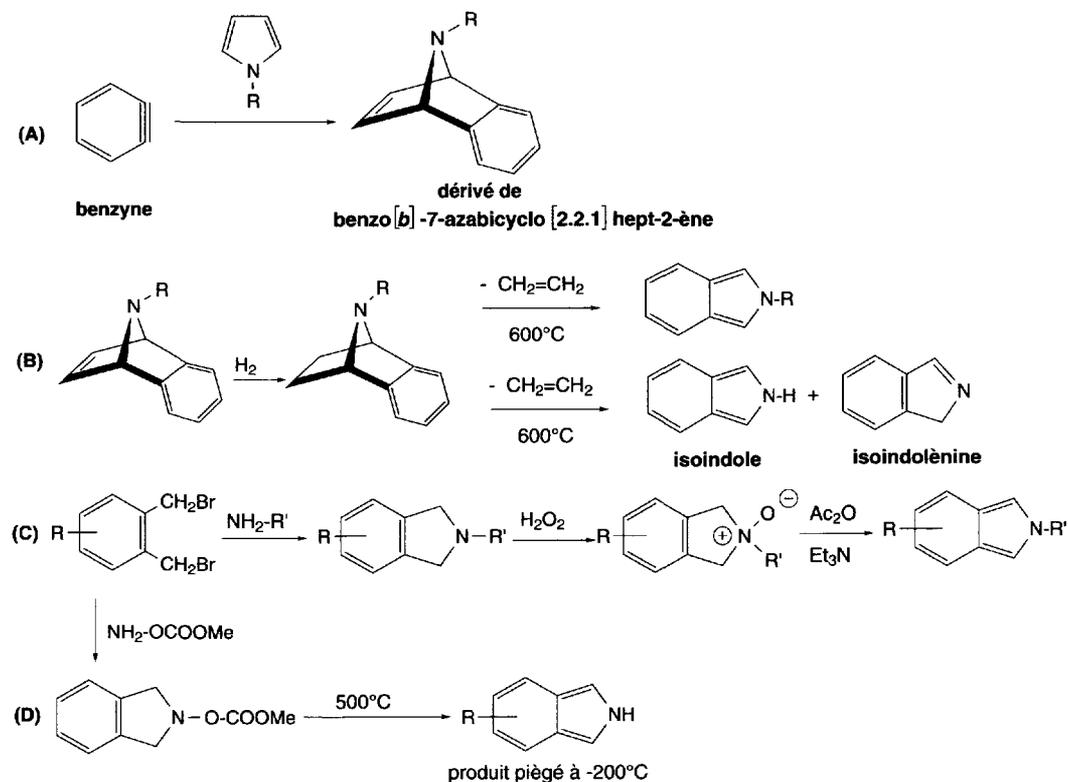


Schéma (7.21)

Les 1,3-diphénylisoindoles, très stables, sont obtenus par action d'une amine sur les 1,2-diaroylbenzène en présence d'un agent réducteur (E).

Le 1,3-diphénylisoindole est le résultat de la réaction du 1,2-dibenzoylbenzène avec le formiate d'ammonium (F).

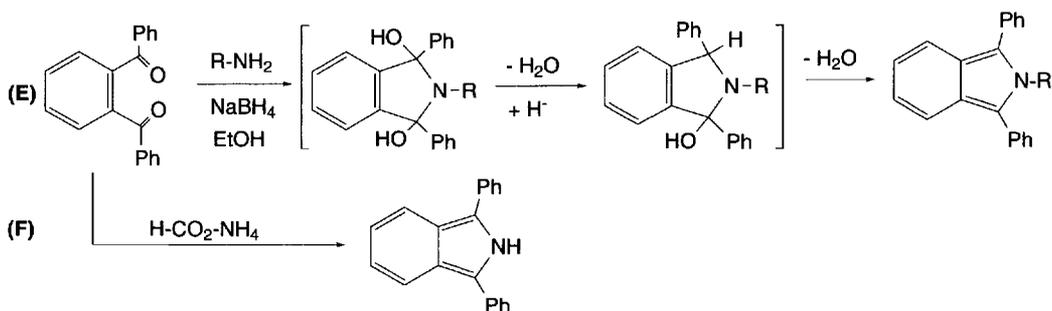


Schéma (7.22)

Des *N*-alkylisoindoles résultent de la réduction des phtalimidines par l'hydrure de lithium-aluminium (**G**). L'action du phényllithium, dans l'éther, permet l'accès aux 2-alkyl-1-phénylisoindoles (**H**).

Ces réactions peuvent conduire à plusieurs composés en fonction de la température de réaction.

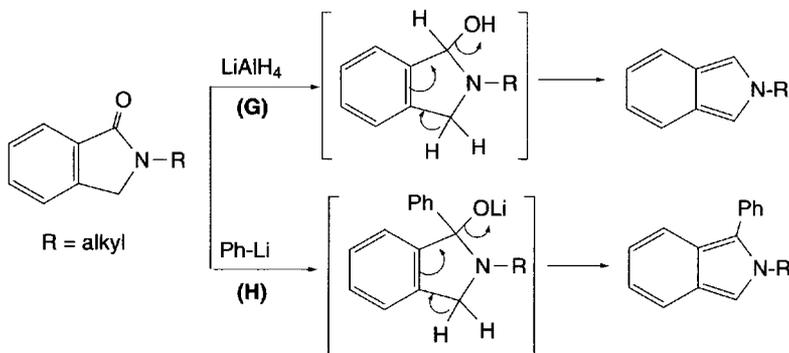


Schéma (7.23)

Les *N*-alkylphtalimides sont réduits par le lithium dans l'ammoniac liquide en sels de lithium de dérivés du 1,3-dihydroxyisoindole, composés de couleur pourpre caractéristique. L'addition d'iodure de méthyle ne produit pas le dérivé diméthoxylé attendu, mais un mélange de phtalimide diméthylé et d'hydroxyphtalimidine (**I**).

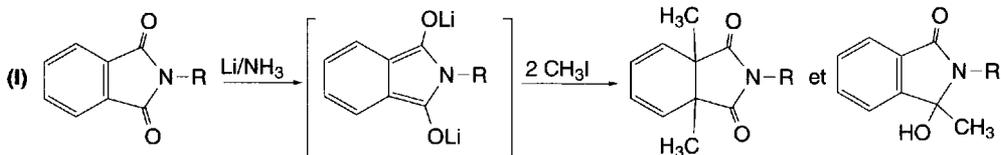


Schéma (7.24)

7.1.4 Isobenzofuranes ou benzo[*c*]furanes

L'isobenzofurane n'est pas stable. Il se polymérise aussitôt produit par flash pyrolyse sous vide, à partir de benzo[*b*]-7-oxobicyclo[2.2.1]heptane (**A**), selon une réaction identique à celle qui fournit l'isoindole.

Le 1,3-diphénylisobenzofurane, plus stable est formé par addition de bromure de phénylmagnésium sur le 3-phénylphtalide. Après addition de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle puis acidification du milieu, la déshydratation produit l'isobenzofurane (**B**).

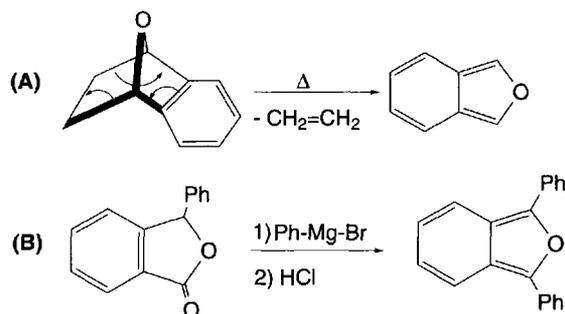


Schéma (7.25)

7.1.5 Isobenzothiophènes ou benzo[c]thiophènes

L'isobenzothiophène peut être isolé, contrairement à son analogue oxygéné. Pour l'obtenir, le 1,2-bis(bromométhyl)benzène est d'abord traité par le sulfure de sodium, avec formation de dihydroisobenzothiophène, composé qui est ensuite oxydé en 1,3-dihydroisobenzothiophène 2-oxyde. Ce dernier, chauffé en présence d'oxyde d'aluminium, ou traité par l'anhydride acétique, libère l'isobenzothiophène (A). Le chauffage du dihydroisobenzothiophène à 300 °C en présence de Pd/C est un autre moyen d'accéder à ce composé (B). Il est peu stable, à l'inverse de ses dérivés, mono, ou disubstitués en positions 1 et 3.

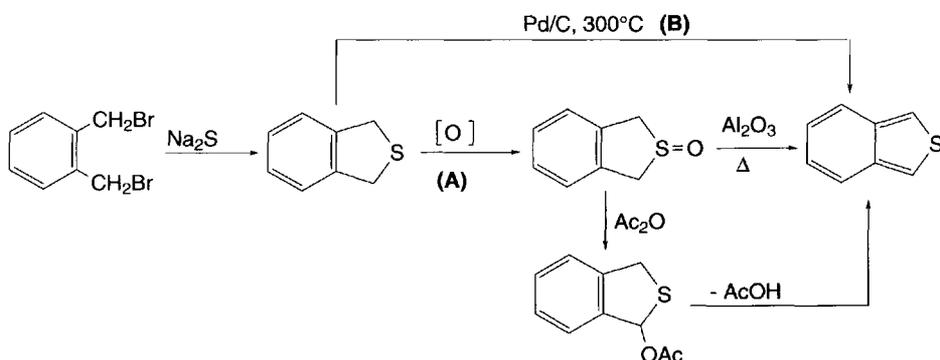


Schéma (7.26)

Le 1,3-diphénylisobenzothiophène peut être préparé à partir de son analogue, le 1,3-diphénylisobenzofurane, par réaction avec le pentasulfure de phosphore, dans le sulfure de carbone.

La réaction des 1,2-diaroylbenzènes avec ce réactif, dans le toluène à chaud, est une autre méthode de synthèse.

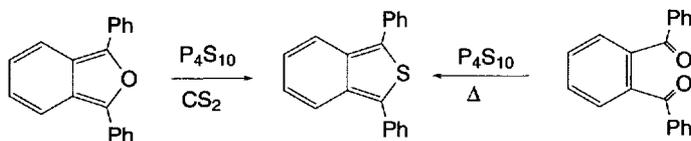


Schéma (7.27)

7.1.6 Carbazoles

Le 2-azidobiphényle produit un nitrène qui se cyclise en carbazole, par chauffage ou photolyse (A). La cyclodéshydrogénation de la diphenylamine par l'action de l'acétate de palladium, dans l'acide acétique, est une autre méthode de synthèse (B).

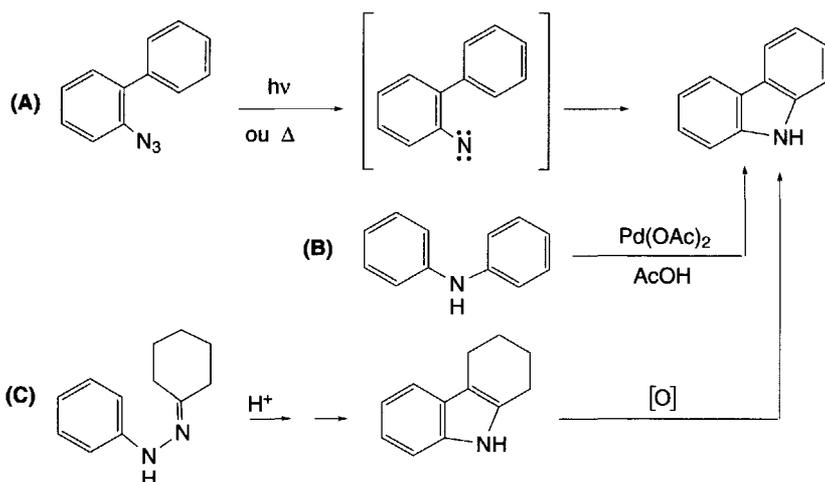
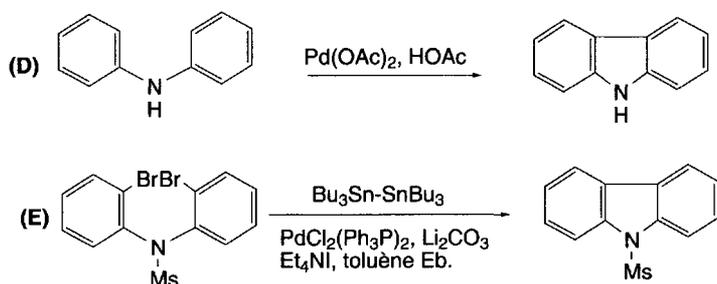


Schéma (7.28)

La *synthèse de Fischer* appliquée à la phénylhydrazone de la cyclohexanone permet d'accéder à un tétrahydrocarbazole qui, par oxydation, est aromatisé en carbazole (C).

Le couplage oxydatif catalysé par le palladium est aussi une méthode de préparation des carbazoles à partir de diphenylamine ou de ses dérivés (§ 2.2.2.) (D). Enfin, la réaction de couplage croisé de *Stille et Kelly* effectuée avec la di(2-bromophényl)amine ou ses dérivés *N*-protégés et l'hexabutyldistannane est une autre méthode catalysée par le palladium (E).



7.1.7 Dibenzofuranes

La photocyclisation des diphenyléthers est une méthode classique de synthèse. La réaction de ces éthers avec l'acétate de palladium, en quantité stœchiométrique, dans l'acide acétique, donne de bons rendements en composés tricycliques (A).

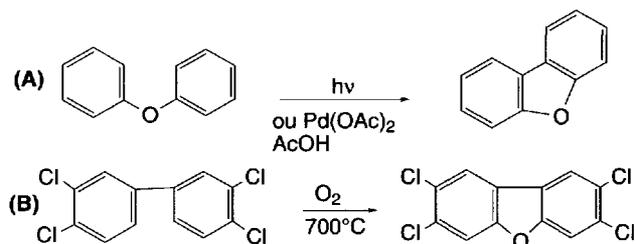


Schéma (7.29)

Le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzofurane, composé extrêmement toxique, une super-toxine, est préparé à partir du tétrachlorobiphényle par action de l'oxygène à 700 °C (B).

7.1.8 Dibenzothiophènes

Le dibenzothiophène peut être préparé par déshydrogénation de diphenylthioéther par simple chauffage (A), ou par action du soufre sur le biphenyle, à haute température, en présence de trichlorure d'aluminium (B).

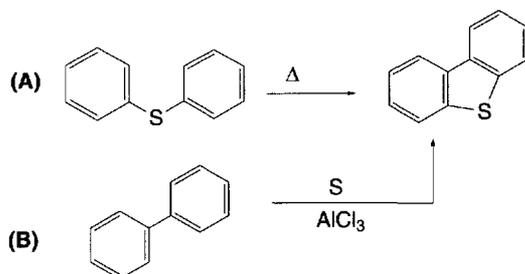


Schéma (7.30)

7.1.9 Oxindoles (ou indolin-2-ones)

De nombreux oxindoles sont préparés à partir de *N*-(α -chloroacyl)anilines par une réaction de *Friedel et Crafts* (A).

Les *N*-(α -diazooacyl)anilines sont décomposées en présence de catalyseurs au rhodium(II) (B) ou de Nafion-H (résine perfluorée superacide) (C). Un carbène serait un intermédiaire dans la réaction dont le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé. Il faut remarquer que, dans l'exemple présenté avec le Nafion-H, le groupe méthoxycarbonyle est éliminé durant la réaction.

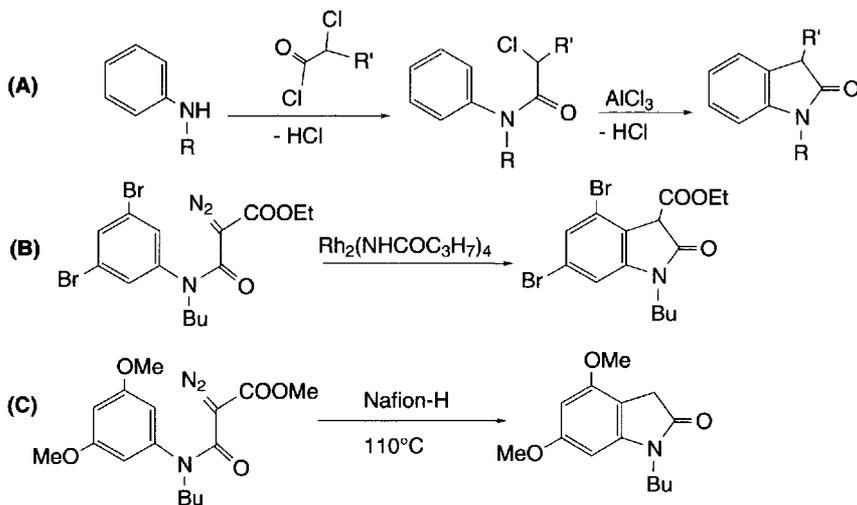


Schéma (7.31)

7.1.10 Indoxyles (ou indolin-3-ones)

Une des difficultés de la synthèse de l'indoxyle est sa facile oxydation en **indigo**, composé fortement coloré en bleu (schéma 7.33). La phase finale des synthèses est effectuée en l'absence d'oxygène.

La méthode principale de synthèse des indoxyles consiste à alkyler d'abord un acide anthranilique avec un acide haloacétique. Ensuite, le produit obtenu, une *N*-(*o*-carboxyphényl)glycine, est cyclisé, soit par un mélange constitué de potasse, de soude et d'amidure de sodium (A), en sel d'acide indoxylique, qui se décarboxyle, soit par une *condensation de Perkin*, en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium (B).

Les esters d'acides *N*-acylméthylantraniliques sont cyclisés par le carbonate de potassium en 2-acylindoxyles (C).

L'indoxyle est aussi le résultat de l'auto-oxydation de l'indole (voir les propriétés chimiques de l'indole).

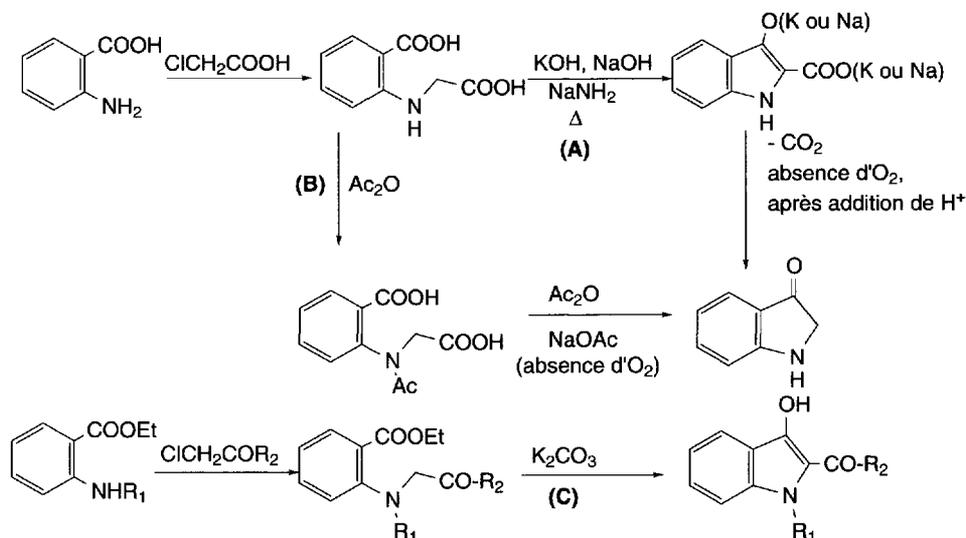


Schéma (7.32)

7.1.11 Isatines (ou indoline-2,3-diones)

L'isatine fut d'abord obtenue par oxydation de l'indigo par l'acide nitrique (schéma 7.33).



Schéma (7.33)

Le chauffage d'un mélange constitué d'aniline, d'acide chlorhydrique concentré, d'hydrate de chloral, d'hydroxylamine et de sulfate de sodium, conduit à un oximi-noacétanilide (ou isonitrosoacétanilide) (schéma 7.34). Ce composé, par action de l'acide sulfurique, est cyclisé en isatine (**synthèse de Sandmeyer** (A)).

Ce composé peut aussi être préparé à partir du chlorure de l'acide *ortho*nitrobenzoïque (**synthèse de Claisen** (B)). Le chlorure d'acide est d'abord traité par le cyanure de sodium. Le nitrile qui en résulte est hydrolysé en acide correspondant. Le groupe nitro est réduit en groupe amino par le sulfate ferreux en présence d'ammoniaque ou par le chlorure stanneux en présence d'acide chlorhydrique. L'aminoacide est cyclisé par chauffage en isatine.

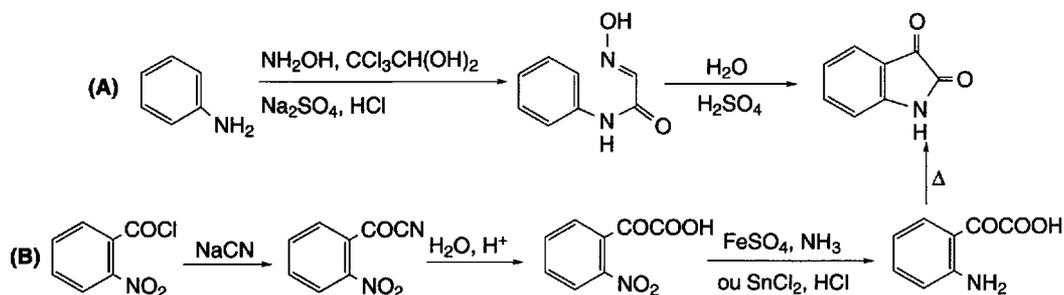


Schéma (7.34)

7.2 Propriétés chimiques

a. Caractère aromatique de l'indole

L'indole, le benzofurane et le benzothiophène sont des composés à caractère aromatique.

Les formes limites de l'indole sont données dans le schéma 7.35.

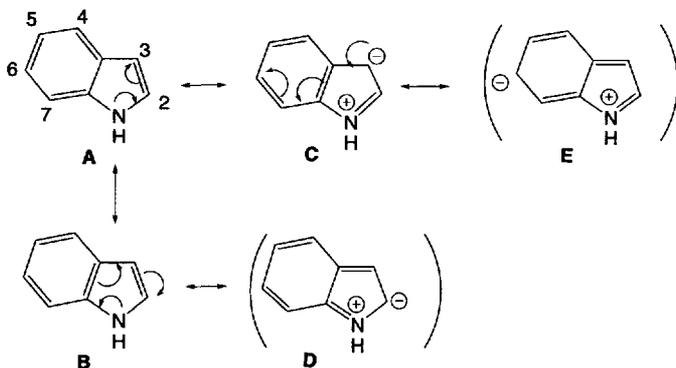


Schéma (7.35)

Les contributions des formes limites **D** (structure *ortho*quinonique) et **E** (structure *para*quinonique) sont quasi inexistantes, car elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique ce qui nécessite une dépense d'énergie élevée pour leur formation, ce qui est contraire au concept de la mésomérie.

L'indole se comportera donc dans ses réactions comme un pyrrole sur lequel on aurait simplement accolé un benzène. **La position 3 possède la densité électronique la plus élevée** et sera donc plus facilement attaquée par les réactifs électrophiles que la position 2.

L'indole peut aussi être considéré comme un benzène sur lequel un groupe énamine aurait été branché. Les réactions des réactifs électrophiles sur ce groupe sont toujours dirigées vers la position β par rapport à l'azote, ce qui correspond à la position 3 de l'indole.

L'indole est moins réactif que le pyrrole par rapport aux réactifs électrophiles.

b. Caractère aromatique du benzofurane et du benzothiophène

Le **benzofurane** se comporte comme un éther vinylique accolé à un benzène, avec une orientation des **attaques des réactifs électrophiles en position 2**, contrairement à l'indole. Des réactions d'addition-élimination sont fréquentes sur la double liaison 2,3 furanique.

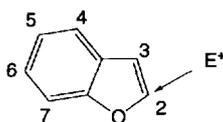


Fig. 7.1

Le **benzothiophène** est le plus complexe des trois hétérocycles dans la mesure où ses réactions avec les réactifs électrophiles sont très rarement régiosélectives et conduisent à l'obtention de mélanges de dérivés substitués en positions 2 et 3 avec une prédominance pour la position 3.

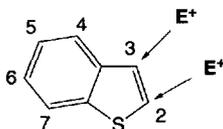


Fig. 7.2

Les substitutions électrophiles sont moins faciles qu'avec le thiophène, ou le benzofurane.

7.2.1 Indoles

7.2.1.1 Actions des réactifs électrophiles

Comme cela a été indiqué ci-dessus, les attaques des réactifs électrophiles se font préférentiellement en position 3 car elles conduisent à un ion iminium, (A), de plus basse énergie que celui formé par attaque en position 2, (B), de structure « orthoquinonique ».

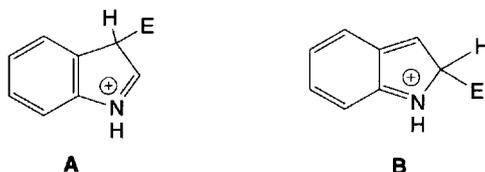


Fig. 7.3

Si l'indole est substitué en position 3 par un groupe alkyle, l'attaque du réactif électrophile se fait encore en position 3 mais, suite à un réarrangement, le produit obtenu est substitué en position 2. Des exemples sont donnés pour l'acétylation, ci-après. Une nouvelle attaque du réactif électrophile s'effectue en position 6.

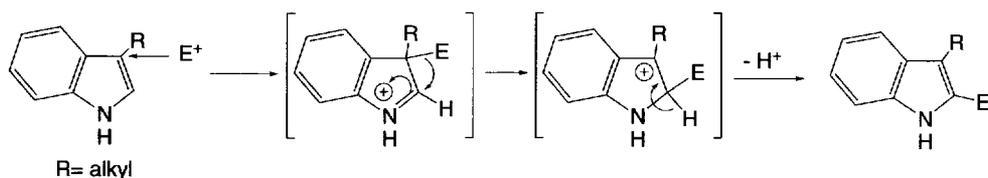


Schéma (7.36)

a. Protonation et deutériation

L'indole est une base faible dont le pKa, proche de celui du pyrrole, est $-3,5$ (3-méthylindole, pKa = $-4,6$ et 2-méthylindole, pKa = $-0,3$). En présence d'acide minéral fort, il se forme d'abord un **cation 1H-indolium** peu stable qui se transforme très rapidement en **cation 3H-indolium**, très stable, mais qui conduit à un dimère (schéma 7.37) par réaction avec un second indole puis, par de nouvelles réactions, à des oligomères.

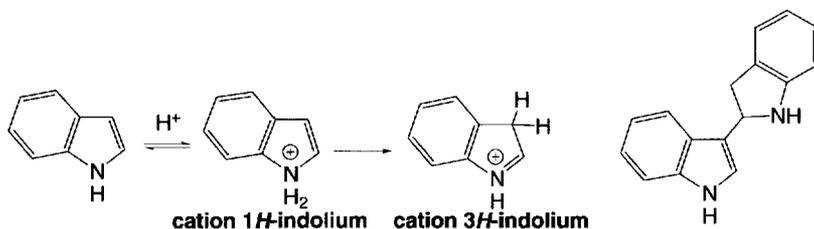


Schéma (7.37)

Ce cation peut réagir comme un électrophile sur l'hydrogénosulfite de sodium en formant un sel de sodium de l'acide indoline-2-sulfonique qui cristallise facilement. Par dissolution de ces cristaux dans l'eau, il est reconverti en indole. Ce sel cristallisé peut réagir avec l'anhydride acétique pour former un dérivé *N*-acétylé. L'action du brome, dans la soude, fournit le 5-bromoindole.

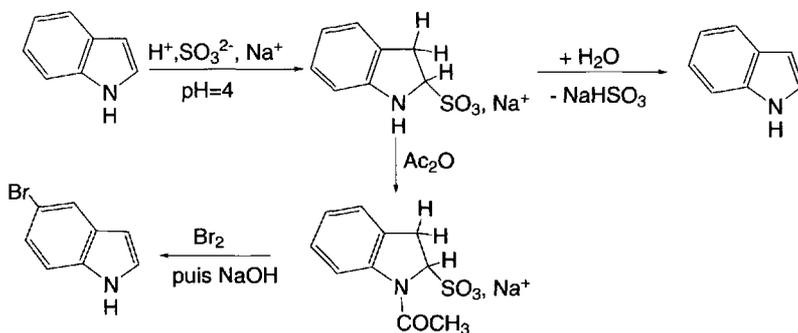


Schéma (7.38)

La deutériation de l'indole par l'eau deutérée se produit rapidement par échange NH/ND. En présence d'acide sulfurique deutéré l'indole dideutéié en position 1,3 est obtenu. Dans l'eau, ce composé effectue un échange ND/NH qui fournit le 3-deuéroindole.

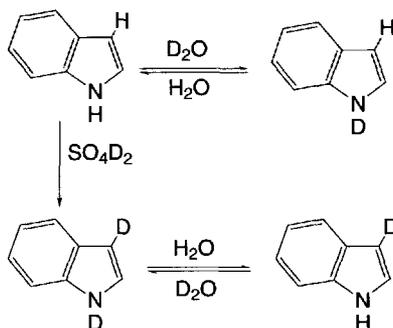


Schéma (7.39)

b. Nitration

Dans l'acide nitrique dilué (**A**), la nitration est orientée en position 3. En présence d'acide sulfurique concentré (**B**), et en utilisant le nitrate de sodium, ajouté par petites portions, c'est le carbone en position 5 qui est nitré, en raison de la protonation préalable, en position 3, avec formation du cation 3*H*-indolium, due au milieu fortement acide.

Le mélange d'acide nitrique-acide sulfurique (**C**) conduit à un ensemble complexe de composés difficilement séparables, en raison de la formation de polymères. Toutefois, dans les mêmes conditions (**D**), le 2-méthylindole produit le dérivé nitré en position 5.

L'utilisation du benzoynitrate, obtenu, par addition à 0 °C, de chlorure de benzoyle sur du nitrate d'argent, permet de nitrer l'indole (**E**) et le 2-méthylindole (**F**) en position 3 avec de bons rendements.

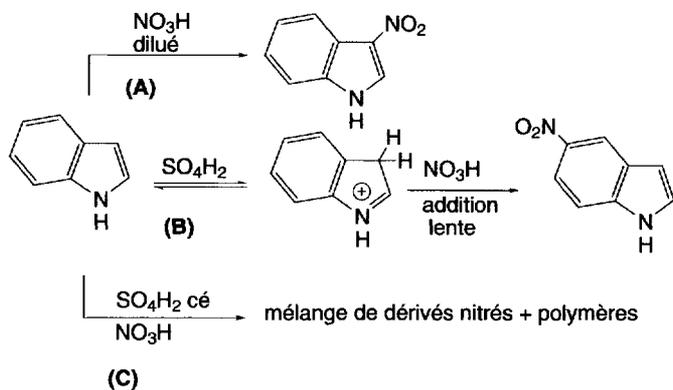
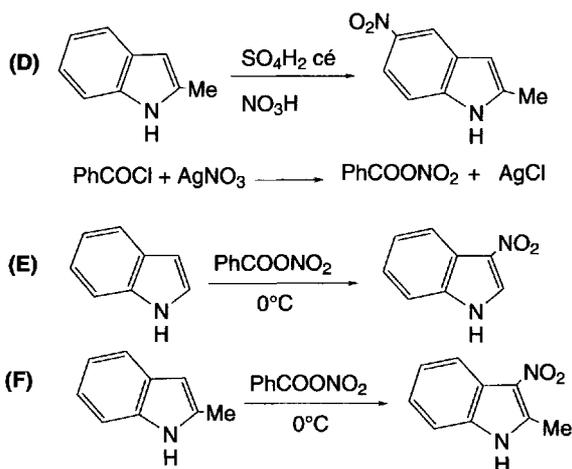
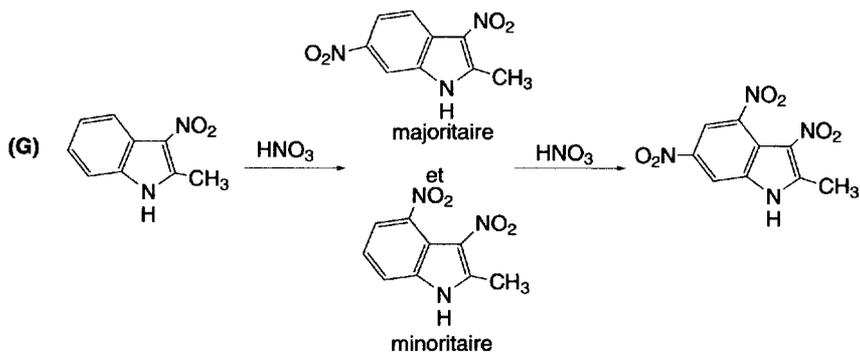


Schéma (7.40)



Le 2-méthyl-3-nitroindole (**G**), par une seconde nitration avec l'acide nitrique donne un mélange de dérivés dinitrés, en positions 3 et 4 (minoritaire) et 3 et 6 (majoritaire). Une nitration plus poussée conduit finalement au 2-méthyl-3,4,6-trinitroindole.



c. Nitrosation

Des mélanges complexes de dimères sont obtenus par la nitrosation de l'indole. En revanche, le 2-méthylindole (**A**), en présence d'acide nitreux, formé par action de l'acide acétique sur le nitrite de sodium, fournit un dérivé nitrosé en position 3, en équilibre avec la forme oximino, prépondérante. Le 3-méthylindole (**B**) est *N*-nitrosé. La nitrosation de l'indole en position 3 (**C**) est effectuée par le nitrite d'amyle, en milieu basique.

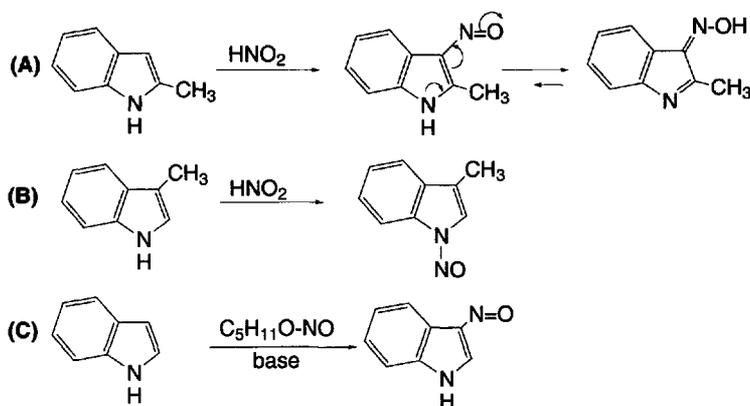


Schéma (7.41)

Comme les *N*-nitrosoamines, (R)(R')N-NO, les dérivés *N*-nitrosés de l'indole, possèdent une activité cancérigène. L'ingestion de certaines substances indoliques, qui peuvent subir une nitrosation endogène, est donc, parfois, très préjudiciable à la santé.

d. Sulfonation

Dans la pyridine, le complexe pyridine-anhydride sulfurique sulfone l'indole en position 3.

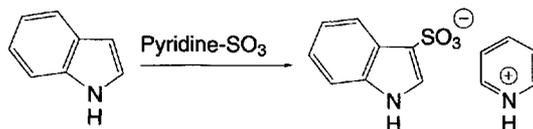


Schéma (7.42)

e. Halogénéation

D'une manière générale, l'halogénéation fournit les dérivés halogénés de l'indole en position 3, avec un peu d'isomères en position 2. Ce sont tous des composés instables.

Le 3-chloroindole (**A**) est obtenu avec un meilleur rendement lorsque la chloration est effectuée sur le *N*-benzoylindole, et après déprotection de l'azote par hydrolyse basique. C'est un produit instable qui doit être stocké à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

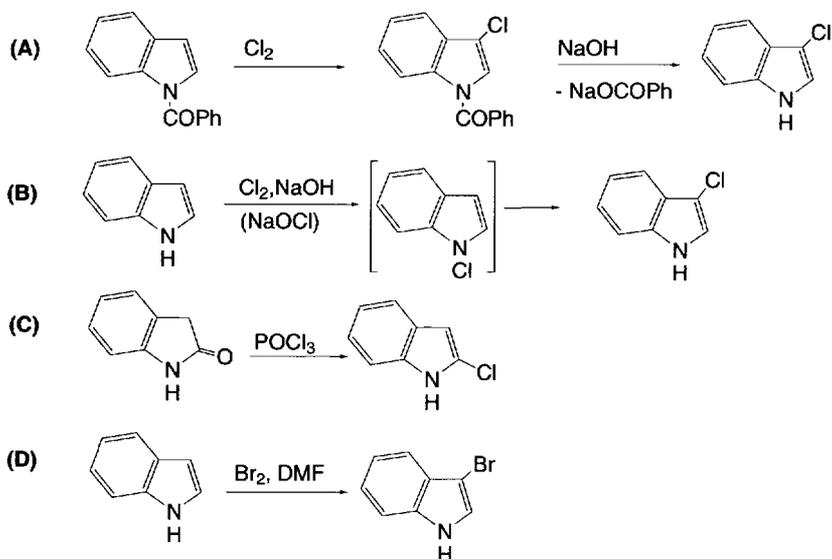
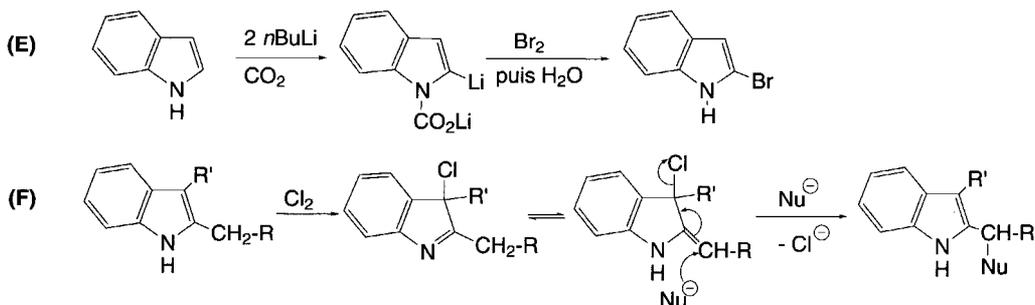


Schéma (7.43)

Une autre méthode consiste à effectuer la chloration par le chlore en présence de soude (**B**), ce qui conduit à la formation d'hypochlorite de sodium. Il se forme d'abord un dérivé *N*-chloré (comme dans la formation des chloramines à partir des amines) qui se réarrange en dérivé 3-chloré. Ce composé est aussi formé par réaction avec le chlorure de sulfuryle.

Le dérivé 2-chloré peut être obtenu à partir de l'oxindole (**C**), par action de l'oxychlorure de phosphore.

La bromation est effectuée par le brome dans le DMF (**D**), le perbromure de pyridinium dans la pyridine, ou le *N*-bromosuccinimide. Le 3-bromoindole en est le résultat.



Les dérivés 2-bromés et 2-iodés sont préparés par action des halogènes correspondants (qui peuvent être remplacés par l'hexachloroéthane pour la chloration, le tétrachlorodibromoéthane pour la bromation ou le diiodoéthane pour l'iodation) sur les dérivés lithiés de l'indole (E). L'indole, en présence de deux équivalents de *n*butyllithium, forme un dérivé 1,2-dilithié qui par carbonatation produit le sel de lithium de l'acide indolique *N*-carboxylique lithié en position 2. Cette fonction acide carbamique sert de protection pour l'azote lors des attaques de composés électrophiles, lesquelles sont alors orientées en position 2. L'hydrolyse permet la déprotection immédiate de l'azote.

Le *N*-acétylindole est bromé en position 3 par le brome dans le sulfure de carbone à 0 °C.

L'iode réagit seul dans le DMF, ou dans l'éthanol en présence de potasse. C'est le dérivé 3-iodoindole qui est obtenu.

Les indoles disubstitués en positions 2 et 3 (F) conduisent, par ces réactions, au 3-chloro-(3*H*)-indole. Si un groupe méthylène est directement lié à l'hétérocycle, dans le substituant en position 2, il se crée un équilibre avec une indoline qui a la propriété de réagir très facilement avec des réactifs nucléophiles pour redonner un dérivé indolique.

Les composés halogénés sur le cycle benzénique sont préparés à partir de composés aromatiques halogénés et rarement à partir de l'indole.

f. Alkylation

La plupart des dérivés alkylés de l'indole sont préparés à partir des organolithiens et organomagnésiens (§ 7.2.1.3).

L'alkylation directe de l'indole par les halogénures d'alkyles est complexe. Elle dépend de la nature de l'halogénure, de la température de réaction, du milieu, etc. Des réarrangements *de Wagner-Meerwein* peuvent avoir lieu. Toutefois, l'indole est méthylé en position 3 par l'iodure de méthyle dans le DMF (A), à 80 °C. Si la température est augmentée, le cation 1,2,3,3-tétraméthyl-3*H*-indolium est formé.

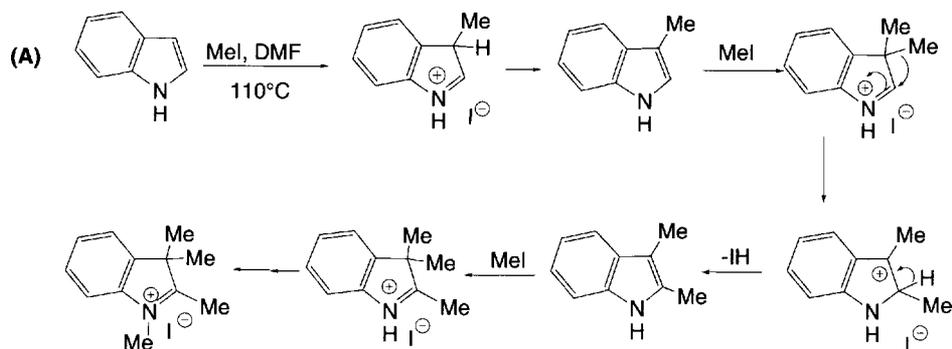
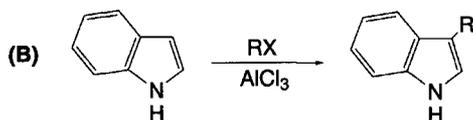


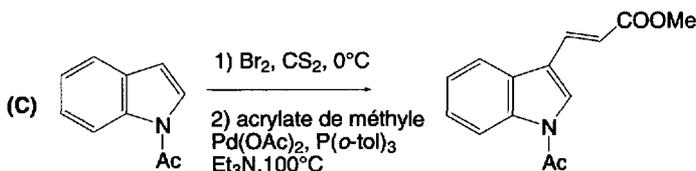
Schéma (7.44)

La réaction de *Friedel et Crafts*, appliquée à l'indole (**B**), peut fournir des 3-alkylindoles.

Les indoles substitués en position 3 sont alkylés, par cette méthode, en position 2.



La réaction de *Heck* catalysée par le palladium permet de préparer à partir du 5-bromoindole, le (*E*)-3-(5-indolyl)acrylate de méthyle (**C**).



g. Acylation

Les dérivés acylés de l'indole sont souvent préparés à partir des organolithiens ou organomagnésiens (§ 7.2.1.3)

Le *N*-acétylindole est formé par acétylation de l'indole en présence d'acétate de sodium. Au contraire, l'anhydride acétique, seul, à 140 °C, fournit un mélange de dérivés 1,3-diacétylés (majoritaire), et de dérivés monoacétylés en position 1 ou 3. La *N*-désacétylation du dérivé 1,3-diacétylé par action de la soude conduit très facilement au dérivé 3-acétylé (**A**, **B**).

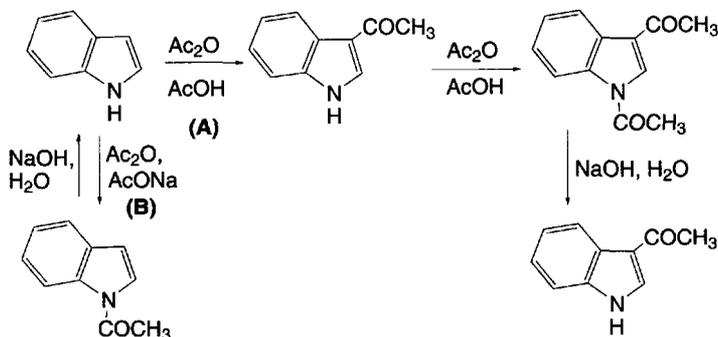
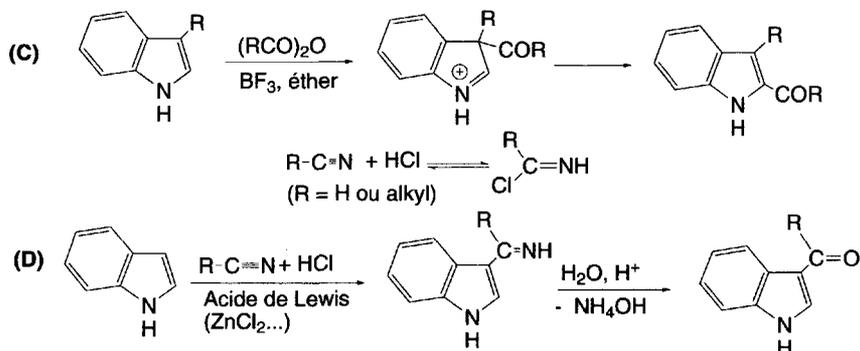


Schéma (7.45)

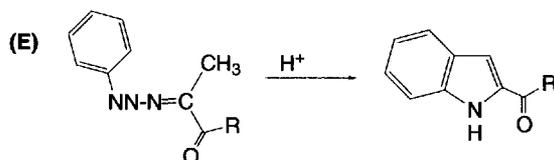
L'acylation d'indoles substitués en position 3 par un anhydride d'acide (**C**), en présence d'éther trifluoroborate comme acide de *Lewis*, débute par une acylation en position 3 formant un dérivé 3,3-disubstitué de 3*H*-indole, avant qu'un réarrange-

ment se produire, avec transposition du groupe acyle, ce qui conduit à un dérivé acylé de l'indole en position 2.



La réaction d'*Houben-Hoesch* (RCN, HCl) est possible avec l'indole (D). Elle conduit à des dérivés acylés en position 3. La réaction de *Vilsmeier-Haack* permet aussi d'acyler l'indole en position 3.

Certains dérivés acylés sont synthétisés directement par la méthode de *Fischer* à partir de monophénylhydrazones de composés α -dicétoniques (E).



h. Formylation

Bien que la formylation de l'indole puisse être effectuée par la réaction de *Gattermann* (HCl + HCN sur le 2-méthylindole fournit le 2-méthylindole-3-carboxaldéhyde), ou celle de *Reimer-Tiemann*, la méthode la plus utilisée est la réaction de *Vilsmeier-Haack*. Le 3-indolcarboxaldéhyde en est le résultat. L'utilisation de *N,N*-diméthylamide à la place du diméthylformamide permet une acylation en position 3 de l'indole.

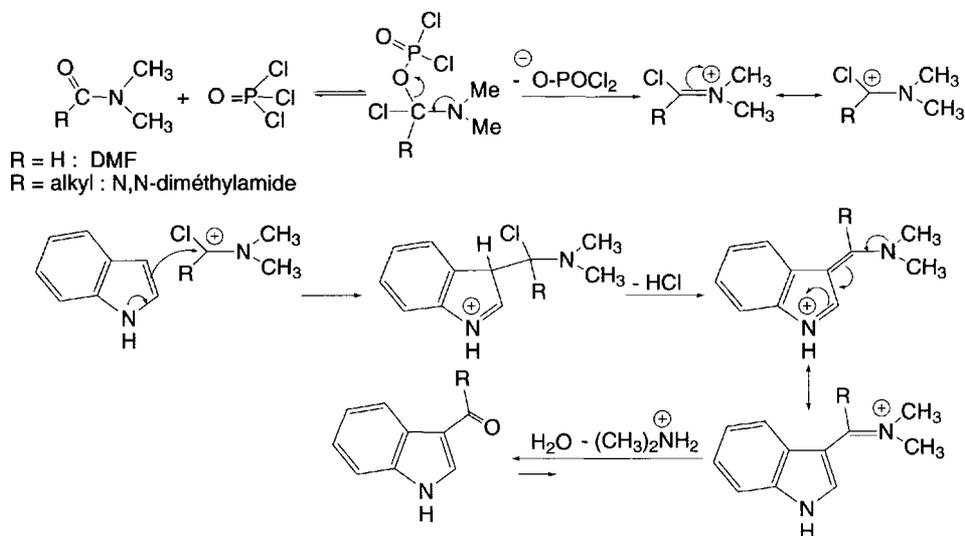


Schéma (7.46)

i. Réaction de Mannich

La réaction de *Mannich* est possible. L'indole réagit avec les ions iminium formés par l'action du formaldéhyde sur les amines primaires ou secondaires, en milieu acide, en donnant directement des dérivés 3-aminométhylés de l'indole (**A**).

Si la réaction est effectuée, à 0 °C, en milieu neutre, elle conduit d'abord à un dérivé *N*-aminométhylé avec départ d'une molécule d'eau, puis, par chauffage dans l'eau, ou en présence d'acide acétique, à un dérivé de la **gramine**, suite à un réarrangement.

Le **sel d'Eschenmoser** ($\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2$, I⁻) est un ion iminium stable cristallisé qui peut être utilisé dans ces réactions, en milieu apolaire.

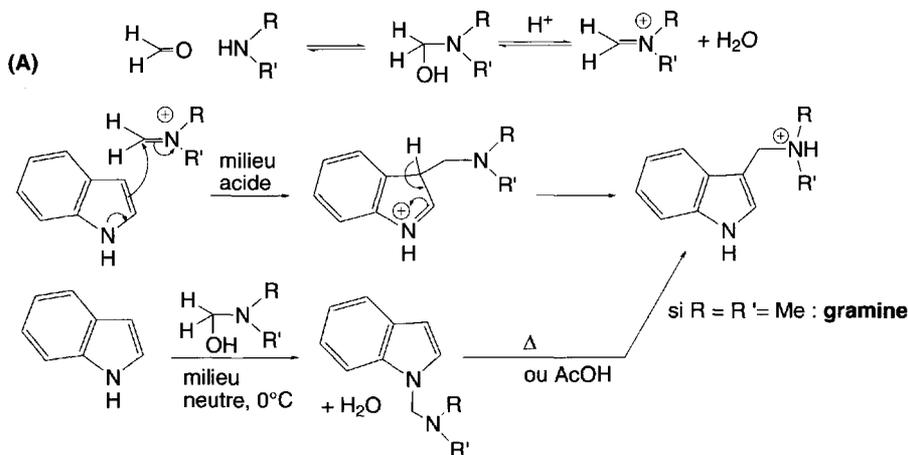
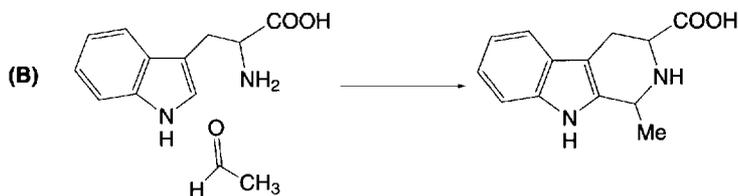


Schéma (7.47)

Des réactions intramoléculaires ont été publiées comme dans l'exemple (B) donné ci-dessous et qui conduisent à une α -carboline.



j. Réactions avec les aldéhydes et les cétones, en milieu acide

L'indole réagit avec les aldéhydes et cétones, en milieu acide, pour donner des cations 3-alkylidène-3*H*-indoliums ou 3-arylydène-3*H*-indoliums *via* des composés labiles (sauf quelques dérivés de cétones aromatiques), des dérivés indol-3-ylcarbionols.

Lorsque le formaldéhyde est utilisé, le cation indolium formé joue le rôle de réactif électrophile envers une seconde molécule d'indole et il se forme alors un di(indol-3-yl)méthane. Avec l'acétaldéhyde, le 1,1-di(indol-3-yl)éthane est obtenu.

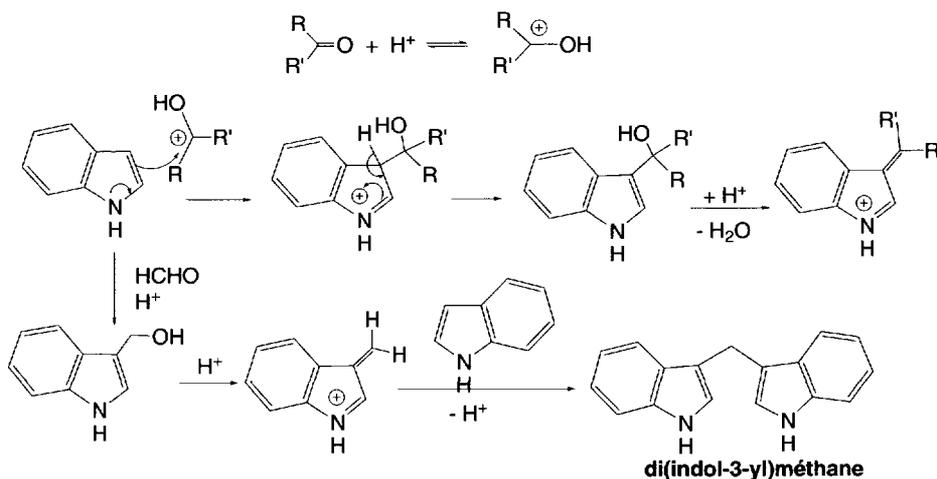


Schéma (7.48)

Les indoles non substitués en position 3 donnent une réaction équivalente à celle du *test d'Ehrlich* effectué avec les pyrroles, avec formation de dérivés très colorés.

k. Réaction d'addition de Michaël

Les réactions avec les composés nitrés ou carbonylés α , β -insaturés nécessitent la présence d'acide, pour être réalisées. Elles ont donc beaucoup de ressemblances avec les réactions classiques des cétones ou aldéhydes en milieu acide (A). Seuls, les

nitroéthènes, suffisamment électrophiles, ne nécessitent pas la présence d'acide (B). Par réduction, le 3-(2-nitroéthyl)indole permet un accès facile à la **tryptamine**.

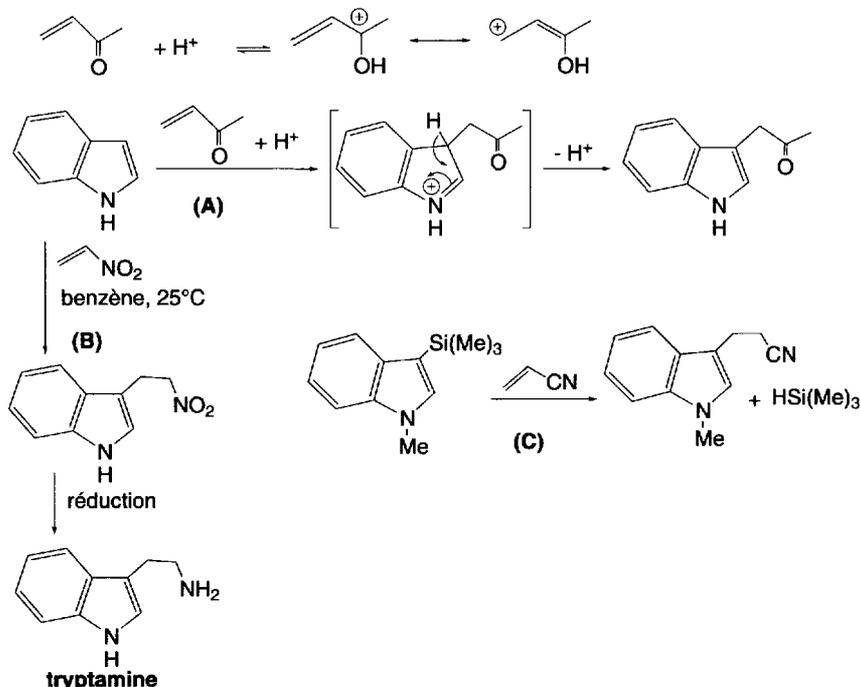


Schéma (7.49)

Certains dérivés de l'indole, substitués en position 3 par un groupe triméthylsilyle (C), réagissent avec les cétones ou nitriles α , β -insaturés. Avec l'acrylonitrile, le dérivé 2-cyanoéthyle en position 3 est obtenu à côté d'une molécule de triméthylsilane.

Les indoles 1,3-dialkylés réagissent avec les cétones ou nitriles α , β -insaturés, en position 2.

1. Couplage avec les sels de diazonium

Ces réactifs faiblement électrophiles conduisent avec l'indole à des réactions très complexes. Avec le 2-méthylindole, un dérivé 3-azoïque est formé.

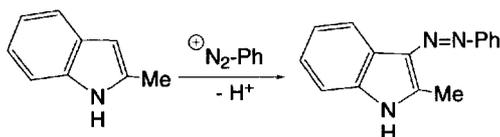


Schéma (7.50)

7.2.1.2 Réaction avec les réactifs nucléophiles

Les réactifs nucléophiles n'ont pas d'action sur les indoles sauf dans quelques cas excessivement rares où l'hétérocycle est substitué par des substituants électroaccepteurs puissants.

7.2.1.3 Dérivés organométalliques et leurs réactions

La *N*-alkylation de l'azote ne peut être réalisée qu'après déprotonation de l'azote ($pK_a = 16,97$, proche de celui du pyrrole), en raison du caractère peu lipophile de NH , ce qui conduit à un anion ambident. Cet anion peut orienter l'alkylation, soit sur l'azote, soit en position 3 de l'hétérocycle. Cette orientation est fonction de la nature de la liaison qui unit l'anion au cation.

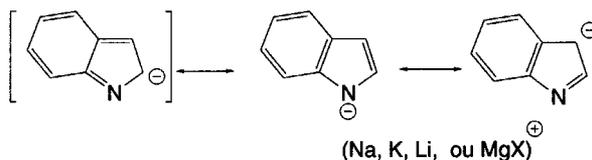


Schéma (7.51)

Lorsque le cation est le sodium (ou le potassium), et le solvant polaire, comme le DMF (avec $NaNH_2$ ou HNa), le DMSO (avec HNa) ou NH_3 liquide (avec $NaNH_2$), l'alkylation est orientée sur l'azote (A). En revanche, les organomagnésiens et les organolithiens orientent, de manière prépondérante, la réaction d'alkylation en position 3 (B).

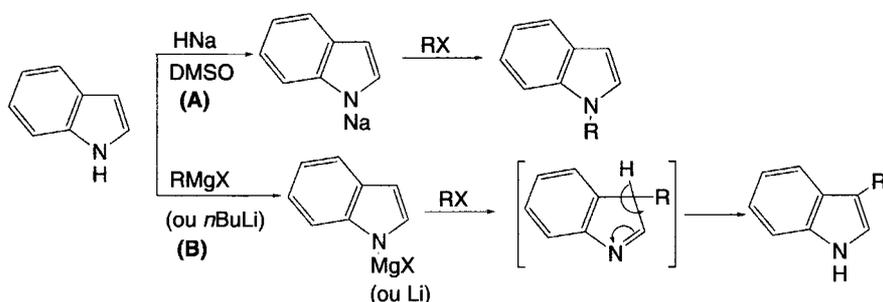
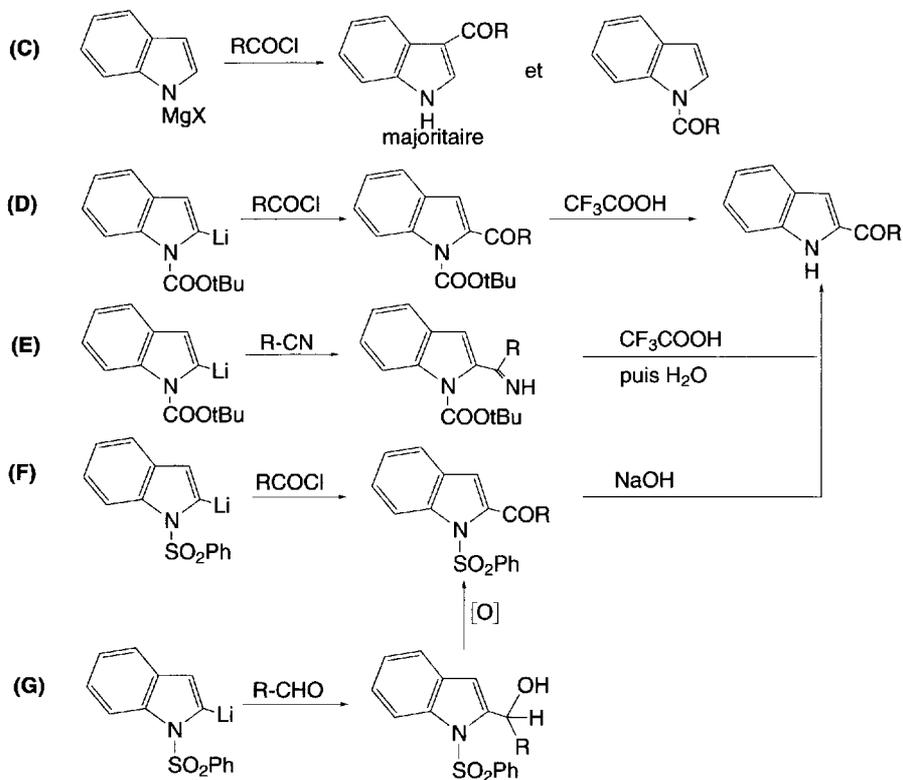


Schéma (7.52)

Souvent, les dérivés acylés en position 3 sont préparés à partir des dérivés organomagnésiens de l'indole (C). Ils sont accompagnés de petites quantités de dérivés *N*-acylés correspondants.

Les dérivés acylés en position 2 peuvent être obtenus à partir des dérivés 2-lithiés d'indoles *N*-substitués, par action de chlorures d'acides ou de nitriles.

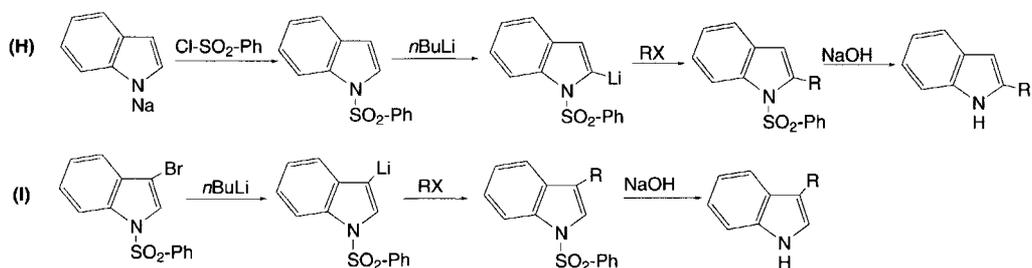


Si l'azote est protégé par un groupe *t*butoxycarbone (D) (E), ou phénylesulfone (F), la déprotection par l'acide trifluoroacétique ou par la soude, respectivement, permet d'obtenir les indoles monosubstitués en position 2.

Toutefois, il est souvent préférable de faire réagir ces dérivés lithiés avec un aldéhyde (G) ce qui forme des alcools secondaires. Par oxydation, des cétones sont produites et sont ensuite déprotégées.

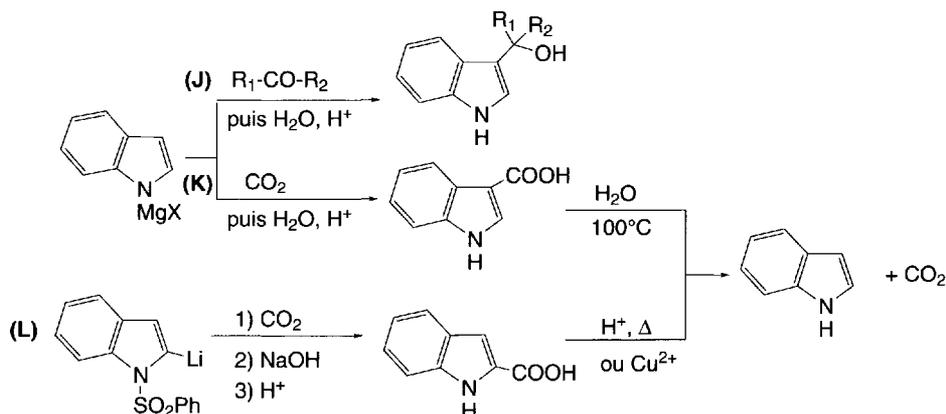
Les 2-alkylindoles peuvent être préparés à partir des *N*-phénylesulfonylindoles (H). Ils sont d'abord lithiés en position 2 par le *n*butyllithium, puis soumis à l'action d'un haloalcane. La déprotection de l'azote est réalisée par action de l'hydroxyde de sodium.

Le 3-bromo-1-sulfonylindole (I), traité par le *n*butyllithium, à basse température, forme le dérivé lithié correspondant. L'action d'un haloalcane permet l'obtention du dérivé alkylé de ce composé. Après déprotection par la soude, le dérivé indolique alkylé en position 3 est libéré.



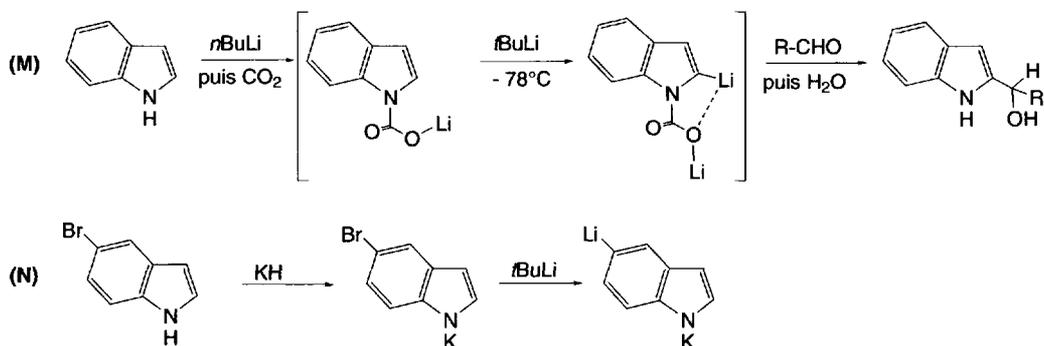
Les organomagnésiens réagissent avec les cétones et aldéhydes pour former des alcools secondaires ou tertiaires, en position 3 (J). La carbonatation permet l'accès à l'acide indole-3-carboxylique (K). Ce composé est très facilement décarboxylé dans l'eau à l'ébullition.

La même réaction effectuée avec le sel de lithium du *N*-benzènesulfonylindole (L) conduit, après déprotection de l'azote, à l'acide indole-2-carboxylique. Sa décarboxylation n'est possible qu'en milieu acide ou en présence de sels cuivriques.



Si l'azote n'est pas protégé, la carbonatation s'effectue sur l'azote ce qui peut servir de *N*-protection. Le composé dilithié réagit avec les aldéhydes en position 2 pour donner, après hydrolyse, un alcool (M).

Le 5-bromoindole, soumis à l'action de l'hydrure de potassium, fournit le sel correspondant qui permet une réaction d'échange halogène-métal en présence de *t*butyllithium (N).



Les dérivés de l'indole se prêtent particulièrement bien aux réactions de couplage croisé (cross-coupling) catalysées par le palladium (schéma 7.53). Celles effectuées avec les organostannanes, selon la méthode de *Stille*, ont été beaucoup utilisées. Le (1-(4-toluènesulfonyl)indol-2-yl)triméthylstannane résulte de deux réactions : la formation du dérivé lithié par action de diisopropylamidure de lithium (LDA) sur le 1-(4-toluènesulfonyl)indole, et la réaction du chlorure de triméthylstannane (ou triméthylétain) (A).

Le (1-(4-toluènesulfonyl)indol-3-yl)triméthylstannane peut-être le résultat de deux méthodes de synthèse (B). La première consiste à former le sel de lithium en position 3 par l'emploi, dans ce cas, du *t*butyllithium dans le THF à -78°C , suivi d'une réaction du chlorure de triméthylstannane. La seconde méthode correspond à un couplage croisé catalysé par le palladium utilisant l'hexaméthyl-distannane (réaction de *Stille-Kelly*) et appliqué au 3-bromo-1-(4-toluènesulfonyl)indole ou à son analogue iodé.

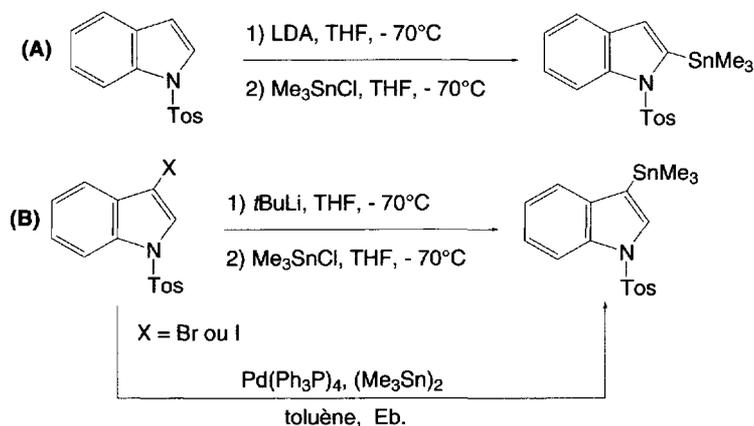
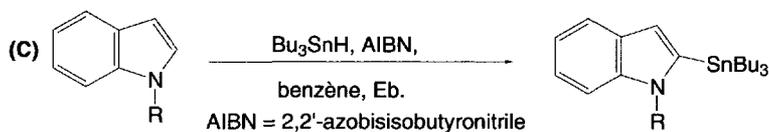
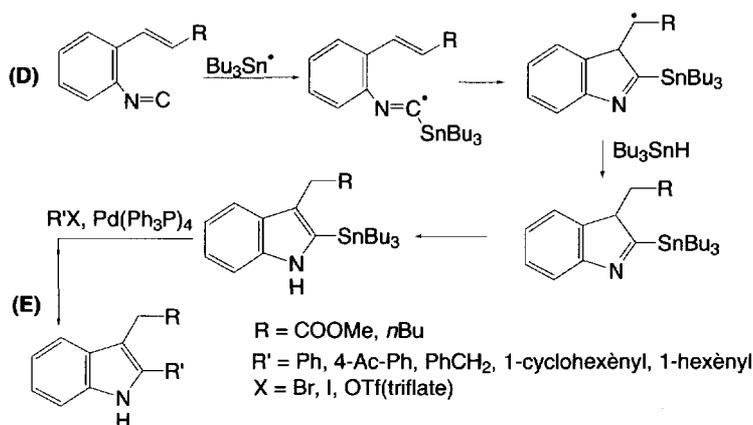


Schéma (7.53)

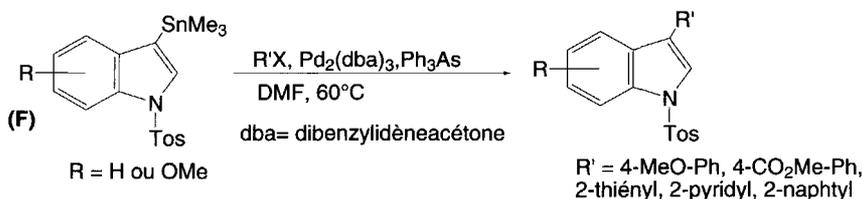
Le tributylstannane, en présence de l'initiateur de radicaux libres, AIBN, libère le radical tributylstannyle qui réagit avec les indoles *N*-substitués pour former des tributylstannanes correspondants en position 2 (C).



La réaction de **Fukuyama** utilise ces radicaux pour une synthèse du cycle indolique et la substitution concomitante en position 2 par un groupe tributylstannyle à partir d'isonitrile (D). Ces composés se prêtent à des réactions de *Stille* qui permettent la synthèse de nombreux composés disubstitués en positions 2 et 3 (E).



Le (1-(4-toluènesulfonyl)indol-3-yl)triméthylstannane mis en réaction avec divers halogénures, en présence de palladium, fournit des dérivés indoliques substitués en position 3 par des groupes très variés (F).



7.2.1.4 Réactions avec les carbènes

L'indole conduit au 3-formylindole, par action d'un dichlorocarbène (*réaction de Reimer-Tiemann*), comme il est indiqué au paragraphe sur la formylation, mais il est accompagné de 3-chloroquinoléine (mécanismes comparables à ceux des mêmes réactions effectuées avec le pyrrole (§ 5.2.1.3k). Dans les mêmes conditions, le 2,3-diméthylindole conduit à un mélange de 3-chloro-2,4-diméthylquinoléine et de 3-dichlorométhyl-2,3-diméthyl-3*H*-indolénine. Cela s'explique par l'existence des deux structures possibles du carbène : singulet ou triplet.

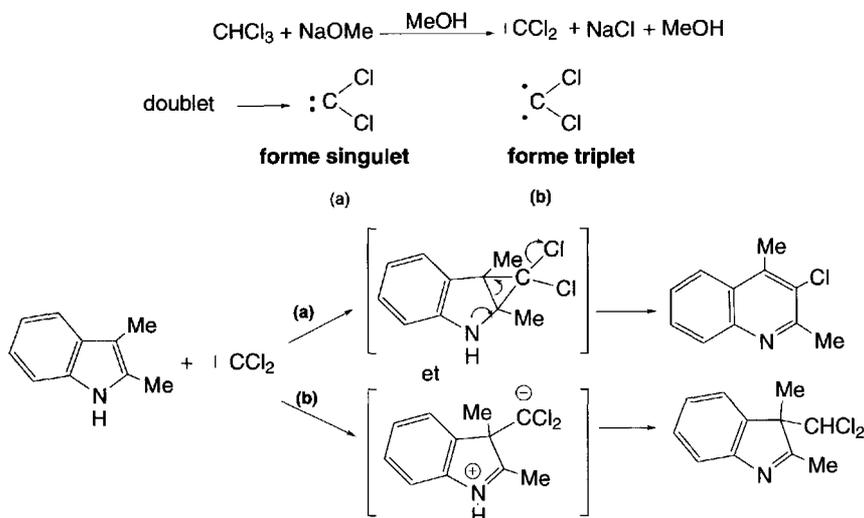


Schéma (7.54)

7.2.1.5 Oxydations

L'indole est facilement auto-oxydé par l'oxygène (A). Il se forme d'abord un hydroperoxyde qui, par addition d'une molécule d'eau et élimination d'une molécule d'eau oxygénée, produit l'**oxindole**. Ce dernier se dimérise en présence d'oxygène par un couplage radicalaire. Ce dimère est facilement oxydé en **indigo** (§ 7.1.10).

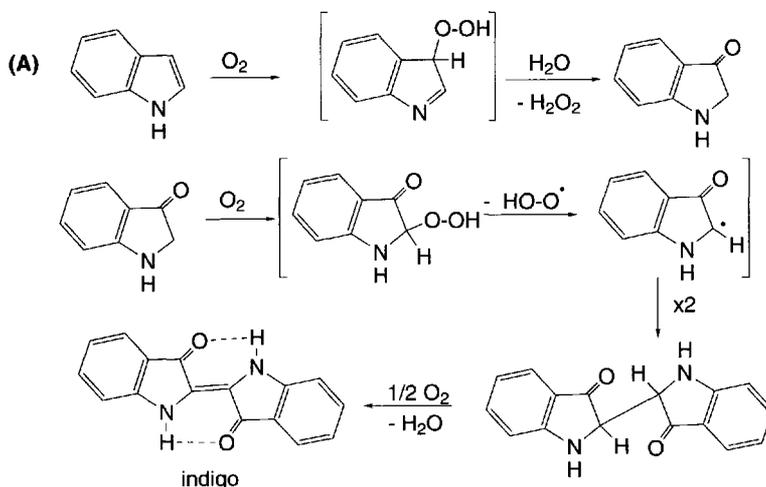
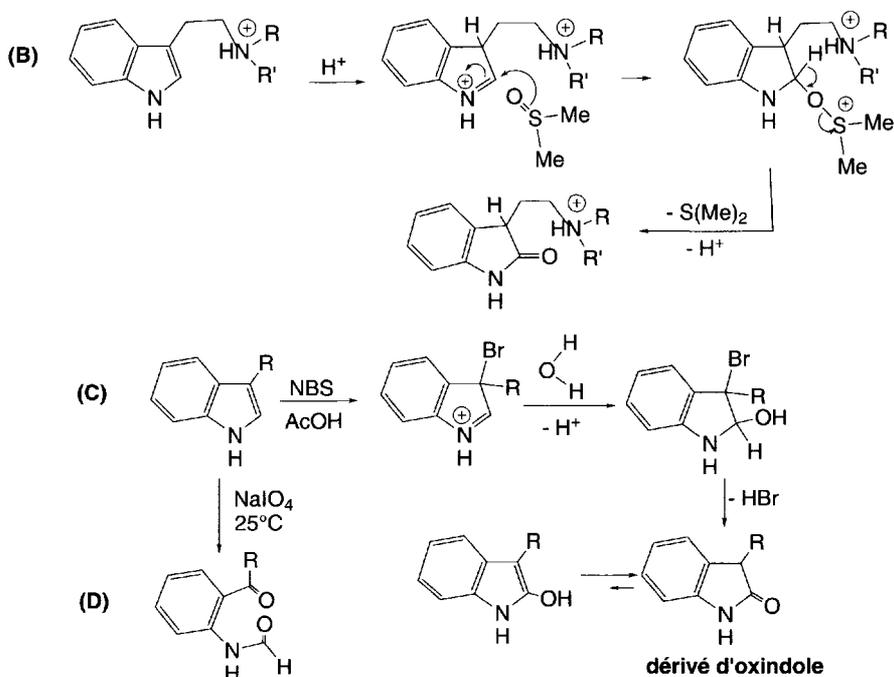


Schéma (7.55)

Lorsque la position 3 est occupée par un substituant, des dérivés de l'**oxindole** sont formés.

Le DMSO, en milieu acide à 0 °C est un bon réactif (**B**), il a été utilisé pour l'oxydation de dérivés de **tryptamine**. On peut aussi utiliser l'action du *N*-bromosuccinimide, suivie d'une hydrolyse (**C**).



La double liaison en position 2-3 est facilement oxydée, avec ouverture du cycle, par l'ozone, le periodate de sodium (**D**), l'oxygène, en présence de chlorure cuivreux ou sous rayonnement ultraviolet (photochimie).

7.2.1.6 Réductions

Il est possible d'orienter la réduction vers le cycle benzénique ou vers le cycle pyrrolique.

Ainsi, la *réduction de Birch* (lithium ou sodium dans l'ammoniac liquide en présence d'un alcool (**A**), ou d'une manière plus générale, d'une molécule pouvant apporter des protons) intervient sur le cycle benzénique en donnant le 4,7-dihydroindole (nettement prépondérant), à côté de 4,5,6,7-tétrahydroindole.

La réduction du cycle pyrrole ne peut être effectuée qu'en milieu acide, sans doute avec formation intermédiaire d'un cation indolium en position 3. Le cyanoborohydrure de sodium, qui est un hydrure assez stable en milieu acide faible, est utilisé, ce qui fournit une indoline (**B**). Le même composé est obtenu par hydrogénation de l'indole, à 80 °C, en présence d'un mélange d'acides acétique et chlorhydrique. La réaction est catalysée par l'hydroxyde de palladium (**C**). Cette indoline peut être entièrement réduite si l'on poursuit l'hydrogénation avec le même catalyseur, mais à 60 °C, en présence d'acide acétique seul (**D**).

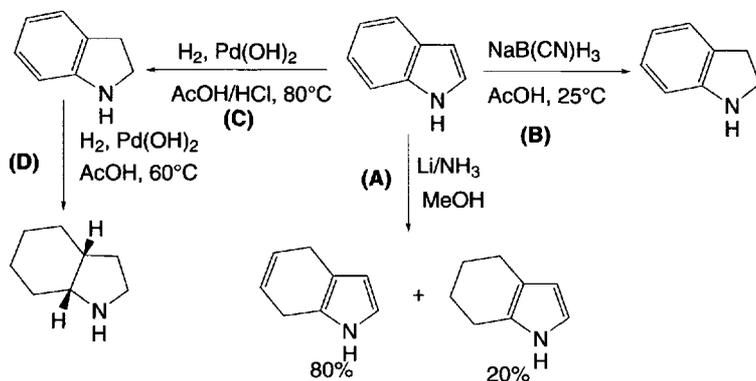


Schéma (7.56)

Le magnésium dans le méthanol réduit l'ester éthylique de l'acide indole-2-carboxylique en indoline correspondante.

7.2.1.7 Réactions photochimiques

Sous l'action d'un rayonnement UV, le *N*-méthylindole additionne une molécule d'acétylènedicarboxylate de méthyle pour donner un adduit tricyclique. Le mécanisme de cette réaction est sans doute radicalaire.

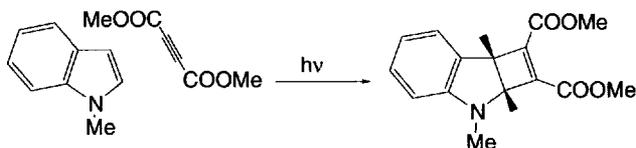


Schéma (7.57)

7.2.1.8 Réactions avec les radicaux libres

Le *N*-méthylindole réagit avec le peroxyde de benzoyle pour donner un dérivé substitué en position 3 (A). S'il est diméthylé en positions 1 et 3, la réaction a lieu en position 2 (B).

L'indole, mis en présence de radicaux libres, comme le radical benzyle, fournit un mélange d'indoles substitués en position(s) 1-, 3-, 1,3-, et 2,3- (C).

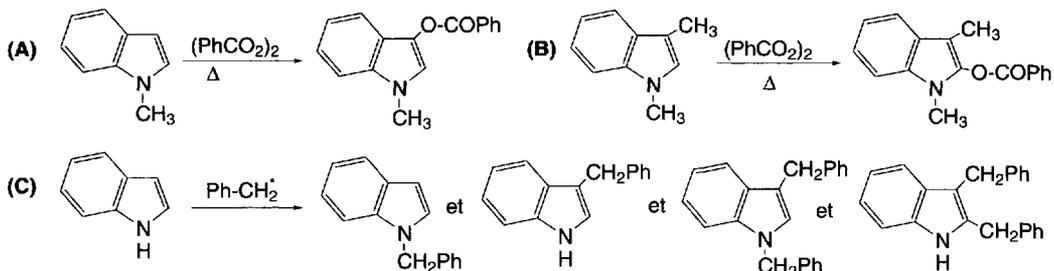


Schéma (7.58)

La réaction des radicaux tributylstannyles a été présentée au § 7.2.1.3.

7.2.2 Oxindoles

Le 2-hydroxyindole n'existe pratiquement que sous la forme lactame. La position 3 est celle qui réagit le plus facilement avec les réactifs électrophiles, alors que NH est très peu réactif. En présence de triéthylamine, il y a déprotonation en position 3, avec formation d'un anion stabilisé par résonance. Une alkylation en position 3 est réalisée avec les haloalcanes, et une réaction d'aldolisation-crotonisation est possible avec les aldéhydes.

La réaction de *Vielsmeyer-Haack* conduit au 2-chloroindole-3-carboxaldéhyde.

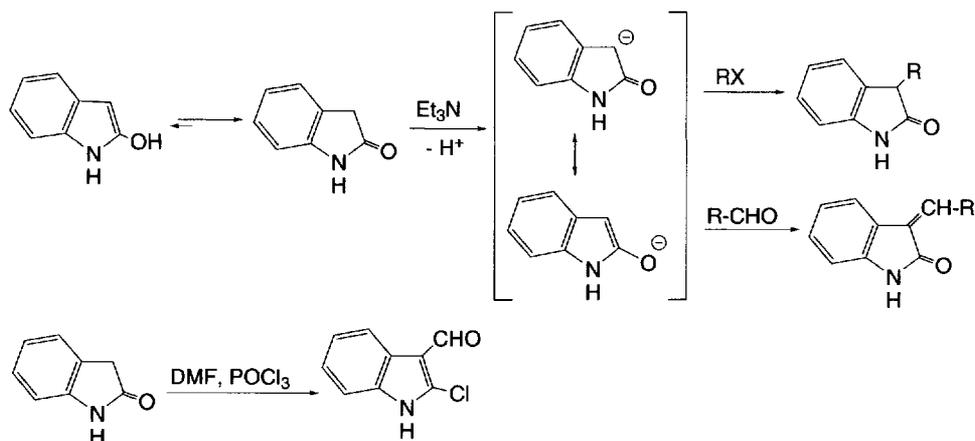


Schéma (7.59)

7.2.3 Indoxyles

Comme pour l'oxindole, c'est la forme lactame qui prédomine dans l'équilibre tautomère avec la forme 3-hydroxy. La déprotonation, en position 2, est plus facile qu'avec l'oxindole. Elle conduit aussi à un anion ambident. L'alkylation peut conduire, selon les conditions expérimentales, à des dérivés mono, ou dialkylés, en position 2 (**A**), ou à une *O*-alkylation (**B**). Les aldéhydes réagissent avec le carbanion en donnant des dérivés substitués en position 2.

Beaucoup de réactions sont effectuées à partir des dérivés *N*-, et *O*-acétylés. À titre d'exemple, la *réaction de Wittig* est donnée à partir du *N*-acétylindoxyle (**C**).

Enfin, l'auto-oxydation de l'indoxyle s'effectue très facilement (**D**) et produit l'**indigo**, composé d'un bleu caractéristique. L'indoxyle est d'abord déprotoné en position 2. Le carbanion qui en résulte perd un électron ce qui crée un radical. Le couplage de deux radicaux fournit un composé instable qui s'oxyde aussitôt en indigo.

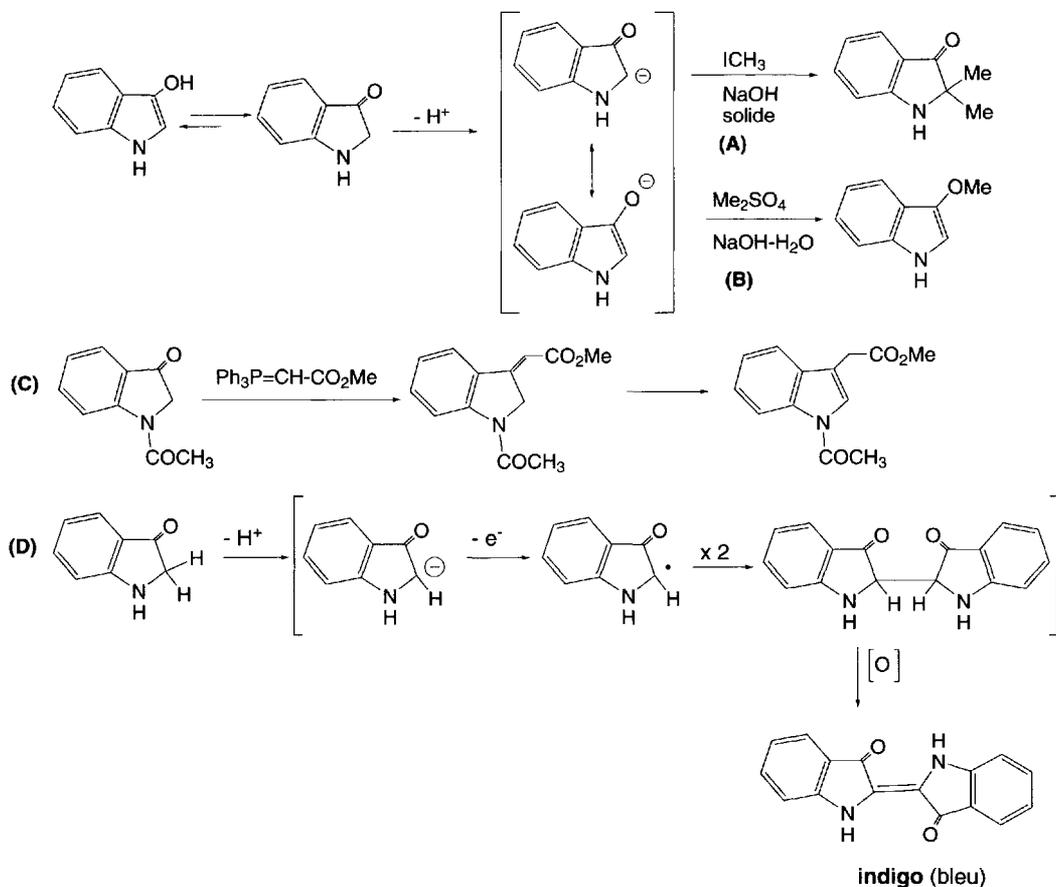


Schéma (7.60)

7.2.4 Isatines

Cet hétérocycle est très utile pour la synthèse de divers indoles et autres hétérocycles comme la quinoléine (*synthèse de Pfitzinger* : § 8.1.1.3) qui utilisent la présence, dans un même cycle, de deux fonctions carbonylées, cétonique et lactamique, côte à côte. Ainsi, la soude permet d'hydrolyser la liaison amidique (lactamique), pour former **l'acide isatinique (A)**.

Le groupe lactame se comporte normalement en présence de pentachlorure de phosphore : un dérivé chloré, le **chlorure d'isatine**, en est le résultat (B).

La réduction de l'isatine par hydrogénation catalytique ou par une réaction de *Wolf-Kischner* conduit à l'oxindole (C). Les indoles 3-substitués peuvent être préparés, à partir de l'isatine, par action d'un organomagnésien (D). Il réagit sur le groupe cétonique en donnant un alcool. Le groupe carbonylé amidique du composé obtenu est ensuite réduit par l'hydrure de lithium aluminium. Une déshydratation termine cette synthèse.

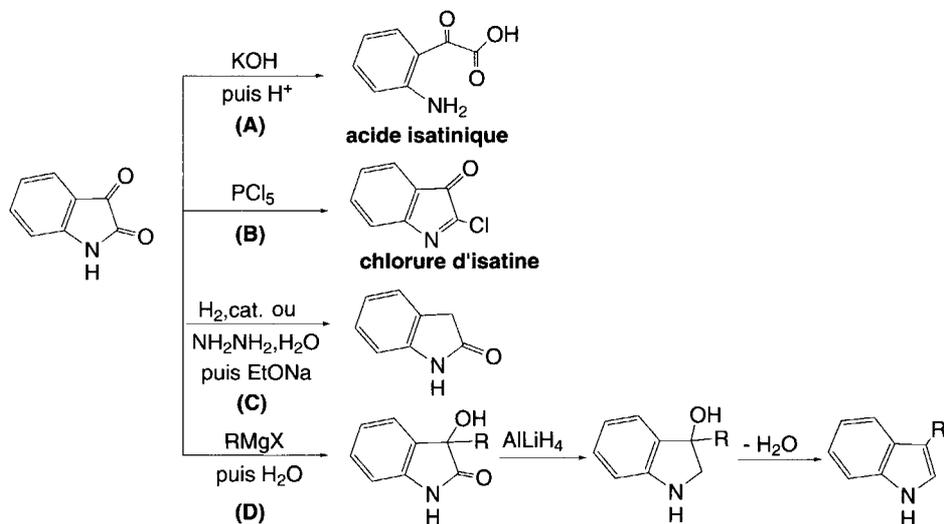


Schéma (7.61)

7.2.5 Benzofuranes et benzothiophènes

Les réactions de substitution électrophiles de ces structures sont moins régiosélectives que celles de l'indole.

Le benzofurane est plus réactif que le benzothiophène et, lui-même, moins réactif que le thiophène.

On peut comparer la réactivité de la double liaison furanique à celle d'un éther vinylique.

Les dérivés substitués de ces hétérocycles donnent des réactions dont l'orientation est souvent difficilement prévisible.

7.2.5.1 Nitration

Le benzofurane est nitré par l'acide nitrique, dans l'acide acétique, en position 2, mais il est accompagné de composés secondaires dont le dérivé 3-nitro. L'utilisation de tétroxyde d'azote, dans le benzène, fournit aussi les deux isomères, mais, dans ce cas, l'isomère nitré en position 3 est majoritaire.

Le benzothiophène est nitré par l'acide nitrique en position 3 (50 %), mais à côté, sont présents les isomères 2-, 4-, 6-, et 7-nitrobenzothiophènes.

7.2.5.2 Acylation et alkylation

Le cycle furanique du benzofurane est peu stable en milieu acide. La réaction de *Friedel et Crafts* conduit dans la plupart des cas à des résines. Toutefois, l'acylation en position 3, par les chlorures d'acides, en présence de chlorure ferrique (ou d'étain

(IV) est possible (A), ou par action des anhydrides d'acides en présence d'acide phosphorique. La réaction de *Vilsmeier-Haack*, appliquée au benzofurane, conduit à son dérivé formylé en position 2 (B).

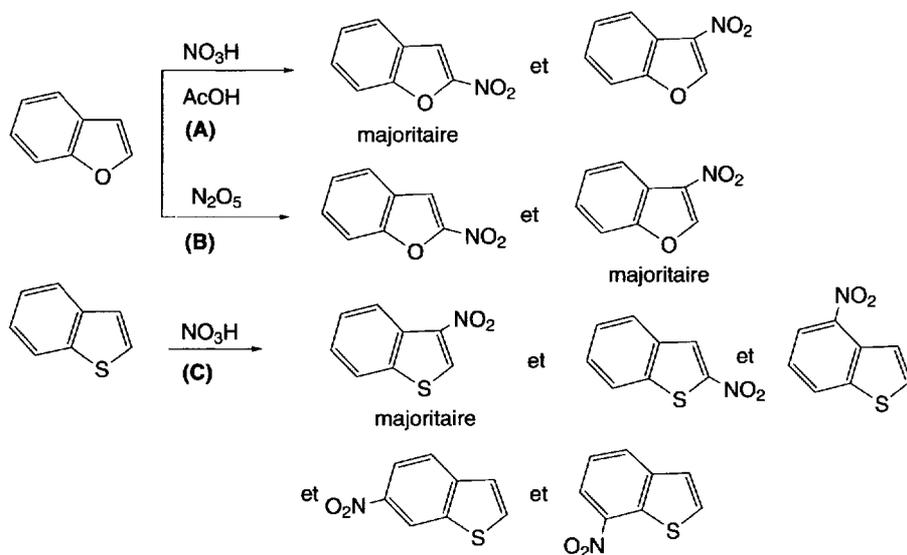


Schéma (7.62)

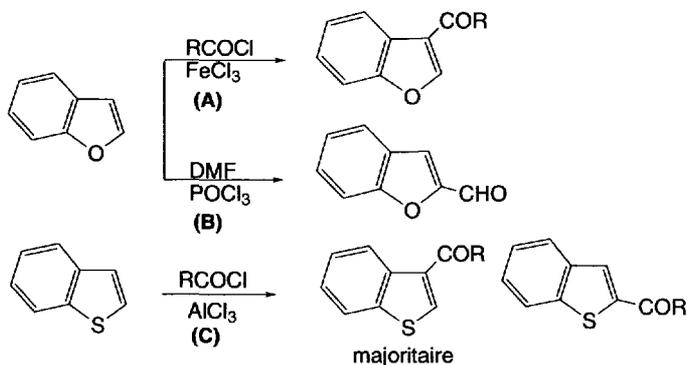
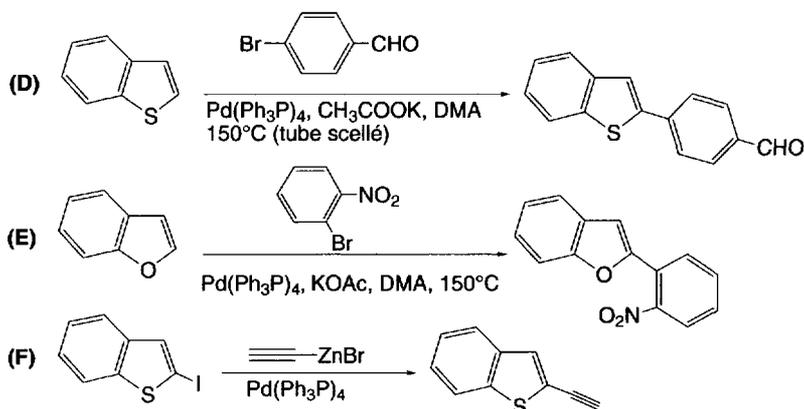


Schéma (7.63)

La réaction de *Friedel et Crafts* est applicable au benzothiophène. Elle conduit surtout à des dérivés 3 substitués, à côté de dérivés 2 substitués (C).

L'acylation et l'alkylation peuvent être effectuées à partir des dérivés lithiés.

Une réaction de *Heck* entre le benzothiophène et le *p*-bromobenzaldéhyde s'effectue en position 2 (D). Une réaction de même nature a lieu entre le benzofurane et l'*o*-bromonitrobenzène (E). Le 2-éthynylbenzothiophène est préparé par une réaction de *Negishi* faisant intervenir le bromure d'éthynylzinc et le 2-iodobenzothiophène (F).



7.2.5.3 Halogénéation et chlorométhylation

Les deux hétérocycles réagissent, à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, avec le brome dans le chloroforme pour donner des dérivés *trans*-2,3-dibromo-2,3-dihydrobenzofurane, ou dihydrobenzothiophène, avec une première bromation en position 2, pour le benzofurane, et en position 3, pour le benzothiophène. Par élimination d'une molécule de bromure d'hydrogène par une base, les dérivés 2-bromobenzofurane et 3-bromobenzothiophène sont respectivement obtenus (A). Le dérivé dibromé du 2,3-dihydrobenzofurane perd une molécule de bromure d'hydrogène par chauffage dans l'acide acétique à reflux, avec formation du 2-bromobenzofurane.

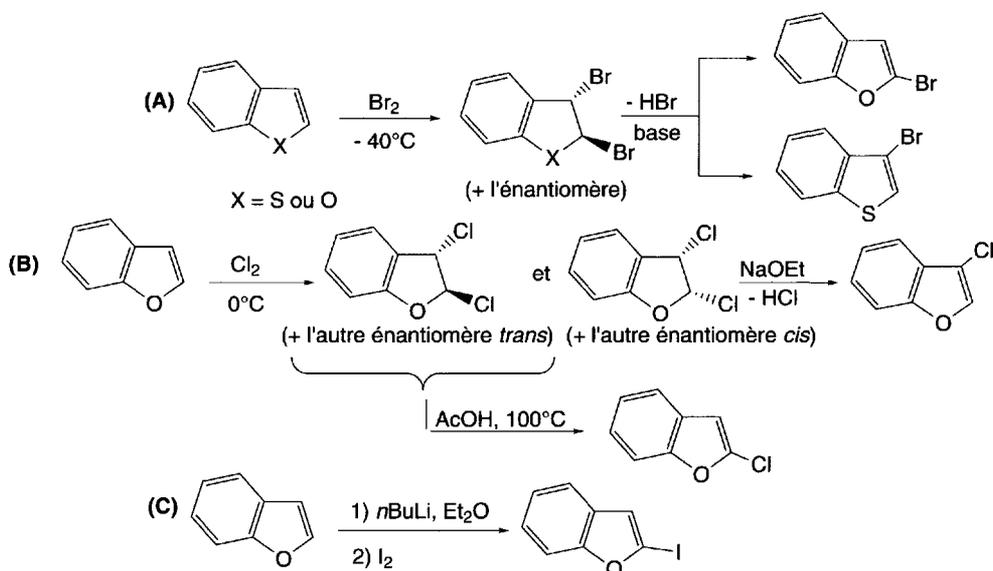


Schéma (7.64)

La chloration du benzofurane (**B**) dans l'acide acétique à 0 °C produit un mélange en quantités égales de *cis* et *trans*-2,3-dichloro-2,3-dihydrobenzofuranes. En présence d'éthylate de sodium, ces composés fournissent le 3-chlorobenzofurane. L'isomère *trans* est converti en 2-chlorobenzofurane par chauffage dans l'acide acétique à reflux. En quantité stœchiométrique, la chloration du benzothiophène fournit le dérivé 3-chloré.

Le 2-iodobenzofurane peut être préparé à partir de son dérivé lithié en position 2, par addition d'iode (**C**).

Le benzothiophène peut être chlorométhylé en position 3, et le benzofurane en position 2.

7.2.5.4 Lithiation

Le benzofurane est lithié en position 2, soit par réaction directe avec le *n*butyllithium (**A**), soit par échange métal/halogène avec le même réactif (**B**). Dans ce dernier cas, s'il est en excès, une ouverture du cycle furanique se produit (**C**). La présence d'anhydride carbonique conduit à un dérivé hydroxylé de l'acide cinnamique. En présence d'eau deutériée, c'est un dérivé deutérié du styrène qui est formé.

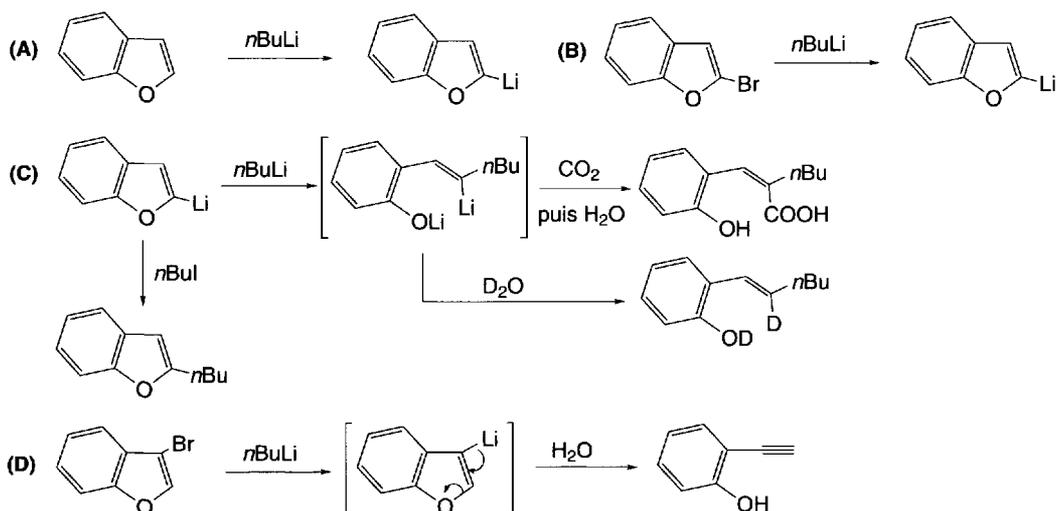
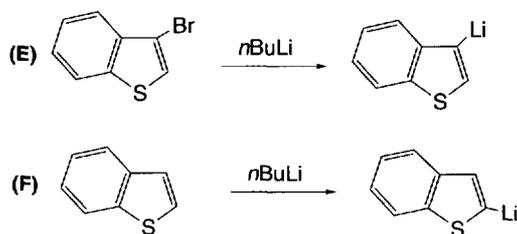


Schéma (7.65)

Le 3-bromobenzofurane, traité par le *n*butyllithium, fournit un dérivé lithié en position 3 qui est instable (**D**). En présence d'eau, le cycle furanique est ouvert, et un dérivé hydroxylé du phénylacétylène est produit.

Le 3-bromobenzothiophène est transformé en 3-lithiothiophène par le *n*butyllithium (échange halogène/métal) (**E**).

L'action de ce réactif sur le benzothiophène conduit au dérivé lithié en position 2 (déprotonation) (**F**).



Les dérivés lithiés en position 2 permettent de nombreuses réactions à froid et en particulier les alkylations, les acylations et les carbonatations.

7.2.5.5 Action des amidures alcalins sur le benzothiophène

Une réaction semblable à celle indiquée pour le thiophène avec certains amidures alcalins est possible avec le benzothiophène. L'addition de diéthyl-, pipéridino- ou morpholinoamidure de sodium au benzothiophène méthylé ou non en position 3 permet une substitution nucléophile de l'hydrogène en position 2. La réaction nécessite un chauffage à 250 °C en présence de soufre pour la réaromatization du composé intermédiaire.

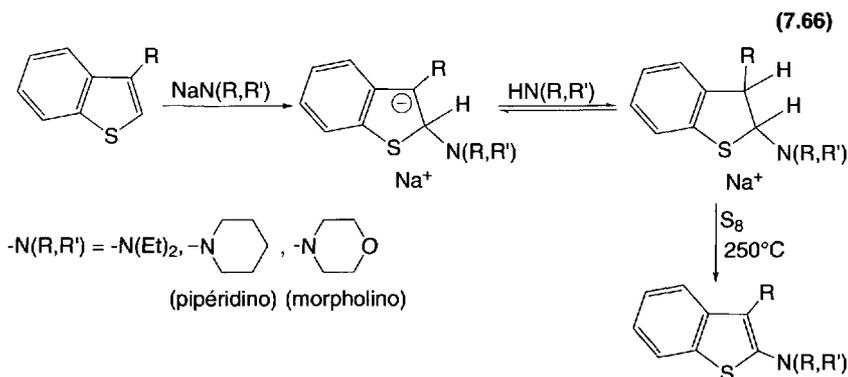


Schéma (7.66)

7.2.5.6 Oxydation

La photooxydation du 2,3-diméthylbenzofurane, à -78 °C, produit un dioxétane qui, par isomérisation, se transforme en 2-acétoxyacétophénone (A).

L'oxydation du benzothiophène, par les peroxyacides, fournit un 1,1-dioxyde (B) qui est facilement photodimérisé, ou effectue des cycloadditions comme un diénophile (C).

7.2.5.7 Réduction

Le triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique réduit les deux hétérocycles en dérivés 2,3-dihydro.

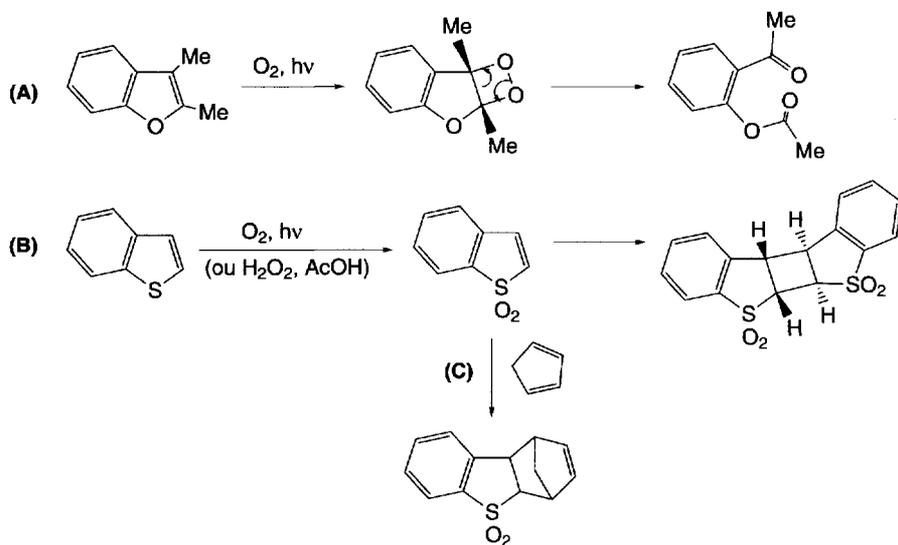


Schéma (7.67)

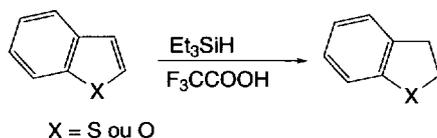


Schéma (7.68)

7.2.5.8 Réactions électrocycliques et photochimiques

Contrairement au furane, les cycloadditions [4+2] ne sont pas possibles avec le benzofurane, en raison de la présence du cycle benzénique. En revanche, la cycloaddition [2+2] photochimique sur la double liaison 2-3 furanique est facile. À titre d'exemple, l'acétylène dicarboxylate de méthyle forme un dérivé du cyclobutène (A).

Il en est de même du benzothiophène et plus particulièrement de son dérivé 2,3-diméthylé qui, en présence de 1,2-dichloroéthène, conduit à un dérivé du dichlorocyclobutane (B).

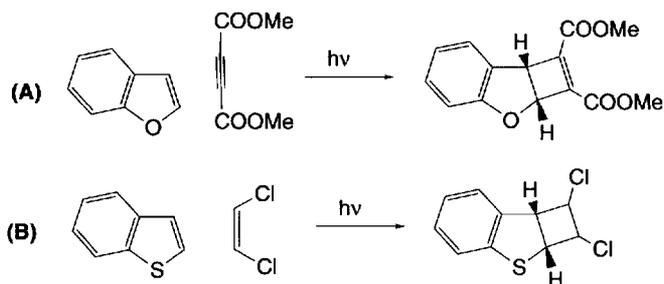


Schéma (7.69)

7.2.6 Isoindoles, isobenzofuranes, isobenzothiophènes

L'isoindole, l'isobenzofurane et l'isobenzothiophène, les isomères de l'indole, du benzofurane et du benzothiophène, sont peu stables et, seul, l'isobenzothiophène peut être conservé quelques jours à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. C'est la conséquence de leur structure. Elle s'apparente à celle d'une *ortho*quinone, et possède une très faible aromaticité. Leurs dérivés substitués ont une meilleure stabilité, ce qui permet d'effectuer quelques réactions qui, souvent, conduisent à des composés à structure benzénique. C'est le cas du 1,3-diphényl, 1,3-dichloroisobenzofurane, ou de ses analogues soufrés.

L'isoindole (ou **2H-isoindole**) est en équilibre avec son tautomère, le **1H-isoindole**, qui possède une structure benzénique. Un bon nombre de dérivés de l'isoindole ont la structure électronique du 1H-isoindole.

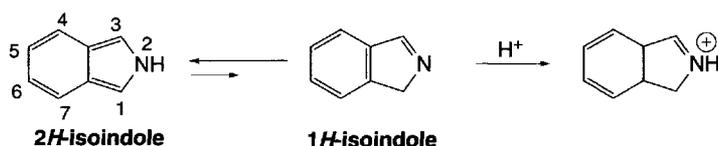


Schéma (7.70)

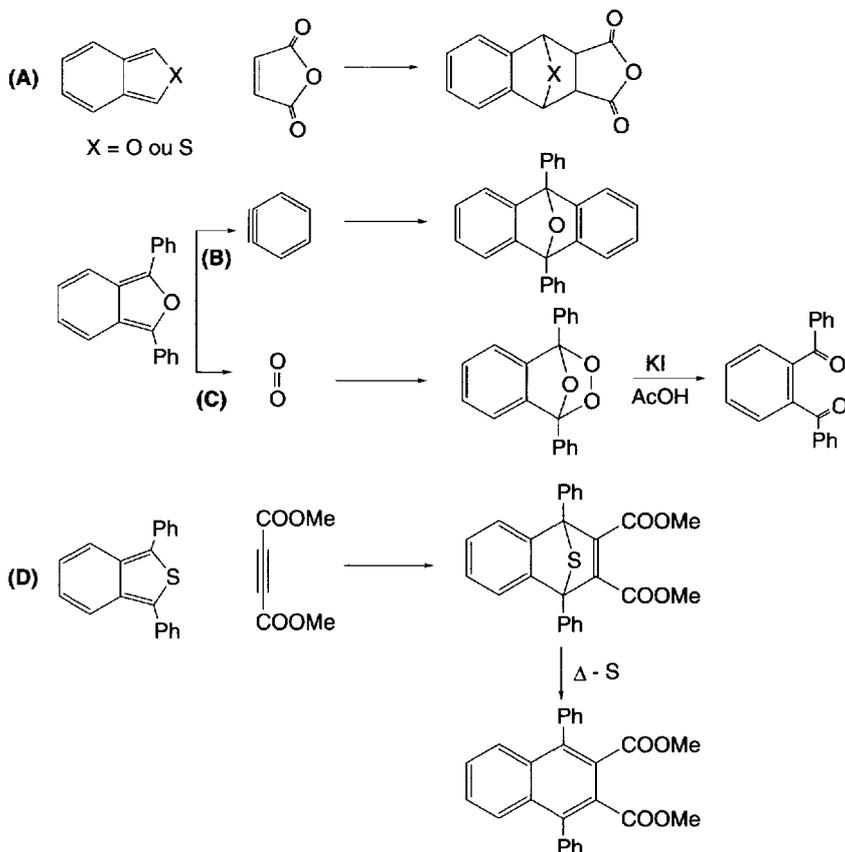


Schéma (7.71)

La présence d'un système aromatique en position 1 favorise la structure 2*H*-isoindole.

La protonation conduit à un unique cation isoindolium.

Le 2-*t*-butylisoindole est le dérivé de l'isoindole le plus stable parmi les dérivés substitués en position 2. Il est possible de l'alkyler et il réagit avec des sels de diazonium. Les réactions se font toujours en position 1.

Ce qui caractérise le plus cette série de composés, c'est leur capacité à effectuer, comme diénophiles, des réactions de cycloaddition [4+2]. Quelques exemples sont donnés dans le schéma 7.71, avec l'anhydride maléique (**A**), le benzyne (**B**), l'oxygène (**C**), et l'acétylènedicarboxylate de méthyle (**D**). La réaction inverse est utilisée pour produire ces hétérocycles (§ 7.1.3).

Les phtalocyanines sont des composés dérivés de l'isoindole, à forte coloration bleue ou verte, qui, par leur structure, s'apparentent aux porphyrines, d'où leur autre nom de tétra-azaporphyrines, faisant apparaître le remplacement des groupes méthyles des porphyrines par quatre atomes d'azote. Elles sont utilisées dans l'industrie des colorants, des peintures, des encres synthétiques et des matières plastiques. Ce sont des molécules très résistantes à la lumière, à la chaleur, aux acides, et aux bases alcalines. Un cation métallique peut être complexé au centre de la molécule (Cu^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} ...). La nature de leur couleur en dépend.

Le premier colorant commercial de cette série est le **Monastral Fast Blue BS**, qui est un complexe cuivrique d'une phtalocyanine.

Les phtalocyanines peuvent être produites, par chauffage, de 1,3-diiminoisoindoline (**A**), de 2-cyanobenzamide, ou, par barbottage d'ammoniac dans de l'anhydride phtalique ou le phtalimide fondu (**B**). La présence d'un sel métallique catalyse la réaction.

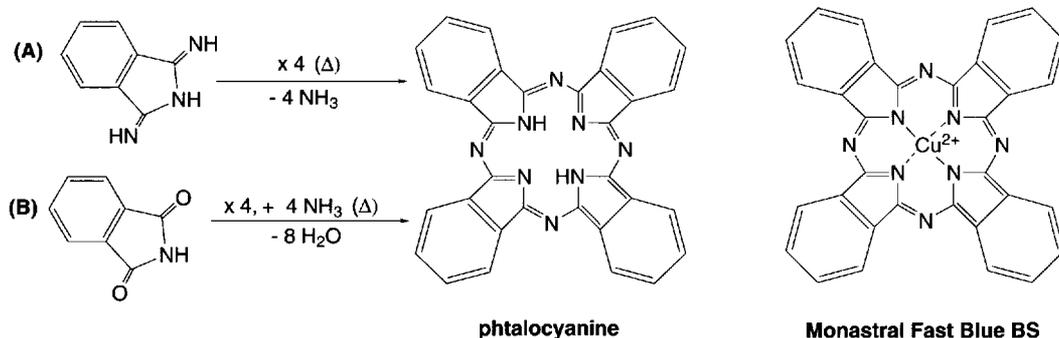


Schéma (7.72)

7.2.7 Carbazole, dibenzofurane et dibenzothiophène

Le carbazole est extrait du goudron de houille. La numérotation du carbazole n'est pas conforme aux règles de l'IUPAC. C'est un vestige de la nomenclature du début du siècle dernier.

Le carbazole se présente comme une amine secondaire cyclique avec un pK_a de $-4,94$, de basicité plus faible que la diphénylamine ($pK_a = 0,78$), le pyrrole ou l'indole. Il n'est solubilisé que dans les acides forts concentrés, comme l'acide sulfurique. Sa solution, versée dans l'eau, fait précipiter le carbazole. L'acidité de NH ($pK_a = 17,0$), peu différente de celle du pyrrole ou de l'indole, facilite la *N*-métallation (position 9). Elle permet des réactions avec des réactifs électrophiles, ce qui conduit à des *N*-alkylations, *N*-acylations... Ses réactions sont donc équivalentes à celles de la diphénylamine.

La chloration par le chlorure de sulfuryle ($SOCl_2$) conduit au 3-chloro- et 3,6-dichlorocarbazoles. La bromation s'effectue avec du brome dans le sulfure de carbone et fournit successivement les dérivés 3-bromé, 3,6-dibromé, 1,3,6-tribromé et 1,3,6,8-tétabromé. L'acide carbazole-3-sulfonique résulte de l'action de l'acide sulfurique.

La protection de l'azote par un groupe acétyle sous l'action de l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore dans l'éther diéthylique, permet de réaliser des acylations par la réaction de *Friedel et Crafts* en présence de chlorure d'aluminium. La déprotection de l'azote est obtenue par addition de soude.

L'hydrogénation catalysée par le nickel de *Raney* ($200\text{ }^\circ\text{C}$, haute pression) fournit un mélange de 1,2,3,4-tétrahydrocarbazole et de 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrocarbazole. Des dimères variés sont formés par oxydation.

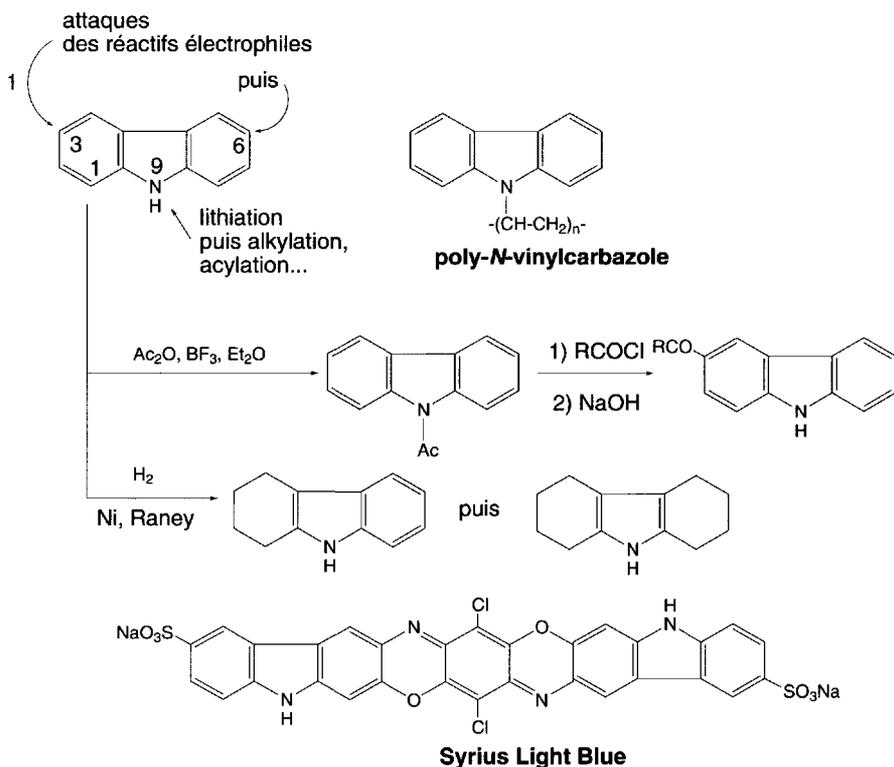


Schéma (7.73)

Les réactions d'ouverture du cycle sont difficiles et rares, comme les réactions d'addition.

En présence d'acétylène, il se forme le **poly-N-vinylcarbazole** qui est un composé très utilisé dans l'industrie, en particulier comme photoconducteur. Le carbazole est aussi à l'origine de nombreux colorants comme le **Syrius Light Blue**.

C'est une structure à la base de quelques alcaloïdes (§ 13.8.1).

Le dibenzofurane est présent dans le goudron de houille.

Il se conduit comme un éther diphenylique. L'ouverture de cet « éther » peut être effectuée par action du lithium dans le dioxane à l'ébullition. Il se forme, après hydrolyse, le 2-hydroxybiphényle. La métallation par le lithium se fait en position 4, puis en position 8 en conditions douces.

La nitration conduit aux dérivés 3-nitro et 3,8-dinitro. L'halogénéation (halogène- CS_2), la sulfonation (par ClSO_3H) et la formylation (HCN, HCl et AlCl_3) sont orientées sur la position 2.

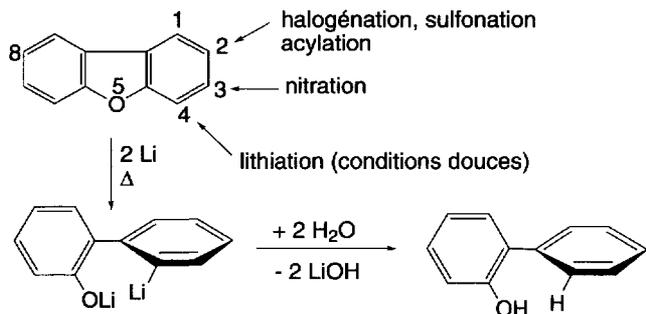


Schéma (7.74)

Le benzothiophène (même numérotation que le benzofurane) se comporte comme le diphenylsulfure.

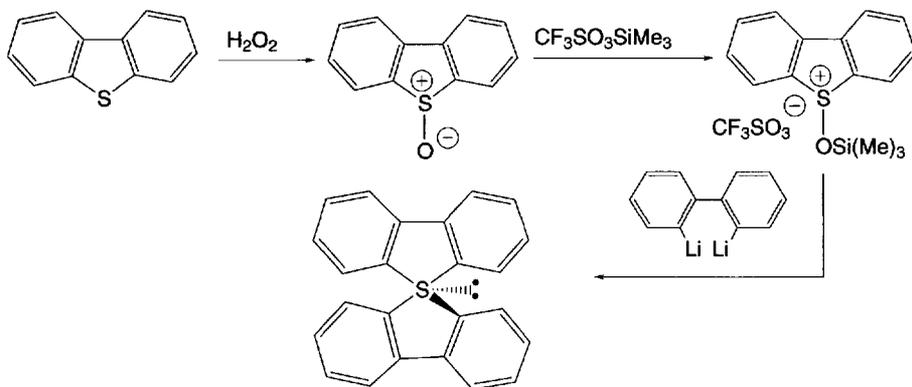


Schéma (7.75)

La plupart de ces réactions avec les réactifs électrophiles ont lieu en *para* du soufre. Le dibenzothiophène est facilement nitré par l'acide nitrique dans l'acide acétique et, comme le benzofurane et le carbazole, bromé par le brome dans le sulfure de carbone. Il est lithié en position *ortho* (ou 4).

Un composé très stable avec un soufre formant quatre liaisons (le premier synthétisé) a été obtenu à partir du dérivé *O*-triméthylsilyle, préparé par action du triméthylsilyltriflate sur le sulfoxyde de dibenzothiophène, par action à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ du 2,2'-dilitiobiphényle.

7.3 Biochimie, composés naturels

7.3.1 Indole

L'indole fait partie d'un ensemble de structures chimiques à l'origine de la création des organismes vivants et qui pourraient avoir été le résultat des conditions climatiques (forte irradiation solaire) et de la présence d'atmosphères chargées de molécules simples comme l'eau, l'ammoniac, l'anhydride carbonique, l'acide cyanhydrique, l'acétylène, le formaldéhyde..., dans la période prébiotique.

Certains acides aminés pourraient avoir été synthétisés par la **synthèse de Strecker**, qui se compose de trois étapes essentielles : la formation d'une aldimine à partir d'un aldéhyde et d'ammoniac, la réaction de l'aldimine avec l'acide cyanhydrique avec production d'un aminonitrile et, enfin, l'hydrolyse de ce dernier en acide aminé (A).

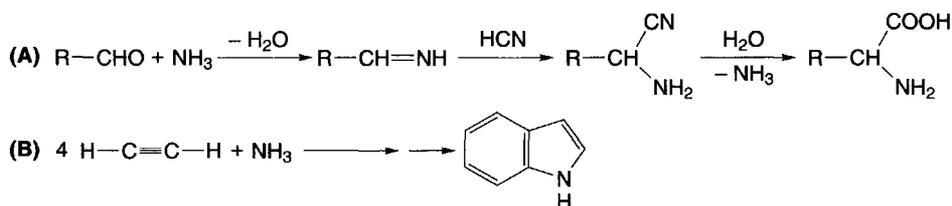


Schéma (7.76)

Ces synthèses ont été réalisées en laboratoire avec succès dans les conditions expérimentales supposées de la période prébiotique. Divers acides aminés ont pu ainsi être préparés, à côté d'autres molécules.

Lorsqu'on effectue la pyrolyse d'un mélange d'alcanes, et plus particulièrement de méthane, et d'ammoniac ou de ses dérivés, l'indole est présent dans le mélange de produits obtenus. Dans cette réaction, de l'acétylène est produit qui, par un ensemble de réactions pas entièrement élucidées, réagit avec de l'ammoniac pour former l'indole (B).

Cette synthèse prébiotique de l'indole explique en partie sa présence dans une multitude de molécules d'origine naturelle. On trouve la structure indolique, tout

particulièrement, dans de nombreux alcaloïdes, le **tryptophane et ses dérivés**, dans les **phytohormones** comme les **hétéroauxines** dérivées de l'**acide indole-3-acétique**, la **mélanine**, un pigment qui donne la couleur brune aux cheveux et à la peau, dans les colorants présents dans certains mollusques de la Méditerranée, ou des précurseurs de colorants comme l'**indicane** produit par quelques plantes.

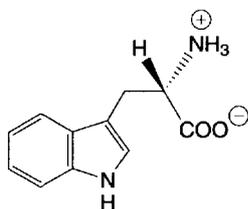
L'indole lui-même peut être présent dans les plantes, mais il n'est pas considéré comme un alcaloïde bien qu'il possède un groupe NH. En fait il dérive de dégradations de molécules plus complexes, elles-mêmes souvent formées à partir du tryptophane, ou de ses dérivés principaux, comme la **tryptamine** ou la **gramine**.

Inversement, l'indole représente une étape dans la biosynthèse du tryptophane.

Les alcaloïdes de l'indole et de ses dérivés (**alcaloïdes de l'ergot du seigle**, **strychnine**, **brucine**, **curare**, **vincristine**, **vinblastine**, **ellipticine**) sont présents dans diverses familles de champignons et de plantes comme les Apocynacées, les Rubiacées et les Loganiacées. Les dérivés de la tryptamine comme la **sérotonine** (qui est aussi une hormone), la **bufoténine**, la **psilocine** ou la **psilocybine** sont aussi des alcaloïdes. Ils sont présentés dans le chapitre 13.

7.3.1.1 Tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel (symbole : Try ou W) présent dans la plupart des protéines et qui, par décarboxylation puis hydroxylation est transformé en sérotonine, un neurotransmetteur (§ 7.3.1.2). L'oxydation de la liaison 2,3 du tryptophane, en présence de tryptophane-2,3-dioxygénase, est à l'origine d'une des voies de synthèse d'un autre acide aminé essentiel, l'alanine, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ via la N-formylkynurénine (voir le schéma 7.82). Dans les plantes, le tryptophane est à la base de la synthèse de la tryptamine et de l'acide 3-indole acétique (AIA) ou auxine, une hormone de croissance des plantes (§ 7.3.1.4).



L-(-)-tryptophane

F = 280-285°C (avec déc.)

$[\alpha]_D^{20} = -31,5^\circ$ (c = 0,5 dans l'eau)

Fig. 7.4

a. Synthèses

Il existe plusieurs méthodes de synthèse de cet acide aminé. L'une d'elle débute par la préparation de la gramine par une réaction de *Mannich*, effectuée en milieu acide, sur l'indole (A). Cette amine, sous forme de sel quaternaire obtenu par addition de sulfate de méthyle, est ensuite mise en réaction avec l'acétamidomalonate d'éthyle (B), en présence d'éthylate de sodium. Le diester formé est saponifié, et *N*-désacétylé par action de la soude. L'addition d'acide chlorhydrique libère les deux fonctions acides. Une monodécarboxylation conduit au tryptophane.

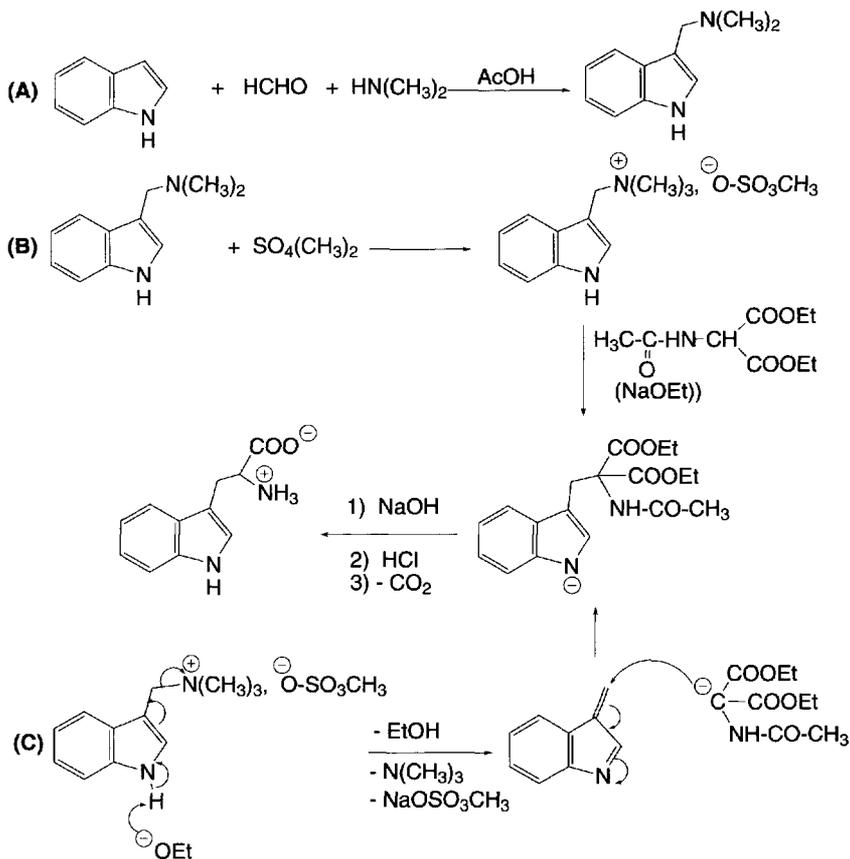


Schéma (7.77)

Il a été démontré que la réaction de l'acétamidomalonate d'éthyle sur le sel de gramine, en présence d'éthylate de sodium (C), s'effectue par une élimination de triméthylamine, avec formation d'une 3-alkylidèneindoline, suivie d'une addition du carbanion.

L'acétamidomalonate d'éthyle est préparé par réduction de l'oximinomalonate d'éthyle, par hydrogénation en présence de nickel de *Raney*, dans un mélange d'anhydride acétique, de pyridine, et d'acétate de sodium (schéma 7.78 A).

Une autre méthode de synthèse du tryptophane débute par la condensation du 3-indolecarbaldéhyde avec l'hydantoïne (ou imidazolidine-2,4-dione), en présence d'anhydride acétique. L'amalgame de sodium ou le bisulfure d'ammonium réduit la liaison éthylénique ainsi formée. L'hydrolyse du composé obtenu, en milieu acide, fournit le tryptophane (**B**).

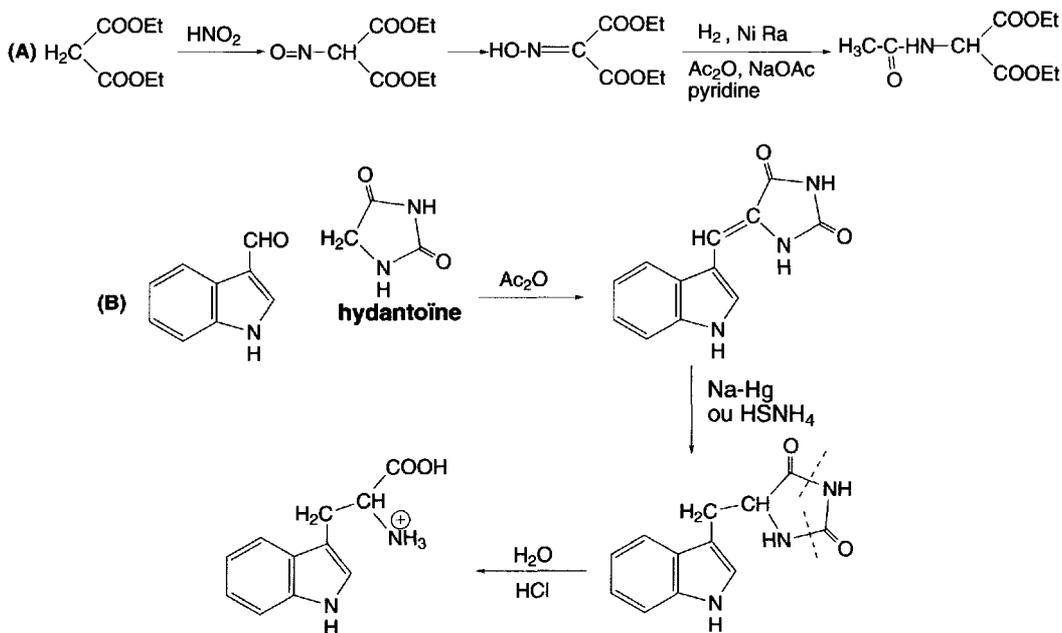


Schéma (7.78)

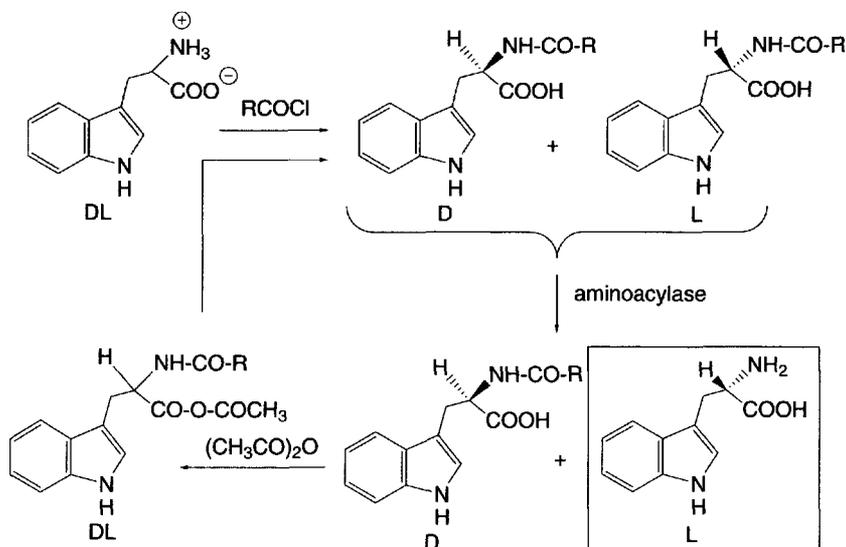


Schéma (7.79)

La résolution du racémique est effectuée industriellement à partir du racémique *Nb*-acylé (groupe acétyle, chloroacétyle, propionyle ou carbamoyle) en utilisant une enzyme, une L-aminoacylase (les notations *Na* et *Nb* correspondent respectivement à l'azote indolique et à la fonction amine).

La L-aminoacylase catalyse uniquement l'hydrolyse du groupe amide du composé dérivé de l'acide (L)-tryptophane. L'énantiomère restant est racémisé par formation d'un anhydride mixte en présence d'anhydride acétique, ce qui permet de le recycler.

Les L-aminoacylases sont produites de manière abondante par les champignons de la famille des *Aspergillus* et *Penicillium*.

Cette méthode de résolution des racémiques peut être utilisée pour d'autres acides aminés.

Certains dérivés du (L)-tryptophane sont préparés à partir de composés formés par cyclisation intramoléculaire d'esters *Nb* acylés effectuée sous l'action d'un acide fort comme l'acide phosphorique. Ces composés tricycliques sont d'abord *Na*-acylés par l'anhydride acétique avant d'être mis en réaction avec un réactif électrophile. La structure de l'acide aminé de départ est retrouvée par l'action d'un acide fort comme l'acide sulfurique. Avec le *N*-chlorosuccinimide, le dérivé 5-chloré de cet acide aminé est obtenu.

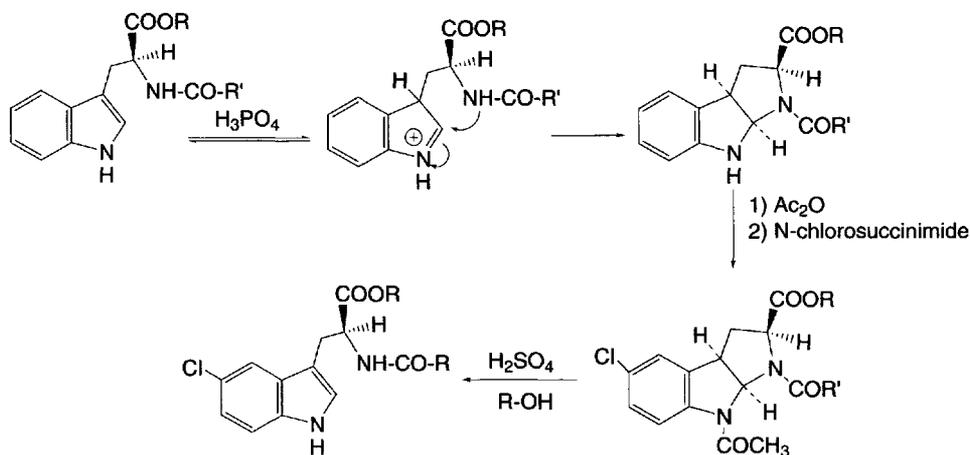


Schéma (7.80)

b. Biosynthèse

Le tryptophane est formé par biosynthèse, à partir de l'indole. L'indole résulte d'une série de réactions (schéma 7.81) qui débutent par l'addition de **phosphoénol-pyruvate (PEP)** à l'**érythrose-4-phosphate**, en présence de 2-céto-3-désoxy-D-arabinoheptulosonate-7-phosphate synthase, ce qui forme le **2-céto-3-désoxyarabinoheptulosonate-7-phosphate (DAHP)**. Ce composé se cyclise *via* plusieurs transformations, en **chorismate**, composé qui est à la base de la biosynthèse de trois acides aminés, la tyrosine et la phénylalanine, d'une part, et le tryptophane, d'autre part.

Le chorismate est d'abord transformé en **anthranilate**, par addition de glutamine et libération de glutamate et de pyruvate, en présence d'anthranilate synthase.

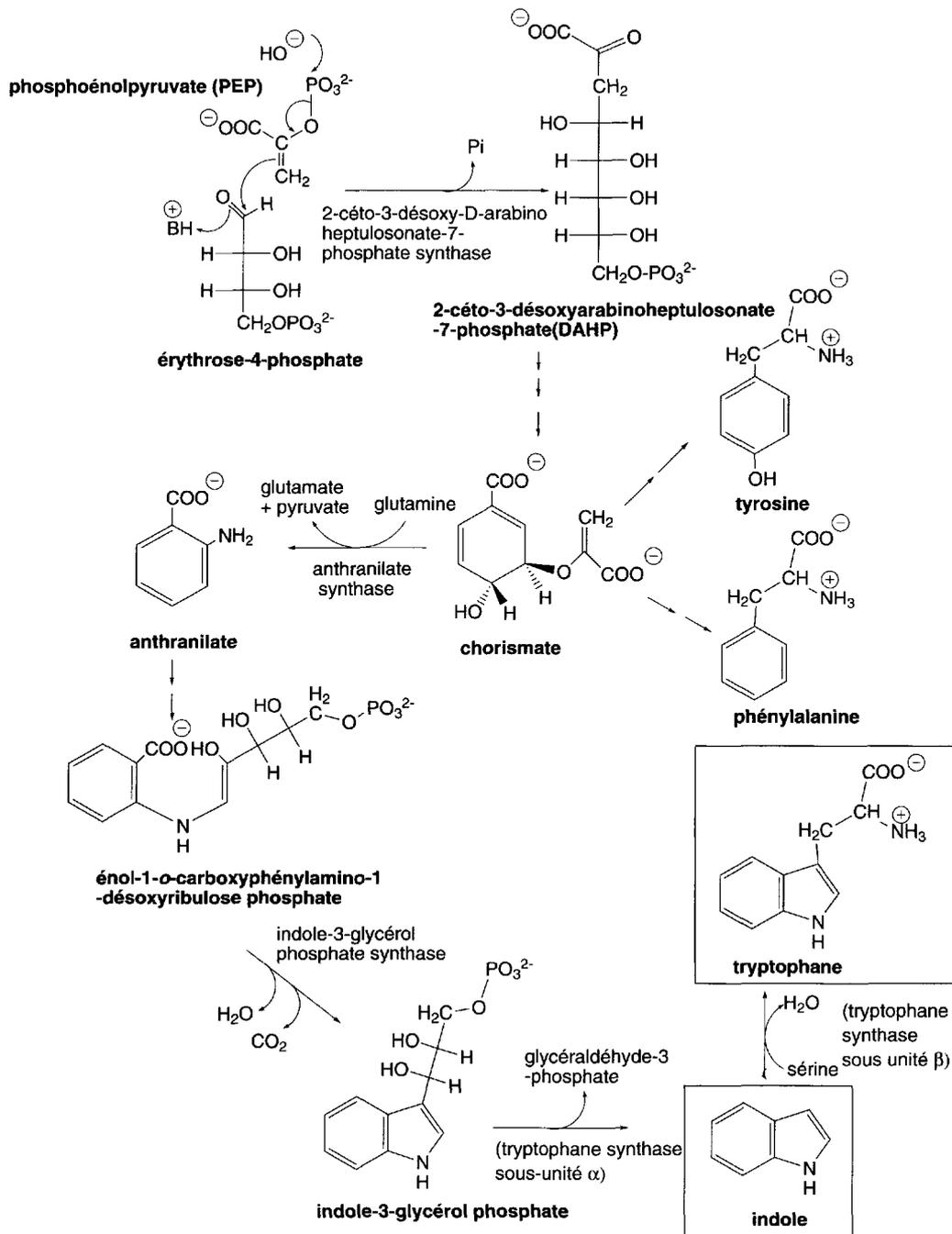


Schéma (7.81)

Après deux étapes où intervient le **5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate** (PRPP), l'**énol-1- α -carboxyphénylamino-1-désoxyribulose phosphate** est synthétisé.

Ce composé se cyclise en un dérivé de l'indole, l'**indole-3-glycérol phosphate**, avec élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule d'anhydride carbonique, en présence d'indole-3-glycérol phosphate synthase.

L'élimination de glycéraldéhyde-3-phosphate, en présence de tryptophane synthase, sous-unité α , permet l'accès à l'indole.

Par addition de sérine, et par catalyse de la tryptophane synthase, sous-unité β , dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal, le tryptophane est formé (mécanisme réactionnel : § 6.3.1.2). Les sous-unités α et β de la tryptophane synthase correspondent à deux sites actifs différents de l'enzyme.

L'indole et la D, L-sérine étant des composés commerciaux peu coûteux, le tryptophane peut être synthétisé en faisant interagir ces composés en présence de tryptophane synthase, extraite d'*Escherichia Coli*, et d'une aminoacide racémase, extraite de *Pseudomonas striata* ou *putida*. La tryptophane synthase permet la mise en place sur l'indole de la L-sérine, avec la production de L-tryptophane optiquement pur, tandis que l'acide racémase convertit la D-sérine résiduelle, en D, L-sérine qui est recyclée.

Le tryptophane est à l'origine de la biosynthèse du **nicotinate mononucléotide NMN** (voir le schéma 6.102). La première étape correspond à l'ouverture du cycle pyrrolole par la tryptophane-2,3-dioxygénase avec formation de *N*-formylkynurénine (schéma 7.82). Cette transformation suit sans doute un mécanisme radicalaire. Il a été observé lorsqu'on additionne l'oxygène, sous irradiation UV, en présence d'un catalyseur photosensible, sur la double liaison en position 2,3. Il se forme d'abord un hydroperoxyde en position 3, puis une attaque intramoléculaire du groupe amino s'effectue sur la liaison imine du 3*H*-indole, avec création d'un hydroperoxyde tricyclique qui a pu être isolé. Ce dernier se transforme alors, en milieu basique, après une réaction intramoléculaire du groupe hydroperoxyde, en *N*-formylkynurénine.

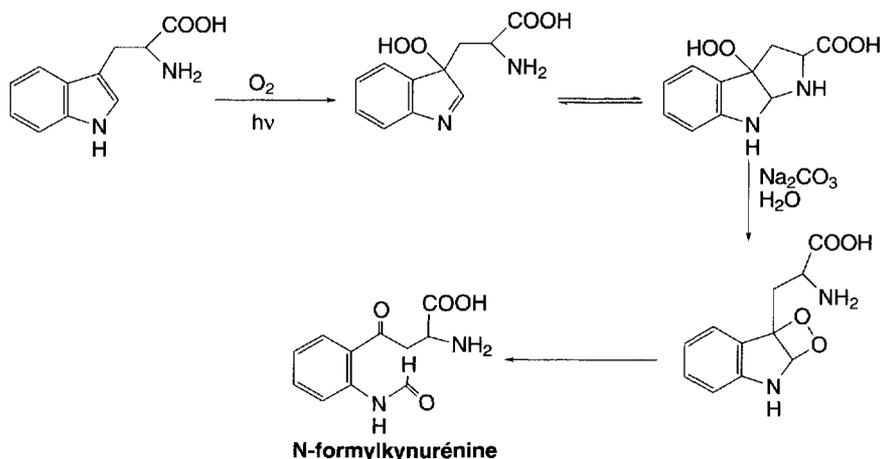


Schéma (7.82)

c. Synthèses prébiotiques

La synthèse du tryptophane à partir de l'indole pourrait suivre deux voies (schéma 7.83). La première débiterait par la réaction de l'indole avec le glyoxal ce qui conduirait à un dérivé de l'acétaldéhyde. En présence d'ammoniac et d'acide cyanhydrique, il serait transformé en aminonitrile, avant d'être hydrolysé en tryptophane (A). La seconde voie utiliserait l'addition de *Michael* de la déhydroalanine sur l'indole. La déhydroalanine est formée par déshydratation de la sérine, acide aminé résultant du mélange de glycine et de formaldéhyde, composés sans doute présents à l'époque prébiotique sur la Terre (B).

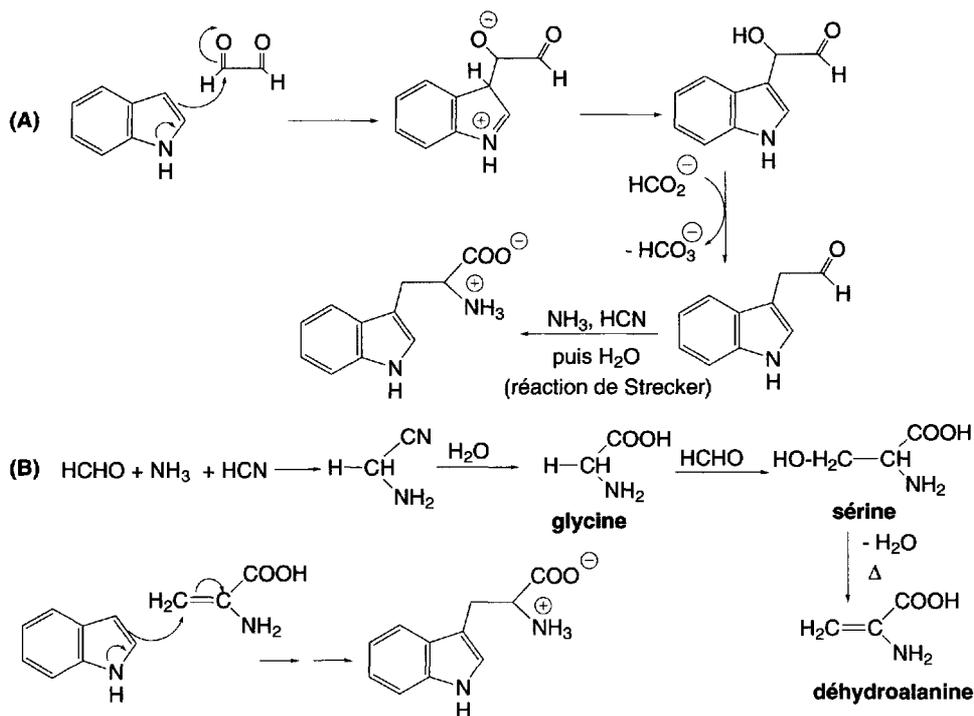


Schéma (7.83)

d. Identification du tryptophane comme constituant d'une protéine

L'identification du tryptophane comme constituant d'une protéine présente de nombreuses difficultés car c'est un composé sensible aux oxydations. Plusieurs méthodes ont été utilisées. Les méthodes spectroscopiques comme la spectrographie UV permet de caractériser le tryptophane par rapport à la phénylalanine et à la tyrosine. Des méthodes chimiques existent. Celle de **Scoffone** (schéma 7.84) consiste à traiter le peptide ou la protéine avec un chlorure de sulfényle aromatique, en milieu acide afin d'éviter les réactions avec les groupes amino libres. La sulfénylation (A) s'effectue en position 2 du tryptophane, ce qui peut être suivi par spectroscopie (apparition d'une

bande d'absorption caractéristique à 365 nm). Cette réaction est spécifique de cet acide aminé et de la cystéine (formation d'un disulfure).

Une autre réaction est utilisée (B), celle de **Adamkiewicz-Hopkind-Cole** qui donne une coloration caractéristique bleu-violacée avec cet acide aminé. Elle consiste à traiter le tryptophane par l'acide glyoxylique en présence d'acide sulfurique. La coloration apparaît lorsqu'un oxydant est ajouté au milieu. Les oxydants les plus utilisés sont le nitrite de sodium, le chlorure ferrique et, tout simplement, l'exposition à l'air. Le produit formé est l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-1,3- β -carboline dicarboxylique.

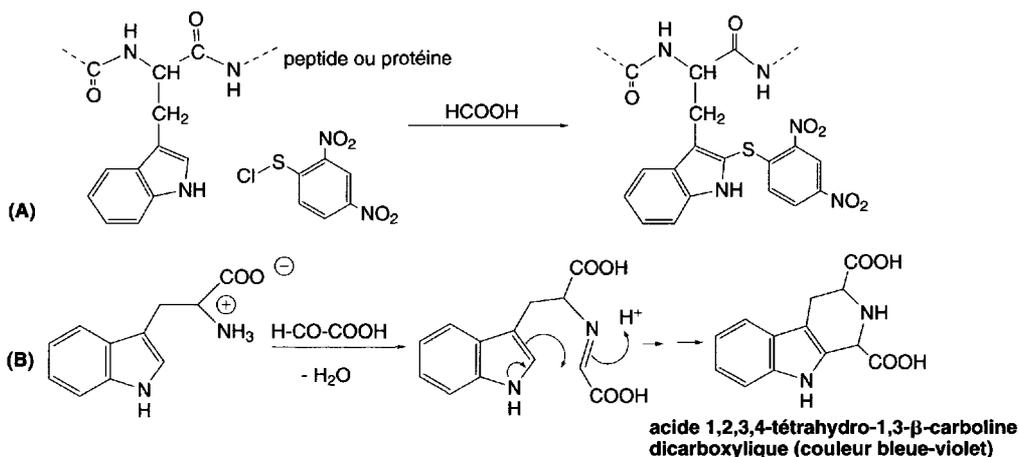
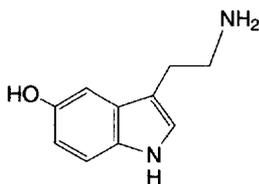


Schéma (7.84)

7.3.1.2 Sérotonine (ou 5-HT)

Présente dans l'appareil digestif, et plus précisément dans les cellules entérochromaffines, dans les plaquettes sanguines et le système nerveux central, la **sérotonine**, **5-hydroxytryptamine** ou **5-HT** est une hormone tissulaire vasoconstrictrice et un neuromédiateur actif dans les neurones tryptaminergiques. Elle agit aussi sur les sécrétions dans le système gastrointestinal, et sur les fonctions rénales.



5-hydroxytryptamine
ou **sérotonine**

F = 170-173° (chlorhydrate)

Fig. 7.5

Lorsqu'il se produit une hémorragie, le mécanisme de l'hémostase s'active. Les plaquettes adhèrent à la surface du vaisseau sanguin lésé, en s'aggrégeant sous l'action du facteur de *von Willebrandt*, une glycoprotéine de grande taille. Les plaquettes libèrent alors de la 5-HT et le thromboxane A_2 qui stimulent la vasoconstriction, ce qui a pour conséquence de réduire à cet endroit le flux sanguin. La coagulation sanguine débute ensuite sous l'action des plaquettes et des tissus environnants.

Il existe dans le cerveau environ 30 substances qui agissent comme neurotransmetteurs. La plupart sont des amines, ou des acides aminés comme l'acide γ -aminobutyrique. Chacun d'eux a une activité spécifique dans le cerveau. Il a été démontré qu'un dysfonctionnement des neurones tryptaminergiques (à sérotonine) est à l'origine de maladies comme la schizophrénie ou l'autisme.

Bien que présente dans le sang, la sérotonine passe difficilement la barrière hématoencéphalique.

Parmi les amines neurotransmettrices, on distingue l'**histamine**, la **sérotonine**, et le groupe des **catécholamines** constitué d'amines biogènes dérivées de la structure du catéchol (**dopamine**, **norépinephrine**, et **épinephrine**). Elles sont, pour la plupart, le résultat de décarboxylations d'acides aminés.

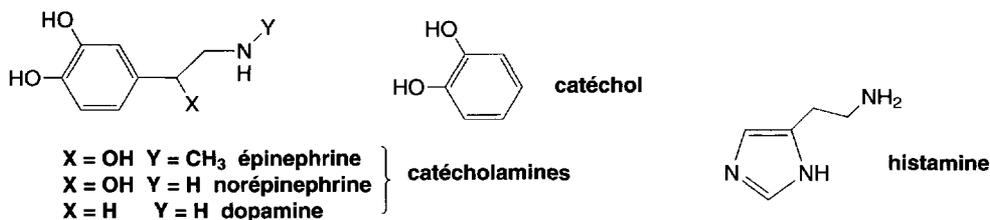


Fig. 7.6

a. Biosynthèse

La 5-HT est le résultat d'une 5-hydroxylation du tryptophane en 5-hydroxytryptophane par l'oxygène, en présence de tryptophane hydroxylase, et de **tétrahydrobiopterine**, comme cofacteur, suivie d'une décarboxylation par une enzyme, l'aminocide décarboxylase aromatique, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

La plus grande partie du 5-HT provenant de la nourriture est métabolisée au passage de la paroi intestinale. Une partie est détruite par le foie et les poumons. La 5-HT est donc biosynthétisée *in situ*. Après la biosynthèse, elle est stockée sous forme de complexe adénosine triphosphate (ATP)-5-HT, dans l'attente d'un signal physiologique qui la libère de ce complexe.

b. Catabolisme

Le catabolisme de la sérotonine débute par une désamination oxydative catalysée par une monoamine oxydase (MAO) en 5-hydroxyindoleacétaldéhyde. Ce composé subit ensuite une oxydation en **acide hydroxyindoleacétique (5-HIAA)**, en présence

d'aldéhyde déshydrogénase, ou bien, il est réduit en **5-hydroxytryptophol (5-HTOL)** selon une réaction réversible, catalysée par une aldéhyde réductase. Les enzymes impliquées dans ce catabolisme sont présentes dans le foie et les divers tissus contenant la 5-HT, y compris le cerveau. Le 5-HIAA est excrété dans l'urine.

La sérotonine n'a pas d'application thérapeutique.

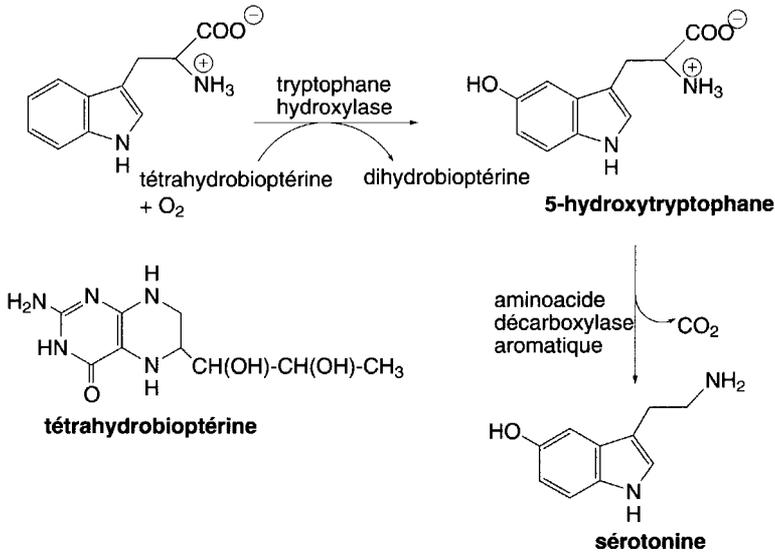


Schéma (7.85)

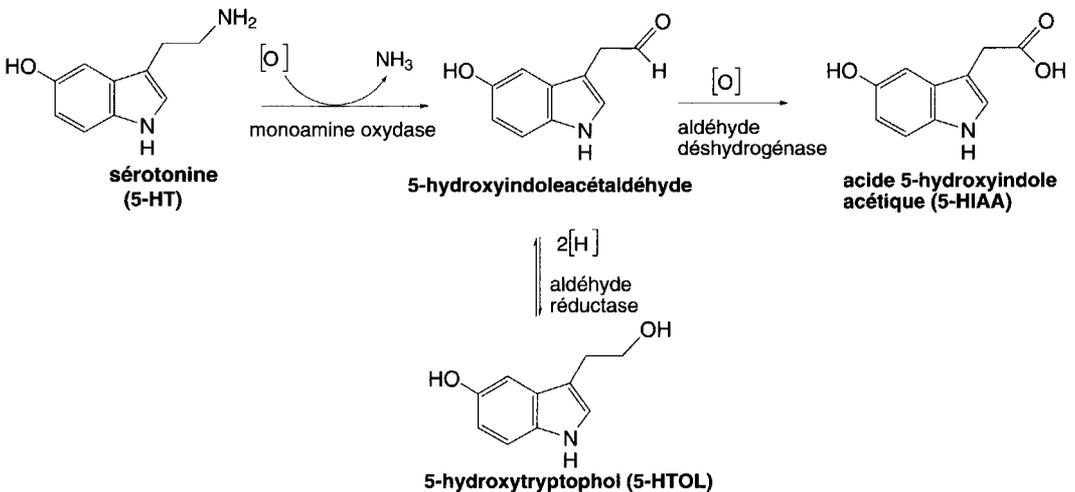


Schéma (7.86)

c. Synthèses

Plusieurs synthèses de la sérotonine ont été publiées.

La plus simple consiste à faire réagir avec le 5-benzyloxyindole le chlorure d'oxalyle en excès, ce qui conduit à un chlorure d'acide qui forme un amide avec la benzylamine. Les fonctions carbonylées sont ensuite réduites par l'hydrure de lithium aluminium, et les groupes benzyles retirés par hydrogénation, en présence de palladium.

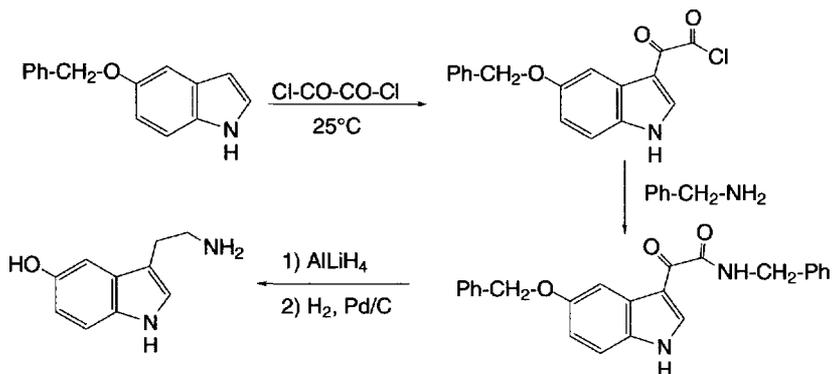


Schéma (7.87)

Une autre méthode plus complexe utilise la réaction de *Japp-Klingemann* (schéma 7.88).

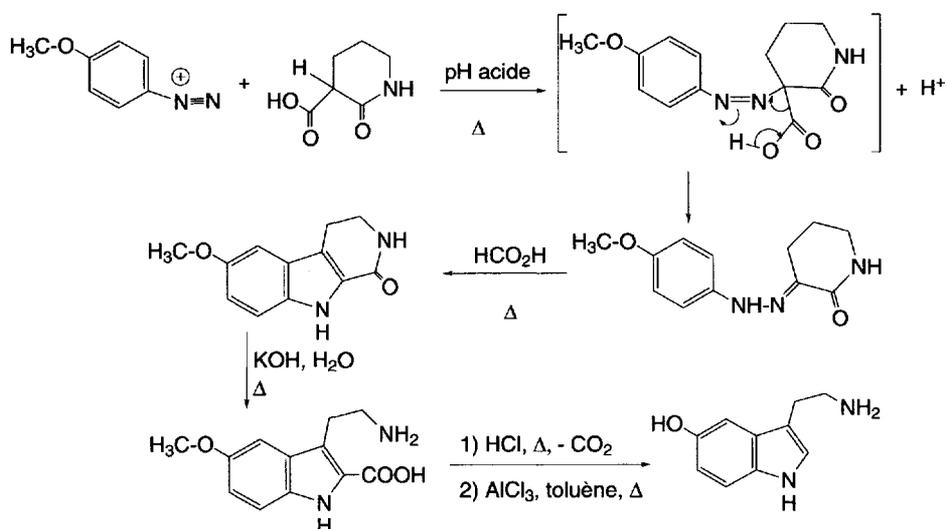


Schéma (7.88)

Un acide β -cétonique, en l'occurrence l'acide pipéridin-2-one-3-carboxylique, est traité par un sel de 4-méthoxyphényldiazonium. Il se forme un composé diazoïque instable qui, par élimination du groupe carboxyle, produit une hydrazone. La réaction de *Fischer* conduit à un composé tricyclique dont un cycle est lactamique. En présence de potasse, ce cycle est ouvert en libérant à la fois une fonction acide en position 2 de l'indole, et un groupe 2-aminoéthyle, en position 3. Le chauffage en milieu acide décarboxyle la molécule, tandis que l'action du chlorure d'aluminium, à chaud, libère le groupe hydroxyle.

7.3.1.3 Mélatonine

La sérotonine est aussi à l'origine de la biosynthèse de la **mélatonine**, *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine, une hormone sécrétée par la glande pinéale (*alias* épiphyse). La sérotonine est d'abord *N*-acétylée par une *N*-acétyltransférase dont l'activité est accrue la nuit et diminuée à la lumière du jour, puis *O*-méthylée en position 5 par la hydroxyindole-*O*-méthyl transférase. La mélatonine influe sur la concentration dans le cerveau de l'acide γ -aminobutyrique et de la sérotonine, et sur l'activité de la pyridoxal kynase, une enzyme importante pour la synthèse de l'acide aminobutyrique, de la dopamine et de la sérotonine.

Cette molécule a été proposée pour le traitement de la maladie de *Parkinson*, pour combattre l'insomnie, les troubles liés aux décalages horaires lors de voyages trans-méridiens, et aussi pour allonger la durée de vie de malades atteints de cancers avancés. Aux États-Unis, elle est vendue comme produit diététique pour lutter contre le vieillissement...

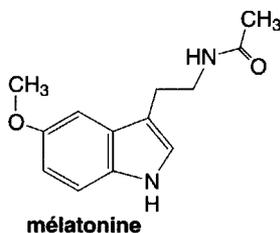


Fig. 7.7

7.3.1.4 Acide indol-3-acétique (AIA) ou auxine

Cinq types d'hormones interviennent dans la croissance des plantes. Il s'agit, des **gibbérellines**, **l'éthylène**, les **cytokinines**, **l'acide abscissique** et les **auxines**. Les gibbérellines, dont une cinquantaine sont connues, sont des dérivés de **l'acide gibbérellique**. Elles mettent fin à la dormance des bourgeons et des graines et favorisent la maturation des fruits, sans fécondation. L'éthylène, qui provient de l'acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique formé à partir de la *S*-adénylméthionine, est un accélérateur des processus de floraison et de maturation des fruits, de la chute des feuilles, et de la pousse des racines. Les cytokinines, comme la **zéatine**, s'apparentent

par leur structure à l'adénine. Elles stimulent la division cellulaire. Elles sont utilisées pour la conservation des légumes verts, des fleurs coupées et des champignons. L'acide abscissique induit la dormance des bourgeons et des graines.

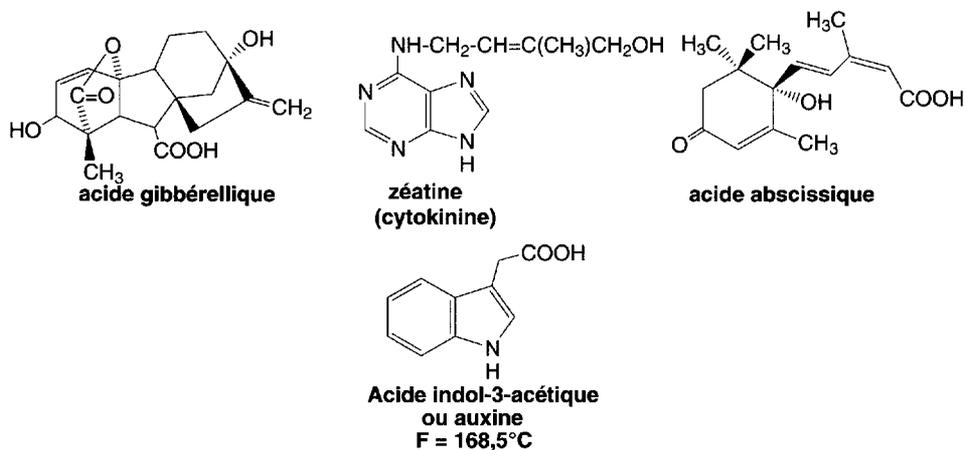


Fig. 7.8

L'auxine naturelle, acide indol-3-acétique (AIA) agit sur la division cellulaire, l'élongation des tiges, l'enracinement, la répression de la croissance des bourgeons latéraux, la sénescence des feuilles, le développement des fruits, le gravitropisme

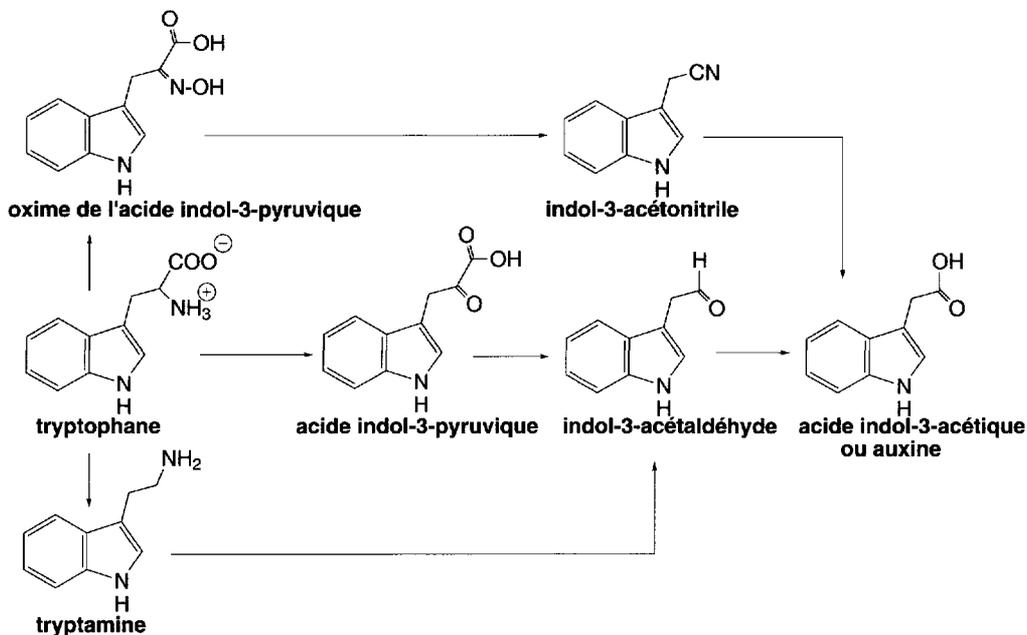


Schéma (7.89)

(croissance orientée par le phénomène de gravitation) et le phototropisme (déplacement de l'auxine vers la partie ombragée du végétal). Pourtant on l'emploie pour le développement des racines à partir de boutures. Ses dérivés de synthèse, comme les acides indol-3-propanoïque, -butanoïque, -pyruvique, ou l'indol-3-acétonitrile, présentent des propriétés auxiniques et sont appelés composés auxiniques ou auxines.

L'auxine est biosynthétisée à partir du tryptophane par plusieurs voies. L'une débute par une réaction de transamination qui conduit à l'acide indol-3-pyruvique, lequel est décarboxylé en indol-3-acétaldéhyde, avant d'être oxydé en auxine. La seconde s'effectue par une décarboxylation du tryptophane en tryptamine, laquelle subit ensuite une désamination oxydative en indol-3-acétaldéhyde avant son oxydation en auxine. Enfin, chez les crucifères, le tryptophane est d'abord transformé en oxime de l'acide indol-3-pyruvique avant d'être décarboxylé et déshydraté en acide indol-3-acétonitrile. Ce dernier, par hydrolyse conduit à l'auxine.

7.3.1.5 Mélanines

Les mélanines sont des pigments noirs présents dans presque tous les êtres vivants. Chez l'Homme, les mélanines sont concentrées au niveau des poils et de la peau, en quantité variable selon les individus et les races. Elles sont produites par les mélanocytes, cellules dont l'accumulation sur la peau peut former des « grains de beauté ». Leur développement anarchique est à l'origine de cancers de la peau, les mélanomes.

Les sujets « *albinos* » souffrent d'un manque de mélanines.

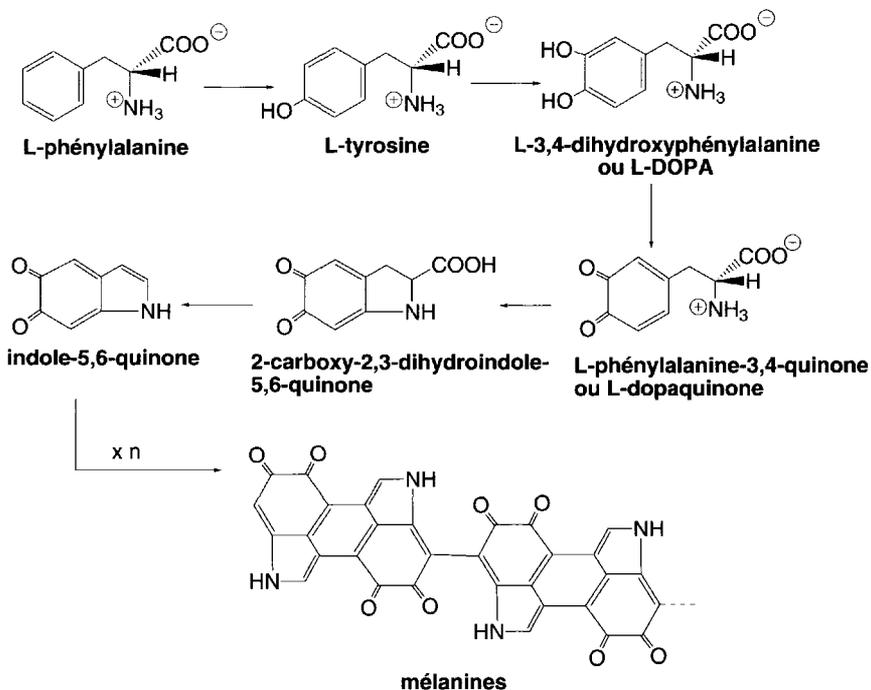


Schéma (7.90)

La biosynthèse de ces substances débute par l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine, catalysée par la phénylalanine hydroxylase. Une nouvelle hydroxylation conduit à la **3,4-dihydroxyphénylalanine ou L-DOPA**. L'oxydation de la L-DOPA la transforme en **phénylalanine-3,4-quinone ou dopaquinone**. Cette dernière se cyclise en créant un cycle indolique, pour former la **2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone**. Elle est décarboxylée en **indole-5,6-quinone**, laquelle se polymérise en mélanines.

L'albinisme serait dû, soit à un manque ou une anomalie de l'enzyme tyrosinase permettant le passage de la tyrosine à la L-DOPA, soit à une déficience au niveau de la polymérisation de l'indole-5,6-quinone.

La phénylcétonurie ou PCU est une maladie caractérisée par une absence d'activité de la phénylalanine hydroxylase et par une élévation du taux de phénylalanine plasmatique. Les personnes qui souffrent de cette anomalie biochimique ne synthétisent plus les mélanines. Elles sont albinos et peuvent présenter un retard mental.

7.3.1.6 Colorants naturels

La découverte de la structure de l'**indigo** en 1880, colorant bleu obtenu par fermentation et oxydation à l'air du suc de certaines plantes provenant des Indes ou du Guatemala, plantes indigogènes comme l'*Indigofera tinctoria* (Légumineuse) le *Polygonum tinctorium* (Polygonacée) ou l'*Isatis tinctoria* (Cruciféracée), a été, pour une bonne part, à l'origine de l'industrie des colorants. À partir de 1882, année de la synthèse de l'indigo, le développement de la recherche d'autres molécules dans ce domaine s'est amplifié, et a été en partie à l'origine du développement de l'industrie des colorants, tout particulièrement en Allemagne.

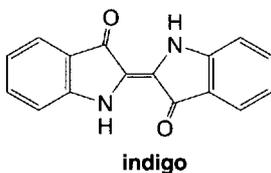


Fig. 7.9

En fait, l'indigo est le résultat de l'oxydation à l'air de l'indoxyle libéré par une autre substance contenue dans les plantes indigogènes, un β -glucoside de la forme énolique de l'indoxyle, l'**indicane**.



Fig. 7.10

Durant l'extraction de l'indicane, dans l'eau, à partir des plantes fraîches, une hydrolyse sous l'action d'une indoxylase endogène libère l'indoxyle qui est oxydé par l'air en indigo.

L'indigo est insoluble dans l'eau mais sous l'action d'une solution d'hydrosulfite de sodium, il est réduit en un composé appelé indigo-blanc, soluble dans l'eau. Les tissus sont d'abord imprégnés de ce composé puis exposés à l'air ce qui permet la formation de l'indigo par oxydation, et leur donne la coloration bleu « indigo ».

Avant l'utilisation de l'hydrosulfite de sodium, l'indigo subissait une fermentation qui le réduisait en un composé jaune. Les tissus étaient plongés dans cette solution puis séchés à l'air, pour devenir bleus (comme les « jeans »).

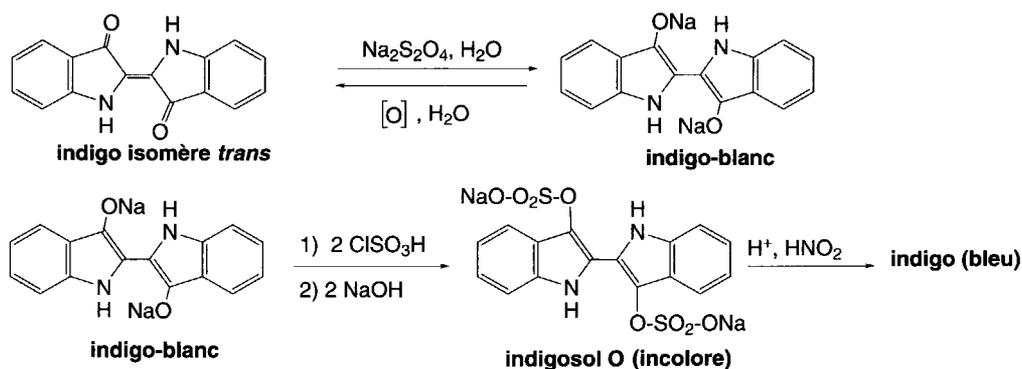


Schéma (7.91)

L'utilisation des dérivés de l'indigo comme colorants est devenue rare depuis plusieurs décennies. Certains dérivés sont maintenant employés dans la photographie « polaroid ».

Dans l'industrie, l'indigo était d'abord transformé en **indigosol O**. Pour cela, l'indigo est d'abord traité par l'acide chlorosulfonique en présence de pyridine. Le diester qui en résulte est saponifié par la soude. Les textiles sont plongés d'abord dans la solution d'indigosol O avant d'être traités par une solution acide à laquelle on ajoute du nitrite de sodium, ce qui oxyde l'indosol O en indigo et donne la couleur au tissu.

Deux isomères *cis* et *trans* de l'indigo sont connus.

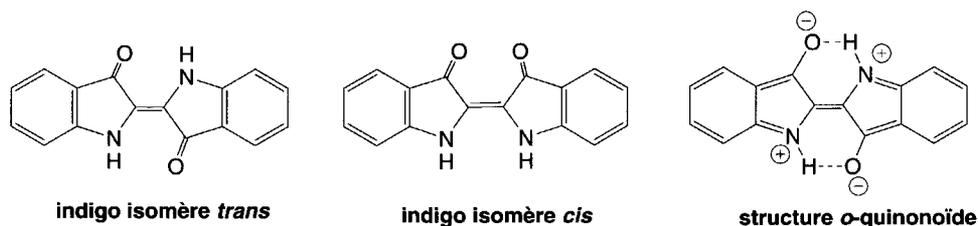


Fig. 7.11

L'isomère le plus stable est l'isomère *trans*. Toutefois il a été démontré que c'est l'isomère *cis* qui est d'abord retenu par les fibres des tissus. Il s'isomérisé ensuite en isomère *trans*. La coloration bleue de l'indigo pourrait être le résultat d'une structure chargée de type *o*-quinonoïde stabilisée par des liaisons « hydrogène ». Elle confère à la structure de nombreuses doubles liaisons conjuguées pouvant absorber une partie du spectre lumineux.

Des dérivés chlorés et bromés, respectivement, **Brillant indigo B**, et **2B**, ont été utilisés dans l'industrie en raison de leur coloration bleue intense.



Fig. 7.12

La **pourpre impériale** antique, obtenue à partir du murex, du purpura ou de dicalthais, des mollusques de la Méditerranée, est le résultat d'une transformation du **tyrindolsulfate** présent dans ces animaux, en un dérivé 6,6'-dibromé de l'indigo. Il n'est plus utilisé et est remplacé par un colorant excrété par un insecte, la cochenille.

L'analogue soufré synthétique de l'indigo, le **thioindigo**, existe sous forme d'isomères *cis* et *trans*, en équilibre en solution. L'Hydron Pink 2F est un colorant industriel qui en dérive.

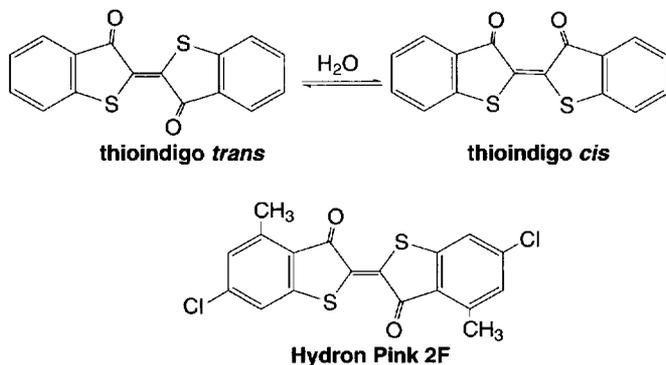


Fig. 7.13

7.3.2 Isoindole et carbazole

L'isoindole n'est pas à l'origine de dérivés biologiques importants. Le carbazole est présent dans quelques alcaloïdes dont l'ellipticine (voir le chapitre 13).

7.3.3 Benzofurane et benzothiophène

Le benzofurane n'est pas à l'origine de composés biologiques essentiels, toutefois, il est présent dans la structure de quelques antibactériens mineurs dérivés du **5-méthoxybenzofurane** isolés de quelques plantes et microorganismes.

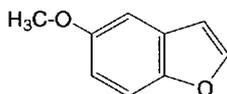


Fig. 7.14

On le trouve aussi dans les fucocoumarines.

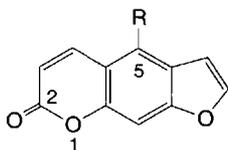
Les aflatoxines, des toxiques puissants, et l'acide usnique dérivent du 2,3-dihydrobenzofurane.

Parmi les dérivés de la 2,3-dihydrobenzofuran-3-one, on peut citer la griséofulvine, un fongistatique majeur, et les aurones, colorants jaune-orangé de certaines fleurs.

Bien que présent dans le goudron de houille, à côté du thiophène, le benzothiophène n'est pas une structure importante en biologie. Des traces ont été détectées dans le café.

7.3.3.1 Fucocoumarines

Les fucocoumarines sont des composés extraits des plantes et qui associent une coumarine à un cycle furanique. Le **psoralène** et le **bergaptène** (ou méthoxalène) ont été utilisés en médecine pour le traitement de maladies de peau, comme le psoriasis.



R = H : psoralène
R = OMe : bergaptène ou méthoxalène

Fig. 7.15

7.3.3.2 Aflatoxines

Les aflatoxines sont des mycotoxines hautement toxiques, synthétisées par des levures, les *Aspergillus flavus* et *parasiticus*, présentes sur les tourteaux d'arachides fermentés, sur des céréales comme le maïs, ou des dérivés de sorgho ou de malt. Elles sont à l'origine de la mort de volailles nourries avec ces aliments contaminés. Chez l'homme, elles produisent une hépatotoxicité fulgurante avec des cancers hépatiques.

(On appelle tourteau, la galette de résidus d'arachide ou d'autres oléagineux obtenue après l'extraction de l'huile par pressage).

Les aflatoxines dérivent de la 5-méthoxycoumarine et sont classées en deux groupes. Celles qui comportent dans leur structure un cycle penténoïque accolé à la coumarine en positions 3,4, **aflatoxine B₁** et **B₂**, et celles, qui, à la place du cycle penténoïque, possèdent un cycle 5,6-dihydropyran-2-one, **aflatoxine G₁** et **G₂**. Les lettres B et G, proviennent de la couleur de la fluorescence (bleu, blue ou vert, green) de leurs cristaux sous rayonnement UV.

Les aflatoxines B₁ et B₂ sont produites par *A. flavus* et *parasiticus*, les aflatoxines G₁ et G₂, seulement par *A. parasiticus*. D'autres *Aspergillus*, *nomius* et *niger*, peuvent être à l'origine d'aflatoxines.

Ces champignons prolifèrent sur les milieux indiqués ci-dessus mais aussi dans les climatiseurs et humidificateurs. Les aflatoxines présentes dans l'atmosphère peuvent être à l'origine d'allergies et de maladies respiratoires graves, voire mortelles chez certaines personnes immunodéprimées.

Les **aflatoxines M₁** et **M₂** sont des métabolites des aflatoxines B₁ et B₂ découvertes dans le lait (M pour milk) d'animaux ayant consommé des céréales contaminés.

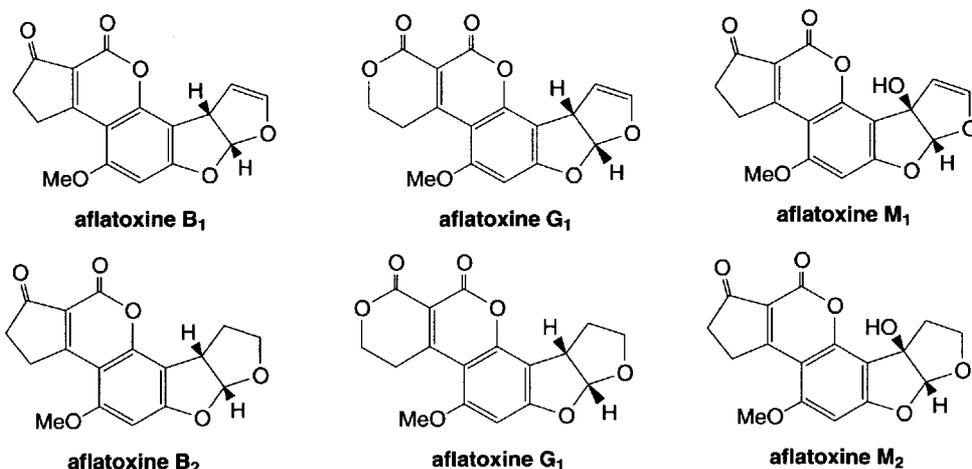
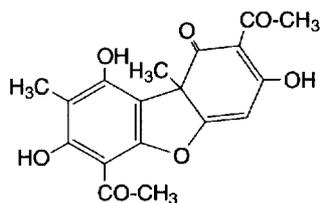


Fig. 7.16

7.3.3.3 Acide usnique

L'acide usnique est un composé extrait de plantes *Cetraria* et *Cladonia*, et qui intervient dans le développement de microorganismes à Gram (+), en inhibant leur croissance au niveau des fonctions relatives aux acides ribonucléiques. Associé à de faibles quantités de streptomycine, l'acide usnique agit sur *Mycobacterium tuberculosis*.

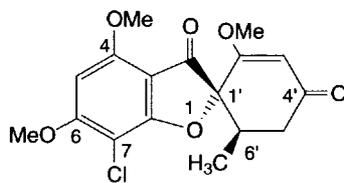


acide usnique

Fig. 7.17

7.3.3.4 (+)-Griséofulvine

La griséofulvine est un fongistatique important, à spectre étroit, actif sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Epidermophyton* et *Microsporum*). Il agit sur les mycoses superficielles, difficiles à soigner, comme celles atteignant les ongles, en se liant aux cellules de kératine. C'est aussi un composé qui possède une activité anti-inflammatoire et spasmolytique sur les fibres vasculaires. La griséofulvine est obtenue industriellement par fermentation de souches diverses de *Penicillium*, et, en particulier, *Penicillium griseofulvum*.



griséofulvine

Fig. 7.18

Parmi les synthèses connues de cette molécule, deux d'entre elles sont présentées, celle de **Stork** conduisant au racémique et celle de **Pirrung**, énantiosélective.

La synthèse de *Stork* débute par une réaction entre le méthoxyacétylène lithié et le crotonaldéhyde. L'alcool formé est oxydé par le bioxyde de manganèse en une ynone. Celle-ci réagit avec une 2,3-dihydrobenzofuran-3-one par deux additions de *Michael* successives, pour former la griséofulvine racémique.

La synthèse de *Pirrung* débute par la chloration du 3,5-diméthoxyphénol par le chlorure de sulfuryle, en position 2.

Le composé obtenu est acétylé par l'anhydride acétique sur le groupe phénol et isomérisé en dérivé 2-acétylé par le chlorure d'aluminium (*transposition de Fries*).

Un éther (**I**) est ensuite formé par réaction avec le (*R*)-pent-3-èn-2-ol selon la *réaction de Mitsunobu*, avec inversion du centre d'asymétrie.

En milieu basique, en présence de cyanoforniate de méthyle (*réactif de Mander*) le groupe méthoxycarbone est mis en place (**II**).

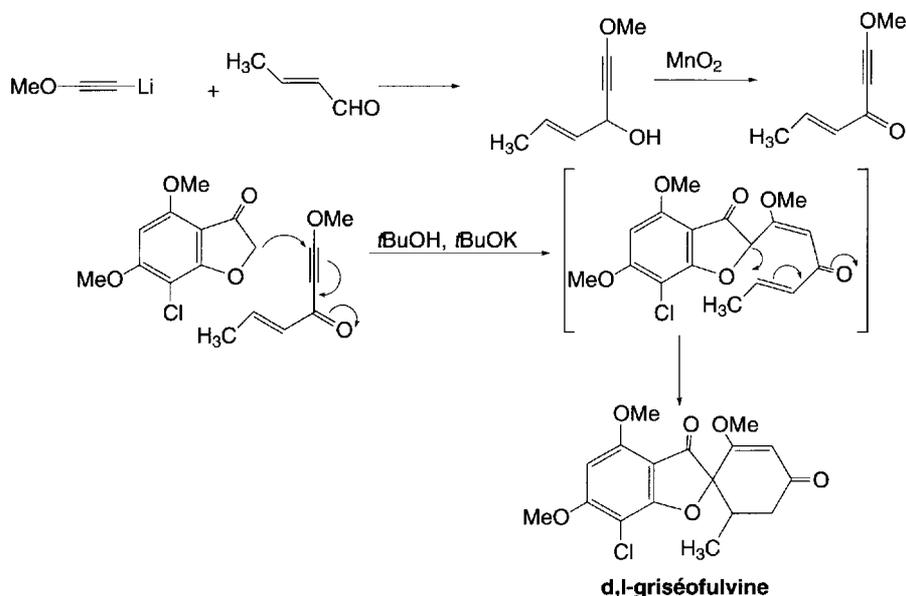


Schéma (7.92)

L'azoture de mésyle permet de fixer un groupement diazo en α du groupe méthoxycarbonyle (**III**).

Sous l'action du tétrapivalate de dirhodium, une bétaine instable (**IV**) est produite.

Par un mécanisme sigmatropique [2,3], durant lequel il y a disrotation des liaisons concernées, les configurations requises des centres d'asymétrie de la griséofulvine sont fixées (**V**).

Une ozonolyse de la double liaison encore présente conduit à un aldéhyde (**VI**), qui subit une réaction de *Wittig* avec formation d'un acrylate de *t*butyle (**VII**).

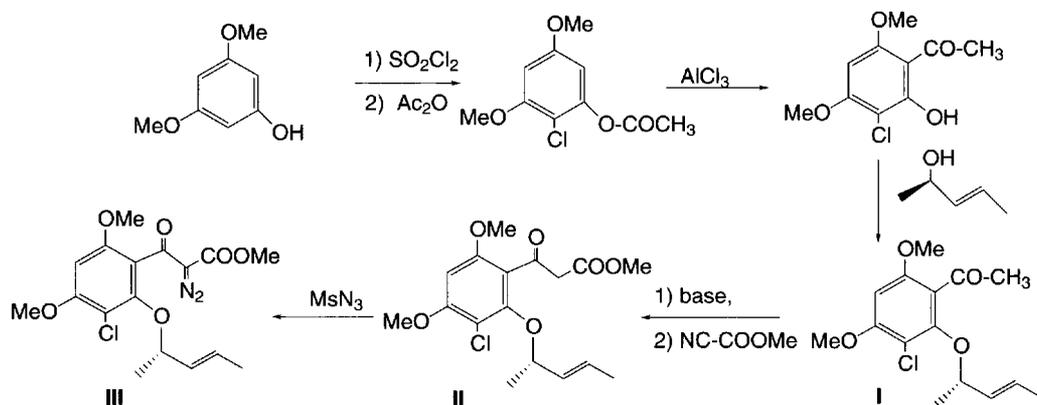


Schéma (7.93)

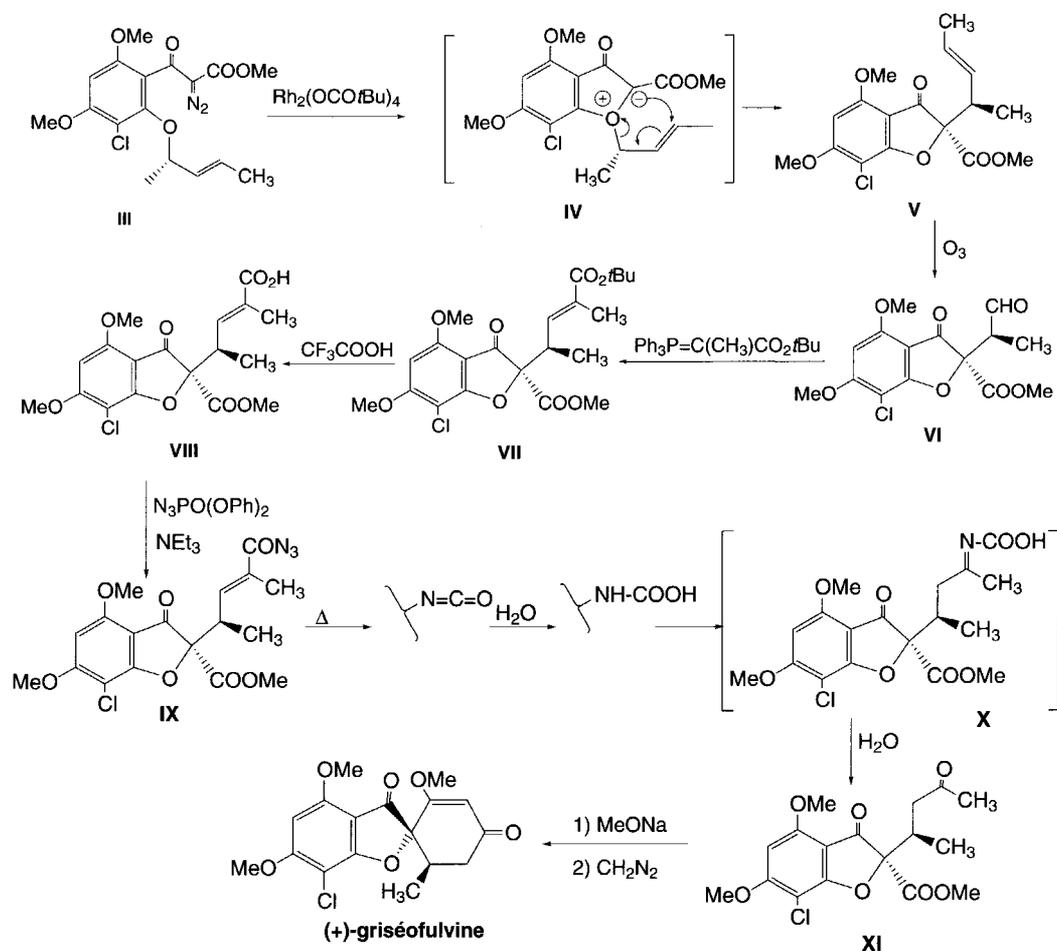


Schéma (7.93)

Après hydrolyse en acide (**VIII**), l'action du diphénylphosphorylazide (DPPA), en présence de triéthylamine, transforme l'acide en azide (**IX**).

Par chauffage, la réaction de Curtius conduit à un dérivé carbamique (**X**) instable qui, par hydrolyse, libère une fonction cétonique (**XI**).

La synthèse se termine par une réaction de Dieckmann en présence de méthylate de sodium (le carbanion formé à partir du groupe méthyle en α de la fonction cétonique acyclique réagit sur l'ester) et d'une *O*-méthylation, par le diazométhane.

7.3.3.5 Aurones

Bien que la plupart des colorations jaunes des fleurs soient dues à la présence de caroténoïdes, certaines d'entre elles sont le résultat de la présence des **chalcones** ou des **aurones**. Ces dernières dérivent de benzofuran-3-one. La formule générale de ces colorants naturels est donnée ci-dessous (R et $\text{R}' = \text{OH}$ ou OMe).

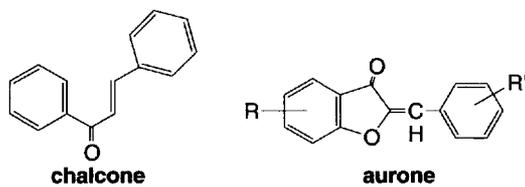


Fig. 7.19

8. Quinoléines, isoquinoléines, sels de benzopyrylium, acridines, phénanthridines

8.1 Synthèses

8.1.1 Quinoléines

- 8.1.1.1 *À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés*
- 8.1.1.2 *À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés*
- 8.1.1.3 *À partir d'o-acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle*
- 8.1.1.4 *À partir d'imines aromatiques ou bases de Schiff et d'alcyne*
- 8.1.1.5 *Par transformation d'autres hétérocycles*

8.1.2 Quinolones (ou carbostyriles) et 4-quinolones

- 8.1.2.1 *À partir des quinoléines*
- 8.1.2.2 *À partir de N-acylarylamines ortho-substituées par des groupes carbonylés, ou nitriles*
- 8.1.2.3 *À partir de l'acide anthranilique*
- 8.1.2.4 *Par cyclisation d'acryloylanilines*

8.1.3 Isoquinoléines

- 8.1.3.1 *À partir de dérivés du benzaldéhyde et d'aminoacétals (2,2-dialkyloxyéthanamines)*
- 8.1.3.2 *À partir d'amides dérivés de 2-aryléthylamines*
- 8.1.3.3 *À partir de 2-aryléthylamines et d'aldéhydes*
- 8.1.3.4 *À partir d'homophthalaldéhyde*

8.1.4 Acridines

- 8.1.4.1 *À partir d'arylamine et d'aldéhyde*
- 8.1.4.2 *À partir de diarylamine et d'acide carboxylique*
- 8.1.4.3 *À partir d'azides*

8.1.5 Phénanthridines

- 8.1.5.1 À partir 2-aminobiphénylènes
- 8.1.5.2 À partir de N-phényliminobenzaldéhyde (base de Schiff)
- 8.1.6 Sels de 1-benzopyrylium et sels de flavylum
 - 8.1.6.1 À partir de phénols activés et de 1,3-dicétones, ou cétones α,β -insaturées
 - 8.1.6.2 À partir d'acétophénone ou d'o-hydroxybenzaldéhyde et de cétones portant un groupe méthylène en α
- 8.1.7 Chromanes
 - 8.1.7.1 Par cyclisation de 1-halo ou 1-hydroxy-3-(o-hydroxyphényl)propane
 - 8.1.7.2 Par cyclisation du 1-chloro-3-phénoxypropane et du 1-bromo-3-(2-bromophénoxy)propane
- 8.1.8 2H-chromènes ou chrom-3-ènes
 - 8.1.8.1 À partir de salicyaldéhyde et de sels de phosphonium
 - 8.1.8.2 À partir d'éthers arylpropargyliques
 - 8.1.8.3 À partir de sels de flavylum
 - 8.1.8.4 À partir d'o-cinnamylphénols
 - 8.1.8.5 À partir de phénol et de composés carbonylés α,β -insaturés
 - 8.1.8.6 À partir de chromones
- 8.1.9 4H-chromènes ou chrom-2-ènes
 - 8.1.9.1 À partir de bromures d'o-acyloxybenzyle
 - 8.1.9.2 À partir de dérivés de 3-(2-hydroxyphényl)propan-1-one
- 8.1.10 Coumarines
 - 8.1.10.1 À partir d'un phénol et d'un acide ou d'ester β -cétonique
 - 8.1.10.2 À partir d'o-hydroxybenzaldéhydes
- 8.1.11 Chromones, flavones et isoflavones
 - 8.1.11.1 À partir d'o-hydroxyacétophénone
 - 8.1.11.2 À partir de l'acide acétylsalicylique
 - 8.1.11.3 À partir de phénol et d'acétylacétate d'éthyle
 - 8.1.11.4 À partir de phénol et d'esters α,β -insaturés
 - 8.1.11.5 À partir d'autres hétérocycles
 - 8.1.11.6 Synthèse d'isoflavones à partir de 2'-hydroxychalcones
- 8.1.12 Chromanes et isochromanes
 - 8.1.12.1 À partir de 1-chloro-3-phénoxypropane
 - 8.1.12.2 À partir de 1-halo ou 1-hydroxy-3-(o-hydroxyphényl)propane ou leurs dérivés
 - 8.1.12.3 À partir de 2-phényléthanol
- 8.1.13 Chroman-4-ones
- 8.1.14 Xanthènes et sels de xanthylum

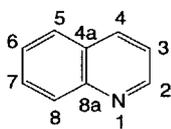
8.2 Propriétés chimiques

- a. Caractère aromatique de la quinoléine et de l'isoquinoléine
 - b. Caractère aromatique des sels de quinoléinium et de pyryliums
- 8.2.1 Quinoléines et isoquinoléines
 - 8.2.1.1 Actions des réactifs électrophiles sur l'azote

- 8.2.1.2** *Actions des réactifs électrophiles sur les carbones des cycles*
 - a. Échange de protons
 - b. Nitration
 - c. Halogénéation
 - d. Sulfonation
 - e. Alkylation et acylation
 - f. Mercuration
- 8.2.1.3** *Actions des réactifs nucléophiles*
 - a. Organomagnésiens et organolithiens
 - b. Amidures
 - c. Hydroxydes alcalins
- 8.2.1.4** *Réactions radicalaires*
- 8.2.1.5** *Oxydations*
- 8.2.1.6** *Réductions*
- 8.2.1.7** *Propriétés des 2-alkylquinoléines et 1-alkylisoquinoléines*
- 8.2.1.8** *Propriétés des dérivés halogénés*
- 8.2.1.9** *Aminoquinoléines et aminoisoquinoléines*
- 8.2.1.10** *Décarboxylation des acides quinoléine-2-carboxylique et isoquinoléine-1-carboxylique*
- 8.2.2** Sels quaternaires de quinoléinium et isoquinoléinium
- 8.2.3** *N*-oxydes de quinoléines et isoquinoléines
- 8.2.4** Quinolones, isoquinolones, hydroxyquinoléines et hydroxyisoquinoléines
- 8.2.5** Sels de benzopyryliums
- 8.2.6** Chromones et flavones
- 8.2.7** Coumarines naturelles
- 8.2.8** Acridines et phénanthridines
- 8.2.9** Sels de xanthylium

8.3 Biochimie, composés naturels

- 8.3.1** Quinoléines
- 8.3.2** Sels de benzopyrylium, chromones, coumarines
 - 8.3.2.1** *Colorants floraux : anthocyanes, flavonoïdes, isoflavonoïdes*
 - a. Structures et fonctions
 - b. Biosynthèse
 - c. Flavones, dihydroflavonols, flavanediols, anthocyanes, flavonols, flavanols et isoflavones
 - d. Synthèses
 - 8.3.2.2** *Tocophérols : vitamine E*
 - a. Structures et fonctions
 - b. Biosynthèse
 - c. Synthèses
 - 8.3.2.3** *Coumarines naturelles*
 - 8.3.2.4** *Cannabinol*
 - 8.3.2.5** *Tanins (ou tannins) vrais*



Quinololine C₉H₇N M = 129,15

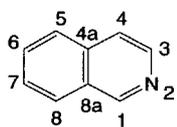
liquide Eb = 237,1°C (F = -14,78°C)

¹³C RMN (ppm): 122 (δ₃) 127 (δ₆) 128,9 (δ₅) 129 (δ_{4a}) 130 (δ₇)

131 (δ₈) 135,7 (δ₄) 149 (δ_{8a}) 151 (δ₂)

¹H RMN (ppm): 7,26 (δ₃) 7,43 (δ₆) 7,61 (δ₇) 7,68 (δ₅) 8 (δ₄)

8,05 (δ₈) (δ₂)



Isoquinoline C₉H₇N M = 129,15

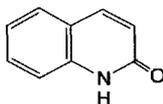
solide F = 26,5°C (Eb = 243,2°C)

¹³C RMN (ppm): 120 (δ₄) 126 (δ₅) 127 (δ₇) 128 (δ₈) 129 (δ_{8a})

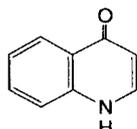
130 (δ₆) 136(δ_{4a}) 143 (δ₃) 153 (δ₁)

¹H RMN (ppm): 7,50 (δ₄) 7,50 (δ₇) 7,57 (δ₆) 7,71 (δ₅) 7,87 (δ₈)

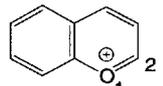
8,45 (δ₃) 9,15 (δ₁)



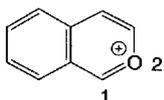
2-quinolone ou carbostyril



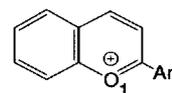
4-quinolone



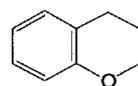
**Ion benzo [b] pyrylium
ou 1-benzopyrylium
ou chromylium**



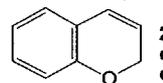
**Ion benzo [c] pyrylium
ou 2-benzopyrylium
ou isochromylium**



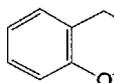
Ion flavylium



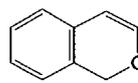
Chromane



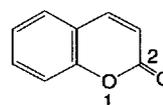
**2H-1-benzopyrane
ou 2H-chromène
ou chrom-3-ène**



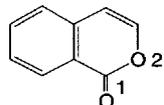
**4H-1-benzopyrane
ou 4H-chromène
ou chrom-2-ène**



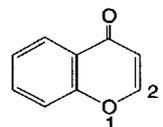
**1H-2-benzopyrane
ou isochromène**



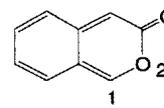
**Coumarine
ou 2H-1-benzopyran-2-one**



**Isocoumarine
ou 1H-2-benzopyran-1-one**

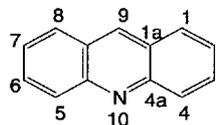


**Chromone
ou 4H-1-benzopyran-4-one**



**Flavone (substitution
en position 2 par un groupe
aryle)**

3H-2-benzopyran-3-one

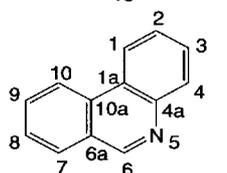


Acridine C₁₃H₉N M = 179,21

solide F = 110°C (Eb = 345,5°C)

¹³C RMN (ppm): 125,5(δ₃) 126,6 (δ_{1a}) 128,3(δ₂) 129,5 (δ₁) 130,3 (δ₄) 135,9 (δ₉)

149,1 (δ_{4a})

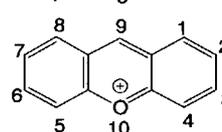


Phénanthridine C₁₃H₉N M = 179,21

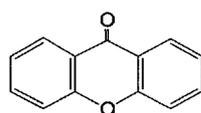
solide F = 106,8°C (Eb = 349°C)

¹³C RMN (ppm): 121,0(δ₁) 121,3 (δ₁₀) 123,7 (δ_{10a}) 126,6 (δ_{1a}) 126,6 (δ₉)

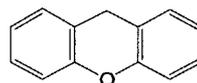
127 (δ₂) 128,2(δ₈) 128,3 (δ₃) 129,8 (δ₇) 130,4 (δ₄) 142 (δ_{6a}) 144 (δ_{4a}) 153,1 (δ₆)



Ion xanthylium



**Xanthone ou
9H-xanthen-9-one**



**Xanthène ou
9H-xanthène**

8.1 Synthèses

8.1.1 Quinoléines

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules, les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

8.1.1.1 À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β -aminoènonnes. En présence d'acide fort, elles sont *O*-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines (A). La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position *mé*ta, favorisent cette réaction. C'est la **synthèse de Combes**.

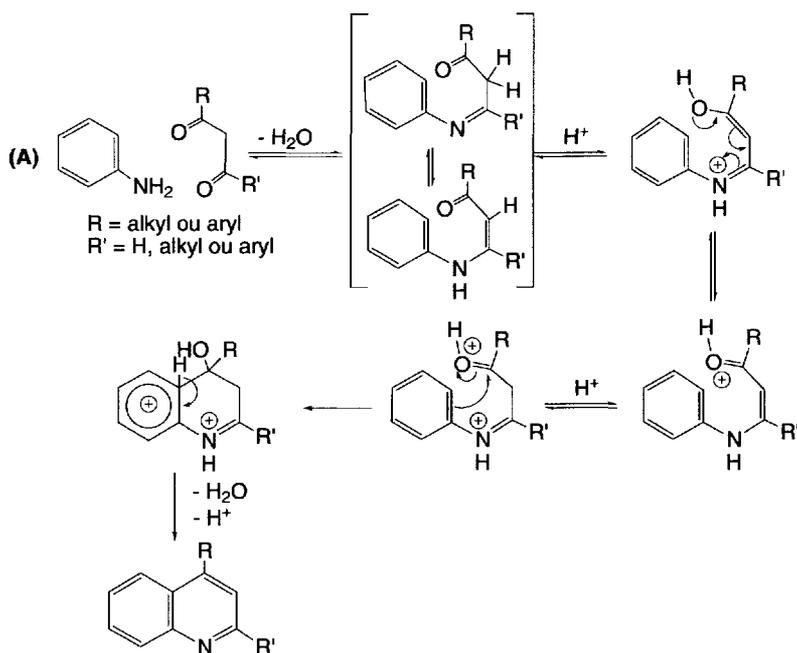
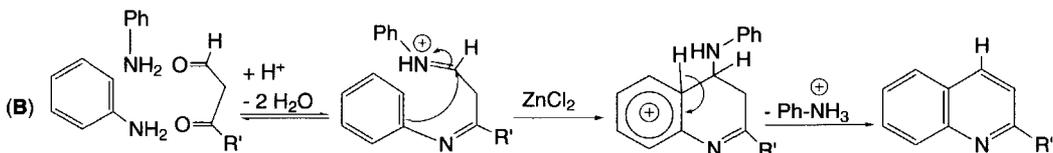
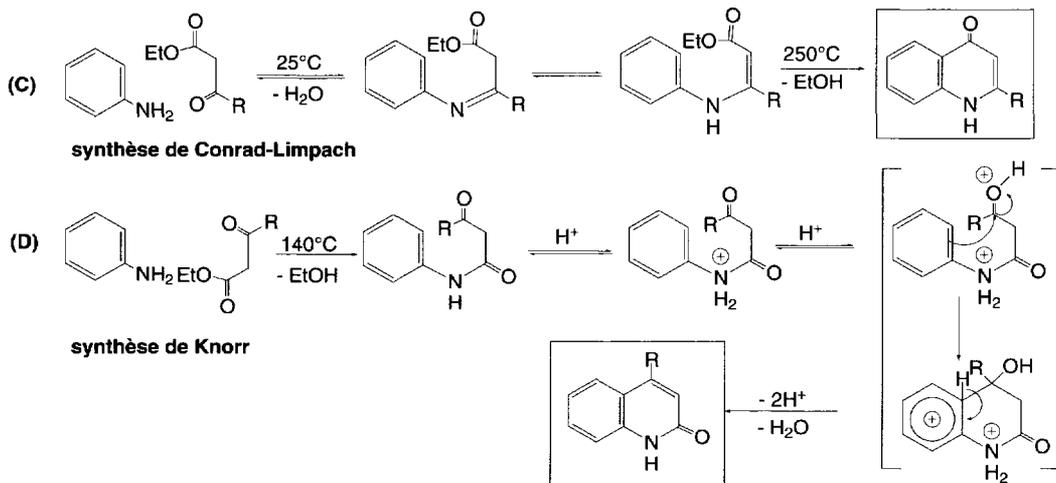


Schéma (8.1)

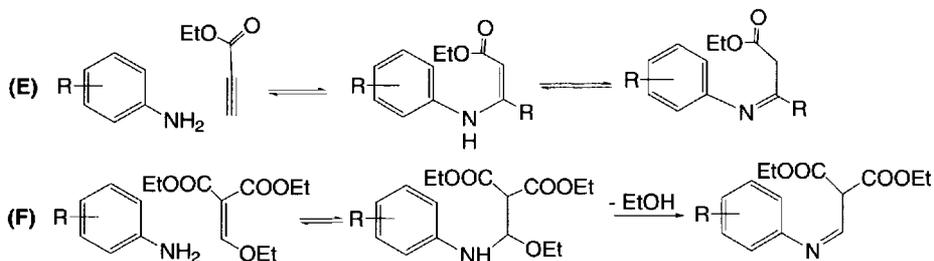
Pour les aldéhydes β -cétoniques, il est préférable d'effectuer la réaction avec un chlorhydrate d'amine et le chlorure de zinc comme catalyseur. Dans ce cas, le mécanisme est un peu différent (B).



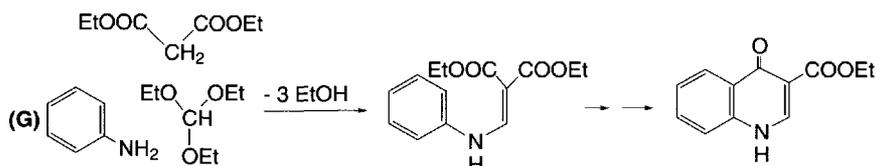
Dans cette réaction, un β -cétoester peut remplacer une 1,3-dicéto. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. À 25 °C, un β -arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en **4-quinolone**. C'est la **synthèse de Conrad-Limpach**. Au-dessus de 100 °C, un β -cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une **2-quinolone**. Elle nécessite un milieu acide fort. C'est la **synthèse de Knorr**.



L'accès aux aminoacrylates nécessaires à la synthèse de *Conrad-Limpach* peut faire intervenir l'action des arylamines sur des esters acétyléniques (E) ou sur l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle (F).



De nombreuses variantes de la synthèse de *Conrad-Limpach* ont été publiées telle que celle utilisant l'aniline, l'orthoformiate d'éthyle et un composé comportant un méthylène activé (malonate d'éthyle, malononitrile...). Le milieu basique favorise la condensation de l'orthoformiate avec l'aniline, d'une part, et le malonate d'éthyle, d'autre part. Le composé ainsi produit se cyclise selon le mécanisme de la synthèse de *Conrad-Limpach* (G).



8.1.1.2 À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire (et pour quelques cas, des dérivés de la diphenylamine) et des aldéhydes ou cétones α,β -insaturés : la **synthèse de Skraup** et celle de **Doebner et von Miller** diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée *in situ*, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α,β -insaturés (autres que l'acroléine) pour la seconde.

La **synthèse de Skraup** (1880) consiste à faire réagir de l'aniline, de l'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux, à une température supérieure à 100 °C. C'est une réaction qui peut devenir très violente.

Le glycérol, chauffé avec de l'acide sulfurique à 100 °C, se déshydrate en acroléine (**A**). En présence d'aniline, l'acroléine s'additionne sur l'aniline. Une 1,2-dihydroquinoléine est produite. Elle est très facilement oxydée et aromatisée en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrobenzène, l'acide arsénique ou mieux encore le *p*-chloranile. On ajoute au milieu du sulfate ferreux ce qui rend la réaction moins violente.

L'acroléine ne peut pas être utilisée directement dans cette réaction car elle se polymérise aussitôt en milieu fortement acide, ce qui explique sa préparation *in situ*.

Dans le cas de la réaction de **Doebner et von Miller**, les aldéhydes ou cétones α,β -insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés compatibles avec les conditions de la réaction : milieu acide chlorhydrique et chlorure de zinc, éthanol à l'ébullition. L'intérêt de ces deux méthodes très proches est la possibilité de les utiliser avec de nombreuses anilines *ortho* et *para* substituées par des groupes aussi divers que alkyles, aryles, alcoxy ou aryloxy, aroyles, carboxyles, sulfures, sulfones et sulfoxydes. Les quinoléines substituées en position 6 ou 8 en sont les résultats respectifs. Historiquement, le premier aldéhyde mis en réaction par ces chimistes fut le crotonaldéhyde (mais par remplacement du glycérol de la réaction de *Skraup*, d'abord par de l'éthylèneglycol, puis par du paraldéhyde).

Les mécanismes de ces réactions ont fait couler beaucoup d'encre et de nombreux travaux en ont été leurs supports. Dans le cas de la réaction de *Skraup*, il ne fait aucun doute que l'acroléine est formée par déshydratation du glycérol avant de réagir avec l'aniline.

Avec le crotonaldéhyde, la 2-méthylquinoléine est le résultat de cette réaction, ce qui indique qu'il est peu probable qu'une base de *Shiff* soit le premier intermédiaire dans cette réaction car dans ce cas, on obtiendrait la 4-méthylquinoléine. Pourtant un mécanisme complexe faisant intervenir ce type de composé a été proposé. Par ailleurs, la 4-méthylquinoléine est formée lorsque le crotonaldéhyde réagit avec l'aniline en phase vapeur en présence de silicate d'aluminium comme catalyseur.

Actuellement, le mécanisme qui semble le plus probable pour ces réactions est l'attaque de l'arylamine sur le composé cétonique protoné, ce qui conduit à une aminocétone protonée (composé isolé) laquelle se cyclise par attaque électrophile de

l'ion carbonium sur le cycle aromatique avec formation de 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (composé isolé) après retrait d'un proton. L'élimination acidocatalysée d'une molécule d'eau produit la 1,2-dihydroquinoléine (composé isolé), qui est facilement oxydée en quinoléine.

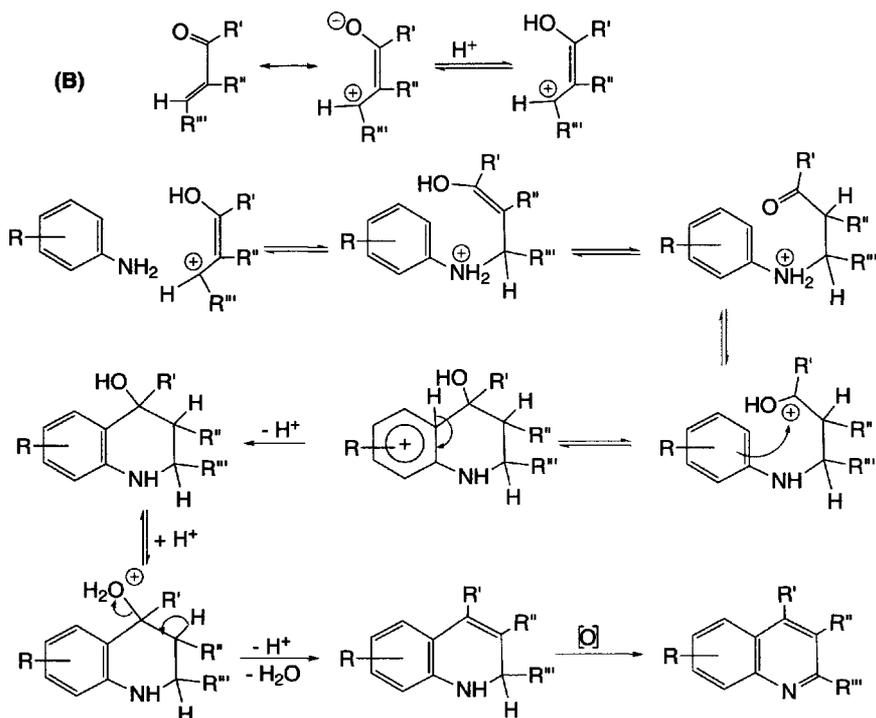
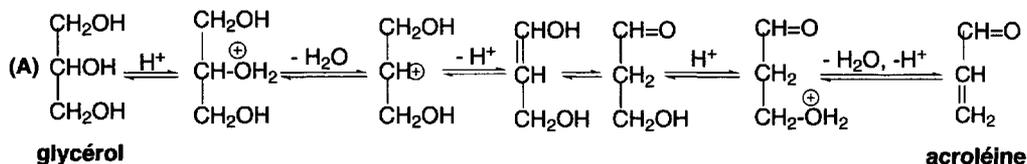
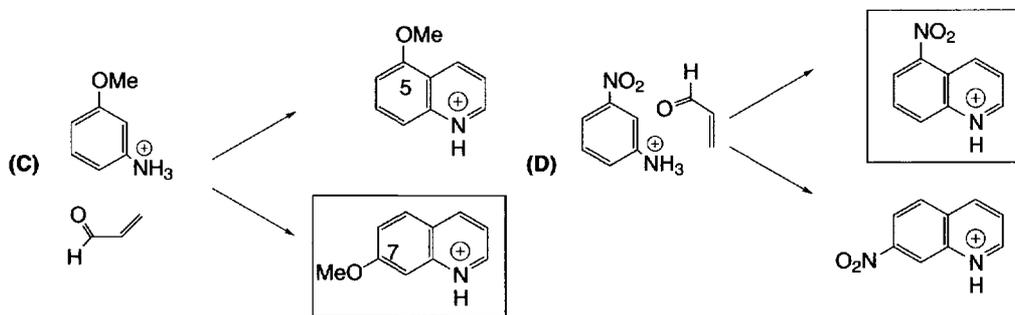


Schéma (8.2)

D'une manière plus générale, l'aminoaldéhyde (ou cétone) intermédiaire dans les réactions classiques peut être préparé par une addition de *Michaël* d'une arylamine sur un aldéhyde (ou cétone) α,β -insaturé. L'aminoaldéhyde est ensuite mis en réaction avec l'acide sulfurique et l'oxydant pour former la quinoléine.

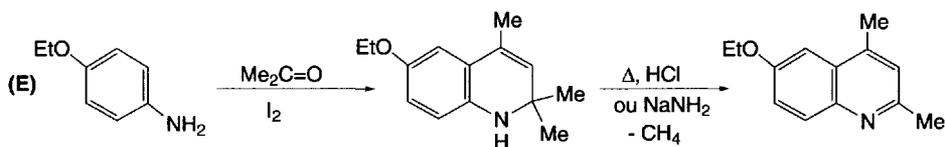
Les arylamines substituées en *métra* par des groupes donneurs pourraient conduire à deux quinoléines substituées, soit en position 5, soit en position 7. En fait, c'est toujours la quinoléine substituée en position 7 qui est obtenue (C).

Un groupe attracteur en position *métra* sur l'arylamine oriente la réaction vers la formation de la quinoléine substituée en position 5 (D).



Une réaction qui semble très proche de celle de *Doebner* et *von Miller* est celle utilisée pour la synthèse de la 6-éthoxy-2,2,4-triméthyl-1,2-dihydroquinoléine, composé utilisé dans l'industrie alimentaire comme antioxydant. Il résulte de l'action de l'acétone sur la *p*-éthoxyaniline, réaction catalysée par l'iode ou l'acide *p*-toluène-sulfonique (E). L'intermédiaire est sans doute l'oxyde de mésityle $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Me}$, puisque l'acétone peut être remplacée par cette cétone α,β -insaturée avec un résultat identique.

D'une manière générale, les 2,2,4-triméthyl-1,2-dihydroquinoléines éliminent une molécule de méthane en fournissant la 2,4-diméthylquinoléine correspondante, soit par chauffage (mécanisme radicalaire accéléré par la présence de chlorure d'hydrogène), soit par action de l'amidure de sodium.



8.1.1.3 À partir d'*o*-acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle

En présence de potasse ou d'acide sulfurique, les *o*-acylanilines réagissent avec les composés monocarbonylés possédant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle, pour donner des quinoléines.

Selon les conditions expérimentales, et le milieu utilisé, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolate ou d'énol) ce qui conduit à des quinoléines substituées différemment. C'est la **synthèse de Friedlander** (schéma 8.3). La méthyléthylcétone réagit avec une *o*-acylaniline en milieu acide en produisant une quinoléine 2,3-diméthylée (A). La même réaction en milieu basique fournit un dérivé de 2-éthylquinoléine (B).

Dans certains cas, la réaction s'effectue par simple chauffage des deux réactifs. C'est le cas des aldéhydes à longues chaînes.

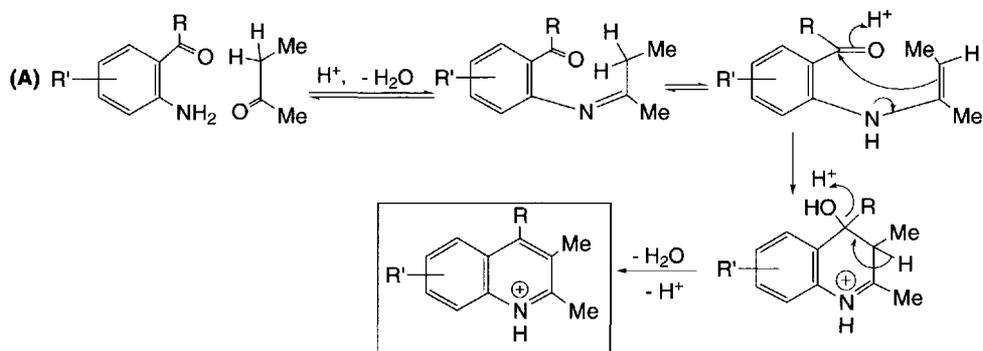
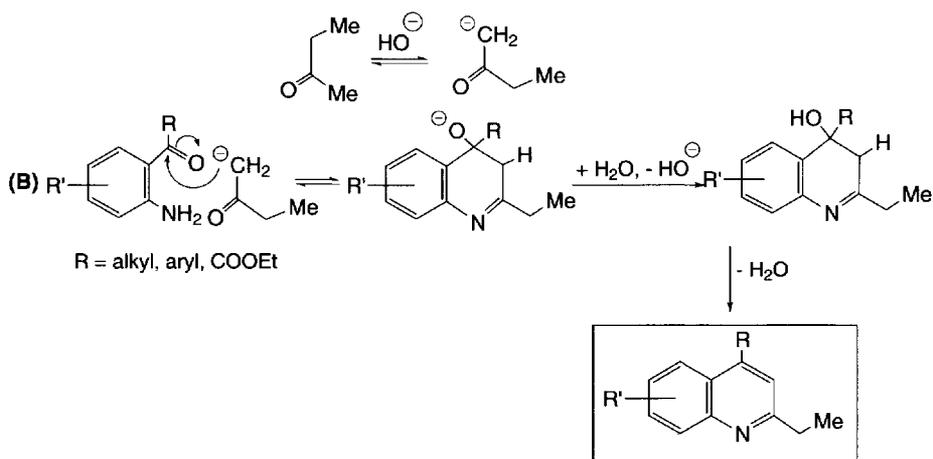


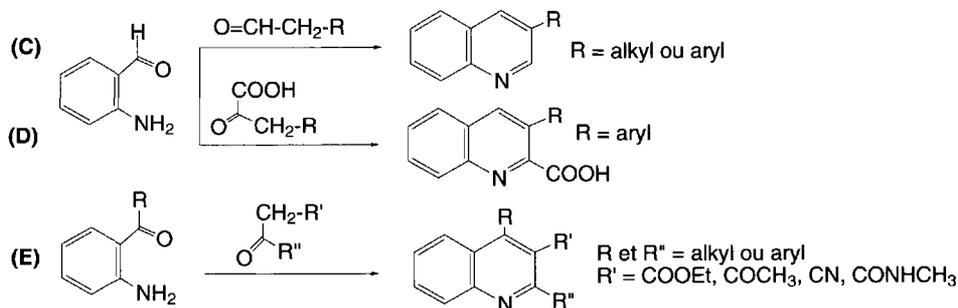
Schéma (8.3)



L'*o*-aminobenzaldéhyde n'est pas très stable. On peut le remplacer par son imine formée à partir de l'aniline et l'*o*-aminobenzaldéhyde. La réaction avec les composés carbonylés, dans ce cas, a lieu dans des conditions plus douces.

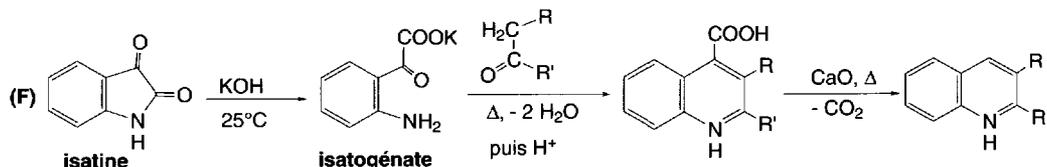
Quelques exemples de ces réactions, effectuées en milieu basique, sont donnés. L'*o*-aminobenzaldéhyde réagit avec les aldéhydes (C) et α -cétoacides (D) ayant un groupe méthylène en α de la fonction cétonique ce qui conduit respectivement à une quinoléine substituée en position 3 ou à un dérivé de l'acide quinoléine-2-carboxylique. Les *o*-acylanilines forment des quinoléines trisubstituées en positions 2, 3, et 4, par réactions avec des 1,3-dicétones (E), des β -cétoesters, des β -cétonitriles ou des β -cétoamides dans la mesure où un groupe méthylène est présent en α de la fonction cétonique.

En raison des difficultés rencontrées pour synthétiser et stocker les *o*-aminobenzaldéhydes, une variante de la synthèse de *Friedlander* a été proposée. Elle consiste à utiliser, à la place des *o*-aminobenzaldéhydes, les isatogénates (F). C'est la **synthèse de Pfitzinger**.



L'isatine est un hétérocycle facilement accessible (§ 7.1.11). Soumis à l'action de la potasse, cet hétérocycle ou ses dérivés fournissent des isotogénates ou *o*-aminoarylglyoxylates. Ces composés remplacent avantageusement les *o*-aminobenzaldéhydes, et réagissent selon la synthèse de *Friedlander* avec les cétones. Dans cette réaction, les aldéhydes ne peuvent pas être utilisés car ils produisent des réactions d'aldolisation dans les conditions expérimentales exigées par cette synthèse. Dans ce cas, les aldoximes correspondent les remplacent avantageusement.

La limitation de cette méthode résulte surtout du nombre peu élevé des dérivés isatiniques d'accès facile.



8.1.1.4 À partir d'imines aromatiques ou bases de Schiff et d'alcynes

Les réactions entre bases de *Schiff* et alcynes sont complexes et les mécanismes mal élucidés. En effet, la réaction semble être une addition [4 + 2], mais, dans la mesure où elle nécessite la présence d'acides de *Lewis* ou des sels métalliques divers, il est vraisemblable de penser qu'il s'agit plutôt d'une réaction de substitution du cycle aromatique (schéma 8.4).

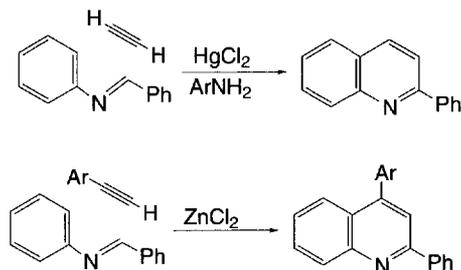


Schéma (8.4)

8.1.1.5 Par transformation d'autres hétérocycles

Il existe de nombreux exemples de transformations d'hétérocycles en quinoléines. La réaction du dichlorocarbène sur l'indole qui conduit à la 3-chloroquinoléine en est un exemple (§ 7.2.1.4). D'autres exemples sont donnés dans le schéma 8.5. Les mécanismes ne sont pas toujours élucidés. Le chauffage du 2-méthylindole conduit à la quinoléine (A). Une 2-quinolone est produite lorsqu'un 3,3-diméthylindole *N*-substitué est chauffé à haute température (B). Le mécanisme de cette réaction serait radicalaire. Elle s'accompagne de l'élimination d'une molécule de méthane. Enfin, certains phénylazides substitués en *ortho* par un groupe cyclopropyle fournissent des quinoléines *via* la formation d'un nitrène (C).

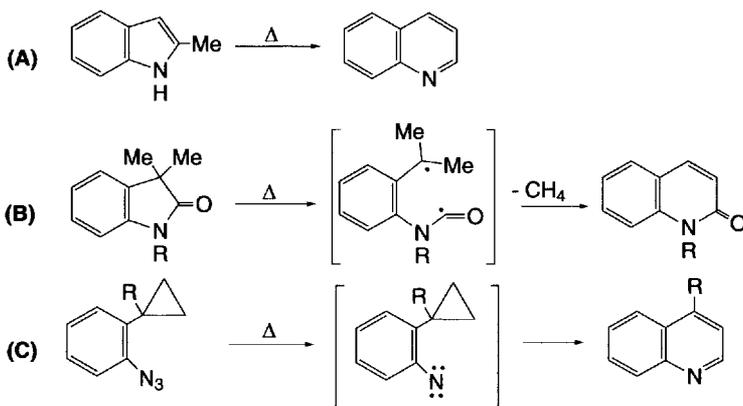


Schéma (8.5)

8.1.2 2-Quinolones (ou carbostyriles) et 4-quinolones

8.1.2.1 À partir des quinoléines

À des températures supérieures à 200 °C, les hydroxydes alcalins attaquent la position 2 de la quinoléine, plus facilement que la position 4, selon un mécanisme de substitution aromatique, avec libération d'un ion hydrure. C'est une réaction équivalente à celle déjà présentée pour la pyridine. La présence, en position 2 ou 4, d'un meilleur groupe partant que l'ion hydrure, comme un chlore ou un brome, facilite la réaction (voir aussi les réactions des réactifs nucléophiles sur la quinoléine, § 8.2.1.3).

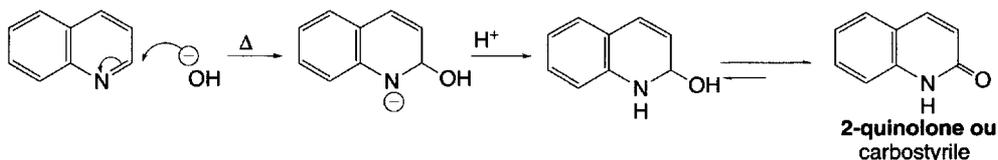


Schéma (8.6)

8.1.2.2 À partir de *N*-acylarylamines *ortho*-substituées par des groupes carbonylés, ou nitriles

En milieu basique (bases alcalines, pipéridine, pyridine ou triéthylamine), les *N*-acylarylamines *ortho* substituées par des groupes carbonylés (acyles, alcoxycarbonyles) ou nitriles sont cyclisés par chauffage en dérivés de quinoléines. C'est la **synthèse de Camps**.

Dans cette synthèse, une condensation intramoléculaire de type aldol permet la cyclisation en 2-, et/ou 4-quinolones (A).

Si le groupe amino est substitué par un groupe formyle ou aroyle (B) ou si le groupe en position *ortho* est un groupe formyle (aldéhyde), aroyle (C), ou alcoxycarbonyle, la réaction privilégie la formation d'une seule quinolone.

Dans l'exemple (D), la présence d'un méthylène activé en position β par rapport au groupe NH oriente la formation du carbanion ce qui privilégie la formation de la 2-quinolone.

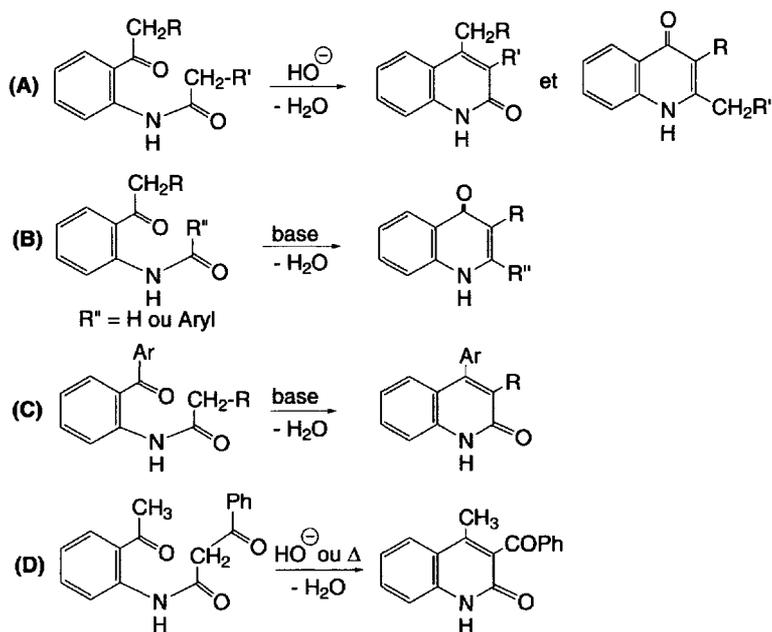
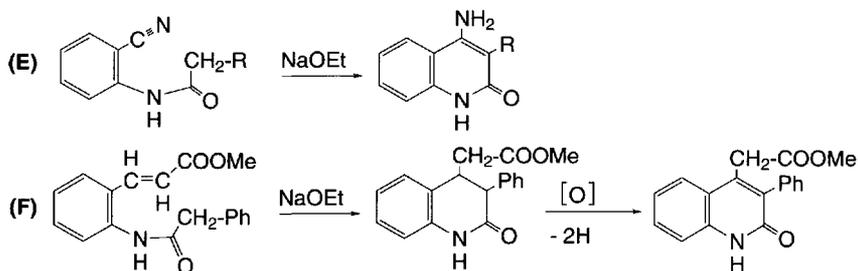


Schéma (8.7)

Avec le nitrile de l'exemple (E), une seule réaction est possible, l'attaque du carbanion sur le carbone du groupe nitrile, ce qui conduit à une 4-amino-2-quinolone.

Enfin, l'addition d'un carbanion sur un ester α,β -insaturé selon une réaction d'addition de *Michaël* est suivie de la cyclisation en 3,4-dihydro-2-quinolone, laquelle est oxydée ensuite en 2-quinolone (F).



8.1.2.3 À partir de l'acide anthranilique

Une modification de la synthèse de *Friedländer* que l'on doit à **Von Niementowski** consiste à faire réagir l'acétophénone sur l'acide anthranilique à une température proche de 200 °C. La 2-phényl-4-quinolone est produite après élimination de deux molécules d'eau (A). La même réaction effectuée avec la cyclohexanone conduit à la tétrahydroacridone (B).

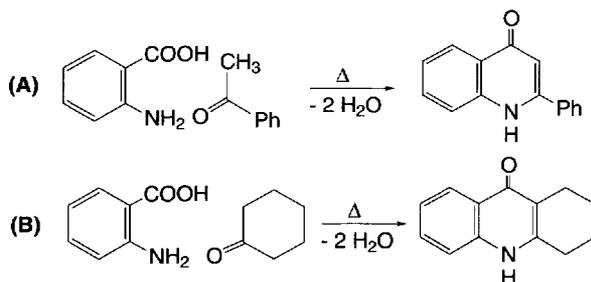
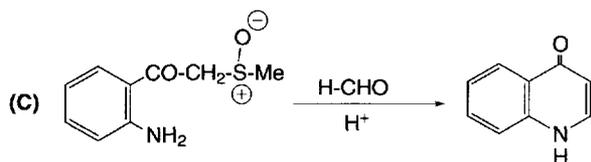


Schéma (8.8)

Lorsqu'un anthranilate est mis en présence de diméthylsulfoxyde, il se forme un dérivé acyclique qui réagit selon la réaction de *Mannich* avec les aldéhydes pour former une 4-quinolone (C).



8.1.2.4 Par cyclisation d'acryloylanilines

Les acryloylanilines peuvent être cyclisées en 2-quinolones par des complexes de nickel ou de palladium. Des composés secondaires dérivés d'oxindole sont souvent présents à côté des quinolones.

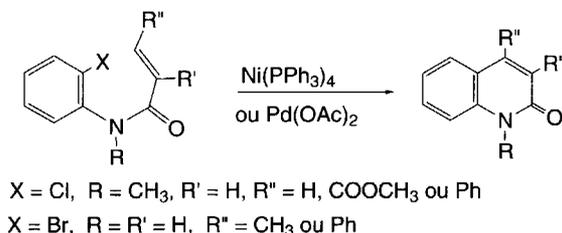


Schéma (8.9)

8.1.3 Isoquinoléines

8.1.3.1 À partir de dérivés du benzaldéhyde et d'aminoacétals (2,2-dialkyloxyéthylamines)

La **synthèse de Pomeranz-Fritsch** s'effectue en deux étapes (A). Tout d'abord, une arylaldimine est préparée par condensation d'un aldéhyde aromatique et d'un aminoacétal.

La cyclisation de l'arylaldimine s'effectue ensuite dans l'acide sulfurique concentré, à 100 °C. Il se forme un ion carbonium après élimination d'une molécule d'alcool, conséquence de la protonation de l'oxygène d'un groupe alkoxy. Une substitution électrophile aromatique s'ensuit. Le retrait d'un proton, et une nouvelle élimination d'une molécule d'alcool, conduisent finalement à l'isoquinoléine. Cette seconde partie de la réaction est proche de la synthèse de Combes des quinoléines.

En général, la présence de groupes électrodonneurs sur les aldéhydes aromatiques facilite la réaction, surtout s'ils sont situés en position *méta* (position 7 sur l'isoqui-

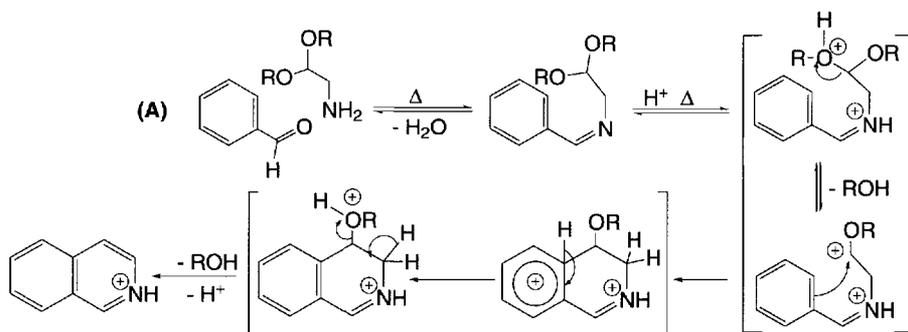
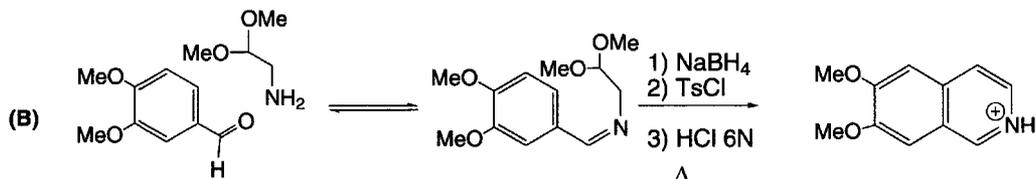


Schéma (8.10)

noléine résultante), en raison de l'attaque électrophile. Inversement, les substituants électroaccepteurs la rendent difficile.

Le problème principal de cette synthèse réside dans la facile hydrolyse de l'arylaldimine. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique et du trifluorure de bore est une solution. Une autre possibilité consiste à réduire l'arylaldimine en amine par le borohydrure de sodium, puis à protéger le groupe NH qui en résulte, par un groupe tosylé, et enfin, à effectuer la cyclisation, en présence d'acide chlorhydrique 6N, à chaud, ce qui déprotège aussi l'azote (**B**).



8.1.3.2 À partir d'amides dérivés de 2-aryléthylamines

C'est la synthèse de Bischler-Napieralski.

Les 2-aryléthylamides aliphatiques ou aromatiques sont facilement préparés par actions de chlorures ou d'anhydrides d'acides sur les 2-aryléthylamines. Ces composés sont cyclisés (**A**) par déshydratation intramoléculaire sous l'action de l'anhydride phosphorique, ou en présence de chlorure de zinc à haute température. La réaction est facilitée lorsque l'amide est d'abord transformé en un dérivé chloré (un iminochlorure), par le pentachlorure de phosphore ou l'oxychlorure de phosphore. La cyclisation conduit à une 3,4-dihydroisoquinoléine, qui est aromatisée par le palladium/carbone à 100 °C. Elle peut aussi être réduite par hydrogénation en tétrahydroisoquinoléine.

Il est possible, dans le mécanisme de la cyclisation impliquant l'iminochlorure, qu'un ion nitrilium soit un intermédiaire.

Les substituants électrodonneurs en position *mé*ta sur le cycle favorisent la réaction. En position *para*, ils la rendent moins facile. Enfin, les substituants électroaccepteurs la rendent très difficile.

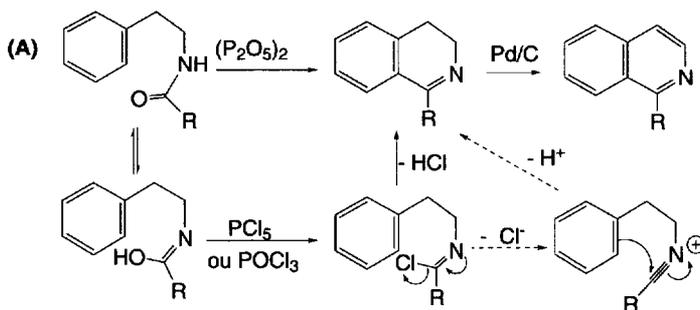
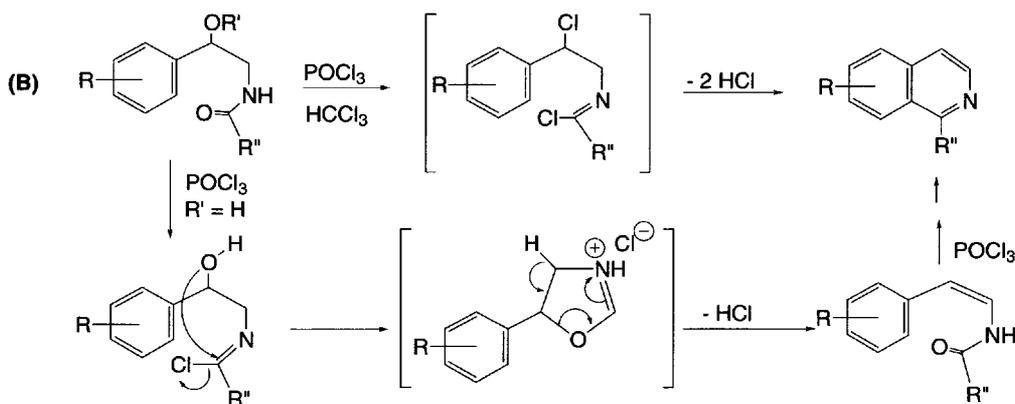


Schéma (8.11)

Lorsqu'un substituant carboné est en position α du cycle aromatique, la réaction est inhibée.

Si la molécule d'aryléthylamide contient un groupe hydroxy ou alcoxy en position α par rapport au cycle, l'isoquinoléine est formée sans passage par une dihydroisoquinoléine. C'est la modification apportée par **Pichet et Gams (B)** à la synthèse de *Bischler-Napieralski*.

Il est possible que le mécanisme de cette réaction passe par la formation intermédiaire d'une 1,3-oxazolidine, résultat de la réaction entre le dérivé monochloré de l'amide (substitution de OH de l'iminoalcool par un chlore sous l'action de l'oxychlorure de phosphore) et la fonction alcool.



8.1.3.3 À partir de 2-aryléthylamines et d'aldéhydes

Des imines sont produites lorsque les 2-aryléthylamines sont condensées avec des aldéhydes (aliphatiques ou aromatiques). Il se forme d'abord des imines qui se cyclisent, en milieu acide, en 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines. C'est la **synthèse de Pictet-Spengler** (schéma 8.12).

La réaction (A) s'apparente à une réaction de *Mannich*. La cyclisation fait intervenir un ion iminium et une attaque électrophile du cycle aromatique. Les oxydants doux classiques permettent le passage à la 3,4-dihydroisoquinoléine, puis à l'isoquinoléine. Le permanganate de potassium, en présence d'un éther-couronne, oxyde sélectivement le dérivé tétrahydro en dérivé 3,4-dihydro.

Les conditions expérimentales de cette synthèse ont permis de l'utiliser pour simuler des biosynthèses en conditions physiologiques (pH = 6, 25 °C) et de préparer des composés chiraux. Un exemple est donné (B) pour la préparation de l'acide 6,7-dihydroxy-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique à partir d'un dérivé chiral du tryptophane et d'acétaldéhyde. Un mélange de diastéréoisomères de configurations *cis* et *trans* est obtenu dans lequel l'isomère *cis* est prédominant à 95 %.

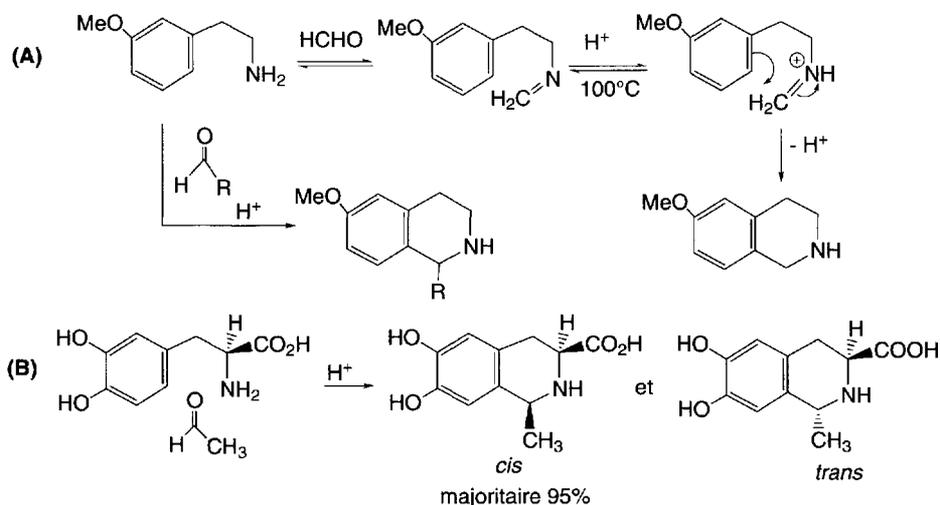
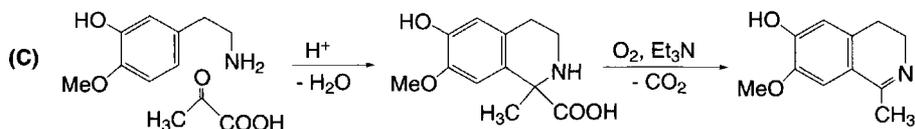


Schéma (8.12)

Ces réactions ne sont possibles que s'il existe un substituant électrodonneur, par exemple, un groupe méthoxy ou hydroxy en position *mé*ta sur le cycle benzénique, ce qui facilite la réaction avec l'imine protonée. Toutefois, les phénols peuvent conduire à un mélange de 5-hydroxy et 7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines.

L'aldéhyde peut être remplacé par l'acide pyruvique, mais la présence d'au moins un groupe hydroxy en position *mé*ta est alors nécessaire (C).



8.1.3.4 À partir d'homophthalaldéhyde

L'homophthalaldéhyde, préparé par ozonolyse de l'indène, et traité, soit par l'ammoniac (A), soit par un acide fort (B), soit par une amine primaire (C), soit par l'hydroxylamine (D) produit, respectivement, l'isoquinoléine, le sel de benzopyrylium, un sel de 2-alkyl ou 2-arylisquinoléinium, et l'isoquinoléine N-oxyde.

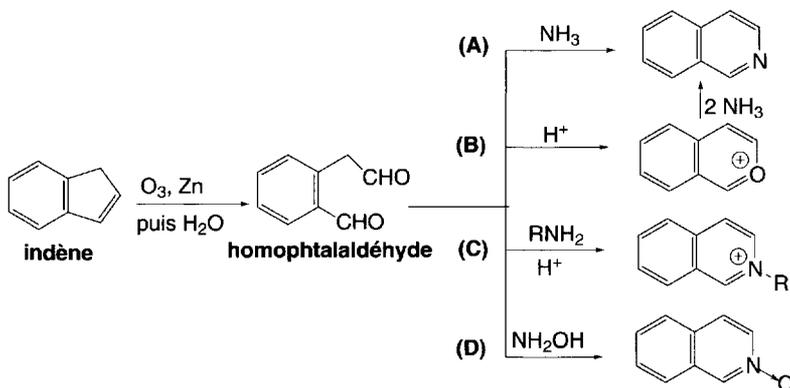


Schéma (8.13)

8.1.4 Acridines

8.1.4.1 À partir d'arylamine et d'aldéhyde

Deux molécules d'arylamine se condensent avec une molécule d'aldéhyde, en présence d'un acide fort. Les dérivés de bis-(*o*-aminophényl)méthane ainsi produits se cyclisent en dihydroacridines, selon un mécanisme encore mal élucidé. L'oxydation par le chlorure ferrique les transforme en acridines. C'est la **synthèse d'Ullmann**.

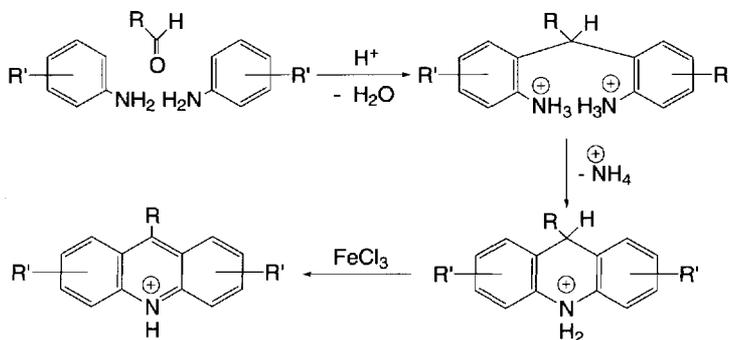


Schéma (8.14)

8.1.4.2 À partir de diarylamine et d'acide carboxylique

En présence d'acide de *Lewis* (AlCl_3 , ZnCl_2), les diarylamines réagissent avec les acides carboxyliques pour former des dérivés d'acridines substituées en position 9, selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique (A). La **synthèse de Bernthsen** constitue une variante par le remplacement des deux réactifs par une *o*-arylamino-phényl-cétone. Elle est cyclisée en acridine par les acides forts (B).

Le groupe acyle porté par l'un des deux cycles benzéniques peut être remplacé par un groupe carboxyle. Dans ce cas, la réaction conduit à une acridone (C).

Ces acides résultent d'une réaction entre un acide *o*-halobenzoïque et une arylamine, en milieu basique, et en présence de cuivre en poudre (D). Lorsqu'ils sont traités par l'oxychlorure de phosphore, les 9-chloroacridines sont produites (E).

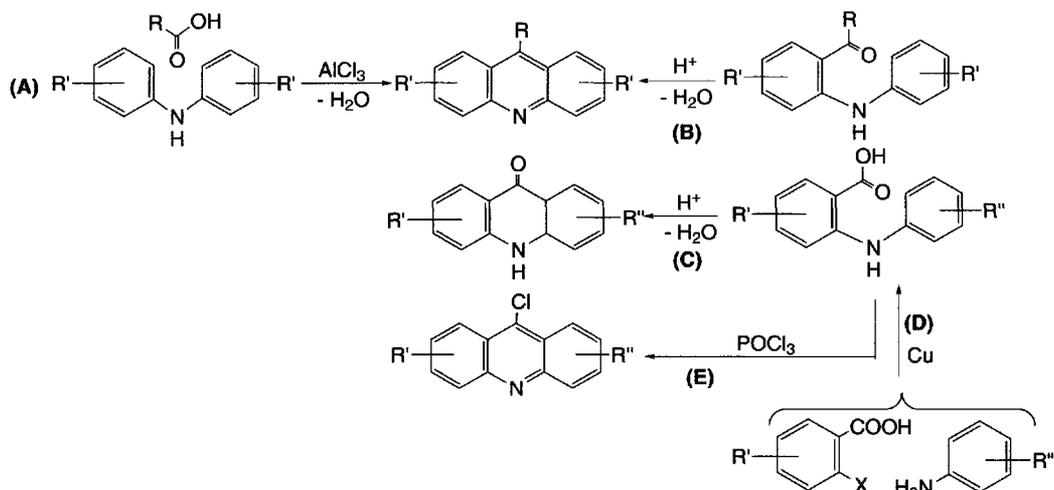


Schéma (8.15)

8.1.4.3 À partir d'azides

Les azides libèrent, par chauffage, une molécule d'azote, et un nitrene instable qui peut exister sous forme singulet ou triplet. Ces deux entités réagissent souvent différemment avec les doubles liaisons éthyléniques. Dans le cas d'un azide dérivé du diphenylméthane, la forme singulet conduit à un azépineindole, tandis que la forme triplet fournit une 9,10-dihydroacridine qui peut être oxydée en acridine.

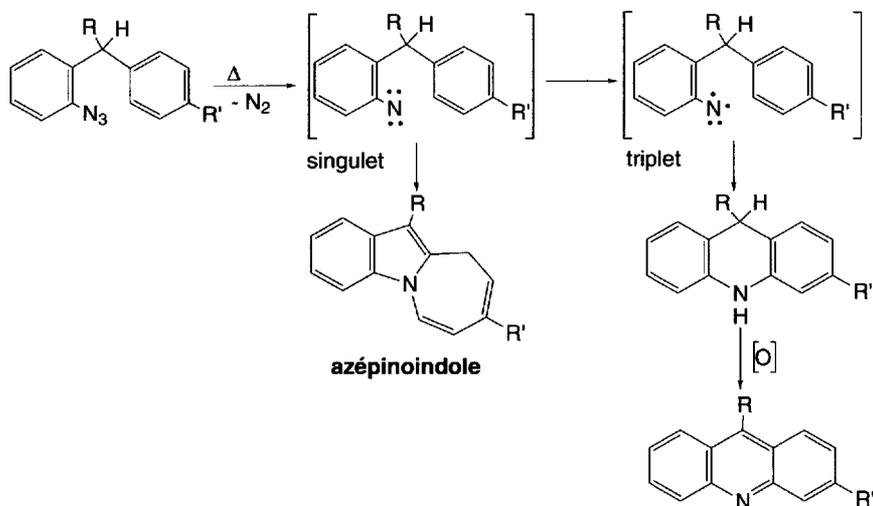


Schéma (8.16)

8.1.5 Phénanthridines

8.1.5.1 À partir de 2-aminobiphénylènes

Les aminobiphénylènes permettent, par 2 voies distinctes, l'accès aux phénanthridines.

La première voie consiste à les *N*-acyler par les chlorures d'acides en 2-acylamino-biphénylènes, puis à les cyclodéshydrater par un réactif, comme l'oxychlorure de phosphore (A).

La seconde voie (B) débute par le passage de la fonction amino à la fonction isocyanate au moyen du phosgène via un chlorure de carbamoyle, puis à cycliser le produit obtenu par l'acide polyphosphorique (PPA) en phénanthridone. Ce composé est alors traité par l'oxychlorure de phosphore (formation d'un iminochlorure à partir de l'iminoalcool), puis par le nickel de Raney, ce qui le transforme en acridine. L'utilisation du zinc ou de l'hydruire de lithium aluminium conduit à un résultat identique.

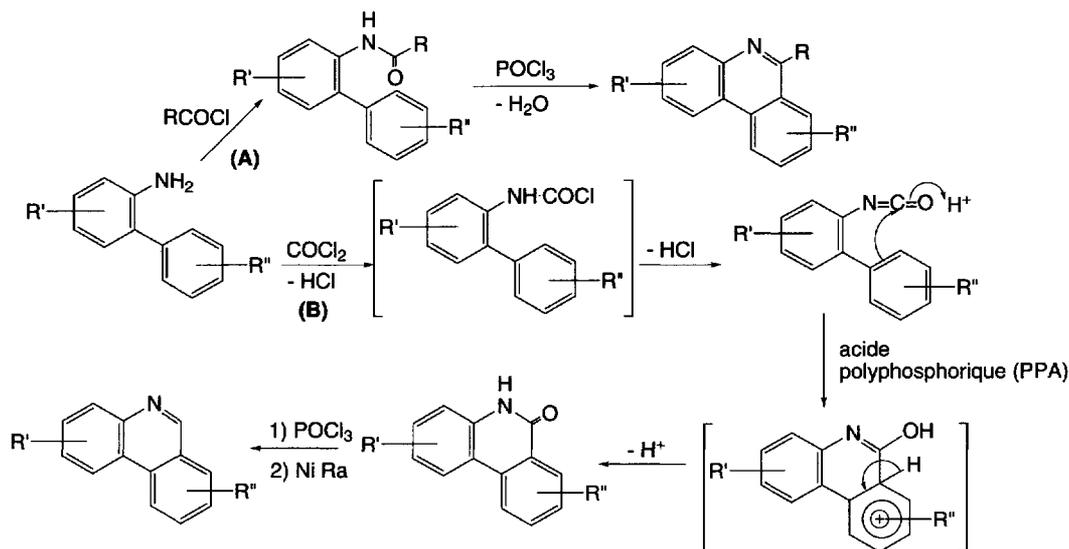
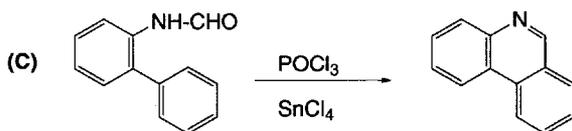


Schéma (8.17)

Une autre méthode consiste à cycliser le 2-formamidobiphénylène en phénanthridine par l'oxychlorure de phosphore, en présence de tétrachlorure d'étain (C).



8.1.5.2 À partir de *N*-phényliminobenzaldéhyde (base de Schiff)

L'imine formée à partir d'aniline et de benzaldéhyde est cyclisée en phénanthridine par photolyse.

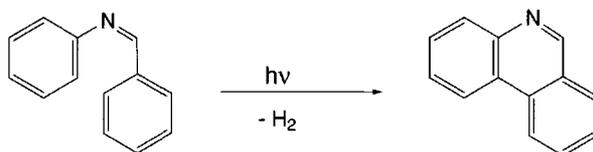


Schéma (8.18)

8.1.6 Sels de 1-benzopyrylium et sels de flavylium

8.1.6.1 À partir de phénols activés et de 1,3-dicétones, ou cétones α,β -insaturées

Les 1,3-dicétones symétriques réagissent facilement avec les phénols activés, comme le résorcinol, dans l'acide acétique contenant un peu de chlorure d'hydrogène. Un groupe hydroxyle réagit tandis que l'autre « active » la réaction par son effet électro-donneur.

Lorsque les 1,3-dicétones ne sont pas symétriques (A) et que la nature des substituants R et R' est peu différente (groupes méthyle et éthyle, par exemple), un mélange des sels des isomères est obtenu. Toutefois, si les deux groupes sont très différents, il est possible qu'un seul sel soit formé.

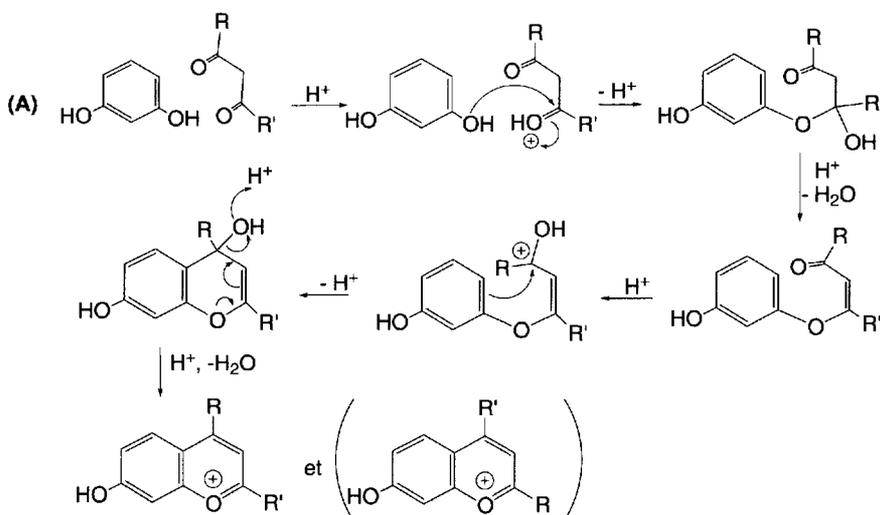
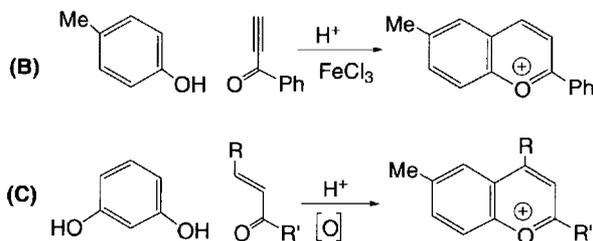


Schéma (8.19)

Dans ces réactions, la 1,3-dicétone peut être remplacée par une cétone α,β -insaturée (**B** et **C**). Dans ce cas, un oxydant comme le chlorure ferrique est nécessaire pour la dernière phase de la synthèse.



8.1.6.2 À partir d'acétophénone ou d'*o*-hydroxybenzaldéhyde et de cétones portant un groupe méthylène en α

L'acétophénone ou le salicylaldéhyde ($R = H$) se condense avec une cétone portant en α un groupe méthylène. La cétone α,β -insaturée qui en résulte se cyclise en milieu acide en sels de 1-benzopyrylium.

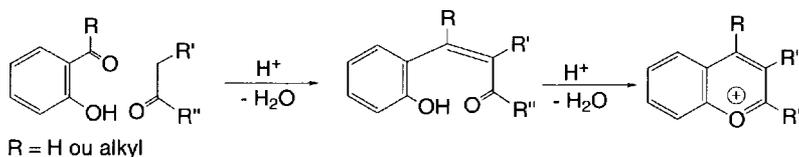


Schéma (8.20)

8.1.7 Chromanes

8.1.7.1 Par cyclisation de 1-halo ou 1-hydroxy-3-(*o*-hydroxyphényl)propane

Les 1-halo-3-(*o*-hydroxyphényl)propane et ses dérivés de substitution sur le cycle aromatique sont cyclisés en milieu basique en chromanes. Les alcools correspondants nécessitent la présence d'acide polyphosphorique ou d'acide sulfurique (dans l'acide acétique) pour un résultat identique.

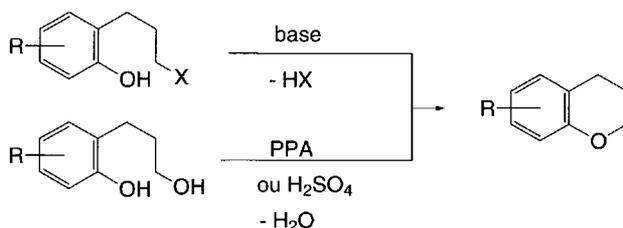


Schéma (8.21)

8.1.7.2 Par cyclisation du 1-chloro-3-phénoxypropane et du 1-bromo-3-(2-bromophénoxy)propane

Le 1-chloro-3-phénoxypropane et ses dérivés sont cyclisés en chromanes correspondants en présence d'acide de Lewis comme le tétrachlorure d'étain (A).

Le *n*butyllithium permet un échange halogène/métal avec l'atome de brome qui substitue le cycle aromatique du 1-bromo-3-(2-bromophénoxy)propane ce qui conduit à une alkylation intramoléculaire avec cyclisation en chromane (B).

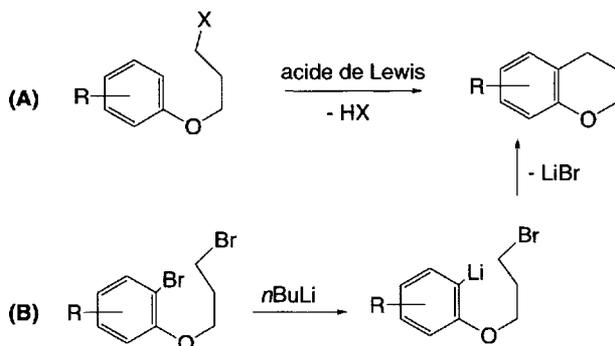


Schéma (8.22)

8.1.8 2H-chromènes ou chrom-3-ènes

8.1.8.1 À partir de salicyaldéhyde et de sels de phosphonium

Le bromure de triphénylvinylphosphonium réagit avec le sel de sodium de l'aldéhyde salicylique selon une réaction de *Michael*. Le composé formé se cyclise selon une réaction de *Wittig* intramoléculaire. L'élimination de l'oxyde de triphénylphosphine produit le chrom-3-ène.

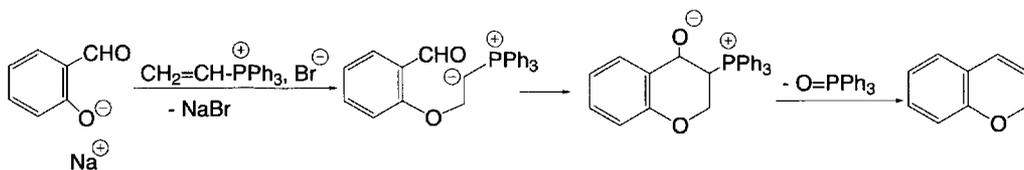


Schéma (8.23)

8.1.8.2 À partir d'éthers arylpropargyliques

Le réarrangement thermique des éthers arylpropargyliques, dans un solvant inerte, conduit aux chrom-3-ènes.

Un premier réarrangement sigmatropique [3,3] du composé de départ le transforme en un composé allénique, puis en un *o*-quinométhane, suite à un nouveau réarrangement sigmatropique [1,3]. Enfin, une électrocyclisation fournit le chrom-3-ène.

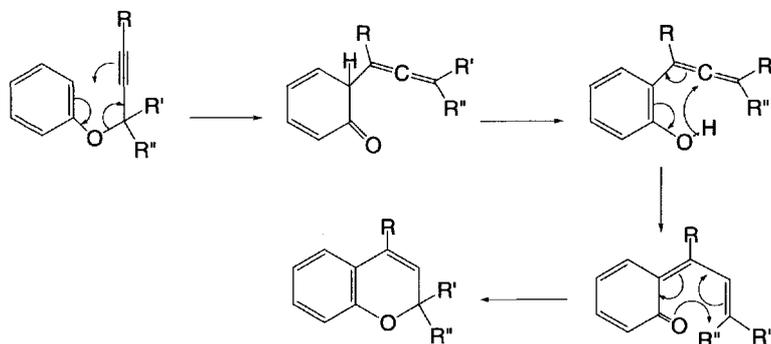


Schéma (8.24)

8.1.8.3 À partir de sels de flavylum

Dans la plupart des cas, les sels de flavylum sont réduits par l'hydruide de lithium aluminium en chrom-2-ènes (A).

Si le sel de flavylum porte un substituant méthoxy en position 3, la réduction conduit au chrom-3-ène correspondant (B).

Par ailleurs, l'addition d'une amine secondaire sur le sel de flavylum a aussi pour résultat la formation d'un mélange des deux chromènes isomères (C).

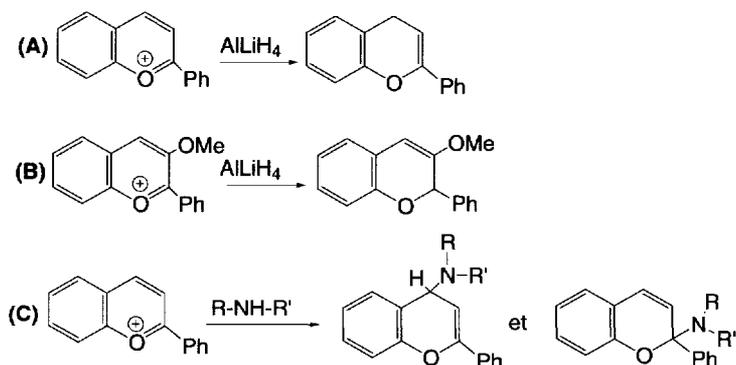


Schéma (8.25)

8.1.8.4 À partir d'*o*-cinnamylphénols

La cyclodéshydrogénation d'*o*-cinnamylphénols par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoinone (DDQ) dans le benzène est une autre méthode d'accès au chrom-3-ènes. Toutefois, la nature des substituants en position γ par rapport au cycle a une influence sur le rendement réactionnel. Si R = H et R' = phényl, les rendements sont excellents.

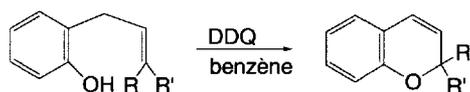


Schéma (8.26)

8.1.8.5 À partir de phénol et de composés carbonyles α,β -insaturés

En milieu basique, le phénol s'additionne sur les composés carbonyles α,β -insaturés, et plus particulièrement les aldéhydes, selon une réaction d'addition de *Michael*, en formant un chrom-3-ène, après cyclisation.

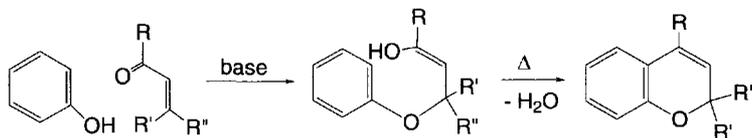


Schéma (8.27)

8.1.8.6 À partir de chromones

L'addition d'un organomagnésien sur une chromone disubstituée en position 2 conduit, après hydrolyse, à un chroman-4-ol. Le chrom-3-ène résulte d'une déshydratation en milieu acide.

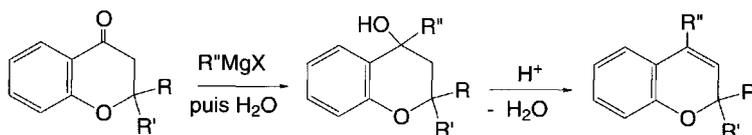


Schéma (8.28)

8.1.9 4H-chromènes ou chrom-2-ènes

8.1.9.1 À partir de bromures d'*o*-acyloxybenzyles

En présence d'un excès d'ylure de phosphore, les bromures d'*o*-acyloxybenzyles sont cyclisés en chrom-2-ènes. Il se forme un sel de phosphonium par alkylation de l'ylure. Ce sel se transforme en un nouvel ylure en présence d'un excès d'ylure de phosphore. Une réaction de *Wittig* intramoléculaire entraîne la cyclisation avec formation d'une bétaine. L'oxyde de triphénylphosphine est éliminé pour donner finalement le chrom-2-ène.

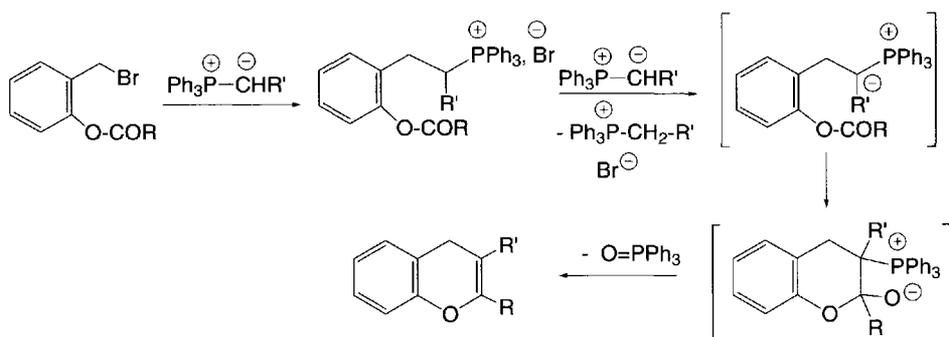


Schéma (8.29)

8.1.9.2 À partir de dérivés de 3-(2-hydroxyphényl)propan-1-one

Les dérivés de 3-(2-hydroxyphényl)propan-1-one se cyclisent en milieu acide en chrom-2-ènes.

Le dérivé disubstitué par deux groupes phényles (1,3-diphényl-3-(2-hydroxyphényl)propan-1-one) peut être obtenu à partir de la coumarine par addition de bromure de phénylmagnésium.

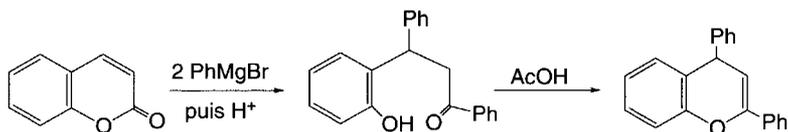


Schéma (8.30)

8.1.10 Coumarines

8.1.10.1 À partir d'un phénol et d'un acide ou ester β -cétonique

C'est la **synthèse de Von Pechmann**.

L'acétoacétate d'éthyle réagit avec le résorcinol, en milieu acide (acide sulfurique), en formant la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine (A).

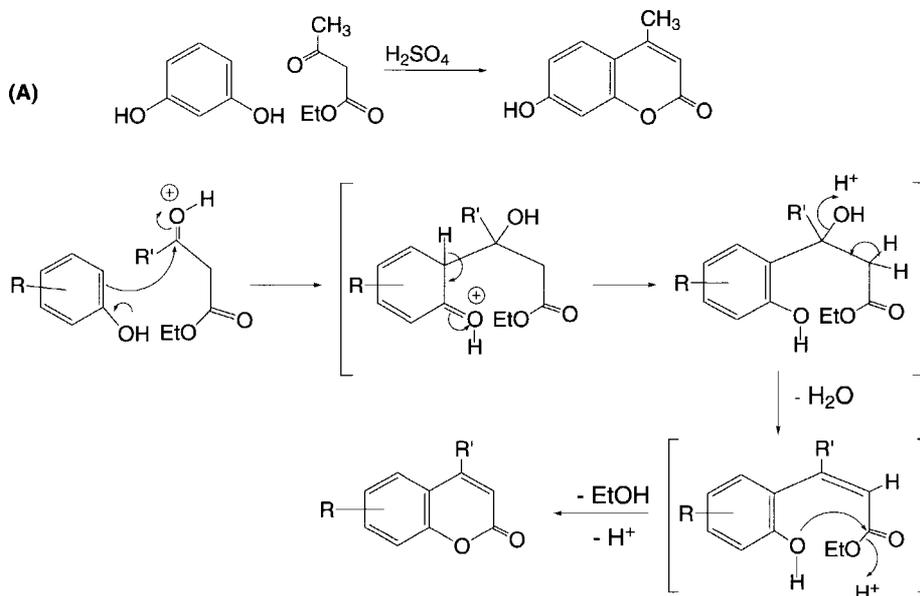


Schéma (8.31)

Le phénol réagit difficilement dans ces conditions.

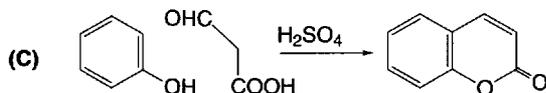
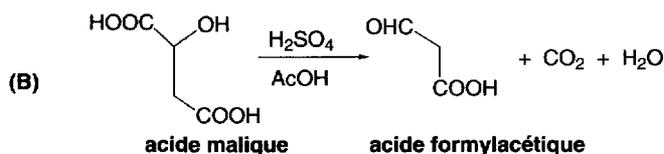
L'acide sulfurique peut être remplacé dans cette réaction par l'acide fluorhydrique, l'acide polyphosphorique, l'acide trifluoroacétique, ou le trichlorure d'aluminium (avec un faible rendement).

La présence de substituants électrodonneurs sur le phénol active la réaction et, inversement, avec les substituants électroaccepteurs. Dans ce dernier cas, il est préférable de les introduire sur le cycle benzénique (par des réactions de substitution électrophile classiques), après cyclisation de la coumarine. Les substituants de l'ester β -cétonique peuvent être très variés et ont peu d'influence sur la réaction.

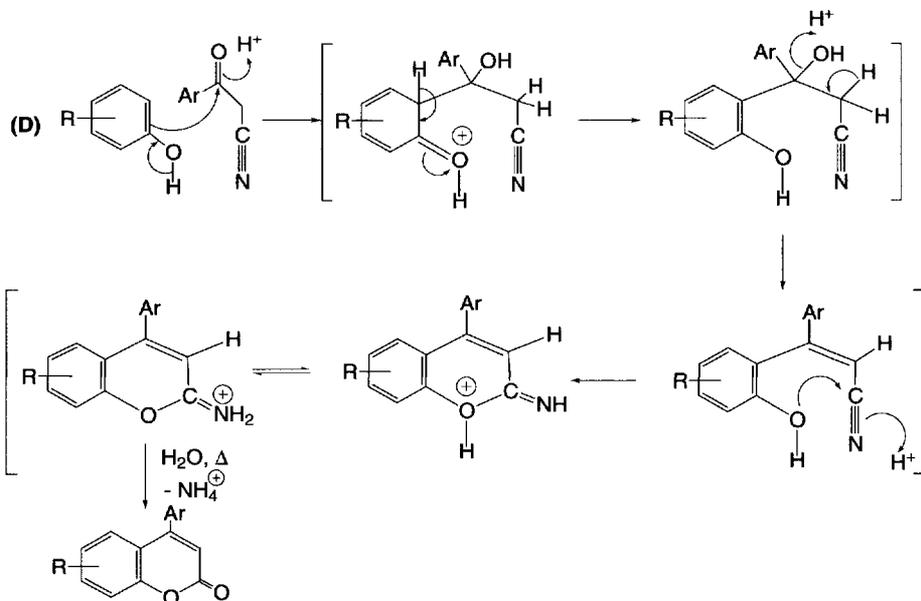
La synthèse débute par une substitution électrophile aromatique du phénol. Il se forme un β -hydroxyester qui est déshydraté par le milieu acide. Il se cyclise en coumarine en perdant une molécule d'alcool.

L'utilisation de composés 1,3-dicarbonylés substitués en position 2 conduit à des coumarines substituées en position 3.

Les coumarines non substituées en positions 3 et 4 peuvent être préparées à partir d'acide malique (B). Ce diacide est décomposé, dans l'acide acétique, par l'acide sulfurique, en libérant l'acide formylacétique qui réagit avec le phénol, substitué ou non (C).



La synthèse de quelques coumarines a aussi été effectuée à partir de phénols et de nitriles β -cétoniques (D).



8.1.10.2 À partir d'*ortho*-hydroxybenzaldéhydes

Deux méthodes de synthèse des coumarines utilisent comme composés de départ des *o*-hydroxybenzaldéhydes. L'une est basée sur la réaction de *Knoevenagel* et l'autre sur la réaction de *Perkin*. La seconde est moins employée car elle nécessite des conditions expérimentales assez vigoureuses qui peuvent conduire à la formation de produits secondaires.

Divers composés comme l'acide malonique et ses esters (A), le malononitrile (B), les benzoylacétates, certains amides comme l'acide benzamidoacétique, réagissent avec l'*o*-hydroxybenzaldéhyde, ou ses dérivés substitués, selon le mécanisme classique de la réaction de *Knoevenagel*, en présence d'une base. La cyclisation s'effectue ensuite par élimination d'une molécule d'eau, pour les acides, ou une molécule d'alcool, pour les esters. Dans le cas des nitriles, il se forme d'abord un iminoéther cyclique qui est hydrolysé par la présence d'acide chlorhydrique. La pipéridine est la base la plus utilisée. Le solvant est, dans la plupart des cas, l'acide acétique ou un alcool.

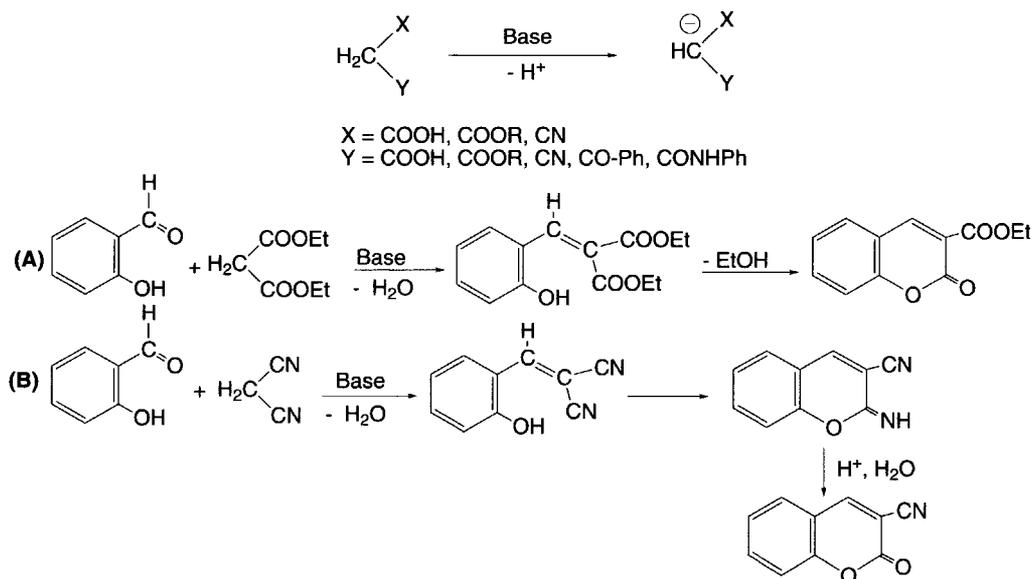
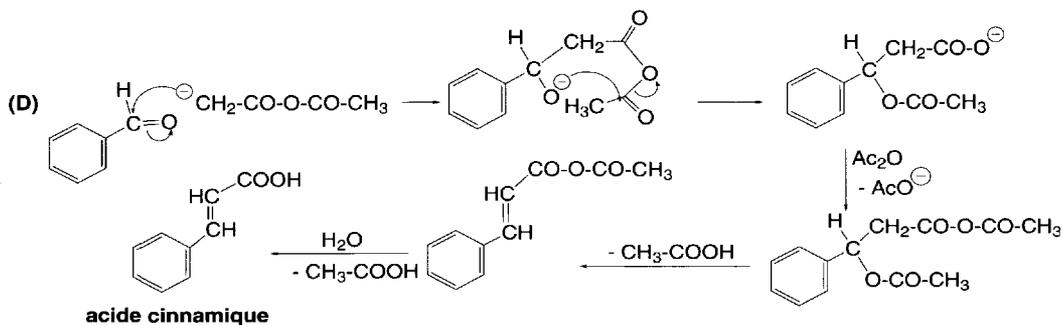
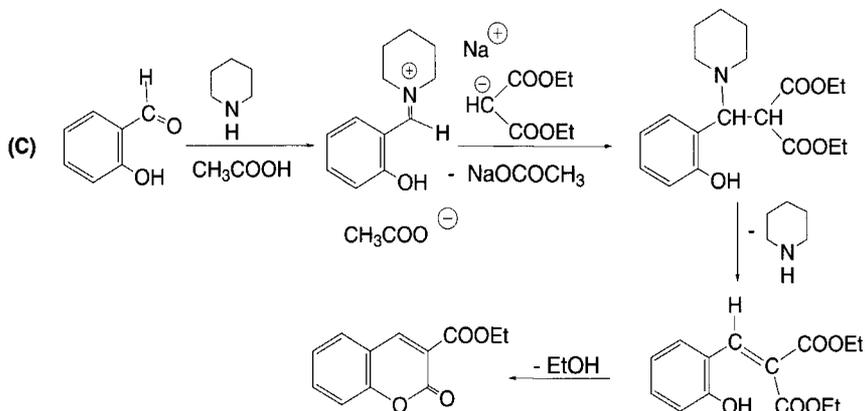


Schéma (8.32)

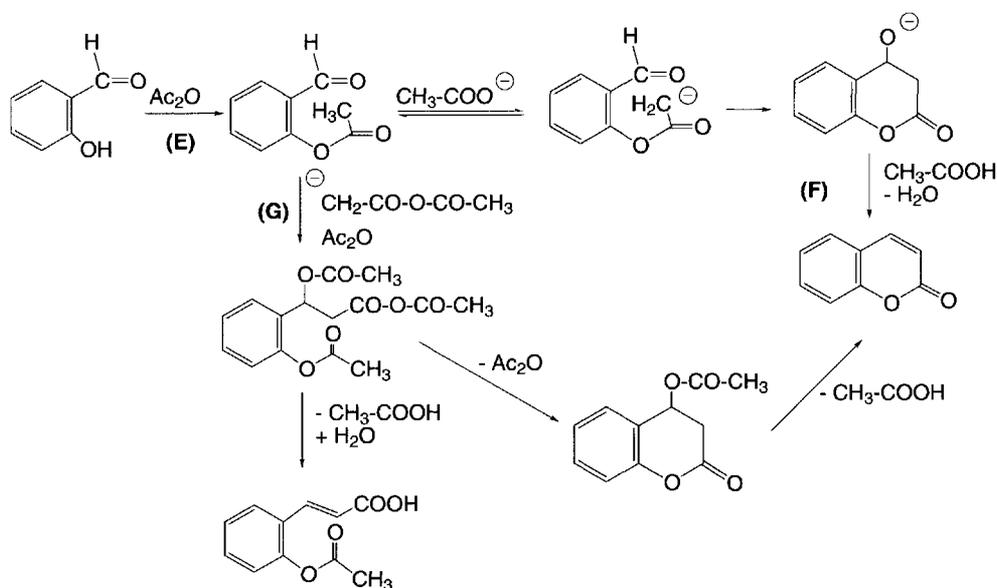
Dans le cas du malonate d'éthyle et lorsque la pipéridine ou une amine secondaire sert de catalyseur, un autre mécanisme a été proposé. L'aldéhyde forme d'abord un ion iminium avec l'amine. Cet ion est alors attaqué par le carbanion issu du malonate. Le composé formé élimine une molécule de pipéridine pour donner l'*o*-hydroxybenzylidènemalonate d'éthyle qui se cyclise en coumarine (C).

La réaction de *Perkin* consiste à faire réagir le benzaldéhyde avec l'anhydride acétique, en présence d'acétate de sodium, pour synthétiser l'acide cinnamique (**D**).



Cette réaction appliquée à l'*o*-hydroxybenzaldéhyde donne accès à la coumarine.

Le *o*-hydroxybenzaldéhyde est d'abord *O*-acylé par l'anhydride d'acide (**E**). Un carbanion peut ensuite être obtenu sous l'action du sel de sodium, ce qui conduit à une attaque nucléophile du carbonyle de l'aldéhyde avec formation d'un alcool. La déshydratation conduit à la coumarine. En fait, le dérivé *O*-acylé mis en présence d'acétate de sodium ne fournit que des traces de coumarine (**F**). C'est pourquoi un autre mécanisme a été envisagé (**G**). L'aldéhyde *O*-acétylé réagit avec l'anhydride acétique selon le mécanisme classique de la réaction de *Perkin* pour donner un alcool acylé. Le composé obtenu élimine une molécule d'acide acétique pour former un dérivé de l'acide cinnamique (isolé dans ces réactions), ou se cyclise, par élimination d'une molécule d'anhydride acétique, avant une nouvelle élimination d'une molécule d'acide acétique, ce qui produit la coumarine.



8.1.11 Chromones, flavones et isoflavones

Les flavones, et isoflavones, sont des chromones substituées respectivement en position 2, ou 3, par un groupe phényle substitué ou non.

8.1.11.1 À partir d'*o*-hydroxyacétophénone

La réaction de *Claisen* effectuée entre un ester et un *o*-hydroxyacétophénone (A) portant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle fournit une 1,3-dicétone qui se cyclise en milieu acide en chromone. Avec le propanoate d'éthyle, la réaction de *Claisen* s'effectue en présence de sodium. La 1,3-dicétone est rarement isolée et la cyclisation en 2-éthylchromone nécessite la présence d'acide chlorhydrique.

Avec l'oxalate d'éthyle (B), le même type de réaction conduit d'abord à un ester 1,3-dicétonique qui est cyclisé en ester éthylique de l'acide chromone-2-carboxylique. L'ester a une propriété particulière, celle d'être facilement transestérifié. Ainsi, l'action du méthanol en présence d'acide sulfurique, le transforme en ester méthylique, à 0 °C. Il est cyclisé dans le méthanol additionné d'acide chlorhydrique, à l'ébullition.

Afin d'obtenir les composés 1,3-dicétoniques nécessaires à la cyclisation en chromone, un réarrangement connu sous le nom de **réarrangement de Baker-Venkataraman** (C) peut être mis en œuvre.

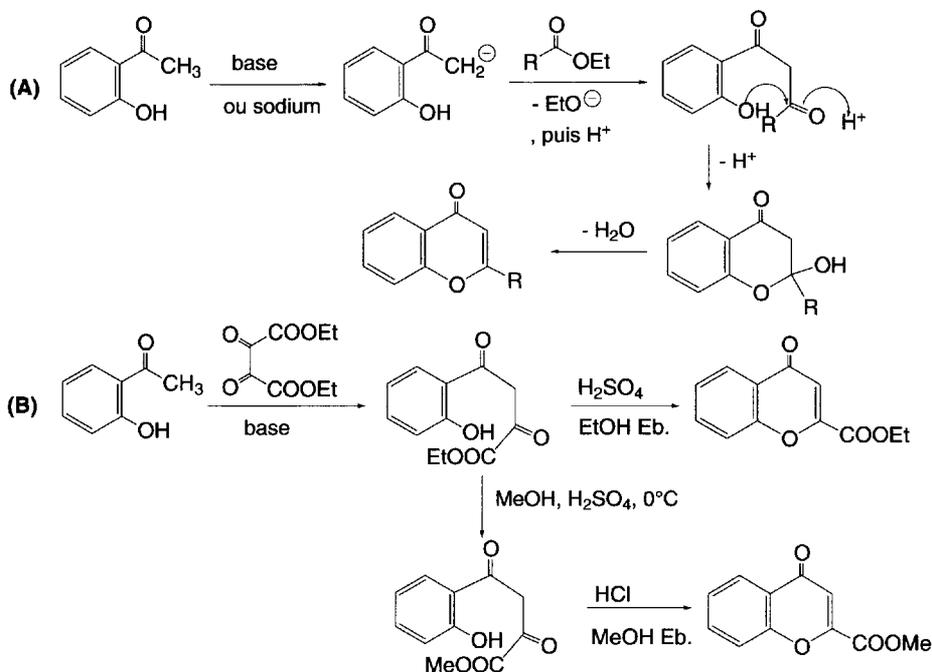
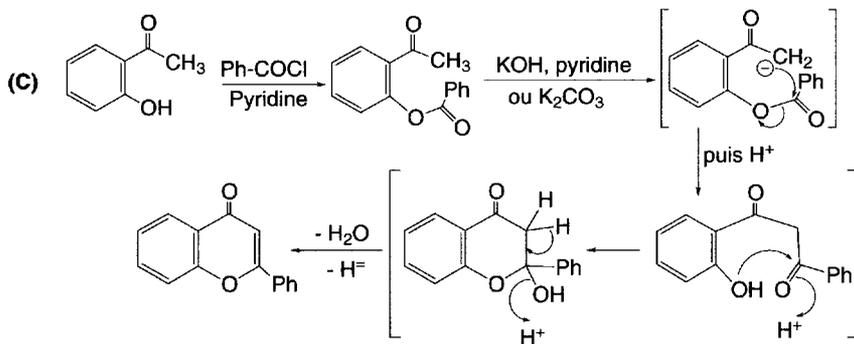


Schéma (8.33)

La réaction (C) débute par la *O*-acylation du groupe hydroxy phénolique par un chlorure d'acide, en présence de pyridine. L'ester ainsi formé est ensuite soumis à l'action de l'hydroxyde de potassium, dans la pyridine, ce qui forme un carbanion par déprotonation du groupe méthyle de l'acétophénone. Ce carbanion attaque alors le groupe carbonyle de la fonction ester selon une réaction intramoléculaire, ce qui conduit à la 1,3-dicéto. Il suffit ensuite de la cycliser en milieu acide pour obtenir la chromone.



La **synthèse de Kostanecki-Robinson (D)** des chromones et flavones a été beaucoup utilisée en raison de la possibilité de l'appliquer à divers dérivés d'*o*-hydroxya-

cétophénone portant des groupes alkyles, acyles, alcoxy, halogéno, nitro, cyano, entre autres. Elle consiste à chauffer ces composés en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium, comme dans la réaction de *Perkin*. Elle conduit à un dérivé de chromone disubstituée, en position 2, par un groupe méthyle, et en position 3, par un groupe acétyle. Ce dernier peut être retiré par hydrolyse.

La réaction se fait via un réarrangement de *Baker-Venkataraman*.

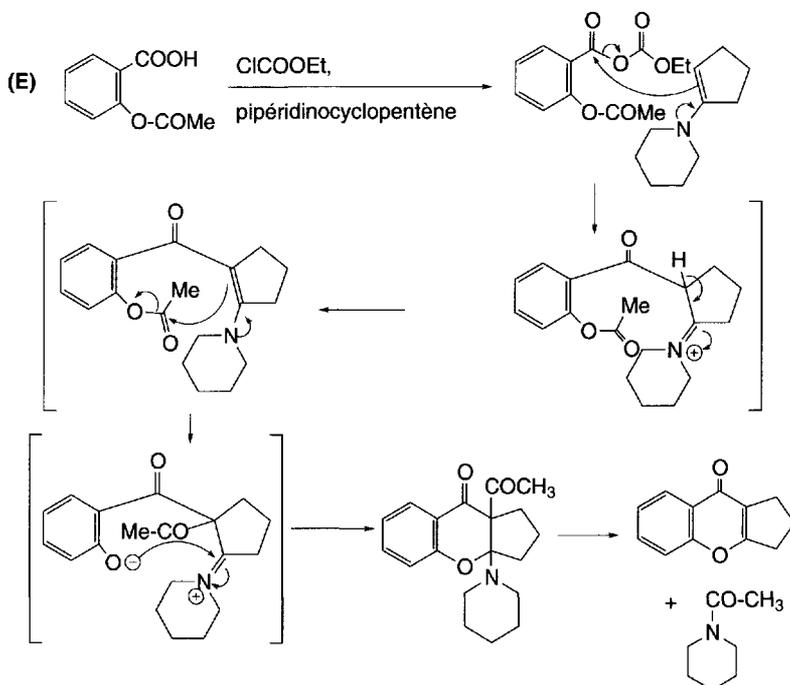
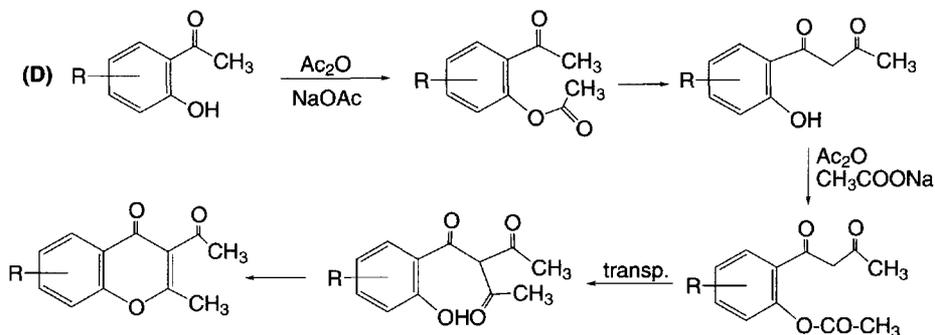


Schéma (8.34)

8.1.11.2 À partir de l'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est d'abord traité par le chloroformiate d'éthyle en présence de pipéridinocyclopentène et de triéthylamine (schéma 8.34 (E)). La fonction acide est transformée en cétone α,β -insaturée. Une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire conduit à une cyclisation en un dérivé de 2,3-dihydrochromone. L'élimination de *N*-acétylpipéridine permet d'accéder à une chromone accolée à un cyclopentane.

8.1.11.3 À partir de phénol et d'acétylacétate d'éthyle

Lorsqu'un mélange de phénol et d'acétylacétate d'éthyle est chauffé à haute température, en milieu acide, la 2-méthylchromone est formée à côté de 3-méthylcoumarine. Le mécanisme le plus souvent donné pour la synthèse de la chromone est indiqué ci-dessous, mais il est controversé. C'est la **synthèse de Simonis et von Pechmann**.

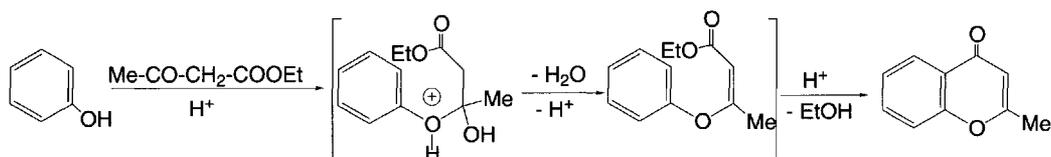


Schéma (8.35)

8.1.11.4 À partir de phénol et d'esters α,β -insaturés

En milieu basique, le phénol s'additionne sur les esters α,β -insaturés. Le composé qui en résulte peut être cyclisé en milieu acide. Un exemple est donné avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle.

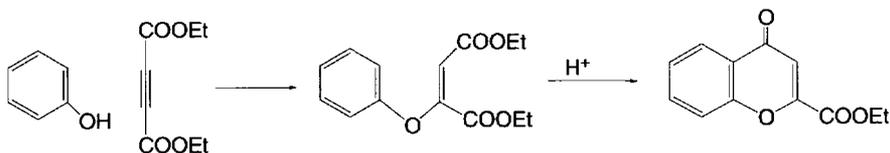


Schéma (8.36)

8.1.11.5 À partir d'autres hétérocycles

Les 2-aryl-2*H*-chromènes et 2-aryl-4*H*-chromènes sont oxydés par le permanganate de potassium en flavones.

Les sels de flavylium traités par le nitrate de thallium(III) dans le méthanol sont transformés en flavones.

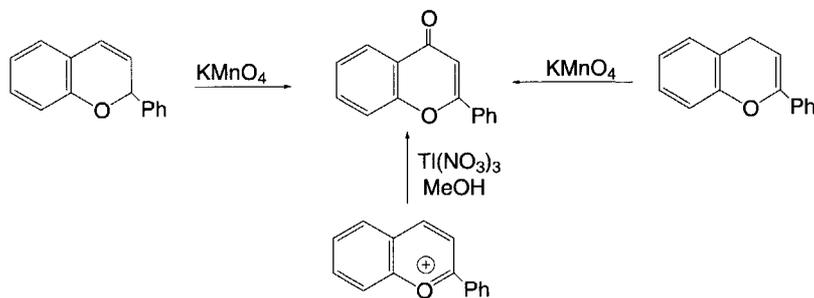


Schéma (8.37)

De nombreuses autres synthèses spécifiques de chromones ont été effectuées à partir de coumarines, de furanones, et de benzofuranes, entre autres.

8.1.11.6 Synthèse d'isoflavones à partir de 2'-hydroxychalcones

Les 2'-hydroxychalcones sont cyclisées en isoflavones en présence de nitrate de thallium (III). La réaction se fait via l'isomérisation de l'énolate intermédiaire, sous l'action d'une molécule de méthanol. Un acétal est formé. Son attaque par l'hydroxyle phénolique en position 2' produit un isoflavane. Par élimination d'une molécule de méthanol, l'isoflavone est obtenue.

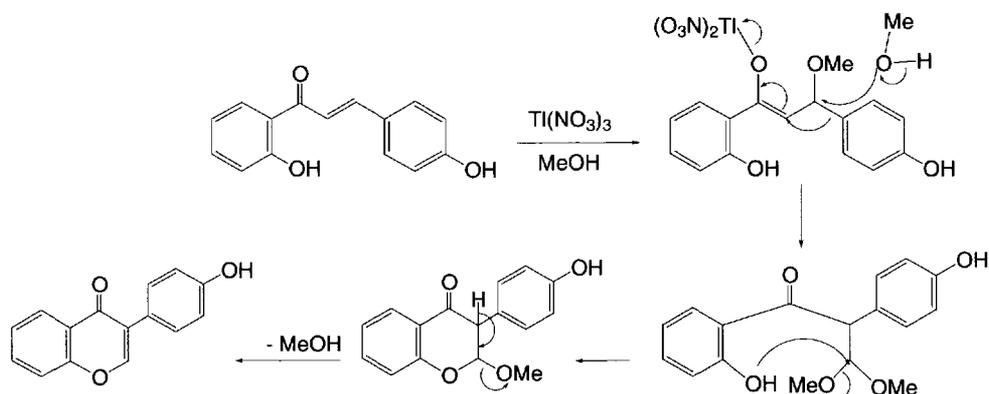


Schéma (8.38)

8.1.12 Chromanes et isochromanes

8.1.12.1 À partir de 1-chloro-3-phénoxypropane

Par une réaction de *Friedel et Crafts* intramoléculaire, en présence de tétrachlorure d'étain, le 1-chloro-3-phénoxypropane est cyclisé en chromane (A).

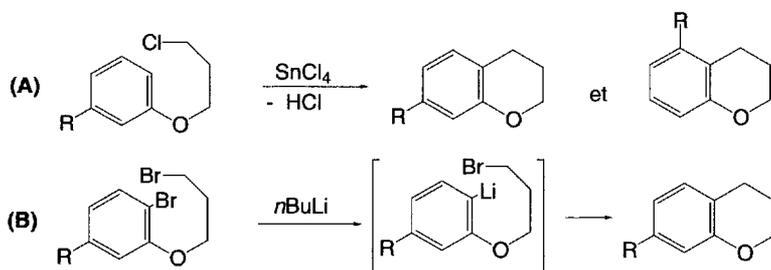


Schéma (8.39)

Cette réaction étant peu régiosélective lorsque le groupe phényle porte un substituant supplémentaire, il est plus intéressant dans ce cas d'utiliser un dérivé lithié en *ortho* du groupe phénoxy obtenu par échange brome-métal, par action du *n*butyllithium (B).

8.1.12.2 À partir de 1-halo ou 1-hydroxy-3-(*o*-hydroxyphényl)propane ou leurs dérivés

Les dérivés halogénés sont cyclisés par les bases, tandis que les dérivés alcooliques nécessitent des acides comme l'acide sulfurique ou l'acide polyphosphorique.

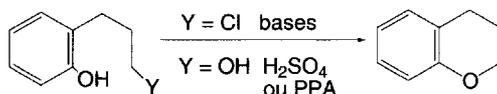


Schéma (8.40)

8.1.12.3 À partir de 2-phényléthanol

L'isochromane résulte de la réaction du 2-phényléthanol avec le formaldéhyde en présence de chlorure d'hydrogène.

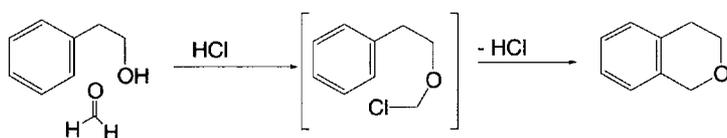


Schéma (8.41)

8.1.13 Chroman-4-ones

La méthode la plus utilisée pour préparer ces composés consiste à cycliser, en milieu acide, les *o*-hydroxyphényl cétones α,β -insaturées. L'accès à ces composés résulte d'un réarrangement de Fries appliqué aux esters en présence de trichlorure d'aluminium. Les esters sont préparés par action des chlorures d'acides α,β -insaturés sur les phénols en présence de chlorure d'aluminium. (Nota : le mécanisme du réarrangement de Fries n'est pas clairement élucidé.)

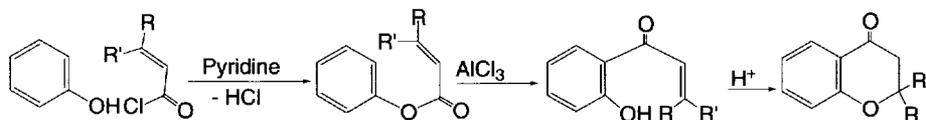


Schéma (8.42)

8.1.14 Xanthènes et sels de xanthylum

La méthode la plus simple pour préparer le xanthène est la déshydratation du 2,2'-dihydroxydiphénylméthane par chauffage.

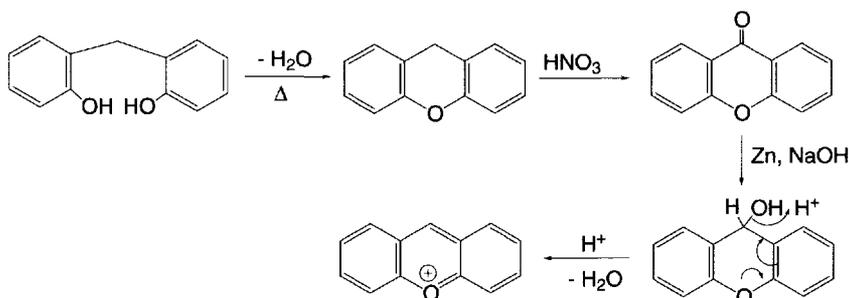


Schéma (8.43)

L'oxydation par l'acide nitrique conduit à la xanthone. Sa réduction par le zinc en présence de soude forme un alcool qui est transformé en sel de xanthylum par l'acide chlorhydrique.

8.2 Propriétés chimiques

a. Caractère aromatique de la quinoléine et de l'isoquinoléine

La quinoléine et l'isoquinoléine sont des composés bicycliques hétéroaromatiques qui dérivent du naphthalène par l'échange d'un groupe méthyne par un atome d'azote (énergie de résonance de la quinoléine : 222 kJ.mol⁻¹). Cet échange, s'il conserve les propriétés aromatiques, conduit à une dissymétrie sur le plan électronique qui s'exprime dans les différentes formes limites (schéma 8.44). Celles qui affectent l'aromaticité du cycle « benzénique » (**E** pour la quinoléine, et **D'** pour l'isoquinoléine) sont minoritaires.

L'azote est presque toujours porteur d'une charge négative (formes limites **C**, **D**, et **E** pour la quinoléine et **C'**, **D'** pour l'isoquinoléine) : les carbones du cycle pyridinique ont des densités électroniques plus faibles que celles des carbones du cycle benzénique accolé. Toutefois, elles sont supérieures à celles des carbones de la pyridine.

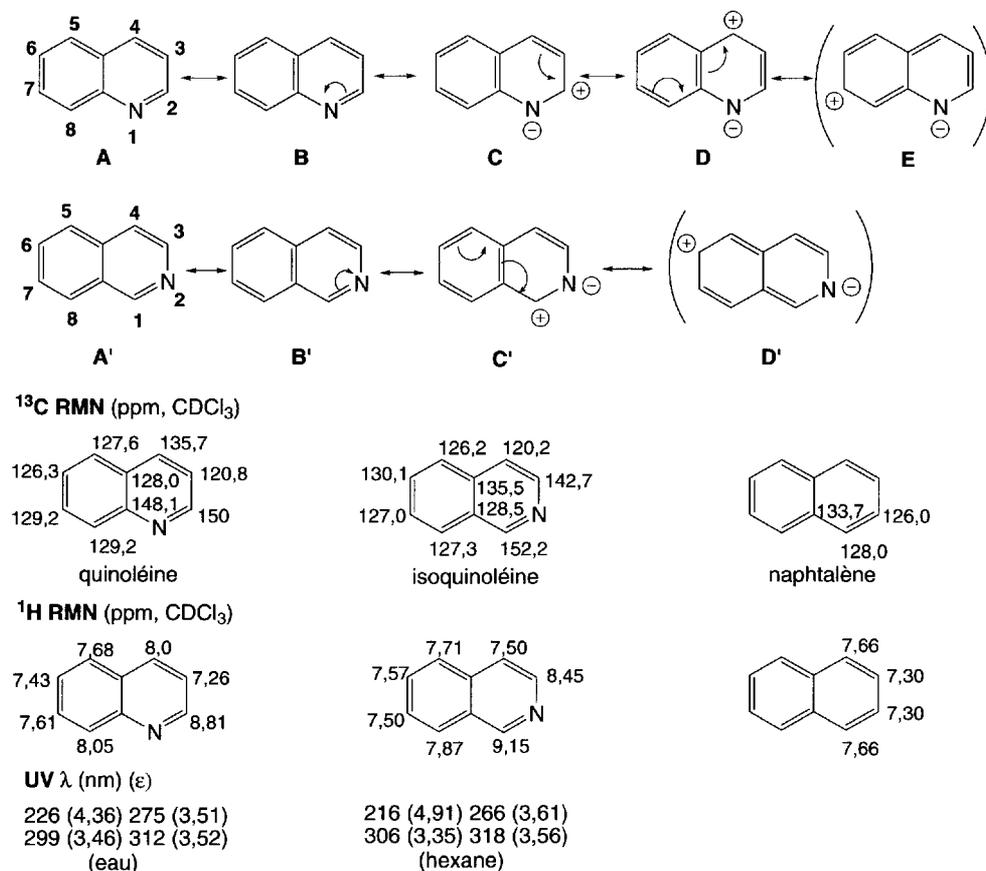


Schéma (8.44)

On peut donc en déduire que les réactions avec des **réactifs électrophiles seront plutôt orientées vers les carbones « benzéniques » (et plus particulièrement en positions 5 et 8)** mais la protonation de l'azote, diminue leur vitesse. Toutefois, elles se feront plus rapidement qu'avec la pyridine, mais moins vite qu'avec le benzène. La bromation et la nitration en position 3 sur le cycle pyridinique ne sont pas des réactions de substitutions électrophiles aromatiques, mais des réactions d'additions-éliminations.

Les réactions des **réactifs nucléophiles sont orientées vers les carbones en α (position 2) et γ (position 4) de l'azote du cycle « pyridinique » pour la quinoléine, et seulement en position 1 pour l'isoquinoléine.**

En observant les données physicochimiques de la quinoléine, de l'isoquinoléine et du naphthalène, on remarque de nombreuses analogies liées à la similitude de leurs structures (schéma 8.44).

b. Caractère aromatique des sels de quinoléinium et de benzopyrylium

Les formes limites des sels de quinoléinium, et de benzopyrylium, sont semblables (schéma 8.45). La présence de charges positives sur l'azote ou l'oxygène affecte les densités électroniques de tous les carbones. Ainsi, en RMN¹H, les déplacements chimiques ont tous des valeurs plus élevées que celles observées pour les protons correspondants de la quinoléine. Elles sont variables selon la nature du sel et le groupe lié à l'azote.

Les positions 2 et 4 ont des densités électroniques particulièrement faibles, ce qui rend **les attaques des réactifs nucléophiles, plus faciles, comparées à celles effectuées sur la quinoléine.**

Les réactions les plus importantes des sels de benzopyrylium sont **les additions de nucléophiles.**

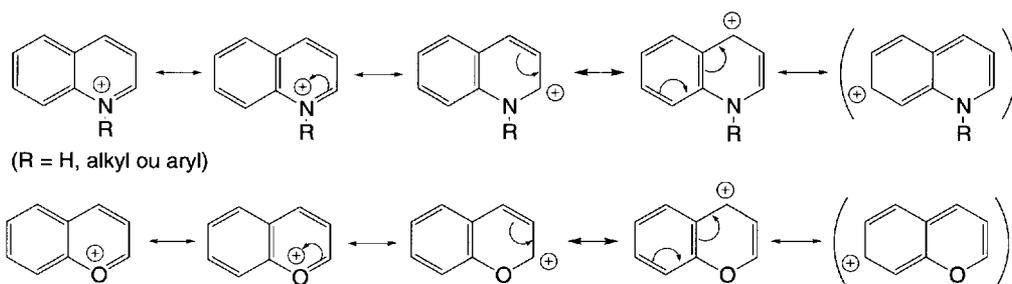


Schéma (8.45)

8.2.1 Quinoléines et isoquinoléines

Les réactions de la quinoléine et de l'isoquinoléine sont en rapport direct avec celles qui caractérisent les structures de base qui les constituent, benzène et pyridine. Ainsi, les réactions qui se font facilement avec le benzène, et avec difficultés avec la pyridine, seront orientées vers le cycle benzénique, et *vice versa*.

8.2.1.1 Actions des réactifs électrophiles sur l'azote

Comme la pyridine, la quinoléine et l'isoquinoléine sont des bases dont les **pKa sont 4,94**, et **5,40** très proches de celui de la pyridine (pKa = 5,23). Elles se comportent comme la pyridine vis-à-vis des acides forts, des halogénures d'alkyles, des halogénures d'acides, des acides de Lewis, des sels métalliques... (§ 6.2.1.1). Elles forment aussi des sels quaternaires et des *N*-oxydes (§ 8.2.2 et 8.2.3).

8.2.1.2 Actions des réactifs électrophiles sur les carbones des cycles

Ces réactions qui se font plus facilement avec le benzène qu'avec la pyridine affectent préférentiellement le cycle benzénique de la quinoléine ou de l'isoquinoléine. **La quinoléine est attaquée en position 5, puis en position 8, et enfin, en position 7 ou 3. L'isoquinoléine est attaquée en position 5 ou en position 8.**

a. Échange de protons

Dans des conditions douces, ces échanges se font en **position 2 pour la quinoléine**, et **en position 1 pour l'isoquinoléine** (en α de N). Le mécanisme de ces échanges passe par la **formation intermédiaire d'un zwitterion**.

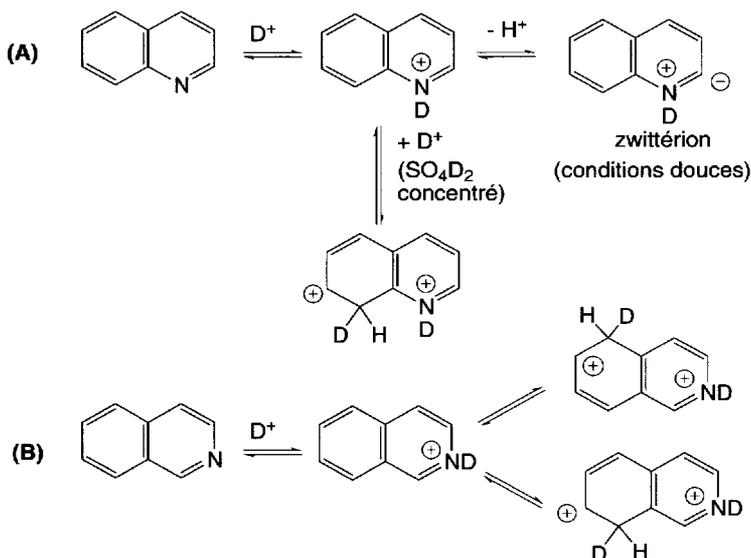


Schéma (8.46)

Avec l'acide sulfurique concentré, il y a d'abord protonation de l'azote de la quinoléine, puis échanges de protons sur le carbone 8 (A), puis sur les carbones 5 et 6.

Dans les mêmes conditions, l'échange se fait plus rapidement en position 5 qu'en position 8 avec l'isoquinoléine (B).

b. Nitration

L'acide nitrique, en présence d'acide sulfurique, à 0 °C, conduit, **avec la quinoléine, à un mélange de 5 et 8-nitroquinoléines** (en quantités équivalentes) (A). La protonation de l'azote par l'acide sulfurique favorise la réaction de substitution électrophile sur le cycle benzénique. Dans les mêmes conditions, l'isoquinoléine fournit les 5- et 8-nitroisoquinoléines dans un rapport de 8 en faveur du dérivé 5-nitro (B).

En conditions plus douces, l'acide nitrique, en présence d'anhydride acétique, réagit en formant de petites quantités de dérivé 3-nitré (C) par un mécanisme d'addition-élimination.

L'ion quinoléinium réagit 10^6 fois plus vite que l'ion pyridinium.

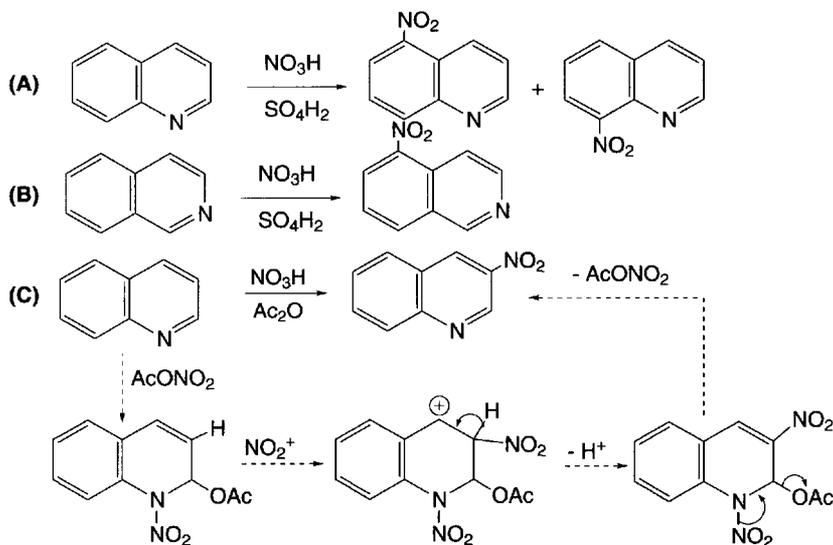


Schéma (8.47)

c. Halogénéation

Selon les conditions expérimentales utilisées, les halogénations conduisent à des résultats variés qui résultent de mécanismes différents : substitution électrophile aromatique ou addition-élimination.

En présence d'acide sulfurique, la quinoléine est bromée en présence de sulfate d'argent, en position 5 ou 8, en proportions égales (A). Si la réaction est effectuée en présence de chlorure d'aluminium, il se forme d'abord un complexe avec l'azote qui crée un empêchement stérique à la bromation en position 8. Dans ces conditions, seul, l'isomère 5-bromé est formé (B).

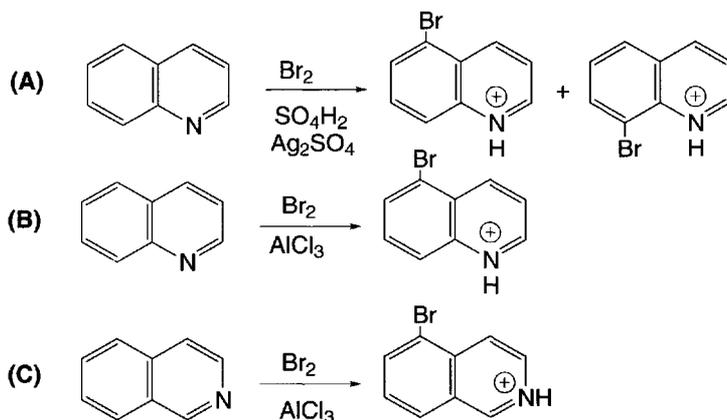
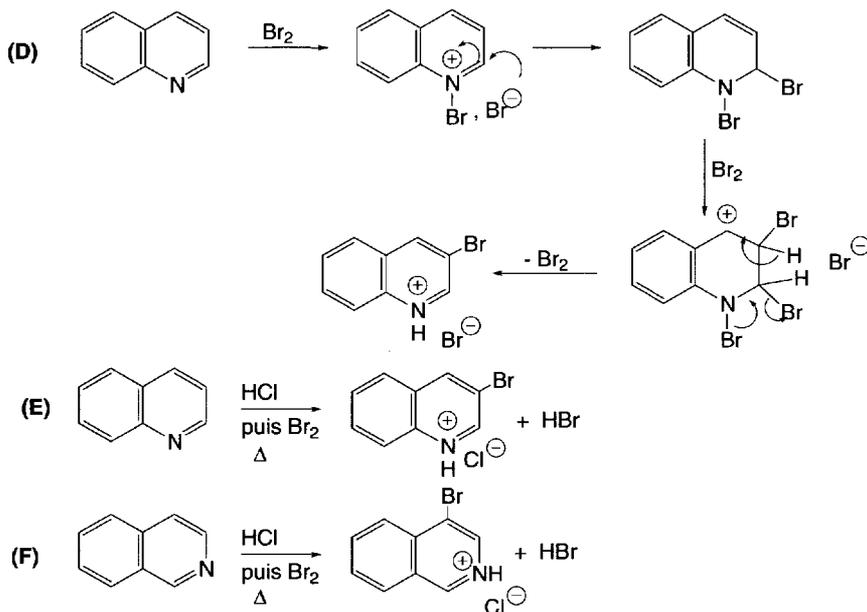


Schéma (8.48)

L'isoquinoléine, en présence de chlorure d'aluminium, est bromée en position 5 (C).

Ces réactions sont des **substitutions électrophiles aromatiques**.

En revanche, l'addition de brome sur la quinoléine, en présence d'un excès de brome, est **une réaction d'addition 1,2** qui se poursuit par une nouvelle addition d'ion bromonium sur la double liaison pyridinique restante, avant **l'élimination d'une molécule de brome et libération d'un proton**. Le résultat final est la formation du dérivé 3-bromé sous forme de bromhydrate (D). Un résultat identique est obtenu par chauffage du chlorhydrate de quinoléinium avec du brome (E). Le chlorhydrate d'isoquinoléinium conduit par la même réaction au dérivé 4-bromé (F).



La chloration, soit en présence de catalyseur, soit par chauffage à une température supérieure à 150 °C, conduit à des mélanges complexes de dérivés chlorés de la quinoléine, du benzène et de l'éthane. La chloration en position 3 est obtenue avec un faible rendement à une température inférieure à 100 °C, par un mécanisme d'addition-élimination.

d. Sulfonation

Selon les conditions expérimentales, les résultats de la sulfonation diffèrent.

À 90 °C, en présence d'oléum à 30 %, la sulfonation de **la quinoléine (A)** s'effectue en **position 8**, et celle de **l'isoquinoléine**, en **position 5 (B)**.

Si la température augmente, la formation de l'acide quinoléine-5-sulfonique est privilégiée (C), surtout si le sulfate mercurique est utilisé comme catalyseur (D), car il forme un complexe avec l'azote, ce qui gêne la sulfonation en position 8.

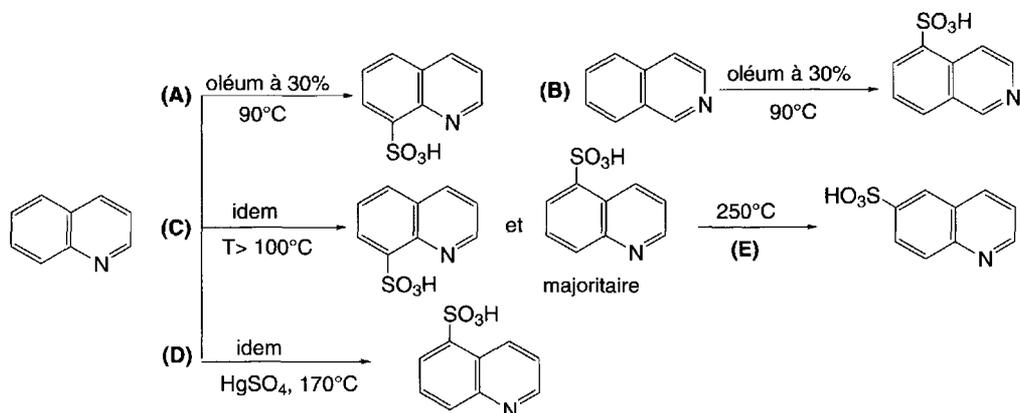


Schéma (8.49)

À une température de 250 °C, les deux isomères en positions 5 et 8 sont isomérisés en acide quinoléine-6-sulfonique dont la formation est thermodynamiquement favorisée (E).

e. Alkylation et acylation

Aucune méthode directe classique ne permet l'introduction d'un groupe acyle ou alkyle sur ces hétérocycles sauf les réactions radicalaires (§ 8.2.1.4). Dans quelques cas rares où les hétérocycles sont substitués par des groupes électrodonneurs, la réaction de *Friedel et Crafts* peut conduire à des acylations sur le cycle benzénique (la 8-méthoxyquinoléine est acylée en position 5). Des dérivés alkylés ou arylés sont obtenus à partir des dérivés organomagnésiens ou organolithiens (§ 8.2.1.3a).

f. Mercuration

En présence d'acétate mercurique la quinoléine est mercurée sur l'azote à 25 °C. À une température de 160 °C, la mercuration a lieu sur la position 3 ou 8.

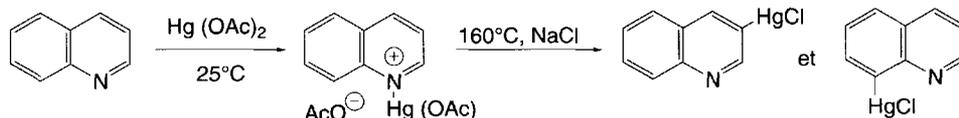


Schéma (8.50)

8.2.1.3 Actions des réactifs nucléophiles

Ces réactions se font facilement à la position 2 ou 4 de la quinoléine et à la position 1 de l'isoquinoléine.

a. Organomagnésiens et organolithiens

L'addition des organomagnésiens et organolithiens, aromatiques ou aliphatiques, à la quinoléine et l'isoquinoléine, conduit, après hydrolyse, à l'obtention de dérivés de **dihydroquinoléine (A et C)** ou de **dihydroisoquinoléine (B)**. Par oxydation douce, ces composés peuvent être réaromatisés en quinoléines ou isoquinoléines alkylées ou arylées.

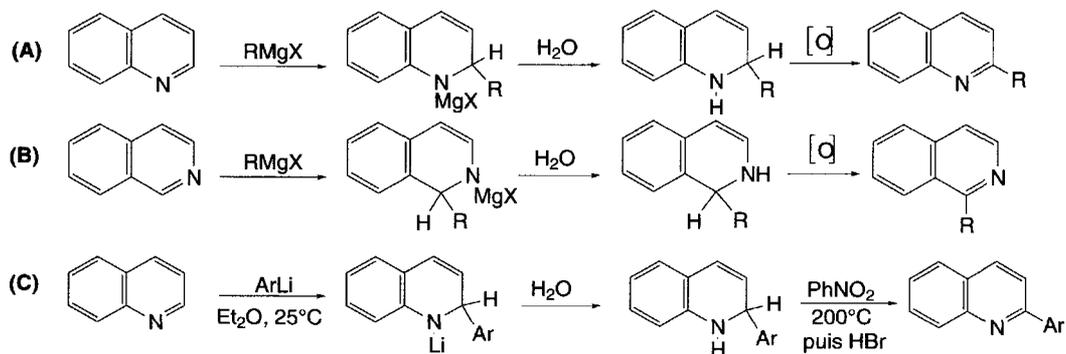


Schéma (8.51)

b. Amidures

La réaction d'amination de **Chichibabine** suit un mécanisme identique, avec la quinoléine et l'isoquinoléine, à celui décrit pour la pyridine (§ 6.2.1.3b).

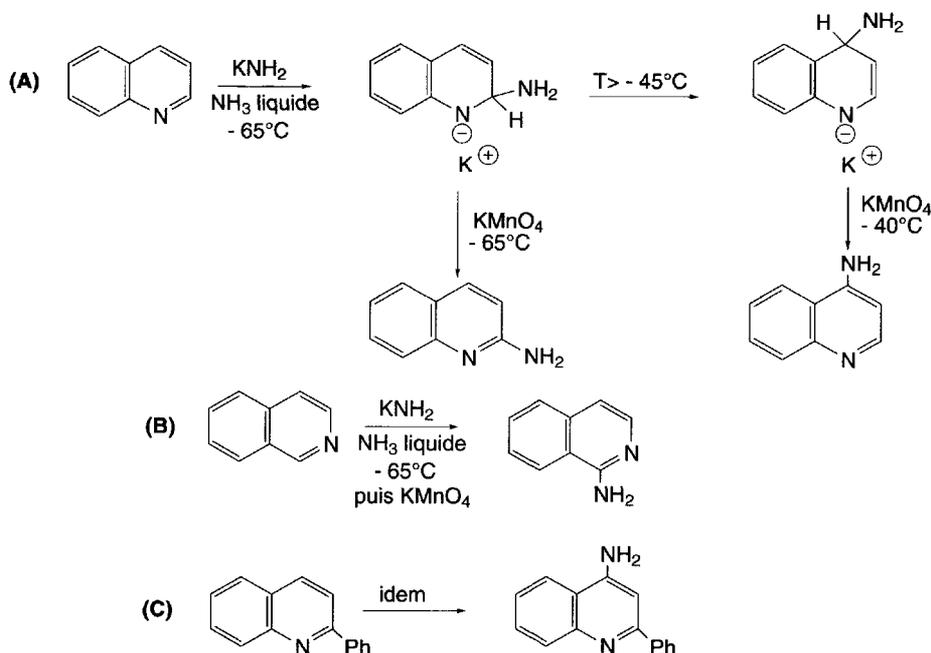


Schéma (8.52)

Les amidures alcalins réagissent facilement sur **la quinoléine (positions 2 et 4) (A)** et **l'isoquinoléine (position 1) (B)**, dès $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, dans l'ammoniac liquide en formant des **aminodihydro-adduits**.

Le 2-aminodihydro-adduit de la quinoléine se réarrange à une température supérieure à $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 4-aminodihydro-adduit plus stable.

Ces adduits peuvent être oxydés par le permanganate de potassium, à $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour le 2-aminodihydro-adduit, et à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour le 4-aminodihydro-adduit, avec formations des 2 et 4-aminoquinoléines.

Par cette réaction, la 2-phénylquinoléine est aminée en position 4 (C).

c. Hydroxydes alcalins

À $225\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'hydroxyde de potassium ou l'oxyde de baryum, anhydre, réagit sur la quinoléine (A) et l'isoquinoléine (B), avec évolution d'hydrogène, et formation de 2-quinolone (ou **carbostyrile**), ou de 1-isoquinolone (ou **isocarbostyrile**). Souvent, des dérivés indoliques, présents en petites quantités, accompagnent les produits principaux. Si l'isoquinoléine est substituée par un groupe alkyle ou aryle en position 1, la réaction d'hydroxylation n'a pas lieu.

Le carbostyrile peut aussi être obtenu par traitement de la quinoléine par l'acide hypochloreux ou l'hypochlorite de sodium (C). L'ion Cl^+ se lie à l'azote et l'attaque de l'ion hydroxyle est orientée en position 2.

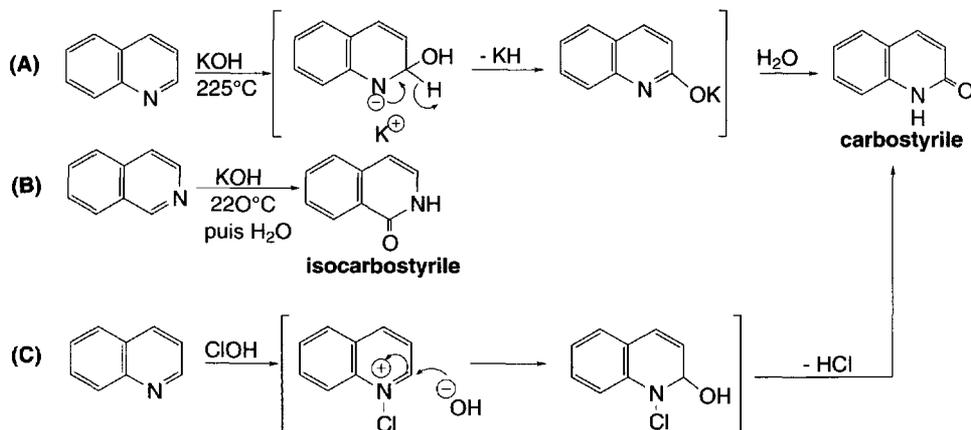


Schéma (8.53)

8.2.1.4 Réactions radicalaires

La méthylation de la quinoléine par les radicaux libres méthyles libérés par le chauffage du peroxyde de *t*butyle conduit à des mélanges d'isomères avec une orientation majoritaire en position 8 lorsque la réaction est effectuée en milieu neutre (avec la

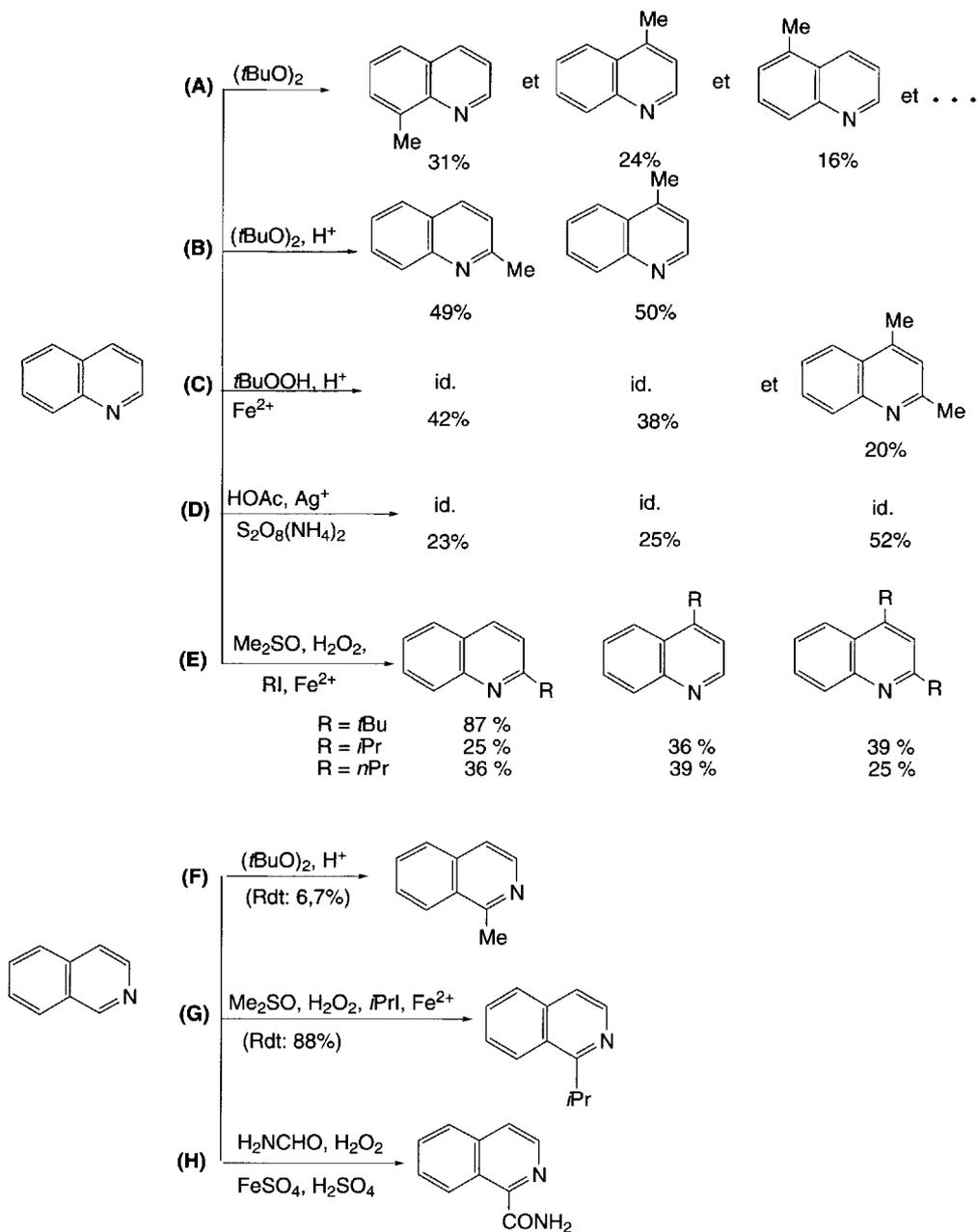


Schéma (8.54)

décroissance $8 > 4 > 5 > 2$) (A). En milieu acide, les dérivés substitués en position 2 ou 4 sont en quantités égales, parfois accompagnés du dérivé 2,4-diméthylé (B). Les rendements sont faibles.

Dans le cas des réactions de *Minisci* (C, D, E) (mécanismes : § 2.1 et 6.2.1.8), les orientations sont peu différentes de celles indiquées pour les réactions en milieu acide, (2 ou 4 et 2,4) mais les rendements totaux sont souvent quantitatifs. La 2-méthylquinoléine est méthylée en position 4. La 4-méthylquinoléine est méthylée en position 2.

La substitution par un groupe phényle en milieu neutre par le peroxyde de benzoyle fournit les isomères dans l'ordre suivant $8 > 5 > 4 > 2 > 3$ puis 6 et 7 en quantités égales. En milieu acide, seuls, les isomères en position 2 et 4 sont formés.

L'isoquinoléine est méthylée par le peroxyde de tbutyle, en milieu acide ou non, uniquement en position 1 avec de très mauvais rendements (F). La réaction de *Minisci* (iPrI, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, H_2O_2 , Fe^{2+} , H^+) fournit la 1-*i*-propylisoquinoléine avec un bon rendement (G). Le radical formé à partir du formamide substitué l'isoquinoléine en position 1 (§ 6.2.1.8) (H).

8.2.1.5 Oxydations

L'oxydation du benzène est relativement plus aisée que celle de la pyridine (et inversement, pour la réduction).

L'oxydation de la quinoléine par le permanganate de potassium dans la potasse conduit à l'**acide quinolinique** (A). En revanche, en milieu acide, les quinoléines substituées par un groupe alkyle ou aryle en position 2 sont oxydées avec ouverture du cycle pyridinique en **acides N-acyl anthraniliques** (B). Dans les mêmes conditions, l'**isoquinoléine** est oxydée en **acides cinchoméronique et phtalique**. En milieu neutre, la réaction fournit le **phtalimide** (C).

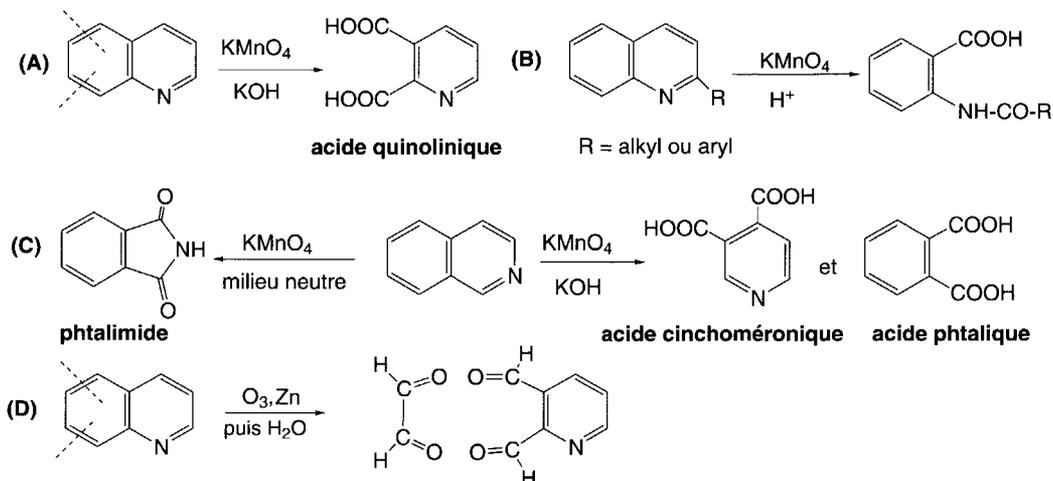


Schéma (8.55)

L'ozonolyse de la quinoléine oxyde le cycle benzénique en produisant la **pyridine-2,3-dicarboxaldéhyde** à côté de **glyoxal (D)**.

8.2.1.6 Réductions

Le cycle pyridinique est plus facilement réduit que le cycle benzénique.

Les 1,2 et 1,4-dihydroquinoléines sont le résultat de l'action respective, d'une part, de l'hydruire de lithium aluminium ou de diéthylaluminium (A), et d'autre part, du sodium ou du lithium dans l'ammoniac liquide (B). L'isoquinoléine est réduite dans les mêmes conditions en dérivés 1,2-dihydro (C) et 3,4-dihydro (D).

L'hydrogénation, en présence de platine comme catalyseur, à 25 °C, dans le méthanol (E), réduit entièrement le cycle pyridinique ce qui conduit à la **1,2,3,4-tétrahydroquinoléine**.

L'hydrogénation réalisée dans l'acide chlorhydrique, sous pression, à 25 °C, oriente la réduction vers le cycle benzénique et la **5,6,7,8-tétrahydroquinoléine** est produite (F). Le même résultat est obtenu par hydrogénation dans l'acide trifluoroacétique et en présence d'oxyde de platine.

L'hydrogénation en présence de nickel de Raney à 210 °C sous pression de 70 bars réduit les deux cycles de la quinoléine et de l'isoquinoléine, en **dérivés décahydro** (isomères *cis* et *trans*) (G).

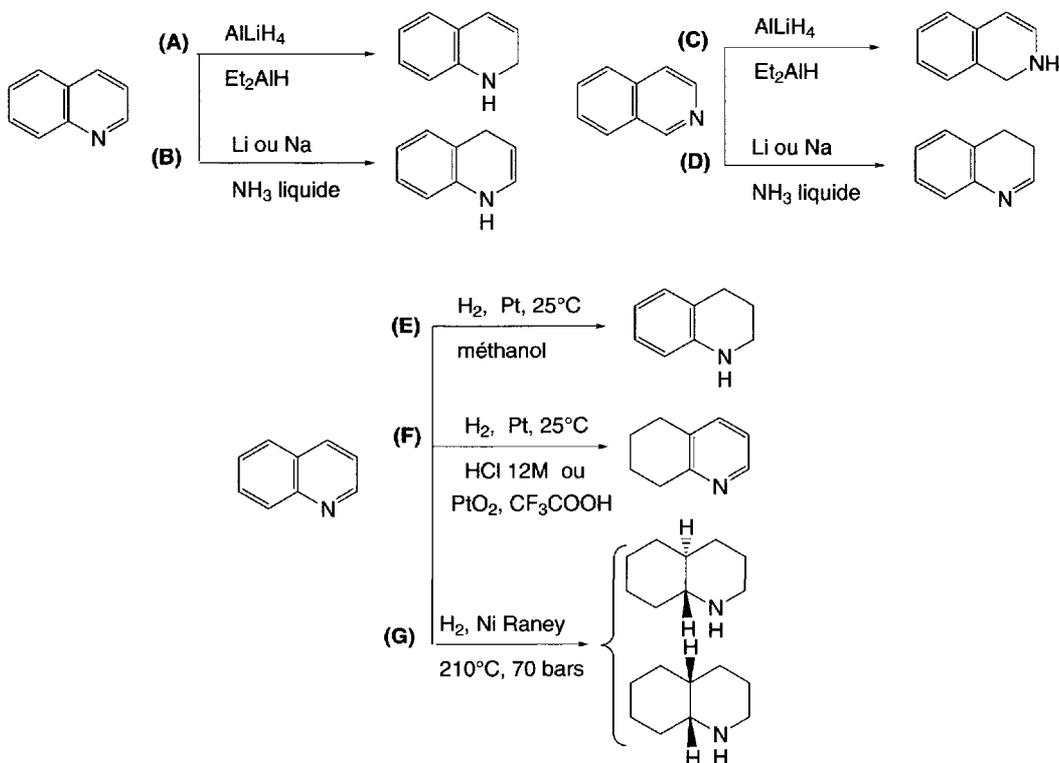


Schéma (8.56)

8.2.1.7 Propriétés des 2-alkylquinoléines et 1-alkylisoquinoléines

Les hydrogènes portés par des groupes méthynes, méthènes ou méthyles en position 2 ou 4 de la quinoléine ou en position 1 de l'isoquinoléine ont un caractère acide. Pour la quinoléine, l'ordre d'acidité croissante est le suivant : position 4 > 2 >> 3. Par déprotonation sous l'action d'une base, ils produisent des carbanions (A), comme pour les dérivés correspondants de la pyridine, stabilisés par résonance. Ces derniers permettent ensuite de nombreuses réactions avec les réactifs électrophiles : alkylations, acylations, formations d'alcools, avec les composés carbonylés (B), de cétones avec les nitriles, après hydrolyse de l'imine produite,...

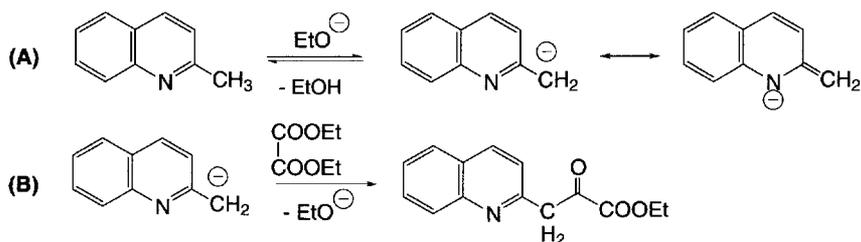
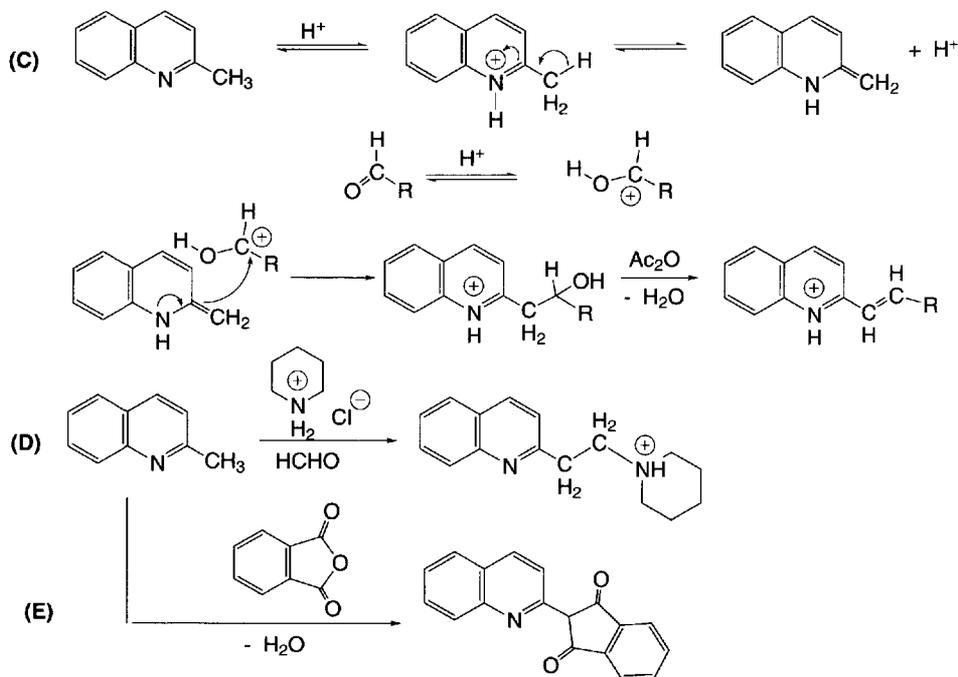
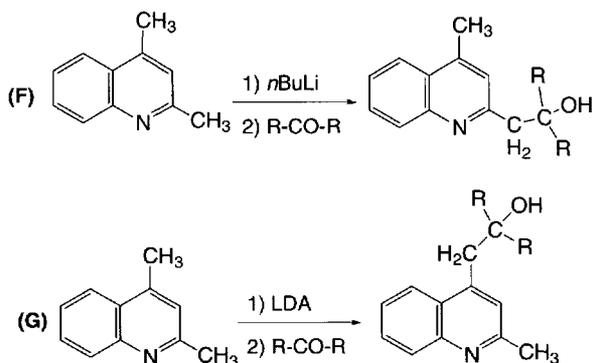


Schéma (8.57)

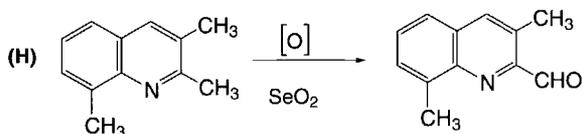
La condensation avec les aldéhydes en présence d'anhydride acétique (C), la réaction de Mannich (D) et la condensation avec l'anhydride phtalique (E) sont possibles. En milieu acide, la forme réactive est l'énamine.



Les 2,4-diméthylquinoléines réagissent de manière régiosélective en fonction de la base utilisée. Le *n*butyllithium oriente la réaction en position 2 (F) tandis que les dialkylamidures lithiés orientent la formation du carbanion en position 4 (G). Dans le premier cas, le cation Li^+ se complexe à l'azote, ce qui favorise la formation du carbanion en position 2. Dans le second cas, il y a peu d'interaction avec l'azote car le cation Li^+ se complexe plus facilement à l'anion amidure, et c'est le groupe méthyle qui porte les hydrogènes les plus acides (position 4) qui est attaqué pour former le carbanion.



Les groupes alkyles portés par la quinoléine ou l'isoquinoléine sont les premiers oxydés en présence d'un oxydant. Ainsi, la 2,3,8-triméthylquinoléine est d'abord oxydée en position 2 par un oxydant doux comme l'oxyde de sélénium en 3,8-diméthylquinoléine-2-carboxaldéhyde.



8.2.1.8 Propriétés des dérivés halogénés

Lorsque les halogènes substituent le cycle benzénique ou le cycle pyridinique en position 3 pour la quinoléine, et en position 4, pour l'isoquinoléine, leur réactivité est faible et comparable à celle des mêmes substituants sur le benzène. Lorsque les positions 2 ou 4 de la quinoléine, ou 1 de l'isoquinoléine sont substituées par un halogène, chlore ou brome, une grande réactivité envers les réactifs nucléophiles forts est observée.

En général, les 2-halogénoquinoléines sont plus réactives que leurs isomères substitués en position 4 (A). La 2,4-dichloroquinoléine réagit avec l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, à reflux, avec l'unique substitution de l'halogène en position 2 par le

groupe éthyloxy (**B**). Dans les mêmes conditions, la 1,3-dichloroisoquinoléine est substituée en position 1 (**C**).

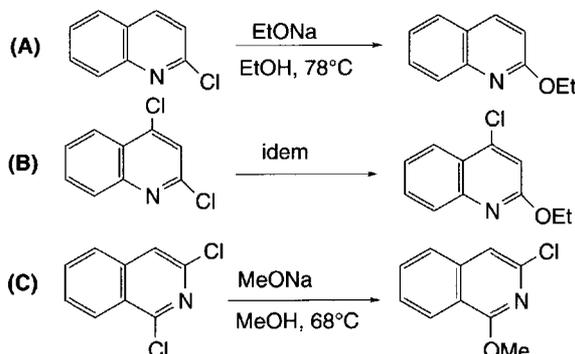
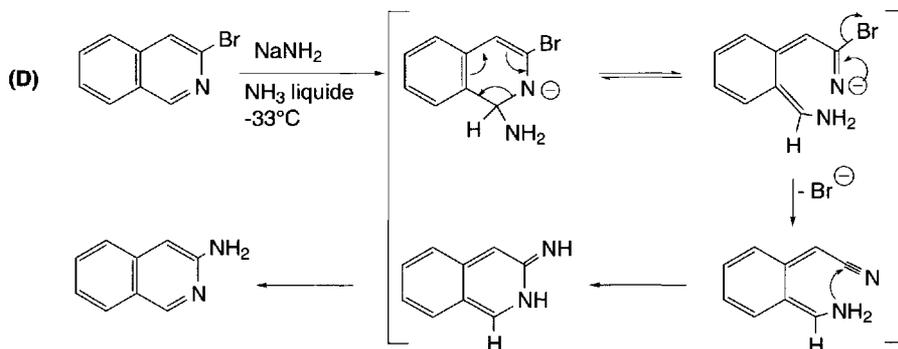
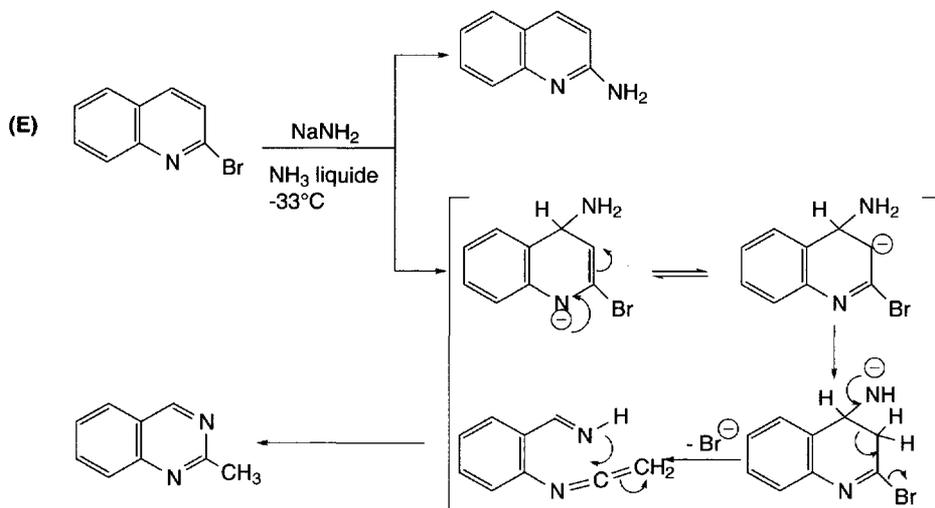


Schéma (8.58)

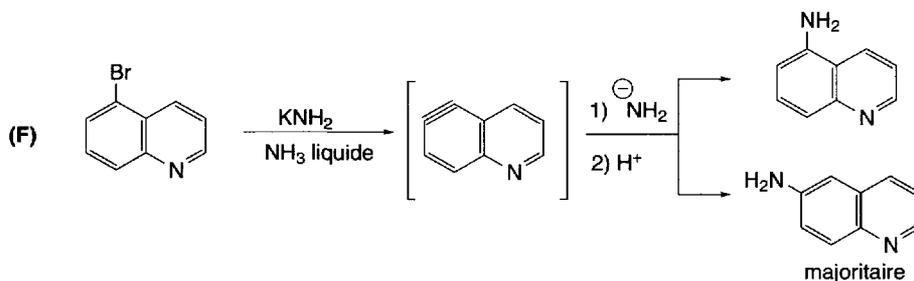
Les 3-haloisoquinolines sont peu réactives, mais en présence d'amidure de sodium, dans l'ammoniac liquide, l'atome de brome de la 3-bromoisoquinoléine peut être déplacé par l'ion amidure (**D**), selon un mécanisme complexe appelé par l'acronyme, **ANRORC** (Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure).



Un mécanisme semblable a été observé lorsque la 2-bromoquinoléine est mise dans les mêmes conditions expérimentales. Deux composés sont produits, l'un correspond à une substitution de l'halogène par l'ion amidure et le second à un mécanisme ANRORC, avec formation d'une 2-méthylquinazoline (**E**).



Lorsque le brome substitue le cycle benzénique en position 5, l'action de l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide conduit à une élimination avec formation d'un cycle benzyne. L'addition d'un anion amidure fournit un mélange de 5 et de 6-aminoquinoléines. Cette dernière est prépondérante.



8.2.1.9 Aminoquinoléines et aminoisoquinoléines

Parmi les aminoquinoléines et aminoisoquinoléines, le composé le plus basique est la 6-aminoisoquinoléine ($\text{pK}_a = 7,2$) et la 4-aminoquinoléine ($\text{pK}_a = 9,2$) en raison de la forte stabilisation par résonance des ions isoquinoléinium et quinoléinium correspondants (**A** et **B**), mais elles sont toutes moins basiques que l'aniline.

Les autres dérivés aminés sont uniquement protonés sur l'azote pyridinique.

Leur diazotation est possible. La réaction de *Gatterman* (cuivre et HBr ou HCl) permet le passage au dérivé halogéné correspondant. En revanche la réaction équivalente de *Sandmeyer* (en présence de chlorure ou bromure cuivreux) n'est pas possible.

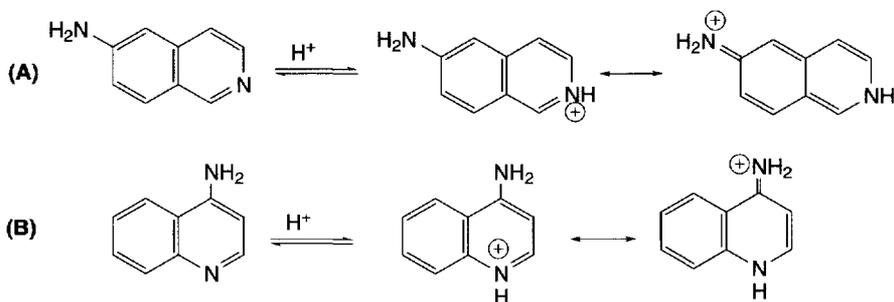


Schéma (8.59)

8.2.1.10 Décarboxylation des acides quinoléine-2-carboxylique et isoquinoléine-1-carboxylique

Les acides quinoléine-2-carboxylique et isoquinoléine-1-carboxylique se décarboxyilent, par chauffage, en libérant des ylures.

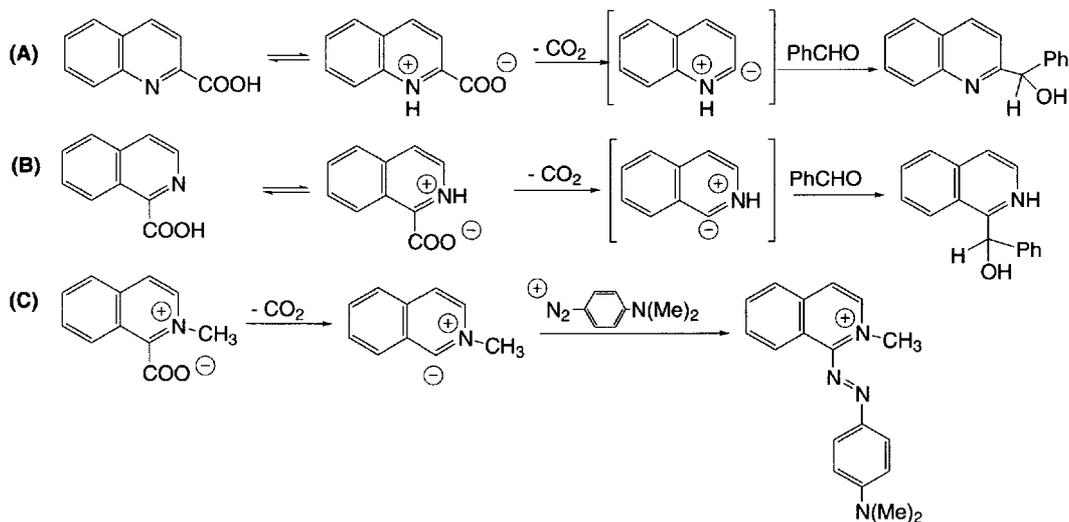


Schéma (8.60)

En présence de benzaldéhyde (**réaction de Hammick**), ces ylures sont piégés et forment des dérivés de l'alcool benzylique (**A** et **B**). L'acide *N*-méthylisoquinoléine-1-carboxylique est décarboxylé à 60 °C et peut réagir, *via* l'ylure, avec les sels de diazonium (**C**).

8.2.2 Sels quaternaires de quinoléinium et isoquinoléinium

La plupart des réactions décrites pour les sels quaternaires de pyridinium sont possibles.

Ainsi, l'action des bases alcalines est orientée en position 2 pour les sels quaternaires de quinoléinium, et en position 1 pour ceux dérivés de l'isoquinoléine (A). Le dérivé hydroxylé formé peut être oxydé par le ferricyanure de potassium en quinolone ou isoquinolone correspondantes.

Les organomagnésiens réagissent facilement sur ces sels quaternaires et permettent l'obtention de dérivés alkylés en position 2 de la 1,2-dihydroquinoléine, ou 1 de la 1,2-dihydroisoquinoléine (B).

Les hydrures comme l'hydruide de lithium aluminium conduisent aux dérivés 1,2-dihydro correspondants (C).

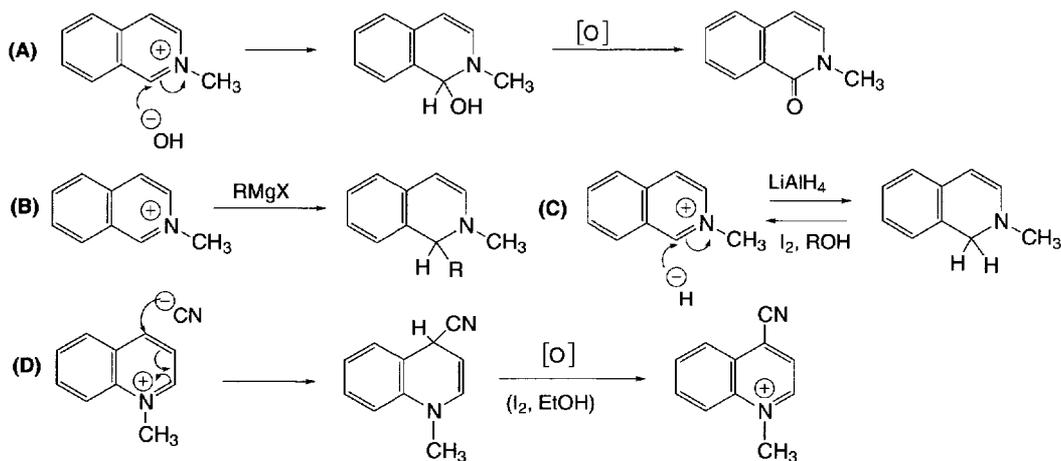
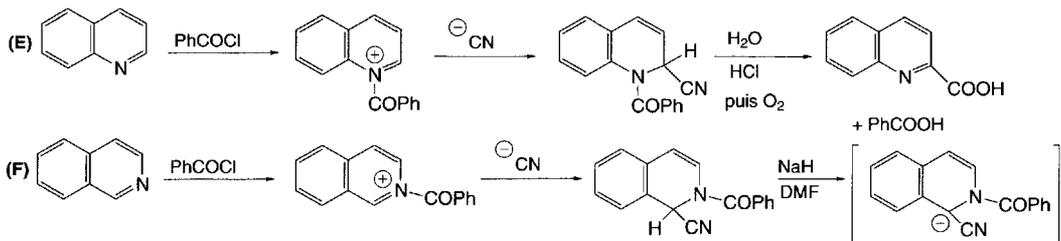


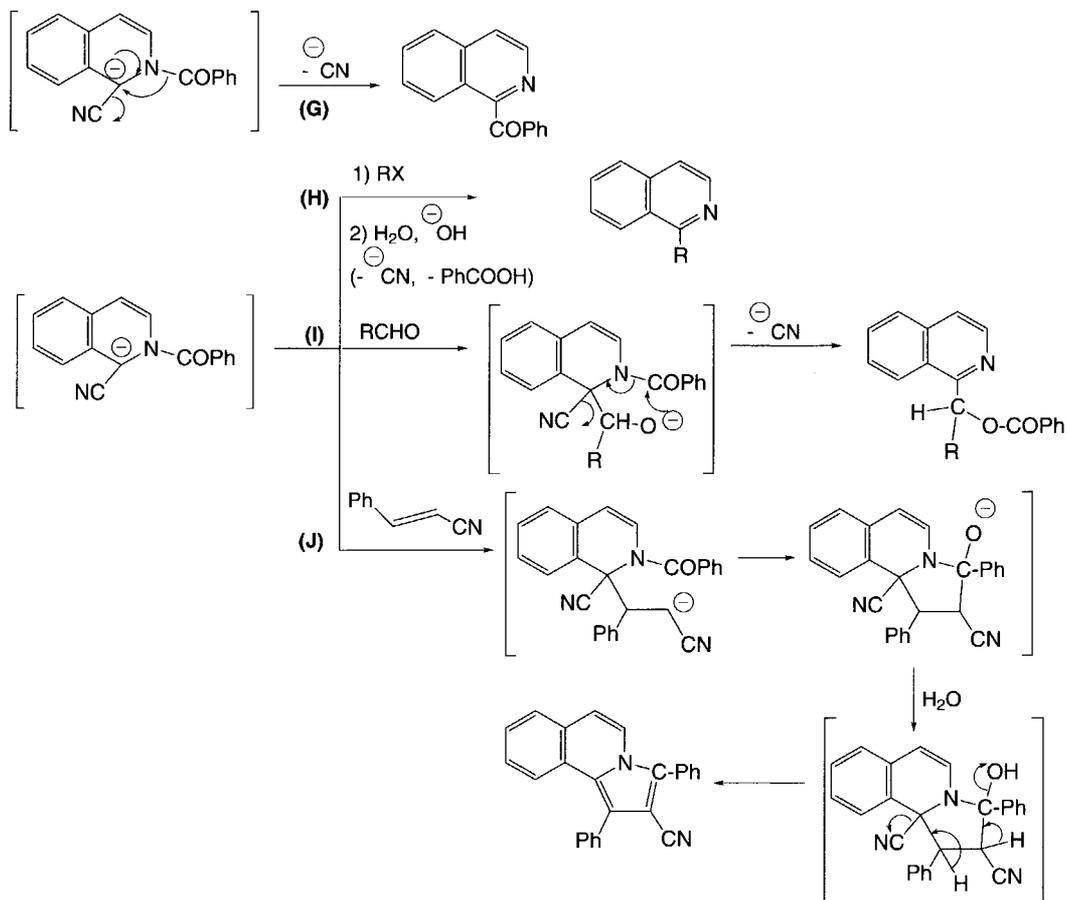
Schéma (8.61)

Les cyanures alcalins attaquent l'iodure de *N*-méthylquinoléinium en position 4 ce qui fournit une 4-cyano-*N*-méthyl-1,4-dihydroquinoléine (D). Ce composé ainsi que celui formé dans la réaction (C) peuvent être oxydés par l'iode dans l'alcool en présence de pyridine, avec formation de l'iodure de 4-cyano-*N*-méthylquinoléinium.

La réaction de Reissert consiste à faire agir un cyanure alcalin en position 2 de la quinoléine ou 1 de l'isoquinoléine *via* la formation préalable d'un dérivé quaternaire *N*-benzoylé. L'hydrolyse acide permet la synthèse des acides quinoléine-2-carboxylique (E) et isoquinoléine-1-carboxylique.



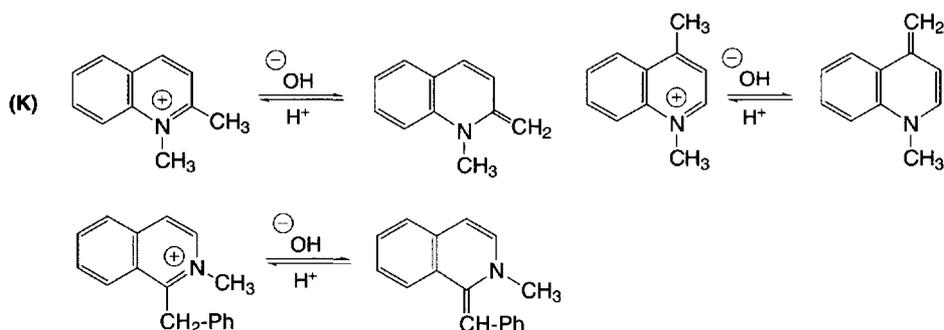
L'hydrogène porté par le carbone substitué par le groupe cyano est acide. Un carbanion est formé par action de l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide (F). La perte de l'ion cyanure s'accompagne d'un réarrangement du groupe benzoyle, ce qui conduit à la 1-benzoylquinoléine (G).



Le carbanion peut réagir avec un halogénure d'alkyle (H). Dans ce cas, après hydrolyse du produit intermédiaire, une 1-alkylisoquinoléine est produite. En présence d'aldéhyde, le carbanion s'additionne (I) et un alcoolate en est le résultat. Après la migration N → O du groupe benzoyle, l'ion cyanure est éliminé et un benzoate est obtenu. Enfin, un composé tricyclique est synthétisé par une réaction de *Michaël*, avec le cinnamitrile, (J), suivie de l'élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule d'acide cyanhydrique.

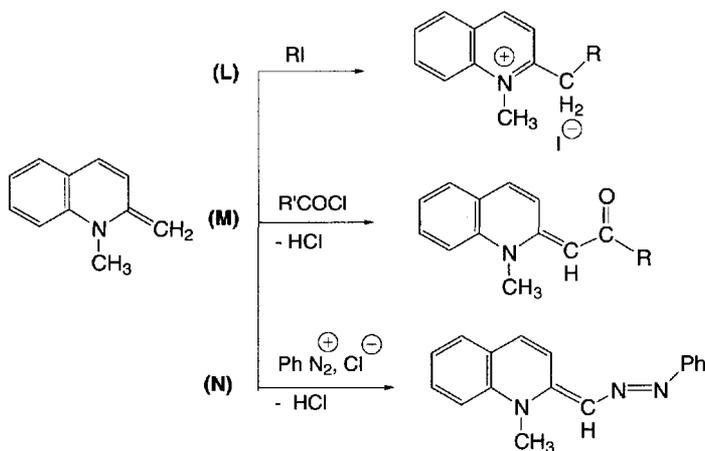
Par hydrolyse basique, les groupes benzoyle et cyano (*via* la fonction carboxyle et la décarboxylation) sont retirés. C'est donc une bonne méthode d'alkylations des quinoléines et isoquinoléines.

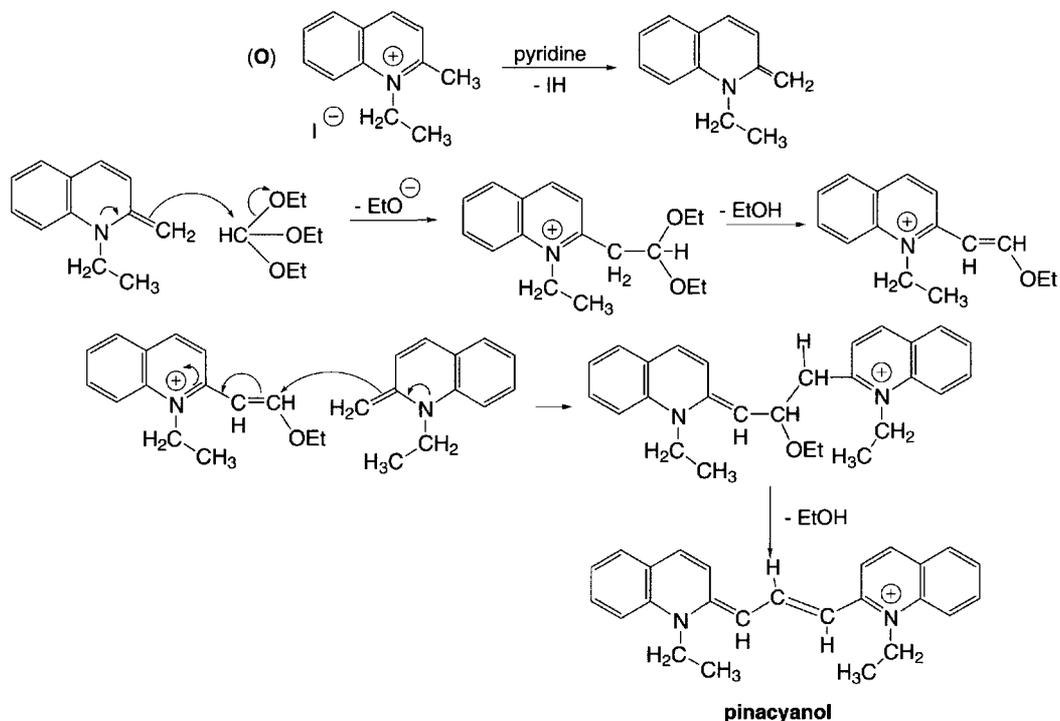
À la place du groupe benzoyle dont la fonction est d'activer les carbones situés en position α de l'azote, des groupes tels que tosylo, ou aryloxy-carbonylo ont aussi été utilisés. La quaternisation de l'azote dans les quinoléines et isoquinoléines a pour conséquence une augmentation sensible de l'acidité des hydrogènes portés par les groupes alkyles ou aralkyles en position 2 et 4 de la quinoléine et 1 de l'isoquinoléine. C'est le cas de la **quinaldine** (2-méthylquinoléine) et de la **lépidine** (4-méthylquinoléine).



L'action des bases alcalines les déprotonent en « **anhydro-bases** », (K) composés stables mais reconvertis en sels quaternaires en milieu acide. Les anhydro-bases sont susceptibles d'être attaquées par des réactifs électrophiles comme les halogénures d'alkyles (L), les chlorures d'acides (M) ou les sels de diazonium (N). L'addition, dans la plupart des cas, est suivie de l'élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène.

Certains composés photosensibles utilisés en photographie couleur comme le **pinacyanol** sont préparés par condensation d'une anhydro-base dérivée de l'iodure de N-éthylquinaldinium et d'un orthoformiate (O).





8.2.3 N-oxydes de quinoléines et isoquinoléines

Les réactions présentées pour le *N*-oxyde de pyridine (§ 6.2.2) sont encore valables pour les *N*-oxydes de quinoléines et d'isoquinoléines. Il existe toutefois une différence : des substitutions électrophiles sont possibles sur le cycle benzénique selon l'importance de la *O*-protonation. La réaction de *Friedel et Crafts* n'est pas possible à l'inverse des quinoléines et isoquinoléines substituées par des groupes électrodonneurs.

Dans le cas de la **nitration**, l'utilisation d'un mélange d'acide sulfurique à 85 % et d'acide nitrique concentré favorise la *O*-protonation (A) ce qui privilégie la substitution électrophile en position 8 puis 5, tandis qu'un peu de 4-nitroquinoléine est aussi présente (B).

Dans des conditions plus douces, la *O*-protonation est faible et la nitration est alors orientée en position 4 (C).

La nitration du *N*-oxyde d'isoquinoléine se fait uniquement en position 5 (D).

La bromation **dans l'eau**, ou en présence de triacétate de thallium conduit au dérivé bromé en position 4 de la quinoléine selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique (E). Dans le chloroforme, en présence d'anhydride acétique, la bromation conduit à un oxyde de 3-bromoquinoléine, selon un mécanisme d'addition-élimination (F).

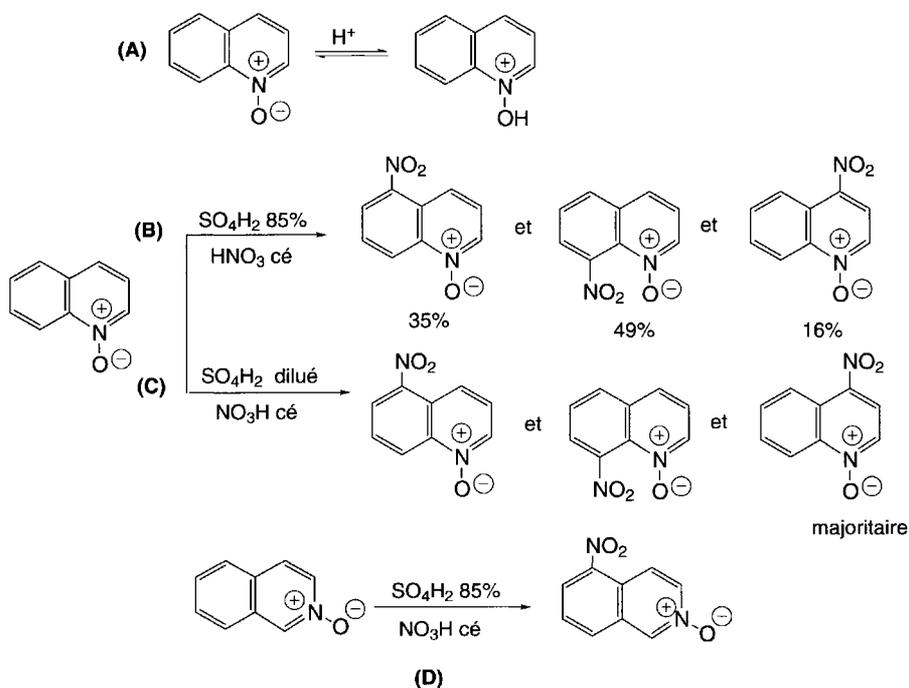
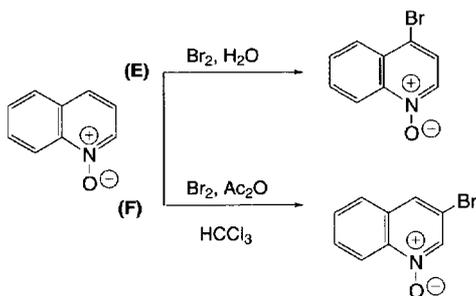


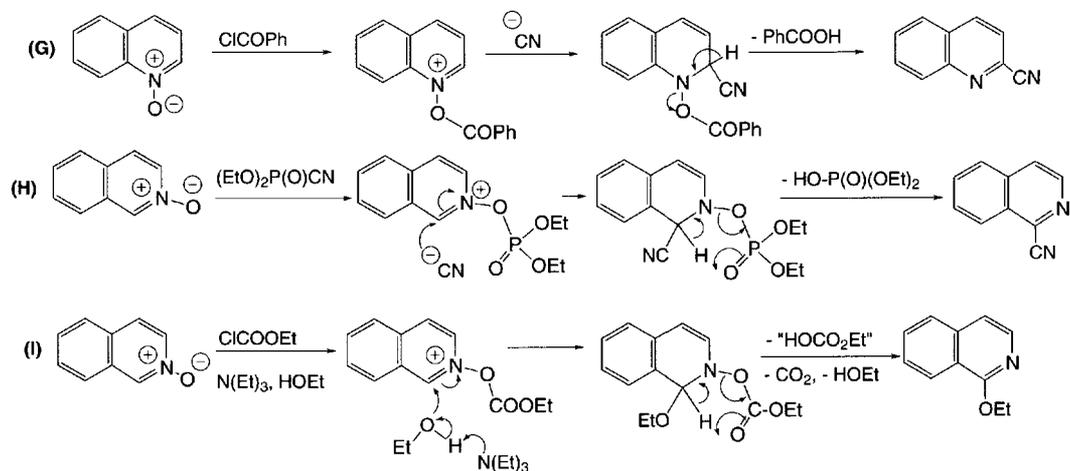
Schéma (8.62)

La 2-cyanoquinoléine peut être synthétisée à partir du *N*-oxyde de quinoléine par action du chlorure de benzoyle et du cyanure de potassium. Après la *O*-benzoylation du *N*-oxyde, les ions cyanures attaquent la position 2 de l'hétérocycle ce qui conduit à un composé qui élimine une molécule d'acide benzoïque (**G**).

La 2-cyanoquinoléine et la 1-cyanoquinoléine peuvent être produites à partir de diéthylcyanophosphonate en présence de triéthylamine, par un mécanisme semblable (**H**).

Enfin, la 1-éthoxyisoquinoléine résulte de l'action du chloroformiate d'éthyle et de l'éthanol en milieu basique (**I**).





8.2.4 Quinolones, isoquinolones, hydroxyquinoléines et hydroxyisoquinoléines

Les 2-, et 4-quinolones (2(1*H*)-quinolinone ou carbostyrile, et 4(1*H*)-quinolinone), la 1-isoquinolone (1(2*H*)-isoquinolinone) **n'existent quasiment que sous forme carboxylée** (lactame) en raison de la très faible stabilisation de leurs formes tautomères hydroxylées (A).

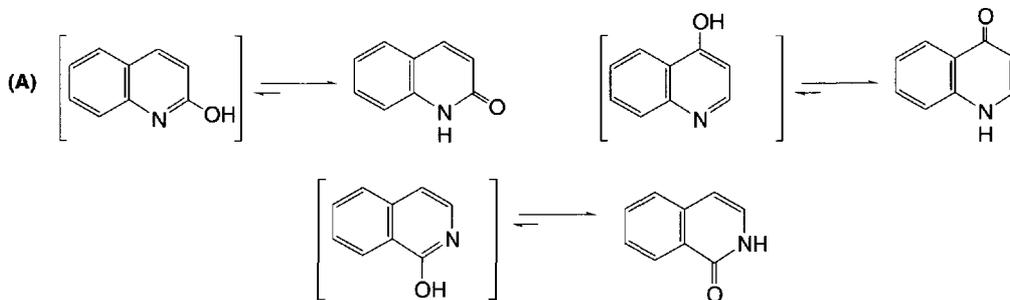
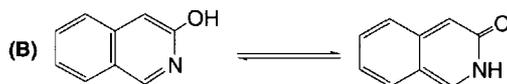


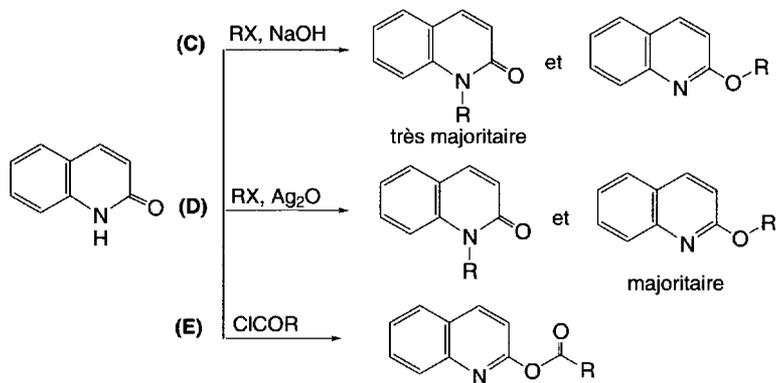
Schéma (8.63)

Seule, la 3-isoquinolone (3-(2*H*)-isoquinolinone) présente un réel équilibre entre les deux formes tautomères (B). Cet équilibre peut être déplacé vers l'une ou l'autre forme, en fonction du milieu. Dans l'éthanol et le chloroforme, les deux formes tautomères sont en quantités égales. Toutefois, dans l'eau, la forme 3-isoquinolone prédomine. Dans la plupart des solvants aprotiques, c'est la forme 3-isoquinoléinol qui est présente. Le passage d'une forme à l'autre est visible, car la forme 3-isoquinolone a une coloration jaune tandis que la forme 3-isoquinoléinol est incolore.



L'alkylation par les halogénures d'alkyles en présence de soude se fait de préférence sur l'azote (C), mais, il est possible de O-alkyler, après formation du sel d'argent, par action de l'oxyde d'argent (D).

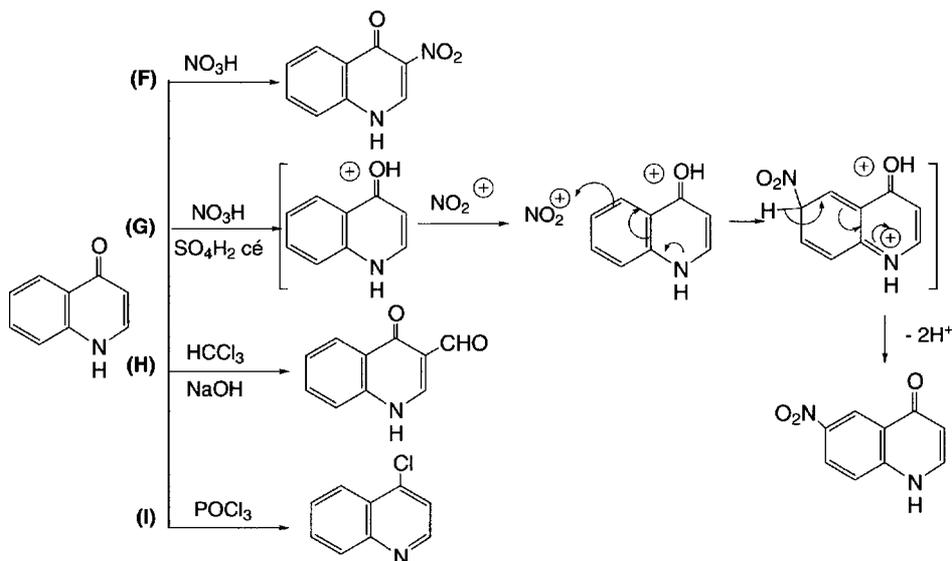
L'acétylation conduit aux dérivés O-acétylés (E).



L'orientation des attaques des réactifs électrophiles est souvent fonction de l'acidité du milieu qui favorise ou non la protonation du groupe carbonyle. Ainsi, la nitration de la 4-quinolone avec l'acide nitrique concentré conduit à une 3-nitro-4-quinolone (nitration sur le cycle pyridinique) (F), tandis que la même réaction effectuée en présence d'un acide fort, comme l'acide sulfurique, est orientée en position 6 sur le cycle benzénique (G).

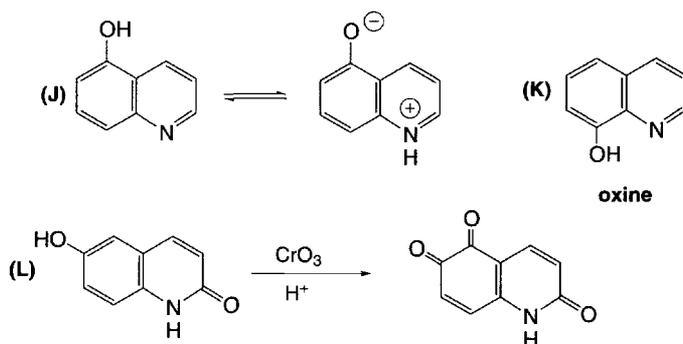
La réaction de *Reimer-Tiemann* avec la 4-quinolone conduit au dérivé formylé en position 3 (H).

L'oxychlorure de phosphore convertit ces composés « carbonylés » en 2-chloro-, 4-chloroquinoléine (I), 1-chloro-, ou 3-chloroisoquinoléine selon la quinolone ou l'isoquinolone traitée.



Les hydroxyquinoléines (ou quinoléinols), et hydroxyisoquinoléines (ou isoquinoléinols), autres que celles déjà présentées, se conduisent comme des phénols ou plus exactement comme des naphthols. Elles forment un équilibre avec le zwitterion correspondant à la déprotonation du groupe phénolique, et la protonation de l'azote (**J**). La 8-hydroxyquinoléine ou « **oxine** » (**K**) est très utilisée comme complexant des métaux (Mg, Zn, Al, Cu, Bi, Fe, Mn, Ni...) car elle crée des coordinations avec N et O (de OH) en formant des complexes insolubles dans l'eau, ce qui permet de les doser.

L'oxydation des mono et dihydroxyquinolones peut conduire à des quinones (**L**).



8.2.5 Sels de benzopyryliums

Les sels de benzopyrylium sont des composés colorés qui absorbent dans le spectre UV/visible avec un maxima à 385 nm. La présence d'un groupe phényle en position 2, dans les sels de flavylium, a un fort effet bathochrome.

Les réactions des sels de benzopyrylium sont assez mal connues, exception faite des sels de flavylium, composés qui sont à l'origine de composés naturels comme les anthocyanines.

La présence d'une charge positive sur l'oxygène rend très difficiles les réactions avec les réactifs électrophiles sur le cycle pyranique, et les oriente plutôt vers le cycle benzénique.

Au contraire, les réactions avec des réactifs nucléophiles, assez faciles, ont été publiées. Les sels de benzopyrylium sont attaqués par la soude, la potasse, ou l'hydroxyde de baryum. Ils forment des chrom-3-èn-2-ols qui, en milieu acide sont, reconvertis en sels de benzopyrylium (**A**). Toutefois, en milieu neutre, ces composés sont en équilibre avec des dérivés de (*Z*)-*o*-hydroxycinnamaldéhyde. Les 2-phénylchrom-3-èn-2-ols issus des sels de flavylium sont en équilibre avec des chalcones (**B**). Si la température augmente, la molécule est décomposée en dérivés benzéniques : les sels de benzopyrylium fournissent l'*o*-hydroxybenzaldéhyde et de l'acétophène, la péonidine est décomposée en **phloroglucinol** et **acide vanillique** (**C**).

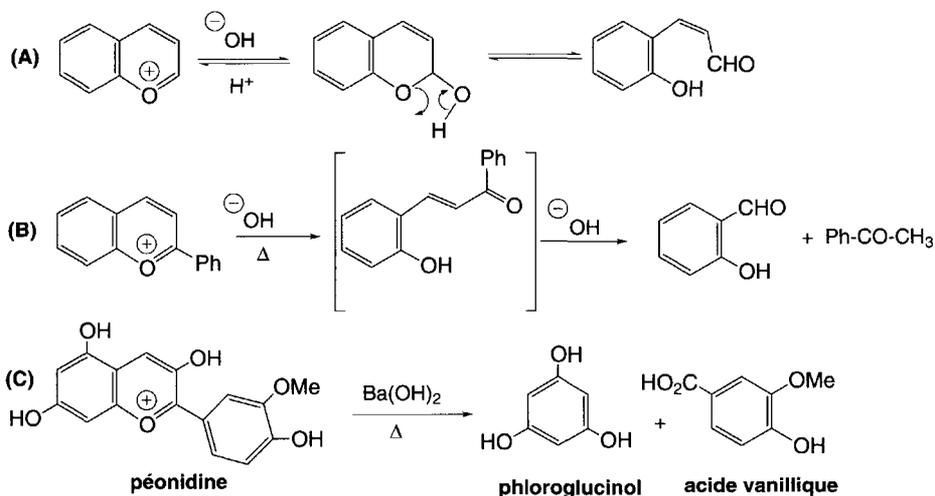
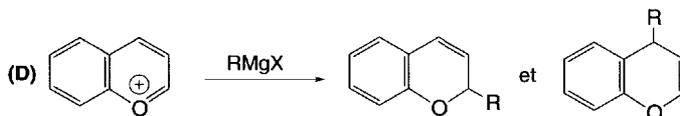
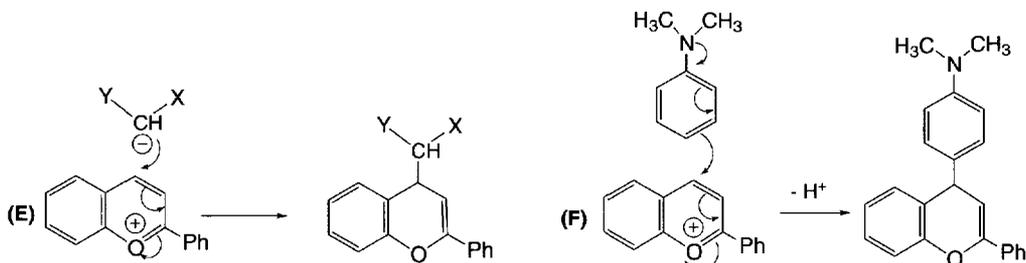


Schéma (8.64)

Les organomagnésiens s'additionnent en positions 2 et 4 en produisant les 2*H*- et 4*H*-benzopyranes correspondants (D).



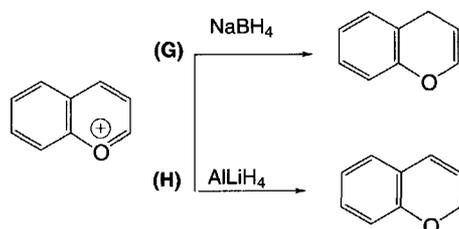
Les carbanions qui résultent de l'action de la triéthylamine sur l'acétylacétone, ou les dérivés de l'acide malonique s'additionnent en position 4 sur les sels de flavylium pour donner des dérivés de 2-phénylchrom-2-ène (E). Une réaction semblable intervient avec des composés aromatiques ayant une forte densité électronique, comme la *N,N*-diméthylaniline (F) ou le 1,3-diméthoxybenzène.



X et Y = groupes électroattracteurs

Alors que les sels de pyrylium réagissent avec l'ammoniac et les amines en donnant des dérivés pyridiniques, les sels de 1-benzopyrylium ne sont pas actifs. En revanche, les sels de 2-benzopyrylium forment des dérivés d'isoquinoléine.

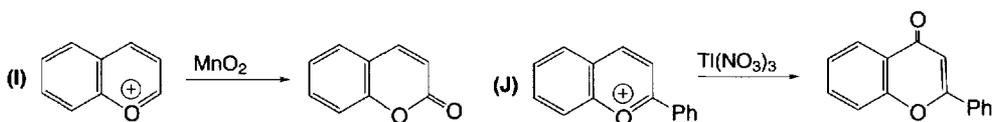
Les sels de benzopyrylium sont réduits par le borohydrure de sodium en **4H-chromènes (G)**, tandis que l'hydruure de lithium aluminium les réduit en **2H-chromènes (H)**.



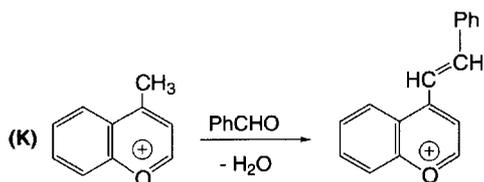
La réduction des sels de flavylum est complexe et dépend beaucoup, à la fois, de l'agent réducteur et des conditions expérimentales, car les **4H-flavènes** sont facilement isomérisés en **2H-flavènes** en présence de traces d'acides. Par ailleurs, des « dimérisations » sont souvent le résultat de ces réactions.

Les sels de benzopyrylium sont oxydés en coumarines par l'oxyde de manganèse **(I)**.

Les sels de flavylum peuvent être oxydés par le nitrate de thallium(III) en flavones **(J)**.



Les groupes alkyles portant un groupe méthylène ou méthyne lié aux sels de benzopyrylium en position 2 ou 4 ont des hydrogènes très acides qui permettent les réactions avec les aldéhydes **(K)**, cétones ou esters.



8.2.6 Chromones et flavones

Les réactions des chromones et des flavones sont semblables.

En présence de chlorure d'hydrogène dans l'éther, un chlorure de 4-hydroxy-1-benzopyrylium est formé par protonation de l'oxygène du groupe carbonyle **(A)**.

Les réactifs électrophiles attaquent en position 3 (acidité faible, pas de protonation du carbonyle) ou 6 (acidité forte, avec protonation du carbonyle).

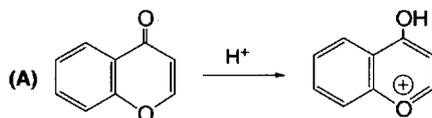


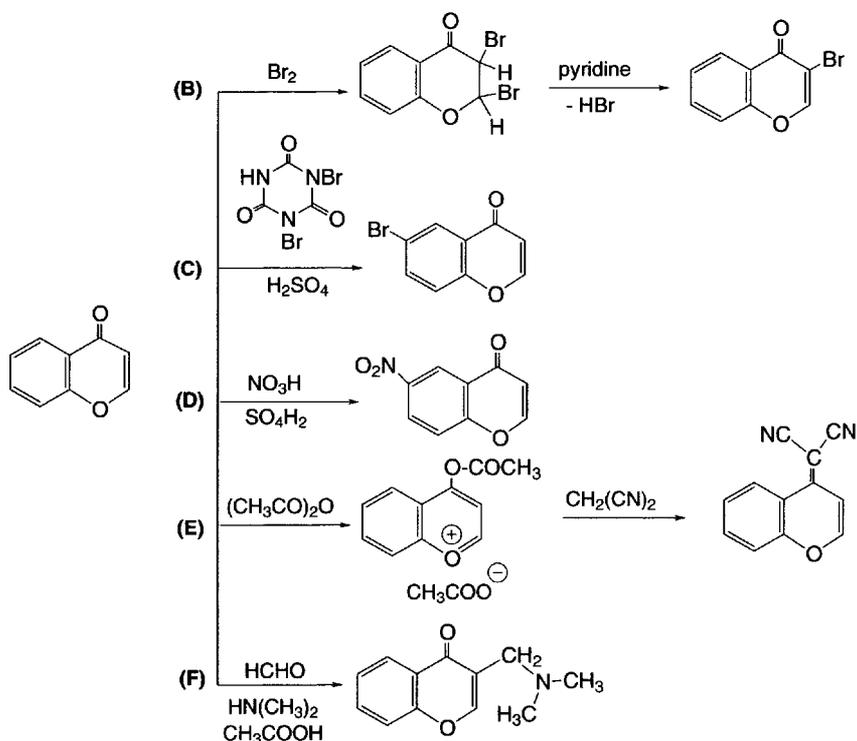
Schéma (8.65)

La **bromation** de la chromone par le brome dans le sulfure de carbone débute par une addition sur la double liaison 2,3 suivie de l'élimination d'une molécule de bromure d'hydrogène, en présence d'une base, avec formation du dérivé 3-bromé (B).

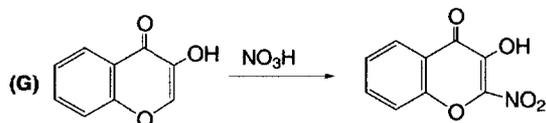
La bromation en position 6 de la chromone est obtenue par action de l'acide dibromoisocyanurique en présence d'acide sulfurique (C). Comme dans toutes les réactions en milieu fortement acide, la réaction débute par la protonation de l'oxygène du carbonyle. C'est aussi le cas de la nitration par l'acide nitrique dans l'acide sulfurique qui fournit la 6-nitrochromone (D).

L'**action de l'anhydride acétique** est orientée vers l'oxygène du carbonyle avec production de l'acétate de 4-acétyloxy-1-benzopyrylium (E). Ce composé réagit avec le malononitrile en produisant un dérivé de 4*H*-benzopyrane.

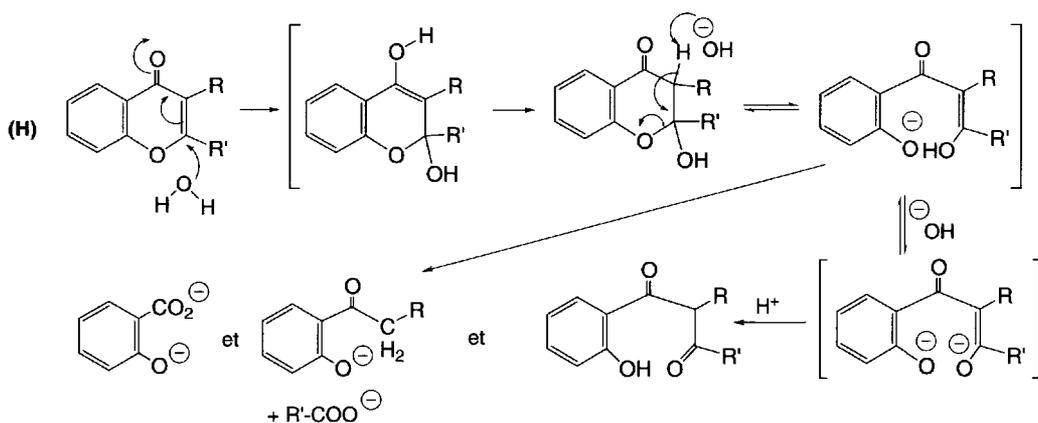
La **réaction de Mannich**, en milieu faiblement acide, permet l'aminométhylation en position 3 (F). Un groupe méthyle en position 2 inhibe la réaction.



La présence d'un groupe hydroxy en position 3 oriente les réactions des réactifs électrophiles, en position 2 (G).



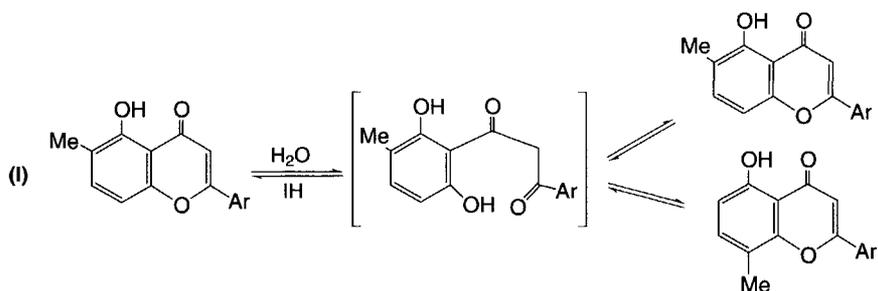
La plupart **des réactions des réactifs nucléophiles** conduisent à une ouverture du cycle au niveau de la liaison 1,2 avec production d'un dérivé phénolique. La première partie de la réaction est analogue à une réaction d'addition de *Michaël* qui s'effectue sur la double liaison 2,3. Elle est suivie de l'ouverture de la liaison 1,2. Le composé formé est dégradé en composés divers, selon les conditions expérimentales (H).



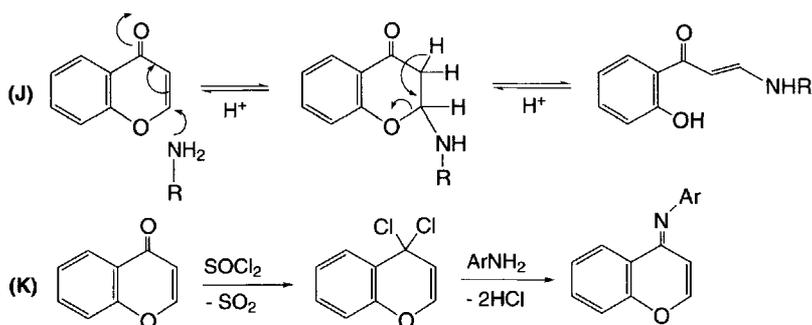
En présence de soude, l'hydrolyse produit une *o*-hydroxyphényl-1,3-dicétone. Par chauffage, la dicétone est dégradée, soit en un mélange d'acide salicylique et de composé cétonique, soit en une *o*-hydroxyphénylcétone et un acide carboxylique.

L'hydrolyse en milieu acide conduit aussi à une dicétone phénolique (I). La présence d'un groupe hydroxy ou méthoxy en position 5 favorise une recyclisation par l'acide iodhydrique, avec obtention des deux isomères correspondants si le cycle benzénique est substitué par un autre groupe (**réarrangement de Wesley-Moser**).

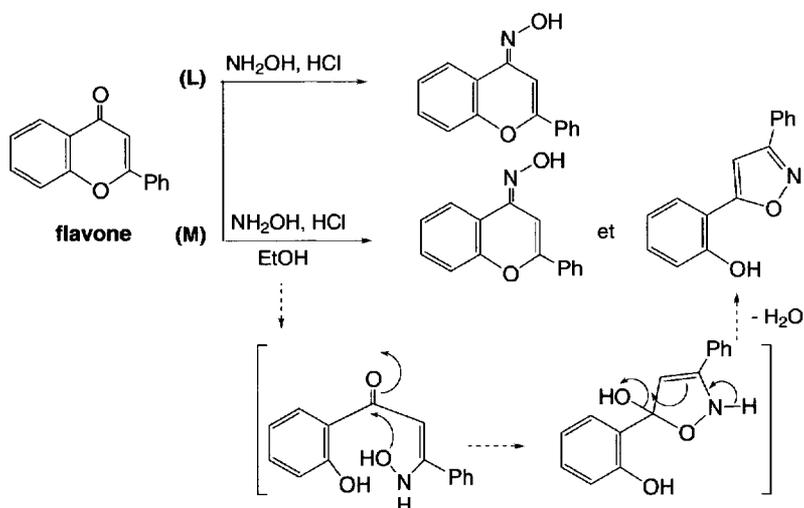
L'ammoniaque ainsi que les amines primaires et secondaires produisent des énamines phénoliques qui, par une réaction inverse, redonnent les chromones en milieu acide (J).



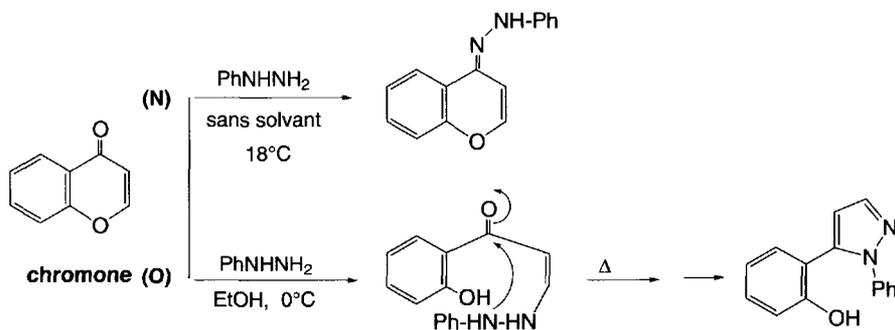
Le passage par un 4,4-dichloro-4*H*-chromène par action du chlorure de thionyle permet de préparer les bases de Schiff dérivées de chromone (**K**).



Quand une flavone est chauffée avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu anhydre, l'oxime correspondante est formée (**L**). Au contraire, dans l'éthanol, la réaction fournit un mélange d'isoxazoles isomères, suite à l'ouverture du cycle 4-pyrone (**M**).

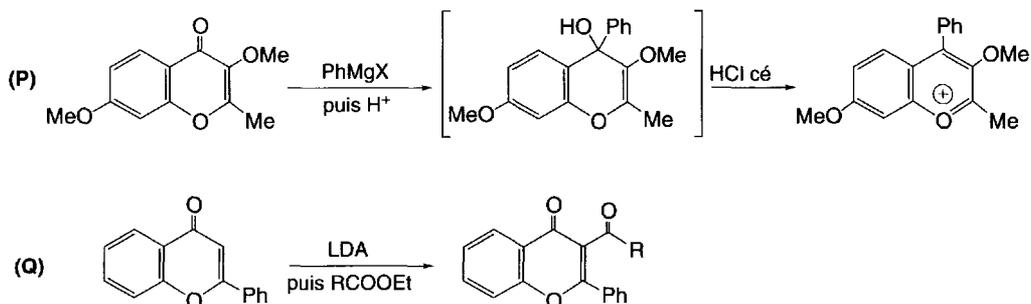


De même, la phénylhydrazine, sans solvant, à 18 °C permet l'obtention de la phénylhydrazone (**N**) avec une chromone. En revanche, à 0 °C, dans l'éthanol, elle provoque l'ouverture du cycle (**O**). L'éne-hydrazone qui en résulte se cyclise, par chauffage, en pyrazole.

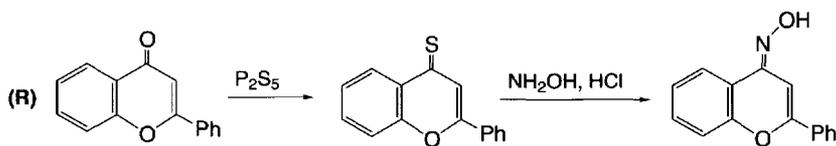


Les organomagnésiens s'additionnent sur le groupe carbonyle en produisant des alcools qui sont déshydratés en sels de 1-benzopyrylium par les acides (**P**).

La lithiation des flavones par le diisopropylamide de lithium se fait en position 3. Ce dérivé permet des réactions avec les composés carbonyles (**Q**).

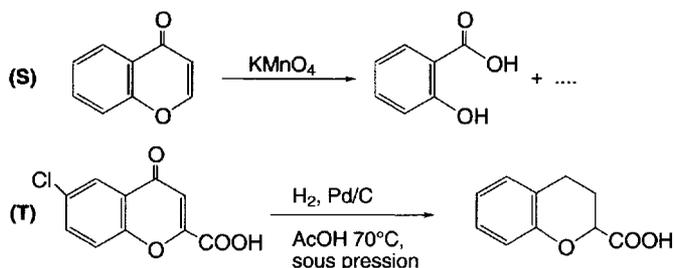


Le remplacement du groupe carbonyle par un groupe thiocarbonyle est réalisé par chauffage de la chromone avec du pentasulfure de phosphore, du disulfure de silicium ou du sulfure de bore (**R**). Ces analogues soufrés sont plus facilement convertis en oximes ou hydrazones que les chromones.

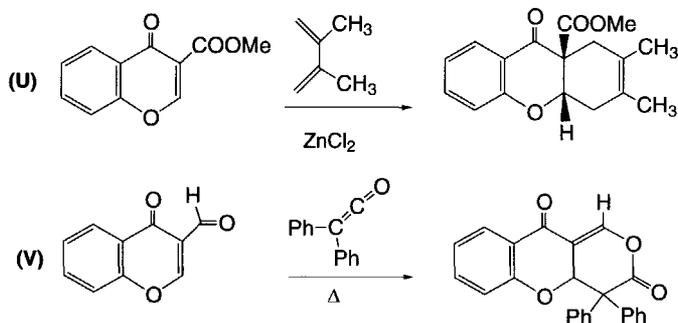


Le produit principal de l'oxydation des chromones par les permanganates ou dichromates alcalins est l'acide salicylique ou ses dérivés substitués (**S**). L'action de l'eau oxygénée en présence de soude conduit au même résultat.

La réduction des chromones et flavones peut conduire à divers composés selon la nature des substituants et les conditions expérimentales. Toutefois, quelques exemples dans la littérature décrivent la réduction de la double liaison 2,3 et du groupe carbonyle par hydrogénation en présence de palladium dans l'acide acétique (T). Dans le cas présenté, l'atome de chlore est aussi retiré.

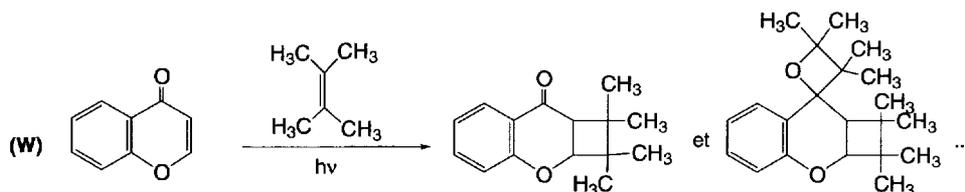


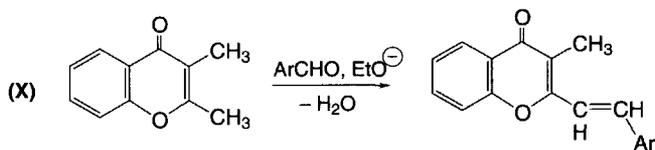
Les esters d'acide chromone-3-carboxylique sont des **diénophiles** qui nécessitent la présence d'acides de *Lewis*, comme le chlorure de zinc, pour former des adduits avec des diènes (U). Inversement, la chromone-3-carboxaldéhyde produit, par chauffage avec le diphenylcétène, un adduit tricyclique (V).



Par photoaddition sur la double liaison en position 2,3, les alcènes et alcyne conduisent à divers composés (W).

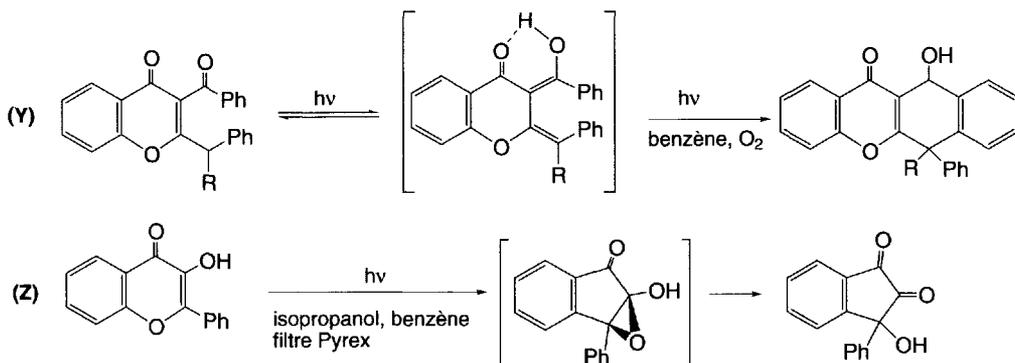
Lorsqu'un groupe méthyle substitue la chromone en position 2 (mais pas en 3), ses hydrogènes sont acides et les réactions de condensation avec des aldéhydes sont possibles (X).





Les 3-benzoylchromones, qui sont incolores, deviennent orangées sous irradiation UV. La perte de cette couleur est lente à l'obscurité ou dans un solvant non polaire et très rapide dans un solvant polaire. Ce phénomène est dû à une photoéno-lisation (Y). Dans le cas des 2-benzhydryl-3-benzoylchromones, le chauffage dans le benzène sous forte irradiation dans le visible et faible irradiation dans l'UV, en présence d'oxygène, conduit à un analogue de tétracycline.

Les flavones qui portent un groupe hydroxy en position 3 sont photolabiles. Elles sont converties en 3-hydroxyindane-1,2-diones quand leurs solutions dans un mélange d'isopropanol et de benzène sont soumises à une irradiation UV à travers un filtre en Pyrex (Z). Les 3-méthoxychromones sont moins photolabiles que les 3-hydroxychromones.



8.2.7 Coumarines

Les coumarines sont moins facilement *O*-protonées sur le groupe carbonyle que les chromones et ne forment pas de sels en présence de chlorure d'hydrogène. Le sel de Meerwein (Et_3O^+ , BF_4^-), un très puissant électrophile, permet une *O*-alkylation de l'oxygène du groupe carbonyle (A).

En présence d'oxochlorure de phosphore et de chlorure de zinc, il se forme un dérivé phosphoré de sel de benzopyrylium qui a la propriété d'attaquer comme agent électrophile les composés benzéniques substitués par des groupes électrodonneurs, ce qui fournit des sels de flavylium (B).

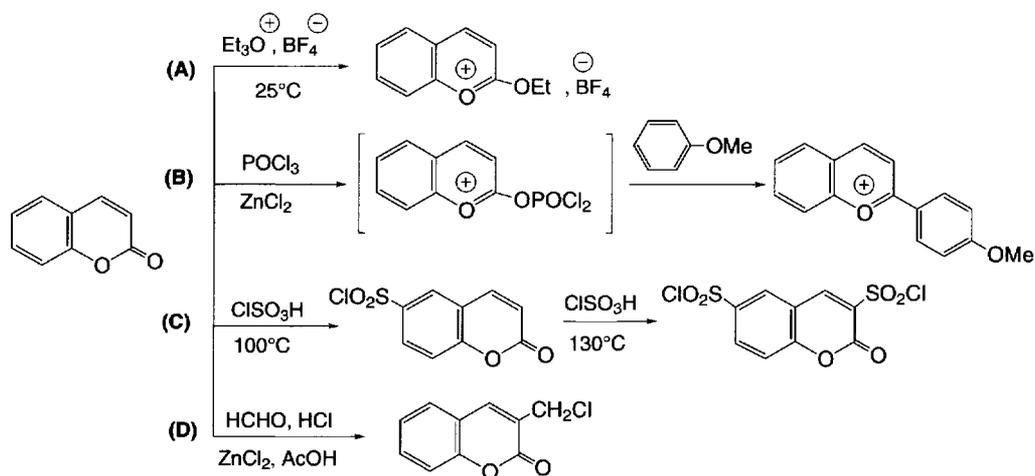


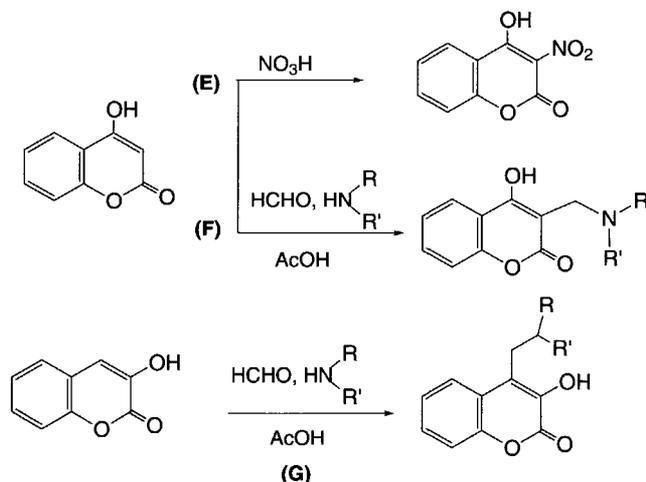
Schéma (8.66)

Les **substitutions électrophiles**, en milieu acide fort, se font en position 6, en raison de la protonation préalable de l'oxygène du groupe carbonyle. La sulfonation de la coumarine par l'acide chlorosulfonique, à 100°C , conduit au chlorure de l'acide coumarine-6-sulfonique (C). Si le chauffage est poursuivi à 130°C , la réaction se continue en position 3.

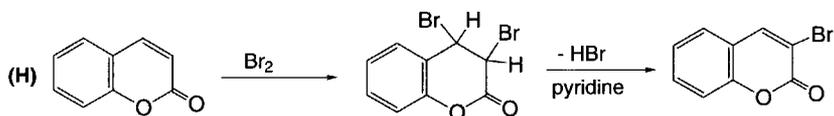
La **chlorométhylation** est une exception dans la mesure où elle s'effectue en position 3 (D).

La présence en position 4 d'un groupe hydroxy oriente les réactions de substitutions électrophiles vers la position 3 (E).

La **réaction de Mannich** réalisée sur la 4-hydroxycoumarine est orientée en position 3 (F), tandis que la 3-hydroxycoumarine l'oriente en position 4 (G).



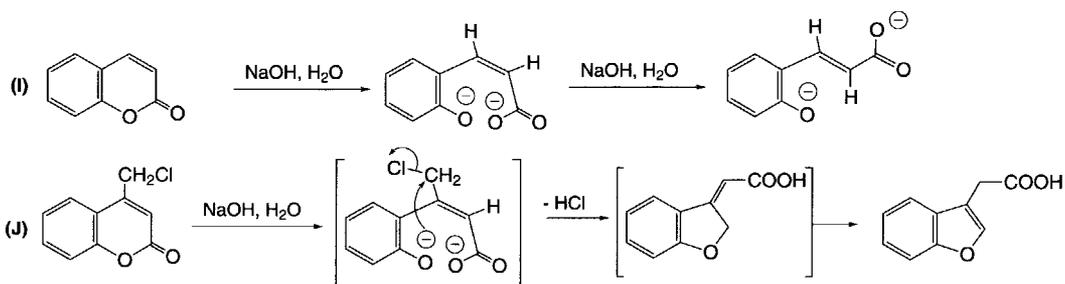
La bromation débute par l'addition d'une molécule de brome sur la double liaison en position 3,4. L'élimination par la pyridine d'une molécule de bromure d'hydrogène conduit à la 3-bromocoumarine (**H**).



Les coumarines peuvent aussi être halogénées par les halogénures cuivriques, en présence d'alumine, dans le chlorobenzène à l'ébullition.

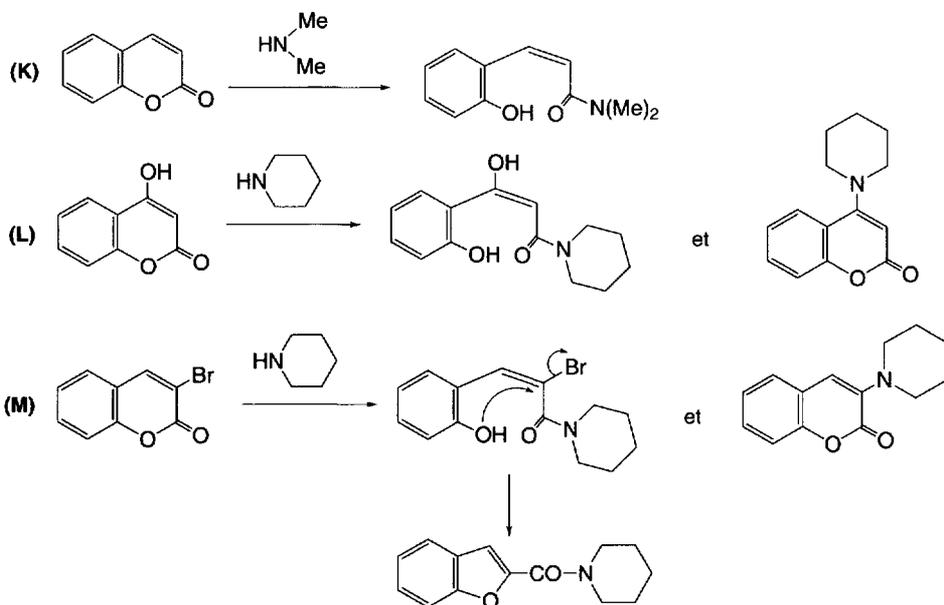
Les réactifs nucléophiles ouvrent le cycle lactonique en formant des composés acycliques qui, selon les substituants du composé de départ, peuvent se recycliser en un nouvel hétérocycle.

La coumarine est hydrolysée en sel de sodium de l'**acide cis-o.coumarique** par la soude diluée (**I**). Inversement en milieu acide, ce composé se recyclise en coumarine. S'il est simplement laissé en milieu alcalin, il s'isomérisé en sel de sodium de l'**acide trans-o.coumarique**.



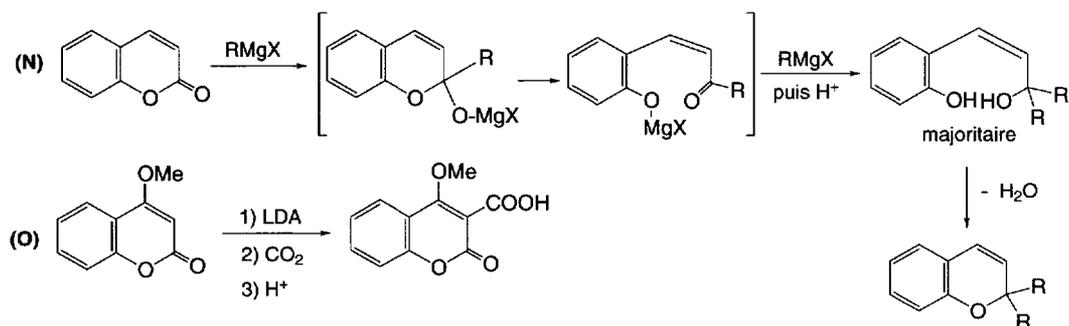
La 4-chlorométhylcoumarine traitée par la soude est transformée en acide benzofuran-3-acétique (**J**).

L'ammoniac et les amines primaires ou secondaires réagissent avec la coumarine selon la réaction classique des lactones, avec ouverture du cycle (**K**). Si un groupe hydroxy est présent en position 4, il peut être substitué par un groupe amino (**L**). Les 3-bromocoumarines sont aussi substituées par les amines et peuvent produire des benzofuranes-2-carboxamides (**M**) par attaque nucléophile de la lactone, ouverture du cycle et enfin, cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire du groupe hydroxy sur le carbone substitué par l'atome de brome.

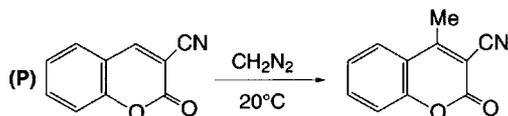


Les **organomagnésiens** s'additionnent sur le groupe carbonyle et provoquent l'ouverture du cycle qui peut être suivie d'une recyclisation en 2*H*-benzopyrane (**N**).

Lorsque la coumarine est substituée par un groupe électrodonneur comme le groupe méthoxy en position 4, le diisopropylamide de lithium permet la formation d'un carbanion en position 3 qui peut être carbonaté (**O**).

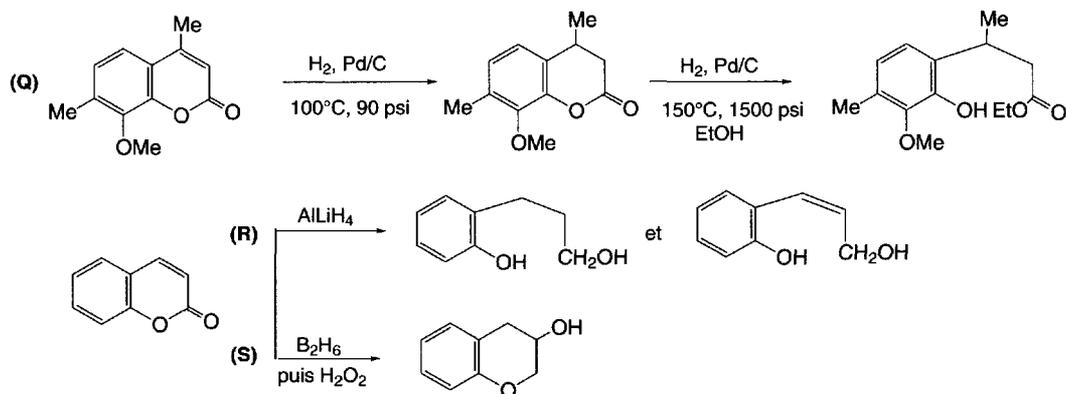


Les coumarines substituées en position 3 par des groupes électroaccepteurs, comme les groupes nitro ou cyano, sont méthylées en position 4 par le diazométhane (**P**).



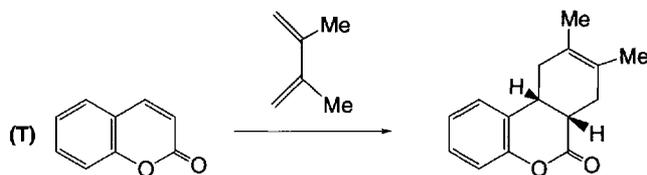
La réduction des coumarines peut conduire à de nombreux composés selon les réactifs et les conditions expérimentales utilisés. La double liaison en position 3,4 est réduite par hydrogénation catalytique, mais des composés acycliques secondaires peuvent l'accompagner (**Q**). L'hydrure de lithium aluminium conduit à l'ouverture du cycle avec ou sans réduction de la double liaison (**R**).

L'action du diborane, suivie de celle de l'eau oxygénée conduit à un 3-hydroxychromane (**S**).



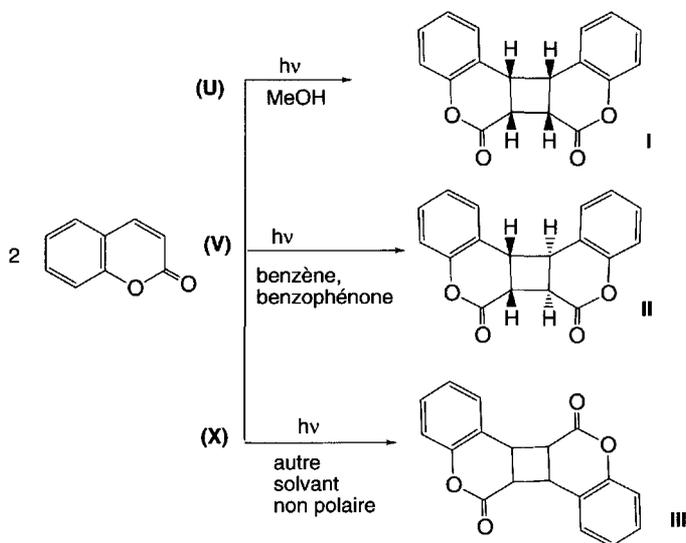
L'oxydation de la coumarine est difficile. L'acide chromique n'a pas d'effet.

La coumarine est un diénophile. La réaction de *Diels-Alder* produit un adduit avec le 2,3-diméthylbutadiène (**T**).

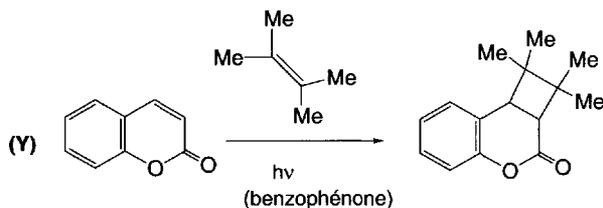


Le groupe méthyle en position 4 sur la coumarine est difficilement déprotoné.

La photodimérisation de la coumarine conduit à divers composés de structures complexes. C'est le dimère symétrique *syn* **I** qui est formé dans un solvant polaire comme le méthanol (**U**). Son isomère *anti* **II** est obtenu si la réaction est effectuée dans le benzène en présence de benzophénone comme composé photosensible (**V**). Dans d'autres solvants non polaires, un peu de dimère **III** est présent (**X**).



Si la coumarine, et un alcène (y compris le cyclopentène), ou des diacétals dérivés de cétènes, sont irradiés en présence de benzophénone, il y a **cycloaddition (Y)**.



8.2.8 Acridines et phénanthridines

Les réactions des acridines et des phénanthridines sont peu différentes de celles des pyridines, quinoléines et isoquinoléines.

L'acridine ($pK_a = 5,60$) et la phénanthridine ($pK_a = 4,52$) sont des bases, protonées sur l'azote par les acides forts. Elles forment **des sels quaternaires avec les halogénures**, et sont facilement ***N*-oxydées par les peroxyacides**, et plus particulièrement, l'acide peroxybenzoïque.

Les substitutions électrophiles sont orientées en positions 2 et 7 pour l'acridine et en positions 1 et 10 pour la phénanthridine.

La nitration de l'acridine en position 2 est difficile en présence d'acide sulfurique concentré (A). À l'inverse, son *N*-oxyde est facilement nitré par l'acide nitrique en position 9 (B). La phénanthridine est principalement nitrée en positions 1 puis 10 (C).

La bromation de l'acridine dans l'acide acétique conduit à la 2-bromoacridine à côté de 2,7-dibromoacridine (D). La phénanthridine est bromée par le *N*-bromosuccinimide en dérivé 2-bromé (E). L'acylation selon la réaction de *Friedel et Crafts* est impossible avec l'acridine et la phénanthridine.

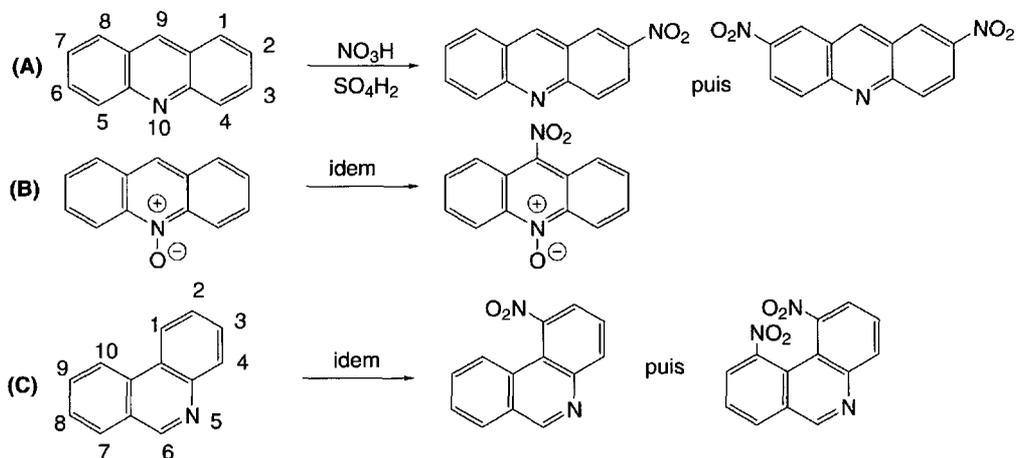
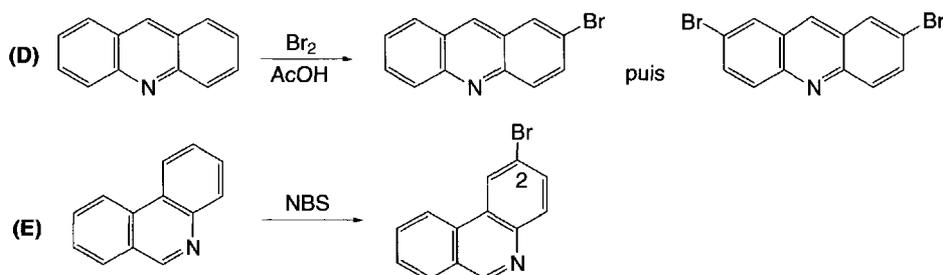
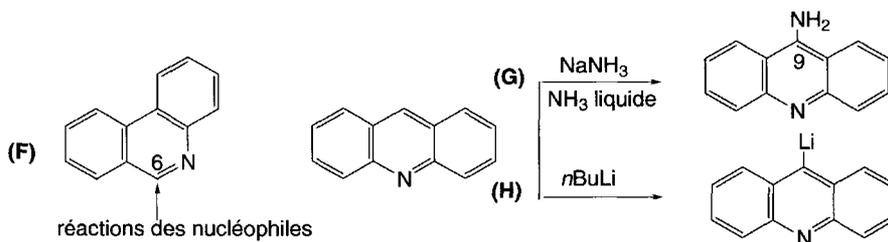


Schéma (8.67)

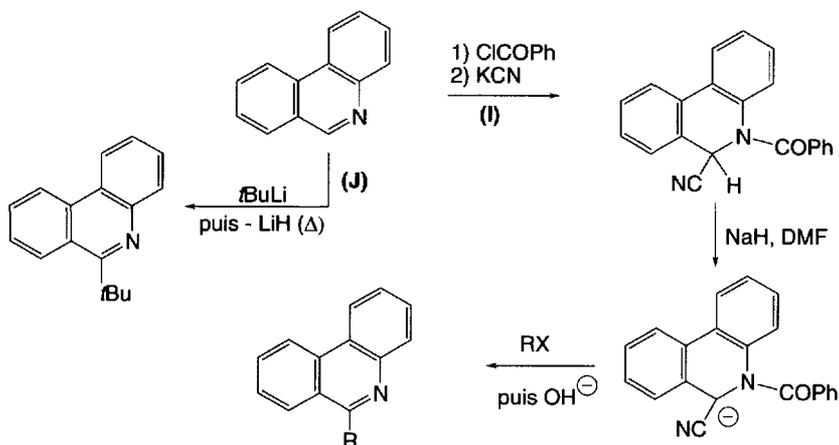


Les réactions des réactifs nucléophiles sont orientées vers la position 6 de la phénanthridine (organolithiens, amination par la réaction de *Chichibabine*, réaction de *Ziegler*) (F).

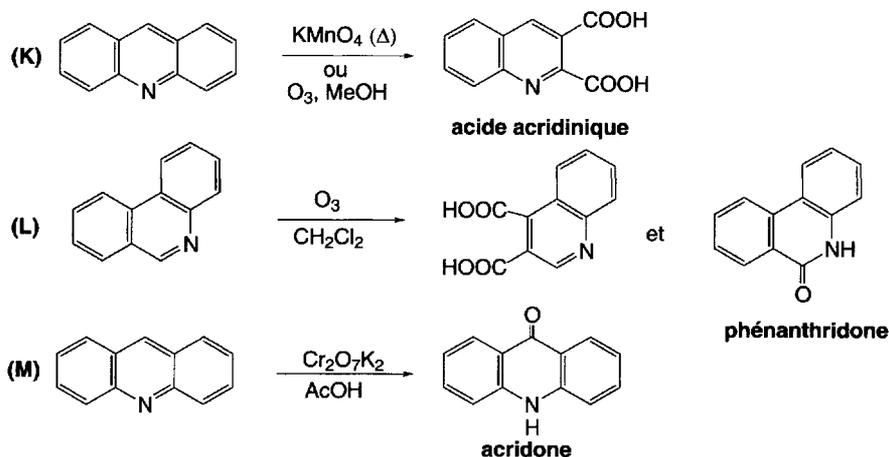
Avec l'acridine, l'orientation des réactions est variable selon le réactif. Toutefois, la réaction de *Chichibabine* est orientée en position 9 (G), ainsi que la formation des organolithiens (H).



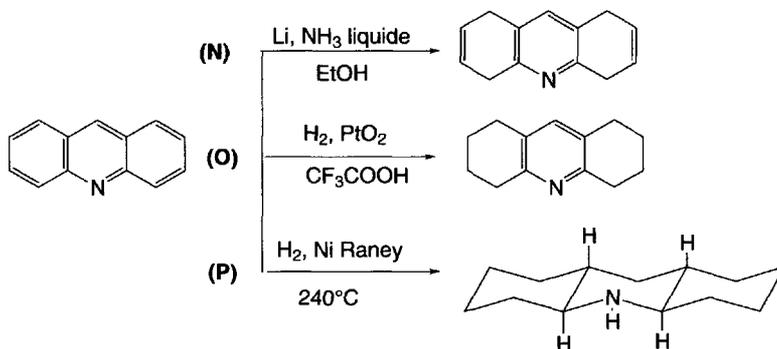
Le chlorure de *N*-benzoylphénanthridinium réagit avec les cyanures alcalins, selon la **réaction de Reissert** (mécanisme : schéma 8.22) ce qui permet de benzoyler et d'alkyler en position 6 (I). La **réaction de Ziegler** conduit à une 6-*t*-butylphénanthridine (J).



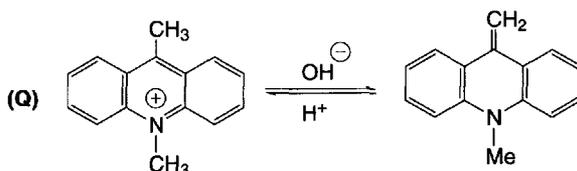
L'oxydation de l'acridine, par le permanganate de potassium à chaud, ou l'ozonolyse dans le méthanol, produit l'acide quinoléine-2,3-dicarboxylique (**acide acridinique**) (K). L'ozonolyse de la phénanthridine dans le chlorure de méthylène fournit deux composés, l'acide quinoléine-3,4-dicarboxylique et la **phénanthridone** (L). L'acridone peut être préparée par oxydation de l'acridine par le bichromate de sodium dans l'acide acétique (M). La forme « oxo » est majoritaire.



Par la méthode de *Birch*, l'acridine est partiellement réduite en 1,4,5,8-tétrahydroacridine (N) et le dérivé octahydro est le résultat de la réduction par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine dans l'acide trifluoroacétique (O). L'hydrogénation en présence de nickel de *Raney* à 240 °C réduit totalement l'acridine en α -perhydroacridine (configuration trans/syn/trans) (P). La réduction de la phénanthridine dans diverses conditions conduit à des mélanges de dérivés diversement réduits.



Les sels de 9-méthyl-N-méthylacridinium sont transformés en **anhydro-bases stables**, sous l'action de la soude. La réaction inverse est possible en milieu acide (Q).



8.2.9 Sels de xanthylium

La charge positive dans les sels de xanthylium est délocalisée, ce qui est montré par les deux formes limites I et II (A).

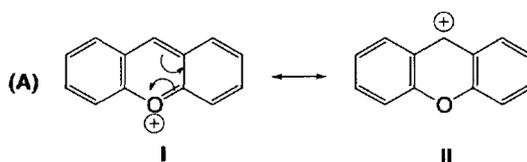
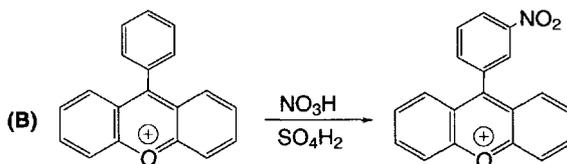


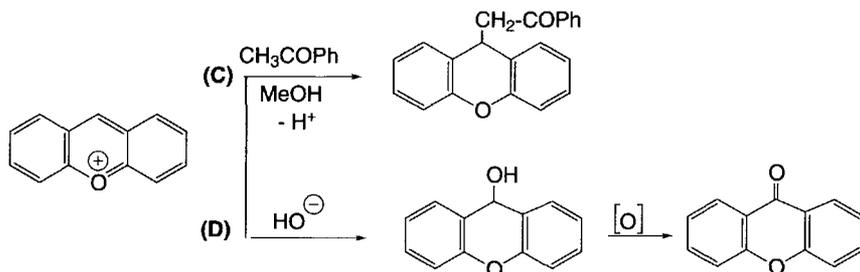
Schéma (8.68)

Peu de réactions avec **les réactifs électrophiles** sont connues en raison de la présence de la charge positive portée par l'oxygène qui les rend difficiles. Ainsi, les sels de 9-phénylxanthylium sont nitrés sur le substituant phényle, en position 3' (B).

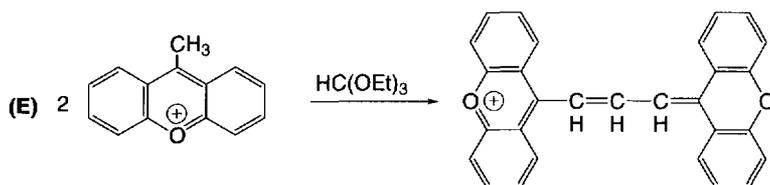


Les composés à méthylène acide, comme les dérivés de l'acide malonique, certaines cétones comme l'acétophénone, réagissent avec les sels de xanthylum en position 9 (C).

Les réactifs nucléophiles réagissent toujours à la position 9 (D).



Les dérivés 9-méthylés sont susceptibles de se condenser avec des aldéhydes, des cétones ou des orthoformiates, pour donner, dans ce dernier cas, des colorants (E).



Certains dérivés de xanthène sont des colorants ou indicateurs colorés importants, par exemple, la **fluorescéine**, la **rhodamine 6G** ou la **pyronine G**.

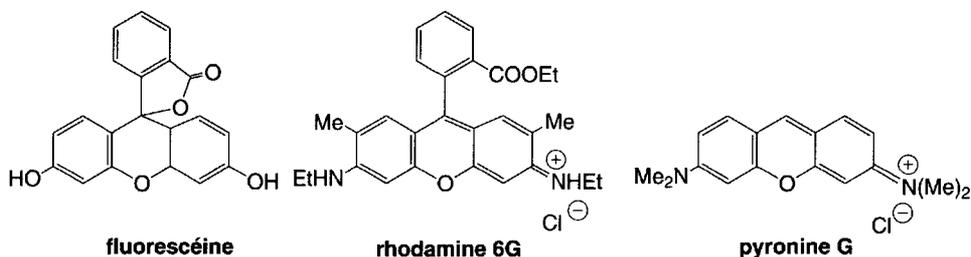


Fig. 8.1

8.3 Biochimie, composés naturels

8.3.1 Quinoléines

La quinoléine et l'isoquinoléine se trouvent dans les goudrons de houilles. Leurs structures mais aussi celles de leurs dérivés hydrogénés se retrouvent dans **une multitude d'alcaloïdes** présentés, pour les plus importants, dans le chapitre 13 (alcaloi-

des de l'opium du *cinchona*, en particulier). C'est l'essentiel de leur présence dans le domaine des composés naturels.

8.3.2 Sels de benzopyrylium, chromones, coumarines

Ces structures sont particulièrement présentes dans la nature dans la mesure où elles sont à l'origine de nombreuses molécules parmi lesquelles on trouve des **colorants floraux**, des **tocophérols ou vitamines E**, des **composés hallucinogènes** présents dans le cannabis, certains **tanins**, et des molécules cancérogènes comme les **aflatoxines** qui dérivent à la fois de la coumarine et du benzofurane (composés présentés au § 7.3.3.2).

8.3.2.1 Colorants floraux : anthocyanes, flavonoïdes, isoflavonoïdes

a. Structures et fonctions

Les **flavonoïdes** représentent des groupes de composés colorants floraux. Leurs structures sont variées et pour la plupart dérivées d'hétérocycles oxygénés. Ils sont présents dans les vacuoles, ou sont des constituants des chromoplastes, dans la cellule végétale.

Ces polyphénols hydrosolubles pourraient avoir un rôle dans certains processus d'oxydo-réduction, de croissance, de respiration et dans la morphogénèse des plantes. En outre, il est démontré que leur forte absorption dans l'UV protège les plantes des rayonnements nocifs.

Leur intervention dans les mécanismes de la pollinisation, liée à leur couleur, est essentielle.

Certains flavonoïdes situés au cœur du bois ont aussi des propriétés fongicides et insecticides qui préservent l'arbre des attaques des champignons et des insectes. Enfin, dans les feuilles, ils peuvent avoir un rôle attractif ou répulsif sur les insectes herbivores permettant ou non leur consommation.

Ces molécules sont le plus souvent sous forme d'hétérosides. Une ou plusieurs molécules de sucre (glucose, galactose, ou rhamnose) sont liées à l'aglycone (molécule libérée de ses sucres) par substitution(s) des groupes phénoliques en positions 3, 5 et/ou 7 (mono, di, ou trisaccharide).

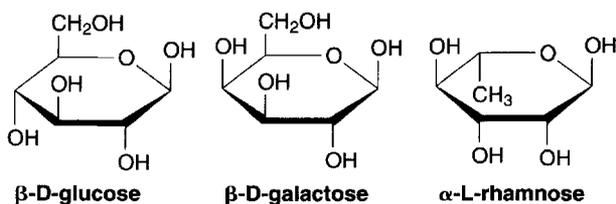


Fig. 8.2

Parmi les flavonoïdes, on distingue les **anthocyanes** (parfois considérés comme une classe à part) dont les aglycones sont appelées **anthocyanidines**, les **proantho-**

cyanidols (leucoanthocyanes ou flavanediols), les **flavonols** desquels dérivent des composés comme les flavones, flavanones..., et aussi, la **roténone** et les **roténoïdes**. Les structures de base de ces composés sont indiquées ci-dessous.

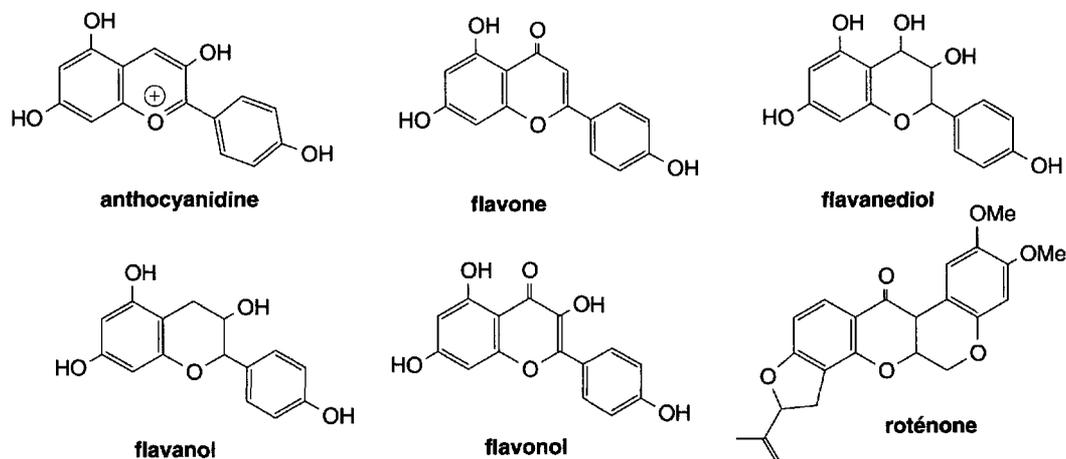


Fig. 8.3

Les **anthocyanidines** sont des **sels de flavylium polyphénoliques** libérées de leur(s) sucre(s) par hydrolyse acide, et dont les couleurs vont du rouge-orangé en milieu acide, au bleu-mauve en milieu basique. Le cycle phényle accolé au cycle pyrylium est appelé **cycle A**, et celui qui substitue l'ion pyrylium, **cycle B**.

Leur absorption dans le visible se situe entre 475 et 560 nm (bande I), et entre 275 et 280 nm (bande II) dans l'ultraviolet (mesuré dans une solution méthanolique acidifiée par l'acide chlorhydrique). Le nombre de groupes hydroxy portés par le groupe phényle en position 2, cycle B, influe sur la couleur. **La pélagonidine** avec un seul OH est rouge-orangé, tandis que **la delphinidine** avec trois OH est bleu-mauve.

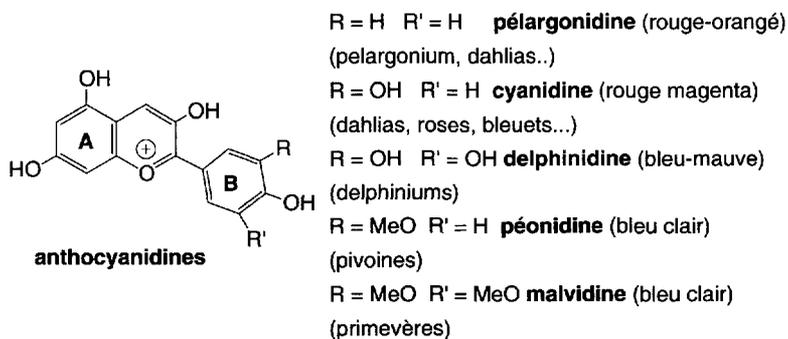


Fig. 8.4

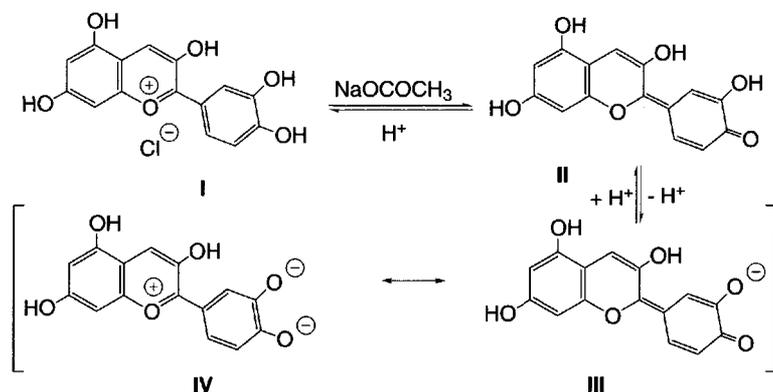


Schéma (8.69)

La présence de flavones, d'ions métalliques qui forment des chélates, ou de certains peptides peuvent faire varier la couleur (ce phénomène est appelé copigmentation). L'ensemble anthocyanes-flavones peut émettre des fréquences UV détectables par les insectes.

Les couleurs des anthocyanidines comme le chlorure de cyanidine (I) sont dépendantes du pH.

À pH 3, la coloration est rouge. Si le pH augmente et atteint 8, une déprotonation du groupe hydroxy en 4' favorise la forme quinométhane violette (II). Si le pH augmente encore et atteint la valeur de 11, un anion de coloration bleue en résulte (III), stabilisé par résonance avec l'autre forme limite (IV). Il peut complexer le fer ou l'aluminium avec de nouvelles colorations. Cela n'est possible que si l'anthocyanane porte deux groupes hydroxyles en position *ortho* sur le cycle B.

Plus généralement, les sels de *p*-hydroxyflavylium dont dérivent les anthocyanidines subissent une ouverture du cycle pyrylium en milieu fortement basique (pH > 11) ce qui les transforme en chalcones. À pH 11, il y a déprotonation de l'hydroxyle phénolique du cycle B avec production d'un *p*-quinométhane (rouge, $\lambda_{\text{max}} = 506 \text{ nm}$), qui, à pH 12, additionne un groupe OH^- , avant que l'ouverture de l'hétérocycle ne produise un sel de la chalcone (jaune, $\lambda_{\text{max}} = 435 \text{ nm}$). Ce sel mis en milieu acide, se cyclise en sel de *p*-hydroxyflavylium (orange, $\lambda_{\text{max}} = 453 \text{ nm}$).

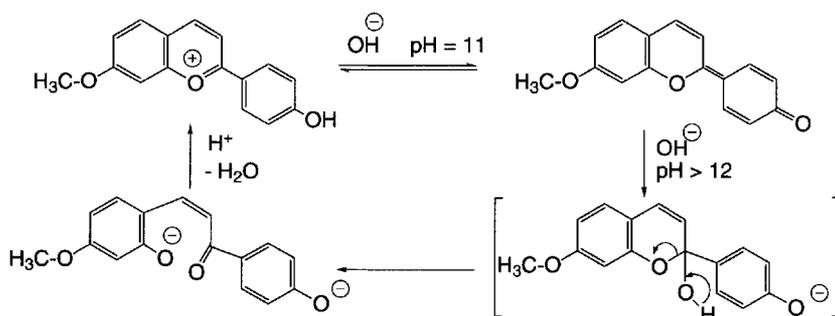


Schéma (8.70)

La formation des anthocyanes est favorisée par la lumière ou le froid ce qui explique pourquoi les fleurs de montagne ont souvent des couleurs éclatantes.

Les proanthocyanidols sont pour la plupart incolores. **Les flavonols**, comme les chalcones et les auronnes, sont jaunes.

Les dihydroflavonols sont des intermédiaires importants dans les biosynthèses des autres flavonoïdes.

La roténone et les roténoïdes sont avant tout des insecticides agissant particulièrement sur les *Derris* et *Lonchocarpus*. Ils dérivent de l'**isoflavone**.

La dégradation des anthocyanes fournit un trihydroxybenzène (phloroglucinol) puis des dérivés de l'acide protocatéchique. La demi-vie des colorants floraux est courte. Ainsi, la demi-vie de la delphinidine du pétunia est de 25 à 30 heures, le temps que la pollinisation ait lieu.

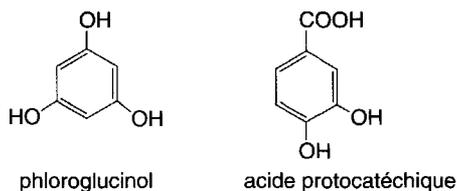


Fig. 8.5

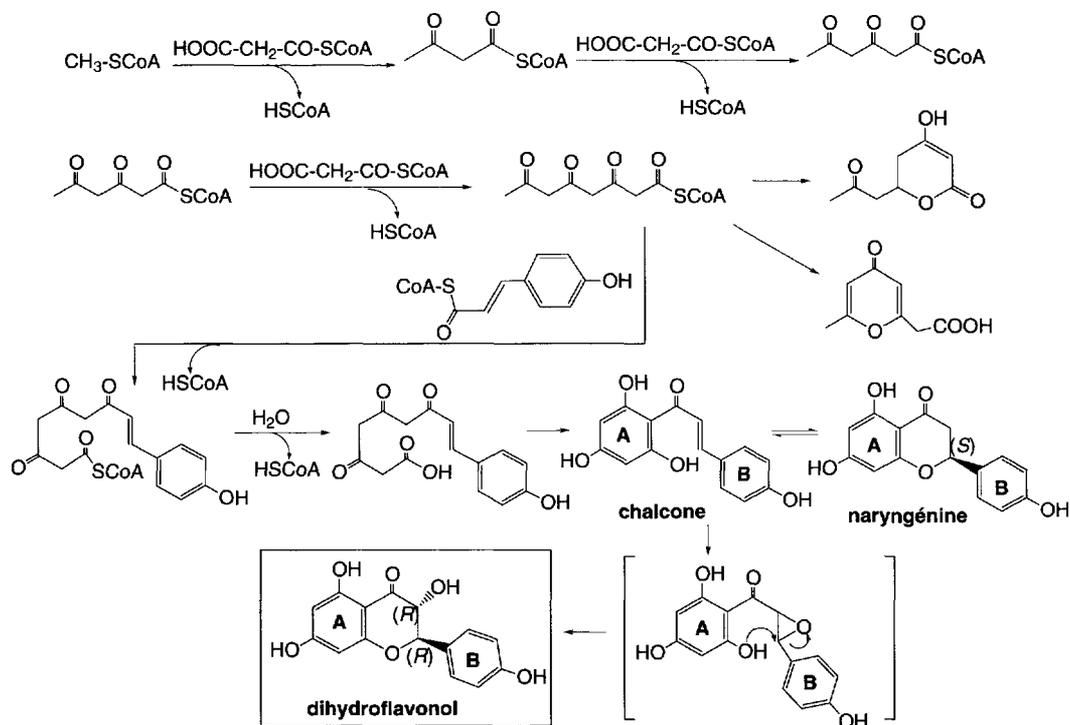


Schéma (8.71)

b. Biosynthèse

La biosynthèse des anthocyanes et flavonoïdes (schéma 8.71) débute par la formation de l'acétoacétylSCoA à partir d'acétylSCoA et de malonylSCoA. L'addition d'une nouvelle molécule de malonylSCoA forme un **thioester de l'acide 3,5-dioxohexanoïque**. Le renouvellement de cette réaction produit finalement un **thioester d'acide 3,5,7-trioxooctanoïque** qui peut évoluer vers des structures cycliques mais aussi, réagir

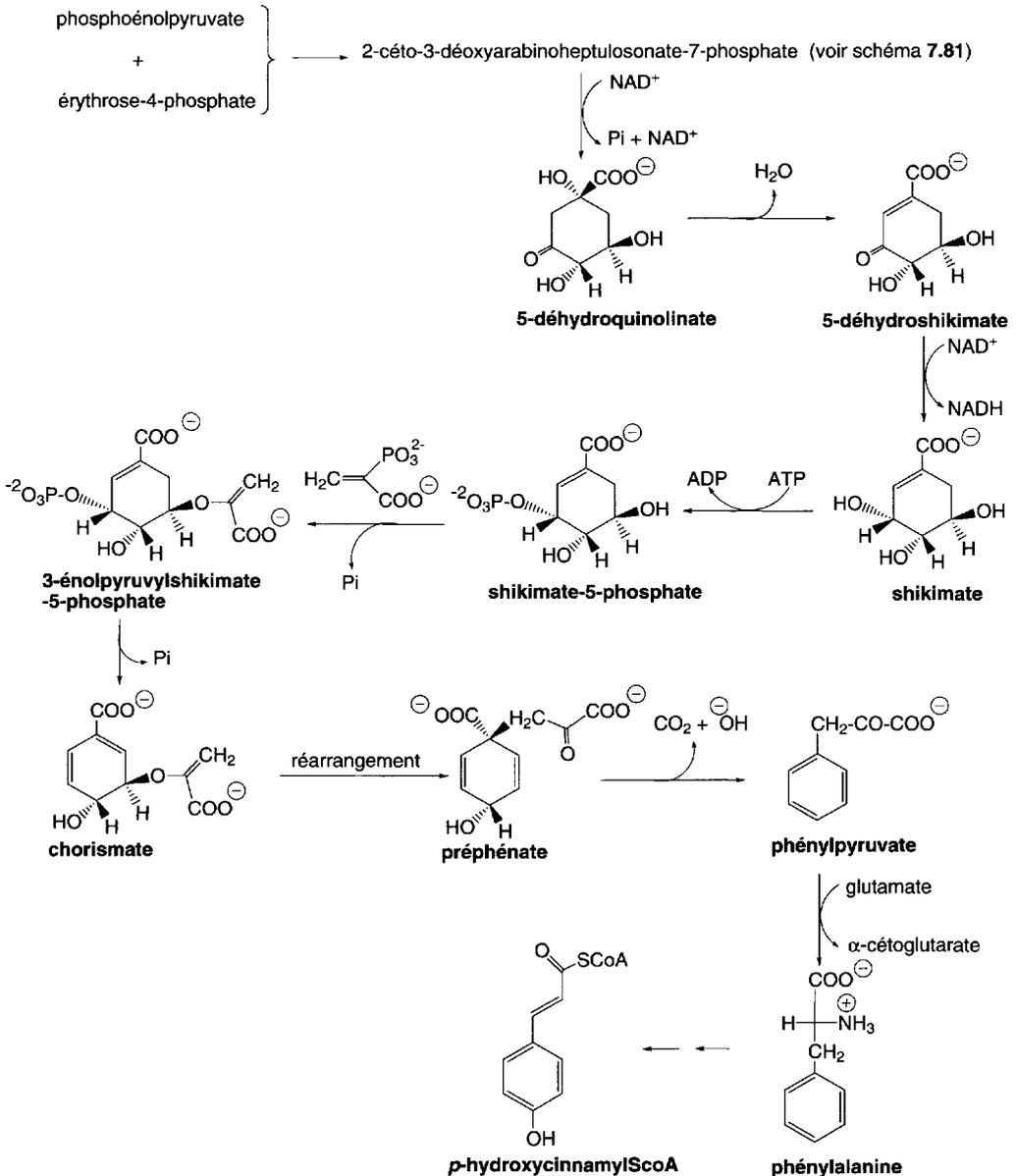


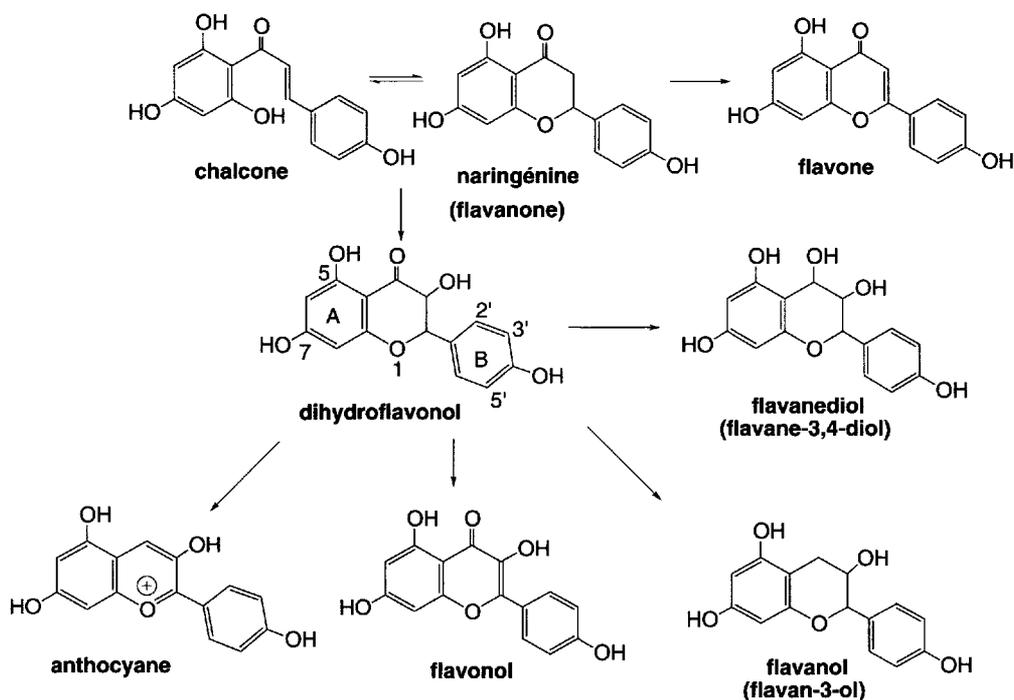
Schéma (8.72)

avec le ***p*-hydroxycinnamylSCoA** pour former une **chalcone**. Cette molécule est en équilibre avec une flavanone, la **naringénine**, son isomère cyclique dont le C-2 est de configuration (*S*). Cette isomérisation nécessite la présence d'une isomérase.

Cette chalcone subit ensuite une époxydation qui conduit à sa cyclisation en **dihydroflavonol**, composé à l'origine de tous les autres composés de cette série. Cette époxydation pourrait expliquer la configuration *trans* du groupe hydroxy en position 3 par rapport au cycle phénolique en position 2 du cycle B. La plupart des composés connus dérivés du dihydroflavonol ont des configurations 2*R*, 3*R*.

Le *p*-hydroxycinnamylSCoA, à l'origine du cycle B provient d'une longue suite de réactions présentées dans le schéma 8.72, avec passage par les acides chorismique, préphénique, phénylpyruvique et la phénylalanine. La dernière étape qui conduit au *p*-hydroxycinnamylSCoA n'est pas totalement élucidée.

Des variantes de cette voie de biosynthèse induisent des groupements hydroxy ou méthoxy sur les **cycles A et B** ce qui confère aux composés correspondants des couleurs différentes, sauf pour les **flavnediols**.



Des substituants hydroxy ou méthoxy peuvent substituer le cycle A en positions 5 et 7, et le cycle B en positions 2', 3', 4', et 5'. Les sucres ne sont pas figurés.

Schéma (8.73)

c. Flavones, dihydroflavonols, flavanediols, anthocyanes, flavonols, flavanols et isoflavones

Les flavones ou anthoxanthines résultent de la déshydrogénation **des flavanones**. Les flavones sont souvent sous forme de « poudre » sur les fleurs ou les feuilles. Elles sont liées ou non à une molécule de glucose par un oxygène phénolique ou, ce qui est leur particularité, par un carbone cyclique. Libérée du glucose, l'aglycone est appelée **anthoxanthidine**. Ces composés sont des pigments jaunes qui présentent deux bandes d'absorption : l'une se situe entre 330 et 350 nm (bande I), et la seconde, entre 250 et 275 nm (bande II), ce qui les différencie des anthocyanes.

Des réactions d'oxydation diverses permettent le passage des **dihydroflavonols** aux **flavanediols**, **anthocyanes**, **flavonols** et **flavanols**.

Parmi les composés cités, **les flavonols** (3-hydroxyflavones) ont une place importante en raison de leur présence dans de nombreuses fleurs. Ils sont associés à une ou plusieurs molécules de glucose. Leur couleur s'étend du jaune à l'orange. Ils ont deux bandes d'absorption caractéristiques : la bande (I) comprise entre 350 et 390 nm, et la bande (II) présente entre 250 et 270 nm.

Les **isoflavones** sont plus rares que les flavones dans la nature et, comme ces dernières, sont présentes à l'état libre ou liées à une molécule de glucose.

Les isoflavones résultent d'un réarrangement 1,2 dans les chalcones ou flavanones. Ce réarrangement peut être réalisé *in vitro* à partir de 2'-hydroxychalcones. En présence de nitrate de thallium (III), elles sont transformées en isoflavones.

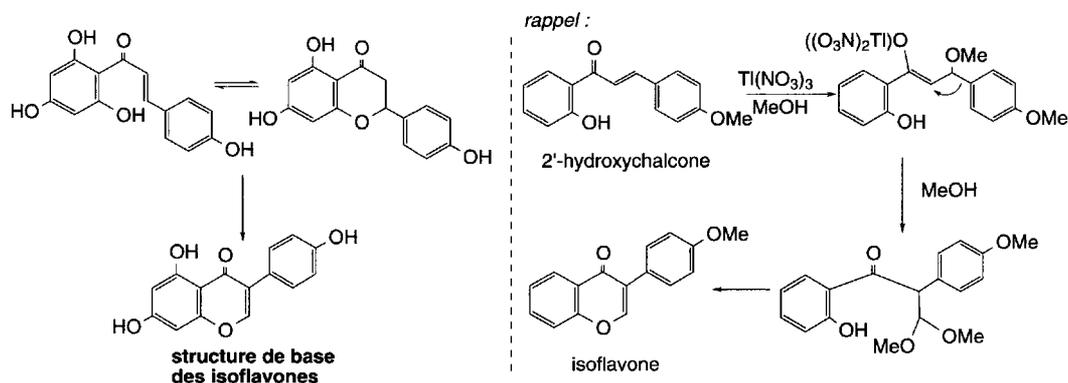


Schéma (8.74)

d. Synthèses

Les méthodes de synthèses des anthocyanidines et des flavones se rattachent à celles déjà présentées dans les paragraphes 8.1.6 et suivants.

Le chlorure de pélargonidine, une anthocyanidine, est préparé par condensation de dérivés de 2-benzoyloxy-4,6-dihydroxybenzaldéhyde et de 4-acétoxy-1-acétoxyacétyl-benzène (A).

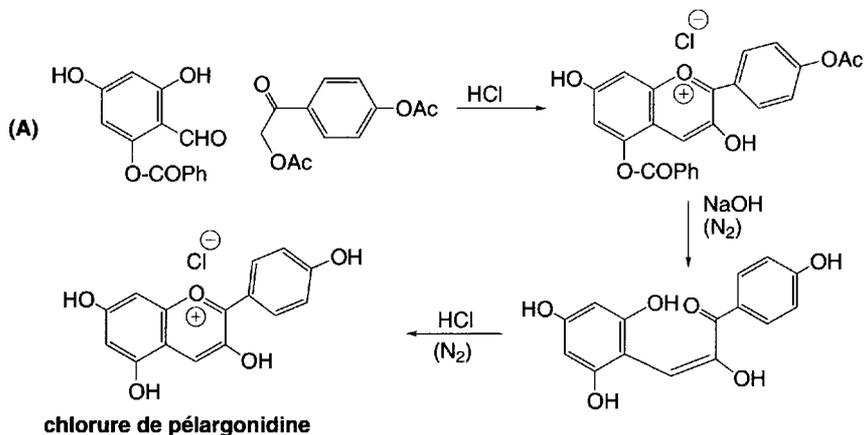
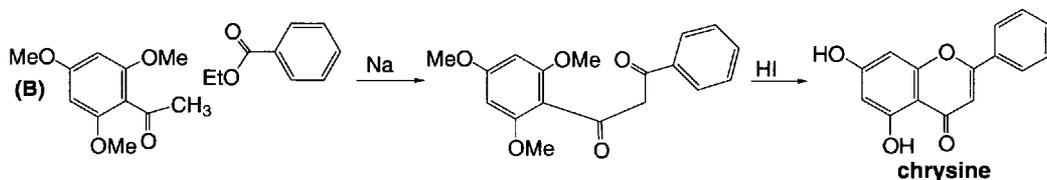
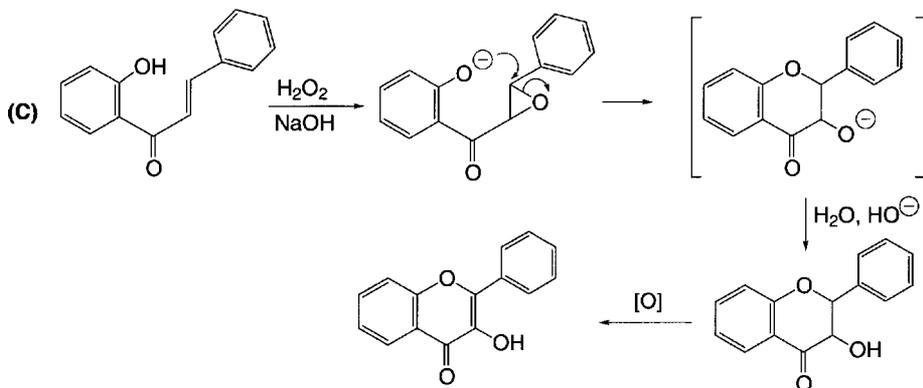


Schéma (8.75)

La **chrysigne** est une 5,7-dihydroxyflavone qui peut être synthétisée par action du benzoate d'éthyle sur la 2,4,6-triméthoxyacétophénone, selon la réaction de *Claisen*, suivie d'une déméthylation des groupes méthoxy par l'acide iodhydrique, puis de la cyclisation en flavone, en milieu acide (B).

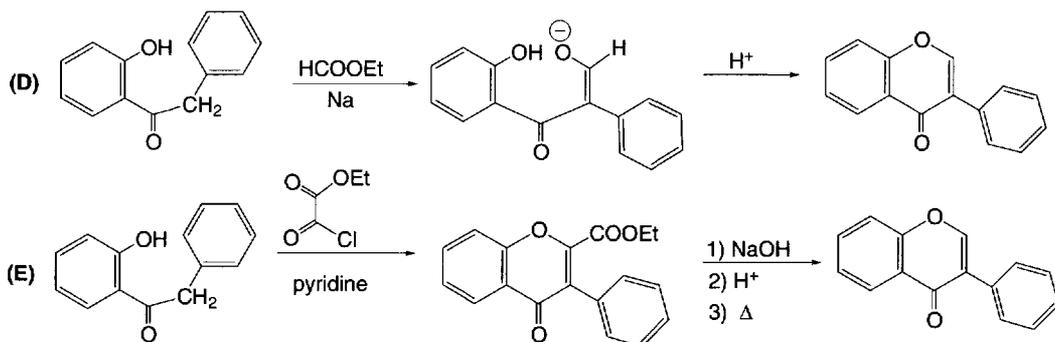


Les **flavonols** peuvent être préparés par la réaction de **Algar-Flynn-Oyamada**. Une 2'-hydroxychalcone est soumise à l'action du peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin ce qui forme un oxirane qui est immédiatement ouvert par l'attaque de l'ion phénate avec cyclisation en une 3-hydroxyflavanone. Cette molécule est très facilement oxydée en flavonol (C).



Les isoflavones peuvent être préparées par de nombreuses méthodes. Deux d'entre elles sont présentées dans les schémas (D) et (E). La première (D) consiste en une réaction de *Claisen* entre la benzyl(*o*-hydroxyphényl)cétone et le formiate d'éthyle en présence de sodium. Le composé résultant est cyclisé en milieu acide en isoflavone.

La seconde (E) débute par l'action du chlorure d'éthoxalyle sur la benzyl(*o*-hydroxyphényl)cétone (ou ses dérivés hydroxylés), effectuée en présence de pyridine. La 2-éthoxycarbonylisoflavone ainsi produite est traitée par la soude, puis par un acide, pour libérer l'acide correspondant. La décarboxylation est effectuée par chauffage. C'est la **synthèse de Baker-Ollis**.



8.3.2.2 Tocophérols : vitamine E

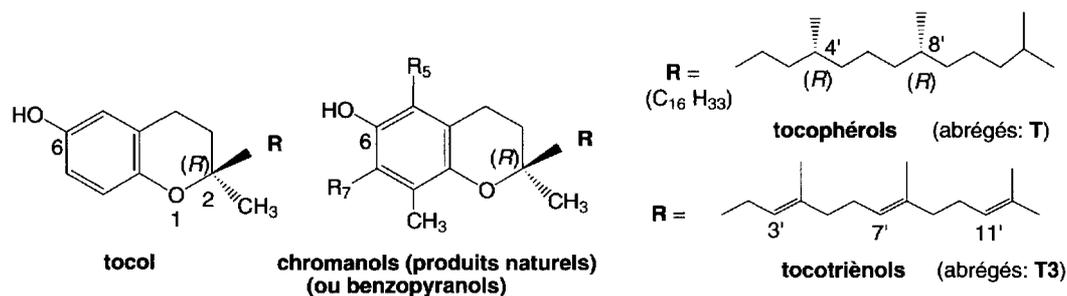
a. Structure et fonctions

La « **vitamine E** » représente un ensemble de huit composés naturels dérivés du **tocol**, appelés α , β , γ , δ , ϵ , ξ_1 , ξ_2 , et η tocophérols qui diffèrent entre eux par le nombre et les positions des groupes méthyles dans le cycle aromatique (fig. 8.6). Ils possèdent tous, en position 2, un groupe méthyle et un groupe saturé en C₁₆H₃₃. Si cette chaîne présente trois insaturations avec des configurations *trans*, les composés correspondants sont des **tocotriénols**.

La vitamine E fait partie du groupe des **vitamines liposolubles**, avec la vitamine A (les rétinoles) et les vitamines D (calciférols).

Les tocophérols sont des produits huileux à température ordinaire, stables à l'action des acides et au chauffage modéré. En revanche, ils sont facilement oxydables.

La vitamine E est un **facteur d'antistérilité** mais tous les tocophérols ne sont pas aussi actifs. Seuls, les quatre premiers (α , β , γ , δ tocophérols) ont un intérêt biologique. **Le plus actif est le tocophérol α** (ou 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltrécyl)-6-chromanol) dont les carbones 2, 4', et 8' sont de configuration *R* pour le produit naturel. Il est suivi par les tocophérols β et γ qui présentent une activité moitié moindre. Pour chacun d'eux, divers stéréoisomères sont connus avec des activités différentes.



α -tocophérol $R_5 = R_7 = \text{CH}_3$ ($\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ nm}$)

produit naturel (écriture abrégée) : **d- α -T**, ou **(+)- α -T**, ou **R,R,R- α -T**

si racémique en position 2: **ambo- α -T** (ou **RS,R,R- α -T**)

β -tocophérol $R_5 = \text{CH}_3$ $R_7 = \text{H}$ ($\lambda_{\text{max}} = 297 \text{ nm}$)

γ -tocophérol $R_5 = \text{H}$ $R_7 = \text{CH}_3$ ($\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ nm}$)

δ -tocophérol $R_5 = R_7 = \text{H}$ ($\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ nm}$)

Fig. 8.6

Dans l'écriture abrégée, les tocophérols sont désignés par la lettre **T** et les tocotriénols par **T3**. Cette lettre est précédée de la configuration des carbones asymétriques et de la lettre grecque qui définit le type du tocophérol.

Ils sont présents dans la plupart des végétaux, ce qui explique qu'une avitaminose est difficile. Ils sont en quantités importantes dans les graisses et les huiles végétales, dans les œufs, la viande, et les fruits oléagineux.

Si l'activité antistérilité a été à l'origine de la découverte de la vitamine E puisqu'une carence dans l'alimentation des rates a pour conséquence une diminution sensible de leur fertilité, l'activité la plus intéressante est liée à son **pouvoir antioxydant**.

En effet, de nombreuses molécules endogènes peuvent subir une auto-oxydation avec formation de radicaux libres. Il s'agit des acides gras insaturés, des caroténoïdes, des composés soufrés, et en particulier, des thiols. Dans le mécanisme normal du métabolisme physiologique aérobie, les conséquences sont bénéfiques. Toutefois, l'augmentation anormale de ces radicaux dans l'organisme peut conduire à la dégradation de macromolécules biologiques comme les lipides, les carbohydrates, les protéines, et les acides nucléiques, entre autres, ce qui peut déclencher chez l'homme certaines maladies (nécroses diverses, athérosclérose, maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'*Alzheimer* ou la maladie de *Parkinson*, et des cancers).

À l'origine de cette auto-oxydation se trouvent **les radicaux libres oxygénés (RLO)** qui regroupent l'anion superoxyde, les radicaux hydroxyles, peroxydes, ou nitroxydes,

et **les formes réactives de l'oxygène (FRO)**, telles que le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet ou l'acide hypochloreux, qui sont tous présents, à des degrés divers, dans l'organisme.

Un antioxydant est une substance qui, présente dans l'organisme, à faible concentration comparée à celle du substrat oxydable, retarde ou évite de manière significative l'oxydation de ce substrat. La vitamine E intervient en faisant disparaître une partie des radicaux endogènes par apport d'un radical H^\bullet provenant de sa fonction phénolique ce qui la transforme en **un radical stable α -tocophéroxyde biologiquement inactif**.

La grande stabilité du radical α -tocophéroxyde facilite sa formation. En effet, il résonne entre quatre formes limites. Il est aussi en équilibre avec un autre radical issu de l'échange d'un radical hydrogène provenant du groupe méthyle en position 5.

Le radical α -tocophéroxyde est ensuite réduit en α -tocophérol par l'acide ascorbique (vitamine C) ou le glutathion, et le cycle se poursuit ainsi.

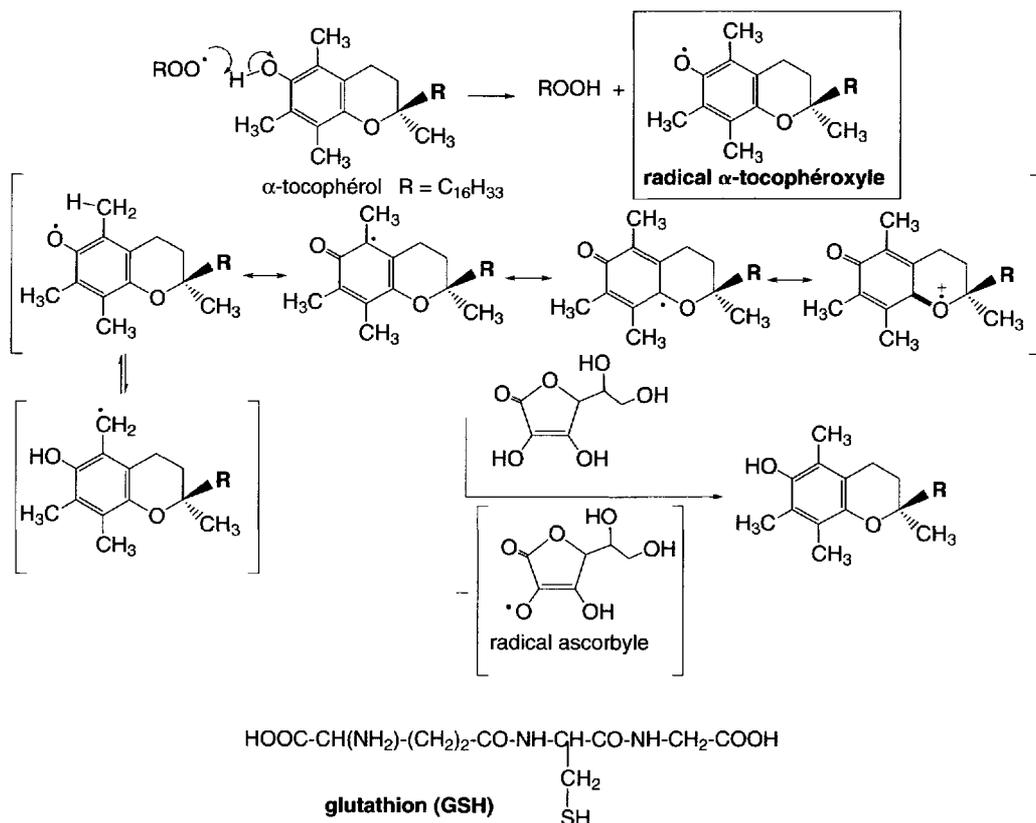


Schéma (8.76)

Dans la nature, la vitamine E a donc un rôle protecteur des macromolécules biologiques.

La présence d'une longue chaîne hydrophobe lui permet un ancrage dans les bicouches lipidiques. La molécule est donc orientée perpendiculairement à la surface. Le noyau chromanol, hydrophile, émerge à peine de celle-ci. Sur ce point, il existe beaucoup de ressemblances avec le cholestérol (noyau stérane hydrophile et chaîne latérale hydrophobe).

Les métabolites des tocophérols sont formés par ouverture oxydative du noyau chromanol et raccourcissement de la chaîne polyisoprénique par β -oxydations successives. **L'acide tocophéronique** et sa γ -lactone sont généralement excrétés sous forme glucurono-conjuguée. Le γ -tocophérol est excrété préférentiellement à l' α -tocophérol.

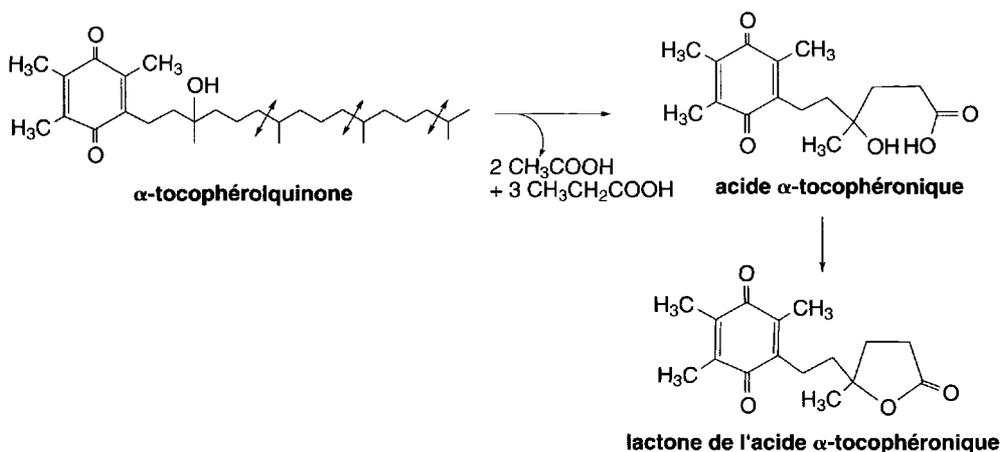


Schéma (8.77)

La vitamine E et de nombreux antioxydants de synthèse, souvent des composés phénoliques, sont utilisés dans l'industrie alimentaire comme conservateurs. En pharmacie, la vitamine E sous forme d'acétate est utilisée pour la prévention de sa carence due à une mauvaise résorption, dans le traitement de certains troubles hémato-logiques, les hypercholestérolémies et l'ataxie (affection génétique touchant plus particulièrement les populations maghrébines).

b. Biosynthèse

La biosynthèse des tocophérols et des tocotriénols (schéma 8.78) nécessite deux composés principaux. Le premier, qui est à l'origine du cycle aromatique est l'**homogentisate**. Le second est le **géranylgeraniol pyrophosphate** qui permet de créer l'hétérocycle oxygéné avec sa chaîne en $C_{16}H_{33}$ et le groupe méthyle en position 2.

L'homogentisate provient d'une voie de biosynthèse qui a déjà été présentée « la voie de l'acide shikimique » : shikimate, chorismate, préphénate (schéma 8.72). Ce dernier est oxydé et décarboxylé en 4-hydroxyphénylpyruvate avant d'être décarboxylé puis oxydé par l'ascorbate en homogentisate (2,4-dihydroxyphénylacétate).

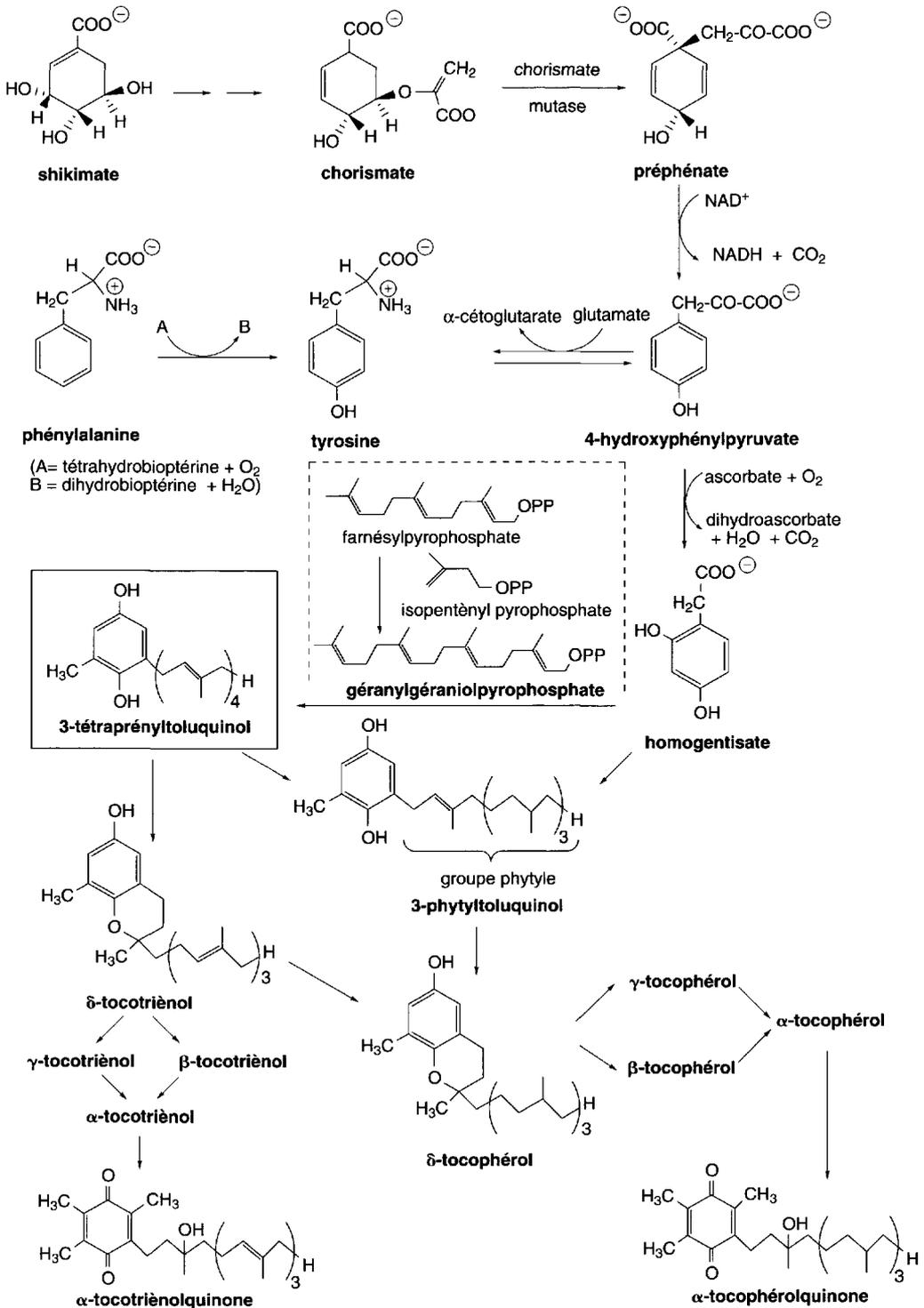


Schéma (8.78)

Le géranylgéraniol pyrophosphate est un dérivé terpénique issu de la réaction entre l'isopenténylpyrophosphate et le farnésylpyrophosphate qui résulte lui-même de la jonction tête à queue de trois unités isopréniques (§ 3.3.1.2).

La réaction entre l'homogentisate et le géranylgéraniol pyrophosphate conduit à un composé « clé » dans cette voie de biosynthèse, **le 3-tétraprényltoluquinol**. La réduction partielle de sa chaîne carbonée polyinsaturée fournit un autre composé important **le 3-phytyltoluquinol** possédant comme le nom l'indique une chaîne phytyle monoinsaturée. Ces deux produits sont transformés en chromanols par addition intramoléculaire du groupe hydroxyle phénolique en position *ortho* de la chaîne carbonée, sur la première, ou unique double liaison de ces chaînes carbonées selon le cas. Cette réaction permet les synthèses respectives du δ -tocophérol et du δ -tocotriénol.

Les γ - et β -tocophérols dérivent du δ -tocophérol par une méthylation supplémentaire du cycle aromatique par la méthionine. Des réactions équivalentes pour les tocotriénols produisent les γ - et β -tocotriénols. Enfin, une dernière méthylation du cycle aromatique conduit finalement à l' α -tocophérol et à l' α -tocotriénol. L'oxydation de ces deux composés, biologique ou chimique (par le chlorure ferrique), ouvre l'hétérocycle avec formations de quinones, **α -tocophérolquinone et α -tocotriénolquinone** respectivement, mais elles sont accompagnées de divers polymères.

c. Synthèses

La synthèse du (\pm)- α -tocophérol a d'abord été réalisée par **Karrer** par condensation de la 2,3,5-triméthylhydroquinone avec le bromure de phytyle en présence de chlorure de zinc. Des coumaranes peuvent être obtenus comme produits secondaires (A).

Pour éviter ce problème, une autre synthèse a été développée. La synthèse de **Smith** débute par la substitution du groupe hydroxy d'un dérivé de 2-phényléthanol (I) par le tribromure de phosphore. En présence de magnésium, un composé organomagnésien est formé. Il est mis en réaction avec une cétone (II). L'alcool secondaire est cyclisé en présence d'acide bromhydrique dans l'acide acétique et le groupe hydroxy phénolique est libéré (B).

D'autres synthèses ont été publiées. Parmi elles, on peut citer le chauffage d'un diphenylphosphate (III) avec la 2,3,5-triméthyl-hydroquinone (C).

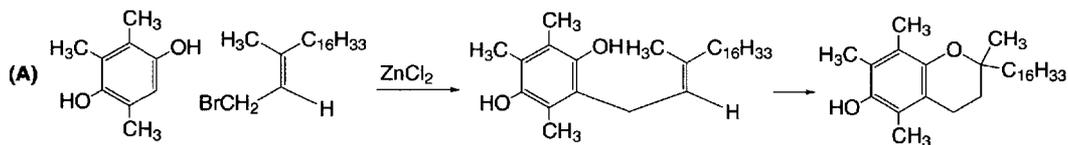
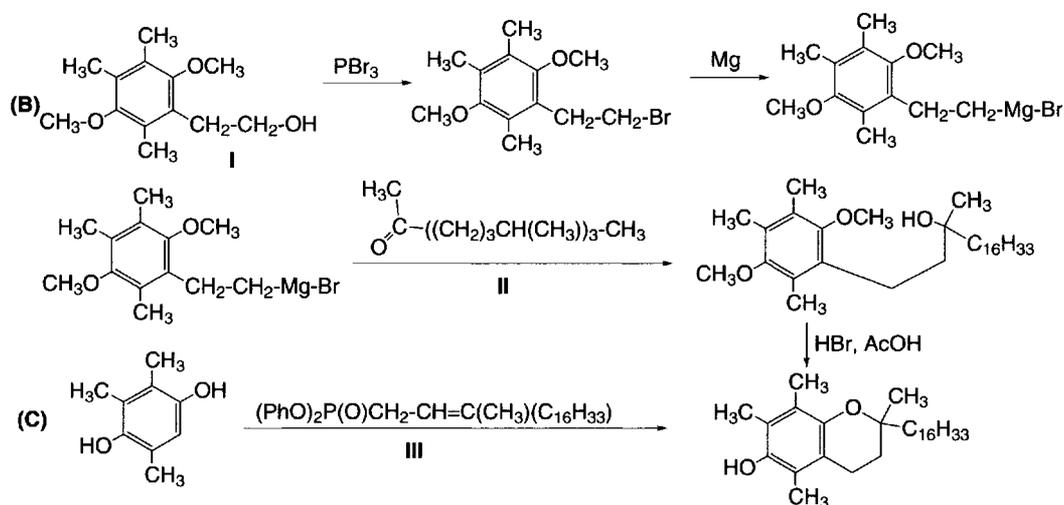


Schéma (8.79)



8.3.2.3 Coumarines naturelles

Parmi les composés aromatiques présents dans les plantes, **les coumarines** dispensent une odeur agréable de foin fraîchement coupé. Elles sont surtout présentes dans les Dicotylédones. Elles peuvent être liées à une molécule de glucose. Par exemple, **l'aesculoside** est un hétéroside (fig. 8.7).

Les coumarines résultent de la cyclisation de l'acide *cis o*.coumarique (ou acide *cis o*.hydroxycinnamique) (schéma 8.80) dont la voie de biosynthèse débute par celle de l'acide shikimique (présentée dans le schéma 8.72) et passe par l'acide *trans o*.coumarique. L'isomérisation photochimique (320 nm) de l'acide *trans o*.coumarique est effectuée sur le composé glycosylé. La cyclisation en coumarine a lieu après l'hydrolyse enzymatique de la liaison au glucose ce qui libère la fonction OH phénolique.

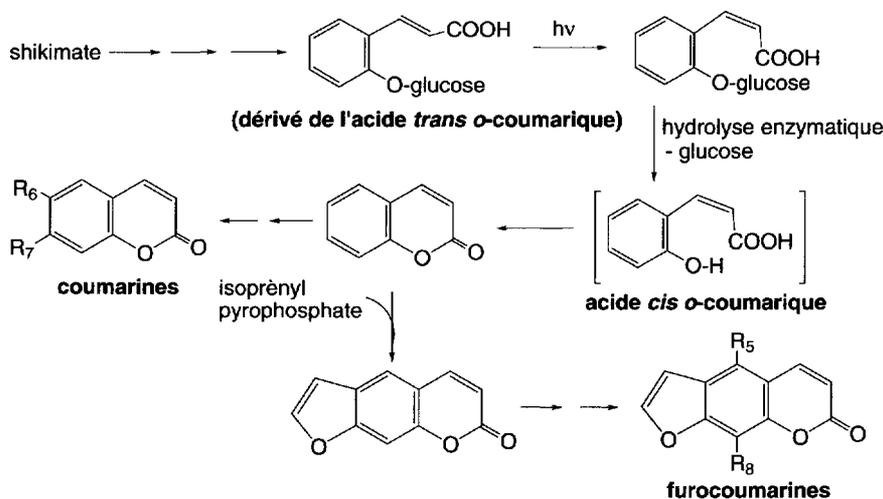


Schéma (8.80)

Les furocoumarines, coumarines auxquelles est accolé un cycle furane en positions 6,7 (cycle benzénique), sont présentes chez les ombellifères et chez les Rutacées. On peut citer **le psoralène** et **le bergaptène** utilisés comme agents bronzants. Leur liposolubilité provient de la méthylation des fonctions hydroxyles. Elles dérivent de l'ombelliférone par condensation avec une unité isoprénique, l'isoprénylpyrophosphate.

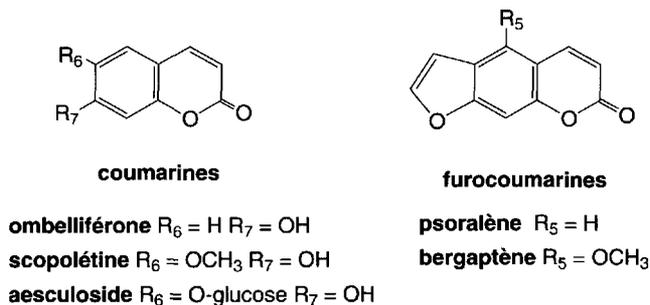


Fig. 8.7

D'autres composés d'origine végétale comme les isocoumarines, ou **les xanthones** comme **la gentisine**, proviennent de voies de biosynthèses proches de celles des flavonoïdes. L'acide *p*-hydroxycinnamique qui entre dans la biosynthèse des flavonoïdes (schéma 8.72) est ici remplacé par l'acide *p*-hydroxybenzoïque.

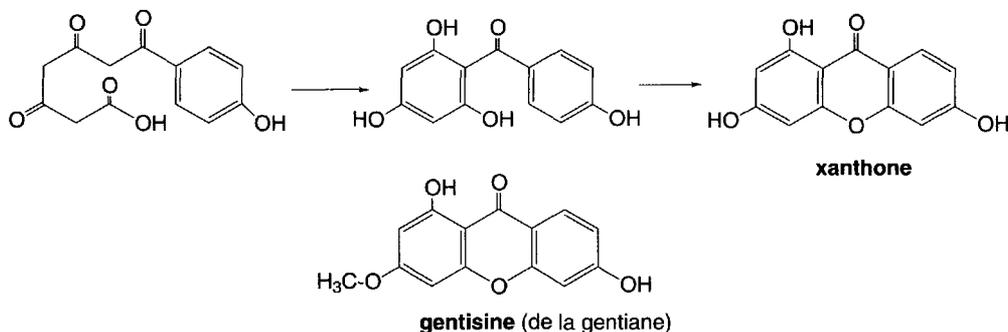


Schéma (8.81)

8.3.2.4 Cannabinol

Les sommités fleuries et les feuilles des pieds femelles de *Cannabis indica* et *Cannabis sativa*, variétés de chanvre, famille des Cannabaceae (dont fait partie le houblon), renferment des substances hallucinogènes connues depuis plus de 4 000 ans et qui dérivent d'une molécule, le Δ^1 -3,4-**trans-tétrahydrocannabinol** ou **THC**. Les dénominations des drogues sont fonctions des mélanges : la résine, les sommités

fleuries et les feuilles constituent le kif, les sommités fleuries et les feuilles s'appellent marijuana et, enfin, la résine et les sommités fleuries forment le hashish.

Le THC est une molécule très lipophile ce qui facilite son accès aux tissus cérébraux riches en lipides où il exerce son activité hallucinogène par hyperactivité des transmissions dopaminergiques et par une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques.

Le processus d'élimination par le foie est très lent. Une consommation hebdomadaire suffit pour qu'il y ait accumulation de la drogue, ce qui peut conduire à des dysfonctionnements cardiaque, digestif et sexuel, à des difficultés de mémorisation et au symptôme dit « amotivationnel » avec passivité et détachement.

Les propriétés « positives » reconnues à ce jour au THC ou à ses dérivés résident dans son utilisation comme antiémétique (antivomitif), lors des cures de chimiothérapie et de radiothérapie dans le traitement des cancers.

La biosynthèse du THC serait le résultat de la réaction entre un monoterpène, le **p-menthane** et le **5-pentylrésorcinol** ou **olivetol** qui forment le **cannabigérol**, lequel subit deux cyclisations successives d'abord en **cannabidiol** puis en **tétrahydrocannabinol** (THC). Le cannabidiol se transforme aussi en un chromène, le **cannabichromène**.

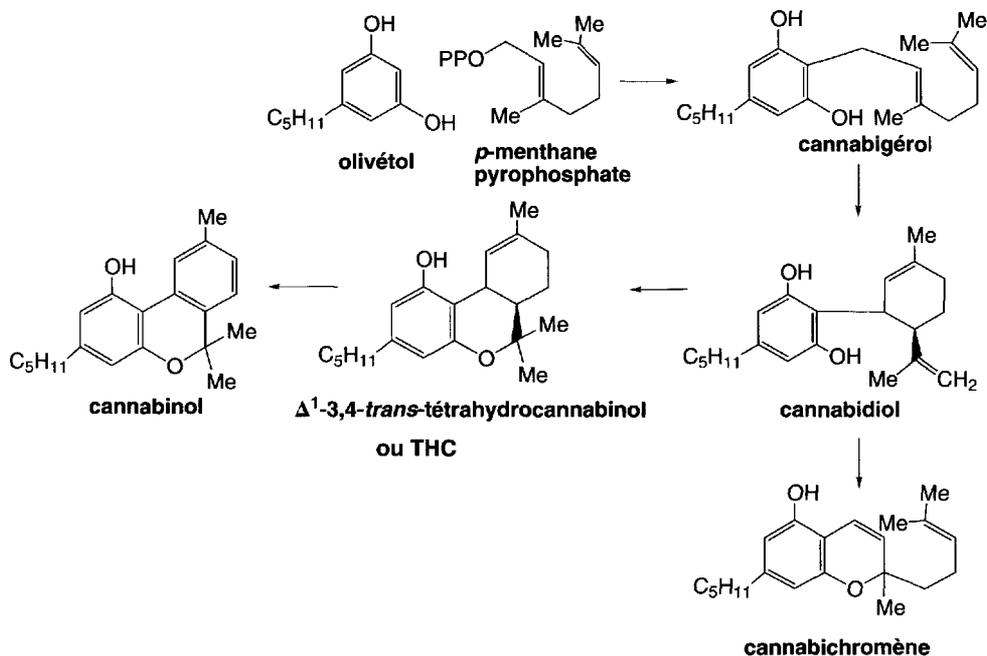


Schéma (8.82)

Ce composé et ses dérivés naturels se transforment lentement dans la plante en composé inactif le **cannabinol**.

La synthèse du **THC** peut être réalisée à partir de citral et d'olivetol.

8.3.2.5 Tanins (ou tannins) vrais

La plupart des tanins sont des composés polyphénoliques, soit des polymères de l'**acide gallique** appelées **tannoïdes** et qui sont hydrolysables, soit des polymères de **flavanol**, de **proanthocyanidol** (§ 8.3.2.1), de **catéchines** ou **catéchols** (orthodiphénols) appelés **tanins vrais**, non hydrolysables. Ces derniers présentent des propriétés biologiques particulières. Ils permettent la coagulation des protéines du derme, propriété qui est utilisée pour le tannage des peaux. Par ailleurs, ils agissent sur les protéines salivaires en les précipitant. Ce sont des astringents. Les plantes riches en tanins sont délaissées par les herbivores.

Ces tanins représentent aussi un moyen de défense des végétaux contre les attaques de microorganismes ou de champignons, dans la mesure où ils ont la propriété de faire précipiter les enzymes extracellulaires sécrétées par ces organismes. Les tanins de certains arbres comme les conifères empêchent la végétation herbacée de se développer autour d'eux. La figure 8.8 représente l'un de ces polymères.

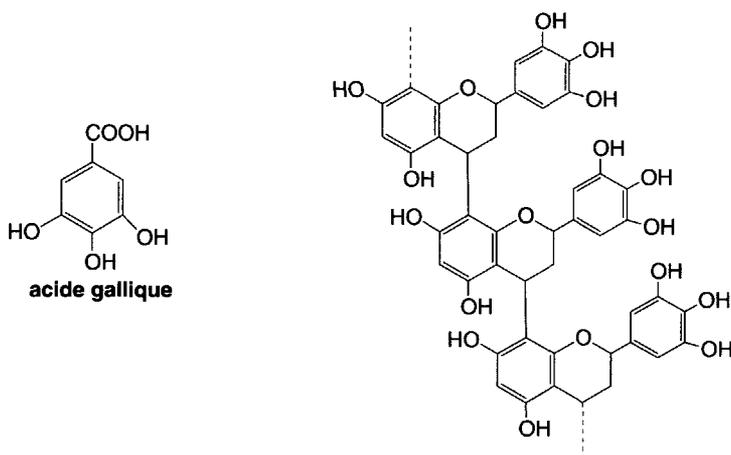


Fig. 8.8

9. 1,3-Azoles et benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles

9.1 Synthèses

9.1.1 Méthodes communes aux 1,3-azoles

- À partir d'un composé α -halo ou α -diazocarbonylé et d'un composé portant le groupe « -NH-C(=X) » avec X = N, O ou S
- À partir d'isocyanures et d'imines, d'aldéhydes ou de sulfure de carbone

9.1.2 Méthodes spécifiques à chaque hétérocycle

9.1.2.1 Imidazoles

- À partir d' α -hydroxycétones
- À partir d' α -dicétones
- À partir d' α -aminocétone et de cyanamide
- À partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates
- À partir d'iminoéthers

9.1.2.2 1,3-oxazoles

- À partir de composés α -acylaminocarbonylés
- À partir d'isocyanures α -lithiés et de chlorures d'acides
- À partir d' α -acyloxy cétones et d'ammoniac
- À partir de composés α -diazocarbonylés et de nitriles
- Par oxydation ménagée des 1,3-oxazolidines

9.1.2.3 1,3-thiazoles

À partir d' α -aminonitriles

9.1.2.4 Benzimidazoles

- À partir de l'*o*-phénylènediamine
- Par cyclisation d'arylamidines et de leurs dérivés

9.1.2.5 Benzoxazoles

À partir de dérivés d'*o*-aminophénol ou d'*o*- ou *m*-chloroaniline

9.1.2.6 Benzothiazoles

- a. À partir d'*o*-aminothiols
- b. À partir de thioanilides, d'arylthiourées, d'arylthiouréthanes, d'arylthiocarbamates ou d'aryldithiocarbamates
- c. À partir d'anilides
- d. À partir d'arylisothiocyanates

9.2 Propriétés chimiques

9.2.1 Imidazoles

9.2.1.1 *Tautomérie, aromaticité*

9.2.1.2 *Réactions sur l'azote*

- a. Réactions acido-basiques
- b. Avec les réactifs électrophiles
- c. Formation de complexes métalliques

9.2.1.3 *Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones du cycle*

- a. Nitration et sulfonation
- b. Halogénéation
- c. Acylation
- d. Réactions avec les aldéhydes et cétones
- e. Réactions de couplage avec les composés azoïques

9.2.1.4 *Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones du cycle*

9.2.1.5 *Lithiation*

9.2.1.6 *Phénylation et alkylation radicalaires*

9.2.1.7 *Réactions catalysées par le palladium*

9.2.1.8 *Réduction et oxydation*

9.2.1.9 *Catalyse de l'hydrolyse des esters*

9.2.2 Oxazoles et thiazoles

9.2.2.1 *Caractères aromatiques*

9.2.2.2 *Caractères basiques*

9.2.2.3 *Réactions des réactifs électrophiles sur l'azote*

9.2.2.4 *Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques*

9.2.2.5 *Réactions des réactifs nucléophiles*

9.2.2.6 *Dérivés organométalliques*

9.2.2.7 *Réactions catalysées par le palladium*

9.2.2.8 *Réductions*

9.2.2.9 *Oxydations*

9.2.2.10 *Réactions de Diels-Alder et cycloadditions 1,3-dipolaires*

9.2.2.11 *Réarrangement de Cornforth*

9.2.3 Benzimidazoles

9.2.3.1 *Caractère aromatique et propriétés basiques*

9.2.3.2 *Réactions des réactifs électrophiles sur les azotes*

9.2.3.3 *Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones des cycles*

9.2.3.4 *Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones des cycles*

9.2.3.5 *Dérivés lithiés*

9.2.3.6 *Oxydation et réduction*

9.2.3.7 *Alkylation et arylation par les réactions radicalaires*

9.2.4 Benzoxazoles et benzothiazoles**9.2.4.1** *Aromaticité et basicité***9.2.4.2** *Actions des réactifs nucléophiles***9.2.4.3** *Propriétés des groupes halogéno, phénoxy, thiométhyle et thiophényle en position 2***9.2.4.4** *Propriétés des groupes alkyles en position 2***9.2.4.5** *Dérivés lithiés et organomagnésiens***9.2.4.6** *Substitutions nucléophiles de l'hydrogène en position 2***9.2.4.7** *Réactions catalysées par le palladium***9.2.4.8** *Oxydation et réduction***9.2.4.9** *Cycloadditions***9.3 Biochimie, composés naturels****9.3.1** Imidazoles**9.3.1.1** *L-Histidine*

a. Biosynthèse

b. Propriétés

c. Synthèse

9.3.1.2 *Histamine*

Synthèse

9.3.2 Thiazoles*Thiamine-pyrophosphate (TPP) ou cocarboxylase*

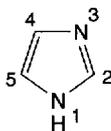
a. Structure, généralités

b. Fonctions

c. Modèles chimiques

d. Synthèses

e. Biosynthèse



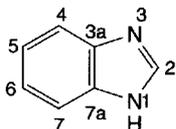
Imidazole (ou 1,3-diazole) $C_3H_4N_2$ M = 68,08

solide F = 90 °C Eb = 256 °C

^{13}C RMN (ppm): 121,9 (δ_5 et δ_4) 135,4 (δ_2) ($CDCl_3$)

1H RMN (ppm): 7,14 (δ_5 et δ_4) 7,73 (δ_2) ($CDCl_3$)

UV (nm) (ϵ): 207-208 (3,70) (éthanol)



Benzimidazole $C_7H_6N_2$ M = 118,13

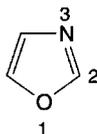
solide F = 171 °C Eb = 360 °C

^{13}C RMN (ppm): 115,4 (δ_4 et δ_7) 122,9 (δ_5 et δ_6) 137,9 (δ_{3a} et δ_{7a})

141,5 (δ_2) (méthanol- d_4)

1H RMN (ppm): 7,26 (δ_5 et δ_6) 7,70 (δ_4 et δ_7) 8,08 (δ_2) ($CDCl_3$)

UV (nm) (ϵ): 244 (3,74) 248 (3,73) 266 (3,69) 272 (3,71) 279 (3,73) (éthanol)



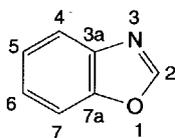
1,3-oxazole C_3H_3NO M = 69,06

liquide Eb = 69 °C

^{13}C RMN (ppm): 125,4 (δ_4) 138,1 (δ_5) 150,6 (δ_2) ($CDCl_3$)

1H RMN (ppm): 7,09 (δ_4) 7,69 (δ_5) 7,95 (δ_2) (CCl_4)

UV (nm) (ϵ): 205 (3,59) (éthanol)



Benzoxazole C_7H_5NO M = 119,2

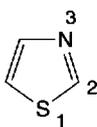
solide F = 31 °C

^{13}C RMN (ppm): 110,8 (δ_7) 120,5 (δ_4) 124,4 (δ_6) 125,4 (δ_5) 140,1 (δ_{3a})

150,5 (δ_{7a}) 152,6 (δ_2) ($CDCl_3$)

1H RMN (ppm): 7,46 (δ_2) 7,67 (δ_4) 7,73 (δ_7) 7,80 (δ_5 et δ_6) ($CDCl_3$)

UV (nm) (ϵ): 231 (3,90) 263 (3,38) 270 (3,53) 276 (3,51) (éthanol)



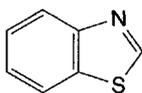
1,3-thiazole C_3H_3NS M = 85,12

liquide (odeur nauséabonde) Eb = 118 °C F = - 33 °C

^{13}C RMN (ppm): 119,6 (δ_5) 143,3 (δ_4) 153,6 (δ_2) (CCl_4)

1H RMN (ppm): 7,27 (δ_5) 7,86 (δ_4) 8,77 (δ_2) (CCl_4)

UV (nm) (ϵ): 207,5 (3,41) 233,0 (3,57) (éthanol)



Benzothiazole C_7H_5NS M = 135,18

liquide Eb = 231 °C F = 2 °C

^{13}C RMN (ppm): 122,1 (δ_7) 123,1 (δ_4) 125,2 (δ_6) 125,9 (δ_5) 133,7 (δ_{7a})

153,2 (δ_{3a}) 155,2 (δ_2) ($DMSO-d_6$)

1H RMN (ppm): 7,55 (δ_5 et δ_6) 8,12 (δ_7) 8,23 (δ_4) 9,23 (δ_2) ($CDCl_3$)

UV (nm) (ϵ): 217 (4,27) 251 (3,74) 285 (3,23) 295 (3,13) (éthanol)

9.1 Synthèses

9.1 Méthodes communes aux 1,3-azoles

a. À partir d'un composé α -halo ou α -diazocarbonylé et d'un composé portant le groupe « -NH-C(=X)- » avec $X = \text{N, O ou S}$

Cette méthode est particulièrement importante pour la synthèse des 1,3-thiazoles et de leurs dérivés (**synthèse de Hantzsch**), mais elle trouve aussi des applications dans celles des autres 1,3-diazoles.

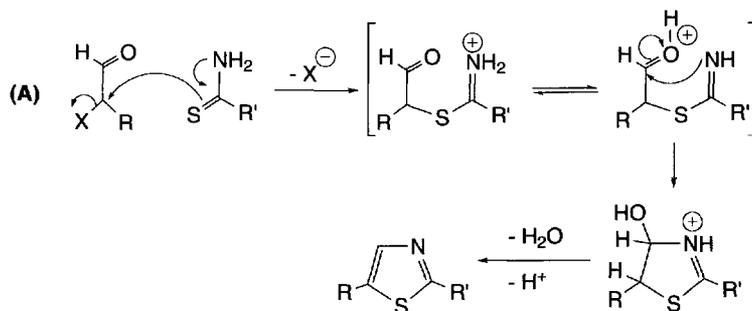


Schéma (9.1)

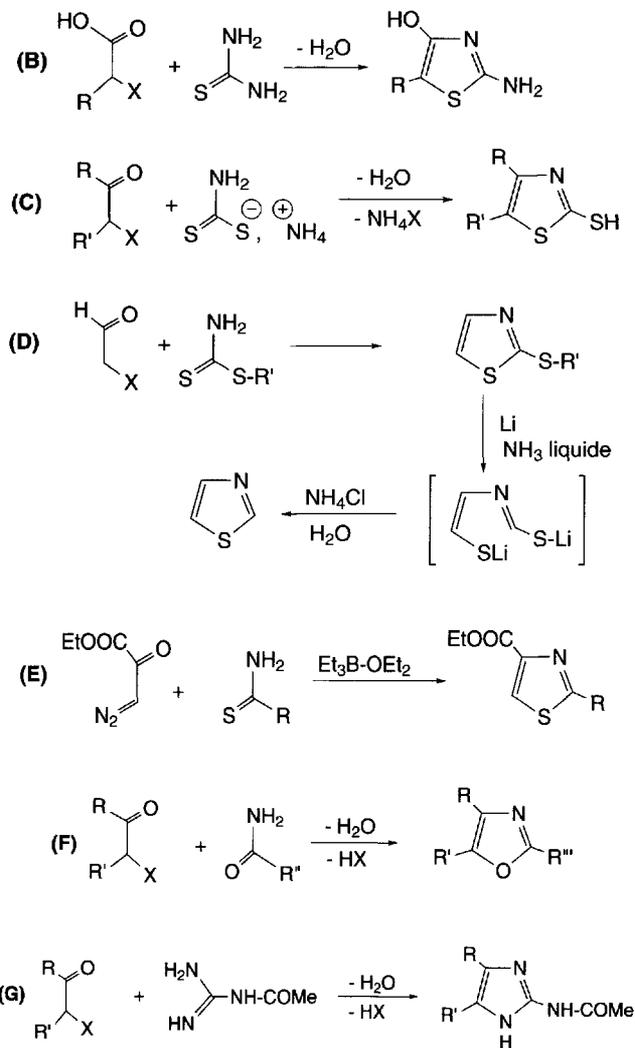
Les thioamides réagissent, à chaud, avec les composés α -halocarbonylés en formant, dans le cas des aldéhydes ou des cétones, des dérivés de 1,3-thiazole (A). Dans cette réaction, il se forme un sel de S-alkyliminium qui se cyclise en 4-hydroxy-2-thiazoline. Dans un solvant protique, l'élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule d'halogénure d'hydrogène est favorisée, ce qui conduit à un 1,3-thiazole.

Des variantes de cette réaction permettent d'accéder soit à des 2-amino-1,3-thiazoles en utilisant la thiourée ou ses dérivés (B), soit à des 2-thiol-1,3-thiazoles (ou 2-sulfanylthiazoles) par l'emploi de sels d'acides thiocarbamiques (C). Si un thiocarbamate est utilisé, le passage au thiazole nécessite d'abord l'action du lithium dans l'ammoniac liquide ce qui ouvre le cycle du 2-thioalkylthiazole déjà formé, puis du chlorure d'ammonium pour la cyclisation en thiazole, avec départ de sulfure de lithium (D).

Dans ces réactions, les α -diazocétones peuvent remplacer les composés α -halocarbonylés (E).

La **synthèse des 1,3-oxazoles de Blümlein-Levy** est l'équivalente de celle de Hantzsch pour les thiazoles. Le thioamide est alors remplacé par un amide (F).

Des 2-aminoimidazoles peuvent être préparés par action de dérivés de guanidine sur des cétones α -halogénées (G).



b. À partir d'isocyanures et d'imines, d'aldéhydes ou de sulfure de carbone

Le tosylméthylisocyanure (TOSMIC) a la propriété de s'additionner sur les imines et les aldéhydes pour former d'abord un adduit, via un carbanion résultant de la présence d'un carbonate alcalin. Par chauffage, il élimine une molécule de toluènesulfinate avec formation respective d'imidazole (A) ou de 1,3-oxazole (B). Dans le cas de l'addition du TOSMIC sur le sulfure de carbone dans les conditions indiquées, il se forme, après acidification puis addition d'un halogénure d'alkyle, un 4-tosyl-5-thioalkyl-1,3-thiazole (C).

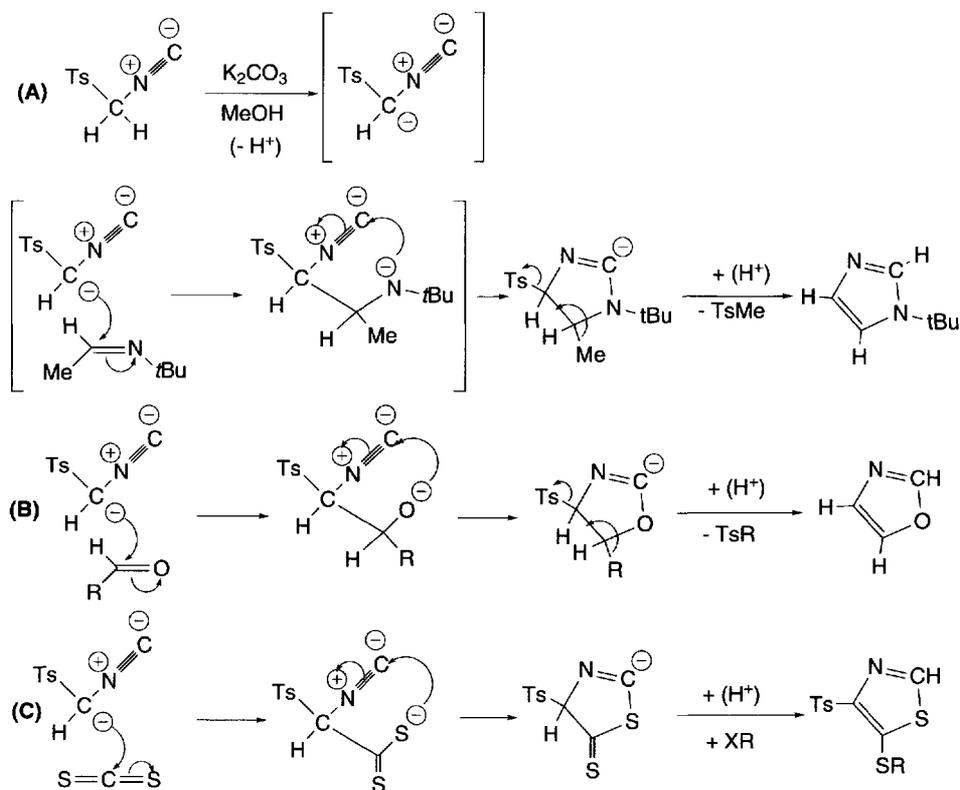


Schéma (9.2)

9.1.2 Méthodes spécifiques à chaque hétérocycle

9.1.2.1 Imidazoles

a. À partir d' α -hydroxycétones

Les α -hydroxycétones réagissent avec le formamide (**synthèse de Brederick**) (A), les amidines (B), la guanidine ou ses dérivés, pour former respectivement des imidazoles non substitués en position 2, ou substitués par un groupe amino. Cette réaction effectuée avec l'urée ou la thiourée conduit à l'imidazol-2(3*H*)-one ou l'imidazole-2(3*H*)-thione, en équilibre avec les formes tautomères correspondantes imidazol-2-ol et imidazole-2-thiol (C).

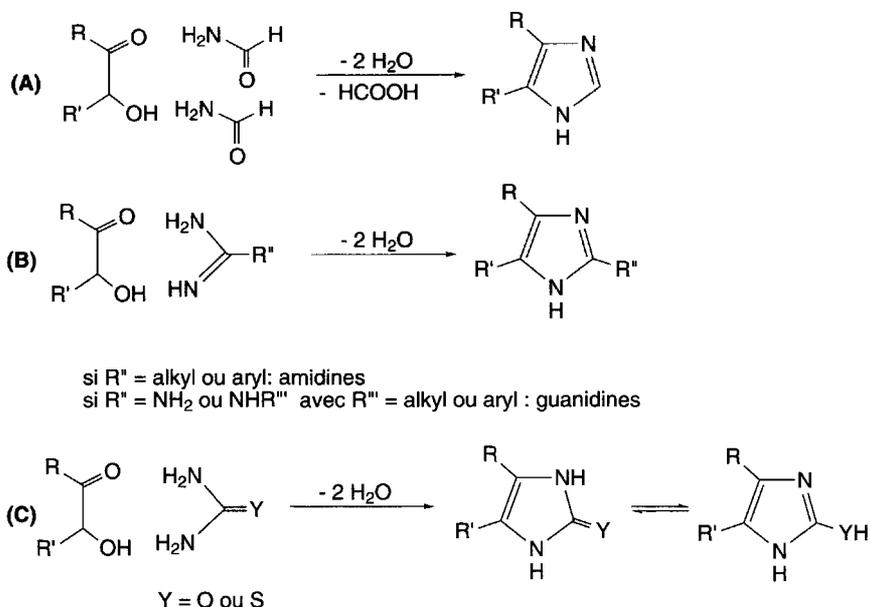


Schéma (9.3)

b. À partir d' α -dicétones

La cyclocondensation des α -dicétones avec l'ammoniac et un aldéhyde fournit des imidazoles.

L'utilisation du glyoxal, de l'ammoniac et du formaldéhyde conduit à l'imidazole. C'est la première synthèse historique de cet hétérocycle.

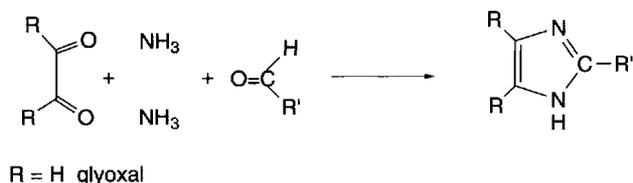


Schéma (9.4)

c. À partir d' α -aminocétone et de cyanamide

La synthèse de Marckwald s'effectue par réaction entre une α -aminocétone et le cyanamide. Le produit obtenu est alors un 2-aminoimidazole. Le groupe amino de l' α -aminocétone s'additionne sur le groupe CN du cyanamide ce qui forme un dérivé de guanidine. Une condensation intramoléculaire entre une fonction amine et la fonction cétone conduit à la cyclisation en 2-aminoimidazole, après une prototropie dans le composé intermédiaire (A). Le cyanamide peut être remplacé par d'autres réactifs comme les alkylthiocyanates ce qui produit alors des 1-alkylimidazole-2(3H)-thiones (B).

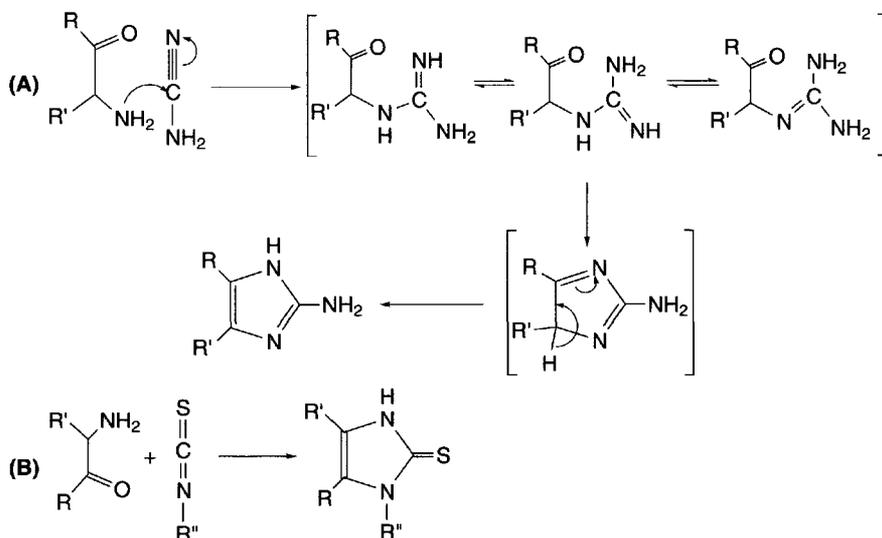


Schéma (9.5)

d. À partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates

Les 2-isocyano-3-bromoacrylates forment, soit des imidazoles avec les amines (A), soit des 1-aminoimidazoles avec la benzyloxycabonylhydrazine (B). Après une addition de *Michaël* du groupe amino de l'amine, suivie d'une cyclisation par attaque nucléophile du groupe isocyanure, un composé intermédiaire est formé. Après l'élimination d'une molécule de bromure d'hydrogène, et une prototropie, le cycle imidazole est obtenu.

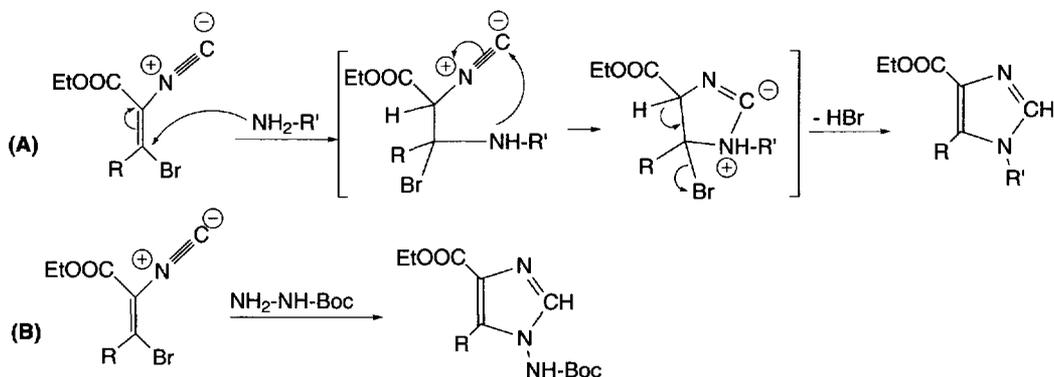


Schéma (9.6)

e. À partir d'iminoéthers

Les iminoéthers réagissent avec les amines pour former des amidines. Un aminoacétal comme la 2,2-diméthoxy-éthylamine réagit avec un iminoéther pour donner une amidine qui, en milieu acide, se cyclise en imidazole par élimination de deux molécules de méthanol.

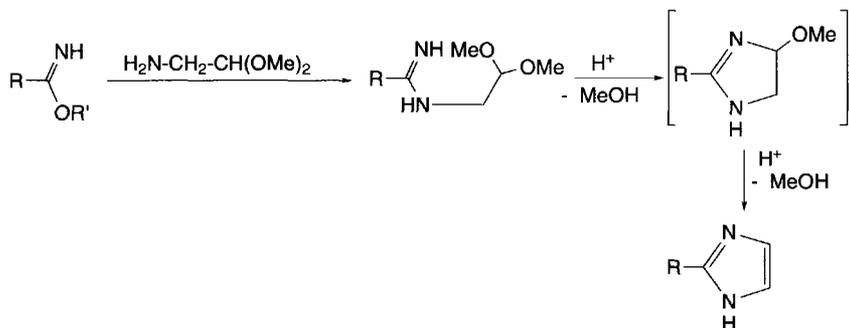


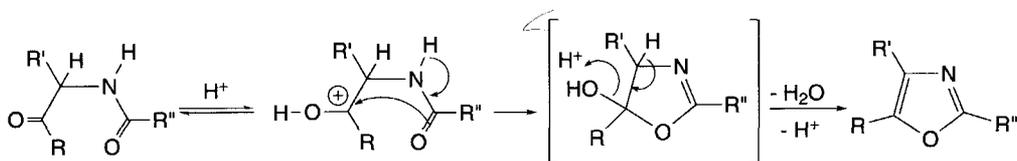
Schéma (9.7)

9.1.2.2 1,3-oxazoles

a. À partir de composé α -acylaminocarbonylés

En milieu acide (acide sulfurique ou polyphosphorique), les α -acylaminocétones, esters ou amides sont cyclisés par déshydratation intramoléculaire (**synthèse de Robinson-Gabriel**).

La protonation de la cétone entraîne la cyclisation de la molécule en dérivé d'oxazoline qui, par élimination d'une molécule d'eau, conduit à un 1,3-oxazole. C'est la synthèse équivalente à celle des furanes, par déshydratation des 1,4-dicétones.



R = alkyl, aryl, O-alkyl ou amino

Schéma (9.8)

b. À partir d'isocyanures α -lithiés et de chlorures d'acides

Dans la **synthèse de Schöllkopf**, un isocyanure est d'abord lithié en α de la fonction avant de réagir avec un chlorure d'acide. Le composé formé se cyclise et, après réarrangement, est transformé en 1,3-oxazole.

Le produit intermédiaire acyclique peut aussi être obtenu à partir d'isocyanure portant en α un groupe méthylène activé, par action de tertio-butylate de potassium, suivie de l'addition du chlorure d'acide.

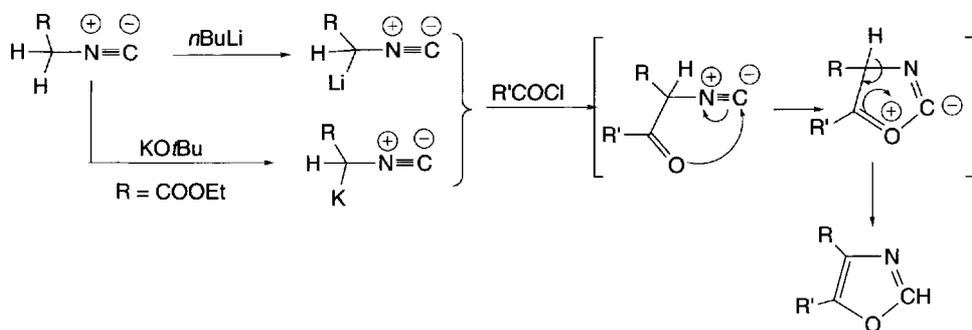


Schéma (9.9)

c. À partir d' α -acyloxy cétones et d'ammoniac

Les α -acyloxy cétones résultent de l'addition de cétones α -halogénées à un sel d'acide aliphatique. Mises en présence d'ammoniac, les imines qui en résultent se cyclisent par attaque nucléophile du groupe carbonyle. L'élimination d'une molécule d'eau conduit aux 1,3-oxazoles.

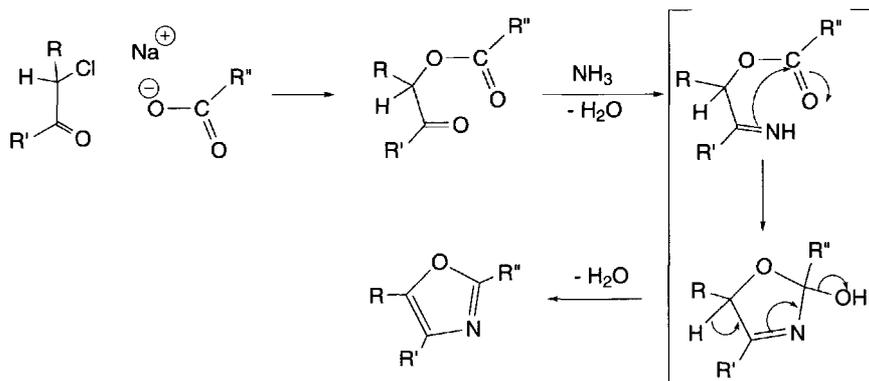


Schéma (9.10)

d. À partir de composés α -diazocarbonylés et de nitriles

Les α -diazocétones ou esters libèrent un carbène ou un carbénoïde par perte d'une molécule d'azote, si la réaction a lieu en présence d'un catalyseur métallique. Ce carbène réagit avec les nitriles pour former des 1,3-oxazoles. Le mécanisme n'est pas

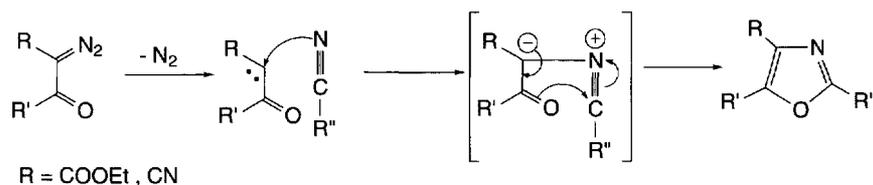


Schéma (9.11)

encore bien connu, mais il est vraisemblable qu'une attaque électrophile du carbène sur l'azote de la fonction nitrile débute la réaction avec production d'un ylure.

e. Par oxydation ménagée des 1,3-oxazolidines

Les 1,3-oxazolidines sont facilement obtenues par action des aldéhydes sur des β -aminoalcools (mécanisme proche de celui de l'acétalisation). Ces hétérocycles saturés peuvent être oxydés par l'oxyde de manganèse en 1,3-oxazoles.

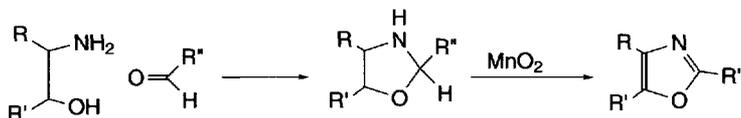


Schéma (9.12)

9.1.2.3 1,3-thiazoles

La plupart des synthèses de 1,3-thiazoles se font à partir de composés α -halogéno-carbonylés (§ 9.1.a), toutefois, quelques méthodes utilisables pour les oxathiazoles sont applicables aux thiazoles. Par exemple, la cyclisation des α -acylaminocétone en présence de pentasulfure de phosphore (§ 9.1.2.1) ou l'oxydation ménagée des 1,3-thiazolidines (§ 9.1.2.5) synthétisées à partir de β -aminothiols et d'aldéhydes. Une synthèse plus spécifique est décrite ci-dessous.

À partir d' α -aminonitriles

Divers composés soufrés comme le sulfure de carbone, les isothiocyanates ou les sels et esters d'acides dithiocarboxyliques réagissent avec les α -aminonitriles pour former des 1,3-thiazoles diversément substitués (**synthèse de Cook-Heilbronn**).

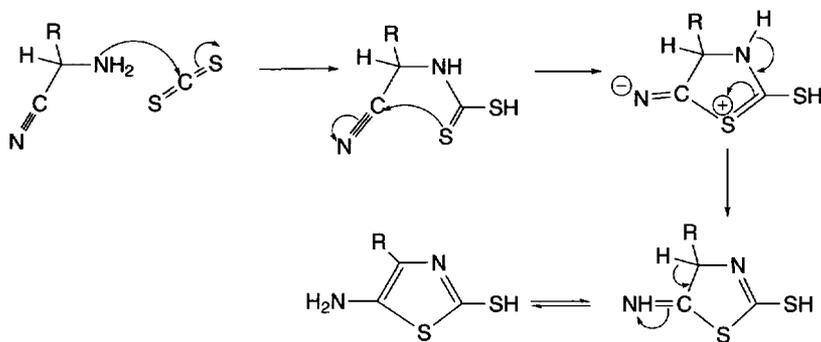


Schéma (9.13)

9.1.2.4 Benzimidazoles

Les réactions faisant intervenir l'*o*-phénylènediamine, l'*o*-aminophénol ou l'*o*-aminothiophénol avec des composés susceptibles d'apporter le C-2 manquant de l'hétérocycle sont les méthodes les plus utilisées pour accéder aux imidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles.

a. À partir de l'*o*-phénylènediamine

Le benzimidazole lui-même est obtenu par réaction de l'acide formique sur l'*o*-phénylènediamine à 25 °C pendant cinq jours. Toutefois, le chauffage permet d'accélérer la réaction : à 110 °C, la réaction est terminée en deux heures. Ces réactions sont catalysées par la présence d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique. Tous les acides carboxyliques et aromatiques (catalyseur : acide polyphosphorique) sont utilisables (A). Ils peuvent être remplacés, soit par des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, mais dans ce cas un oxydant est nécessaire, soit par des imidates (B).

Les diacides conduisent à des bis(2-benzimidazolyl)alcanes. Les acides qui dérivent de structures sensibles aux faibles pH réagissent en présence de résines échangeuses de cations. Les *o*-phénylènediamines *N*-substituées produisent les benzimidazoles 1,2-disubstitués.

La réaction d'un équivalent d'araldéhyde produit d'abord un monoanile (ou monoarylimine). Son oxydation douce par le nitrobenzène, utilisé comme solvant, le transforme en 2-arylbenzimidazole (C). L'action de deux équivalents d'araldéhyde sur l'*o*-phénylènediamine suivie d'un chauffage fournit un 1-aryl-2-arylbenzimidazole (D).

L'orthoformiate d'éthyle est un bon réactif pour préparer les benzimidazoles non substitués en position 2 (E).

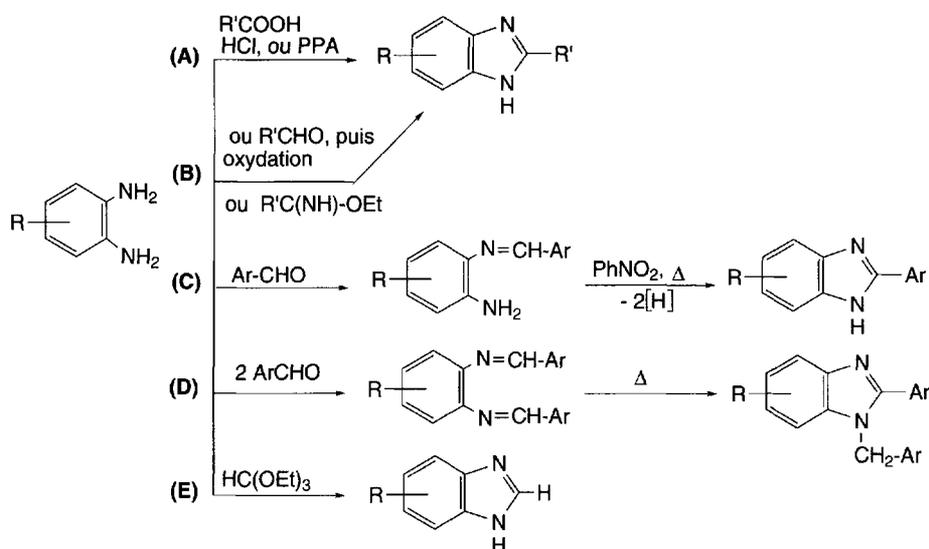
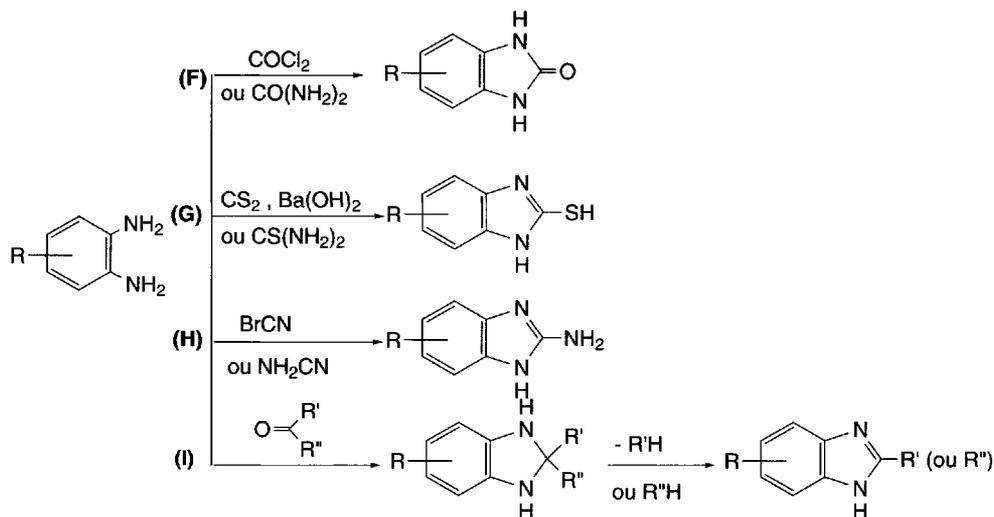


Schéma (9.14)

De nombreux réactifs permettent de synthétiser des dérivés de benzimidazoles à partir d'*o*-phénylènediamine ou de ses dérivés. Des exemples sont donnés ci-dessous :

- avec le phosgène ou l'urée (à 150 °C ou sous micro-ondes), les benzimidazoles sont formées (**F**),
- le sulfure de carbone en présence d'hydroxyde de baryum, ou la thiourée (sous micro-ondes), par chauffage, fournissent des benzimidazole-2-thiols (**G**),
- les 2-aminobenzimidazoles sont le résultat de la réaction du bromocyanogène ou du cyanamide (**H**),
- les cétones conduisent à des benzimidazolidines qui, par chauffage, éliminent un alcane, avec la production de benzimidazoles (**I**).



b. Par cyclisation d'arylamidines et de leurs dérivés

Les arylamidines, préparées à partir d'imidates ou de chlorimines, peuvent être cyclisées en benzimidazoles. Les conditions expérimentales dépendent de la nature du substituant R' porté par l'azote qui n'est pas lié au cycle aromatique. Si $\text{R}' = \text{OH}$, l'addition de chlorure de benzènesulfonyle puis de triéthylamine permet la cyclisation (**A**). Si $\text{R}' = \text{H}$, la formation d'une *N*-chlorimine par action d'hypochlorite de sodium donne un résultat identique (**B**).

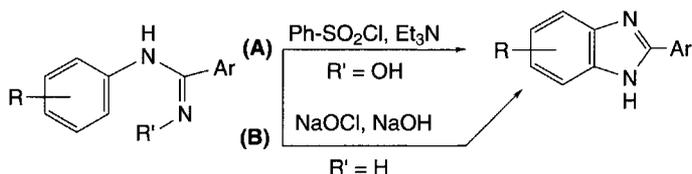


Schéma (9.15)

9.1.2.5 Benzoxazoles

À partir de dérivés d'*o*-aminophénol ou d'*o*- ou *m*-chloraniline

La méthode la plus utilisée pour synthétiser des benzoxazoles est la déshydratation cyclisante d'*o*-acylaminophénols (A). Dans de nombreux cas, l'*o*-aminophénol est simplement chauffé avec un acide, un anhydride, un chlorure d'acide, mais aussi avec un ester, un nitrile ou un amide. Les dérivés *O*- et *N*-diacylés sont plus facilement cyclisés que les dérivés monoacylés. L'acide *p*-toluènesulfonique est alors le catalyseur de la déshydratation (B).

L'*o*-aminophénol réagit aussi avec l'orthoformiate d'éthyle à chaud, en présence de résines échangeuses d'ions en formant le benzoxazole (C).

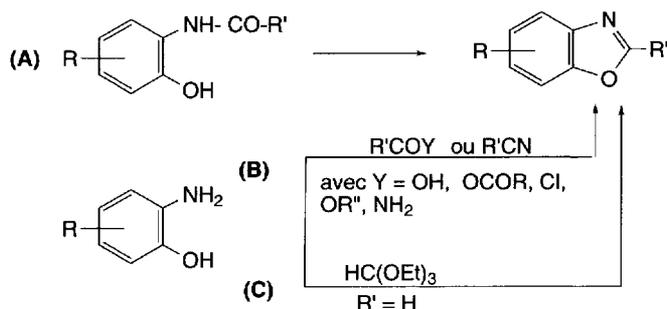
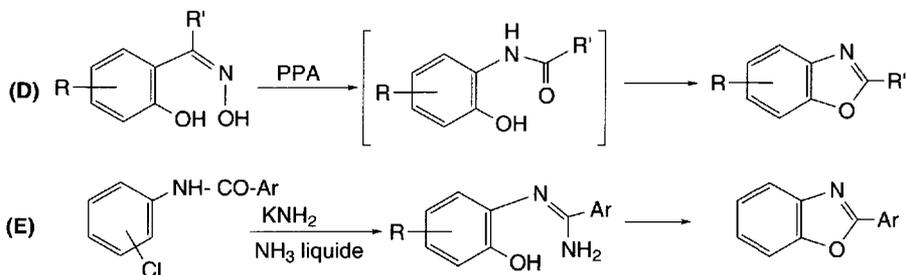
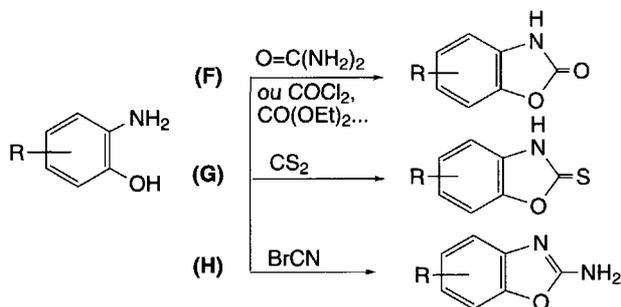


Schéma (9.16)

Deux réactions peuvent se rattacher à cette synthèse. La première consiste à effectuer un réarrangement de *Beckmann* sur les oximes d'*o*-hydroxybenzophénone, ce qui fournit d'abord un *o*-(*N*-aroylamino)phénol qui est ensuite déshydraté (D). La seconde, dont le mécanisme n'est pas encore bien connu, consiste à traiter une *N*-benzoyl-*o*-(ou *m*-)chloraniline par l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide. Il a été démontré que la réaction ne se fait pas *via* une aryne contrairement à ce qui pourrait être attendu ; le produit intermédiaire, une amidine, a pu être isolée (E).



Les benzoxazolones, benzoxazolethiones et 2-aminobenzoxazoles résultent respectivement de l'action sur les *o*-aminophénols des dérivés de l'acide carbonique (urée, phosgène, carbonate d'éthyle, uréthane) (F), du sulfure de carbone (G), ou du bromocyanogène (H).



9.1.2.6 Benzothiazoles

a. À partir d'*o*-aminothiols

Les *o*-aminothiols sont des composés facilement oxydables. Ils sont donc toujours utilisés sous forme de sels alcalins ou de zinc, ou remplacés par leurs disulfures.

Les aldéhydes et les cétones se condensent avec les *o*-aminothiophénols en milieu basique ou acide. La benzothiazoline qui en résulte est déshydrogénée par simple chauffage en benzothiazole (A). Dans certains cas, l'oxydation par le chlorure ferrique est nécessaire.

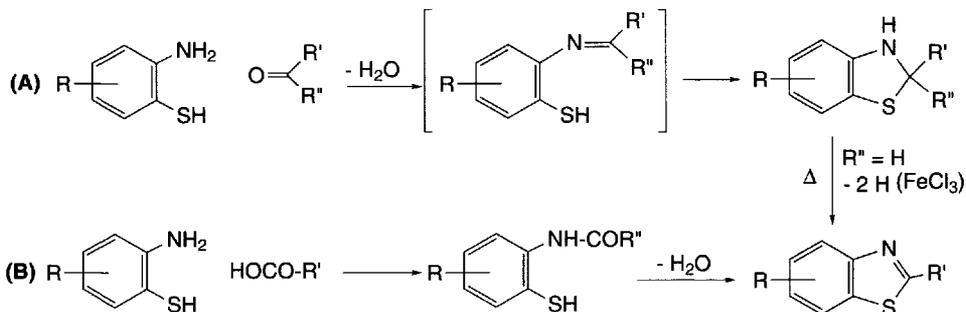


Schéma (9.17)

Comme pour les benzoxazoles, les acides (sauf l'acide acétique), les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides, les amides, les esters ou les nitriles, réagissent avec les *o*-aminothiophénols en formant les benzothiazoles correspondants (B).

b. À partir de thioanilides, d'arylthiourées, d'arylthiouréthanes, d'arylthiocarbamates ou d'aryldithiocarbamates

La sulfurisation des anilides conduit aux thioanilides. Ces composés se cyclisent en benzothiazoles sous l'action du ferricyanure de potassium en milieu basique (**synthèse de Jacobson**) (A). La présence d'un groupe électrodonneur sur le cycle benzénique facilite la réaction par augmentation de la densité électronique en position *ortho* du groupe NH.

Les arylthiourées sont très facilement cyclisées en 2-aminobenzothiazoles par action du brome dans un solvant chloré comme le chloroforme ou le tétrachlorure

de carbone (**B**), ou un solvant soufré comme le sulfure de carbone, suivie d'un barbotage d'anhydride sulfureux, et d'un traitement par une base.

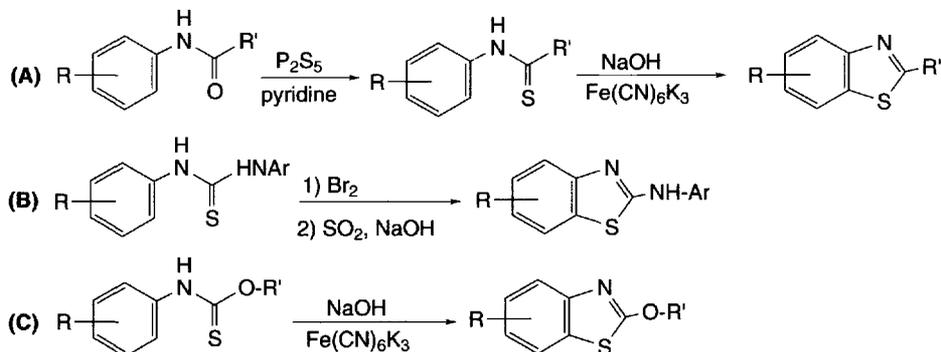


Schéma (9.18)

Les arylthiouréthanes (et arylmonothiocarbamates) sont oxydés par le ferricyanure de potassium en milieu basique en 2-alcoxybenzothiazoles (**C**).

c. À partir d'anilides

Le chauffage des anilides avec du soufre à températures élevées, conduit aux benzothiazoles correspondants (**A**). Les *N*-alkyl et *N,N*-dialkylanilines se conduisent de la même manière avec élimination d'une molécule d'alcane. Ainsi, la *N,N*-diméthylaniline et ses dérivés produisent les benzothiazoles par cette méthode (**B**).

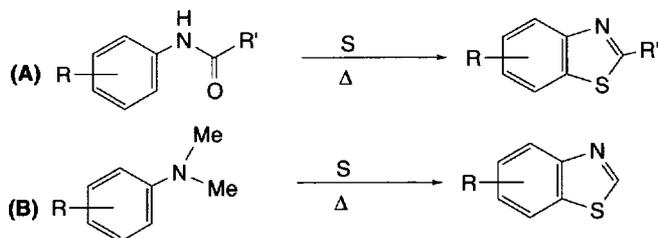


Schéma (9.19)

d. À partir d'arylisothiocyanates

En présence de soufre à 250 °C, les aryloisothiocyanates se cyclisent en 2-mercaptobenzothiazoles (**A**). En présence de pentachlorure de phosphore, à 175 °C, les 2-chlorobenzothiazoles sont obtenus (**B**).

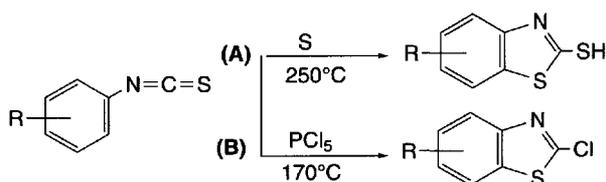


Schéma (9.20)

9.2 Propriétés chimiques

9.2.1 Imidazoles

9.2.1.1 Tautomérie, aromaticité

L'imidazole contient deux atomes d'azote : l'un est semblable à celui de la pyridine, l'autre à celui du pyrrole. L'imidazole, de structure plane, est **un composé aromatique** ce qui lui confère une très grande stabilité thermique : il ne se décompose qu'à partir de 500 °C. Il est toutefois, moins aromatique que le benzène, à égalité avec le thiazole, et plus aromatique que l'oxazole. Parmi les 6 électrons délocalisés, figure une paire d'électrons fournie par un atome d'azote, comme dans le pyrrole. Dans la mesure où 6 électrons sont délocalisés sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit « **π -excédentaire** ».

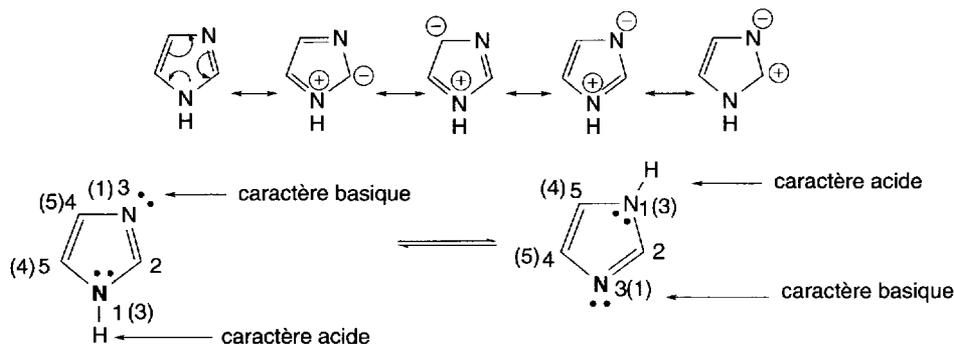


Schéma (9.21)

Les propriétés des atomes d'azote s'ajoutent. Ainsi, l'imidazole a **un caractère basique assez fort** (pK_a de l'acide conjugué = 7,00) et **un caractère acide faible** (pK_a = 14,52) mais plus élevé que ceux du pyrrole, de l'éthanol, mais aussi, des autres 1,3-azoles, oxazole et thiazole. Ce **caractère amphotère de l'imidazole**, non substitué en position 1 (ou 3), a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 (3) à la position 3 (1) et *vice versa*, ce qui entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5 et inversement (**tautomérie annulaire**). Si le groupe substituant est un groupe alkyle comme éthyle, le composé sera dénommé 4(5)-éthylimidazole en raison de l'équilibre rapidement établi entre les deux formes tautomères, en solution. La prédominance d'un tautomère est parfois observée. C'est le cas du 4-nitroimidazole et du 5-méthoxyimidazole.

Cette tautomérie se retrouve aussi dans les imidazoles disubstitués en positions 4 et 5, non substitués en position 1.

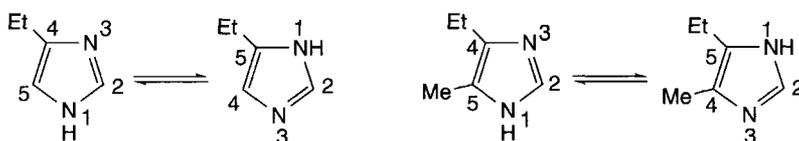


Schéma (9.22)

Pour l'imidazole, cette tautomérie explique les déplacements chimiques (δ) identiques en ^1H RMN de 7,14 ppm pour les hydrogènes en positions 4 et 5, et un phénomène semblable pour les déplacements chimiques (δ) en ^{13}C RMN de 121,9 ppm, des carbones en positions 4 et 5.

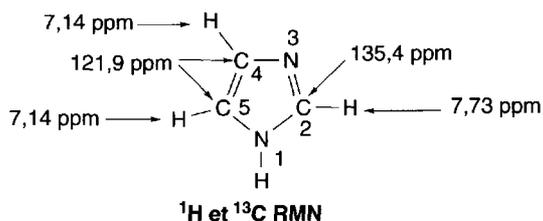


Fig. 9.1

L'imidazole et ses dérivés non substitués en position 1 ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole et aussi des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est dû à **la formation de ponts « hydrogène » intermoléculaires** liés au caractère amphotère (ou donneur-accepteur) de cet hétérocycle. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaison $\text{N-H}\cdots\text{OH}_2$ avec les molécules d'eau. En phase solide, ces composés sont associés sous forme de chaînes très structurées qui composent un système fibreux dans les cristaux.

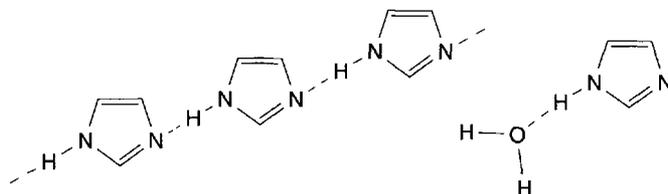


Fig. 9.2

Ce caractère **donneur-accepteur des imidazoles a un rôle particulièrement important en biologie** (§ 9.3.1).

L'énergie d'ionisation calculée de l'imidazole est de 8,78 eV et celle du pyrrole de 8,23 eV (retrait d'un électron de HOMO π_3). On peut en conclure que la présence d'un azote de type pyridinique a pour conséquence l'abaissement du niveau d'énergie

HOMO avec une meilleure stabilisation du cycle. La même observation est faite pour les couples furane-oxazole et thiophène-thiazole.

Le moment dipolaire de l'imidazole en phase gazeuse est de 3,70 D ce qui suppose une forte polarisation du cycle. En raison des liaisons « hydrogène » intermoléculaires qui sont créées en solution, la valeur du moment dipolaire est, dans ce cas, fonction de la concentration.

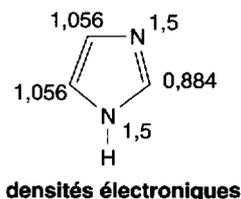


Fig. 9.3

Le calcul des densités électroniques montre que les atomes d'azotes ont la plus forte densité électronique parmi les cinq atomes du cycle. Les carbones en positions 4 et 5 ont la même densité électronique. Elle est plus élevée que celle du carbone 2. Cela suppose théoriquement que **les attaques des réactifs électrophiles seront orientées sur les atomes d'azote ou en position 4 ou 5, et celles des réactifs nucléophiles en position 2.**

9.2.1.2 Réactions sur l'azote

a. Réactions acido-basiques

L'imidazole ayant un caractère amphotère forme des sels stables avec les acides forts avec protonation de N-3. L'ion imidazolium qui en résulte a une structure symétrique, facilement observée par RMN. **Le caractère basique plus fort (pKa = 7,0) que la pyridine (pKa = 5,2)** résulte de la participation des deux atomes d'azote à la rétention de la charge positive.

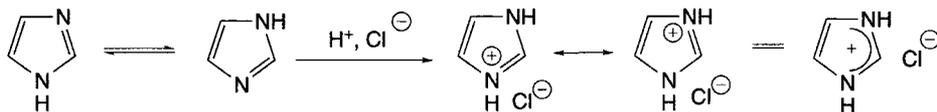


Schéma (9.23)

La faible acidité de l'imidazole nécessite l'utilisation de bases fortes comme les bases alcalines en solution aqueuse, l'éthylate de sodium dans l'éthanol, ou l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide pour former les sels alcalins. **L'anion imidazolyle** ainsi formé a encore une structure symétrique. **Il réagit avec les agents électrophiles et permet la N-acylation et la N-alkylation de l'hétérocycle.**

Le sel d'argent peut être formé par action du nitrate d'argent.

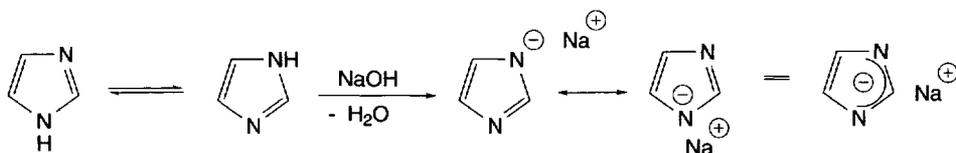


Schéma (9.24)

b. Avec les réactifs électrophiles

Lorsqu'un halogénure d'alkyle est ajouté à l'imidazole, il se forme d'abord un **halogénure de N-alkylimidazolium**, selon le modèle de la pyridine. Ce composé est ensuite déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole avec élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène. Une seconde addition d'halogénure d'alkyle conduit à un **sel de 1,3-dialkylimidazolium (A)**. Les sulfates d'alkyles donnent des résultats semblables.

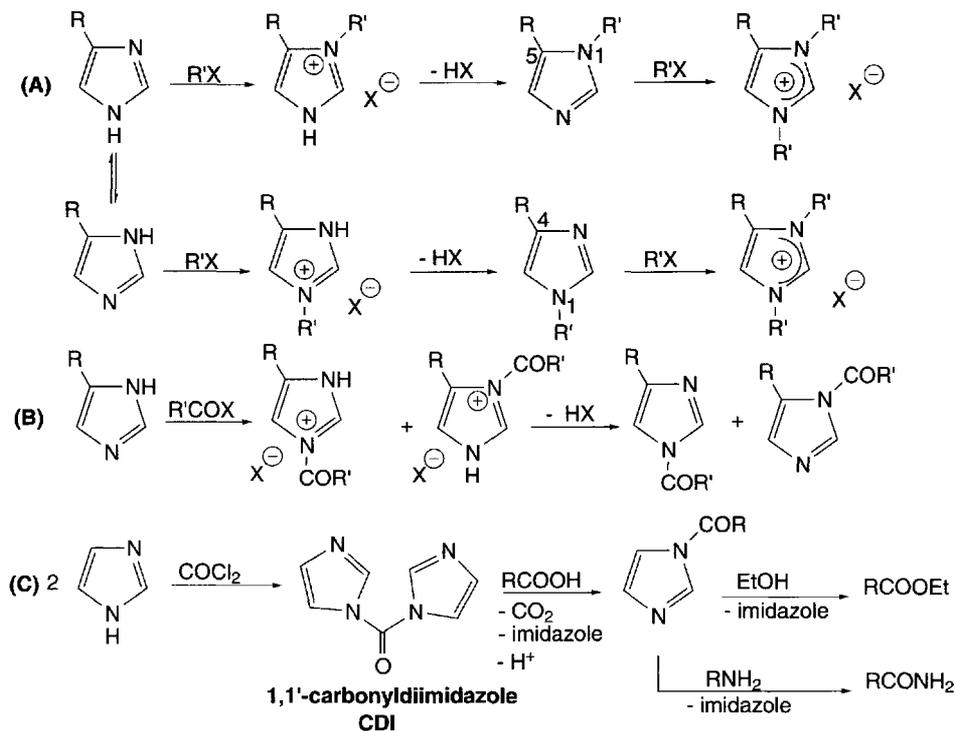


Schéma (9.25)

Dans le cas d'un chlorure d'acide, le mécanisme est identique pour la formation du 1-acylimidazole mais il n'y a pas de réaction supplémentaire (B).

Les 1-acylimidazoles ont la propriété d'être très facilement attaqués par les nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle en raison de l'effet électro attracteur

du cycle. Ils peuvent donc servir de réactifs d'acylation. L'hydrolyse fournit l'imidazole et l'acide correspondant au groupe acyle.

Le **1,1'-carbonyldiimidazole (CDI)**, composé commercial, utilise doublement cette propriété. Il peut remplacer avantageusement le phosgène en raison de sa facilité d'emploi. Il est préparé par action du phosgène sur l'imidazole (C).

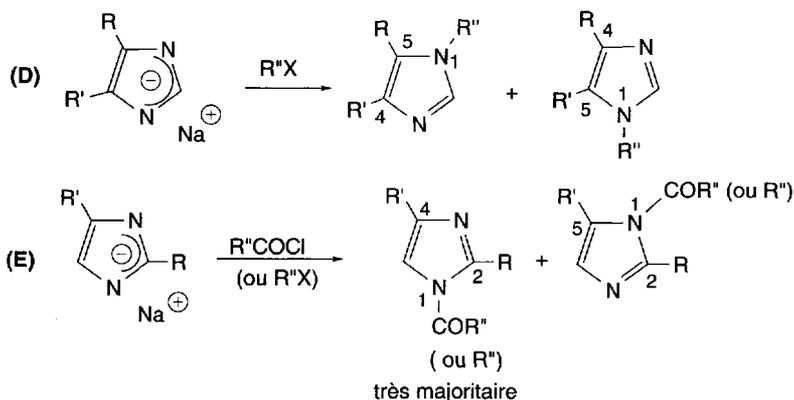
Avec les acides, il se forme un 1-acylimidazole, lequel réagit avec les alcools ou les amines pour conduire respectivement à des esters ou à des amides (utilisation en synthèse peptidique).

La *N*-alkylation se fait dans de meilleures conditions sans composé secondaire si la réaction est réalisée en présence d'une base forte, ou mieux, si l'on utilise un sel alcalin de l'imidazole, anhydre, dans un solvant organique, comme l'acétone, l'acétonitrile ou le diméthylsulfoxyde.

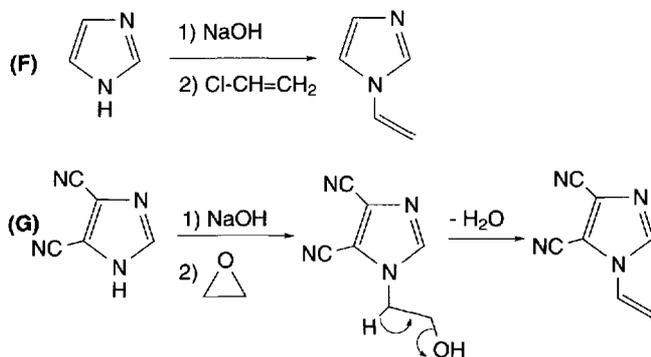
Dans ces conditions, le chlorure de triméthylsilyle, les chlorures d'acides, ou les chlorures d'acides sulfoniques réagissent en fournissant les dérivés 1-substitués correspondants.

Les imidazoles substitués en position 4 ou 5 conduisent, par ces réactions, à des mélanges d'isomères disubstitués en positions 1,4 ou 1,5 (comme pour **B**). Les imidazoles 4,5-disubstitués par deux groupes différents produisent aussi un mélange d'isomères (**D**).

Les imidazoles 2,4(5)-disubstitués sont plutôt acylés en 1-acylimidazoles 2,4-disubstitués en raison du moindre empêchement stérique par rapport au 1-acylimidazole 2,5-disubstitués, leur isomère (**E**).



Les halogénures vinyliques réagissent avec les dérivés sodés de l'imidazole en formant des 1-vinylimidazoles (**F**). Le 4,5-dicyanoimidazole réagit dans ces conditions avec l'oxyde d'éthylène pour former, après élimination d'une molécule d'eau, le 4,5-dicyano-1-vinylimidazole (**G**).



c. Formation de complexes métalliques

Comme la pyridine, l'imidazole forme des complexes métalliques avec Cd(II), Co(II), Zn(II), Pt(II), Mn(II), Cu(II) et Cu(I) entre autres. Le chlorure de cobalt peut retenir deux ou quatre ligands imidazolyles.

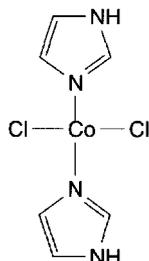


Fig. 9.4

En biologie, l'imidazole de l'histidine proximale de l'hémoglobine se coordonne à l'atome de fer (II) (§ 5.3.1.6).

9.2.1.3 Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones du cycle

a. Nitration et sulfonation

L'acide nitrique concentré, en présence de 1 % d'oléum à 160 °C, conduit au **4(5)-nitroimidazole** avec un rendement de 90 %. La réaction est lente car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle. L'obtention du dérivé nitré nécessite un traitement par la soude en raison de la formation d'un ion imidazolium. Une seconde nitration peut avoir lieu en position 5(4) (A).

L'oléum à 160 °C sulfone l'imidazole en position 4(5) (B).

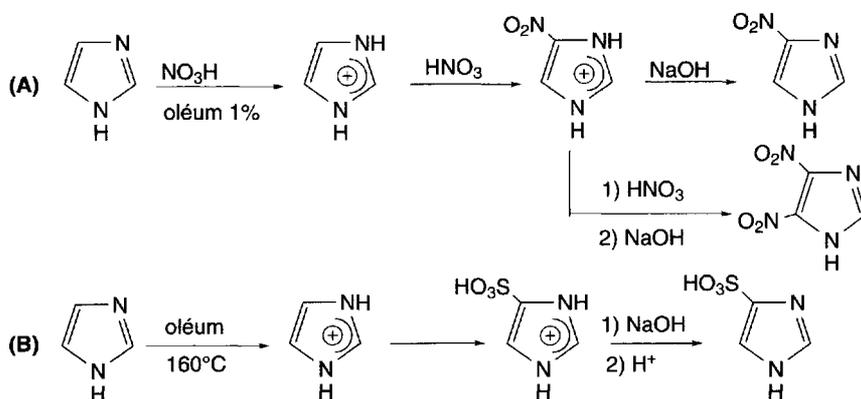


Schéma (9.26)

b. Halogénéation

Le brome réagit rapidement, sur l'imidazole ou ses dérivés 1-méthylés, dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium, **en substituant tous les carbones du cycle**. L'action d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du **4(5)-bromoimidazole (A)**. L'action du brome dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium donne un résultat analogue.

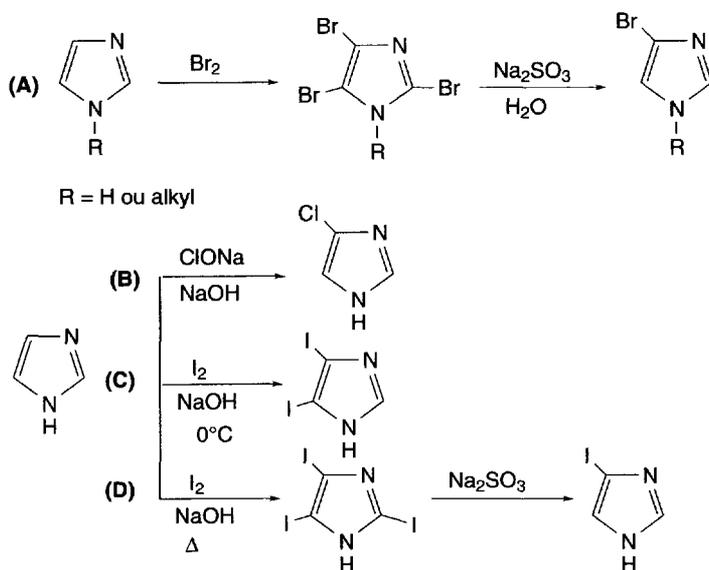
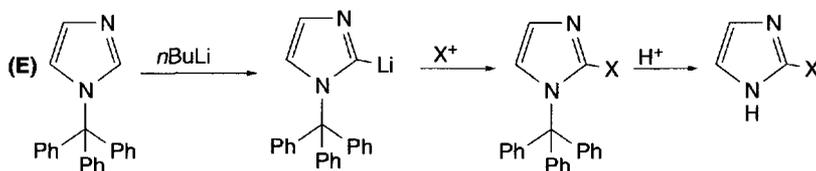


Schéma (9.27)

La chloration en position 4(5) est effectuée par l'hypochlorite de sodium (B), mais aussi par le *N*-chlorosuccinimide dans le chloroforme.

L'iodation en milieu alcalin, à 0 °C, produit le 4,5-diiodoimidazole (C). À chaud, c'est le 2,4,5-triiodoimidazole qui est formé. Son traitement par le sulfite de sodium permet d'obtenir le 4(5)-iodoimidazole (D).



Les 2-halogénoimidazoles sont préparés par réaction des *N*-iodo ou *N*-bromosuccinimides, ou, pour les dérivés chlorés, de l'hypochlorite de tbutyle sur le dérivé lithié du 1-tritylimidazole (préparé par réaction du chlorure de trityle sur le dérivé sodé de l'imidazole). La déprotection de l'azote s'effectue par action d'acide chlorhydrique (E).

Le 2-méthylimidazole est diodé en positions 4 et 5 par l'iode en présence de soude. L'action du bisulfite de sodium conduit au dérivé 4(5)-monoiodé.

c. Acylation

La réaction de *Friedel et Crafts* n'est pas possible avec les imidazoles car les acides de Lewis qui la catalysent interagissent avec les atomes d'azotes basiques.

Les 1-alkylimidazoles peuvent être benzoylés en position 2 par le chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine selon un mécanisme complexe (A). Il se forme d'abord un chlorure de 1-benzoylimidazolium. Il est ensuite déprotoné par la base en ylure. Par une réaction avec une nouvelle molécule de chlorure de benzoyle, cet ylure forme un chlorure de 1,2-dibenzoylimidazolium. Ce composé élimine ensuite une molécule de chlorure de benzoyle ce qui conduit finalement au 2-benzoylimidazole.

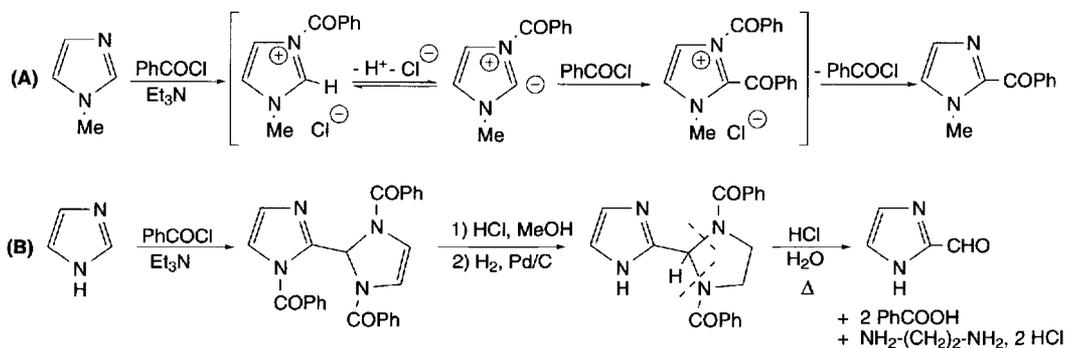


Schéma (9.28)

L'imidazole, lui-même, dans les mêmes conditions, forme un composé complexe (B). L'hydrogénation réduit la liaison éthylénique du cycle portant encore deux

groupes benzoyles. L'action de l'acide chlorhydrique à chaud libère le 2-formylimidazole.

d. Réactions avec les aldéhydes et cétones

Le formaldéhyde réagit en tube scellé avec l'imidazole en formant le 2-hydroxyméthylimidazole à côté du 2,4,5-trihydroxyméthylimidazole (A).

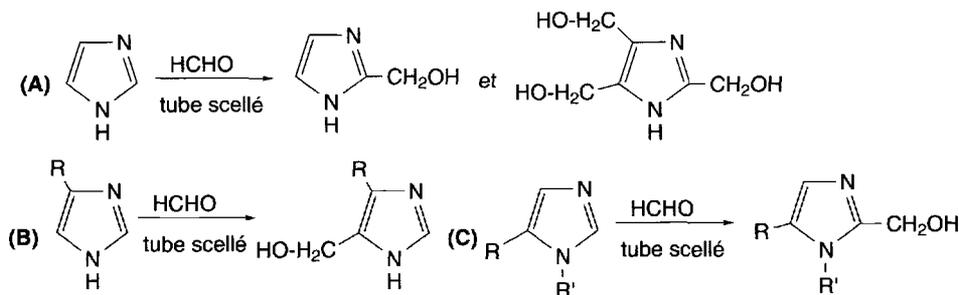


Schéma (9.29)

Le formaldéhyde réagit à diverses positions du cycle en fonction de la position occupée par un groupe alkyle. Les 4(5)-alkylimidazoles réagissent en position 5(4) (B). Les 1,5-dialkylimidazoles réagissent en position 2 (C).

Dans la majorité des cas, les imidazoles ne réagissent pas avec les aldéhydes (sauf le formaldéhyde) et les cétones.

e. Réactions de couplage avec les composés azoïques

Les réactions de couplage avec les composés azoïques ont lieu en présence de soude et se font très facilement. C'est l'anion imidazolyle qui intervient dans ces réactions. Aucune réaction n'a lieu avec les imidazoles N-alkylés.

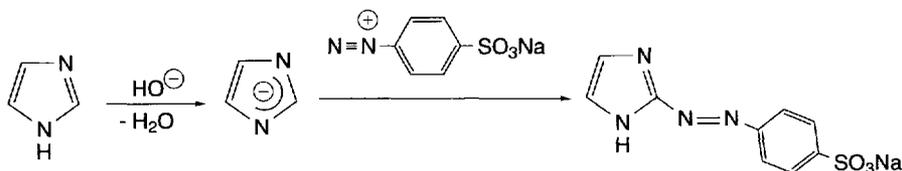


Schéma (9.30)

9.2.1.4 Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones du cycle

Ces réactions sont difficiles et rares.

Les 4,5-diphénylimidazoles substitués en position 1 réagissent avec l'ion hydroxyde à 300 °C en donnant une imidazolin-2-one (A).

La substitution d'un halogène en position 2 par l'ion hydroxyde (**B**) ou par un thiolate est possible. La réaction d'une amine secondaire comme la pipéridine à 200 °C conduit à un dérivé de 2-aminoimidazole. La présence de groupes électroattracteurs en positions 4 et/ou 5 facilite la réaction en augmentant le caractère électrophile de C-2.

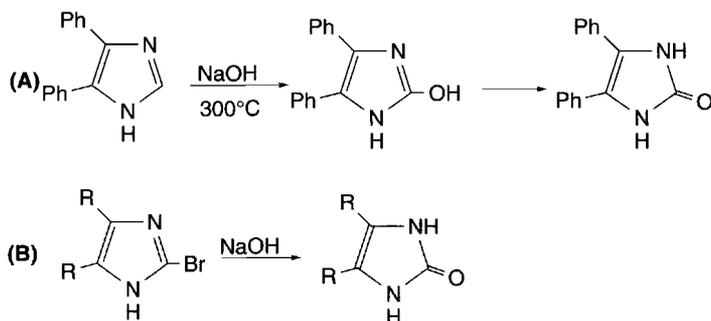


Schéma (9.31)

L'amination par la réaction de *Chichibabine* n'est pas possible.

9.2.1.5 Lithiation

Les imidazoles substitués en position 1 sont lithiés en position 2 par le *n*butyllithium dans l'éther. L'addition de réactifs électrophiles permet la préparation d'imidazoles 1,2-disubstitués (**A**). La lithiation des imidazoles disubstitués en positions 1,2 est orientée en position 5.

On peut protéger N-1 de l'imidazole par divers groupes comme le groupe phénylsulfonyle, trityle ou triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) ce qui permet de lithier en position 2 et d'effectuer des réactions avec des électrophiles avant de déprotéger N-1. Des dérivés 2-substitués sont ainsi formés (**B**).

La lithiation peut aussi être effectuée par échange métal-halogène.

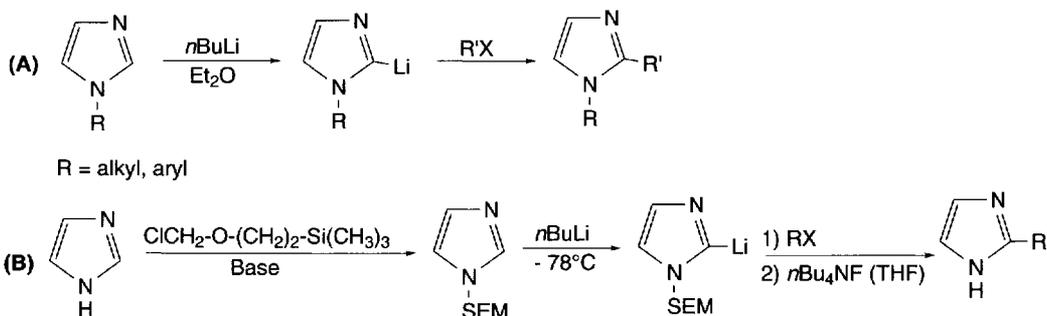


Schéma (9.32)

9.2.1.6 Phénylation et alkylation radicalaires

Le peroxyde de benzoyle, dans l'acide acétique à l'ébullition réagit avec le 1-méthylimidazole pour former uniquement le 1-méthyl-2-phénylimidazole (**A**). Lorsque le 1-méthylimidazole est utilisé comme solvant, le même composé est obtenu mais accompagné, en quantité sensiblement égale, de 1-méthyl-5-phénylimidazole. Le *N*-nitrosoacétanilide conduit à la formation de plusieurs isomères à partir du même dérivé imidazolique mais la substitution en position 2 est prépondérante (**B**). Le mécanisme supposé de la formation des radicaux phényles à partir de *N*-nitrosoacétanilide est indiqué.

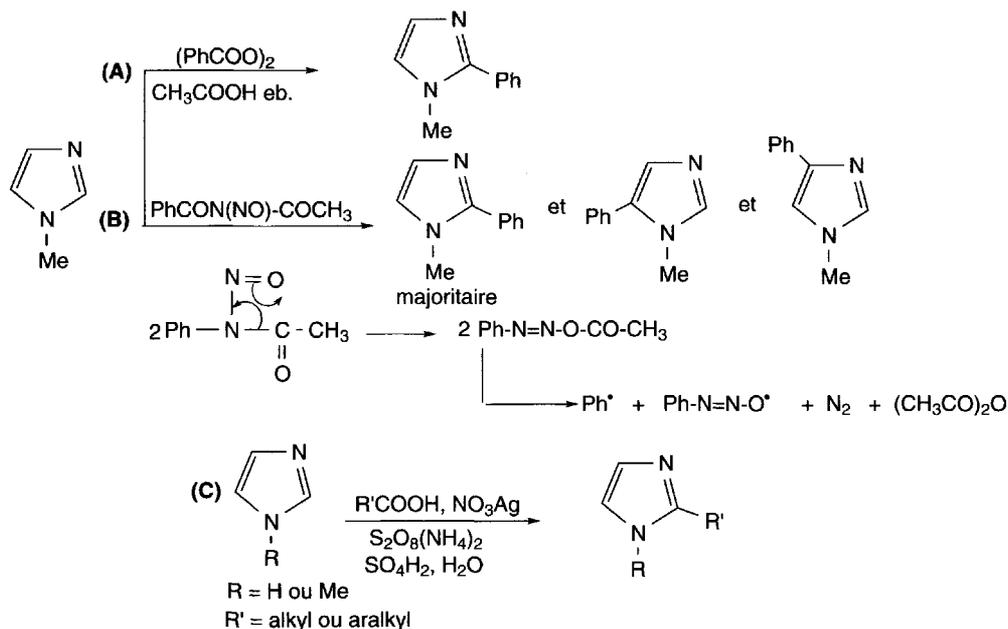


Schéma (9.33)

Les réactions de *Minisci* utilisant un acide aliphatique, le nitrate d'argent et le persulfate d'ammonium (mécanisme : § 2.1) permettent d'alkyler en position 2 l'imidazole ou ses dérivés substitués en position 1, malgré le caractère π -excédentaire de l'hétérocycle. Avec les radicaux nucléophiles *tert*-butyle et *isopropyle*, les rendements sont supérieurs à 80 % (C).

9.2.1.7 Réactions catalysées par le palladium

L'imidazole et ses dérivés permettent toutes les réactions catalysées par le palladium. Quelques-unes d'entre elles sont illustrées par des exemples.

Le 1-diméthylaminosulfonylimidazole est converti en chlorure de 1-diméthylaminosulfonylimidazol-2-yl-zinc par métallation avec le *n*butyllithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ suivie par une transmétallation effectuée avec le chlorure de zinc. Ce composé organozincique peut réagir avec la 2-bromopyridine en présence de palladium (réaction de couplage croisé de *Negishi*) pour former un pyridylimidazole après retrait du groupe *N*-protecteur par un acide dilué (**A**).

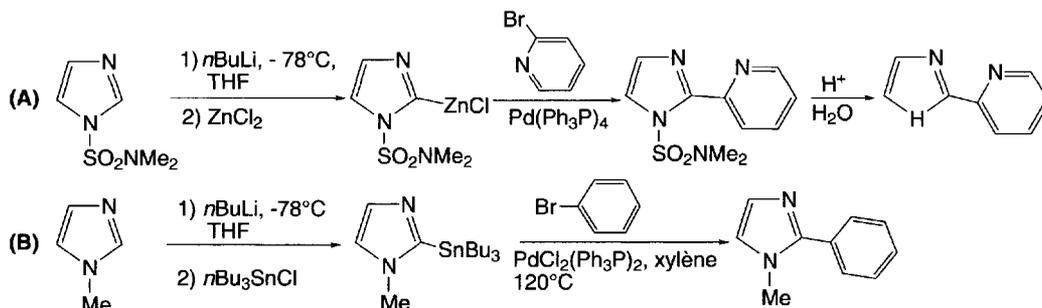
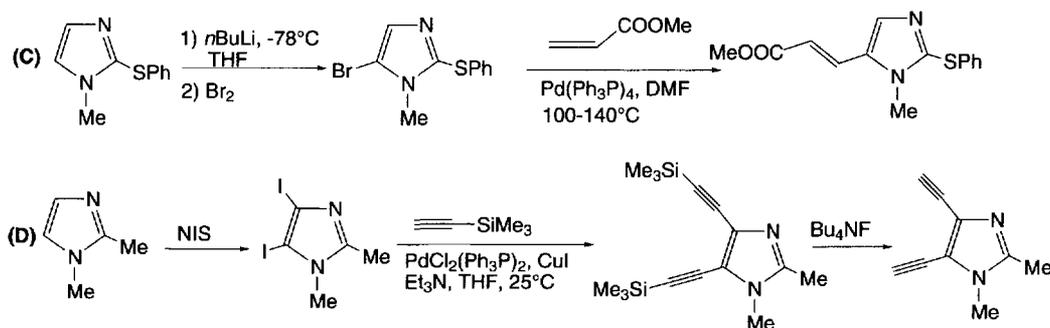


Schéma (9.34)

Le 1-méthyl-2-tributylstannylimidazole est obtenu par réaction de transmétallation du dérivé lithié en position 2 et effectuée avec le chlorure de tributylétain. Ce composé réagit avec le bromobenzène selon la méthode de *Stille* pour former le 1-méthyl-2-phénylimidazole (**B**).

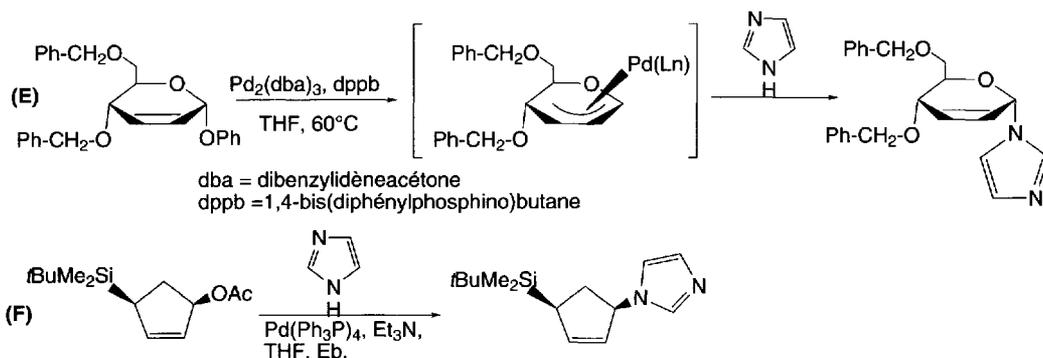
La réaction de *Heck* a lieu entre le 5-bromo-1-méthyl-2-thiophénylimidazole et l'acrylate de méthyle. Le dérivé bromé résulte de l'addition du brome au dérivé 2-lithié du 1-méthyl-2-thiophénylimidazole (**C**).

Le 1,2-diméthylimidazole est iodé en positions 4 et 5 par le *N*-iodosuccinimide (NIS). Le dérivé ainsi produit réagit deux fois sur le triméthylsilylacétylène selon la réaction de *Sonogashira*. Par action du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF, le 4,5-diéthynyl-1,2-diméthylimidazole est obtenu (**D**).



La réaction de Tsuji-Trost est une réaction d'allylation des composés nucléophiles catalysée par le palladium (0). Dans les réactions avec l'imidazole, le groupe NH est le groupe nucléophile. C'est une réaction importante pour la création de liaison *N*-glycosidique. Un 2,3-hexapyranoside 2,3-insaturé réagit de manière stéréospécifique avec l'imidazole au carbone anomérique avec rétention de configuration (ce qui correspond à deux réactions avec inversion de configuration pour chacune d'entre elles). Il s'établit d'abord un complexe π -allylique entre la liaison éthylénique et Pd(0) par addition oxydative du métal avec inversion de configuration et retrait du groupe phénoxy. Le groupe NH de l'imidazole attaque ensuite ce complexe du côté opposé au palladium avec une nouvelle inversion de configuration (E).

Une autre réaction de même nature a lieu avec un dérivé du cyclopentène (F).



9.2.1.8 Réduction et oxydation

La réduction du cycle imidazole ne semble pas avoir fait l'objet d'études approfondies.

L'imidazole est insensible aux agents oxydants classiques.

9.2.1.9 Catalyse de l'hydrolyse des esters

La catalyse de l'hydrolyse des esters par le noyau imidazole joue un rôle important en biologie.

Deux mécanismes sont possibles. Le premier fait intervenir le caractère basique de l'imidazole et son action sur l'ester s'effectue *via* l'activation d'une molécule d'eau. Le second fait appel au caractère nucléophile de l'hétérocycle par une attaque directe de l'ester et la formation d'un 1-acylimidazole qui est ensuite hydrolysé comme un amide, en imidazole et acide.

Lorsque le groupe aryloxy de l'ester est un bon nucléofuge, la catalyse nucléophile prédomine (par exemple pour *p*-nitrophényle). Dans le cas contraire, (par exemple, l'acétate de *p*-crésol), c'est la catalyse basique qui devient effective.

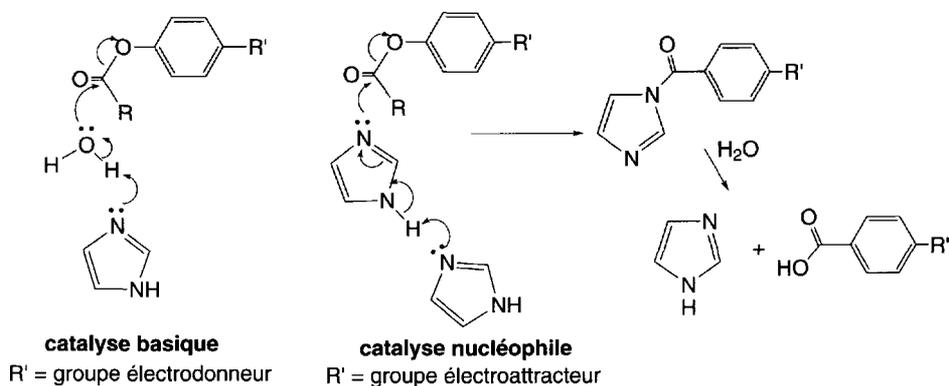


Schéma (9.35)

9.2.2 Oxazoles et thiazoles

9.2.2.1 Caractères aromatiques

Ces deux hétérocycles possèdent un azote de type pyridinique et, respectivement, un atome d'oxygène comme le furane, ou de soufre comme le thiophène. **Ce sont des molécules planes et aromatiques**, π -excédentaires. La délocalisation des électrons π dans le thiazole est plus importante que dans l'oxazole. **L'aromaticité du thiazole est plus élevée que celle de l'oxazole**. Les déplacements chimiques δ en ^1H RMN et ^{13}C RMN sont caractéristiques des composés aromatiques.

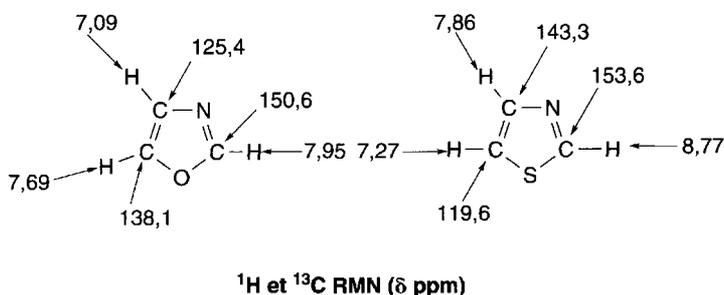


Fig. 9.5

L'oxygène ou le soufre contribue au sextet d'électrons délocalisés par l'apport de deux électrons. La contribution de l'azote et des carbones est de 1 électron chacun. **L'azote a donc un doublet libre qui lui confère un caractère basique.** Les potentiels d'ionisation sont de 9,83 eV pour l'oxazole et de 9,50 eV pour le thiazole. Les moments dipolaires sont respectivement de 1,50 D et de 1,61 D, nettement plus faibles que pour l'imidazole.



densités électroniques

Fig. 9.6

Les densités électroniques des atomes qui constituent ces molécules montrent que O et S exercent un effet attracteur ce qui leur attribue les plus fortes densités électroniques, avant l'azote. Les carbones 4 et 5 ont des densités électroniques plus élevées que celles des carbones 2. **Les réactions avec les réactifs électrophiles se feront donc théoriquement sur les carbones 4 ou 5, et les réactions avec les réactifs nucléophiles en position 2.**

9.2.2.2 Caractères basiques

L'oxazole et le thiazole sont des composés basiques. Leurs pKa sont respectivement de 0,8 et 2,5. **Le thiazole est donc une base plus forte que l'oxazole** mais nettement plus faible que l'imidazole (pKa = 7,0) ou que la pyridine (pKa = 5,2).

Ils forment avec les acides **des sels d'oxazolium, peu stables**, ou de **thiazolium, très stables**, comme les picrates.

9.2.2.3 Réactions des réactifs électrophiles sur l'azote

Comme la pyridine, ces hétérocycles forment des complexes métalliques. Ceux formés par l'oxazole sont moins stables que ceux dérivés du thiazole, lequel réagit avec les sels de Zn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ou Pt(II) en produisant des composés cristallisés.

Les oxazoles et thiazoles sont *N*-alkylés par les halogénures d'alkyles (A), ou les tosylates. La facilité de la quaternisation est fonction de la nature des substituants, de leur effet électronique et de leur volume. Par exemple, le 2-phényloxazole ne réagit avec l'iodure d'éthyle qu'à 240 °C.

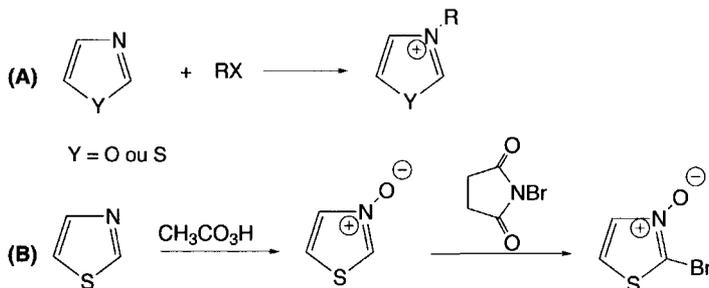


Schéma (9.36)

Les *N*-oxydes de thiazoles résultent de l'oxydation des thiazoles par le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique (**B**), ou l'acide tungstique, mais ce sont des composés instables. Toutefois, le thiazole *N*-oxyde est bromé en position 2 par le *N*-bromosuccinimide.

9.2.2.4 Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques

Ces réactions n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique.

En raison de la présence de l'azote, la position 2 est la plus désactivée. Les réactions de substitutions en milieu acide, comme la nitration par l'acide nitrique en présence d'acide sulfurique ou la sulfonation, ne sont pas possibles du fait de la très faible densité électronique des atomes de carbones cycliques, conséquence de la formation de l'ion oxazolium. **Les phényloxazoles sont nitrés sur le cycle benzénique en position para (A).**

En revanche, la présence de groupes électrodonneurs permet quelques réactions avec des réactifs électrophiles. Si un groupe amino est en position 2 ou 5, la nitration ou l'halogénéation de l'hétérocycle a lieu. Le 2-diméthylamino-4-phényloxazole est nitré en position 5 (**B**) et sur les cycles benzéniques. Le 2-amino-4-phényloxazole est halogéné en position 5 (**C**).

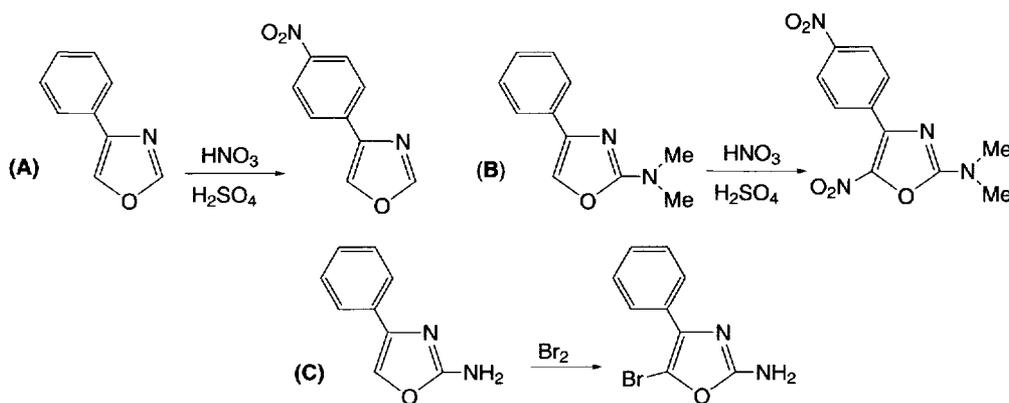
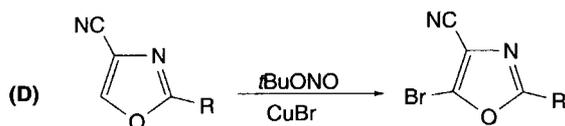


Schéma (9.37)

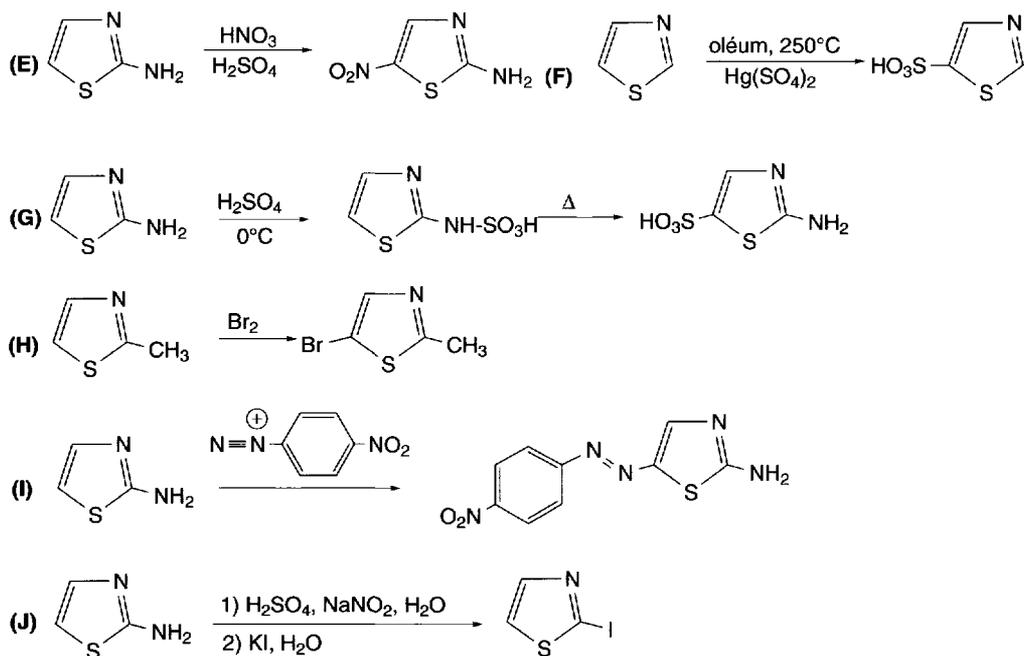
La réaction de *Sandmeyer* permet la préparation de dérivé bromé de l'oxazole. Dans ce cas, l'aminooxazole est d'abord traité par le nitrite de *t*butyle, puis par le bromure cuivreux.



Les mêmes résultats s'observent pour le thiazole avec les mêmes causes. **Les 2-aminothiazoles sont nitrés en position 5 (E).** La sulfonation par l'oléum est possible

mais nécessite un chauffage à 250 °C pendant trois heures, avec le sulfate mercurique comme catalyseur (F). Le 2-aminothiazole est, en revanche, sulfoné à 0 °C (G). Il se forme d'abord un acide 2-sulfamique qui, par chauffage, se réarrange en acide 2-amino-5-sulfonique. Le thiazole ne peut pas être directement halogéné. Le 2-méthylthiazole est bromé en position 5 (H). Si cette position est déjà substituée par un autre groupe alkyle, aucune bromation n'a lieu. Le thiazole ne peut pas être ni acylé ni alkylé par une substitution électrophile. Seuls, les 2-aminothiazoles réagissent avec les sels d'aryldiazonium en formant des dérivés azoïques en position 5 exclusivement (I).

Le 2-aminothiazole forme un sel de diazonium qui, en présence d'iodure de potassium, est converti en 2-iodothiazole (J).

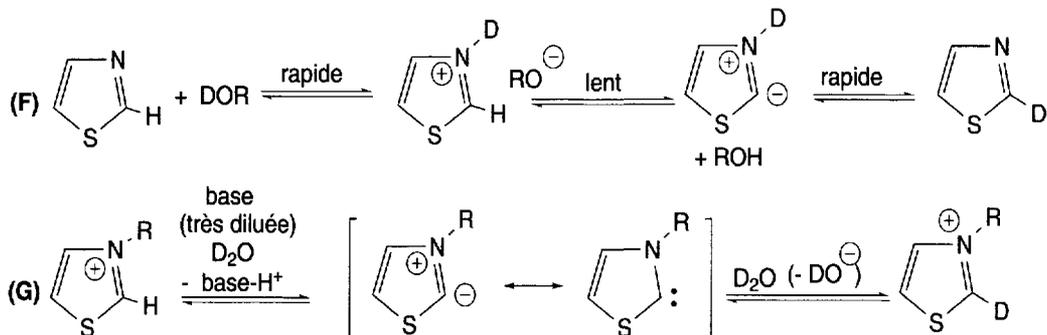


9.2.2.5 Réactions des réactifs nucléophiles

La structure électronique de l'oxazole qui est à l'origine de la déficience électronique des carbones cycliques et plus particulièrement du carbone en position 2 permet d'envisager des **attaques nucléophiles plutôt faciles**. En effet, **elles ont lieu à C-2 ou C-5**, mais elles sont suivies **d'ouvertures de cycle, puis de cyclisations en d'autres hétérocycles**. La présence d'un substituant électroattracteur à C-4 augmente la réactivité de l'hétérocycle.

Des imidazoles sont obtenus par chauffage à 200 °C des alkyl- ou aryloxazoles avec de l'ammoniac ou des amines primaires (A). Des thiazoles sont formés par passage d'un mélange d'oxazole et de sulfure d'hydrogène sur l'alumine à 350 °C (B).

triéthylamine, est rapidement en équilibre avec le cation *N*-deutéié et un anion. Cet équilibre se transforme lentement avec formations d'un ylure et de l'alcool non deutérié, avant une transformation rapide, mais équilibrée, en thiazole deutérié en position 2 (F).

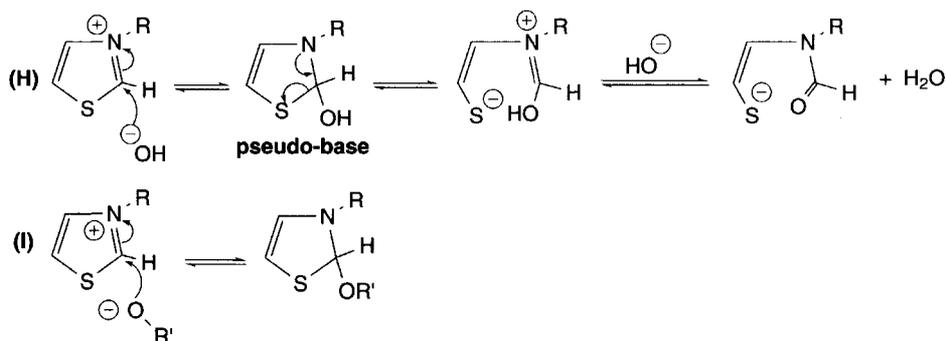


L'acidité de l'hydrogène en position 2 est particulièrement élevée dans les cations thiazolium, les échanges avec l'eau deutériée sont très rapides.

La perte d'un proton, en milieu basique très dilué, conduit à un ylure stabilisé d'une part par résonance avec sa forme limite carbénique et d'autre part, par l'interaction du doublet d'électrons anionique de l'ylure avec une orbitale « *d* » vide du soufre (G).

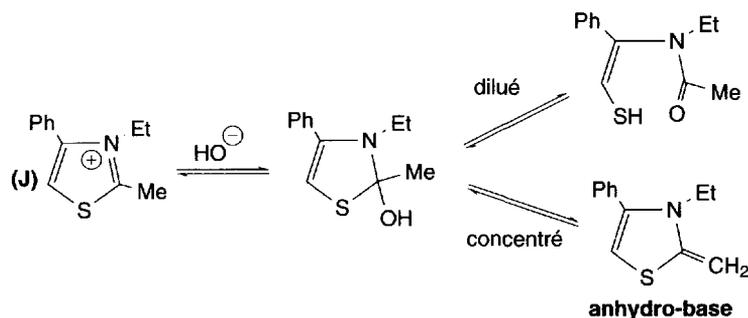
Cette propriété est très importante pour comprendre les mécanismes impliqués dans les réactions où intervient la thiamine pyrophosphate (§ 9.3.2).

Les sels de thiazolium non substitués en position 2, et les sels de 2-aryl-*N*-méthylthiazolium sont hydrolysés. Leurs solutions sont acides et l'addition progressive de deux moles de soude est nécessaire pour obtenir leurs neutralisations. Il y a d'abord la formation d'une **pseudo-base** avec libération d'un proton, puis l'ouverture du cycle et l'obtention d'un thiolate en présence de la soude (H).

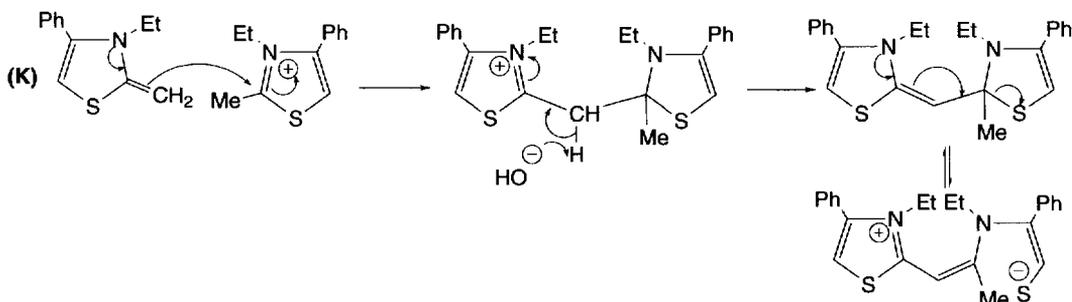


Les alcools forment aussi des pseudobases, mais celles-ci ne sont pas ouvertes par les alcoolates (I).

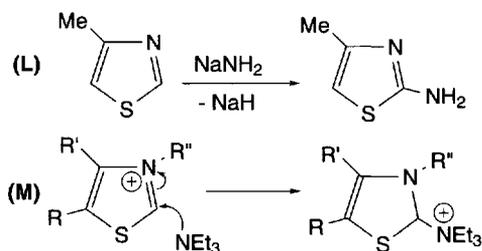
En conditions basiques les sels de 2-méthylthiazolium ou leurs dérivés forment des **pseudo-bases** qui sont en équilibre, soit avec une **anhydro-base** si le milieu est fortement basique, soit avec un composé acyclique en milieu faiblement basique (J).



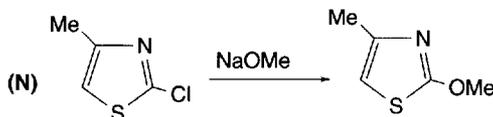
L'anhydrobase ne peut pas être isolée car elle réagit immédiatement avec le sel encore présent dans le milieu pour donner, après une suite de réactions, une nouvelle anhydro-base, sous forme de dimère, en équilibre avec un composé zwitterionique dont l'un des cycles est ouvert (K). Les anhydro-bases dimériques sont très réactives en raison de la présence d'un groupe énamine dans leur structure ce qui a permis de préparer des colorants.



L'amidure de sodium réagit avec certains thiazoles comme le 4-méthylthiazole (à 150 °C) pour donner le dérivé 2-aminé (L). Les amines tertiaires, comme la triéthylamine, s'additionnent sur la liaison 2,3 des sels de thiazolium pour former des sels d'ammonium quaternaires en position 2 (M).



La présence d'un groupe partant comme le chlore en position 2 permet des substitutions avec les réactifs nucléophiles comme l'ion alcoolate (**N**) ou thiophénate.



9.2.2.6 Dérivés organométalliques

Lorsque les oxazoles ne sont pas substitués en position 2, la lithiation par le *n*butyllithium se fait en cette position mais, dans la plupart des cas, les dérivés 2-lithiés correspondants sont en équilibre avec des *trans* et *cis* isocyanures (**A**).

Le 2,4,5-triméthylloxazole est d'abord lithié sur le groupe méthyle en position 2, celui qui porte les hydrogènes les plus acides en raison de la présence des hétéroéléments O et N. L'anion formé est stabilisé par mésomérie.

Les réactions avec les réactifs électrophiles sont plutôt orientées sur l'azote.

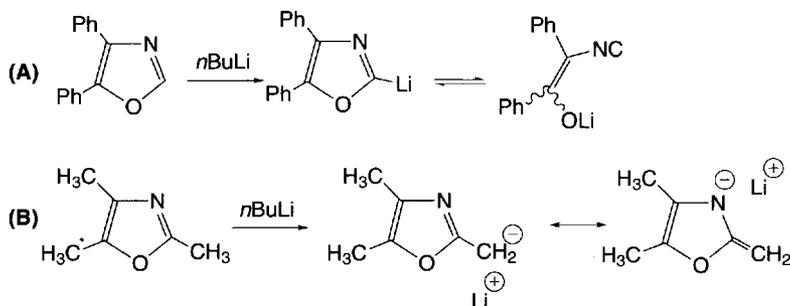
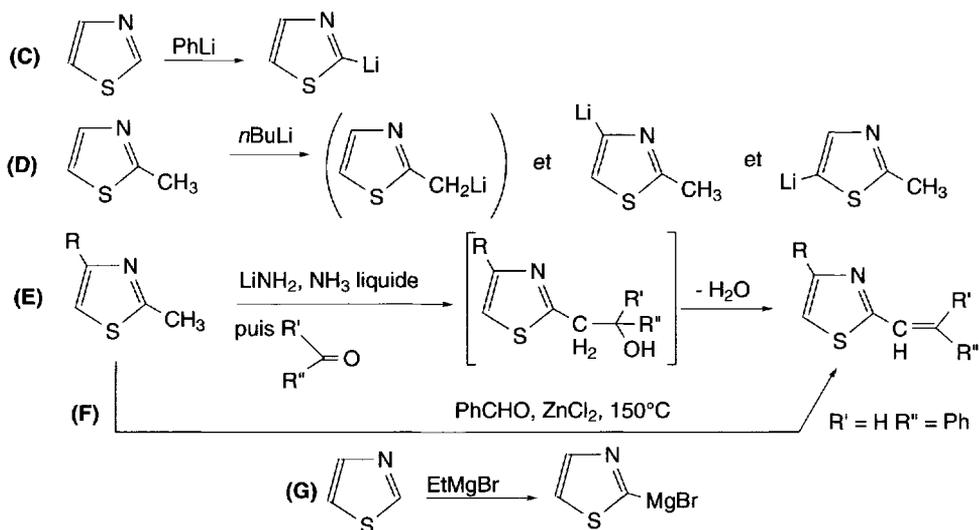


Schéma (9.39)

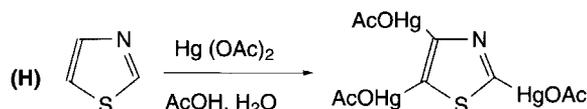
Les thiazoles sont lithiés en position 2, si cette position est libre, par le phényllithium à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**C**). Les 2-méthylthiazoles sont lithiés, soit sur le groupe méthyle (composé instable à $T > 5\text{ }^{\circ}\text{C}$), soit en position 4 ou 5 par le *n*butyllithium à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, dans l'éther diéthylique (**D**).

Certains 2-méthylthiazoles réagissent avec les cétones pour former un carbinol en présence d'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide (**E**). Ce composé se déshydrate pour former un dérivé styryle. Des dérivés de même nature résultent de l'action des aldéhydes sur des 2-méthylthiazoles (**F**).

Le bromure d'éthylmagnésium fournit un organomagnésien par attaque en position 2 (**G**).



Les thiazoles réagissent avec l'acétate mercurique, dans l'acide acétique dilué, en formant le 2,4,5-tris(acétoxymercuro)thiazole (**H**).



9.2.2.7 Réactions catalysées par le palladium

Comme pour l'imidazole, les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium sont possibles avec l'oxazole et le thiazole. Il en est de même des réactions de Heck, de Sonogashira et de carbonylation.

La réaction de *Stille* avec le 2-triméthylstannyl-4-méthylthiazole et le 3-bromofurane conduit à un furylthiazole (**A**).

Le 2-tributylstannylthiazole réagit avec le 4-chlorobromobenzène pour former le 2-*p*-chlorophénylthiazole (**B**).

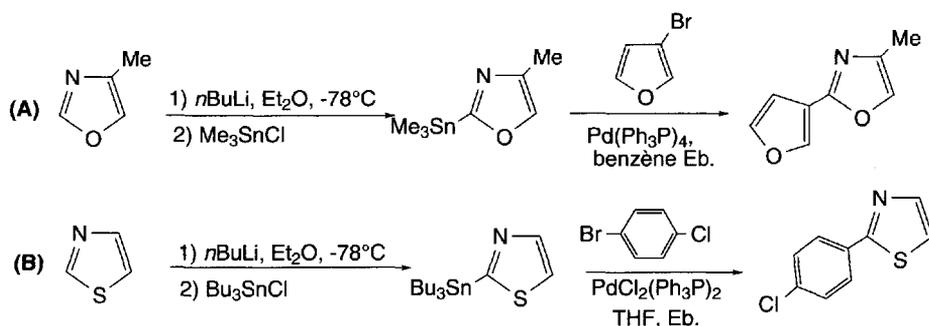
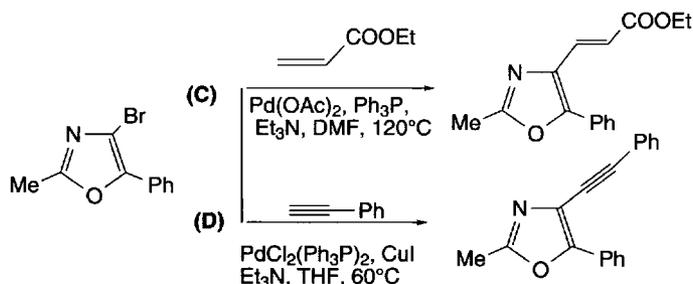


Schéma (9.40)

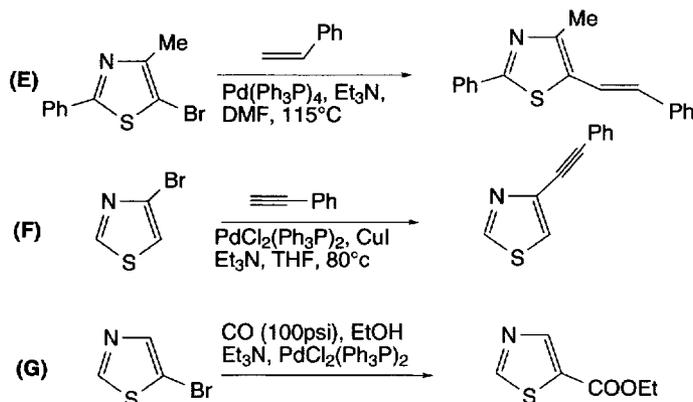
Le 4-bromo-2-méthyl-5-phényloxazole mis en présence d'acrylate d'éthyle effectue la réaction de *Heck* (C), et en présence de phénylacétylène, la réaction de *Sonogashira* (D).



Une réaction de *Heck* a lieu aussi entre le 5-bromo-4-méthyl-2-phénylthiazole et le styrène (E).

Le 4-bromothiazole réagit avec le phénylacétylène pour former le (thiazol-4-yl)phénylacétylène (F).

La carbonylation du 5-bromothiazole en présence d'éthanol fournit l'ester éthylique de l'acide thiazol-5-carboxylique (G).



9.2.2.8 Réductions

La réduction des oxazoles conduit généralement à l'ouverture du cycle. Par exemple, l'hydrogénation catalytique en présence de platine des aryloxazoles débute par la réduction du groupe aryle avant que l'ouverture du cycle ne conduise à un amide (A).

La réduction des sels de thiazolium par l'hydrure de lithium aluminium fournit des thiazolidines (B). L'utilisation du nickel de *Raney* comme catalyseur d'hydrogénation est impossible car le nickel désulfurise l'hétérocycle. En présence d'hydrogène, une imine est produite. Elle peut être hydrolysée en cétone et amine (C).

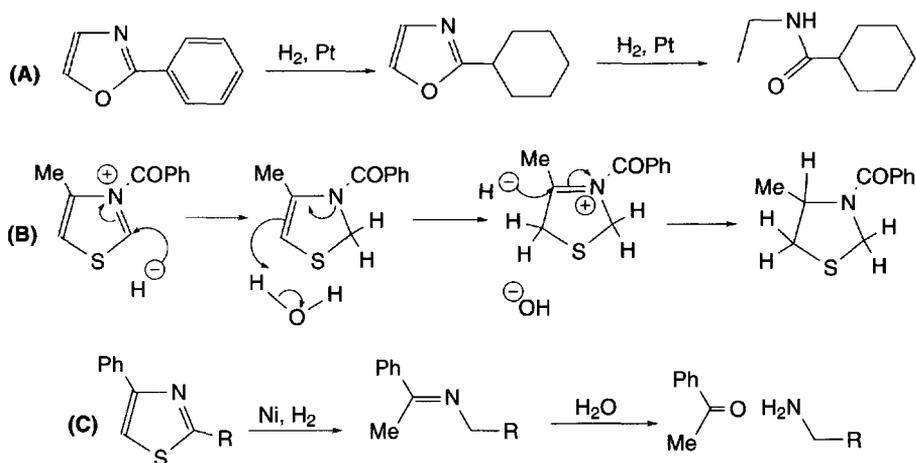


Schéma (9.41)

9.2.2.9 Oxydations

Les thiazoles sont plus difficiles à oxyder que les oxazoles. Les peracides oxydent les thiazoles substitués en position 2 en *N*-oxydes correspondants (A) tandis que les oxazoles sont oxydés avec ouverture du cycle. Le 2,5-diphényloxazole est oxydé par l'anhydride chromique en un cétoamide (B).

La présence de composés photosensibles permet l'oxydation des thiazoles par l'oxygène en composés acycliques (C).

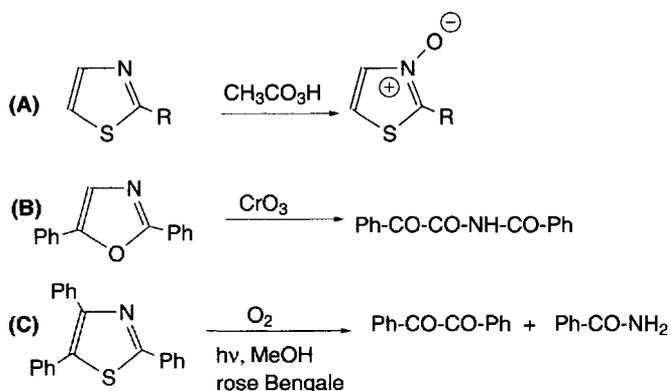


Schéma (9.42)

9.2.2.10 Réactions de Diels Alder et cycloadditions 1,3-dipolaires

L'oxazole se comporte comme le furane vis-à-vis des diénophiles et de nombreux composés sont formés par ces réactions. Par exemple, le 5-*t*-butyl-2-éthoxyoxazole fournit un adduit avec l'acrylonitrile par chauffage (A). Cet adduit est instable comme

la plupart des adduits préparés à partir d'oxazoles. Il se transforme en dérivé pyridinique *via* une rupture du pont « oxygéné ». Le dicyanoéthylène forme aussi un dérivé pyridinique avec le 2, 4, 5-triméthylloxazole (**B**).

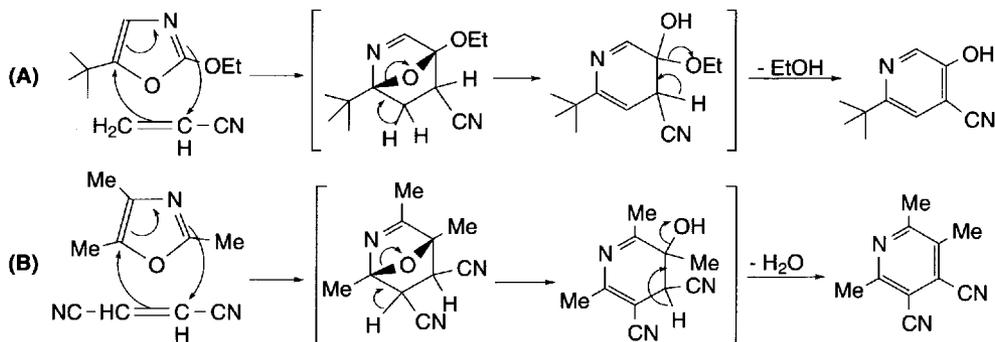
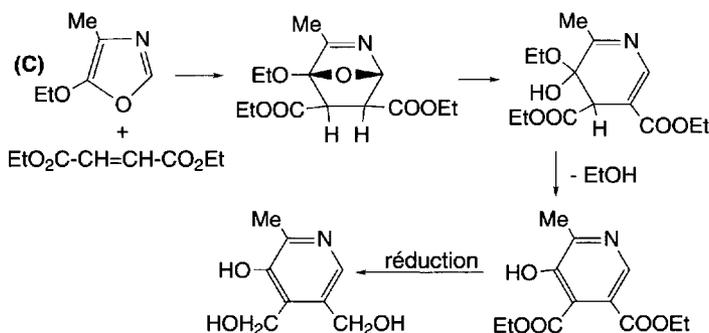


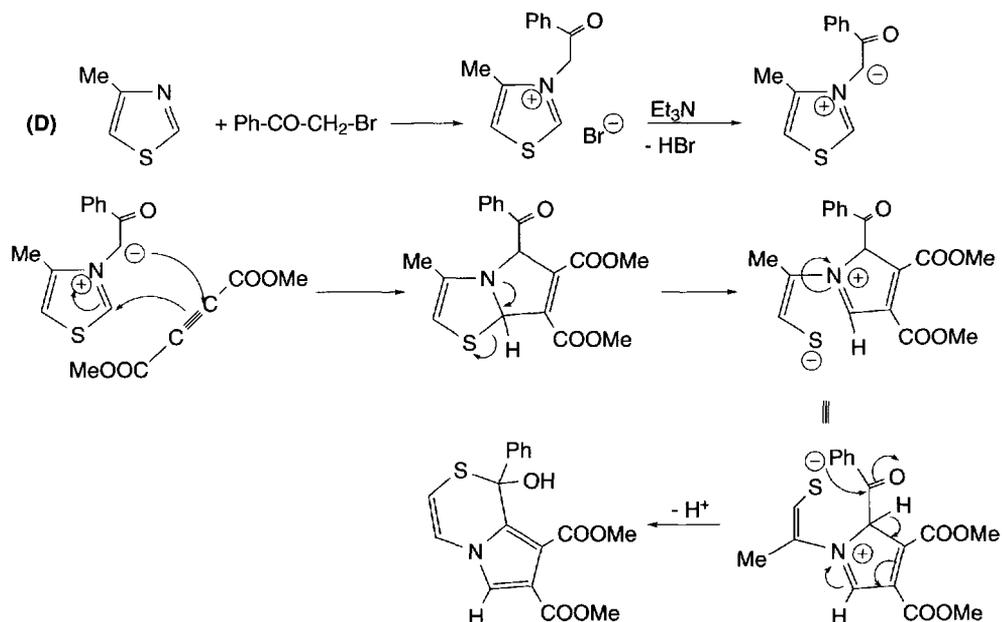
Schéma (9.43)

Le 5-éthoxy-4-méthylloxazole réagit avec l'éthylène dicarboxylate d'éthyle pour former un adduit qui, par élimination d'éthanol, fournit un dérivé pyridinique qui est à l'origine d'une **synthèse de la pyridoxine (C)**.



La réaction de cycloaddition de Diels Alder n'est pas possible avec les thiazoles contrairement aux oxazoles, ces derniers ayant un caractère diénique plus prononcé que les thiazoles.

Les dipolarophiles comme le diméthylacétylènedicarboxylate (DMAD), le propionate d'éthyle ou le dibenzoylacétylène se condensent avec les ylures dérivés de thiazoles, lesquels sont préparés par quaternisation du thiazole sous l'action de cétone ou d'ester α -bromé, suivie d'une déprotonation par la triéthylamine. Des systèmes bicycliques parfois complexes en résultent (**D**).



9.2.2.11 Réarrangement de Cornforth

Lorsque les oxazoles sont substitués en position 4 par un groupe carbonyle, ils s'isomérisent par chauffage à 90 – 120 °C : deux groupements sont échangés durant ce réarrangement. La réaction débute par l'ouverture du cycle et la formation d'un ylure. Il se cyclise selon le mécanisme inverse de sa formation mais en utilisant le groupe carbonyle issu de l'ouverture du cycle oxazole. La réaction est irréversible sauf pour R = Ph, R' = R'' = OEt, où un équilibre existe entre les deux isomères.

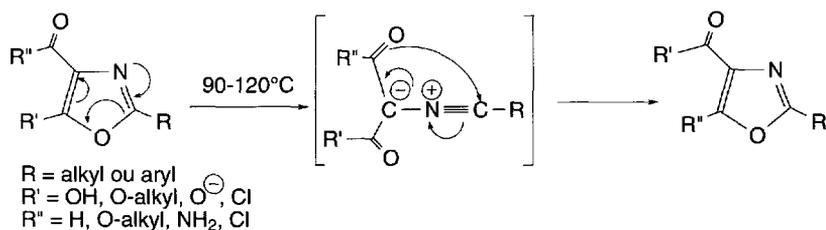


Schéma (9.44)

9.2.3 Benzimidazoles

9.2.3.1 Caractère aromatique et propriétés basiques

Le benzimidazole a un cycle benzénique accolé en positions 4,5 d'un cycle imidazole. C'est un composé aromatique représenté par 8 formules limites.

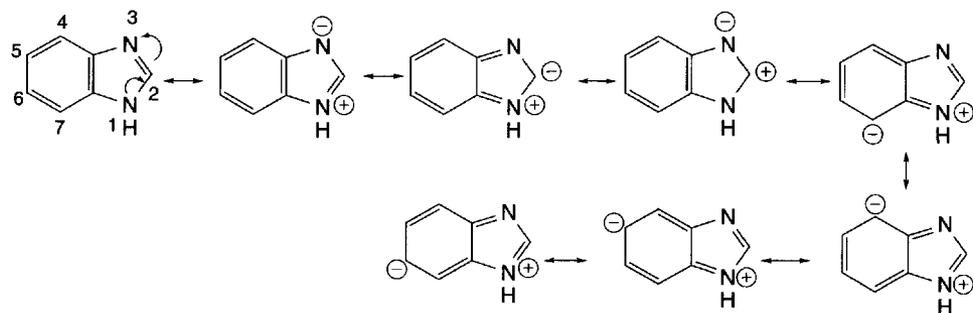
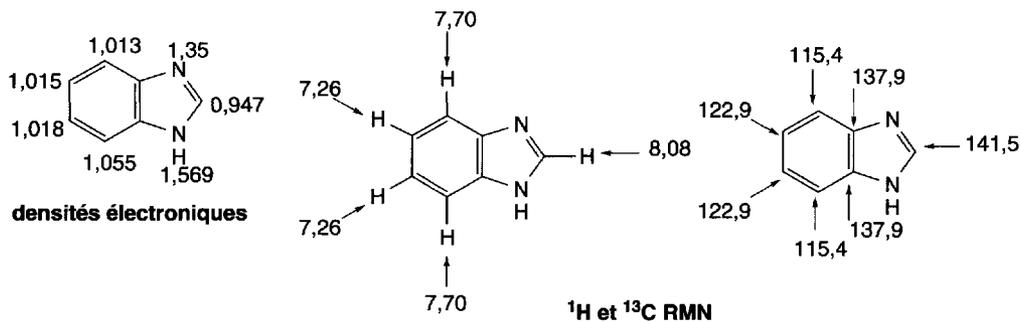


Schéma (9.45)

Les charges positives des formes limites sont uniquement portées par l'un ou l'autre des deux atomes d'azote, (en raison de la symétrie moléculaire) **ce qui oriente les réactions de substitutions électrophiles sur les carbones benzéniques et les réactions avec des réactifs nucléophiles sur C-2.**



UV (éthanol): λ (nm) (ϵ): 244 (3,74), 248 (3,73), 266 (3,69), 272 (3,71), 279 (3,73)

Fig. 9.7

L'étude des densités électroniques des atomes du benzimidazole explique à la fois l'orientation de ses réactions et le caractère basique des atomes d'azotes. Les valeurs des déplacements chimiques (δ ppm) en ¹H et ¹³C RMN démontrent une fois encore la symétrie électronique de cette molécule et son caractère aromatique.

Comme pour l'imidazole, **la tautomérie annulaire** due à la prototropie de H de NH se traduit par un équilibre.

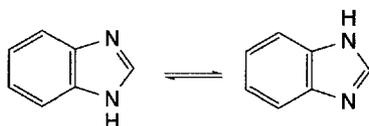


Schéma (9.46)

Le benzimidazole est une base plus faible ($pK_a = 5,68$) que l'imidazole. Il est un acide plus fort ($pK_a = 12,75$) que l'imidazole. C'est un composé amphotère. Il forme des sels stables avec de nombreux métaux et des sels de benzimidazolium avec les acides forts.

Les benzimidazoles *N*-substitués forment des complexes avec divers métaux et en particulier le cobalt. Dans la vitamine B₁₂, le 5,6-diméthyl-1-ribosylbenzimidazole forme une liaison de coordinence avec le cobalt(III) central (§ 5.3.1.11).

9.2.3.2 Réactions des réactifs électrophiles sur les azotes

L'action des halogénures d'alkyles peut conduire à la **quaternisation** de la molécule (A), mais en milieu neutre ou basique, la ***N*-alkylation est facile** si le benzimidazole n'est pas substitué en position 1 (B). La formation préliminaire de sels d'argent en présence d'oxyde d'argent, la rend particulièrement aisée.

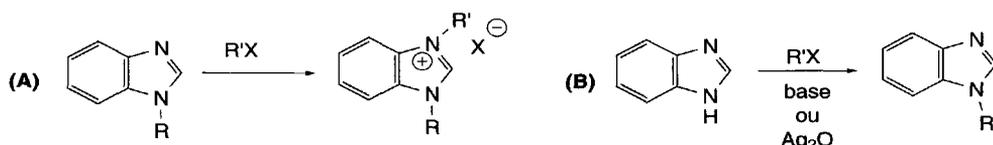
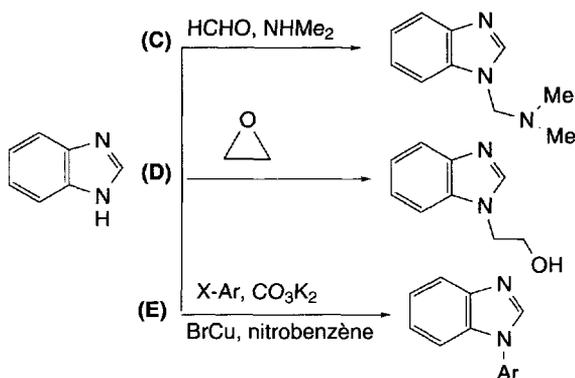


Schéma (9.47)

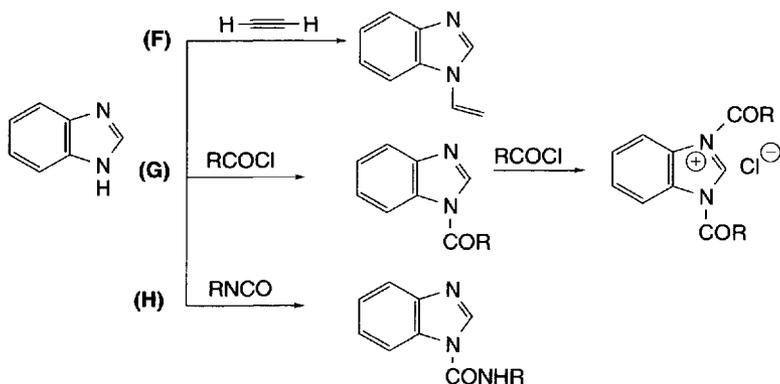
La réaction de *Mannich* est possible (C).

L'oxyde d'éthylène conduit à des dérivés substitués en position 1 par le groupe 2-hydroxyéthyle (D).



La ***N*-arylation** peut être réalisée, dans le nitrobenzène, en utilisant un halogénure d'aryle en présence de carbonate de potassium, et de bromure cuivreux comme catalyseur (E).

L'action de l'acétylène à 160-200°C sur le benzimidazole conduit au 1-vinylbenzimidazole (F).



La **N-acylation** du benzimidazole peut être réalisée par les chlorures (G) et anhydrides d'acides, les alkylchlorocarbonates, les isocyanates (H), les cétènes, et les chlorures d'acides sulfoniques.

9.2.3.3 Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones des cycles

Les réactifs électrophiles attaquent préférentiellement le benzimidazole en position 5 puis en position 6, sauf si l'effet électronique d'un substituant vient interférer. Il faut rappeler qu'en raison de la tautomérisation du benzimidazole, les positions 4 et 7, d'une part, et 5 et 6, d'autre part, sont équivalentes.

La **nitration** par le mélange acide nitrique-acide sulfurique (A), et la **sulfonation** par l'acide chlorosulfonique (B) de l'imidazole et de ses dérivés 1 ou 2 méthylés conduisent aux dérivés nitrés ou sulfonés en position 5. Le 5-nitrobenzimidazole est accompagné de dérivés dinitrés en positions 5, 6 et 5, 7.

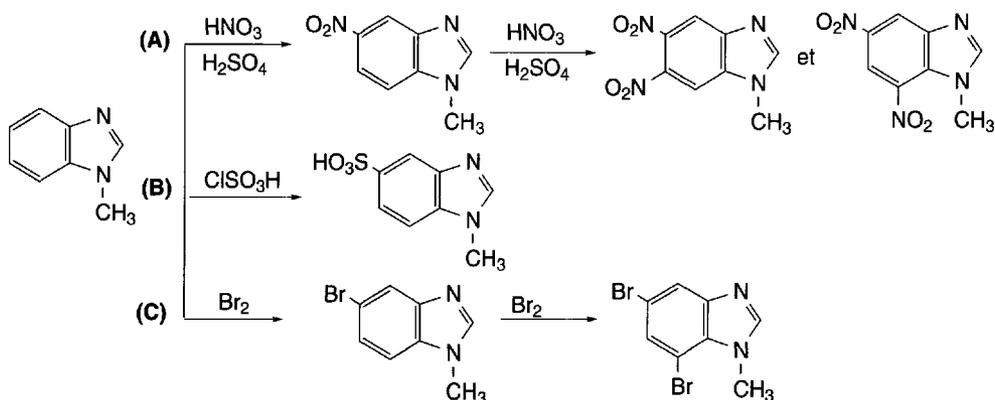
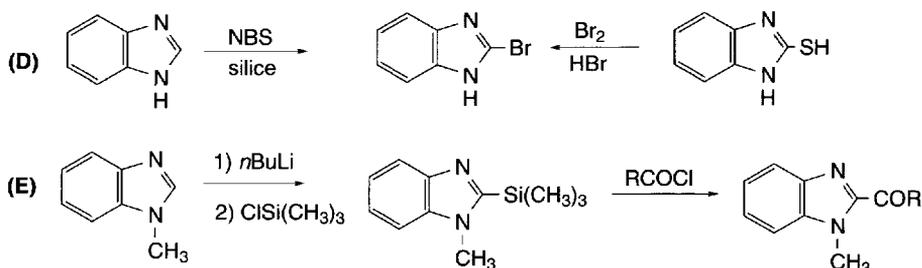


Schéma (9.48)

La **bromation** débute en position 5 et se poursuit en position 7 avec l'imidazole ou son dérivé 1-méthylé (C). Le dérivé 2-méthylé est bromé dans l'acide acétique en

position 5 puis en position 7. La bromation peut se poursuivre en positions 4 et 6. L'action du *N*-bromosuccinimide, en présence de silice, a lieu en position 2 uniquement (D). Ce produit peut aussi être obtenu à partir de benzimidazole-2-thiol, par action concertée du brome et de l'acide bromhydrique.

La silylation de la position 2 (lithiation puis action du chlorure de triméthylsilane) permet l'**acylation** en position 2 par les chlorures d'acides (E).



9.2.3.4 Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones des cycles

L'attaque des réactifs nucléophiles est orientée le plus souvent en position 2 et est plus facile comparée à celle de l'imidazole. La quaternisation de l'hétérocycle augmente la vitesse des réactions.

L'imidazole ne réagit pas avec les hydroxydes alcalins. Seuls, des dérivés nitrés sur le cycle benzénique qui ont un C-2 à très faible densité électronique réagissent avec les ions hydroxydes et l'ammoniac. Par contre, les dérivés *N*-1 alkylés sont transformés en benzimidazolones si le groupe substituant est suffisamment volumineux : le 1-isopropylbenzimidazole réagit à 250 °C avec l'hydroxyde de potassium pour donner la benzimidazolone correspondante (A).

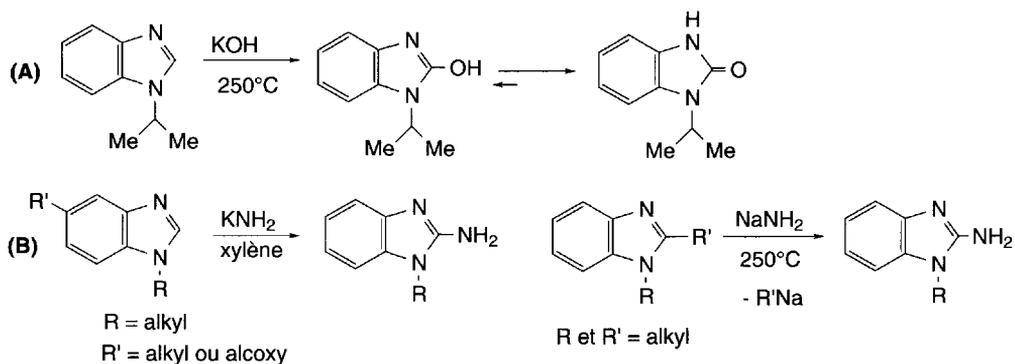
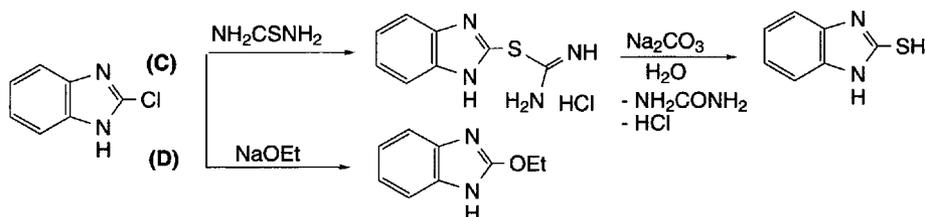


Schéma (9.49)

La réaction de **Chichibabine** effectuée avec l'amidure de sodium dans le xylène permet l'amination en position 2 des 1-alkylbenzimidazoles (surtout s'ils sont substi-

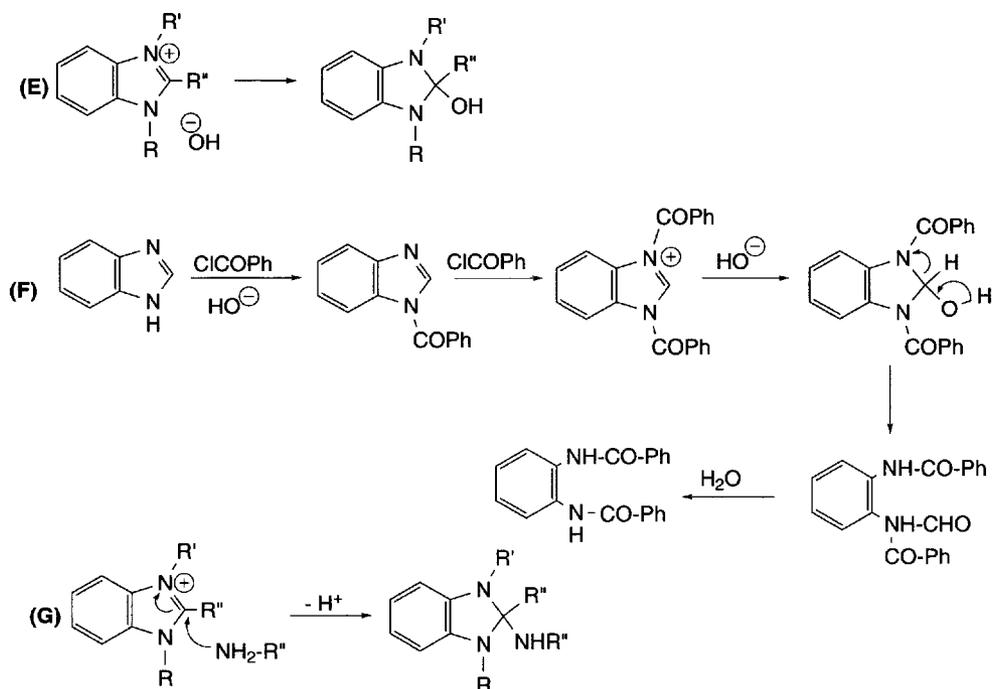
tués en position 5 par un groupe alkyle ou alcoxy), mais pas le benzimidazole. À 250 °C, en présence d'amidure de sodium, le groupe alkyle en position 2 des 1,2-dialkylbenzimidazoles peut être remplacé par un groupe amino (**B**). D'autres composés sont aussi formés.

Les dérivés halogénés en position 2 peuvent être transformés en thiols correspondants par action de la thiourée comme nucléophile, *via* un sel de thiuronium (**C**). Ils peuvent être substitués aussi par des alcoolates (**D**), ou des amines.



Les hydroxydes alcalins réagissent sur les sels de benzimidazolium en formant d'abord des pseudobases (**E**) qui sont converties en dérivés diamidiques d'*o*-phénylènediamine. C'est le cas des sels de 1-aroyle-3-aroylebenzimidazolium (**réaction de dégradation de Bamberger**) (**F**).

Les sels de benzimidazolium sont facilement attaqués par les amines (**G**).



9.2.3.5 Dérivés lithiés

Les benzimidazoles non substitués en position 1 forment un dérivé lithié en position 1. L'anion n'est pas réactif.

Les benzimidazoles dont le groupe NH est protégé et qui ne sont pas substitués en position 2 sont lithiés en cette position par le *n*butyllithium à -78°C . Ils peuvent ensuite réagir avec divers composés comme les halogénures d'alkyles (A) avant d'être déprotégés en dérivés 2-substitués.

À température ordinaire, le 1-méthylbenzimidazole réagit sur une seconde molécule de benzimidazole pour former un dimère (B).

Les 2-alkylimidazoles dont le groupe alkyle possède des hydrogènes en α du C-2 hétérocyclique, sont lithiés à la fois sur NH et sur ce groupe en raison du caractère acide des hydrogènes. Les réactions avec des composés carbonylés n'ont lieu qu'avec le carbanion (C).

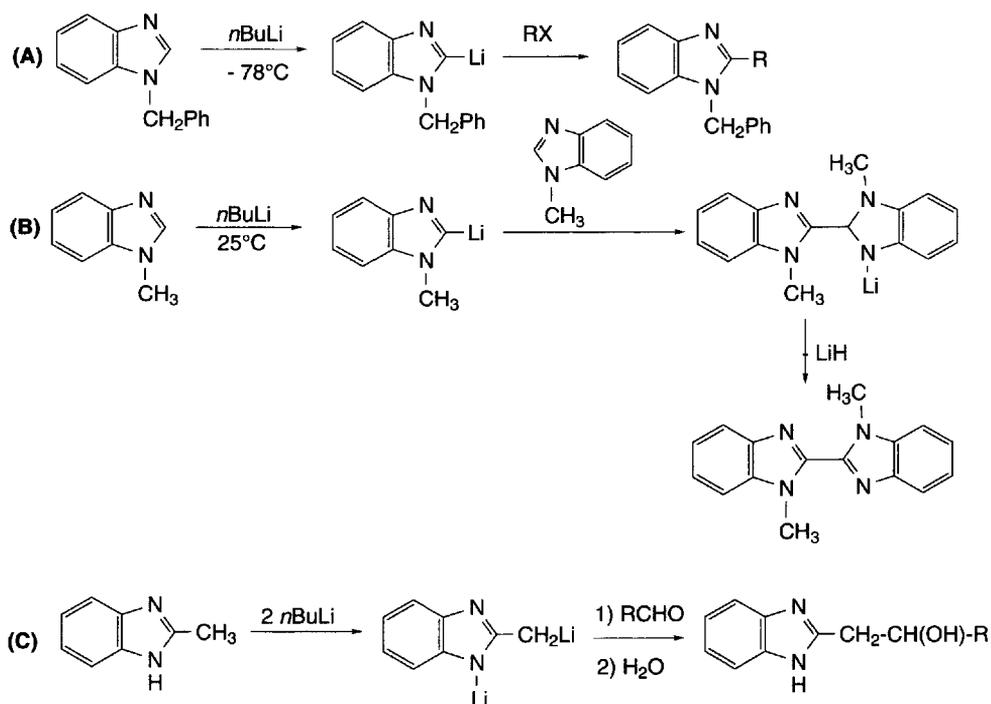


Schéma (9.50)

9.2.3.6 Oxydation et réduction

Le cycle benzénique dans le benzimidazole semble avoir perdu une partie de son caractère aromatique comparée à celui de l'imidazole. **En effet, c'est le cycle benzénique qui est oxydé et réduit.** Le benzimidazole est oxydé par le peroxyde d'hydrogène à 30 % (A) ou par l'acide chromique en acide imidazole-4,5-dicarboxy-

lique. Sa réduction par hydrogénation en présence d'oxyde de platine conduit au 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazole (**B**).

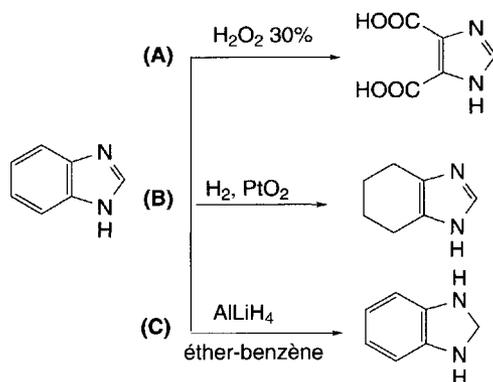


Schéma (9.51)

À température ordinaire, le benzimidazole forme un sel avec l'hydrure de lithium aluminium, mais dans un mélange d'éther et de benzène, la réduction en benzimidazoline a lieu (C).

9.2.3.7 Alkylation et arylation par les réactions radicalaires

Comme pour les imidazoles, les radicaux alkyles issus des réactions de *Minisci* (acide aliphatique, nitrate d'argent, persulfate d'ammonium, dans l'acide sulfurique aqueux (mécanisme : § 6.2.1.8) permettent d'alkyler le benzimidazole en position 2. Les radicaux isopropyles et tertibutyles ainsi produits substituent l'hétérocycle avec des rendements compris entre 50 et 80 %.

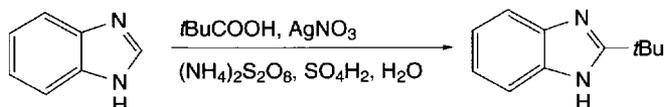


Schéma (9.52)

9.2.4 Benzoxazoles et benzothiazoles

Ces hétérocycles n'ont pas fait l'objet d'études aussi complètes que les benzimidazoles. Toutefois, de nombreuses propriétés sont connues. Leurs réactions sont souvent proches de celles des 1,3-azoles correspondants.

9.2.4.1 Aromaticité et basicité

Les déplacements chimiques (δ) en ^1H RMN et ^{13}C RMN du benzoxazole et du benzothiazole montrent que leurs structures sont **aromatiques**. Pourtant, la stabilité du

benzoxazole est faible, comparée à celle du benzimidazole et beaucoup de réactions aboutissent à l'ouverture du cycle oxazole, comme pour l'oxazole lui-même. Le benzothiazole est relativement plus stable.

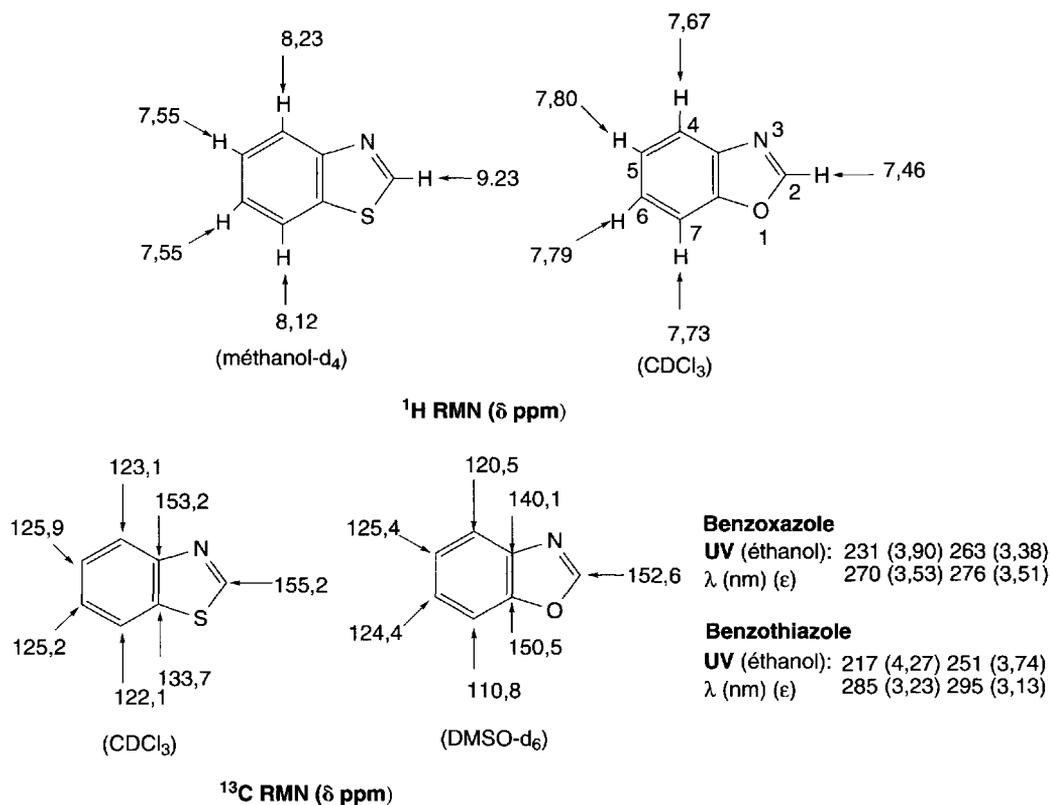


Fig. 9.8

Les réactions de **substitutions électrophiles** sur le benzothiazole ont lieu sur tous les carbones du cycle benzénique. Pour le benzoxazole, ces réactions s'effectuent seulement en positions 5 ou 6. Le 2-méthylbenzoxazole est nitré en positions 5 puis 6.

Le caractère basique de ces hétérocycles est plus faible que celui des 1,3-azoles correspondants (thiazole : pKa = 2,52 benzothiazole : pKa = 1,2). Les deux hétérocycles forment des sels avec les acides. L'hydrolyse de l'iodure de 2-méthylbenzoxazolium conduit à l'*o*-acétylaminophénol.

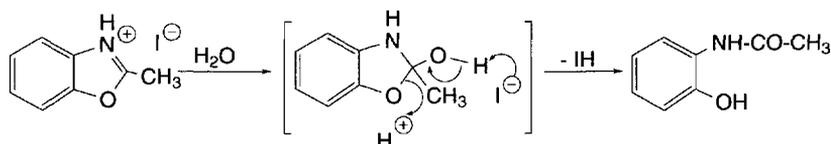


Schéma (9.53)

9.2.4.2 Actions des réactifs nucléophiles

L'action des bases et des ions alcoolates sur les benzoxazoles et benzothiazoles à froid ne conduit pas à une ouverture du cycle.

Par contre, les sels quaternaires qui résultent de l'action des halogénures d'alkyles sont facilement ouverts en présence de soude ou de potasse. Comme pour les 1,3-azoles correspondants, s'ils ne sont pas substitués en position 2, l'hydrogène porté en cette position est acide et facilement attaqué par ces réactifs. Une nouvelle addition de ces derniers a pour conséquence l'ouverture de l'hétérocycle et la production de *N*-alkylformamidophénol. L'hydrolyse nécessite deux moles d'hydroxyde alcalin. C'est un moyen de les doser. C'est une réaction proche de celle présentée dans le schéma 9.53.

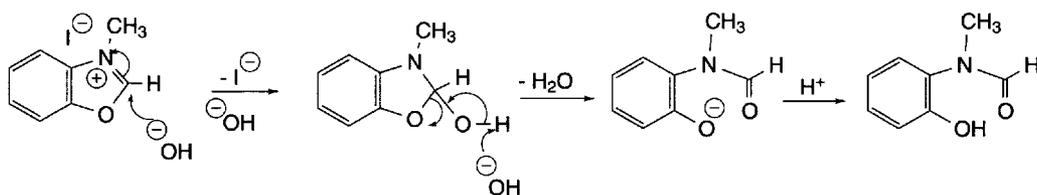


Schéma (9.54)

9.2.4.3 Propriétés des groupes halogéno, phénoxy, thiométhyle et thiophényle en position 2

Les groupes « partants » comme le chlore ou les groupes phénoxy ou thiométhyle qui substituent C-2 favorisent l'attaque des réactifs nucléophiles sur ce carbone.

Les dérivés chlorés en position 2 des benzoxazoles ou benzothiazoles sont obtenus à partir des benzoxazolones ou benzothiazolones par action de l'oxychlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle. Le 2-chlorobenzoxazole fournit le 2-méthoxybenzoxazole en présence de méthylate de sodium (A).

Le 2-bromobenzothiazole résulte de l'action du brome sur le benzothiazole-2-thiol. L'action d'un thiophénate conduit à la substitution de l'atome de brome par le groupe thiophényle (B).

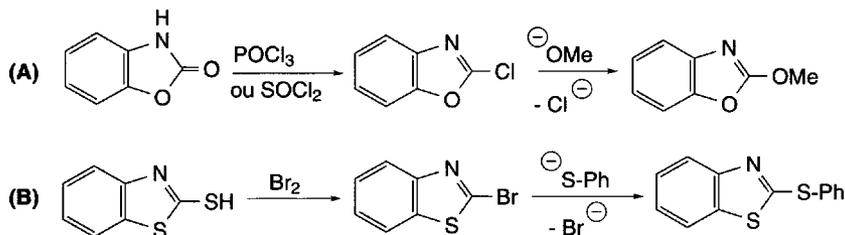
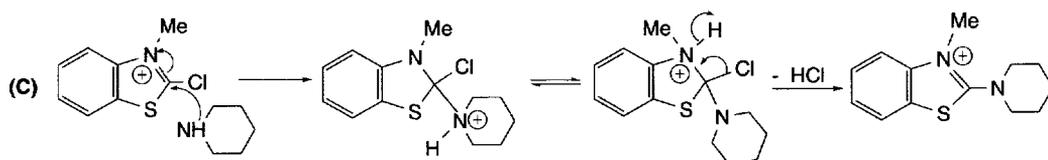


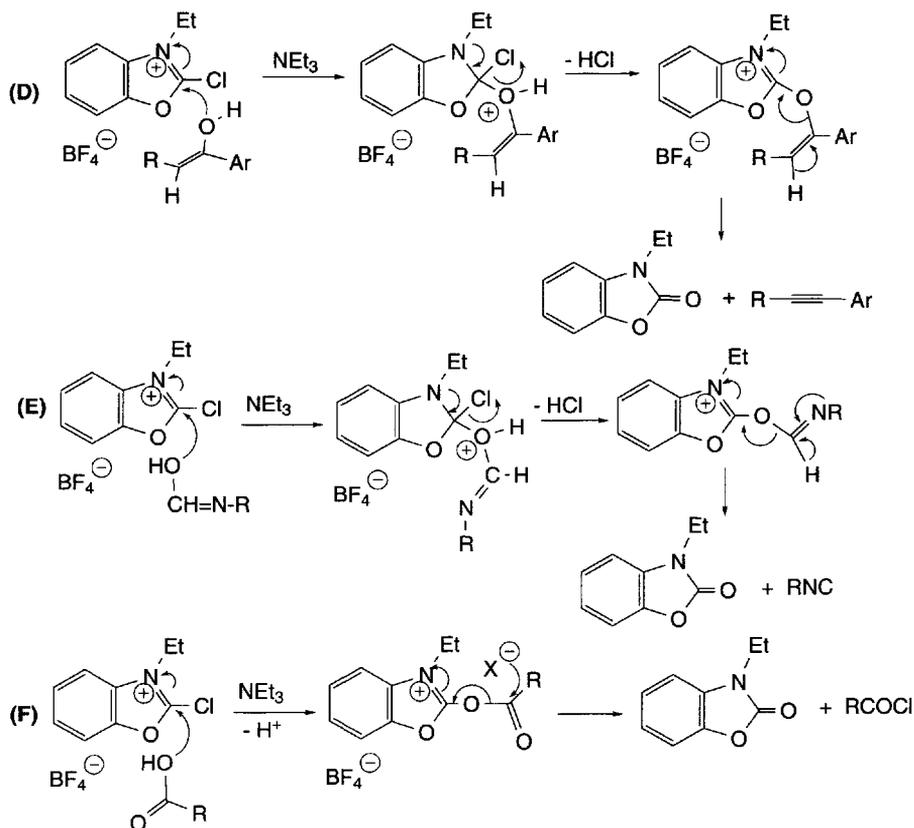
Schéma (9.55)

Les sels de 2-chlorobenzothiazolium réagissent plus vite que les dérivés chlorés neutres et 400 fois plus vite que les sels correspondants de 2-chlorothiazolium, en

particulier avec les thiophénates, les alcoolates et les amines (**C**), sans ouverture du cycle (mécanisme d'addition-élimination).



Dans le cas du tétrafluoroborate de *N*-alkyl-2-chlorobenzoxazolium, la réactivité du chlore est particulièrement élevée. Cette propriété permet de déshydrater les arylalkylcétones, ce qui conduit à des alcynes et à une 3-alkylbenzoxazolone (**D**), ou les amides avec formation d'isonitriles (**E**). Cette réaction permet aussi d'activer des acides en les transformant en chlorures d'acides (**F**). Dans les mêmes conditions, les cyanhydrines sont converties en dérivés chlorés correspondants.



9.2.4.4 Propriétés des groupes alkyles en position 2

Le groupe méthyle, ou les groupes alkyles en position 2 du benzoxazole et du benzothiazole qui possèdent un groupe CH ou CH₂ lié au C-2 ont un, ou deux hydro-

gène(s), à caractère acide. En présence de base comme l'éthylate de sodium, un carbanion est formé (**A**). Il peut réagir avec des composés carbonylés. Ce carbanion peut aussi être formé par action du *n*butyllithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF.

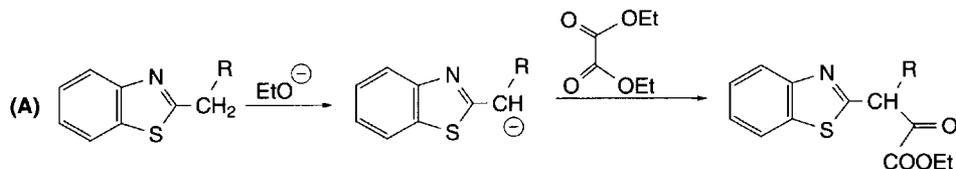
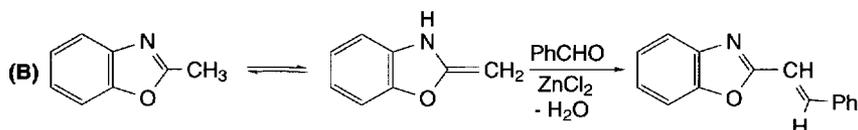


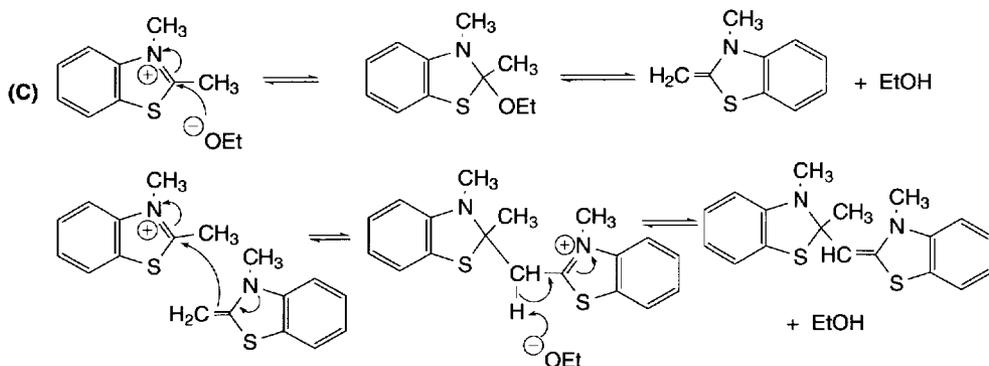
Schéma (9.56)

Le 2-méthylbenzoxazole se condense avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de zinc en produisant le 2-styrylbenzoxazole (**B**) via la forme tautomère « méthylène ».



Le renforcement de cette propriété acide dans les sels quaternaires correspondants est à l'origine d'une réaction complexe qui fait intervenir deux molécules de sel de *N*-méthyl-2-méthylbenzothiazolium (**C**).

En présence d'éthylate de sodium, une anhydro-base est produite. Elle réagit sur une seconde molécule de sel quaternaire pour donner finalement une anhydro-base dimérique.



9.2.4.5 Dérivés lithiés et organomagnésiens

Les benzoxazoles et benzothiazoles réagissent avec le *n*butyllithium ou les organomagnésiens avec formation des dérivés lithiés ou organomagnésiens correspondants, en position 2 (**A**). Ces dérivés peuvent réagir avec divers électrophiles comme les halogénures d'alkyles (**B**).

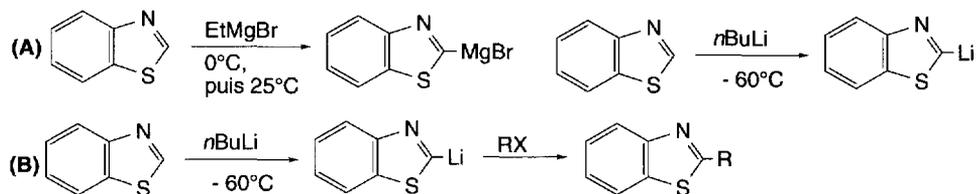
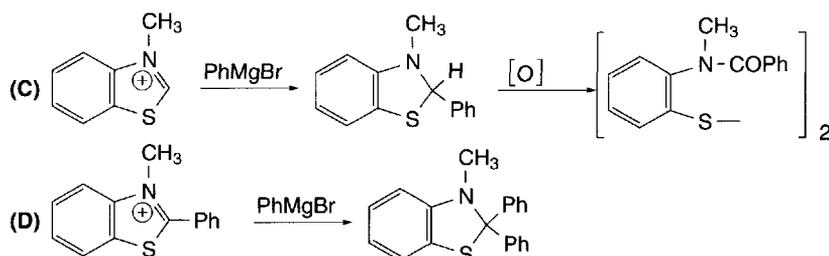


Schéma (9.57)

L'iodure de *N*-méthylbenzothiazolium réagit avec le bromure de phénylmagnésium (sous azote) pour donner la 3-méthyl-2-phénylbenzothiazoline. L'oxydation de ce composé par l'oxygène provoque l'ouverture du cycle avec formation d'un disulfure (C).

Par contre, l'iodure de *N*-méthyl-2-phénylbenzothiazolium réagit avec le bromure de phénylmagnésium en produisant la 2,2-diphénylbenzothiazoline qui est stable en présence d'oxygène (D).



9.2.4.6 Substitutions nucléophiles de l'hydrogène en position 2

Les substitutions nucléophiles de l'hydrogène du cycle oxazole sont très rares. Toutefois, le 2-aminobenzoxazole peut être préparé par action de l'hydroxylamine (A).

Le benzothiazole réagit à 150 °C avec l'amidure de sodium dans la décaline avec formation de 2-aminobenzothiazole (B). Le même composé est formé par réaction de l'hydroxylamine et de la soude dans l'eau à l'ébullition.

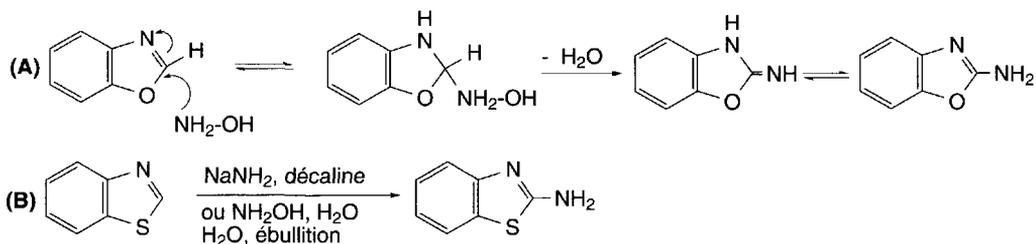


Schéma (9.58)

9.2.4.7 Réactions catalysées par le palladium

De nombreuses réactions de couplage croisé catalysées par le palladium ont été effectuées avec des dérivés de benzoxazole et de benzothiazole. Par exemple, le 2-chlorozincbenzoxazole obtenu à partir du dérivé lithié en position 2, par transmétallation avec le chlorure de zinc, réagit avec un triflate dérivé du naphthalène pour former le 2-naphthalénylbenzoxazole selon la réaction de *Negishi* (A). Le 2-chlorozincbenzothiazole réagit avec le 4-(*o*-iodophényl)-1-butyne en produisant un mélange de deux composés : l'un correspondant à l'action directe sur le dérivé iodé, minoritaire, et l'autre, le dérivé (*Z*)-indanylidène du benzothiazole dont la formation nécessite la cyclisation préalable du composé iodé de départ, catalysée par le palladium (B).

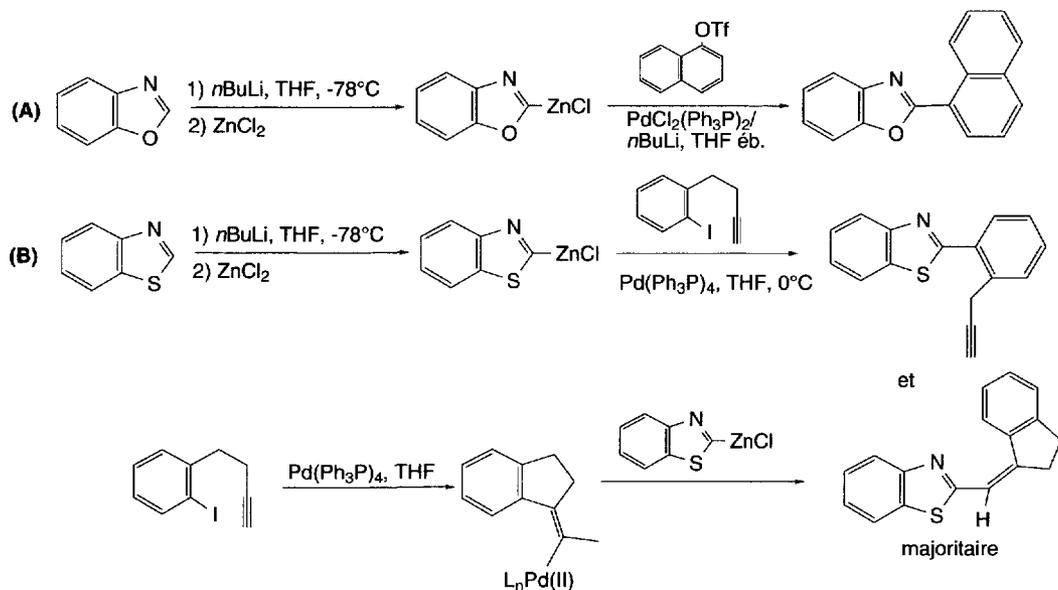
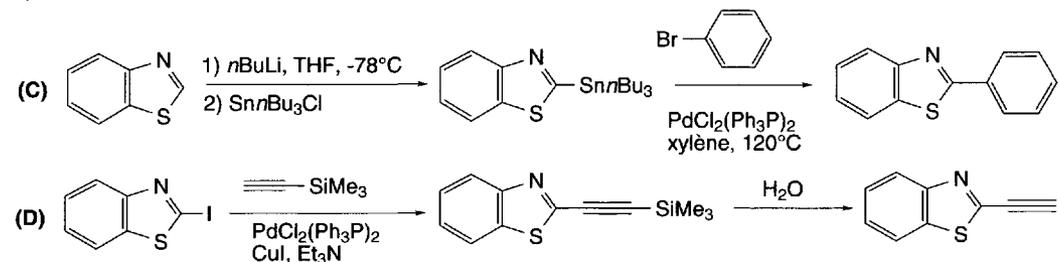


Schéma (9.59)

Le 2-(tri-*n*butylstannyl)benzothiazole résulte de l'action du chlorure de tri-*n*butylstannane sur le dérivé lithié en position 2 du benzothiazole. Ce composé réagit avec le bromobenzène selon la réaction de *Stille* pour former le 2-phénylbenzothiazole (C). Le 2-iodobenzothiazole peut réagir avec le triméthylsilylacétylène selon les conditions de la réaction de *Sonogashira* qui, après déprotection, fournit le 2-éthylbenzothiazole (D).



La création d'une liaison C-N entre le C-2 du benzoxazole ou du benzothiazole et une amine a été réalisée en présence de palladium. Deux exemples sont donnés dans le schéma 9.60, (A) et (B).

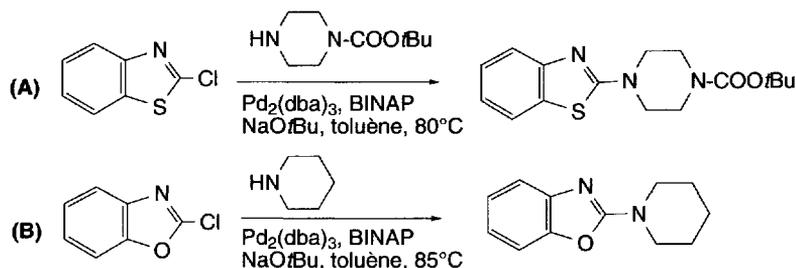


Schéma (9.60)

9.2.4.8 Oxydation et réduction

Les 2-méthylbenzoxazoles sont oxydés par l'oxyde de sélénium en acide benzoxazole-2-carboxylique (A). Lorsque le 2-méthylbenzothiazole est traité par l'acide trifluoroacétique, le dérivé *N*-oxyde est obtenu (B).

La réduction du benzothiazole par l'hydrure de lithium aluminium conduit à l'ouverture du cycle thiazole (C).

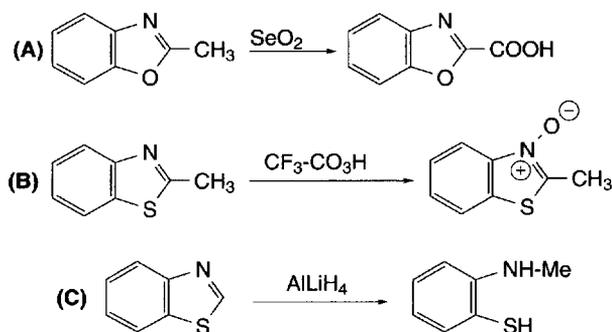


Schéma (9.61)

9.2.4.9 Cycloadditions

Le benzoxazole additionne une première molécule d'acétylène dicarboxylate de méthyle, ce qui conduit à une bétaine. En présence d'une seconde molécule, la bétaine est transformée en pyridobenzoxazole. En présence d'eau une pyranobenzoxazine est produite.

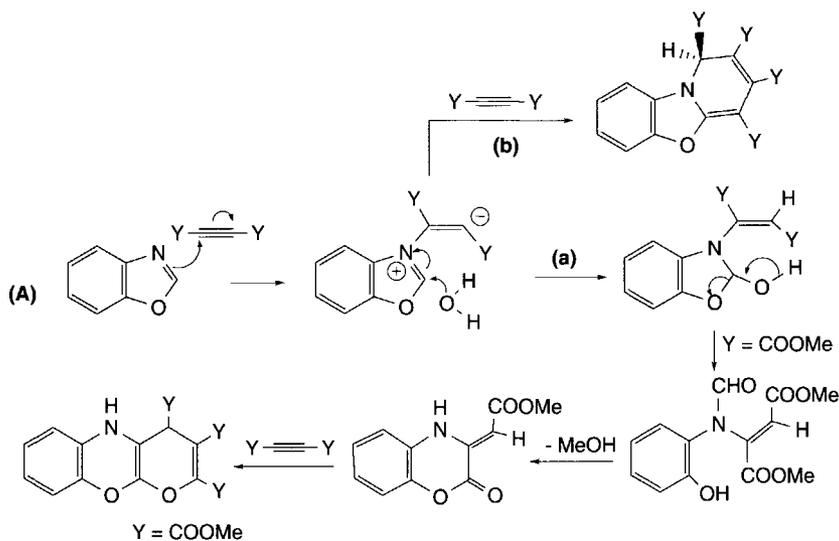
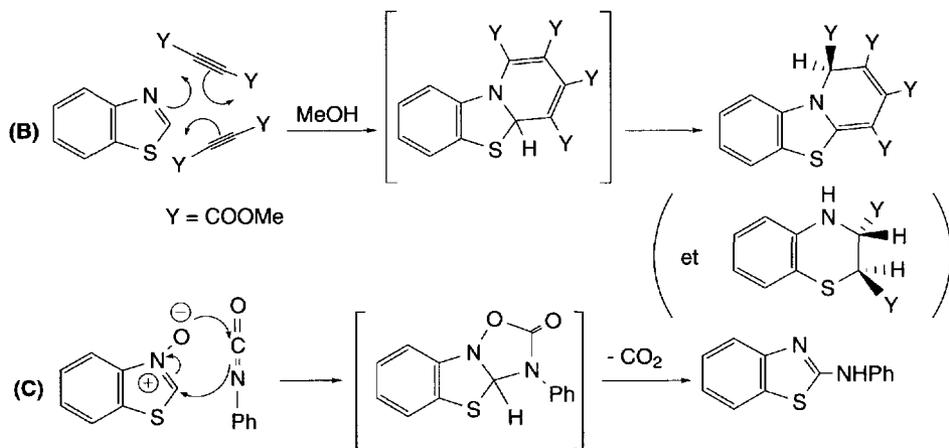


Schéma (9.62)

Le benzothiazole effectue des réactions semblables de cycloadditions avec les diénophiles (B). Les mécanismes de ces réactions ne sont toujours pas élucidés.

Le *N*-oxyde de benzothiazole additionne une molécule d'isocyanate de phényle. Après décarboxylation de composé tricyclique ainsi formé, le 2-phénylaminobenzothiazole est produit (C).



9.3 Biochimie, composés naturels

Parmi les trois 1,3-azoles, seuls, l'imidazole, le sel quaternaire de thiazolium, et le cycle thiazoline ont des rôles importants en biologie. Toutefois, le 1,3-oxazole a été trouvé dans les métabolites d'organismes d'origine marine.

Si les dérivés « benzo » des 1,3-azoles sont à l'origine de nombreux composés de synthèse comme la **saccharine** (édulcorant à pouvoir sucrant 400 fois supérieur au saccharose), des médicaments antiulcéreux inhibiteurs de la pompe à protons (l'**oméprazole** ou le **lansoprazole**), des antagonistes des récepteurs de la dopamine utilisés pour le traitement des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie (la **dompéridone**, le **granisétron**), ou de drogue utilisée dans le traitement de la schizophrénie, leur rôle en biologie est quasi inexistant à l'exception du benzimidazole présent dans la **vitamine B₁₂** (§ 5.3.1.11).

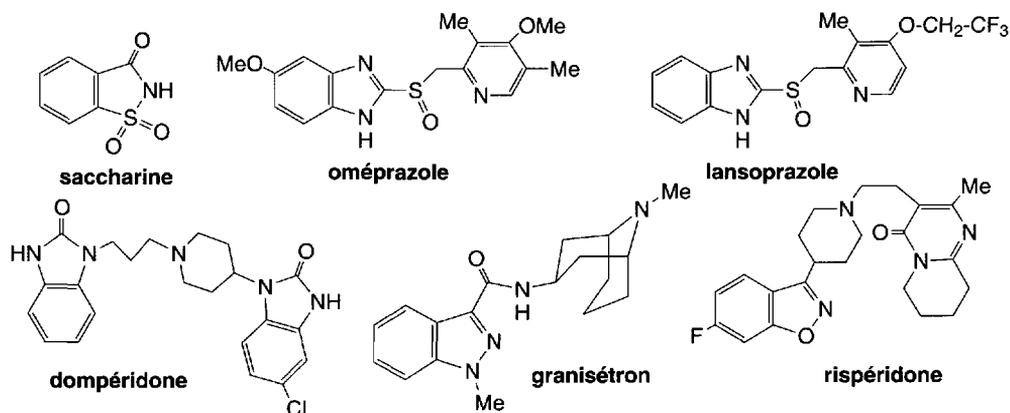


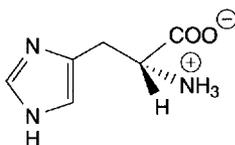
Fig. 9.9

9.3.1 Imidazoles

Parmi les composés naturels, l'imidazole non accolé à d'autres cycles n'est présent que dans l'**histidine** et l'**histamine**. L'**imidazolidin-2-one** entre dans la structure de la **biotine** (§ 5.3.3.1). Enfin, l'**allantoïne** qui est un dérivé de l'**hydantoïne** ou **imidazolidine-2,4-dione** est un dérivé d'oxydation de l'**acide urique** (chapitre 11).

9.3.1.1 L-(-)-Histidine

La L-(-)-histidine (abréviation : **His**) fait partie des 20 acides α -aminés qui constituent les protéines. Elle y intervient pour environ 2 %. Elle fait partie des 10 acides aminés essentiels pour l'Homme. Elle est présente dans les **histones**, protéines solubles dans l'eau ou les acides dilués (et insolubles dans l'ammoniaque diluée) dont font partie les **protéines de certains acides nucléiques**, mais aussi dans les **globines** (jusqu'à 10 % d'histidine) qui représentent les parties protéiques de l'**hémoglobine**, de la **myoglobine** et des **chromoprotéines**. Dans ces protéines, les **histidines proximales et distales** ont un rôle fondamental dans la rétention de l'oxygène à l'atome de fer (II) présent au centre de l'hème (§ 5.3.1.6).



L(-)-histidine

$$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \quad M = 155,16$$

$$F = 282^\circ\text{C} \text{ (déc.)}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38,40^\circ \text{ (c = 3, H}_2\text{O)}$$

Fig. 9.10

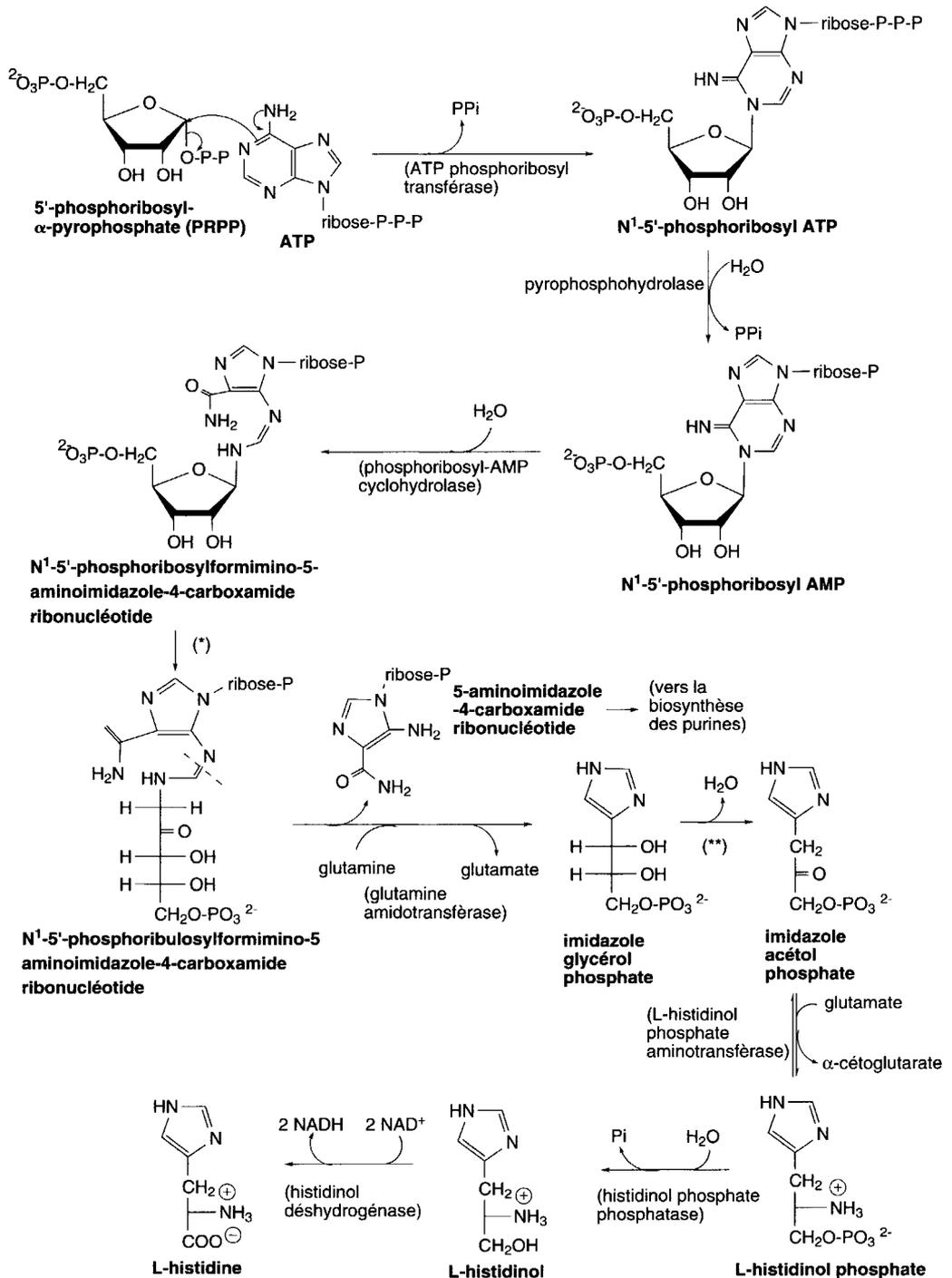
L'histidine fait partie des **acides aminés basiques et à chaînes latérales polaires** comme la lysine, l'arginine, l'acide aspartique ou l'acide glutamique, en raison de la présence du noyau imidazole.

a. Biosynthèse

Dans la voie de biosynthèse de l'histidine (schéma 9.63), cinq atomes de carbone proviennent du **5-phosphoribosyl- α -pyrophosphate (PRPP)**, composé déjà rencontré lors de la biosynthèse du tryptophane (§ 7.3.1.1b) et qui intervient aussi dans la biosynthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques (§ 12.6 et 12.7).

Le **PRPP** subit d'abord une attaque nucléophile d'une molécule d'**ATP** ce qui produit le **N^1 -5'-phosphoribosyl ATP**. Par hydrolyse, il est transformé en **N^1 -5'-phosphoribosyl-AMP**. Une seconde hydrolyse affecte le cycle pyrimidique qui est ouvert. Le **N^1 -5'-phosphoribosylformimino-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide** subit l'action d'une enzyme qui transforme le ribose en ribulose. Une transamination, catalysée par une amidotransférase, où intervient la glutamine, apporte un azote lors du retrait du cycle imidazole de l'adénine, sous forme de **5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide**. Ce retrait est accompagné de la formation d'un nouveau cycle imidazole présent dans l'**imidazole glycérol phosphate**. Ce dernier élimine une molécule d'eau et devient l'**imidazole acétol phosphate** qui contient une fonction cétonique.

Une transamination appliquée à cette fonction en présence de **glutamate**, lequel est transformé en **α -cétoglutarate**, conduit au **L-histidinol phosphate**. L'élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule de phosphate forme le **L-histidinol**. Son oxydation par deux molécules de **NAD⁺** fournit la **L-histidine**.



(*) = phosphoribosylformimino-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide isomérase

(**) = imidazole glycérol phosphate déshydratase

Schéma (9.63)

b. Propriétés

Dans des conditions biologiques données, l'activité maximale des enzymes est obtenue pour un pH optimum correspondant à la formation du complexe enzyme-substrat, E-S, et qui dépend de la valeur du pKa de la fonction éventuellement ionisable impliquée dans cette interaction. Un pKa de 6,5-7 montre que l'histidine participe à la formation de E-S. Bien qu'intéressante, cette première estimation est rarement suffisante et doit être confirmée par d'autres méthodes.

La capacité du cycle imidazole de l'histidine à former des liaisons hydrogène avec certains radicaux de résidus d'acides aminés lui permet de participer aux conformations internes des chaînes peptidiques, à leurs structures hélicoïdales mais aussi aux interactions interchaînes.

L'histidine joue aussi un rôle dans **la liaison des facteurs de transcription au DNA** et plus particulièrement dans le motif dit « **en doigt de zinc** » qui correspond à une partie de la chaîne peptidique constituant une boucle de 12 à 14 acides aminés retenue par des liaisons de coordinence entre un atome de zinc et des paires d'histidines et/ou de cystéines.

L'histidine intervient dans la formation du collagène. Les protéines fibreuses ou scléroprotéines sont constituées de fibres insolubles. Le **collagène**, qui figure parmi ces protéines et représente le réseau protéique dans lequel viennent s'inclure les cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) pour former les os, est construit à partir de protéines liées entre elles uniquement par des liaisons covalentes.

Les « nœuds » de ces réseaux nécessitent l'interaction de 4 systèmes protéiques comme pour le nœud « **histidino-déhydrohydroxymérodesmosine** » présenté dans le schéma 9.64. L'histidine y joue un rôle important comme liant entre la protéine, dont elle est un constituant, et l'**allysine aldol** provenant d'une réaction d'aldolisation-crotonisation entre deux molécules d'**allysine** sous l'action de la lysyle oxydase. Une réaction de *Michaël* permet cette liaison, avant que s'en établisse une autre, de type imine, avec une quatrième protéine.

L'inhibition de la lysyle oxydase par le β -aminopropionitrile présent dans les graines du pois, le *Lathyrus odoratus*, consommé dans certains pays, est à l'origine d'une maladie, le **lathyrisme**, qui atteint les os, les cartilages et les vaisseaux sanguins, et directement liée à l'impossibilité de synthétiser normalement le collagène.

L'histidine intervient aussi dans l'hydrolyse des esters par la **trypsine** et la **chymotrypsine** (His 57) libérées par le **trypsinogène** et le **chymotrypsinogène**, proenzymes protéolytiques présents dans le suc pancréatique. Les deux mécanismes possibles ont été présentés au § 9.2.1.9.

Enfin, il est intéressant de noter que l'**acétylimidazole** peut être préparé par voie enzymatique selon les réactions indiquées dans le schéma 9.65, à partir de phosphate d'acétyle, de coenzyme A et d'imidazole, en présence d'enzymes spécifiques.

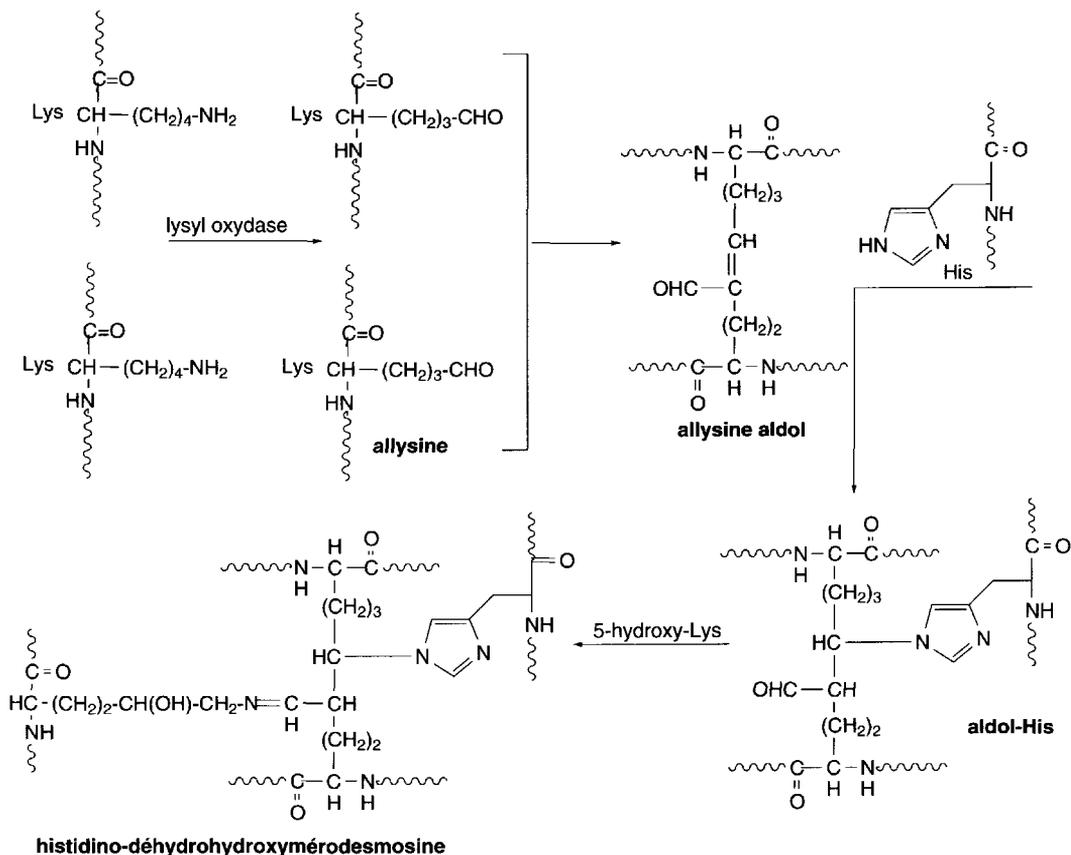


Schéma (9.64)

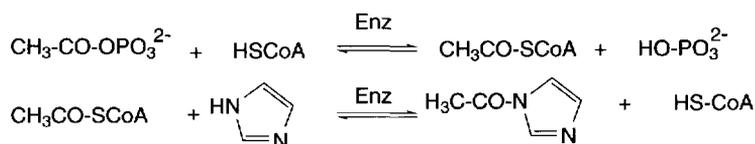


Schéma (9.65)

c. Synthèse

La synthèse de l'histidine est effectuée à partir de l'imidazole. Le groupe NH est d'abord protégé par un groupe benzyle à l'aide du chlorure de benzyle, avant que soit ajouté le méthanal qui forme le 1-benzyl-4-hydroxyméthylimidazole. La déprotection du groupe NH est assurée par l'action du sodium dans l'ammoniac liquide. En présence d'acide nitrique, le groupe hydroxyméthyle est oxydé en groupe formyle. En présence de 5-thiazolinone-2-thione, en milieu acide, il y a condensation entre les deux composés hétérocycliques. Le composé qui en résulte libère l'histidine racémique sous l'action de l'acide iodhydrique et du phosphore.

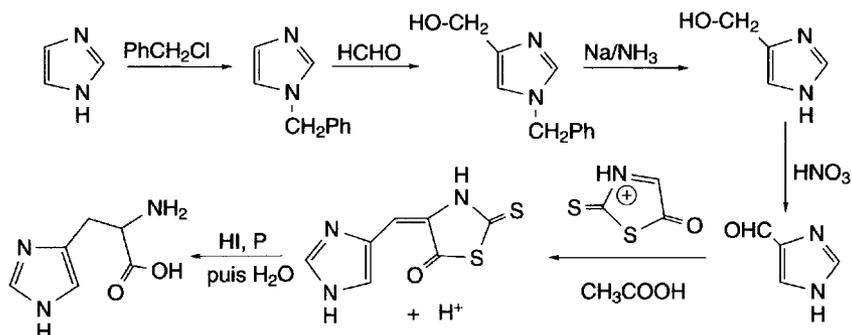


Schéma (9.66)

9.3.1.2 Histamine

L'histamine est une **amine biogène** qui provient de la décarboxylation de l'histidine endogène, en présence d'histidine décarboxylase présente dans de nombreuses bactéries dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. L'histamine d'origine alimentaire est catabolisée principalement par le foie et éliminée dans l'urine.

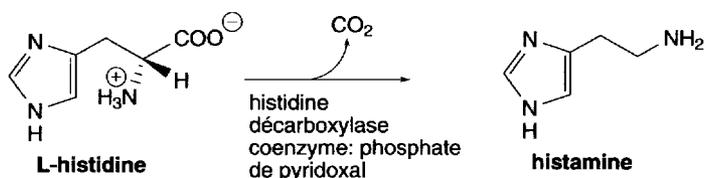


Schéma (9.67)

Cette amine biogène est présente dans de nombreux tissus, et en quantités importantes dans la peau, les poumons, la langue, et les muqueuses. Dans la plupart de ces tissus, l'histamine se trouve dans les granules intracellulaires des mastocytes où elle est retenue dans un complexe protéinique avec l'héparine, mais elle peut aussi être extramastocytaire dans l'épiderme, la muqueuse gastrique, le cœur, le cerveau et d'autres organes. Elle est aussi présente dans les basophiles du sang. Dans les neurones, elle est stockée dans les mêmes vésicules synaptiques que les amines biogènes comme les catécholamines et la sérotonine.

Sous l'action de composés chimiques divers (irritants tissulaires, agents tensioactifs, venins, polymères, médicaments histaminolibérateurs comme la morphine, les antihistaminiques, substances iodées dites de contrastes pour l'IREM (imagerie par résonance magnétique nucléaire), *d*-tubocurarine...) ou par interaction antigène-anticorps, la libération de l'histamine locale à partir des mastocytes est déclenchée. Localement, un œdème et une irritation se manifestent : c'est le processus de l'allergie qui débute. La cortisone et ses dérivés s'opposent à la formation locale d'histamine ce qui explique, en partie, leur effet anti-inflammatoire.

Les récepteurs histaminiques sont de trois types : H₁, H₂ et H₃.

L'histamine peut provoquer une constriction importante des muscles bronchiques et intestinaux. Ces activités sont directement liées aux **récepteurs histaminiques de type H₁** dont le fonctionnement est lié au phosphatidylinositol.

Les antihistaminiques H₁, composés **antagonistes des récepteurs histaminiques H₁**, sont utilisés pour traiter les rhinites, l'urticaire, le mal des transports et certaines maladies liées au système nerveux central. Ce sont des dérivés de l'éthylènediamine, de l'éthanolamine, de la propylamine, du benzimidazole, de la phénothiazine, des cyclizines, ou d'autres composés tricycliques. Quelques exemples sont donnés dans la figure 9.11.

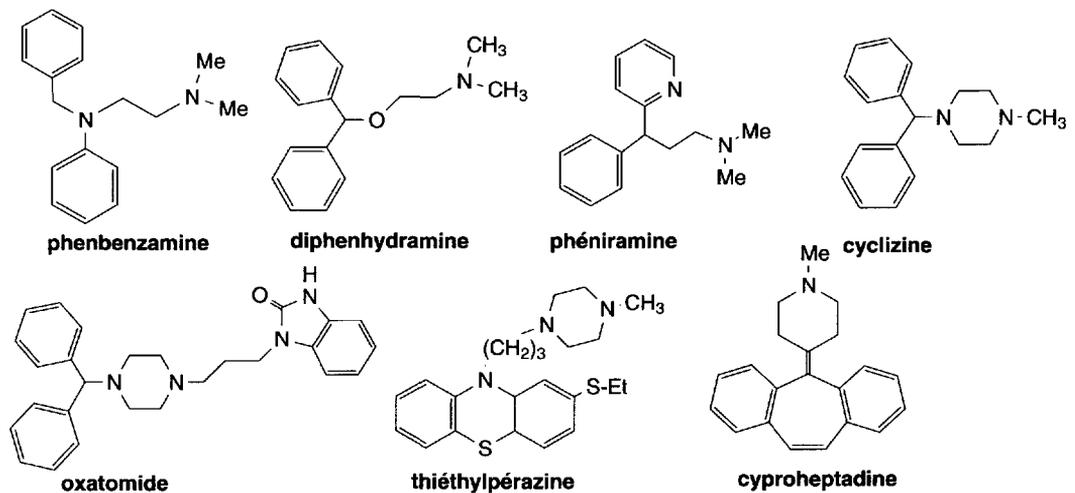


Fig. 9.11

L'histamine est un puissant stimulateur de la sécrétion d'acide gastrique, laquelle dépend **des récepteurs H₂** (dont le fonctionnement est lié à l'adénylate-cyclase). Elle accroît aussi, *via* ces récepteurs, les sécrétions salivaires et bronchiques, de même que l'accélération du cœur.

Les antihistaminiques H₂ sont surtout utilisés pour le traitement du reflux gastro-œsophagien, et de l'ulcère gastrique ou duodéal en cours d'évolution (ex. : cimétidine, ranitidine, famotidine ou nizatidine) (fig. 9.12).

Dans le système cardiovasculaire, l'histamine est un dilatateur des artérioles et des capillaires, ce qui peut provoquer une hypotension. L'histamine dilate aussi les vaisseaux cérébraux ce qui est un facteur de céphalées histaminiques. Les récepteurs impliqués sont à la fois H₁ et H₂.

L'histamine est aussi un **neurotransmetteur du système nerveux histaminergique** qui fait intervenir des récepteurs H₁ et H₂. Les récepteurs H₃ sont localisés dans le système nerveux central.

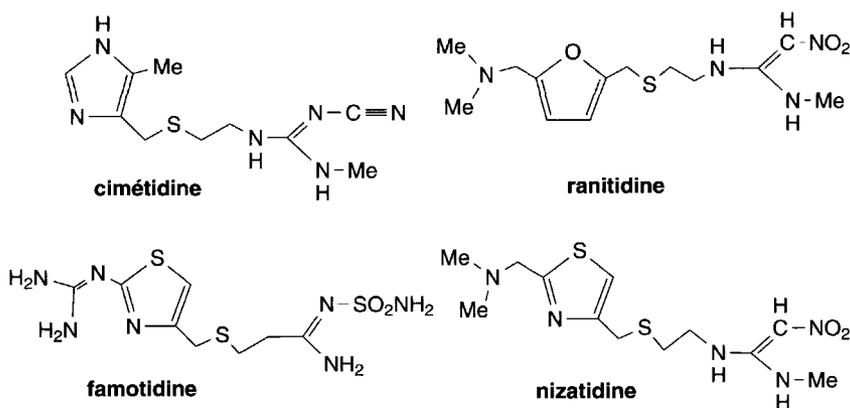


Fig. 9.12

Synthèse

La synthèse débute par la réaction du di(chlorométhyl)acétylène avec deux équivalents de phtalimide potassé. Les additions successives d'acide sulfurique puis d'eau, en présence de sel mercurique conduisent à une cétone. Selon la réaction de *Gabriel*, deux fonctions amines sont libérées après traitement par l'acide chlorhydrique. Le composé ainsi formé est mis en réaction avec le thiocyanate de potassium en milieu acide : un dérivé de la thiourée en résulte. Par chauffage, l'élimination d'une molécule d'eau conduit à un dérivé d'imidazole-2-thiol qui, par action du chlorure ferrique est désulfuré en position 2 pour fournir l'histamine.

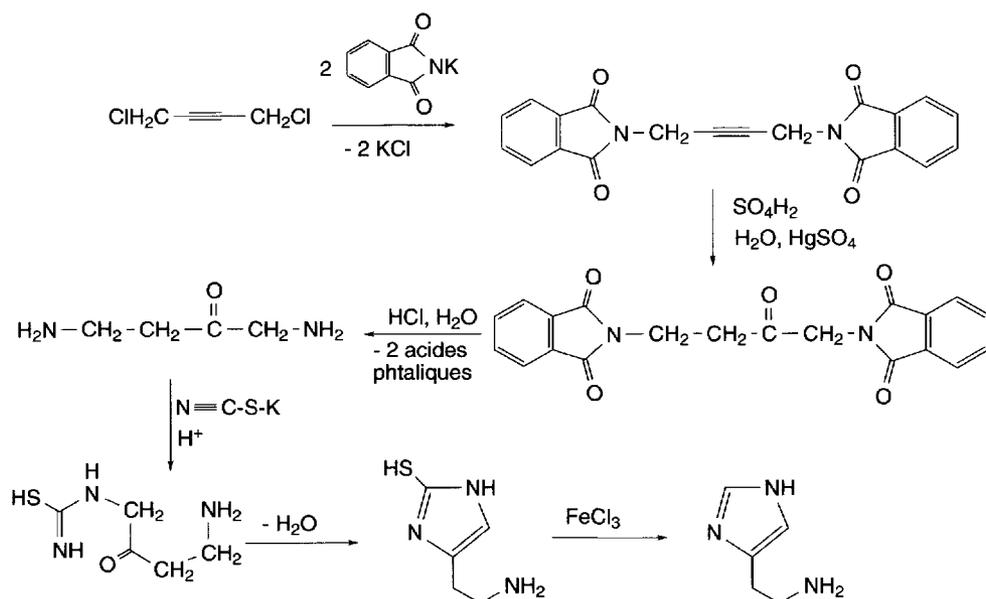


Schéma (9.68)

9.3.2 Thiazoles

Le cycle thiazole sous forme de sel de thiazolium fait partie de la structure de la **vitamine B₁**. Le cycle thiazolidine accolé à un cycle β-lactame représente le système bicyclique des **pénicillines** (§ 4.3.3).

Thiamine-pyrophosphate (TPP) ou cocarboxylase

a. Structure, généralités

Le terme **thiamine** désigne le cation dérivé du sel de thiazolium, à l'origine de l'activité de la **vitamine B₁**. L'anion qui l'accompagne ne présente aucun intérêt biologique. Dans la plupart des cas, c'est l'anion chlorure qui est présent, mais il peut être remplacé par un anion nitrate, phosphate ou autre.

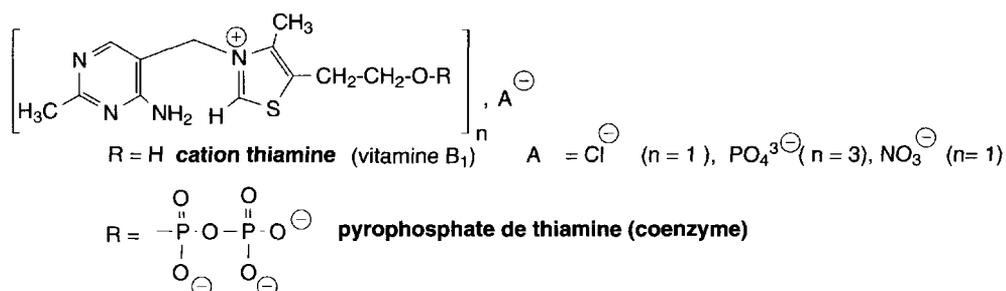


Fig. 9.13

La **vitamine B₁ ou aneurine**, qui correspond au sel de thiamine, est présente dans l'écorce de nombreuses céréales et plus particulièrement du riz, mais on la trouve aussi dans de nombreux légumes, dans le lait, les œufs, les noix... Le chauffage de ces aliments en détruit une grande quantité.

L'avitaminose sévit parmi les populations orientales qui consomment principalement du riz décortiqué, les alcooliques qui ne s'alimentent plus normalement, et les malades diarrhéiques. Elle conduit à une polynévrite (dysfonctionnement du système nerveux) et au **béribéri**. La névrite périphérique atteint l'extrémité des nerfs des jambes, et parfois des bras, avec perte des sens, affaiblissement des muscles et paralysie. Dans le béribéri, des œdèmes et des anomalies cardiaques sont observés.

Le besoin journalier en cette vitamine pour un adulte est de 1 à 1,5 mg.

b. Fonctions

La thiamine, très soluble dans l'eau, est facilement absorbée par l'intestin avant d'être phosphorylée, soit dans le foie, soit dans les cellules périphériques. Le **pyrophosphate de thiamine ou cocarboxylase (TPP) qui est un coenzyme**, ne peut pas traverser la membrane cellulaire, contrairement à la vitamine B₁. Il peut alors se combiner

avec des sels de manganèse et des protéines spécifiques pour former des enzymes comme les carboxylases ou les transcétolases.

Le TPP intervient dans des réactions où une liaison adjacente à un groupe carbonyle est créée ou rompue. Il s'agit, par exemple, de décarboxylations oxydatives ou non oxydatives comme la décarboxylation non oxydative de l'acide pyruvique en acétaldéhyde (schéma 9.71 B) ou de la condensation de l'hydroxyacétaldéhyde et du glycéraldéhyde-3-phosphate en xylulose-5-phosphate (schéma 9.73 A). Dans ces réactions il y a toujours des transferts de protons avec l'assistance d'une catalyse acide ou basique.

Ce coenzyme a aussi un rôle important dans **la formation de l'acétylSCoA** puisque le groupe acétyle provient d'une décarboxylation de l'acide pyruvique par le TPP.

En général, le TPP est d'abord déprotoné en position 2 du groupe thiazolium avec formation **d'un ylure** (schéma 9.69). Cette réaction est facilitée par le **caractère fortement acide de l'hydrogène porté par C-2** dans les thiazoles, acidité augmentée par la présence du sel quaternaire (pKa de H sur C-2 = 12,7). Par ailleurs, la structure cristalline du TPP montre que le groupe amino qui substitue le cycle pyrimidique en position 4' est très proche de cet hydrogène acide, ce qui facilite son retrait. Une molécule d'eau pourrait intervenir dans ce transfert de proton.

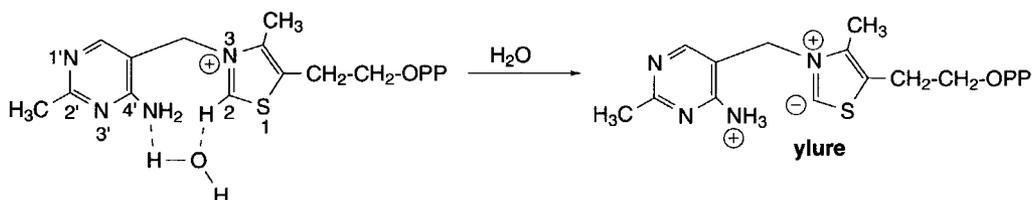


Schéma (9.69)

Une hypothèse a été émise concernant la possibilité de la participation d'une forme tautomère mineure de la structure pyrimidique (schéma 9.70). La protonation de N'-1 engage un déplacement électronique faisant intervenir l'hydrogène en C-2

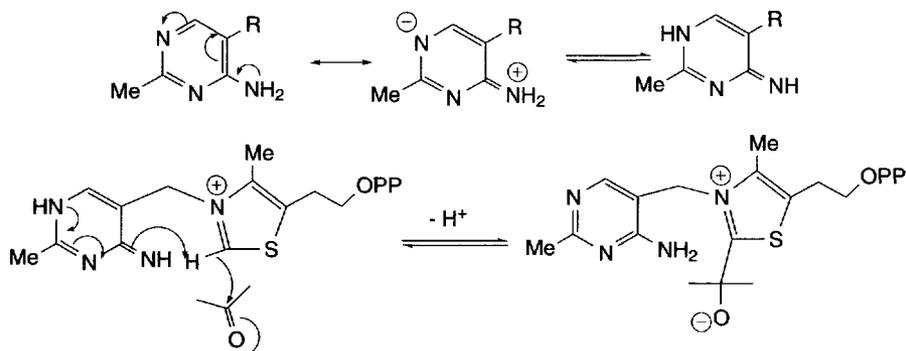


Schéma (9.70)

avant une attaque nucléophile d'un groupe carbonyle, début d'une réaction catalysée par le TPP. Toutefois, la formation de l'ylure semble actuellement la clef de la plupart de ces réactions.

Cet ylure a des propriétés chimiques particulières puisqu'il se comporte comme l'ion cyanure. Il est d'abord un nucléophile qui agit grâce à la présence de sa charge négative sur C-2, ce qui permet des réactions avec des groupes carbonyles électrophiles, puis, une liaison étant formée avec C-2, la fonction iminium qui en résulte attire les électrons en raison de son fort caractère électroattracteur, ce qui fait basculer le mouvement électronique en sens inverse. Cette double propriété nucléophile et électrophile de l'ylure est à la base de tous les mécanismes du TPP. Quelques exemples de ces réactions sont présentés ci-après.

Afin de montrer le rapport qui existe entre les réactions chimiques catalysées par l'ion cyanure et celles catalysées en biologie par le TPP, les deux mécanismes sont présentés.

• Décarboxylation de sels d'acides α -cétoniques

En chimie, l'ion phénylglyoxylate est décarboxylé en benzaldéhyde, en présence d'eau et d'ions cyanures.

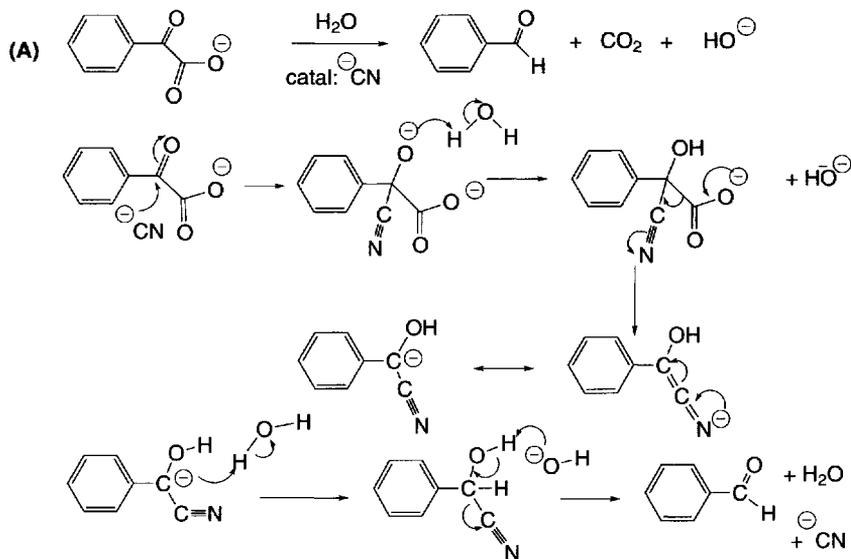
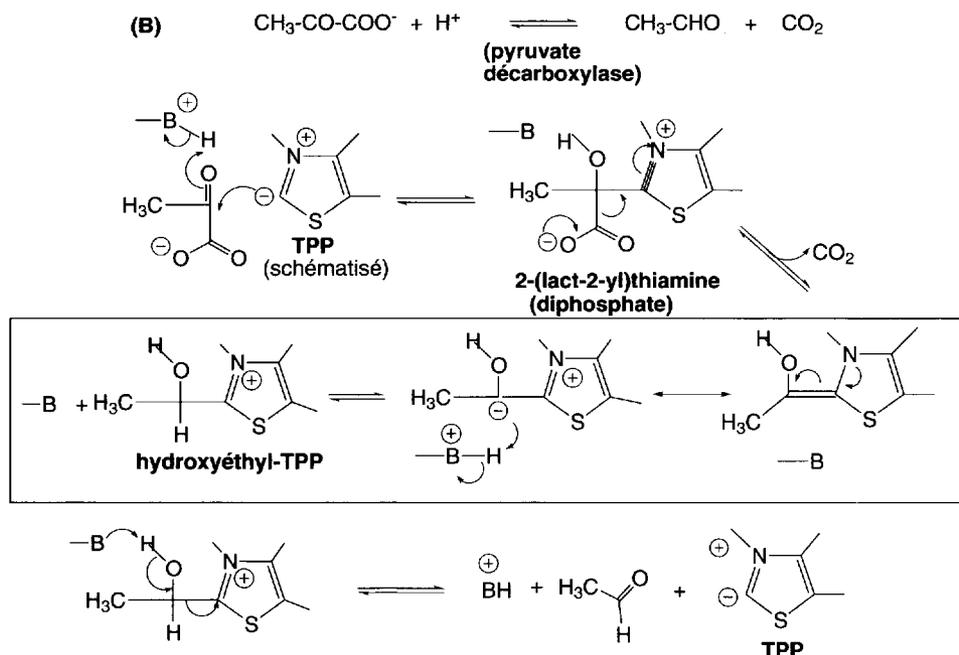


Schéma (9.71)

En biochimie, un mécanisme semblable est observé lorsque le TPP catalyse la **décarboxylation de l'acide pyruvique**.

Comme l'ion cyanure, l'ylure formé à partir du TPP attaque, par sa charge négative, la fonction cétonique du pyruvate. Le composé qui en résulte additionne ensuite un proton du milieu pour former le diphosphate de 2-(lact-2-yl)-thiamine. Le « puits



à électrons » que représente l'ion iminium du sel quaternaire thiazolium attire les électrons, ce qui conduit à l'élimination d'une molécule d'anhydride carbonique. Le dérivé du TPP ainsi formé est stabilisé par résonance ce qui facilite sa formation.

L'attaque d'un proton du milieu conduit au « **2-hydroxyéthyl-TPP** » qui est un sel quaternaire de thiazolium, lequel a la propriété d'avoir deux hydrogènes acides, en α de C-2 et sur la fonction alcool.

Une base soustrait H de OH ce qui entraîne la libération de l'acétaldéhyde et du TPP sous forme d'ylure.

L'aspect stéréochimique de ces réactions a été étudié. Lorsque la réaction de décarboxylation d'un des deux stéréoisomères du 2-(lact-2-yl)-thiamine, obtenu à partir du pyruvate et de TPP, est effectuée sans enzyme dans un solvant polaire (eau, alcool ou diméthylformamide) la réaction n'est pas stéréospécifique et un racémique de 2-hydroxyéthyl-TPP en est le résultat. En présence de décarboxylase, la même réaction devient stéréospécifique ce qui montre que le TPP, seul, n'intervient pas dans la chiralité de la réaction.

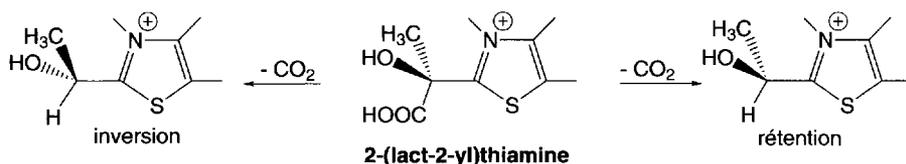


Schéma (9.72)

• Transcétolisation

La formation du **xylulose-5-phosphate** à partir d'**hydroxyacétaldéhyde** et de **glycéraldéhyde-3-phosphate** en présence de **transcétolase** correspond à la condensation de deux aldéhydes en présence du TPP (A) (schéma 9.73).

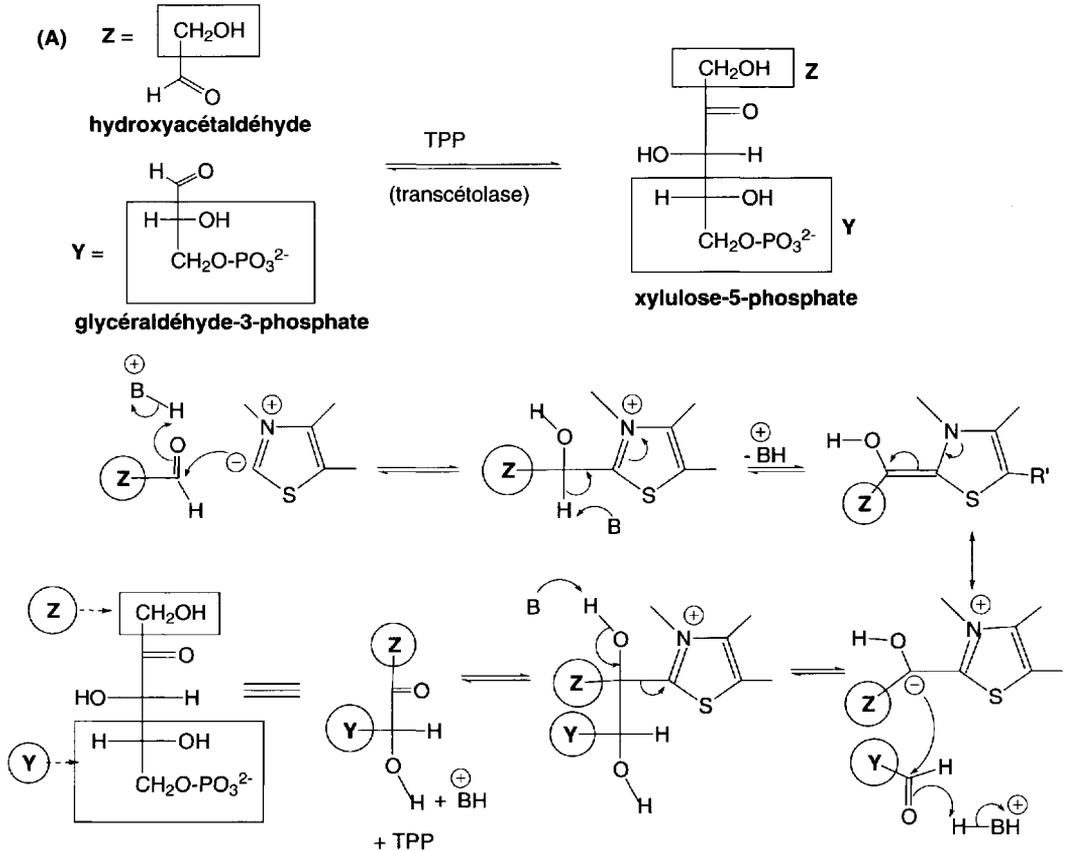
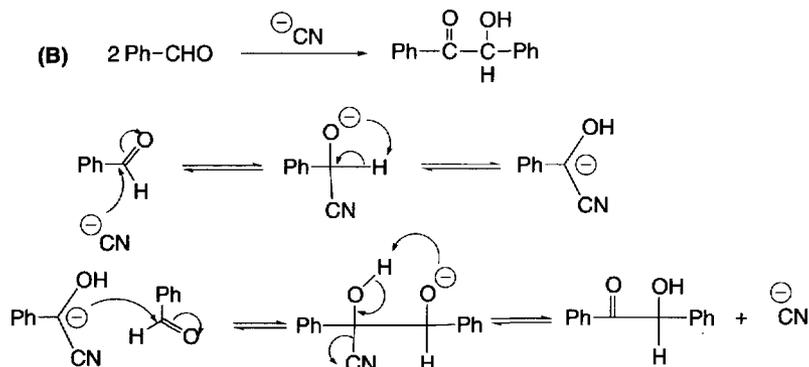


Schéma (9.73)

L'attaque de l'hydroxyacétaldéhyde par le TPP (sous forme d'ylure), suivie de l'addition d'un proton du milieu fournit le 2-(1,2-dihydroxyéthyl)-TPP. Le retrait d'un proton sur le carbone en α du cycle par une base du milieu forme un carbanion qui réagit sur la fonction carbonyle du glycéraldéhyde-3-phosphate avant qu'un proton soit additionné. Sous l'action d'une base, l'hydrogène acide de OH porté par le carbone en α du cycle du composé formé dans la précédente étape est extrait ce qui provoque la libération du xylulose-5-phosphate et du TPP.

Le mécanisme impliqué n'est pas sans rappeler celui de la **condensation benzoinique** entre deux molécules de benzaldéhyde, en présence d'ions cyanures (B).



L'intermédiaire important dans toutes ces réactions est le 2-hydroxyéthyl-TPP (ou ses homologues) qui a pu être isolé de ces réactions. Il représente une forme activée de l'acétaldéhyde (ou de ses homologues).

Le coenzyme peut être trouvé dans la nature sous cette forme et il peut donner lieu à des réactions d'aldolisation ou de cétolisation avec divers aldéhydes et cétones. Pour que la réaction ait lieu, il est nécessaire que le milieu soit légèrement basique (retrait du proton en α de C-2). Ses réactions avec les acides pyruvique et lipoiq̃ue correspondent à des acétylations.

Dans le cas de l'ion pyruvate, l'acétylation conduit à un composé qui peut être décarboxylé, par chauffage, en **acétoïne**. En fait, l'acétoïne est obtenue seulement en petites quantités dans la nature.

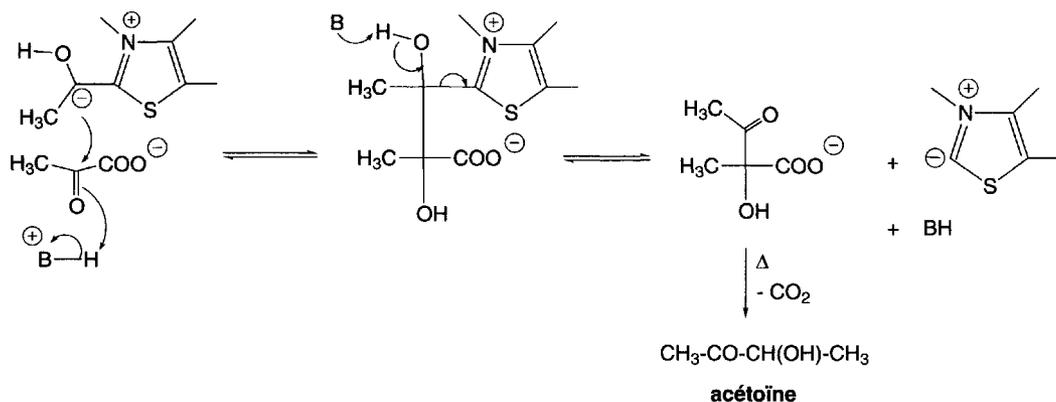


Schéma (9.74)

Le 2-hydroxyéthyl-TPP transfère un groupe acétyle au lipoamide E_2 dans une des phases de la formation de l'acétyl-CoA par une réaction impliquant l'ouverture d'un groupe disulfure.

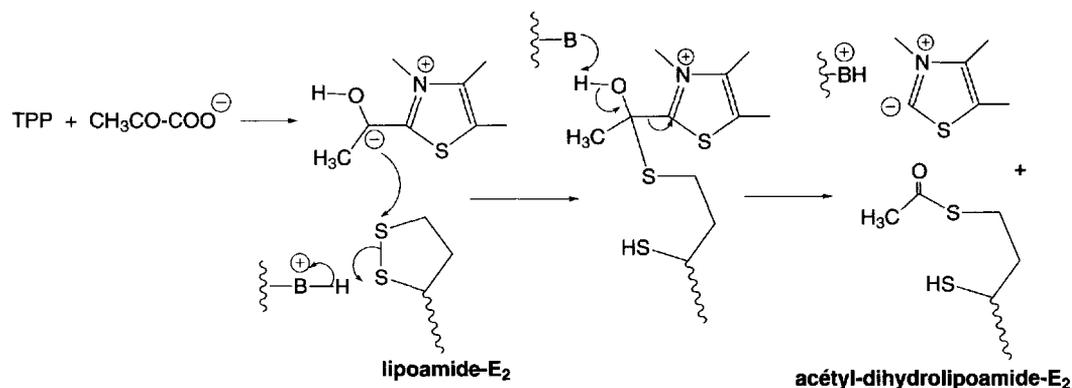


Schéma (9.75)

La levure utilisée par les boulangers (levure de boulangerie) contient, entre autres, la pyruvate décarboxylase (donc du TPP) et des déshydrogénases à NADH. Lorsque des aldéhydes aromatiques ou des composés carbonyles α,β -insaturés sont mis en présence d'acide pyruvique (ou de ses homologues) et de cette levure, des synthèses asymétriques de 1,2-diols sont réalisées avec une pureté optique souvent supérieure à 90 %. La réaction entre aldéhyde et « 2-hydroxyéthyl-TPP » (ou un homologue formé à partir d'un acide α -cétonique du milieu) conduit à une acyloïne chirale de configuration (*R*) (schéma 9.76). Elle est suivie par une réduction stéréospécifique de la fonction cétonique par le NADH de la déshydrogénase en un second alcool chiral dont la configuration est définie, dans la majorité des cas, par la règle de *Prélog* (§ 6.3.1.2b). Malheureusement, les rendements ne dépassent que rarement 35 %.

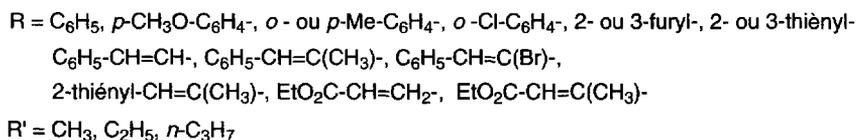
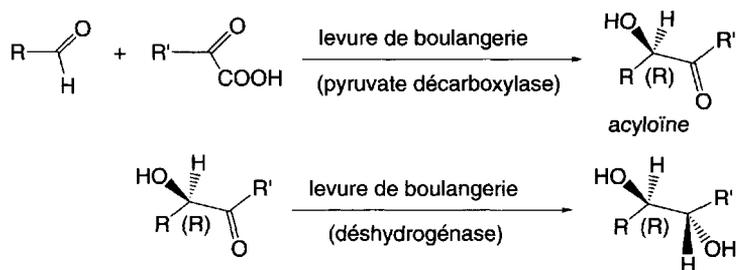


Schéma (9.76)

Le « 2-hydroxyéthyl-TPP » (ou ses homologues) peut être utilisé pour effectuer des réactions chimiques (schéma 9.77), selon les mécanismes déjà présentés. Le nitroso-

benzène est alors converti en *N*-acyl-*N*-phénylhydroxylamine, les disulfures forment des thioesters et des thiols, et les cétones α,β -insaturées conduisent à des 1,4-dicétones.

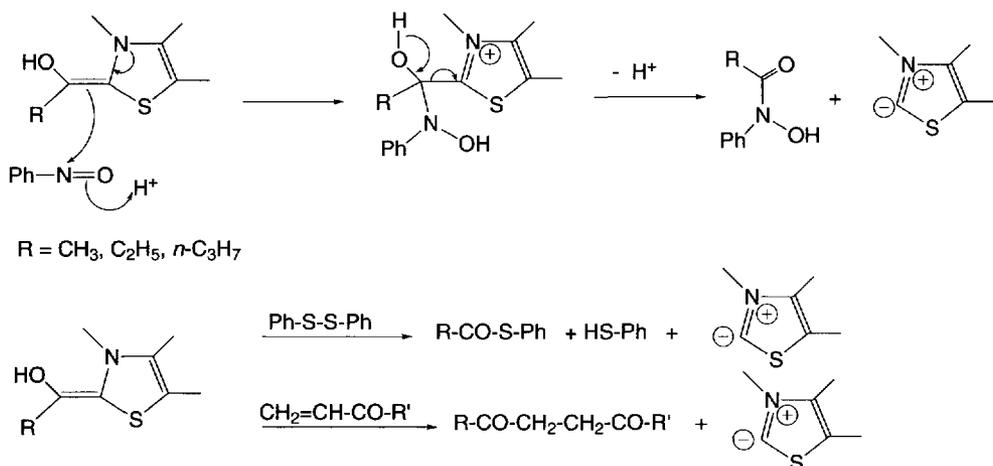


Schéma (9.77)

c. Modèles chimiques

De nombreux modèles chimiques ont été synthétisés pour remplacer le TPP dans des réactions chimiques en espérant une meilleure efficacité. Le bromure de 3-benzylthiazolium est capable d'effectuer des réactions avec des composés carbonyles à pH 8 et 25 °C. Trois exemples sont donnés dans le schéma ci-après.

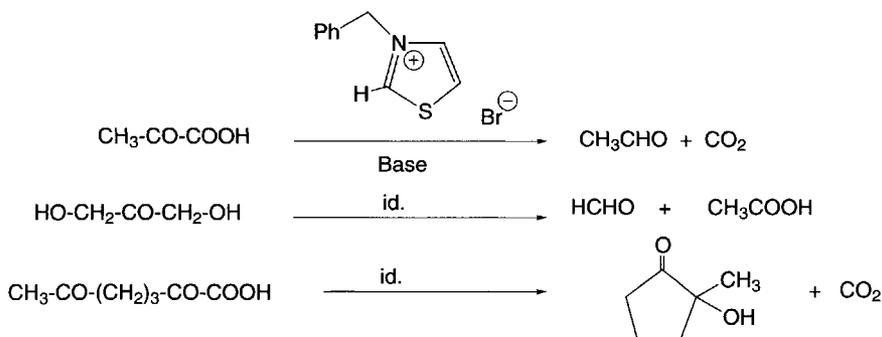


Schéma (9.78)

En revanche, le dérivé 3-méthylé correspondant est quasiment inactif. La présence d'un groupe électroattracteur comme le groupe pyrimidométhyle du TPP en position 3 est absolument nécessaire.

Des essais de substitution du cycle thiazole par d'autres cycles comme l'imidazole ou l'oxazole se sont soldés par des échecs.

d. Synthèses

La première **synthèse de la vitamine B₁** a été réalisée par **Todd et Bergel** en 1937. Les deux systèmes hétérocycliques sont préparés séparément avant d'être liés par la formation d'un sel de thiazolium.

Le 3-éthoxypropanoate d'éthyle réagit avec le formiate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium pour former le 3-éthoxy-2-formylpropionate d'éthyle. Ce composé est ensuite mis en présence d'une amidine (méthylcarboximidamide) et d'éthylate de sodium. Il se forme la 5-éthoxyméthyl-4-hydroxy-2-méthylpyrimidine. L'oxychlorure de phosphore substitue un chlore au groupe hydroxy, puis l'addition d'ammoniac dans l'alcool conduit à la 4-amino-5-éthoxyméthyl-2-méthylpyrimidine. Le bromure d'hydrogène convertit ce composé en 4-amino-5-bromométhyl-2-méthylpyrimidine, sous forme de bromhydrate. Le dérivé bromé de la thiamine résulte de la réaction avec le 5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazole. L'action du chlorure d'argent permet le passage au chlorure de thiamine, plus stable que le bromure.

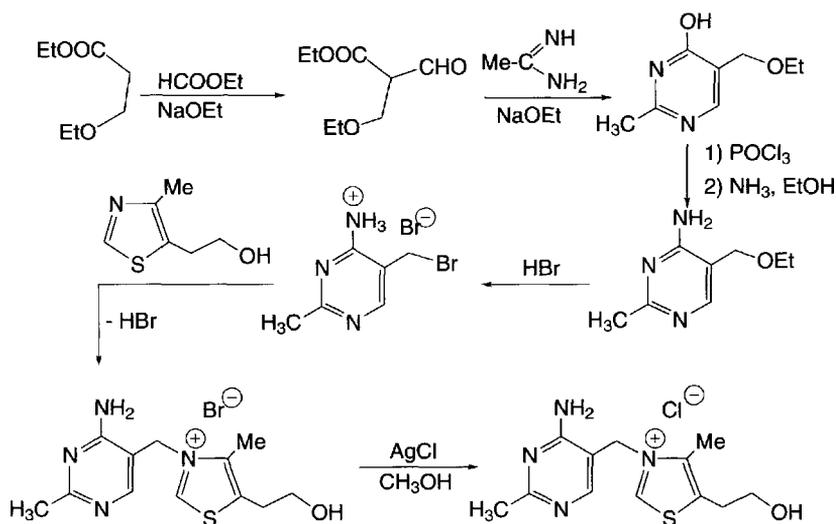


Schéma (9.79)

Une méthode de synthèse plus récente (1990) (schéma 9.80) utilise une dihydropyrimidine et un thiol α -cétonique. La réaction débute par l'addition du groupe thiol sur le groupe imino du cycle dihydropyrimidine. Elle est immédiatement suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire du groupe NH sur la cétone. Il en résulte un système tricyclique instable qui, en présence de l'acide formique, se transforme en une pyrimidine liée par un groupe méthylène à un dérivé de 4,5-dihydrothiazole. L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique diluée libère le groupe 2-hydroxyéthyle de l'acétate correspondant. L'élimination d'une molécule d'eau fournit la thiamine, sous forme de chlorhydrate.

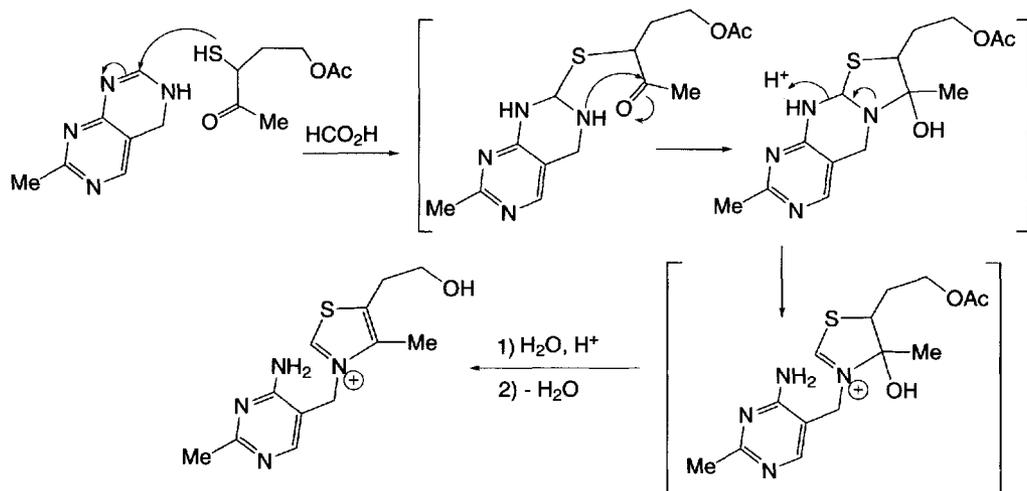


Schéma (9.80)

L'action de la soude sur le chlorhydrate de thiamine, puis du ferricyanure de potassium, fournit un composé tricyclic, très fluorescent en solution, le **thiochrome**.

L'action du bisulfite de sodium sur le chlorhydrate de thiamine rompt la liaison qui lie les deux cycles qui la composent.

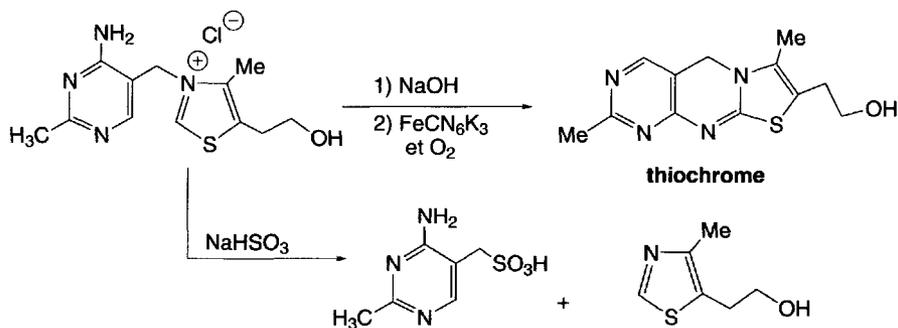


Schéma (9.81)

e. Biosynthèse

Si quelques éléments de la biosynthèse du TPP chez les bactéries *Escherichia coli* sont connus (schéma 9.82), il en manque encore suffisamment pour que ce puzzle reste inachevé. On sait que les deux hétérocycles qui constituent le TPP sont biosynthétisés séparément avant qu'une liaison les lie, et ce processus est connu (pour les levures). Les voies de biosynthèse qui permettent l'accès au noyau thiazole et au noyau pyrimidine restent encore du domaine de la recherche.

L'azote et C-2 du cycle thiazole proviennent de la tyrosine. L'origine de l'atome de soufre n'est pas connue. Diverses hypothèses s'opposent. Le passage au 5-(2-hydroxyéthyl)-3-méthylthiazole (**composé A**) pourrait être le résultat d'une décarboxylation d'un acide intermédiaire suivie de l'élimination d'une molécule d'alcool *p*-hydroxybenzylique ou inversement. Le groupe hydroxy est phosphorylé par l'ATP.

La 4-amino-5-hydroxyméthyl-2-méthylpyrimidine (**composé B**) a un précurseur commun avec ceux des pyrimidines des acides nucléiques, c'est le 4-aminoimidazole ribonucléoside à partir duquel les biosynthèses divergent.

Le **composé B** est *O*-pyrophosphorylé par l'ATP ce qui active le carbone en α de l'oxygène et permet une attaque nucléophile de l'azote du cycle thiazole du **composé A** phosphorylé, sur ce carbone. Cette dernière réaction est catalysée par des ions Mg^{2+} .

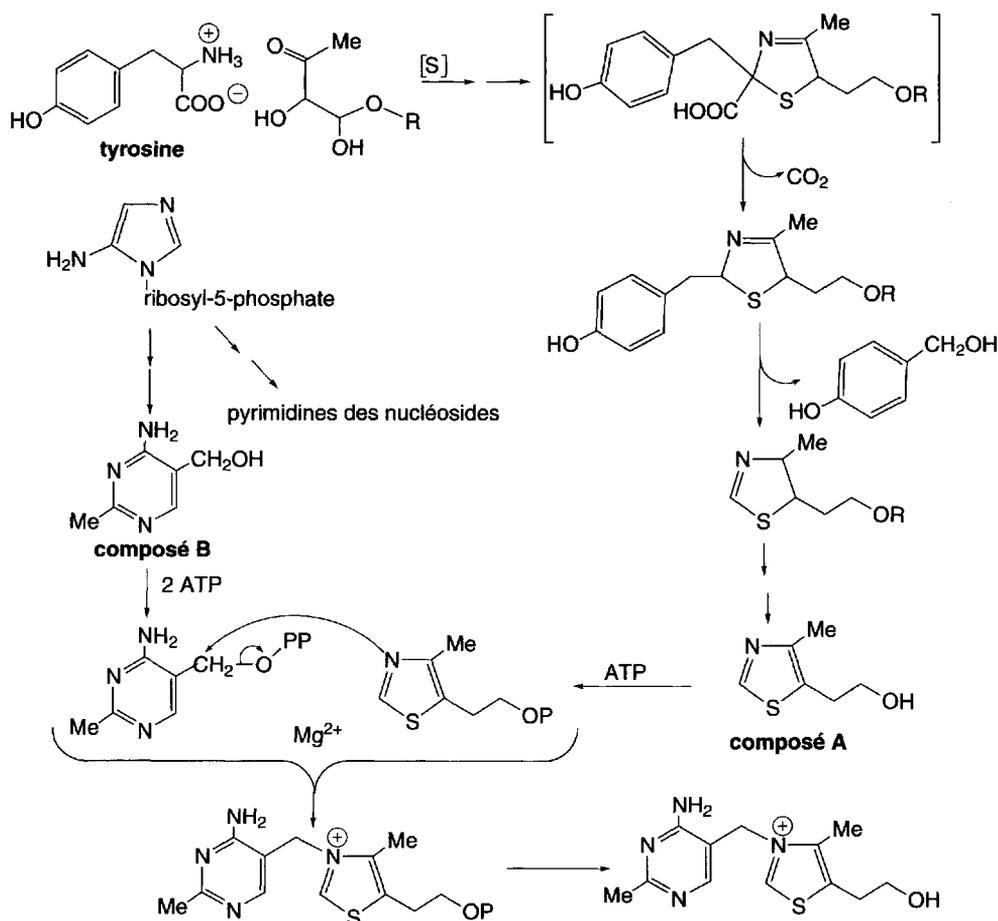


Schéma (9.82)

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

10. Diazines et benzodiazines

10.1 Synthèses

10.1.1 Pyrimidines, pyrimidones et pyrimidine-thiones

- 10.1.1.1 *À partir de composés 1,3-dicarbonylés (dite « synthèse principale »)*
- 10.1.1.2 *À partir d'esters cyanacétiques, de β -aldéhydonytriles (sous formes d'éthers d'énols), ou de dérivés de malononitriles*
- 10.1.1.3 *Par trimérisation cyclique de nitriles aliphatiques*
- 10.1.1.4 *À partir d'une cétone activée, ayant un groupe méthylène en α de la fonction cétone, d'un aldéhyde aromatique et d'urée ou thiourée*
- 10.1.1.5 *À partir de 3-éthoxyacryloyl isocyanate et d'amines primaires*
- 10.1.1.6 *Par transformations d'hétérocycles*
- 10.1.1.7 *Synthèse des dérivés de l'uracile et de la thymine selon la méthode de Shaw*

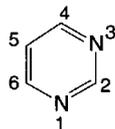
10.1.2 Pyridazines et pyridazinones

- 10.1.2.1 *À partir de composés 1,4-dicarbonylés saturés ou α,β -insaturés et d'une hydrazine*
- 10.1.2.2 *À partir de 1,2-dicétones, d'esters ayant un groupe méthylène en α de la fonction et d'hydrazine*
- 10.1.2.3 *À partir de 1,2,4,5-tétrazines par cycloaddition avec un alcyne*
- 10.1.2.4 *À partir de 1,3-diènes et d'azodicarboxylates*

10.1.3 Pyrazines, pyrazinones, pipérazines

- 10.1.3.1 *À partir de composés 1,2-dicarbonylés et d'éthylènediamine ou de ses dérivés*
- 10.1.3.2 *À partir de deux molécules de composés α -aminocarbonylés*
- 10.1.3.3 *À partir de deux molécules d' α -phosphazynylcétones*
- 10.1.3.4 *Tétrahydropyrazinones à partir de cétènes et de diimines dérivées de 1,2-dicétones*

10.1.4 Pipérazines et 2,5-dioxopipérazines**10.1.5** Benzodiazines**10.1.5.1** *Quinazolines***10.1.5.2** *Phthalazines***10.1.5.3** *Cinnolines***10.1.5.4** *Quinoxalines***10.2 Propriétés chimiques****10.2.1** Pyrimidines**10.2.1.1** *Aromaticité et caractères généraux***10.2.1.2** *Caractère basique des pyrimidines et propriété nucléophile des atomes d'azote***10.2.1.3** *Caractère acide des pyrimidines***10.2.1.4** *Réactions des réactifs électrophiles***10.2.1.5** *Actions des réactifs nucléophiles***10.2.1.6** *Substitution nucléophile d'un groupe partant***10.2.1.7** *Dérivés organométalliques***10.2.1.8** *Réactions catalysées par le palladium***10.2.1.9** *Oxydations***10.2.1.10** *Réductions***10.2.1.11** *Réactions électrocycliques***10.2.1.12** *Réactions radicalaires***10.2.1.13** *Réactivité des substituants alkyles***10.2.2** Pyrazines et pyridazines**10.2.3** Benzodiazines**10.3 Biochimie, composés naturels****10.3.1** Pyrimidine et quinazoline**10.3.1.1** *Antibiotiques bléomycines A₂ et B₂***10.3.1.2** *Willardiine et lathyrine (ou tingitanine)***10.3.2** Pyrazine et quinoxaline**10.3.2.1** *Alkyl et alcoxy pyrazines naturelles***10.3.2.2** *Antibiotiques dérivés de l'acide aspergillique, et échinomycine***10.3.2.3** *Composés bioluminescents***10.3.3** Pyridazine et cinnoline

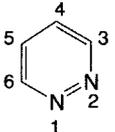


Pyrimidine $C_4H_4N_2$ $M = 80,09$

$F = 20-22^\circ C$ $Eb = 123-124^\circ C$

1H RMN (ppm): 7,36 (δ_5) 8,78 (δ_4 et δ_6) 9,26 (δ_2) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 121,9 (δ_5) 156,9 (δ_4 et δ_6) 158,4 (δ_2) ($CDCl_3$)

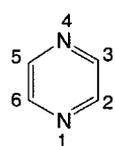


Pyridazine $C_4H_4N_2$ $M = 80,09$

$F = -8^\circ C$ $Eb = 208^\circ C$

1H RMN (ppm): 7,52 (δ_4 et δ_5) 9,17 (δ_3 et δ_6) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 130,3 (δ_4 et δ_5) 153 (δ_3 et δ_6) ($CDCl_3$)

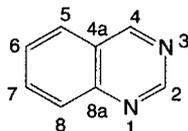


Pyrazine $C_4H_4N_2$ $M = 80,09$

$F = 54-56^\circ C$ $Eb = 115-116^\circ C$

1H RMN (ppm): 8,6 (δ_2 , δ_3 , δ_5 et δ_6) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 145,9 (δ_2 , δ_3 , δ_5 et δ_6) ($CDCl_3$)

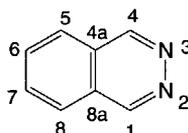


Quinazoline $C_8H_6N_2$ $M = 130,15$

$F = 45-47^\circ C$ $Eb = 243^\circ C$

1H RMN (ppm): 7,58 (δ_6) 7,83 (δ_7) 7,84 (δ_5) 8,01 (δ_8) 9,23 (δ_2) 9,29 (δ_4) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 125,2 (δ_{4a}) 127,4 (δ_5) 127,9 (δ_6) 128,5 (δ_8) 134,1 (δ_7) 150,1 (δ_{8a}) 155,7 (δ_4) 160,5 (δ_2) ($CDCl_3$)

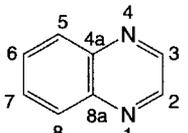


Phthalazine $C_8H_6N_2$ $M = 130,15$

$F = 89-92^\circ C$ $Eb = 315-317^\circ C$

1H RMN (ppm): 9,44 (δ_1 et δ_4) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 126,3 (δ_{4a} et δ_{8a}) 127,1 (δ_5 et δ_8) 133,2 (δ_3 et δ_7) 152,0 (δ_1 et δ_4) ($CDCl_3$)

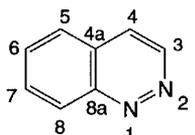


Quinoxaline $C_8H_6N_2$ $M = 130,15$

$F = 29-32^\circ C$ $Eb = 220-223^\circ C$

1H RMN (ppm): 7,68 (δ_6 et δ_7) 8,07 (δ_5 et δ_8) 8,74 (δ_2 et δ_3) ($CDCl_3$)

^{13}C RMN (ppm): 129,4 (δ_6 et δ_7) 129,6 (δ_5 et δ_8) 142,8 (δ_{4a} et δ_{8a}) 144,8 (δ_2 et δ_3) ($CDCl_3$)

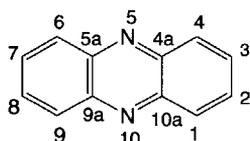


Cinnoline $C_8H_6N_2$ $M = 130,15$

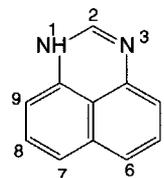
$F = 38^\circ C$ $Eb = 114/0,3$ mm

1H RMN (ppm): 7,57 (δ_5 , δ_6 , δ_7) 7,73 (δ_4) 8,30 (δ_8) 9,10 (δ_3) ($CDCl_3$)

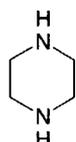
^{13}C RMN (ppm): 124,7 (δ_4), 126,8 (δ_{4a}) 127,9 (δ_5) 129,5 (δ_8) 132,1 (δ_7) 132,3 (δ_6) 146,1 (δ_3) 151,0 (δ_{8a}) ($CDCl_3$)



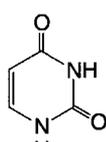
Phénazine



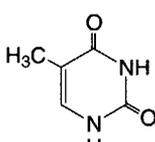
Périmidine



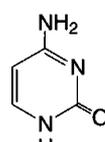
Pipérazine



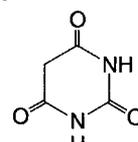
Uracile



Thymine



Cytosine



Acide barbiturique

10.1 Synthèses

10.1.1 Pyrimidines, pyrimidones et pyrimidine-thiones

10.1.1.1 À partir de composés 1,3-dicarbonylés (dite « synthèse principale »)

Selon la **méthode de Pinner**, les pyrimidines peuvent être préparées par condensation de 1,3-dicétones avec diverses amidines et, le plus souvent, en milieu basique, en présence d'un alcoolate (A). Le remplacement des amidines par des guanidines, urées ou thiourées permet d'obtenir respectivement les 2-aminopyrimidines (B), les 2-pyrimidones et les pyrimidine-2-thiones (C).

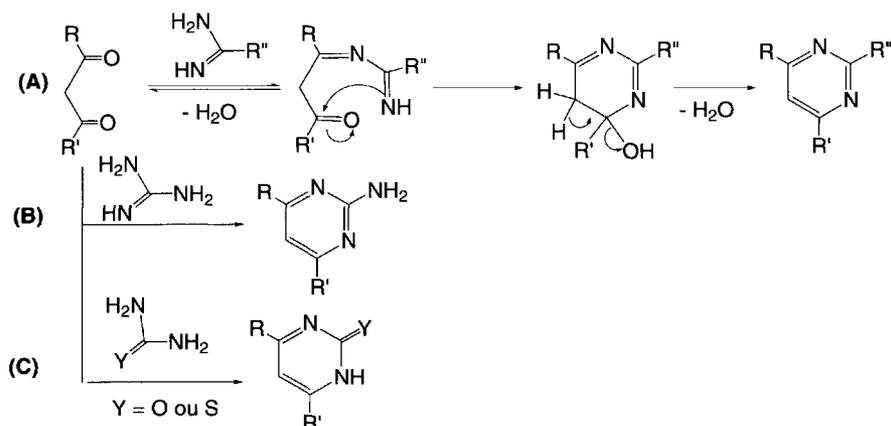
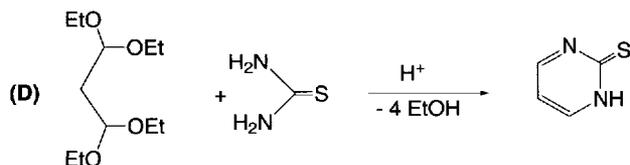
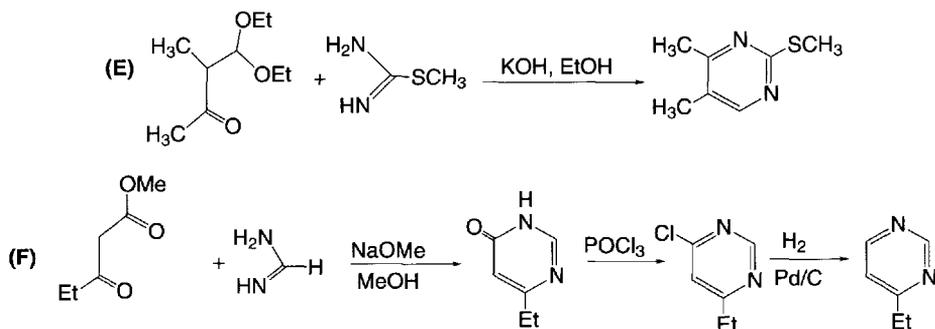


Schéma (10.1)

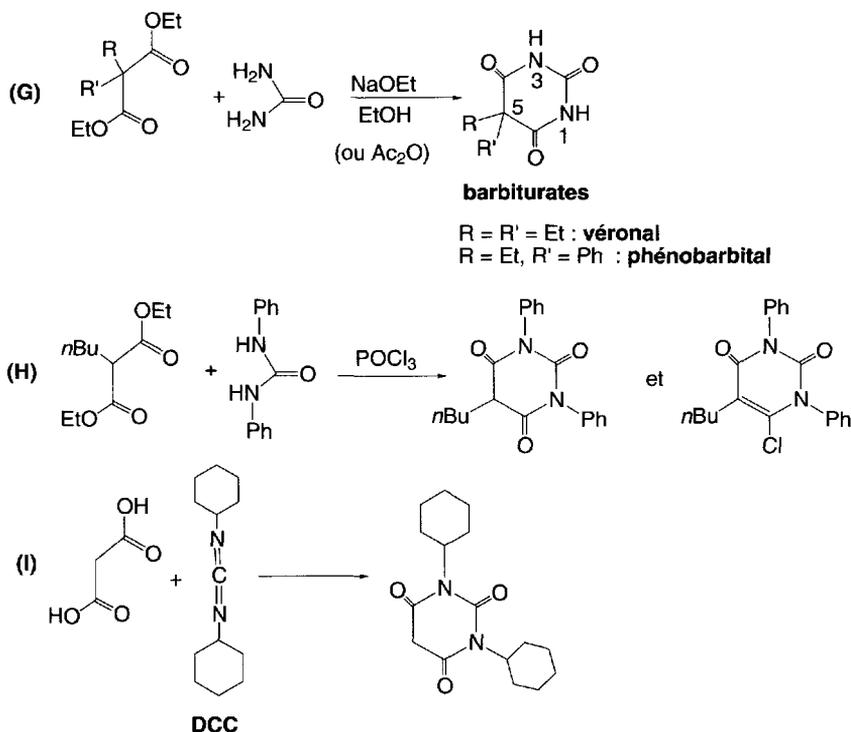
Les β -dialdéhydes ou plutôt leurs diacétals (par exemple, le 1,1,3,3-tétraéthoxypropane, diacétal du malondialdéhyde) peuvent former, respectivement avec la *N*-méthylurée et la thiourée (D), des dérivés de la 1-méthylpyrimidin-2(1*H*)-one et de la pyrimidine-2(1*H*)-thione.

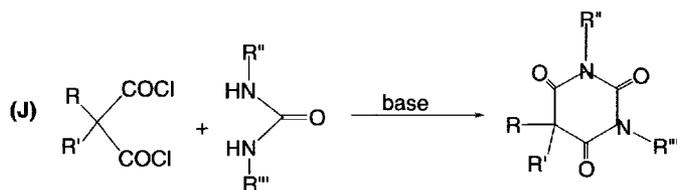


La 4,4-diéthoxy-3-méthylbutan-2-one réagit avec la *S*-méthylisothiourée dans la potasse alcoolique en formant la 4,5-diméthyl-2-méthylthiopyrimidine (E). Il en est de même avec les esters β -cétoniques et les amidines qui forment des pyrimidin-4(3*H*)-ones. Ces composés peuvent être chlorés par l'oxychlorure de phosphore, puis transformés en pyrimidines par hydrogénation en présence de Pd/C (F).

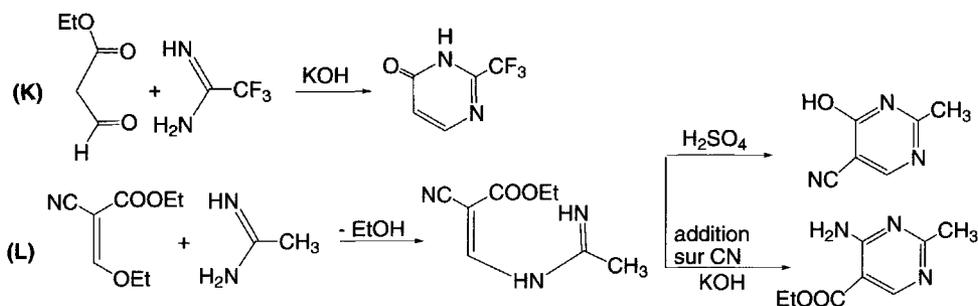


Les esters maloniques réagissent avec l'urée en présence d'alcoolates, d'anhydride acétique, ou de chlorure d'acétyle dans le chloroforme, pour former des dérivés de l'**acide barbiturique**, les **barbiturates (G)**. C'est ainsi que de nombreux médicaments sédatifs comme le **véronal** (acide 5,5-diéthylbarbiturique) ou le **phénobarbital** (acide 5-éthyl-5-phénylbarbiturique) sont préparés. Ces réactions peuvent aussi être effectuées en présence d'oxychlorure de phosphore, si un dérivé monosubstitué de l'acide malonique est utilisé (H). L'acide malonique réagit avec le DCC pour former l'acide 1,3-dicyclohexylbarbiturique (I). Des dérivés de l'acide barbiturique sont préparés par action d'un dérivé du chlorure de malonyle sur les urées *N*-mono ou *N,N'*-disubstituées, en présence de base (J).

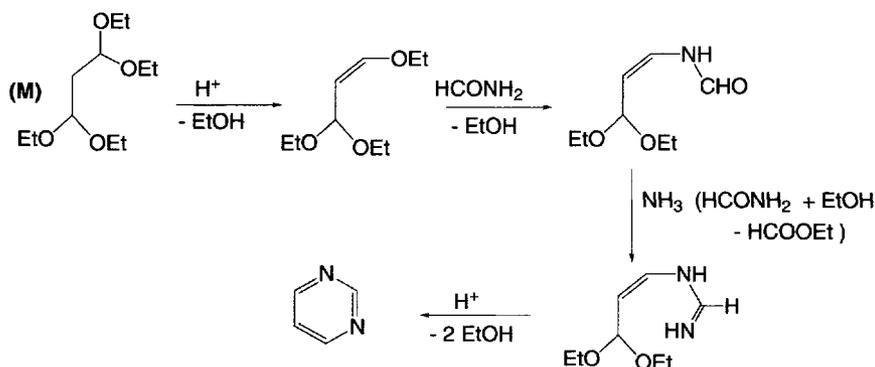




Les β -aldéhydoesters sont aussi utilisés. Le formylacétate d'éthyle réagit avec la trifluoroacétamidine, en présence de potasse, pour fournir la 2-trifluorométhylpyrimidin-4(3*H*)-one (K). Le 2-cyano-3-éthoxypropénoate d'éthyle est un composé 1,3-dicarbonylé « masqué ». Il réagit avec l'acétamidine en produisant d'abord une éne-amidine qui peut, selon la nature du milieu réactionnel, conduire à deux composés : la 5-cyano-4-hydroxy-2-méthylpyrimidine, en milieu acide, et l'ester éthylique de l'acide 4-amino-2-méthylpyrimidine-5-carboxylique, en milieu basique (L).



La **synthèse de Brederek** s'effectue aussi à partir d'un 1,3-dialdéhyde sous forme de diacétal. L'action d'un excès de formamide sur le 1,1,3,3-tétraéthoxypropane, à 200 °C, fournit la pyrimidine *via* la formation d'une énamidine (M).



10.1.1.2 À partir d'esters cyanacétiques, de β -aldéhydonicriles (sous formes d'éthers d'énols), ou de dérivés de malononitriles

Le cyanacétate d'éthyle se condense avec la benzamidine en présence d'éthylate de sodium pour former la 6-amino-2-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (A). De même, avec l'urée et en présence d'anhydride acétique comme déshydratant, une urée *N*-mono-substituée est d'abord synthétisée. En présence d'éthylate de sodium, elle se cyclise en 6-aminopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (B).

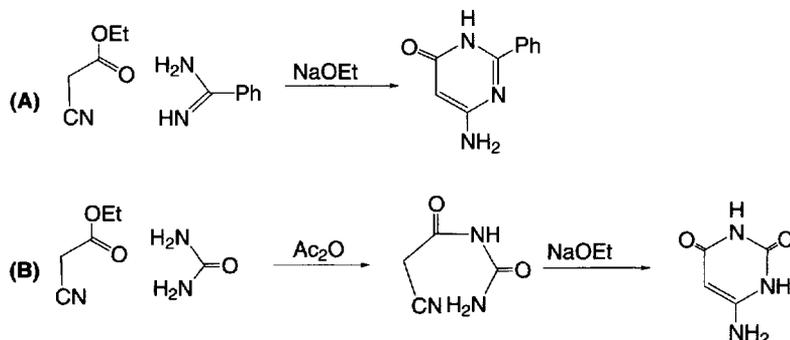
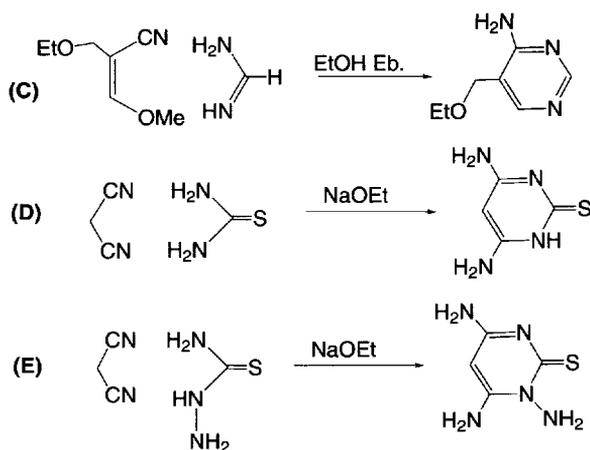


Schéma (10.2)

Les β -aldéhydonicriles ou plus exactement leurs éthers d'énols permettent les synthèses de 4 ou 6-aminopyrimidines. Le 3-éthoxy-2-méthoxyméthylènepropionitrile forme la 4-amino-5-éthoxyméthylpyrimidine avec la formamidine (C).

Le malononitrile réagit très bien avec la thiourée pour donner, en présence d'alcoolate, la 4,6-diaminopyrimidine-2(1*H*)-thione (D), et avec la thiosemicarbazide, la 1,4,6-triaminopyrimidine-2(1*H*)-thione (E).



10.1.1.3 Par trimérisation cyclique de nitriles aliphatiques

C'est la **synthèse de Frankland-Kolbe** (1848). Trois molécules de nitriles aliphatiques ayant un groupe méthylène en α de la fonction sont chauffées avec un alcoolate ou du potassium fondu. L'un des trois groupes méthylènes entre dans la composition du cycle. La réaction conduit à des 4-aminopyrimidines di- ou trisubstitués par des groupes alkyles.

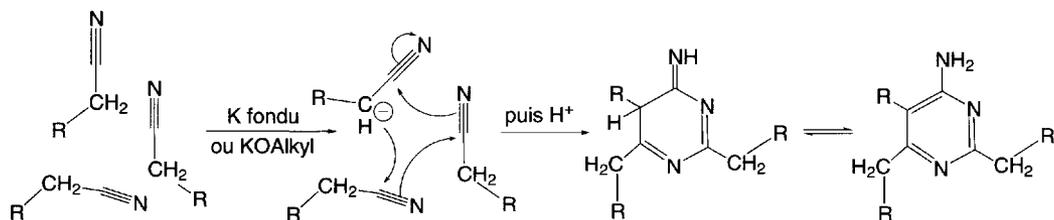


Schéma (10.3)

10.1.1.4 À partir d'une cétone activée, ayant un groupe méthylène en α de la fonction cétone, d'un aldéhyde aromatique et d'urée ou de thiourée

C'est la **synthèse de Biginelli** (1893). L'acétylacétate d'éthyle réagit avec l'urée (ou la thiourée) et un aldéhyde aromatique, dans l'éthanol, en milieu acide, avec formation de dihydropyrimidin-2-one (ou thione). Deux mécanismes ont été proposés. Le premier (A) débute par la réaction de deux molécules d'urée sur l'aldéhyde aromatique. Un groupe $-NH-CO-NH_2$ est ensuite déplacé par la cétone activée, avant que l'intermédiaire ainsi formé se cyclise en 1,4-dihydropyrimidin-2-one. Le second mécanisme (B) correspond à une réaction entre la cétone et l'urée avec formation d'un intermédiaire ayant une fonction imine en équilibre avec un dérivé de β -énamine qui est ensuite cyclisé en présence de l'aldéhyde aromatique.

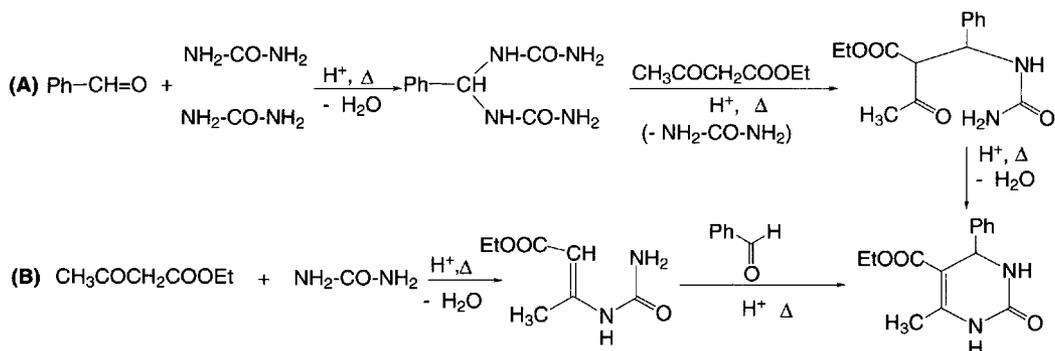


Schéma (10.4)

10.1.1.5 À partir de 3-éthoxyacryloyl isocyanate et d'amines primaires

L'addition d'une amine primaire au groupe isocyanate du 3-éthoxyacryloylisocyanate produit une urée qui se cyclise puis élimine une molécule d'éthanol. L'uracile est préparé par cette méthode très utilisée pour la préparation d'analogues de nucléosides carbocycliques dans la synthèse de composés à visée antivirale.

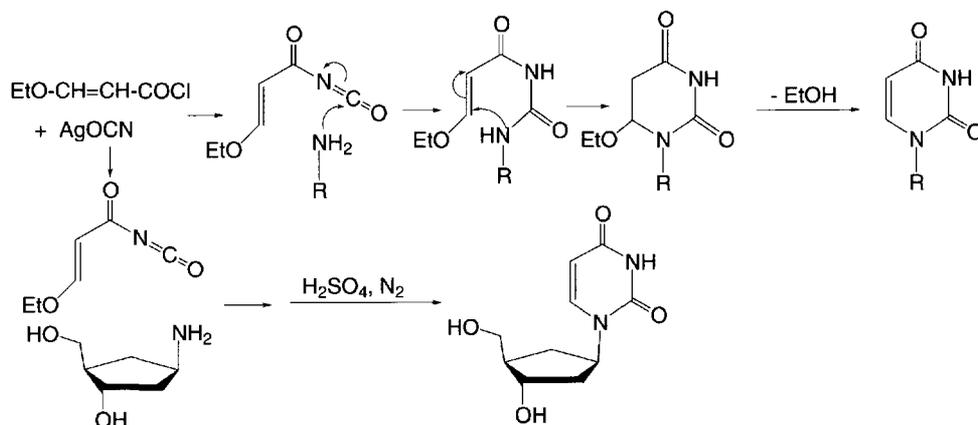


Schéma (10.5)

10.1.1.6 Par transformations d'hétérocycles

Les pyrimidines peuvent être le résultat de transformations de divers hétérocycles. Quelques exemples sont donnés.

L'**acide orotique** est obtenu lorsque le dérivé de l'**hydantoïne** (imidazole-2,4(3*H*,5*H*)-dione ou imidazolidine-2,4-dione) qui résulte de l'action de l'oxaloacétate sur l'urée, est traité par la potasse concentrée (A).

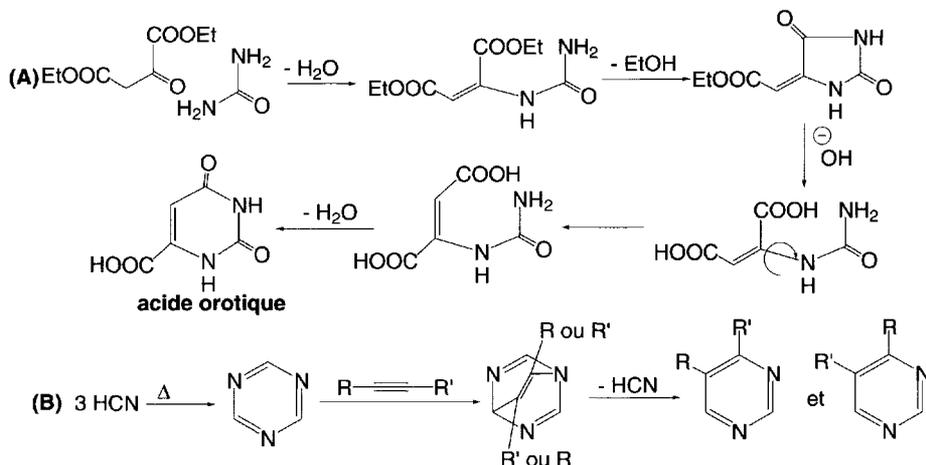


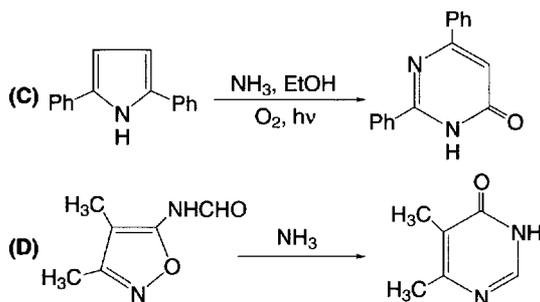
Schéma (10.6)

La cycloaddition d'un alcyne, et de 1,3,5-triazine préparée par trimérisation d'acide cyanhydrique, produit une pyrimidine, après élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique (**B**).

Le 2,5-diphénylpyrrole, dans une solution d'ammoniac alcoolique, sous un rayonnement UV et en présence d'oxygène, est transformé en pyrimidone (**C**).

L'ouverture du cycle de certains 1,2-oxazoles par l'ammoniac fournit des composés qui se cyclisent immédiatement en pyrimidines (**D**).

Les mécanismes de ces deux transformations **C** et **D** ne sont pas totalement élucidés.



10.1.1.7 Synthèse des dérivés de l'uracile et de la thymine selon la méthode de Shaw

Les synthèses des dérivés de l'uracile ou de la thymine peuvent être effectuées par les étapes suivantes. Un *N*-alkyluréthane est mis en réaction avec l'acide cyanacétique ce qui produit un amide. Par condensation avec une molécule d'orthoformiate d'éthyle, un éther d'énol est obtenu. L'addition d'une amine primaire, suivie de l'élimination d'une molécule d'alcool, fournit une énamine qui se cyclise avec élimination d'une nouvelle molécule d'éthanol, en dérivé d'uracile. C'est la **méthode de Shaw**.

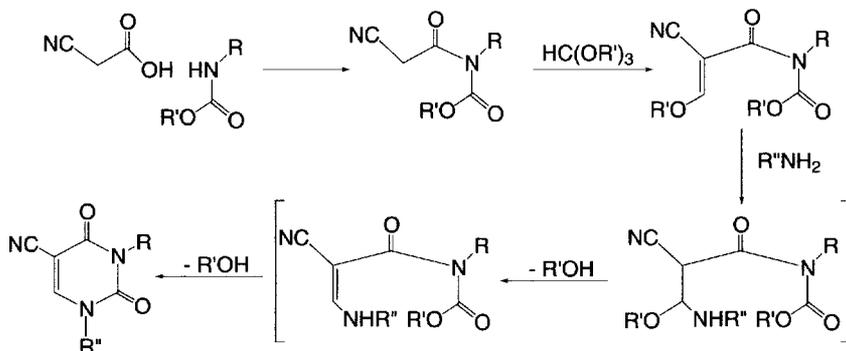


Schéma (10.7)

10.1.2 Pyridazines et pyridazinones

10.1.2.1 À partir de composés 1,4-dicarbonylés saturés ou α,β -insaturés et d'une hydrazine

Les composés saturés 1,4-dicarbonylés réagissent avec l'hydrazine, en présence d'acide minéral, pour donner, par condensation, une 1,4-dihydropyridazine qui est ensuite oxydée par le brome, dans l'acide acétique, en pyridazine. Cette réaction peut aussi conduire à des dérivés de *N*-aminopyrrole (A). L'utilisation de composés 1,4-dicarbonylés α,β -insaturés évite cette réaction secondaire et conduit directement à la pyrazine par réaction avec l'hydrazine (B).

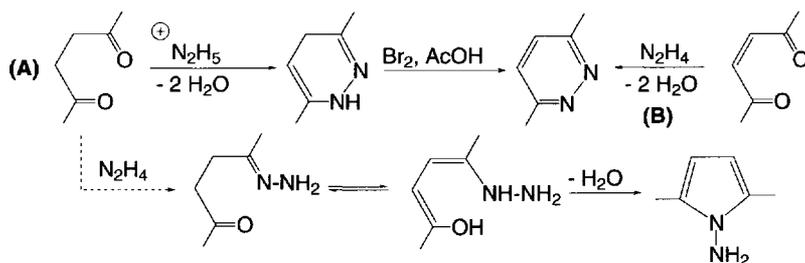
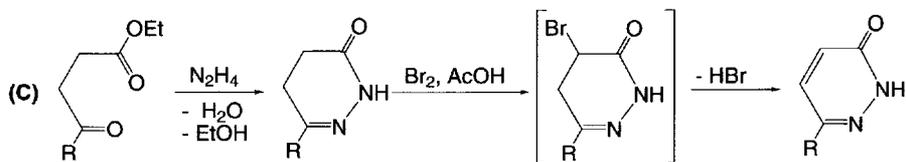
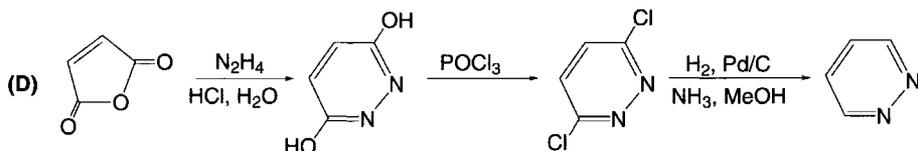


Schéma (10.8)

Les 1,4-cétoesters et 1,4-cétoacides permettent l'accès à des pyridazinones. Une oxydation par le brome est nécessaire dans les deux cas (C).



La pyridazine résulte des réactions suivantes : l'action du chlorhydrate d'hydrazine sur l'anhydride maléique forme un composé cyclique, la 3,6-dihydroxypyridazine, qui est traité par l'oxychlorure de phosphore pour donner la 3,6-dichloropyridazine. Son hydrogénation en présence de Pd/C et d'ammoniac permet le passage à la pyridazine (D).



10.1.2.2 À partir de 1,2-dicétones, d'esters ayant un groupe méthylène en α de la fonction, et d'hydrazine

C'est la **synthèse de Schmidt-Druey**. Les 1,2-dicétones se condensent avec les esters ayant un méthylène en α de la fonction, en milieu basique, avant de réagir avec l'hydrazine pour se cycliser en pyridazin-3(2H)-ones (**A**). Plusieurs variations de cette synthèse sont connues. On peut utiliser les hydrazides de ces esters et les faire réagir avec les 1,2-dicétones (**B**) ou remplacer les 1,2-dicétones par leurs monohydrazones (**C**).

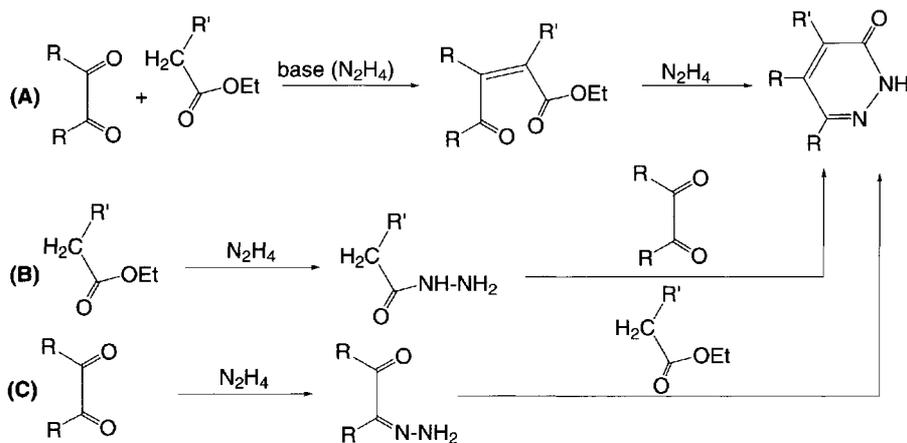


Schéma (10.9)

10.1.2.3 À partir de 1,2,4,5-tétrazines par cycloaddition avec un alcyne

Les 1,2,4,5-tétrazines 3,6-disubstituées peuvent être préparées par de nombreuses méthodes comme la dimérisation d'amidrazones, elles-mêmes formées à partir de nitriles et d'hydrazine (ou à partir d'imidates et d'hydrazine). Ces hétérocycles donnent lieu à une cycloaddition avec les alcynes, d'autant plus facilement que les positions 3 et 6 des tétrazines sont occupées par des groupements électroattracteurs. L'adduit élimine une molécule d'azote pour fournir la pyridazine.

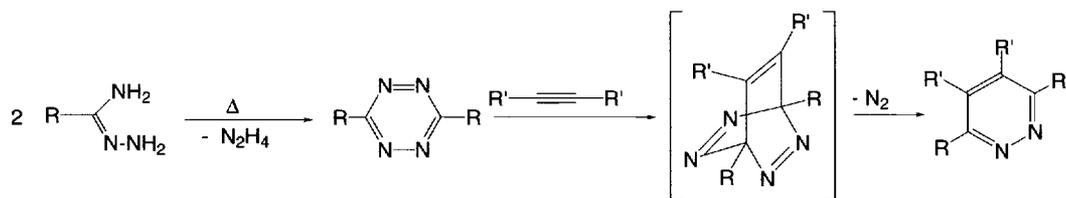


Schéma (10.10)

10.1.2.4 À partir de 1,3-diènes et d'azodicarboxylates

La réaction de *Diels-Alder* entre un 1,3-diène et un azodicarboxylate (cycloaddition 4 + 2) conduit à une tétrahydropyridazine.



Schéma (10.11)

10.1.3 Pyrazines, pyrazinones, pipérazines

10.1.3.1 À partir de composés 1,2-dicarbonylés et d'éthylènediamine ou de ses dérivés

La cyclocondensation de composés 1,2-dicarbonylés avec l'éthylènediamine ou ses dérivés conduit à des dihydropyrazines. Si les composés de départ sont symétriques, un seul composé cyclique est obtenu. Au contraire, si l'un des réactifs est dissymétrique, deux composés cycliques isomères sont formés. Le passage aux pyrazines par cette méthode nécessite l'oxydation de la dihydropyrazine, soit par le bioxyde de manganèse dans la potasse, soit par l'oxyde cuivrique ou le chromite de cuivre à haute température (A).

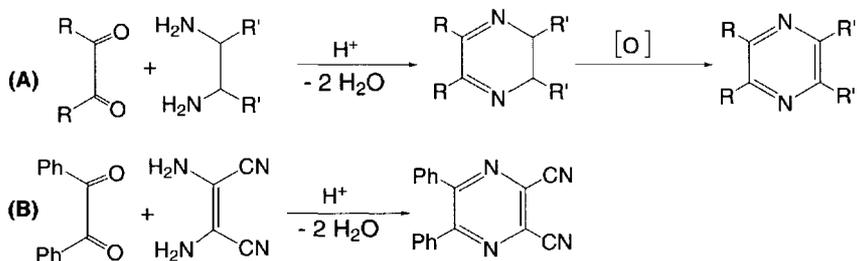
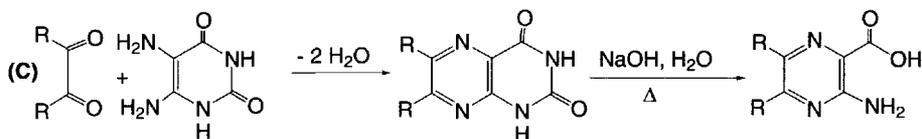
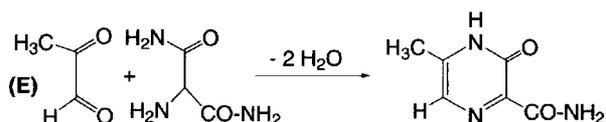
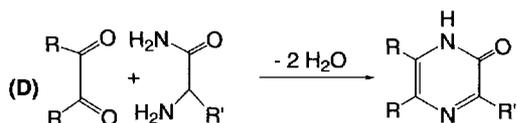


Schéma (10.12)

L'utilisation de 1,2-diaminoéthylène pourrait éviter l'oxydation terminale, mais de tels composés ne sont pas connus, à l'exception du diaminomalonitrile qui réagit avec le benzile pour former une pyrazine, par chauffage en présence d'acide (B). Une variante intéressante de cette méthode a été développée à partir du 5,6-diaminouracile qui intervient comme un 1,2-diaminoalcène. Sa réaction avec une 1,2-dicétoène produit un composé bicyclique dont le chauffage avec de la soude à 175 °C ouvre le cycle pyrimidone, en libérant une pyrazine (C).



Les pyrazinones peuvent être préparées à partir des amides d'acides α -aminés (D), ou l'aminomalonamide (E).



10.1.3.2 À partir de deux molécules de composés α -aminocarbonylés

Les α -aminoaldéhydes ou cétones sont des composés instables, sauf sous formes de sels. Ils sont donc préparés *in situ* à partir de composés α -azido ou α -oximinocarbonylés par réduction catalytique ou par l'action de l'acétate d'ammonium sur les composés α -hydroxycarbonylés.

Le chauffage de ces composés α -aminocarbonylés conduit à la formation de 3,6-dihydropyrazines qui sont aromatisées par oxydation douce (par l'air) en pyrazines (A).

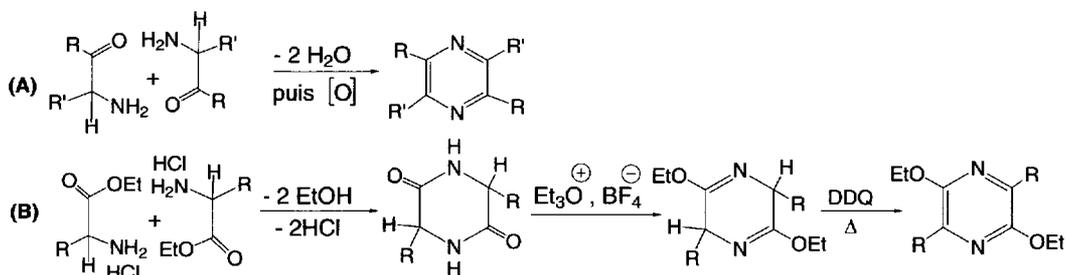


Schéma (10.13)

Les α -aminoesters, plus stables que les α -aminocétones, sous forme de chlorures se condensent facilement en 2,5-dicétopipérazines. Leurs transformations en dichloro ou dialcoxy-3,6-dihydropyrazines permettent de les aromatiser en pyrazines correspondantes (B), par chauffage, en présence d'un oxydant doux, le DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone).

10.1.3.3 À partir de deux molécules d' α -phosphazinylcétones

Les α -phosphazinylcétones résultent de la réaction de la triphénylphosphine sur les α -azidocétones. Deux réactions *aza-Wittig* conduisent à la formation d'une dihydropyrazine qui est immédiatement oxydée en pyrazine.

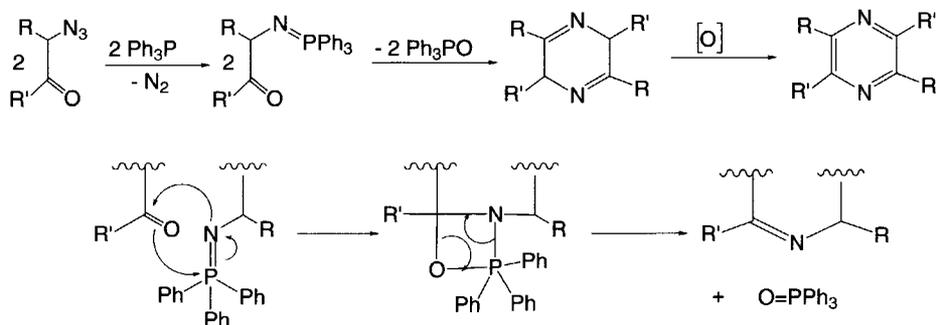


Schéma (10.14)

10.1.3.4 Tétrahydropyrazinones à partir de cétones et de diimines dérivées de 1,2-dicétones

Le diphénylcétène permet l'accès à des tétrahydropyrazinones par cycloaddition avec des diimines de 1,2-dicétones.

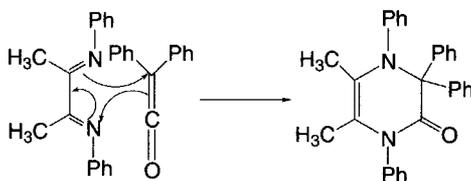


Schéma (10.15)

10.1.4 Pipérazines et 2,5-dioxopipérazines

La pipérazine est préparée industriellement par chauffage d'éthanolamine à 150-220 °C, en présence d'ammoniac, sous une pression de 100 à 200 bars (A). Une autre méthode consiste à chauffer l'oxirane en présence d'éthylènediamine (B).

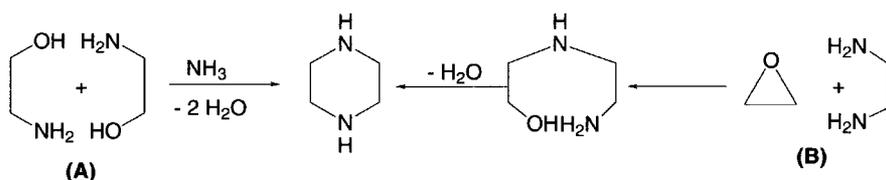


Schéma (10.16)

Les 2,5-dioxopipérazines ou dicétopipérazines sont le résultat d'une cyclocondensation de deux α -aminoacides, leurs esters (A) ou leurs chlorures. Un ester dipeptidique peut aussi se cycliser par chauffage, c'est une méthode qui permet l'obtention de composés dissymétriques (B).

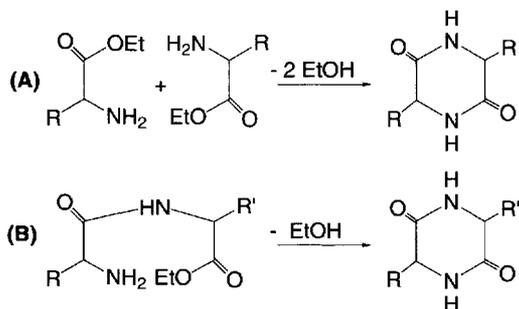


Schéma (10.17)

10.1.5 Benzodiazines

10.1.5.1 Quinazolines

Les deux synthèses les plus classiques pour préparer les **quinazolines** sont **la synthèse de Bischler** qui consiste à faire réagir l'ammoniac sur des α -acylaminobenzaldéhydes ou acétophénone (A) et **la synthèse de Nientowski** qui utilise des acides N -acylanthraniliques et des amines primaires. Dans cette dernière synthèse, il se forme d'abord un diamide qui, mis en présence d'oxychlorure de phosphore, est cyclisé en quinazolinone ou 4-hydroxyquinazoline si $R'' = H$ (B).

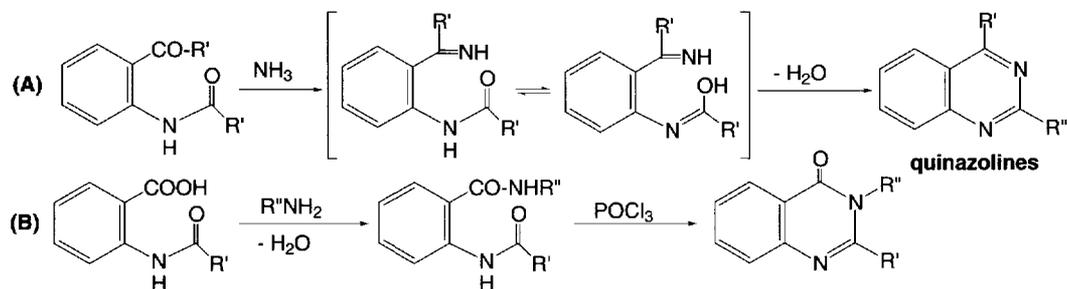


Schéma (10.18)

10.1.5.2 Phthalazines

Les **phthalazines** sont facilement produites par action de l'hydrazine sur des phthalaldéhydes ou α -diacylbenzènes.

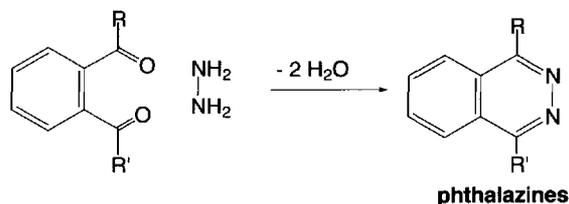


Schéma (10.19)

10.1.5.3 Cinnolines

Les **cinnolines** sont préparées à partir d'*o*-aminostyrènes. Sous l'action de l'acide nitreux, un sel de diazonium est formé. Celui-ci s'additionne sur la liaison éthylénique pour former un ion carbonium, qui, par élimination d'un proton, fournit la cinnoline (A). C'est la **synthèse de Widman-Stoermer**.

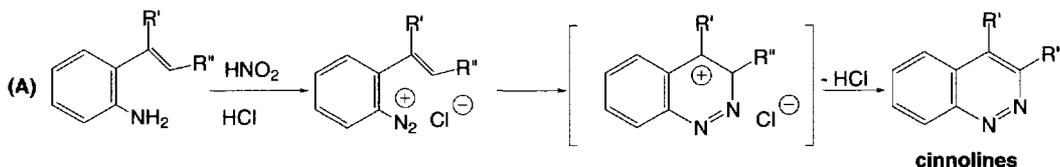
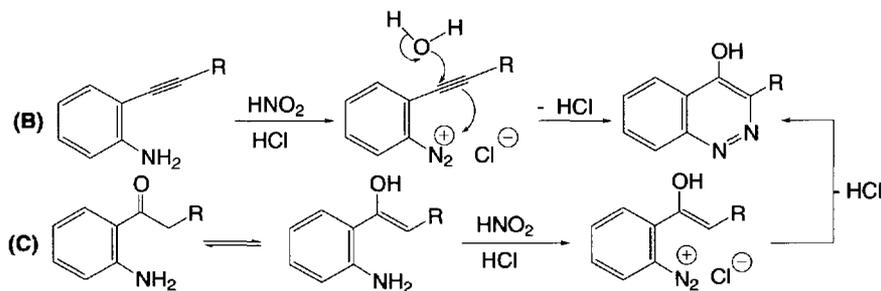
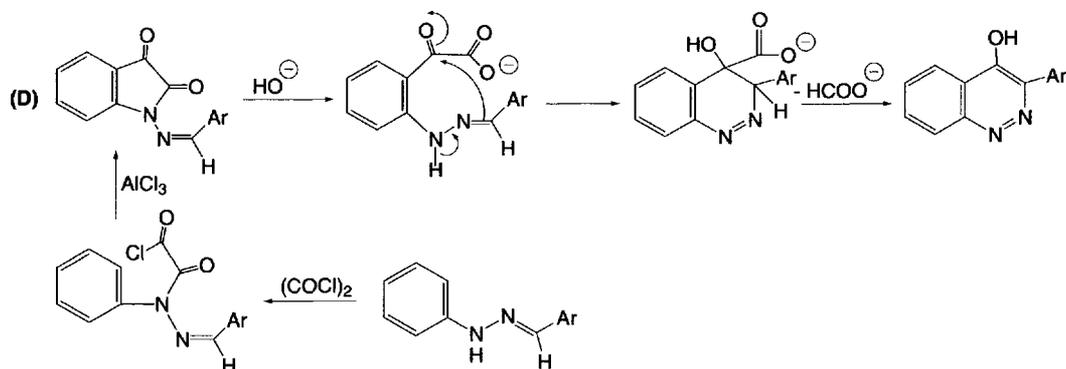


Schéma (10.20)

Le remplacement de la double liaison du styrène par une triple liaison nécessite l'addition d'une molécule d'eau pour que la cyclisation en 4-hydroxycinnoline soit possible (B). Un résultat identique est obtenu lorsqu'une *o*-aminoacétophénone réagit avec l'acide nitreux. Dans ce cas, c'est la forme énolique de la cétone qui fournit la double liaison nécessaire à la cyclisation (C).



Les arylhydrazones de *N*-aminoisatines sont transformées en présence de potasse en 3-aryl-4-hydroxycinnolines. Les produits de départ résultent de l'action du chlorure d'oxalyle sur les arylhydrazones du benzaldéhyde ou de ses dérivés (D).



10.1.5.4 Quinoxalines

Les **quinoxalines** sont souvent le résultat de l'action d' α -diaminobenzène ou de ses dérivés sur des 1,2-dicétones (**A**) ou des cétones α -halogénées (**B**). La présence d'un substituant sur le cycle aromatique peut conduire à des isomères.

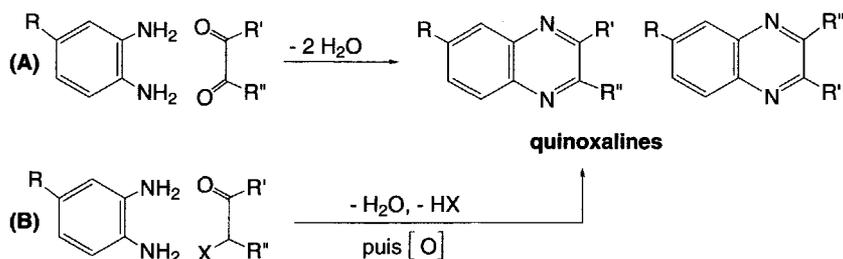


Schéma (10.21)

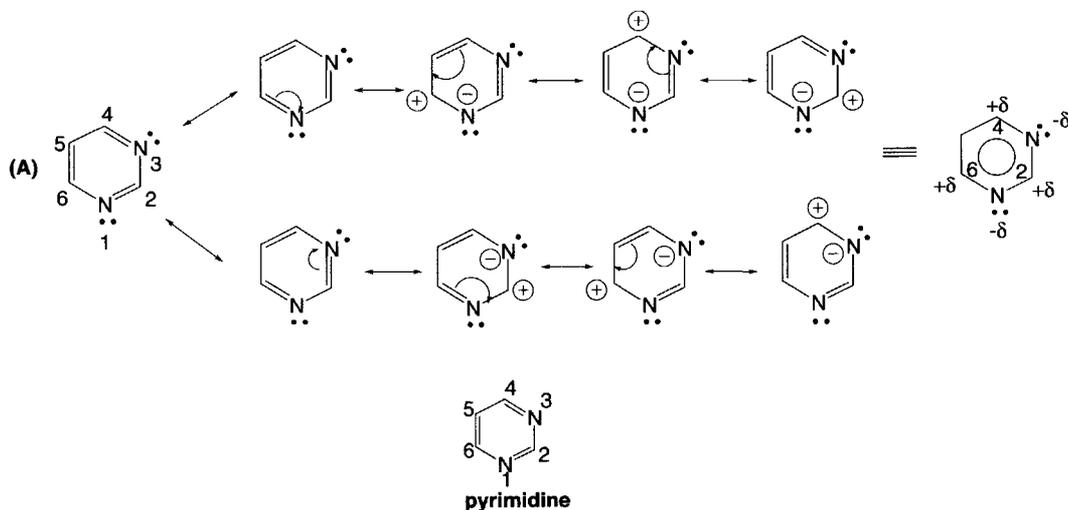
10.2 Propriétés chimiques

10.2.1 Pyrimidines

10.2.1.1 Aromaticité et caractères généraux

La pyrimidine est un cycle aromatique dont **les doublets libres des deux atomes d'azote ne sont pas délocalisés**. L'aromaticité décline avec l'augmentation du nombre d'atomes d'azote insérés dans le cycle benzénique : la pyrimidine est moins aromatique que la pyridine, elle-même moins aromatique que le benzène.

On peut remarquer que le cycle pyrimidinique possède trois **positions 2, 4 et 6, de faible densité électronique (A)**. Les carbones correspondants seront donc ceux qui feront l'objet des attaques de réactifs nucléophiles, de même que la substitution des



$^1\text{H RMN}$ (ppm): 7,36 (δ_5) 8,78 (δ_4 et δ_6) 9,26 (δ_2) (CDCl_3)

$^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 121,9 (δ_5) 156,9 (δ_4 et δ_6) 158,4 (δ_2) (CDCl_3)

UV (H_2O) λ (nm) (ϵ): 238 (3,48) 243 (3,50) 272 (2,62)

moment dipolaire: 2,13 D

Schéma (10.22)

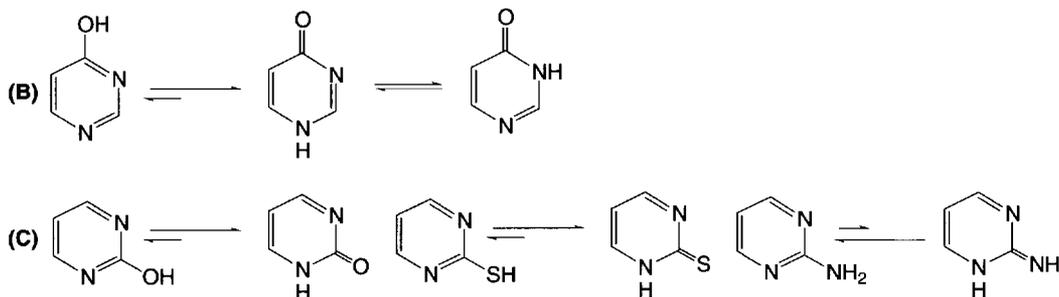
groupes partants qui leur sont attachés, par ces réactifs. La présence d'un groupe électroattracteur comme le groupe nitro permet de rendre ces réactions encore plus faciles. Les groupes carboxyles en ces positions sont labiles. Les groupes alkyles comme le groupe méthyle sont très facilement oxydés, ils donnent des réactions de condensation avec les aldéhydes ou forment facilement un carbanion avec une base.

L'introduction d'un second atome d'azote dans le cycle « pyridinique » rend encore **plus difficiles les réactions avec les réactifs électrophiles. Toutefois, la position 5 a un caractère semblable à celui des carbones du cycle benzénique.** Les réactions avec les réactifs électrophiles se font en cette position. Les groupes carboxyles en position 5 ne sont pas labiles et les groupes méthyles sont très difficilement attaqués. Les réactions avec des réactifs électrophiles sont parfois possibles en position 6 si la position 5 est déjà occupée.

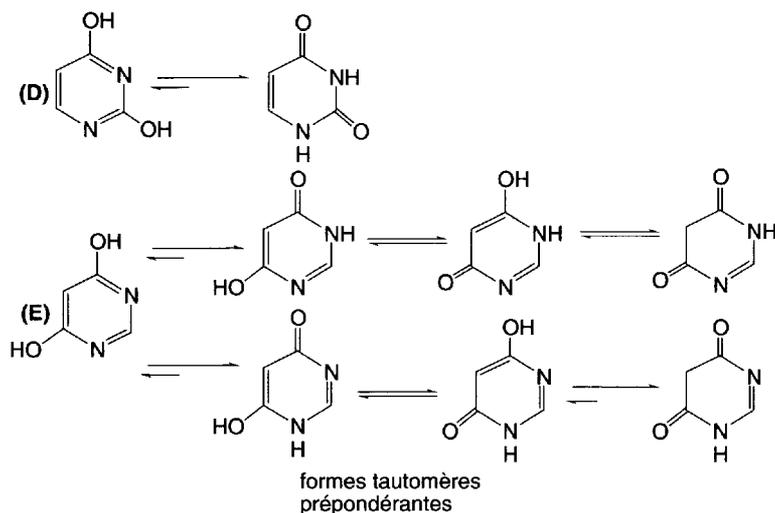
Dans la chimie des pyrimidines, l'effet des groupes électrodonneurs comme les groupes amino, hydroxy ou mercapto portés par les carbones cycliques permet d'augmenter les densités électroniques des carbones cycliques et de faciliter des réactions avec les réactifs électrophiles. Toutefois dans ce cas, les positions 2, 4 et 6 sont moins facilement attaquées par les réactifs nucléophiles.

Les dérivés portant un ou des groupes hydroxy, et/ou mercapto en α d'un atome d'azote cyclique présentent une tautomérie.

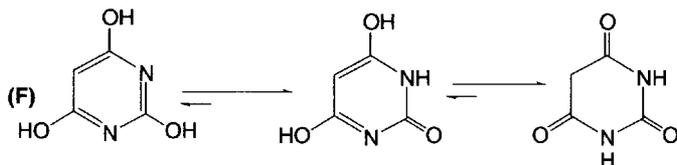
La 4-hydroxypyrimidine présente trois formes tautomères dont les formes oxo prédominent (**B**). Parmi les deux formes tautomères des 2-hydroxy ou 2-mercaptopyrimidines, les formes oxo et thiones sont les plus représentatives. En revanche la forme imino des dérivés portant un groupe amino est inexistante (**C**).



La 2,4-dihydroxypyrimidine est sous forme dioxo (**D**). La 2,6-dihydroxypyrimidine existe sous forme hydroxy-oxo (**E**).



L'acide barbiturique, ou 2,4,6-trihydroxypyrimidine existe de manière prépondérante sous forme trioxo (**F**).



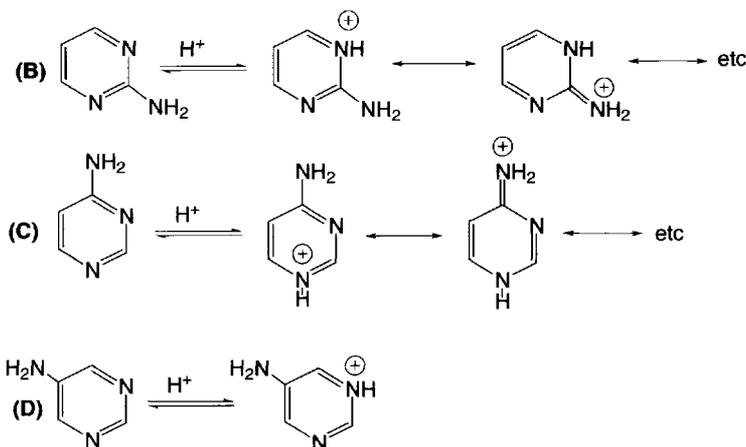
10.2.1.2 Caractère basique des pyrimidines et propriété nucléophile des atomes d'azote

La pyrimidine se comporte le plus souvent comme **un composé monobasique** dont le pKa est de 1,1 (proche de la 3-nitropyridine (pKa = 0,8) (A). C'est une base plus faible que la pyridine (pKa = 5,2). La formation d'un sel avec les acides a pour conséquence de diminuer sensiblement la basicité du second atome d'azote en raison de l'effet inducteur accepteur $-I$ de l'azote quaternaire (pKa₍₂₎ = - 6,3) déjà présent. La diprotonation de la pyrimidine n'est possible qu'en présence d'acide très fort.



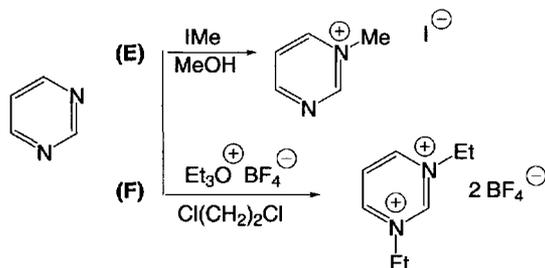
Schéma (10.23)

La présence de groupes électrodonneurs comme le groupe amino augmente la basicité de la molécule. Les pKa des 2, 4, et 5-aminopyrimidines sont respectivement 3,54, 5,71 et 2,60. Ces différences de basicité selon la position du groupe amino sont liées à la grande délocalisation des électrons du cation formé par addition d'acide pour les 2- et 4-aminopyrimidines (B et C), ce qui est impossible pour la 5-aminopyrimidine (D).



Les pKa des 2, 4, et 5-hydroxypyrimidines (ou pyrimidones) sont respectivement de 2,24, 1,85 et 1,87, donc supérieurs à celui de la pyrimidine. L'uracile (2,4-dihydroxypyrimidine) dont les deux atomes d'azote peuvent intervenir dans des formes tautomères lactamiques possède un pKa plus faible que la pyrimidine avec une valeur de - 3,38.

Avec la pyrimidine, l'iodure de méthyle réagit plus facilement qu'avec la pyridine, dans le méthanol à 25 °C en formant le monoiodométhylate correspondant (E). L'utilisation d'alkylants très puissants comme les trialkyloxoniumtetrafluoroborates permet d'effectuer cette réaction sur les deux atomes d'azote en formant un double sel quaternaire (F).



10.2.1.3 Caractère acide des pyrimidines

La déprotonation de la pyrimidine par les bases fortes se fait à toutes les positions du cycle. L'échange H/D s'effectue avec MeONa/MeOD.

Les pKa acides des dérivés hydroxy (A), des mercaptopyrimidines et des acides pyrimidiniques ont des valeurs proches de celles des dérivés correspondants phénoliques ou pyridiniques : quelques exemples sont donnés ci-dessous.

2-hydroxypyrimidine : 9,17, 2-hydroxypyridine : 11,62 phénol : 9,95

4-hydroxypyrimidine : 8,59, 4-hydroxypyridine : 11,09

5-hydroxypyrimidine : 6,58

2-mercaptopyrimidine : 7,14

4-mercaptopyrimidine : 6,87

2-carboxypyrimidine : 2,85 acide benzoïque : 4,20 acide *o*-nitrobenzoïque : 2,17

L'introduction d'un second groupe hydroxy réduit l'acidité car les deux groupes existent sous forme de lactames et interagissent l'un sur l'autre (l'uracile a des pKa acides de 9,46 et 13,2) (B). La 4,6-dihydroxypyrimidine est une exception car elle ne peut avoir qu'une seule forme lactamique, l'anion est stabilisé par mésomérie et son acidité augmente, avec un pKa acide de 5,4 (C).

Les pKa de l'acide barbiturique (D), en raison de sa structure « trilactamique », sont de 3,9 et 12,5. La stabilisation de l'anion formé en position 5 est la raison de cette acidité relativement forte.

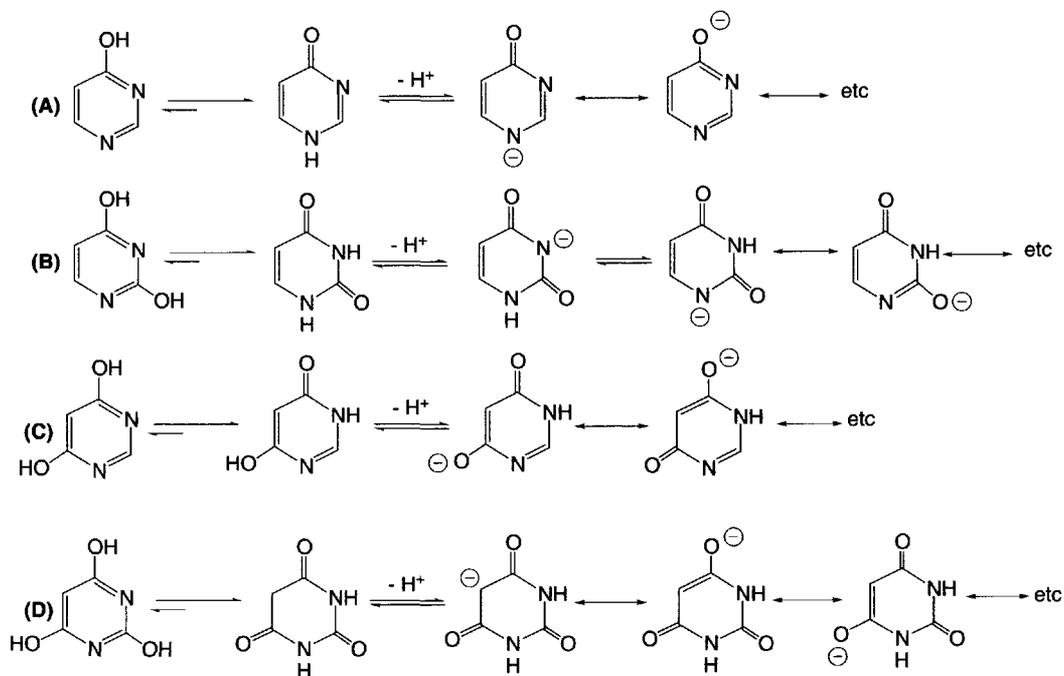


Schéma (10.24)

10.2.1.4 Réactions des réactifs électrophiles

La réactivité des carbones cycliques de la pyrimidine envers les réactifs électrophiles est quasiment nulle, elle est comparable à celle du 1,3-dinitrobenzène ou de la 3-nitropyridine. Les réactions sont orientées en position 5, comme avec le brome (à 130 °C dans le nitrobenzène sur le chlorhydrate de pyrimidine) (A). La formylation par la méthode de *Vilsmeier-Haack* (B), ou par la réaction de *Reimer-Tiemann*, est possible.

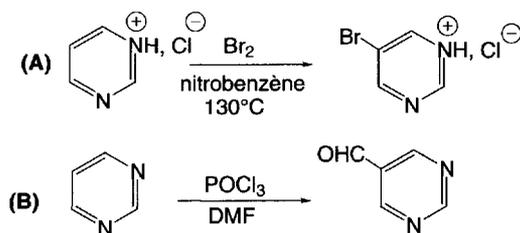
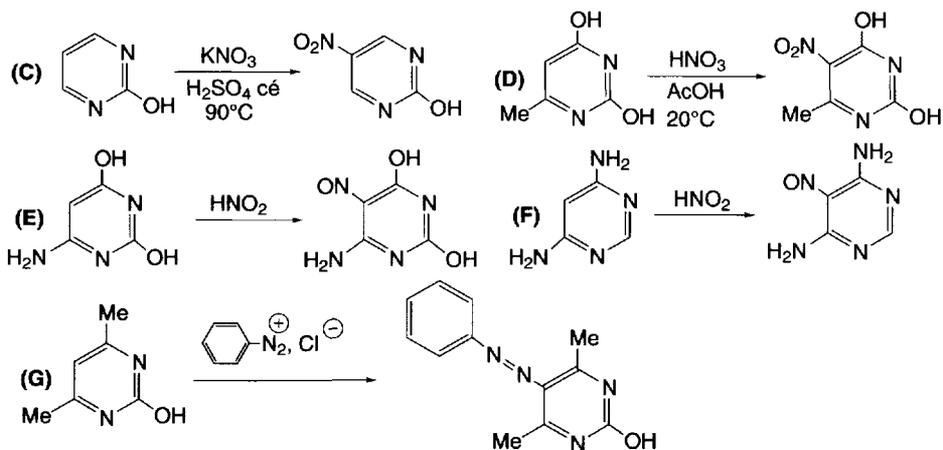


Schéma (10.25)

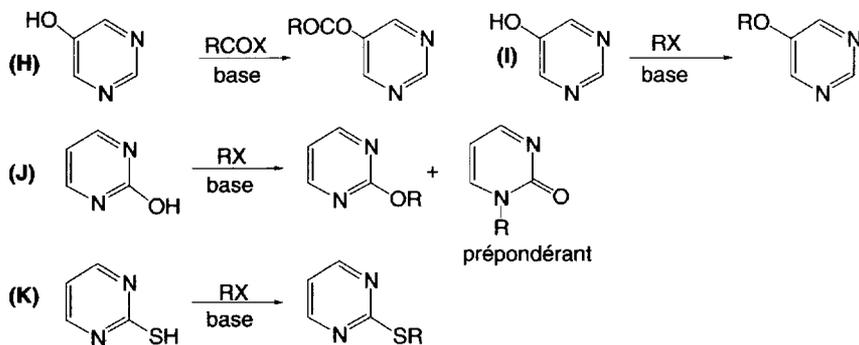
La présence de substituants électrodonneurs (+M) sur les carbones cycliques comme OH, SH, NH₂ ou à effet inducteur donneur (+I) comme le groupe méthyle permet quelques réactions de substitutions électrophiles. La présence d'au moins

deux substituants de ce type rend la pyrimidine aussi réactive que le benzène. Dans ce cas, l'halogénéation par le brome ou le chlore se fait facilement dans l'eau, à température ordinaire. La bromation peut aussi être effectuée dans l'acide acétique. Le chlorure de sulfuryle et les halogénures de succinimide peuvent être utilisés. La nitration (**C** et **D**), la nitrosation (**E** et **F**), le couplage azoïque (**G**) et l'aminométhylation, selon la réaction de *Mannich*, sont orientés en position 5.

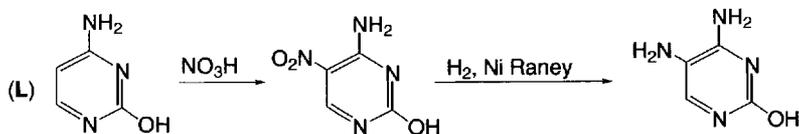


La 5-hydroxypyrimidine est *O*-acylée (**H**) ou *O*-alkylée (**I**) par les acylants ou les alkylants classiques, en présence d'une base.

Les 2- et 4-hydroxypyrimidines sont *N*- et *O*-alkylées avec une prépondérance pour la *N*-alkylation (**J**). Les mercaptopyrimidines sont *S*-alkylées (**K**).



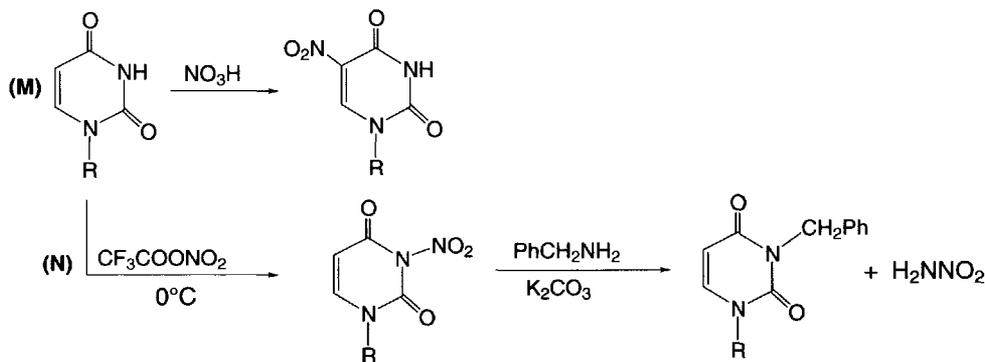
La nitration, la nitrosation et le couplage diazoïque des dérivés hydroxylés de 4-amino-2-hydroxypyrimidines sont des réactions importantes. Elles sont orientées en position 5. Leur nitration permet l'accès à des dérivés hydroxylés de 4,5-diaminopyrimidines (**L**), composés de départ pour la synthèse des **purines** et **ptéridines** (chapitre 11).



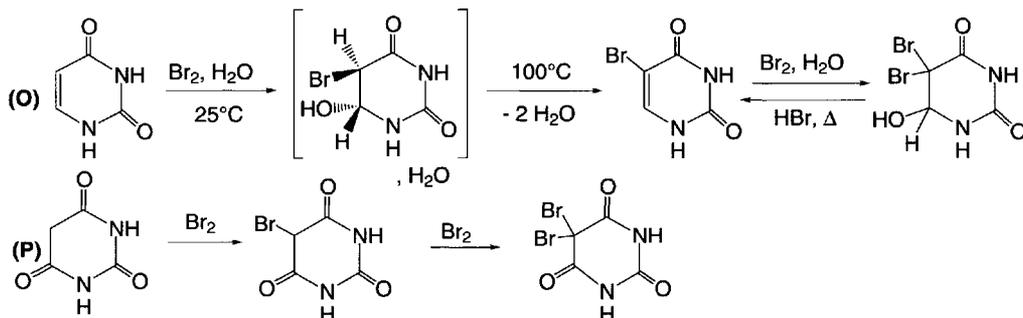
De nombreuses réactions avec les réactifs électrophiles sont possibles avec l'**uracile**.

La nitration par l'acide nitrique de l'uracile ou de ses dérivés substitués en position 1 par un sucre protégé ou un groupe alkyle, conduit au 5-nitrouracile ou ses dérivés (**M**). La nitration d'uracile substitué en position 1 en présence de trifluoroacétylnitrate à 0 °C conduit au dérivé nitré en position 3. Ce groupe nitro peut être substitué par un groupe benzyle par réaction avec la benzylamine en présence de carbonate de potassium, selon un mécanisme complexe, avec libération de nitramide (**N**). L'azote présent en position 3 du cycle provient de l'amine.

La cytosine est aussi nitrée en position 5.

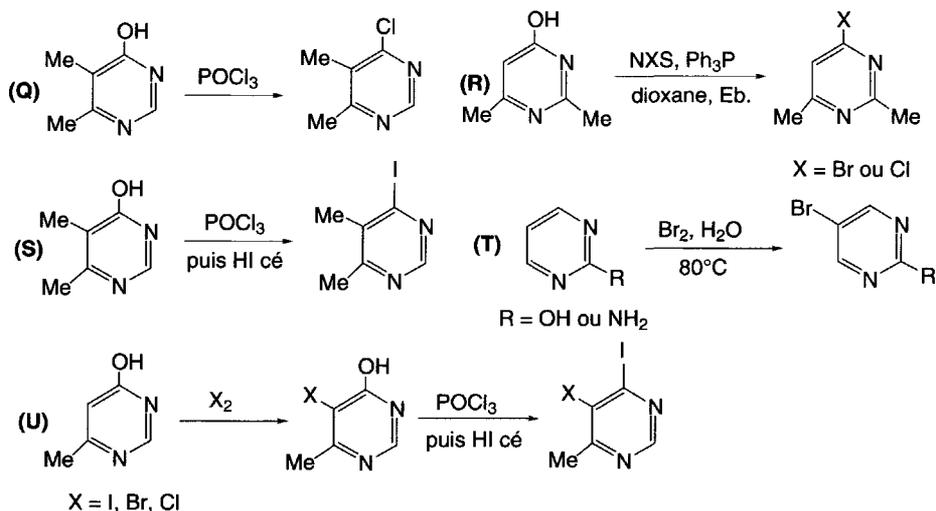


La bromation de l'uracile dans l'eau correspond à l'addition d'une molécule d'acide hypobromeux sur la double liaison C5-C6 avec formation d'un hydrate de bromhydrine, lequel, par chauffage, élimine deux molécules d'eau pour donner le 5-bromouracile. Si la réaction de bromation dans l'eau est poursuivie suffisamment longtemps, un dérivé 5,5-dibromo-6-hydroxy-5,6-dihydrouracile est formé. Son chauffage, en milieu acide, conduit au 5-bromouracile (**O**). Les mêmes réactions ont

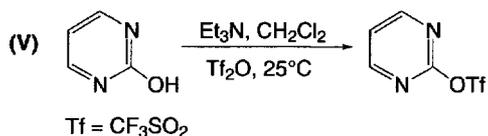


lieu avec la cytosine. À l'inverse, la **thymine** ou 5-méthyl-2,4-dihydroxypyrimidine, fournit seulement le dérivé d'addition de l'acide hypobromeux sur la double liaison 5,6, la bromhydrine. L'**acide barbiturique** est très facilement bromé à froid en acide 5-bromobarbiturique. L'addition de brome à ce composé forme le dérivé 5,5-dibromé (**P**).

Les dérivés chlorés de la pyrimidine peuvent être le résultat de la substitution d'un groupe hydroxy par un atome de chlore, soit par action de l'oxychlorure de phosphore (**Q**), soit par celle du *N*-chlorosuccinimide en présence de triphénylphosphine dans le dioxane, au reflux (**R**). Cette dernière réaction peut aussi être effectuée avec le *N*-bromosuccinimide pour l'obtention des dérivés bromés. Les dérivés iodés sont parfois préparés par les réactions successives de l'oxychlorure de phosphore et de l'acide iodhydrique concentré, lequel a la propriété de substituer l'iode au chlore (**S**). La 2-amino- et la 2-hydroxypyrimidine sont facilement bromées en position 5 par le brome en solution aqueuse (**T**). L'halogénéation de la 4-hydroxy-6-méthylpyrimidine est orientée en position 5. L'action de l'oxychlorure de phosphore sur ces composés monohalogénés, et l'addition d'acide iodhydrique concentré fournissent des dérivés 5-halogéno-4-iodo-6-méthylpyrimidines (**U**).

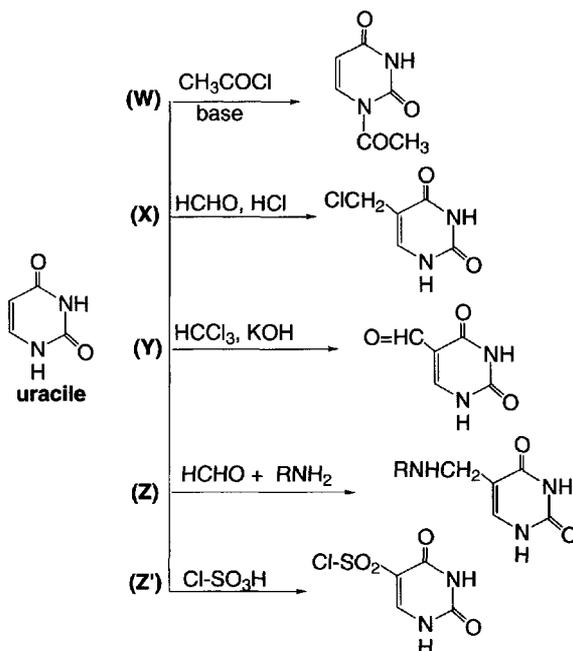


Les triflates sont facilement synthétisés par réaction entre un groupe hydroxy et l'anhydride triflique. Ces composés halogénés et les triflates sont de grande importance pour les réactions catalysées par le palladium (**V**).



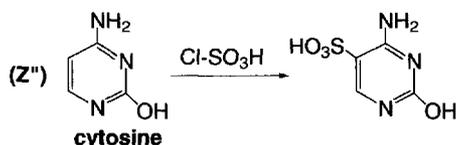
L'uracile est acylé sur N-1 (**W**) et la thymine aussi.

L'uracile (**X**), mais aussi la thymine et la cytosine donnent lieu à des réactions de chlorométhylation. De même, la formylation de l'uracile en position 5 par la réaction de *Reimer-Tiemann* est possible (**Y**). Celle de *Vilsmeier-Haack* a le défaut de transformer les lactames en chlorimines.



La réaction de *Mannich* fournit des dérivés aminométhylés en position 5 (**Z**).

La sulfonation de l'uracile par l'acide chlorosulfonique conduit au 5-chlorosulfonyluracile (**Z'**). La même réaction effectuée avec la cytosine fournit l'acide cytosine-5-sulfonique (**Z''**).



10.2.1.5 Actions des réactifs nucléophiles

Inversement aux réactifs électrophiles, les réactifs nucléophiles devraient théoriquement réagir assez facilement sur les positions 2, 4 ou 6 de la pyrimidine. Mais il existe peu d'exemples de ce type de réactions. **Dans de nombreux cas, il y a ouverture du cycle et formation d'un nouvel hétérocycle**, comme le pyrazole, par action de l'hydrazine (**A**), ou dégradation totale du cycle, comme dans l'action de la potasse à chaud.

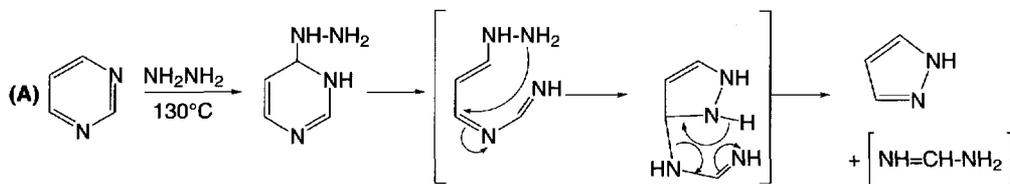
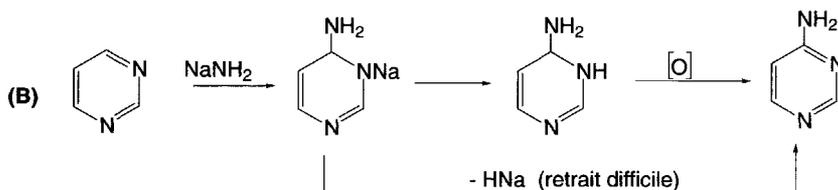
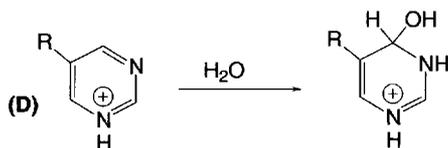
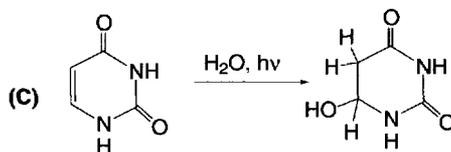


Schéma (10.26)

La première partie de *la réaction de Chichibabine*, la formation du dihydroadduit, se fait facilement. Toutefois, l'élimination de l'hydrure est très difficile. L'oxydation du dihydroadduit par addition de permanganate de potassium permet d'obtenir la 4-aminopyrimidine (B).



Certaines pyrimidines additionnent une molécule d'eau pour former des hydrates. L'uracile forme un hydrate dans l'eau sous irradiation UV (C). Les pyrimidines qui possèdent un groupe électro attracteur en position 5, sous forme de sels, additionnent aussi une molécule d'eau pour donner des hydrates (D).



R = NO₂, SO₂Me, SOMe

10.2.1.6 Substitution nucléophile d'un groupe partant

De nombreux dérivés pyrimidiniques sont le résultat de la substitution nucléophile d'un bon groupe partant présent sur l'hétérocycle : on peut citer les halogènes, les groupes méthoxy, thiométhyle, et triméthylammonium.

Dans la plupart des cas, les dérivés chlorés sont des réactifs de choix. Toutes les mono ou dihalopyrimidines, exceptées les 5-halopyrimidines, effectuent des substitutions nucléophiles avec les agents nucléophiles comme l'ammoniac, les amines, les amides, les alcoolates (**A**), et les sulfures. La présence d'acide augmente la vitesse de réaction car l'hétérocycle protoné est plus réactif que le composé neutre. Dans ces réactions, les 2- et 4-halopyrimidines réagissent de manière semblable. La 2,4-dichloropyrimidine peut être substituée en position 2 ou 4 selon le nucléophile utilisé. Avec le méthylate de sodium, la substitution se fait en position 4 (**B**).

On utilise parfois la possibilité de remplacer l'atome de chlore de la 2-chloropyrimidine par un groupe partant plus actif en la faisant d'abord réagir avec une amine tertiaire ce qui produit un sel d'ammonium quaternaire, avant de la mettre en présence du nucléophile (**C**). Le groupe méthanesulfonyle est un meilleur groupe partant que les groupes halogéno (**D**). Il a été utilisé pour préparer la 2-azidopyrimidine ou des 2-aminopyrimidines.

Des substitutions du groupe méthoxy par des carbanions ont été effectuées (**E**).

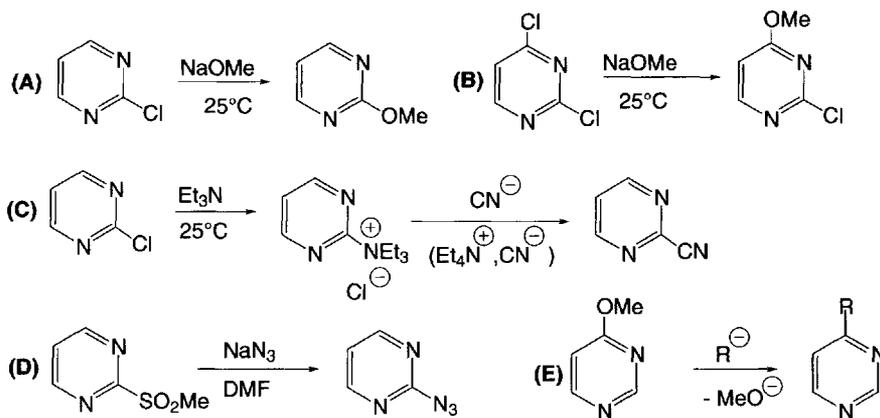
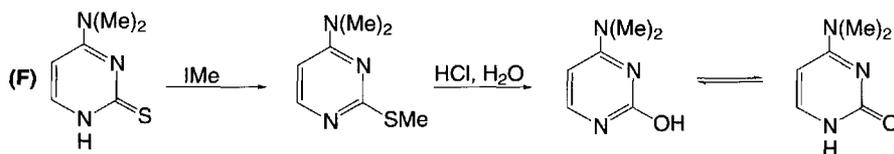
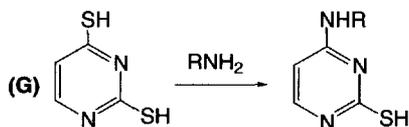


Schéma (10.27)

Le groupe thiométhyle qui résulte de la méthylation de 2-thioxopyrimidines peut être substitué par un groupe hydroxy, par hydrolyse acide, ce qui conduit à des 2-pyrimidones (**F**).

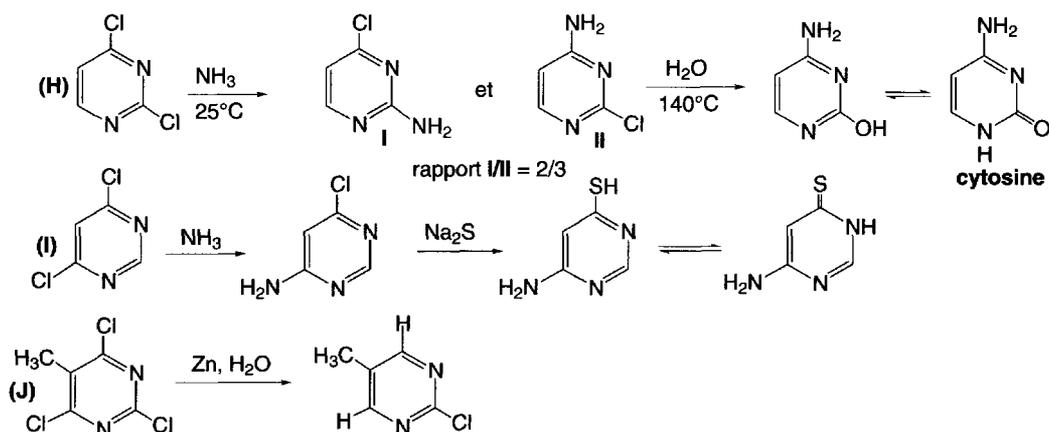


Les 2,4-dimercaptopyrimidines sont substituées en position 4 par les amines primaires à 100 °C (**G**).



De nombreuses réactions de substitution nucléophile ont été réalisées avec des 2,4-dihalopyrimidines et le plus souvent avec la 2,4-dichloropyrimidine qui est facilement préparée à partir de l'uracile par action de l'oxychlorure de phosphore. Dans ce cas, l'orientation de ces réactions est fonction des conditions expérimentales. En présence d'ammoniac à 25 °C, dans l'éthanol, la substitution en position 4 est privilégiée. Le chauffage de la 4-amino-2-chloropyrimidine en présence d'eau conduit à la cytosine (H).

La 4,6-dichloropyrimidine réagit d'abord en position 6 avec l'ammoniac avant qu'une substitution du second chlore soit effectuée par le sulfure de sodium (I). Le retrait de l'halogène restant dans la 6-amino-4-chloropyrimidine peut être réalisé soit par hydrogénation en présence de Pd/C, ou de palladium, en présence de carbonate de calcium ou d'oxyde de magnésium, soit par action d'iodure d'hydrogène. Les halogènes en position 4 ou 6 sont retirés sélectivement par l'action du zinc dans l'eau ou en milieu faiblement basique (J).



10.2.1.7 Dérivés organométalliques

Le *n*butyllithium ne permet pas de déprotomer la pyrimidine mais effectue une addition nucléophile sur la double liaison 3,4 (A). Le lithien de 3,4-dihydropyrimidine ainsi formé est instable. Son hydrolyse suivie d'une déshydrogénation conduit à la formation de la 4-*n*butylpyrimidine.

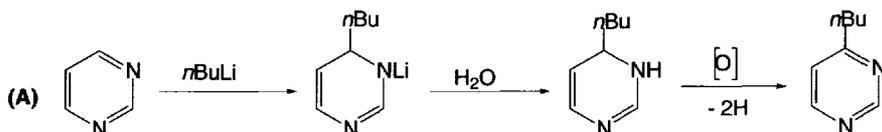
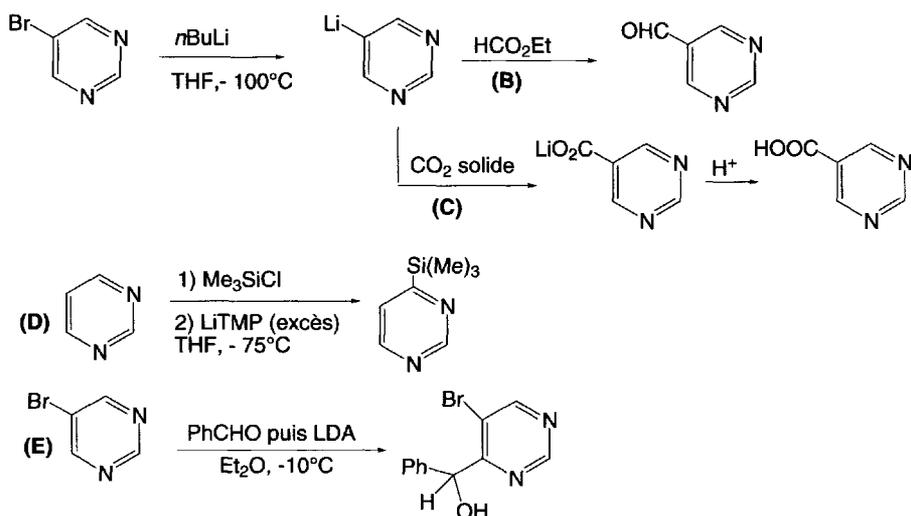


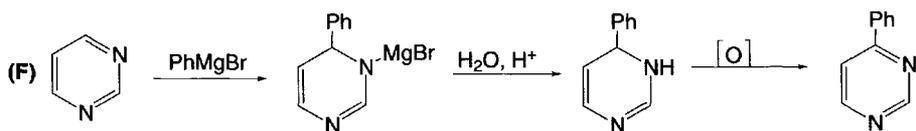
Schéma (10.28)

Avec les dérivés bromés de la pyrimidine et plus particulièrement avec son dérivé 5-bromé, un échange brome/lithium est possible. La réaction doit être effectuée à basse température afin d'éviter la réaction d'addition nucléophile indiquée ci-dessus. Comme l'échange halogène/lithium est plus rapide que la réaction du dérivé lithié avec un réactif électrophile, l'addition de ce dernier est souvent effectuée avant la formation du dérivé lithié. En présence de formiate d'éthyle, la pyrimidine-5-carboxaldéhyde est formée (**B**), et de neige carbonique, l'acide pyrimidine-5-carboxylique, après acidification du milieu (**C**).

Contrairement au *n*butyllithium, l'isopropylamide de lithium (LDA) ou la LiTMP (lithium 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) permet de déprotoner en position 4 la pyrimidine : cela permet des réactions avec les électrophiles comme le triméthylchlorosilane, lequel conduit à la 4-triméthylsilylpyrimidine (**D**). Avec la 5-bromopyrimidine, la déprotonation est orientée en position 6. En présence d'aldéhyde, un dérivé de l'alcool benzylique est produit (**E**).



Les organomagnésiens, comme les organolithiens, s'additionnent sur la pyrimidine pour donner des dérivés organomagnésiens de 3,4-dihydropyrimidine. Par hydrolyse, et dans le cas du bromure de phénylmagnésium, la 4-phényl-3,4-dihydropyrimidine est produite. Par oxydation douce, la pyrimidine correspondante est formée (**F**).



10.2.1.8 Réactions catalysées par le palladium

Les réactions catalysées par le palladium sont nombreuses. Quelques exemples de ces réactions en plein développement sont présentés.

La réaction de *Sonogashira* effectuée entre la 5-bromo-2-iodopyrimidine et un alcyne à 25 °C est orientée en position 2 (G). La 5-bromopyrimidine réagit à chaud pour former l'alcyne correspondant (H). La carbonylation en présence d'éthanol de ce dérivé halogéné conduit à l'ester éthylique de l'acide pyrimidine-5-carboxylique (I).

Par la réaction de *Heck*, un dérivé éthylénique (J) résulte de l'action de l'acrylate d'éthyle sur la 5-iodo-2,4-diméthylpyrimidine.

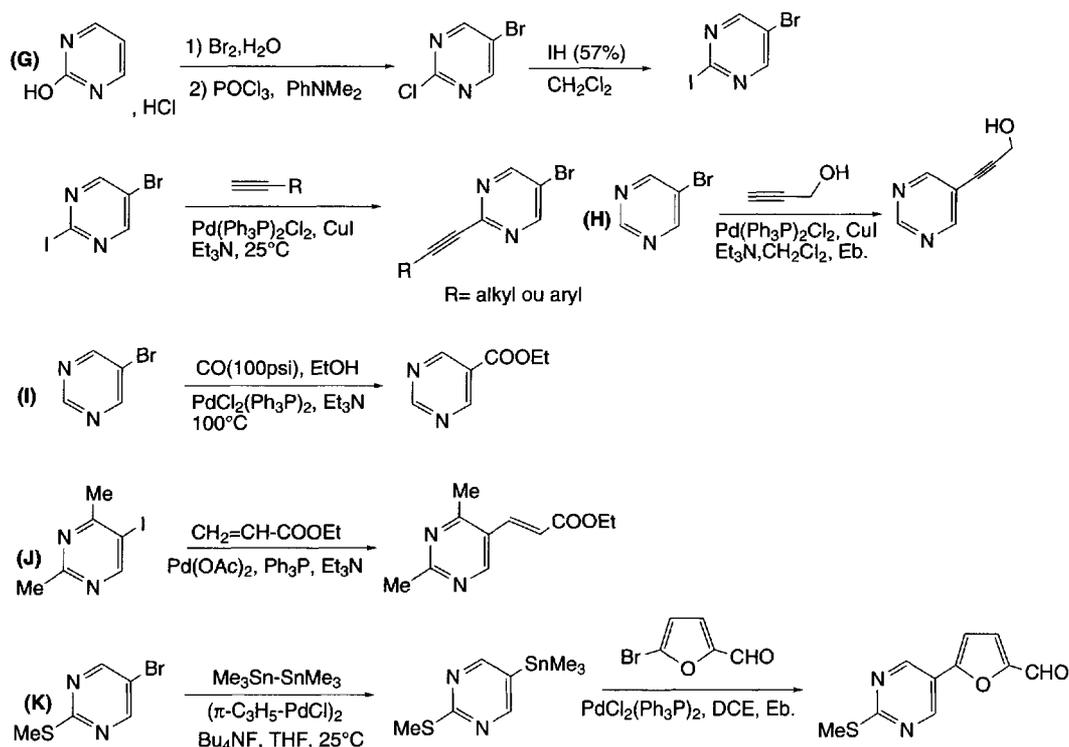


Schéma (10.29)

La réaction de couplage de *Stille* (K) qui utilise un stannane permet l'accès à d'autres dérivés éthyléniques de la pyrimidine. Celui préparé à partir de 5-bromo-2-thiométhylpyrimidine par réaction avec l'hexaméthyldistannane en présence d'un complexe, le chlorure de bis (π -allylpalladium), réagit avec le 2-bromofurfural pour coupler la pyrimidine au furfural.

10.2.1.9 Oxydations

L'acide peracétique conduit aux *N*-oxydes de pyrimidines (A), mais avec de faibles rendements. La présence d'un groupe assez volumineux comme le groupe phényle en position 2, empêche la *N*-oxydation par la gêne stérique qu'il procure. Les alcoxypyrimidines sont facilement transformées en *N*-oxydes correspondants par l'acide monoperoxyacétique. Le retrait de l'oxygène peut être effectué, soit par le trichlorure de phosphore dans le chloroforme, soit par hydrogénation catalytique en présence de nickel de *Raney* ou de palladium, si les substituants ne sont pas affectés par cette réduction. Les pyrimidines *N*-oxydes sont moins facilement attaqués par les réactifs électrophiles que les pyridines *N*-oxydes. Leurs réactions sont semblables mais moins utilisées dans le cas des pyrimidines *N*-oxydes. La réaction de *Reissert* est possible (B).

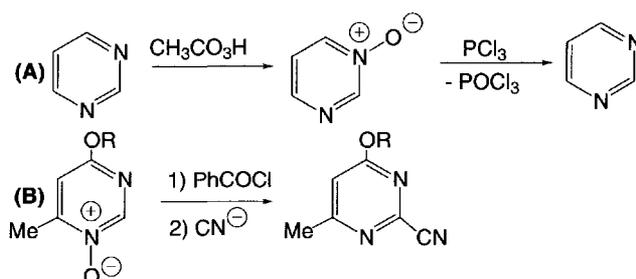
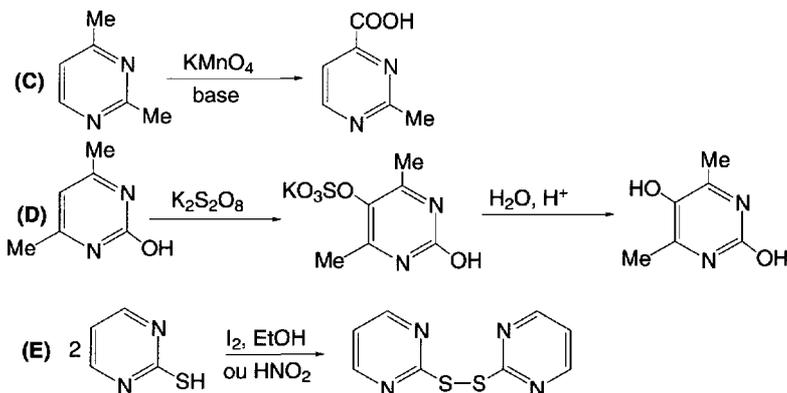


Schéma (10.30)

Les atomes de carbone cycliques pyrimidiniques sont résistants aux oxydants et les substituants alkyles ou aromatiques sont oxydés sans dégradation du cycle. Un groupe méthyle en position 2 ou 4 est plus facilement oxydé qu'en position 5. La 2,4-diméthylpyrimidine est oxydée par le permanganate de potassium en acide 2-méthylpyrimidine-4-carboxylique (C). L'oxydation par le persulfate de potassium en milieu alcalin de la 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine, selon la réaction de *Elbs*, conduit à la 2,5-dihydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (D).



La 2-mercaptopyrimidine est oxydée par l'iode, dans l'éthanol, ou l'acide nitreux, en disulfure correspondant (E).

10.2.1.10 Réductions

Contrairement à l'oxydation, la réduction des pyrimidines est assez facile. L'hydrogénation en présence de catalyseurs au palladium ou au platine en milieu acide conduit à un dérivé tétrahydro. Après réduction, si un substituant autre qu'un halogène est présent, la double liaison non hydrogénée restante est contiguë à ce substituant (A). Il faut rappeler ici que le retrait des substituants halogènes est effectué par hydrogénation catalytique (B). La protection préalable des deux atomes d'azote par le chlorure de benzyloxycarbonate permet de réduire le cycle au moyen du cyanoborohydrure de sodium (C). L'uracile peut être hydrogéné en présence de platine, de palladium ou de nickel de Raney en 4,5-dihydro-2,6-dihydroxypyrimidine (D). La pyrimidin-2(1H)-one est réduite par le nickel de Raney en hexahydropyrimidin-2-one (E).

Les groupes nitro en position 5 sont réduits par hydrogénation catalytique en présence de palladium (F).

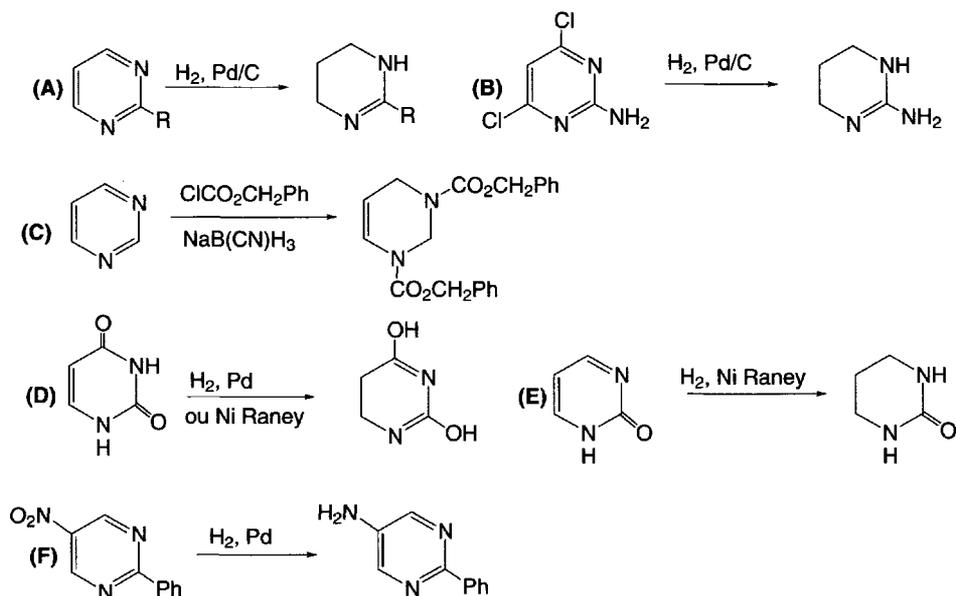


Schéma (10.31)

10.2.1.11 Réactions électrocycliques

La réaction de *Diels-Alder* a lieu facilement avec des pyrimidines substituées par des groupes électroattracteurs.

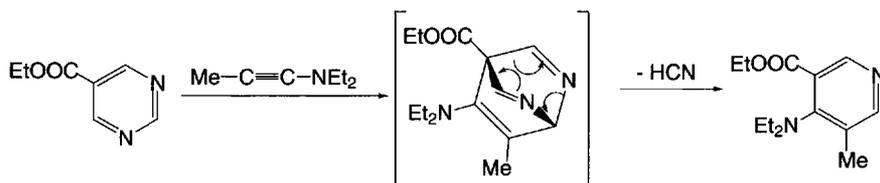


Schéma (10.32)

10.2.1.12 Réactions radicalaires

Les réactions radicalaires se font en position 2 ou 4. La pyrimidine réagit avec le chlorure de *p*-nitrobenzènediazonium pour former un mélange de 2- et 4-*p*-nitrophénylpyrimidines (A). La 4-benzoyl-5-bromopyrimidine est obtenue sélectivement par une réaction de *Minisci* (§ 2.1) à partir de la 5-bromopyrimidine, du benzaldéhyde, d'hydroperoxyde de *t*butyle et de sulfate ferreux, dans de l'acide sulfurique dilué (B).

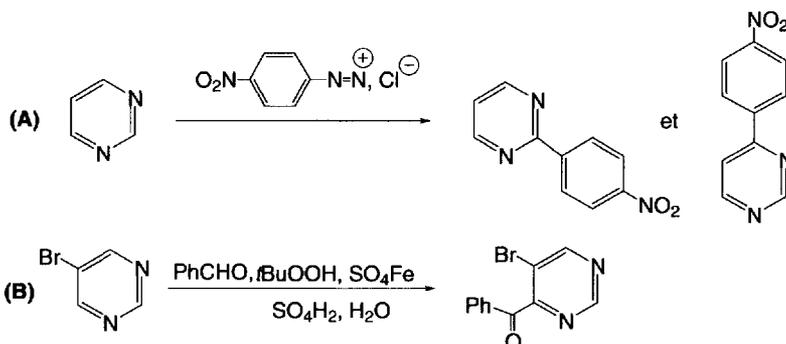
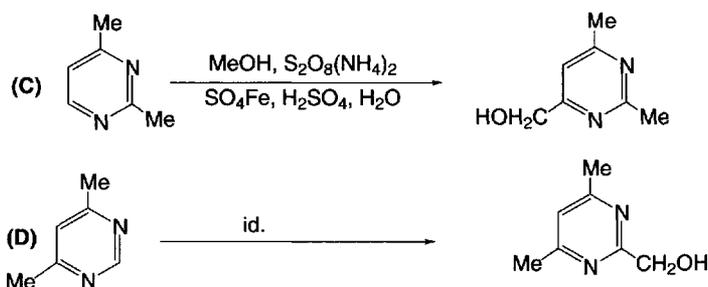


Schéma (10.33)

De même, les 2,4- et 4,6-diméthylpyrimidines sont transformées respectivement en dérivés 6- et 2-hydroxyméthylés, respectivement, par une réaction avec le radical hydroxyméthyle (C et D).



10.2.1.13 Réactivité des substituants alkyles

Les groupes méthyles en position 2, 4, ou 6 sont activés et comparables à ceux du 2,4-dinitrotoluène tandis que le groupe méthyle en position 5 est comparable à celui du toluène.

Les 4-méthylpyrimidines sont transformées en 4-styrylpyrimidines par condensation avec du benzaldéhyde en présence d'un acide comme l'acide acétique, d'un acide de Lewis, d'un déshydratant comme l'anhydride acétique (**A**), ou d'une base forte. Les groupes méthyles en positions 4 et 6 sont plus réactifs que celui en position 2. Les groupes méthyles en position 5 ne sont pas réactifs.

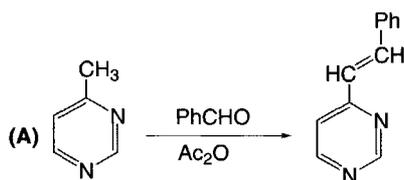
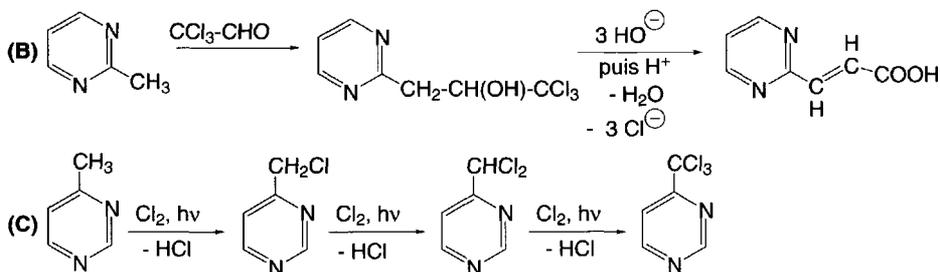


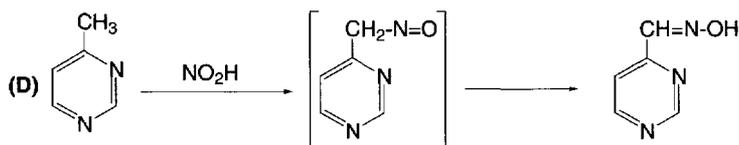
Schéma (10.34)

Les 2 et 4-méthylpyrimidines réagissent avec le chloral pour donner des dérivés en position 2 ou 4 de trichlorométhyléthanol (**B**). L'action de la soude suivie d'une hydrolyse du groupe CCl_3 produit des dérivés de l'acide acrylique.

L'halogénéation des groupes alkyles est possible sans affecter le cycle. Elle est catalysée par la lumière (**C**).

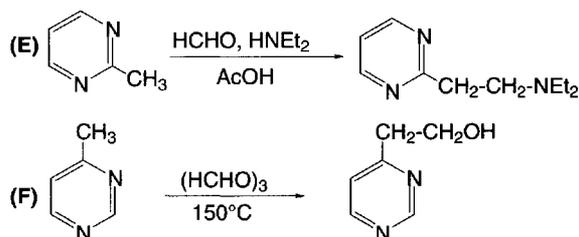


La nitrosation des 2 et 4-méthylpyrimidines fournit les oximes des aldéhydes pyrimidiniques correspondants (**D**).



L'oxydation par le permanganate de potassium des méthylpyrimidines est une synthèse classique des dérivés acides correspondants. La 4-méthyl-2-phénylpyrimidine est ainsi transformée en acide 2-phénylpyrimidine-4-carboxylique, et la 2,4-diméthylpyrimidine est oxydée en acide 2-méthylpyrimidine-4-carboxylique (schéma 10.30.C). Les groupes méthyles en positions 2 et 4 sont plus facilement oxydés qu'en position 5.

Les réactions de *Mannich* (E) ou de *Claisen* sont orientées sur les groupes méthyles en position 2, 4, ou 6.



L'action du paraformaldéhyde effectuée sur la 4-méthylpyrimidine conduit au 2-(pyrimidin-4'-yl)éthanol (F).

10.2.2 Pyrazines et pyridazines

La pyrazine et la pyridazine sont des cycles aromatiques.

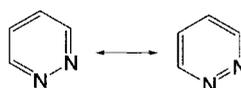
Comme la pyrimidine, ce sont des composés monobasiques avec des pKa de 0,65 (pyrazine) et de 2,3 (pyridazine) comme la pyrimidine (pKa : 1,3), et de caractères basiques plus faibles que la pyridine (pKa : 5,2).

En présence d'acides très forts, il est toutefois possible de former un dication. La pyrazine avec un pKa₂ de - 6,6 est relativement plus facile à protoner une seconde fois que la pyridazine (pKa₂ : - 7,1).



pyrazine

¹H RMN (ppm): 8,6 (δ₂, δ₃, δ₅ et δ₆) (CDCl₃)
¹³C RMN (ppm): 145,9 (δ₂, δ₃, δ₅ et δ₆) (CDCl₃)
 UV (eau) λ (nm) (ε): 261 (3,81) 267 (3,72) 301 (2,88)



pyridazine

¹H RMN (ppm): 7,52 (δ₄ et δ₅) 9,17 (δ₃ et δ₆) (CDCl₃)
¹³C RMN (ppm): 130,3 (δ₄ et δ₅) 153 (δ₃ et δ₆) (CDCl₃)
 UV (hexane) λ (nm) (ε): 241 (3,02) 251 (3,15) 340 (2,56)

En raison de la présence des deux atomes d'azote, les carbones du cycle sont désactivés et peu de réactions de substitution électrophiles aromatiques sont connues. La *N*-oxydation ou la présence de groupes électrodonneurs (+I ou +M) sur le cycle facilite ces réactions.

Dans le cas de la pyrazine, la présence d'un tel groupe les oriente en position *ortho* ou/et *para*. C'est le cas de la bromation, dans l'acide acétique, de la 2-amino-pyrazine qui conduit à la 2-amino-3,5-dibromopyrazine (A).

La 2-méthylpyrazine est très facilement substituée en position *ortho*, mais il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une addition-élimination et non d'une substitution électrophile aromatique. L'action du chlorure de sulfuryle dans le diméthylformamide à 20 °C sur les 2-alkylpyrazines permet de préparer des 2-alkyl-3-chloropyrazines (B). Le chlore peut aussi être utilisé mais, dans ce cas, la réaction est en partie orientée sur le groupe méthyle. Le mélange d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore fournit des 2-alkyl-5-chloropyrazines (C).

La 3-phénylpyrazin-2(1*H*)-one peut être nitrée en position 5 (D).

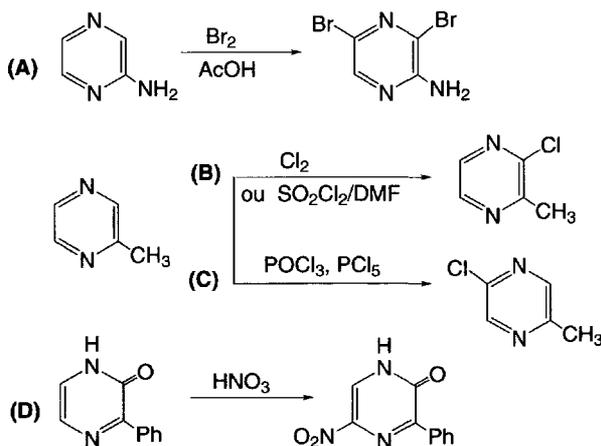


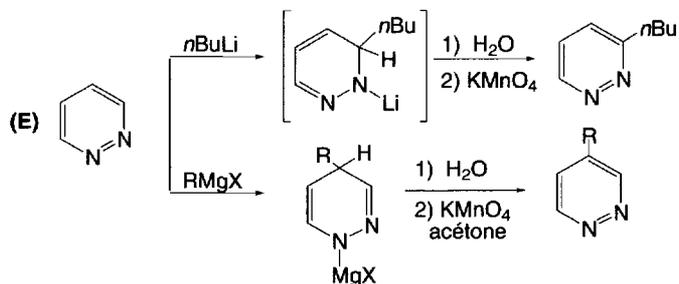
Schéma (10.35)

Il en est de même pour la pyridazine. La présence d'un ou plusieurs groupes électrodonneurs est nécessaire, toutefois, la 3-pyridazinone ne peut être ni nitrée, ni halogénée.

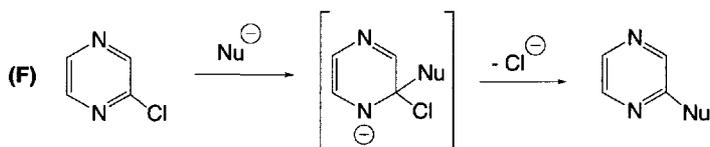
Comme la pyrimidine, la pyrazine et la pyridazine sont plus réactives envers les réactifs nucléophiles que la pyridine. L'addition d'alkyl- ou d'aryllithium conduit à des dérivés dihydro qui, par oxydation, forment des dérivés alkylés ou arylés des hétérocycles aromatiques. Il en est de même des organomagnésiens.

Les pyridazines réagissent en position 3 avec les organolithiens et en position 4 avec les organomagnésiens (E).

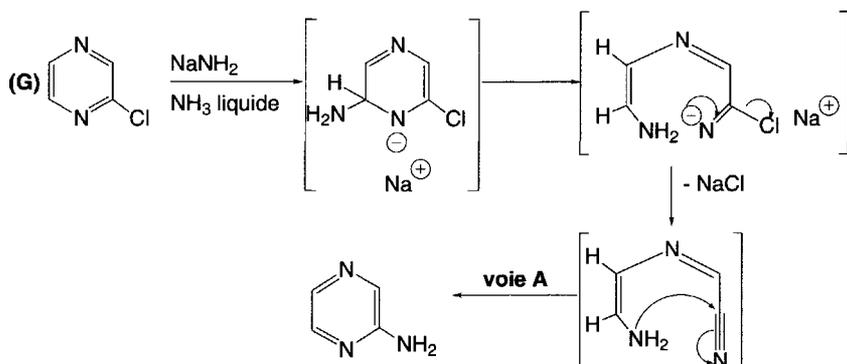
La première partie de la réaction de *Chichibabine* s'effectue assez facilement, mais le passage des dihydro-adduits aux 2-aminopyrazines et 4-aminopyridazines nécessite l'emploi d'un oxydant comme le permanganate de potassium, déjà utilisé pour la pyrimidine (§ 10.2.1.5). Les 2-aminopyrazines sont plus facilement accessibles à partir de dérivés halogénés, par réaction avec l'ammoniac.



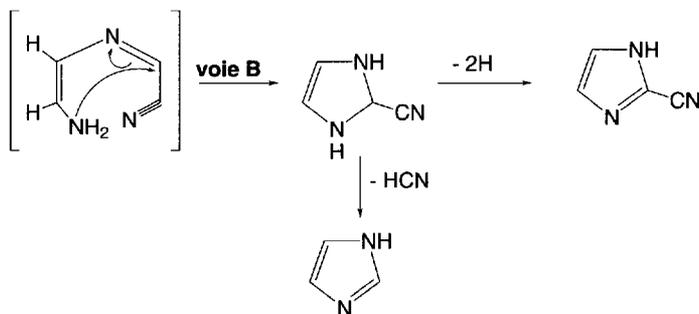
La substitution d'un halogène (chlore, brome et particulièrement le fluor) en position 2 de la pyridazine se fait facilement avec les alcoolates, les thiolates, les ions cyanures, l'ammoniac, les amines et les amides (F) avec les formations respectives d'éthers, de thioéthers, de nitriles, d'amines ou d'amides. Il en est de même pour la pyridazine substituée par un halogène en position 3 ou 6. Lorsque cela est possible, ces réactions sont facilitées par un milieu acide, en raison de l'effet attracteur exercé par le cation qui en résulte.



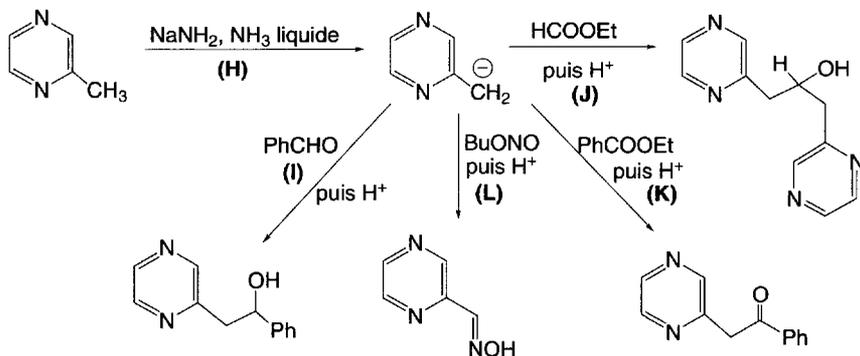
Ces réactions ne sont que rarement le résultat d'une addition-élimination. Ainsi, l'addition de l'amidure de sodium à la 2-chloropyridazine fournit un mélange de 2-aminopyridazine, de 2-cyanoimidazole et d'imidazole (G). Cela suppose une ouverture du cycle. Le mécanisme retenu est constitué par l'addition nucléophile de l'anion amidure, ce qui provoque l'ouverture du cycle, puis par l'élimination de l'ion chlorure avec formation d'un nitrile. Le groupe amino peut ensuite attaquer soit le carbone de la fonction nitrile avec formation de 2-aminopyridazine (**voie A**), soit



attaquer le carbone du groupe imine (**voie B**) ce qui crée un cycle imidazoline, lequel s'aromatise ensuite par perte de deux atomes d'hydrogène en imidazole (mécanisme **ANRORC** : Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure). Il est vraisemblable que l'imidazole non substitué trouvé comme produit de cette réaction soit le résultat de l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique de la 2-cyanoimidazoline.

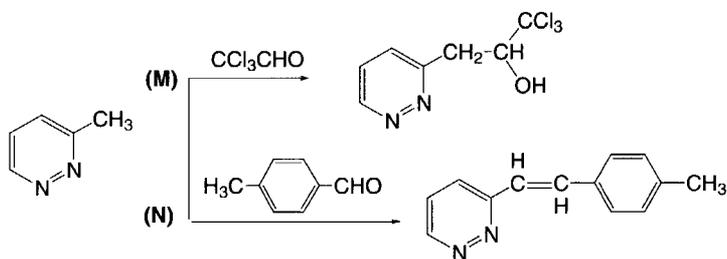


La méthylpyrazine et la 3-méthylpyridazine forment des carbanions par réaction avec l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide (**H**), ou en présence de diisopropylamidure de lithium. Ce carbanion peut réagir avec les cétones, esters, halogénures d'alkyles... en créant de nombreux dérivés. Quelques exemples sont donnés ci-dessous. Le benzaldéhyde conduit à un dérivé d'alcool benzylique (**I**). Le formiate d'éthyle réagit en formant d'abord un dérivé d'acétaldéhyde qui réagit avec un nouveau carbanion pour conduire à un alcool secondaire (**J**). En revanche, le benzoate d'éthyle fournit un dérivé de l'acétophénone (**K**). Le nitrite de *n*butyle réagit en libérant d'abord un dérivé nitrosométhylé qui s'isomérisé en oxime de pyrazinecarboxaldéhyde (**L**).

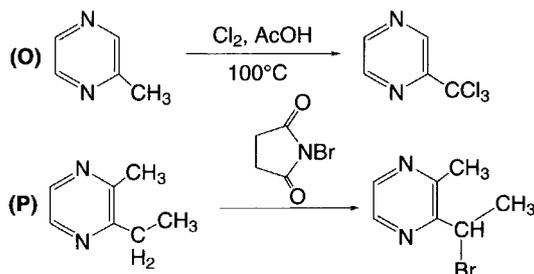


Des réactions de condensations avec le chloral (**M**) ou l'anisaldéhyde (**N**) sont possibles.

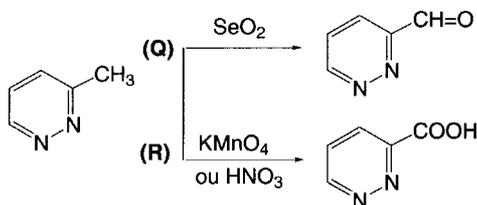
La réaction de *Mannich* a été effectuée.



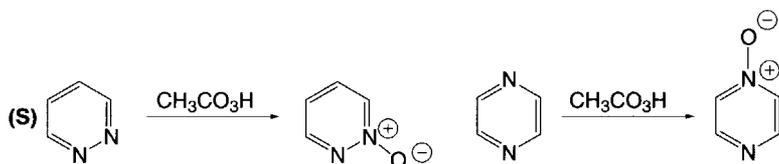
La chloration de la méthylpyrazine par le chlore dans l'acide acétique à 100 °C fournit la trichlorométhylpyrazine (**O**). La 2-éthyl-3-méthylpyrazine forme la 2-bromoéthyl-3-méthylpyrazine par réaction avec le *N*-bromosuccinimide (**P**).



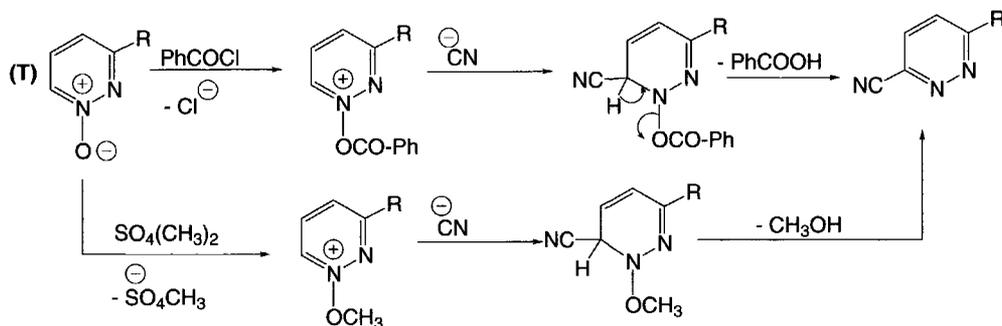
L'oxydation de la 3-méthylpyridazine par l'oxyde de sélénium conduit à la 3-formylpyridazine. L'oxydation des alkylpyridazines par le permanganate de potassium, l'acide chromique ou l'acide nitrique fournit les acides correspondants.



L'action de l'acide peracétique permet d'accéder aux *N*-oxydes correspondants (**S**). La formation de di-*N*-oxydes est possible avec la pyridazine.

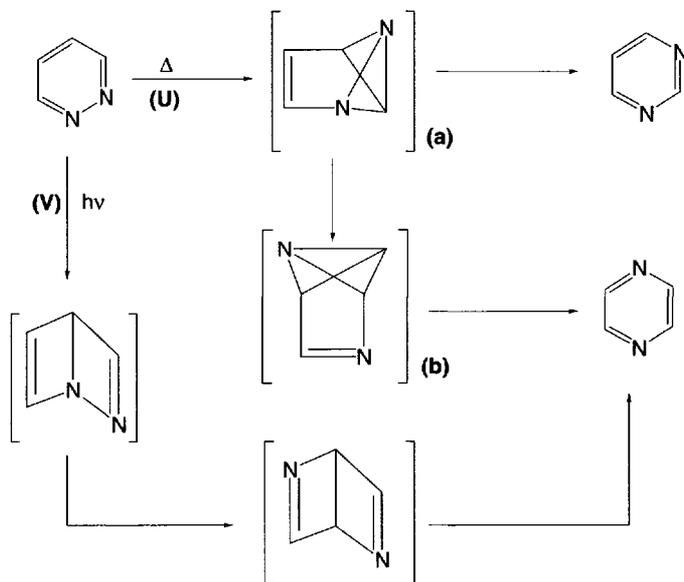


Les pyridazines-1-oxides substitués en position 3 donnent lieu à une réaction de *Reissert*. Le chlorure de benzoyle forme un sel quaternaire qui, en présence d'ions cyanures, est transformé en 3-alkyl-6-cyanopyridazines (**T**). Ce composé résulte aussi de l'action du sulfate de méthyle, puis de l'attaque d'un ion cyanure, suivie de l'élimination d'une molécule d'éthanol.

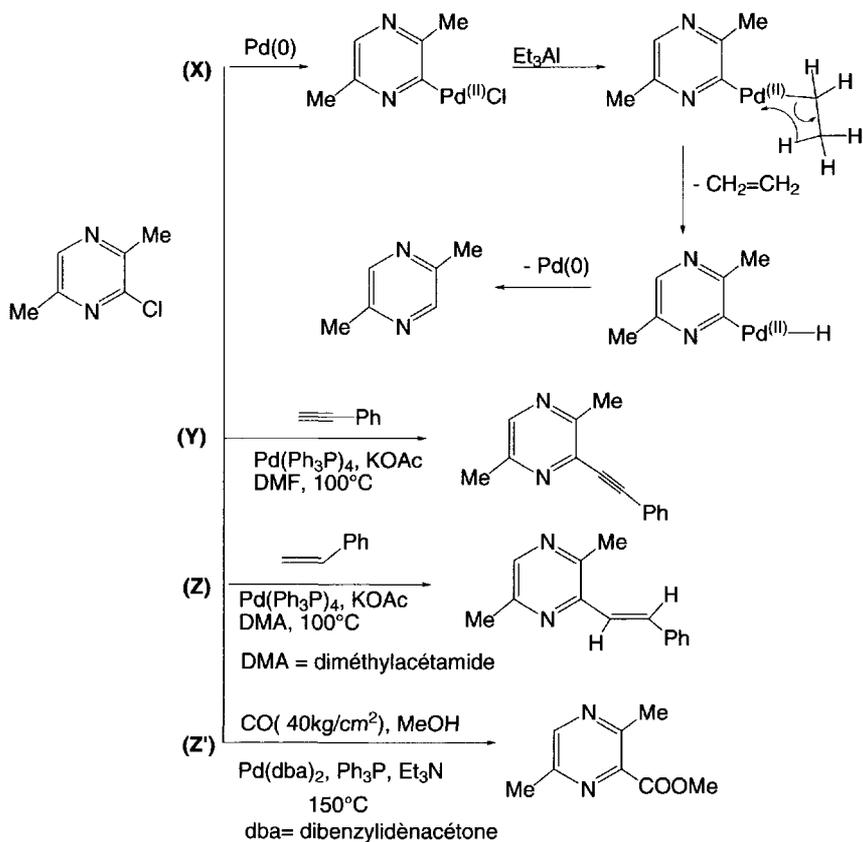
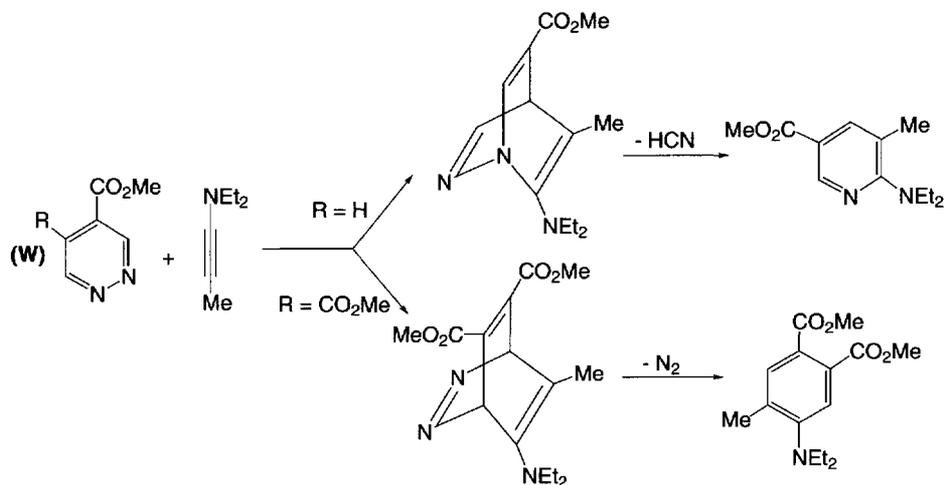


La présence de deux atomes d'azote contigus dans la pyridazine permet des isomérisations thermiques en pyrimidine et/ou pyrazine (**U**). Ces isomérisations se font via des **diazabenzvalènes** (**a** et **b**).

La photolyse des pyridazines conduit à des pyrazines (**V**) via la formation d'intermédiaires de structures proches du benzène de Dewar.



Les esters d'acides pyridazine-4-carboxyliques effectuent des réactions de cycloaddition avec des composés insaturés. Les adduits qui en résultent se transforment ensuite en dérivés de pyridine ou de benzène (**W**) selon la nature du substituant situé en position 5.

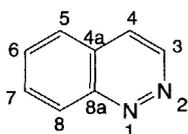


Les réactions faisant intervenir le palladium incluent le retrait d'un atome de chlore de 2-chloro-3,6-diméthylpyrazine par Pd(0). C'est une réaction complexe qui débute par addition oxydative du palladium, se poursuit par une transmétallation en présence de triéthylaluminium, ce qui substitue à l'atome de chlore un groupe éthyle et enfin se termine par une β -élimination d'un ion hydrure et une élimination réductrice (ou réductrice) (X).

Des réactions de *Sonagashira* (Y), de *Heck* (Z), et une carbonylation (Z') ont été réalisées avec le même dérivé chloré.

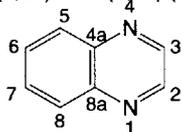
10.2.3 Benzodiazines

Les benzodiazines sont des composés aromatiques. Leurs spectres RMN sont proches de la quinoléine ou de l'isoquinoléine.



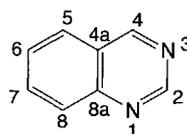
cinnoline

$^1\text{H RMN}$ (ppm): 7,57 (δ_5 , δ_6 , δ_7) 7,73 (δ_4)
8,30 (δ_8) 9,10 (δ_3) (CDCl_3)
 $^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 124,7 (δ_4), 126,8 (δ_{4a})
127,9 (δ_5) 129,5 (δ_8) 132,1 (δ_7)
132,3 (δ_6) 146,1 (δ_3) 151,0 (δ_{8a}) (CDCl_3)
UV λ (nm) (ϵ): 276 (3,45) 308 (3,30)
322 (3,34) 390 (2,40) (cyclohexane)



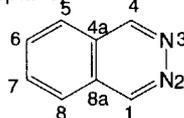
quinoxaline

$^1\text{H RMN}$ (ppm): 7,68 (δ_6 et δ_7) 8,07 (δ_5 et δ_8)
8,74 (δ_2 et δ_3) (CDCl_3)
 $^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 129,8 (δ_5 et δ_8)
129,9 (δ_3 et δ_7) 143,2 (δ_{4a} et δ_{8a}) (CDCl_3)
UV λ (nm) (ϵ): 304 (3,71) 316 (3,78) 339
(2,83) 375 (2,00) (heptane)



quinazoline

$^1\text{H RMN}$ (ppm): 7,58 (δ_6) 7,83 (δ_7) 7,84 (δ_5)
8,01 (δ_8) 9,23 (δ_2) 9,29 (δ_4) (CDCl_3)
 $^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 125,2 (δ_{4a}) 127,4 (δ_5)
127,9 (δ_6) 128,5 (δ_8) 134,1 (δ_7) 150,1 (δ_{8a})
155,7 (δ_4) 160,5 (δ_2) (CDCl_3)
UV λ (nm) (ϵ): 267 (3,45) 299 (3,29) 311 (3,32)
(heptane)



phthalazine

$^1\text{H RMN}$ (ppm): 9,44 (δ_1 et δ_4) (CDCl_3)
 $^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 126,3 (δ_{4a} et δ_{8a})
127,1 (δ_5 et δ_8) 133,2 (δ_3 et δ_7) 152,0 (δ_1 et δ_4)
(CDCl_3)
UV λ (nm) (ϵ): 259 (3,67) 290 (3,00) 303 (2,95)
(cyclohexane)

Les propriétés des benzodiazines sont semblables à celles des diazines.

Les propriétés basiques sont très proches. La pyrazine a un pK_a de 0,65 et la quinoxaline un pK_a de 0,56. En présence d'acides très forts, un dication se forme (pK_a pyrazine : - 5,8, pK_a quinoxaline : - 5,52). La quinazoline est d'abord quaternisée à N-3 et la cinnoline à N-2.

Le pKa de la cinnoline est de 2,6, celui de la phthalazine de 3,5, et celui de la quinazoline, de 3,3 (pKa de la pyrimidine : 1,10).

Les réactions avec des réactifs électrophiles sont orientées sur le cycle benzénique. Elles sont difficiles et peu utilisées. La quinazoline est nitrée en position 6 par le mélange acide nitrique-oléum (avec formation intermédiaire du dication) (**A**).

La présence de substituants électrodonneurs (+I ou +M) facilite ces réactions : la 2-(1*H*)-quinoxalizinone est nitrée dans l'acide acétique en position 7 (**B**). En présence du mélange acide nitrique-oléum, la quinoxaline est nitrée en position 5, à 90 °C durant 24 h, avec un rendement de 1,5 %, à côté de 5,6-dinitroquinoxaline (24 %) (**C**). De même, la cinnoline est nitrée en position 5 (33 %) et 8 (28 %) (**D**), et la phthalazine, en position 5, avec la 5-nitrophthalazin-1(2*H*)-one comme produit secondaire (**E**).

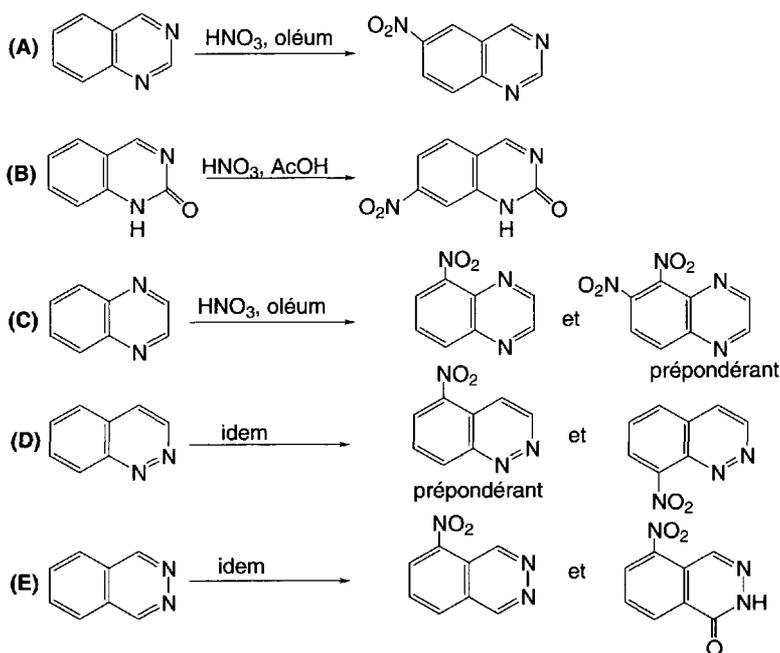
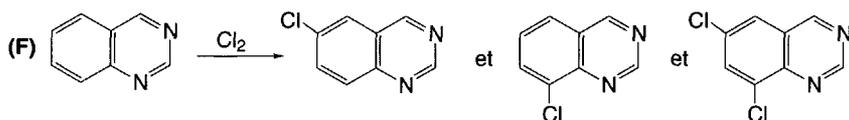
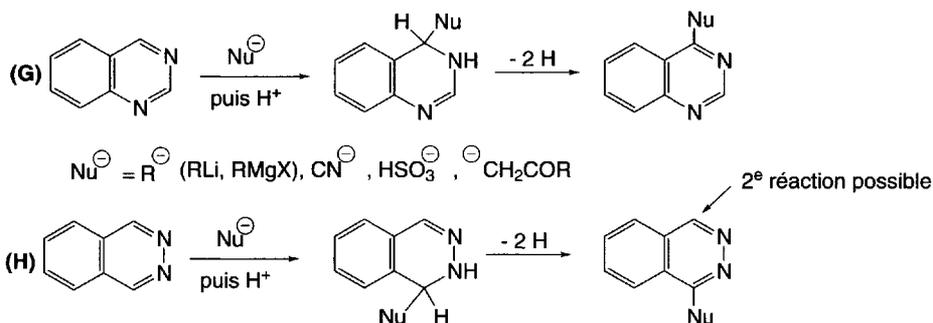


Schéma (10.36)

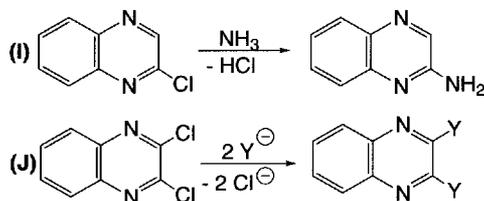
La chloration de la quinazoline conduit à un mélange de dérivés chlorés en position 6 ou 8, et dichloré en positions 6 et 8 (**F**).



Les réactions avec les agents nucléophiles sont plus faciles que celles effectuées avec les réactifs électrophiles. Des dérivés dihydro sont d'abord formés avant de s'auto-oxyder en composés aromatiques. Par exemple, la quinazoline est attaquée en position 4 (G) et la phthalazine en position 1 (H) par les organolithiens, organomagnésiens, ion cyanure, ion bisulfite, énolates... La réaction de *Chichibabine* est possible avec les benzodiazines, mais les dérivés amino sont le plus souvent préparés par réaction des composés halogénés avec l'ammoniac ou ses dérivés.

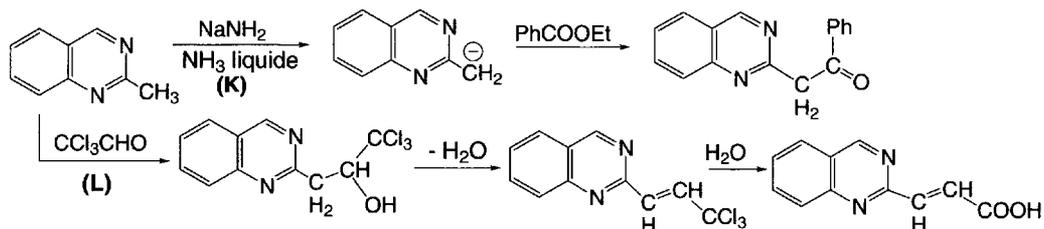


Les 2-haloquinoxalines (I) sont plus réactives que les 2-halopyrazines, elles-mêmes plus réactives que les 2-halopyridines envers les réactifs nucléophiles (ammoniac et amines, alcoolates, azidures, hydrazines, sulfures, cyanures...). Les deux halogènes des 2,3-dihaloquinoxalines sont actifs et remplaçables (J).

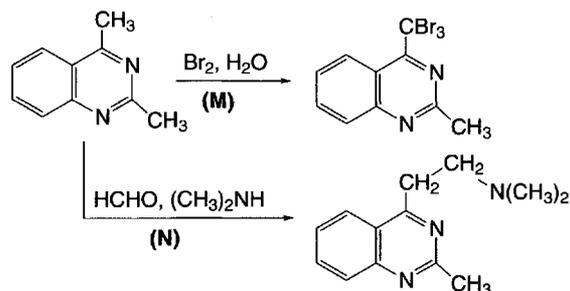


Les 2-méthylquinoxalines réagissent avec l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide pour donner des carbanions dont la réactivité est proche de ceux dérivés des méthylpyrazines (K).

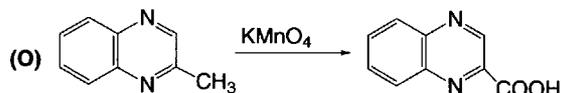
La 2-méthylquinazoline réagit avec le chloral pour former un composé qui, par élimination d'une molécule d'eau, puis hydrolyse, fournit l'acide 3-(quinazolin-2'-yl)acrylique (L).



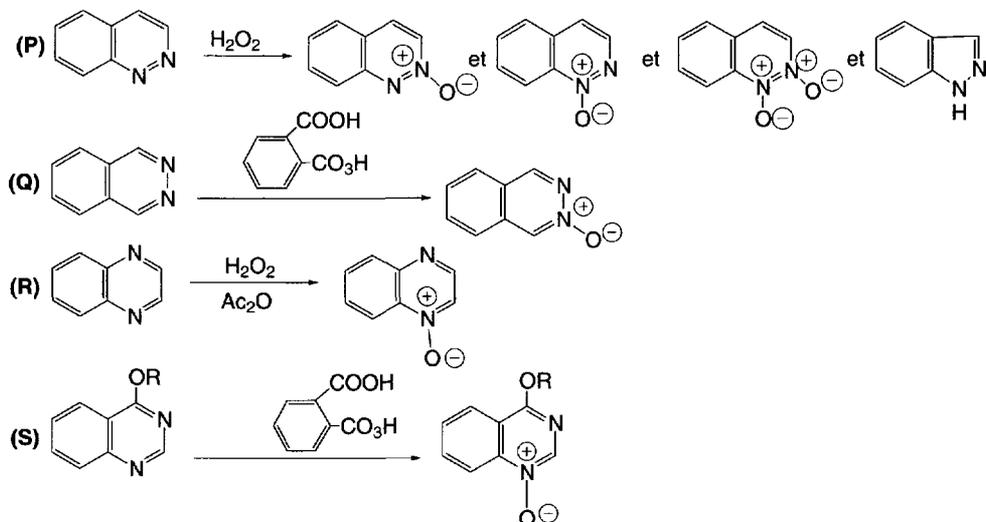
La 2,4-diméthylquinazoline réagit avec le brome dans l'eau en position 4 ce qui fournit la 2-méthyl-4-tribromométhylquinazoline (**M**). Cette plus grande réactivité du groupe méthyle en position 4 permet la réaction de *Mannich*. Ainsi, la 2,4-diméthylquinazoline réagit avec le formol et la diméthylamine pour former un groupe diméthylaminoéthyle en position 4 (**N**). En revanche, il n'y a pas de réaction avec la 2-méthylquinazoline.



Les groupes méthyles des méthylbenzodiazines sont oxydés par le permanganate de potassium en conditions douces, les acides carboxyliques correspondants en sont le résultat (**O**).



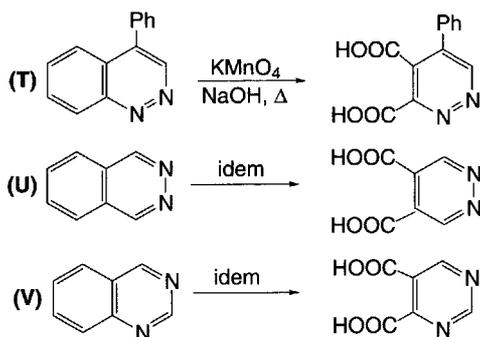
L'oxydation par le peroxyde d'hydrogène conduit à des *N*-oxydes. La cinnoline est oxydée en cinnoline 1-oxyde (26 %), cinnoline 2-oxyde (50 %), cinnoline 1,2-dioxyde (0,3 %) et indazole (3 %) (**P**). La *N*-oxydation par l'acide monoperoxyphthalique de la phthalazine produit seulement la phthalazine 2-oxyde avec un bon rendement (**Q**).



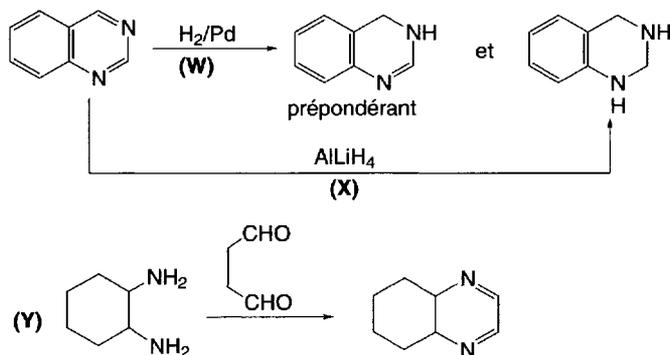
La quinoxaline est transformée en *N*-oxyde par action du peroxyde d'hydrogène dans l'anhydride acétique (**R**) ou par celle de l'acide monoperoxyphthalique, entre autres.

Peu de quinazolines-*N*-oxydes ont été préparés par une oxydation directe, toutefois, les 4-alcoxyquinazolines forment des 1-oxydes par action d'acide peroxyphthalique dans l'éther (**S**).

L'oxydation des benzodiazines par le permanganate de potassium à chaud conduit à l'ouverture du cycle benzénique. Ainsi, la 4-phénylcinnoline est oxydée en acide 5-phénylpyridazine-3,4-dicarboxylique (**T**). La phthalazine, dans les mêmes conditions, forme l'acide pyridazine-4,5-dicarboxylique (**U**). La quinazoline est oxydée en acide pyrimidine-4,5-dicarboxylique (**V**).

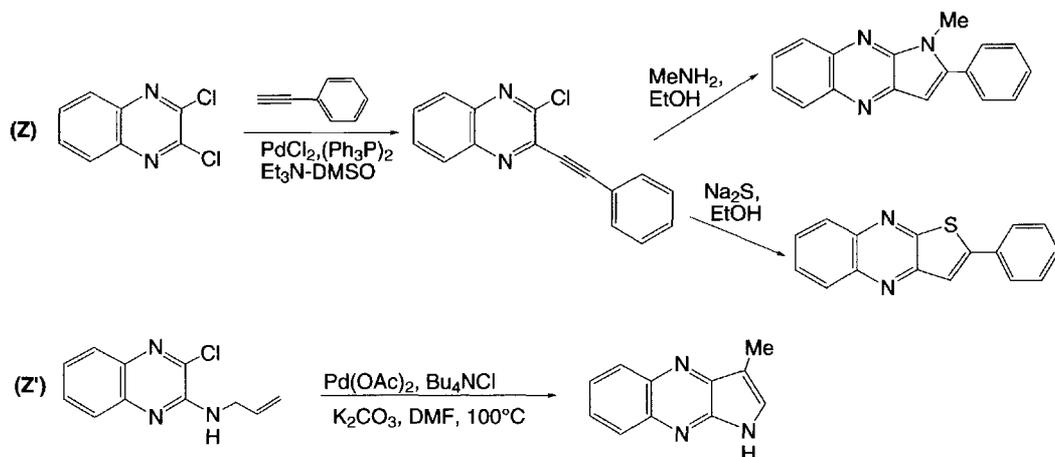


L'hydrogénation des quinazolines fournit le dérivé 3,4-dihydro et, avec difficulté, le dérivé 1,2,3,4-tétrahydro (**W**). Ce dernier est obtenu plus facilement par réduction de la quinazoline par l'amalgame de sodium ou l'hydrure de lithium aluminium (**X**). La quinoxaline est réduite dans les mêmes conditions en dérivé 1,2,3,4-tétrahydro par l'hydrure de lithium aluminium. La 5,6,7,8-tétrahydroquinoxaline n'est obtenue que par synthèse, à partir de 1,2-diaminocyclohexane et de dialdéhyde succinique (**Y**).



Les réactions de couplage avec le palladium ont permis de préparer des structures tricycliques à partir de 2,3-dichloroquinoxalines. Par une réaction de *Sonagashira*, le couplage avec le phénylacétylène conduit à la 2-phényléthynylquinoxaline. La réaction de ce composé avec la méthylamine dans l'éthanol fournit une pyrrolo[2,3-*b*]quinoxaline. L'action du sulfure de sodium dans l'éthanol produit la 2-phénylthiéo[2,3-*b*]quinoxaline (**Z**).

Une réaction intramoléculaire de *Heck* effectuée à partir d'allyl-3-chloroquinoxalin-2-ylamine permet l'accès à la 3-méthylpyrrolo[2,3-*b*]quinoxaline (**Z'**).



10.3 Biochimie, composés naturels

10.3.1 Pyrimidine et quinazoline

Des trois diazines, la pyrimidine est la plus présente dans la nature en raison de sa participation à la structure des bases pyrimidiques comme l'**uracile**, la **thymine** et la **cytosine** issues de l'**acide orotique**. Associées à un ose (ou sucre), elles forment les **nucléosides et nucléotides pyrimidiques**, constituants des **acides nucléiques**. Ils font l'objet du chapitre 12 qui décrit aussi les dérivés correspondants des purines.

La **vitamine B₁** ou **aneurine** qui a été présentée au paragraphe 9.3.2 (thiazole) est aussi un dérivé de 4-amino-2,5-diméthylpyrimidine.

Les autres dérivés naturels de la pyrimidine sont de moindre importance. Toutefois, il faut signaler des antibiotiques comme les **bléomycines A₂** et **B₂**, des alcaloïdes très toxiques comme la **convicine**, l'**isouramil** (§ 13.10.13), la **tétrodotoxine** ou **tari-chatoxine** (§ 13.10.7), des acides α -aminés non protéiques, la **willardiine** et la **lathyrine** ou **tingitanine**.

Bien que les médicaments ne soient pas, pour la plupart, des composés naturels, il est difficile de ne pas citer ici d'une part, ceux dérivés de la pyrimidine comme les **barbiturates** (hypnotiques et somnifères), le **piribédil** (un agoniste dopaminergique utilisé dans la maladie de *Parkinson*), le **5-fluorouracile** (un antitumoral), la **5-fluorocytosine** (un antifongique), le **minoxidil** (un antihypertenseur), la **pyriméthamine** et le **triméthoprim** (antibactériens), et quelques structures nucléosidiques de première importance comme les antiviraux (**zidovudine** ou AZT, **trifluridine**, **iododésoxycytidine**) et, d'autre part, un dérivé de la quinazoline, l'**alfuzosine** (un alphabloquant utilisé en urologie).

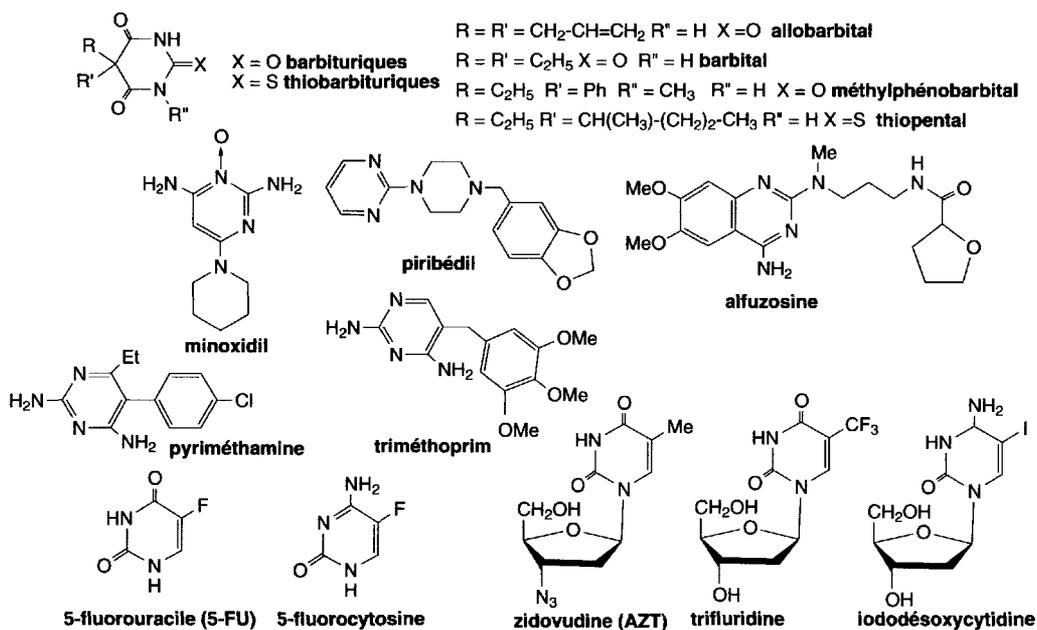


Fig. 10.1

10.3.1.1 Antibiotiques bléomycines A_2 et B_2

Parmi les médicaments anticancéreux de nature glycoprotéique, utilisés en particulier contre des tumeurs de la peau (épithélioma), il existe certains antibiotiques dérivés de la pyrimidine, hydrosolubles, produits par le *Streptomyces verticillus*. Ce sont les **bléomycines**. Parmi les 200 dénombrées, les bléomycines A_2 (55-70 %) et B_2 (25-32 %) sont les principaux composants des produits commerciaux. Elles interviennent en s'intercalant dans les chaînes d'ADN ce qui les dénature et entraîne leur scission : elles empêchent l'incorporation du dTMP, un nucléotide, lors de la synthèse de l'ADN et inhibent les ADN polymérase.

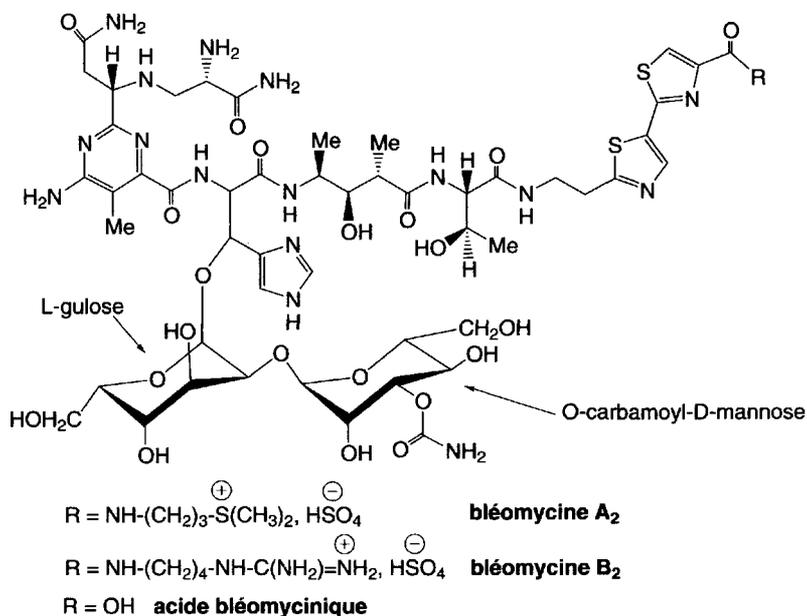


Fig. 10.2

10.3.1.2 Willardiine et lathyrine (ou tingitanine)

Deux acides α -aminés non protéiques dérivent de la pyrimidine : il s'agit de la **willardiine** et de la **lathyrine** ou **tingitanine**, isolés respectivement des graines d'*Acacia willardiana* et de *Lathyrus tingitanus*.

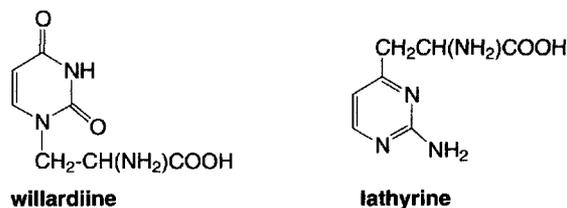


Fig. 10.3

10.3.2 Pyrazine et quinoxaline

Les **alkylpyrazines** et **alcoypyrazines** représentent des groupes de composés très odoriférants. Quelques composés à activité antibiotique dérivés de l'**acide aspergillique**, une pyrazinone, sont connus. Des molécules bicycliques susceptibles de présenter une bioluminescence ont été isolées de diverses plantes.

Peu d'exemples de composés naturels ayant une structure dérivée de la quinoxaline ont été recensés. L'**échinomycine**, un antibiotique, est une exception.

La **pyocyanine** considérée comme un alcaloïde bactérien est un dérivé de la phénazine (§ 13.10.14).

La pipérazine est très souvent rencontrée dans les médicaments et en particulier sur ceux qui agissent sur le système nerveux central et les vermifuges.

10.3.2.1 Alkyl et alcoxypyrazines naturelles

Certaines alkylpyrazines ne sont pas des composés naturels bien qu'ils soient présents dans de nombreux aliments qui ont été cuits ou grillés. Ils se forment par des réactions entre des acides aminés naturels et des carbohydrates ou leurs dérivés de dégradation thermique, mais leurs mécanismes demeurent non élucidés. Ce sont des composés très aromatiques qui ont un rôle important dans le goût de ces aliments. À titre d'exemples, le café grillé contient, outre de la pyrazine non substituée, les dérivés 2,3-, 2,5-, 2,6-diméthylés, 2,3,5-triméthylé, 2,3,5,6-tétraméthylé, 2-éthyl-6-méthylé, des 2-vinyl- et 2-méthyl-6-vinylpyrazines (**I-VIII**). De nombreux composés odoriférants présents dans les aliments sont des 3-alkyl-2-méthoxypyrazines (**IX**). Des substances analogues ont été extraites des petits pois. Les alcoxypyrazines ont un goût très puissant comme la 2-méthoxy-3-isobutylpyrazine (**X**) présente dans l'huile extraite du poivre.

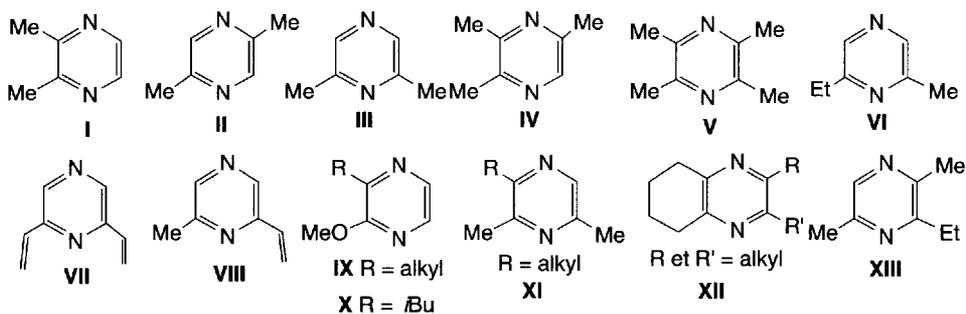


Fig. 10.4

Quelques insectes sécrètent des substances très odoriférantes dérivées de pyrazines, comme certaines fourmis qui libèrent des 2-alkyl-3,5-diméthylpyrazines (**XI**), à odeur de cacao, lorsqu'elles sont dérangées. Le castor produit des 2,3-dialkyl-5,6,7,8-tétrahydroquinoxalines (**XII**).

Certaines phéromones sont des polyalkylpyrazines. La 2-éthyl-3,6-diméthylpyrazine est la phéromone d'une fourmi de l'Amérique du Sud (**XIII**).

10.3.2.2 Antibiotiques dérivés de l'acide aspergillique, et échinomycine

L'**acide aspergillique**, un antibiotique libéré par *Aspergillus flavus*, est actif sur les bactéries à Gram + et possède aussi des propriétés hypotensives. C'est une pyrazinone dont la fonction acide hydroxamique est essentielle pour l'activité. Il est biosynthétisé à partir de valine, leucine et isoleucine.

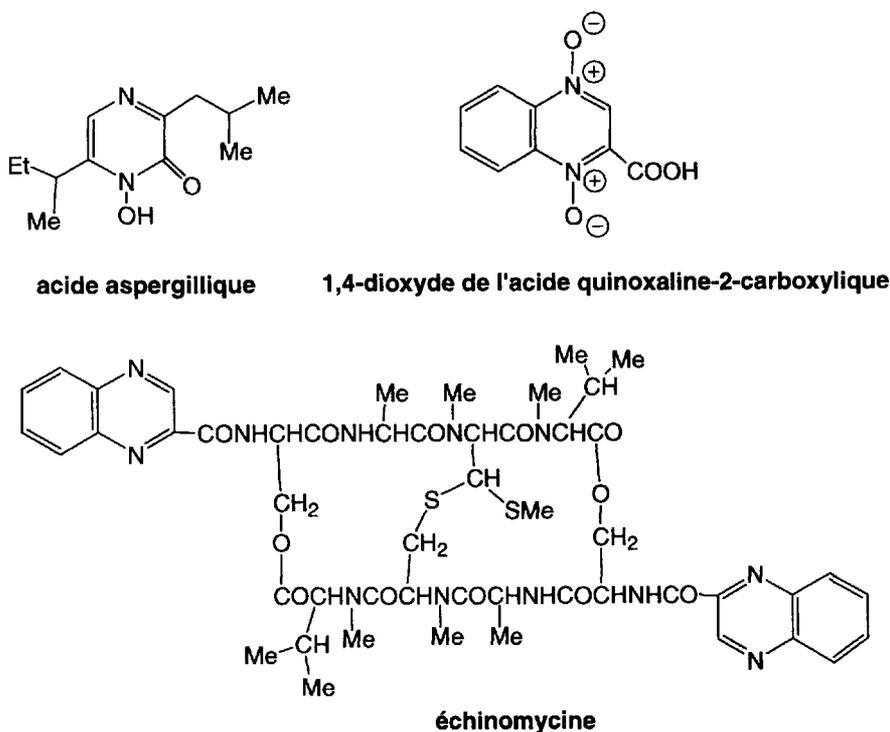


Fig. 10.5

On isole des cultures de *Streptomyces ambrofaciens* le 1,4-dioxyde de l'acide quinoxaline-2-carboxylique qui est un antibiotique.

L'échinomycine est un autre antibiotique très actif sur *Staphylococcus aureus*.

10.3.2.3 Composés bioluminescents

Certaines molécules présentes dans les lucioles et résultant de la fusion d'une pyrazine et d'une imidazolinone (comme le **composé A**) sont susceptibles de devenir bioluminescentes par oxydation catalysée par une enzyme, avec transformation en un dérivé aminopyrazinique (**composé B**).

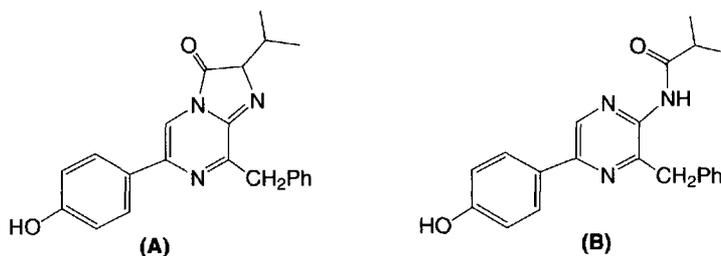


Fig. 10.6

Généralement, ces molécules deviennent chimiluminescentes et émettent une lumière entre 414 et 523 nm lorsqu'elles sont traitées par l'oxygène en milieu basique, à divers pH.

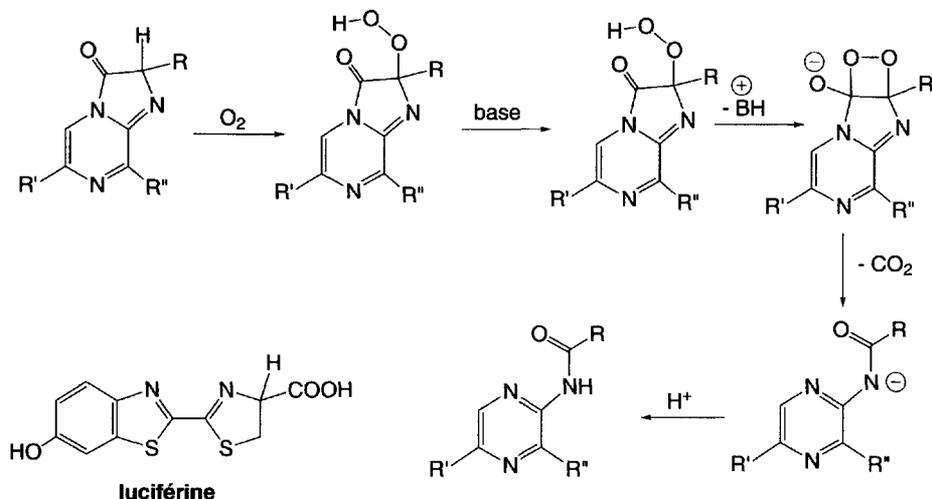


Schéma (10.37)

Que ce soit par action enzymatique ou chimique, le mécanisme impliqué débute par une peroxydation qui conduit à une structure électronique excitée dérivée d'un dioxétane. La libération de lumière correspond à la transformation chimique de ce composé instable en dérivé d'aminopyridazine stable selon un mécanisme complexe. Une réaction de même nature a lieu avec la luciférine. Elle fait intervenir le FAD (§ 11.3.3).

10.3.3 Pyridazine et cinnoline

Peu de pyridazines ou de cinnolines d'origine naturelle ont été trouvées. Toutefois, on peut citer quelques composés antibactériens isolés de *Streptomyces* et dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique.

La pyridazine est présente dans divers herbicides et des anthelminthiques de synthèse.

11. Purines et ptéridines

11.1 Synthèses

11.1.1 Purines

11.1.1.1 *Synthèses n'utilisant que des composés acycliques*

11.1.1.2 *Par action de l'acide formique ou de ses dérivés sur les 4,5-diaminopyrimidines ou pyrimidones*

11.1.1.3 *À partir de dérivés de l'acide 5-aminoimidazole-4-carboxylique*

11.1.2 Ptéridines

11.1.2.1 *À partir de dérivés de la pyrimidine*

a. Synthèse de Gabriel-Isay

b. Synthèse de Timmis

c. Synthèse de Blicke-Pachter

d. Synthèse de Polonovski-Boon

11.1.2.2 *À partir de dérivés de la pyrazine*

11.1.2.3 *À partir d'oximinoaldéhyde (ou cétone), l' α -aminocyanacétate d'éthyle (ou aminomalononitrile) et la guanidine*

11.1.2.4 *À partir de purines*

11.1.3 Alloxazines et isalloxazines (isalloxazines ou flavines)

11.2 Propriétés chimiques

11.2.1 Purines

11.2.1.1 *Aromaticité, tautomérie, caractère amphotère*

11.2.1.2 *N-alkylation*

11.2.1.3 *N-acylation*

11.2.1.4 *N-oxydes*

11.2.1.5 *Action des réactifs électrophiles*

- 11.2.1.6 Action des réactifs nucléophiles
- 11.2.1.7 Dérivés C-lithiés
- 11.2.1.8 Oxydation et réduction
- 11.2.1.9 Réarrangement de Dimroth
- 11.2.1.10 Réactions radicalaires

11.2.2 Ptéridines

- 11.2.2.1 Caractère amphotère, réactions d'addition, tautoméries des dérivés hydroxy, mercapto et amino
- 11.2.2.2 Réactions avec des réactifs électrophiles
- 11.2.2.3 Réactions avec des réactifs nucléophiles
- 11.2.2.4 Alkylation et acylation
- 11.2.2.5 Propriétés des substituants méthyles
- 11.2.2.6 Réduction et oxydation

11.3 Biochimie, composés naturels (hors nucléosides et alcaloïdes)

11.3.1 Purines

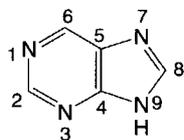
- 11.3.1.1 Cytokinines
- 11.3.1.2 Antibiotiques

11.3.2 Ptéridines

- 11.3.2.1 Pigments colorés
- 11.3.2.2 *Tétrahydrobioptérine*
 - a. Activité biologique
 - b. Biosynthèse
- 11.3.2.3 *Acide folique (F) et ses dérivés dihydro (DHF ou FH₂) et tétrahydro (THF ou FH₄)*
 - a. Activité biologique
 - b. Biosynthèse et activité antibactérienne des sulfonamides

11.3.3 Isoalloxazines

- Riboflavine (vitamine B₂) et coenzyme FAD ou FADH₂*
 - a. Structure et fonctions
 - b. Synthèse



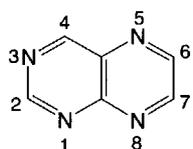
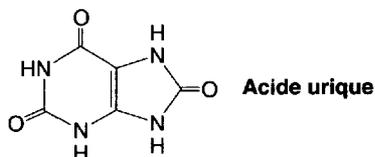
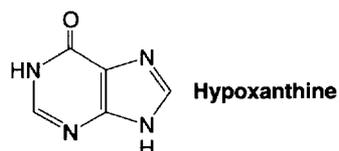
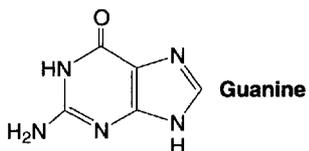
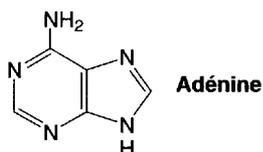
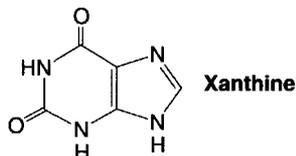
9H-Purine C₅H₄N₄ M = 120,11

F = 216,5°C

¹H RMN (ppm): 8,68 (δ₈) 8,99 (δ₂) 9,19 (δ₆) (DMSO-d₆)

¹³C RMN (ppm): 130,5 (δ₅) 145,5 (δ₆) 146,1 (δ₈) 152,1

(δ₂) 154,8 (δ₄) (DMSO-d₆)

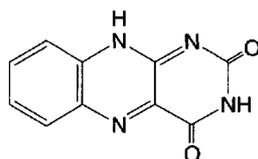
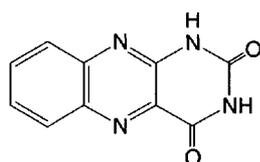
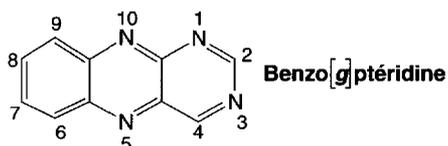
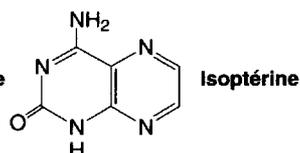
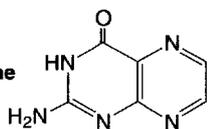
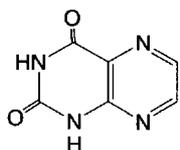


Ptéridine C₆H₄N₄ M = 132,12

¹H RMN (ppm): 9,15 (δ₆) 9,33 (δ₇) 9,65 (δ₂) 9,80 (δ₄) (CDCl₃)

¹³C RMN (ppm): 135,3 (δ₁₀) 148,4 (δ₆) 153,0 (δ₇) 154,4 (δ₉)

159,2 (δ₂) 164,1 (δ₄) (CDCl₃)



11.1 Synthèses

11.1.1 Purines

11.1.1.1 Synthèses n'utilisant que des composés acycliques

La purine et ses dérivés biologiques font partie des molécules qui ont sans doute existé dans la période prébiotique, avant l'apparition de la vie sur la Terre. Elles se sont donc constituées à partir de molécules très simples présentes à cette époque. Ainsi, le chauffage d'acide cyanhydrique et d'ammoniac permet l'accès à l'**adénine** (A).

Le formamide, qui peut être formé à partir d'ammoniac et d'acide formique, conduit, par chauffage, à la purine (B).

L'adénine est aussi obtenue par déshydratation de molécules de formamide par l'oxychlorure de phosphore (C).

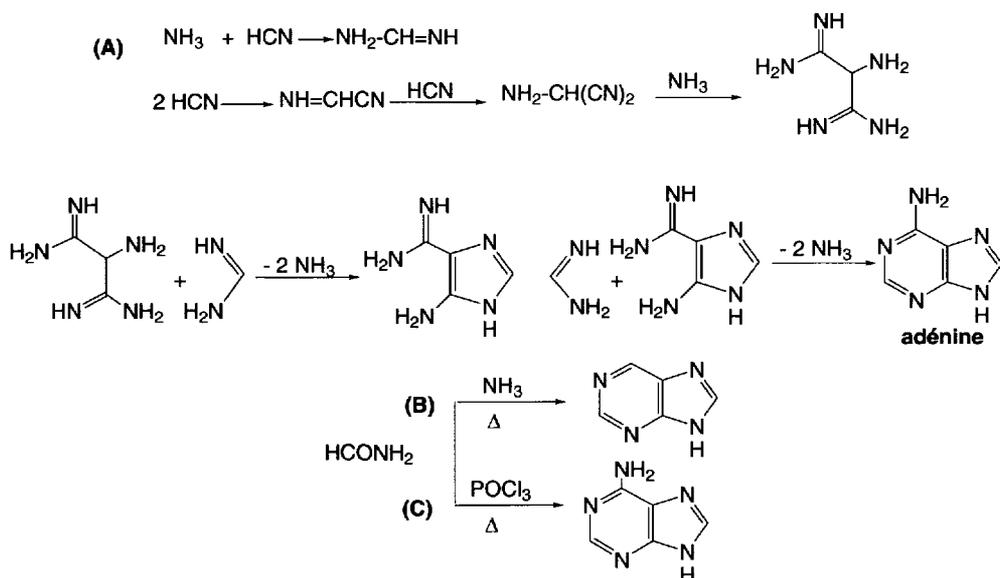
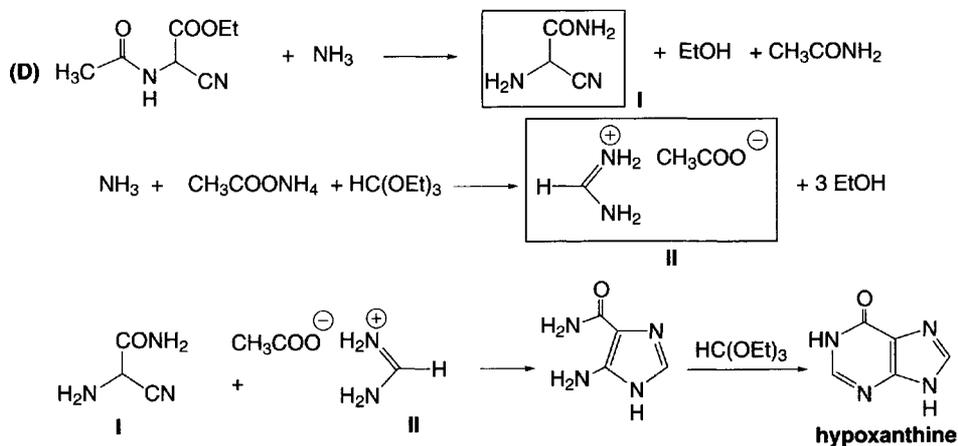


Schéma (11.1)

L'**hypoxanthine** peut être facilement synthétisée par chauffage d'un mélange d'ammoniac, d'acétate d'ammonium, d'orthoformiate d'éthyle et de cyanacétate d'éthyle (D). Dans cette réaction, le cyanacétate est transformé en aminocyanacétamide, en présence d'ammoniac (**composé I**). Les trois premiers réactifs libèrent de l'acétate de formamidine (**composé II**). La réaction de l'acétate de formamidine et de l'aminocyanacétamide fournit un dérivé d'imidazole qui, en présence d'orthoformiate d'éthyle, est cyclisé en hypoxanthine.



11.1.1.2 Par action de l'acide formique ou de ses dérivés sur les 4,5-diaminopyrimidines ou pyrimidones

L'action de l'acide formique sur les 4,5-diaminopyrimidines (**synthèse de Traube**) est la méthode la plus utilisée au laboratoire. Les 4,5-diaminopyrimidines sont formées par nitrosation des aminopyrimidines et réduction du dérivé nitrosé (A), ou par action des sels de diazonium (B) suivie de la réduction du diazoïque par le zinc et l'acide acétique.

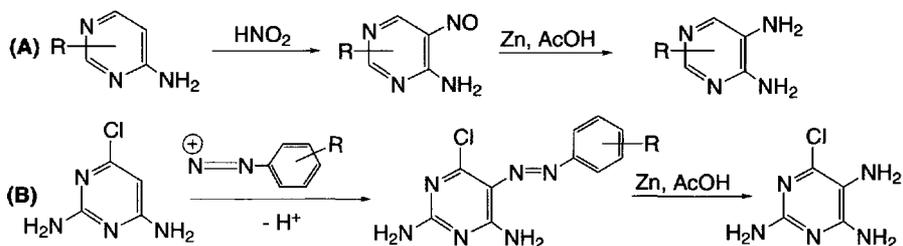
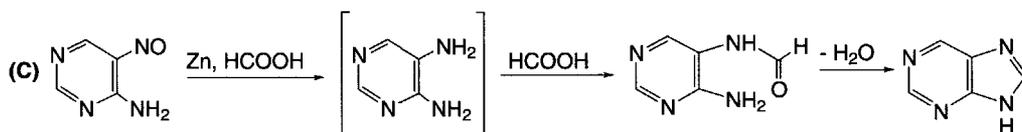
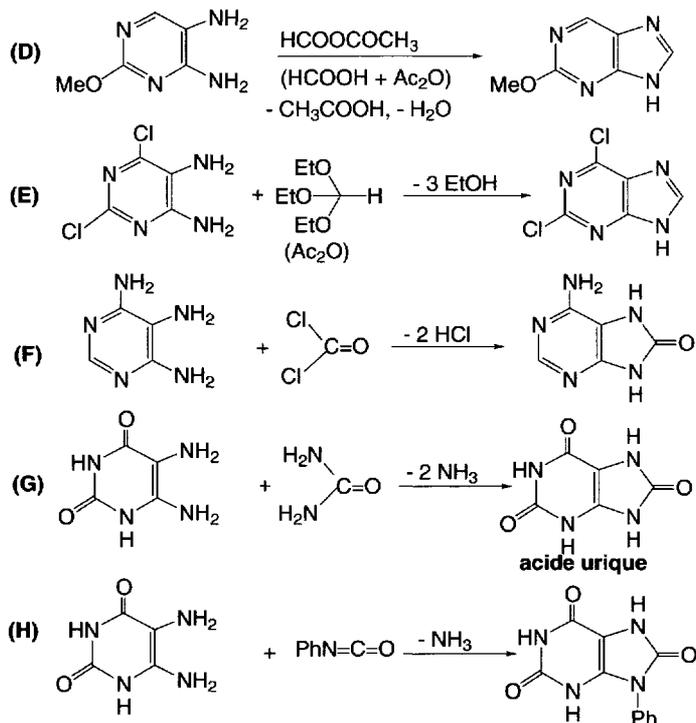


Schéma (11.2)

La purine peut être synthétisée en une seule étape à partir de la 4-amino-5-nitrosopyrimidine par action de l'acide formique et du zinc (réduction, formylation et cyclisation) (C). Dans cette synthèse, il se forme d'abord un dérivé du formamide qui se cyclise ensuite, avec élimination d'une molécule d'eau.

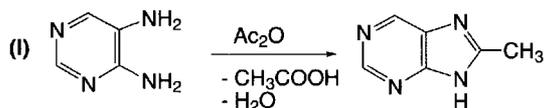


L'acide formique (seul ou activé par la présence d'anhydride acétique) (**D**) peut être remplacé par ses dérivés : orthoformiates (activé par la présence d'anhydride acétique) (**E**), chloroformiates, acide dithioformique, formamide, formamidine, phosgène (**F**), thiophosgène, urée (**G**), thiourée, isocyanate (**H**), et aussi le réactif de *Vilsmeier-Haack* (DMF et POCl_3). Ces réactions conduisent à des purines substituées ou non, en position 8, à la pyrimidine ou à la pyrimidone, selon les réactifs de départ. Dans de nombreuses synthèses, il est préférable d'isoler le produit intermédiaire avant de le cycliser par déshydratation.



La préparation d'un dérivé acylamino en position 5 est très utilisée pour préparer des purines substituées en position 8, mais la réaction est plus difficile qu'en présence d'acide formique.

Un moyen simple de préparer la 8-méthylpurine est de chauffer la 4,5-diaminopyrimidine avec l'anhydride acétique (**I**).



11.1.1.3 À partir de dérivés de l'acide 5-aminoimidazole-4-carboxylique

Les dérivés de l'acide 5-aminoimidazole-4-carboxylique, substitués ou non en position 1 par un groupe alkyle, sont très souvent utilisés au laboratoire pour la synthèse de dérivés de purine. Les amides de ces acides réagissent avec l'acide formique pour conduire respectivement aux purin-6(1*H*)-ones (**A**), ou à leurs dérivés substitués en position 9.

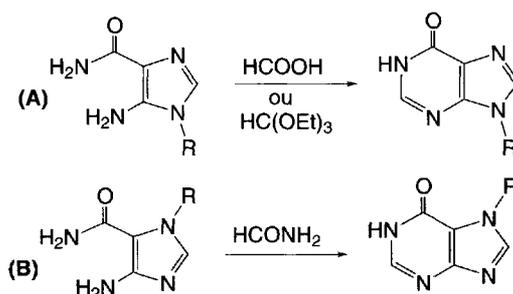
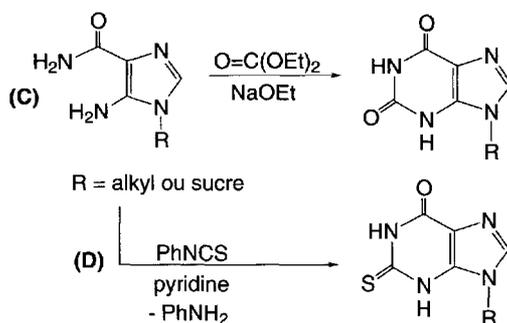


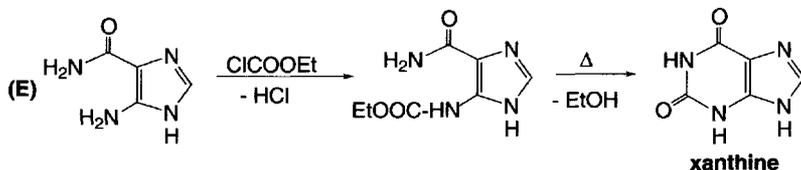
Schéma (11.3)

L'amide de l'acide 4-aminoimidazole-5-carboxylique ou ses dérivés substitués en position 1 peut réagir aussi avec le carbonate d'éthyle, l'acide formique et ses esters, les orthoformiates, d'autres amides comme le formamide (**B**), l'urée, les isocyanates, les isothiocyanates, les chlorocarbonates, le disulfure de carbone ou le thiophosgène pour former les purines correspondantes ou leurs dérivés substitués en position 7.

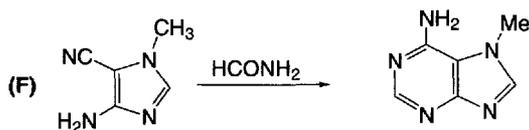
Il est intéressant de remarquer que dans cette réaction utilisant le carbonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium (**C**), ou l'isothiocyanate de phényle (**D**), la présence d'un sucre comme substituant en position 1 de l'imidazole ne représente pas une gêne à la synthèse des purines.



La xanthine peut être préparée par action du chloroformiate d'éthyle sur le 5-aminoimidazole-4-carboxamide, suivie du chauffage du carbamate qui en résulte (E).



Par chauffage, le 4-amino-1-méthylimidazole-5-carbonitrile réagit avec le formamide, pour donner un dérivé méthylé en position 7 de l'adénine (F).



11.1.2 Ptéridines

11.1.2.1 À partir de dérivés de la pyrimidine

a. Synthèse de Gabriel-Isay

La plus ancienne méthode connue est la **synthèse de Gabriel-Isay**. Elle consiste à faire réagir la 4,5-diaminopyrimidine avec des composés 1,2-dicarbonylés.

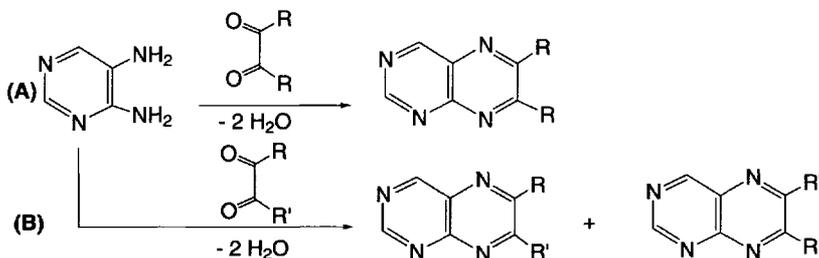
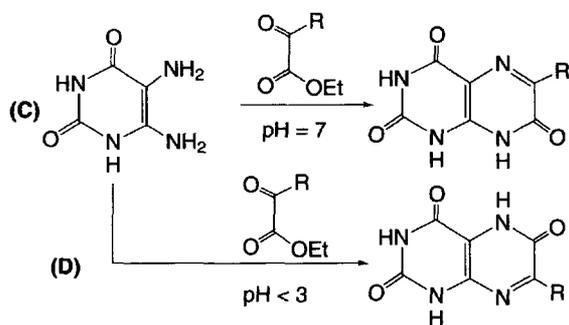


Schéma (11.4)

Avec le glyoxal, les dicétones symétriques et les dérivés de l'acide oxalique, un seul composé est formé (A). En revanche, avec les composés dicarbonylés dissymétriques, c'est un mélange d'isomères souvent difficiles à séparer qui est obtenu (B). En faisant varier le pH du milieu réactionnel, il est possible d'orienter la réaction vers un isomère particulier. Dans le cas du 5,6-diaminouracile, la réaction avec des α -cétoacides ou esters, en milieu neutre ou faiblement acide, est orientée vers la synthèse de ptéridin-7-ones (C), tandis qu'en milieu fortement acide, ce sont les ptéridin-6-ones qui sont obtenues (D).



b. Synthèse de Timmis

Afin d'éviter les problèmes liés à la formation d'isomères qui résultent de l'application de la méthode de *Gabriel-Isay*, un groupe amino de la diaminopyrimidine a été remplacé par un groupe nitroso, ce qui permet d'orienter la première partie de la réaction. C'est la **synthèse de Timmis**. Elle s'effectue à partir de 6-amino-5-nitrosopyrimidine, par condensation avec des cétones, aldéhydes, nitriles, esters ou halogénures, ayant un méthylène en α de la fonction. Elle permet l'accès à de nombreuses ptéridines. Quelques exemples de ces réactions sont présentés dans le schéma 11.5. La 6-amino-1,3-diméthyl-5-nitrosopyrimidine réagit avec l'acétophénone pour former la 1,3-diméthyl-7-phényllumazine (A). La même réaction effectuée avec le phényléthanal fournit l'isomère correspondant avec le groupe phényle en position 6 (B). Une réaction semblable peut être réalisée avec le phénylacétonitrile (C).

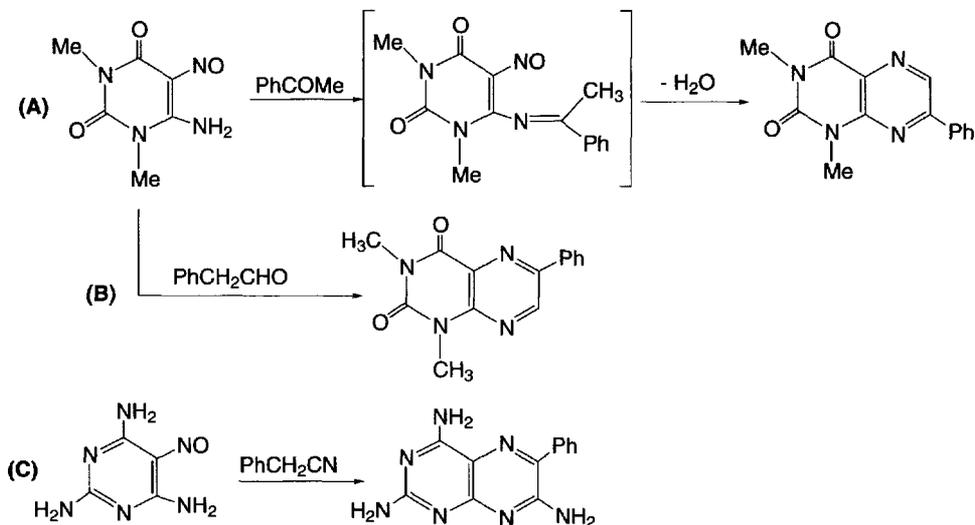
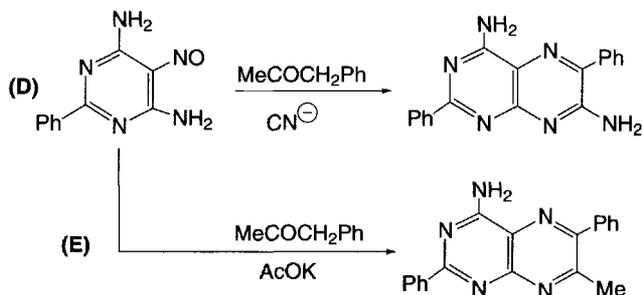


Schéma (11.5)

Une variante de cette synthèse consiste à effectuer la condensation en présence d'ions cyanures. Dans ce cas, le résultat de la réaction est différent (**réaction de Pachter**). Le mécanisme impliqué est encore sujet à discussions. Ainsi, la réaction de la benzylméthylcétone avec la 4,6-diamino-5-nitroso-2-phénylpyrimidine conduit à la 4,7-diamino-2,6-diphénylptéridine, en présence d'ions cyanures (**D**), et à la 4-amino-7-méthyl-2,6-diphénylptéridine, en présence d'acétate de potassium (**E**).



c. Synthèse de Blicke-Pachter

La **synthèse de Blicke-Pachter** consiste à préparer un aminonitrile à partir de 5,6-diaminopyrimidine ou ses dérivés, par action d'un mélange d'aldéhyde et d'acide cyanhydrique, puis à le cycliser en présence d'alcoolate. L'oxydation par le peroxyde d'hydrogène fournit la 7-aminoptéridine ou ses dérivés.

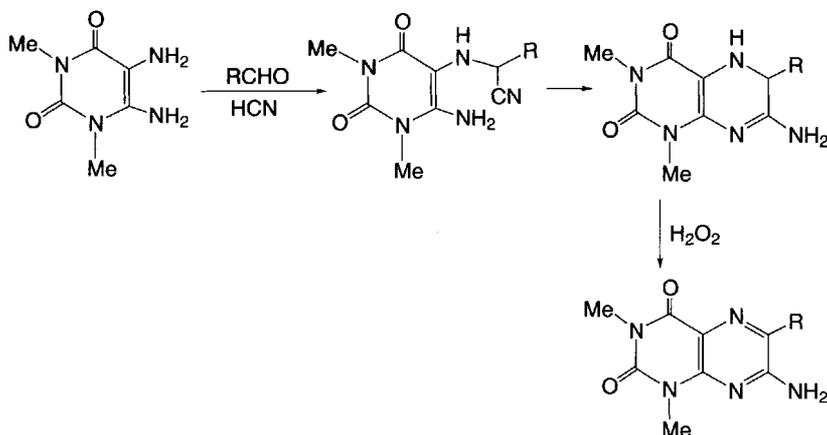


Schéma (11.6)

d. Synthèse de Polonovski-Boon

La substitution nucléophile de 6-chloro-5-nitropyrimidines ou de ses dérivés par des composés α -aminocarbonylés suivie d'une réduction du groupe nitro, permet d'accéder, après cyclisation, aux 7,8-dihydroptéridines (**A**). C'est la **méthode de Polonovski-Boon**.

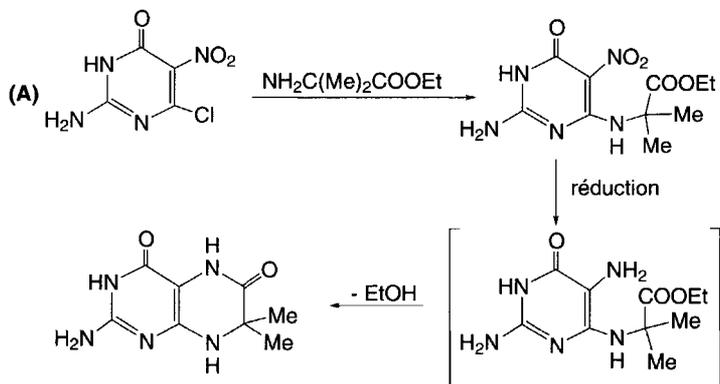
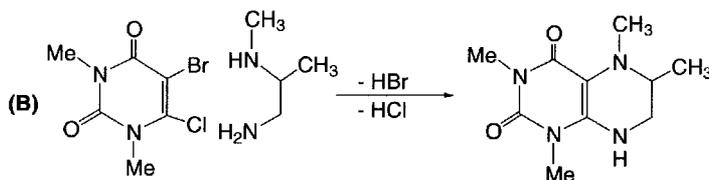


Schéma (11.7)

Le remplacement du groupe nitro par un halogène permet des réactions avec les dérivés de l'éthylènediamine : le 5-bromo-6-chloro-1,3-diméthyluracile réagit avec la 2-méthylamino-*n*propylamine ce qui conduit à la 1,3,5,6-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydroalumazine (B).



11.1.2.2 À partir de dérivés de la pyrazine

Les dérivés de la pyrazine sont moins facilement accessibles que ceux de la pyrimidine. C'est la raison pour laquelle peu de méthodes utilisent cette structure.

La pyrazine-2,3-dicarboxamide, en présence d'hypobromite de potassium, subit une monodégradation d'*Hofmann* avec cyclisation en lumazine (A).

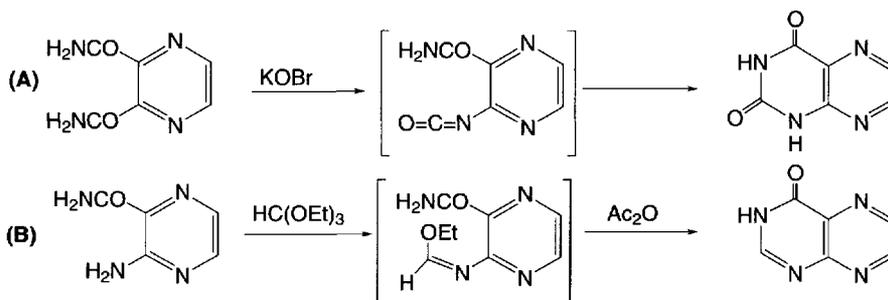


Schéma (11.8)

Les ptéridin-4-ones et 4-thiones peuvent être préparées par actions de l'orthoformiate d'éthyle et de l'anhydride acétique sur le 2-aminopyrazine-3-carboxamide (**B**) ou son analogue soufré.

11.1.2.3 À partir d'oximinoaldéhyde (ou cétone), l' α -aminocyanacétate d'éthyle (ou aminomalononitrile) et la guanidine

La **synthèse de Taylor** consiste à faire réagir un oximinoaldéhyde (ou cétone) avec l' α -aminoacétate d'éthyle (**A**) ou l'aminomalononitrile (**B**) ce qui fournit, respectivement, la 2-amino-3-éthoxycarbonylpyrazine-1-oxyde ou le 2-amino-3-cyanopyrazine-1-oxyde. Par cyclisation avec la guanidine, la ptérin-8-oxyde ou la 2,4-diaminoptéridine 8-oxyde est formée. Leurs réductions conduisent respectivement à une 7,8-dihydroptéridine ou une 7,8-dihydroptéridine.

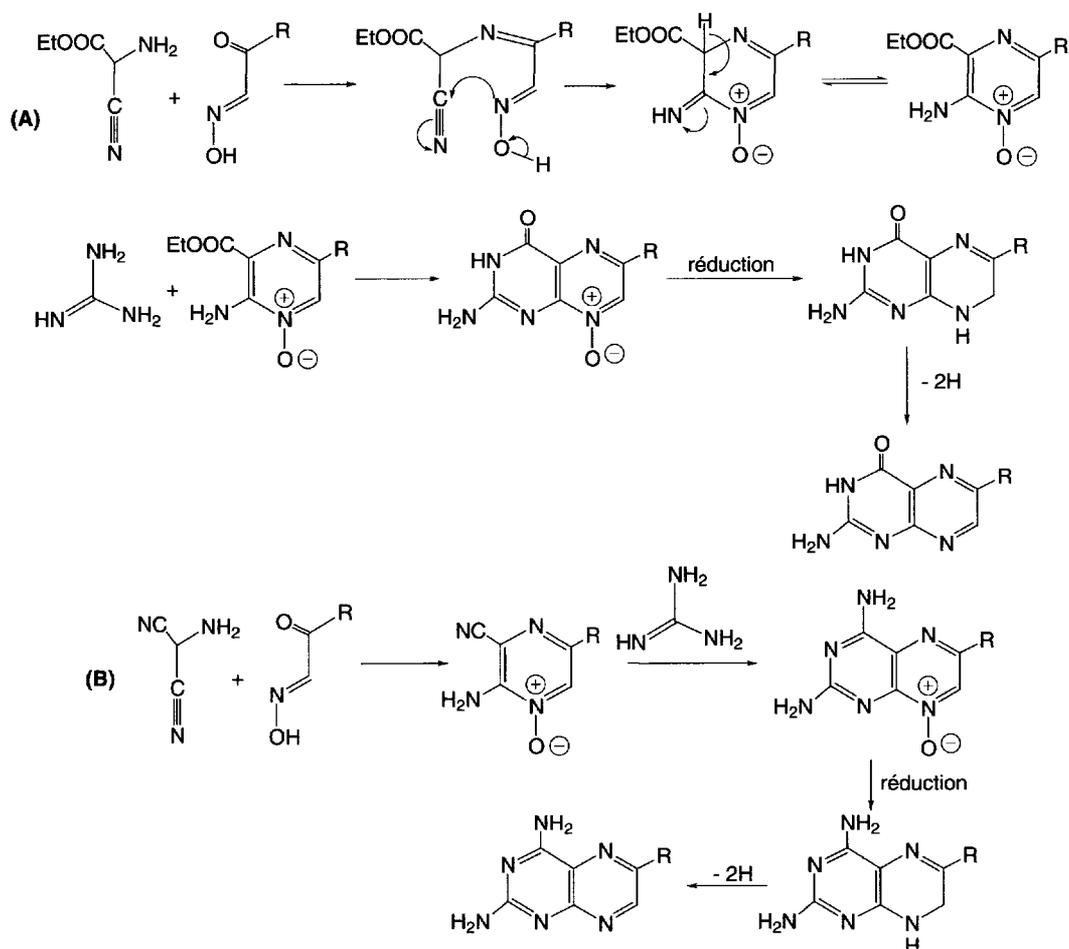


Schéma (11.9)

11.1.2.4 À partir de purines

La 2-hydroxypurine peut subir une ouverture du cycle imidazole par hydrolyse en milieu acide, ce qui permet d'obtenir la 4,5-diaminopyrimidin-2(3*H*)-one. Ce composé fournit un dérivé de ptéridine par réaction avec un composé 1,2-dicarbonylé.

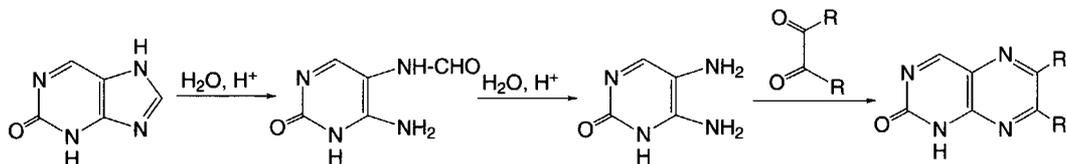


Schéma (11.10)

11.1.3 Alloxazines et isoalloxazines (isoalloxazines ou flavines)

L'alloxazine est le résultat de la cyclocondensation de l'*o*-phénylènediamine (**C**) avec l'alloxane (**méthode de Kühling**). L'alloxane, qui est un produit d'oxydation biologique de l'acide urique, peut être préparé par action de l'urée sur l'acide mésoxalique (ou cétomalonique) (**A**), ou à partir de l'acide barbiturique (**B**), par condensation avec le benzaldéhyde, suivie d'une oxydation par l'anhydride chromique dans l'acide acétique.

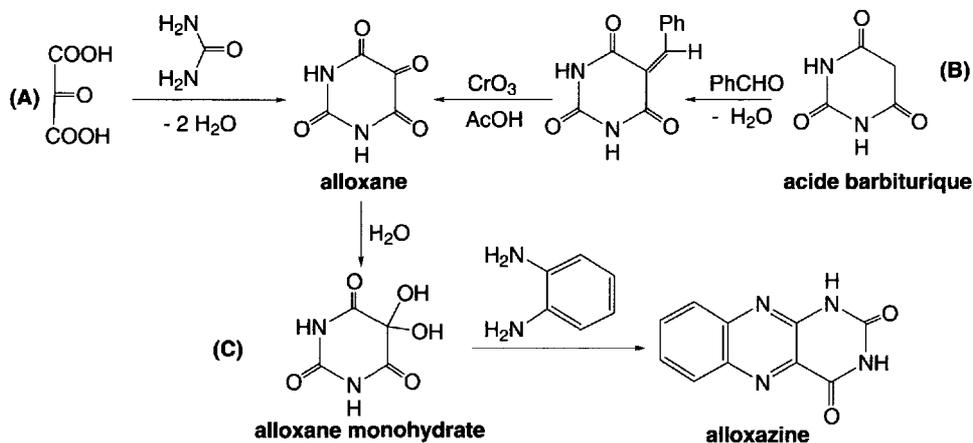
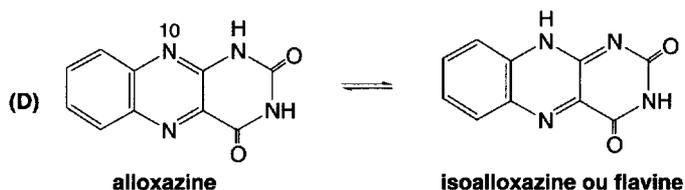


Schéma (11.11)

L'isoalloxazine est la structure tautomère de l'alloxazine (**D**). Elle est stabilisée lorsque l'azote en position 10 est substitué par un groupement, comme dans les composés flaviniques naturels (§ 11.3.3).



11.2 Propriétés chimiques

11.2.1 Purines

11.2.1.1 Aromaticité, tautométrie, caractère amphotère

La purine est un **composé aromatique** constitué d'un hétérocycle π -déficientaire, la pyrimidine, et d'un hétérocycle π -excédentaire, l'imidazole. L'**ensemble a un caractère π -déficientaire**. La délocalisation électronique est donc dirigée de l'imidazole vers la pyrimidine avec la densité électronique la plus faible pour C-8, qui est suivi par C-6 puis C-2 pour la purine non ionisée, ce qui oriente les réactions des réactifs nucléophiles. Bien que sa densité électronique soit la plus faible, C-8 peut être attaqué par des réactifs électrophiles dans la mesure où il existe plusieurs groupes électrodonneurs sur le cycle. Des réactions d'échange H/D et H/T sont effectuées sur C-8 au même titre que le couplage avec des sels de diazonium. Si la purine est sous forme d'anion par perte du proton de NH, le mouvement électronique s'inverse et les réactifs nucléophiles attaquent C-6 puis C-2 et enfin C-8 par ordre de réactivité.

La purine existe sous quatre formes tautomères **I**, **II**, **III**, **IV** en équilibre, si l'on néglige la forme **V** quasi inexistante (A). Elles sont le résultat de la prototropie du proton lié à l'un des quatre atomes d'azote. Il faut y ajouter pour les aminopurines, hydroxypurines et mercaptopurines, respectivement, les tautométries amine-imine (**B**), lactame-lactime (**C**), et thioxo-thiol (**D**).

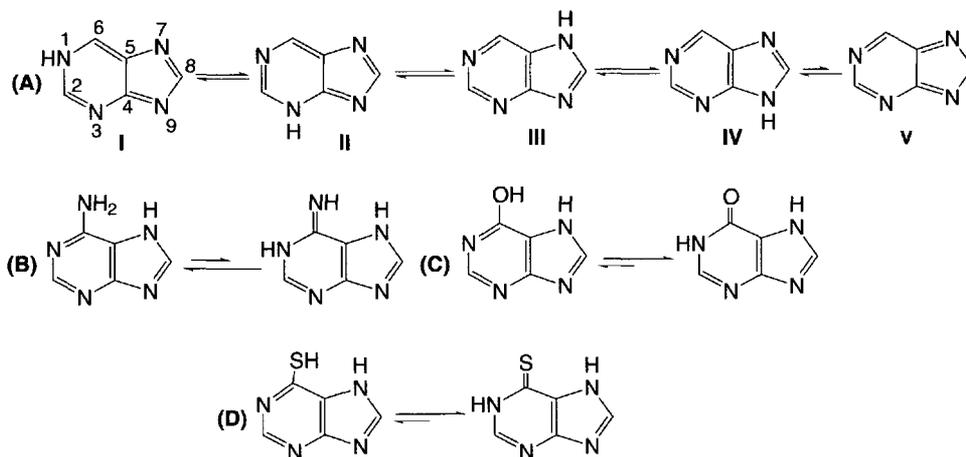


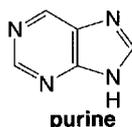
Schéma (11.12)

Les formes tautomères $7H$ (**III**) et $9H$ (**IV**) de la purine sont les plus stables par rapport aux formes tautomères $1H$ (**I**) et $3H$ (**II**) selon l'ordre $9H > 7H > 3H > 1H$, en solution. La $7H$ -purine a un caractère π -déficientaire supérieur à celui de la $9H$ -purine ce qui pourrait expliquer la plus grande présence relative du tautomère $9H$, plus stable,

par rapport au tautomère 7*H*. À l'état cristallin, la forme tautomère 7*H* (**III**) est prépondérante. Les formes tautomères amino, lactame et thioxo sont prépondérantes par rapport aux formes tautomères correspondantes imine, lactime et mercapto.

Ces formes tautomères et leurs aptitudes à créer des liaisons hydrogène avec d'autres hétérocycles pyrimidiques est un des éléments de la structure des acides nucléiques (chapitre 12) et des processus génétiques qui permettent le transfert d'informations pendant la réplication de l'ADN et la transcription des ARN.

Les déplacements chimiques en ^1H RMN et ^{13}C RMN sont proches de ceux observés pour la pyrimidine et l'imidazole.



^1H RMN (ppm): 8,68 (δ_8) 8,99 (δ_2) 9,19 (δ_6) (DMSO- d_6)

^{13}C RMN (ppm): 130,5 (δ_5) 145,5 (δ_6) 146,1 (δ_8) 152,1 (δ_2)

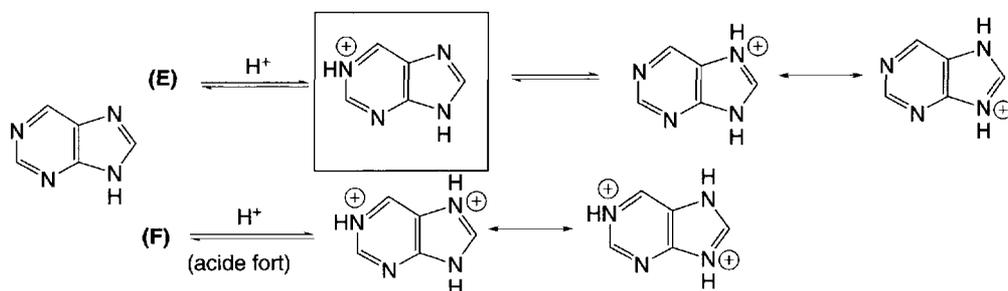
154,8 (δ_4) (DMSO- d_6)

UV (méthanol) λ (nm) (ϵ): 363 (3,88)

Fig. 11.1

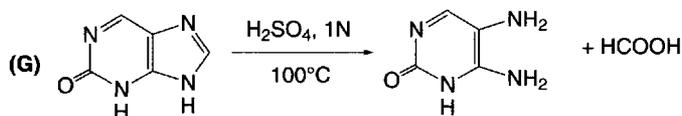
La pyrimidine (pKa basique = 1,31, couple N/NH $^+$) est moins basique que l'imidazole (pKa basique = 7,00). L'association des deux cycles dans la purine conduit à un pKa basique de 2,39.

La protonation s'effectue majoritairement en position 1, mais elle peut s'orienter aussi en position 7 ou 9 (**E**).



En milieu fortement acide, un dication est formé par une protonation complémentaire de l'un des deux atomes d'azote du cycle imidazole (**F**).

L'acide sulfurique 1*N* décompose la purine à 100 °C. Dans les mêmes conditions, la xanthine est stable tandis que la 2-oxopurine est facilement hydrolysée en 4,5-diaminopyrimidin-2-one (**G**).

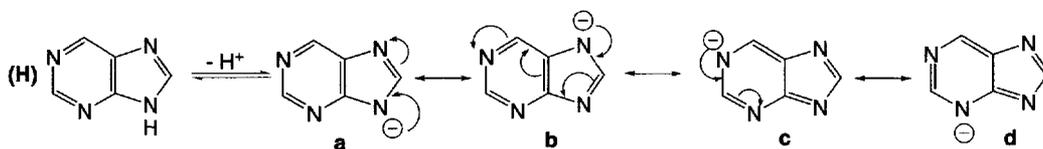


La présence de groupes électrodonneurs, comme le groupe amino, augmente le pKa basique. La substitution du groupe amino par des groupes alkyles n'a pas de grande incidence. Inversement, la présence de groupes électroattracteurs le diminue surtout s'ils substituent le cycle pyrimidique (tableau 11.1).

Tableau 11.1

Y	pKa (basique) N/NH ⁺	pKa (acide) NH/N ⁻
2-NH ₂	3,80	9,93
6-NH ₂	4,25	9,83
8-NH ₂	4,68	9,36
2-NHCH ₃	4,02	10,32
2-Cl	0,69	8,21
8-Cl	1,77	6,02

La purine a une acidité (pKa acide = 8,90, couple NH/N⁻) comparable à celle du phénol (pKa = 9,98, couple Ar-OH/Ar-O⁻). Elle est plus acide que l'imidazole (pKa = 14,20). Il est probable que cette assez forte acidité soit le résultat de la stabilisation de la charge négative, par délocalisation, qui résulte de la déprotonation (H).



Les formes limites **c** et **d** ont de plus faibles contributions à la mésomérie que les formes limites **a** et **b** car, pour leur formation, l'aromaticité du cycle pyrimidine doit être perturbée. Les alkylations en présence de base sont plutôt orientées sur le cycle imidazole.

La présence de groupes électroattracteurs augmente ce caractère acide : 2,6,8-trichloropurine (pKa = 3,96). Les dérivés thioxo (thiols) ont des propriétés acides supérieures à leurs analogues oxygénés : 2-hydroxypurine (pKa = 8,43 et 11,90), 2-mercaptopurine (pKa = 7,15 et 10,40).

11.2.1.2 N-alkylation

L'action du diméthylsulfate dans l'eau ou celle du diazométhane permet la méthylation en position 9 (A). L'iodure de méthyle en excès dans le méthanol fournit l'iodure de 7,9-diméthylpurinium (B).

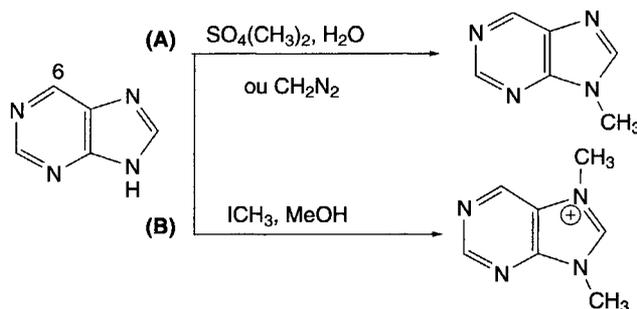
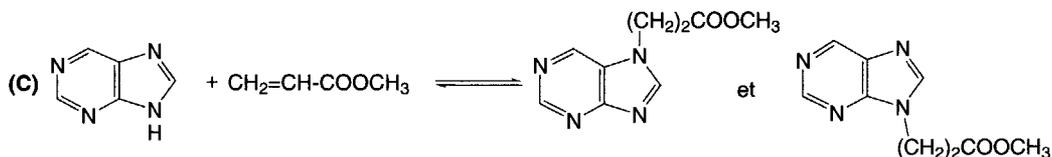


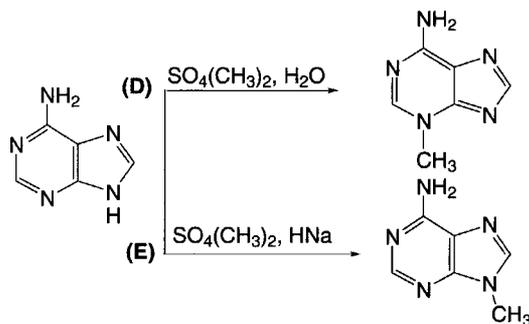
Schéma (11.13)

La présence d'un groupe volumineux en position 6 influe sur l'orientation de l'alkylation et la favorise en position 9 par rapport à celle en position 7.

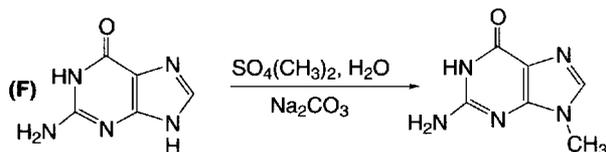
Dans le cas d'une addition de *Michaël*, deux dérivés sont formés, en positions 7 et 9 (C).



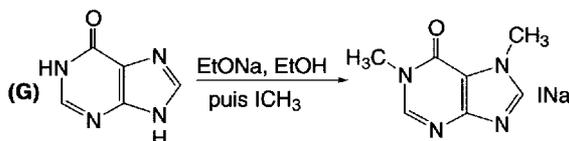
Les dérivés métalliques de purine réagissent avec les dérivés halogénés des sucres en position 7 ou 9 (§ 12.8.1). L'adénine, en milieu aqueux neutre ou dans le diméthylformamide est alkylée en position 3, et à un moindre degré, en positions 1 et 9 par les sulfates d'alkyles (D). En milieu aqueux alcalin, ou en présence d'hydrure de sodium dans un solvant aprotique, l'alkylation est orientée en position 9 (E).



L'alkylation de la guanine, en milieu aqueux alcalin, conduit au dérivé alkylé en position 9, majoritairement, à côté de dérivés alkylés en position 7, 3 ou 1, en quantités décroissantes (F).

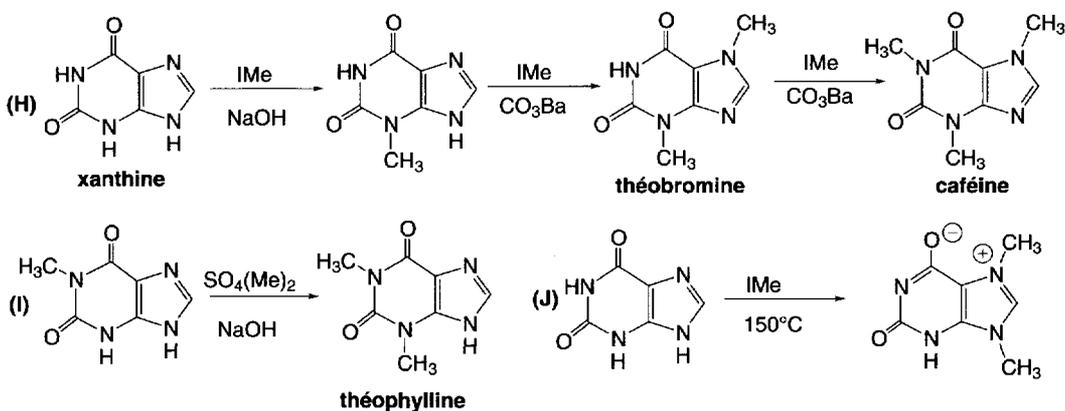


L'hypoxanthine est diméthylée par l'iodure de méthyle en présence d'éthanolate dans l'éthanol en positions 1 et 7 (composé obtenu sous forme de complexe avec l'iodure de sodium) (G).

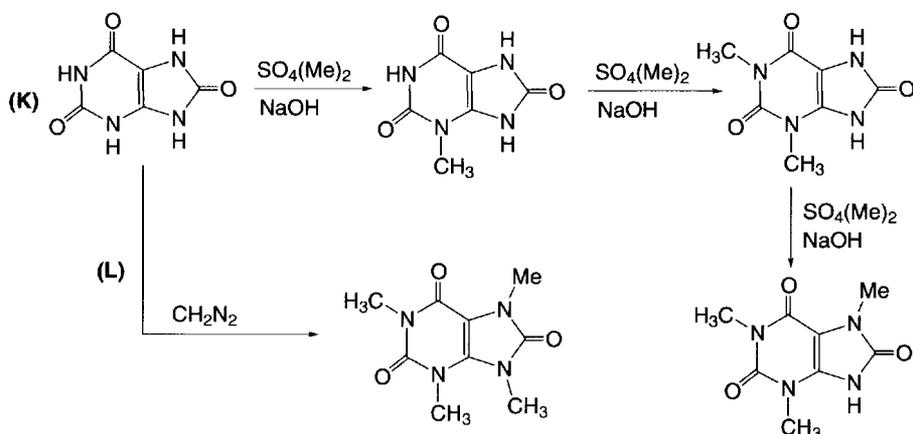


En solution alcaline, la xanthine est alkylée dans l'ordre suivant : N-3 puis N-7 et N-1 (H). La première alkylation est la plus difficile. La 1-méthylxanthine est N-méthylée par le sulfate de méthyle en position 3 en formant la théophylline (I).

En milieu acide, la N-méthylation de la xanthine est orientée en position N-7 et N-9. La bétaine de la 7,9-diméthylxanthine est formée par chauffage de la xanthine et d'iodure de méthyle à 150 °C dans un tube scellé (J).



En solution alcaline, l'acide urique est N-méthylé d'abord en position 3, puis en positions 1 et 7 (K). Avec le diazométhane, l'acide urique est tétraméthylé en positions 1,3,7,9 (L).



L'alkylation des thioxopurines conduit à la fois à des dérivés *N*- et *S*-méthylés. Le dérivé *S*-méthylé se forme en conditions douces et se transforme par chauffage en dérivé *N*-méthylé.

11.2.1.3 *N*-acylation

Les purines forment des sels *N*-acylés instables avec les chlorures d'acides, les chloroformiates ou le pyrocarbonate d'éthyle. Toutefois, ces composés réagissent facilement avec les nucléophiles ou donnent lieu à des ouvertures de cycles.

11.2.1.4 *N*-oxydes

Selon les conditions expérimentales, l'action des peracides sur les purines est orientée en position 1 et/ou 3 (A). L'acide perbenzoïque réagit très lentement (deux semaines) sur la purine en formant le 1-oxyde correspondant. L'adénine ou l'adénosine, de même que l'hypoxanthine, sont transformées en 1-oxydes correspondants par l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique (quelques jours) (B).

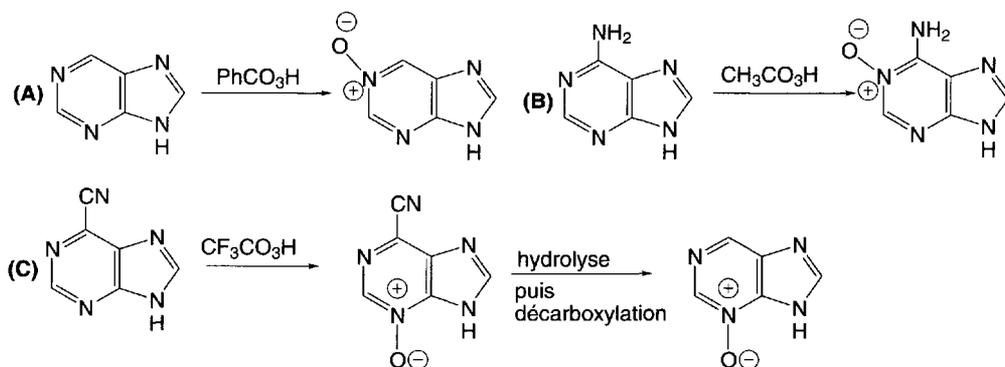


Schéma (11.14)

Les purines substituées en position 6 forment des 3-oxydes correspondants par action de l'acide trifluoroperacétique. La purine 3-oxyde est obtenue par peroxydation de la 6-cyanopurine suivie d'une hydrolyse et décarboxylation (C).

Le retour aux purines peut être effectué par réduction en présence d'oxyde de platine (IV) ou de nickel de Raney. D'autres méthodes existent comme l'action de chlorures ou du pentasulfure de phosphore, le chauffage dans le diméthylformamide, ou l'utilisation de xanthine oxydase.

11.2.1.5 Action des réactifs électrophiles

Relativement peu d'exemples de ce type de réactions sont connus. La nitration des purines nécessite la présence de groupes électrodonneurs. La caféine (1,3,7-triméthylxanthine), la théophylline (1,3-diméthylxanthine) (A) et la théobromine (3,7-diméthylxanthine) sont nitrées en position 8 par l'acide nitrique dans l'acide acétique. La xanthine est très difficilement nitrée à 120 °C tandis que la 9-méthylxanthine est nitrée plus facilement en position 8 (B).

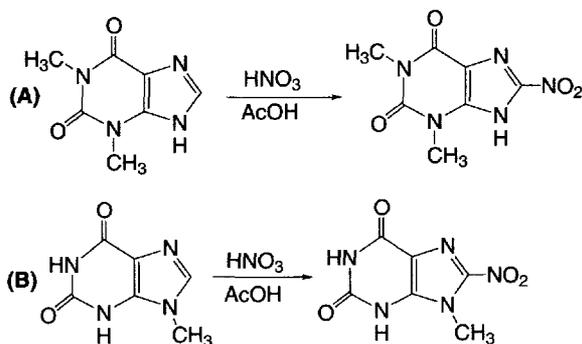
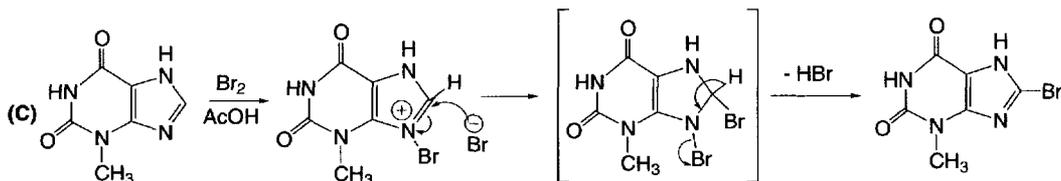
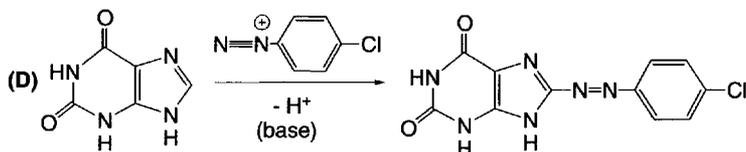


Schéma (11.15)

L'halogénéation de l'hypoxanthine et de la 3-méthylxanthine se fait en position 8, dans l'acide acétique, à chaud (C). La réaction se fait *via* un sel de *N*-halopurinium, puis l'addition nucléophile de l'anion halogénure et enfin, l'élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène.



Les amino et oxopurines disubstituées, exceptées celles dont le cycle imidazole est substitué par un groupe alkyle (théobromine ou caféine) effectuent des réactions de couplage avec les sels de diazonium (D). Un milieu légèrement basique est nécessaire.



11.2.1.6 Action des réactifs nucléophiles

L'attaque des réactifs nucléophiles sur les atomes de carbone cycliques a été peu étudiée. Au contraire, le déplacement d'halogène par des réactifs nucléophiles divers a fait l'objet de nombreux travaux. Les purines substituées par un halogène en position 2 et/ou 6 peuvent être très facilement obtenues à partir des oxy, amino et thioxopurines. Les 8-halopurines sont préparées par halogénéation directe ou à partir des dérivés lithiés.

La guanine traitée par l'oxychlorure de phosphore en présence de *N,N*-diméthylaniline et de chlorure de tétraéthylammonium est transformée en 2-amino-6-chloropurine (A). Une réaction radicalaire permet le passage de la 6-aminopurine au dérivé chloré correspondant (B). L'amine est d'abord traitée par un nitrite d'alkyle. Le composé formé est alors soumis à l'action de la chaleur et d'un fort rayonnement UV en présence d'un solvant chloré comme le tétrachlorure de carbone. Il se forme un radical qui réagit sur le solvant pour conduire au dérivé chloré. Enfin, les thioxopurines réagissent avec le chlore, à froid, en se transformant en dérivés chlorés correspondants (C).

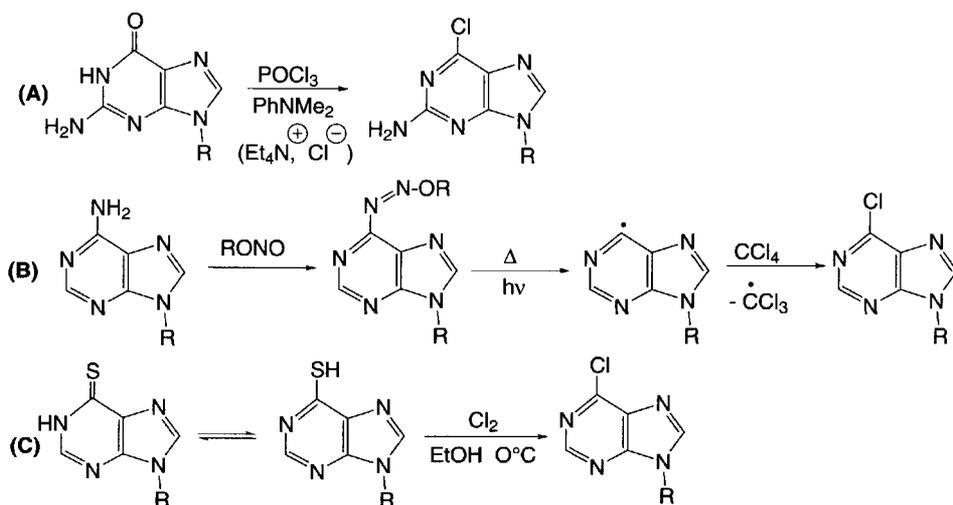
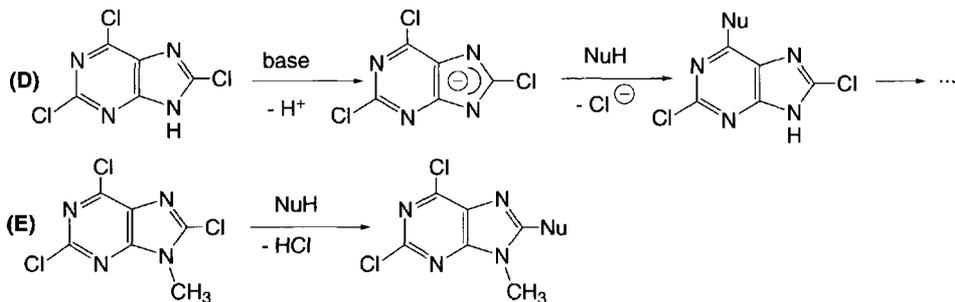


Schéma (11.16)

La facilité de la réaction entre un dérivé chloré et un réactif nucléophile est fonction de la position de l'atome d'halogène sur la purine, et de la *N*-substitution ou non de celle-ci par un ou des groupes alkyles.

Les halogénopurines non substituées par un groupe alkyle subissent le déplacement de l'halogène avec une facilité croissante dans l'ordre suivant de leur position sur la purine : 6>2>8. Il en est de même pour la 2,6,8-trichloropurine (**D**). Une exception existe : la 2-chloropurine réagit moins facilement avec les amines que la 6-chloropurine.

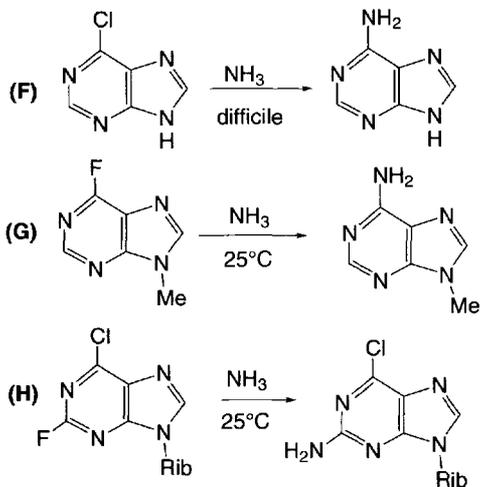


Lorsque le cycle imidazole est *N*-alkylé, l'ordre de facilité croissante de ces réactions devient : position 8>6>2 (**E**).

Ces résultats s'expliquent par le fait qu'en présence d'une base, le proton porté par N-7 ou N-9 est facilement extrait donnant naissance à un anion mésomère dans le cycle imidazole, ce qui repousse l'attaque d'un réactif nucléophile. Lorsque N-9 est alkylé, cette possibilité n'existe plus et l'attaque du nucléophile est alors orientée sur le carbone de la liaison C-Cl la plus polarisée de la molécule, en position 8.

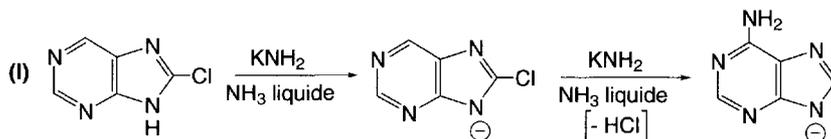
La *N*-alkylation augmente la réactivité des halogénopurines envers l'ammoniac et les amines.

La 6-chloropurine réagit très difficilement avec l'ammoniac pour former l'adénine (**F**). La 6-fluoro-9-méthylpurine réagit dans des conditions douces avec ce réactif pour former la 9-méthyladénine (**G**). Les aminochloropurines sont peu réactives envers les nucléophiles.

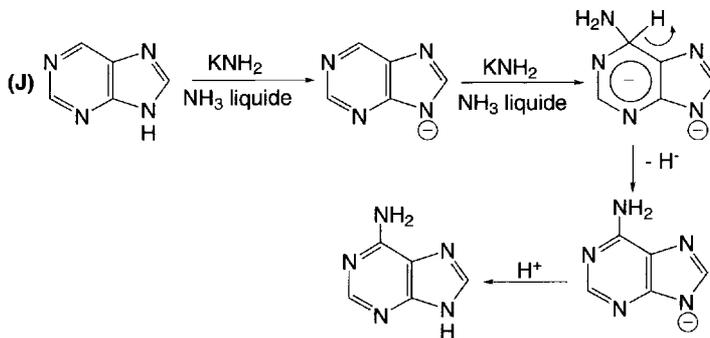


Les dérivés fluorés sont plus réactifs que les dérivés chlorés. Le 6-chloro-2-fluoropurine riboside forme le 2-amino-6-chloropurine riboside par réaction avec l'ammoniac à 25 °C (**H**).

Une réaction inattendue concerne l'action de l'amidure de potassium sur la 8-chloropurine dans l'ammoniac liquide (**I**). Le résultat en est la 6-aminopurine (l'adénine). Il s'explique par la formation d'un anion en N-9 par déprotonation ce qui gêne l'attaque du nucléophile en position 8 et l'oriente en position 6. L'élimination d'une molécule de chlorure d'hydrogène termine la réaction.

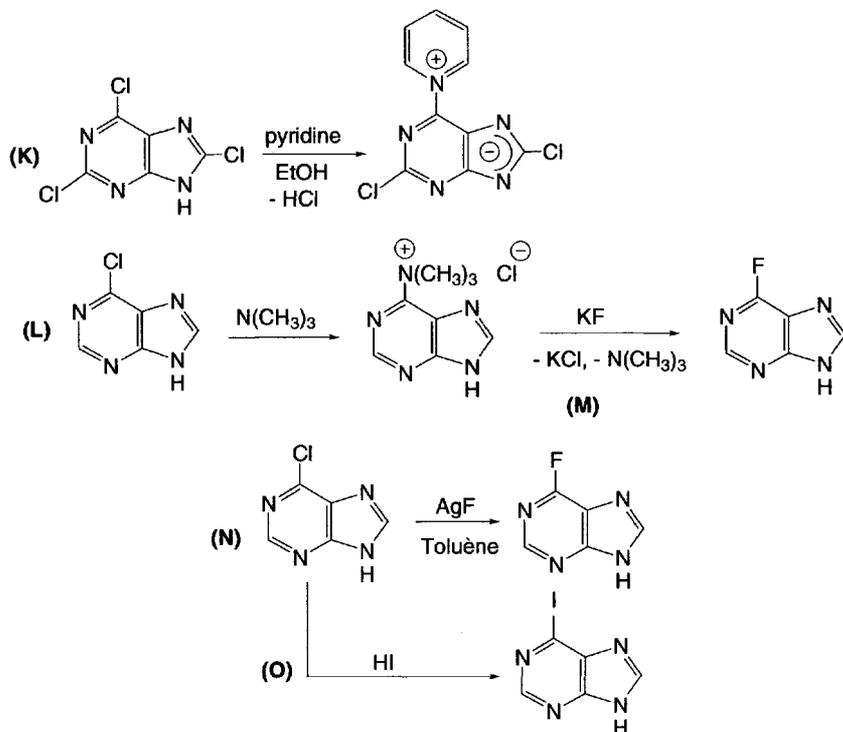


Dans cette réaction, l'absence de chlore conduit à un résultat identique. C'est la réaction de *Chichibabine*. Il y a d'abord déprotonation de NH en position 9(7) puis addition d'un ion amidure en position 6 suivie du départ d'un ion hydruure et formation d'un sel de potassium de 6-aminopurine. L'addition d'acide conduit à la 6-aminopurine.



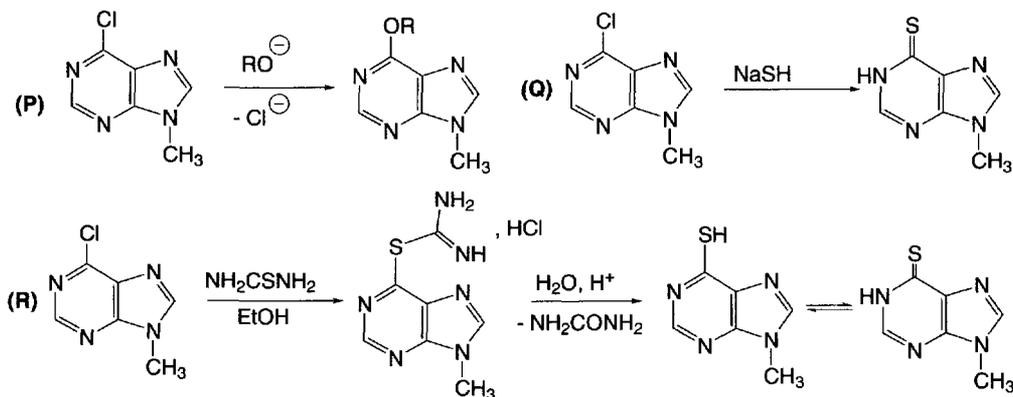
Les amines primaires et secondaires, l'hydrazine, ou l'hydroxylamine conduisent respectivement avec les dérivés chlorés à des dérivés amino, hydrazino, ou hydroxyaminopurines correspondants. Les amines tertiaires peuvent former des bétaïnes comme la 2,6,8-trichloropurine avec la pyridine dans l'éthanol (**K**), ou des sels quaternaires comme la triméthylamine avec la 6-chloropurine (**L**). Dans ce dernier cas, l'addition de fluorure de potassium conduit à la 6-fluoropurine (**M**).

Le remplacement d'un chlore par un autre halogène a été réalisé. Les chloropurines sont transformées en fluoropurines correspondantes par action de fluorure d'argent dans le toluène à l'ébullition (**N**), et la 6-chloropurine réagit avec l'acide iodhydrique (47 %) à 0 °C, pour donner la 6-iodopurine (**O**).

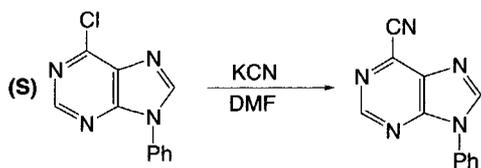


La substitution d'un halogène par un groupe alcoxy (P), ou aryloxy est effectuée par action d'un alcoolate ou d'un phénate. Cette réaction est difficile avec les purines non *N*-alkylées en position 9.

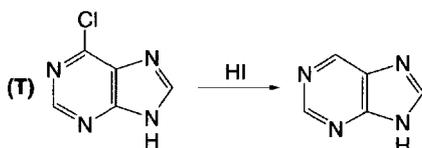
Les groupes alkylthio ou arylthio sont mis en place par action des sulfures métalliques correspondants, et le groupe mercapto, par action de bisulfures alcalins (Q), de thiourée (R), de thioacétamide ou de thioacétates dans l'éthanol.



Les cyanopurines sont préparées par l'action d'un cyanure alcalin sur une halogé-nopurine. La 6-chloro-9-phényl-purine réagit avec le cyanure de potassium dans le diméthylformamide à 80 °C pour donner la 6-cyano-9-phényl-purine (**S**).

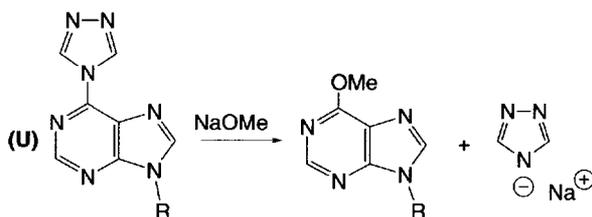


Le remplacement d'un halogène par un atome d'hydrogène est possible par hydrogénolyse avec un catalyseur au palladium, en présence d'oxyde de magnésium, ou par action de l'acide iodhydrique (**T**).



Les réactions de réactifs nucléophiles en milieu acide inversent l'ordre de facilité des réactions indiqué ci-dessus en milieu basique, soit position 2>6>8, mais ce n'est pas une règle générale et des réarrangements sont possibles.

D'autres groupes comme sulfoxyde, alkylthio, triflate ou 1,3,4-triazol-1-yle (**U**) peuvent aussi être déplacés par des réactifs nucléophiles.



11.2.1.7 Dérivés C-lithiés

Lorsque la position 9(7) est protégée, par exemple, par un groupe 2-tétrahydropyranyle (THP), la lithiation a lieu en position 8. Dans des conditions très douces, à -130 °C, il est possible d'effectuer une lithiation en position 2 ou 6 par échange halogène/Li (par addition de *n*butyllithium). Si la température atteint -78 °C, l'isomère en position 8, plus stable, se forme (**A**). Le diisopropylamidure de lithium (LDA) peut déprotoner le carbone en position 8 si N-9 est substitué par un groupe alkyle, ce qui permet des réactions avec les halogènes (**B**).

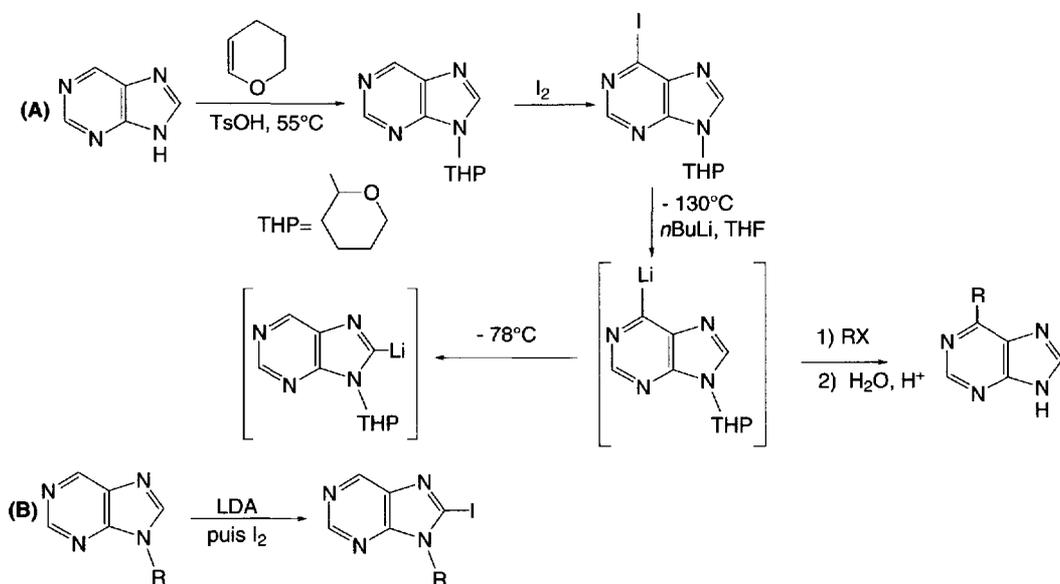


Schéma (11.17)

11.2.1.8 Oxydation et réduction

Outre la formation de *N*-oxydes (§ 11.2.1.4), l'oxydation des purines n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

Par réduction électrochimique, en présence d'acide acétique ou chlorhydrique, et en utilisant une cathode au mercure, la 1,6-dihydropurine est formée. Elle est instable et peut être isolée sous forme de complexe avec le tétraphénylborate de sodium (A).

Ce dérivé dihydrogéné est aussi le résultat de l'hydrogénation catalytique en milieu acide de la purine, en présence de platine ou de catalyseurs à base de platine. En raison de son instabilité, il est isolé sous forme de dérivé acétylé. Dans ce cas, l'hydrogénation est effectuée en présence d'anhydride acétique (B). La 2-chloropurine est aussi dihydrogénée sans hydrogénéolyse du chlore. En revanche, la 2,6,8-trichloropurine perd tous ses atomes de chlore dans cette réaction.

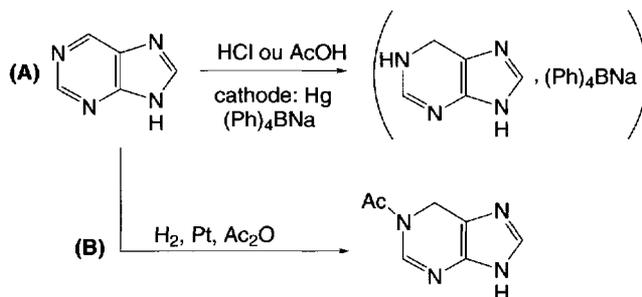
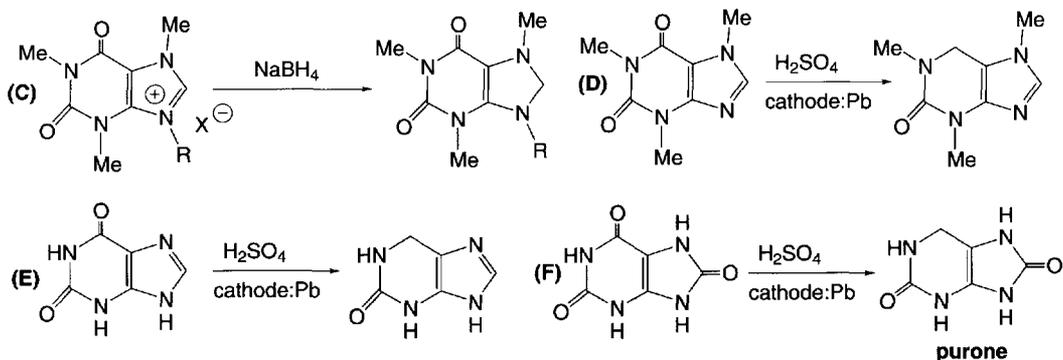


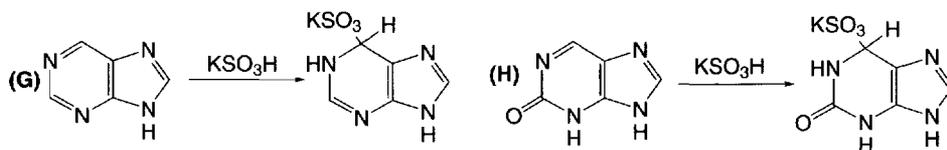
Schéma (11.18)

Les sels quaternaires en position 9(7) de la caféine sont réduits par le borohydrure de sodium en dérivé dihydro du cycle imidazole de la purine (**C**).

La réduction électrochimique de la caféine, utilisant une cathode au plomb dans l'acide sulfurique, conduit au dérivé 6-désoxy correspondant (**D**). Dans ces conditions, la xanthine est transformée en dérivé 6-désoxy (**E**), et l'acide urique forme une substance instable, la **purone** (**F**).



L'addition de bisulfite de potassium à la purine et à la 2-oxopurine fournit des adduits qui peuvent être considérés comme des dérivés de composés 1,6-dihydro correspondants (**G**, **H**).



11.2.1.9 Réarrangement de Dimroth

L'action de la soude diluée sur la 6-imino-1-méthyl-1,6-dihydropurine conduit à la 6-méthylaminopurine via l'ouverture du cycle pyrimidine, avec formation d'un dérivé d'imidazole qui se recyclise en dérivé de purine, selon un réarrangement de *Dimroth* faisant intervenir une tautomérie amine-imine.

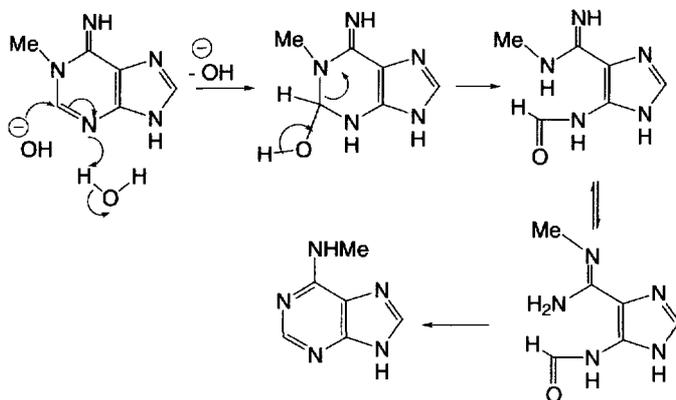


Schéma (11.19)

11.2.1.10 Réactions radicalaires

Les réactions avec les radicaux libres sont orientées vers la position 6 ou/puis 8.

Le radical hydroxyle formé par la réaction de *Fenton* (A) fournit, avec la purine (B), et avec la 2-aminopurine, la guanine (C).

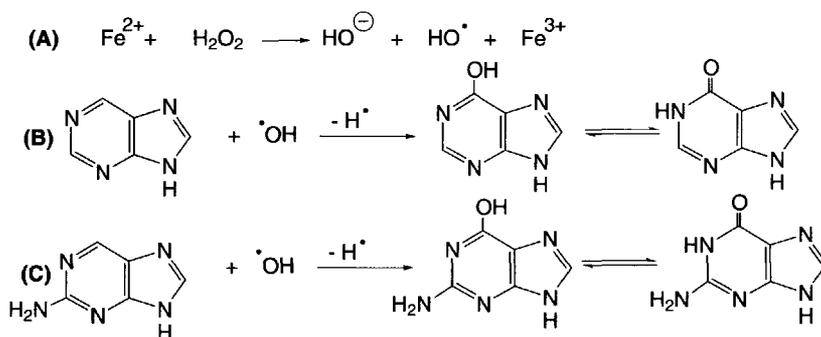


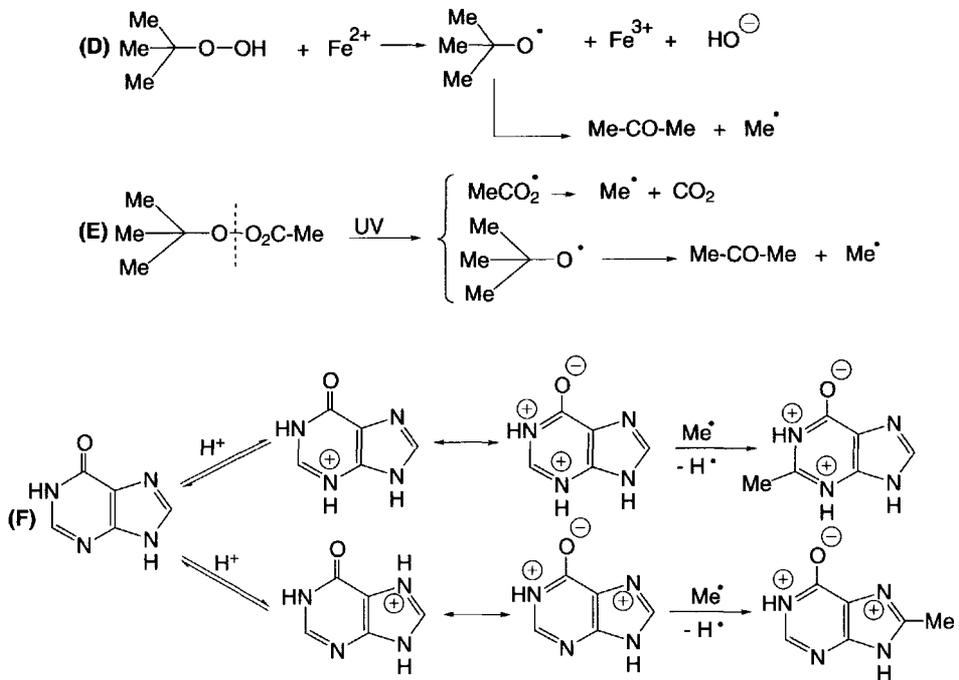
Schéma (11.20)

La méthylation des purines par réaction radicalaire est une méthode très utilisée. Il est possible que ce type de réaction soit impliqué dans les mécanismes biologiques de la cancérisation (oncogénèse).

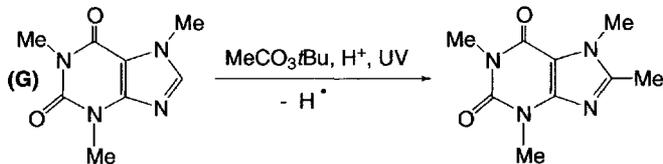
En présence d'ions ferreux, l'hydroperoxyde de *t*butyle libère un radical méthyle (D). Ce radical est aussi produit à partir de peracétate de *t*butyle par irradiation UV (lampe à Hg de 450 W) (E).

En milieu acide, les purines substituées en position 6 sont méthylées en 8, et secondairement en 2. C'est le cas de l'hypoxanthine (F) ou de l'adénine.

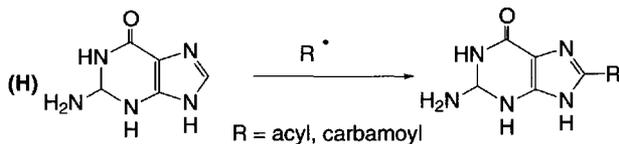
Selon le site de protonation, qui dépend du pH, la méthylation est orientée vers la position 2 ou 8. Le radical attaque le carbone qui est lié à l'hydrogène le plus acide.



La caféine est méthylée par une réaction photochimique en position 8 (G).



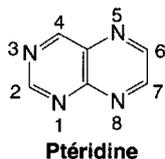
Les acylations selon les réactions de *Minisci* par des radicaux acyles sont orientées en position 8 de la purine. La guanosine est aussi acétylée ou carbamoylée en cette position. L'adénosine est réfractaire à ces réactions de *Minisci*.



11.2.2 Ptéridines

11.2.2.1 Caractère amphotère, réactions d'addition, tautoméries des dérivés hydroxy, mercapto et amino

Les ptéridines ont été moins étudiées que les purines, et leur chimie est assez complexe en raison des variations de réactivité et d'orientation des réactions, en fonction de la présence ou non de substituant(s).



$^1\text{H RMN}$ (ppm): 9,15 (δ_6) 9,33 (δ_7) 9,65 (δ_2) 9,80 (δ_4) (CDCl_3)

$^{13}\text{C RMN}$ (ppm): 135,3 (δ_{10}) 148,4 (δ_8) 153,0 (δ_7) 154,4 (δ_9)

159,2 (δ_2) 164,1 (δ_4) (CDCl_3)

UV (nm) (ϵ): 263 (3,10), 296 (3,85) 302 (3,87) 390 (1,88) (cyclohexane)

Fig. 11.2

La ptéridine comme la purine est caractérisée par une très faible densité électronique des carbones cycliques en raison de la présence d'un atome d'azote en α de chacun d'eux (hétérocycle π -déficient). On peut en déduire que **les réactions avec des réactifs électrophiles seront rares et difficiles. L'ouverture des cycles est plutôt facile.**

Les réactions avec des réactifs nucléophiles sont nombreuses ainsi que les réactions d'additions.

La ptéridine est basique et présente un pK_a de 4,79. L'ordre de basicité des atomes d'azote en fonction de leur position est le suivant : $3 > 1 > 5 > 8$. La présence de groupes alkyles ou amino en position 2 ou 6 augmente cette basicité. La basicité relativement élevée de la ptéridine est due à **une hydratation covalente de la liaison 3,4 en 4-hydroxy-3,4-dihydroptéridine (A)**, réaction équilibrée, qui conduit à un azote N-3 hybridé sp^3 , plus basique qu'un azote hybridé sp^2 . À 20 °C, l'équilibre est en faveur de la forme « anhydre » (rapport 3,5/1). En milieu aqueux acide ($\text{pH} = 2$), cet hydrate est lui-même en équilibre avec le cation correspondant en position 1, lequel, si la température est augmentée à 33 °C, est aussi en équilibre avec un dihydrate (79 % du mélange).

Cette hydratation est aussi à l'origine de la faible acidité de la ptéridine ($\text{pK}_a = 11,21$) dans la mesure où elle crée un hydrogène ionisable, inexistant dans la ptéridine « anhydre ». Elle peut ainsi être titrée par les solutions alcalines.

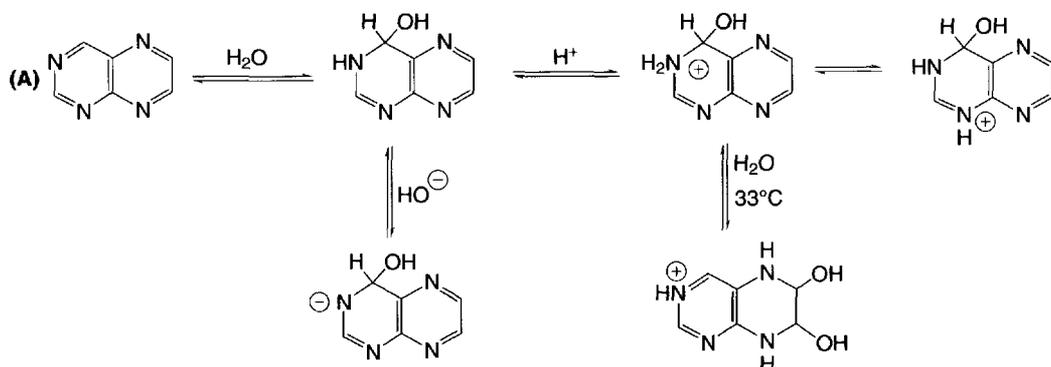
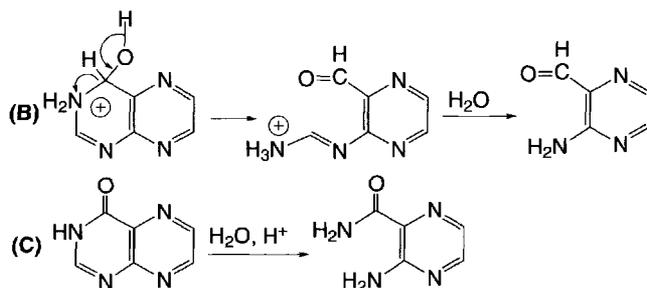
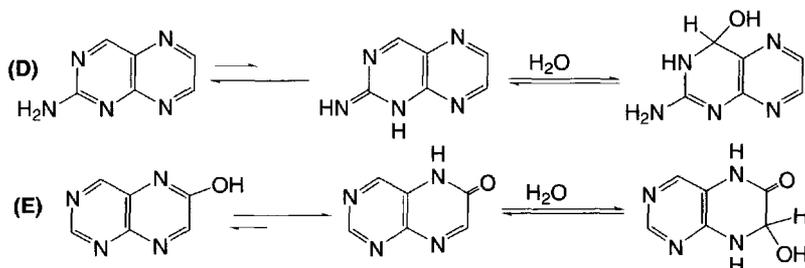


Schéma (11.21)

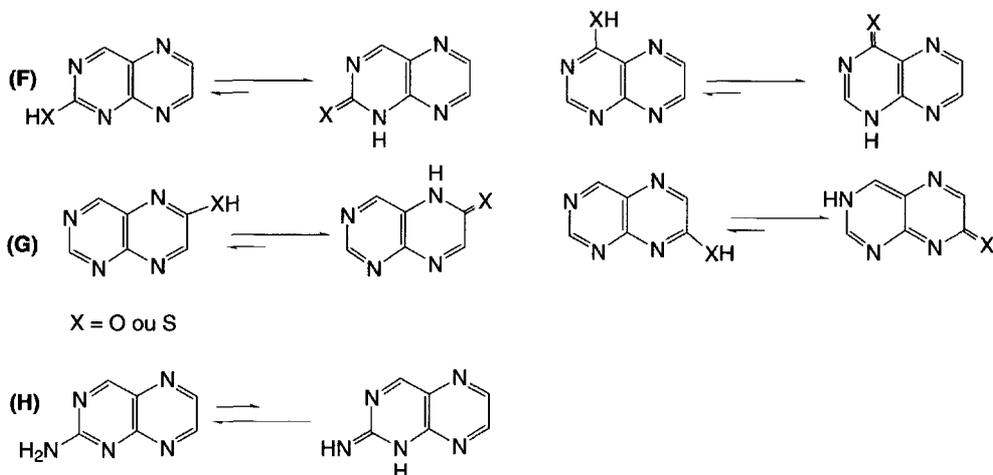
Le cation (en milieu acide) et l'anion (en milieu basique) conduisent finalement à une lente ouverture du cycle pyrimidine en 2-aminométhylénamino-3-formylpyrazine puis au 2-aminopyrazine-3-carboxaldéhyde (**B**). Dans des conditions comparables (acide sulfurique 1M), la 4-hydroxyptéridine est transformée en 2-aminopyrazine-3-carboxamide (**C**).



La formation de l'hydrate 1/1 en position 3,4 est le résultat d'une addition sous contrôle cinétique, tandis que l'addition de deux molécules d'eau sur le cycle pyrazine, correspondant à l'adduit 2/1, est sous contrôle thermodynamique. La 2-hydroxy- et la 2-aminoptéridine (**D**) additionnent aussi une molécule d'eau, en milieu aqueux, sur la double liaison 3,4. La 6-hydroxyptéridine, dans les mêmes conditions, fournit l'hydrate en 7,8 (**E**).



Comme pour les purines, les hydroxy-, mercapto- (**F**, **G**) et aminoptéridines (**H**) sont en équilibre avec leurs formes tautomères oxo, thioxo et imino correspondantes. Les formes oxo, thioxo et amino sont prépondérantes mais elles ont des structures plus complexes que celles des purines correspondantes.



11.2.2.2 Réactions avec des réactifs électrophiles

Pour les raisons indiquées ci-dessus, les réactions classiques avec des réactifs électrophiles ne sont pas possibles avec la ptéridine.

11.2.2.3 Réactions avec des réactifs nucléophiles

Les réactions avec les réactifs nucléophiles sont plutôt faciles en raison de la faible densité électronique des carbones cycliques. La formation d'hydrates, indiquée ci-dessus, en est un premier exemple. Pourtant, une réaction classique comme celle de *Chichibabine* n'a pas lieu.

Les alcools comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol forment aussi des 1/1 et 1/2 adduits avec la ptéridine, en milieu neutre ou acide. Le méthylate de sodium conduit à la 6,7-diméthoxy-5,6,7,8-tétrahydroptéridine (**A**).

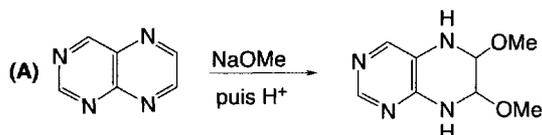
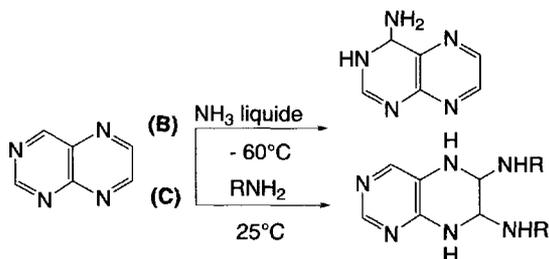
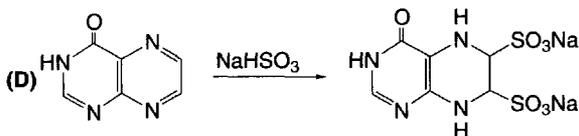


Schéma (11.22)

L'addition d'ammoniaque s'effectue sur la liaison 3,4 en solution tamponnée, mais d'autres réactions secondaires complexes ont lieu. À basse température, dans l'ammoniac liquide, la 4-amino-3,4-dihydroptéridine est obtenue seule (**B**). À 25 °C, l'ammoniac et les amines primaires et secondaires forment les 2/1 adduits en positions 6 et 7 (**C**).



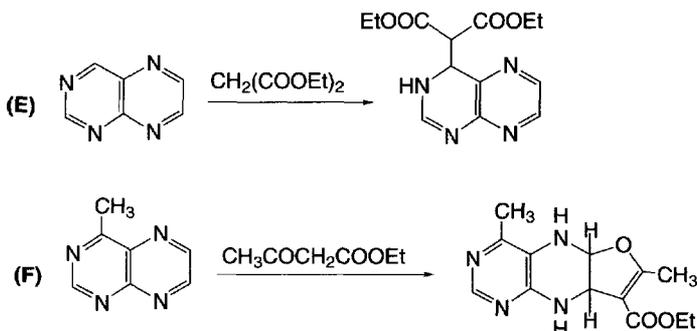
Le bisulfite de sodium et les thiophénols forment aussi des dérivés d'additions. La ptéridin-4-one, qui ne forme pas d'adduit avec l'eau, comme la 4-aminoptéridine et la lumazine, additionne le bisulfite de sodium pour conduire à un 2/1 adduit en 6-7 (**D**).



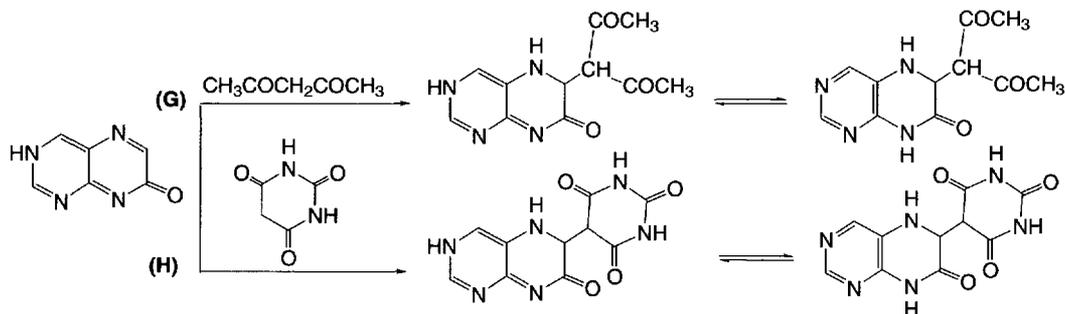
L'addition de réactifs possédant un méthylène activé, selon la réaction de *Michaël*, conduit à des résultats très variés en fonction des substituants de la ptéridine.

La ptéridine, la 2-aminoptéridine et la ptéridin-2-one additionnent ces réactifs sur la liaison 3,4. C'est le cas avec le malonate d'éthyle (**E**).

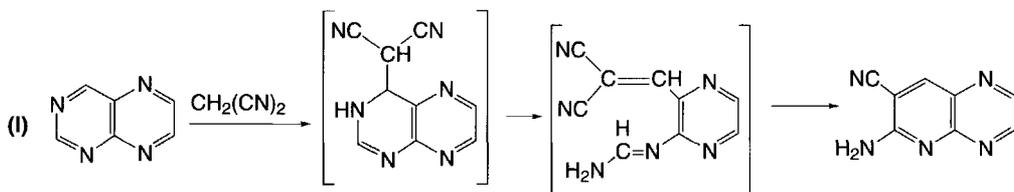
La ptéridine et ses dérivés 2- ou 4-méthylés peuvent aussi additionner une molécule d'acétoacétate ou d'acétylacétone sur la liaison 6,7. Cette réaction est suivie d'une cyclisation en composé tricyclique (**F**).



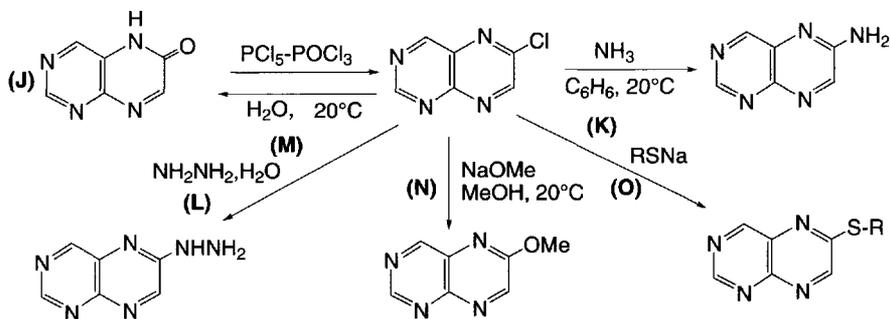
La ptéridin-7-one possède un caractère particulier dans la mesure où elle ne forme pas d'hydrate avec l'eau. À l'inverse, en milieu neutre ou acide (pH = 2), elle est capable d'effectuer de nombreuses additions de *Michaël*, avec, par exemple, l'acétylacétone (**G**) ou l'acide barbiturique (en milieu aqueux) malgré la très faible acidité des hydrogènes de son groupe méthylène (**H**).



En milieu alcalin, à froid, la ptéridin-6-one forme des adduits dérivés de la 7,8-dihydroptéridin-6-one. Enfin, un cas particulier est l'addition de malononitrile à la ptéridine. L'addition sur la liaison 3,4 est suivie de l'ouverture du cycle dihydropyrimidine. Le composé résultant se cyclise ensuite en 6-aminopyrido[2,3-*b*]pyrazine-7-carbonitrile (**I**).

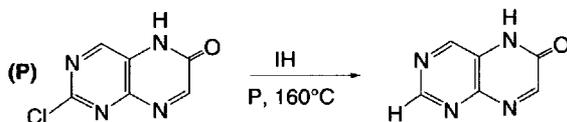


Beaucoup de réactions effectuées par les pyrimidines et purines ne sont pas applicables aux ptéridines. Les dérivés halogénés, plus spécialement les dérivés chlorés, obtenus par réactions des hydroxyptéridines avec des mélanges $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ ou $\text{PCl}_5/\text{PCl}_3$ (**J**), (sauf pour la 7-chloroptéridine) sont des composés très importants car ils permettent l'accès aux amino- (**K**), alkylamino-, hydrazino- (**L**) hydroxy- (**M**), alcoxy- (**N**) mercapto- et alkylthioptéridines (**O**), par déplacement de l'halogène, respectivement, par l'ammoniac, les amines, l'hydrazine, l'eau, les alcoolates, le bisulfure de sodium, et les thiolates.

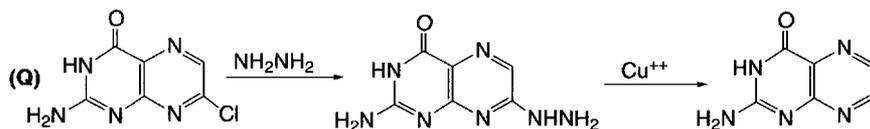


La facilité d'hydrolyse des chloroptéridines croît généralement dans l'ordre suivant des positions de l'halogène : $7 > 4 > 6 > 2$.

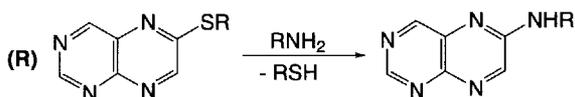
L'acide iodhydrique (densité : 1,7) est utilisé pour l'échange chlore/hydrogène. Dans certains cas, la présence de phosphore rouge et le chauffage à 160°C sont nécessaires. C'est le cas pour la 2-chloro-5,6-dihydroptéridin-6-one (P) et son isomère ayant l'atome de chlore en position 4 : la 5,6-dihydroptéridin-6-one en est le résultat.



Le retrait du chlore peut aussi être effectué *via* la formation du dérivé hydrazino, suivie de son oxydation par les ions cuivriques. Cette méthode est illustrée par le passage de la 2-amino-7-chloro-ptéridin-4-one en 2-aminoptéridin-4-one (Q).



Les alcoxyptéridines peuvent être hydrolysées en hydroxyptéridines par la soude ou la potasse mais des ouvertures de cycles accompagnent ces réactions. Les alkylthioptéridines réagissent facilement à 25°C avec les amines pour donner les alkylaminoptéridines correspondantes (R).



11.2.2.4 Alkylation et acylation

L'alkylation des ptéridines est particulièrement complexe dans la mesure où elle dépend de la nature des substituants et de leur encombrement, de leur nombre et de leurs positions, mais aussi de l'agent alkylant utilisé et des conditions expérimentales. Généralement, les mercaptoptéridines sont *S*-alkylées, les résultats sont souvent imprévisibles avec les hydroxy et aminoptéridines.

La *S*-alkylation est effectuée par l'iodure de méthyle en milieu alcalin. Les méthylthioptéridines sont oxydées en méthylsulfinyles puis méthylsulfones correspondantes par les oxydants comme l'acide *m*-chloroperbenzoïque (A).

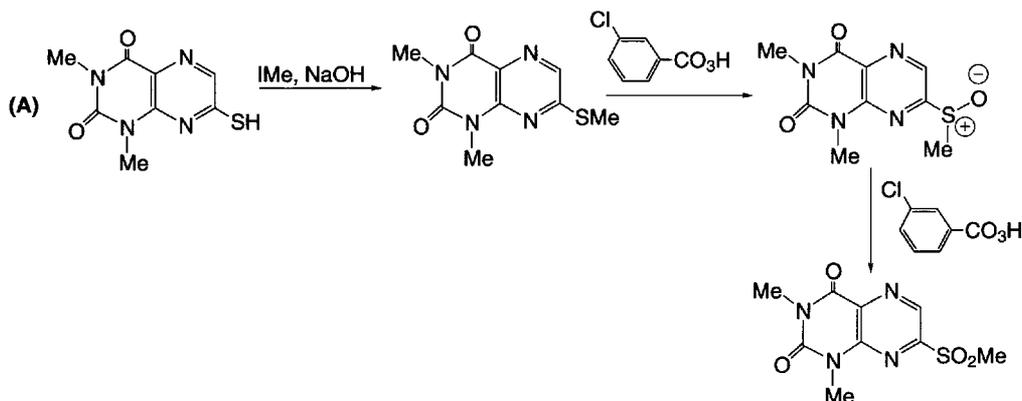
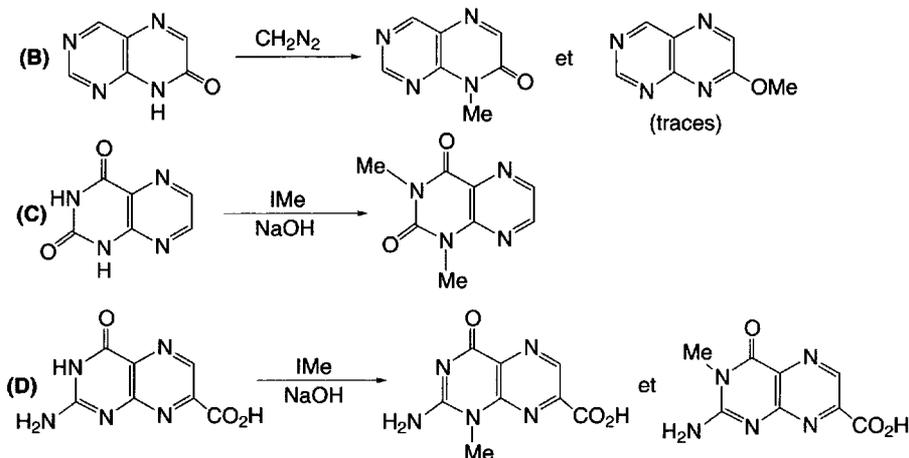


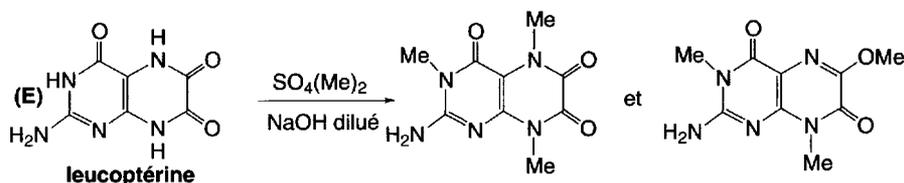
Schéma (11.23)

Quelques exemples de méthylations sont donnés ci-après. La ptéridin-7-one est *N*-alkylée en 8-méthylptéridin-7-one par le diazométhane (B). Des traces de 7-méthoxyptéridine sont aussi présentes, ce qui correspond à une *O*-alkylation de la forme imino-alcool de la ptéridin-7-one.

La lumazine est dialkylée en positions 1,3 en présence de quantité stœchiométrique d'iodure de méthyle et de soude (C). L'acide ptérine-7-carboxylique est seulement méthylé en N-1 ou N-3 (D).

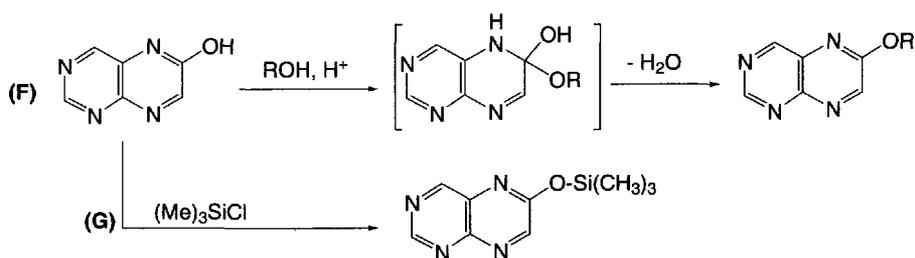


La leucoptérine est méthylée trois fois en positions 3, 5 et 8 par le sulfate de méthyle, en milieu faiblement alcalin (E).

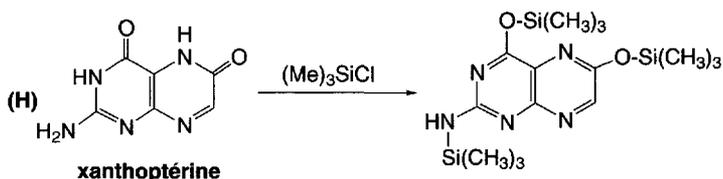


La 6-hydroxyptéridine peut être *O*-alkylée par réaction avec un alcool en présence d'acide. En fait, il s'agit de l'addition de l'alcool, suivie d'une déshydratation (F).

La silylation des groupes hydroxy des hydroxyptéridines en dérivés triméthylsilyloxy correspondants est très facilement réalisée par des réactifs comme le triméthylsilylacétamide, le bis(triméthylsilyl)acétamide, le chlorure de triméthylsilyle (G) et l'hexaméthylidisilazane.

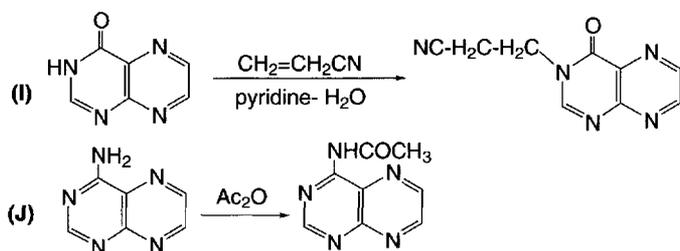


Si un groupe amino est présent, il est aussi monosilylé, comme dans le cas de la xanthoptérine. Ces dérivés silylés sont très stables et peuvent être purifiés par distillation (H). C'est une excellente méthode pour la séparation des isomères, en raison de la faible solubilité des composés non silylés dans les solvants et de la facilité du retrait du groupe triméthylsilyle par hydrolyse.



La cyanoéthylation des ptéridinones par l'acrylonitrile dans un mélange de pyridine et d'eau conduit aux dérivés *N*-cyanoéthylés correspondants (I).

L'acétylation des hydroxyptéridines n'est pas possible. En revanche, les aminoptéridines sont facilement *N*-acétylées par l'anhydride acétique au reflux (J). La présence d'acide sulfurique est parfois nécessaire.



11.2.2.5 Propriétés des substituants méthyles

Les groupes méthyles liés à des carbones cycliques de la ptéridine sont activés en raison de leur proximité d'un atome d'azote cyclique hybridé sp^2 . Ils ont des propriétés équivalentes à celles des mêmes groupes substituant la pyrimidine. La présence de groupes oxo ou amino sur l'hétérocycle augmente leur activité.

Ils peuvent être facilement mono ou dibromés par le brome dans l'acide acétique ou par l'oxybromure de phosphore pour donner les dérivés mono ou dibromométhylés. Les dérivés dibromométhylés sont convertis en dérivés aldéhydiques par hydrolyse (A).

Les 7-méthylptéridines et leurs dérivés oxo ou amino peuvent se condenser avec des aldéhydes en milieu aqueux basique (B). Des réactions de *Claisen* sont possibles sur les groupes méthyles en position 7. Les groupes méthyles des 6 et 7-méthylptéridines, mais aussi, des 6,7-diméthylptéridines sont oxydés par une solution alcaline de permanganate de potassium, à chaud, en acides correspondants (C). Leur décarboxylation est assez facile par chauffage dans la quinoléine à l'ébullition, sauf pour

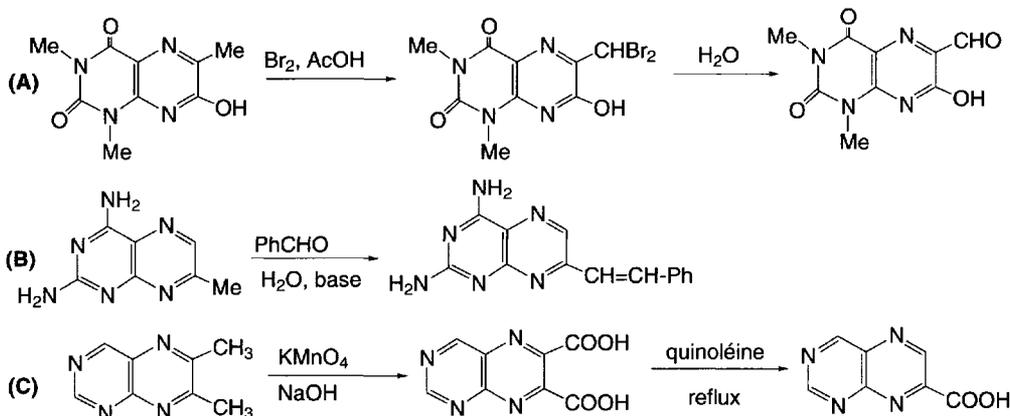


Schéma (11.24)

l'acide ptéridine-7-carboxylique. L'acide ptéridine-6,7-dicarboxylique est décarboxylé en acide ptéridine-7-carboxylique.

L'oxydation du groupe méthyle des méthylptéridines par l'oxyde de sélénium permet l'accès aux aldéhydes correspondants.

11.2.2.6 Réduction et oxydation

La 5,6,7,8-tétrahydroptéridine est obtenue par réduction avec l'hydrure de lithium aluminium (A) ou par déshalogénéation de la 2,4,6,7-tétrachloroptéridine en présence de nickel de Raney. L'oxydation par l'air de ce dérivé tétrahydro conduit au dérivé 7,8-dihydro (B). La 5,8-dihydroptéridine est formée par réduction électrochimique (C). C'est un composé instable. La présence de groupements électroattracteurs augmente sa stabilité.

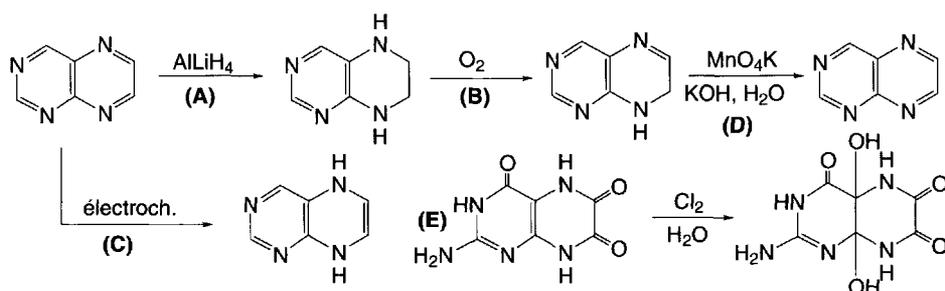


Schéma (11.25)

Les dihydroptéridines sont oxydées en ptéridines correspondantes par les solutions alcalines froides de permanganates alcalins (D) mais d'autres oxydants plus doux sont utilisés lorsque des groupes électroattracteurs substituent l'hétérocycle, comme le peroxyde d'hydrogène, le bleu de méthylène, ou l'hypobromite de sodium.

La leucoptérine est oxydée par une solution aqueuse de chlore en un glycol (E).

L'oxydation, en milieu acide, des ptéridines par le peroxyde d'hydrogène, fournit divers *N*-oxydes.

11.3 Biochimie, composés naturels

11.3.1 Purines

L'adénine et la guanine sont des constituants fondamentaux des nucléosides et des nucléotides puriques (AMP, ADP, ATP, GMP, DDP, GTP) ainsi que des acides nucléiques (ARN et ADN). De nombreux analogues structuraux des nucléosides naturels ont des activités antitumorales ou antivirales. Tous ces composés sont présentés dans le chapitre 12.

D'une part, les dérivés méthylés de la xanthine, **théophylline**, **théobromine** et **caféine** et, d'autre part, des composés toxiques, comme la **saxitoxine** et ses dérivés représentent deux groupes d'**alcaloïdes** (§ 13.9 et 13.10.8).

À côté de ces composés, on peut citer les **cytokinines** qui sont des phytohormones, et quelques **antibiotiques**.

11.3.1.1 Cytokinines

Les **cytokinines** (à ne pas confondre avec les cytokines qui sont des peptides) sont des composés présents chez les végétaux et dont la structure est liée à celle de l'adénine. Leur rôle est de stimuler les divisions cellulaires. Ce sont des phytohormones comme les auxines, les gibbérellines, l'acide abscissique et l'éthylène (§ 7.3.1.4). Elles sont biosynthétisées dans les racines des plantes. Elles favorisent la synthèse protéique et complètent l'action de l'auxine dans l'allongement cellulaire en intervenant dans les organes de la plante où cette autre phytohormone qui lui est associée n'agit pas, en particulier, dans le tubercule. Les cytokinines jouent aussi un rôle dans la préformation des bourgeons en s'opposant à l'action de l'auxine. Elles prolongent la vie des feuilles en maintenant leur taux de protéines et en protégeant les chloroplastes de la destruction de leurs pigments. Les cytokinines permettent donc un retard de la sénescence des feuilles. Elles entrent aussi dans la constitution de certains tARN.



Fig. 11.3

La plus étudiée de ces molécules est la **zéatine**, extraite du caryopse (graine + fruit et son enveloppe) du maïs (*Zea mays*). Elle est présente à la concentration de 1 mg/100 kg de céréales.

La structure générale de nombreuses cytokinines qui ont été isolées est donnée ci-après :

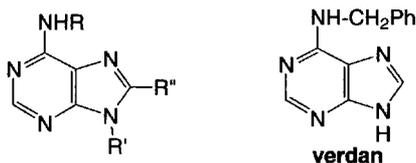


Fig. 11.4

La *N*⁶-benzyladénine (**verdan**) est un composé de synthèse, proche des cytokinines, utilisé pour conserver plus longtemps les légumes frais.

11.3.1.2 Antibiotiques

Certaines glycosylpurines produites par divers microorganismes ont des propriétés antibiotiques, antivirales ou/et antitumorales.

La **puromycine**, isolée de *Streptomyces alboniger*, agit en inhibant la synthèse protéique dans les cellules des bactéries et des mammifères. Elle est d'une extrême toxicité pour ces derniers ce qui diminue son intérêt comme antibiotique. Il existe une similitude entre sa structure et celle de la partie terminale monoacylée du *t*ARN. Elle agit en formant un codon indépendant, analogue fonctionnel de l'aminocyl-*t*ARN. Il catalyse la libération de chaînes peptidiques incomplètes du complexe peptidyl-*t*ARN-*m*ARN-ribosome. La puromycine réagit avec le peptide en formation ce qui conduit à une peptidylpuromycine.

La **nucléocidine**, isolée de *Streptomyces clavus*, contient un ose fluoré (un des seuls exemples d'origine naturelle). Elle est un inhibiteur de synthèse protéique plus puissant *in vivo* que la puromycine.

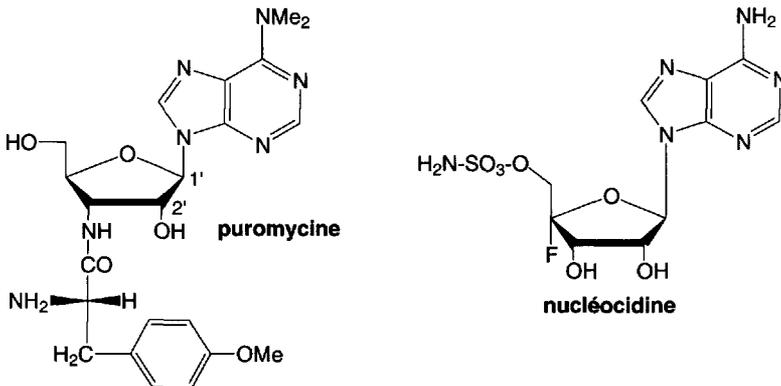


Fig. 11.5

La **cordycépine** a la propriété d'inhiber la croissance de différentes souches de *Bacillus subtilis*, mais elle est sans effet sur la plupart des autres microorganismes. C'est un cytostatique *in vitro* des cellules tumorales humaines.

La **psicofuranine** et la **décroyinine** (fig. 11.6) ont des propriétés antibactériennes et agissent aussi sur les adénocarcinomes du rat. Ces composés n'ont pas d'utilité thérapeutique en raison de leur toxicité.

De nombreux nucléosides naturels dérivés de la purine ou de ses analogues ne deviennent actifs qu'après la phosphorylation intracellulaire catalysée par l'adénosine kinase, avec formation de nucléotides. Cette catalyse n'est possible que si le nucléoside possède en 2' un groupe hydroxy en configuration *trans* par rapport à la purine, et si aucun empêchement stérique n'altère la libre rotation autour de la liaison C(1')-N(9) comme dans la puromycine et les autres composés présentés. Ces observations ont permis la synthèse de nombreuses molécules à large spectre d'activités biologiques.

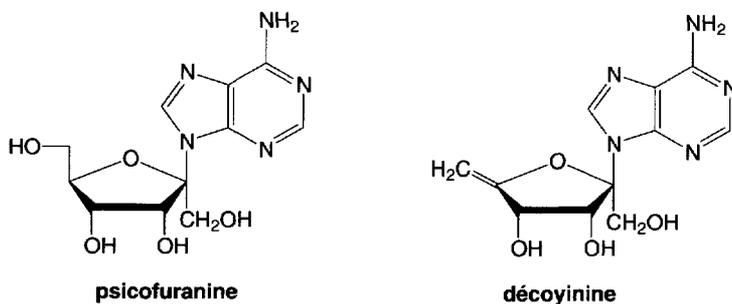


Fig. 11.6

11.3.2 Ptéridines

Les ptéridines d'origine naturelle sont en majorité dérivées de ptérine et de lumazine.

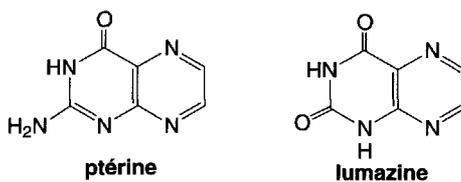


Fig. 11.7

On les trouve dans les structures de **pigments colorés** et, sous forme partiellement réduite, dans les coenzymes **tétrahydrobioptérine** et **acide folique**.

11.3.2.1 Pigments colorés

Certains pigments colorés des ailes de papillons, des yeux de certains insectes, et de la peau d'amphibiens, de reptiles et de poissons, comme la **xanthoptérine**, l'**isoxanthoptérine** et la **leucoptérine** plus spécifiques des ailes de papillons, sont dérivés de la ptérine. Il faut noter que le terme ptéridine provient du mot grec « pteron » qui signifie aile.

Ce sont tous des composés fluorescents sous lumière ultraviolette.



Fig. 11.8

11.3.2.2 *Tétrahydrobioptérine*

La tétrahydrobioptérine est un coenzyme dont la structure est dérivée de la 5,6,7,8-tétrahydroptérine. Elle est substituée en position 6 par un groupe 1,2-dihydroxypropyle.

a. *Activité biologique*

C'est un coenzyme d'oxydo-réduction. Durant les réactions enzymatiques, il est oxydé en **7,8-dihydrobioptérine (A)**, laquelle présente une tautomérisation (structures **I** et **II**). La forme quinoïde (**II**) est prépondérante. Sa réduction en **tétrahydrobioptérine** est réalisée par le NADH et H⁺, en présence de dihydrobioptérine réductase. Dans une réaction dite d'amorçage, la tétrahydroptérine est formée à partir de 7,8-dihydrobioptérine par réaction avec NADH et H⁺ mais en présence d'une autre enzyme, la dihydrofolate réductase.

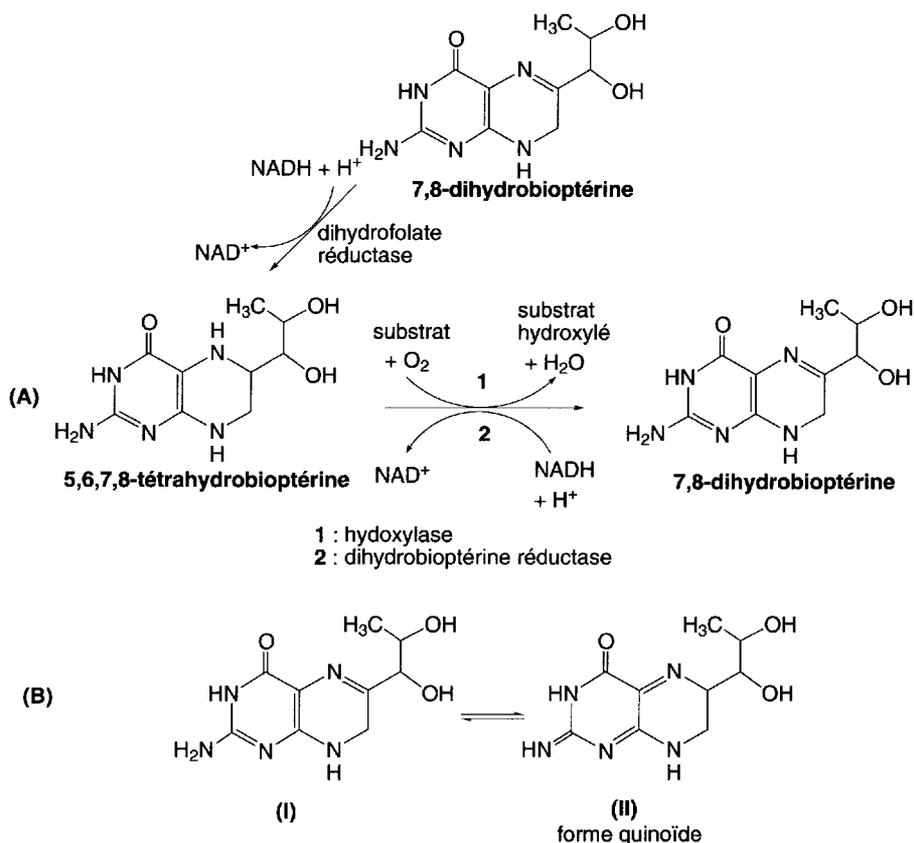
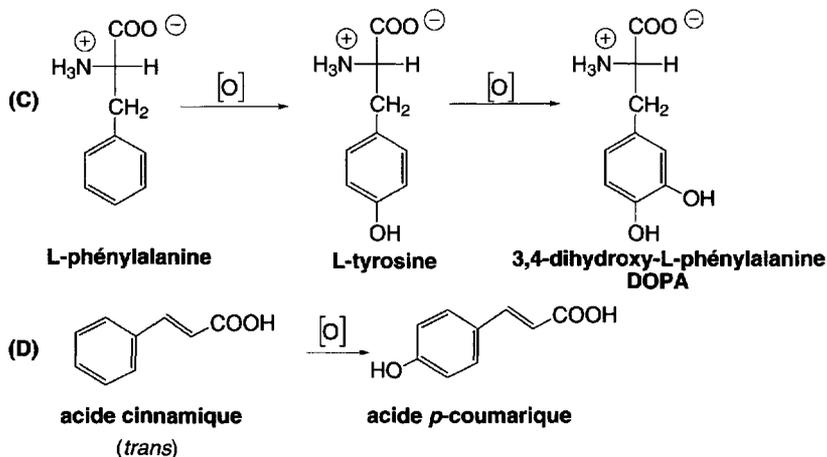


Schéma (11.26)

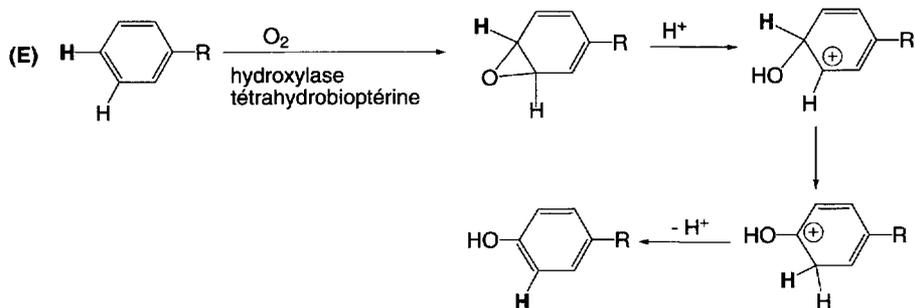
Ce coenzyme intervient dans diverses réactions d'hydroxylation aromatiques (C), (D), comme celles de la phénylalanine (en tyrosine), de la tyrosine (en 3,4-dihydroxy-

phénylalanine ou DOPA), ou de l'acide cinnamique (en acide *p*-coumarique). Ces réactions sont catalysées par des monooxygénases.



La phénylalanine hydroxylase appartient au groupe d'enzymes appelées oxydases à fonction mixte, dans la mesure où elle catalyse à la fois l'hydroxylation d'un substrat en utilisant un atome d'oxygène de la molécule d'O₂ et la formation d'une molécule d'eau avec le second atome d'oxygène. Dans la réaction d'hydroxylation, la tétrahydrobioptérine transporte les électrons du NADH à la molécule d'oxygène ce qui l'oxyde en **dihydrobioptérine**.

En présence d'oxygène, d'hydroxylase et de tétrahydrobioptérine, il se forme d'abord un époxyde. Cette réaction est suivie du déplacement d'un hydrogène en position 4 vers la position 3 (**déplacement NIH**, initiales de l'organisme de recherche qui a pu le montrer, National Institutes of Health).



Lorsque la phénylalanine hydroxylase et son cofacteur ne sont pas en quantité suffisante dans l'organisme pour permettre un taux normal de tyrosine, souvent pour des raisons d'ordre génétique, les malades sont atteints de **phénylcétonurie**. Le taux de

phénylalanine augmente (hyperphénylalaninurie) aux dépens de celui de la tyrosine, ce qui crée des troubles du développement du système nerveux et des troubles mentaux. Une partie de la phénylalanine en excès subit une transamination ce qui la convertit en phénylpyruvate, un acide α -cétonique dont le taux augmente dans les urines. Le nom de cette maladie est lié à cette conversion.

L'hydroxylation de la tyrosine étant la première étape de la biosynthèse du pigment noir de la peau, la **mélanine**, son absence par manque d'enzyme a une autre conséquence : la peau et les cheveux deviennent plus clairs.

Comme cela a déjà été indiqué, ces réactions d'hydroxylation interviennent dans la biosynthèse de la **L-DOPA**, et dans celle du 5-hydroxytryptophane. Ces composés permettent la formation de neurotransmetteurs importants du système nerveux central, la **noradrénaline** et la **sérotonine** (§ 7.3.1.2). Un taux trop faible d'hydroxylase ou des enzymes qui catalysent cette réaction (ou de ceux qui permettent la régénération de la tétrahydrobioptérine) peut être à l'origine d'une augmentation anormale du taux de phénylalanine avec les conséquences déjà mentionnées, et une diminution du taux de ces neurotransmetteurs entraînent des atteintes neurologiques.

Par ailleurs, une déficience en tétrahydrobioptérine a aussi été observée chez les malades souffrant de la **maladie de Parkinson** et qui présentent **une diminution du taux de L-DOPA dans le cerveau**.

L'apport du coenzyme dans l'alimentation ne donne aucun résultat car, c'est un composé instable et qui ne passe pas la barrière hématoencéphalique en raison de sa polarité. En effet, seules, les molécules lipophiles et apolaires ou peu polaires peuvent passer cette barrière lipidique et passer dans le cerveau. Des prodrogues, molécules dérivées du coenzyme, sont donc nécessaires. Elles traversent la barrière hématoencéphalique en raison de leur forte lipophilie et libèrent ensuite le coenzyme dans le cerveau à la suite d'une réaction de dégradation enzymatique.

b. Biosynthèse

La biosynthèse de la tétrahydrobioptérine s'effectue à partir de la guanosine 5'-triphosphate (I).

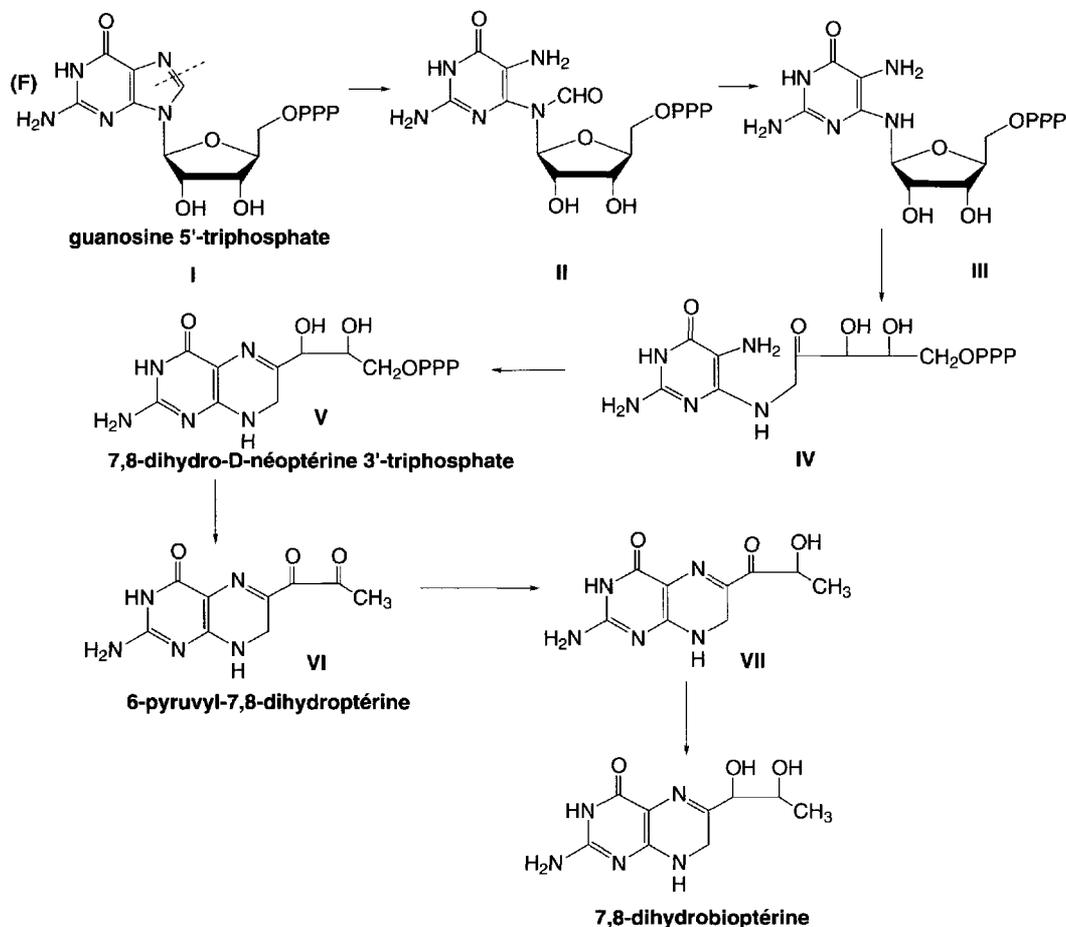
L'ouverture du cycle imidazole par hydrolyse, suivie d'une oxydation du groupe formyle qui en résulte (composé II), conduit à la perte du carbone en position 8, conduisant au composé III.

Le composé IV, dérivé de ribulose, est formé à partir du composé III après un réarrangement d'*Amadori*.

Une condensation intramoléculaire conduit au composé V, le 7,8-dihydro-D-néoptérine 3'-triphosphate.

Après déphosphorylation et oxydation du composé V, la 6-pyruvyl-7,8-dihydroptérine (composé VI) est obtenue. Ce composé est réduit une première fois en composé VII par le NADH, puis une seconde fois, en 7,8-dihydrobioptérine.

Une partie de cette biosynthèse, jusqu'au composé V, est commune à celle de l'acide folique.



11.3.2.3 Acide folique (F) et ses dérivés dihydro (DHF ou FH₂) et tétrahydro (THF ou FH₄)

L'acide folique ou acide ptéroyl-L-glutamique (PGA, Vitamine B_c ou cofacteur F) appartient au complexe vitaminique B. Il a désigné, en 1944, une substance extraite des feuilles d'épinard d'où son nom (lat. *folium* : feuille), capable de stimuler la croissance de bactéries *Streptococcus faecalis* R. Plus tard, il fut observé que cette substance était nécessaire à la croissance de nombreuses autres bactéries comme *Lactobacillus casei*.

C'est un amide de l'acide ptéroïque formé avec le groupe amino de l'acide L-glutamique. L'acide ptéroïque dérive de la 6-méthylptérinte et de l'acide p-aminobenzoïque (PABA). Dans certains cas, le nombre d'unités L-glutamyles peut augmenter jusqu'à 6 (queue polyglutamyle). Elles sont alors liées entre elles par des liaisons peptidiques -CO-NH-.

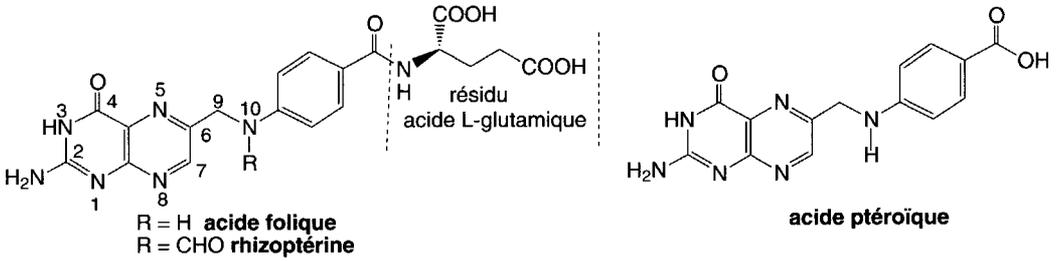


Fig. 11.9

L'acide folique n'est pas biosynthétisé par les mammifères, et les apports proviennent des plantes vertes ou de la flore intestinale (*Streptococcus lactis*). Une déficience en cette vitamine, assez rare, conduit à une anémie macrocytique. Certaines molécules qui inhibent la croissance des bactéries de la flore intestinale sont susceptibles d'induire cette déficience. Elle peut être traitée par un mélange d'acide folique et de vitamine B₁₂.

L'acide folique est un facteur antianémique dont l'activité est due pour une grande part à la capacité de ce coenzyme à extraire le groupe hydroxyméthyle de la sérine pour former une molécule de glycine, acide aminé nécessaire à la synthèse des porphyrines et de l'hème. Elle semble avoir un rôle de même nature dans la biosynthèse de la chlorophylle. Inversement, la biosynthèse de la sérine à partir de la glycine nécessite sa présence à côté de la transhydroxyméthylase.

a. *Activité biologique*

Le rôle biochimique de l'acide folique consiste principalement à transférer une unité carbonée (-CH₃, -CH = NH, -CH₂OH...) d'un acide aminé à un autre.

La réaction biochimique utilise la forme 5,6,7,8-tétrahydro de l'acide folique (**tétrahydrofolate, THF ou FH₄**). Le passage de l'acide folique à son dérivé 5,6-dihydro (**DHF ou FH₂**) puis au THF nécessite deux fois la présence de NADPH et de la dihydrofolate réductase (A).

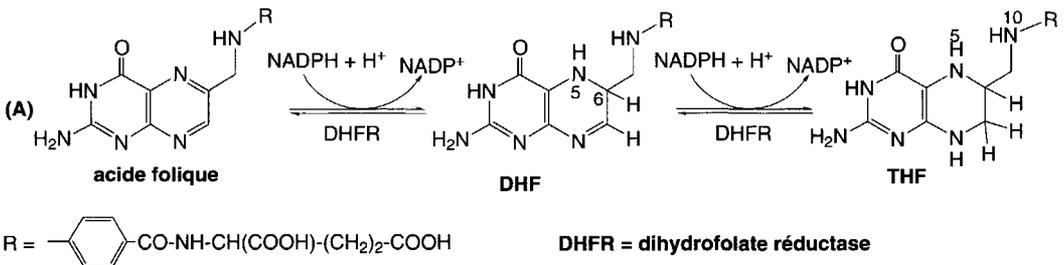


Schéma (11.27)

Les réactions catalysées par le THF nécessitent le passage par des intermédiaires (**B**) qui font intervenir les groupes NH en positions 5 et 10. Il s'agit de **N⁵-formyl-THF**, de **N¹⁰-formyl-THF**, de **N⁵,N¹⁰-formimino-THF**, de **N⁵,N¹⁰-méthényl-THF**, de **N⁵,N¹⁰-méthylène-THF**, et enfin de **N⁵-méthyl-THF**.

En présence d'ATP, l'ion formiate est activé, il réagit avec l'acide folique pour former le **N¹⁰-formyl-THF**. Le groupe formyle est de nouveau activé par la présence d'ATP ce qui permet un déplacement de ce groupe, de l'azote N-10 à l'azote N-5, par attaque nucléophile intramoléculaire, ce qui conduit à la formation de l'isomère **N⁵-formyl-THF**.

Le **N¹⁰-formyl-THF** utilise le groupe formyle pour effectuer une cyclisation intramoléculaire, suivie d'une déshydratation, ce qui conduit à l'ion **N⁵,N¹⁰-méthényl-THF**. Ce composé est formé par une réaction de même nature à partir du **N⁵-formyl-THF**.

Le THF, en présence d'histidine, est substitué en position 5 par un groupe formimino tandis que les ions glutamate et ammonium sont formés. Le **N⁵-formimino-THF** qui en résulte perd une molécule d'ammoniac par hydrolyse, et devient le **N⁵-formyl-THF** qui se cyclise immédiatement en **N⁵,N¹⁰-méthényl-THF**. La réduction de ce dernier par le NADPH et H⁺ fournit la molécule de **N⁵,N¹⁰-méthylène-THF**. Une seconde réduction, effectuée cette fois par le NADH et H⁺, conduit au **N⁵-méthyl-THF**.

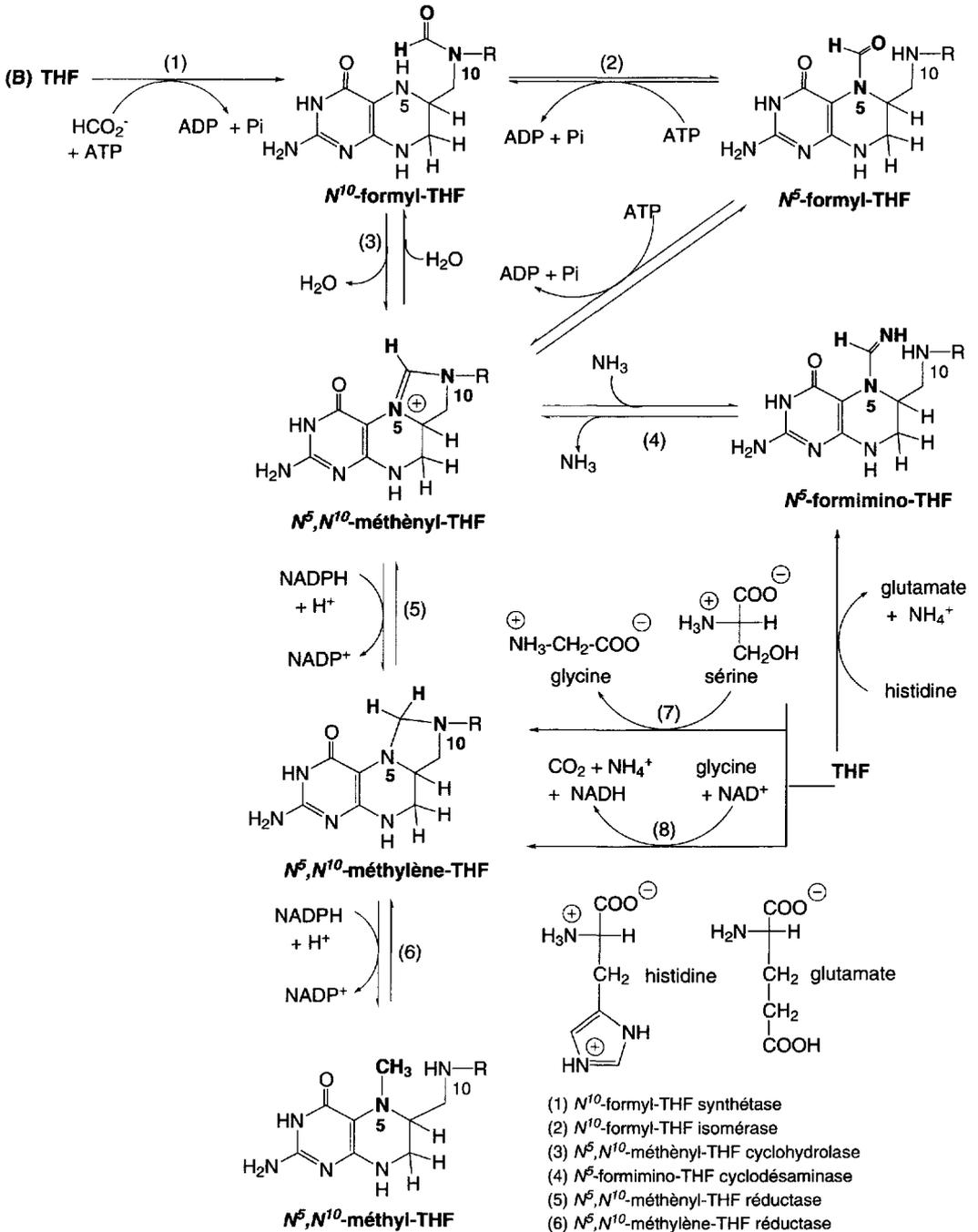
Bien entendu, toutes ces réactions nécessitent la présence des enzymes adéquates indiquées dans le schéma 11.27 (**B**).

Le **N⁵,N¹⁰-méthylène-THF** peut aussi être produit par deux voies. La première correspond à la déshydroxyméthylation de la sérine en glycine, en présence de THF et de sérine hydroxyméthyltransférase. La seconde voie, à partir de THF, utilise la glycine (ou glycocolle) et le NAD⁺. Dans ce cas, l'enzyme est la glycine synthase. De l'anhydride carbonique associé à des ions ammonium, à côté de NADH sont formés.

Le **N¹⁰-formyl-THF** est un intermédiaire dans la biosynthèse des bases puriques (chapitre 12) et des protéines chez les procaryotes. Dans ce dernier cas, une réaction de formylation par le **N¹⁰-formyl-THF** conduit à la formylméthionine-tARN.

Le **N⁵-N¹⁰-méthylène-THF** intervient dans le passage du désoxyribonucléotide **dUMP (désoxyuridylate monophosphate)** au **dTMP (désoxythimidylate monophosphate)**, (**C**) en présence de **thymidylate synthase (TS)**. Le dTMP est absolument nécessaire à la synthèse de l'ADN.

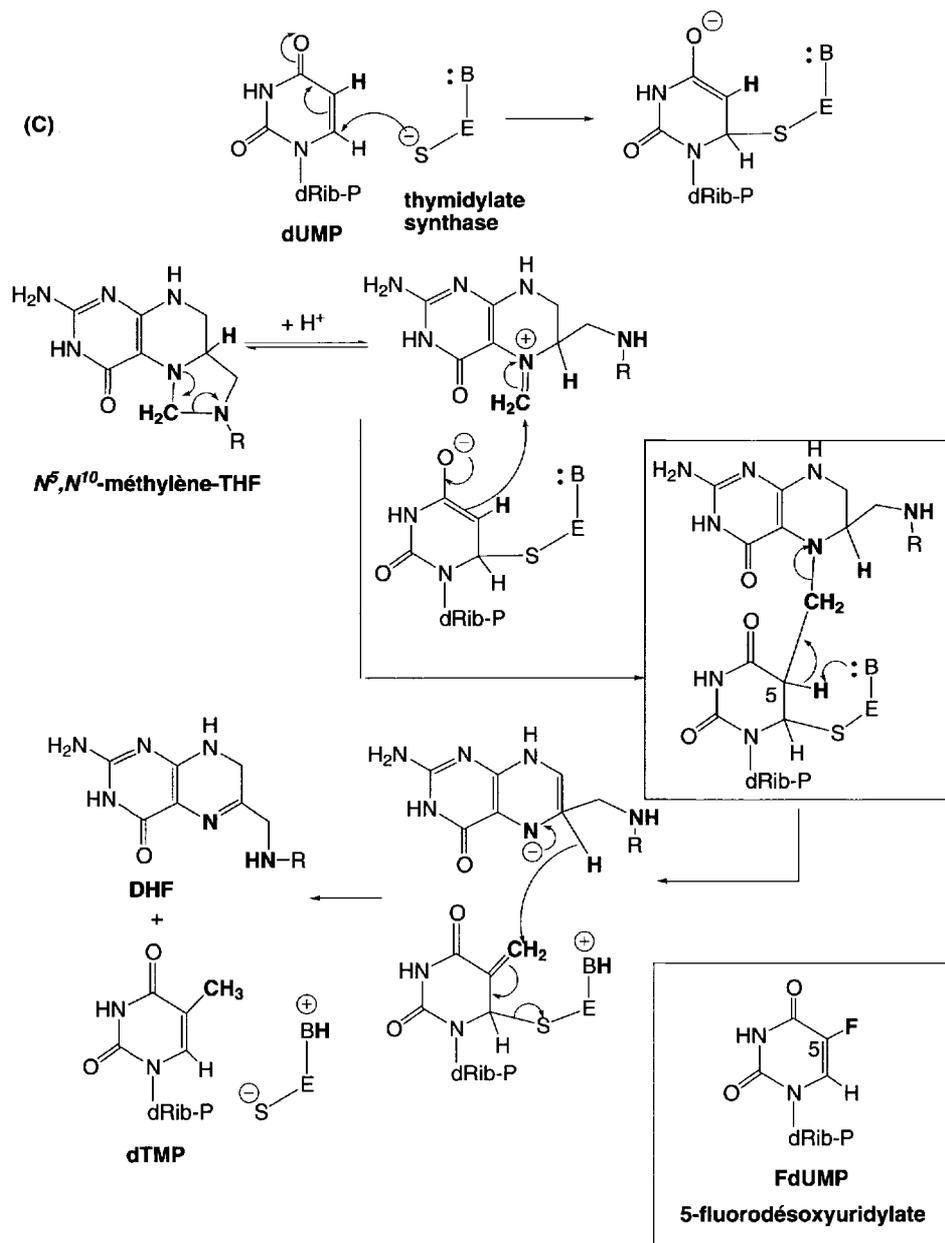
Si, dans cette transformation, l'hydrogène en position 5 du dUMP est substitué par un fluor (**FdUMP**), l'enzyme avec laquelle est lié le FdUMP n'a plus la possibilité d'extraire le proton correspondant lors de la troisième partie du mécanisme (partie



- (1) N^{10} -formyl-THF synthétase
- (2) N^{10} -formyl-THF isomérase
- (3) $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -méthènyl-THF cyclohydrolase
- (4) N^5 -formimino-THF cyclodésaminase
- (5) $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -méthènyl-THF réductase
- (6) $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -méthylène-THF réductase
- (7) sérine hydroxyméthyl transférase
- (8) glycolcolle synthase

entourée dans le schéma), ce qui bloque le processus de biosynthèse à cette phase et conduit à un complexe ternaire covalent enzyme-FdUMP-THF. Le dFUMP est donc un inhibiteur irréversible de la thymidylate synthase.

Des inhibiteurs de ce type qui conduisent au « suicide » de l'enzyme, après avoir effectué avec lui une partie du mécanisme biosynthétique normal, sont appelés « **inhibiteurs suicides** ». Ils ont une place de choix en thérapeutique. Le dFUMP est



utilisé comme agent antitumoral. La prolifération rapide des cellules cancéreuses nécessite un apport important de dTMP, ce qui n'est pas le cas des cellules normales qui croissent beaucoup plus lentement et, dans certains cas, pas du tout. L'impossibilité de former ce dTMP en présence de dFUMP arrête la prolifération des cellules cancéreuses. D'autres composés comme l'**aminoptérine**, le **méthotrexate** (ou **améthoptérine**) et le **triméthoprime** sont aussi des agents anticancéreux, mais leurs actions sont différentes du FdUMP. Ce sont des analogues du DHF qui se lient à la dihydrofolate réductase de manière compétitive (selon une réaction équilibrée) mais à la limite de l'irréversibilité, empêchant sa réduction normale en THF par le NADPH + H⁺.

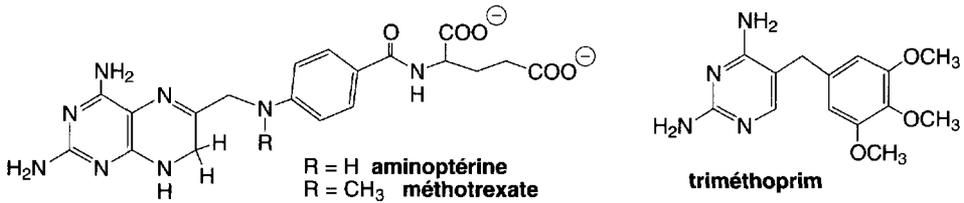
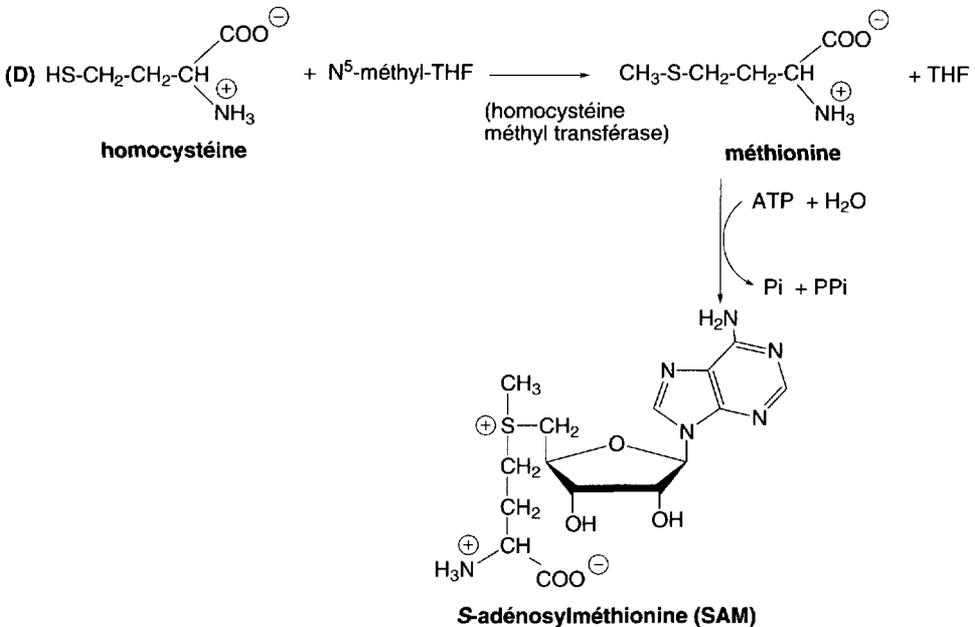


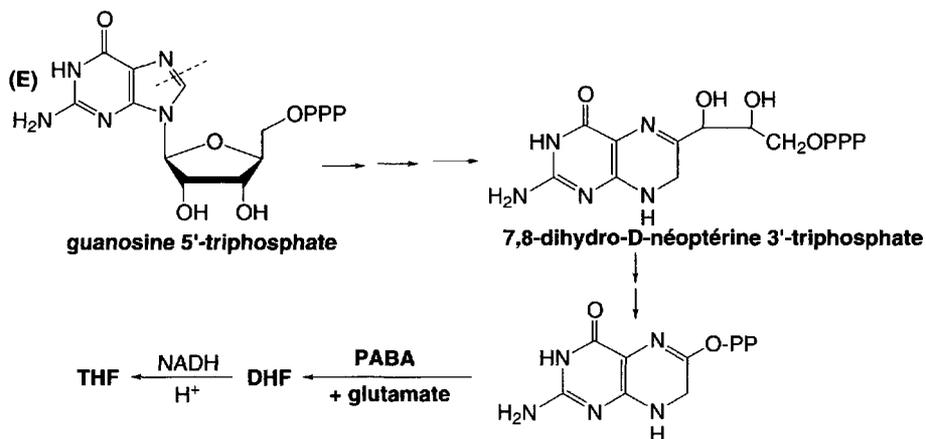
Fig. 11.10

Le N⁵-méthyl-THF permet le **passage à la méthionine à partir d'homocystéine** (acide aminé ayant un CH₂ de plus que la cystéine dans sa chaîne latérale). La méthionine, en présence d'ATP et d'eau, est transformée en **S-adenosylméthionine (SAM)** (D), laquelle intervient, en particulier, dans la biosynthèse de l'adrénaline et de la phosphatidylcholine (ou lécithine) qui est un constituant des phospholipides.



b. Biosynthèse et activité antibactérienne des sulfonamides

La biosynthèse du DHF puis du THF (E) utilise la guanosine 5'-triphosphate et reprend en partie celle de la dihydrobioptérine indiquée dans le schéma 11.26 (F).



Comme cela a déjà été indiqué, le THF joue un rôle important dans la biosynthèse des acides nucléiques. Les bactéries synthétisent leur propre THF nécessaire à leur croissance. Les sulfonamides, de structure générale assez proche du PABA, entrent en compétition avec lui et sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme qui permet la formation de l'acide ptéroïque. Ils inhibent la synthèse du DHF et par conséquent celle des acides nucléiques bactériens, ce qui explique leur activité bactériostatique et leur utilisation thérapeutique. Un nombre très important de médicaments ont été synthétisés en faisant varier la nature du substituant R. Le Bactrim est un mélange de sulfaméthoxazole et de triméthoprime (fig. 11.11).

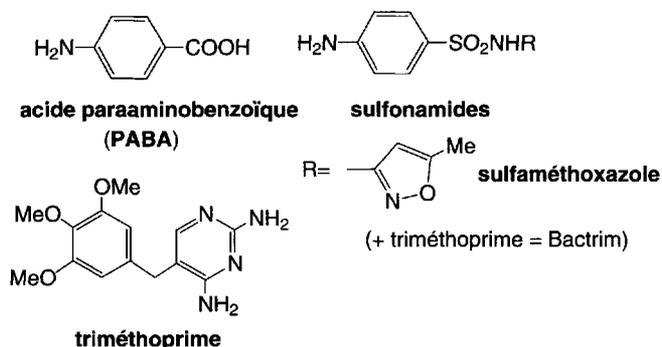
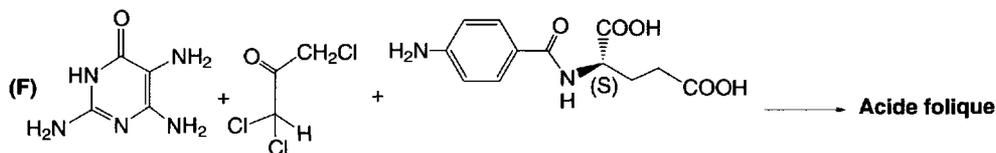


Fig. 11.11

c. Synthèse

L'acide folique (F) est obtenu par synthèse en condensant trois composés : la 6-hydroxy-2,4,5-triaminopyrimidine, la 1,1,3-trichloroacétone et l'acide *N*-(4-amino-benzoyl)-(S)-glutamique.



11.3.3 Isoalloxazine

L'alloxazine est en équilibre avec sa forme tautomère isoalloxazine (voir le schéma 11.11 (D)). La substitution de l'azote en position 10 permet de conserver cette structure comme dans la **riboflavine** et le coenzyme qui en dérive, le **FAD (flavine adénine dinucléotide)**, seuls composés naturels importants possédant cette structure hétérocyclique.

Riboflavine (vitamine B₂) et coenzyme FAD ou FADH₂

La **riboflavine ou vitamine B₂** est synthétisée par les plantes et un grand nombre de microorganismes, mais pas par l'homme. Une levure *Ashbya gossypii* en produit tellement que la vitamine cristallise dans le milieu de culture.

C'est un composé jaune orangé fluorescent qui devient incolore (A) sous forme réduite (**leucoriboflavine**). La riboflavine est très soluble dans l'eau en raison du caractère hydrophile apporté par le résidu **ribitol**. Sa solution aqueuse a un maximum d'absorption à 565 nm (milieu acide). Cette propriété est utilisée pour son dosage.

C'est un composé instable, surtout en solution. La chaleur et la lumière le transforment (B) en **lumiflavine**, plus rapidement si le milieu est basique. L'irradiation UV de sa solution (C) conduit au **lumichrome**. Lumiflavine et lumichrome sont des substances biologiquement inactives.

Le besoin journalier en vitamine B₂ est de 1 à 1,7 mg. La vitamine B₂ est présente dans tous les fruits, les légumes et dans les viandes. Elle est présente en quantité importante dans le foie, les œufs et le lait.

L'avitaminose, rare, se manifeste par l'inflammation de la langue, des lésions buccales (à la commissure des lèvres) et des symptômes oculaires dus à une augmentation de la vascularisation de la cornée.

a. Structure et fonctions

La vitamine B₂ est une isoalloxazine trisubstituée en positions 7 et 8 par des groupes méthyles et en position 10 par un reste ribitol. Lorsque cet alcool est phosphorylé sur son groupe hydroxyle terminal, le composé correspondant est le **FMN ou flavine mononucléotide** (mal nommé car le ribitol n'est pas un sucre) qui est un coenzyme d'oxydo-réduction. Si le FMN, est lié à l'**AMP (adénosine monophosphate)**, la molécule correspond au **FAD (flavine adénine dinucléotide)**, un autre coenzyme d'oxydo-

réduction. Dans la majorité des cas, il est lié à son enzyme par un groupe thiométhyle en position 8 (ex. : monoamine oxydase A ou B). C'est donc un coenzyme vrai. L'ensemble FAD-protéine enzymatique est appelé **flavoprotéine**.

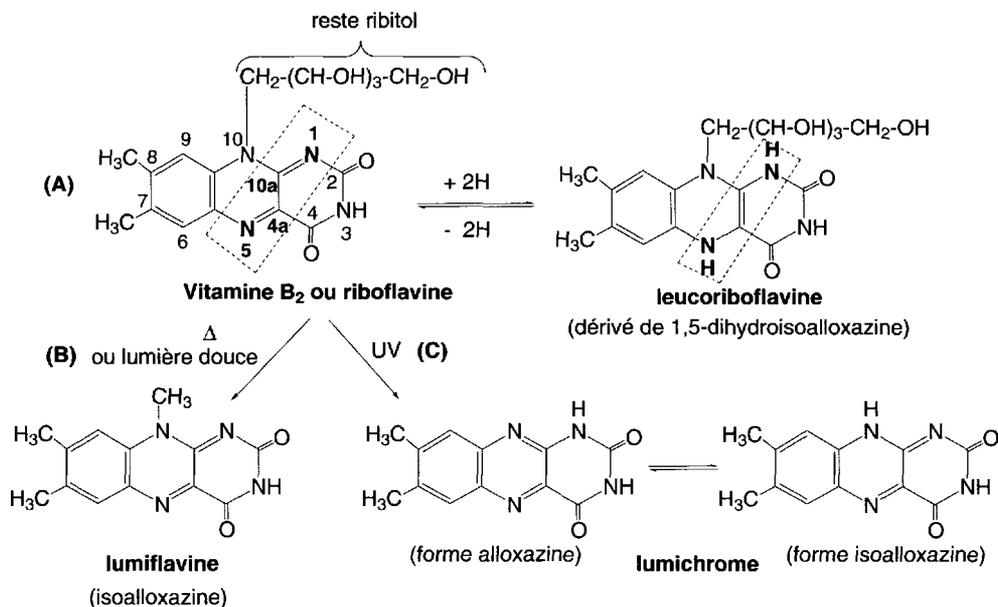


Schéma (11.28)

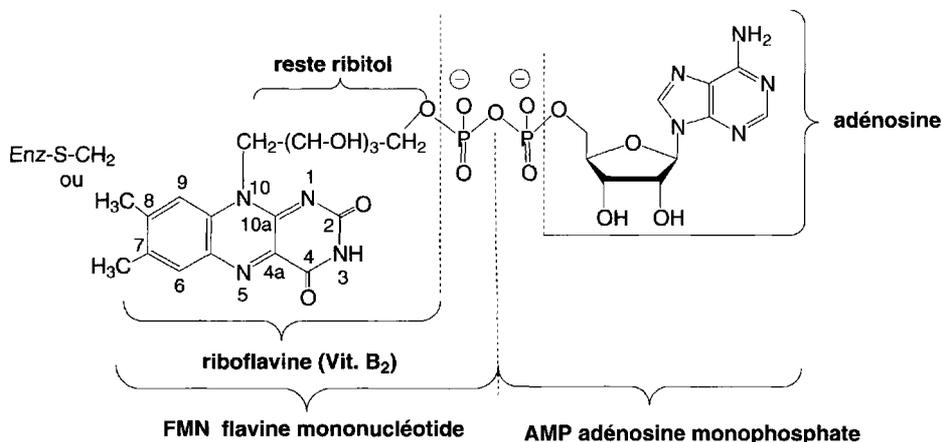


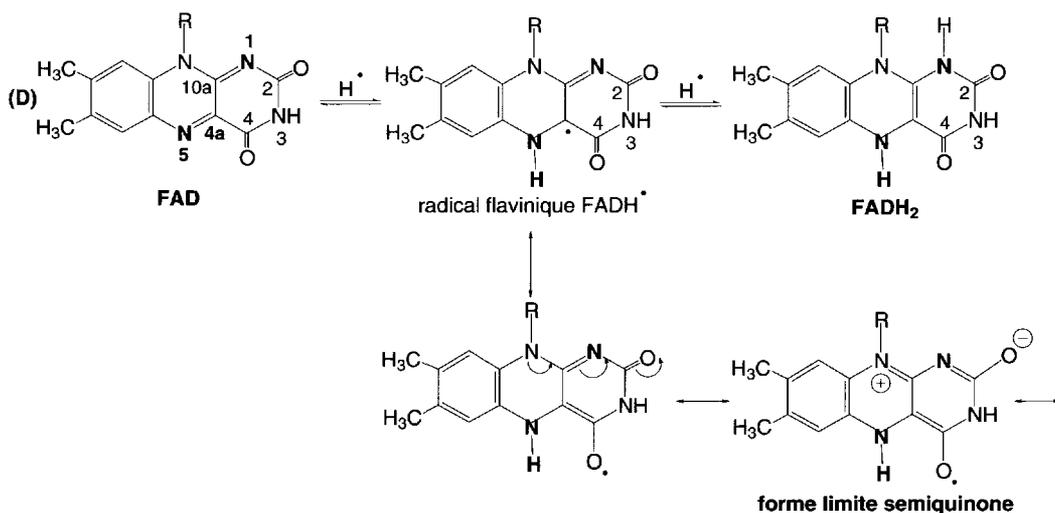
Fig. 11.12

Le FAD résulte d'une réaction entre FMN et ATP. Le FAD est un groupe prosthétique qui nécessite très souvent la présence d'ions métalliques (cuivre, molybdène, fer...) ou d'autres cofacteurs, comme l'hème, pour son activité biologique. Les nombreuses enzymes auxquelles il est associé sont pour la plupart des oxydases (ex. :

xanthine oxydase, D et L-aminoacides oxydases, aldéhyde oxydase...) ou réductases (ex. : glutathion réductase, NADPH-nitrate réductase...).

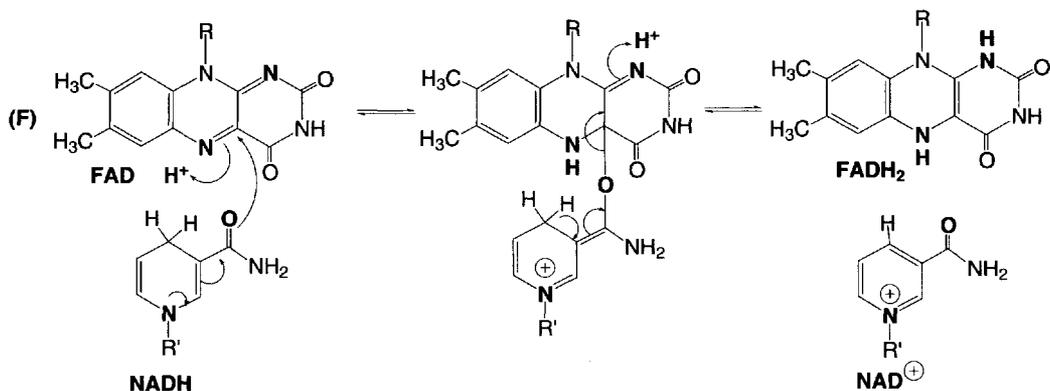
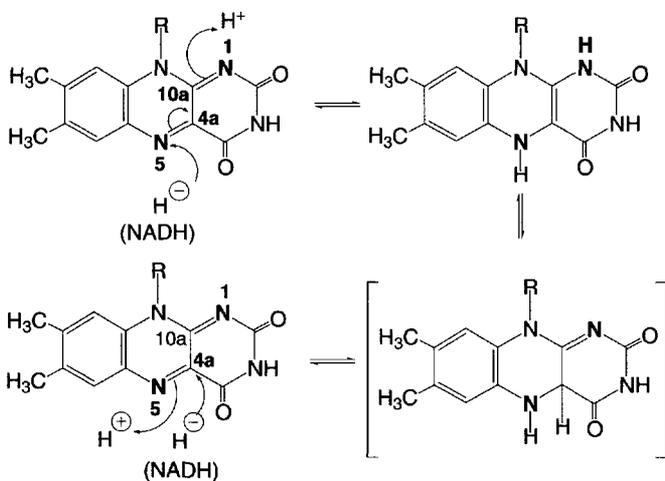
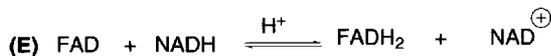
Les mécanismes d'oxydo-réduction du FAD sont particulièrement complexes en raison des nombreuses possibilités réactionnelles qu'offre la structure isoalloxazine : réactions radicalaires, ioniques, avec ou sans ouverture du cycle central... C'est donc un composé très différent du NADH lequel n'effectue qu'un transfert d'ion hydrure ($H^+ + 2e^-$) (§ 6.3.1.2). Le FAD est capable de transférer un ou deux électrons par oxydo-réduction dans la chaîne respiratoire (§ 5.3.1.8.a).

La semi-réduction du **FAD (forme quinonique)** par l'apport d'un radical H^\bullet conduit au **radical flavinique FADH \bullet** , lequel se crée d'autant plus facilement qu'il est d'une très grande stabilité en raison de sa résonance entre dix formes limites dont la **forme semiquinone**. L'apport d'un nouveau radical H^\bullet au radical semiquinone FADH \bullet le réduit en **FADH $_2$ (forme hydroquinone) (D)**.



Dans la réaction équilibrée entre FAD et NADH (E), réaction fondamentale dans le processus respiratoire, il semblerait envisageable qu'un ion hydrure soit transféré au FAD *via* N-5, *ou via* C-4a, position la plus électrophile de la molécule (positions électrophiles : 2, 4, 10a et 4a) mais de nombreuses expériences tendent à montrer qu'il ne s'agit pas d'un mécanisme bimoléculaire.

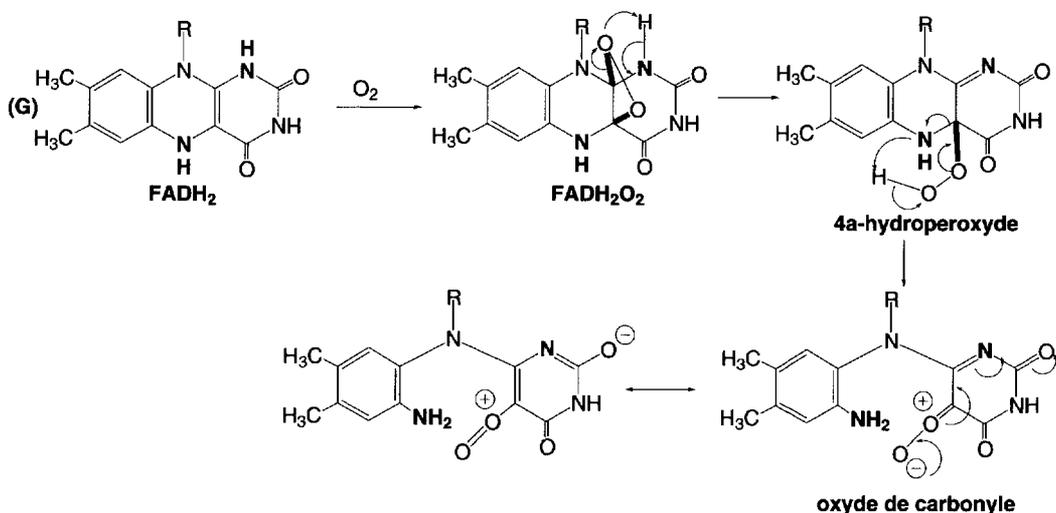
Le mécanisme est plus complexe et non encore élucidé. **Hamilton** a proposé un mécanisme ionique, dénommé **mécanisme PPC** (proton-proton-covalence) (F). L'azote N-5 est protoné ce qui rend la position C-4a plus électrophile. Elle est attaquée par l'oxygène du NADH (covalence). La présence d'un proton sur N-1 entraîne un mouvement électronique qui libère le NAD $^+$ et FADH $_2$.



Ce mécanisme qui s'applique aussi à l'oxydation d'alcools secondaires en cétones est très controversé à la suite d'expériences récentes. Le problème reste donc entier.

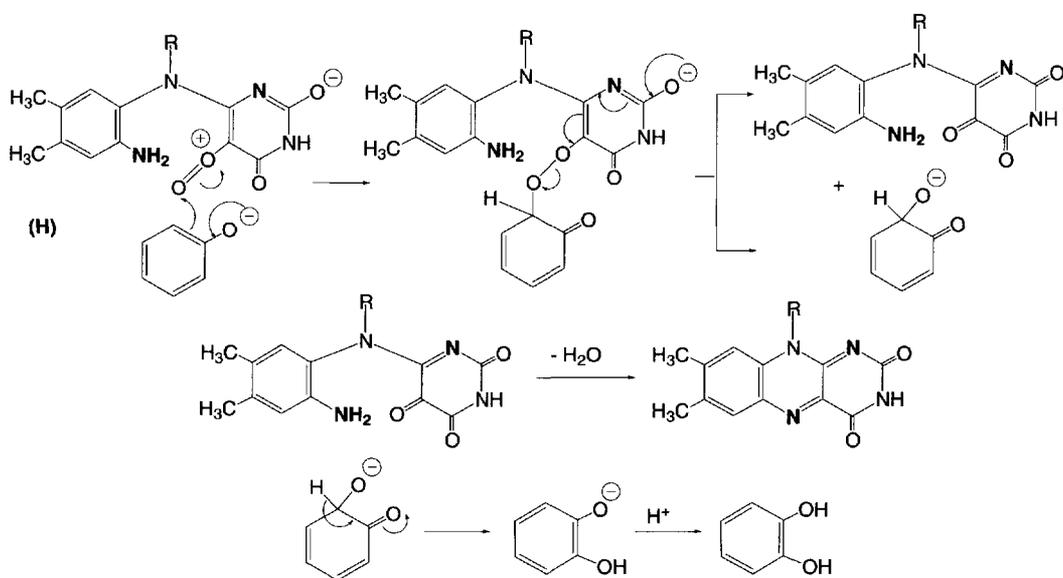
Les **monooxygénases flaviniques** ont un rôle d'activateur de l'oxygène moléculaire. Un atome d'oxygène est transféré au substrat et l'autre atome sert à former une molécule d'eau. Ces enzymes interviennent dans les réactions d'oxydation d'amines (monoamines oxydases), la décarboxylation oxydative du salicylate ou l'hydroxylation des *p*-hydroxybenzoates. Elles nécessitent ou non, selon le cas, la présence d'ions métalliques.

Dans le cas de monooxygénases ne nécessitant pas la présence d'ion métallique, l'oxygène moléculaire est d'abord retenu par C-4a et C-10a, avec formation d'un pont dioxygéné dans **FADH₂O₂**.

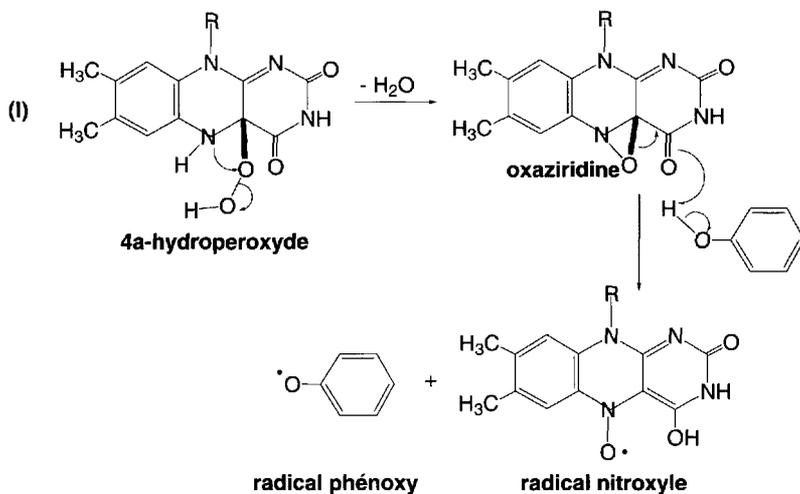


Ce composé se transforme ensuite en **4a-hydroperoxyde** dont le pouvoir oxydant est supérieur à celui de l'hydroperoxyde d'hydrogène. Selon la théorie d'*Hamilton*, cet **hydroperoxyde flavinique** se transformerait en un **oxyde de carbonyle**, par ouverture du cycle central (G).

Le mécanisme proposé pour l'*o*-hydroxylation de phénols en catéchols (H) débute par l'attaque de l'oxyde de carbonyle par le phénate. Un peroxyde est formé. Il se décompose en deux produits intermédiaires qui se transforment, pour l'un, en FAD, par condensation intramoléculaire et, pour l'autre, en catécholate, par prototropie. Par attaque d'un proton, le catéchol est libéré de son sel.

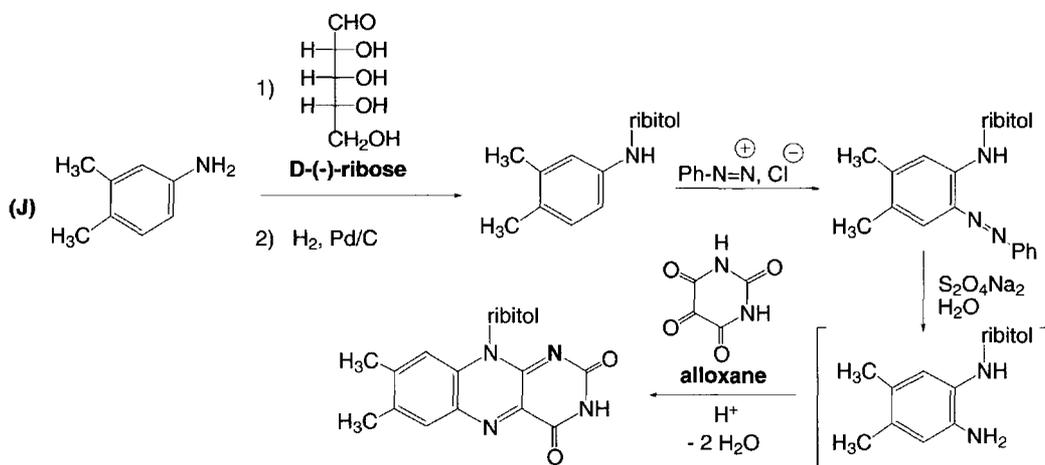


D'autres mécanismes ont été proposés pour cette réaction et la recherche se poursuit. On peut citer, parmi les intermédiaires possibles, une **oxaziridine** et un **radical nitroyle**, entre autres, formés à partir du 4a-hydroperoxyde (**I**).



b. Synthèse

La synthèse de la riboflavine (**J**) débute par la condensation du D-(-)-ribose avec la 3,4-diméthylaniline. Après réduction par hydrogénation catalytique de l'imine en amine, le composé obtenu réagit avec le chlorure de phényldiazonium. Le composé diazoïque formé est réduit par l'hyposulfite de sodium en une diamine, non isolée. Elle est condensée avec l'alloxane, en milieu acide.



12. Nucléosides, nucléotides et acides nucléiques

12.1 Nucléosides

12.2 Nucléotides

12.3 Structure primaire des acides nucléiques

12.4 Structure secondaire de l'ADN

12.5 Structures primaire et secondaire des ARN

12.6 Biosynthèse des ribonucléotides puriques

12.7 Biosynthèse des ribonucléotides pyrimidiques

12.8 Synthèse des nucléosides puriques et pyrimidiques

12.8.1 À partir de sucres halogénés et de purines ou pyrimidines

12.8.2 Synthèse selon la méthode de Shimidate

12.8.3 Synthèse de nucléosides puriques à partir de nucléosides pyrimidiques

12.9 Synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques

12.10 Analogues antiviraux et antitumoraux des nucléosides naturels

Toutes les informations génétiques des organismes vivants sont stockées dans l'**ADN (acide désoxyribonucléique)**. Chez les eucaryotes, le noyau des cellules contient des structures complexes d'ADN et de protéines appelées **chromosomes**. Le nombre de chromosomes varie selon les espèces. Les cellules humaines contiennent 23 paires de chromosomes dont la moitié est apportée par chaque parent au moment de la fécondation. Les **gènes**, unité de support héréditaire, sont alignés sur les chromosomes, l'homme en totalise de 80 000 à 100 000.

Si l'ADN n'appartient qu'au noyau de la cellule, d'autres composés, les **acides ribonucléiques (ARN)** sont, en revanche, présents dans toute la cellule mais plus particulièrement dans le cytoplasme. Leur rôle est de transmettre ou d'exprimer les informations génétiques contenues dans l'ADN afin de synthétiser les diverses protéines spécifiques nécessaires au maintien de la vie. Il existe trois types d'ARN : les **ARN messagers (mARN)**, les **ARN ribosomiaux (rARN)** et les **ARN de transfert (tARN)**.

Les **ARN messagers** qui représentent un faible pourcentage des ARN de la cellule portent dans leurs structures les informations nécessaires à la synthèse d'une ou plusieurs protéines spécifiques de l'organisme. Après la transcription qui a lieu dans le noyau de la cellule eucaryote à partir de l'ADN, l'ARN messager passe dans le cytoplasme emportant avec lui un message génétique qu'il apporte aux ribosomes, sites de synthèse des protéines.

Les **ARN ribosomiaux** (80 % des acides nucléiques de la cellule) interviennent dans les processus qui conduisent à la formation de nouveaux ribosomes. Ils représentent 65 % du ribosome, le reste étant constitué de protéines.

Les **ARN de transfert** qui sont des acides nucléiques de faibles masses moléculaires se lient à un acide aminé spécifique et le transfèrent au ribosome afin qu'il soit incorporé dans une nouvelle protéine, elle aussi spécifique. Ils interviennent de manière très précise dans la synthèse protéique. Leur action est dictée par un ensemble de trois nucléotides du mARN appelé **codon**. Leur activité est catalysée par une enzyme spécifique. À chaque acide aminé essentiel correspondent plusieurs tARN : par exemple, il existe six tARN pour la sérine.

En résumé, les acides nucléiques sont, soit les détenteurs de l'information génétique, soit les intermédiaires permettant la diffusion de ces informations.

Pour connaître les nombreux mécanismes biologiques qui impliquent les acides nucléiques et les nucléotides et dont la description dépasse le cadre de cet ouvrage, le lecteur pourra consulter des ouvrages de biochimie, ou de génétique. Ce chapitre n'est consacré qu'à leurs structures et à leurs synthèses.

12.1 Nucléosides

Les **acides nucléiques** sont libres ou représentent la partie prosthétique (non protéique) des nucléoprotéines. Dans ce dernier cas, ces acides forment des « sels » avec la partie protéique basique, **protamine** ou **histone**. Une hydrolyse en conditions très douces permet de séparer l'acide nucléique de la protéine.

Les acides nucléiques, composés solides incolores, soumis à l'action de l'ammoniaque à 115 °C, de la baryte, ou des enzymes, les nucléases, sont décomposés en **nucléotides**.

Les acides nucléiques chauffés en présence d'oxyde de magnésium, en solution aqueuse, libèrent des **nucléosides** et de l'acide phosphorique. Le même résultat est obtenu par action de l'ammoniaque à 175 °C sur les nucléotides. Les nucléosides sont dégradés en sucres ou oses, purines et pyrimidines par les acides minéraux. L'acide perchlorique 12N ou l'acide formique conduit à un résultat semblable mais à partir des acides nucléiques.

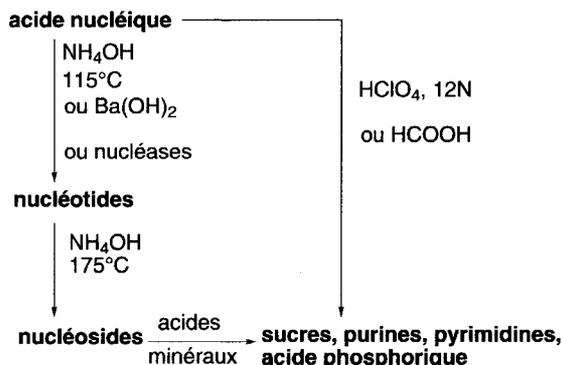


Schéma (12.1)

Les **nucléosides** naturels sont constitués d'une **base purique** (dérivée de purine) ou **pyrimidique** (dérivée de pyrimidine) liée à un pentose, le β -D-ribose (dans les ARN) ou le β -2-désoxyribose (dans les ADN) qui sont des furanoses (§ 6.3.3.1). Les **nucléotides** comportent, en plus des nucléosides, un groupe phosphate.

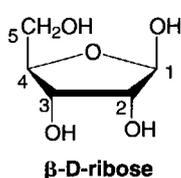


Fig. 12.1

Les **bases puriques** présentes à la fois dans les ADN et les ARN sont l'**adénine** et la **guanine**.

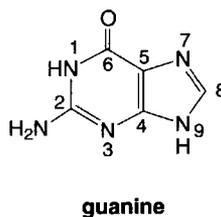
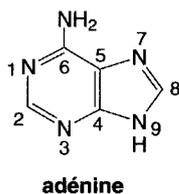


Fig. 12.2

Les bases pyrimidiques sont la **cytosine** et l'**uracile** dans les nucléosides des ARN, tandis que l'**uracile** est remplacé par la **thymine** dans les nucléosides de l'ADN.

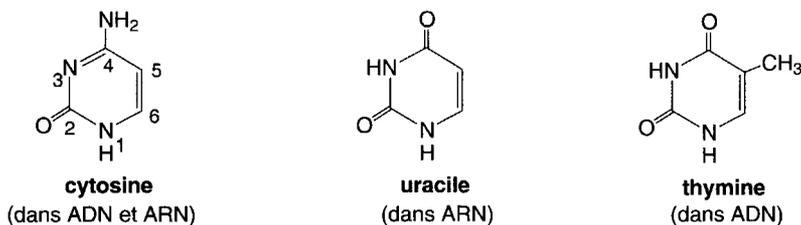


Fig. 12.3

Les tautoméries présentées par ces bases sont toujours en faveur des formes lactames (§ 10.2.1.1 et 11.2.1.1).

Dans les **ribonucléosides (ribosides)** et les **désoxyribonucléosides (désoxyribosides)**, le sucre dont la numérotation est en 1', 2'... Pour la différencier de celle de la base, numérotée normalement, est lié à l'azote en position 9 d'une base purique, ou à N-1 d'une base pyrimidique. Les nucléosides formés à partir d'une **base purique** ont un suffixe « **osine** » comme l'**adénosine** (indiquée par la lettre **A**), la **guanosine (G)**, la **désoxyadénosine (dA)** et la **désoxyguanosine (dG)**. Les nucléosides formés à partir d'une **base pyrimidique** ont un suffixe « **idine** », comme l'**uridine (U)**, la **cytidine (C)**, la **désoxycytidine (dC)**. Pour la **thymine**, il existe une exception, il s'agit de la **thymine ribonucléoside (ou ribothymidine)** et de **désoxythymidine** (fig. 12.4).

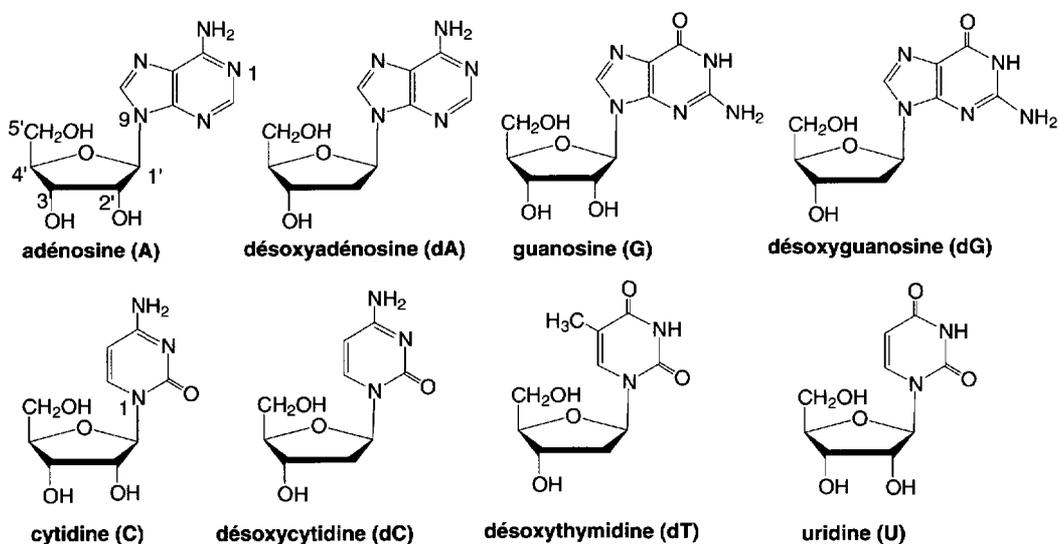


Fig. 12.4

Quelques **nucléosides rares des tARN** sont présentés dans la figure 12.5. On peut remarquer que la pseudouridine est liée au ribose par C-5.

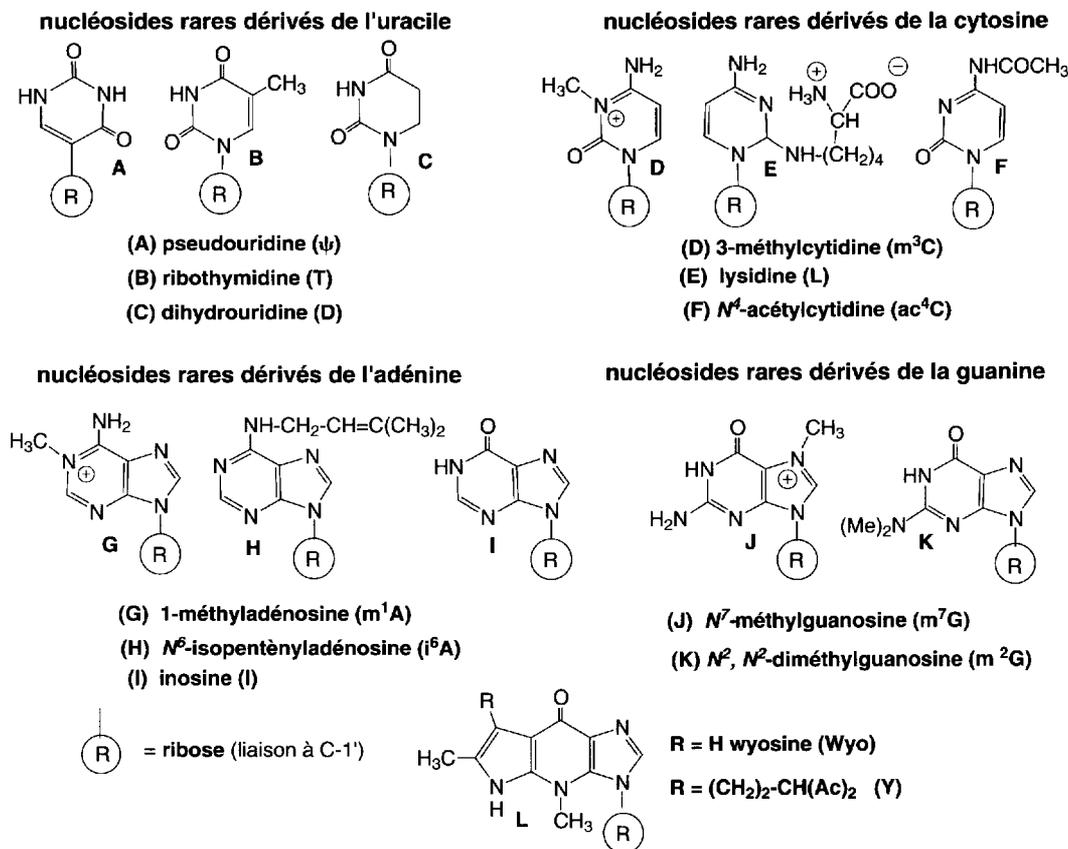


Fig. 12.5

Les bases puriques présentent deux conformations possibles par rapport au sucre : conformations *syn* et *anti* (fig. 12.6). Les résidus de pyrimidine n'ont en fait qu'une seule conformation possible qui est *anti* en raison de la forte gêne stérique entre le C-2 de la pyrimidine et le sucre dans la conformation *syn*. Dans les acides nucléiques où une structure en double hélice existe, toutes les bases sont dans la conformation *anti*. Toutefois, une exception existe pour l'ADN-Z (voir ci-après) dans lequel les bases puriques et pyrimidiques se succèdent en conformations alternées *syn* et *anti*.

Dans la majorité des nucléosides et nucléotides, le cycle pentagonal du sucre est en conformation « **demi-chaise** » ce qui correspond à quatre atomes du cycle dans un même plan et le cinquième hors du plan à environ quelques dixièmes d'angström au-dessus ou au-dessous du plan. Il s'agit dans la plupart des cas des atomes C-2' ou plus rarement C-3'. La position de cet atome conduit à deux conformations : conformation *endo*, si l'atome hors du plan est du même côté que C-5' et conformation

exo s'il est du côté opposé. Les conformations les plus classiques sont **C-2' endo**, mais on peut rencontrer parfois des conformations **C-3' endo** ou **exo** dans certains ADN.

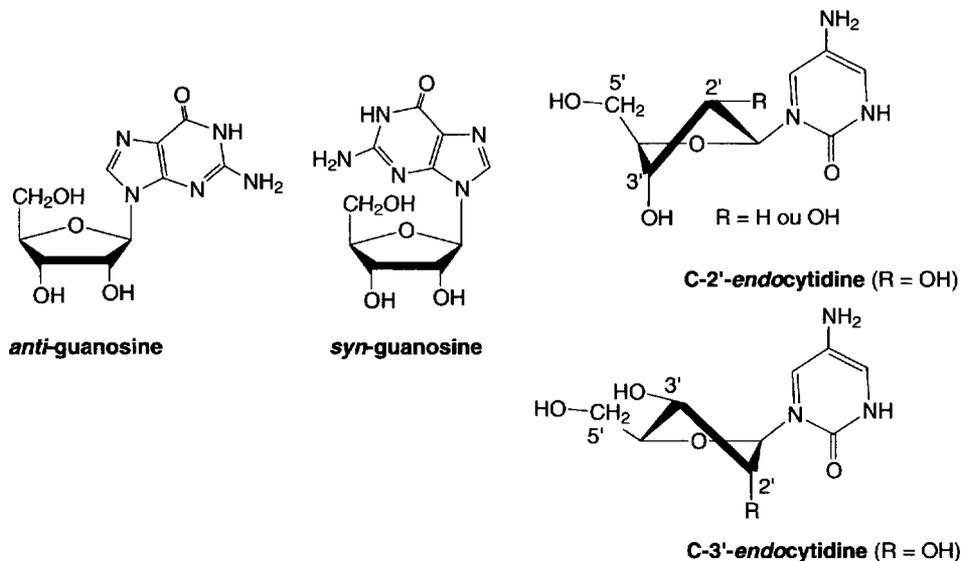


Fig. 12.6

12.2 Nucléotides

La phosphorylation des nucléosides conduit aux nucléotides qui sont donc des esters phosphoriques de nucléosides. Les ribonucléosides possèdent trois groupes hydroxyles susceptibles d'être phosphorylés, en positions 2', 3' et 5', alors que les désoxyribonucléosides ne peuvent l'être qu'en positions 3' et 5'.

L'acide phosphorique peut estérifier deux groupes OH d'un même nucléoside (par exemple, en positions 3' et 5' dans le cas de l'**AMP cyclique**). Dans tous ces cas, les composés formés sont des **nucléosides-monophosphates** (une base, un sucre, une molécule d'acide phosphorique).

La présence d'un groupe phosphate apporte une acidité aux nucléotides et désoxynucléotides ce qui explique leur dénomination d'acides.

La phosphorylation du groupe phosphate d'un nucléoside-5'-monophosphate conduit au diphosphate correspondant, un **ribo- ou un désoxyribonucléoside-5'-diphosphate** (**ZDP** ou **dZDP** où Z représente le nucléoside), lequel, s'il est de nouveau phosphorylé de la même manière, forme un **ribo- ou un désoxyribonucléoside-5'-triphosphate** (**ZTP** ou **dZTP**). La tétraphosphorylation n'a pas lieu. Quelques cas de nucléosides polyphosphorylés sur plusieurs OH existent, mais ils sont très rares.

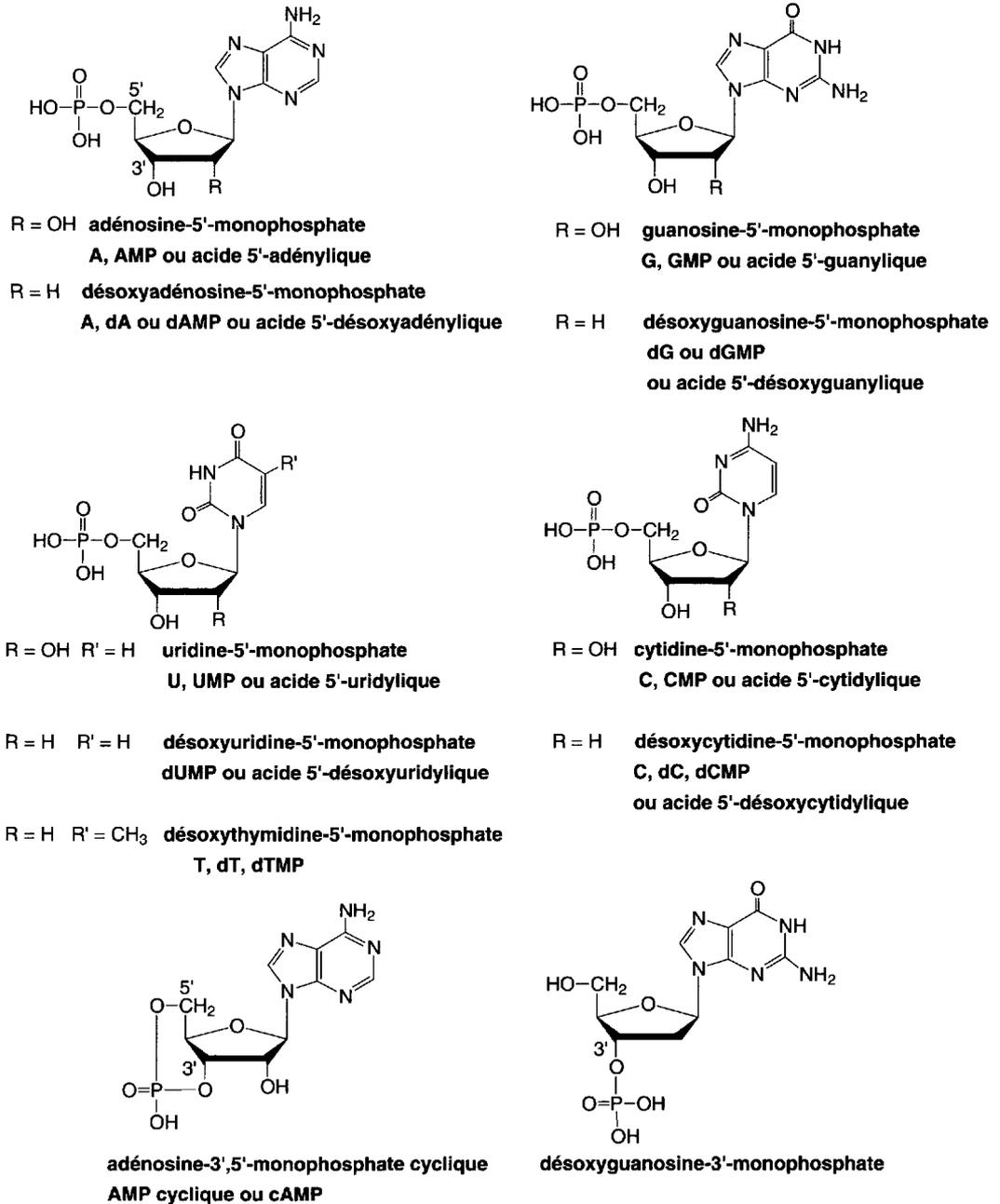


Fig. 12.7

Parmi ces nucléotides, certains sont d'une importance particulière. Il s'agit de l'**ATP** qui possède trois groupes phosphoryles ($-\text{PO}_3^-$)²⁻ et qui a la propriété de stocker l'énergie nécessaire à la cellule sous forme de liaisons phosphoanhydrides, des coen-

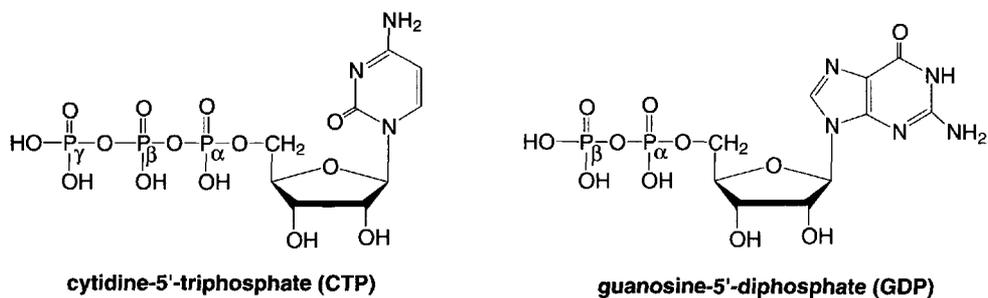


Fig. 12.8

zymes déjà mentionnés, comme le **NADH**, le **NADPH** (§ 6.3.1.2), le **FAD** (§ 11.3.3). Mais aussi le **coenzyme A** qui intervient dans de nombreuses voies de biosynthèse pour le transfert de groupes acyles à un substrat, et qui est constitué d'un groupe **phosphopantéthéine** lié à l'**adénosine-3',5'-diphosphate**.

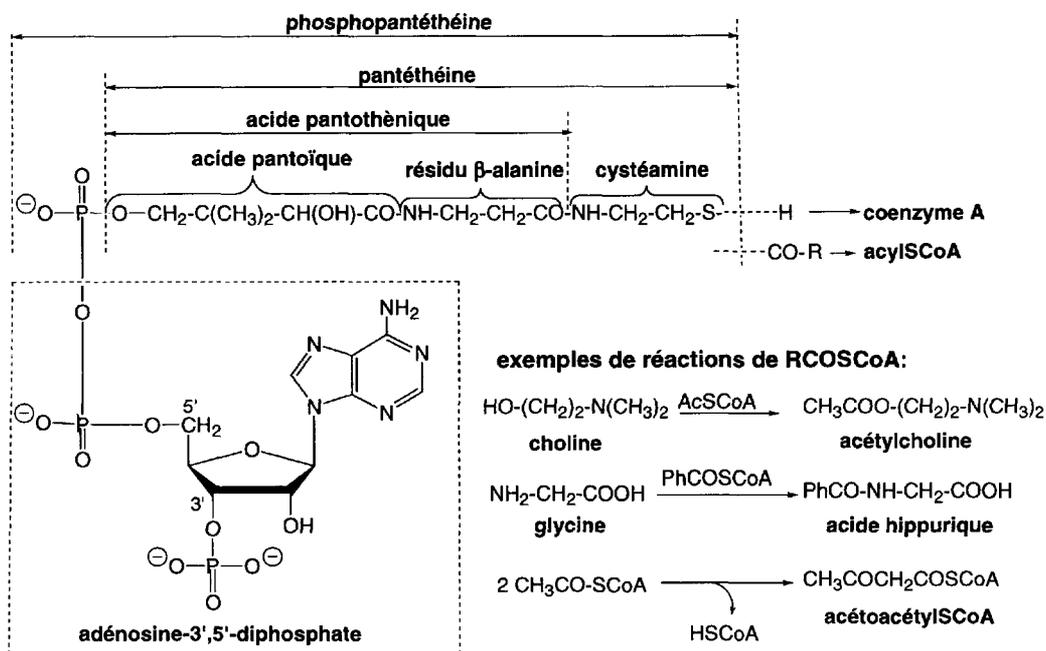


Schéma (12.2)

Note : Les termes nucléosides et nucléotides ne sont pas seulement utilisés pour définir des composés naturels. Les composés synthétiques constitués d'un hétérocycle

azoté et d'un carbohydate sont aussi des nucléosides. La liaison qui les unit peut être formée à partir d'un atome d'azote, d'oxygène ou de carbone de l'hétérocycle. Le groupe phosphate ou polyphosphate des nucléotides peut se trouver lié à un groupe hydroxy à différentes positions du sucre.

12.3 Structure primaire des acides nucléiques

Les acides nucléiques sont, sauf exceptions, des **hétéropolymères de nucléotides**. Les nucléotides sont liés les uns aux autres par des liaisons **3',5'-phosphodiester** entre résidus de sucres successifs comme dans l'exemple présenté à la figure 12.9.

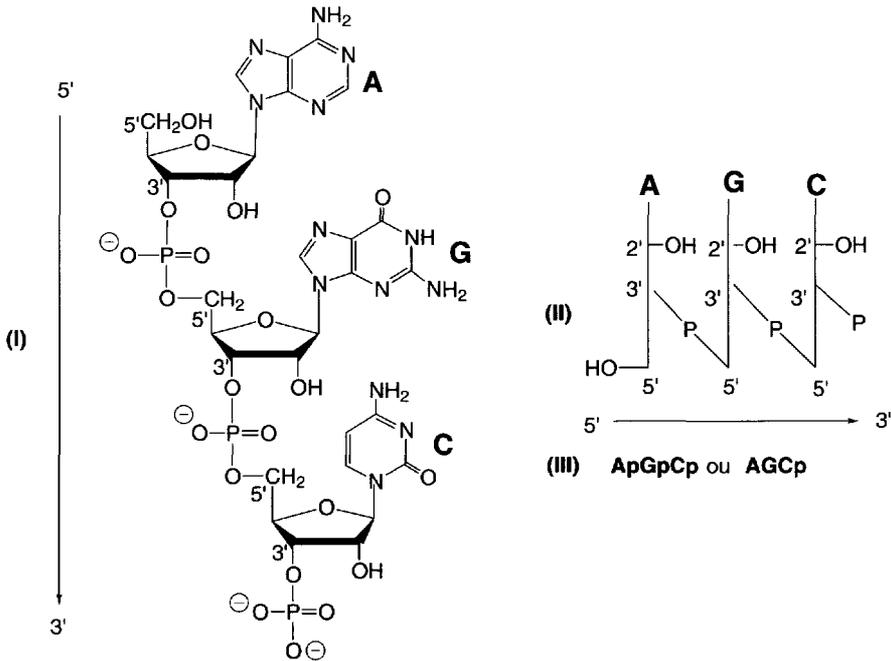


Fig. 12.9

Dans l'ADN, les résidus adénine (**A**) et thymine (**T**) sont en nombres égaux, au même titre que ceux de la guanine (**G**) et de la cytosine (**C**). Cette observation a été faite par **Erwin Chargaff** en 1940 d'où le nom de **règles de Chargaff**. La composition en bases de l'ADN pour un organisme donné est spécifique et indépendante du tissu dont il est extrait, de l'âge et de tout autre paramètre lié aux conditions de vie et d'environnement. La composition en bases de l'ADN est très variable. Chez les mammifères, l'ensemble G + C varie de 39 à 46 % du total des bases.

Le dessin (I) de la figure 12.9 représente le trinucleotide adényl-3',5'-guanosyl-3',5'-cytidyl-3'-phosphate. Par convention, les séquences polynucleotidiques sont **notées en partant de l'extrémité 5' (sans groupe phosphate) du premier nucléotide (ici A), vers l'autre extrémité qui correspond à un nucléotide (C) qui porte un groupe phosphate en 3'**. Cette représentation peut être schématisée comme l'indique le dessin (II) ou simplement résumée (dessin III) à l'écriture des bases séparées par « p », qui correspond au groupe phosphoryle entre riboses successifs **ApGpCp**, ou encore en indiquant seulement le groupe phosphate terminal **AGCp**.

Dans un désoxytrinucleotide, les groupes OH en positions 2' sont remplacés par des hydrogènes et l'écriture, dans ce cas, devient **d(ApGpCp)** ou **d(ACGp)**.

12.4 Structure secondaire de l'ADN

Il existe plusieurs conformations tridimensionnelles des ADN : ADN-A, ADN-B et ADN-Z. Le passage d'une forme à l'autre est réversible.

La structure secondaire selon le **modèle de Watson et Crick** pour l'ADN-B (fig. 12.10), forme native de l'ADN, consiste en **deux brins ou deux chaînes de désoxypolynucleotides formant une double hélice d'un diamètre d'environ 20Å tournant autour d'un axe vers la droite** formant un petit et un grand sillons. **Les deux chaînes tournent dans des sens opposés** (« l'une monte tandis que l'autre descend ») : **elles sont antiparallèles**. En conditions physiologiques, elles ne peuvent pas être séparées l'une de l'autre car elles sont enroulées l'une autour de l'autre selon une torsade, toutefois, sous l'effet de la chaleur, elles deviennent séparables. Dans l'ADN-B, **les bases se trouvent à l'intérieur de**

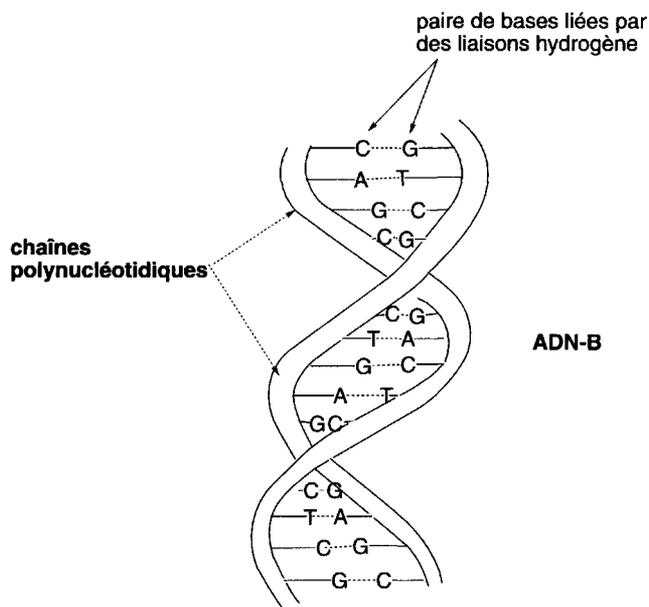


Fig. 12.10

l'hélice, dirigées vers l'axe du système tandis que **les sucres et les liaisons sucres-phosphates sont à l'extérieur de l'hélice** et créent une spirale, ce qui limite les répulsions entre charges négatives portées par les groupes phosphoryles. Il en est de même pour l'ADN-A, mais le petit sillon est quasi inexistant. La double hélice tourne vers la gauche dans l'ADN-Z. Dans l'enchaînement extérieur des hélices, les ions phosphates forment un zigzag (d'où le nom de cette forme d'ADN). C'est la conséquence d'une alternance de conformations *syn* des nucléotides puriques, et *anti*, des nucléotides pyrimidiques.

Dans l'ADN-B, les bases ont des structures proches d'un plan. Ces plans sont quasiment perpendiculaires à l'axe géométrique de la double hélice. Chaque base d'une chaîne est liée selon sa nature par deux ou trois liaisons hydrogène à une base dite complémentaire de l'autre chaîne. Les deux bases complémentaires ou appariées se trouvent presque dans un même plan (en hélices d'avions). Chaque spire de la double hélice est formée de dix paires de bases. Dans l'ADN-A, les paires de bases sont inclinées d'un angle de 19° au lieu d'être perpendiculaires à l'axe des hélices.

Dans les ADN-A et B, les nucléotides sont toujours en conformations *anti*.

La structure de *Watson et Crick* n'admet que deux types d'appariements. Il existe donc une complémentarité des chaînes (fig. 12.11). Un résidu adénine (**A**) d'une

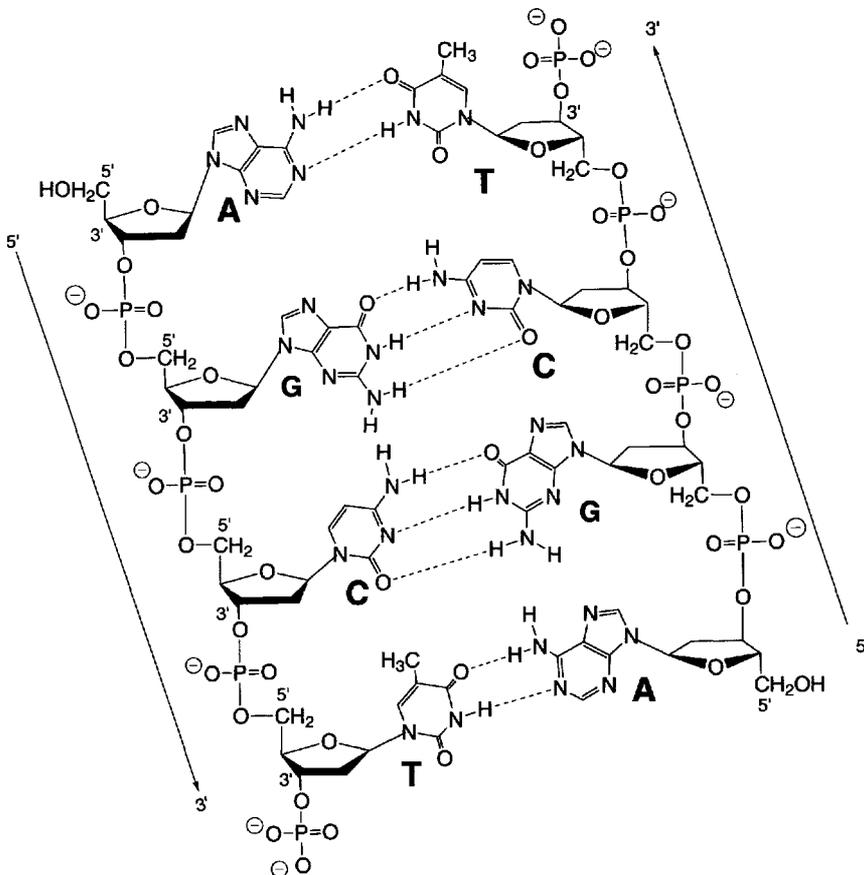


Fig. 12.11

chaîne ne peut s'apparier qu'avec un résidu thymine (T) de l'autre chaîne pour former des liaisons hydrogène entre elles **A-T**. Il en est de même pour la guanine (G) qui ne peut s'apparier qu'avec un résidu cytosine (C) pour former **G-C**, et **vice versa**. Les paires de bases sont interchangeableables sur les deux chaînes, **A-T** peut devenir **T-A**, et **G-C** devenir **C-G** sans variation dans le squelette défini par les sucres et phosphates.

L'axe de l'hélice est un peu décalé par rapport au centre de chaque paire de bases ce qui crée deux sillons (**petit et grand sillons**) extérieurs qui suivent les enchaînements sucres-phosphates. Ils sont de profondeurs inégales.

Il semblerait normal que les liaisons hydrogène entre bases stabilisent la structure en double hélice mais il a été démontré que si elles participent à la stabilité du système hélicoïdal, ce sont les forces hydrophobes qui y contribuent majoritairement.

D'autres appariements de bases, moins fréquents que ceux définis par *Watson et Crick*, dits anormaux, ont été observés. Il s'agit des paires de bases **A-T** et **G-C** de **Hoogsteen**, et **G-U**, **G-A**, **G-T** et **A-C** de **Crick** (« wobble pairs ») dans lesquelles peuvent intervenir des formes *anti* ou *syn* des nucléosides.

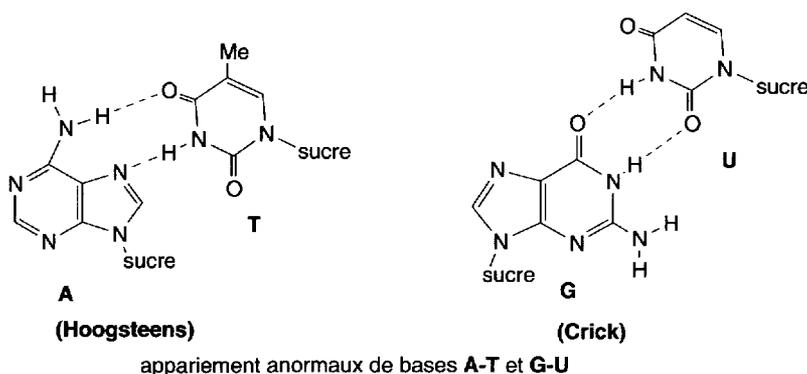


Fig. 12.12

12.5 Structures primaire et secondaire des ARN

La structure primaire des ARN, en forme d'as de trèfle, pour certains, est une longue chaîne de ribonucléotides, liés comme dans l'ADN par des groupes phosphoryles formant des liaisons avec les sucres en positions 3' et 5'. Des groupes OH sont en position 2' (ce sont des β -D-ribose).

Cette chaîne a une forme bien définie et certaines parties, de faibles longueurs, créent des liaisons entre bases complémentaires (**A-U**, **G-C** et **parfois G-U**) ce qui conduit à une structure **en double hélice pour ces régions** avec rotation vers la droite comme dans l'ADN.

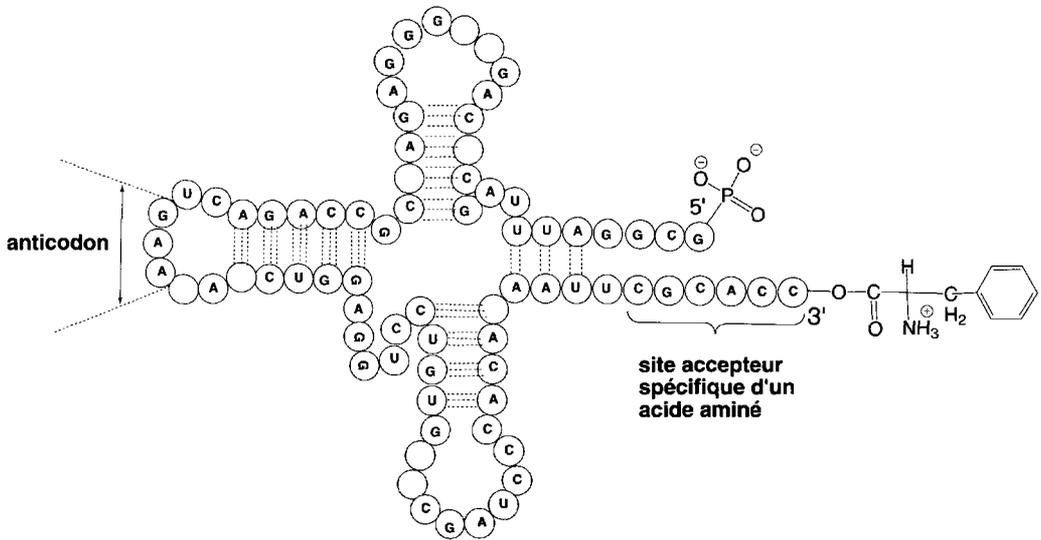


Fig. 12.13

La figure 12.13 représente un *t*ARN de la phénylalanine de levure. Les traits pointillés représentent les liaisons hydrogène entre bases appariées. Les nucléotides non mentionnés sont des analogues des quatre ribonucléotides classiques. L'**anticodon**, un **triribonucléotide** est contenu dans la boucle située à l'opposé du groupe de nucléotides qui retient la phénylalanine (et d'une manière plus générale, l'acide aminé correspondant au *t*ARN spécifique). L'acide aminé, dans l'exemple présenté, la phénylalanine, est lié au ribose terminal sous forme d'ester formé avec le groupe hydroxy en position 3' du dernier nucléotide de la chaîne, durant la synthèse protéique. L'anticodon permet au *t*ARN d'être retenu au **codon** du *m*ARN, un triribonucléotide dans le ribosome par la formation de liaisons hydrogène entre paires de bases appariées.

12.6 Biosynthèse des ribonucléotides puriques

Le premier nucléotide formé au cours de la synthèse *de novo* des ribonucléotides puriques est l'**acide inosinique** ou **inosine 5'-monophosphate (IMP)**. L'IMP est ensuite converti en **AMP (adénosine monophosphate)** et **GMP (guanosine monophosphate)**. La biosynthèse de l'IMP nécessite onze réactions à partir du ribose-5-phosphate.

Le ribose-5-phosphate est pyrophosphorylé par l'ATP en **5-pyrophosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)**.

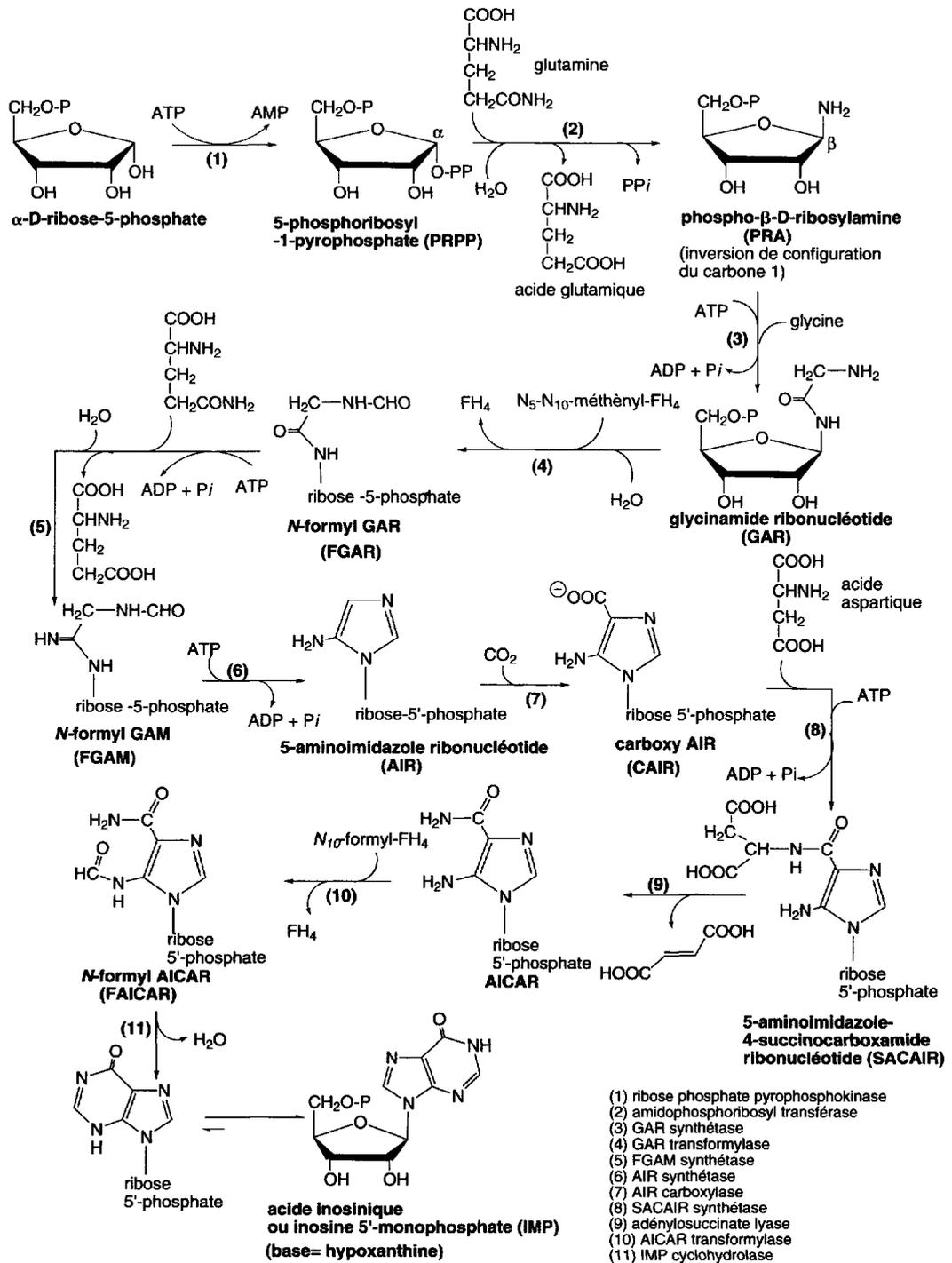


Schéma (12.3)

Le PRPP est transformé en **phosphoribosylamine (PRA)** en présence de la glutamine avec **inversion de la configuration α du C-1 qui devient β** (configuration trouvée dans les nucléotides).

La glycine activée par l'ATP permet l'acylation de groupe amino porté par PRA. Le groupe amino du résidu glycine est formylé par le N_5, N_{10} -méthènyl-FH₄ (§ 11.3.2.3) en **N-formylglycinamide ribonucléotide (N-formyl GAR)**. Une seconde amination par la glutamine en présence d'ATP conduit à un composé, **N-formylglycinamide ribonucléotide (N-formyl-GAM)** qui possède tous les éléments nécessaires à la formation d'un cycle imidazole. Celui-ci est formé par déshydratation intramoléculaire en présence d'ATP pour donner le **5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR)**. Il reste alors à construire le cycle pyrimidique. Sous l'action de l'anhydride carbonique ou d'ion bicarbonate, de la biotine comme coenzyme et d'ATP, le carbone 4 de l'imidazole est carboxylé et l'**acide 5-aminoimidazole-4-carboxylique ribonucléotide (carboxy AIR)** est obtenu. Ce composé est converti en amide par deux réactions successives. D'abord, en présence d'aspartate et d'ATP, le **5-aminoimidazole-4-succinocarboxamide ribonucléotide (succino-AICAR)** est formé. Ensuite, par élimination d'une molécule de fumarate, le **5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR)** est produit. Le groupe amino en position 5 de l'imidazole est alors formylé par le N_{10} -formyl-FH₄ ce qui fournit un composé le **N-formyl AICAR**. Sa déshydratation intramoléculaire le transforme en **IMP**. Le remplacement de l'hydroxyle dans la forme lactime de l'IMP par un groupe amino permet le passage à l'**AMP**. Cela nécessite deux réactions enzymatiques (schéma 12.4). Le groupe hydroxy est substitué par le groupe amino d'un résidu d'acide aspartique sous l'action de cet acide et de **GTP (guanosine triphosphate)**. L'**acide adénylesuccinique** qui en résulte élimine une molécule de fumarate pour former l'**AMP**.

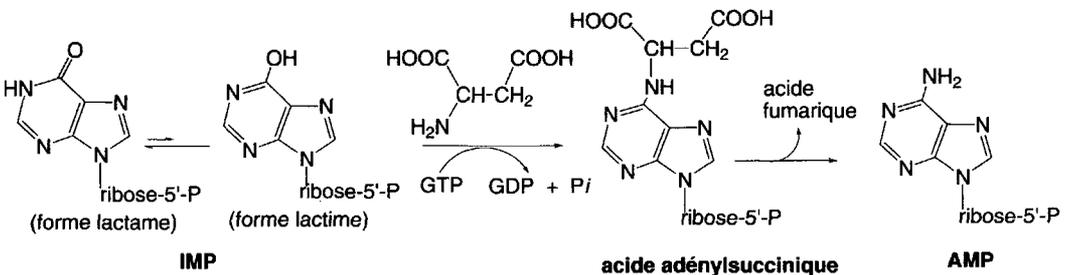


Schéma (12.4)

La mise en place d'un groupe amino en position 2 de la purine, afin d'effectuer la biosynthèse du **GMP**, s'effectue elle aussi en deux réactions (schéma 12.5). C'est d'abord un groupe hydroxy qui est fixé en cette position par une réaction qui fait intervenir une molécule d'eau et une réduction de NAD⁺ en NADH (passage à la **xanthine-5'-monophosphate ou XMP**). Ensuite, le groupe hydroxy est remplacé par un groupe amino sous l'action conjuguée de l'ammoniac ou de glutamine et d'ATP.

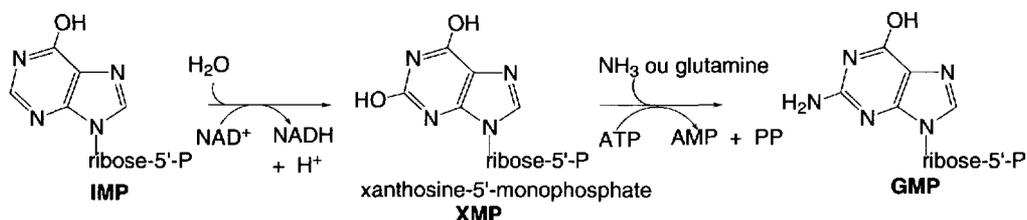


Schéma (12.5)

Les purines préformées, provenant de diverses sources, par exemple de la digestion des aliments, peuvent être converties par les bactéries ou des organismes supérieurs en nucléotides. Ainsi, l'adénine en présence de ribose-1-phosphate forme l'adénosine qui, par action de l'ATP fournit l'AMP. Il en est de même pour la guanine. L'action du PRPP sur l'adénine fournit aussi l'AMP.

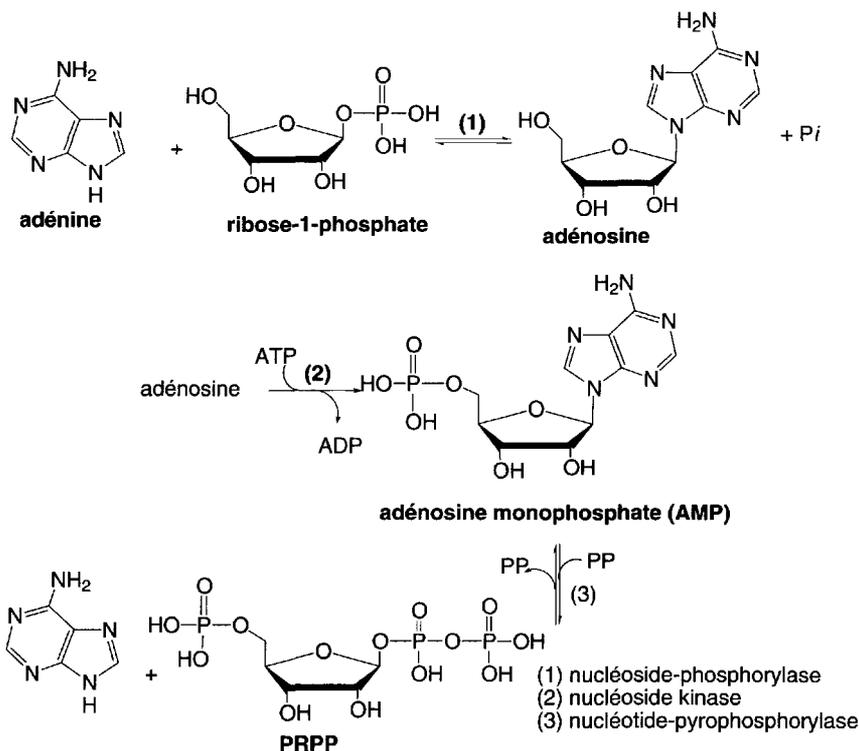


Schéma (12.6)

Les nucléosides di- et triphosphates sont formés à partir des monophosphates par deux réactions qui font intervenir des nucléotides kinases. L'action de l'ATP sur l'AMP conduit à la formation de deux molécules d'ADP, réaction catalysée par l'adénosine-5'-monophosphate kinase.

L'ATP est lui-même le produit de réactions de phosphorylation oxydative ou photosynthétique.



La guanosine diphosphate (GDP) est phosphorylée par l'ATP en GTP (guanosine triphosphate), réaction catalysée par la guanosine-5'-diphosphate kinase.



La **biosynthèse des désoxyribonucléotides puriques et pyrimidiques** s'effectue par réduction des ribonucléotides et non pas à partir de 2-désoxyribose. La **thiorédoxine réduite** est l'agent responsable de cette réaction pour *E. coli* et dans les tissus animaux. La **thiorédoxine oxydée** qui en résulte est réduite en thiorédoxine réduite par NADPH. La thiorédoxine est une protéine qui possède deux résidus cystéine très proches. Les groupes sulfhydryles sont oxydés en disulfure par la ribonucléoside-diphosphate réductase et régénérés par réduction du NADH en présence de thiorédoxine réductase, une flavoprotéine.

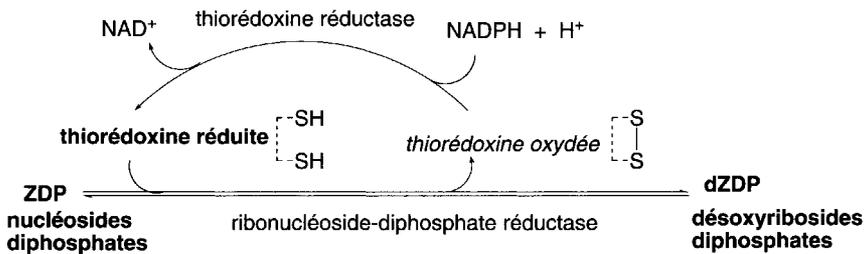


Schéma (12.7)

12.7 Biosynthèse des ribonucléotides pyrimidiques

À l'inverse de la voie de biosynthèse des nucléotides puriques, celle de *novo* des nucléotides pyrimidiques débute par la formation de l'hétérocycle avant la création de la liaison glycosidique.

Le composé important dans cette biosynthèse (schéma 12.8) est le **carbamylophosphate** qui est produit par réaction de la glutamine et de l'anhydride carbonique en présence de deux molécules d'ATP. La formation du carbamylophosphate est accompagnée de celles d'acide glutamique, d'ADP et d'un ion phosphate. La régénération de la glutamine à partir de l'acide glutamique a lieu en présence d'ions ammonium et d'ATP. Le carbamylophosphate (qui est également nécessaire à la biosynthèse de l'urée) est aussi le résultat de la phosphorylation de l'acide carbamique par l'ATP en présence de carbamylkinase ; cet acide est formé à partir d'anhydride carbonique et d'ammoniac.

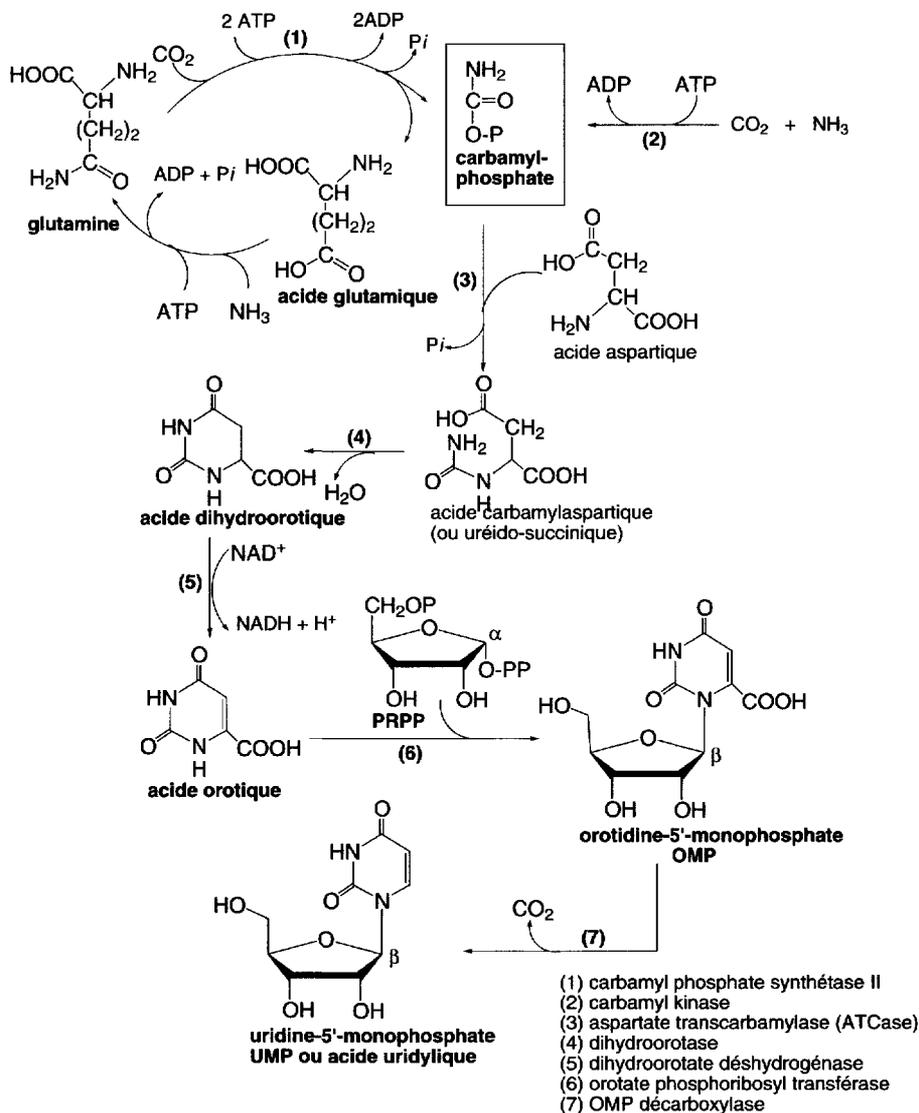


Schéma (12.8)

Le carbamylphosphate permet de transformer l'acide aspartique en **acide carbamyl-aspartique**. Sa déshydratation fournit le premier dérivé de dihydropyrimidine, l'**acide dihydroorotique**. Son dérivé oxydé, l'**acide orotique** est obtenu par l'action de NAD^+ . En présence de PRPP la liaison glycosidique est créée pour donner l'**orotidine-5'-monophosphate (OMP ou acide orotidylique)**. Sa décarboxylation conduit à l'**uridine-5'-monophosphate (UMP ou acide uridylique)**.

Comme dans le cas des purines préformées, les pyrimidines préformées peuvent être utilisées pour la biosynthèse de nucléotides. L'uracile peut être convertie en **UMP** à la suite de deux réactions (schéma 12.9). En présence de ribose-1-phosphate, il se forme l'**uridine**, réaction catalysée par la nucléoside-phosphorylase. L'uridine réagit ensuite avec l'ATP en libérant une molécule d'UMP et une molécule d'ADP, l'enzyme est la nucléoside-kinase.

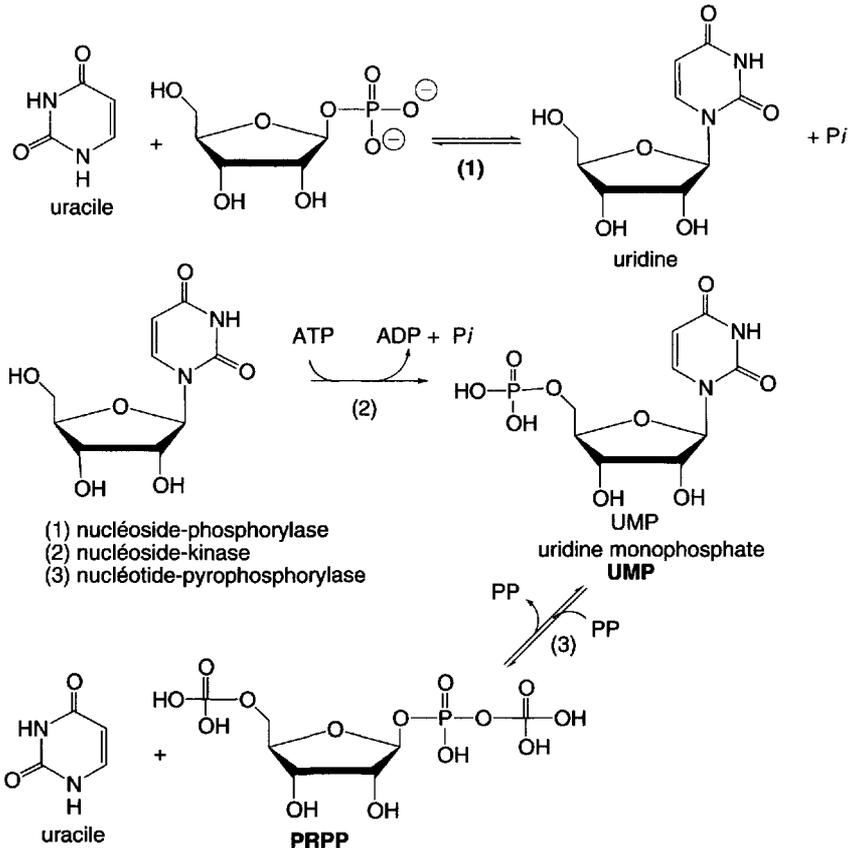


Schéma (12.9)

Une autre possibilité d'obtenir l'UMP est la réaction de l'uracile avec le PRPP en présence de nucléotide-pyrophosphorylase.

La cytidine est facilement incorporée par phosphorylation. Ces réactions ne sont pas possibles avec la cytosine car elle est d'abord désaminée en uracile.

Les désoxyribonucléotides sont le résultat de la réduction du groupe hydroxy en position 2' comme pour les nucléotides puriques.

12.8 Synthèse des nucléosides puriques et pyrimidiques

Dans la plupart des synthèses de nucléosides, le ribose ou, plus rarement, le désoxyribose, est utilisé comme produit de départ, les groupes hydroxy étant protégés. Un précurseur de la base purique ou pyrimidique (souvent un dérivé halogéné) est ensuite ajouté, le composé ainsi obtenu est déprotégé et, par des réactions complémentaires, transformé en nucléoside.

Les désoxyribonucléosides peuvent être préparés à partir des ribonucléosides. Le groupe hydroxy en position C-2', tosylé, est déplacé par une réaction nucléophile faisant intervenir un ion iodure. Elle est suivie d'une réduction.

12.8.1 À partir de sucres halogénés et de purines ou pyrimidines

La condensation du bromure de 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyle avec l'adénine dans l'acétonitrile à 50 °C conduit après déprotection à la 3- β -D-ribofuranosyladénine (A).

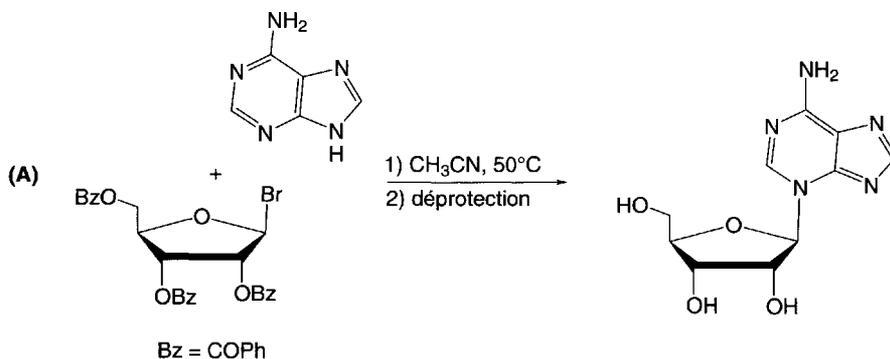
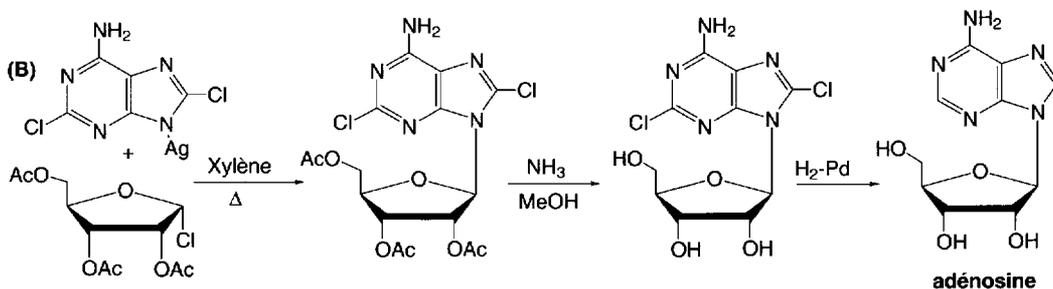


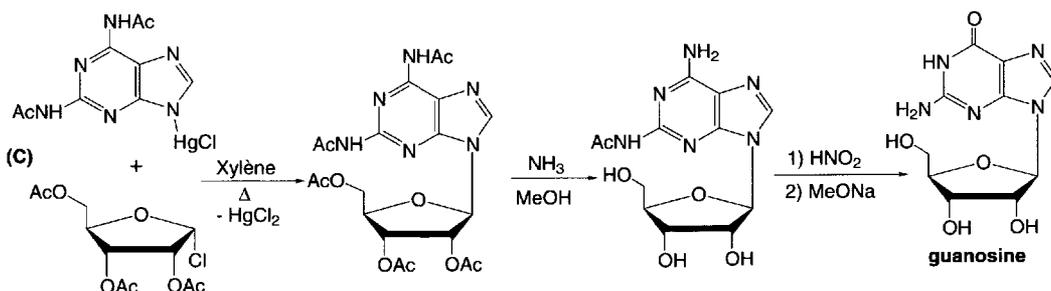
Schéma (12.10)

En présence de sel d'argent ou de mercure(II), cette réaction est orientée en position 7 ou 9.

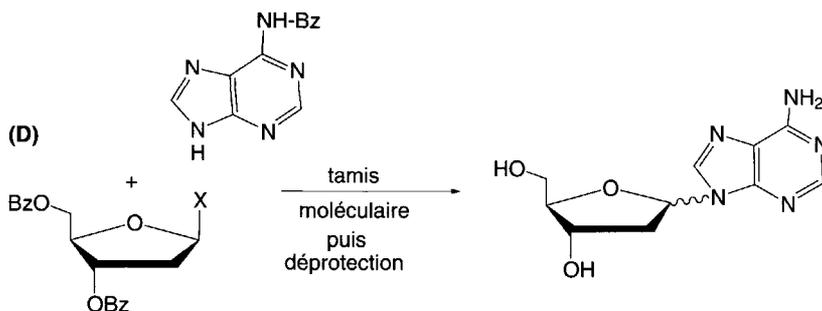
Le sel d'argent de la 2,8-dichloroadénine réagit avec le chlorure de tri-*O*-acétyl-D-ribofuranosyle pour former un triacétylnucléoside. Le retrait des groupes acétyles et une double déhalogénéation conduisent à l'adénosine (B).



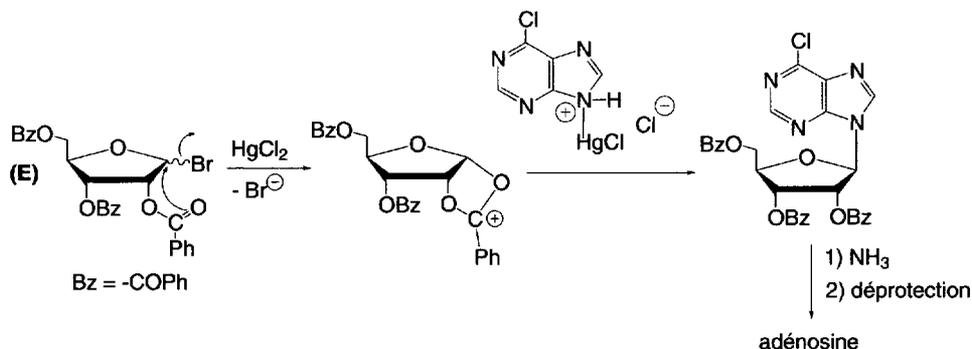
La guanosine est produite par réaction du sel chloromercurique de la 2,6-diacétylamino-guanine avec le chlorure de 2,3,5-tri-*O*-acétyl-β-*D*-ribofuranosyle, suivie de l'action de l'acide nitreux et du retrait des groupes acétyles par le méthylate de sodium (C).



L'anomère principal dans les réactions de ce type est l'anomère β en raison de l'attaque nucléophile *trans* du C-1 par rapport au groupe porté en C-2, surtout si celui-ci, en raison de son volume (*O*-Ac ou *O*-benzoyl), crée une gêne stérique à l'approche du sel métallique de purine. En revanche, les réactions des halogénures de 3,5-di-*O*-acyl-β-*D*-2-désoxyribofuranosyle avec la 6-benzoylaminoadénine en présence de tamis moléculaire fournissent des mélanges des deux anomères α et β des 9-nucléosides, après déprotection (D).

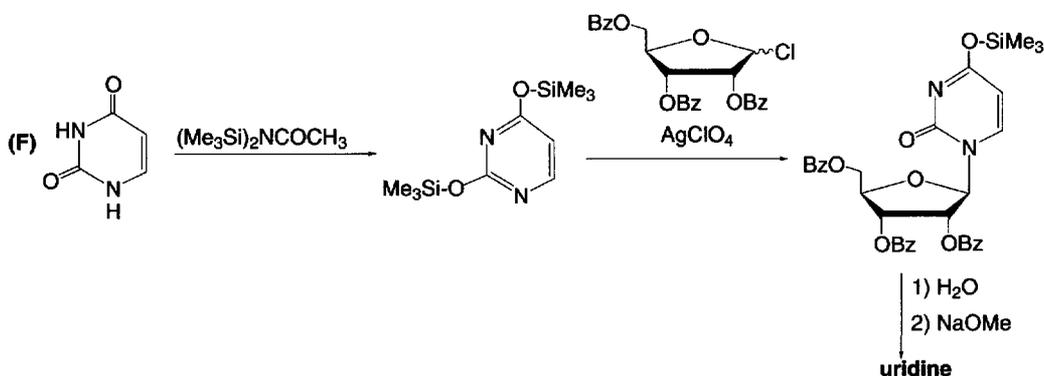


La participation du groupe protecteur en position 2 du sucre est importante pour n'obtenir que l'anomère β . Dans l'exemple (E), le groupe benzoate intervient dans le mécanisme en orientant l'attaque du sel mercurique dérivé de la 6-chloropurine. L'adénosine est obtenue par substitution nucléophile du chlore par l'ammoniac, suivie de la déprotection des groupes OH.

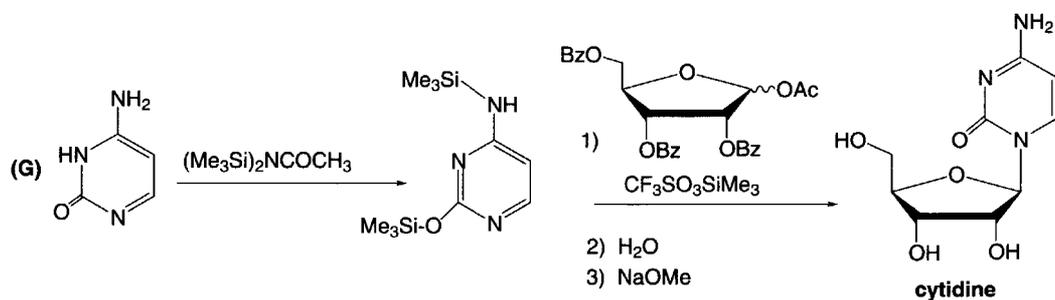


Cette méthode appliquée aux 2- ou 4-hydroxypyrimidines fournit des *O*-glycosides peu stables qui peuvent être isomérisés en *N*-glycosides par le bromure mercurique.

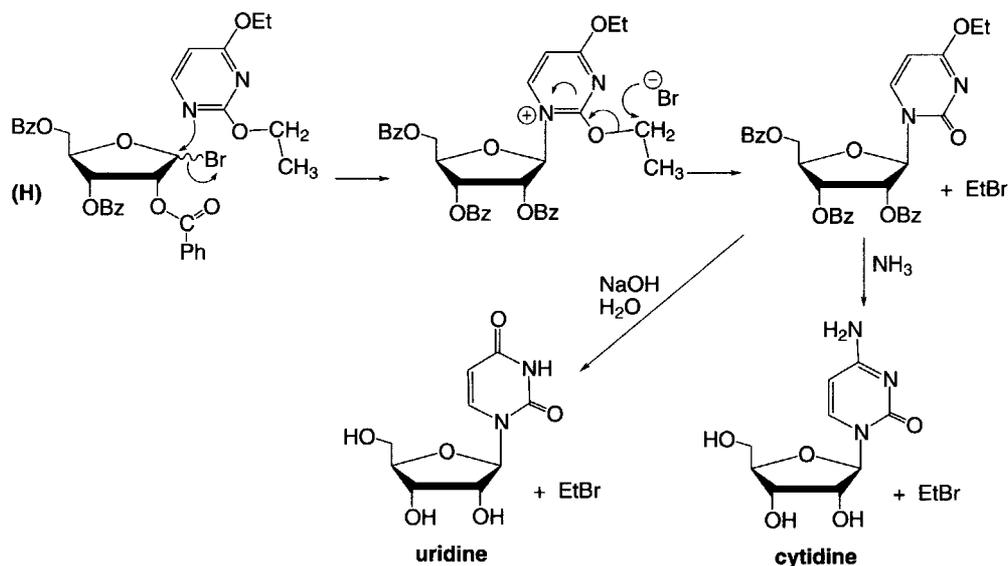
La conversion des hydroxy- ou aminopyrimidines en leurs dérivés triméthylsilylés par action de bis(triméthylsilyl)acétamide suivie de la réaction avec les halogénures dérivés de sucres protégés par des groupes benzoyles, en présence de perchlorate d'argent, permet, après déprotection, d'obtenir les nucléosides correspondants (dans l'exemple donné, l'uridine) (F).



Ces dérivés silylés peuvent réagir avec le dérivé 1-*O*-acétylé du sucre, en présence d'un puissant acide de Lewis comme le triméthylsilyltriflate. Un exemple est donné pour la préparation de la cytidine (G).



Les 2,4-alcoxypyrimidines réagissent avec le 2,3,5-tri-*O*-benzylribose pour donner, après élimination d'une molécule de bromure d'alkyle, des dérivés qui permettent le passage à des nucléosides, comme l'uridine et la cytidine dans l'exemple présenté (H) à partir de 2,4-diéthoxypyrimidine (**méthode de Hilbert et Johnson**).



12.8.2 Synthèse selon la méthode de Shimidate

Cette méthode consiste à faire fondre un mélange de sucre totalement acétylé avec une purine en présence d'un catalyseur acide. Par exemple, le 1,2,3,5-tétra-*O*-acétyl- β -D-ribofuranose réagit avec la 6-chloropurine, en présence d'acide *p*-toluène-sulfonique, pour former l'adénosine après désacétylation. Des catalyseurs comme le chlorure de zinc, le chlorure d'aluminium, l'acide phosphorique ou l'acide sulfamique ont été employés.

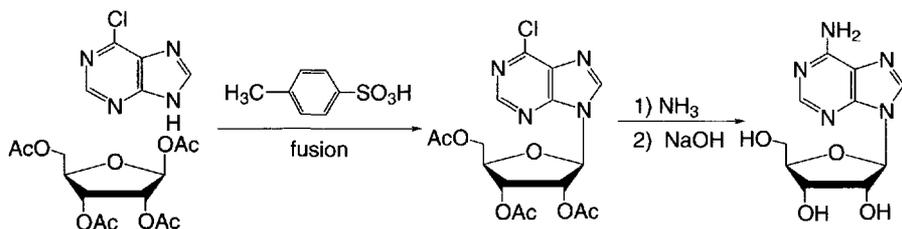


Schéma (12.11)

12.8.3 Synthèse de nucléosides pures à partir de nucléosides pyrimidiques

L'adénosine peut être préparée à partir de 2,3,4-tri-*O*-acétyl-5-*O*-benzyl-D-ribose et de 4,6-diamino-2-thiométhylpyrimidine.

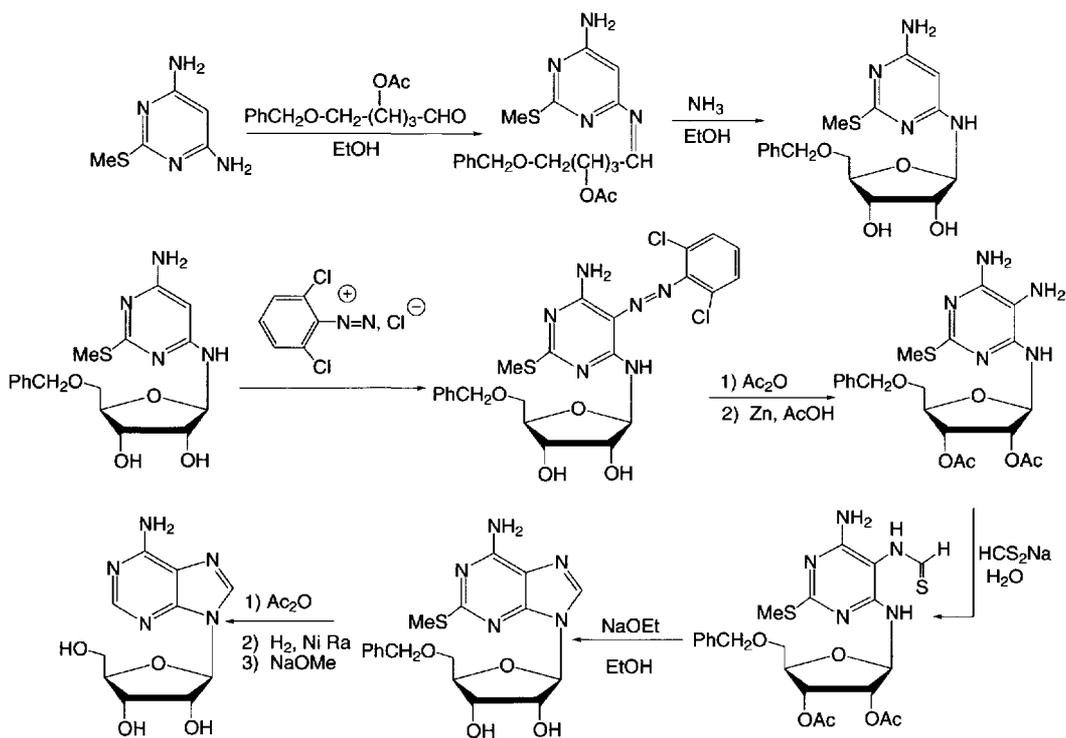


Schéma (12.12)

12.9 Synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques

La mise en place d'un groupe phosphate sur un nucléoside pose de nombreux problèmes liés aux nombres de sites de phosphorylation possibles. Dans la plupart des cas, une protection préalable des groupes nucléophiles est nécessaire sauf, évidemment, celui qui doit être phosphorylé. L'oxychlorure de phosphore dans la pyridine a été très utilisé. Par exemple, la 2',3'-*O*-isopropylidèneuridine, qui résulte de l'action de l'acétone sur l'uridine en milieu acide, traitée dans ces conditions, puis déprotégée par hydrolyse acide, conduit à l'uridine-5'-phosphate (A).

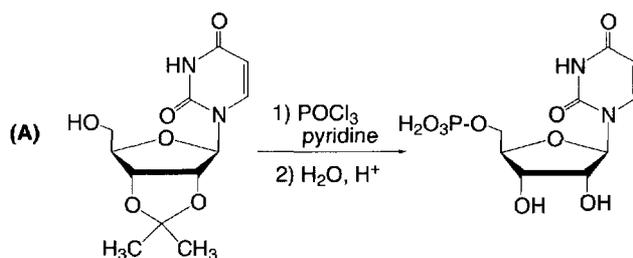
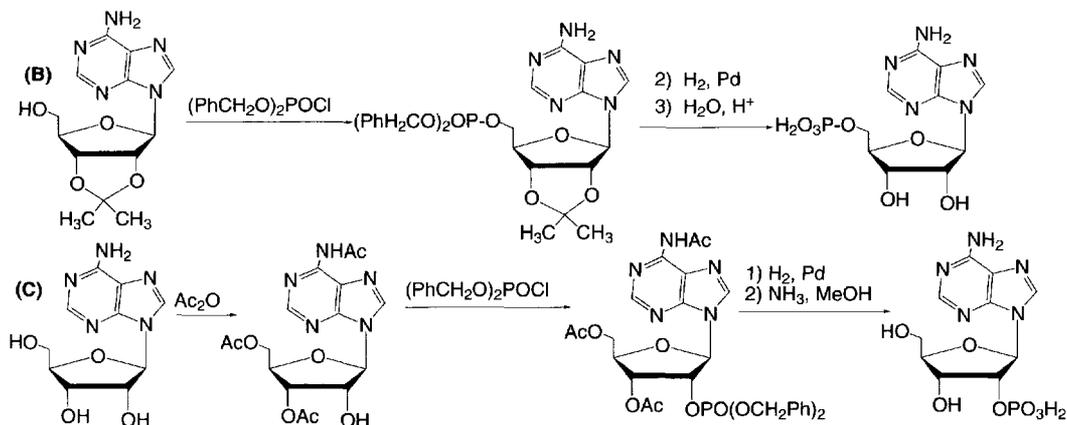


Schéma (12.13)

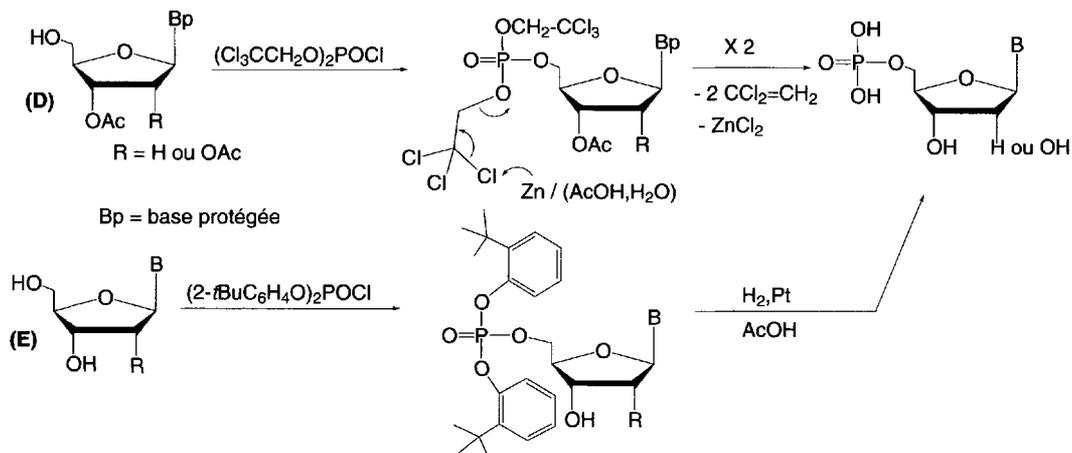
L'utilisation de diaryl ou diaralkylphosphorochloridate procure de meilleurs rendements en nucléotides. La 2',3'-*O*-isopropylidèneadénosine réagit avec le dibenzylphosphorochloridate pour former le dérivé 5'-dibenzylphosphate qui, après une hydrogénation catalytique, fournit l'adénosine-5'-phosphate (B).

Quand l'adénosine est acétylée par l'anhydride acétique en conditions douces, seul, le groupe hydroxy en position 2' n'est pas acétylé, ce qui permet de préparer l'adénosine-2'-phosphate (C).

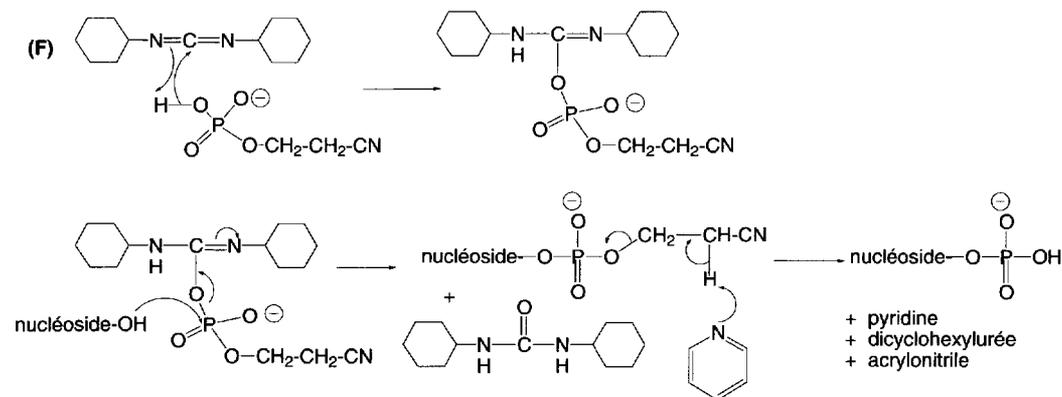


Le di(2,2,2-trichloroéthyl)phosphorochloridate est souvent utilisé. Le retrait des groupes 2,2,2-trichloroéthyles s'effectue par une réaction qui fait intervenir le zinc en conditions douces (D).

L'emploi d'agents phosphorylants substitués par des groupes volumineux crée une gêne stérique qui ne permet de phosphoryler que l'alcool primaire en 5'. La protection du sucre n'est donc plus nécessaire, et parfois celle de la base. C'est le cas du di(2-*t*-butylphényl)phosphorochloridate (E).



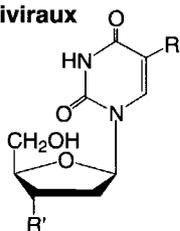
Une méthode intéressante est celle de **Tener** qui consiste à utiliser le β -cyanoéthylphosphate (commercialisé sous forme de sel de baryum dihydraté) et du DCC, en présence de pyridine (F). Il se forme d'abord l'équivalent d'un anhydride mixte entre le DCC et le β -cyanoéthylphosphate. Cet intermédiaire très réactif est attaqué par le groupe hydroxy libre du nucléoside, ce qui conduit à la formation de dicyclohexylurée et d'un diester de l'acide phosphorique. Le groupe β -cyanoéthyle est éliminé sous forme d'acrylonitrile par action de la pyridine, ce qui libère le nucléotide.



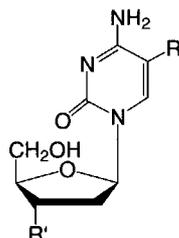
12.10 Analogues antiviraux et antitumoraux des nucléosides naturels

Les nucléosides de synthèse analogues aux nucléosides naturels sont très nombreux. Ce sont des antiviraux ou des antitumoraux. Dans le cas des antiviraux, la modification structurale des nucléosides naturels a pour objectif de permettre au composé en résultant, d'interférer dans l'élongation des chaînes des ADN viraux et ainsi de bloquer leurs formations. Il s'agit soit de l'introduction dans la base d'un halogène (**idoxuridine**, **iododésoxycytidine**) ou d'un groupe halogéné (**trifluridine** ou **BVDU**), soit de modification du sucre (de l'ose) (**zidovudine** ou **AZT**, **zalcitabine**, **ganciclovir**, **aciclovir** ou **vidarabine**), soit de changement de base (**ribavirine**).

Nucléosides antiviraux



R = CH₃ R' = OH **thymidine**
(nucléoside naturel modifié)



R = H R' = OH **2'-désoxycytidine**
(nucléoside naturel modifié)

R = I R' = OH **idoxuridine**

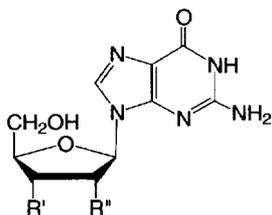
R = I R' = OH **iododésoxycytidine**

R = CH=CHBr R' = OH **BVDU**

R = H R' = H **zalcitabine**

R = CF₃ R' = OH **trifluridine**

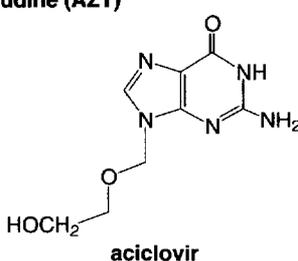
R = CH₃ R' = N₃ **zidovudine (AZT)**



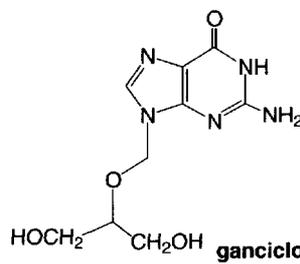
nucléosides naturels

R' = OH R'' = OH **guanosine**

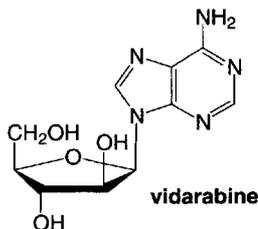
R' = OH R'' = H **désoxyguanosine**



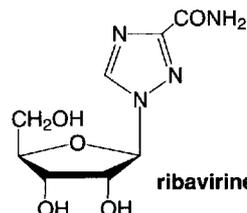
aciclovir



ganciclovir



vidarabine



ribavirine

Fig. 12.14

Dans le cas des antitumoraux, des transformations structurales de même nature ont pour objectif d'inhiber une enzyme qui intervient dans le recyclage des purines, l'adénosine désaminase, ce qui entraîne la mort cellulaire par une concentration anormale de nucléosides (**pentostatine** composé élaboré par *Streptomyces antibioticus*). La **cladribine**, analogue chloré de la 2'-désoxyadénosine, agit en résistant à l'action hydrolytique de l'adénosine désaminase ce qui la concentre dans l'espace cellulaire et la rend toxique à la cellule et, en même temps, elle inhibe la ribonucléotide réductase, enzyme qui intervient indirectement dans les processus de réparation de l'ADN. Ces deux antitumoraux sont des analogues structuraux de la 2'-désoxyadénosine. La **cytarabine** est un analogue structural de la cytidine qui agit sur la biosynthèse de l'ADN et de l'ADN polymérase.

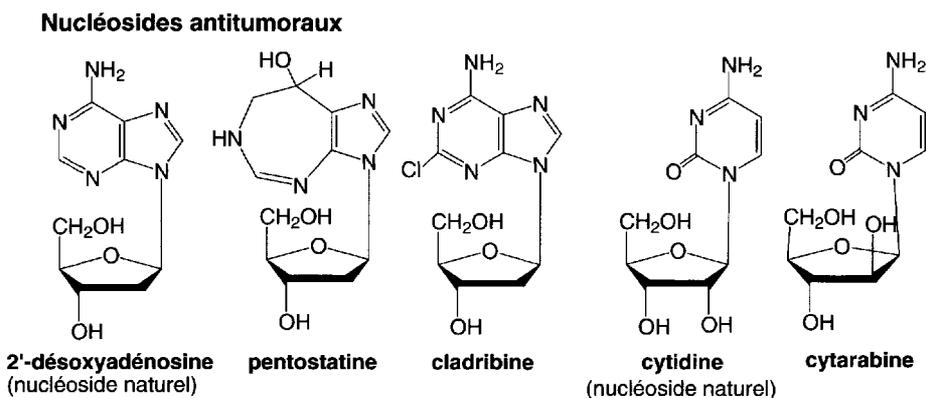


Fig. 12.15

À titre d'exemple de synthèse, celle de l'**AZT** est indiquée dans le schéma 12.14. La thymidine traitée par une base spécifique (chloropentafluorotriéthylamine) conduit à un **cyclonucléoside** par élimination d'une molécule d'eau entre le groupe hydroxy en 3' et la pyrimidine. L'attaque de l'ion azidure du côté opposé à l'oxygène inverse la configuration de C-3' et permet de remplacer le groupe hydroxy de la thymidine par le groupe azido, ce qui fournit l'**AZT**.

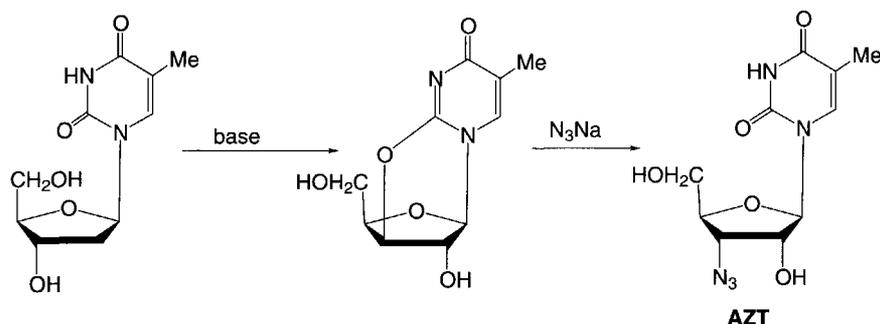


Schéma (12.14)

13. Quelques classes d'alcaloïdes

13.1 Généralités

- 13.1.1 Définition générale
- 13.1.2 Présence dans les plantes
- 13.1.3 Extraction et séparation
- 13.1.4 Caractères chimiques généraux
- 13.1.5 Bref historique
- 13.1.6 Classification des alcaloïdes
- 13.1.7 Nomenclature

13.2 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine

- 13.2.1 Présentation des alcaloïdes
- 13.2.2 Synthèses
- 13.2.3 Biosynthèse de l'*hygrine* et de la *mésocuscohygrine*

13.3 Alcaloïdes dérivés de la pyridine et de la pipéridine

- 13.3.1 **La nicotine**
 - 13.3.1.1 *Synthèse de la nicotine*
 - 13.3.1.2 *Biosynthèse*
 - 13.3.1.3 *Propriétés biologiques*
- 13.3.2 **La ricinine**
 - 13.3.2.1 *Synthèse*
 - 13.3.2.2 *Biosynthèse*

13.3.3 La guvacine, la guvacoline, l'arécaidine et l'arécoline

13.3.3.1 *Synthèse*

13.3.3.2 *Biosynthèse et propriétés biologiques*

13.3.4 La coniine

13.3.4.1 *Synthèse*

13.3.4.2 *Biosynthèse*

13.3.4.3 *Propriétés biologiques*

13.3.5 La pelletiérine

13.3.5.1 *Synthèse*

13.3.5.2 *biosynthèse et propriétés biologiques*

13.4 Alcaloïdes de l'opium

13.4.1 Généralités

13.4.2 Alcaloïdes principaux

13.4.3 Stéréochimie de **la morphine** et de **la codéine**

13.4.4 Synthèse de la morphine

13.4.5 Synthèse de **la papavérine**

13.4.6 Réarrangements moléculaires de la thébaine en **thébénine** et de la morphine en **apomorphine**

13.4.7 Activités biologiques

13.4.8 Biosynthèse des alcaloïdes morphiniques

13.5 Alcaloïdes de l'ergot du seigle

13.5.1 Généralités

13.5.2 Les alcaloïdes

13.5.3 Synthèse de **l'acide lysergique**

13.5.4 Activités biologiques

13.5.5 Biosynthèse

13.6 Alcaloïdes du *Cinchona*

13.6.1 Généralités

13.6.2 Les alcaloïdes

13.6.3 Synthèses de **la quinine**

13.6.4 Activités biologiques

13.7 Alcaloïdes du tropane

13.7.1 Le tropane

13.7.2 Les alcaloïdes du tropane, esters de l'acide tropique

13.7.2.1 *(-)***Hyoscyamine**, et *(±)***hyoscyamine** ou **atropine**

13.7.2.2 (-)-*Scopolamine* ou *hyoschine*

13.7.2.3 La (-)-*cocaïne*

13.7.2.4 La *tropacocaïne*

13.7.3 Synthèses de la **tropine** et de la **scopine**

13.7.4 Synthèses de l'**atropine** et de la **cocaïne**, de la **scopolamine** et de la **tropacocaïne**

13.7.5 Biosynthèses

13.7.6 Propriétés biologiques

13.8 Alcaloïdes dérivés de la yohimbine

13.8.1 Généralités et structures des alcaloïdes

13.8.2 Synthèses

13.8.3 Activités biologiques de la **réserpine**

13.9 Alcaloïdes dérivés de la purine et de la xanthine

13.9.1 Origines et structures des alcaloïdes

13.9.2 Synthèses

13.9.3 Biosynthèse

13.9.4 Activités biologiques

13.10 Autres alcaloïdes

13.10.1 **Gramine** et dérivés de la tryptamine

13.10.2 Toxines non peptidiques des champignons

13.10.3 Alcaloïdes du *Catharanthus*

13.10.4 **L'ellipticine**

13.10.5 **L'émétine**

13.10.6 **Strychnine, brucine** et **curares**

13.10.7 **Tétrodoxine** ou **tarichatoxine**

13.10.8 **Saxitoxine**

13.10.9 Alcaloïdes de la pyrrolizidine

13.10.10 Les alcaloïdes dérivés de la quinolizidine

13.10.10.1 *Ion quinilizinium, quinolizines* et *quinolizidine*

13.10.10.2 *Les alcaloïdes*

13.10.11 La **castoramine**

13.10.12 La **pilocarpine**

13.10.13 **Isouramil, convicine, divicine** et **vicine**

13.10.14 **Pyocyanine** et **oxychlororaphine**

13.10.15 Les amines non hétérocycliques

13.1 Généralités

13.1.1 Définition générale

Bien qu'il soit difficile de donner une bonne définition des alcaloïdes, en raison de nombreux cas particuliers, on peut écrire que les alcaloïdes (littéralement « composés qui ressemblent à un alcali ») sont des **composés d'origine naturelle azotés basiques** à fortes activités biologiques, toxiques pour la plupart, qui sont extraits en majorité des plantes à fleurs (8,7 % des phanérogames, dicotylédones), mais aussi :

- des champignons (ex. : **ergine** de l'ergot du seigle) ;
- des mousses (ex. : **lycopodine** de *Lycopodium complanatum*) ;
- des bactéries (ex. : **pyocyanine** de *Pseudomonas aeruginosa*) ;
- et des animaux supérieurs (ex. : **adrénaline**, **castoramine** du musc).

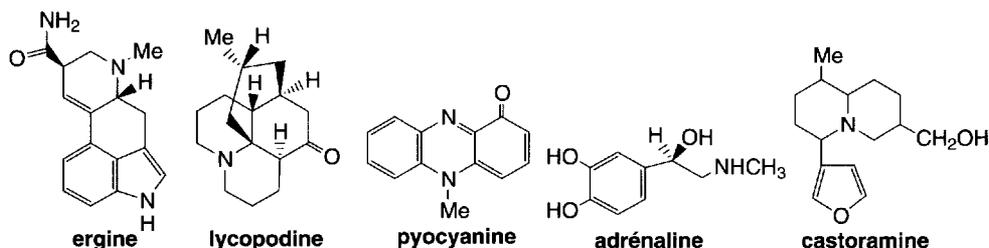


Fig. 13.1

13.1.2 Présence dans les plantes

Ces substances sont très souvent localisées dans une partie bien définie de la plante : la racine, pour la **réserpine** du *Rauwolfia*, l'écorce pour la **quinine** du *Cinchona*, ou le latex pour la **morphine** du *Papaver somniferum* (pavot).

Les alcaloïdes du *Datura* et du *Nicotiana* (tabac) sont biosynthétisés dans la racine avant d'être transférés dans les feuilles. Ils apparaissent quelques heures après le début de la germination de la graine. La concentration en alcaloïdes dans la plante est fonction de nombreux facteurs. Pour la belladone, par exemple, cette concentration varie selon l'altitude à laquelle la plante est cultivée et l'heure de la récolte. Son maximum est atteint si elle se trouve à une altitude égale ou supérieure à 2 000 m. et si elle est cueillie entre 8 et 12 h.

La quantité d'alcaloïdes dans la plante est très variable, ainsi la **réserpine** est présente à 1 % dans les racines de *Rauwolfia serpentina*, tandis que la **vincristine** est extraite à 4.10⁻⁶ % en poids de plante sèche du *Catharanthus roséus*. Dans ce cas, l'extraction industrielle est complexe et la synthèse chimique, si elle n'est pas trop coûteuse, devient la source principale de ces composés.

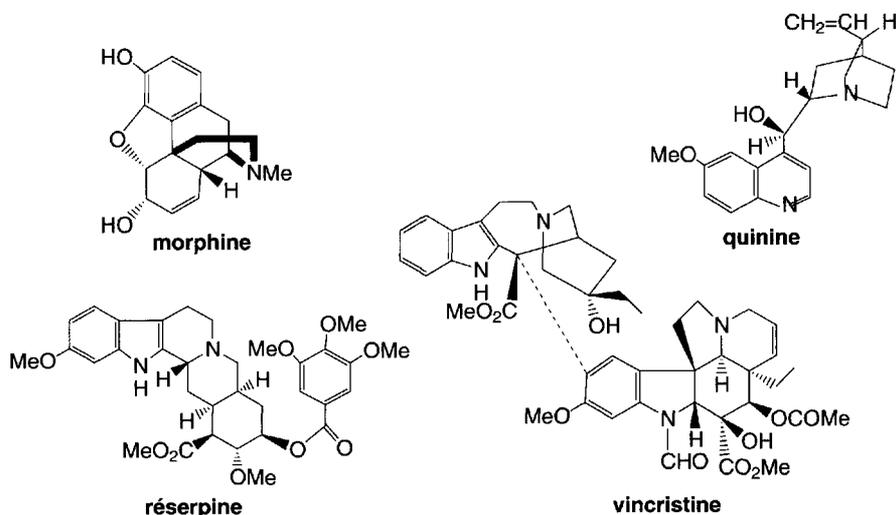


Fig. 13.2

13.1.3 Extraction et séparation

Les alcaloïdes sont rarement libres dans la plante mais plutôt sous formes de glycosides ou de sels d'acide malique, tartrique ou citrique.

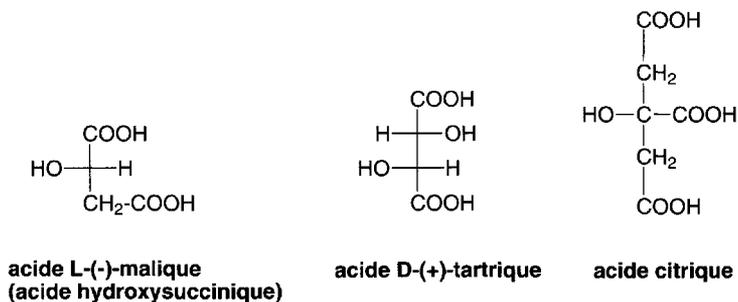


Fig. 13.3

Le plus souvent, l'extraction consiste à traiter par l'éthanol la poudre végétale obtenue après séchage et broyage de la plante. Après filtration de l'alcoolat, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris par de l'acide chlorhydrique étendu afin de former les chlorhydrates des alcaloïdes présents, solubles dans l'eau. Après une nouvelle filtration qui élimine les résidus insolubles, le filtrat est rendu basique par addition de carbonate de sodium ou de calcium, ce qui conduit aux bases alcaloïdiques libres, le plus souvent insolubles dans l'eau. Elles sont filtrées. Celles qui restent en solution sont extraites par un solvant organique adéquat, lequel est ensuite éva-

poré. Le mélange d'alcaloïdes ainsi obtenu est chromatographié, ce qui permet d'isoler chaque alcaloïde pur du mélange. Certains composés de faibles masses moléculaires comme laconiine ou la nicotine, solubles dans l'eau, peuvent être extraits de leurs solutions aqueuses par entraînement à la vapeur. Les racémiques sont résolus par les méthodes classiques faisant intervenir des acides chiraux.

13.1.4 Caractères chimiques généraux

Les alcaloïdes étant en grande majorité des amines, ils sont très facilement oxydés à l'air en *N*-oxydes, ce qui facilite leur dégradation, caractérisée par un rapide jaunissement pour les composés incolores. C'est pourquoi ils sont conservés le plus souvent sous forme de sels plus stables (tartrates, citrates, sulfates ou chlorhydrates).

Ce sont des solides cristallisés à points de fusion définis sauf la nicotine et laconiine qui sont des liquides. Quelques-uns d'entre eux se présentent sous forme de gommes. Ils sont incolores à l'exception de ceux qui présentent des structures aromatiques conjuguées à des chaînes insaturées.

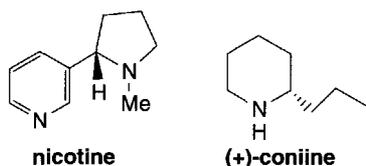


Fig. 13.4

13.1.5 Bref historique

L'intérêt porté aux plantes à alcaloïdes tient à leurs activités biologiques diverses et souvent très puissantes, connues, pour certaines, depuis plus de 4 000 ans. En effet, ces plantes ont été utilisées par les hommes pour préparer des boissons comme le thé, des potions bienfaitrices (ex. : le rauwolfia dont l'alcaloïde principal est la réserpine), des substances hallucinogènes (ex. : le latex du pavot, l'opium, qui contient la morphine, ou le peyotl à mescaline utilisé pour des rituels religieux), ou des poisons pour la chasse, comme la sève de certaines lianes qui sécrètent des curares.

Ce n'est qu'au début du XIX^e siècle que l'isolement des principes actifs des plantes dites médicinales, et en particulier celles à alcaloïdes, a commencé.

En 1803, **Derosne**, un Français, a extrait le principe actif impur de l'opium qu'il a appelé la **narcotine**. **Sertürner**, en 1805, a obtenu la base pure qu'il a nommée **morphine**.

Entre 1817 et 1820, **Pelletier** et **Caventou**, à Paris, ont isolé de diverses plantes, la **strychnine**, l'**émétine**, la **brucine**, la **quinine**, la **cinchonine** et la **colchicine**, puis en 1826, la **coniine**, le poison sécrété par la cigüe qui tua **Socrate** et qui fut aussi le premier alcaloïde à être synthétisé en 1886.

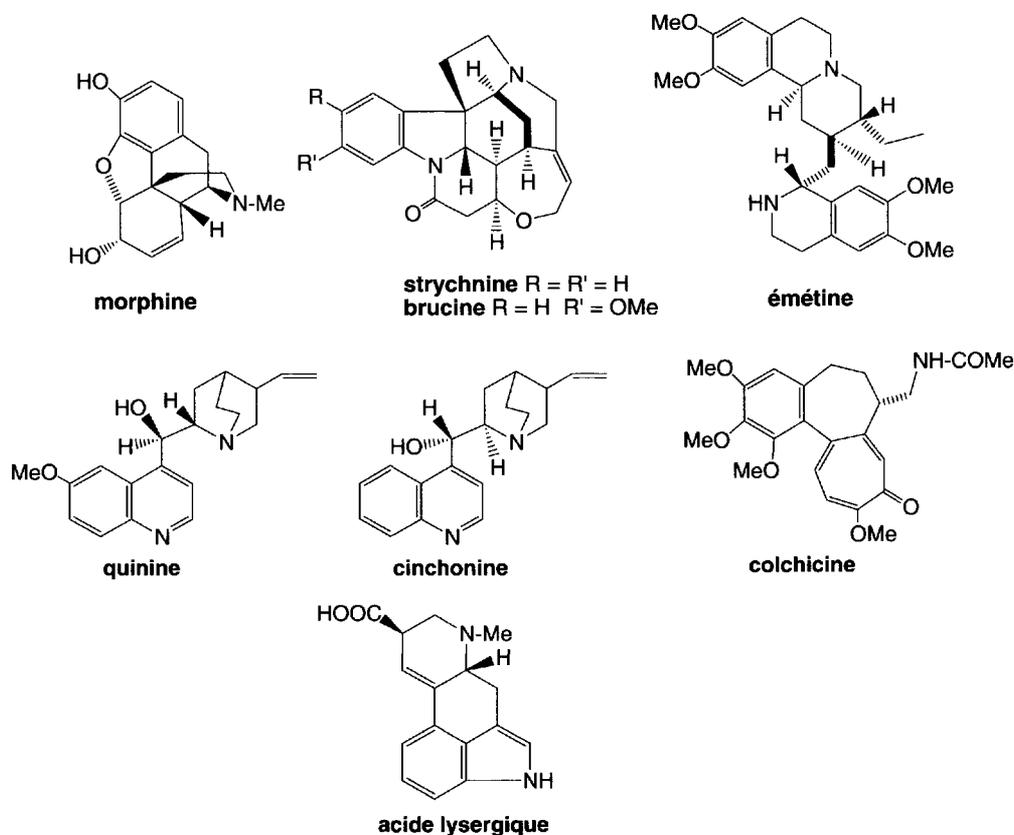


Fig. 13.5

La complexité des structures moléculaires d'un grand nombre d'alcaloïdes n'a pas permis leur synthèse chimique avant une longue période. **Sir Robinson** a réalisé la synthèse de la **morphine** en 1946. Celle de l'**acide lysergique**, structure de base des alcaloïdes de l'ergot du seigle n'a été effectuée qu'en 1954 par **Woodward** (voir en annexe « Quelques dates importantes de l'histoire de la chimie hétérocyclique »).

Actuellement, des milliers d'alcaloïdes sont connus, et leurs structures définies, grâce aux avancées de la physicochimie du xx^e siècle, mais il faut saluer le travail d'investigation chimique des pionniers dans ce domaine car ils ont réussi à déterminer de nombreuses structures chimiques avec de faibles moyens, en comparaison des nôtres.

De nombreux alcaloïdes peuvent être préparés par synthèse. La complexité des structures de certains d'entre eux a nécessité des années de travail pour les définir.

Les propriétés biologiques très variées qu'ils présentent en font des structures de bases pour la recherche de nouveaux médicaments. Depuis quelques décennies, un regain d'intérêt de l'industrie pharmaceutique se manifeste pour la recherche d'alcaloïdes inconnus, issus de plantes peu ou non étudiées rapportées lors d'expéditions dans certaines régions du globe restées à l'état sauvage, et utilisées par les indigènes pour se soigner.

13.1.6 Classification des alcaloïdes

Ces composés peuvent être classés comme **alcaloïdes vrais**, **protoalcaloïdes** ou **pseudoalcaloïdes** selon la **classification d'Hegnauer**.

Les alcaloïdes vrais, qui représentent **le plus grand nombre**, sont toxiques et ont un large spectre d'activités biologiques. Ils sont tous basiques. **Leur basicité est due à un atome d'azote contenu dans un hétérocycle** (sauf la **colchicine** isolée de la colchique, qui n'est pas basique et ne possède pas d'azote hétérocyclique). Leur **bio-synthèse s'effectue à partir d'acides aminés**. Ils sont sous forme de sels de divers acides dans les plantes.

Les protoalcaloïdes sont des **amines simples**, **l'atome d'azote ne faisant pas partie d'un hétérocycle**. Ils **dérivent d'acides aminés** et sont souvent appelés « **amines biologiques** ». Ils sont solubles dans l'eau.

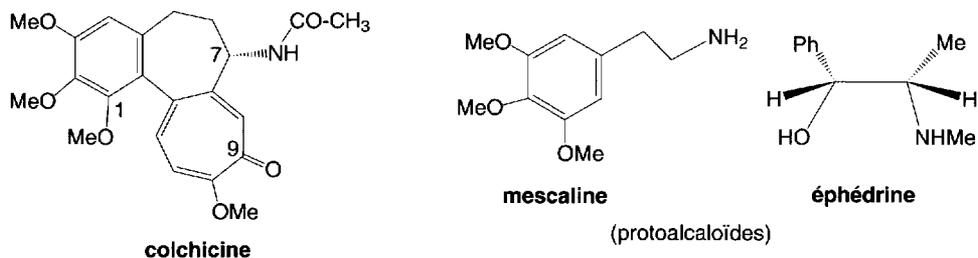


Fig. 13.6

Les pseudoalcaloïdes ne dérivent pas d'acides aminés. Ils sont pour la plupart basiques. Les **alcaloïdes stéroïdaux** et les **purines** sont les représentants principaux de cette classe d'alcaloïdes.

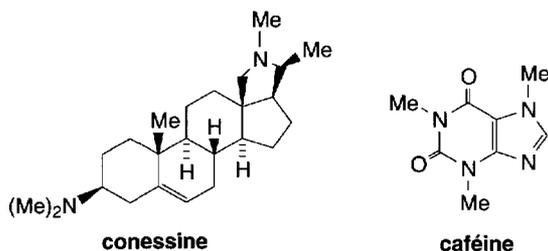


Fig. 13.7

Diverses classifications en fonction des plantes dont sont extraits les alcaloïdes ou à partir de leurs structures chimiques de base sont possibles. Les séries d'alcaloïdes présentées dans cet ouvrage se réfèrent à ces deux classifications.

13.1.7 Nomenclature(s)

Les noms des alcaloïdes se terminent tous par « **ine** » ce qui est leur seul point commun. Leurs noms triviaux dérivent, soit du nom du chimiste qui les a isolés comme la **pelletière** (de *Pelletier*), soit des plantes dont elles sont extraites comme la **cocaïne** de la coca, l'**atropine**, de l'*Atropa belladonna*, soit de l'activité biologique qui les caractérise comme l'**émétine** (un émétique, composé qui provoque le vomissement). La numérotation n'a pas de règles précises. La plus ancienne a été donnée souvent en fonction des étapes de la biosynthèse de ces composés et elle est le plus souvent conservée bien que la numérotation des **Chemical Abstracts** soit différente pour les alcaloïdes les plus complexes. Il y a semble-t-il beaucoup de confusion à ce sujet. Celle qui est donnée dans ce chapitre correspond à celle la plus utilisée par les chimistes spécialisés dans ce domaine.

Remarque importante

La chimie des alcaloïdes représente une partie immense de la chimie organique en raison de la complexité et du nombre des structures que nous propose la Nature : plusieurs volumes seraient nécessaires pour les présenter dans leur intégralité. Un choix **subjectif** de l'auteur favorisant les structures hétérocycliques a donc été fait parmi les diverses classes de ces composés. Ce chapitre ne vise qu'à donner un aperçu de ce domaine au lecteur, en rapport avec les structures hétérocycliques étudiées (quelques lignes ont toutefois été consacrées à des alcaloïdes non hétérocycliques importants). Des ouvrages spécialisés permettront à ceux qui le souhaitent d'approfondir ou d'élargir leurs connaissances de ces composés naturels.

De nombreuses voies de synthèses ont été publiées pour un même alcaloïde. L'auteur n'a donc choisi qu'une, ou parfois deux synthèses classiques pour les alcaloïdes les plus importants, en citant toutefois les noms des chimistes à l'origine d'autres synthèses (de manière non exhaustive !..) et les dates de parutions de leurs travaux dans la bibliographie scientifique, ce qui permet de les retrouver facilement.

Les biosynthèses ont orienté un grand nombre de chimistes sur les voies à emprunter pour synthétiser certaines biomolécules (**synthèses** dites **biomimétiques**), c'est pourquoi il a semblé utile à l'auteur d'en indiquer les grandes lignes.

13.2 Alcaloïdes dérivés de la pyrrolidine

13.2.1 Présentation des alcaloïdes

La **pyrrolidine** est un alcaloïde mineur du tabac (*Nicotiana tabacum*) qui est aussi présent dans la carotte sauvage. La **N-méthylpyrrolidine** fait partie des alcaloïdes du tabac et coexiste avec les alcaloïdes de la belladone (*Atropa belladonna*) comme l'atropine, décrits au § 13.7.2.1 La **(-)-stachydrine** est isolée de la luzerne.

Des alcaloïdes plus importants comme la **(-)-hygrine** et la **mésocuscohygrine** font partie des alcaloïdes de la coca (*Erythroxylon truxillense*) à côté de la cocaïne (§13.7.2.3). La **cuscohygrine** se trouve aussi dans la belladone et le datura stramoine.

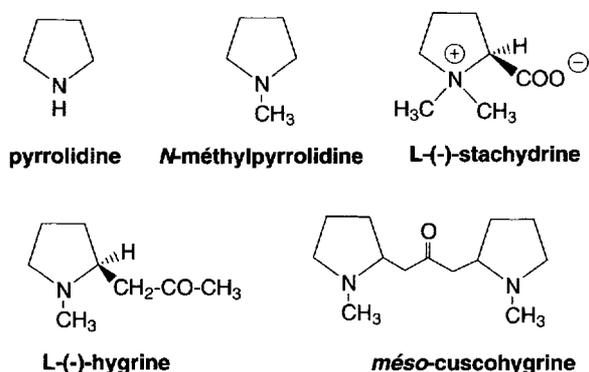


Fig. 13.8

13.2.2 Synthèses

La **synthèse de la (-)-hygrine** est effectuée à partir du *N*-méthylpyrrole (A). Il subit d'abord une substitution électrophile par la diazoacétone, en présence de cuivre, puis le composé formé est réduit par hydrogénation en présence de platine en un alcool dérivé de la *N*-méthylpyrrolidine. Une oxydation douce conduit à la (±)-hygrine. La résolution du racémique est possible mais la (-)-hygrine se racémise très facilement selon un processus faisant intervenir l'ouverture du cycle (B).

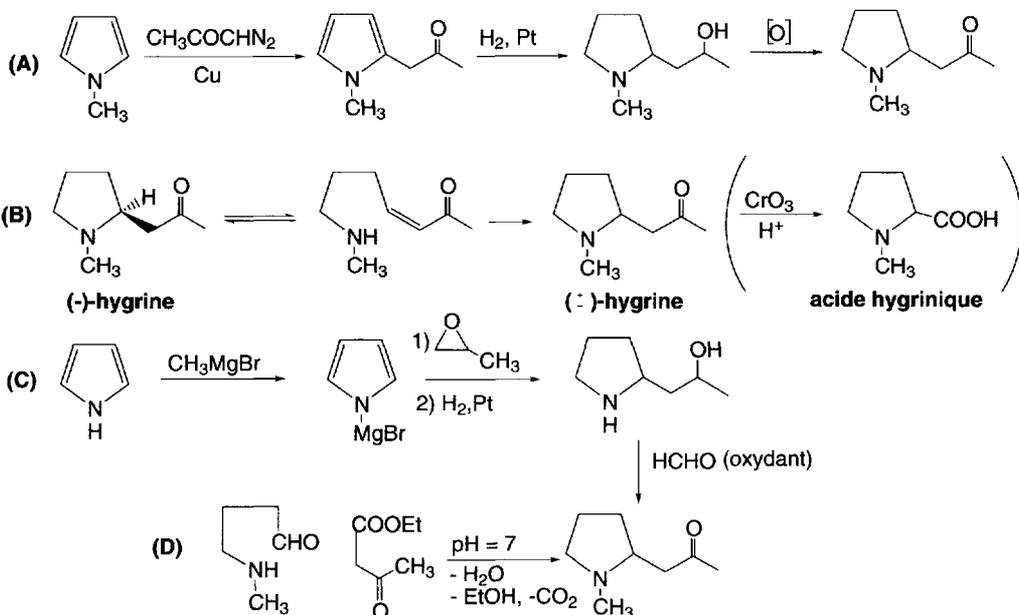
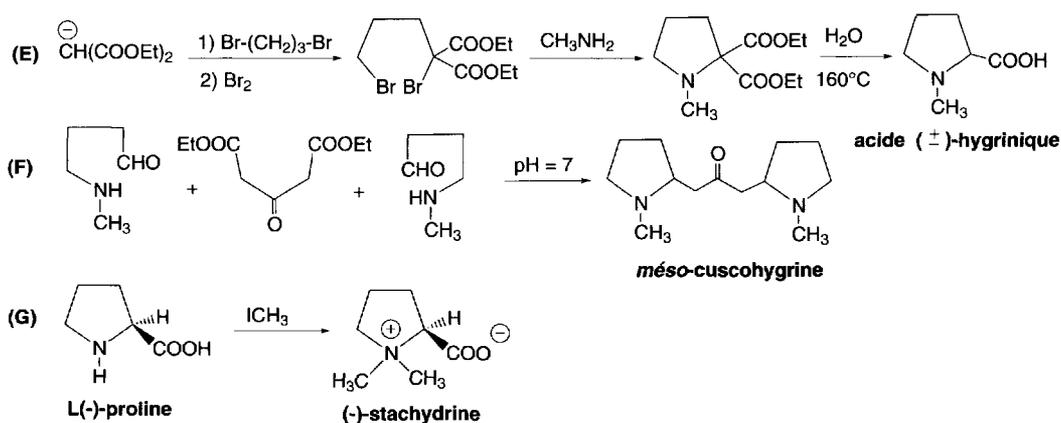


Schéma (13.1)

Une autre méthode de synthèse consiste à faire réagir le bromure de méthylmagnésium sur le pyrrole. Le magnésien ainsi formé réagit ensuite avec le 2-méthyl-oxirane ce qui conduit à un alcool secondaire qui est oxydé par le formaldéhyde en (\pm)-hygrine (C). Elle peut aussi être produite par condensation du γ -méthylaminobutyraldéhyde et de l'acétoacétate d'éthyle à pH = 7 (D).

L'acide hygrinique résulte de l'oxydation de l'hygrine par l'acide chromique en présence d'acide sulfurique et d'acide acétique (B). On peut aussi le préparer par une autre méthode. Le 3-bromopropylmalonate d'éthyle est formé par réaction du 1,3-dibromopropane avec le carbanion du malonate d'éthyle. Ce bromure subit une nouvelle bromation qui le convertit en (3-bromopropyl)bromomalonate d'éthyle, lequel, en présence de méthylamine, est cyclisé en *N*-méthylpyrrolidine-2-dicarboxylate d'éthyle. Par hydrolyse et chauffage à 160 °C, ce composé est transformé en acide (\pm)-hygrinique (E).



La **mésocuscohygrine** résulte de la condensation de deux molécules de γ -méthylaminobutyraldéhyde avec une molécule d'acétonedicarboxylate d'éthyle (F).

La **stachydrine** est obtenue facilement par addition d'iodure de méthyle à la L(-)-proline (G).

13.2.3 Biosynthèse de l'hygrine et de la *mésocuscohygrine*

La biosynthèse de l'hygrine et de la *mésocuscohygrine* débute par l'addition d'un anion dérivé du sel de l'acide 1,3-acétonedicarboxylique sur un cation *N*-méthylpyrrolinium. Une double décarboxylation et l'attaque d'un proton conduisent à l'hygrine, tandis que la réaction du carbanion intermédiaire avec un second cation pyrrolinium fournit la *mésocuscohygrine*.

La pyrrolidine et la *N*-méthylpyrrolidine dérivent de l'ornithine.

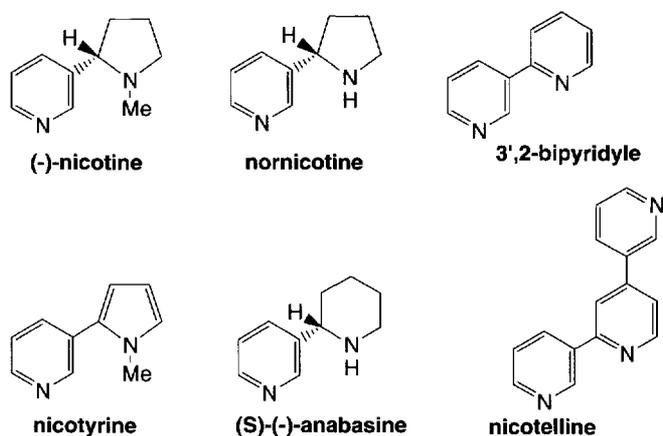


Fig. 13.9

Les autres alcaloïdes du tabac sont la **nornicotine**, la **nicotyrine** (enchaînement pyridine-pyrrole), l'**anabasine** (pyridine-pipéridine), le **3',2-bipyridyle** (pyridine-pyridine) et la **nicotelline** (pyridine-pyridine-pyridine).

Dans la nicotine, le cycle pyridinique est perpendiculaire au cycle pyrrolidinique. Les groupes pyridinyle et méthyle sont en position *trans*.

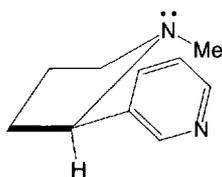


Fig. 13.10

13.3.1.1 Synthèse de la nicotine

La nicotine peut être synthétisée à partir de la 3-cyanopyridine ou nicotinonitrile (**A**). L'addition de bromure de γ -éthoxypropylmagnésium, suivie d'une hydrolyse, fournit une cétone (**I**). L'addition d'hydroxylamine forme un oxime qui est ensuite réduit en amine (**II**). Son chauffage en présence de bromure d'hydrogène à 150 °C produit la (\pm)-nornicotine qui est méthylée par l'iodure de méthyle en (\pm)-nicotine. La résolution du racémique permet d'isoler la (-)-nicotine.

Une autre méthode utilise le nicotinate d'éthyle et la *N*-méthylpyrrolidone comme produits de départ (**B**). Une réaction de *Claisen* forme le composé **III**. Par hydrolyse acide, le cycle pyrrolidone est ouvert conduisant à un acide aminé **IV**. Il est décarboxylé par chauffage (**V**). Après réduction de la fonction cétone et traitement

13.3.1.2 Biosynthèse

La biosynthèse de la nicotine est complexe. Elle correspond à la formation de chacun des deux cycles qui la constituent, puis à la création d'une liaison entre eux.

Le cycle pyrrolidine dérive de l'ornithine *via* une décarboxylation en putrescine. L'un des deux groupes amino est ensuite méthyli. L'autre serait éliminé par une désamination oxydative qui formerait un aldéhyde permettant alors la formation de l'ion *N*-méthylpyrrolinium.

Par ailleurs, le cycle pyridinique est constitué à partir du glycéraldéhyde et d'acide aspartique. Dans une première étape, l'acide quinolinique est synthétisé. La mise en place d'un groupe ribose-phosphate permet la décarboxylation en position 2. Le retrait de ce groupe libère l'acide nicotinique, lequel est ensuite réduit en acide 1,2-dihydropyridine-5-carboxylique.

Une attaque nucléophile du groupe amino de cet aminoacide sur l'ion *N*-méthylpyrrolinium est suivie d'une décarboxylation qui élimine l'hydrogène pro(*R*) en α de l'azote de la 2,5-dihydropyridine, ce qui produit la nicotine.

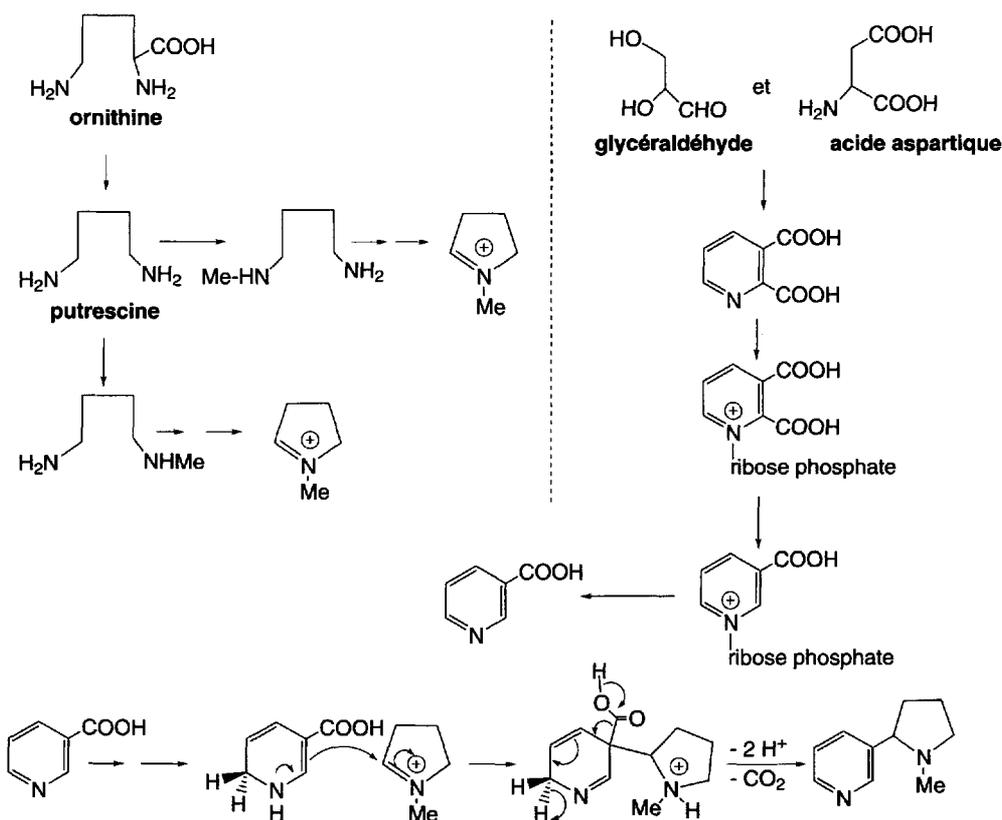
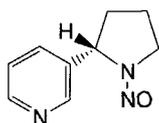


Schéma (13.4)

13.3.1.3 Propriétés biologiques

La nicotine est un toxique dont la dose de 40 mg est mortelle pour l'homme, suite à une paralysie du système respiratoire.

La nicotine a des effets importants sur le système cardiovasculaire : vasoconstriction périphérique, tachycardie atriale et augmentation des pressions systolique et diastolique. Environ 50 % des « gros » fumeurs meurent de maladies cardiaques et 20 % de cancers de la langue. Un composé plus cancérigène que la nicotine l'accompagne, la **N-nitrosornicotine** dont une quantité inférieure à 10^{-9} g est susceptible d'affecter profondément la santé. La **nicotinine** est un des produits de la dégradation bactérienne de la nicotine et sa nitrosation peut provenir des nitrites naturels pouvant eux-mêmes être formés par réduction des nitrates présents dans le sol.



nitrosornicotine

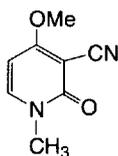
Fig. 13.11

En pharmacologie, il existe deux types de récepteurs de l'acétylcholine, les récepteurs muscariniques (§ 13.10.2) et les récepteurs nicotiques ainsi appelés car leur stimulation provoque les mêmes effets que la nicotine. L'action sur le système nerveux central conduit à des nausées, des vomissements et des convulsions, et produit une inhibition de la transmission neuromusculaire par dépolarisation prolongée. Enfin, sur la pression artérielle, elle crée une hypertension suivie d'une hypotension. Les antagonistes de ces récepteurs sont des curarisants comme la (+)-tubocurarine (§ 13.10.6) et des produits de synthèse (pancuronium).

Il semble que le radical $\text{NO}\bullet$ qui résulte d'une oxydation de la nicotine dans laquelle intervient la NO-synthase serait à l'origine de la dépendance à cette drogue. Les inhibiteurs de cette enzyme comme la nitro-L-arginine agissent efficacement sur cette dépendance chez des animaux de laboratoire.

13.3.2 La ricinine

Le seul alcaloïde contenu dans les graines de ricin est la ricinine, un alcaloïde peu toxique. C'est un dérivé de N-méthyl-2-pyridone.



ricinine

Fig. 13.12

13.3.2.1 Synthèse

Plusieurs synthèses de ce composé ont été publiées. Celle de **Taylor** (1956) débute par l'oxydation par le bichromate de potassium dans l'acide sulfurique du groupe méthyle du *N*-oxyde de 3-méthyl-4-nitropyridine (**I**) en acide correspondant (**II**). En présence de méthylate de sodium, le groupe nitro est substitué par le groupe méthoxy (**III**). La fonction acide est ensuite estérifiée par le méthanol en présence de chlorure d'hydrogène (**IV**). L'addition d'ammoniac à cet ester, à $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduit à un amide qui est déshydraté en nitrile. La chloration en positions 2 et 4 est effectuée par le pentachlorure de phosphore dans l'oxychlorure de phosphore, ce qui réduit aussi l'oxyde de pyridinium en pyridine (**V**). L'addition de méthylate de sodium donne accès à la 2,4-diméthoxy-3-cyanopyridine (ou 2,4-diméthoxynicononitrile) (**VI**). L'iodure de méthyle transforme ce composé en ricinine.

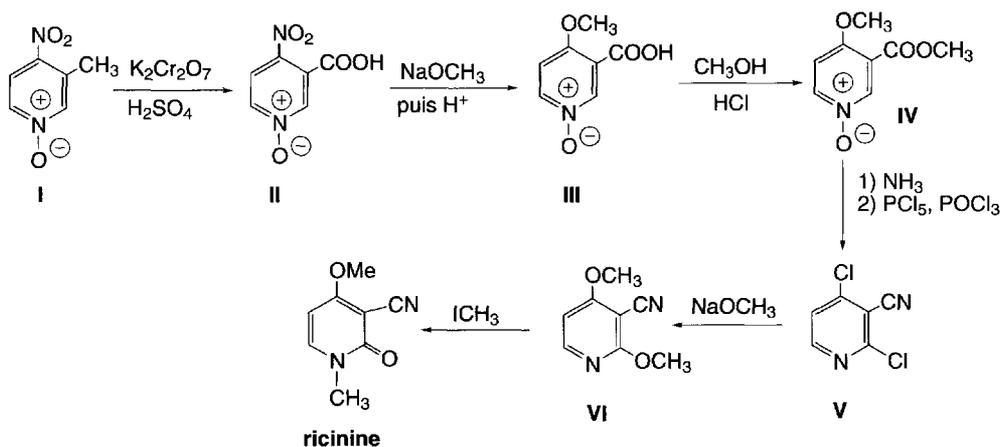


Schéma (13.5)

13.3.2.2 Biosynthèse

La biosynthèse de la ricinine débute avec l'acide nicotinique. Il est d'abord transformé en nicotinamide. Il se forme ensuite un sel de *N*-méthylnicotinonitrile qui est oxydé en *N*-méthyl-3-cyano-2-pyridone. Après une hydroxylation en position 4, suivie d'une *O*-méthylation, la ricinine est formée. La méthionine est l'agent *N*- et *O*-méthylant de cette biosynthèse.

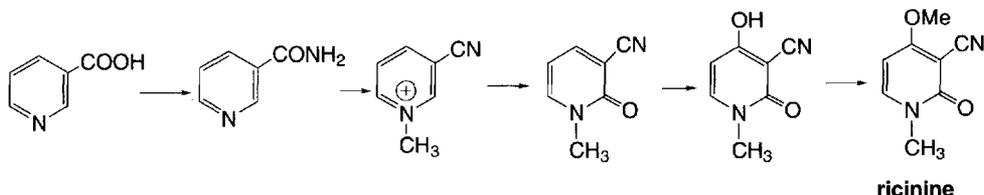


Schéma (13.6)

13.3.3 La guvacine, la guvacoline, l'arécaidine et l'arécoline

L'arec est un palmier (*Areca catechu* L.) dont les noix sont mâchées avec des feuilles de *Piper betle*, une Pipéracée, par les indigènes des pays tropicaux et subtropicaux, afin de leur apporter une certaine euphorie.

L'arec contient plusieurs alcaloïdes comme l'**arécoline**, qui en est le principal, l'**arécaidine**, la **guvacine** et la **guvacoline**.

Ils dérivent tous de l'acide 1,2,5,6-tétrahydronicotinique ou guvacine.

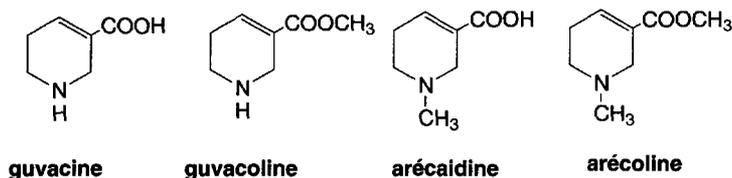


Fig. 13.13

13.3.3.1 Synthèse

Tous ces composés peuvent être obtenus à partir de la guvacine. La synthèse de la guvacine et de l'arécaidine débute par une double réaction de *Michaël* effectuée entre l'ammoniac et deux molécules d'acrylate d'éthyle ce qui forme l'aminodiester (I). Une réaction de *Dieckmann* cyclise ce composé en 3-éthoxycarbonyl-4-pipéridone (II). Le groupe amino est alors protégé par benzoylation (III). L'hydrogénation

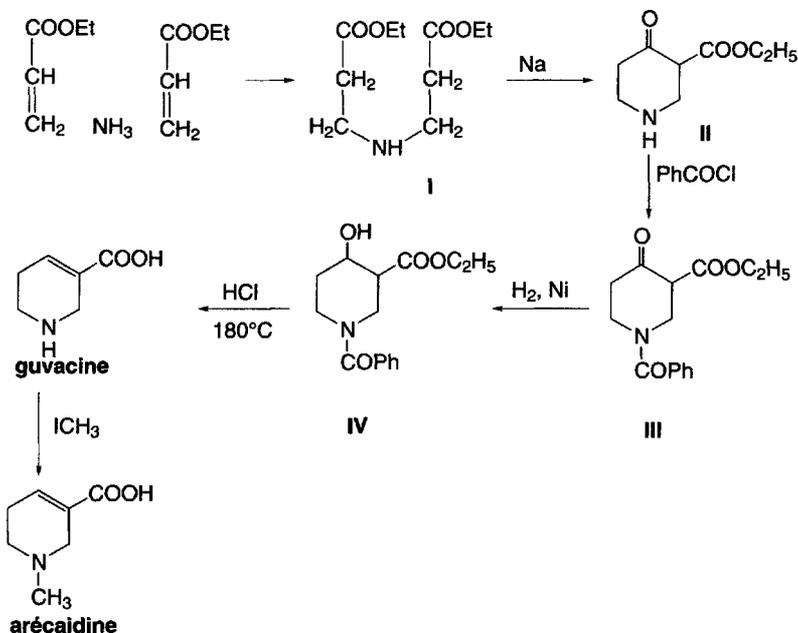


Schéma (13.7)

catalytique, en présence de nickel de *Raney*, conduit à l'alcool (IV). Le traitement de celui-ci par le chlorure d'hydrogène à 180 °C le déshydrate en guvacine. La méthylation par l'iodure de méthyle fournit l'arécaidine. L'estérification de ces composés permet l'accès à la guvacoline et à l'arécoline.

13.3.3.2 Biosynthèse et propriétés biologiques

La biosynthèse de ces alcaloïdes est encore assez mal connue. Il est vraisemblable qu'elle fasse intervenir l'acide nicotinique.

L'arécoline a une action stimulante mais son utilisation abusive peut conduire à la dépression et à la paralysie. C'est un parasympathomimétique. Des cancers de la bouche ne sont pas rares, consécutifs au mâchage excessif.

En Chine, la noix d'arc est utilisée en petites quantités comme vermifuge.

13.3.4 La coniine

En 399 avant J.-C., *Socrate* fut condamné à boire du jus de grande cigüe (*Conium maculatum*, une ombellifère), sans doute mélangé à de l'opium, ce qui entraîna sa mort, relatée par *Platon*.

La cigüe contient plusieurs alcaloïdes très toxiques, la **coniine** (la plus toxique), la **N-méthylconiine**, la **conhydrine** et la **γ-conicéine**.

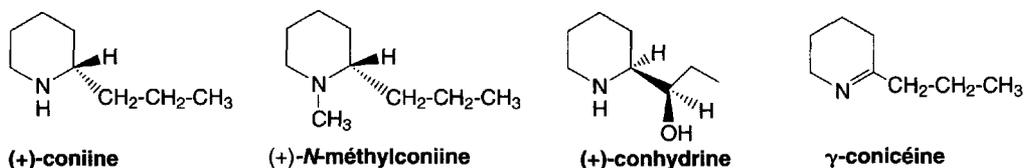


Fig. 13.14

13.3.4.1 Synthèse

La synthèse de **Ladenburg** est historique (1866) ; c'est la première synthèse d'un alcaloïde. Elle consiste à condenser la 2-méthylpyridine avec l'éthanal à 200 °C et à réduire le composé éthylénique obtenu par l'hydrogène libéré par l'action du sodium sur l'éthanol. La (±)-coniine est résolue par cristallisations fractionnées des sels formés avec l'acide tartrique.

Une autre méthode débute par la lithiation de la 2-méthylpyridine par le phényllithium. Elle est suivie par l'addition de bromure d'éthyle, avant la réduction du cycle pyridinique comme dans synthèse de *Ladenburg*.

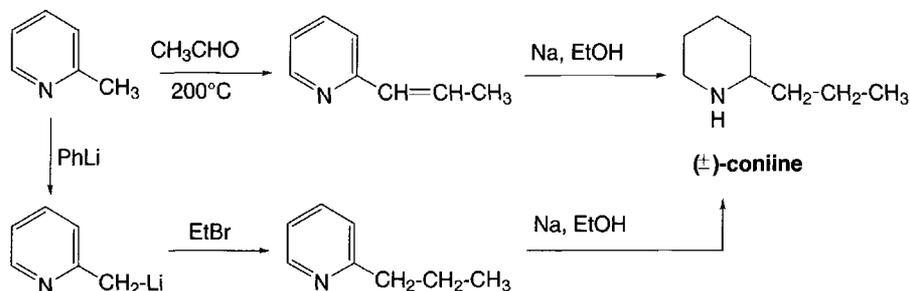


Schéma (13.8)

13.3.4.2 Biosynthèse

La biosynthèse de la coniine (schéma 13.9) débute par la formation de l'acide octanoïque (I) à partir de quatre unités d'acétyl-S-CoA. Cet acide est ensuite oxydé en acide 5-oxo-octanoïque (II), tandis que le groupe carboxy est réduit en aldéhyde (III). Cet aldéhyde, sans doute par une transamination, est transformé en une amine (IV) qui se cyclise par condensation avec la fonction δ -cétonique pour donner la γ -conicéine, laquelle est réduite en (+)-coniine par une réductase à NADPH.

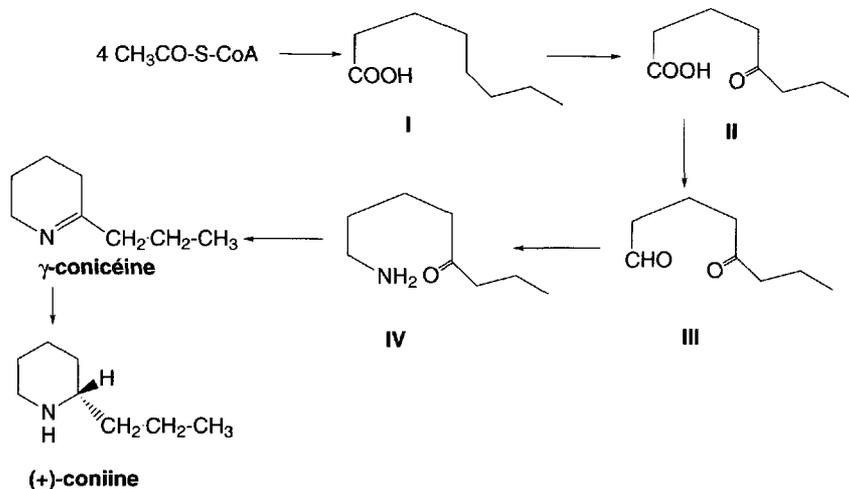


Schéma (13.9)

13.3.4.3 Propriétés biologiques

La coniine et la γ -conicéine ont une odeur caractéristique d'urine de « souris ». Ce sont des toxiques puissants qui agissent en paralysant les extrémités des nerfs moteurs, ce qui entraîne d'abord une accélération de la respiration avant son ralentissement, puis à la paralysie du système respiratoire et à la mort.

Certaines plantes insectivores utilisent la coniine comme agent paralysant.

13.3.5 La pelletiérine

Le chimiste français **Pelletier** est à l'origine des noms des alcaloïdes contenus dans l'écorce et les racines du grenadier (*Punica granatum*) qu'il isola au XIX^e siècle. Il s'agit de la (R)-(-)-pelletière, de l'isopelletière, de la méthylisopelletière et de la pseudopelletière. Les trois derniers sont isolés sous forme de racémiques.

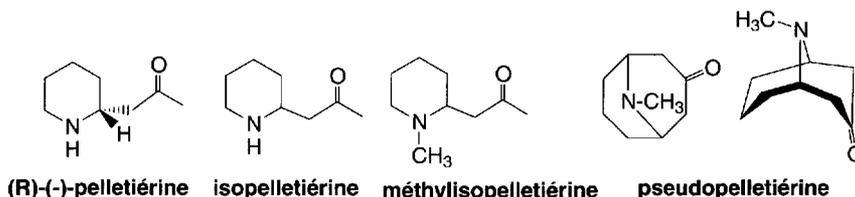


Fig. 13.15

13.3.5.1 Synthèse

La synthèse de l'isopelletière est effectuée à partir de la 2-méthylpyridine (A). Ce composé est d'abord lithié par le phényllithium. Le dérivé lithié est traité par l'anhydride acétique. Le produit formé est instable et perd une molécule d'acétate de lithium ce qui conduit à la (2-pyridinyl)acétone. Par hydrogénation en présence d'oxyde de platine, le cycle est réduit et l'isopelletière ou (±)-pelletière est obtenue. Sa résolution permet d'isoler la (-)-pelletière. La méthylation de l'isopelletière fournit la méthylisopelletière.

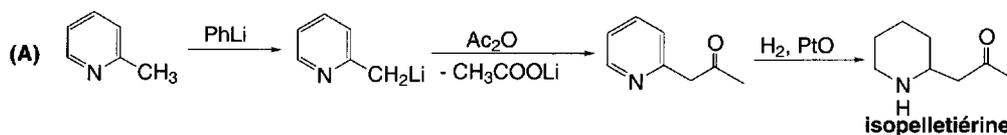
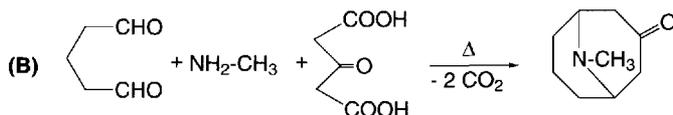


Schéma (13.10)

La pseudopelletière est préparée à partir du glutaraldéhyde, de méthylamine et d'acide acétone dicarboxylique (méthode proche de celle de *Sir Robinson* pour l'atropine (§ 13.7.3) (B)). Le mécanisme probable est le suivant : il se produit d'abord une double condensation des groupes aldéhydiques avec les groupes méthylènes activés de l'acide acétonedicarboxylique avec formation de deux doubles liaisons éthyléniques, suivie d'une double réaction d'addition de *Michaël* de la méthylamine, sur ces doubles liaisons.



13.3.5.2 Biosynthèse et propriétés biologiques

Beaucoup d'alcaloïdes pipéridiniques dérivent de la lysine. Il se forme d'abord un sel de 1,2-déhydropipéridinium qui additionne une molécule d'acétoacétate ce qui conduit, après décarboxylation et apport d'un proton, à la pelletiérine. Sa méthylation par la méthionine fournit la méthylpelletiérine qui se cyclise en pseudopelletiérine.

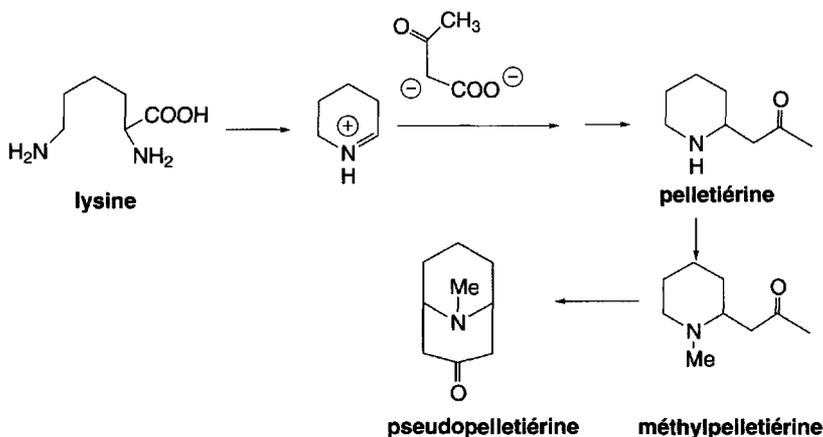


Schéma (13.11)

La pelletiérine est très toxique. Elle est utilisée à faibles doses comme anti-helminthique.

13.4 Alcaloïdes de l'opium

13.4.1 Généralités

L'incision des capsules de pavot, *Papaver somniferum* ou *Papaver alba*, lorsqu'elles jaunissent, libère un latex laiteux qui, séché à l'air, fournit une gomme, l'**opium**.

L'opium est connu des Grecs depuis le VIII^e siècle avant J.-C. Ils lui donnaient une importance particulière car son utilisation excessive provoque un endormissement léthal ce qui leur permettait d'appliquer leur concept d'euthanasie. C'est la raison qui explique le port de guirlandes de pavot par les divinités Hypnos (le sommeil), Nyx (la nuit) et Thanatos (la mort).

La culture du pavot s'est étendue à l'Asie mineure puis à la Perse, l'Inde et la Chine. Ce n'est qu'à partir de la seconde moitié du XVIII^e siècle, que l'opium a été fumé en Chine. Le pavot (à opium) est cultivé, en particulier, en Turquie, Macédoine et dans diverses contrées d'Asie à des fins commerciales.

Il y a 4 500 ans, les graines de pavot étaient utilisées comme aliment dans les régions du Jura et en Allemagne. Le pavot est encore cultivé pour la préparation d'une huile qui trouve son emploi dans l'industrie, l'huile d'œillette, et les graines,

comme élément de plats et pâtisseries traditionnels de l'Europe centrale. De faibles quantités d'alcaloïdes sont présentes sur les graines provenant de traces de latex facilement retirées par simple lavage, avant commercialisation.

Le coquelicot qui est aussi un pavot ne contient aucun des alcaloïdes présents dans l'opium. Il possède toutefois de très faibles propriétés sédatives.

13.4.2 Alcaloïdes principaux

L'opium contient 40 alcaloïdes dont certains sont de première importance en raison de leurs propriétés pharmacologiques : il s'agit de la **morphine** (4 à 21 %), de la **codéine** (0,3-0,4 %), de la **thébaïne** (0,4 %), de la **narcotine** (5 %) et de la **papavérine** (0,8-0,9 %).

La structure morphinique est composée de 4 cycles accolés notés **A**, **B**, **C**, **E** et d'un cycle **D** ponté sur le cycle **B**. Les quatre cycles accolés sont un phényle (**A**), un cyclohexane (**B**), un cyclohexène (**C**) et un 2,3-dihydrofurane (**E**). Le cycle **D** ponté est une pipéridine *N*-méthylée.

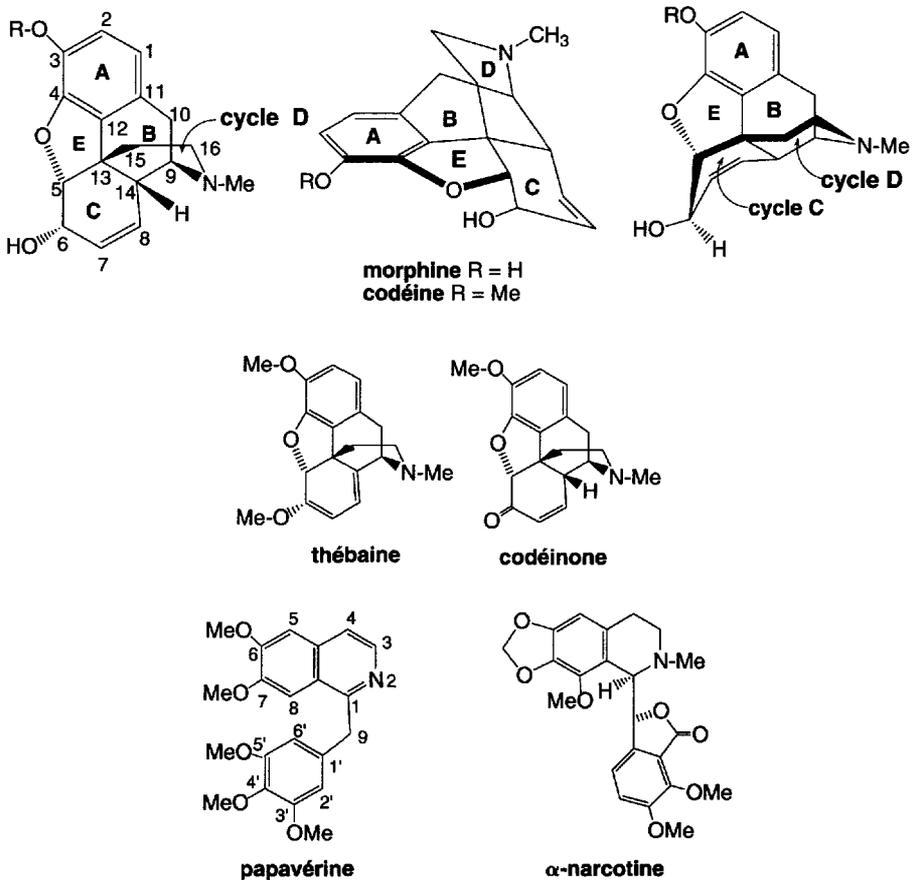


Fig. 13.16

La morphine et la codéine ne diffèrent entre elles que par la nature du substituant en position 3, un groupe hydroxy pour la morphine et un groupe méthoxy pour la codéine. Trois représentations de ces composés sont données dans la figure 13.6. Dans la thébaine, le cyclohexène est remplacé par un cyclohexadiène et les substituants en positions 3 et 6 sont des groupes méthoxy. C'est un éther méthylique d'énol de la codéinone.

La papavérine et l' α -narcotine ont des structures assez proches mais très distinctes des autres alcaloïdes de l'opium. La papavérine est un dérivé de la 1-benzylquinoléine, et la structure de base de l' α -narcotine est la 1,2-3,4-tétrahydroquinoléine.

13.4.3 Stéréochimie de la morphine et de la codéine

La morphine et la codéine contiennent 5 centres chiraux en positions 5, 6, 9, 13 et 14. La disposition du cycle **D**, qui nécessite que les liaisons pontées en 9 et 13 soient *cis*, conduit à 8 paires d'énantiomères possibles. Dans les deux composés, les hydrogènes portés par les carbones 5, 6 et 14 sont tous en configuration *cis*.

13.4.4 Synthèse de la morphine

La **synthèse de Gates** (1956) est la plus classique (schéma 13.12) parmi les différentes synthèses connues. De nombreuses variantes ont été publiées.

Elle débute par une monobenzoylation du 2,6-dihydroxynaphtalène (**I**) par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine (**II**). Une nitrosation par l'acide nitreux fournit le composé **III** qui est réduit en amine **IV** par hydrogénation en présence de Pd/C. L'oxydation par le chlorure ferrique de l'amine **IV** la transforme en un dérivé d'orthoquinone **V**. La réduction douce de ce composé par l'anhydride sulfureux dans le méthanol conduit au dérivé dihydroxylé **VI**. Afin d'effectuer des réactions sur le cycle B portant le groupe benzoyloxy, les deux groupes phénoliques en positions 3 et 4 sont méthylés par le sulfate de méthyle en présence de carbonate de potassium pour les protéger (**VII**). Cela permet de déprotéger le groupe hydroxy benzoylé par actions successives de la potasse puis de l'acide chlorhydrique (**VIII**).

Les réactions déjà utilisées pour passer du composé **II** au composé **V** sont renouvelées ce qui forme un nouveau dérivé orthoquinonique **IX**.

Le carbanion qui résulte de l'action de la triéthylamine sur le cyanoacétate s'additionne selon la réaction de *Michaël* pour former le composé **X**, qui est oxydé par le ferricyanure de potassium en présence de soude (**XI**).

Le groupe éthoxycarbonyle est retiré par saponification par la potasse, suivie de l'acidification en acide et décarboxylation (**XII**). Cette réaction est facilitée par la présence de la fonction nitrile et des groupes cétoniques cycliques.

Par une réaction de *Diels Alder*, avec du butadiène, le composé **XII** se comporte comme un diénophile et l'adduit **XIII** tricyclique est obtenu, avec une forme énolique stable.

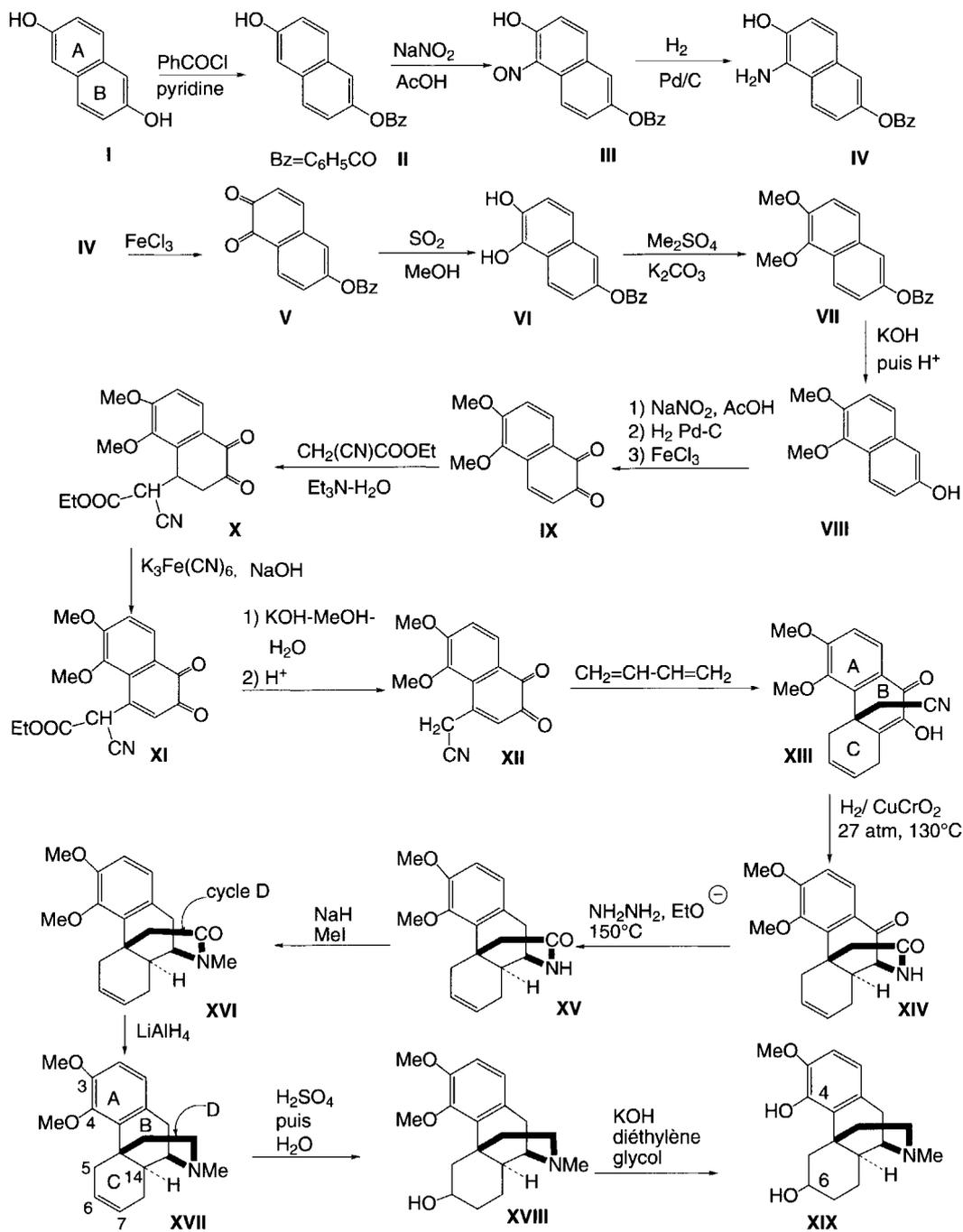


Schéma (13.12)

L'hydrogénation en présence de chromite de cuivre établit un cycle lactamique ponté qui est *trans* en C-13 par rapport à l'hydrogène porté par C-14 (**XIV**).

La réduction par la réaction de *Wolff-Kishner* de la fonction cétonique du cycle **B** conduit au composé **XV**.

La *N*-méthylation de l'amide cyclique résulte de la sodation par l'hydrure de sodium suivie de l'addition d'iodure de méthyle (**XVI**).

L'hydrure de lithium aluminium réduit la fonction amide du cycle ponté **D** (**XVII**). Il faut remarquer que ce composé peut être très facilement obtenu à partir de la thébaine naturelle, et dans la configuration requise, ce qui évite toute cette première partie de la synthèse.

L'hydratation de la liaison éthylénique du cycle **C** est réalisée par addition d'acide sulfurique puis d'eau, ce qui fournit l'alcool **XVIII**.

Le chauffage dans l'éthylène glycol en présence de potasse déméthyle un groupe méthoxy en position 4 du cycle **A** (**XIX**).

L'oxydation de la fonction alcool secondaire du cycle **C** en cétone, selon la méthode d'*Oppenauer*, avec la benzophénone et le butylate de potassium (**XX**) permet, par addition de brome dans l'acide acétique, l'introduction d'un atome de brome en α de cette fonction.

Une seconde réaction de bromation a lieu simultanément par substitution électrophile aromatique sur le cycle **A** (**XXI**).

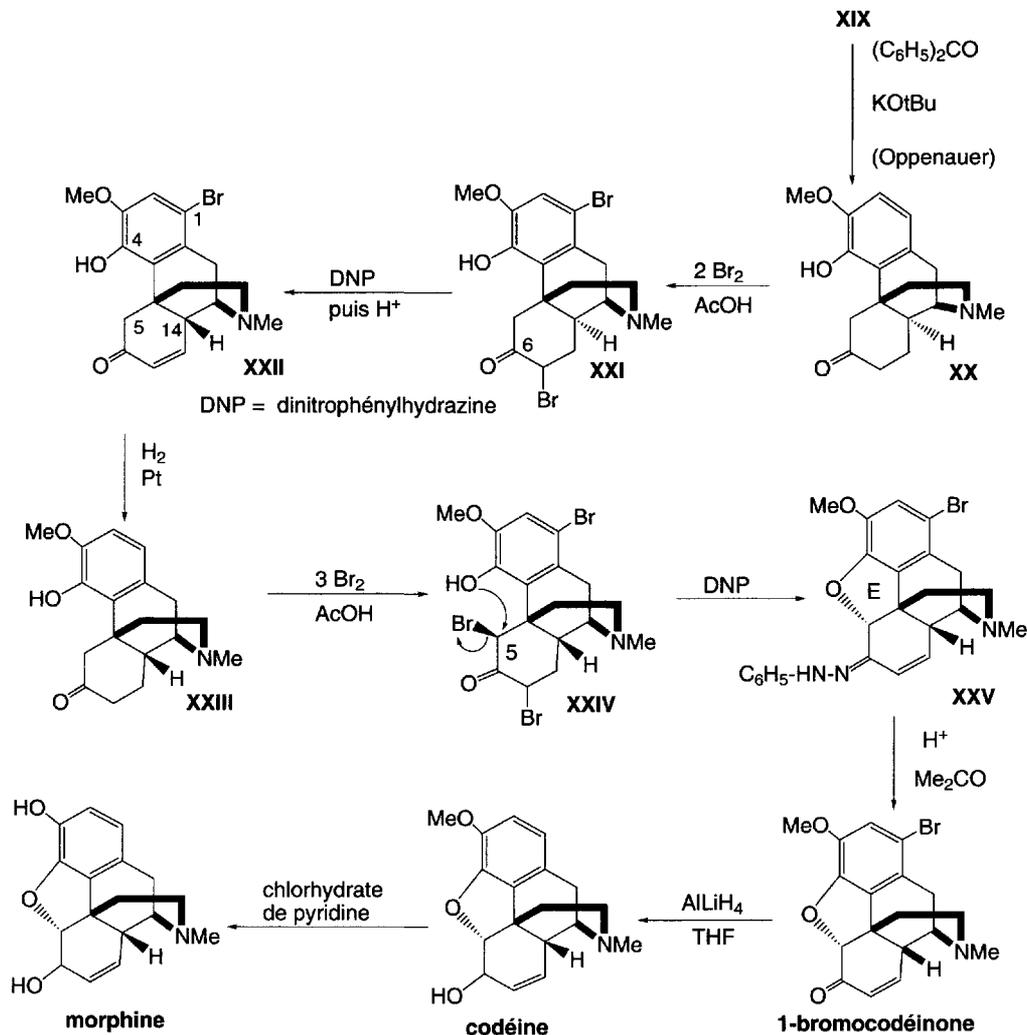
L'action de la dinitrophénylhydrazine permet, à la fois, la formation d'une dinitrophénylhydrazone de la cétone du cycle **C**, en position 6, et la débromhydratation en α , β de cette fonction, ce qui a pour conséquence l'inversion de la configuration du carbone en position 14. L'hydrogène est alors en configuration requise. Ceci peut être expliqué par la position de l'hydrogène de C-14 qui n'est séparé de la fonction imine de l'hydrazone que par une liaison éthylénique. Selon le principe de vinylogie, cet hydrogène intervient dans l'équilibre tautomérique imine-énamine et prend donc la configuration la plus stable, et dans ce cas, celle souhaitée.

L'hydrolyse acide libère la fonction cétone de l'hydrazone (**XXII**).

Le problème à résoudre maintenant est l'obtention de la bonne orientation de la liaison à l'oxygène du cycle **E** dihydrofuranique par rapport au cycle **C**. Il a été montré que dans la codéine et la morphine, le groupe OH en position 6 est axial et que la liaison C-O en position 5 est en configuration *cis* par rapport à ce groupe OH. Cette liaison C-O est donc équatoriale. En se basant sur le fait que l' α -bromation des cétones stéroïdes dans un même environnement produit un dérivé α -bromé en position axiale, l'analogie de structure a permis de mettre à profit cette observation. L'attaque du groupe phénolique en position 4 sur le carbone en position 5 dont le brome est axial, selon un mécanisme SN_2 , conduit alors à la configuration désirée de la liaison C-O en position 5, équatoriale.

Le composé **XXII** est d'abord débromé en position 1 par hydrogénation en présence de platine (**XXIII**) avant de subir une triple bromation en positions 1, 5 et 7 par le brome dans l'acide acétique (**XXIV**).

Par action de la dinitrophénylhydrazine, trois réactions sont effectuées : formation d'une dinitrophénylhydrazone de la cétone du cycle **C**, débromhydratation en α,β (positions 7, 8) de la fonction imine de l'hydrazone avec conservation de la bonne configuration du C-14, création du cycle **E** avec une liaison C-O équatoriale par rapport au cycle **C** (**XXV**).

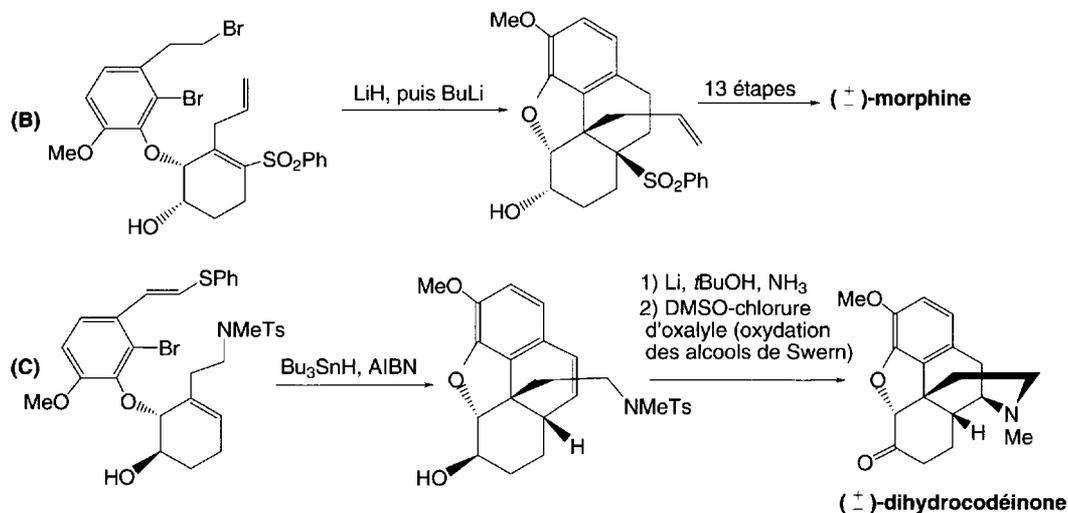


Le retour à la fonction cétone en position 6 nécessite une « transimination » douce avec l'acétone en présence d'acide ce qui conduit à la **1-bromocodéine**.

Le retrait du brome sur un cycle aromatique en position 1 par l'hydrure de lithium aluminium est spécifique à ce composé. La **codéine** est formée.

Le chlorhydrate de pyridine permet la déméthylation du groupe méthoxy restant, ce qui conduit à la **morphine**.

Deux autres synthèses, telles que celles de **Fuchs** (1988) **(B)** d'une part, et de **Parker** (1992) **(C)**, d'autre part, ont permis l'accès par d'autres voies, respectivement, à la (\pm) morphine et à la (\pm)-dihydrocodéine.



Overman (1993) a préparé les deux énantiomères de la morphine *via* la (-)-dihydrocodéine.

13.4.5 Synthèse de la papavérine

La synthèse de la papavérine se fait en trois étapes. Le chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque réagit sur la 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine. L'amide qui en résulte est cyclisé en un dérivé de 3,4-dihydroisoquinoléine, lequel est aromatisé par déshydrogénation catalysée par le palladium en papavérine.

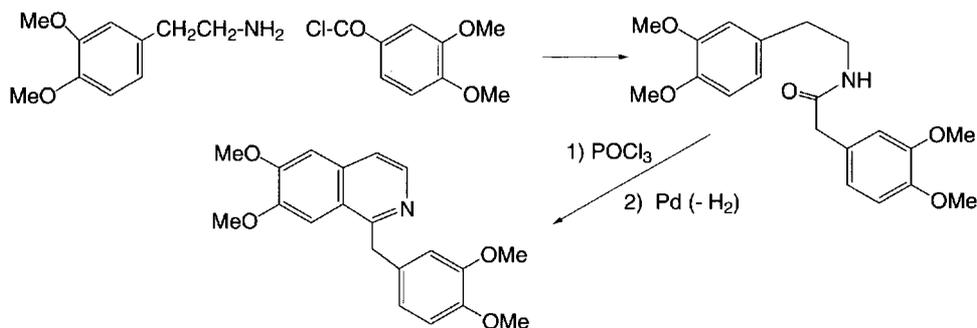


Schéma (13.13)

13.4.6 Réarrangements moléculaires de la thébaine en thébénine et de la morphine en apomorphine

La **thébaïne** chauffée en présence d'acide chlorhydrique dilué est transformée en un composé appelé **thébénine**. Un mécanisme a été proposé (schéma 13.14).

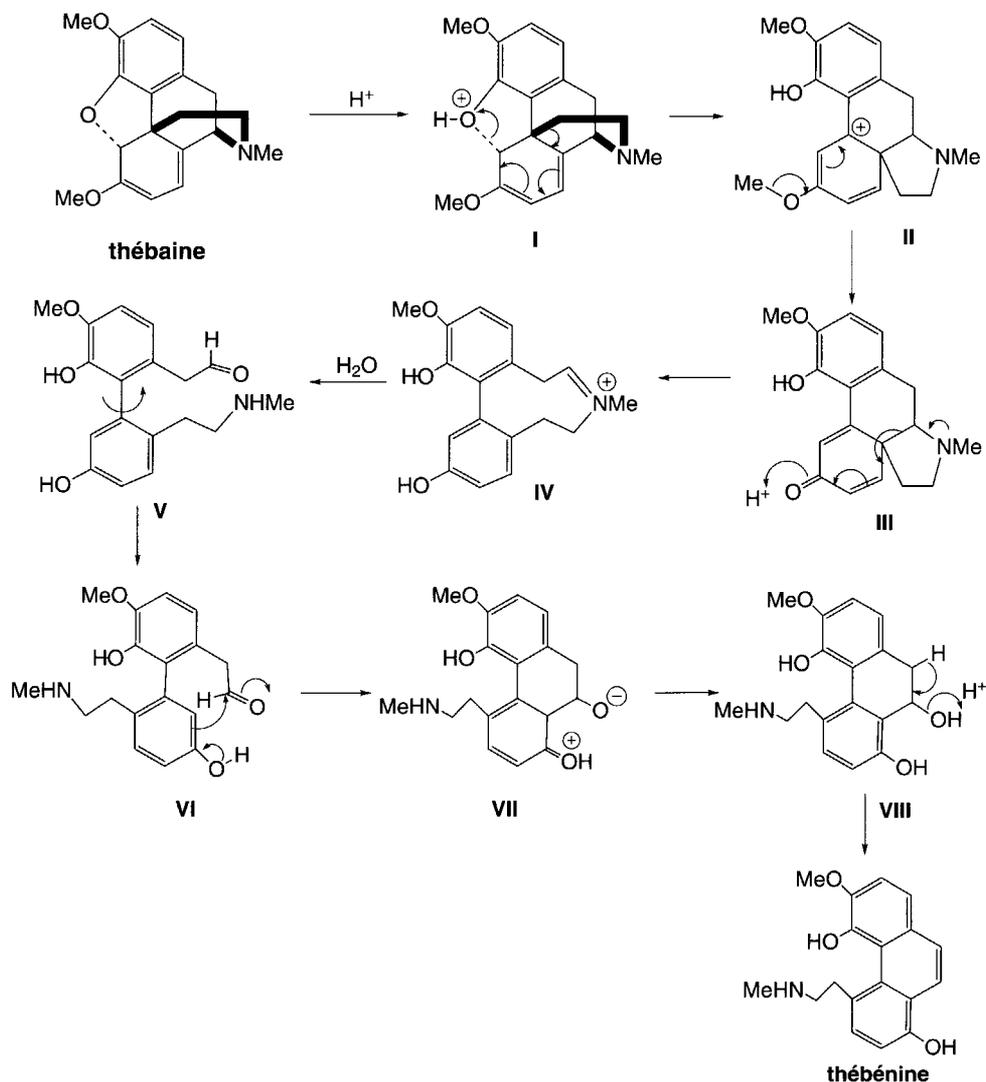


Schéma (13.14)

L'attaque de l'acide est orientée sur l'oxygène du cycle **D** ce qui l'ouvre en produisant une fonction phénolique et un ion carbonium qui provoque un réarrangement de *Wagner-Meerwein* avec passage du cycle « pipéridine » **E** à un cycle « pyrrolidine » (**III**).

Un nouveau réarrangement conduit au composé tricyclique **IV** via la perte d'un carbocation méthyle (**III**).

L'hydrolyse de la fonction imine du nouveau cycle formé fournit un dérivé du biphenyle (**V**). Une rotation de 180° d'un des cycles par rapport à leur liaison commune permet d'accéder à une conformation favorable (**VI**).

La création du cycle **B** fait intervenir une attaque nucléophile indirecte du phénol du cycle **C** sur la fonction aldéhyde (**VII**).

La déshydratation de l'alcool (**VIII**) qui en résulte, fournit la **thébénine**, dérivée du phénanthrène.

La **morphine** (ou la **codéinone**) chauffée à 150 °C en présence d'acide chlorhydrique est transformée en **apomorphine**. Ce composé n'est pas un alcaloïde car il n'est pas d'origine naturelle.

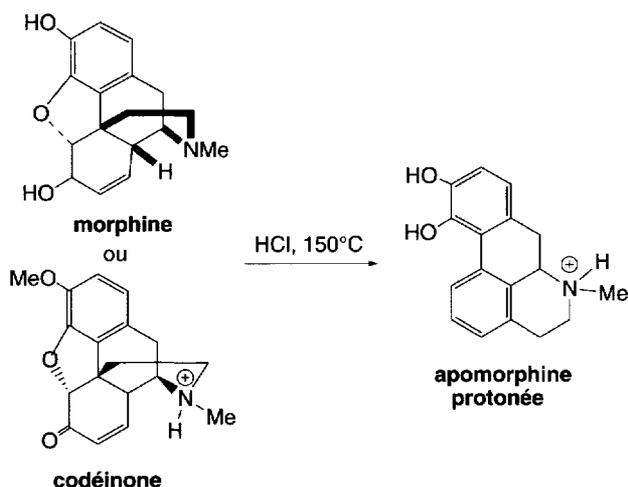


Schéma (13.15)

13.4.7 Activités biologiques

Hippocrate indique l'utilisation du jus de pavot comme cathartique (laxatif), hypnotique, narcotique et stryptique (ou hémostatique). Il est proposé par *Pline l'Ancien* ainsi que par *Dioscoride* en 77 av. J.-C., pour les maux de tête et pour soigner les blessures.

La **morphine** et ses sels sont classés comme *analgésiques narcotiques*.

Les « récepteurs de la douleur » peuvent être bloqués au niveau local par des anesthésiques locaux (utilisés en petite chirurgie et dentisterie). La douleur qui résulte de l'inflammation est déclenchée par la synthèse locale de grandes quantités de **prostaglandines**. L'inhibition de cette synthèse par les **inhibiteurs de cyclooxygénase**, par exemple l'aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdien, permet de diminuer la douleur.

Toutefois, de nombreuses douleurs ne peuvent pas être traitées de cette manière. Il est alors nécessaire d'intervenir sur le système nerveux central. Les analgésiques dits centraux changent la perception du signal issu de l'organe atteint. Cette modification, au niveau du cerveau, provoque une diminution de la douleur. La morphine et ses dérivés font partie de ce groupe d'analgésiques.

La morphine est particulièrement active mais elle présente de nombreux effets secondaires qui en limitent l'usage. Le plus important est la dépendance physique. Elle a conduit à la préparation d'analogues de la morphine et aussi à des molécules de structures parfois assez éloignées.

Certains analgésiques centraux qui sont antagonistes des effets de la morphine (qui sont compétitifs avec elle pour leur action sur les récepteurs spécifiques de cette drogue) tendent à présenter moins de dépendances à l'égard des malades.

La mise en place d'un groupe hydroxyle en position 14 de la morphine augmente sensiblement son activité analgésique. La substitution du groupe méthyle porté par l'azote, par un groupe allyle, cyclopropyle ou cyclobutylméthyle, ou bien des modifications dans les cycles conduisent à des antagonistes de la morphine. C'est le cas de la **codorphone**, ou de la **naloxone**, le plus puissant antagoniste de la morphine qui permet d'éviter les effets secondaires de celle-ci, tels que dépression respiratoire, euphorie, nausées.

Le cycle furane de la structure morphinique n'est pas utile pour l'activité analgésique, ce qui a conduit au **proxorphan**. Le retrait du cycle alicyclique et celui du cycle furanique créent une nouvelle série d'analgésiques, les **benzomorphanes**, comme la **moxazocine**.

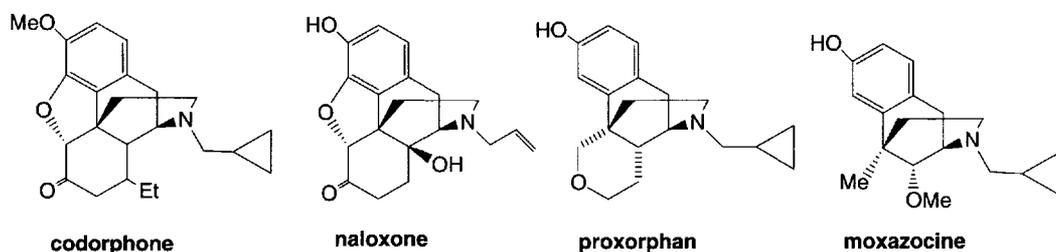


Fig. 13.17

Des études pharmacochimiques approfondies effectuées par les Allemands pendant la seconde guerre mondiale ont permis de montrer que des molécules qui possèdent **une structure partielle fondamentale composée d'un cycle phényle lié à un carbone tertiaire, lui-même éloigné par deux carbones (cycliques ou non) d'un atome d'azote (cyclique ou non) ont encore des activités biologiques de type opioïde** ; c'est ce qui a été appelé la **règle morphinique**. Ainsi, de simples dérivés de la phénylpipéridine comme la **méthadone** ou la **mépéridine** sont des analgésiques centraux. Des variantes à cette règle ont conduit au **fentanyl**.

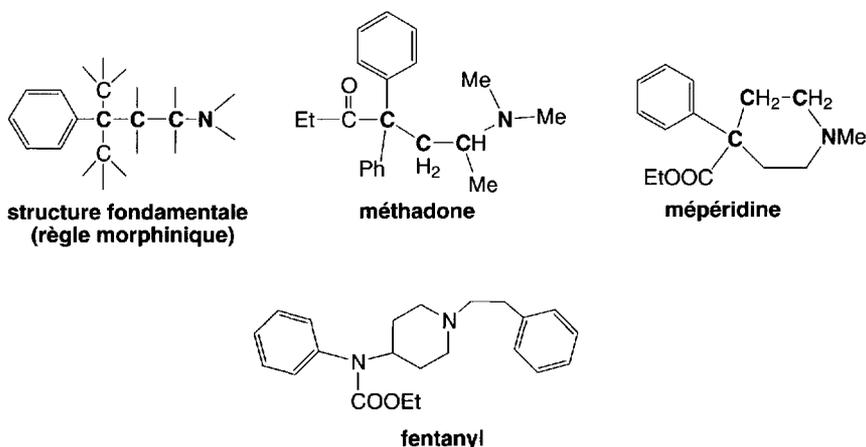


Fig. 13.18

L'**éthylmorphine**, composé de synthèse dans lequel le groupe méthyle de la codéine est remplacé par un groupe éthyle, est un anesthésiant léger pour l'ophtalmologie.

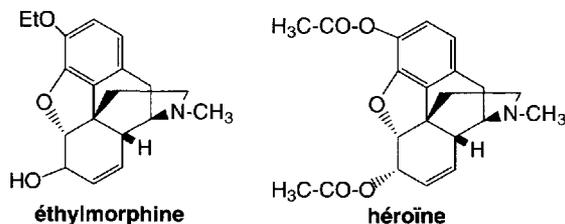


Fig. 13.19

L'**héroïne** est aussi un composé de synthèse, c'est le dérivé diacétylé de la morphine. Il a été obtenu dans le cadre de travaux ayant pour objet la recherche de dérivés synthétiques de la morphine ne présentant pas de dépendance, ce qui a conduit au résultat inverse ! (C'est un euphorisant administré par injection intraveineuse).

L'identification des récepteurs morphiniques dans le cerveau a permis de trouver **des composés non-alcaloïdiques endogènes** qui interagissent avec ces récepteurs et provoquent des effets proches de ceux de la morphine, ce sont des peptides, la **leucine enképhaline** ou **Leu-enképhaline** et la **méthionine enképhaline** ou **Met-enképhaline** dont les structures ont quelques similitudes avec la morphine, ce qui pourrait expliquer leur activité.

De même, des fragments d'une hormone peptidique, la lipotropine (précurseur de l'ACTH, hormone adrénocorticotropique), présentent ce type d'activité, ce sont les **endorphines** (séquence des acides aminés de 61 à 91 de la lipotropine).

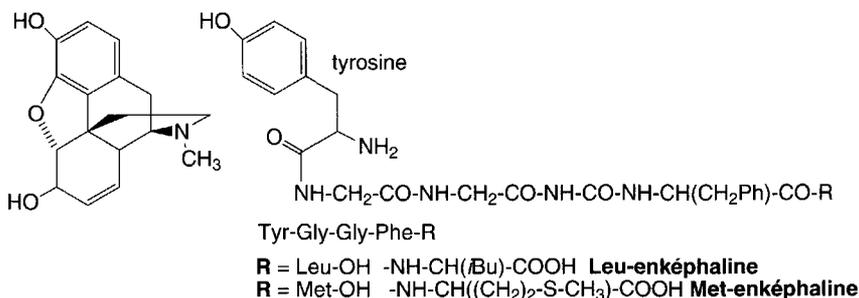


Fig. 13.20

La **codéine** naturelle, qui peut aussi être obtenue par méthylation de la morphine, est un analgésique léger souvent utilisé comme antitussif. La **thébaïne** a des propriétés très proches de celles de la codéine.

L'**apomorphine** qui est un composé de synthèse, a une activité hypotensive. C'est également un émétique puissant (vomitif) très utile en cas d'ingestion de toxique et dont l'action peut être arrêtée par la **naloxone**. Enfin, c'est un stimulant du système dopaminergique et un antiparkinsonien potentiel.

L'activité biologique de la **papavérine** est très distincte de celle des alcaloïdes morphiniques. En effet, elle ne présente pas d'activité analgésique.

C'est un agent spasmolytique non spécifique qui est utilisé dans le traitement des spasmes bronchiques, gastro-intestinaux et vasculaires.

La **dioxyline** est un analogue de la papavérine plus actif que le produit naturel.

La réduction du cycle pyridinique et l'allongement de la chaîne latérale en position 1 de l'isoquinoléine fournissent des composés utilisés comme antitussifs ou des tranquillisants. Par ailleurs, l'addition d'un troisième cycle accolé à l'isoquinoléine ou ses dérivés hydrogénés représente une structure de base pour des tranquillisants comme la **tétrabenzazine** aux propriétés proches de la **résérpine** (§13.8.1).

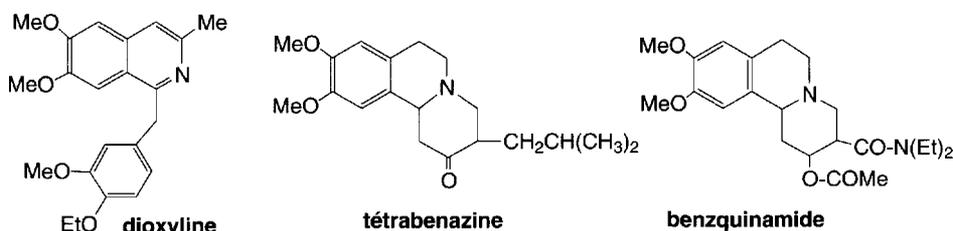


Fig. 13.21

13.4.8 Biosynthèse des alcaloïdes morphiniques

La biosynthèse des alcaloïdes de l'opium dans le *Papaver somniférum* débute par la réaction entre une molécule de **dopamine** et l'**acide 3,4-dihydroxyphénylpyruvique** ce qui forme un acide dérivé de 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **I**, lequel

par décarboxylation et oxydation conduit au composé **II** à l'origine de la biosynthèse de la papavérine. Une réduction stéréospécifique fournit la **norlaudanosoline III**. La méthylation de trois groupes hydroxy la transforme en **(-)-réticuline**. L'isomérisation en **(+)-réticuline** serait à l'origine de la biosynthèse d'autres alcaloïdes, parmi lesquels figure la narcotine (fig. 13.16).

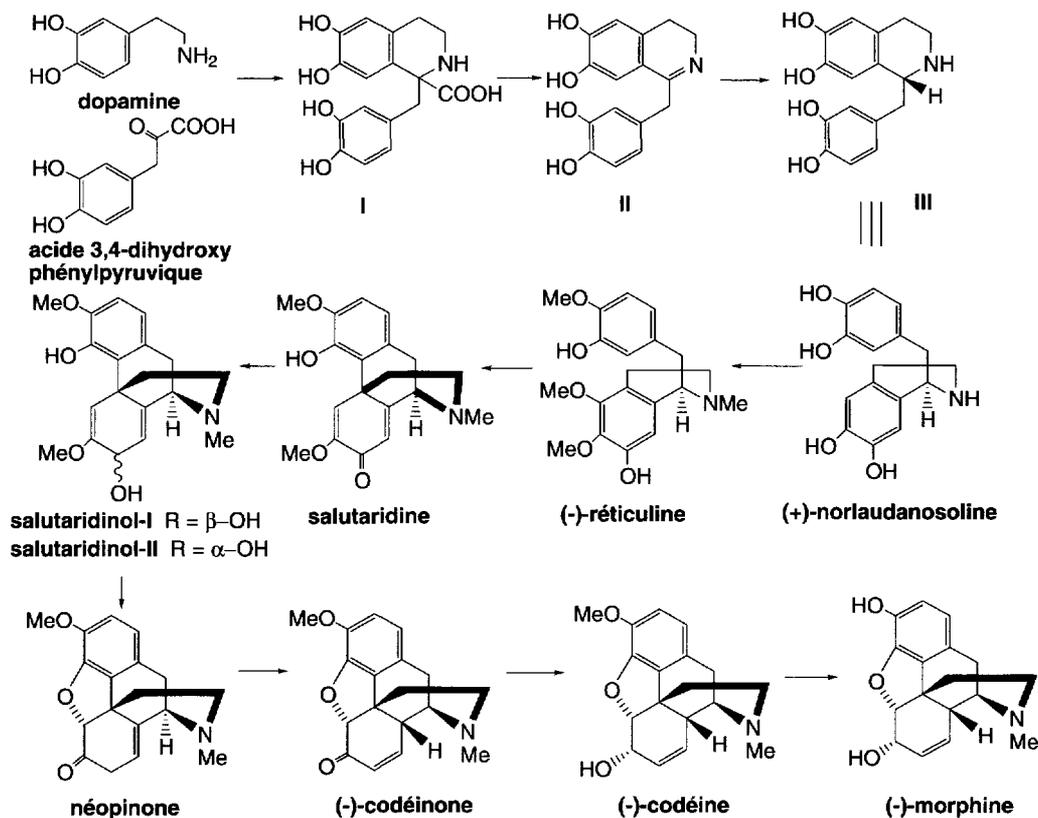


Schéma (13.16)

L'oxydation de la (-)-réticuline produit une diènone, la **salutaridine** qui peut être réduite en ses deux isomères le **salutaridinol-I** et le **salutaridinol-II** qui diffèrent entre eux par la configuration du C-7, avec respectivement, un groupe hydroxy α et β. Il a été démontré que c'est le **salutaridinol I** qui permet l'accès aux alcaloïdes morphiniques.

La création du cycle **E**, à partir du groupe hydroxy du cycle **A**, et une déshydratation conduisent à la **néopinone**.

La **codéinone** résulte de la déméthylation du groupe méthoxy en position 6 de la néopinone, qui est suivie d'un réarrangement.

La réduction du groupe carbonyle donne accès à la **codéine**, qui par une méthylation du groupe hydroxy est transformée en **thébaïne**, et par une déméthylation du groupe méthoxy en 3, en **morphine**.

13.5 Alcaloïdes de l'ergot du seigle

13.5.1 Généralités

L'ergot du seigle est une excroissance de couleur noire-violacée de 1 à 4 cm de long, dont la forme rappelle celle de l'onglet du coq de combat. Il est produit par un champignon, *le Claviceps purpurea*, lorsque les étés sont chauds et humides. Ce champignon peut se développer sur d'autres céréales. Lorsque le seigle n'est pas traité préventivement contre ce champignon, l'ergot peut être mélangé aux grains sains jusqu'à 1/4 du poids total, ce qui rend ces céréales inconsommables, car toxiques.

Durant les siècles passés, et jusqu'au début du xx^e siècle, l'ergot du seigle a été à l'origine d'épidémies dites **d'ergotisme**, parfois aussi importantes pour la mortalité que la Grande Peste. Les régions qui ont été les plus touchées sont la Pologne, l'Allemagne, les Balkans et la Russie.

En France, au Moyen Âge, ces épidémies d'ergotisme ont été nommées Sacer ignis (Feu sacré), Feu de Saint Antoine, Vengeance divine ou Mal des Ardents. En 944, une épidémie de ce type fit 40 000 victimes en Aquitaine.

Au siècle dernier, en 1926, en Russie, l'ergotisme fit 11 000 victimes.

L'ergotisme se présente sous deux formes : types gangréneux et convulsif.

Le type gangréneux débute par une enflure des extrémités due à une vasoconstriction, puis se poursuit par un noircissement suivi d'une momification des parties atteintes. La perte des membres peut survenir rapidement. Le type convulsif débute par la perte de l'équilibre, bientôt suivie de spasmes violents des muscles (associés à une insuffisance en vitamine A) avec formication (impression de fourmis sur la peau). Les membres se raidissent et la douleur atteint son paroxysme avec des durées qui vont de quelques semaines à plusieurs mois. Le malade a une faim furieuse et devient épileptique.

C'est en 1676 que le rapport de cause à effet entre ergotisme et seigle a été découvert, mais ce n'est qu'en 1770 que le nettoyage des grains par tamisage fut décidé !

13.5.2 Les alcaloïdes

L'ergot renferme plusieurs groupes de composés tels que des carbohydrates, des glycérides, des stérols (ergostérol et fungistérols), des aminoacides (histidine, leucine, tyrosine), des amines (histamine, tyramine), de la choline et des bêtaïnes, des pigments colorés divers, et des alcaloïdes, qui ont tous en commun, à quelques exceptions près, la structure tétracyclique fondamentale de **l'ergoline**. La plupart d'entre eux dérivent de **l'acide d-lysergique**. Cet acide peut être épimérisé en **acide d-isolysergique** ce qui est facilité par la présence d'une double liaison éthylénique en 9, 10. **Seuls, les dérivés de l'acide d-lysergique sont actifs.**

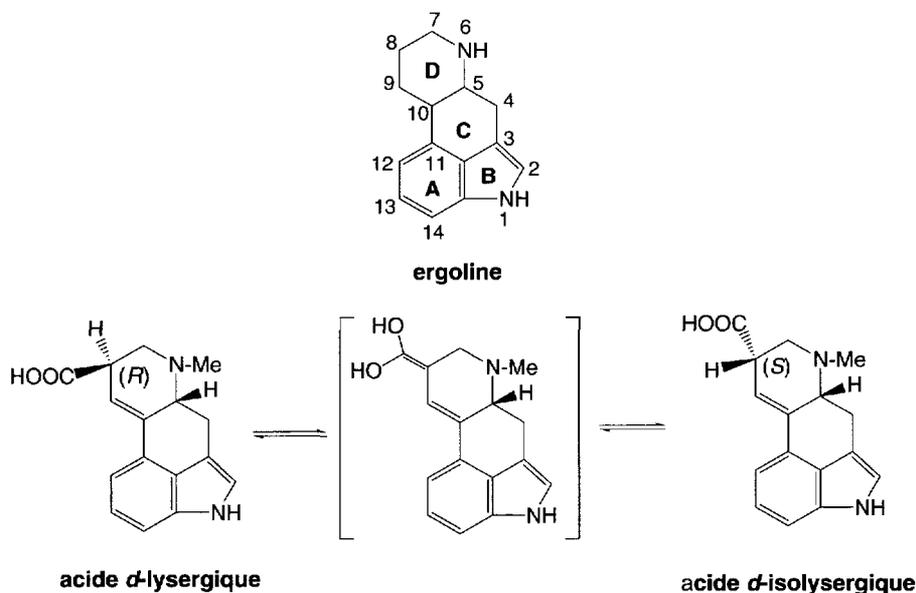


Schéma (13.17)

Un autre isomère de l'acide lysergique est l'**acide paspalique** qui est une structure de base de quelques alcaloïdes du *Claviceps paspali*, champignon présent au Portugal. Cet acide s'isomérise très facilement en acide lysergique en milieu neutre ou faiblement basique.

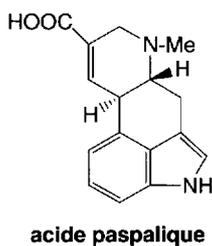


Fig. 13.22

Les alcaloïdes de l'ergot sont classés en trois catégories :

- Ceux qui dérivent du type **clavine** peuvent avoir une liaison éthylénique en positions 8,9 ou 9,10. Parfois le cycle **D** est absent, dans ce cas, il s'agit des alcaloïdes de type **sécoergoline**.

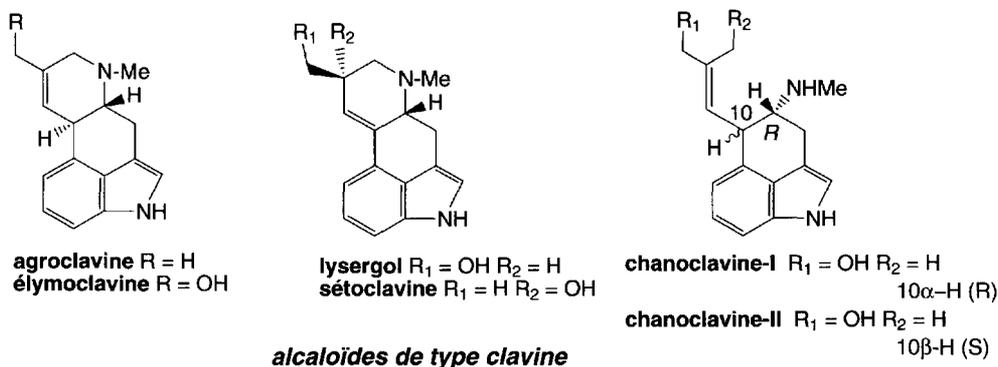


Fig. 13.23

– Les **dérivés amidiques simples de l'acide lysergique** solubles dans l'eau comme l'**ergonovine**.

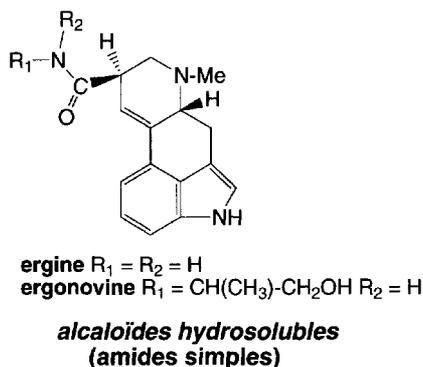


Fig. 13.24

– Les **dérivés peptidiques**, comme l'**ergotamine**, l'**ergocornine** et l'**ergocryptine** insolubles dans l'eau, et qui sont les plus importants.

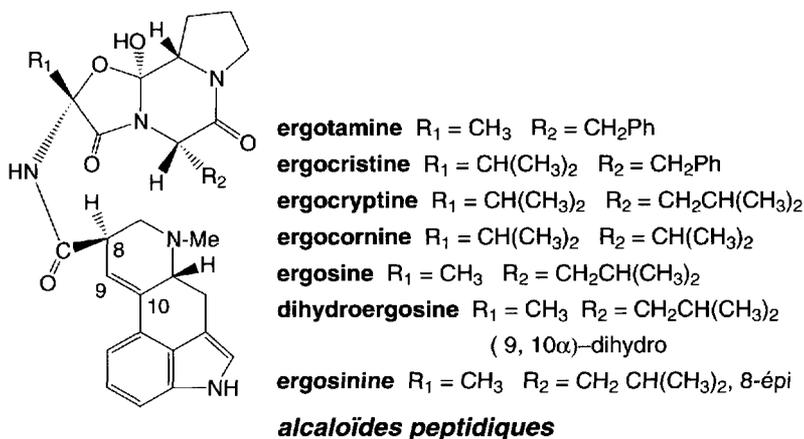


Fig. 13.25

Des alcaloïdes proches de ceux présents dans l'ergot du seigle ont été trouvés dans des plantes plus évoluées que les champignons, telles que *Ipomoea violacea*, lesquelles sont utilisées par les Indiens d'Amérique centrale pour des cérémonies religieuses.

13.5.3 Synthèse de l'acide lysergique

La première synthèse de l'acide lysergique racémique fut proposée par **Kornfeld** et ses collaborateurs de l'équipe de **Woodward** (1956).

Elle débute par la formation du chlorure de l'acide 1-benzoyl-2,3-dihydroindole-3-propionique qui est converti en une cétone tricyclique par une réaction de *Friedel et Crafts* en présence de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone.

L'action du perbromure de pyridinium conduit à la cétone α -bromée **II**.

L'addition de la méthylaminocétone protégée (**III**) fournit le composé **IV**. L'hydrolyse acide déprotège la fonction cétonique. En présence de méthylate de sodium, une réaction d'aldolisation permet la formation du cycle **D**. La déshydratation de l'aldol par l'anhydride acétique fournit la cétone α,β -insaturée **V**.

La réduction de la fonction cétonique en alcool par le borohydrure de sodium est suivie de la substitution du groupe hydroxy par le chlore en présence de chlorure de thionyle.

Enfin, le nitrile **VI** est obtenu par addition de cyanure de sodium au dérivé chloré. En présence de chlorure d'hydrogène et de méthanol, le nitrile **VI** est converti en ester méthylique.

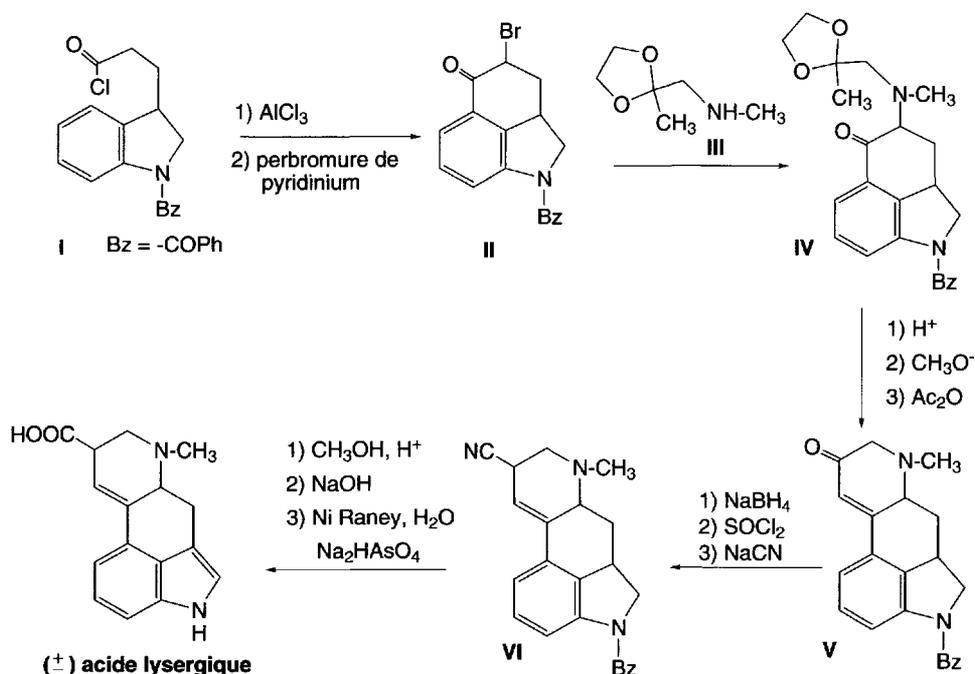


Schéma (13.18)

L'acide correspondant résulte des actions successives de la soude et d'un acide minéral. L'aromatisation du dihydroindole a été la partie la plus difficile à réaliser dans cette synthèse, et après de nombreux essais infructueux, l'action combinée du nickel de *Raney* et de l'hydrogéoarséniate de sodium a conduit à l'acide lysergique racémique, qui peut être résolu.

Une autre méthode mise au point par **Julia** (1969) consiste à condenser d'abord la 5-bromoisatine et le 6-méthylnicotinate de méthyle ce qui conduit au composé **VII**.

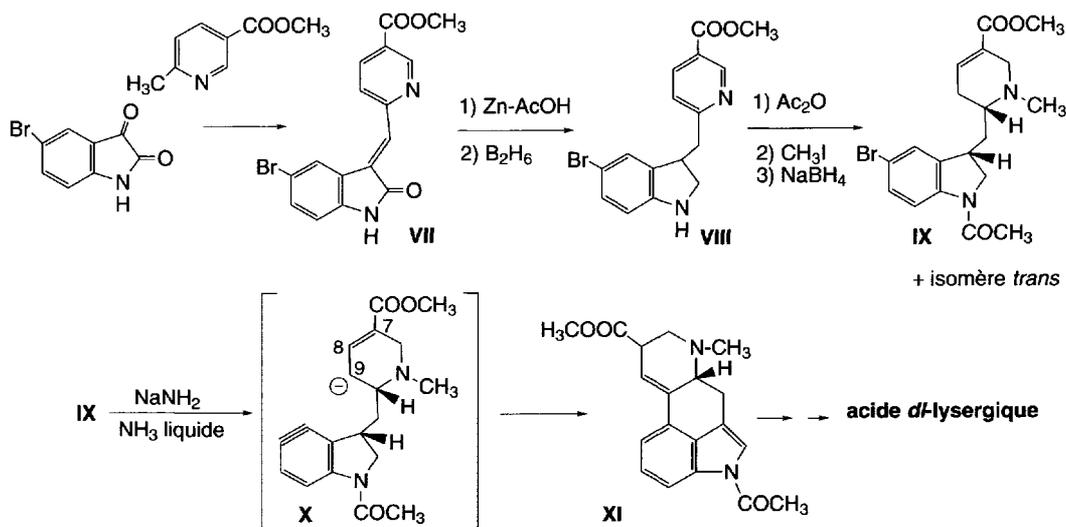


Schéma (13.19)

Les réductions de la double liaison éthylénique et de la fonction cétonique sont réalisées successivement par l'hydrogène naissant libéré par l'action de l'acide acétique sur le zinc, d'une part, et par le diborane, d'autre part (**VIII**).

La protection de NH du dihydroindole est effectuée par acétylation avec l'anhydride acétique.

Après quaternisation de l'azote pyridinique par l'iodure de méthyle, le *N*-méthylpyridinium est partiellement réduit par le borohydrure de sodium (**IX**).

Par action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, la débromhydratation du cycle benzénique produit un benzyne simultanément à la formation d'un carbanion en position γ de la fonction ester de la tétrahydropyridine, stabilisé par résonance (**X**).

L'addition de ce carbanion sur le benzyne forme le cycle **C** avec isomérisation de la liaison éthylénique en positions 9,10. Les deux dernières réactions de la synthèse de **Woodward** permettent d'obtenir l'acide *dL*-lysergique.

D'autres synthèses ont été publiées : **Ramage** (1976), **Oppolzer** (1981). La synthèse totale a été réalisée par **Rebek-Tai** (1983).

13.5.4 Activités biologiques

Les propriétés biologiques de l'ergot du seigle sont connues depuis plus de 3 000 ans car elles sont décrites, pour leur usage en obstétrique, par **Chou Kanings**, un médecin chinois de cette époque.

Les alcaloïdes de l'ergot du seigle ont des activités sur les systèmes musculaire, vasculaire et nerveux. Ils ont aussi une action sur les processus biologiques contrôlés par le système hypothalamus-hypophyse.

L'ergot a été utilisé depuis plusieurs siècles comme un puissant contractant des muscles utérins dont l'action vasoconstrictive est faible. Il agit sur les hémorragies lors des accouchements difficiles. Il a été établi que l'**ergonovine** (fig. 13.24) et la **méthylergonovine** sont les alcaloïdes les plus intéressants dans ce domaine en raison de leur rapidité d'action.

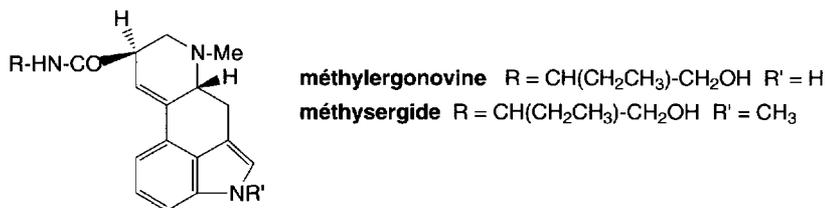


Fig. 13.26

Elles sont aussi très actives ainsi que l'**ergotamine** (fig. 13.25) et le **méthysergide**, en raison de leur effet vasodilatateur des vaisseaux sanguins de la tête, pour traiter certaines migraines qui résistent à tous les autres traitements.

La **nicergoline** est un dérivé de synthèse du système tétracyclique de l'acide lysergique. Elle a la propriété de bloquer les récepteurs adrénergiques périphériques, conduisant à une vasodilatation.

L'**ergocornine** et l'**ergocryptine** (fig. 13.25) inhibent la formation de la prolactine.

La prolactine est une hormone sécrétée par l'adénohypophyse. Elle est responsable de la production du lait et du développement des glandes mammaires, ainsi que de l'implantation de l'œuf fertilisé (nidation). Il semble, par ailleurs, que dans l'induction et la croissance des tumeurs « chimiques » mammaires, la prolactine joue un rôle essentiel. Cet alcaloïde réduit la taille et l'incidence de ces tumeurs.

La substitution de l'hydrogène en position 2 de l'acide lysergique par un chlore ou un brome conduit à des composés très importants comme médicaments. La **2-bromoergocryptine** diminue le taux de prolactine dans le sérum, inhibe la lactation et traite des désordres sexuels avec augmentation sensible de la libido et restauration des cycles menstruels. Le **lergotriple**, un autre médicament utile dans ce domaine d'activité, est un produit de synthèse dérivé de l'ergoline (schéma 13.17).

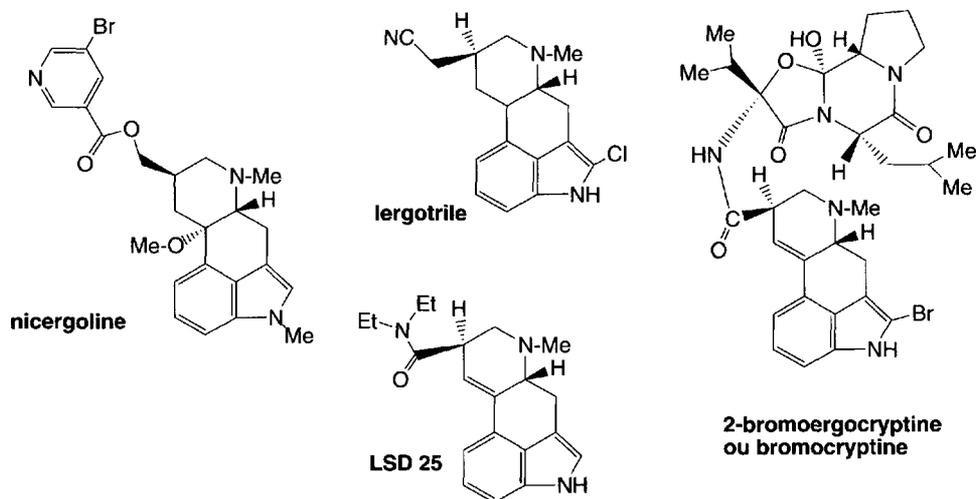


Fig. 13.27

Le **LSD 25**, **Lysergic Acid Diéthylamide** est un composé de synthèse (découvert par *Hoffmann*, usine Sandoz, Bâle, 1943). C'est un sympathomimétique : il dilate la pupille, augmente la salivation, la température du corps ainsi que la pression sanguine.

Ses propriétés hallucinogènes sont dues à l'inhibition des mécanismes cérébraux basiques, lesquels regroupent les centres sensoriels. Le LSD occupe les récepteurs de la sérotonine et élève le potentiel des systèmes sous le contrôle de la noradrénaline. Il n'a pas d'utilité thérapeutique.

13.5.5 Biosynthèse

La biosynthèse de l'acide lysergique débute par l'isoprénnylation en position 4 du tryptophane par l'isopenténylpyrophosphate. Le premier composé de cette longue biosynthèse est le **4-(γ,γ -diméthylallyl)tryptophane**.

Diverses hydroxylations, une décarboxylation où intervient le phosphate de pyridoxal, précèdent la cyclisation du cycle **C** (I). L'oxydation de la fonction alcool en aldéhyde (II) suivie de son isomérisation (III) permettent une attaque nucléophile du groupe méthylamino sur l'aldéhyde ce qui crée le cycle **D** (IV). Une déshydratation conduit à un cycle **D** diénique (V). La réduction de groupe iminium produit l'**agroclavine**. Son groupe méthyle en position 8 est oxydé en alcool avec formation de l'**élymoclavine**. Une seconde oxydation la transforme en **lysergaldéhyde**. En présence du coenzyme A, un hémiacétal est produit qui s'isomérisé en **acide lysergique-SCoA** (VI). La réaction avec des amines forme les amides correspondants, les alcaloïdes, avec libération du coenzyme A.

Le premier alcaloïde isolé fut la **cinchonine**, en 1820. On le doit à *Pelletier* et *Caventou*.

13.6.2 Les alcaloïdes

La quinine est obtenue à partir de l'écorce de la racine séchée de *Cinchona officinalis*, ou *succirubrum* ou *calisaya*. Elle contient une trentaine d'alcaloïdes : les couples d'énantiomères **cinchonidine** et **cinchonine**, d'une part, la **quinidine** et la **quinine** d'autre part, sont les plus importants. Leurs structures dérivent de la quinoléine. Il faut y ajouter la **cinchonamine** et la **quinamine** qui dérivent respectivement de l'indole et du dihydroindole.

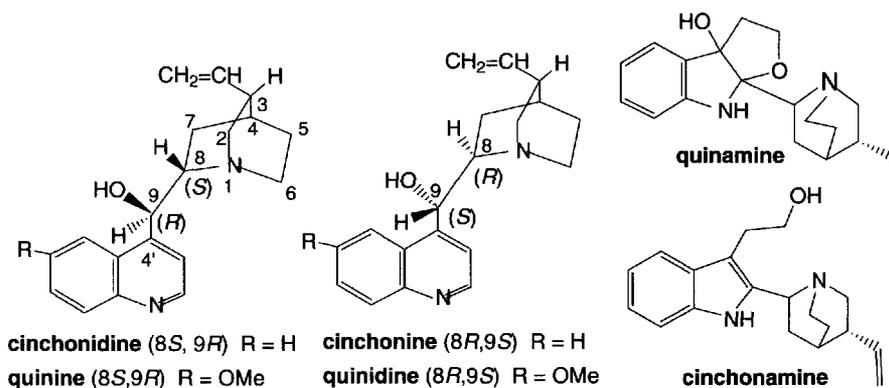


Fig. 13.28

13.6.3 Synthèses de la quinine

La première synthèse de la quinine est due à **Woodward et Doering** (1944). Dans cette synthèse (schéma 13.21), la pipéridine 3,4-disubstituée (**composé A**) est d'abord synthétisée avant d'être liée à l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxyquinoléine-4-carboxylique (**composé B**).

La synthèse du **composé A** s'effectue à partir de la 2-acétyl-7-hydroxy-8-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (I). Elle est réduite par hydrogénéation en présence de nickel de *Raney*. La fonction alcool qui en résulte est oxydée en cétone par l'anhydride chromique (II). Les isomères *cis* et *trans* sont séparés. L'isomère *cis* est traité par le nitrite d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, ce qui produit un dérivé nitrosé (III) qui, sous l'action de l'éthylate de sodium, fournit un anion éthoxyalcoolate (IV) ce qui provoque l'ouverture du cycle A et la création de deux fonctions, un ester éthylique et un oxime (V). La réduction de l'oxime par hydrogénéation catalytique fournit l'amine VI. Le groupe amino est transformé en sel quaternaire par l'iodure de méthyle avant d'être traité par la potasse selon la réaction d'élimination d'*Hofmann*

pour former un groupe vinyle (**VII**). Ce composé est appelé **homoméroquinène**. Son estérification et sa *N*-benzoylation donnent accès au **composé A**.

Le **composé A** est condensé, selon la réaction de *Claisen*, avec l'esther éthylique de l'acide 6-méthoxy-quinoléine-4-carboxylique (ou 6-méthoxycinchoninique), **composé B**, en présence d'éthylate de sodium ce qui forme un β -cétoster. Sous l'action de l'acide chlorhydrique et du chauffage, les groupes benzoyle et éthoxycarbonyle sont retirés, et la (\pm)-quinotoxine est obtenue. La résolution du racémique (*via* son dibenzoyltartrate) permet d'obtenir l'isomère **(+)-quinotoxine**. Une bromamine

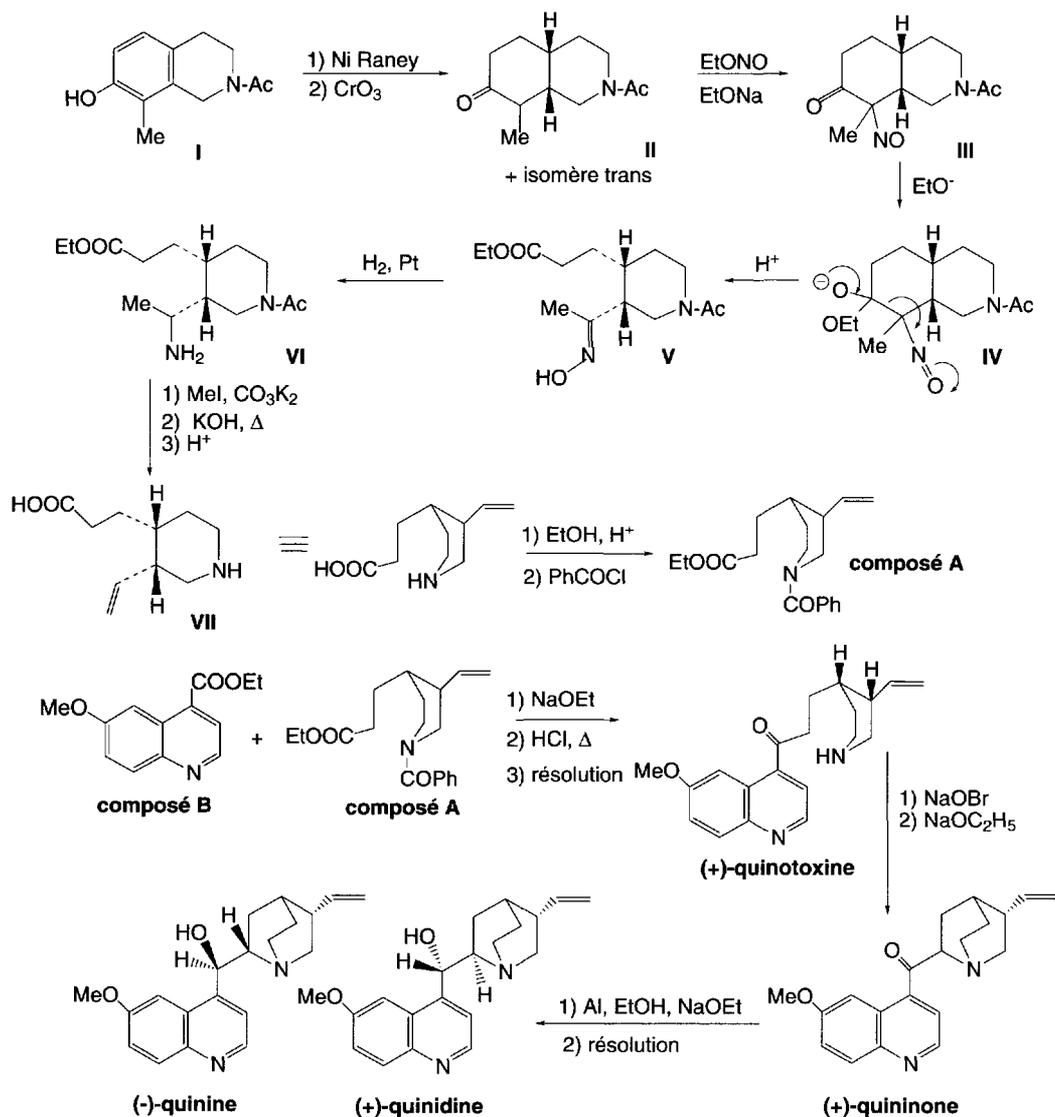


Schéma (13.21)

résulte de l'addition d'hypobromite de sodium, et l'addition de la soude fournit la (+)-**quininone**, dont la fonction cétonique est alors réduite, soit par l'action de l'aluminium dans l'éthylate de sodium et l'éthanol, soit par l'isopropylate de sodium dans le toluène, en (±)-quinine. La résolution du racémique permet d'isoler la (-)-**quinine** et la (+)-**quinidine**.

Une première approche de la synthèse de la quinine avait auparavant été tentée par **Rabe** (1918 à 1931). D'autres synthèses ont été publiées : **Uskokovic** (1970 à 1978), **Gates** (1970), **Stotter** (1983)...

13.6.4 Activités biologiques

Les alcaloïdes du *Cinchona* sont des toxiques pour de nombreuses bactéries et organismes unicellulaires.

La quinine est un **anesthésique local** à longue durée d'action. La quinine est aussi active contre plusieurs espèces de parasites protozoaires appelés *Plasmodia* à l'origine de la **malaria**. Ils ont une vie complexe durant laquelle plusieurs hôtes, des moustiques aux vertébrés, sont parasités. Ils progressent à travers de nombreuses formes qui ne présentent pas les mêmes sensibilités aux molécules antiparasitaires, ce qui nécessite très souvent l'emploi de plusieurs antimalariaux associés.

Les antimalariaux de synthèse remplacent la quinine. Toutefois, elle est encore utilisée pour lutter contre certaines espèces de *Plasmodia* résistantes (*Plasmodium falciparum*) en association avec la 8-aminoquinoléine.

Toute variation de la structure chimique de la quinine diminue l'activité, à l'exception du retrait des groupes méthoxy et vinyle.

Le groupe hydroxy est essentiel et sa réduction conduit à une augmentation de la toxicité avec perte de l'activité antimalariale.

La stéréochimie est un facteur moins important.

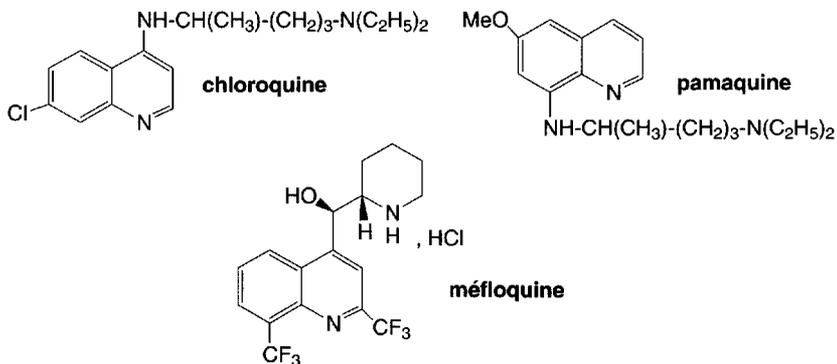


Fig. 13.29

La **quinine** étant le meilleur remède connu contre la malaria, et l'approvisionnement en *Cinchona* étant devenu difficile pendant la seconde guerre mondiale, des anti-malariaux de synthèse furent recherchés. Ils remplacent maintenant, de plus en plus, la quinine. Ils dérivent de la quinoléine, suite à l'étude pharmacochimique de la quinine. On peut citer parmi eux la **chloroquine**, la **pamaquine** et la **méfloquine** (fig. 13.29).

13.7 Alcaloïdes du tropane

13.7.1 Le tropane

Le tropane est un cycloheptane ponté entre les carbones 1 et 5 par un groupe méthyl-amino.

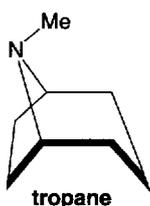


Fig. 13.30

De nombreux alcaloïdes sont des **esters de tropan-3-ol ou tropine** (ou *endo*-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol.). La réduction de la **tropinone** (ou **tropanone**) par divers réducteurs comme le borohydure de sodium ou l'hydrure de lithium aluminium conduit à un mélange en quantités variables de chacun des alcools correspondants : la **tropine** et la ψ -**tropine**, **pseudotropine** ou **pseudotropanol**. Cette dernière est prépondérante. La réduction catalytique, en présence de platine, de la tropinone fournit uniquement la tropine.

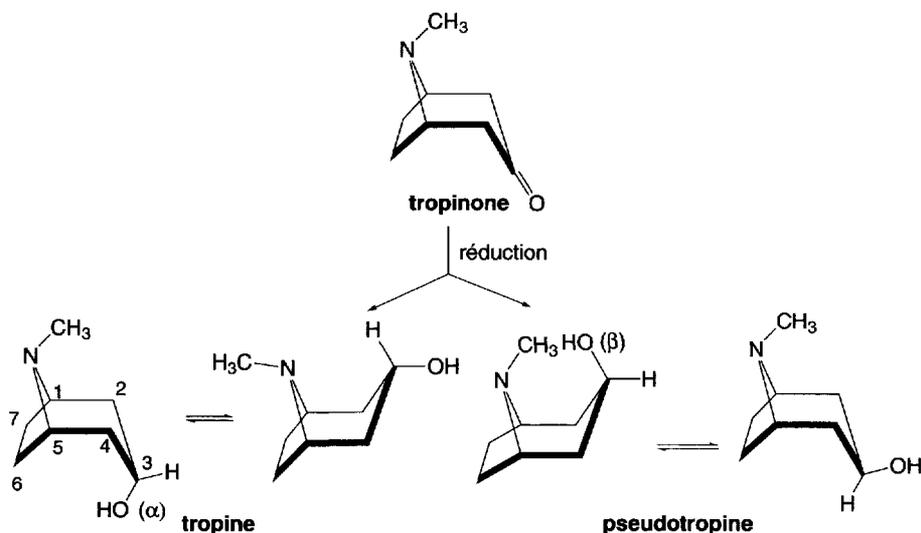


Schéma (13.22)

Tropine et pseudotropine sont des alcools épimères. C1 et C5 sont des centres chiraux symétriques par rapport au plan de symétrie de la molécule. Ces alcools, de forme *méso*, sont optiquement inactifs. La conformation prédominante dans la tropine correspond à la forme « chaise » déformée du cycle pipéridinique.

13.7.2 Les alcaloïdes du tropane, esters de l'acide tropique

Les alcaloïdes les plus importants présents dans les plantes de la famille des *Solanaceae*, *Erythroxylaceae*, *Convolvulaceae* sont des esters tropiniques, dérivés de l'acide (S)-(-)-tropique. Certains autres alcaloïdes non présentés ici dérivent de l'acide (R)-(-)-mandélique.



Fig. 13.31

13.7.2.1 (-)-Hyoscyamine, et (±)-hyoscyamine ou atropine

L'atropine est un mélange racémique, (±)-hyoscyamine. L'atropine n'est pas naturelle, et seule, la (-)-hyoscyamine est présente dans les plantes. Des conditions chimiques très douces lors de l'extraction ne permettent pas d'éviter la racémisation des esters tropiniques d'acides (-) et (+)-tropiques.

Une solution de baryte hydrolyse l'atropine en tropine (ou tropanol) et acide (±)-tropique.

La (-)-hyoscyamine obtenue par synthèse est hydrolysée par l'eau à 5 °C en tropine et acide (-)-tropique.

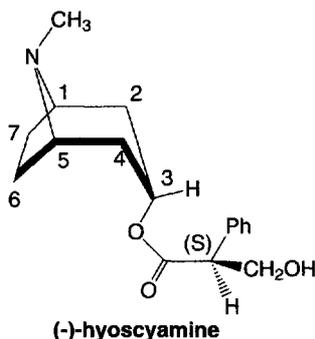


Fig. 13.32

L'hyoscyamine se trouve dans l'*Atropa belladonna* (littéralement « belle dame »), la *Mandragora* et l'*Hyoscyamus*. Elle fut utilisée par les Florentines au XVI^e siècle pour réhausser l'éclat de leur teint, et en collyre pour faire briller leurs yeux (effet mydriatique : dilatation de la pupille). Cela est sensible dans les tableaux de cette époque.

Elle ne peut être conservée que sous forme de sulfate.

13.7.2.2 La (-)-scopolamine ou hyoscine

La (-)-scopolamine est présente dans la jusquiame, l'*Hyoscyamus muticus*, et les feuilles de divers *Datura* et souvent à côté de la (-)-hyoscyamine.

Sa structure chimique dérive de la scopine, une tropine époxydée en positions 6,7. L'alcaloïde est l'ester formé par la scopine et l'acide (-)-tropique. Il est très facilement racémisé en milieu faiblement basique.

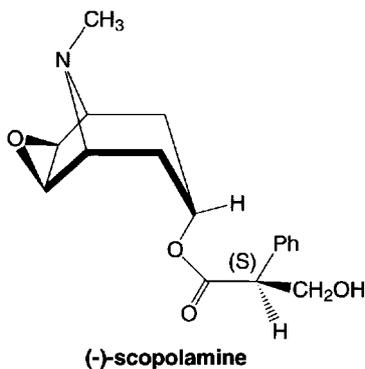


Fig. 13.33

Cet alcaloïde est produit par le *Datura stramoine*. Il possède des propriétés proches de celles de l'atropine et est utilisé, sous forme de racémique, contre le mal de mer.

En présence d'ammoniaque, la scopolamine est hydrolysée en acide tropique et **scopine** ou scopanol. En milieu basique ou acide fort, la scopine s'isomérisé en **oscine** par attaque nucléophile intramoléculaire de la fonction alcool sur l'époxyde avec ouverture de celui-ci et formation d'un cycle tétrahydrofuranique.

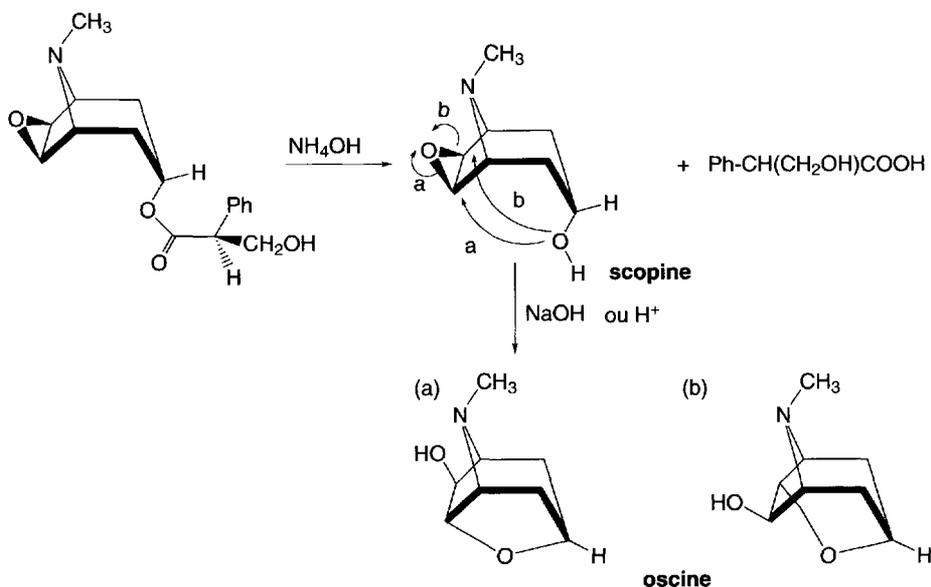


Schéma (13.23)

13.7.2.3 La (-)-cocaïne

La cocaïne est extraite de la coca, feuilles séchées de *Erythroxylon coca* (en Bolivie, appelé aussi *Huanaco coca*), ou de *Erythroxylon truxillense* (au Pérou appelé aussi *Truxillo coca*). C'est un diester dérivé de la (-)-**ecgonine**, (ou acide [1*R*-(exo,exo)]-3-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylique), acide-alcool, qui en est la partie active. La cocaïne est hydrolysée par l'eau chaude en **benzoyl(-)-ecgonine** et méthanol. Ce composé peut subir une nouvelle hydrolyse en milieu basique en libérant de la (-)-ecgonine et de l'acide benzoïque. La cocaïne est donc le benzoate de l'ester méthylique de la (-)-ecgonine.

La cocaïne se distingue de l'atropine par la configuration *exo* de la fonction ester en position 3 (*endo* pour l'atropine) et par la présence d'un groupe carboxylique en position 2 (de configuration *exo*).

L'oxydation par l'anhydride chromique de la (-)-ecgonine conduit à un dérivé de 2-pyrrolidinone, l'**acide (-)-ecgoninique**.

La cocaïne a été découverte par les explorateurs de l'Amérique du Sud au *xvi^e* siècle.

Les « Coceros », nom donné aux indigènes qui s'adonnent à la mastication de la coca, l'utilisent en roulant plusieurs feuilles de coca avec de la cendre végétale (qui contient de la potasse). Sous l'action de la salive, les composés minéraux basiques hydrolysent les produits contenus dans les matières végétales en libérant les principes actifs et en particulier, l'ecgonine. Les « Coceros » peuvent ainsi effectuer de longues marches sans se nourrir, sans impression apparente de fatigue...

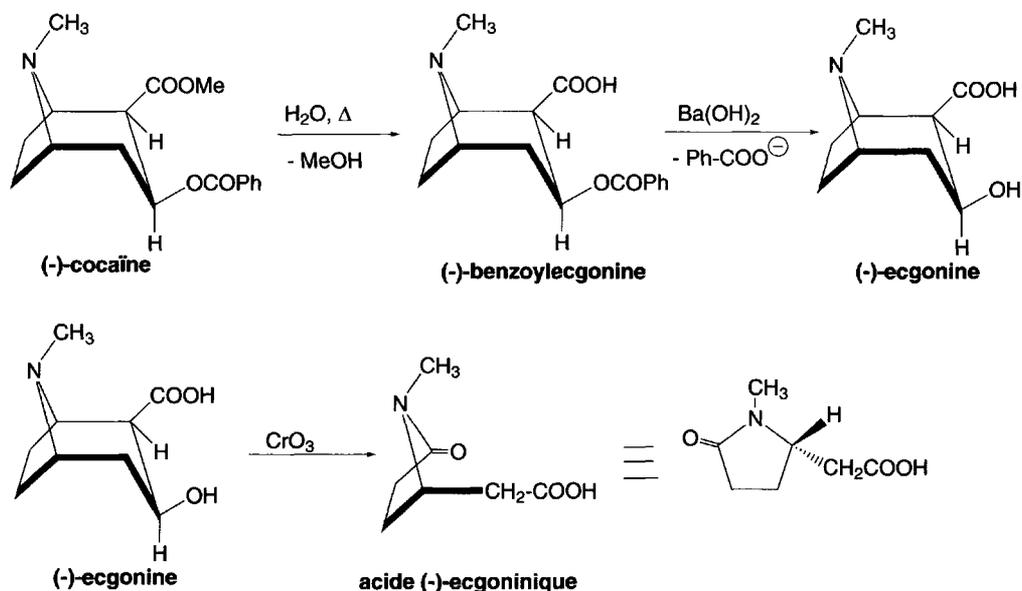


Schéma (13.24)

Le Pérou, la Bolivie, la Colombie, Java et Ceylan produisent la coca à raison de 10 000 tonnes/an.

13.7.2.4 La tropacocaïne

La tropacocaïne est présente à côté de la cocaïne dans les feuilles de coca. C'est le benzoate de la pseudo-tropine. Elle est optiquement inactive. Ses propriétés biologiques sont très proches de celles de la cocaïne.

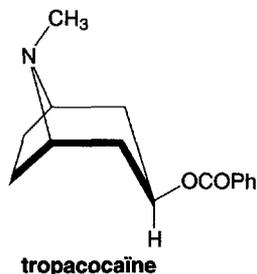


Fig. 13.34

13.7.3 Synthèses de la tropine et de la scopine

La synthèse de la tropinone permet l'accès à la tropine par réduction. De nombreuses méthodes de préparation de cette cétone sont connues. Celle de **Sir Robinson** (1917) consiste à effectuer une double réaction de *Mannich* entre le succinaldéhyde ou ses

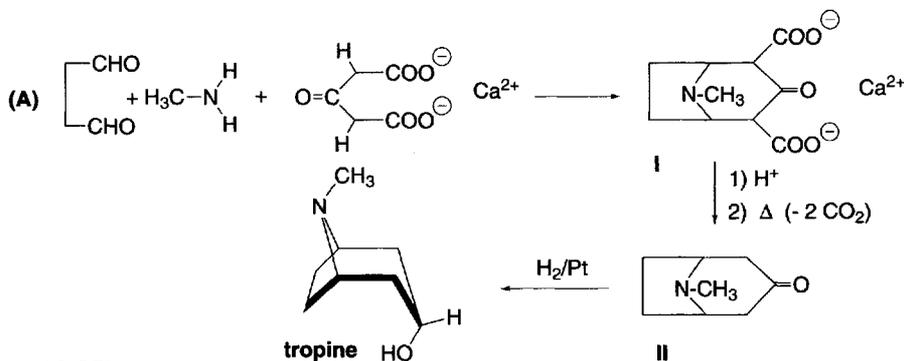
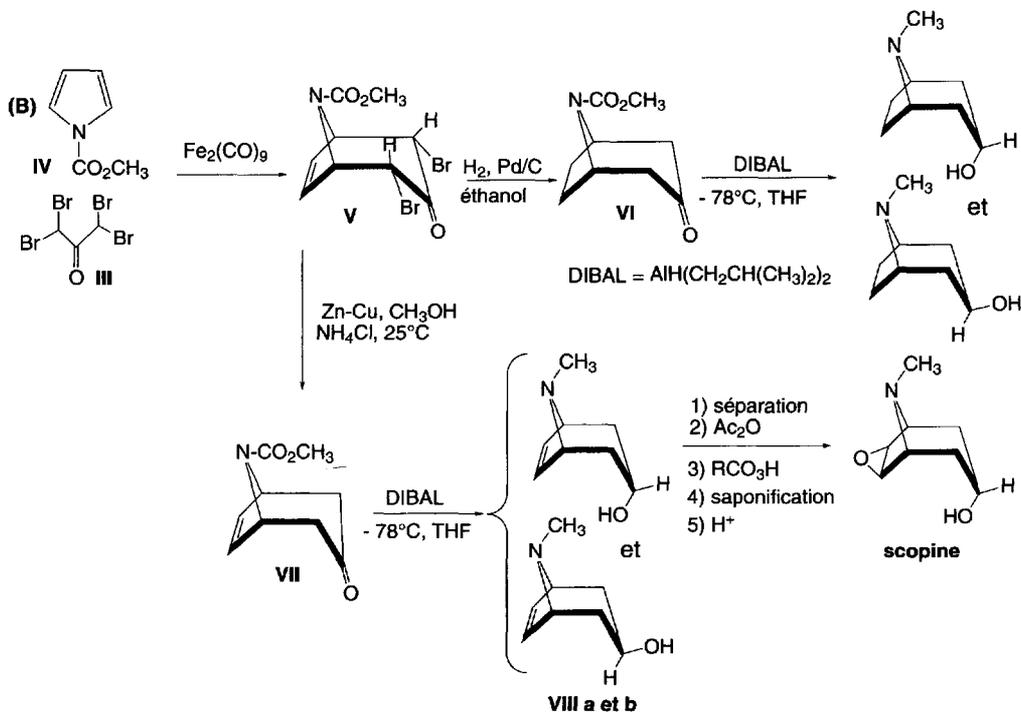


Schéma (13.25)

dérivés, la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique (sous forme de sel de calcium, diester ou monoester).

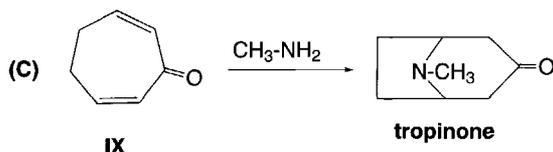
Le produit formé (I) est alors une tropinone disubstituée en positions α et α' de la fonction cétonique par des groupes carboxyliques ou carboxylates. Il est alors facile d'effectuer une double décarboxylation pour obtenir la tropinone (II). Plusieurs agents réducteurs permettent d'orienter la réaction vers la formation prioritaire de la tropine plutôt que vers la pseudo-tropine. C'est le cas de l'hydrogénation en présence de palladium déposé sur carbone.

Une autre méthode (B), celle de **Noyori et coll.** (1974) consiste à faire réagir la 1,1,3,3-tétabromopropanone (III) avec l'ester méthylique de l'acide pyrrole-1-car-



boxylique (IV), en présence de nonacarbonyldifère ce qui forme un adduit (V), une dibromotropénone. Pour la préparation de la tropine, cet adduit est réduit par hydrogénation en présence de palladium déposé sur carbone, ce qui conduit à la *N*-méthoxycarbonyltropinone (VI). Par action du DIBAL, elle est transformée en un mélange de tropine et de pseudotropine, composés qui sont ensuite séparés. Afin d'obtenir la scopine, les deux atomes de brome du composé V sont substitués par des hydrogènes par action de l'alliage zinc-cuivre dans le méthanol. La *N*-méthoxycarbonyltropénone (VII) est ainsi obtenue. L'action du DIBAL forme deux isomères *N*-méthylés du tropène (VIII a et b). Après séparation chromatographique, l'isomère α est acétylé par l'anhydride acétique en acétate avant d'être époxydé par un peracide. La saponification et le traitement par un acide conduisent à la scopine.

Enfin, la tropinone peut être le résultat de la double addition de *Michaël* (C) de la méthylamine sur la cyclohepta-2,6-diénone (IX).



13.7.4 Synthèses de l'atropine et de la cocaïne, de la scopolamine et de la tropacocaïne

L'**atropine** résulte de la réaction du chlorure d'acide (\pm)-*O*-acétyltropique sur la tropine, suivie d'une hydrolyse qui déprotège la fonction alcool (A).

La **cocaïne** peut être préparée (B) à partir de la 2-méthoxycarbonyltropinone (I) qui résulte elle-même de la méthode de *Sir Robinson* (§ 13.7.3) appliquée au monoester méthylique de l'acide acétonedicarboxylique. La réduction par l'amalgame de sodium conduit à trois racémiques (II) dont ceux de l'ecgonine et de la pseudoecgonine. La séparation des racémiques peut être effectuée avant la benzylation, mais il semble plus aisé de les séparer sous forme de benzoates par recristallisation fractionnée ou par chromatographie. Le racémate correspondant au dérivé de l'ecgonine (III) est ensuite hydrolysé, ce qui fournit le racémate de l'acide 3-hydroxy-tropane-2-carboxylique (IV). Il est résolu par l'acide tartrique. La (-)-ecgonine, ainsi isolée, est alors successivement estérifiée par le méthanol en présence d'acide chlorhydrique, puis benzyloxy par le chlorure de benzoyle, avant l'obtention de la (-)-cocaïne.

La **scopolamine** peut être préparée à partir de la scopine (C) par action du chlorure de l'acide (-)-tropique, mais d'autres synthèses utilisent le *N*-méthyltropène avec le groupe hydroxy en configuration α . Dans ce cas, ce composé est d'abord estérifié (V) avant d'être époxydé par l'eau oxygénée en présence de tungstate de sodium comme catalyseur.

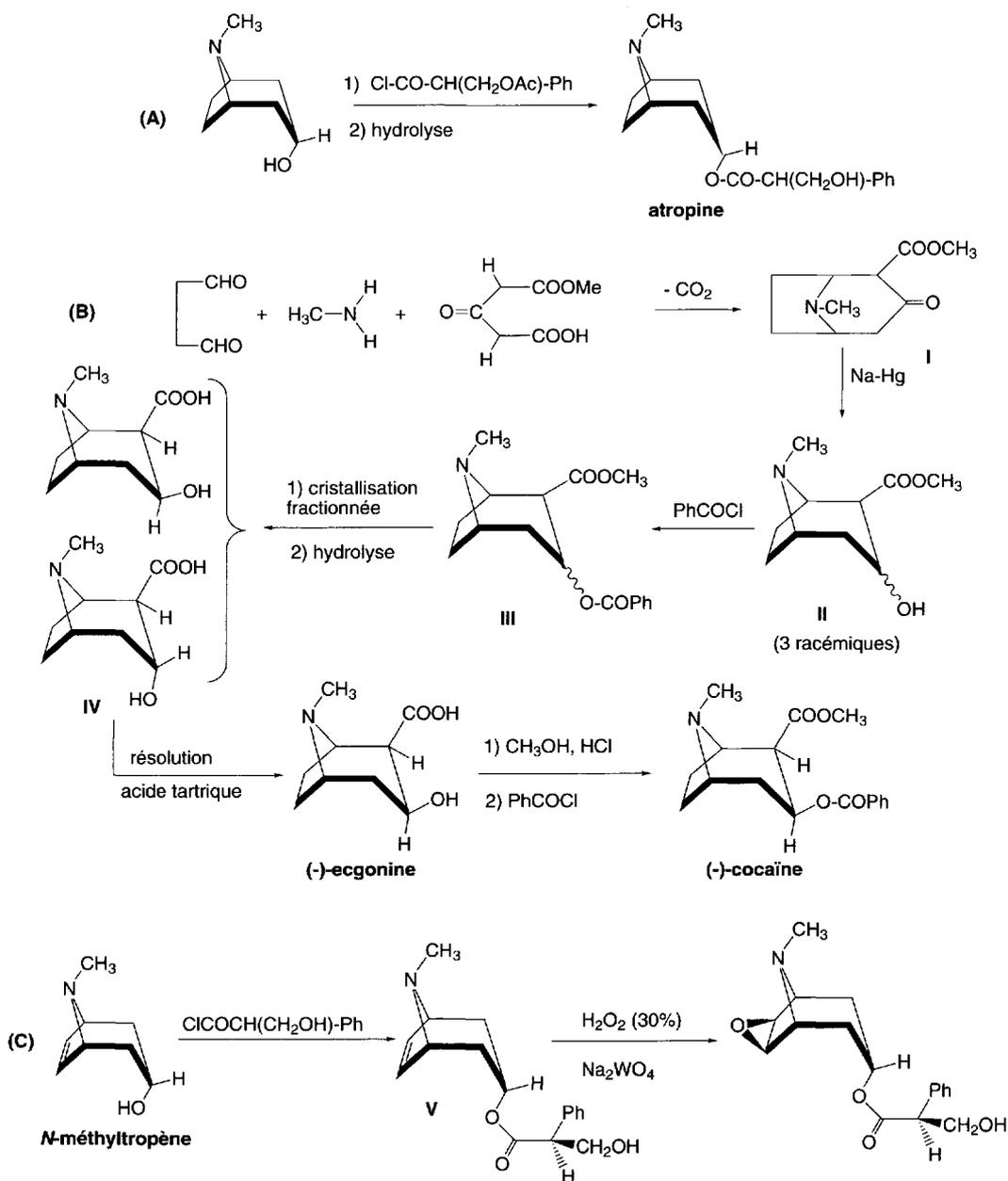
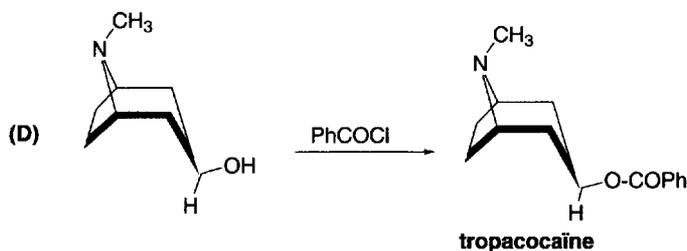


Schéma (13.26)

La tropacocaine est obtenue en traitant la pseudotropine par le chlorure de benzoyle (D).



13.7.5 Biosynthèses

Les alcaloïdes du tropane comme l'atropine sont constitués de deux unités : la tropine ou tropan-3 α -ol et l'acide tropique. La biosynthèse suit cette dualité.

Les dérivés du tropane sont formés à partir de l'ornithine, un acide aminé. L'ornithine est d'abord δ -*N*-méthylée puis décarboxylée (I) avant qu'une désamination oxydative ne la convertisse en aminoaldéhyde (II). Celui-ci se cyclise en un ion pyrrolidinium (III). Ce dernier est attaqué par un anion formé à partir de l'acide acétoacétique pour former le composé IV. Ce composé est à l'origine, d'une part, de la biosynthèse de l'hyoscyamine *via* l'hygrine, un alcaloïde, et la tropinone et, d'autre part, de la biosynthèse de la cocaïne *via* l'acide 2-tropin-3-one-carboxylique (V).

La scopolamine dérive de l'hyoscyamine par une réaction d'oxydation qui reste encore assez mal connue.

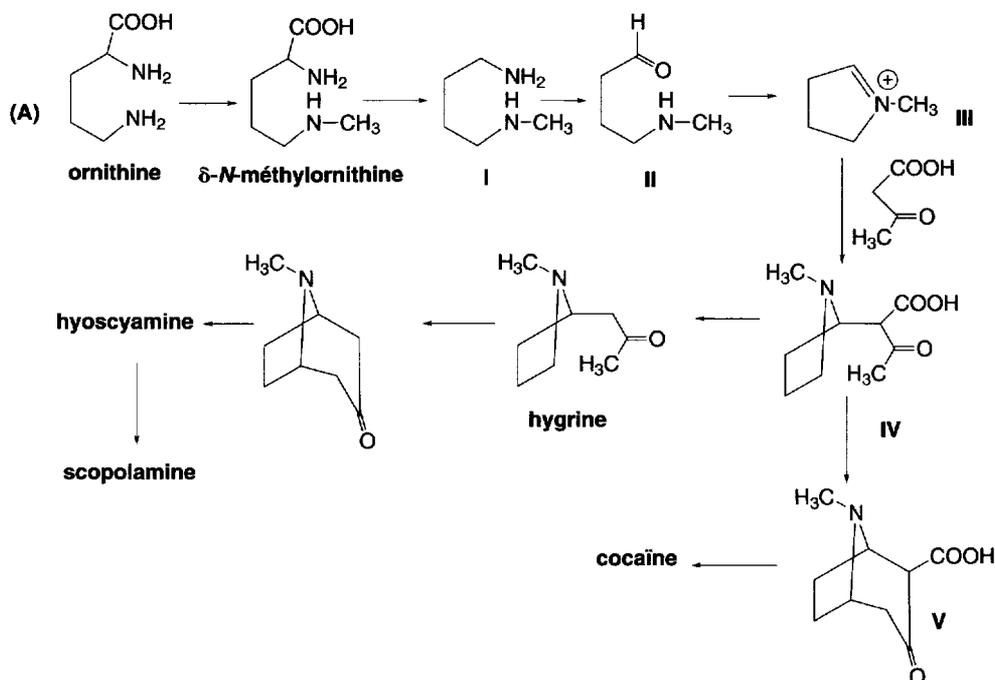
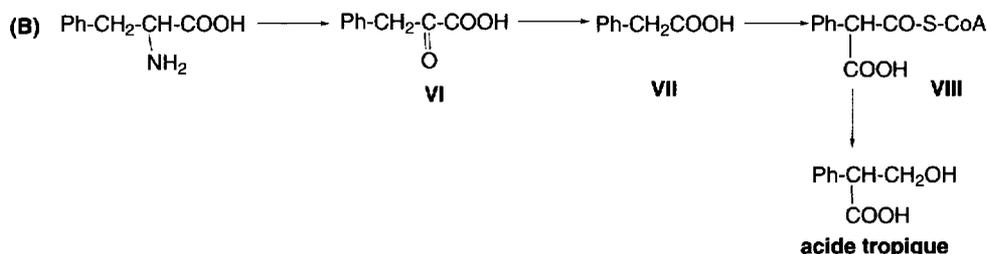


Schéma (13.27)

L'**acide tropique** dérive de la phénylalanine. Une désamination oxydative la transforme en acide phénylpyruvique (**VI**). La décarboxylation oxydative de cet acide conduit à l'acide phénylacétique (**VII**) qui, *via* une réaction avec un dérivé du coenzyme A, est converti en composé **VIII**, lequel, par réduction et retrait du coenzyme A, conduit à l'acide tropique.



13.7.6 Propriétés biologiques

L'atropine, de *Atropos* (celle des trois Parques de la mythologie grecque qui tranchait le fil de la vie), est un poison. C'est un antagoniste des récepteurs de l'acide muscarinique (inhibition du système parasympathique). Ces récepteurs sont responsables du ralentissement du rythme cardiaque, de la constriction des pupilles, de vasodilatation, de la stimulation des phénomènes sécrétoires. Dans l'organisme, l'acétylcholine et d'autres composés tels que **pilocarpine** et **arécoline** peuvent s'y associer en provoquant les effets indiqués. L'atropine est donc un antagoniste de l'acétylcholine ce qui s'exprime par des effets mydriatique (dilatation de la pupille), spasmolytique et antisécrétoire (salivaire et bronchique). Ils conduisent à une relaxation des muscles bronchiques, gastriques, et intestinaux ce qui permet de l'utiliser en particulier contre les ulcères et pour traiter certaines diarrhées infantiles.

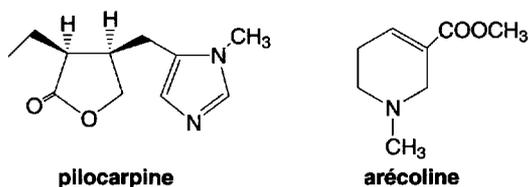


Fig. 13.35

À faible dose, c'est aussi un antipoison de certains insecticides organophosphorés, des alcaloïdes de la cigüe et de *l'Ammanita muscaria*.

L'atropine peut conduire au « délire atropinique » qui se manifeste par une impression de lévitation. L'atropine a aussi été utilisée contre le mal de mer, en particulier lors du débarquement des troupes alliées, en Normandie, le 6 juin 1944.

Un composé de synthèse qui a des propriétés proches de l'atropine est l'**oxybutyne**.

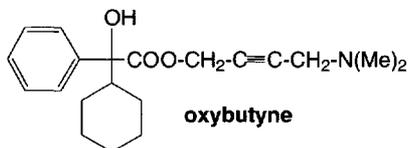


Fig. 13.36

Les propriétés biologiques de la scopolamine sont semblables à celles de l'atropine.

La cocaïne a été étudiée dès 1860 en raison de ses propriétés anesthésiques. La cocaïne est le premier anesthésique local connu. Il est très différent de la morphine car son activité n'atteint pas le cerveau mais reste localisée aux terminaisons nerveuses en se liant avec les composants des axones et produisant ainsi l'arrêt des conductions.

L'étude des relations structure-activité de la cocaïne a permis de synthétiser de nombreux anesthésiques locaux dont les noms se terminent pour la plupart par « caïne » : **procaïne** ou **novocaïne**, **eucaïnes A**, **maxicaïne**, (sauf le **trimébutine**) qui sont, pour un grand nombre, des benzoates d'aminoalcools et utilisés sous forme de chlorures. Quelques exceptions existent comme la **lidocaïne** et ses dérivés (**mépivacaïne**, **bupivacaïne**) qui sont des amides de 2,6-diméthylaniline.

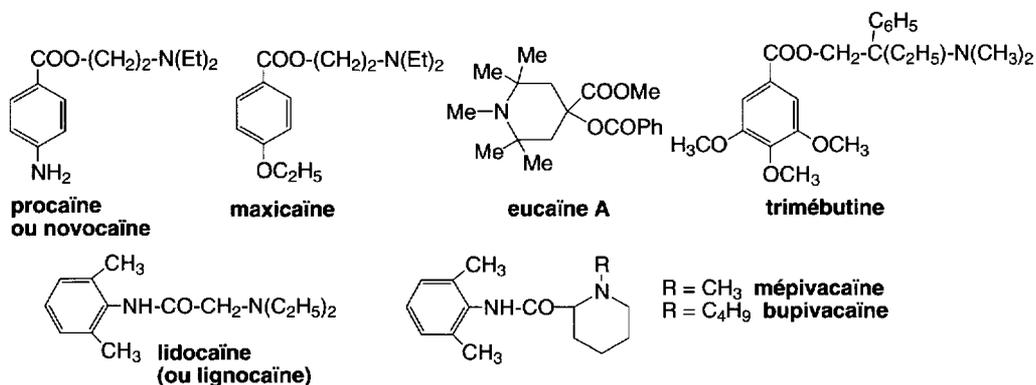


Fig. 13.37

La cocaïne peut être utilisée sous forme de solution aqueuse du chlorhydrate à 0,1 % en ophtalmologie et à 10-20 % pour l'anesthésie du nez ou de la gorge.

De faibles doses de cocaïne diminuent le rythme cardiaque, mais leur augmentation provoque l'effet inverse, résultat d'actions sur le système nerveux sympathique. C'est un stimulant du système nerveux central.

La cocaïne dilate les pupilles (mydriatique) comme l'atropine. C'est un stupéfiant : à forte dose, il conduit à une dépression des centres respiratoires, puis à la mort par asphyxie. Il existe une très forte dépendance à cette drogue.

13.8 Alcoïdes dérivés de la yohimbine

13.8.1 Généralités et structures des alcoïdes

L'écorce du *Corynanthe yohimbeun*, arbre de la famille des *Rubiaceae* présent au Congo et au Cameroun contient de nombreux alcoïdes dont la **yohimbine**, le premier isolé en 1900 par *Speigel*. D'autres plantes appartenant aux *Apocynaceae* (comme le *Rauwolfia* ou le *Catharanthus*) des *Loganiaceae* (comme le *Strychnos*) ou des *Euphorbiaceae* contiennent la yohimbine et des alcoïdes dérivés.

La yohimbine a une structure chimique pentacyclique qui est commune à tous les alcoïdes dérivés, sauf la **sempervirine** qui possède un cycle **D** pyridinium à la place d'un cycle pipéridinique.

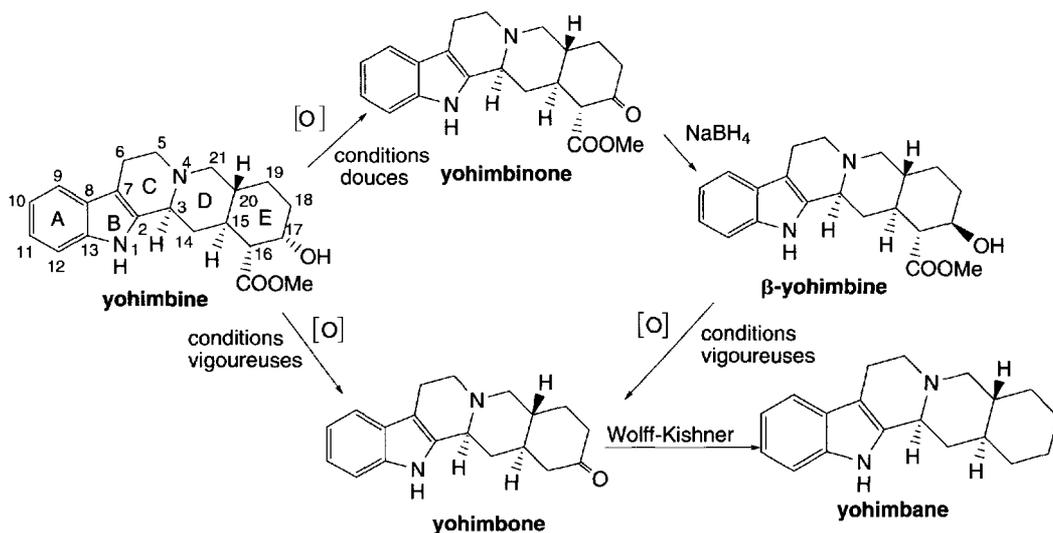


Schéma (13.28)

La yohimbine possède 5 carbones asymétriques en positions 3, 15, 16, 17 et 20. Une oxydation douce (*Oppenauer* : *t*butoxyde d'aluminium, puis acétone ou cyclohexanone) la transforme en **yohimbinone**. La réduction de cette cétone par le borohydrure de sodium produit la β -**yohimbine** (OH sur C-17 équatorial) différente de la **yohimbine** (OH sur C-17 axial). L'oxydation d'*Oppenauer* non ménagée de la yohimbine et de la β -yohimbine conduit à la **yohimbone**. D'autres séries d'isomères

comme l' **α -yohimbine**, l'**alloyohimbine** et la **pseudoyohimbine** sont aussi présentées ci-dessous.

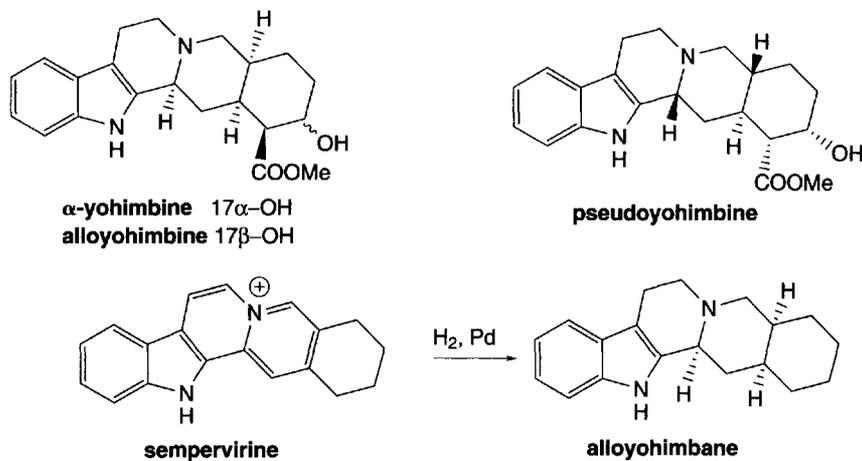


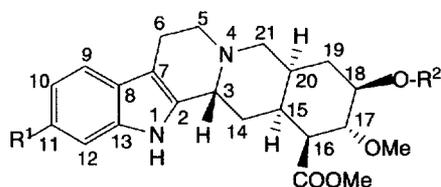
Fig. 13.38

La yohimbone et la pseudoyohimbone sont réduites par la méthode de *Wolff-Kishner* (hydrazine puis un alcoxyde, comme le *t*butylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde) en **yohimbane**. La réduction catalytique de la sempévirine conduit à l'**alloyohimbane**. La plupart de ces composés sont trouvés dans la nature. Le genre « *Rauwolfia* » (de *Leonard Rauwolf*, botaniste et chimiste allemand qui fit l'étude des plantes médicinales en Asie et Afrique au XVI^e siècle) du groupe des *Apocynaceae* comprend 150 espèces qui vivent à l'état sauvage dans les forêts tropicales et subtropicales ainsi que dans les savanes tropicales de l'Inde, de la Birmanie, de Ceylan, de Java... *Rauwolfia serpentina* est l'espèce la plus importante.

L'Inde a longtemps été le seul pays à exporter le *Rauwolfia*. À la suite d'embargos décidés par ce pays pour en limiter le dépeuplement, l'importation de *Rauwolfia vomitoria* et *tetraphylla*, respectivement d'Afrique et d'Amérique centrale, débuta.

Cette plante est connue depuis 1 000 ans avant J.-C. pour ses propriétés médicinales, et les propriétés hypotensives de son écorce depuis 1933. Des chimistes indiens ont isolé le premier alcaloïde de cette plante en 1931. Le **réserpine**, n'a été isolée qu'en 1952.

Les alcaloïdes du *Rauwolfia* sont à la base de nombreuses recherches en pharmacochimie. Les plus importants sont la **réserpine**, la **rescinnamine**, et la **déséripidine**. Ils dérivent d'un système pentacyclique comme la yohimbine et ses dérivés. Ainsi, la réserpine est un ester de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque de l'alcool en C-18 du 18 β -hydroxy-11,17 α -diméthoxy-3 β ,20 β -yohimbane-16 β -carboxylate de méthyle.



R ¹	R ²	alcaloïde
OMe	3,4,5-triméthoxybenzoyl	réserpine
OMe	3,4,5-triméthoxycinnamoyl	rescinnamine
H	3,4,5-triméthoxybenzoyl	déséripidine

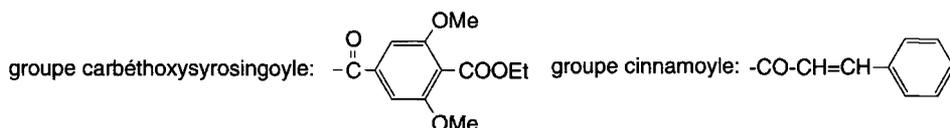


Fig. 13.39

13.8.2 Synthèses

Les synthèses de la **yohimbine** sont nombreuses. Celles de **Stork-Darling** (1964) et de **Kametani** (1975) sont présentées dans le schéma 13.29. La synthèse de *Stork-Darling* est constituée de trois parties. La première correspond à la préparation du **composé A**, à l'origine des futurs cycles **D** et **E** de la yohimbine. La deuxième concerne la formation du 3-(2-bromo)éthylindole (**composé B**), cycles **A** et **B**. La troisième est le couplage des **composés A** et **B** et la création du cycle **C**.

La pyrrolidine énamine (**I**) réagit avec l'ester méthylique de l'acide 3-oxo-pent-4-énoïque (**II**) ce qui conduit par chauffage au composé **III**. La réduction de la liaison éthylénique (**IV**) puis de la fonction cétonique en alcool (**V**) est suivie d'une réaction de *Von Braun*, via le composé **VI** avec obtention du système bicyclique *trans* du **composé A**.

L'action du formaldéhyde et du cyanure de potassium sur l'indole produit le 3-cyanométhylindole **VII**. La réduction du groupe cyano en amine, suivie des réactions successives de l'acide nitreux et de l'acide bromhydrique conduit au **composé B**.

La liaison entre **composé A** et **composé B** résulte d'une réaction de *N*-alkylation d'*Hofmann* (**VIII**). L'addition d'acétate mercurique (mercuration de l'indole en position 2), en présence d'EDTA permet la formation du cycle **C** (**IX**).

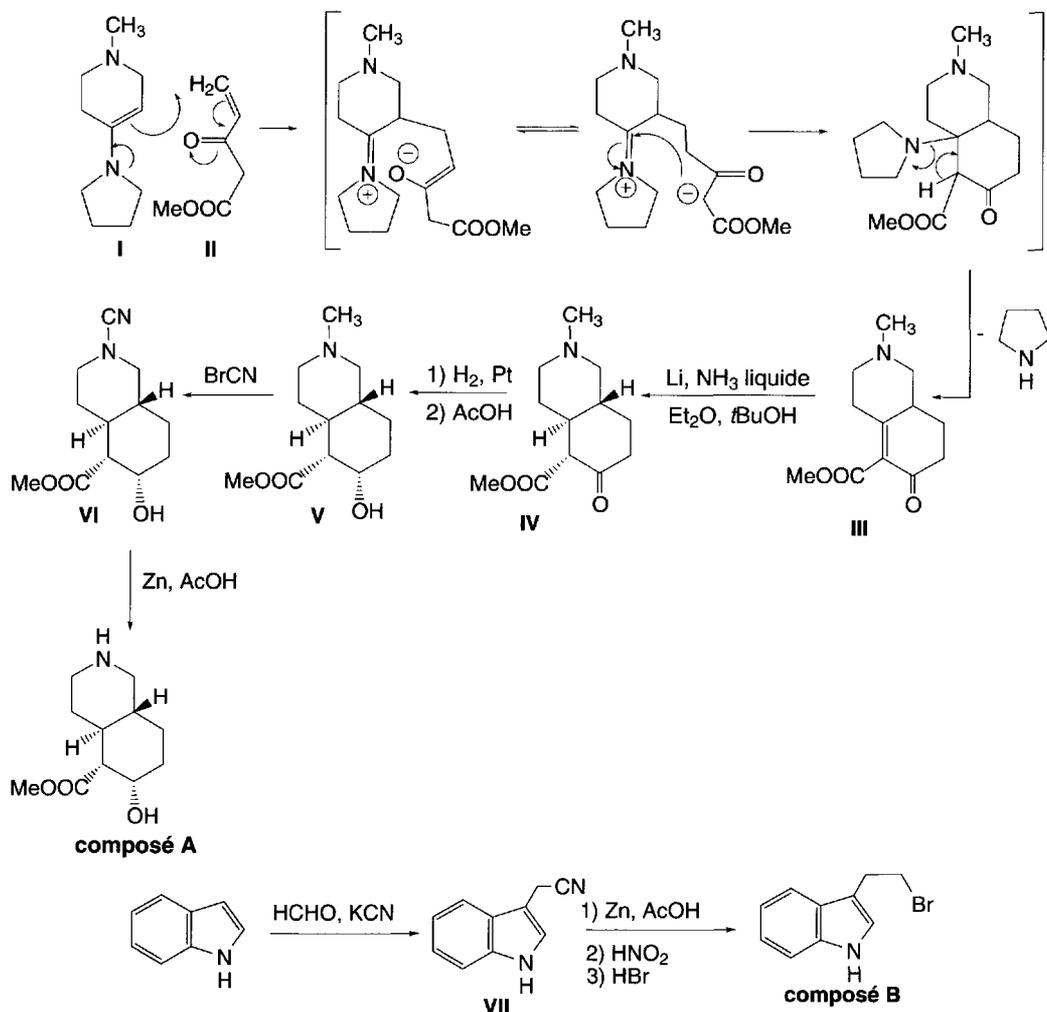
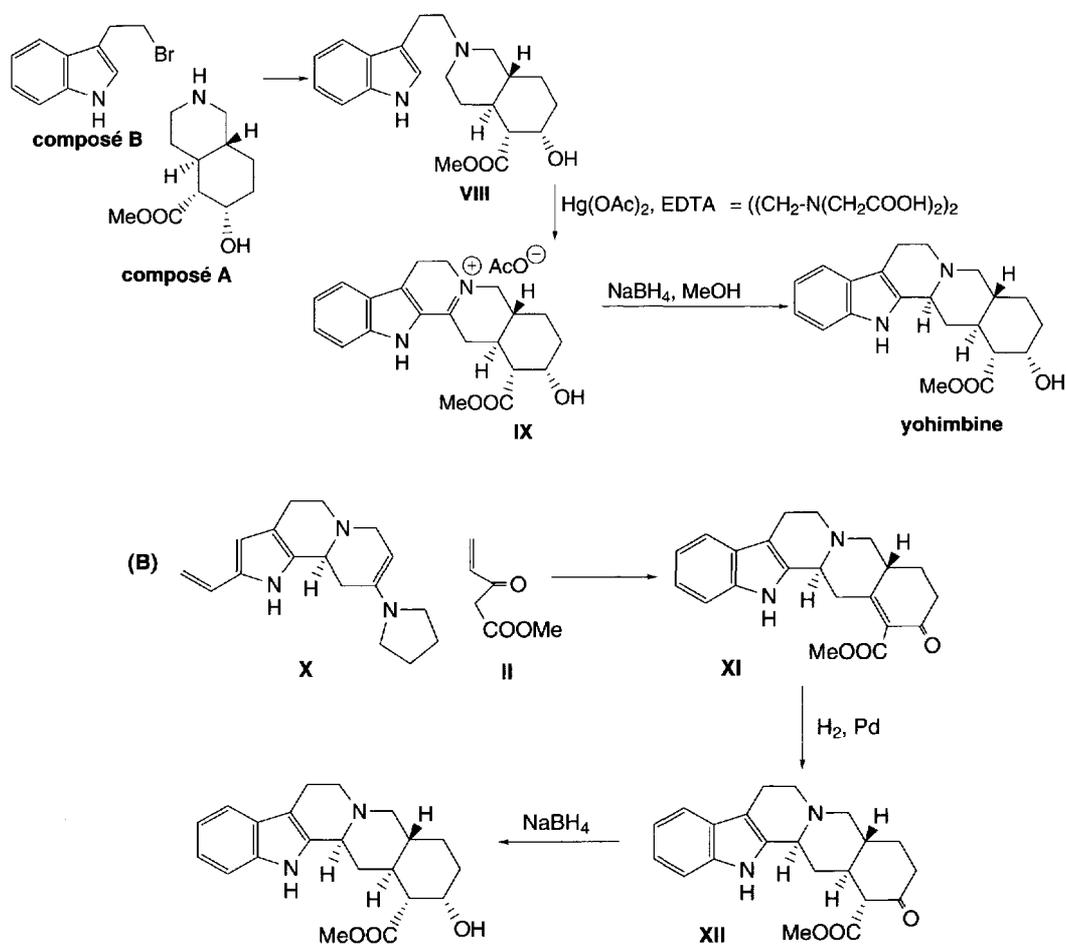


Schéma (13.29)

La réduction du groupe iminium à la jonction des cycles **C** et **D** est réalisée par le borohydrure de sodium, ce qui fournit la yohimbine.

Dans la synthèse de *Kametani* (**B**), le cycle **E** est mis en place après avoir accolé les cycles **ABCD**, par la même réaction utilisée au début de la synthèse de *Stork-Darling*, l'action du 3-oxo-pent-4-énoate de méthyle (**II**) sur un dérivé de pyrrolidine énamine (**X**), ce qui conduit au composé **XI**.

La réduction de la liaison éthylénique en 15,16 par hydrogénation catalytique (**XII**), suivie de celle de la fonction cétonique par le borohydrure de sodium permet d'accéder à la yohimbine.



La synthèse de la réserpine a été réalisée par **Woodward** en 1958 (schéma 13.30). Elle débute par la formation d'un adduit (**I**) entre la paraquinone et l'ester méthylique de l'acide 2,4-pentadiénoïque.

La réduction du composé **I** par l'isopropylate d'aluminium est suivie de la cyclisation lactonique des fonctions alcool et ester (**II**).

La bromation de la liaison éthylénique suivie de l'addition de méthylate de sodium conduit, d'une part, à la formation d'un pont oxygène et, d'autre part, à la substitution d'un atome de brome par un groupe méthoxy.

Le composé **III** est un composé important pour la stéréochimie de la réserpine puisqu'il incorpore à ce stade de la synthèse, 5 des 6 centres chiraux de la réserpine.

L'action du *N*-bromosuccinimide, puis celle de l'acide sulfurique dilué fournissent une bromhydrine selon une réaction stéréospécifique (**IV**).

La fonction alcool est oxydée en cétone par l'anhydride chromique tandis que l'action du zinc et de l'acide acétique provoque la rupture du pont oxygéné avec la

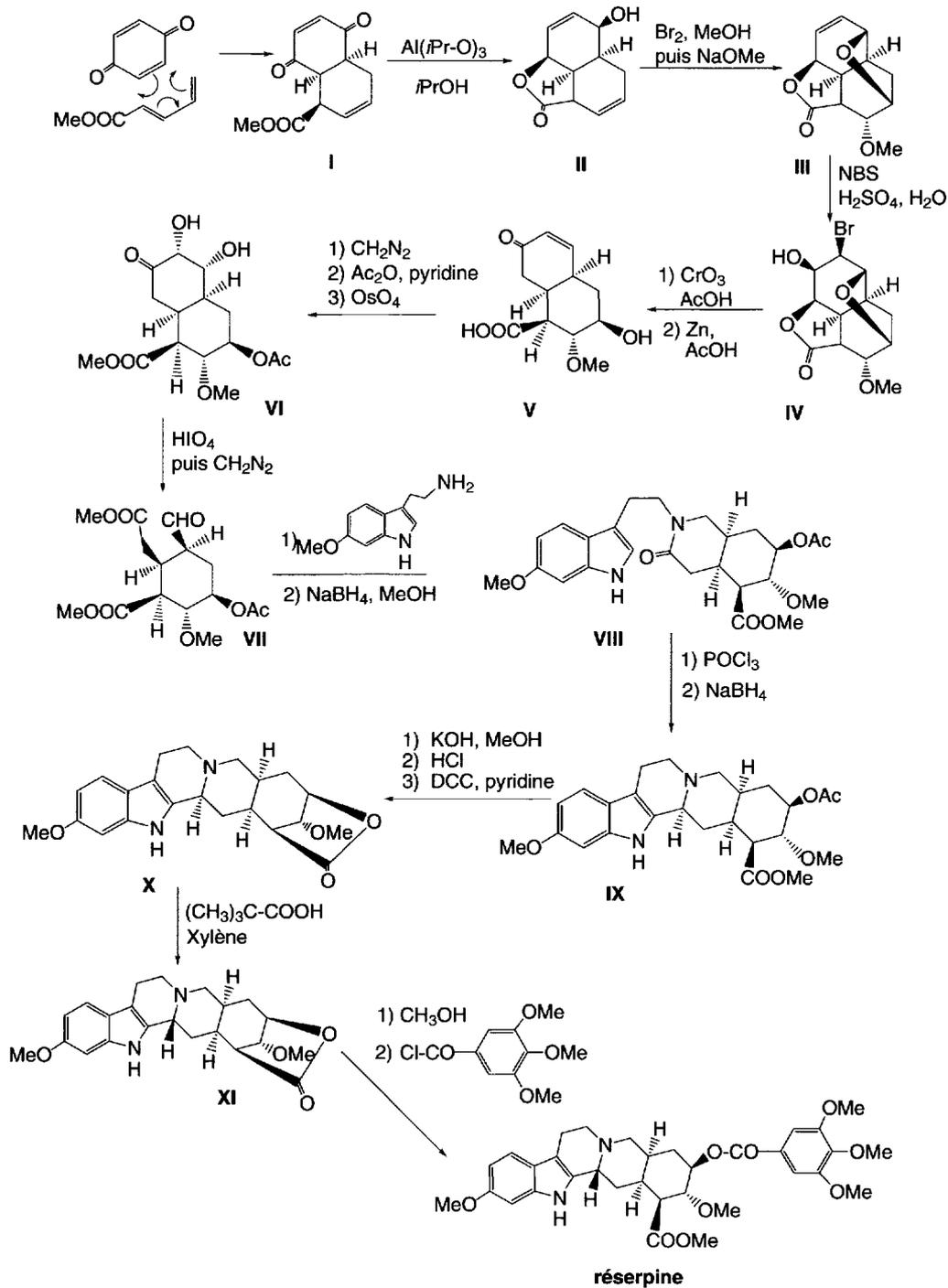


Schéma (13.30)

formation d'un groupe hydroxy. Par hydrogénation, il y a débromhydratation, et ouverture de la lactone avec libération d'une fonction acide et d'une fonction alcool (V).

L'acide est méthylié par le diazométhane en ester méthylique. Le groupe hydroxy est acétylé par l'anhydride acétique et une *cis*-dihydroxylation de la liaison éthylénique est effectuée par le tétroxyde d'osmium (VI).

L'acide periodique oxyde le cycle qui porte les groupes hydroxy, avec ouverture, en produisant un acide et un aldéhyde. L'action du diazométhane transforme l'acide en ester méthylique (VII).

L'addition de la 6-méthoxytryptamine forme une imine qui est réduite en amine secondaire par le borohydrure de sodium. Cette amine permet de créer le cycle D de la réserpine par attaque nucléophile de la fonction ester précédemment formée (VIII).

Le cycle C de la réserpine est créé par action de l'oxychlorure de phosphore. Cette réaction conduit d'abord à un sel d'iminium cyclique, lequel est réduit par le borohydrure de sodium en composé IX dont la configuration du carbone 3 est α en raison de sa plus grande stabilité par rapport à la configuration inverse 3β . Il faut pourtant inverser cette configuration 3α en 3β pour obtenir la réserpine. Pour cela, Woodward a utilisé la possibilité de rendre thermodynamiquement moins stable la configuration 3α -H en formant une lactone pontée au-dessus du cycle E. Dans ce but, les esters du composé IX sont saponifiés par la potasse, libérant après acidification, une fonction acide et une fonction alcool, qui, en présence de la dicyclohexyldiimide (DCC), conduisent à la lactone X.

Le chauffage et la présence d'un catalyseur, un acide très faible comme l'acide pivalique, ont pour résultat un changement de configuration de 3α -H (X) en 3β -H (XI).

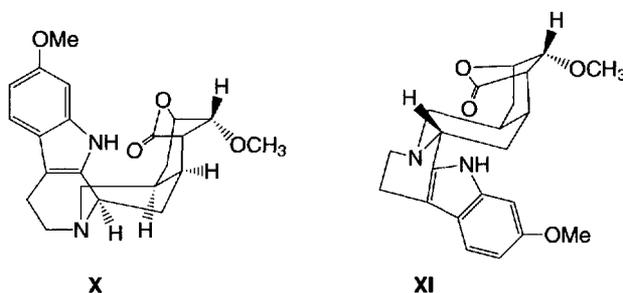


Fig. 13.40

L'ouverture de la lactone par méthanolyse, suivie de la réaction du chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle permettent l'accès à la réserpine.

D'autres synthèses de la réserpine ont été publiées : **Pearlman** (1979), **Wender, Schaus et White** (1980), **Martin** (1985), **Stork** (1989), **Fraser-Reid** (1994), **Chu** (1996), **Hanessian** (1997)...

13.8.3 Activités biologiques de la réserpine

La **yohimbine** a des propriétés aphrodisiaques. C'est aussi un hypotenseur et un stimulant cardiaque. C'est un α -bloquant.

Dans l'antiquité, la **réserpine** était connue pour le traitement de la dysenterie et comme fébrifuge. C'était aussi un remède contre les morsures de serpents et de scorpions.

Les effets de la réserpine sur le système nerveux central sont dus à une diminution de la concentration en catécholamine et sérotonine dans le cerveau. Cela conduit à un effet sédatif et tranquillisant. *Gandhi* avait l'habitude de prendre tous les soirs une infusion de *Rauwolfia*.

C'est aussi un puissant hypotenseur. L'action de la réserpine peut se manifester encore quatre à cinq jours après son administration.

La réserpine stimule la production de prolactine à l'inverse des alcaloïdes de l'ergot du seigle.

L'abus de réserpine peut conduire à divers troubles tels que, diarrhées, forte salivation, bradycardie, acidité gastrique, et surtout la dépression...

Il a été remarqué que les femmes traitées par la réserpine étaient plus souvent atteintes de cancers du sein.

La **rescinnamine** possède les mêmes propriétés que la réserpine mais à un degré moindre. La réduction de la double liaison du groupe cinnamoyle $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ diminue la toxicité.

Différents essais d'échanges des groupes esters ont été réalisés afin d'augmenter le caractère hypotensif de la réserpine et des autres alcaloïdes. Les produits naturels restent les plus actifs.

Ces alcaloïdes ne sont pas utilisés en thérapeutique en raison de l'importance de leurs effets secondaires.

13.9 Alcaloïdes dérivés de la purine et de la xanthine

13.9.1 Origines et structures des alcaloïdes

La purine est la structure de base de quelques alcaloïdes mineurs comme la **trans-zéatine** présente dans *Zea mays*. (§11.3.1.1), l'**acide lupinique** dans le *Lupinus augustifolius*, la **triacanthine** (*Holarrhena mitis*), et enfin la **désoxyéritadénine** de *Leontnus edodes*.

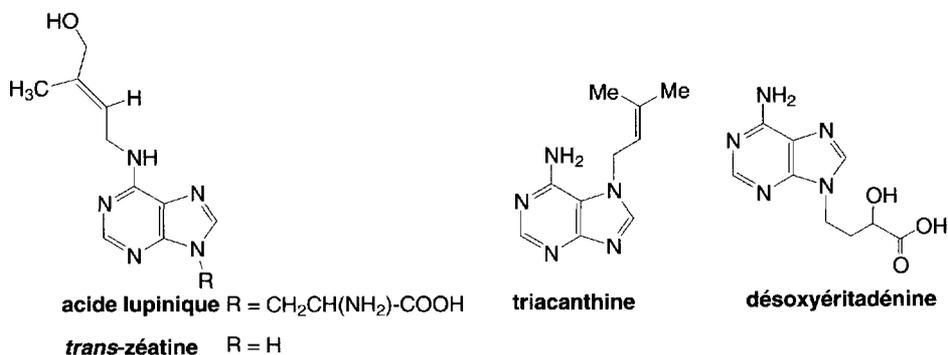


Fig. 13.41

La xanthine n'est pas naturelle, mais plusieurs dérivés d'alkylation comme la **caféine** (1,3,7-triméthylxanthine), la **théophylline** (1,3-diméthylxanthine) ou la **théobromine** (3,7-diméthylxanthine) sont des alcaloïdes majeurs :

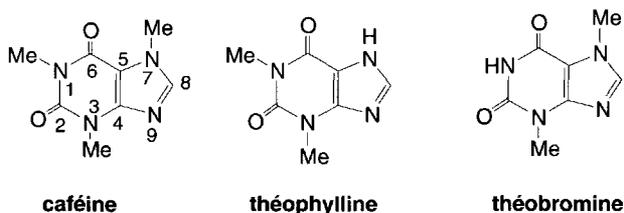


Fig. 13.42

Ces alcaloïdes sont présents dans les graines de café (*Coffea arabica* entre autres), celles du cola (*Cola nitida*) et de cacao (*Theobroma cacao*), les feuilles de maté (*Ilex paraguarensis*) et de thé (*Camellia sinensis*).

Les graines de café contiennent de 1 à 2 % de caféine liée sous forme de complexe avec l'acide chlorogénique (fig. 13.43). La caféine se sublime en partie lors du grillage des graines.

Le genre *Coffea* qui produit le café est originaire d'Abyssinie et d'Afrique orientale. Il est aussi cultivé en Indonésie, Sri Lanka et Brésil.

La kola (cola) est une plante indigène en Indes occidentales, Brésil, Java et Afrique occidentale.

La noix de kola contient jusqu'à 3,5 % de caféine et très peu de théobromine.

Le maté du Paraguay est un thé très utilisé aux États-Unis (2 % de caféine).

Le thé, plante indigène en Asie orientale, est cultivé en Chine, Japon, Inde, et Indonésie. La coloration est due aux procédés de préparation. Pour le thé vert, les feuilles sont passées à la vapeur pour éviter des réactions enzymatiques puis desséchées et roulées. Les feuilles de thé noir sont fermentées par oxydation enzymatique sur des claies puis séchées par de l'air chaud. Elles contiennent de 1 à 4 % de caféine.

Le cacao est obtenu à partir de *Theobroma cacao*, plante cultivée en Colombie, Brésil, Venezuela, Indes occidentales, Nigéria, Congo, Ghana, Sri Lanka, Java. Il contient de 0,9 à 3 % de théobromine.

Le Guarana, pâte sèche de grains de *Paulinia Cupana*, présent au Brésil et en Uruguay est utilisé pour préparer une boisson stimulante. Elle contient de la caféine.

La **trigonelline** est un alcaloïde rencontré dans de nombreuses plantes, et plus particulièrement dans les grains de café, à côté des alcaloïdes déjà mentionnés.

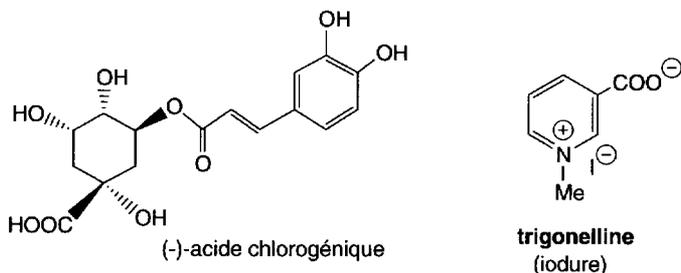


Fig. 13.43

13.9.2 Synthèses

La synthèse de **Traube** est très utilisée pour préparer la théophylline et la caféine. Elle consiste à faire réagir la 1,3-diméthylurée sur le cyanacétate d'éthyle en présence d'amidure de sodium. Le 6-amino-1,3-diméthyluracile qui en résulte (**I**) est nitrosé en position 5 par l'acide nitreux (**II**). L'hydrogène naissant libéré par l'action de l'acide sulfurique sur le zinc le transforme en dérivé diaminé. La condensation des groupes amino avec l'acide formique conduit à la théophylline. La méthylation de la théophylline fournit la caféine (**A**).

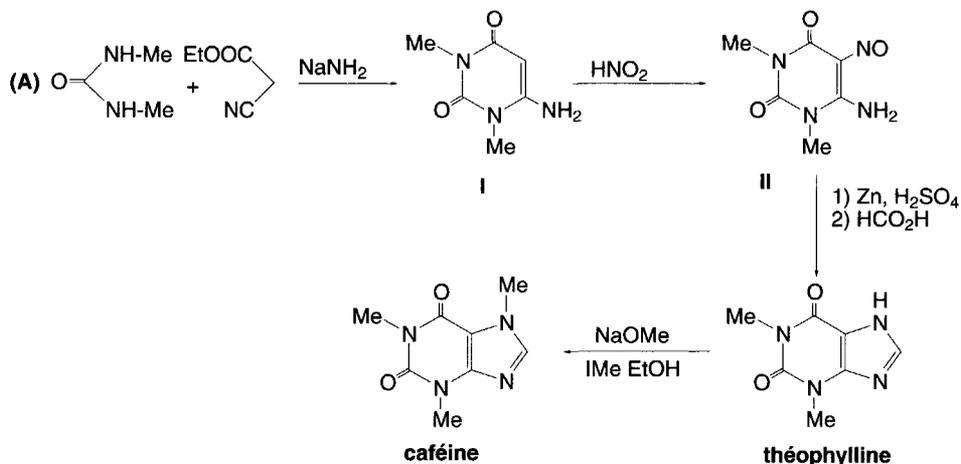
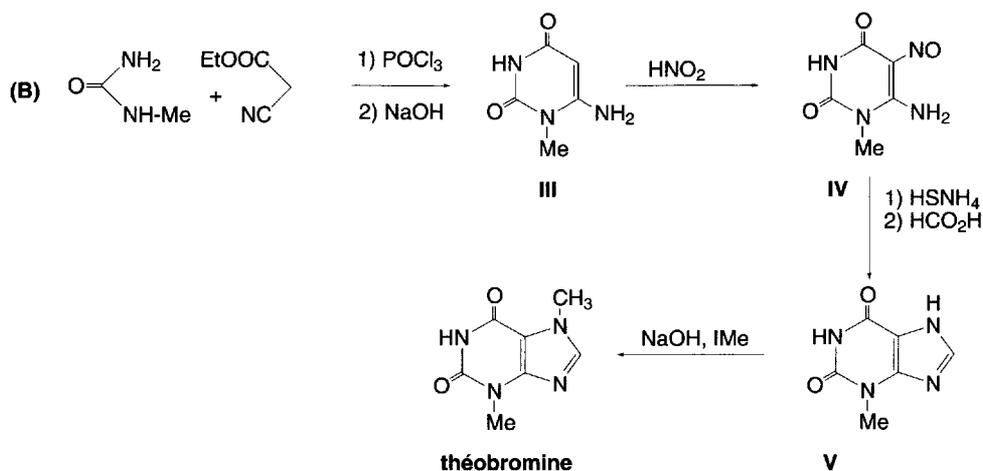


Schéma (13.31)

La théobromine est obtenue par une méthode proche. La méthylurée réagit avec le cyanacétate d'éthyle en présence d'oxychlorure de phosphore, puis, par action de la soude, il se forme le 6-amino-1-méthyluracile (III). Il est nitrosé en position 5 par l'acide nitreux (IV). La réduction du groupe nitroso par le bisulfure d'ammonium, suivie de la formation du cycle imidazole par l'action de l'acide formique produit le composé V. Il est alkylé en position 7 par l'iodure de méthyle, en présence de soude (B).



La caféine peut aussi être produite à partir de l'acide urique (2,6,8-trihydroxypurine). Celui-ci est le résultat des réactions suivantes.

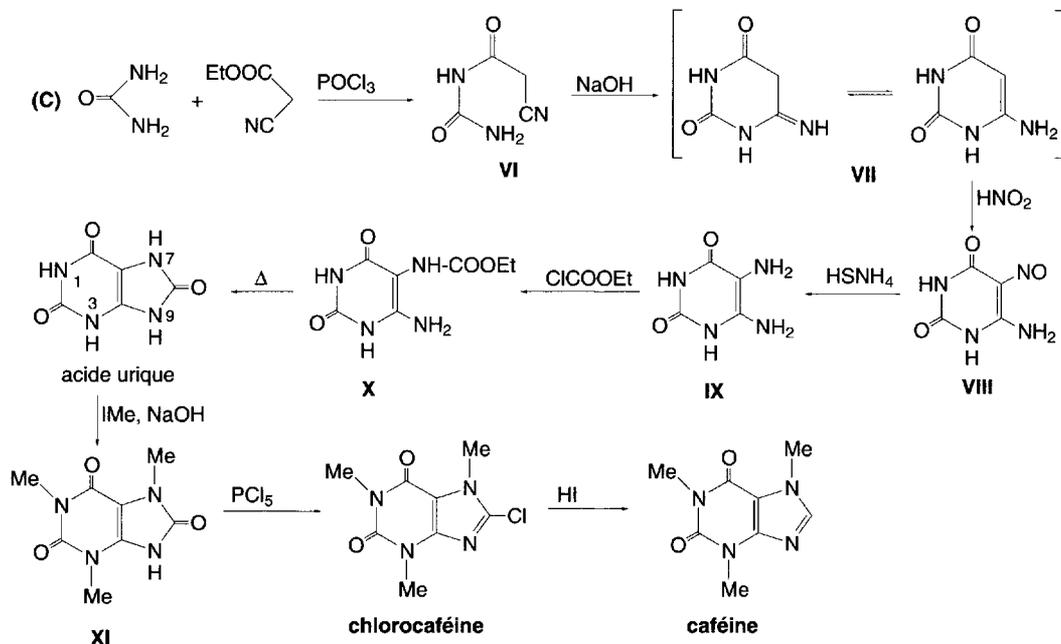
L'urée réagit avec le cyanacétate d'éthyle en présence d'oxychlorure de phosphore ce qui forme un dérivé *N*-monosubstitué de l'urée (VI). En présence de soude, ce composé se cyclise en 6-aminouracile (VII). Il n'est pas isolé mais nitrosé immédiatement (VIII).

Le composé nitrosé est réduit en 5,6-diaminouracile (IX) par le bisulfure d'ammonium.

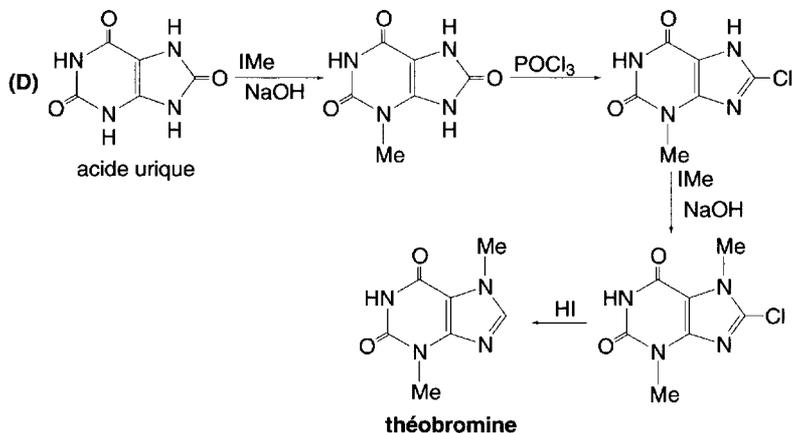
L'addition de chloroformiate d'éthyle (X), puis un chauffage à 180 °C conduisent à l'acide urique (C).

L'acide 1,3,7-triméthylurique résulte de la méthylation des trois groupes NH amidiques (lactamiques) par l'iodure de méthyle en présence de soude (XI).

L'action du pentachlorure de phosphore le transforme en chlorocaféine, et celle de l'acide iodhydrique, en caféine.



La théobromine peut aussi être préparée à partir de l'acide urique car la monométhylation de l'acide urique se fait préférentiellement en position 3 (D).



De nombreuses variantes de la synthèse de *Straube* ont été publiées. Le cyanacétate est parfois remplacé par le carboxamidoacétate d'éthyle $\text{EtOCO-CH}_2\text{-CO-NH}_2$, mais les réactions sont semblables à celles indiquées ci-dessus.

13.9.3 Biosynthèse

Le catabolisme des nucléotides de la purine conduit à la 7-méthylxanthine. Ce composé est à l'origine de la biosynthèse de la théobromine et de la caféine. La théophylline pourrait provenir de la *N*⁷-méthylation de l'adénine du tRNA via la 1-méthylxanthine. La conversion de la théophylline en caféine est peu probable.

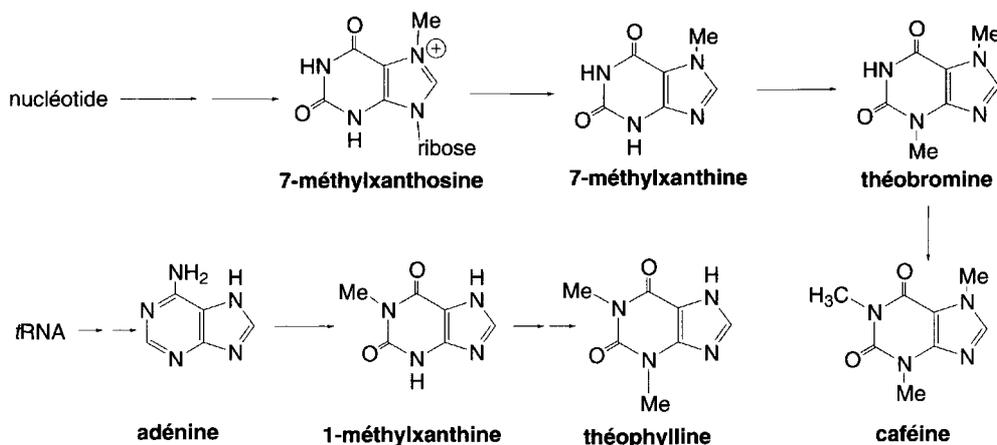


Schéma (13.32)

13.9.4 Activités biologiques

Les alcaloïdes de la xanthine exercent cinq activités majeures qui sont :

- a) la stimulation des systèmes nerveux et respiratoire ;
- b) la stimulation des muscles du squelette ;
- c) la diurèse ;
- d) la stimulation cardiaque ;
- e) la relaxation des muscles lisses.

Pour les activités **a)** et **b)**, le classement des alcaloïdes en fonction de leurs activités est le suivant : caféine > théobromine > théophylline. De même, pour les activités **c)** et **e)**, le classement est le suivant : théophylline > theobromine > caféine.

Ces alcaloïdes interviennent en inhibant l'enzyme phosphodiesterase PDE ce qui conduit à une augmentation de cAMP l'adénosine monophosphate cyclique. L'augmentation dans les muscles de cAMP conduit à leur relaxation. Le cAMP est hydrolysé par l'enzyme (PDE) en composé inactif sur le muscle.

La caféine agit au niveau du cortex cérébral avec réduction de la fatigue. Elle est utilisée aussi contre les migraines en association avec l'aspirine, la phénacétine, et les alcaloïdes de l'ergot du seigle.

La **théophylline** est utilisée pour des préparations bronchiques et antiasthmatiques.

La **théobromine**, sous forme de sel d'éthylènediamine, est utilisée contre les œdèmes cardiaques et l'angine de poitrine.

Des dérivés variés de ces composés ont été synthétisés et remplacent avantageusement les alcaloïdes eux-mêmes comme l'**aminophylline** (sel d'éthylènediamine de théophylline), la **proxiphylline**, l'**acéphylline**, **bamifylline**, **pentifylline** et **pentoxifylline**, entre autres.

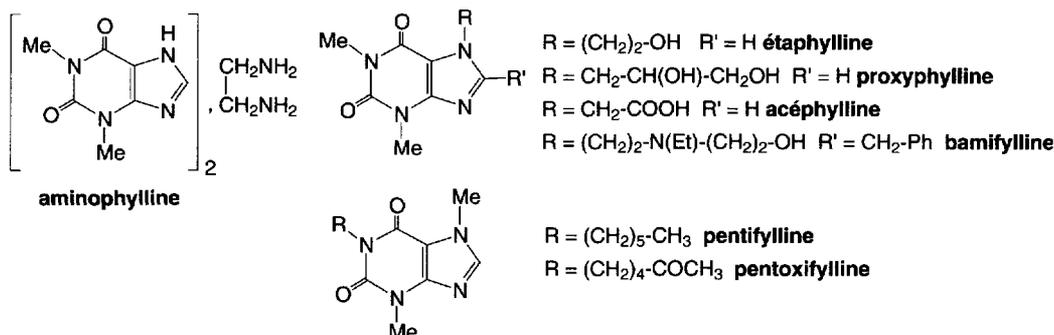


Fig. 13.44

La **trans-zéatine** (fig. 13.41) est un stimulant de la division cellulaire.

13.10 Autres alcaloïdes

13.10.1 Gramine et dérivés de la tryptamine

L'indole présent dans de nombreuses plantes comme les fleurs de jasmin, de jonquille ou de citron n'est pas un alcaloïde, en revanche, son dérivé 3-diméthylamino ou **gramine** en est un. Il est présent dans les grains d'orge en germination. C'est un intermédiaire dans les biosynthèses de l'acide indolacétique, de la tryptamine, et du tryptophane. Il n'a pas une activité biologique bien définie.

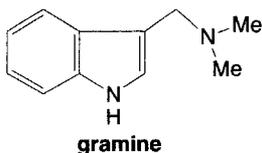
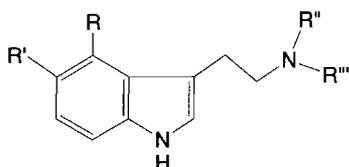


Fig. 13.45

Beaucoup de plantes et champignons contiennent de la **tryptamine**. Elle est souvent un intermédiaire de biosynthèses de composés plus complexes. Elle est présente tout particulièrement dans les tomates, les prunes, les aubergines. La ***N,N*-diméthyltryptamine** est un des composants des graines d'une plante américaine *Piptadenia peregrina* Benth., une légumineuse, et des feuilles d'une Apocynaceae, *Prestonia amazonica* Benth. Ce composé a des propriétés hallucinogènes. Il en est de même de la **psilocine** et de la **psilocybine**, utilisées pour des rituels religieux par les Indiens du Mexique. Ces alcaloïdes sont présents dans des champignons, respectivement dans les psilocybes et les strophaires. Ce sont des composés très toxiques.

La **5-hydroxytryptamine** ou **sérotonine**, est aussi considérée comme un alcaloïde. C'est une hormone neurotransmettrice importante présentée au § 7.3.1.2.

La **5-hydroxy-*N,N*-diméthyltryptamine** ou **bufoténine** est extraite de champignons comme les amanites. Elle est aussi excrétée par la peau des crapauds (*Bufo vulgaris* Laur).



tryptamine $R = R' = R'' = R''' = H$

5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine $R = R'' = R''' = H$ $R' = OH$

***N,N*-diméthyltryptamine** $R = R' = H$ $R'' = R''' = Me$

bufoténine $R = H$ $R' = OH$ $R'' = R''' = Me$

psilocine $R = OH$ $R' = H$ $R'' = R''' = Me$

psilocybine $R = OPO_3H_2$ $R' = H$ $R'' = R''' = Me$

Fig. 13.46

Les synthèses de la psilocine et de la psilocybine sont réalisées à partir du 4-benzyloxy-indole (I). Le chlorure d'acide, qui résulte de l'action du chlorure d'oxalyle en position 3, forme un diméthylamide avec la diméthylamine. Les deux groupes carbonyles sont réduits par l'hydrure de lithium aluminium (II). Une hydrogénolyse déprotège le groupe hydroxy en position 4, ce qui conduit à la psilocine. L'action du dibenzyloxyphosphochloridate sur le groupe hydroxy de la psilocine forme un triester phosphorique. L'hydrogénolyse libère deux groupes hydroxy avec formation de la psilocybine.

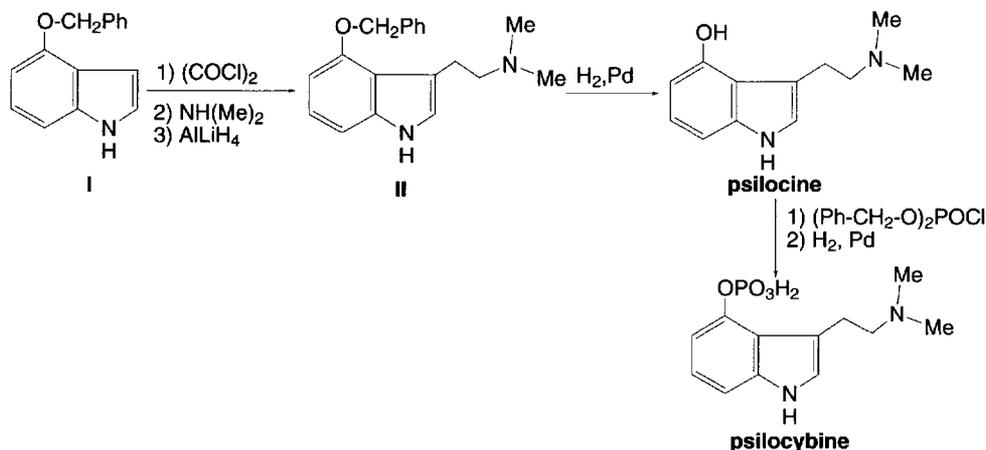


Schéma (13.33)

13.10.2 Toxines non peptidiques des champignons

Les toxines synthétisées par les champignons peuvent être des composés peptidiques comme ceux de l'ergot du seigle ou des molécules non peptidiques de faibles masses moléculaires. Parmi celles-ci on peut citer la **gyromitrine** de l'hélvelle qui est une hydrazone mortelle pour les animaux et l'homme. La mort peut survenir 5 à 10 jours après son absorption suite à sa toxicité rénale et à son action sur le cœur. À côté de la gyromitrine, il existe la **muscarine** qui est présente à la fois dans l'*Amanita muscaria* mais aussi, et à plus fortes doses, dans divers *Inocybes* et *Clitocybes*. C'est un dérivé de tétrahydrofurane. L'*Amanita muscaria* séchée est utilisée par les indigènes dans le Kamtchatka, en Sibérie, comme narcotique durant des cérémonies liées à la célébration de l'ours comme animal vénéré. L'activité biologique de la muscarine est telle qu'elle a donné son nom à des récepteurs de l'acétylcholine (récepteurs muscariniques). Leur stimulation entraîne les mêmes effets que la muscarine.

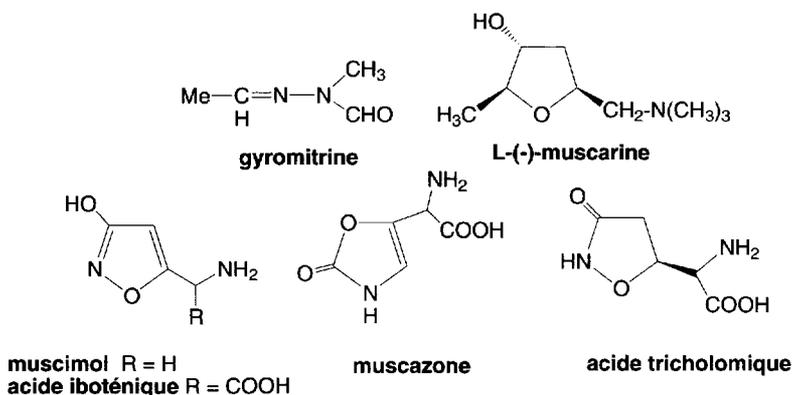


Fig. 13.47

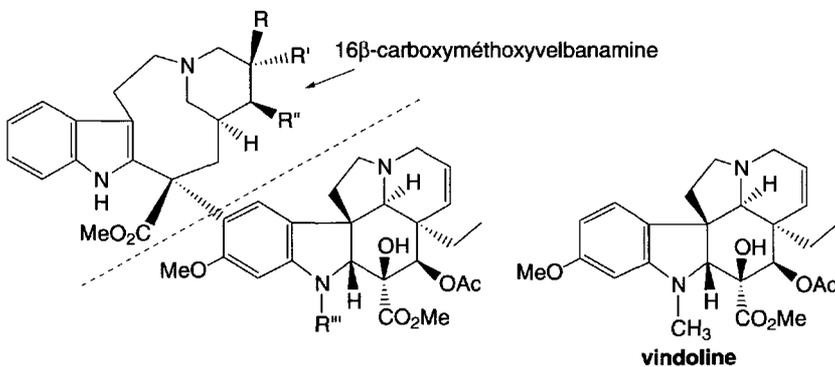
On observe à fortes doses une excitation du système nerveux central puis des convulsions et, à doses plus faibles, une contraction de l'iris (myosis), une hypotension provoquée par un ralentissement du cœur, une augmentation de toutes les sécrétions, des diarrhées, un relâchement des sphincters et contraction des fibres lisses. Les antagonistes des récepteurs muscariniques sont les alcaloïdes des Solanacées et en particulier l'atropine et la scopolamine.

D'autres alcaloïdes toxiques comme le **muscimol**, l'**acide iboténique**, la **muscazone** ou l'**acide tricholomique** ont été extraits de diverses espèces d'*Amanita* et de *Tricholoma* et sont responsables de la stimulation du système nerveux et de l'impression de lévitation qu'ils procurent à faibles doses.

13.10.3 Alcaloïdes du *Catharanthus*

Le *Catharanthus roseus* (petite pervenche) de Madagascar contient des alcaloïdes qui ont stimulé l'intérêt des chercheurs depuis de nombreuses années en raison des puissantes propriétés anticancéreuses de ses alcaloïdes majeurs, inhibiteurs de la mitose, la **vincaléucoblastine** (VLB) ou **vinblastine**, la **leurosine**, la **leurocristine** (VCR) ou **vincristine** et la **leurosidine**. Ils sont en quantités infimes dans la plante : 1 g (VLB) et 20 mg (VCR) par tonne de plantes. Certains de ces alcaloïdes ont été considérés, par erreur, et pendant une longue période, comme provenant de *Vinca rosea* Linn., une autre plante à alcaloïdes, ce qui explique leur dénomination.

La structure de ces alcaloïdes est composée de deux parties dont l'une est la 16 β -carboxyméthoxyvelbanamine, dont la structure générale est retrouvée dans les alcaloïdes d'une plante de l'Afrique de l'ouest, le *Tabernanthe iboga*, et l'autre, la **vindoline**, un alcaloïde majeur de l'*Aspidosperma*.



vincaléucoblastine ou **vinblastine** R = OH R' = C₂H₅ R'' = H R''' = CH₃

leurocristine ou **vincristine** R = OH R' = C₂H₅ R'' = H R''' = CHO

leurosine R-R'' = liaison époxyde -O- R' = C₂H₅ R''' = CH₃

leurosidine R = C₂H₅ R' = OH R'' = H R''' = CH₃

Fig. 13.48

La **vincristine** est plus active que la **vinblastine** dans le traitement des maladies néoplastiques humaines. La vincristine traite en particulier les leucémies aigües. La vinblastine est utilisée dans la maladie de *Hodgkin*. Ces composés sont souvent associés à des antibiotiques comme la bléomycine ou l'actinomycine.

13.10.4 L'ellipticine

L'**ellipticine** peut être obtenue de diverses sources : *Ochrosia*, *Aspidosperma subincanum* et *Bleekeria vitiensis* (Mgf). C'est une molécule dérivée de 6H-pyrido[4,3-b]carbazole dont l'intérêt principal réside dans sa capacité à s'intercaler entre des paires de bases d'ADN ce qui cause un gauchissement de l'hélice de 6° par molécule et perturbe gravement la synthèse protéique. La 9-méthoxyellipticine est très active contre la maladie d'*Hodgkin* et la leucémie myéloblastique, mais elle n'est plus utilisée en clinique actuellement.

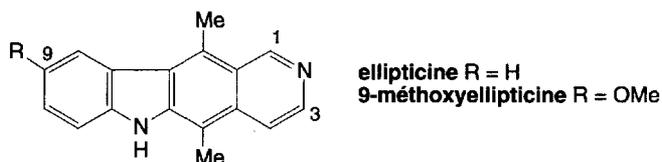
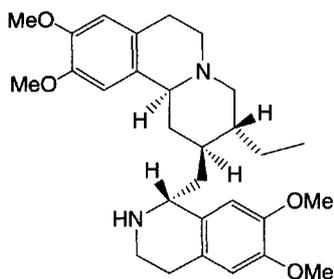


Fig. 13.49

13.10.5 L'émétine

L'**émétine** est le principal alcaloïde de l'ipécacuanha, une drogue préparée à partir de racines de *Cephaelis ipecacuanha* (Biot.), l'ipécac ou ipéca, une plante originaire du Brésil. Il fut isolé par *Pelletier* en 1817.

L'émétine est très efficace pour combattre les dysenteries amibiennes causées par *Entamoeba histolytica*. Louis XIV en fit l'expérience avec succès en se soignant avec l'ipécacuanha.



émétine

Fig. 13.50

C'est un composé difficile à utiliser car ses propriétés toxiques sont importantes. En effet, l'émétine peut provoquer des nausées, des problèmes gastro-intestinaux et

surtout des vomissements, à côté de troubles cardiaques et musculaires, même à des doses thérapeutiques. Elle est employée sous forme de chlorhydrate pour provoquer les vomissements (propriété émétique) des malades qui ont absorbé un poison. Son action est très rapide.

Par ailleurs, l'émétine agit sur la synthèse de l'ADN et l'inhibe à une concentration micromolaire. C'est un inhibiteur de synthèse protéique sur les cellules animales, certaines amibes et plantes. Ces propriétés antitumorales sont connues depuis 1918 et agissent sur des leucémies granulocytiques.

13.10.6 Strychnine, brucine et curares

De petits arbrisseaux du genre *Strychnos* de la famille des Loganiaceae recèlent des alcaloïdes qui sont des poisons puissants : il s'agit de la **strychnine** et de la **brucine** (présentes dans les graines de *Strychnos nux vomica* L., plante asiatique) et du **curare en pot** (du *Strychnos toxifera* F., une liane de l'Amérique du Sud), constitué de dimères de la **caracurine VII** et dont la **C-toxiférine**, le **C-alcaloïde H**, et la **C-dihydrotoxiférine** sont les types structuraux. Le **tubocurare**, produit par le fruit de *Chondrodendrom tomentosum* Ruiz et Pav a pour principal composant la **tubocurarine**, une bisbenzylisoquinoléine. Les noms de curare en pot (ou calebasse) et tubocurare proviennent des moyens de conservation de ces poisons utilisés pour la chasse par les indigènes : l'un en pot, l'autre dans des tubes de bambou.

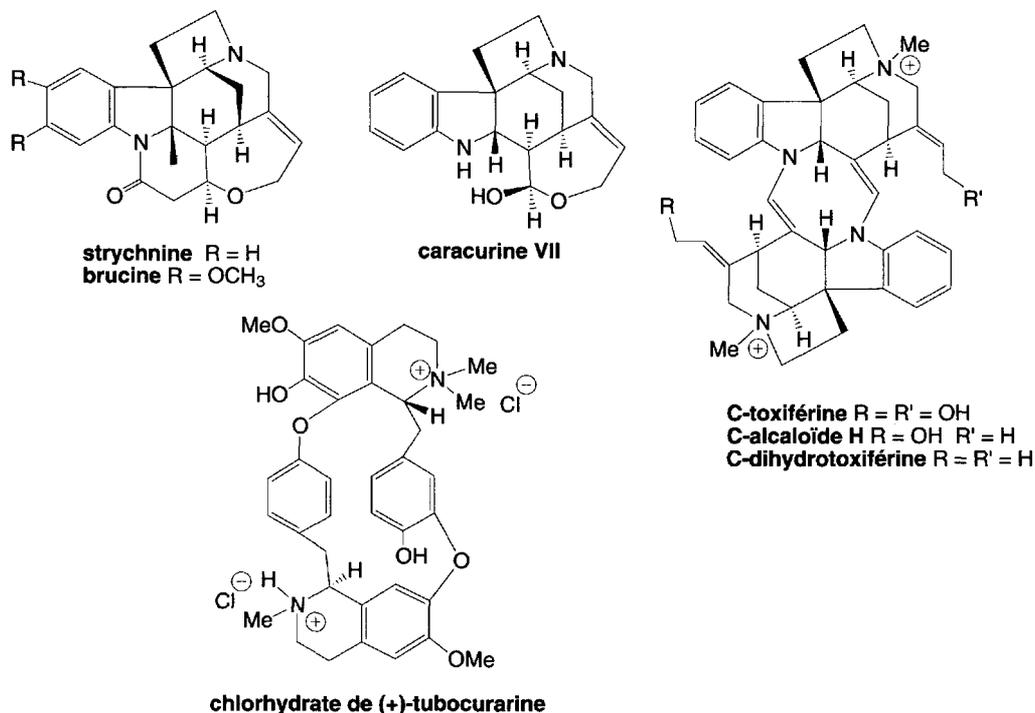


Fig. 13.51

Ces poisons agissent soit en excitant l'ensemble du système nerveux ce qui provoque des convulsions puis la mort par asphyxie, c'est le cas de la strychnine, soit en paralysant les systèmes neuromusculaires comme les curares.

13.10.7 Tétrodotoxine ou tarichatoxine

La **tétrodotoxine** ou **tarichatoxine** (TTX) est un alcaloïde animal, une neurotoxine très puissante, non protéique et qui est présente dans la peau, les ovaires, le foie et les intestins du poisson-globe (fugu au Japon) qui vit dans l'océan pacifique (il fait toutefois partie de la gastronomie japonaise mais, seuls, les cuisiniers qui connaissent parfaitement l'anatomie du poisson sont en mesure de le préparer...).

Une salamandre californienne, *Taricha torosa* le biosynthétise aussi. C'est un poison mortel qui agit, en bloquant le transport des ions sodium à travers les canaux sodiques membranaires par interaction avec son ion guanidinium. C'est un antagoniste de la **batrachotoxine**, un alcaloïde sécrété par une grenouille de Colombie, *Phyllobates aurotaenia* et utilisé comme poison pour la chasse par les Indiens.

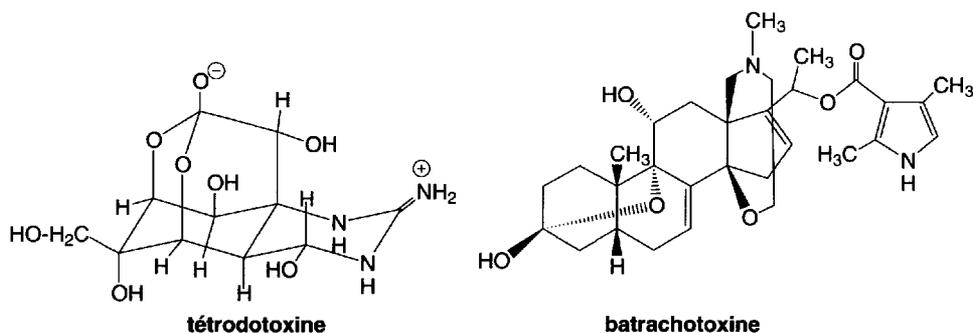


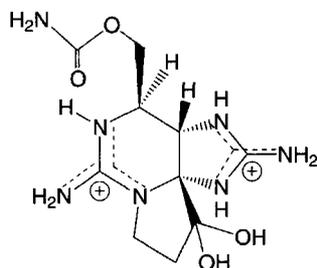
Fig. 13.52

13.10.8 Saxitoxine

La **saxitoxine** (STX) est une redoutable toxine ($DL_{50} = 10$ mg/kg chez la souris) sécrétée par des microalgues marines de coloration rouge, des Dinophycées des genres *Alexandrium* et *Gymnodinium*, et dont la prolifération peut conduire au phénomène de « marée rouge », spécifiques de quelques côtes océaniques (État-Unis, Canada, Mexique). Les coquillages filtreurs comme les palourdes et les moules mais aussi les poissons peuvent accumuler ces toxines ce qui est un véritable danger pour l'homme (une moule peut contenir assez de toxine pour empoisonner et tuer cinquante personnes). Des dérivés de cette toxine, mais aussi d'autres toxines, sont aussi synthétisés par des cyanobactéries.

La saxitoxine est une tétrahydrodiaminopurine non protéique, un neurotoxique, qui a des propriétés semblables à celles de la tétrodotoxine (TTX). Elle interagit spécifiquement par ses groupements guanidinium avec un anion carboxylate localisé à

l'entrée du canal sodique à l'extérieur de la cellule, ce qui bloque spécifiquement les canaux sodiques, inhibe la conductance ionique et, par conséquent, la dépolarisation de l'axone, c'est-à-dire la transmission nerveuse. Chez les mammifères, cela se traduit par une paralysie musculaire conduisant à la mort par asphyxie.



saxitoxine (STX)

Fig. 13.53

À noter que de nombreux composés ayant un groupe guanidinium dans leur structure sont des neurotoxiques.

À dose très faible, l'utilisation de la saxitoxine comme anesthésique local a été envisagée.

13.10.9 Alcaloïdes de la pyrrolizidine

La 3*H*-pyrrolizine est un hétérocycle construit à partir de deux unités pyrroliques accolées et possédant un atome d'azote commun. La déprotonation, très facile en position 3 (pKa = 29), conduit à un carbanion aromatique, ce qui permet des réactions avec de nombreux composés et en particulier des condensations avec des cétones et aldéhydes.

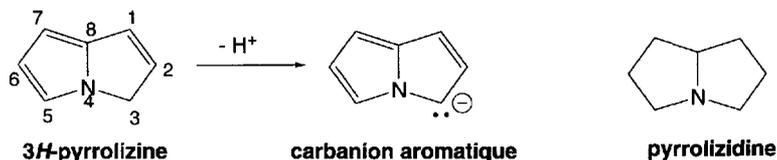


Schéma (13.34)

Les alcaloïdes dérivés de la pyrrolizidine sont présents dans des Compositae (*Senecio* et *Petasites*), des Boraginaceae (*Heliotropium*, *Trichodesma*, *Echium*, *Trachelanthus*) et des Leguminosae (*Crotalaria*).

L'empoisonnement des chevaux et des volailles par les Sénéçons, espèces herbacées rencontrées dans toutes les parties du monde est dû à l'hépatotoxicité de leurs

alcaloïdes qui provoque une cirrhose du foie. Ils sont aussi toxiques pour l'homme et pourraient déclencher des cancers. Leurs dérivés *N*-oxydes sont aussi toxiques.

Peu d'intoxications d'animaux ont été recensées en France, en revanche, elles sont fréquentes en Angleterre, Allemagne, Canada, Australie et États-Unis.

Les alcaloïdes responsables de ces intoxications sont nombreux. Ce sont des mono ou diesters cycliques ou non, dérivés d'acides carboxyliques divers appelés « **acides néciques** » et d'aminoalcools ou aminodiols dérivés de la pyrrolizidine appelés « **nécines** », **supidine**, **héliotridine**, **rétronécine** et **platinécine**.

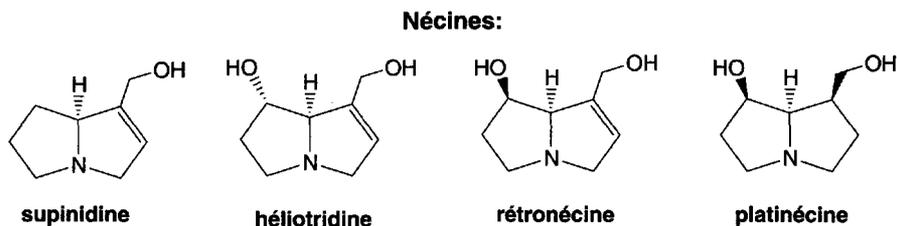


Fig. 13.54

Dans le cas du Sénéçon jacobée, espèce très répandue, ce sont pour la plupart des diesters cycliques formés à partir de la **rétronécine**. Les acides néciques sont l'**acide**

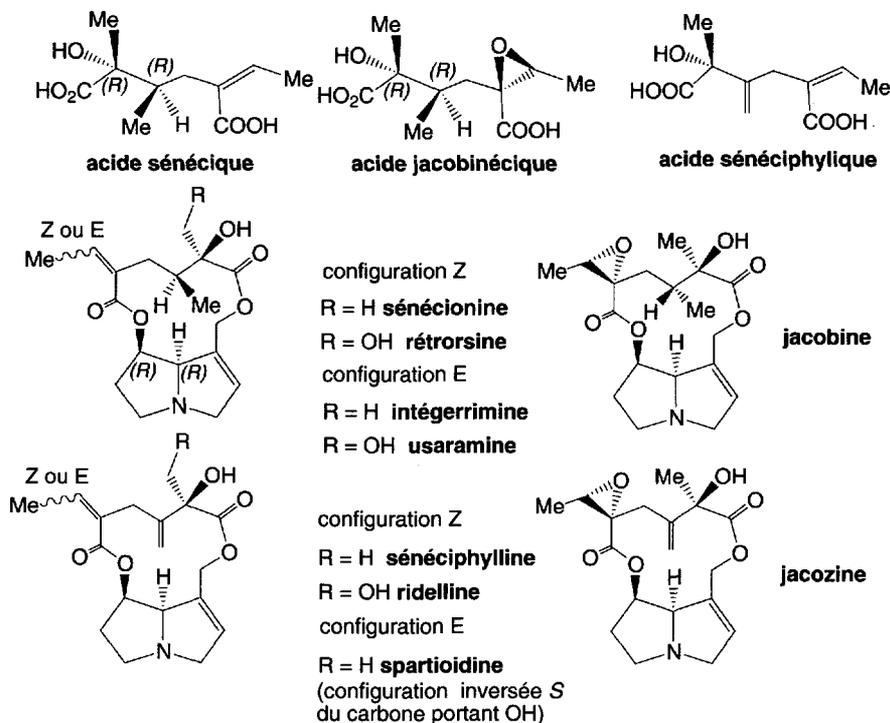


Fig. 13.55

sénécique (avec une configuration *E* ou *Z* du groupe éthylidène), son dérivé époxydé, **l'acide jacobinécique** ou enfin **l'acide sénéciphyllique** dans lequel le groupe méthyle central est remplacé par un groupe *exo*-méthylène. Quelques exemples de cette famille d'alcoïdes sont donnés dans la figure 13.55.

La grande consoude, plante sauvage rencontrée sur les sols humides, contient des alcaloïdes de structure monoester, toujours dérivés de la rétronécine comme **l'intermédiaire**, ester de **l'acide (+)-trachélanthique**, ou la **lycopsamine**, ester de **l'acide (-)-viridiflorique**. **L'échimidine** et la **symphytine** sont des diesters non cycliques de la rétronécine.

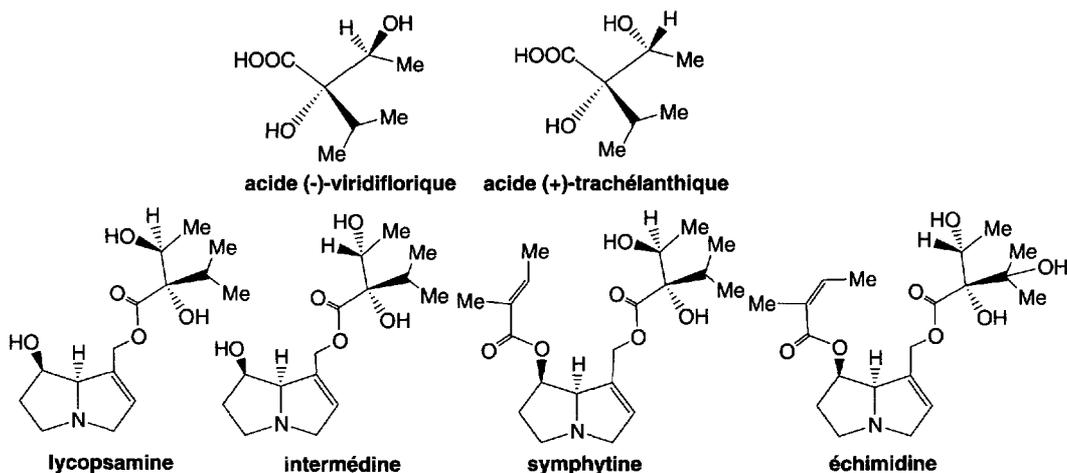


Fig. 13.56

Enfin, dans l'héliotrope, une herbacée très répandue en Europe, les mono ou diesters présents dérivent de supinidine et de l'héliotridine comme nécines, et **d'acides (-)-viridiflorique**, **(-)-trachélanthique** ou de leurs dérivés comme acides néciques.

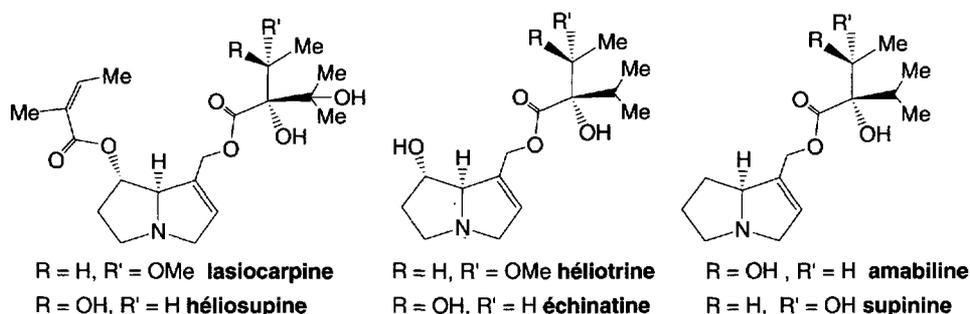


Fig. 13.57

La toxicité des alcaloïdes dérivés de la pyrrolizidine est liée à l'oxydation par le cytochrome P₄₅₀ dans le foie en des dérivés pyrroliques qui se comportent comme un « alkylant » ou « bialkylant » vis-à-vis des groupes nucléophiles portés par les protéines enzymatiques et les acides nucléiques, selon qu'ils sont des mono ou diesters. Le mécanisme est donné dans le schéma 13.35.

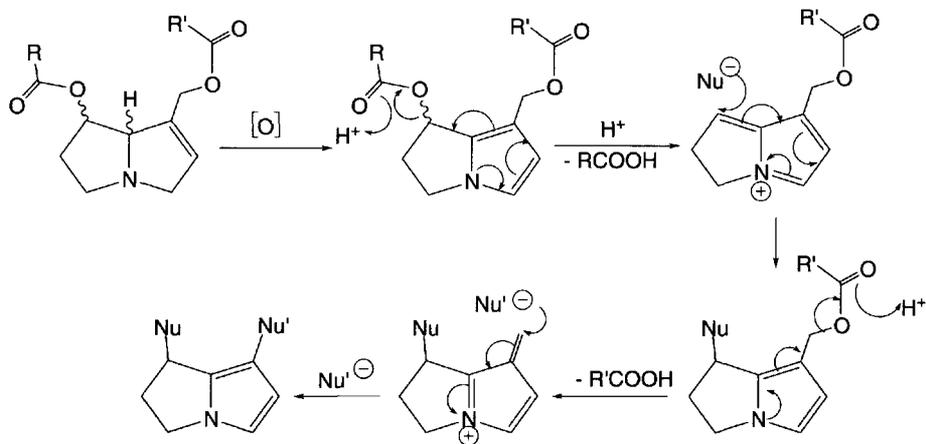


Schéma (13.35)

13.10.10 Les alcaloïdes dérivés de la quinolizidine

13.10.10.1 Ion quinolizinium, quinolizines et quinolizidine

La quinolizidine est un hétérocycle bicyclique saturé constitué de deux pipéridines accolées, et qui possède un atome d'azote commun aux deux cycles. Elle résulte de la réduction des **quinolizines**, non aromatiques ou de l'**ion quinolizinium**, aromatique et isoélectronique du naphthalène.

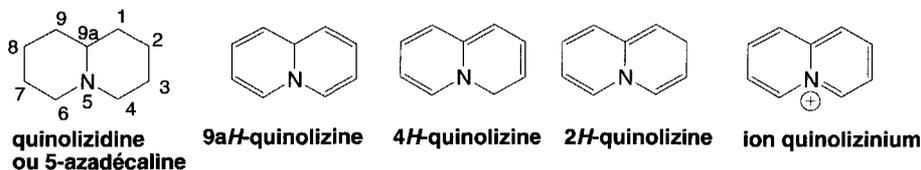


Fig. 13.58

L'ion quinolizinium est obtenu par des réactions de cyclisation effectuées à partir de dérivés pyridiniques, comme dans les exemples présentés dans le schéma 13.36.

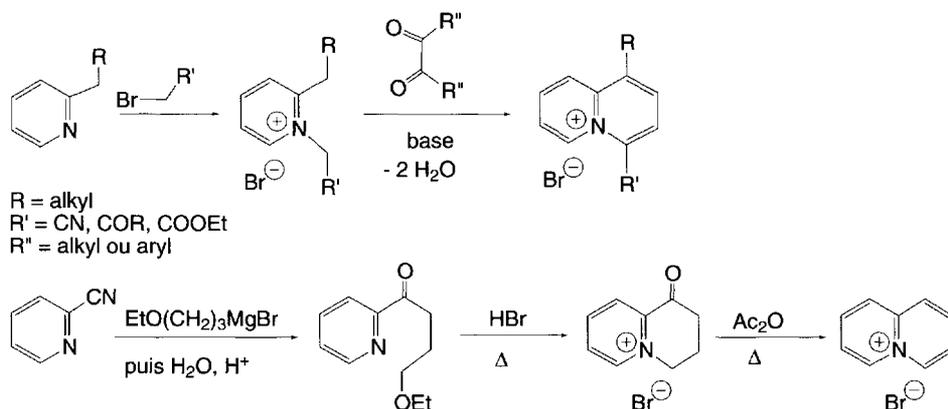


Schéma (13.36)

Les réactions de cet ion sont peu différentes de celles de la pyridine : attaques des réactifs électrophiles difficiles (**A**), et réactions facilitées avec les réactifs nucléophiles, en α de l'azote. Dans ce cas, elles conduisent souvent à un dérivé instable dont un cycle s'ouvre en produisant des composés pyridiniques substitués en position 2. Un exemple est donné avec une amine secondaire (**B**).

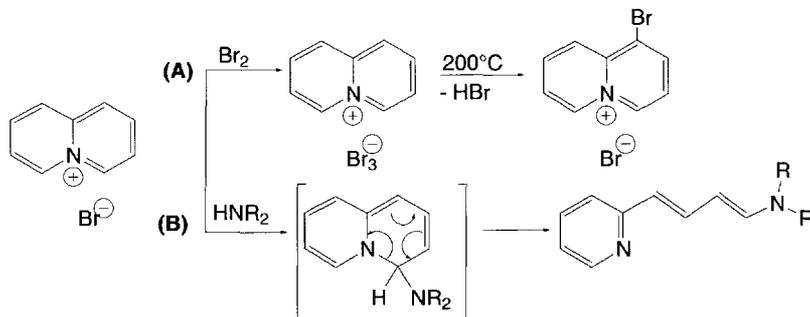


Schéma (13.37)

13.10.10.2 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes dérivés de la quinolizidine sont présents dans le lupin amer, le lycopode, le genêt ou le cytise. C'est surtout dans les graines que ces composés sont présents. Le lupin doux ne contient quasiment pas d'alcaloïdes et peut être utilisé pour nourrir les animaux sauf s'il est contaminé par des mycotoxines hexapeptidiques qui possèdent une pyrroline, les **phomopsines A et B** élaborées par un champignon, *Phomopsis leptostromiformis* (Kuhn) et qui ont la propriété de se fixer sur la tubuline des cellules du parenchyme hépatique ce qui induit une hépatotoxicose.

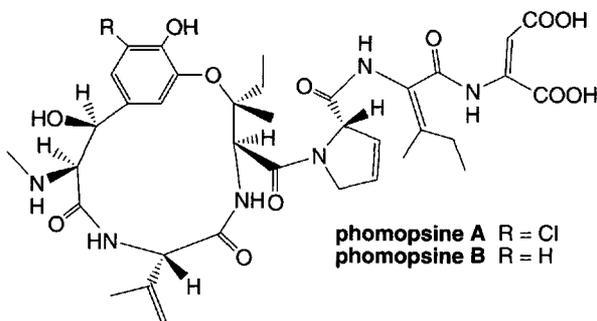


Fig. 13.59

Le plus simple des alcaloïdes dérivés de la quinolizidine est la (-)-**lupinine**. Des composés tétracycliques comme la **spartéine**, la **lupanine** et l'**anagyri**ne font aussi partie de ce groupe d'alcaloïdes. L'anagyrine est accompagnée de la **cytisine** dans l'ajonc.

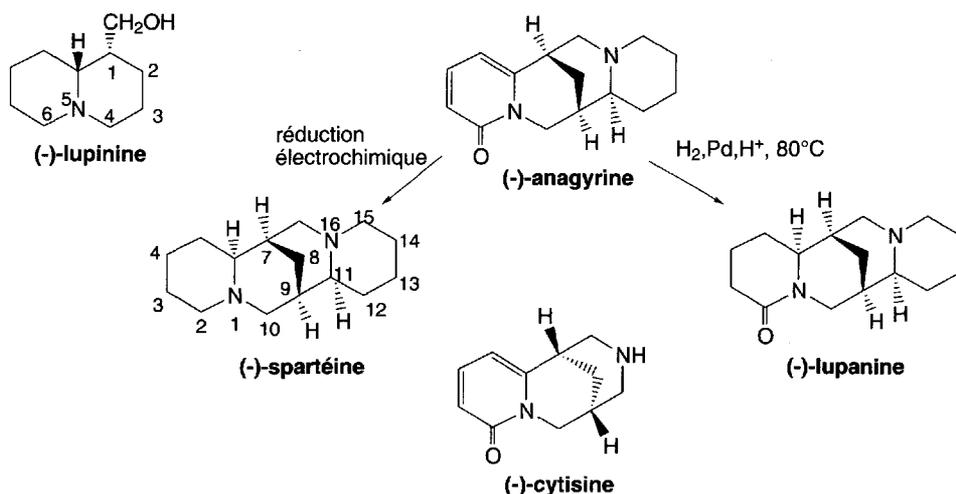


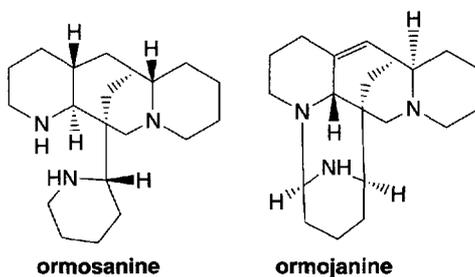
Schéma (13.38)

Ces deux alcaloïdes sont des toxiques qui agissent à forte dose en produisant des convulsions, et la mort par arrêt respiratoire. À faible dose, leur action est proche de celle de la nicotine avec des vomissements, des brûlures de la langue et de la gorge et des convulsions.

La spartéine est proche de la coniine par ses propriétés biologiques mais elle est moins toxique. Toutefois, elle agit en paralysant les terminaisons des nerfs moteurs. En outre, utilisée à faibles doses, elle est employée pour le traitement de maladies cardiaques, et comme diurétique.

La spartéine et la lupanine sont obtenues respectivement par réduction électrochimique et hydrogénation catalytique de l'anagyrine.

Des plantes du genre *Ormosia* produisent des alcaloïdes quinolizidiniques de structures plus complexes que ceux présentés précédemment comme l'**ormosanine** et l'**ormojanine**.



13.10.12 La pilocarpine

Parmi les alcaloïdes dérivés de l'histidine, la **pilocarpine** est le plus important en raison de ses multiples propriétés biologiques. Elle est extraite des feuilles (appelées jaborandi) d'une Rutaceae, le *Pilocarpus microphyllis* Stapf, d'Amérique du Sud. Elle s'isomérisé très facilement en milieu acide ou basique en **isopilocarpine** de faible activité biologique.

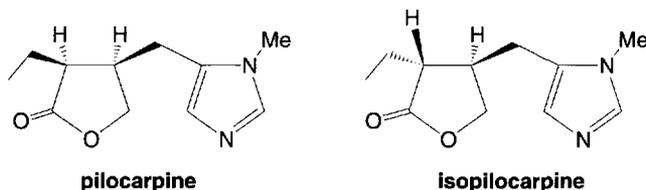


Fig. 13.62

La pilocarpine agit sur les terminaisons du nerf parasympathique en les stimulant ce qui active les sécrétions lacrymales, gastriques et salivaires. Les sels quaternaires sont des antagonistes de l'acétylcholine. Les sels (chlorhydrate et nitrate) sont utilisés pour traiter les glaucomes.

13.10.13 Isouramil, convicine, divicine et vicine

La **convicine** est un alcaloïde mineur présent dans les fèves des marais (*Faba vulgaris* et *Vicia faba*) à l'origine d'intoxications, appelées fabisme ou favisme dues à l'ingestion d'excès de fèves ou simplement à l'inhalation des produits libérés par les fleurs de fèves, fréquentes dans les pays méditerranéens comme l'Italie et qui peuvent être mortelles (crises hémolytiques).

La convicine est le 5- β -D-glucopyranoside de l'isouramil dont la formule est donnée ci-dessous.

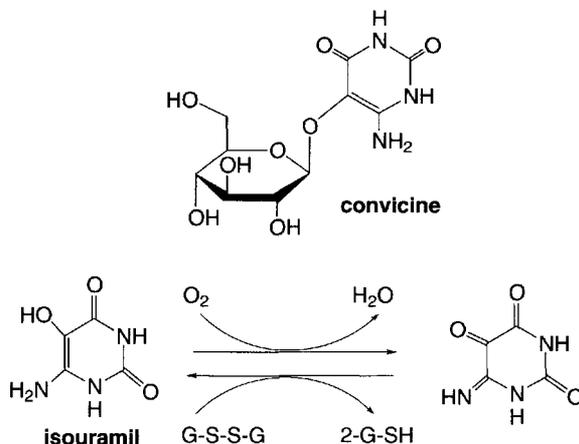
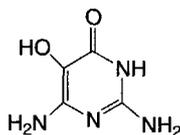


Schéma (13.40)

L'oxydation biologique de l'**isouramil** libère du peroxyde d'hydrogène qui est normalement éliminé par le glutathion (G-S-S-G). En cas de déficit en ce composé, le peroxyde d'hydrogène forme des espèces très réactives comme le radical hydroxyle ou l'oxygène singulet qui induisent des dommages irréversibles en particulier sur la membrane des érythrocytes, ainsi que l'oxydation de l'hémoglobine.



divicine

Fig. 13.63

La **divicine** est un autre alcaloïde mineur de graines de *Vicia Sativa* dont son 5- β -D-pyranoside est la **vicine**. Ces composés induisent les mêmes intoxications que l'isouramil, par le même processus.

13.10.14 Pyocyanine et oxchlororaphine

La pyocyanine est une substance de couleur bleue sécrétée par *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie qui infecte la peau et dont la présence peut être détectée par la coloration qu'elle donne aux vêtements en contact avec la sueur. La pyocyanine est aussi présente dans le pus bleu.

C'est une phénazine qui est représentée par deux formes limites. La forme bêtaïne est, d'après le moment dipolaire de cette molécule 7,0 D, la forme prépondérante.

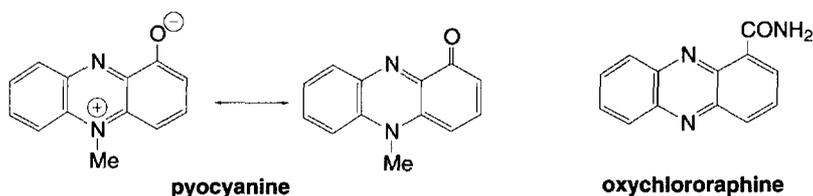


Fig. 13.64

L'oxchlororaphine (phénazine-1-carboxamide) est encore une phénazine mais elle est produite par *Pseudomonas chlororaphis*.

13.10.15 Les amines non hétérocycliques

Bien que ces alcaloïdes ne soient pas hétérocycliques, il aurait été anormal qu'ils ne soient pas cités, dans le cadre d'une présentation générale de ces composés.

Ce sont des dérivés de phénylalanine et de la tyrosine.

La **dopamine** est biosynthétisée à partir de la L-tyrosine par hydroxylation puis décarboxylation. Cette molécule est un précurseur de la **noradrénaline (norépinephrine)** par β -hydroxylation de sa chaîne latérale. En présence de phényléthanolamine et de N-méthyltransférase, ce composé est N-méthylé en **adrénaline** ou **épinephrine**.

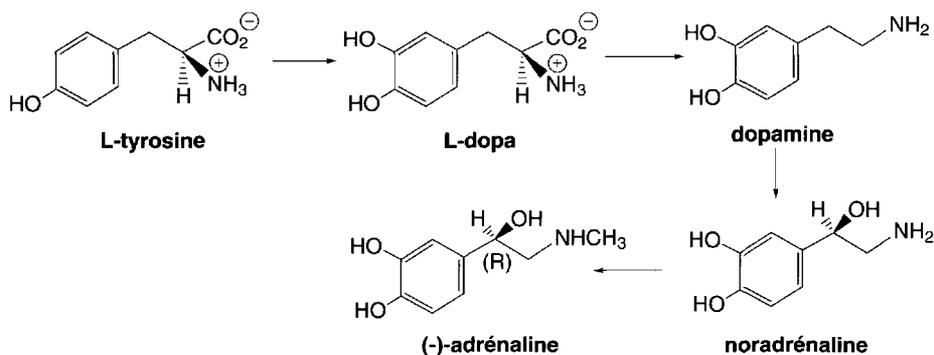


Schéma (13.41)

L'adrénaline est d'origine animale comme la noradrénaline. Ce sont des hormones neurotransmettrices. La noradrénaline a aussi été trouvée dans les bananes...

L'**hordénine**, la **tyramine** ou la **candicine** sont des composés d'origine végétale présents dans les graminées, les cactées, certains champignons et les algues.

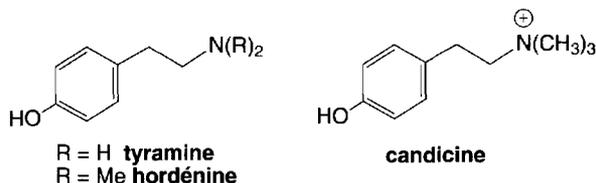


Fig. 13.65

La **mescaline** est un constituant important d'une drogue hallucinogène (peyote ou peyotl) très prisée des tribus indiennes du désert du Chihuahuan au Texas et au Mexique. Elle se trouve dans une cactée, (*Lophophora williamsii* (Lemaire)) ou « bouton du désert », qui est coupée en tranches fines et séchée au soleil. Elle est utilisée comme du thé ou mâchée.

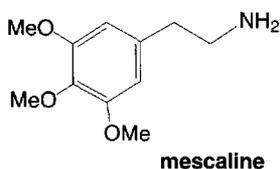


Fig. 13.66

Les propriétés thérapeutiques de l'**éphédrine** sont connues des Chinois depuis 5 000 ans. Elle est un constituant d'un mélange de plantes, qui sont pour la plupart des *Ephedra*, appelé « Ma Huang ». L'éphédrine a une activité semblable à celle de l'adrénaline. C'est une amine sympathomimétique (augmentations des sécrétions et de la pression sanguine). À faible dose c'est un décongestionnant nasal. Elle est aussi mydriatique (dilatation de la pupille).

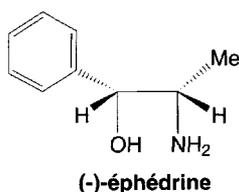


Fig. 13.67

Les feuilles de Khat (*Catha edulis* Forsk), une plante du Yemen et d'Ethiopie, sont mâchées par les indigènes pour leurs propriétés stimulantes. Divers alcaloïdes sont présents : la **d-norpseudoéphédrine** et la **cathéduline-2**. Ils sont à l'origine de ces effets mais ils sont nocifs pour le cerveau et créent aussi des lésions gastro-intestinales irréversibles et l'impotence.

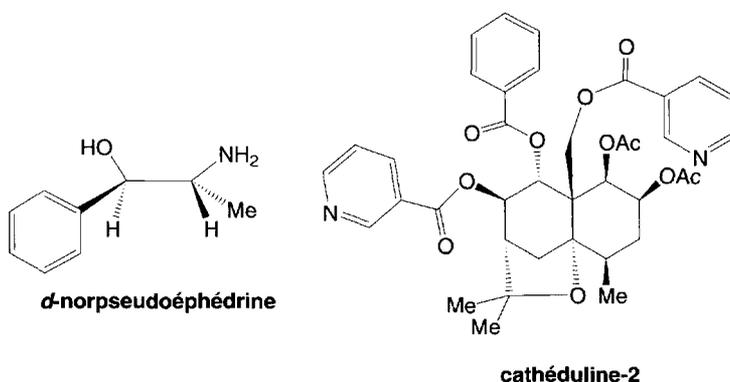


Fig. 13.68

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

Abréviations, acronymes et symboles

Une partie des abréviations, acronymes et symboles les plus usités (souvent dérivés de l'anglais) qui peuvent être rencontrés dans la littérature chimique sont listés ci-dessous. Certains acronymes peuvent correspondre à plusieurs composés ou groupements.

Dans le texte, la plupart des acronymes et abréviations ont été explicités.

Å	angström (10 ⁻¹⁰ m)
Ac	acétyl
Ad	adamantyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile ou 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)
Am	amyl
AN	acétonitrile
AOC	allyloxycarbonyl
AOM	<i>p</i> -anisylloxyméthyl
Ar	aryl
Atm	atmosphère = 101 325 pascal
Bn, BZL	benzyl
BACO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
BAL	2,3-dimercapto-1-propanol (british anti-Lewisite)
BCB	bleu de bromocrésol
BCG	vert de bromocrésol
BCP	pourpre de bromocrésol
BDMA	benzyl diméthylamine
BHC	hexachlorobenzène
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BLO	γ -butyrolactone
Boc	tertiobutyloxy carbonyl
Bt	benzotriazolyl
BSA	<i>N, O</i> -bis(triméthylsilyl)acétamide
BTFA	bis(trifluoroacétamide)

<i>i</i> Bu	isobutyl
<i>n</i> Bu	butyl normal
<i>t</i> Bu	tertiobutyl
Bz	benzoyl
cé.	concentré
CBZ	benzyloxycarbonyl
CE	cyanoéthyl
cm ⁻¹	nombre d'onde
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
CSA	acide camphosulfonique
DAB	<i>p</i> -diméthylaminoazobenzène
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DANSYL	5-diméthylaminonaphtalène-1-sulfonyl
dba	dibenzylidèneacétone
δ	déplacement chimique en RMN, (par référence au TMS δ _{TMS} = 0)
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichoro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEA	diéthylaniline
DEAC	chlorure de diéthylaluminium
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle
DEAH	hydrure de diéthylaluminium
déc.	avec décomposition
Δ	chauffage
DET	tartrate d'éthyle
DHP	dihydropyrane
DIBAL(DIBAH)	hydrure de diisobutylaluminium
Diglyme	éther diméthylque de diéthylèneglycol
DMA	<i>N,N</i> -diméthylaniline ou diméthylacétamide
DMAD	acétylènedicarboxylate de méthyle
DME	1,2-diméthoxyéthane (glyme)
DMF	diméthylformamide
DMF-DMA	diméthylformamide diméthyl acétal
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMT	diméthyltartrate et aussi diméthyltéréphtalate
DNB	4,4'-dinitrobenzhydryl
DNPBA	acide 3,5-dinitroperoxybenzoïque
DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dpp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
DTBMS	di- <i>t</i> butylméthylsilyl
E ⁺	électrophile
EAA	éthylacétoacétate
EDB	dibromure d'éthylène
EDC	dichlorure d'éthylène
EDTA	acide éthylènediaminotétraacétique
ε	coefficient d'extinction molaire
Eb.	ébullition (reflux)

Et	éthyl
EVK	éthyl vinyl cétone
FA	alcool furfurylique
Fc	ferrocène
HEA	<i>N</i> -(2-hydroxyéthyl)aziridine
Hex	hexane
HFA	hexafluoroacétone
h ν	réaction photochimique
ir	infrarouge
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane
HMPT	hexaméthylphosphotriamide, hexamétopol ou hexaméthyltriamide de l'acide phosphorique
HOAc	acide acétique
HQ	hydroquinone
HTMP	4-hydroxy-2, 2, 6, 6-tétraméthylpipéridine
Im	1-imidazolyl
INAH	hydrazide de l'acide isonicotinique
IPA	alcool isopropylique
LAH	hydrure de lithium aluminium
LDA	diisopropylamide de lithium
LTA	tétracétate de plomb
λ	longueur d'onde
M	métal
MA	anhydride maléique
MAA	acétoacétate de méthyle
MCA	acide monochloracétique
MCPBA	acide 3-chloroperoxybenzoïque (comme <i>m</i> -CPBA)
Me	méthyl
MEK	méthyl éthyl cétone
MEM	2-méthoxyéthoxyméthyl
MEMCl	chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle
Mes	mésityl ou mésylate
Meth	2-mercaptoéthanol
MMA	méthacrylate de méthyle
MOM	méthoxyméthyl
MPS	méthyl phényl sulfure
Mps	4-méthoxyphénylsulfonyl
MS (ou Ms)	mésyl ou méthanesulfonyl
MSA	acide méthanesulfonique
MsCl	chlorure de l'acide méthanesulfonique
MTBE	<i>t</i> butyl méthyl éther
MTC	isocyanate de méthyle
MTHP	4-méthoxytétrahydropyran
MTM	méthylthiométhyl
NAI	<i>N</i> -acétylimidazole
NBA	<i>N</i> -bromoacétamide
NCA	<i>N</i> -chloroacétamide
nm	nanomètre (10 ⁻⁹ mètre)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NEM	<i>N</i> -éthylmaléimide
NEP	<i>N</i> -éthyl-2-pyrrolidinone

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NM	nitrométhane
NMP	<i>N</i> -méthylphthalimide ou <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidinone
NP-	4-nitrophényl
Nu	nucléophile
ONB	2-nitrobenzyl
P (entouré d'un cercle)	substituant de structure polymère
Pa	pascal = $1,45 \cdot 10^{-4}$ psi ou $9,869 \cdot 10^{-6}$ Atm
PABA	acide 4-aminobenzoïque
PAS	acide 4-aminosalicylique
PDC	dichromate de pyridinium
PEA	<i>N</i> -(2-hydroxyéthyl)aniline
PEG	poly(éthylèneglycol)
Pet	2-(2-pyridyl)éthyl
PG	groupe protecteur
Ph	phényl
Pht	phthalyl
Phth	phthaloyl
PMB	4-méthoxybenzyl
POPOP	1,4-bis(5-phényloxazol-2-yl)-benzène
PPA	acide polyphosphorique
PPDA	phosphorodiamidate de phényle
ppm	parties par million (10^{-6})
PPO	2,5-diphényloxazole
iPr	isopropyl
<i>n</i> Pr	propyl normal
psi	(pound-force per square inch) = 0,06804 Atm ou 6 894 pascal
PIC	isocyanate de phényle
PTH	phénylthiohydantoïne
PTSA	acide 4-toluènesulfonique
Pv	pivaloyl
PVC	poly (chlorure de vinyle)
Pyr ou Py	pyridine
Qh	8-quinolinyl
RaNi	nickel de Raney
RMN	résonance magnétique nucléaire
RPE	résonance paramagnétique électronique
S (entouré d'un cercle)	substituant sucre
SAA	anhydride succinique
SBH	borohydrure de sodium
SDS	dodécylbenzènesulfonate de sodium
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl
SPA	acide superphosphorique
Su	succimido
-suc-	succinyl
2,4,5-T	acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique
2,3,6-TBA	acide 2,3,6-trichlorobenzoïque
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium, ou fluoroborate de tétrabutylammonium
TBAP	perchlorate de tétrabutylammonium

TBDMS ou TBS	terbutyldiméthylsilyl
TBDMSCI ou TBSCI	chlorure de terbutyldiméthylsilyle
TBDMSI	1-(terbutyldiméthylsilyl)-imidazole
TCA	acide trichloroacétique
TCB	1,3,5-trichlorobenzène
TCE ou Tce	2,2,2-trichloroéthyl
Tcp	2,4,5-trichlorophényl
TEA	triéthylamine (ou TETN), mais aussi triéthylaluminium ou triéthanolamine
TEG	triéthylène glycol
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TIBA	triisobutylaluminium, mais aussi acide 2,3,5-triiodobenzoïque
TIPS	triisopropylsilyl
TMBA	3,4,5-triméthylbenzaldéhyde
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMA	triméthylaluminium
TMG	tétraméthylguanidine
TMP	tétraméthylpipéridine
TMS	tétraméthylsilane mais aussi le groupe tétraméthylsilyl
TMSCI	chlorure de triméthylsilyle
TNBA	tri- <i>n</i> butylaluminium
TNT	2,4,6-trinitrotoluène
Tol	toluène ou <i>p</i> -tolyl
Tol-BINAP	2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Tos	tosyl (<i>p</i> -toluènesulfonyl)
TPE	tétraphényléthylène
TPP	triphénylphosphine mais aussi triphényl phosphate
TPS	triphénylsilyl, mais aussi 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyl
TPSCI	chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle
Tr	trityl (triphénylméthyl)
Triglyme	triéthylène glycol diméthyl éther
Tris	tris(hydroxyméthyl)aminométhane
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluènesulfonyl)
Tse	2-(<i>p</i> -toluènesulfonyl)éthyl
TSIM	<i>N</i> -triméthylsilylimidazole
TTN	thallium(III) nitrate
UV	ultraviolet
Voc	vinylloxycarbonyl
VTC	vinyltrichlorosilane
Xy	xylène
Z ou CBZ	benzyloxycarbonyl
Z(OMe)	4-méthoxybenzyloxycarbonyl

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

Bibliographie

Chimie hétérocyclique

Traité et livres spécialisés

A.R. Katritzky, C.W. Rees et E.F.V. Scriven, éditeurs en chef, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 1-11, CD-ROM vol. 1-8, (1982-1995), Pergamon, Elsevier Science, Oxford.

A.R. Katritzky et A.F. Pozharskii *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, seconde édition, 2000, Pergamon, Elsevier Science, Oxford.

Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie, Heterocyclische Reihe*, vol. 17-27 (system n° 2359-4720).

R.R. Gupta, M. Kumar et V. Gupta, *Heterocyclic Chemistry*, vol. 1 (1998), vol. 2 (1999), Springer, Berlin Heidelberg.

J.A. Joule et K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4^e édition, 2000, Blackwell Sciences Ltd, Oxford.

T.L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 3^e édition, 1997, Addison-Wesley Longman, Edinburgh.

T. Eicher et S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, traduction en anglais de H. Suschitzky et J. Suschitzky, 1995, Thieme, Saarbrücken.

G. R. Newcome et W.W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, 1982, John Wiley and Sons, New York.

H.C. Van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, vol. 1 et 2, 1973, Academic Press, London.

J.J. Li et G.W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry, a Guide for the Synthetic Chemist*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, vol. 20, 2000, Pergamon, Elsevier Science, Oxford.

J. Fuhrhop et G. Penzlin, *Organic Synthesis*, 1994, 2^e édition, VCH, Weinheim, Allemagne.

E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl et W. Simon, *Tables of Spectral Data for Determination of Organic Compounds*, W. Fresenius, J. F. K. Huber, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon, et Th. S. West, éditeurs, 1989, Springer-Verlag, Berlin.

Compounds, CD-Rom, Science Tools, Megalon, éditeur, 1996.

Collections

- A.R. Katritzky et A. J. Boulton, éditeurs, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol.1 (1963)-79 (2001), Academic Press, New York.
- H. Suschitzky et E.F.V. Scriven, éditeurs, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, vol.1 (1989), Pergamon, Elsevier, Oxford.
- H. Suchitzky et O. Meth-Cohn, *Heterocyclic Chemistry*, The Royal Chemical Society, vol. 1 (1980)-vol. 5 (1986) London.
- A.R. Katritzky, éditeur, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, vol. 1 (1962), Academic Press, New York.
- A.R. Katritzky, éditeur, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, 6 volumes (1962-1974), Academic Press, New York.

Périodiques spécialisés

- Journal of Heterocyclic Chemistry* 1964 (volume 1)-2001 (volume 38).
- Heterocycles* : 1973 (volume 1)-2001 (volume 55).
- Chemistry of Heterocyclic Compounds* (traduit du Russe) (1965).

Biochimie, composés naturels

- D. Voet et J. Voet, *Biochimie*, traduction française par Y. Gaudemer, 2^e édition, 1998, De Boeck Université, Bruxelles.
- D.L. Nelson et M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3^e édition, 2000, Worth Publishers, New York.
- J.-H. Weil, *Biochimie générale*, 9^e édition, 2001, Dunod, Paris.
- A.R. Guennaro, éditeur, *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 20^e édition, 2000, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore.
- H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 1996, Springer Verlag, Berlin.
- F.P. Schmidtchen, éditeur « *Bioorganic Chemistry* », Models and Applications, 2000, Springer Verlag, Berlin.
- U. Diederichsen, T.K. Lindhorst, B. Weserermann et L.A. Wessjohann, éditeurs, *Bioorganic Chemistry, Highlights and New Aspects*, 1999, Wiley-VCH, Weinheim.
- J.W. Hill, S.J. Baum et R.J. Scott-Ennis, *Chemistry and Life, an Introduction to General, Organic and Biological Chemistry*, 6^e édition, 2000, Prentice-Hall, London.
- R. J. Simmonds, *Chemistry of Biomolecules, An Introduction*, 1992, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- K. Faber, *Bio-transformations in Organic Chemistry*, 1992, Springer Verlag, Berlin.
- G. A. Cordell, *Introduction to Alkaloids, a Biogenetic Approach*, 1981, Wiley-interscience, New York.
- A.F. Posharskii, A.T. Soldatenkov, et A.R. Katritzky, *Heterocyclic in Life and Society*, 1997, John Wiley and Sons, Chichester.
- J. Bruneton, *Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*, 1996, Tec. & Doc., Paris.
- J. Bruneton, *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*, 1999, Tec. & Doc., Paris.

- A. Der Marderosan, éditeur, *The Review of natural products*, 2001, Facts and Comparisons, St Louis, Missouri.
- J.L. Guignard, L. Cosson et M. Henry, *Abrégé de Phytochimie*, 1985, Masson, Paris.
- K.J. Hale, éditeur, *The Chemical Synthesis of Natural Products*, 2000, Sheffield Academic Press, Sheffield.
- G. Macdonald Hocking, *A Dictionary of Natural Products*, 1997, Plexus, New York.
- D. Lednicer, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, volumes 1-6 (1995), John Wiley and Sons, New York.

Nomenclature

- R. Panico et J.-C. Richer, *Nomenclature UICPA des composés organiques*, 1994, Dunod, Paris.
- IUPAC, *Nomenclature of Organic chemistry, sections A, B, C, D, E, F and H*, Edition 1979, Pergamon Press, Oxford.
- Site Web IUPAC : www.acdlabs.com/iopac/nomenclature/èç/r79_702.htm

Histoire de la Chimie

- B. Wojtkowiak, *Histoire de la Chimie*, 2^e édition, 1988, Lavoisier, Tec. & Doc., Paris.

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

Lexique de quelques termes pharmacologiques

Adrénérique	décrit les neurones qui fonctionnent en utilisant la noradrénaline comme neurotransmetteur.
Agoniste	s'applique à un composé dont l'activité est de mimer l'activité biologique d'un composé endogène.
Analgésique	(ou antalgique) : qui diminue la douleur sans trop affecter la vigilance. Les analgésiques ou antalgiques centraux interviennent sur les signaux de la douleur au niveau spinal et au niveau du tronc cérébral. Un analgésique (central) narcotique agit sur la douleur <i>via</i> les récepteurs morphiniques du cerveau.
Anesthésique	permet d'endormir un patient lors d'une opération chirurgicale (anesthésique général) ou qui intervient dans la région d'injection en la rendant insensible (anesthésique local).
Antagoniste	attribué à un composé dont l'activité est de bloquer l'effet d'un composé endogène ou d'une drogue en se liant avec leurs récepteurs. Un antagoniste narcotique est une substance qui bloque l'action des morphiniques.
Antibiotique	à l'origine, antibactérien d'origine naturelle, obtenu par fermentation de souches de microorganismes variées. Maintenant, de nombreux antibiotiques sont obtenus par hémisynthèse ou par synthèse totale.
Anticholinergique	bloque l'effet d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine.
Anticonvulsivant	une substance dont l'activité est de réduire la fréquence et l'importance des crises d'origine nerveuse (convulsions).
Antidépresseur	agit sur l'humeur d'un individu qui souffre de dépression pathologique.
Antiémétique	s'oppose au réflexe de vomissement.
Antifongique	traite les mycoses (infections provoquées par des champignons, moisissures ou levures).

Anthelminthique	ou anthelminthique : substance active contre les vers parasites.
Antihistaminique	antagoniste de l'histamine qui occupe les sites récepteurs de l'histamine.
Antihypertenseur	diminue la tension artérielle.
Anti-inflammatoire	s'oppose à l'inflammation des tissus lésés et par conséquent à la douleur qui l'accompagne.
Antimétabolite	interfère avec le métabolisme en agissant sur les enzymes qui en sont responsables.
Antiparkinsonien	agit sur les effets de la maladie de <i>Parkinson</i> , comme les tremblements.
Antipsychotique	terme qui s'applique à la majorité des tranquillisants et neuroleptiques, composés qui agissent sur les maladies mentales comme la schizophrénie.
Antipyrétique	médicament qui diminue la fièvre.
Antisécrétoire	diminue les sécrétions naturelles telles que celles de l'estomac comme le suc gastrique.
Antiseptique	détruit généralement de façon brutale (à l'inverse des antibiotiques) les microorganismes pathogènes (bactéries, champignons, spores et virus) et est toléré par les tissus vivants (à l'inverse des désinfectants).
Antispasmodique	s'oppose aux spasmes, contractions d'origine nerveuses du système gastro-intestinal.
Antitrichomonal	composé actif contre les protozoaires parasites trichomonaux.
Anxiolytique	s'oppose aux signes cliniques de l'anxiété.
α-bloquant	se fixe aux récepteurs adrénergiques de type α en les bloquant, sans stimulation.
β-bloquant	se fixe aux récepteurs adrénergiques de type β en les bloquant, sans stimulation.
Bronchodilatateur	relaxe les muscles bronchiques et permet ainsi une meilleure respiration.
Cholagogue	provoque l'excrétion de la bile présente dans la vésicule biliaire.
Cholérétique	augmente la production de sécrétion biliaire.
Cholinergique	mime les effets de l'acétylcholine. Les neurones cholinergiques utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur.
Diurétique	provoque une augmentation de la quantité d'urine excrétée.
Édulcorant	améliore l'intérêt gustatif ou la présentation d'aliments, de boissons, de médicaments et divisé en deux classes principales : composés nutritifs qui apportent de l'énergie, et non nutritifs, qui se substituent à un composé nutritif (ex. : saccharose) en apportant une impression gustative équivalente (ex. : saccharine).
Emétique	provoque le réflexe du vomissement.
Désinfectant	détruit immédiatement les microorganismes et n'est pas toléré (ou sur une durée très courte) par les tissus vivants. Utilisé pour la stérilisation des chambres, des instruments... dans les hôpitaux.
Gram + ou -	Selon la méthode de Gram, les microbes sont traités par deux solutions, une solution iodo-iodurée, le lugol, puis le violet de gentiane et la

	fuchsine. Les microbes colorés en violet foncé sont Gram + et ceux qui sont colorés en rouge, Gram -. Cette différence de coloration est liée à la présence ou non dans les microbes de certaines nucléoprotéines. C'est donc un moyen de différenciation des microbes relativement constant.
Hormone	Substance produite par une glande et transportée par le sang avant d'atteindre le site où elle deviendra active.
Hydrophile	Se dit d'une substance soluble dans l'eau.
Hypoglycémiant	permet de diminuer le taux de glucose dans le sang.
Hypo-uricémiant	diminue le taux d'acide urique dans le sang.
Hypnotique	permet l'endormissement.
IMAO	inhibe la monoamine oxydase (A ou B), enzyme responsable de l'oxydation de certaines amines neurotransmettrices.
Lipophile	se dit d'un composé soluble dans les lipides (les graisses). Le log P d'une substance donnée (logarithme du rapport ou partition des concentrations d'un composé donné entre eau et <i>n</i> -octanol, à volumes égaux) définit son caractère lipophile ou sa lipophilie. Le caractère lipophile est très important pour les composés qui doivent traverser la barrière lipidique hémato-encéphalique.
Mydriatique	dilate la pupille.
Neuroleptique	synonyme d'antipsychotique ou de tranquillisant majeur.
Neurotransmetteur	composé endogène issu d'un neurone suite à sa dépolarisation et qui a la propriété d'exciter le neurone le plus proche.
Pharmacophore	groupement d'atomes de structure donnée à l'origine de l'activité pharmacologique d'une molécule.
Prodrogue (prodrug)	promédicament, dérivé d'une molécule active qui, sous l'effet d'enzymes, est libérée dans l'organisme, après son administration. Cela permet de créer un effet retard de la drogue ou/et de lui permettre de passer des barrières de pH (effet protecteur) ou de lipophilie.
Psychotrope	agit sur le psychisme.
Récepteur	macromolécule endogène qui, sous l'action d'une molécule endogène ou exogène spécifique, est stimulée pour produire un effet biologique défini.
Récepteurs α_1 et α_2	les récepteurs α_1 sont postsynaptiques et situés sur la membrane cellulaire des organes cibles. Ils sont stimulés par la noradrénaline. Ils sont surtout présents dans les bronches, les parois vasculaires, les plaquettes, les îlots de Langerhans. Les récepteurs α_2 sont présynaptiques (terminaisons synaptiques). Leur rôle est de contrôler la libération de noradrénaline présente dans les vésicules présynaptiques.
Récepteurs β_1	ils sont postsynaptiques et localisés au niveau du cœur.
Récepteurs β_2	ils sont postsynaptiques et sont localisés au niveau des parois vasculaires, des bronches, de l'utérus.
Sédatif	provoque la diminution de la vigilance et l'endormissement.
Spasmolytique	arrête les spasmes des muscles lisses.

Sympathomimétique	produit des effets équivalents à ceux produits par stimulation du système nerveux sympathique : effet mydriatique, augmentation de la pression sanguine...
Uricosurique	provoque une augmentation de l'excrétion d'acide urique.
Vasoconstricteur	provoque une contraction des fibres des muscles lisses des vaisseaux.
Vasodilatateur	provoque un relâchement des fibres des muscles lisses des artères et des veines, et une dilatation des artérioles, diminuant la résistance au flux sanguin.

Quelques dates de l'histoire de la chimie hétérocyclique

Les dates ci-dessous sont loin d'être exhaustives et ne donnent qu'un aperçu volontairement très succinct des découvertes des structures fondamentales de la chimie hétérocyclique, de quelques méthodes de synthèse dites classiques, et de divers composés importants.

- 1776 : découverte de l'acide urique par **Scheel**
- 1806 : la morphine est isolée par **Sertürner**
- 1833 : extraction du pyrrole et de la quinoléine du goudron de houille
- 1851 : **Anderson** découvre la pyridine
- 1863-1864 : **Baeyer** synthétise les uréides (purines) par action de diacides sur l'urée
- 1869-1870 : structures de la pyridine et de la quinoléine par **Koerner et Dewar**
- 1877 : **Ramsey** réalise la synthèse de la pyridine à partir d'acétylène et d'acide cyanhydrique
- 1879 : **Koenigs** synthétise la quinoléine à partir d'allylaniline
- 1880 : synthèse de la quinoléine par **Skraup**
- 1880 : synthèse de l'indigo par **Baeyer**
- 1881 : synthèse de la quinoléine par **Doebner-Miller**
- 1882 : **Limpricht** isole le furane
- 1882 : synthèse de la pyridine par **Hantzsch**
- 1882 : synthèse de la quinoléine par **Friedländer**
- 1882 : découverte du thiophène dans le goudron de houille par **Meyer**
- 1883-1888 : structure de la papavérine par **Goldschmied**
- 1884-1886 : synthèse du « pyrrole de **Knorr** »
- 1885 : **Baeyer** développe la théorie « des tensions de valence » de fermeture des cycles
- 1886 : synthèse du premier alcaloïde par **Ladenburg**
- 1886 : synthèse de l'indole et de la quinoléine par **Fischer**
- 1888 : synthèse de la nicotine par **Späth et Bretschneider**
- 1890 : synthèse du pyrrole de **Hantzsch**
- 1892-1893 : structure de la nicotine par **Pinner**
- 1893 : synthèse de l'isoquinoléine par **Bischler et Napieralski**
- 1897 : synthèse des purines par **Fischer** (caféine et théobromine)
- 1897 : synthèse de l'indole par **Reisert**
- 1900 : synthèse des flavones par **Kostanecki**
- 1901 : synthèse de l'ecgonine (de la cocaïne) par **Willstätter**

- 1904 : synthèse des purines par **Traube**
1909 : synthèse de la papavérine par **Pictet et Gams**
1912 : découverte par **Funk** de la thiamine
1913 : synthèse des barbituriques (le véronal) par **Hörlein**
1915 : synthèse de la riboflavine ou vitamine B₂
1917 : synthèse de la tropinone par **Robinson**
1923-1925 : structure de la morphine par **Robinson et Gulland**
1935 : synthèse de la riboflavine par **Karrer**
1936-1937 : synthèses de la thiamine par **Todd et Bergel**
1936-1940 : développement de la synthèse d'antibiotiques β -lactamiques
1939 : synthèse de la pyridoxine par **Harris et Folkers**
1940 : la biotine est isolée du foie par du **Vignaud**, la même substance est isolée des œufs par **Kögl**
1944 : synthèse de la quinine par **Woodward et Doering**
1946 : structure et synthèse de l'acide folique par **Angier**
1947 : synthèse de la biotine par **Baker**
1948 : la vitamine B₁₂ est isolée par **Folkers** d'une part et, **Smith**, d'autre part
1956 : synthèse de la morphine par **Gates**
1960 : synthèse partielle de la vitamine B₁₂ par **Friedrich**
1971 : synthèse de l'acide cobyrique par **Woodward** (synthèse totale de la vitamine B₁₂)

On peut remarquer que c'est durant la seconde moitié du XIX^e siècle que la plupart des structures fondamentales et les grandes méthodes de synthèse, toujours utilisées, ont été publiées. Le développement exceptionnel à cette époque de l'industrie chimique allemande centralisée dans quelques grandes firmes, pour la plupart encore présentes, est à l'origine de nombreuses découvertes. La recherche de nouveaux colorants qui évitait l'emploi de produits naturels d'importation coûteux, parfois difficiles à traiter, a été à leur origine. L'industrie française était alors trop disséminée pour rivaliser avec l'industrie allemande.

La découverte à la faculté de pharmacie de Paris de nombreux alcaloïdes par **Pelletier et Caventou**, et par d'autres scientifiques durant tout le XIX^e siècle a été un des éléments principaux qui a ouvert la voie à la synthèse de composés pharmaceutiques très divers dont nous bénéficions encore maintenant.

La période de la seconde guerre mondiale a favorisé pour des raisons évidentes la recherche et la synthèse de nouveaux médicaments, en particulier dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques, accompagnées d'avancées importantes en chimie fondamentale.

À partir de cette période, le développement de la recherche s'est amplifié grâce à plusieurs facteurs importants : l'ouverture de nouveaux laboratoires publics et privés, la mise au point de techniques séparatives chromatographiques efficaces (en phase vapeur, CPV, ou liquide-liquide sous haute pression, HPLC...), l'amélioration sensible de l'emploi des méthodes physico-chimiques connues (IR, UV), et surtout, l'apport de la résonance magnétique nucléaire et de la cristallographie, parmi d'autres moyens d'élucidation structurale. Tous ces facteurs ont permis d'accélérer, d'une part, la séparation des molécules présentes dans les extraits d'origine biologique, ou résultant de nouvelles réactions, et d'autre part, l'élucidation des structures et leur stéréochimie. Les méthodes de synthèses des hétérocycles fondamentaux et de leurs dérivés se sont multipliées au même titre que celles des composés d'origine biologique. C'est la raison pour laquelle il devient très difficile à partir des années 1960-70 de donner des dates de grandes découvertes : elles sont trop nombreuses.

De nouveaux grands secteurs de la chimie organique dans lesquels est impliquée la chimie hétérocyclique ont vu le jour durant la seconde moitié du XX^e siècle. On peut citer la **chimie des polymères**, d'abord intitulée chimie des plastiques, et la **chimie bio-organique**. La première a une place de premier plan dans l'industrie des matériaux et elle ne cesse de s'accroître. La seconde a pour but la connaissance des mécanismes chimiques impliqués dans les processus biochimiques, ce qui permet d'élaborer des stratégies thérapeutiques, de les utiliser pour préparer des composés chiraux (biotechnologie), ou de les mimer (modèles chimiques).

Enfin, la **chimie supramoléculaire** dont un Français, **J.-M. Lehn** est un des plus grands spécialistes mondiaux (prix Nobel 1987 partagé avec **D.-J. Cram** et **Ch.-J. Pedersen**) représente un nouvel espoir de développement pour la chimie hétérocyclique. Cette nouvelle science étudie la molécule non pas

comme une entité isolée mais à la manière d'un individu dans la société (sociologie de la molécule). Les interactions entre cette molécule et son environnement créent des interactions directement liées aux « informations » qu'elle recèle dans sa structure. Si, sur cette base, il s'établit une organisation moléculaire, elle peut être à l'origine de phénomènes biologique, électrique, photochimique...

La synthèse de molécules originales capables de comprendre et d'utiliser les « informations » délivrées par les biomolécules, par reconnaissance moléculaire, permet d'envisager leur application dans le domaine pharmaceutique. D'autres secteurs industriels pourraient aussi bénéficier de ce nouveau concept chimique.

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

Index

(abréviations utilisées : S, synthèse, C, propriétés chimiques et N, composés naturels)

A

Acéphylline 794

Acétoïne 578

AcétylSCoA 574

Acétylimidazole 568

3-acétylpyridine 292

Aciclovir 723

Acide abscissique 399

- déoxyribonucléique (ADN) 708
- adénylsuccinique 711
- 2-aminoacrylique 308
- *p*-aminobenzoïque (PABA) 684
- γ -aminobutyrique 303, 306
- (\pm)-7-aminocéphalosporanique 91
- 3-aminonocardicinique 80
- 5-aminoimidazole-4-carboxylique ribonucléotide (AICAR) 711
- δ -aminolévulinique (ALA) 169
- 8-aminopélagonique (7KAP) 215
- 6-aminopénicillanique (6-APA) 80, 87
- ascorbique 204
- aspergillique 635, 636
- barbiturique 589, 591, 610, 651
- bléomycinique 635
- carbamyl-aspartique 714
- céphalosporanique 80
- céphalosporoïque 81
- 2-cétogulonique 207
- L-2-cétogulonique 207

- chélidonique 237

- clavulanique 91

- cobyrinique 200

- coumalique 235

- 5'-désoxycytidylique 703

- déoxyribonucléique (ADN) 706

- 7,8-diaminopélagonique (DAPA) 215

- 3,4-dihydroxyphénylpyruvique 757

- déhydro-L-ascorbique 204

- dihydroorotique 714

- di-isopropylidène-2-céto(-)-gulonique 207

- diphosphorylglycérique 163

- (-)-ecgoninique 773

Acides eicosanoïques 58, 326

Acide folique (F) 684

- gallique 506

- gibbérellique 399

- glutamique 306

- L-gluconique 323

- hématinique 166

- hydroxyindoleacétique 396

- iboténique 797

- idonique 207

- indol-3-acétique (AIA) 399, 400

- inosinique 709

- isatinique 376

- *d*-isolysergique 759

- isonicotinique 220

- jacobinécique 805

- L-idonique 207

- jacobinécique 803
- *d*-lysergique 759
- lupinique 788
- (*R*)-(-)-mandélique 771
- Acides néciques 802
- Acide nicotinique 220, 290, 738
- Acides nucléiques** 697, 705
- Acide orotique 593
 - paspalique 760
 - phyllopyrrolecarboxylique 166
 - picolique 220
 - pimélique 213
 - protocatéchiq 492
 - ptéroïque 684
 - ptéroyl-L-glutamique 684
 - pyrrole-2,5-dicarboxyliques 167
 - pyridoxique 300
 - pyruvique 308
 - quinolinique 291
- Acides ribonucléiques (ARN) 698, 710
 - de transfert (ARN de transfert ou tARN) 698
 - messagers (ARN messagers ou mARN) 698
 - ribosomaux (ARN ribosomaux ou rARN) 698
- Acide sénéciphyllique 803
 - sénécique 802
 - shikimique 500
 - tétronique 203
 - tocophéronique 500
- Acides trachélanthiques 803
- Acide tricholomique 797
 - tropique 771, 779
 - urique 565, 641, 656, 791
 - usnique 406
 - vernolique 61
 - viridiflorique 803
- Acridines** 411, 412, 413, 414, S : **429**, C : **484**
- Adamkiewicz-Hopkind-Cole* (réaction de -) 394
- Adénine 641, 699
- Adénosine (A) 700
- Adénosine monophosphate (AMP), 291, 691, 703
- Adénosine-3',5'-cyclique monophosphate (AMP cyclique) 703
- Adénosylcobalamine 196
- ADN (voir acide désoxyribonucléique)
- Adrénaline 305, 810
- Aesculoside 504
- Aflatoxines 405
- Aglycones 323, 327
- Agroclavine 761, 765
- AIA (voir acide indol-3-acétique, auxine)
- AICAR (voir 5-aminoimidazole-carboxamide ribonucléotide)
- AIR (voir 5-aminoimidazole ribonucléotide)
- ALA (voir acide δ -lévulinique)
- Alcaloïdes** 725
- Alcaloïdes vrais 732
- Alcoxypyrazines naturelles 635
- Alexander Fleming* 78
- Alfuzosine 634
- Algar-Flynn-Oyamda* (réaction de) 496
- 2-alkylidènepyrrolium (ion) 123
- Alkylpyrazines naturelles 635
- Allantoïne 565
- Alloxazine 641, 651
- Alloyohimbane 782
- Alloyohimbine 782
- Allysine 568
- Amabiline 803
- Améthoptérine 689
- 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdéhyde 299
- 5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR) 711
- 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR) 566, 711
- 5-aminoimidazole-4-succinocarboxamide ribonucléotide (succino-AICAR) 711
- Aminophylline 794
- Aminoptérine 689
- δ -aminoalaldéhyde 284
- Amoxicilline 91
- AMP (voir adénosine monophosphate)
- AMP c (voir adénosine -3',5'-cyclique monophosphate)
- Amylopectine 326
- Amylose 326
- Anabasine 737
- Anagyriine 806
- Anderson* 827
- Aneurine 573
- Angier* 828
- Anhydro-base 280, 466, 487, 543
- Anomères 318
- ANRORC (mécanisme -) 259, 461, 624
- Antennes 187
- Anthocyanes 489, 490, 495
- Anthocyanidines 489
- Anthoxanthidine 495
- Anthoxanthines 495
- Anthranilate 392
- Antibiotiques β -lactamiques 78
- Anticodon 709
- Antihistaminiques H₁ 571
- Antihistaminiques H₂ 571
- 6-APA (voir acide 6-aminopénicillanique)
- Apomorphine 754

Apyridoxose 300
 Aquocobalamine 199
 Arécidine 742
 Arécoline 742
 ARN (voir acide ribonucléique)
 2-arylidènepyrrolium (cation) 124
 Atropine 771, 776
 Augmentin 91
 Aurones 409
 Auxine 399
 Avermectine 328
 Avidine 210
 Azabenzvalène 273
 5-azadécaline 804
 Azaprismane 273
Azétidines 67, S : 70, C : 74, N : 78
Azétidin-2-ones (β-lactames) 65, S : 70, C : 75, N : 78
Aziridines 35, S : 39, C : 50, N : 62
1,3-Azoles 507 (voir **1,3-oxazole**, **1,3-thiazole**, et **imidazole**)
 AZT (voir Zidovudine)

B

B_{12ar}, B_{12cr}, B_{12rr}, B_{12s} (Vitamine B₁₂)195
 Bactéiochlorines 158
 Bactéiochlorophylles a, b, c, d 185
Baker-Ollis (synthèse de) 497
 Bactrim 690
Baeyer 827
Bakke (méthode de) 206
Baker 827
Balaban (synthèse de) 233
 Bamifylline 794
 Bande de Soret 176
 Barbiturate 589, 634
 Bases puriques 699
 Bases pyrimidiniques 700
Baudin-Julia (synthèse de) 340
 B_c (vitamine) 684
Benzimidazole 507, 510, S : 519, C : 549, N : 565
Benzofurane (benzo[b]furane ou 3,4-benzofurane) 329, 331, 332, S : 343, C : 377, N : 405
Benzothiophène ou benzo[b]thiophène 329, 331, 332, S : 343, C : 377, N : 405
Benzo[c]furane (voir **isobenzofurane**)
Benzo[c]thiophène (voir **isobenzothiophène**)
 Benzo[g]ptéridine 641
Benzodiazines 585, S : 600, C : 627
 Benzoïque (condensation) 577

Benzomorphanes 755
 1*H*-2-benzopyrane (voir isochromène)
 4*H*-1-benzopyrane (voir 4*H*-chromène)
 2*H*-1-benzopyrane (voir 2*H*-chromène)
 1*H*-benzopyran-1-one (voir isocoumarine)
 2*H*-1-benzopyran-2-one (voir coumarine)
 3*H*-2-benzopyran-3-one 414
 4*H*-1-4benzopyran-4-one (voir chromone et flavone))
1-benzopyrylium ou benzo[b]pyrylium ou chromylium (ions) 411, 414, S : 432, C : 471, N : 489
 2-benzopyrylium ou benzo[c]pyrylium ou isochromylium 414
Benzothiazole 507, 508, 510, S : 522, C : 556
Benzothiophène, benzo[b]thiophène ou thiaphène 329, 330, 331, 332, S : 343, C : 377, N : 405
3,4-Benzothiophène ou benzo[c]thiophène ou isobenzothiophène 329, 330, 332, S : 349, C : 383
Benzoxazole 507, 509, 510, S : 521, C : 556, N : 565
 Benzoyl(-)-ecgonine 773
 Bergaptène 504
Bergel 581
 Béribéri 573
Bernhauer 201
Berntsen (synthèse de) 429
 Bétaïne de pyridinium 281
 Bibiverdine 157

- Bibliographie 819
- *Biginelli* (synthèse de) 592
- Bilirubine 157
- Bilirubine IX α 177
- Bilirubinoïdes 177
- Biliverdine 177
- Bioluminescents (composés) 639
- Biocytine 210
- Bios 209
- Biotine 209, 565
- Biotinyllysine 210
- 3',2-bipyrydile 737
- *Bischler* (synthèse de) 338, 600
- *Bischker-Napieralski* (synthèse de) 426
- Bléomycines A₂ et B₂ 634
- *Blicke-Pachter* (synthèse de) 648
- *Blümlein-Levy* (synthèse de) 511
- *Braun* (von-) (réactions de) 283
- *Bredereck* (synthèses de) 513, 590
- Brillant indigo B, et 2B, 404
- 1-bromocodéinone 751
- 2-bromoergocryptine 764
- Bromure de pyridinium perbromure 247

– Brucine 799
 – Bufadiénolides 327
 – Bufoténine 795
 – Buténolides 201
 – γ -butyrolactone 109
 γ -butyrolactones 107
 BVDU (voir trifluridine) 723

C

Caféine 656, 658, 789
 C-alcaloïde 799
 Camps (synthèse de) 423
 Candicine 810
 Cannabichromène 505
 Cannabidiol 505
 Cannabigérol 505
 Cannabinoïde 504
 Cantharidine 208
 Caracurine 799
 Carbamylphosphate 713
 1-carbapénème 80
 Carbapénèmes 79
Carbazole 329, 330, 331, 332, S : **350**, C : **384**,
 N : **404**
 Carbhémoglobine 165
 Carbitols 43
 Carbonylation (réaction de -, catalysée par le pal-
 ladium) 27, 545, 628
 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) 528
 Carbonyl-hémoglobine 165
 Carbostyriles (voir 2-quinolone)
 2-carboxy-2,3-dihydroindole-5,6-quinone 402
 Carboxy AIR 711
 Carboxybiotinylenzyme 211
 Cardénolides 327
 Carotènes 182
 Catéchines 506
 Catécholamines 396
 Catéchols 506
 Cathéduline-2 811
 Céfaclor 88
 Céfalotine 88
 Céfamandole 88
 Céfazoline 88
 Céfoxitine 88
 Cellulose 325
 Céphalosporines 79, 88, 91
 Céphème 80
 Céramides 311
 2-céto-3-désoxyarabinoheptulose-7-phos-
 phate 391
 α -cétoglutarate 303, 566
Chain et Florey 79
 Chaîne respiratoire 178
 Chalcone 409
 Chanoclavine-I 761
 Chanoclavine-II 761
Chargaff (règles de) 705
Chichibabine ou Tchichibabine (réaction de) 257,
 454, 485, 533, 553, 612, 624, 630, 661, 670
 Chlorine e 183
 Chlorines 167
 Chlorophylle a 192
 Chlorophylles 182
 Chlorophylles c 184
 Chlorophyllide a 192
 Chlorophyllides a et b 183
 Chlorophyllines a et b 183
 Chloroquine 770
 Cholestérol 56
 Chorismate 391, 500
Chrom-2-ène ou 4H-chromène 412, 414, 473, S :
436
Chrom-3-ène ou 2H-chromène 412, 414, 473, S :
434
Chroman-4-one 412, 414, S : **446**
Chromane 412, 414, S : **433**, C : **445**
Chromone ou 4H-1-benzopyran-2-one (voir aussi
Flavone) 412, 413, 414, S : **441**, C : **473**, N : **489**
 Chromoprotéines hématiniques 161
 Chromylium 414
 Chrysine 496
Chu 787
 Chymotrypsinogène 568
 Cinchonamine 767
 Cinchonidine 767
 Cinchonine 767
Cinnoline 586, 587, S : **601**, C : **629**, N : **638**
 Cladribine 724
Claisen (synthèse de) 353
 Clavine 760
 Cloxacillines 87
 Cobalamine 194
 Cobaloxime 196
 Cocaine 773, 776
 Cocarboxylase ou thiamine pyrophosphate (TPP)
 573
 Codéine 747
 Codon 698, 709
 Codorphone 755
 Coenzyme A 704
 – B₁₂ 196
 – de carboxylation (voir biotine)

- FAD et FADH₂ 691
 - FH₄ 311, 684
 - NAD⁺ et NADH 291
 - phosphate de pyridoxal 300
 - thiamine pyrophosphate 573
 - Collagène 568
 - Collidine 220
 - Colorants floraux 489
 - Colorants naturels 402
 - Combes (synthèse de) 415
 - Complexe B 300
 - Complexe multienzymatique 211
 - Conhydrine 743
 - γ-conicéine 743
 - Coniine 743
 - Conrad-Limpach (synthèse de) 416
 - Convicine 633, 808
 - Cook-Heilbronn (synthèse de) 518
 - Coproporphyrines I et III 160
 - Coproporphyrinogène III 170
 - Coque du Levant 61
 - Cordycépine 679
 - Corey (synthèse de) 37
 - Corrine 158
 - Coryamytine 61
 - Coumarine** 412, 413, 414, S : 437, C : 479, N : 503
 - Couplage oxydatif 22
 - Cram 828
 - Crick 708
 - Cross-coupling 23
 - Cruorines 161
 - Cryptopyrrole 166
 - C-toxiférine 799
 - CTP (voir cytidine-5'-triphosphate)
 - Curares 799
 - Cutines 59
 - Cyanocobalamine ou vitamine B₁₂ 193
 - Cyclizine 571
 - Cycloadditions 1,3-dipolaires** 28
 - Cyclonucléoside 724
 - Cyproheptadine 571
 - Cystéine 308
 - Cytarabine 724
 - Cytidine (C) 700
 - Cytidine-5'-monophosphate (C ou CMP, ou acide 5'-cytidylique) 703
 - Cytidine-5'-triphosphate ou CTP 704
 - Cytisine 806
 - Cytochromes 161
 - Cytochrome de type P₄₅₀ 52, 181, 203
 - Cytochromes de types a, b, c 177
 - Cytokinine 399, 678
 - Cytosine 587, 700
- ## D
- DAHPh (voir 2-céto-3-désoxyarabinoheptulosonate-7-phosphate) 391
 - DD carboxypeptisation 82
 - Darzens (réaction de) 37
 - Décoyinine 679
 - Déhydrofuropélagones 203
 - Delphinidine 490
 - 4-déoxypyridoxine 314
 - 10-désacétylbaccatine III 76
 - Désaldolisation de la sérine 310
 - Déséripidine 782
 - Désoxyadénosine (dA) 700
 - Désoxyadénosine-5'-monophosphate A, dA, dAMP ou acide 5'-désoxyadénylique 703
 - Désoxycytidine (dC) 700
 - Désoxycytidine-5'-monophosphate (C, dC, dCMP ou acide 5'-désoxycytidylique) 703
 - Désoxyéritadénine 788
 - Désoxyguanosine (dG) 700
 - Désoxyguanosine-3'-monophosphate 703
 - Désoxyguanosine-5'-monophosphate (G, GMP, ou acide 5'-guanylique) 703
 - Désoxyhémoglobine 163
 - Désoxynupharidine 807
 - Désoxyribonucléoside 700
 - β-2-désoxyribose 699
 - Désoxythymidine (dT) 700
 - Désoxythymidine-5'-monophosphate (T, dT ou dTMP) 703
 - Désoxyuridine-5'-monophosphate (dUMP ou acide 5'-désoxyuridylique) 703
 - Desthiobiotine 212
 - Déthiobiotine 212
 - Déthiophénation du benzène 140
 - Deutéroporphyrine IX 175
 - Dewar 827
 - Diacétone(-)-sorbitose 206
 - Diacétyldeutérohème 175
 - Diacétyldeutéroporphyrine 175
 - 1,3-dialkylimidazolium (sels de) 528
 - Diazabenzvalène 626
 - Diazines** 585
 - Dibenzofurane** 329, 330, 332, S : 351, C : 384
 - Dibenzothiophène** 329, 330, 332, S : 351, C : 384
 - 2,3-dicétogulonolactone 204
 - Dicloxacilline 87

Diglyme 43
 DHF ou FH₂ (voir acide folique)
 2,3-Dihydrobenzofurane 332
 2,3-Dihydrobenzothiophène 332
 Dihydrobioptérine 684
 7,8-dihydrobioptérine 681
 Dihydroergosine 761
 Dihydroflavonols 492, 494, 495
 2,3-Dihydroindole 332
 Dihydrotoxiférine 799
 3,4-dihydroxyphénylalanine(ou L-DOPA) 205, 401, 402
 Dihydrouridine (D) 701
Dilthey (synthèse de) 233
 4-diméthylaminopyridine (DMAP) 249
 Diméthylmercure 200
 2,5-dioxopipérazines 599
 Dioxyline 757
 Diphenhydramine 571
 Dipolarophiles 30
 Dipoles-1,3 29
 Dipyrrométhène 124
 Dipyrrolyméthane 123, 171
 Dipyrrolyméthènes 171
 Disaccharides 323
 Divicine 808, 809
d-norpseudoéphédrine 811
Doebner et von Miller (synthèse de) 417
Doering 767
 Doigt de zinc 568
 Dompéridone 565
 Dopamine 305, 395, 810
 Dopaquinone 402
 DPG (voir acide diphosphorylglycérique)163
Du Vignaud 828

E

(-)-ecgonine 773
 Échimidine 803
 Échinatine 803
 Échinomycine 635, 636
 Eicosanoïdes 326
Elbs (réaction de) 617
 Ellipticine 798
 Élymoclavine 761, 765
 Éméline 798
 Endorphines 756
 Énol-1-*o*-carboxyphénylamino-1-désoxyribose phosphate 393
 Enzymes héminiques 161
 Éphédrine 811

Épinephrine 395, 810
 Épisulsure (voir thiirane)
 Époxydation de *Sharpless* 36
 Époxyde (voir oxirane)
 Époxyqualène 56
 Ergine 761
 Ergocornine 764
 Ergocryptine 764
 Ergoline 759
 Ergonovine 761, 764
 Ergosine 761
 Ergosinine 761
 Ergot du seigle (alcaloïdes de l') 759
Ehrlich (test d')125
 Érythrose-4-phosphate 391
Eschenmoser (sel d')143, 201, 364
 Éthanolamine 305
 5-éthoxy-4-méthyl-1,3-oxazole 313
 Éthyl cellosolve 43
 Éthylmorphine 754
 Éthylpyridoxal 314
 Eucaïne A 780
 Excitons 186

F

Facteur extrinsèque 196
 Facteur intrinsèque 196
 FAD et FADH₂ (coenzymes) 691
Feist-Benary (synthèse de) 101
 Fentanyl 755
Fenton (réaction de) 18, 666
 Ferriprotoporphyrine 162
 Ferroprotoporphyrine 162
 FH₄ (coenzyme, voir acide folique)
Fischer (synthèses de)158, 174, 333, 344, 350, 399
Fischer (convention de) 318
Fischer-Kiliani (synthèse de) 323
 Flavanediols 495
 Flavanoles 495, 506
 2*H*-flavènes 473
 4*H*-flavènes 473
 Flavine, isoalloxazine ou isalloxazine 641, 651
 Flavine mononucléotide 691
Flavone 412, 413, 414, S : 441, C : 473, N : 495
 Flavonoïdes 489
 Flavonoles 490, 492, 495
 Flavoprotéine 692
 Flavylium (voir ion benzopyrylium)
 Fluorescéine 488
 5-fluorocytosine 634

5-fluorodésoxyuridylate ou FdUMP 688
 5-fluorouracile 634
 Formes réactives de l'oxygène (FRO) 499
 Fosfomycine 60
Frankland-Kolbe (synthèse de) 592
Fraser-Reid (synthèse de) 787
Friedlander (synthèse de) 419, 424
Friedrich 828
 FRO (voir formes réactives de l'oxygène)
Fuchs 752
 Fucocoumarines 404, 405
Fukuyama (réaction de) 371
Funk 828
Furane 93, 94, 96, 97, S : **98, 100**, C : **111, 128**,
 N : **201**
 Furanéol 202
 Furanoses 315
 Furanosesquiterpène 209
 Furfural 100
 Furocoumarines 504

G

Gabriel-Isay (synthèse de) 646
 Ganciclovir 723
Gates (synthèse de) 748
 GDP (voir guanosine-5'-diphosphate)
 Génines 327
 Gentisine 504
 Géranol 56
 Gibbérellines 399
 Globine 161, 565
 α -D-glucofuranose 316
 β -D-glucofuranose 316
 α -D-glucopyranose 316
 β -D-glucopyranose 316
 α -D-glucose 316
 β -D-glucose 316
 Glutamate 303
Goldschmied 827
Gomberg (réaction de) 134
 Gramine 794
Grandberg (synthèse de) 335
 Granisétron 565
 Griséofulvine 407
 Groupe prosthétique 161
 Guanine 641, 699
 Guanosine (G) 700
 Guanosine-5'-diphosphate (GDP) 704
 Guanosine-5'-monophosphate (G, GMP, ou acide
 5'-guanylique) 703
Guareschi (synthèse de) 223

Guvacine 742
 Guvacoline 742
 Gyromitrine 796

H

Hamilton (théorie d') 693
Hanessian (synthèse d') 787
Hantzsch (synthèses de) 103, 221, 232, 511
Hantzsch-Widman (règles de nomenclature de) 1,
 3
Harris (synthèse de) 214
Harris et Folkers 828
Haworth (représentation des sucres cycliques)
 318
Heck (réaction de -, catalysée par le palladium)
 21, 362, 535, 545, 616, 628
Hegedus (synthèse d') 340
Hegnauer (classification de) 732
 Héliosupine 803
 Hélotridine 802
 Hélotrine 803
 Hématine 162
 Hématoporphyrine 175
 Hème 162
 Hémimine 162, 174
 Hémochromes 165
 Hémochromogènes 165
 Hémoglobine 161
 Hémopyrrole 166
 Héroïne 756
 Hétérocéphèmes 91
 Hétérocycle (définition) 1
 Hétéropolysaccharides 325
 Hétérosides 323
 5-HIAA (voir acide hydroxyindolacétique)
Hinsberg (réaction de) 98
 Histamine 305, 396, 570
 Histidine distale 163, 565
 Histidine proximale 163, 562
 Histoire de la chimie hétérocyclique 827
 Histone 565, 698
Hodgkin (structure de la vitamine B12) 201
Hofmann (méthylation d') 283
Hofmann-Löffler (réaction de) 110
 Holosides 323
 Homogentisate. 500
 Homopolysaccharides 325
Hoogsteen (paires de bases de) 708
 Hordénine 810
Hörlein 828
 Hormone juvénile du sphinx 62

5-HT (voir sérotonine)
 5-HTOL (voir 5-hydroxytryptophol)
 Hydantoïne 390, 565, 593
 Hydrazide isonicotinique 315
 4a-hydroperoxyde 695
 Hydroperoxyde flavinique 695
p-hydroxycinnamylSCoA 494
 4-hydroxy-3,4-dihydroptéridine 668
 5-hydroxy-N, N-diméthyltryptamine 795
 3-hydroxyanthranilate 299
 2-hydroxyéthyl-TPP 578, 579
 3-Hydroxyindole 332
 Hydroxyisoquinoléines 469
 3-hydroxykynurénine 299
 Hydroxyproline 153
 4-Hydroxypyridine 220
 Hydroxypyridine 220
 Hydroxyquinoléines 469
 5-hydroxytryptamine 795
 5-hydroxytryptophol 397
 Hyénanchine 61
 Hygrine 733
 Hyoscine 772
 Hyoscyamine 59, 771
 Hypoxanthine 641

I

Iloxuridine 723
Imidazole 507, 508, 509, 510, S : **511, 513**, C : **524**, N : **565**
 Imidazole acétol phosphate 566
 Imidazole glycérol phosphate 568
 Imidazole-2,4(3*H*,5*H*)-dione (voir hydantoïne)
 Imidazolidine-2,4-dione (voir hydantoïne)
 IMP (voir inosine 5'-monophosphate)
 Indicane 402
 Indigo 372, 402
 Indigosol O 403
Indole ou 1*H*-Indole 329, 330, 331, 332, S : **333**, C : **354**, N : **387**
 Indolin-2,3-dione (voir isatine)
 Indolin-3-one (voir indoxyle)
 Indolin-2-one (voir oxindole)
 Indole-3-glycérol phosphate 393
 3*H*-Indolénine 332
 Indoline 332, 373
 Indophénine 140, 143
Indoxyle 329, 330, 332, S : **352**, C : **375**
 Inhibiteurs Kcat, suicides 92, 688
 Inosine (I) 701
 Inosine 5'-monophosphate (IMP) 709

Intégerimine 802
 Intermédine 803
 Iododésoxycytidine 634, 723
 4-ipoméanol 209
 Isalloxazine (voir isoalloxazine)
Isatine 143, 330, 332, S : **333**, C : **376**
Isoalloxazine 639, 640, 641, S : **651**, N : **691**
Isobenzofurane (ou benzo[*c*]furane ou 3,4-benzofurane) 330, 332, S : **348**, C : **383**
Isobenzothiophène (benzo[*c*]thiophène ou 3,4-benzothiophène) 329, 330, 332, S : **349**, C : **383**
Isochromane 412, 414, S : **445**
 Isochromène ou 1*H*-2-benzopyrane 414
 Isocoumarine ou 1*H*-2-benzopyran-1-one 414
 Isoflavone 441, 445, 492, 495
 Isoflavonoïdes 489
Isoindole 329, 330, 332, 404, S : **346**, C : **383**
 1*H*-isoindole 382
 2*H*-isoindole 382
 Isoniazide 315
 Isonicotinoylhydrazine 292
 Isopelletiérine 745
 Isopilocarpine 808
 Isoptérine 641
Isoquinoléine 411, 412, 414, S : **425**, C : **449, 467**
Isoquinoléinium (sels d') 464, C : **450, 463**
Isoquinolone, 413, C : **469**
 Isouramil 633, 808
 Isoxanthoptérine 680
 IUPAC (règles de nomenclature de I') 14
 Ivermectine 328

J

Jacobine 802
Jacobson (synthèse de) 522
 Jacozine 802
Japp-Klingemann (réaction de) 398

K

Kametani (synthèse de) 783
Karrer (synthèse de) 502, 828
Koerner 827
Knorr (synthèse de) 104, 416
Koenigs 827
Kögl 828
Kornfeld (synthèse de) 762
Kostanecki-Robinson (synthèse de) 442
Kumada (méthode de) 24, 117, 136, 149

Kühling (méthode de) 651
kynuréninase 299

L

β -lactame (voir azétidin-2-one)
 γ -lactames (voir pyrrolidin-2-one ou 2-pyrrolidone)
 β -lactones (voir oxétan-2-one)
2-(lact-2-yl)-thiamine 576
Ladenburg (synthèse de) 743
Lansoprazole 565
Larock (méthode de) 340
Lasiocarpine 803
Lathyrine 635
Lathyrisme 568
L-DOPA (ou 3,4-dihydroxyphénylalanine) 205, 401, 402
Leimgruber-Batcho (synthèse de) 336
Lehn 828
Lépidine 466
Lergotrile 764
Leucoptérine 675, 677, 680
Leucoriboflavine 691
Leucotriène A4 58
Leucotriène LTA4 59
Leu-enképhaline 756
Leurocristine 797
Leurosine 797
Lexique (termes pharmacologiques) 823
histidinol phosphate 566
Liaisons C-P, C-N (réactions catalysées par le palladium) 27
Limonène 57
Limpricht 827
LSD (lysergic acid diéthylamide) 765
LTA₄ (leucotriène) 58
Lumazine 641, 674, 680
Lumichrome 691
Lumiflavine 691
Lupanine 806
Lutidine 220
Lycopsamine 803
Lysergaldéhyde 765
Lysergol 761
Lysidine (L) 701

M

Malaria 769
Madelung (synthèse de) 337
Maléimides 167

Malvidine 491
mARN 698
Marckwald (synthèse de) 514
Martin (synthèse de) 787
Maxicaïne 780
Mécanisme PPC (Proton-Proton-Covalence) 693
Méfloquine 770
Mélanine 683, 400
Mélatonine 399
Menthofurane 203
Mépéridine 755
Mercaptoéthylamine 305
Mescaline 810
Mésocuscohygrine 733
Métacycloprodigiosine 156
Met-enképhaline 756
Méthadone 755
Méthémoglobine 163
Méthotrexate 689
Méthyl cellosolve 42
1-méthyladénosine (m¹A) 701
Méthylcobalamine 199
3-méthylcytidine (m³C) 701
Méthyl-D-glucopyranoside 322
Méthyl-D-glucoside 322
Méthylergonovine 764
Méthylisopelletiérine 745
Méthylmercurique (ion) 200
Méticillines 87
Métmyoglobine 163
Meyer 827
***Minisci* (réactions radicalaires de)** 16, 270, 456, 534, 556, 619, 667
Minoxidil 634
Mitomycines A, B et C 62
Mitsunobu (réactif de) 40, 70
Monastral Fast Blue BS 384
Monobactames 79
Monod (principe d'allostérie) 163
Monoxygénases flaviniques 694
Monoterpènes 57
Mori et Ban (méthode de) 340
Morphine 747
Morpholinoamidure de sodium 381
Moxazocine 755
Muscarine 796
Muscazone 797
Muscimol 797
Mutarotation des sucres 316
Myéline 311
Myodesmone 209
Myoglobine 161, 162

Myoporones 209

Myrcène 56

N

N, *N*-diméthyltryptamine 795*N*¹⁰-formyl-THF 686*N*₁-5'-phosphoribosyl-AMP 566*N*₁-5'-phosphoribosylformimino-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide 566*N*², *N*²-diméthylguanosine (m²G) 701*N*⁴-acétylcytidine (ac⁴C) 701*N*⁵, *N*¹⁰-formimino-THF (ou FH₄) 686*N*⁵, *N*¹⁰-méthènyl-THF (ou FH₄) 686*N*⁵, *N*¹⁰-méthylène-THF (ou FH₄) 311, 686*N*⁵, *N*¹⁰-méthylène-THF (ou FH₄) 686*N*⁵-formyl-THF (ou FH₄) 686*N*⁵-méthyl-THF(ou FH₄) 199, 686*N*⁶-isopentényladénosine (i⁶A) 701*N*⁷-méthylguanosine (m⁷G) 701*N*-acétylsphingosines 311

NADH-ubiquinone réductase 178

NADPH -NAD⁺(voir nicotinamide adénine dinucléotide)*N*-alkylimidazolium 527*N*-alkylpyridinium 245

Naloxone 755

Narcotine 747

Naryngénine 494

Nécines 802

Negishi (réaction de) 24, 117, 136, 260, 562*Nenitzescu* (réaction de) 339*N*-formyl AICAR 711*N*-formyl GAR 711*N*-formyl-GAM 711*N*-formylglycinamide ribonucléotide 711*N*-formylkynurénine 299, 393

Ngaione 209

Nicergoline 766

Nicotelline 739

Nicotinamide adénine dinucléotide (NADH-NAD⁺) 291

Nicotinamide 290

Nicotinate mononucléotide (ou NMN) 291, 393

Nicotine 736

Niementowski (*von*)-(synthèse de) 424, 600

NIH (déplacement) 682

Nitrofurazone 131

Nitrofuroxime 131

N-méthylconiine 743*N*-méthylpyrrolidine 733*N*-méthyltropène 777*N*-nitrosonornicotine 740

Nocardicines 79, 80

Nœud histidino-déhydrohydroxymérodesmosine 568

Nomenclature 1

« a » nomenclature 1, 13

Nomenclature de remplacement 1, 13

Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale 1, 14

Noradrénaline 205, 810

Norépinephrine 396, 810

Norlaudanoline III 758

Nornicotine 737, 740

Novocaïne 780

Noyori (méthode de) 775

Nucléocidine 679

Nucléosides 697, 698**Nucléotides** 697, 702

O

Oléandomycine 60

Oligosaccharides 323

Olivetol 505

Ombelliférone 504

Oméprazole 565

Opium 746

Oppolzer (synthèse de) 763

Opsopyrrole 166

Ormojanine 807

Ormosanine 807

Oscine 772

Overman (synthèse d') 752

1-oxacéphème 80

Oxacilline 87

Oxaloacétate 303

Oxatomide 571

1,3-oxazole 507, 508, 510, S : **511, 516**, C : **537**, N : **564****Oxétan-2-one (β-lactone, ou propiolactone)** 65, S : **67**, C : **73****Oxétane** 65, 66, S : **67**, C : **71**, N : **76****Oxindole (ou indolin-2-one)** 329, 330, 332, S : **352**, C : **375****Oxirane (époxyde ou oxyde d'éthylène)** 33, 34, S : **35**, C : **41**, N : **52**

Oxybiotine 212

Oxybutyne 780

Oxychlororaphine 809

Oxyde d'éthylène (voir oxirane)

Oxyhémoglobine 163, 165

Oxyphlorine 177

P

- Paal* (réaction de) 98
Paal-Knorr (réaction de) 98
 PABA (voir acide *p*-aminobenzoïque)
Pachter (réaction de) 648
Palladium (réactions catalysées par le) 19
 Pamaquine 770
 Papavérine 747, 752
Parker (synthèse de) 752
Paterno-Büchi (synthèse de) 68
 PBG (voir porphobilinogène)
 PBP (voir penicillin binding proteins) 83
 PCU (voir phénylcétonurie)
Pearlman (synthèse de) 787
Pechmann (von-)(synthèse de) 437
Pedersen 828
 Pélargonidine 496
 Pellagre 290
Pelletier et Caventou 745, 828
 Pelletièreine 745
 Péname 80
 Pénème 80, 91
 Pénicilline 87
 penicillin binding proteins (PBP) 83
 Pénicillines 79
 Pénicilline N 79, 85
 Pénicilline V 89
 Pentaméthylène sulfure (ou thiane) 220
 Pentifylline 794
 Pentosanes 100
 Pentostatine 724
 Pentoxifylline 794
 5-*n*pentylrésorcinol 504
 Péonidine 491
 Périlla-cétone 209
 Périmidine 587
Pfitzinger (synthèse de) 376, 420
 PFP (voir protéines fixant la pénicilline)
 PGA (voir acide folique)
 Phaeophorbide a 192
 Phaeophorbides a et b 183
Phénanthridine 411, 413, 414, S : 431, C : 484
 Phénazine 587
 Phenbenzamine 571
 Phéniramine 571
 Phénobarbital 589
 Phénylalanine-3,4-quinone 402
 Phénylcétonurie 402, 682
 Phénylglyoxylate (ion) 575
 Phéromones 156
 Phlorines 167
 Phloroglucinol 492
 Phomopsines A et B 805
 Phosphate de pyridoxal (ou PLP) 299, 300
 Phosphopantéthéine 704
 5-phosphoribosyl-a-pyrophosphate (ou PRPP)
 391, 566
 Phosphoribosylamine (ou PRA) 711
 Phosphorylation oxydative 177
 Phosphosphingolipide 311
 Photosynthèse 185
Phthalazine 586, 587, S : 600, C : 628
 Phycobiliprotéines 187
 Phycobilisomes 187
 Phycocyanobiline 187
 Phycoérythrobiline 187
 Phylloporphyrine 183
 Phyllopyrrole 166
 Phytol phaeophorbides a ou b 183
 3-phytyltoluquinol 502
 Picoline 220
 3-picoline 291
 2-, et 4-picolines 262
Pictet et Gams (synthèse de) 427
Pictet-Spengler (synthèse de) 427
 Pilocarpine 808
Pinner (méthode de) 588
Pipérazine 592, S : 599
Pipéridine 220, S : 268, C : 282, N : 736
 Pipériténol 203
 Piribédil 634
 3,4et 2,3-piridynes 257
Pirrung (synthèse de) 407
 Platinécine 802
 PLP (voir phosphate de pyridoxal)
p-menthane 505
Polonovski-Boon (méthode de) 648
 poly-*N*-vinylcarbazole 386
 Polysaccharides 323
Pomeranz-Fritsch (synthèse de) 425
 Porphine 157, 158
 Porphobilinogène 169
 Porphyrines 157, 158
 Pourpre impériale 404
 PRA (voir phosphoribosylamine)
Prélog (règle de) 296, 579
 Préphénate 500
Prileschajew (réaction de) 35
 Principe de coopérativité 163
 Proanthocyanidol 506
 Proanthocyanidols 490, 492
 Procaine 780
 Prodigiosines 156

- Brotzu* 79
 Proline 153
 Propiolactone (voir oxétan-2-one)
 Prostaglandines F 58
 Protamine 698
 Protéines fixant la pénicilline (ou PFP) 83
 Protoalcaloïdes 732
 Protohématine 162
 Protohème 162
 Protohème 162
 Protoporphyrine ferreuse 162
 Protoporphyrine IX 160
 Protoporphyrines IX 170
 Protoporphyrinogène IX 170
 Proxorphan 755
 Proxyphylline 794
 PRPP (voir 5-phosphoribosyl-a-pyrophosphate)
 Pseudoalcaloïdes 732
 Pseudopelletiérine 745
 Pseudotropanol 770
 Pseudotropine 770
 Pseudouridine (y) 701
 Pseudoyohimbine 782
 Psicofuranine 679
 Psilocine 795
 Psilocybine 795
 Psoralène 504
 Ptéridine 648, 680
Ptéridine 608, 639, 640, 641, S : **646**, C : **668**, N : **680**
 Ptérine 641, 680
 Pulécol 203
 Pulégone 203
 9*H*-Purine 641
Purine 608, 639, 640, 641, S : **642**, C : **652**, N : **677, 788**
 Puromycine 679
 Purone 665
 Pyocyanine 809
Pyran-2-one (ou α -pyrone) 217, S : **234**
Pyran-4-ones (ou γ -pyrone) 217, S : **236**
Pyranes 217, 219, S : **237**, N : **315**
 2*H*-pyrane 237, 284
 4*H*-pyrane 220, 238, 284
 Pyranoses 315
Pyrazine 585, 586, 587, S : **597**, C : **621**, 628, N : **635**
Pyrazinone S : **597**
Pyridazine 585, 586, 587, S : **595**, C : **621**, N : **638**
Pyridazinone S : **595**
Pyridine 217, 218, 219, 220, S : **221**, C : **241**, **244**, N : **290, 736**
Pyridinium (sels de) 218, 219, 220, S : **244**, C : **243, 245, 279**
 (1-pyrrolidinyl)-pyridine (PPY) 249
 Pyridine de Dewar 272
Pyridine N-oxyde 219, 220, S : **249**, C : **273**
 2-pyridinol (voir 2-pyridone)
 4-pyridinol (voir 4-pyridone)
3-pyridinol (ou 3-hydroxypyridine) 220, S : **230**
2-Pyridone (ou pyridin-2(1*H*)-one) 220, S : **229**
4-Pyridone (ou pyridin-4(1*H*)-one) 220, S : **220**
 Pyridoxal 300, 313
 Pyridoxamine 300, 314
 Pyridoxine 300, 313, 548
 Pyriméthamine 634
Pyrimidine 585, 586, 587, S : **588**, C : **602**, N : **633**
Pyrimidones 585, S : **588**
 α -pyrone ou pyran-2-one 217, S : **234**
 γ -pyrone ou pyran-4-one 217, S : **236**
 Pyronine G 488
 Pyrophosphate de thiamine (ou TPP) 573
 5-pyrophosphoribosyl-1-pyrophosphate (ou PRPP) 699
Pyrrole 93, 94, 95, 97, S : **98, 103**, C : **111, 114**, N : **152**
 Pyrrole de *Knorr* 104
2-pyrrolidone (pyrrolidin-2-one ou γ -lactame) 94, 97, S : **111, 128**
Pyrrolidine ou tétrahydropyrrole 94, 97, S : **110, 127**, N : **733**
 2*H*-pyrrolium (ion) 119
 3*H*-pyrrolium (ion) 119
Pyrrolizidine 801
Pyrylium (ion) 217, 219, 220, S : **232**, C : **243, 284**

Q

- Quinaldine 466
 Quinamine 767
Quinazoline 586, 587, S : **600**, C : **627**, 628, N : **633**
 Quinine 770
Quinoléine 411, 412, 413, 414, S : **415**, C : **447, 459**, N : **488, 767**
Quinolénium (sels de) 413, 449, C : **463**
 Quinolinate 297
Quinolizidine 804
 2*H*-quinolizine 804
 4*H*-quinolizine 804
 9*aH*-quinolizine 804
 Quinolizinium (sels de) 804
2-quinolone (carbostyryle) 411, 413, 414, S : **422**, C : **469**

4-quinolone 411, 413, 414, S : **422**, C : **469**
 (±)-quinotoxine 768
Quinoxaline 586, 587, S : **602**, C : **628**, N : **635**

R

Rabe (synthèse de) 769
 Radical nucléophile 16
 Radicaux libres oxygénés (RLO) 499
Ramage (synthèse de) 763
Ramsey 827
 rARN 698
 Réactif de *Cornforth* 246
 Réactif de *Lawesson* 98
 Réactif de *Sarett ou Collins* 246
 Réarrangement de *Baker-Venkataraman* 441
 – *Beckmann* 521
 – *Chapman* 265
 – *Cope* 345
 – *Cornforth* 549
 – *Dimroth* 665
 – *Ladenburg* 271
 – *Wessley-Moser* 475
Rebek-Tai (synthèse de) 763
 Règle morphinique 753
Reissert (réaction de) 336, 464, 485
 Rescinnamine 782, 788
 Réserpine 757, 782
 Réticuline 758
 Rétrocondensation 303, 310
 Rétronécine 802
 Rétrorsine 802
 Rhodamine 6G 488
 Rhodoporphyrine 183
 Riboflavine 691
 β-D-ribose 699
 Ribothymidine 700
 Ribothymidine (T) 701
 Ricinine 740
 Ridelline 802
 RLO (voir radicaux libres oxygénés)
 Rosefurane 202
 Roténoïdes 490, 492
 Roténone 490, 492

S

Saccharine 565
 S-adénosylméthionine 689
 Salutaridine 758
 Salutaridinol-I 758

Salutaridinol-II 758
 SAM (voir S-adénosylméthionine)
Sandmeyer (synthèse de) 353
 Sapogénines 327
 Saxitoxine 800
Schaus et White (synthèse de) 787
Scheel 827
Schlenk (équilibre de) 45
Schmidt-Druey (synthèse de) 596
Schöllkopf (synthèse de) 516
Scoffone (méthode de) 394
 Scopine 774
 Scopolamine 60, 772, 776, 778
 Scopolétine 504
 Sécoergoline 760
 Semialdéhyde succinique 303
 Sénécionine 802
 Sénéciophylline 802
 Sérine 308
 Sérotonine (5-HT) 305, 395, 797
Sertürner, 827
 Sétoclavine 761
Sharpless (époxydation de) 36
Shaw (méthode de) 594
Shimidate (méthode de) 719
Simonis et von Pechmann (synthèse de) 444
Sir Robinson (synthèse de) 774
Skraup (synthèse de) 417
Smith (synthèse de) 502, 827
Sonogashira (réaction de) 26, 122, 149, 535, 545,
 562, 616, 627
 Spartéine 806
Späth et Bretschneider 827
 Spartioïdine 800
 Sphingomyéline 311
 Sphingosine 311
 Spirostanes 327
 Stachydrine 733
Stille (réaction de) 25, 149, 260, 370, 371, 535,
 545, 562, 616
Stille-Kelly (réaction de) 25, 370
Stork (synthèses de) 407, 787
Stork-Darling (synthèse de) 783
Strecker (synthèse de) 387
 Strychnine 799
 STX (voir tétródotoxine ou tarichatoxine) 800
 Subérines 59
 Substrat suicide 92
 Succino-AICAR 711
 Sulfaméthoxazole 690
 Sulfazécines 79
 Supidine 802

Supinine 803
Suzuki (réaction de) 26, 117, 136, 149, 260
 Sulfure d'éthylène (voir thiirane)
 Symphytine 803
 Syrius Light Blue 386

T

Tanins vrais 506
 Tannoïdes 506
 Tarichatoxine 633, 800
 tARN 698
 Taxol 76
 Taxotère (Docétaxel) 77
Taylor (synthèses de) 650, 741
Tener (synthèse de) 722
 α,α' -terthiényle 216
 Tétrabenzazine 757
 Tétrahydrobioptérine 396, 681
 Δ^1 -3,4-*trans*-tétrahydrocannabinol 504
Tétrahydrofurane 97, 138, S : 107
Tétrahydropyran 217, 220, S : 238, N : 315
 Tétrahydropyrole (voir pyrrolidine)
 3-tétraprényltoluquinol 502
 Tétrodotoxine (tarichatoxine ou TTX) 633, 800
 THC (voir tétrahydrocannabinol)
 Thébaine 747
 Thébénine 753
 Théobromine 656, 658, 789
 Théophylline 656, 658, 789
 THF (voir tétrahydrofurane)
 THF (acide tétrahydrofolique, voir acide folique)
 Thiamine-pyrophosphate (TPP) 573
 Thiane, (voir pentaméthylène sulfure)
 Thiaphtène 332
1,3-thiazole 507, 508, 509, 510, S : 511, 518, C : 537, N : 573
Thiétane 65, 66, 67, S : 69, C : 73, N : 78
 Thiéthylpérazine 571
 Thiinium (voir thiopyrylium)
Thiirane (épisulfure ou sulfure d'éthylène) 33, 34, 35, S : 38, C : 46, N : 62
 Thiochrome 582
 Thioester d'acide 3,5,7-trioxooctanoïque 493
 Thioester de l'acide 3,5-dioxohexanoïque 493
 Thioindigo 404
Thiophène 93, 95, 96, 97, S : 98, 106, C : 113, 138, N : 209
Thiopyran-2-one 218, 220, S : 240
Thiopyran-4-one 218, 220, S : 240
2H-Thiopyrane 218, 220, S : 240

4H-Thiopyrane 218, 220, S : 240
Thiopyrylium (sels de) 217, 219, 220, S : 239, C : 287, N : 315
 Thiorédoxine 715
Thiirane (épisulfure ou sulfure d'éthylène) 33, 34, 35, S : 38, C : 46, N : 62
 Thromboxanes 58, 326
 Thymine 587, 610, 700
Timmis (synthèse de) 647
 Tingitanine 635
 Tocol 497
 Tocophérols 497
 α -tocophéroxyle (radical) 499
Todd (synthèse de) 581
Todd et Bergel 827
 Toxicité du motif furanique 208
 TPP (voir thiamine pyrophosphate)
 Transamination 302
 Transseptisation (inhibition de la) 82
Traube (synthèses de) 643, 790
 Triacanthine 788
 Trifluridine (BVDU) 634, 723
 Trigonelline 790
 Trimébutine 780
 Triméthoprime 634, 689, 690
 Trisaccharides 323
 Tropacocaïne 774, 777
 Tropan-3-ol 770
 Tropane 770
 Tropanone 770
 Tropine 770
 ψ -tropine 770
 Tropinone 770
 Trypsinogène 568
 Tryptamine 366, 794
 Tryptophane 388
Tsuji-Trost (réaction de) 536
 TTX (voir térodotoxine)
 Tubocurare 799
 Tubocurarine 799
 Tutine 61
 Tyramine 810

U

Ullmann (Synthèse d') 429
 Uracile 587, 609, 700
 Uridine (U) 700
 Uridine-5'-monophosphate (U, UMP ou acide 5'-uridylique) 703
 Uroporphyrine 160
 Uroporphyrinogène III 169

Usaramine 802
Uskokovic (synthèse de) 769

V

Vicine 808
 Vidarabine 723
 Vinblastine 797, 798
 Vincalécoblastine 797
 Vincristine 798
 Vindoline 797
 Vitamine
 – B₁ 573
 – B₁₂ 193
 – B₂ 691
 – B₆ 300
 – C 204
 – E 497
 – H 209
 Vitamines du groupe B 290
 VLB (voir vincalécoblastine)

W

Watson et Crick (modèle de) 706
Wender (synthèse de) 787
Widman-Stoermer (synthèse de) 601
White (synthèse de) 787
 Willardiine 635
Willstätter 827
 Wooble pairs 708
Woodward (synthèses de) 89, 188, 201, 762, 767, 785
 Wyosine (Wyo) 701

X

9*H*-xanthèn-9-one 414
Xanthène 412, 413, 414, S : 447, C : 488
 9*H*-xanthène 414
 Xanthine 641, 656, 658, 788
 Xanthine-5'-monophosphate (XMP) 711
 Xanthone 414, 504
 Xanthophylles 182
 Xanthoptérine 680
 XMP (voir xanthine-5'-monophosphate)
Xanthyllium (sels de) S : 447, C : 487
 Xylulose-5-phosphate 577

Y

Yohimbane 782
 Yohimbine 781
 α-yohimbine 782
 β-yohimbine 782
 Yohimbinone 781
 Yohimbone 781

Z

Zalcitabine 723
 Zéatine 399
 Zidovudine 634, 721
Ziegler (synthèse de) 485

Cette page est laissée intentionnellement en blanc.

LOUIS - JEAN
avenue d'Embrun, 05003 GAP cedex
Tél. : 04.92.53.17.00
Dépôt légal : 22 - Janvier 2003
Imprimé en France