

## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

1-1- Relations structure-réactivité

1-2- Réactions en présence de nucléophiles

1-2-1- Généralités

1-2-2- Régiochimie

1-2-3- Stéréochimie

1-3- Préparation

1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

2-2- Réactivité

2-2-1- Cycles azotés

2-2-2- Cycles oxygénés

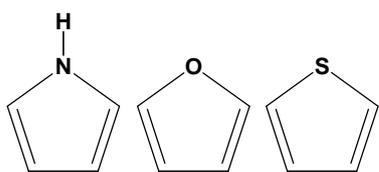
2-3- Préparation

2-4- Exemples d'intérêt biologique

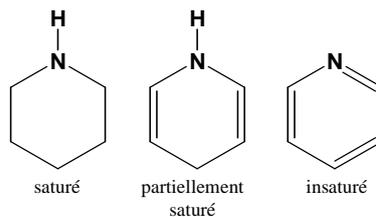
- **hétérocycles** → composés chimiques très importants
  - très variés et abondants à l'état naturel
  - place majeure dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques
  - un quart des publications de chimie organique
- Hétéroatomes les plus fréquents : **N, O, S**
- chimie complexe → très dépendante de la structure considérée

→ facteurs structuraux influençant la réactivité

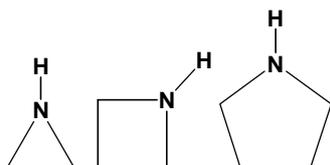
la nature des hétéroatomes



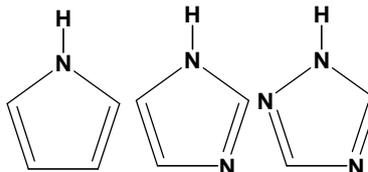
le degré de saturation du cycle



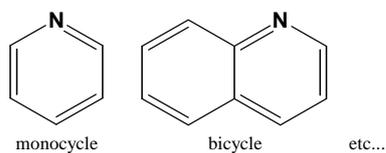
la taille du cycle



le nombre d'hétéroatomes



le nombre de cycles



➤ hétérocycle abordés

- nombre et nature des hétéroatomes = 1 ou 2 hétéroatomes (**N** et **O**)
- degré de saturation = saturé ou insaturé
- taille = 3 à 6 sommets
- nombre de cycles = 1 ou 2

# HETEROCYCLES SATURES

## INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

#### 1-1- Relations structure-réactivité

#### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

1-2-1- Généralités

1-2-2- Régiochimie

1-2-3- Stéréochimie

#### 1-3- Préparation

#### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

#### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

#### 2-2- Réactivité

2-2-1- Cycles azotés

2-2-2- Cycles oxygénés

#### 2-3- Préparation

#### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ cycles très réactifs

➔ forte contrainte angulaire

➔ tendance à s'ouvrir facilement

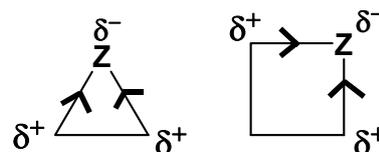
➔ cycles à 3 sommets plus contraints que cycles à 4 ➔ réactivité plus importante

➤ différence d'électronégativité

➔ liaisons carbone-hétéroatome (C—Z) polarisées

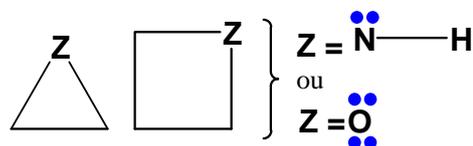
➔ C voisins de Z électroniquement appauvris

➔ sensibles à l'action des nucléophiles

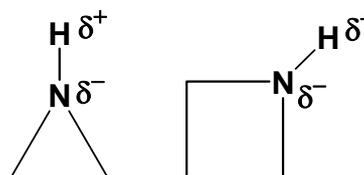


➤ Z possède au moins un doublet d'électrons libres

➔ propriétés de basicité et de nucléophilie



➤ cas des cycles azotés non substitués sur l'hétéroatome ➔ H a caractère acide ➔ arrachement en présence d'une base forte (NaH par exemple).



# HETEROCYCLES SATURES

## INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

#### 1-1- Relations structure-réactivité

#### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

##### 1-2-1- Généralités

##### 1-2-2- Régiochimie

##### 1-2-3- Stéréochimie

#### 1-3- Préparation

#### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

#### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

#### 2-2- Réactivité

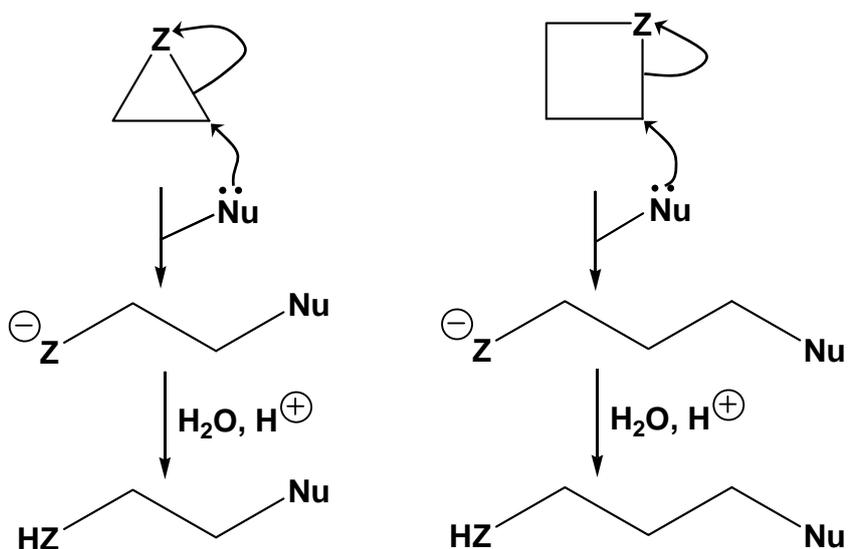
##### 2-2-1- Cycles azotés

##### 2-2-2- Cycles oxygénés

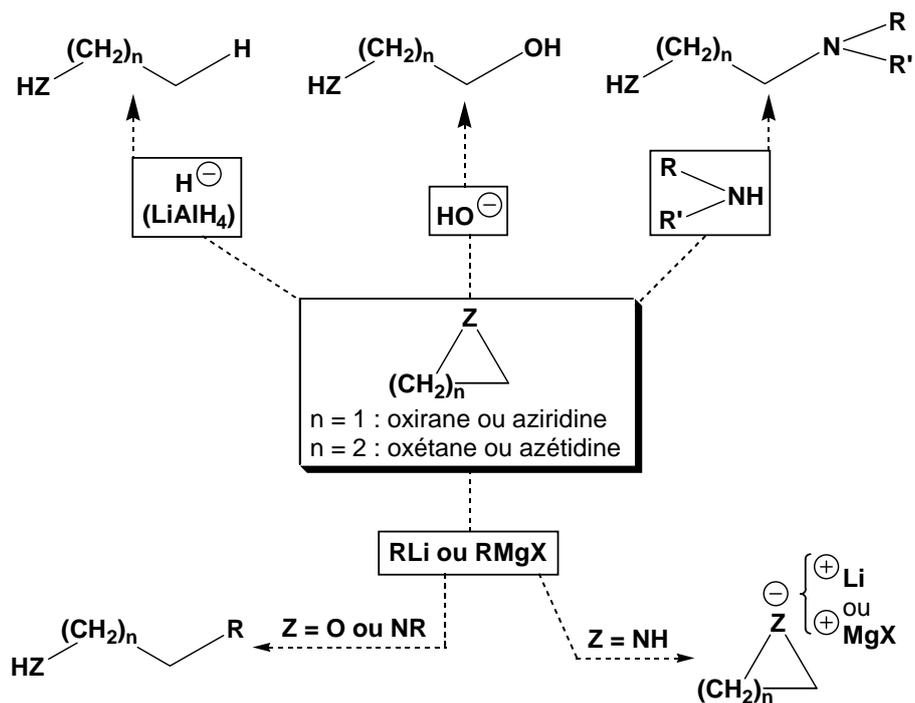
#### 2-3- Préparation

#### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ attaque de **Nu** → ouverture du cycle



➤ nombreux nucléophiles peuvent être utilisés



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

##### 1-1- Relations structure-réactivité

##### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

###### 1-2-1- Généralités

###### 1-2-2- Régiochimie

###### 1-2-3- Stéréochimie

##### 1-3- Préparation

##### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

##### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

##### 2-2- Réactivité

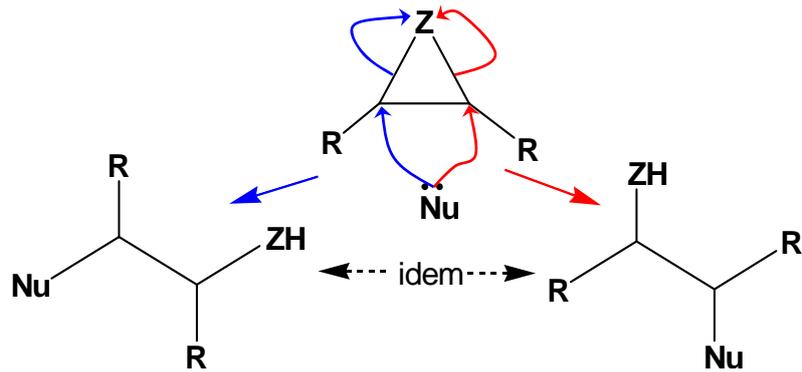
###### 2-2-1- Cycles azotés

###### 2-2-2- Cycles oxygénés

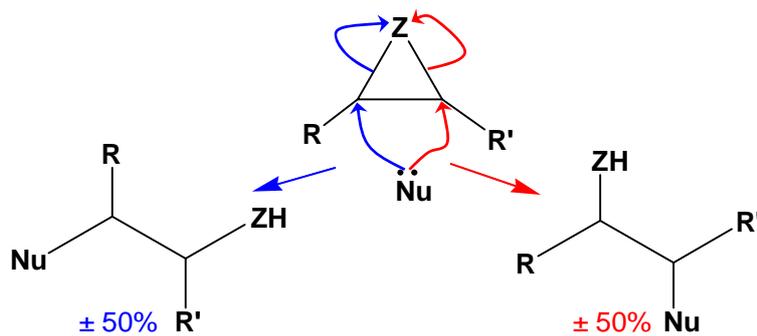
##### 2-3- Préparation

##### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

- cycle symétrique → addition sur l'un ou l'autre des **C** → même composé



- chacun des **C** mono substitué par alkyles différents → régiochimie faible et peu prévisible

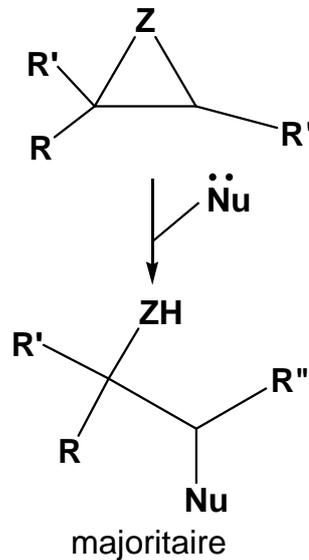
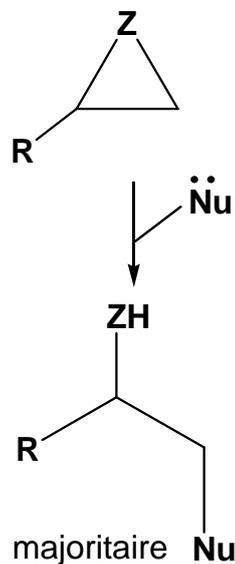


- cycle dissymétrique par le nombre de substituants présents sur chacun des **C**
- ➔ prédiction possible de la régiochimie → liée à l'absence ou la présence d'une catalyse acide

*Sans catalyse acide :*

- orientation de l'addition régie par effets stériques

➔ addition du **Nu** préférentiellement sur le **C** le moins encombré



Avec catalyse acide ( $H_2SO_4$  cat.) :

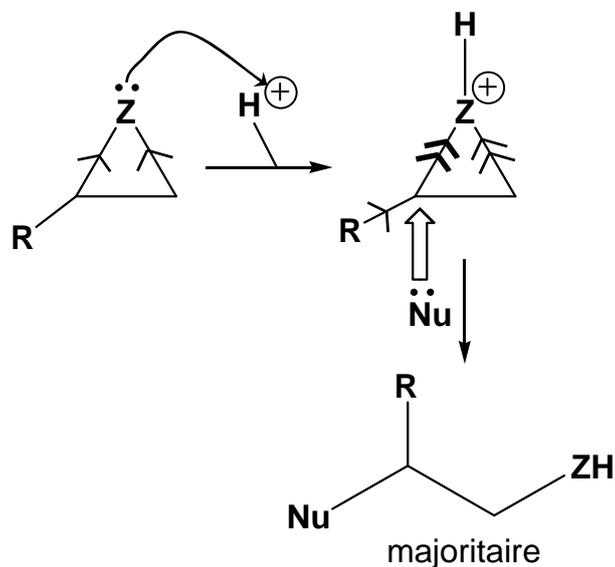
➤ **Z** protoné → deux phénomènes :

→ augmentation de la polarisation des liaisons **C—Z** → réactivité accrue

→ compensation électronique de la charge par **C** voisins

→ plus importante de la part du **C** ayant la plus grande densité électronique (**C** le plus substitué) → appauvrissement électronique → attaque du **Nu** favorisée

➤ régiochimie inversée par rapport aux réactions en absence de catalyse



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

##### 1-1- Relations structure-réactivité

##### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

###### 1-2-1- Généralités

###### 1-2-2- Régiochimie

###### 1-2-3- Stéréochimie

##### 1-3- Préparation

##### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

##### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

##### 2-2- Réactivité

###### 2-2-1- Cycles azotés

###### 2-2-2- Cycles oxygénés

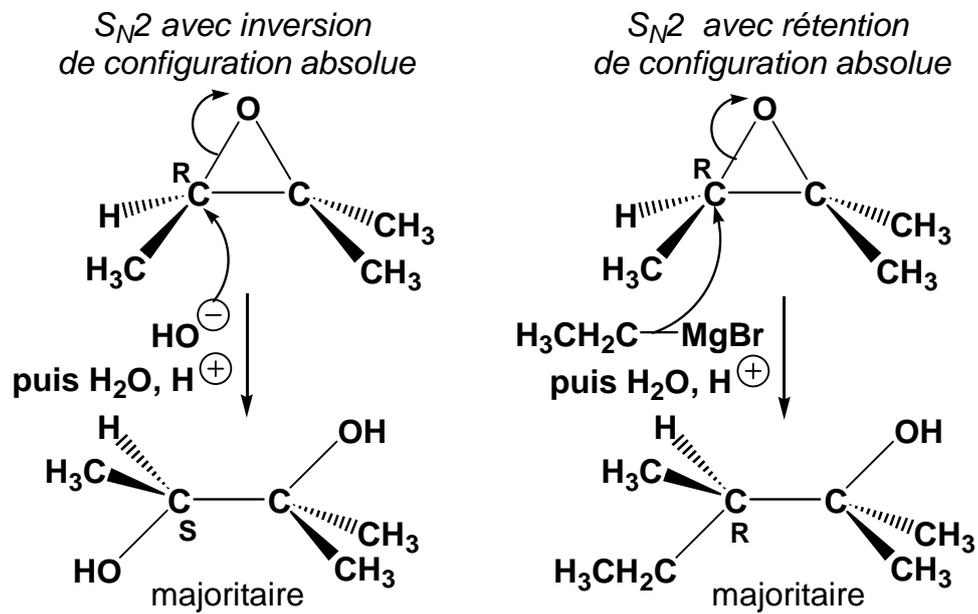
##### 2-3- Préparation

##### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ mécanisme généralement  $S_N2$

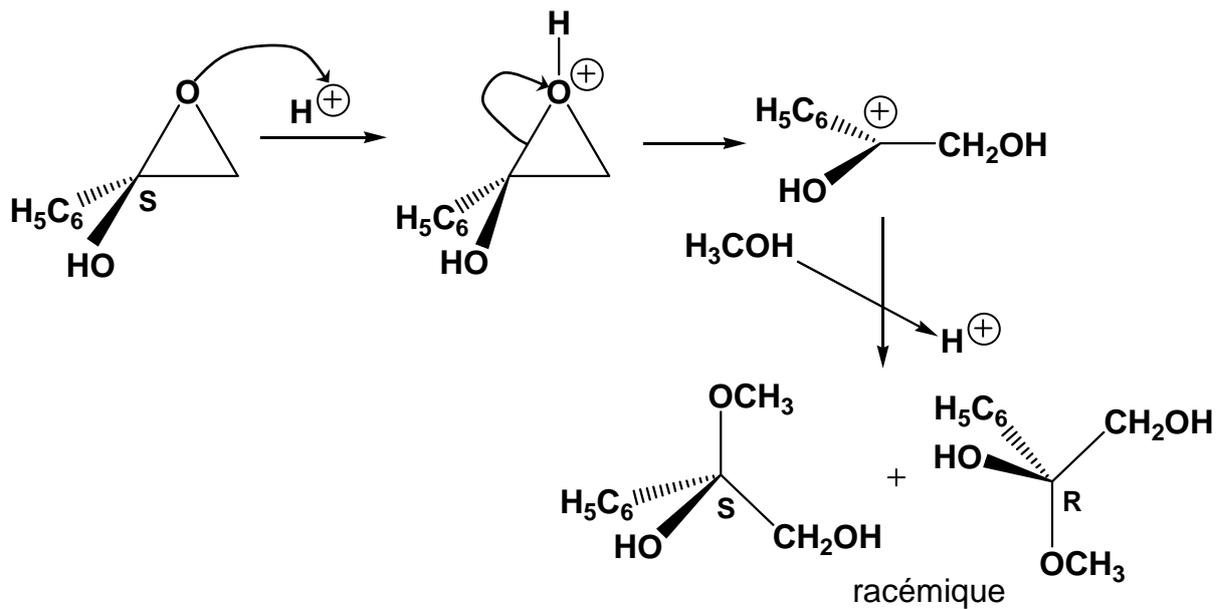
➔ processus concerté

➔ inversion de configuration selon Walden (inversion géométrique) du **C** attaqué



➤ mécanisme  $S_N1$  ➔ réaction acido-catalysée

➔  $C^+$  susceptible de se former fortement stabilisé par conjugaison



# HETEROCYCLES SATURES

## INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

#### 1-1- Relations structure-réactivité

#### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

##### 1-2-1- Généralités

##### 1-2-2- Régiochimie

##### 1-2-3- Stéréochimie

#### 1-4- Préparation

#### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

#### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

#### 2-2- Réactivité

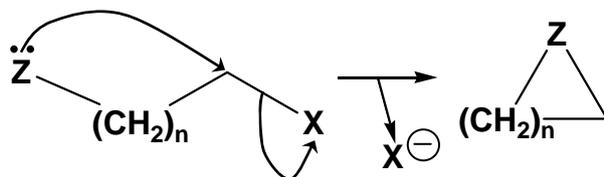
##### 2-2-1- Cycles azotés

##### 2-2-2- Cycles oxygénés

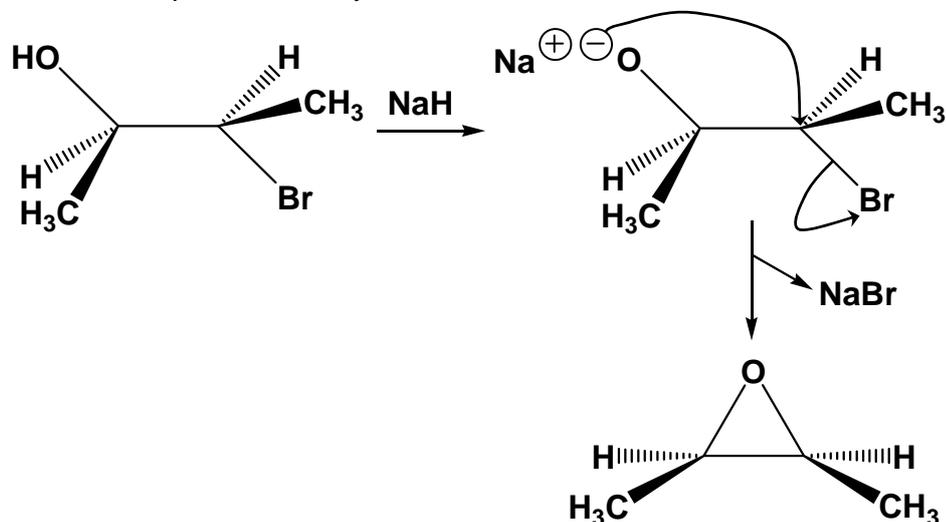
#### 2-3- Préparation

#### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

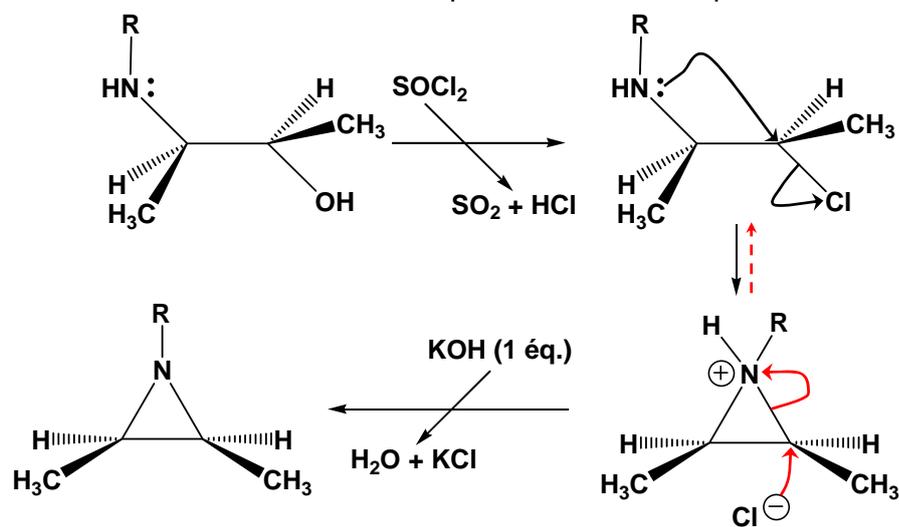
- cf. formation des oxiranes par action de  $\text{RCO}_3\text{H}$  sur  $\text{C}=\text{C}$
- $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$  → stéréochimie → selon  $\text{S}_{\text{N}}\text{2}$  (attaque anti du doublet de l'atome Z)



- exemples : oxiranes à partir de bromhydrines



- exemples : aziridines → quelques différences
  - N suffisamment nucléophile pour réagir par SN en absence de base
    - dérivé halogéné préparé *in situ*
  - après cyclisation → **aziridinium** très réactif → retour possible au produit acyclique
- mise en place d'un équilibre
- solution → solvant protique polaire (ROH par exemple)
  - solvation du Cl<sup>-</sup> libéré → impossibilité de réattaquer l'aziridinium



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

##### 1-1- Relations structure-réactivité

##### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

###### 1-2-1- Généralités

###### 1-2-2- Régiochimie

###### 1-2-3- Stéréochimie

##### 1-3- Préparation

##### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

##### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

##### 2-2- Réactivité

###### 2-2-1- Cycles azotés

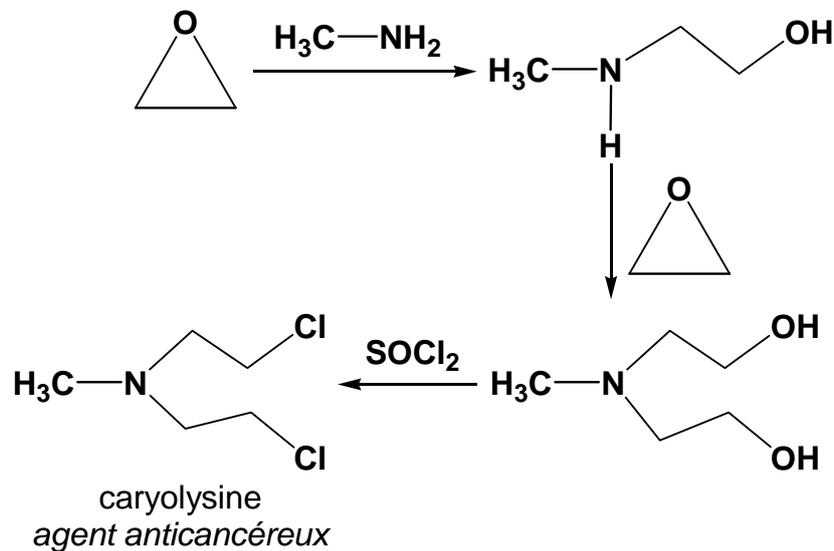
###### 2-2-2- Cycles oxygénés

##### 2-3- Préparation

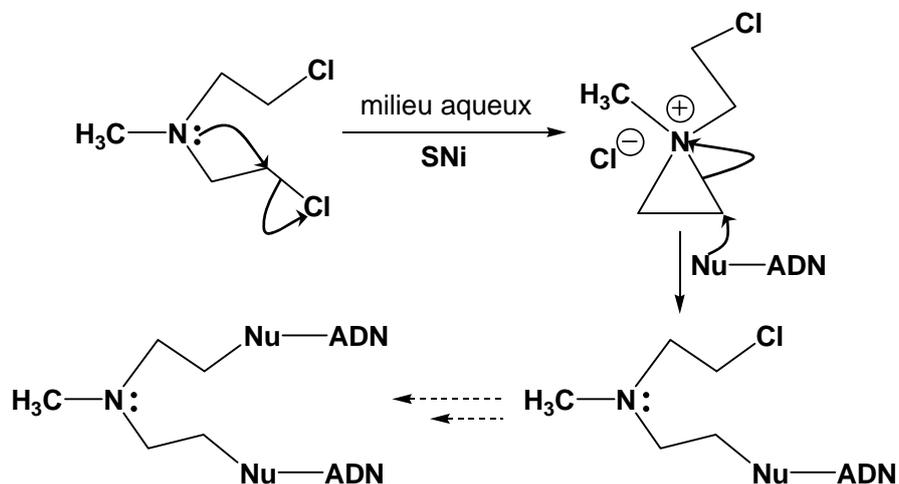
##### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

- forte réactivité cycles à 3 sommets est mise à profit
  - ➔ soit lors de synthèses de composés biologiquement actifs

- exemple ➔ synthèse de la caryolysine
  - ➔ attaque nucléophile de la méthylamine sur l'oxirane



- forte réactivité cycles à 3 sommets est mise à profit
  - ➔ soit lors de synthèses de composés biologiquement actifs
  - ➔ soit directement dans le milieu biologique
- caryolysine ➔ injection intraveineuse ➔ disparition très rapide du plasma
  - ➔ transformation en aziridium ➔ attaque par les groupements **Nu** de l'ADN
  - ➔ inhibition de la réplication de l'ADN et de sa transcription en ARN
  - ➔ blocage de la multiplication cellulaire
  - ➔ caryolysine classée dans la catégorie des « *agents alkylants* »



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

1-1- Relations structure-réactivité

1-2- Réactions en présence de nucléophiles

1-2-1- Généralités

1-2-2- Régiochimie

1-2-3- Stéréochimie

1-3- Préparation

1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

2-2- Réactivité

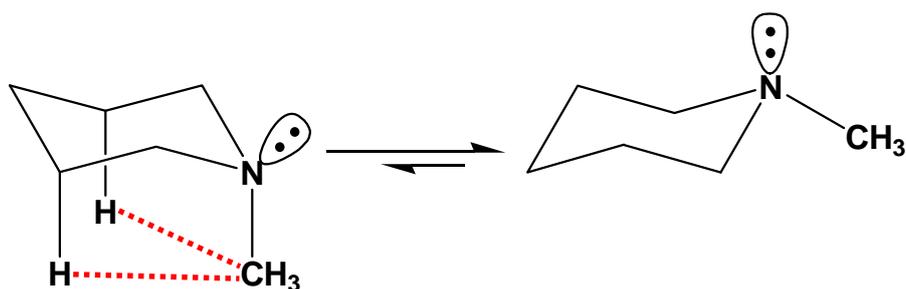
2-2-1- Cycles azotés

2-2-2- Cycles oxygénés

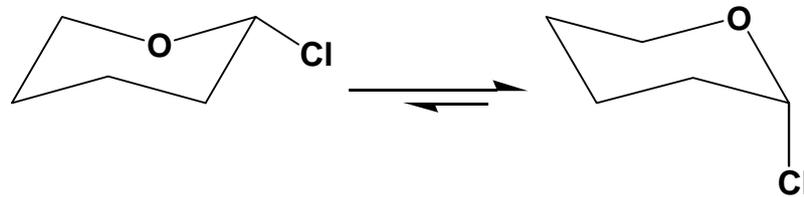
2-3- Préparation

2-4- Exemples d'intérêt biologique

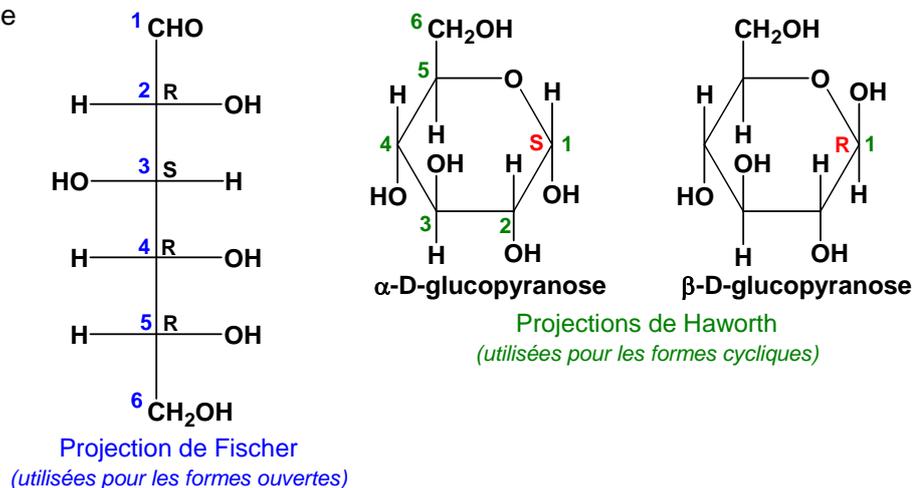
- conformations privilégiées → mêmes considérations que dans le cas des carbocycles
- exemple : N-méthylpipéridine
  - $\text{CH}_3$  préférentiellement en équatorial car plus encombrant que doublet libre de N



- cas particulier → C voisin de Z substitué par un **hétéroatome**
  - exemple : 2-chlorotétrahydropyrane → conformation majoritaire avec **Cl** axial
  - phénomène appelé **effet anomère**
    - expliqué par des considérations d'ordre électronique et orbitale



- effet anomère chez les hydrates de carbones (ou glucides, oses, sucres)
  - cas du glucose



- formes  $\alpha$  et  $\beta$  = couple d'**épimères** (diastéréoisomères ne différant que par la configuration absolue d'un seul **C\***)
- sucres : épimères au niveau du **C 1** = **anomères**
- dissolution dans l'eau soit anomère  $\alpha$  soit anomère  $\beta$  du D-glucopyranose → au bout de quelques heures → mélange des anomères  $\alpha$  et  $\beta$  ≠ trace de la forme ouverte → phénomène appelé **mutarotation** → s'explique par le passage par la forme ouverte du sucre

## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

1-1- Relations structure-réactivité

1-2- Réactions en présence de nucléophiles

1-2-1- Généralités

1-2-2- Régiochimie

1-2-3- Stéréochimie

1-3- Préparation

1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

2-2- Réactivité

2-2-1- Cycles azotés

2-2-2- Cycles oxygénés

2-3- Préparation

2-4- Exemples d'intérêt biologique

- principales caractéristiques idem que pour les cycles plus petits
  - ➔ polarisation des liaisons  $C-Z$
  - ➔ propriétés de basicité et de nucléophilie
  - ➔ acidité de l'atome d'hydrogène porté par un azote
- une différence majeure
  - ➔ cycles à 5 ou 6 beaucoup moins contraints
  - ➔ très peu réactifs ➔ pas de réactions d'ouverture de cycle

# HETEROCYCLES SATURES

## INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

#### 1-1- Relations structure-réactivité

#### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

##### 1-2-1- Généralités

##### 1-2-2- Régiochimie

##### 1-2-3- Stéréochimie

#### 1-3- Préparation

#### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

#### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

#### 2-2- Réactivité

##### 2-2-1- Cycles azotés

##### 2-2-2- Cycles oxygénés

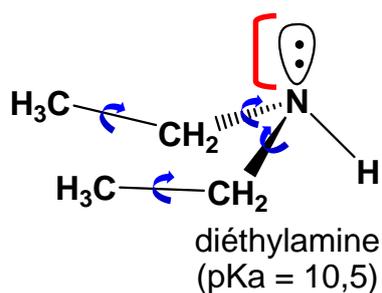
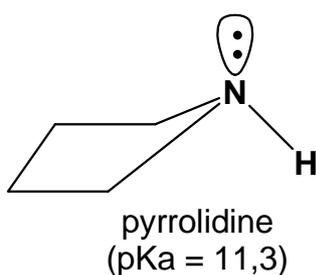
#### 2-3- Préparation

#### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ **basicité** : généralement plus basiques que leur homologue acyclique

explication → libre rotation dans le cas des amines acyclique

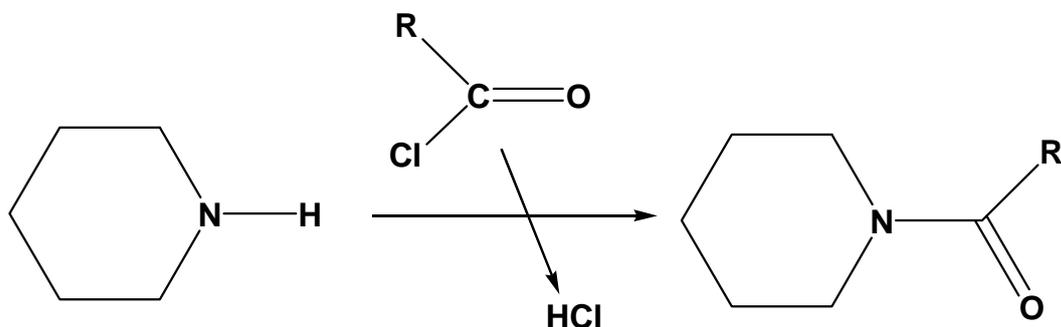
→ gêne stérique plus importante au voisinage du doublet de N



➤ nucléophilie des cycles azotés : semblable à celle des amines II<sup>aires</sup> acycliques

➔ réactions similaires

➔ exemple :



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

1-1- Relations structure-réactivité

1-2- Réactions en présence de nucléophiles

1-2-1- Généralités

1-2-2- Régiochimie

1-2-3- Stéréochimie

1-3- Préparation

1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

2-2- Réactivité

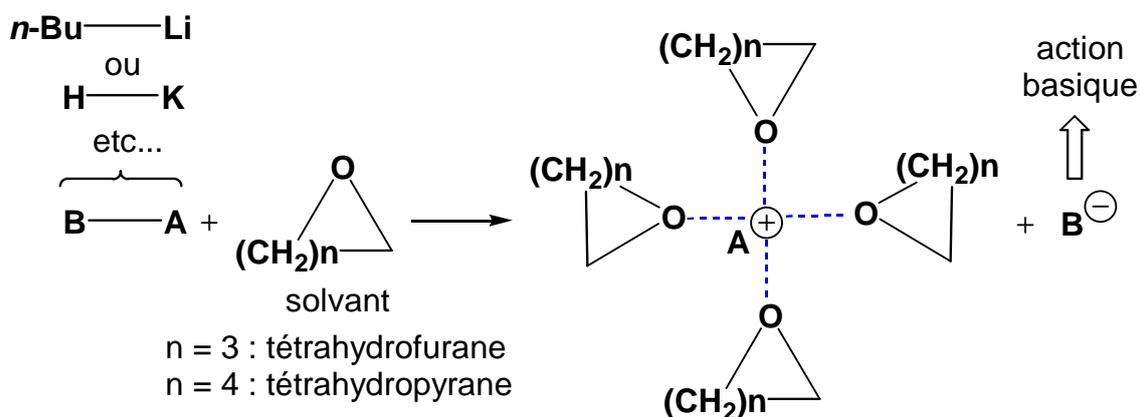
2-2-1- Cycles azotés

2-2-2- Cycles oxygénés

2-3- Préparation

2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ très faible réactivité → utilisation comme solvant polaire aprotique → bonne solvation des cations → meilleure libération de la base associée au cation



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

##### 1-1- Relations structure-réactivité

##### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

###### 1-2-1- Généralités

###### 1-2-2- Régiochimie

###### 1-2-3- Stéréochimie

##### 1-3- Préparation

##### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

##### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

##### 2-2- Réactivité

###### 2-2-1- Cycles azotés

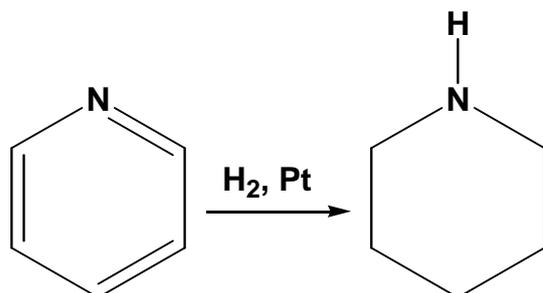
###### 2-2-2- Cycles oxygénés

##### 2-3- Préparation

##### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

→ adaptation des méthodes utilisées pour préparer les cyclanes → produit de départ incluant un hétéroatome

→ par réduction de leur homologue insaturé



## HETEROCYCLES SATURES

### INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES

#### 1- Cycles à 3 ou 4 sommets

##### 1-1- Relations structure-réactivité

##### 1-2- Réactions en présence de nucléophiles

###### 1-2-1- Généralités

###### 1-2-2- Régiochimie

###### 1-2-3- Stéréochimie

##### 1-3- Préparation

##### 1-4- Exemples d'intérêt biologique

#### 2- Cycles à 5 ou 6 sommets

##### 2-1- Conformation des cycles à 6 sommets

##### 2-2- Réactivité

###### 2-2-1- Cycles azotés

###### 2-2-2- Cycles oxygénés

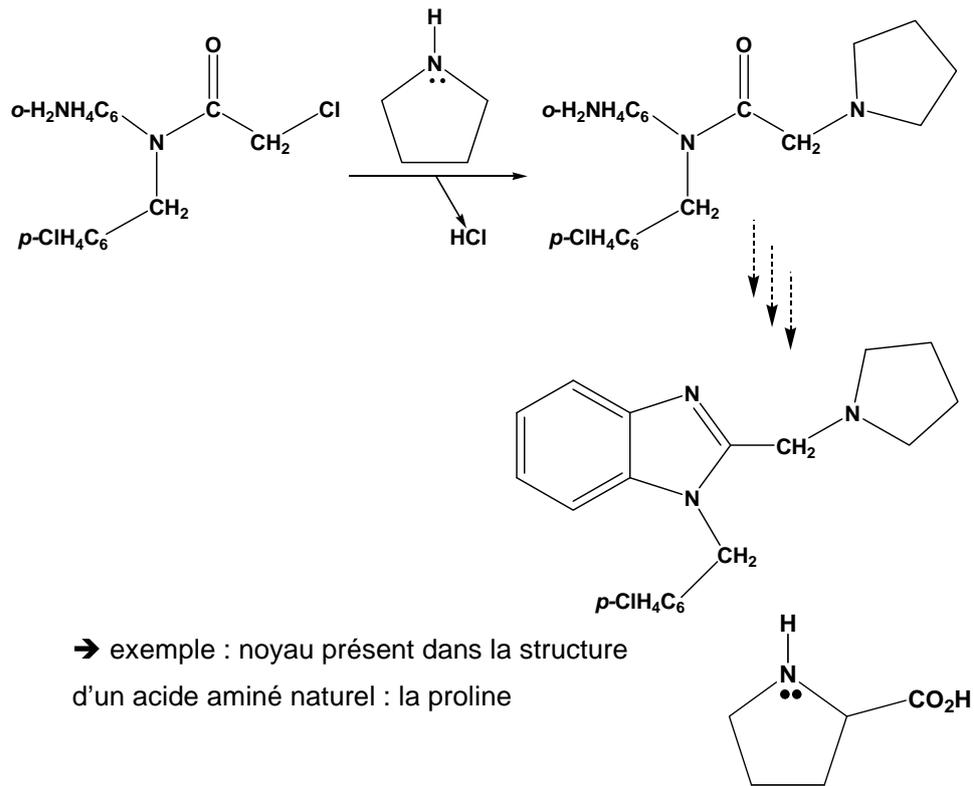
##### 2-3- Préparation

##### 2-4- Exemples d'intérêt biologique

➤ **Pyrrolidine**

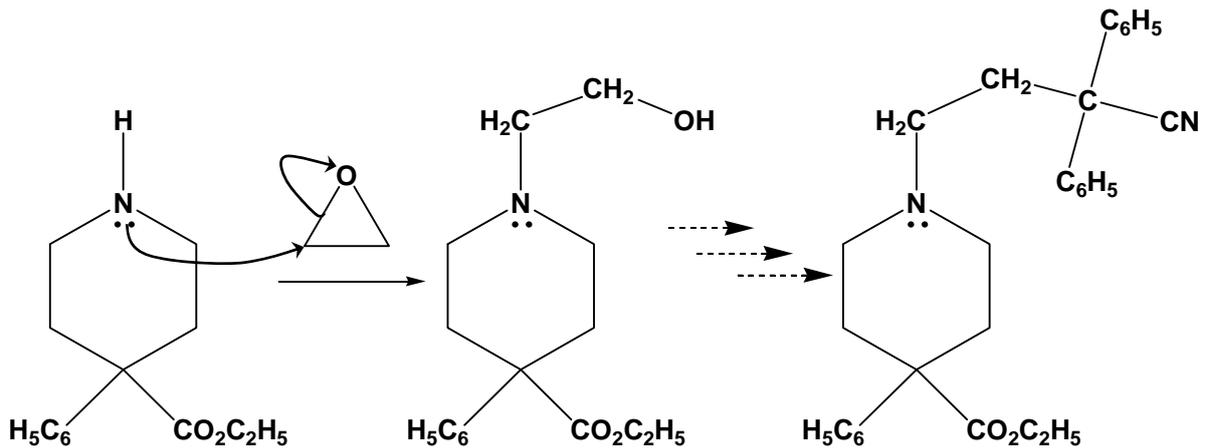
➔ nucléophilie utilisée pour la synthèse de substances médicamenteuses

➔ exemple : synthèse du clémizole ➔ agent antihistaminique



➤ **Pipéridine** ➔ hétérocycle le plus fréquemment rencontré dans les agents pharmaceutiques

➔ exemple : synthèse du diphénoxylate (Diarsed®) ➔ agent antidiarrhée



➤ **Tétrahydrofurane** → présent dans la structure du naftidrofuryl (Praxilène®)  
→ agent vasodilatateur

