

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي

Université d'El oued



COURS DE CHIMIE HETEROCYCLIQUE

كيمياء الحلقات الغير متجانسة

Master 2

Chimie Organique

Dr. Mohamed Dehamchia

Table des matières**PARTIE I****CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES**

I.1. Les composés hétérocycliques.....	04
I.2. Nomenclature des Hétérocycles.....	04

PARTIE II**SYNTHÈSE, RÉACTIVITÉ ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES
HETEROCYCLES À 5 ET À 6 CHAÎNONS**

II.1. Pyrrole et dérivés.....	16
II.2. Furane et dérivés.....	27
II.3. Thiophène et dérivés.....	31
II.4. Pyridine et dérivés.....	43
II.5. Indole et dérivés.....	35
II.6. Quinoléine et dérivés.....	52
II.7. Isoquinoléine et dérivés.....	63

PARTIE I

NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES

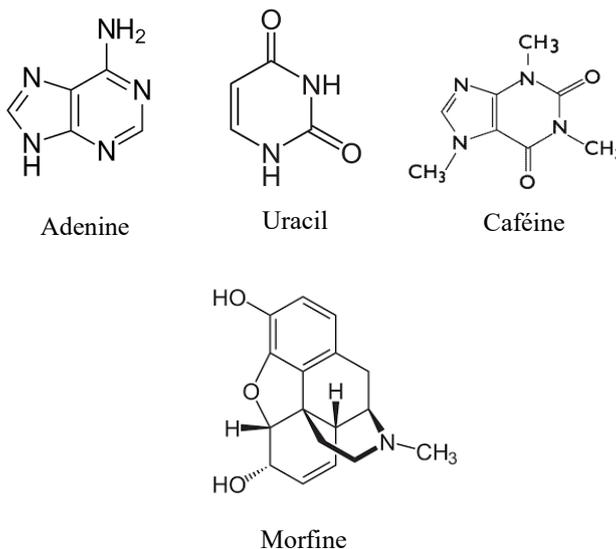
تسمية المركبات الحلقية الغير متجانسة

I.1. LES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES المركبات الحلقية الغير متجانسة

Un hétérocycle est un composé organique cyclique dans lequel on va trouver au moins deux atomes différents.

Il s'agit généralement de carbone (C) et un hétéroatome comme l'oxygène (O), l'azote (N), le phosphore (P), le soufre (S), l'arsenic (As) et le silicium (Si).

Quelques structures hétérocycliques naturelles.



Un hétérocycle peut aussi compter plusieurs hétéroatomes de même nature ou différents [1].

Exemples de composés organiques hétéro-cycliques:

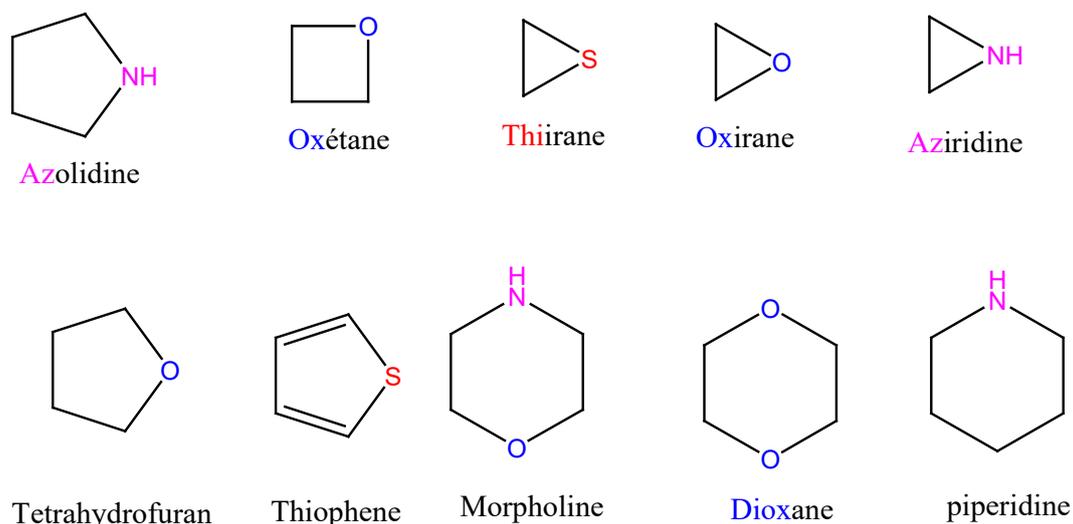


Figure. 1

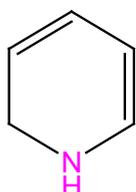
La classification des composés hétérocycliques est en fonction de :

- 1/ La nature de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre.....etc).
- 2/ Le nombre de ces hétéroatomes (1, 2,...etc)

2/ Le volume de cycles (hétérocycles à 5 et 6 chaînons...etc.)

4/ Le nombre de cycles.

5/ Le nombre de saturation (hétérocycles saturés, hétérocycles insaturés et hétérocycles partiellement saturés).



Volume (Taille du cycle): 6 chaînons
Nature de l'hétéroatome: 1
Nombre de saturation: 2 double liaison

I.2. NOMENCLATURE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

La nomenclature systématique des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).

Il existe deux principales méthodes de nomenclature des composés hétérocycliques adoptés par IUPAC :

1/ La méthode de Hantzsch-Widman.

2/ La nomenclature de remplacement.

Ces deux méthodes sont appliquées pour les composés hétérocycliques inférieur à 10 chaînons.

I.2.1. NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN DES HÉTÉROCYCLES

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le **Tableau 1** sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes O > S > Se > N..., soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome 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 [1].

D'une manière générale, le nom d'un hétérocycle est composé de trois parties :

Le préfixe : exprime (Le nombre, la nature et les positions des hétéroatomes)

La racine : exprime (La taille du cycle) ou le volume du cycle (3, 4, 5, 6 ou 7 chaînons)

Le suffixe (Terminaison) : Indique la taille et le degré de saturation du cycle.

Tableau 1 : Préfixe des hétéroatomes dans les composés hétérocycliques

Hétéroatome	Préfixe
O	Oxa
N	Aza
S	Thia
Se	Selena
Te	Tellura
P	Phospha
As	Arsa
Si	Sila
Ge	Germa
Bi (bismuth)	Bisma
Sn (étain)	Stanna
Pb (Plomb)	Plomba
B (Bore)	Bora

La taille de l'hétérocycle est indiquée par un suffixe (une terminaison). Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés et un suffixe pour les composés saturés (voir le **Tableau 2**). Dans le cas particulier des cycles saturés à 3, 4 ou 5 chaînons, on doit en plus différencier, par le suffixe approprié, si le cycle contient ou non un (des) atome(s) d'azote [1].

Tableau 2 : Racine et Suffixe (Terminaison) des hétérocycles selon le volume, le degré de saturation et la nature de l'hétéroatome.

Volume (Taille)	Cycle insaturé		Cycle saturé	
	Non azoté	Un ou plusieurs N	Non azoté	Un ou plusieurs N
3	irène	irine	irane	iridine
4	ète	éte	étane	étidine
5	ole	ole	olane	olidine
	Ine (O, S, Se, Te, Bi, Hg)			ane
6	ine (N, Si, Ge, Sn, Pb)		inane	
	Inine (B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb)			inane
7	épine		épane	
8	ocine		ocane	
9	onine		onane	
10	écine		écane	

Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les

dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furanne (oxole), le pyrrole (azole), la pyrrolidine (azolidine), la pyridine (azine) et la pipéridine (azinane) (figure 1). À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après [1].

I.2.1.1. Composés monocycliques partiellement ou totalement saturés avec un seul hétéroatome.

Dans les composés monocycliques saturés, s'il n'existe pas de dénomination triviale, on utilise les suffixes du tableau 2.2.

1/ La nomenclature des hétérocycles partiellement saturés est effectuée en utilisant le suffixe du cycle insaturé avec les préfixes dihydro, trihydro et tétrahydro... précédés par des chiffres indiquant la ou les positions des atomes d'hydrogène qui montrent la ou les saturations. Les préfixes des atomes d'hydrogènes (dihydro, tétrahydro) sont écrit directement avant le nom de l'hétérocycle (e.g. 6-bromo-4-méthyl-2,3,4-trihydrooxine). La numérotation dans l'hétérocycle débute toujours à partir de l'hétéroatome avec une rotation en fonction des positions des substituants (Le sens de rotation suivie la somme la plus faible des indices des substituants) (1 pour l'hétéroatome, puis plus petite somme d'indices pour substituants) [1].

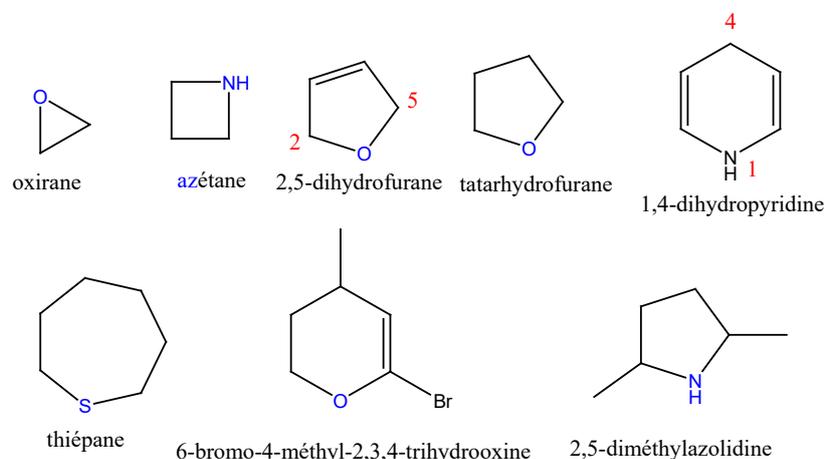


Figure 2. Hétérocycles avec un seul hétéroatome

I.2.1.2. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature.

Les hétérocycles comportant deux ou plusieurs hétéroatomes de même nature sont nommés en indiquant le nombre d'hétéroatomes par les préfixes *di-*, *tri-*, *tétra...* etc. Les positions des hétéroatomes sont signalées par des chiffres placés au début du nom avec la somme la plus faible possible (Figure 3) [1].

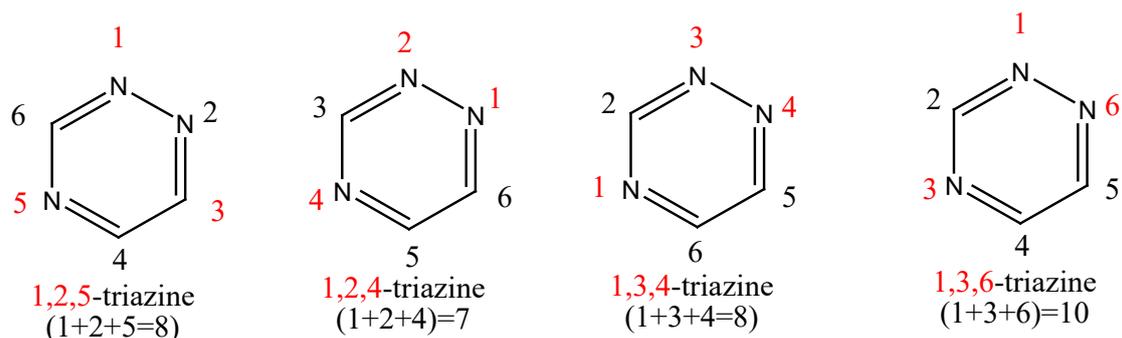


Figure 3. Monohétérocycle comportant plusieurs hétéroatomes de même nature

I.2.1.3. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente.

Les composés monohétérocycliques comportant plusieurs hétéroatomes différents (**Figure 4**) sont nommés en fonction de la présence des préfixes de chaque hétéroatome 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...) et le suffixe de l'hétérocycle revient à l'hétéroatome qui a le rang le plus faible [1].



Figure 4. Composés mono hétérocycliques comportant plusieurs hétéroatomes différents.

Dans les dérivés 1,2,4-thiadiazines (Figure 5), les hydrogènes sont des substituants. Ils sont indiqués dans le cycle le nom du composé par un «*H*» en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié [1].



Figure 5. Monocycles où il faut spécifier la position d'un hydrogène.

I.2.1.4. Système benzo-fusionné : hétérocycle accolé à un cycle benzénique.

Ce système hétérocyclique condensé est constitué d'un constituant de base (hétérocycle) et de constituant secondaire (le benzène). Dans la plupart des cas, ces composés ont souvent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, quinoxaline, indole...) (**Figure 6**) [1].

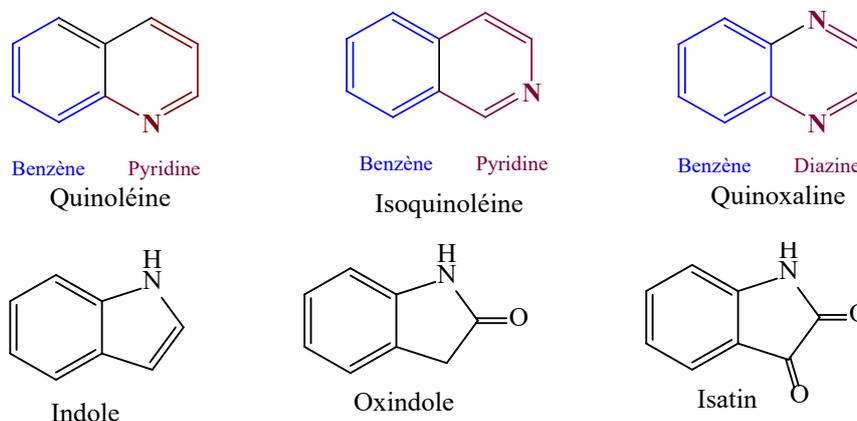


Figure 6. Hétérocycles benzofusionnés à dénomination triviale.

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un hétérocycle à dénomination triviale, ou 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. 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 définie à partir de l'hétérocycle (Figure 7) [1].

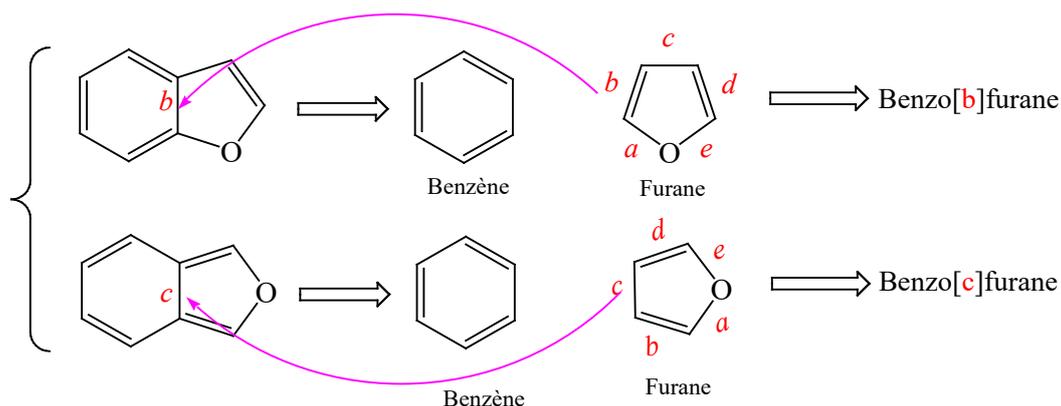


Figure 7. Hétérocycle juxtaposé avec un noyau benzénique.

Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroatomes, on nomme d'abord l'hétérocycle suivant les règles décrites pour les monocycles. On attribue ensuite les lettres *a*, *b*, *c*... aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance

supérieure (**Figure 8**). L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. Le nom devient donc :

Règle générale de nomenclature

benzo[*lettre*][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle.

Exemples

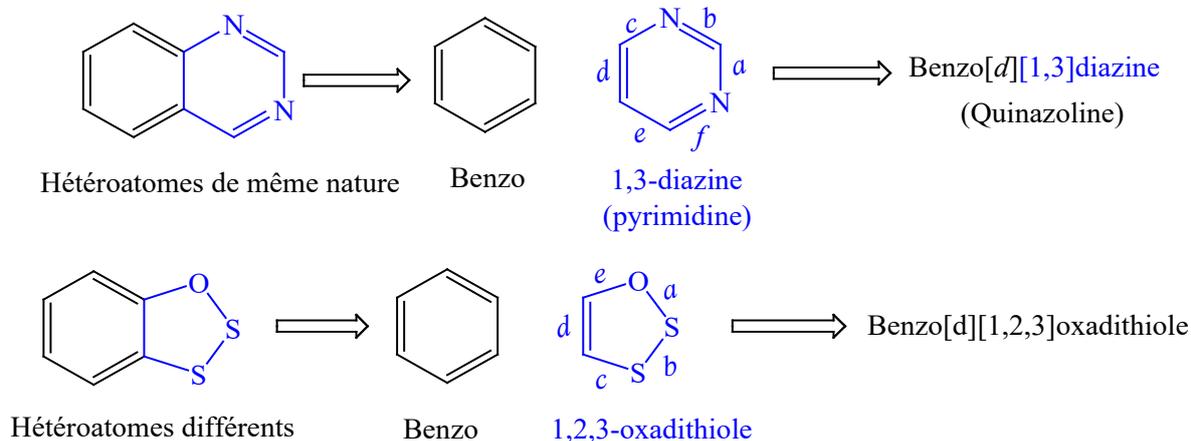


Figure 8. Benzo-hétérocycles comportant plusieurs hétéroatomes.

Pour préciser les positions des substituants sur le composé bi cyclique (benzo-hétérocycle), il faut d'abord numéroter le composé en entier. Dans un premier temps, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique. Ensuite, il faut identifier le quadrant prioritaire sur l'hétérocycle. Enfin, on débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome adjacent à la jonction des deux cycles dans le quadrant principal. Les deux atomes des jonctions de cycle portent le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre a (Figure 9) [1].

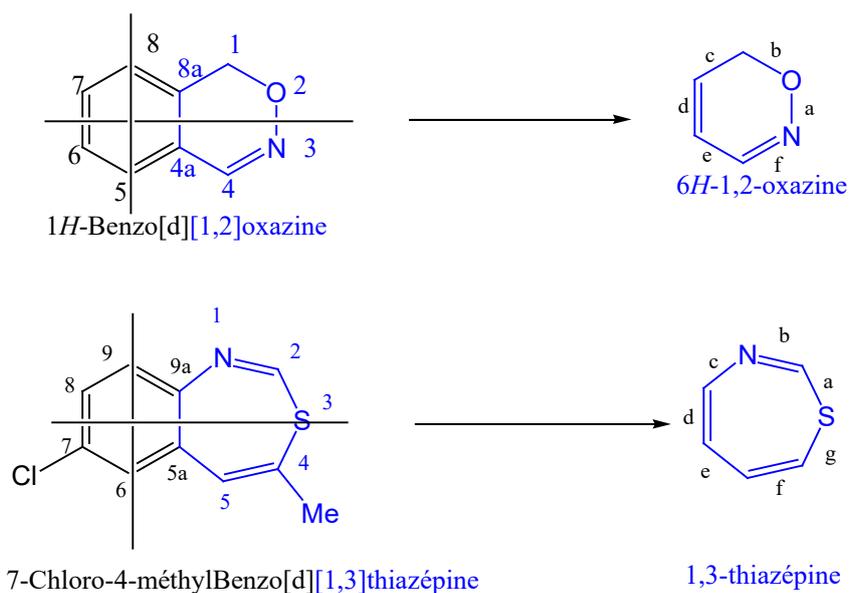


Figure. 9

I.2.1.5. Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés (hétérocycles fusionnés).

Pour nommer ces hétérocycles, il faut d'abord définir le cycle prioritaire comme constituant de base (corps de base). Ce constituant est précédé par un préfixe qui désigne l'hétérocycle secondaire (tableaux 3). [1].

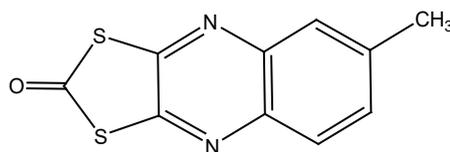
Tableau 3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe	Hétérocycle	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo	Azole	Azolo
Furane	Furo	Oxole	Oxolo
Thiophène	Thiéno	Thiole	Thiolo
Imidazole	Imidazolo	Diazole	Diazolo
Pyridine	Pyrido	Azine	Azino
Quinoléine	Quino	Pyrimidine	Pyrimidino
Isoquinoléine	Isoquino		

I.2.1.5.1. Choix du cycle prioritaire ou du constituant de base.

Règle 1 : La structure de base (le cycle principal) est la chaîne cyclique principale qui contient le plus grand nombre de cycles condensés pouvant être nommé par un seul nom trivial [2].

Exemple de la quinoxaline

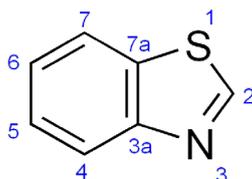


Oxythioquinox

Figure 10. 7-méthylthio[b]quinoxaline

(Constituant de base = Quinoxaline = diazine + benzène)

Règle 2 : L'hétérocycle contenant un atome d'azote doit être choisi comme corps de base [2].



Hétérocycle de base : le *Thiazole*

Figure 11. Structure de benzo[d]thiazole

Règle 3 : Si les deux cycles contiennent un atome d'azote, le plus grand cycle doit être choisi comme constituant de base [2].

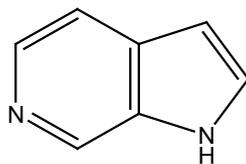
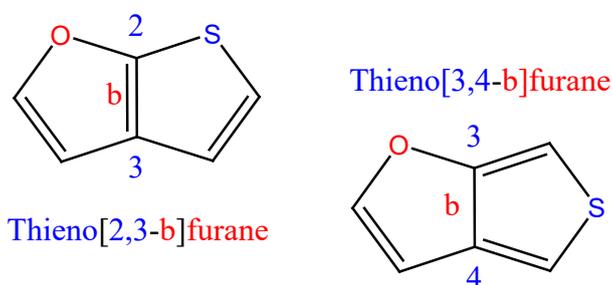


Figure 12. Pyrrolopyridine

La **Pyridine** est l'hétérocycle prioritaire (hétérocycle à 6 chaînons) : (constituant de base).

Le pyrrole (hétérocycle à 5 chaînons) est nommé pyrrolo (préfixe).

Règle 4 : Si les deux cycles ne contiennent pas de l'azote, le cycle possédant l'atome prioritaire doit être choisi comme constituant de base (tableau) [2].



L'hétérocycle prioritaire est le furane (oxole)

Figure 13. Structure de Thiolo-furane

Règle 5 : Dans la nomenclature des systèmes possédant plus de 2 hétéroatomes, on choisit comme constituant de base l'hétérocycle contenant le plus grand nombre d'hétéroatome (molécule 1) ou la plus grande variété d'atomes (molécule 2) ou l'atome prioritaire (molécule 3) [2].

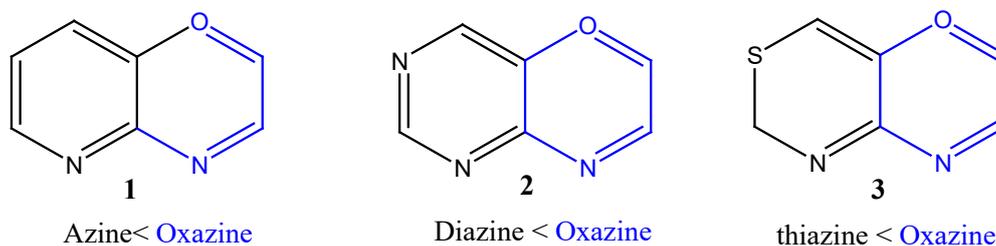


Figure 14

Règle 6 : Le nom de l'hétérocycle secondaire est écrit comme préfixe qui se termine par "o".

Tableau des préfixes triviaux de quelques hétérocycles.

Nom du cycle	Préfixe
Pyridine	Pyrido
Pyrrole	Pyrrolo

Quinoléine	Quino
Furane	Furo
Thiophène	Thieno
Imidazole	Imidazolo
Benzène	Benzo

Règle 7 : à chaque liaison du constituant de base est attribué une lettre suivant l'ordre alphabétique (*a, b, c, d, e, ...etc*) et les atomes de l'hétérocycle secondaire sont nommés par des chiffres (*1, 2, 3, 4, 5, ...etc*).

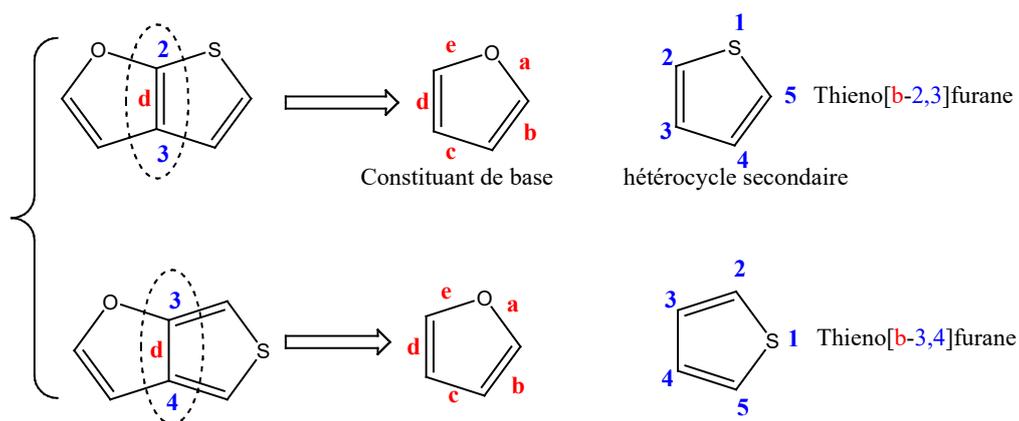


Figure 15.

Règle 8 : l'accolement des deux cycles est décrit par une liaison nommée par une lettre (dans le constituant de base) et deux chiffres (dans l'hétérocycle secondaire). Ces indices sont écrits entre crochets entre le préfixe (hétérocycle secondaire) et le suffixe (constituant de base).

Exemple : le thiéno[3,4-*b*]furane.

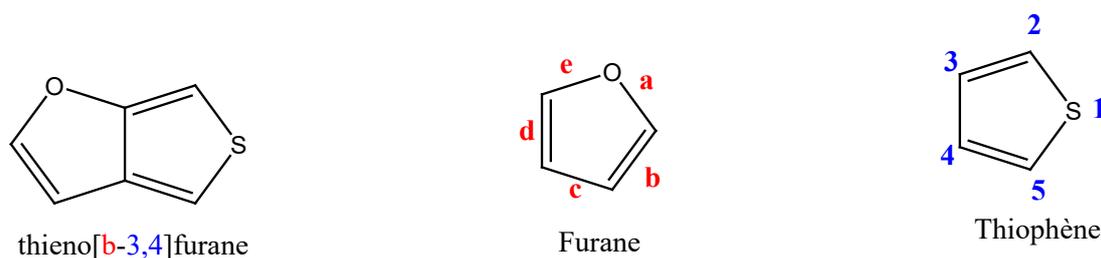


Figure 16

Règle 9 : si l'un des deux atomes de jonction des deux cycles est un hétéroatome, donc cet hétéroatome appartient à chaque cycle [2].

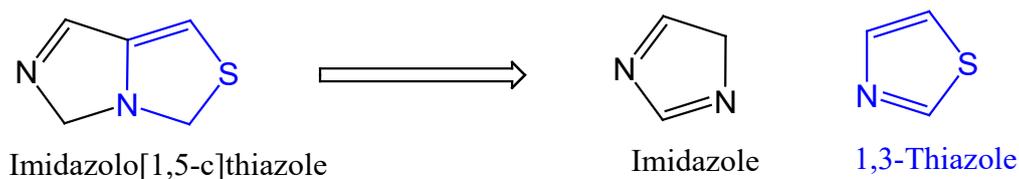


Figure 17

I.2.1.5.2. La numérotation dans le système condensé :

- a)* La numérotation d'un hétérocycle condensé est indépendante de celle de ses constituants que nous venons de voir. Elle commence par l'atome adjacent à la jonction de cycle en attribuant les plus petits indices possibles aux hétéroatomes [2].

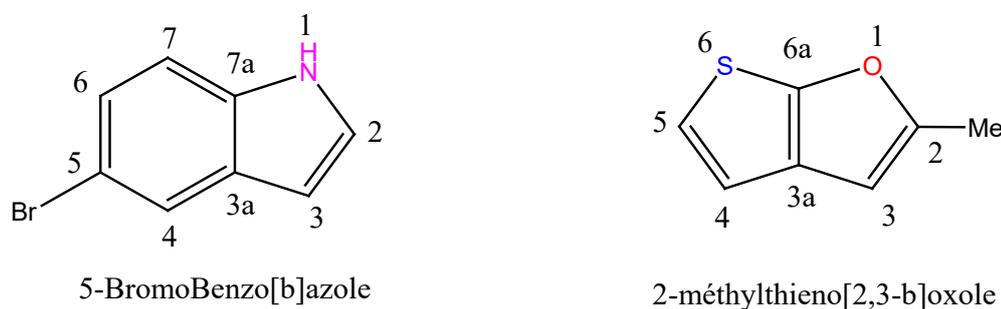
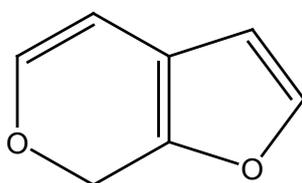
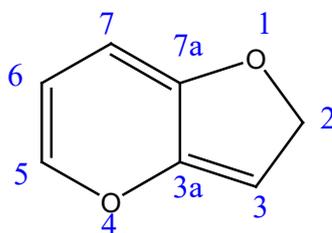


Figure 19

- b)* La position d'un atome saturé est identique par le symbole chimique de l'hydrogène en italique précédé de l'indice le plus petit [2].

Figure 20. 2*H*-furo[3,2-c]pyrane

- b)* La position d'un atome saturé est identique par le symbole chimique de l'hydrogène en italique précédé de l'indice le plus petit [2].

Figure 22. 2*H*-furo[3,2-b]pyrane

I.2.1.6. Hétérocycles identiques 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 (figure 2.9) [1].

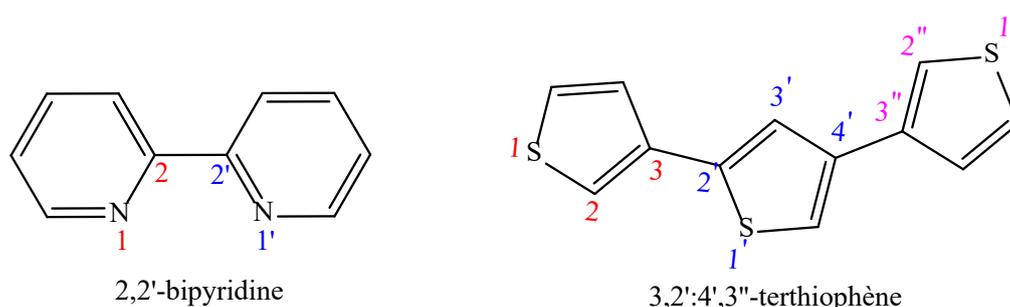


Figure. 23

I.2.2. NOMENCLATURE DE REMPLACEMENT OU NOMENCLATURE.

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes (Figure 24). Comme tous les préfixes du tableau 2.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a». On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les présences déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivis d'un tiret [1].

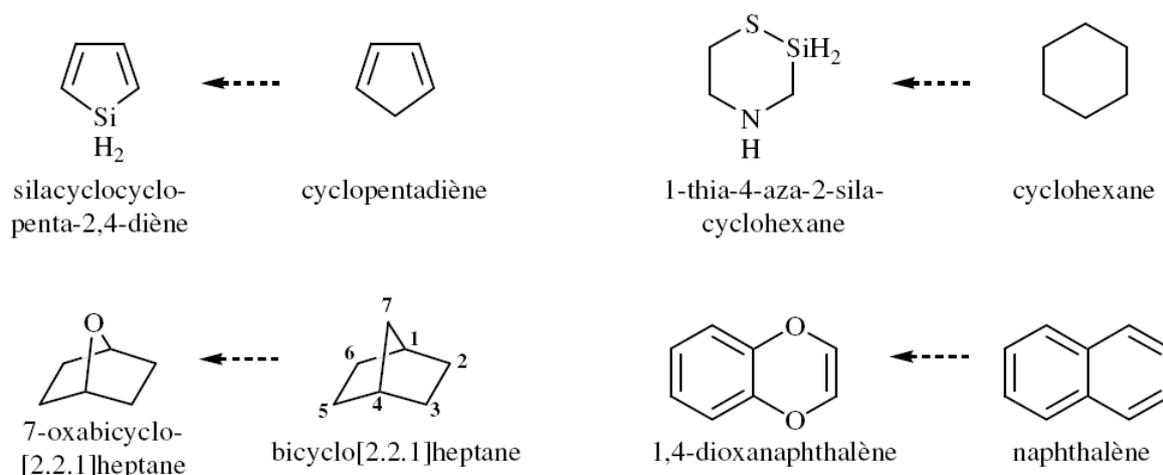


Figure 24. Exemples de nomenclature de remplacement.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE, REACTIVITÉ ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

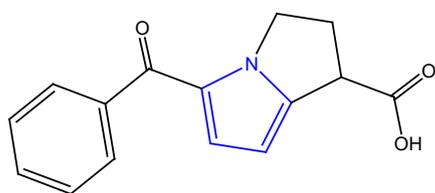
PYRROLE ET DÉRIVÉS

I.1. Introduction

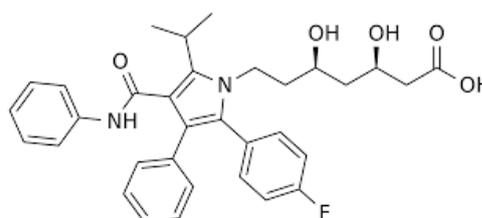
Les pyrroles sont connus pour leurs propriétés biologiques multiples [1]. Ces motifs hétérocycliques manifestent des activités pharmacologiques dans plusieurs domaines naturels, pharmaceutiques, agrochimiques et les nouveaux matériaux conducteurs organiques.

Ce motif hétérocyclique est le constituant majeur de nombreux produits naturels ou synthétiques possédant des propriétés thérapeutiques multiples [2].

Parmi eux, on retrouve le Kétorolac (Acide 5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylique) comme anti-inflammatoires et le Lipitor (médicament le plus vendu dans le monde) utilisé pour son action hypocholestérolémiante (médicament luttant contre l'hypercholestémie) [3].



Kétorolac Acide 5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylique



Lipitor (Cholestérol)

Figure 12. Produits pyrrolique bioactifs commercialisés

I.2. Réactivité du pyrrole

Le noyau pyrrole est un hétérocycle aromatique (satisfait la règle d'aromaticité de Hückel) possédant une structure pentagonale plane. Ce noyau aromatique présente cinq formes mésomères (Schéma 1) [4].

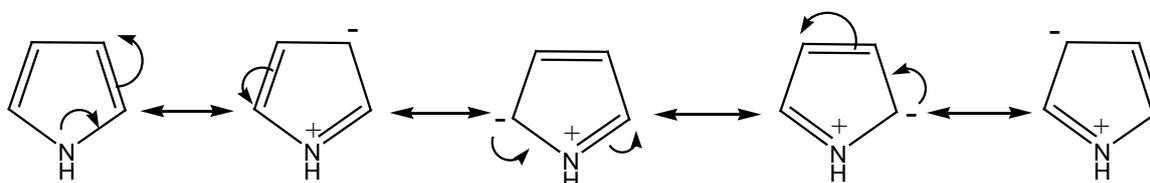


Schéma. 1

I.2.1. Substitutions électrophiles

Le pyrrole peut subir diverses réactions de substitutions électrophiles soit en α de l'hétéroatome, soit en β de ce dernier. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position en α (Schéma 2) [5].

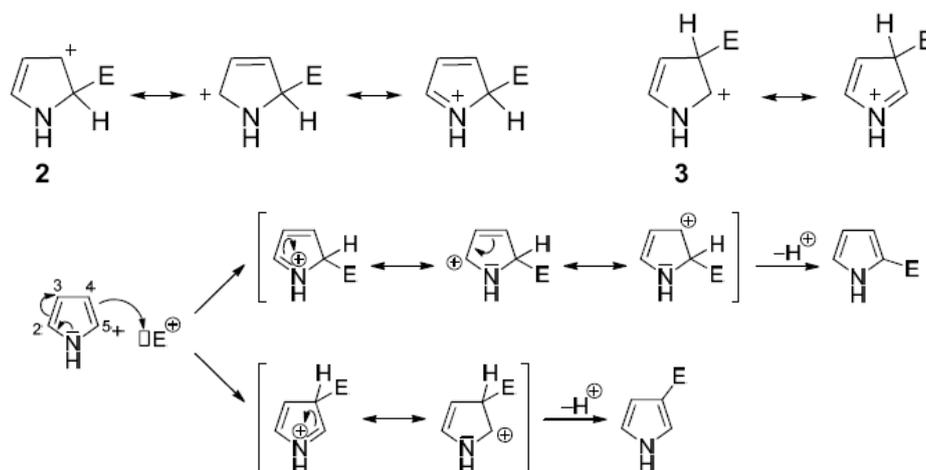


Schéma. 02 [6]

Formylation de Vilsmeier (Formylation)

La réaction de Vilsmeier est une formylation (introduction du groupement formyl). Cette substitution électrophile est effectuée par addition de diméthylformamide (DMF) et le trichlorure de phosphore (POCl_3) sur le pyrrole (hétérocycle riche en électron). [7]

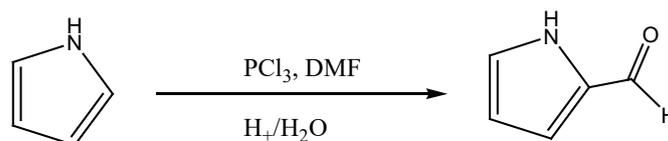


Schéma. 03

Mécanisme de formylation

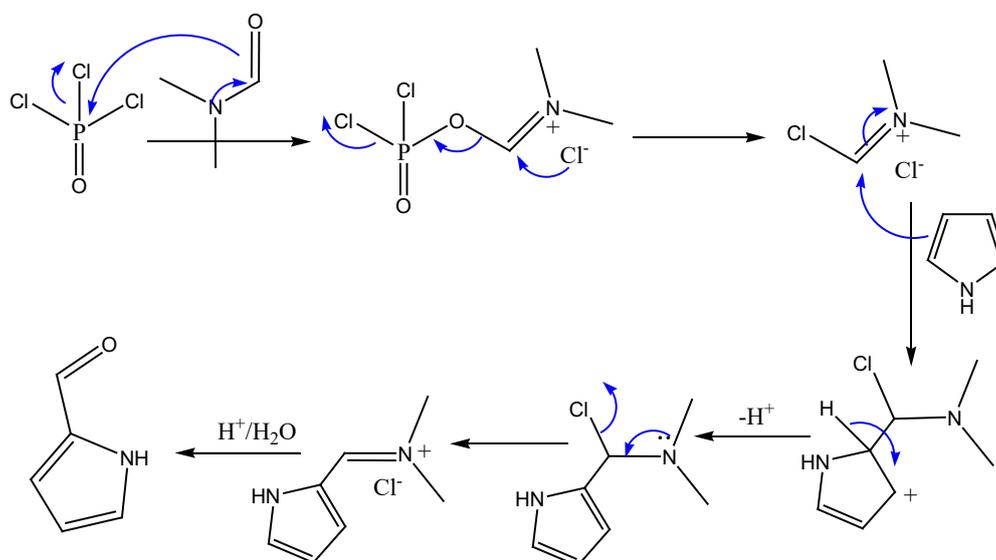


Schéma. 03

Acylation

C'est l'introduction d'un groupement acyle sur le pyrrole, cette réaction est effectuée par l'addition d'un agent acylant sur le pyrrole en présence d'un catalyseur comme les acides de

Lewis.

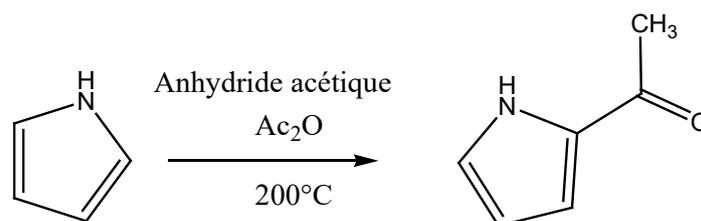


Schéma. 04

I.2.2. Caractères nucléophiles

Les substitutions nucléophiles sur le pyrrole sont beaucoup plus difficiles. Par exemple l'addition de brome s'effectue sans acide de Lewis et seul le produit tétra-substitué est formé !

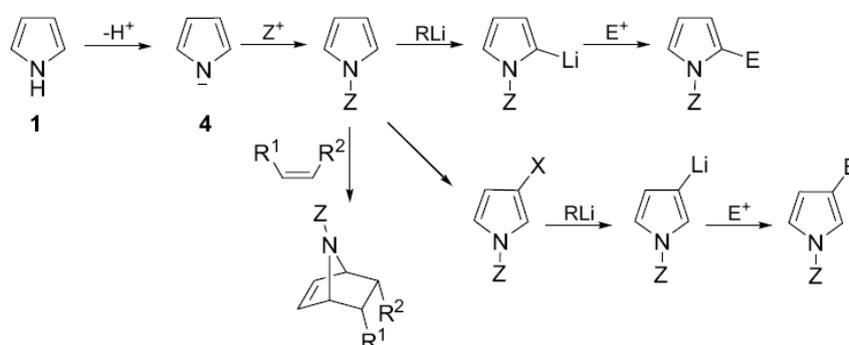


Schéma. 05

I.3. Méthodes de synthèse

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de pyrrole, il existe plusieurs stratégies pour préparer les dérivés pyrroliques. Seules, les plus importantes sont rassemblées dans cette partie.

I.3.1. Synthèse de Paal-Knorr

Paal et Knorr ont décrit une synthèse attractive tant par la disponibilité des réactifs que par sa simplicité. Elle consiste en la condensation entre un composé 1,4-dicarbonylé énolisable et une amine primaire ou l'ammoniac (NH₃) en excès [8-10].

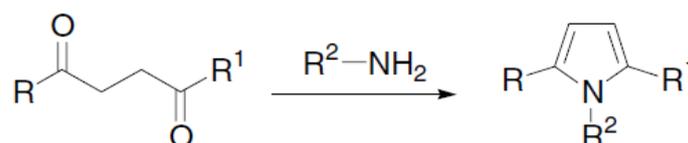


Schéma. 06

Mécanisme de la réaction de Paal-Knorr

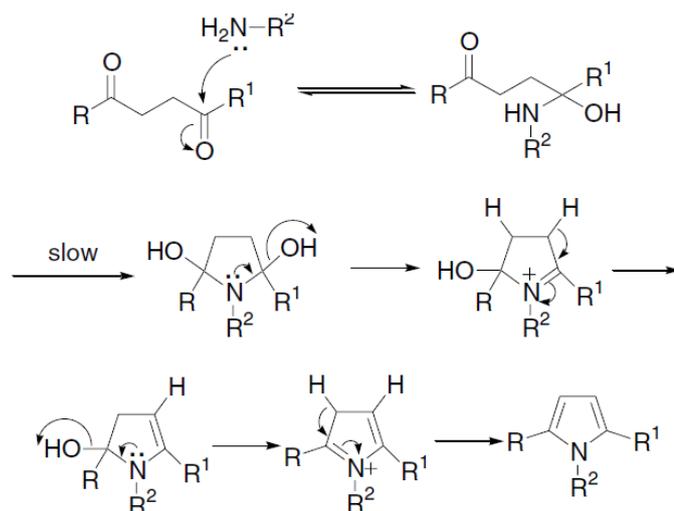


Schéma. 10[2]

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [11]

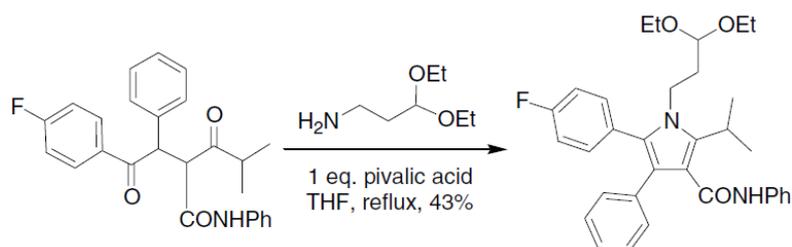


Schéma. 11

Exemple 2 : Synthèse d'un système bicyclique pyrrolo-cylophane à partir de 1,4-cétoaldéhydes [12].

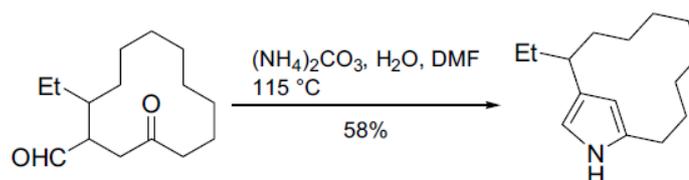


Schéma. 12

I.3.2. Synthèse de Knorr

Cette méthode a été décrite par *Knorr* pour la première fois en 1884. Elle implique la condensation entre une α-aminocétone qui apporte l'azote du pyrrole et un dérivé carbonyle qui possède un groupement méthylène en position α activé par la présence d'un groupement ester (Schéma 3) [13].

Schéma. 15

Mécanisme de la réaction de Knorr

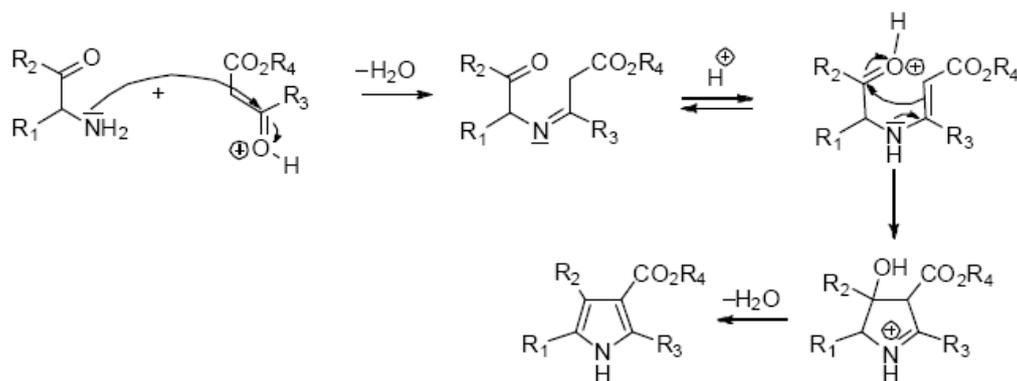


Schéma. 16

Exemples d'application :

Exemple 1

Synthèse d'un antipsychotique, la pyrrolo[2,3-g]isoquinoline. Condensation d'un dérivé 1,3-dicarbonyle sur NaNO_2 suivie d'une réduction de la fonction oxime en milieu acide (Schéma 4) [14].

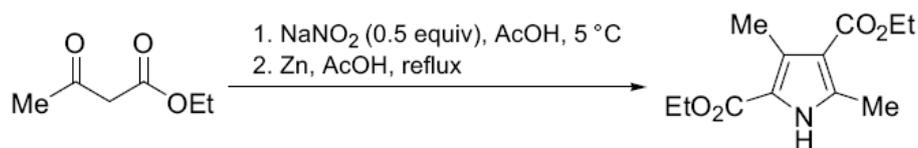


Schéma. 17

Exemple 2

Une stratégie similaire a permis d'engager des 2H-1,3-oxazines et des 2H-1,3-benzoxazines dans le couplage à 4 composants [15].

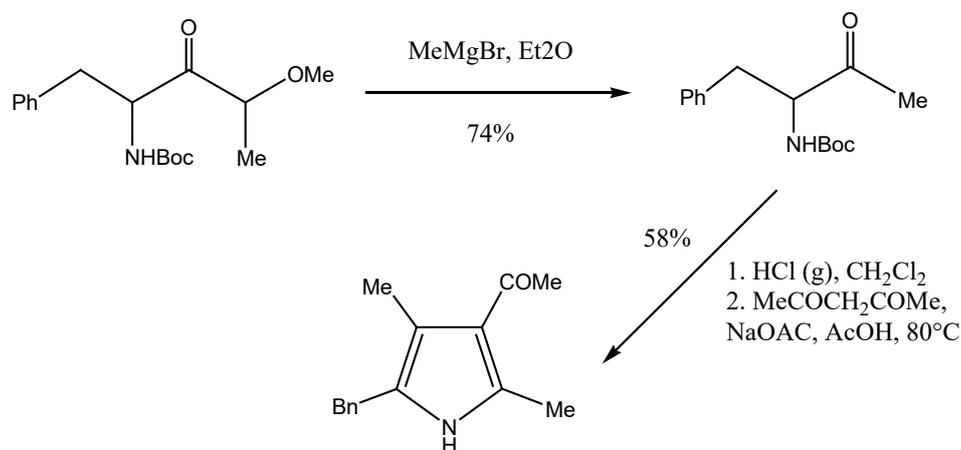


Schéma. 18

1.3.3. Synthèse de Hantzsch

C'est la condensation entre un composé α -halogénocarbonylé et un ester β -carbonylé en

présence d'ammoniaque ou d'amine primaire (Schéma 8) [16].

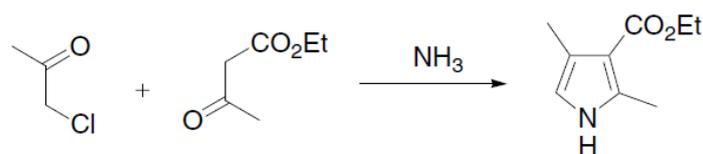


Schéma. 19

Mécanisme de la réaction de Hantzsch

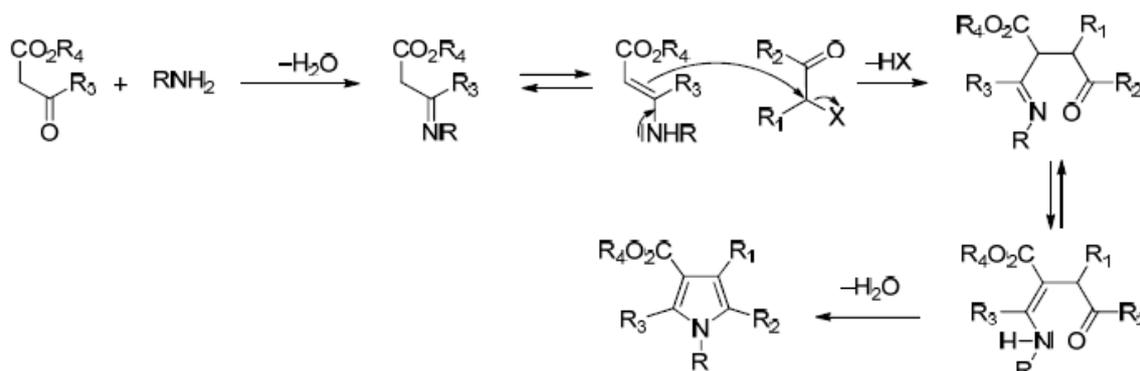


Schéma. 20

Quelques exemples d'application

Exemple 1

La condensation de l'énamine sur le 3-bromo-1,1,1-trifluoropropanone a permis l'obtention d'une série d'insecticides, les 2-(méthylcarboxylate)-5-trifluorométhylpyrroles (Schéma 21) [17].

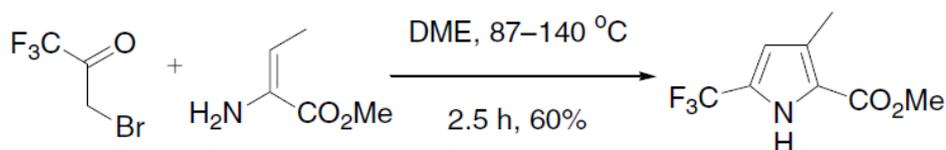


Schéma. 21

Exemple 2

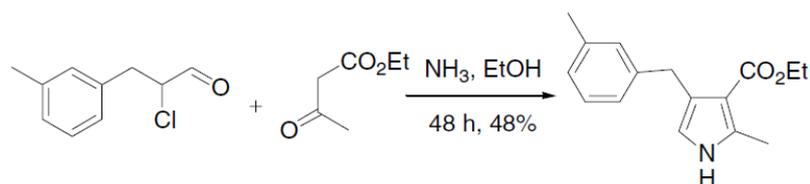


Schéma. 22

I.3.4. Synthèse à partir des Glycines esters

La condensation des glycines esters sur les dérivés 1,3-dicarbonylés permet la synthèse de pyrroles substitués en une seule étape [18].

Quelques exemples d'application

Exemple 1. Condensation des glycines esters sur les 1,3-dicarbonyles [19].

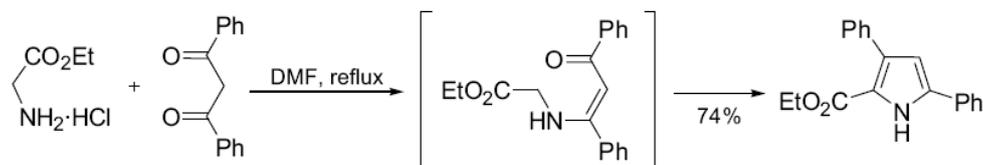


Schéma. 24

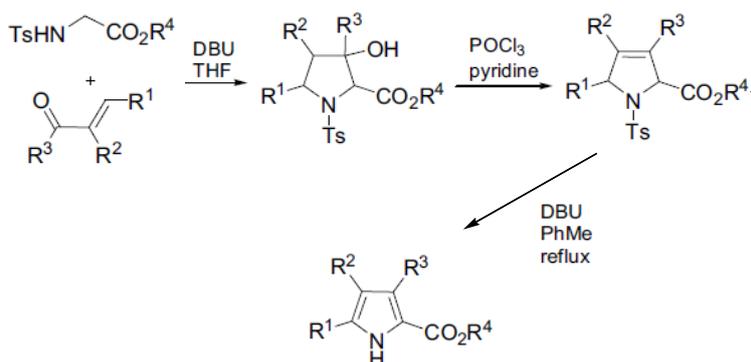
Exemple 2. Réaction des glycines esters avec les carbonyles α,β -insaturés [20].

Schéma. 25

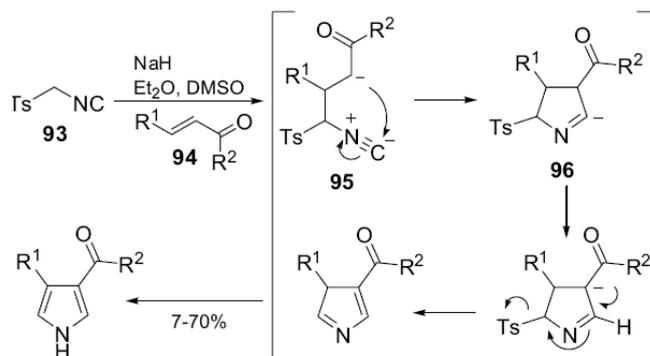
I.3.5. Synthèse de Van Leusen (Cycloaddition 2+3).La réaction de Van Leusen permet la synthèse de pyrroles par action de Tosylméthyl isocyanide (tosylméthyl isocyanide) (*TosMIC*) sur les carbonyles [21].

Schéma. 26

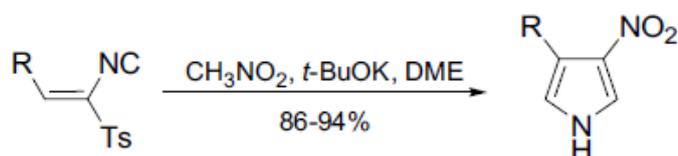
*Quelques exemples d'application*Exemple 1. Synthèse de 3-nitropyrrole par réaction des dérivés 1-isocyano-1-tosylalcènes avec le nitrométhane en présence de *t*-butanoate de potassium [22].

Schéma. 27

Exemple 2. Synthèse de pyrrolo-quinoléine en deux étapes par réaction de TosMIC (tosylméthylisocyanate) avec le composé éthyle 3-nitrophénylprop-2,-énoate [23].

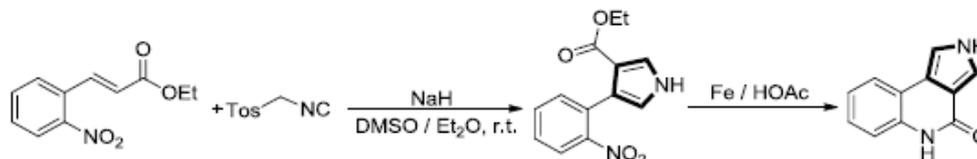


Schéma. 28

I.3.6. Synthèse de Barton Zard

Cette réaction met en jeu un nitroalcène, qui subit l'attaque de l'énolate d'un acétate α -isocyanate [24] en présence d'une base DBU. Le groupement nitro est un bon nucléofuge lors de la formation du cycle pyrrolique (Schéma 29).

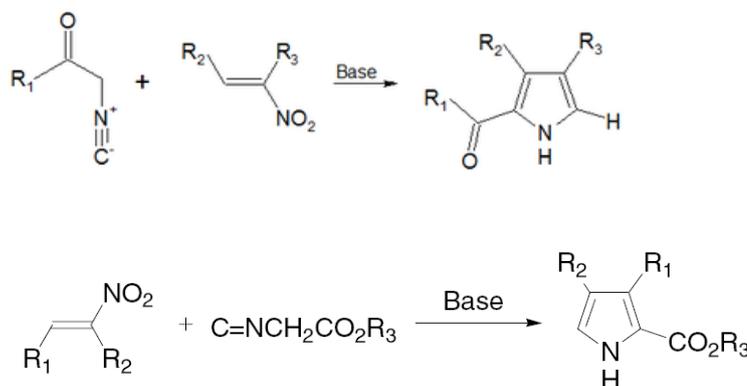


Schéma. 29

Mécanisme de la réaction de Barton-Zard.

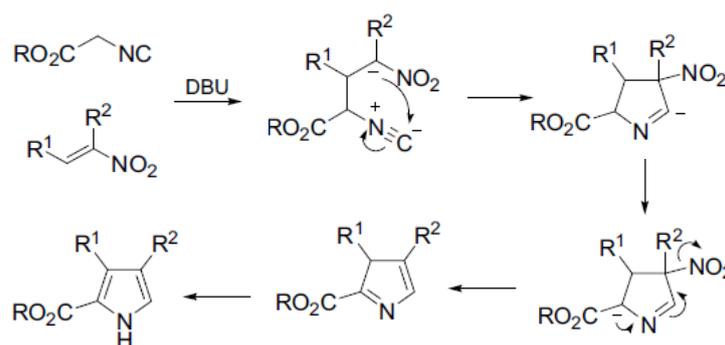


Schéma. 30

Exemples d'application

1. Accès aisé à des composés polyhétérocycliques comportant le noyau pyrrole (pyrroles 3,4-disubstitués).

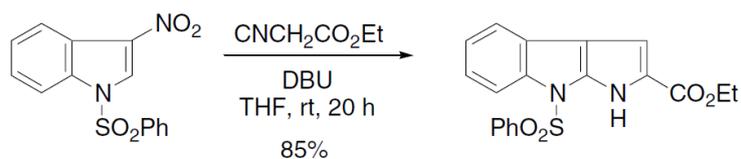


Schéma. 31

2. La synthèse totale de la (+)-déoxypyrrolorine, un marqueur pour le diagnostic de l'ostéoporose.

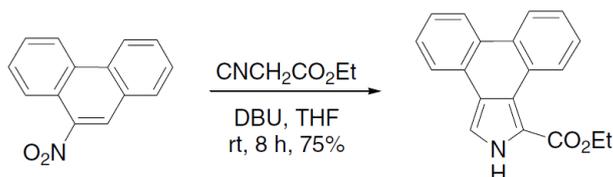


Schéma. 32

I.3.7. Synthèse de Trofimov

La réaction de Trofimov est décrite au schéma 33 et permet de synthétiser le 2-phénylpyrrole à partir de l'oxime de l'acétophénone formé *in situ* par réaction du 1,2-dichloroéthane (DCE) avec du KOH [25].

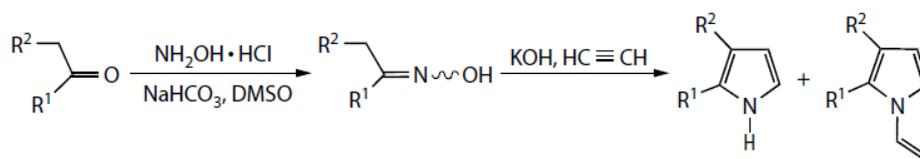


Schéma. 33

Mécanisme de la réaction

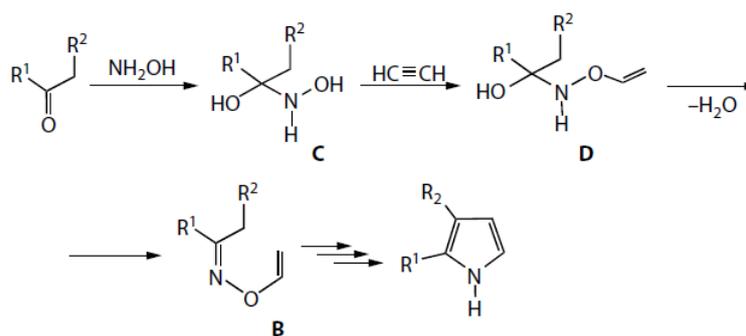


Schéma. 34

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [26]

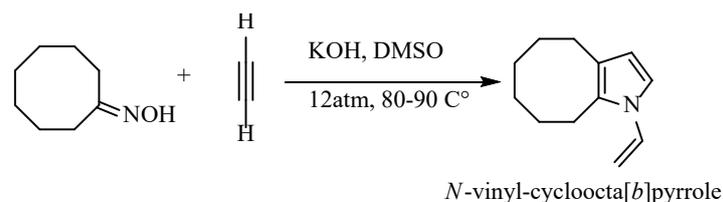


Schéma. 35

Exemple 1

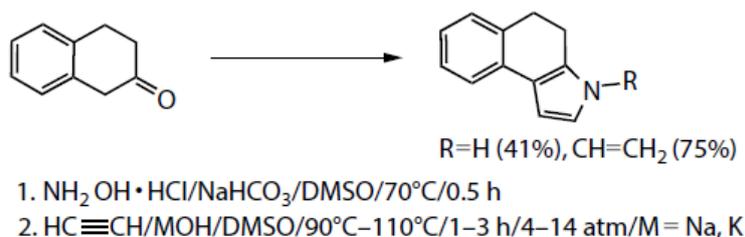


Schéma. 36

I.3.8. Cycloaddition 1,3-dipolaire

Quelques exemples d'application

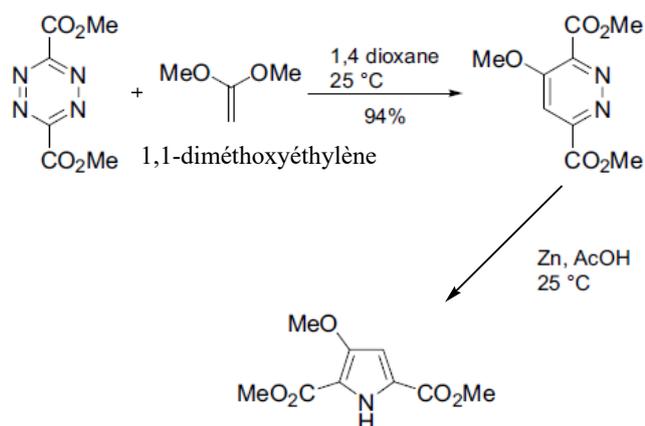
Exemple 1 : Synthèse de diméthyl-2,5-pyrroledicarboxylates [27]

Schéma. 37

Exemple 3 : Synthèse de diméthyl-3,5-pyrroledicarboxylates

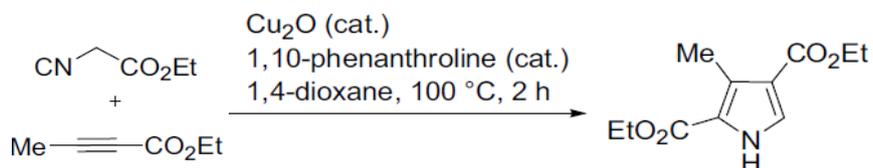


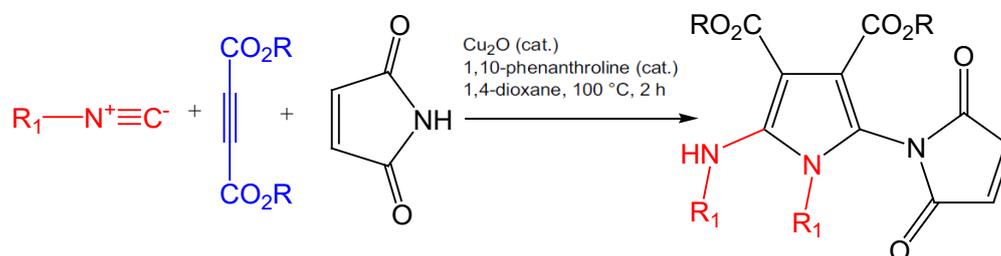
Schéma. 38

I.3.9. Les réactions multi-composants et synthèses organométalliques

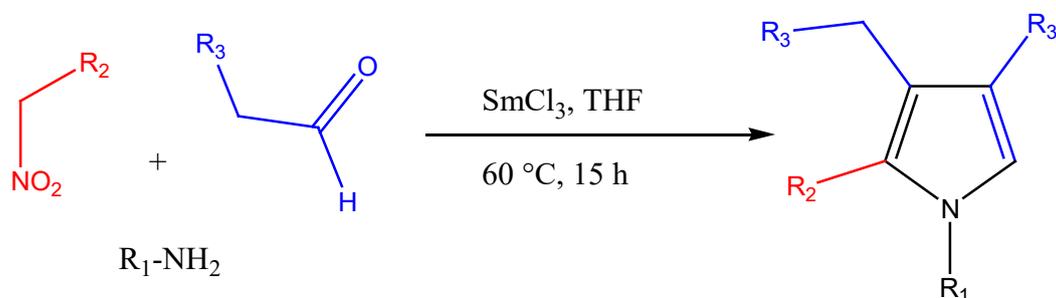
De nouvelles stratégies alliant à la fois des schémas réactionnels efficaces et rapides ont conduit au développement de synthèses organométalliques et multi-composant de pyrroles fonctionnalisés.

Exemples des réactions multi-composants.

1. Condensation multi-composant des isonitriles, les acétylènes dicarboxylates et les imides cycliques [28].



2. Synthèse multi-composant par réaction de nitroalcane, aldéhyde et amine en utilisant SmCl_3 comme catalyseur [29].



FURANE ET DÉRIVÉS

II.1. Introduction

Les dérivés de furane forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. Ces composés ont pris une place importante dans le domaine de la recherche de molécules à visée thérapeutique et de nombreuses études ont mis en évidence leur grande diversité structurale [30]. L'intérêt porté dérivés de furane est accru rapidement la mise en évidence de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Pour les plus importantes, on retiendra leur action comme inhibiteurs d'enzymes et leurs potentiels anticancéreux [31-32].

II.2. Réactivité

II.2.1. Substitution Electrophile

II.2.1.1. Nitration (introduction du groupement NO₂ sur le cycle de furane).

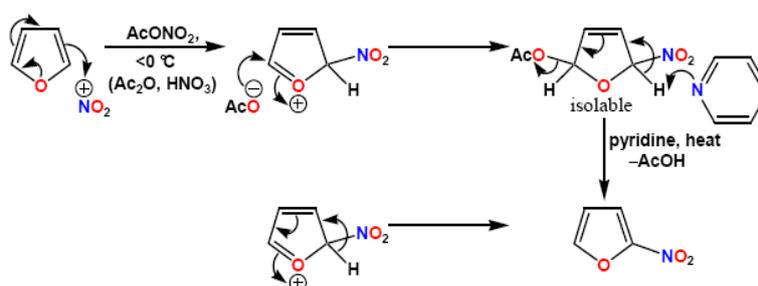


Schéma. 41

II.2.1.2. Halogénéation (Bromation, chlorination et iodation)

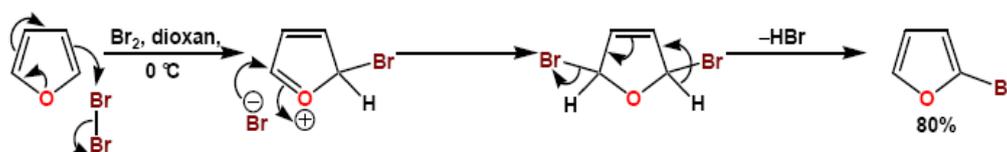


Schéma. 42

II.2.1.3. Acylation de Friedel-Crafts (introduction du groupement acyle MeCO).

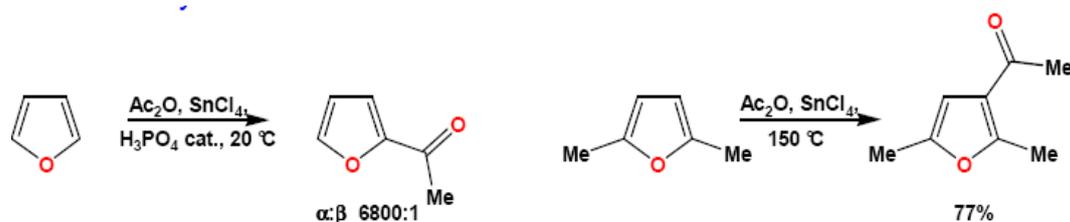


Schéma. 43

II.2.1.4. Formylation de Vilsmeier (introduction du groupement formyle).

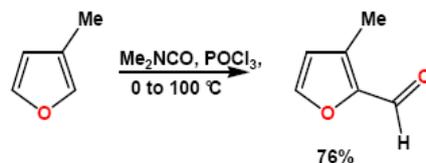


Schéma. 44

II.2.1.5. Réaction de Mannich

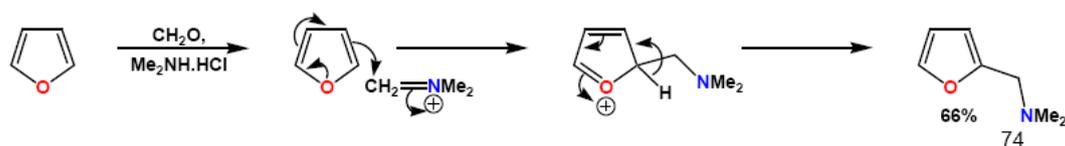


Schéma. 45

II.4. Méthodes de synthèse

De nombreuses méthodes permettant de synthétiser les dérivés de furane ont été rapportées dans la littérature. Les principales voies d'accès aux furanes substitués par utilisation de synthèses directes sont regroupées dans cette partie.

II.4.1. Synthèse de Paal-Knorr [33].

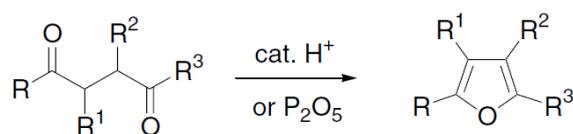


Schéma. 46

Mécanisme de la réaction

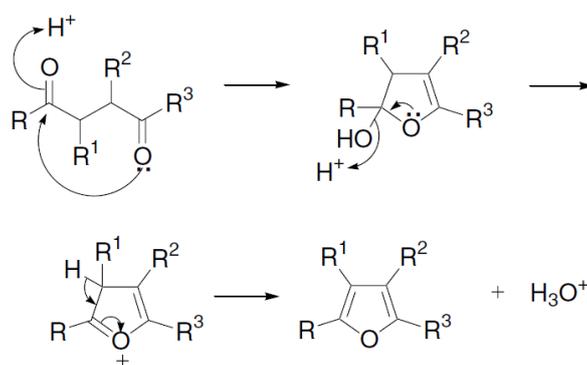


Schéma. 47

Quelques exemples d'application

Exemple 1.

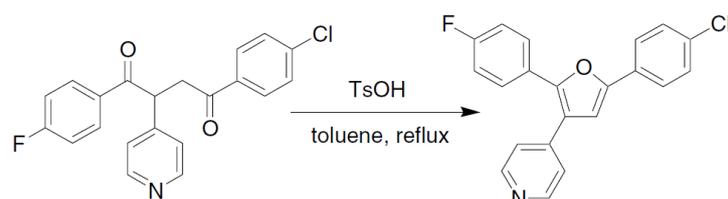


Schéma. 48

Exemple 2 [34].

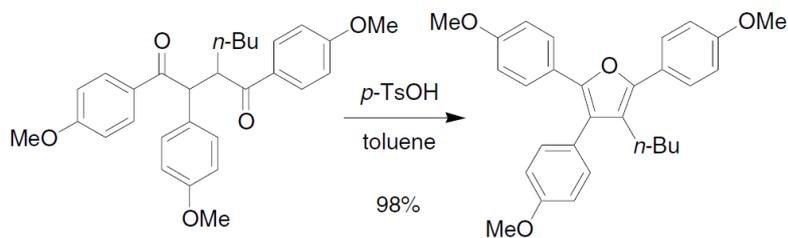


Schéma. 49

II.4.2. Synthèse de Feist-Benary

Cette synthèse c'est basée sur la réaction des α -halocarbonyles avec les β -cétoesters en milieu basique [35-36].

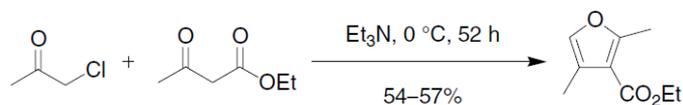


Schéma. 50

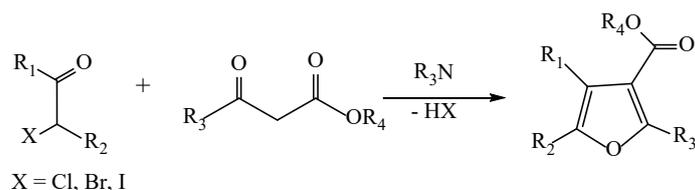


Schéma. 51

Mécanisme de la réaction

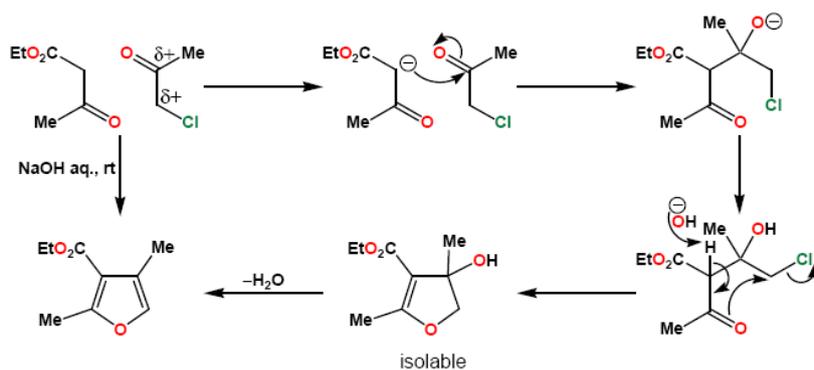


Schéma. 52

Exemple 1

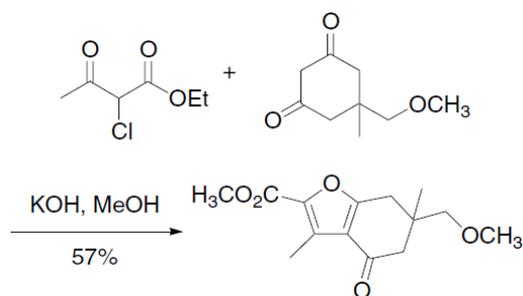


Schéma. 53

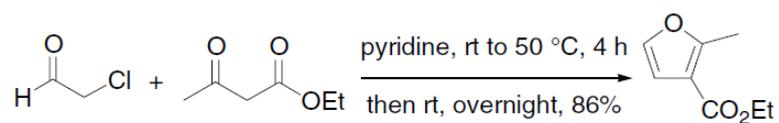
Exemple 2

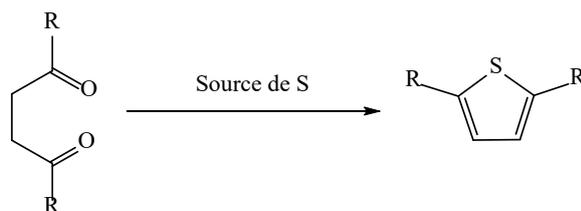
Schéma. 54

THIOPHENE ET DÉRIVÉS

III.3. Méthodes de synthèse

III.3.1. Synthèse de Paal-Knorr

The Paal-Knorr Thiophène Synthesis allows the generation of thiophènes by condensation of a 1,4-dicarbonyl compound in the presence of an excess of a source of sulfur such as phosphorous pentasulfide or Lawesson's reagent [37-38].



Source de S: H_2S , P_2S_5 ou Réactif de Lawesson

Schéma. 55

Mécanisme de la réaction

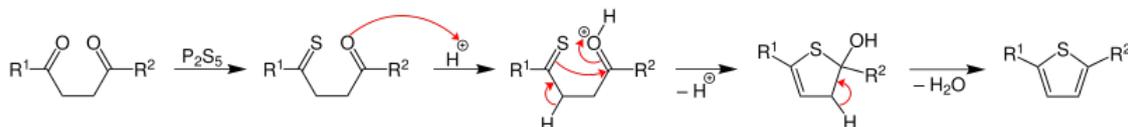


Schéma. 56

Quelques exemples d'application

Exemple 1

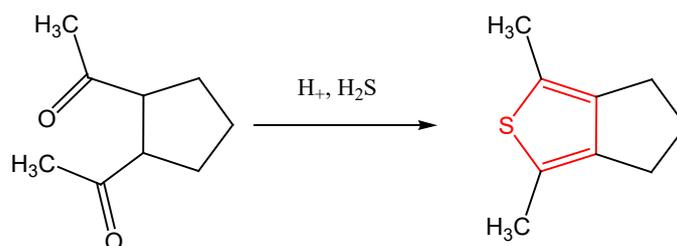


Schéma. 57

Exemple 2. Thionation par le réactif de Lawesson [39].

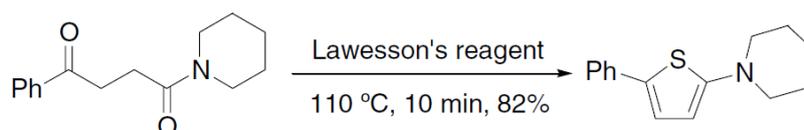
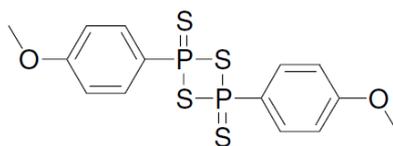


Schéma. 58



Réactif de Lawesson

III.3.2. Synthèse de Hinsberg

La condensation des dérivés diéthylthiodiglycolate sur les α -dicétones en présence d'une base conduit aux dérivés acides thiophène-2, 5-dicarboxylique 3,4-dissubstitués [40].

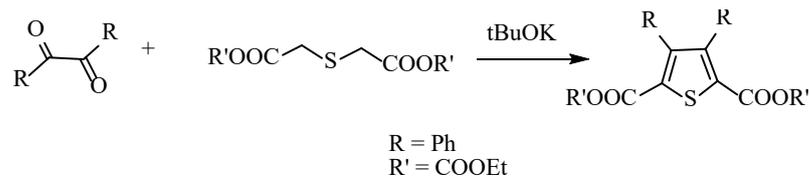


Schéma. 59

Mécanisme de la réaction [41].

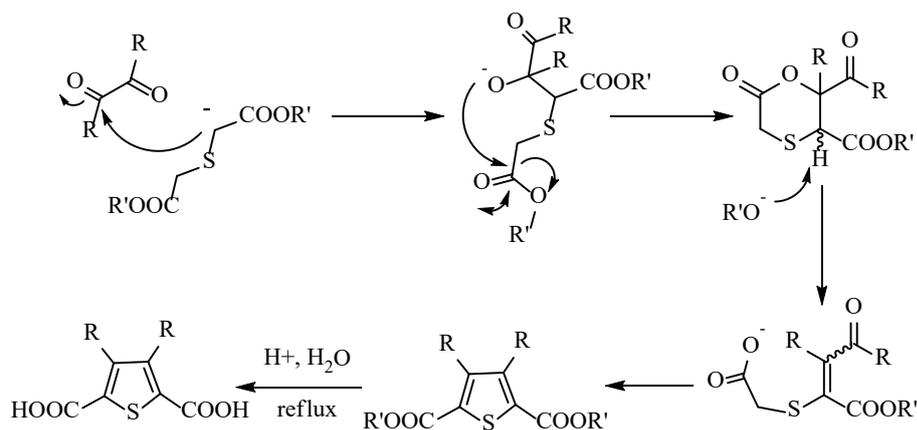


Schéma. 60

Quelques exemples d'application

Exemple 1.

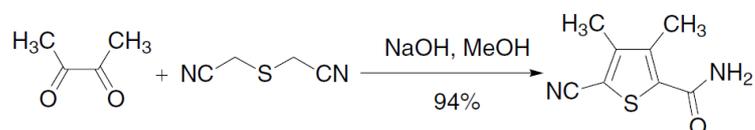


Schéma. 61

Exemple 2.

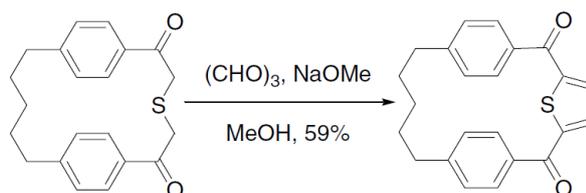


Schéma. 62

III.3.3. Synthèse de Gewald

Fynthèse de 2-aminothiophènes par condensation multicomposants de sulfur, α -méthylène carbonyles et α -cyanoester [42].

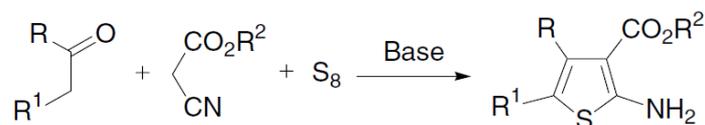


Schéma. 63

Mécanisme de la réaction : La première étape est une condensation de Knoevenagel [43].

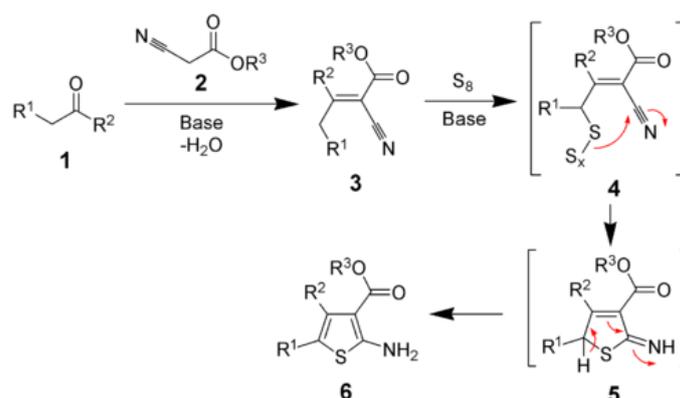


Schéma. 64

Applications

Exemple 1. Synthèse sans solvant des dérivés 2-aminothiophènes [44].

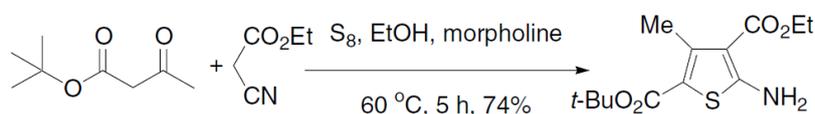


Schéma. 65

Exemple 2. Synthèse de nouveaux 2-Aminothiophene-3-carboxylates par la Réaction de Gewald [45].

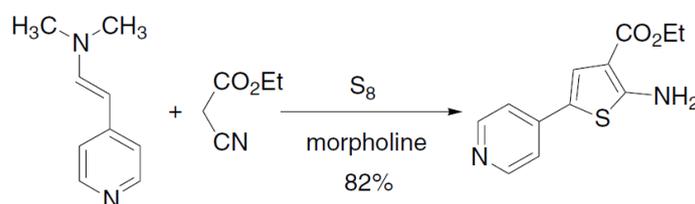


Schéma. 66

III.3.3. Synthèse de Fiesselmann

Cette réaction est la synthèse des 3-hydroxyl-2-thiophène par condensation des esters dérivés de l'acide thioglycolique sur les esters α,β -acétyleniques en présence d'un catalyseur basique

[46].

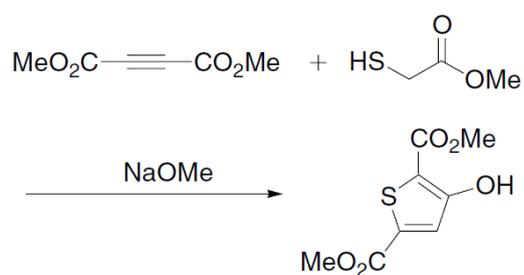


Schéma. 67

Applications

Exemple 1 [47].

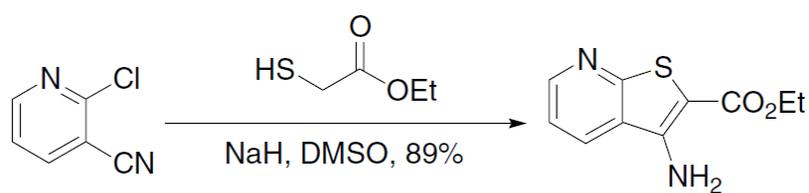


Schéma. 68

Exemple 2 [48].

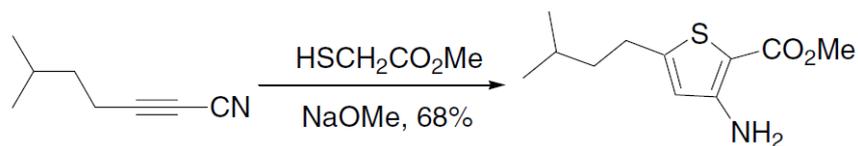


Schéma. 69

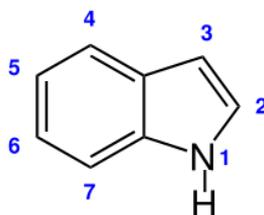
INDOLE ET DÉRIVÉS

IV.1. Introduction

De nombreux thèmes de recherche développés ces dernières années consiste en la synthèse de nouveaux dérivés de l'indole et d'évaluer leurs propriétés biologiques. Ces dérivés montrent de multiples intérêts en synthèse organique et en pharmacologie [49].

Cette famille de produits hétérocycliques présente plusieurs activités dans divers schémas thérapeutiques : anti-inflammatoires (asthme, rhumatisme) et antidépresseurs [50-51], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies infectieuses (bactériennes, virales), ainsi que celles des cancers [52], ils sont aussi utilisés comme agents anti-VIH [53]. Le motif quinoxaline constitue donc un outil efficace pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques bioactifs.

Le motif indole appartient à la famille des composés organiques hétéro-aromatique caractérisé par leur structure condensée (benzo[b]pyrrole ou benzopyrrole). Cette structure correspond à l'accolement d'un noyau benzénique et d'un noyau pyrrole.



Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2. Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869 [54].

Quelques produits naturels et/ou biologiquement actifs contiennent un motif indolique).

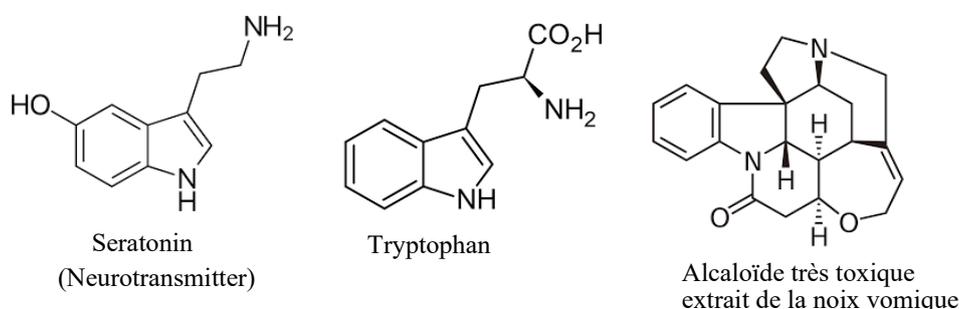


Figure. Composés indoliques biologiquement actifs

IV.2. Réactivité

Le doublet électronique porté par l'atome d'azote dans la représentation de Lewis participe à la délocalisation aromatique.

L'addition électrophile est la réaction la plus décrite dans littérature. Dans ce cas, la position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions.

Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive vis-à-vis des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement *ortho*-directeur sur l'azote.

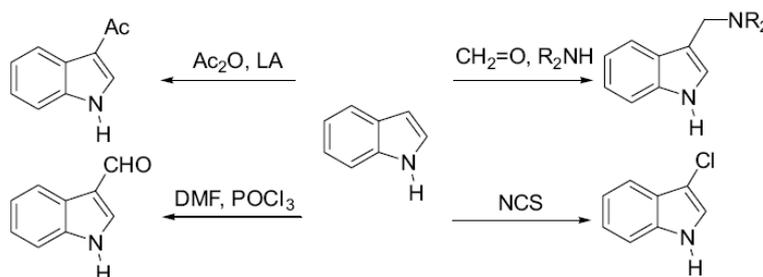


Schéma 70. Addition électrophile sur l'indole

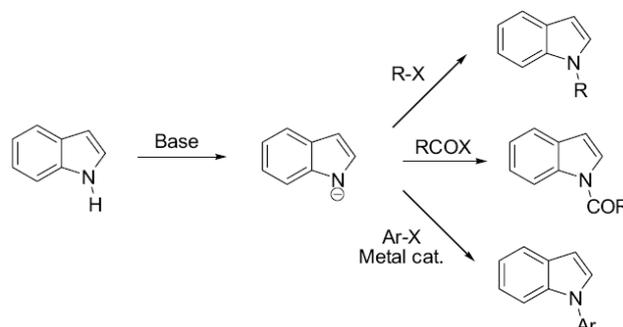


Schéma 71. Activation de l'indole (addition E^+ sur l'azote)

IV.3. Méthodes de synthèse

De nombreuses synthèses des noyaux indoliques sont utilisées pour obtenir des dérivés substitués dans les diverses positions. Dans cette partie seront abordées les synthèses générales. Leurs principales variantes sont décrites dans les références correspondantes.

IV.3. 1. Synthèse de Leimgruber-Batcho

La synthèse de Leimgruber-Batcho de l'indole permet de préparer de l'indole et des dérivés substitués à partir de 2-nitrotoluène (*orthonitrotoluène*) [55]. Cette stratégie est particulièrement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des médicaments dont la structure contient des dérivés indolés.

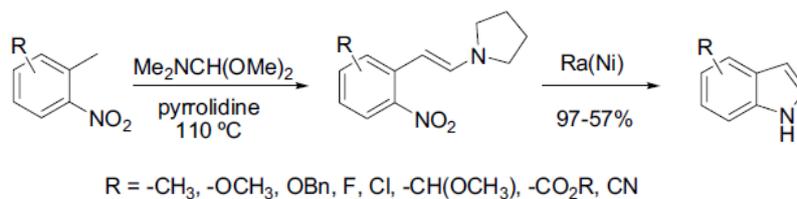


Schéma. 72

Mécanisme de la réaction

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [56].

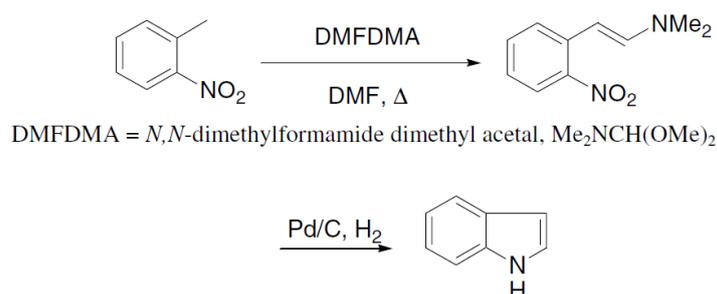


Schéma. 73

Exemple 2 [57].

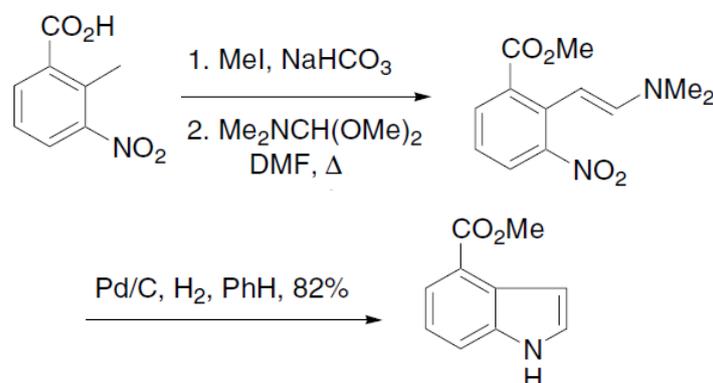


Schéma. 74

IV.3.2. Synthèse de Reissert (1897)

La synthèse de Reissert de l'indole permet de synthétiser des dérivés indoliques à partir de l'*ortho*-nitrotoluène et de l'oxalate de diéthyle. Cette synthèse est l'une des premières stratégies à permettre la synthèse d'un noyau indole non substitué [58].

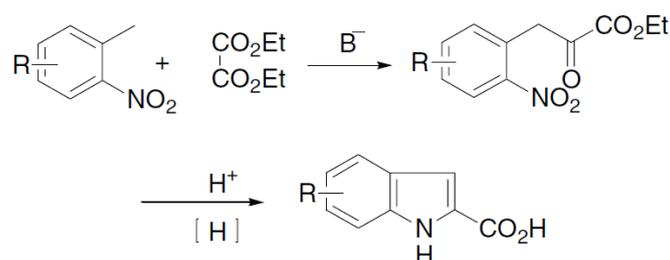
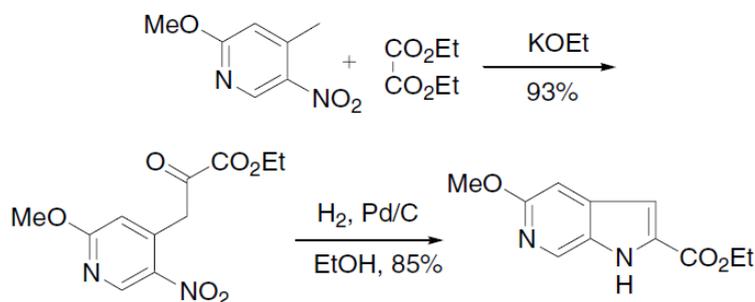


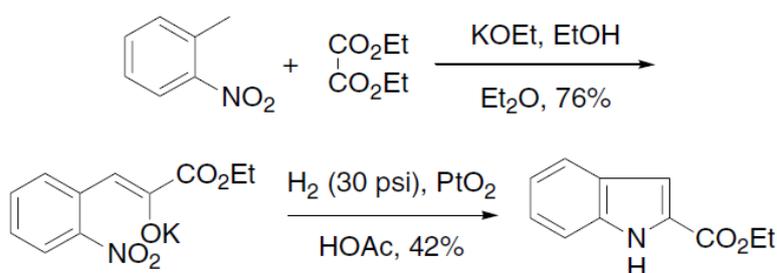
Schéma 75. Synthèse de Reissert

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [59].

**Schéma. 76**

Exemple 1 [60].

**Schéma. 77****IV.3.2. Synthèse de Fischer (1883)**

La synthèse de Fischer de l'indole est une réaction découverte par Hermann Emil Fischer (*prix Nobel en 1902*). La synthèse indolique de Fischer consiste à une addition de phénylhydrazine sur une cétone ou aldéhyde en milieu acide [61].

C'est l'une des plus anciennes techniques de synthèse substitué d'indole. Bien que cette technique ne permette que difficilement de préparer de l'indole, elle est souvent utilisée pour fabriquer des dérivés d'indole substitués aux positions 2 et/ou 3, notamment pour les médicaments antimigraineux de type triptan [62].

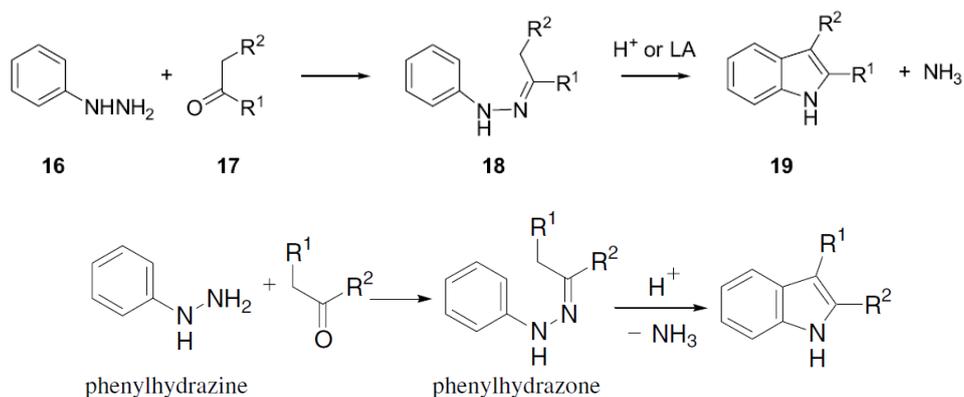
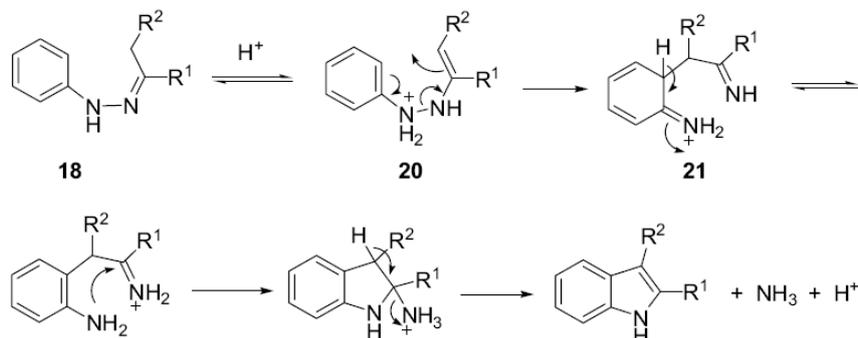


Schéma 78. Synthèse de Fischer

Mécanisme de la réaction [1]

**Schéma 79.** Mécanisme de la réaction de Fischer

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [63].

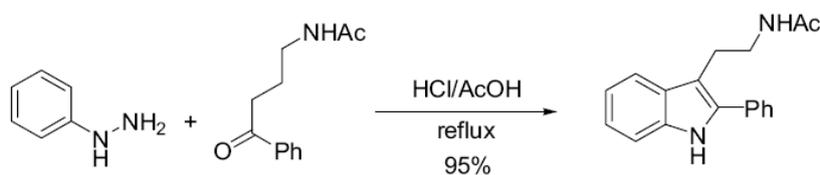


Schéma. 80

Exemple 1 [64].

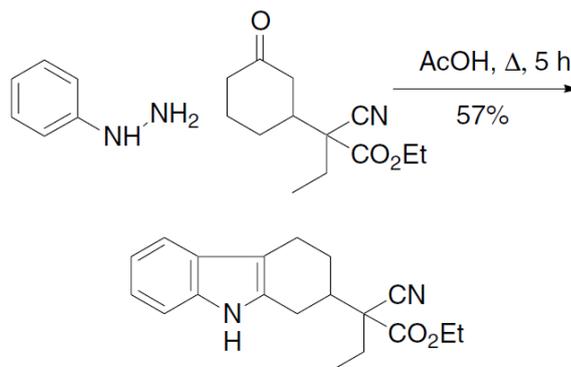


Schéma. 81

IV.3.3. Synthèse de Gassman

La synthèse de Gassman de l'indole est une stratégie de synthèse des dérivés 3-thioalkoxyindoles à partir de l'aniline ou les anilines substitués. Le soufre est éliminé par hydrogénéolyse ou le nickel de raney [65].

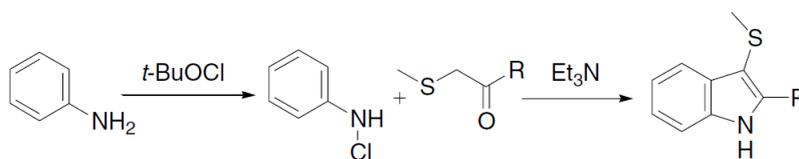


Schéma. 82

Mécanisme de la réaction de Gassman

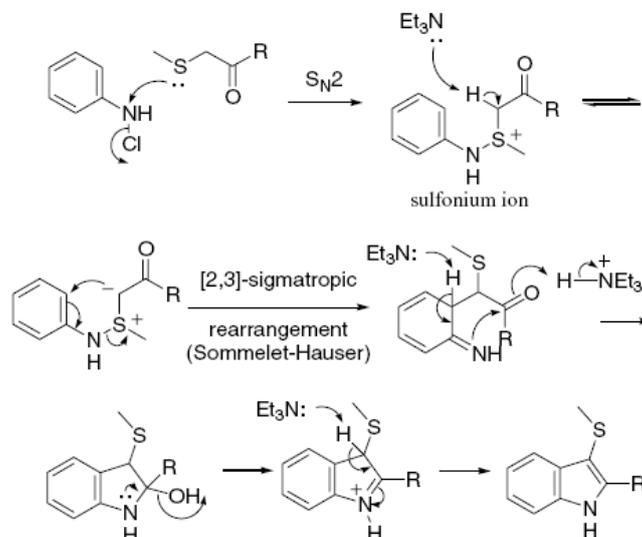


Schéma. 83

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [66].

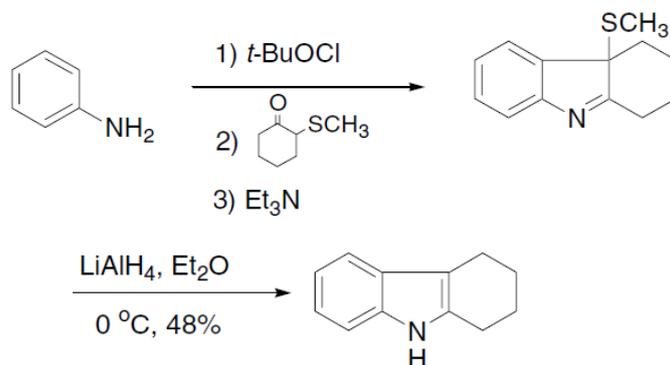


Schéma. 84

Exemple 2 [66].

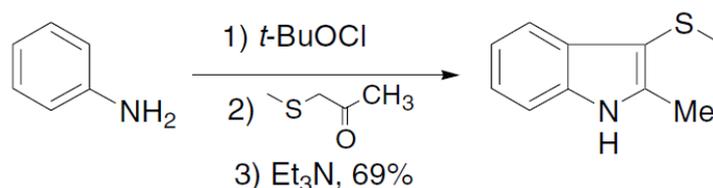


Schéma. 85

IV.3.5. Cyclisation de 2-isocyanostyrènes.**IV.3.6. Synthèse de Bartoli : N-Hétérocyclisation réductive de nitroaryles.**

Cette synthèse présente l'intérêt de conduire à des noyaux indoliques substitués à la fois sur les cycles benzénique et pyrrole. Elle envisage l'addition d'un réactif de Grignard vinylique sur

un nitro-aromatique [67].

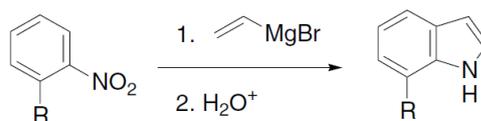


Schéma. 86

Mécanisme de la réaction [1].

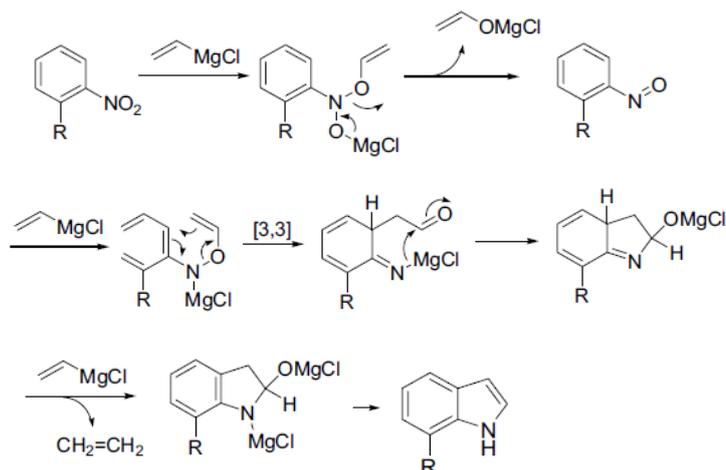


Schéma. **

Exemples d'application

Exemple 1 [68].

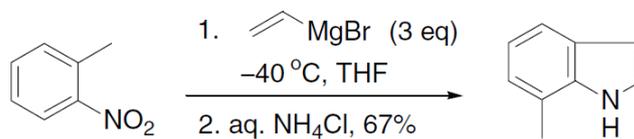


Schéma. 87

Exemple 2 [69]

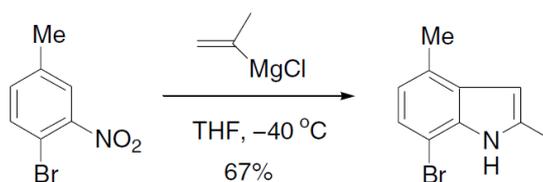
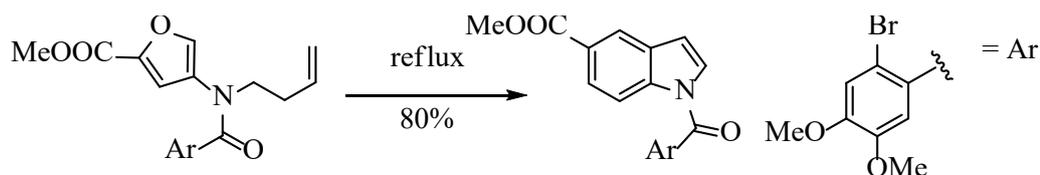


Schéma. 88

IV.3.7. Autres méthodes de formation d'indoles.

IV.3.7.1. Par cycloadditions : réaction de Diels-Alder

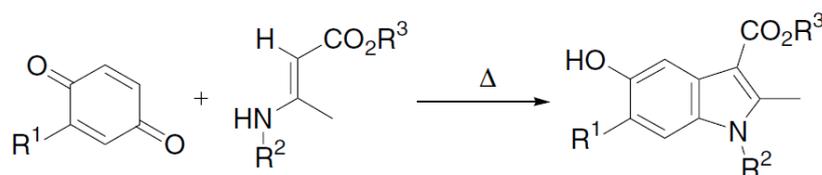
La cycloaddition intramoléculaire [4+2] de Diels-Alder de l'oxoassoanine conduit au dérivé *N*-acyl-indole [70].



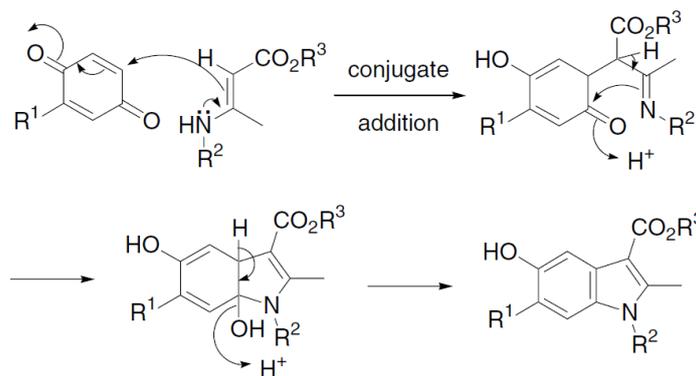
Outre la réaction de Diels-Alder développée ici, l'indole peut être formé *via* des cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones et des allènes.¹

IV.3.7.1. Synthèse de Nenitzescu

La synthèse de Nenitzescu de l'indole est une réaction permettant de former des dérivés 5-hydroxyindoles à partir de *p*-benzoquinone et d'esters β -aminocrotoniques [71].

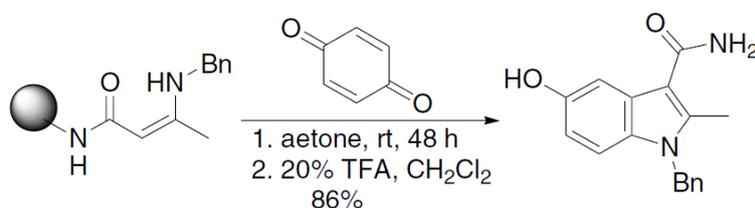


Mécanisme de la réaction [72].



Exemples d'application

Exemple 1 [73].



Exemple 1 [74].

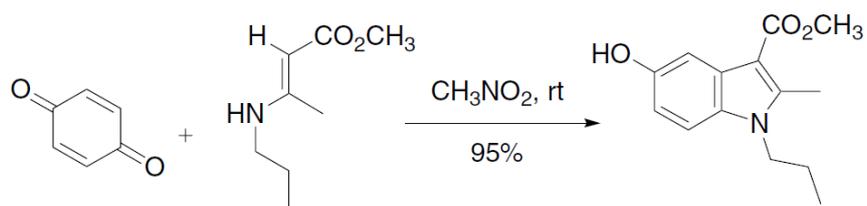


Schéma. 93

PYRIDINE ET DÉRIVÉS

V.1. Introduction: Produits naturels et intérêts thérapeutiques [75-76]

La **pyridine** systématiquement nommé azine, est un composé hétérocyclique aromatique de formule brute C_5H_5N . Elle existe sous la forme d'un liquide, légèrement jaunâtre ayant une odeur désagréable. Elle est très utilisée en chimie de coordination comme ligand et en chimie organique comme réactif et solvant.

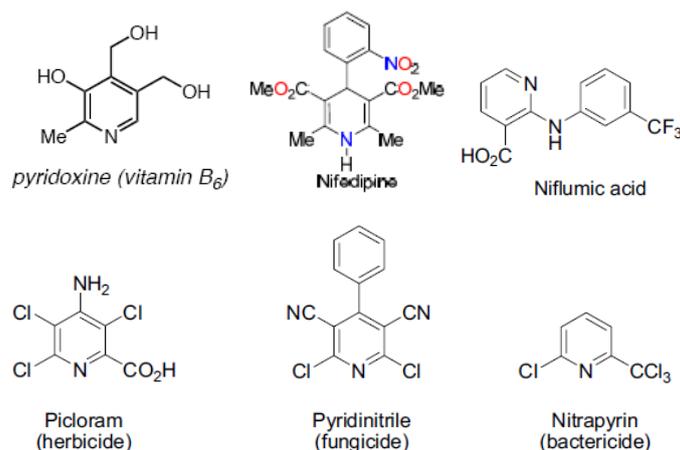


Figure. 94

Aromaticité de pyridine :

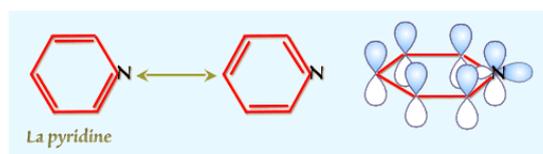


Figure. 95

V.2. Réactivité

V.2.1. Avec les électrophiles (Addition électrophile).

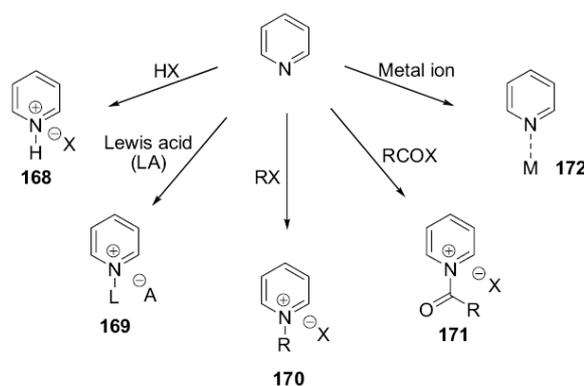


Schéma. 96

V.2.1. Réactions de substitution électrophile.

Les réactions de substitutions électrophiles sont très difficiles (107 fois plus difficiles que sur le benzène). Pas de réaction de Friedel et Crafts !

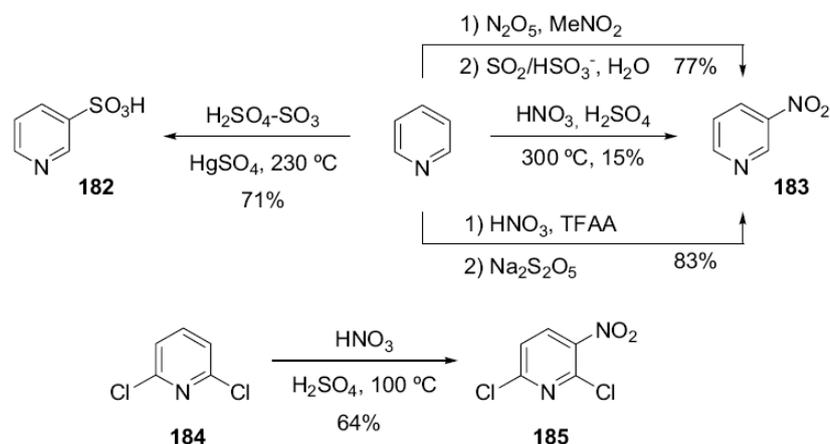


Schéma. 97

V.2.2. Réactions de substitution nucléophile.

Les réactions de substitutions nucléophiles sont nombreuses et faciles. Ces réactions s'effectuent en position 2 et / ou 6.

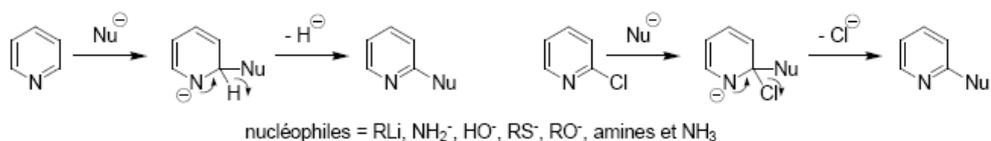


Schéma. 98

V.3. Méthodes de synthèse

V.3.1. Synthèse de Guareschi-Thrope

La synthèse de 2-Pyridone par condensation des esters cyano-acétique et les composés 1,3-dicétones en présence de l'ammoniac NH₃ [77].

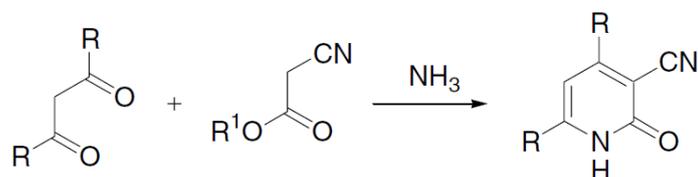


Schéma. 99

Mécanisme de la réaction [78]

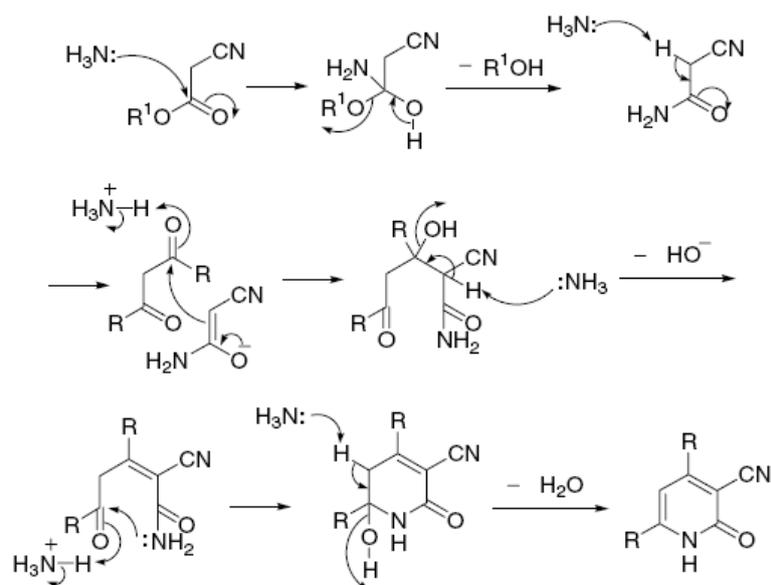


Schéma. 100

Quelques exemples d'application

Exemple 1 : Synthèse de la Guareschi imide [79]

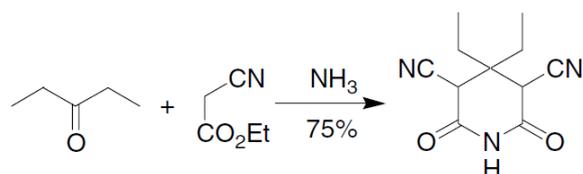


Schéma. 101

Exemple 2 : Synthèse de la **Pyridoxine** (Vitamine B6) par la réaction de Guareschi [80].

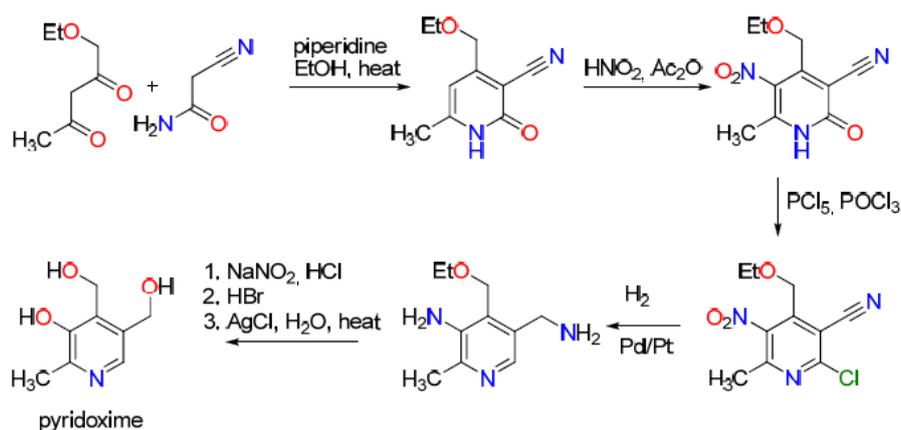


Schéma. 102

V.3.2. Synthèse par réaction de cyclocondensation

V.3.2.1. Synthèse de Hantzsch.

La synthèse de Hantzsch est une réaction entre un aldéhyde comme le formaldéhyde, avec deux équivalents de β-ceto ester comme l'acétoacétate d'éthyle et un donneur d'azote comme

l'ammoniac ou l'acétate d'ammonium et permet d'obtenir une dihydropyridine qui par oxydation (par HNO_3 , Ce(IV) ou une quinone) va donner une pyridine substituée de manière symétrique. Le solvant peut être de l'eau ou d'EtOH, à pH 8,5 (imposé par l'ammoniac) [81].

Mécanisme de la réaction Hantzsch.

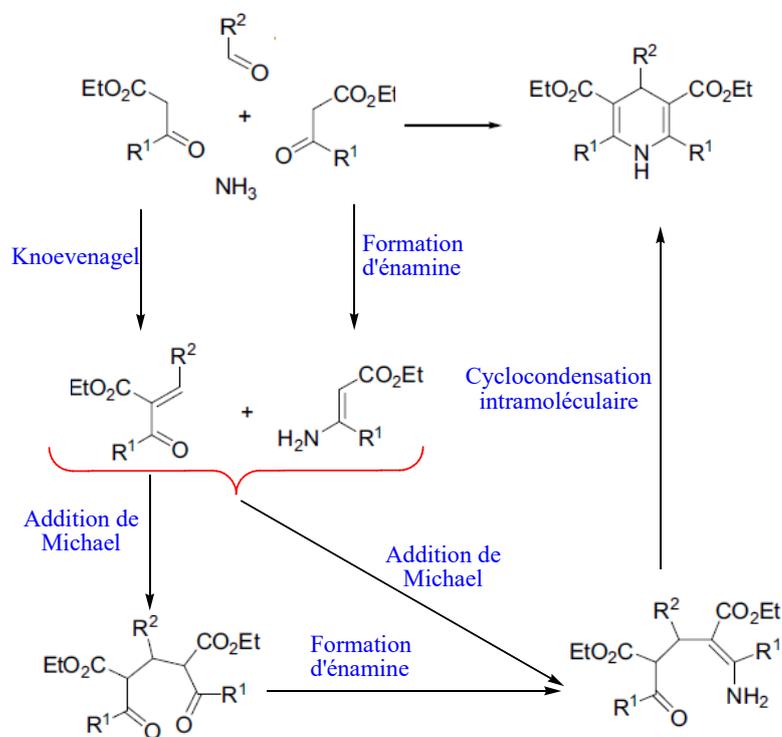


Schéma. 103

Quelques exemples d'application

Exemple 1 : Cyclo-condensation intermoléculaire [82].

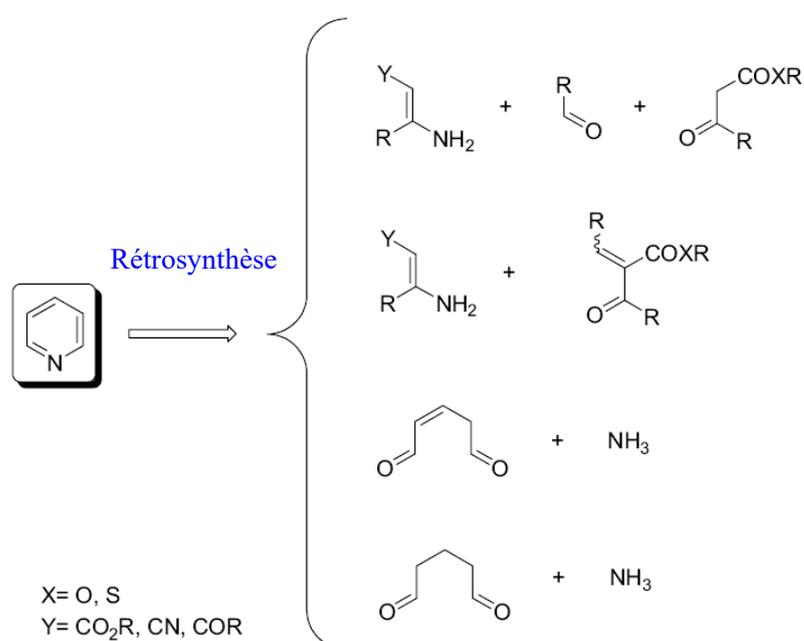


Schéma. 104

Exemple 2 : Synthèse d'un antagoniste du calcium (nifédipine : 4-Aryl-1,4-dihydropyridines) [83].



Schéma. 105

V.3.2.1. A partir des énamines

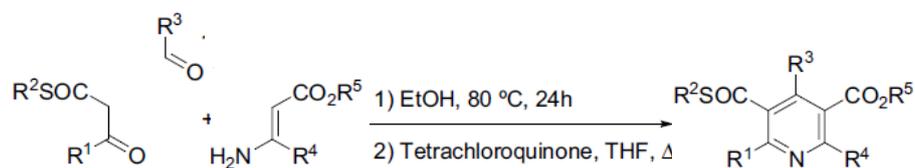


Schéma. 106

Exemple d'application

Exemple 1 [84]

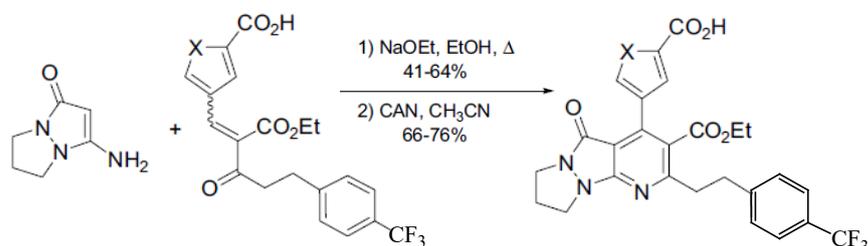


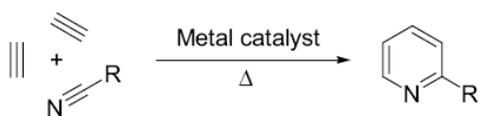
Schéma. 107

120 Boros, E.E., Cowan, D.J., Cox, R.F.,
Mebrahtu, M.M., Rabinowitz, M.H.,
Thompson, J.B., and Wolfe, L.A.
(2005) *The Journal of Organic Chemistry*,
70, 5331.

V.3.3. Condensation de δ -céto-énones avec l'ammoniac

V.3.4. Réaction de Diels-Alder (Cycloaddition)

V.3.4.1. Cycloaddition [2+2+2] [85]



R = alkyl, vinyl, aryl

Schéma. 108

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [86]

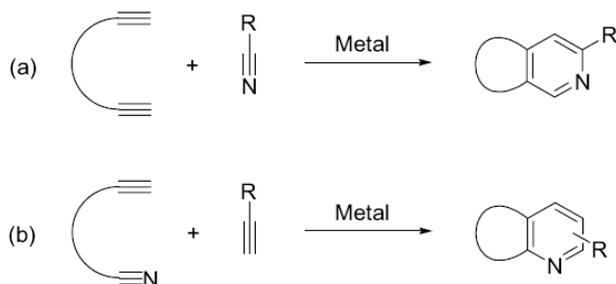


Schéma. 109

Exemple 2 [87]

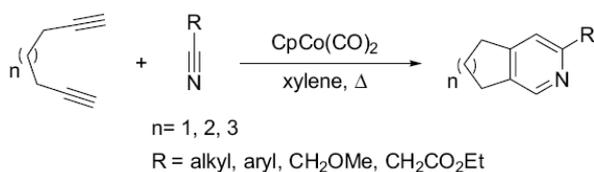


Schéma. 110

Exemple 3 [88]

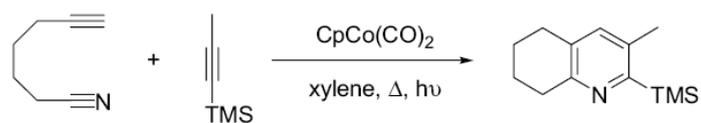


Schéma. 111

Exemple 4 [89]

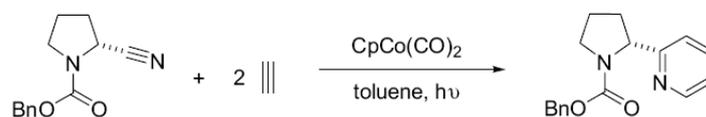


Schéma. 112

V.3.4.2. Cycloaddition [2+4]

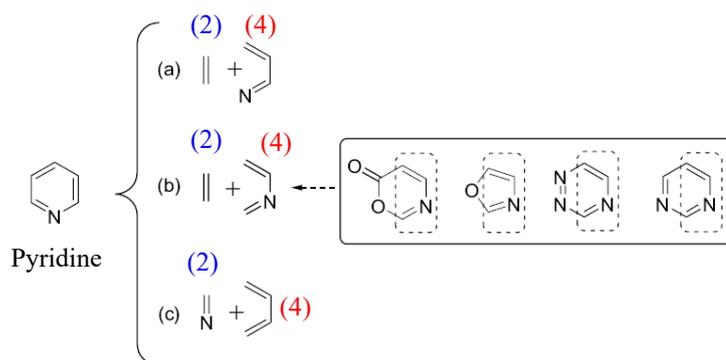


Schéma. 113

Applications

Exemple 1 : Diels–Alder Reaction of Azadienes and Dienophiles [90]

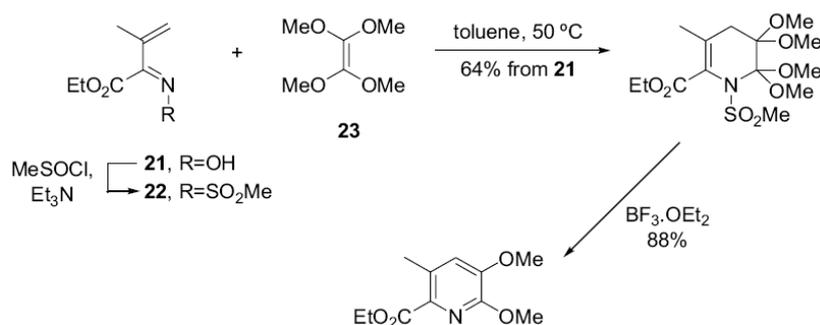


Schéma. 114

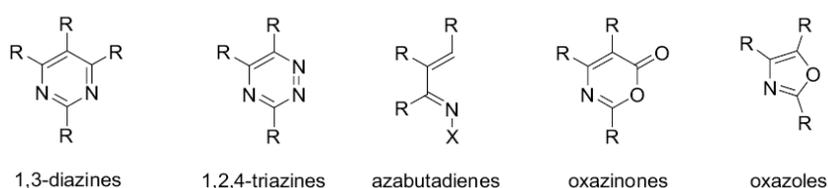


Figure 115. Structures de quelques dérivés azadiènes utilisés comme réactif dans la réaction de Diels–Alder.

Exemple 2 : [91]

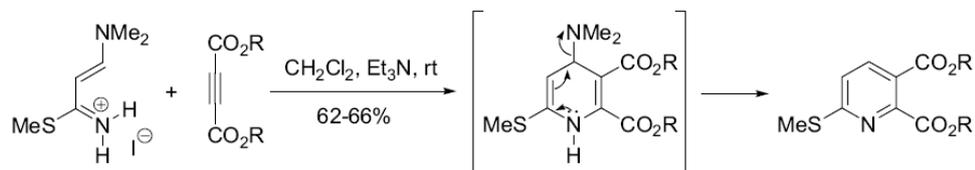


Schéma. 116

V.3.4.3. Réaction de Diels-Alder avec les triazines

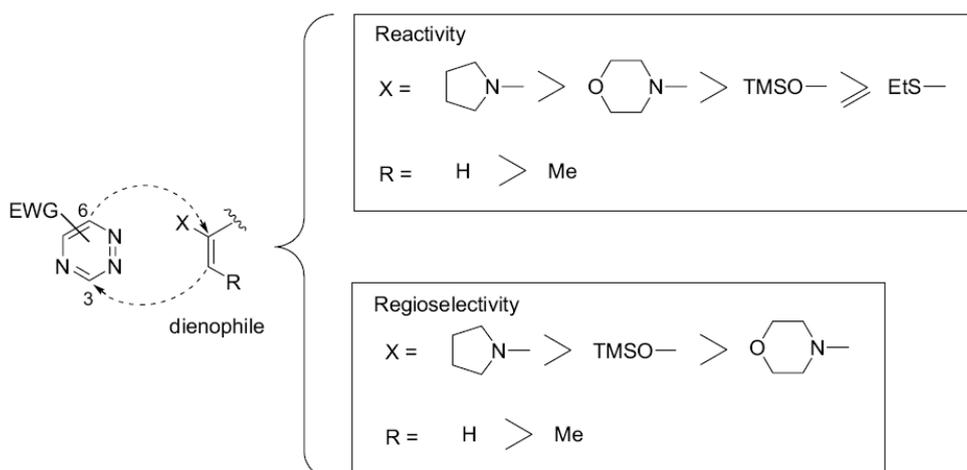


Schéma. 117

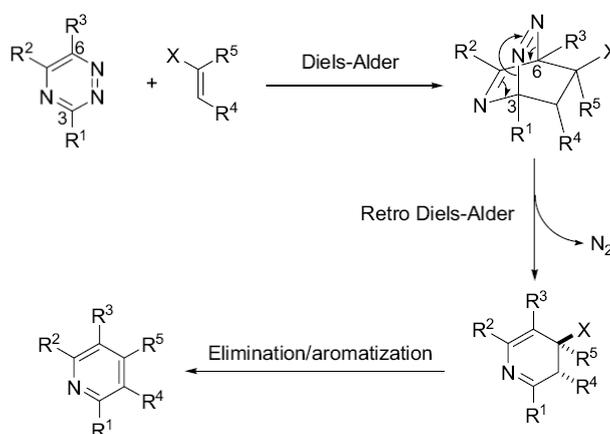


Schéma. 118

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [92]

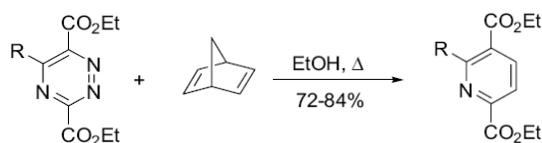


Schéma. 119

Exemple 2 [93]

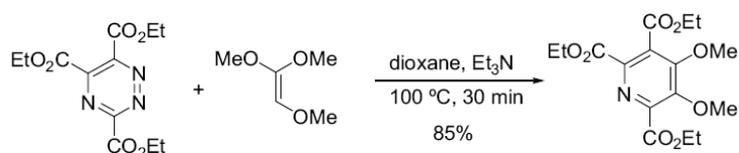


Schéma. 120

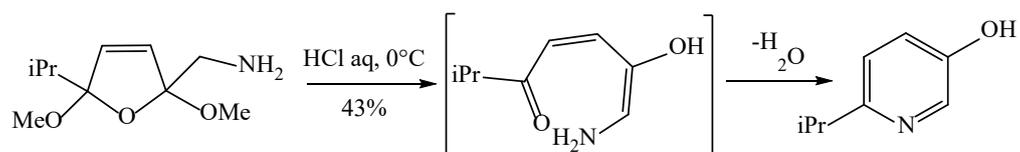
V.3.5. Transformation de 2-aminométhylfuranes [94]

Schéma. 121

QUINOLEINE ET DÉRIVÉS

VI.1. Introduction

La quinoléine (extraite du goudron de houille), également nommée *leuoline*, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo[b]pyridine, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N . Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la juxtaposition d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte [95].

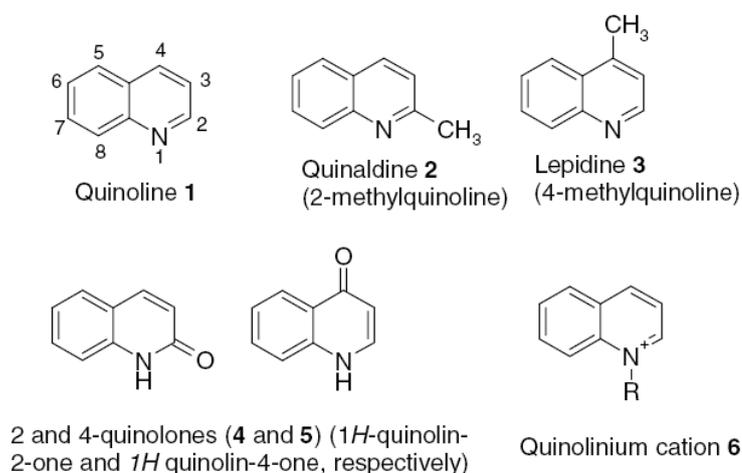
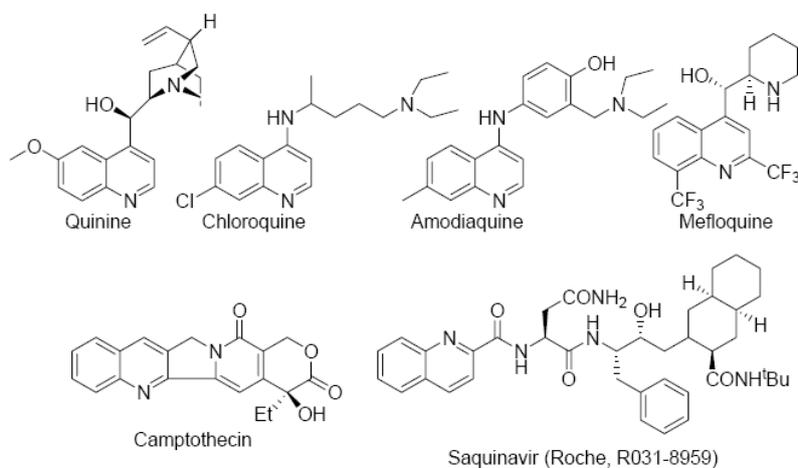


Figure. 122

VI.2. Intérêts thérapeutiques

La quinoléine constitue le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique [96].



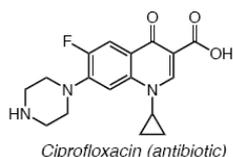


Figure. 123

VI.3. Réactivité

VI.4. Méthodes de synthèse

La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Elle est réalisée selon une réaction de condensation d'amines aromatiques (arylamines), avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Les différentes méthodes de préparation de la quinoléine sont représentées dans le schéma rétrosynthétique suivant :

VI.4.1. Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1,3-diélectrophiles.

VI.4.1.1. Synthèse de Combes

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β -aminoénones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines [97].

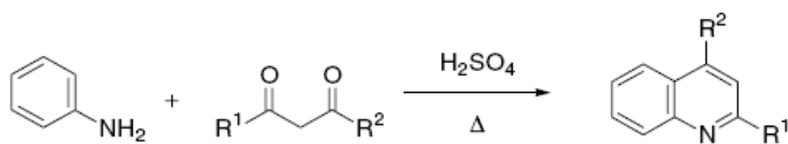


Schéma. 124

Mécanisme réactionnel [98]

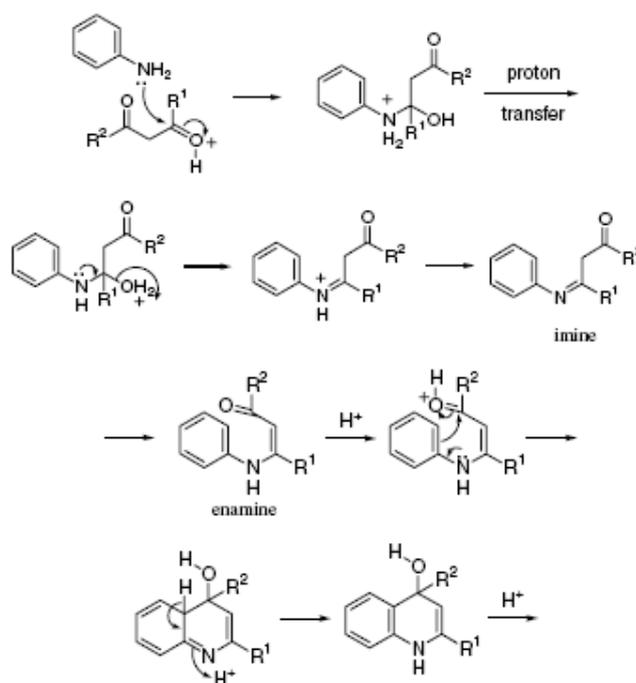


Schéma. 125

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [99].

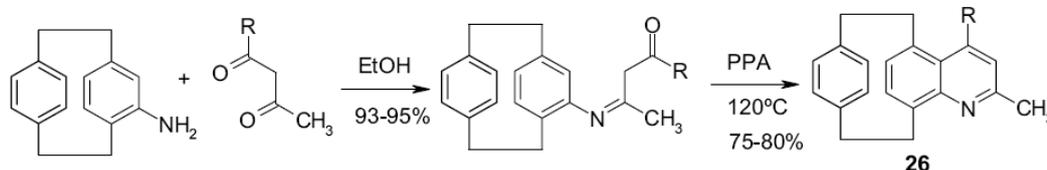


Schéma. 122

Exemple 2 [100].

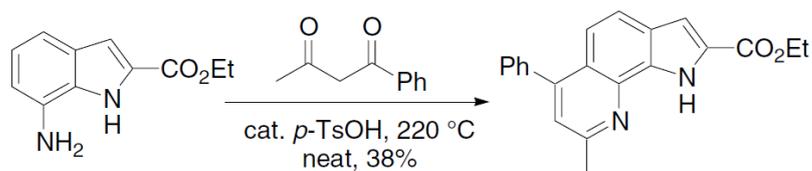
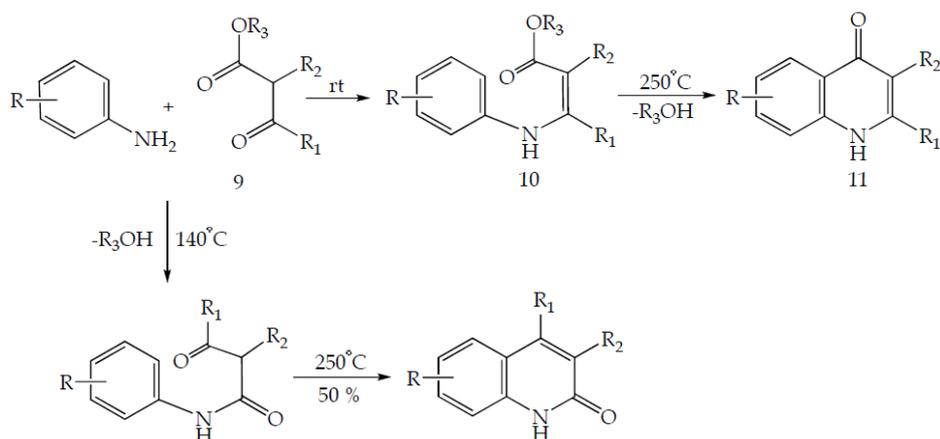


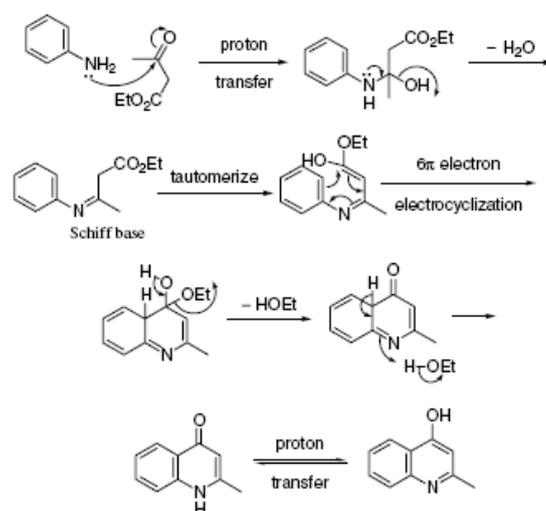
Schéma. 126

VI.4.1.2. Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Dans cette réaction, un (β -cétoester peut remplacer une 1,3-dicéto. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25 °C, un p-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. C'est la synthèse de *Conrad-Limpach* [101]. 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*.

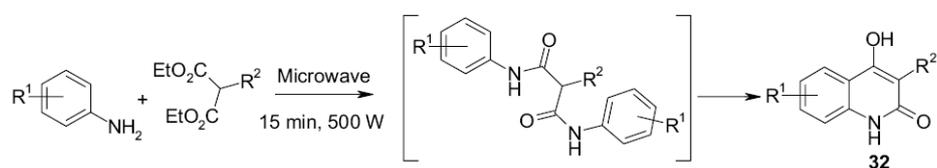


Mécanisme de la réaction [102]



Quelques exemples d'application

Exemple 1 [103].



Exemple 1 [104].

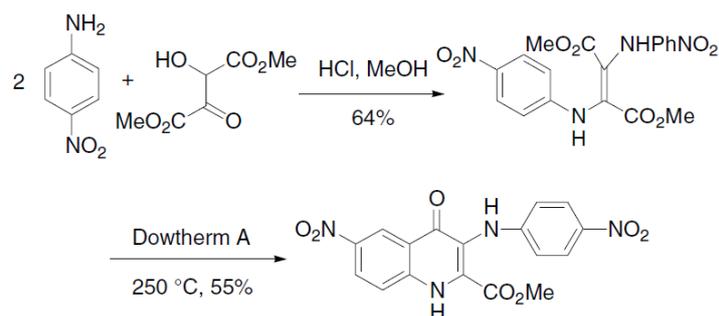


Schéma. 130

VI.4.2. Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α,β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones α,β -insaturés : la synthèse de Skraup et celle de Doebner et von Miller diffèrent par l'emploi d'croléine synthétisée in situ, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α,β -insaturés pour la seconde [105].

VI.4.2.1. Synthèse de SKRAUP

La synthèse de *Skraup* est une réaction chimique utilisée pour créer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène ; un chauffage à 100°C est nécessaire [106].

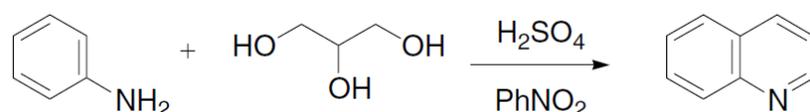


Schéma. 131

Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant. Du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction⁵. L'arsenic ou le p-chloranile peuvent être employés à la place du nitrobenzène [107].

Mécanisme réactionnel

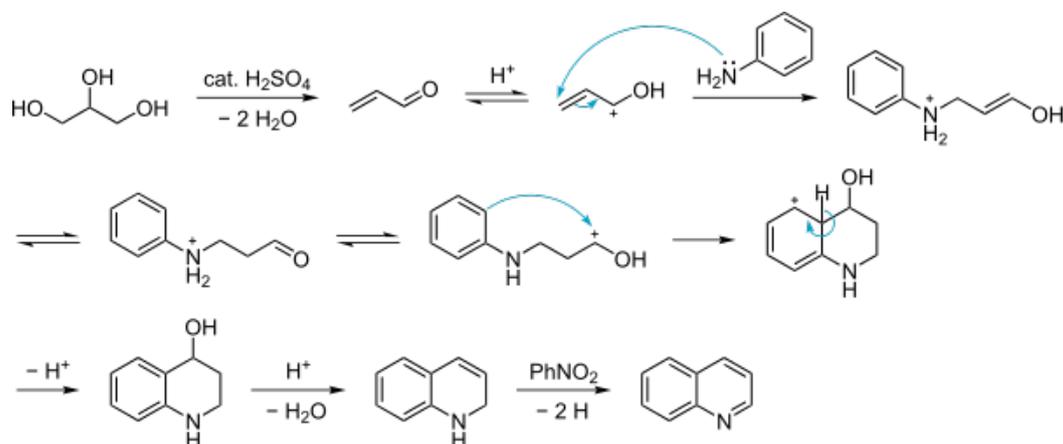


Schéma. 132

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [108].

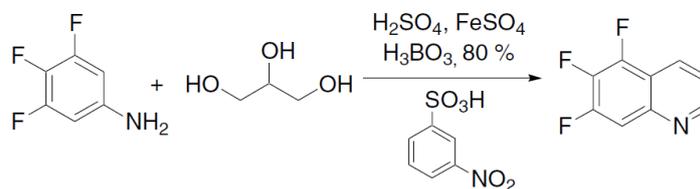


Schéma. 133

Exemple 2 [109].

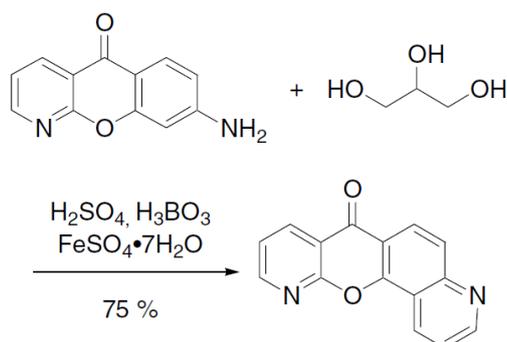


Schéma. 134

VI.4.2.2. Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller

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 [110].

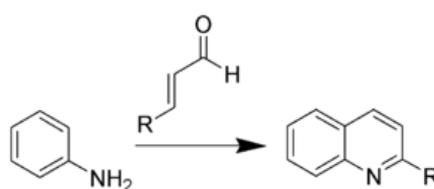


Schéma. 135

Mécanisme réactionnel

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [111].

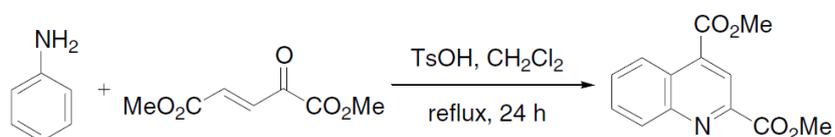


Schéma. 136

Exemple 2 [112].

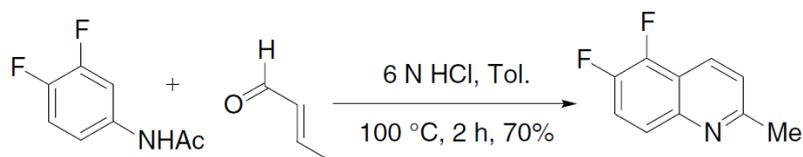


Schéma. 137

VI.4.3. Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés.

VI.4.3.1. Synthèse de Friedländer

La réaction de l' α -aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine [113].

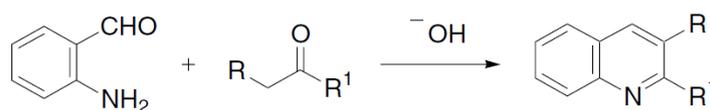


Schéma. 138

Mécanisme de la réaction [114].

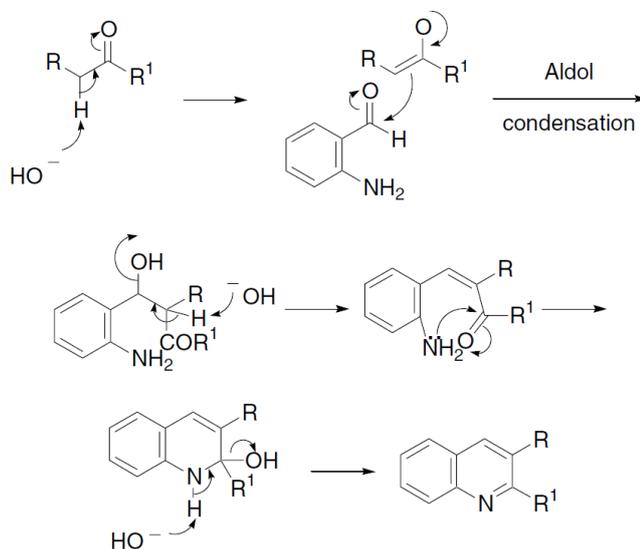


Schéma. 139

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [115].

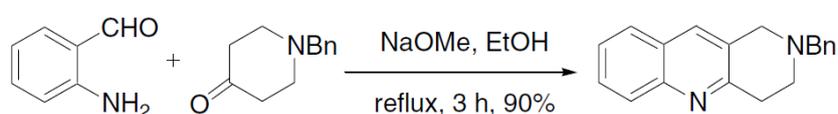


Schéma. 140

Exemple 2 [116].

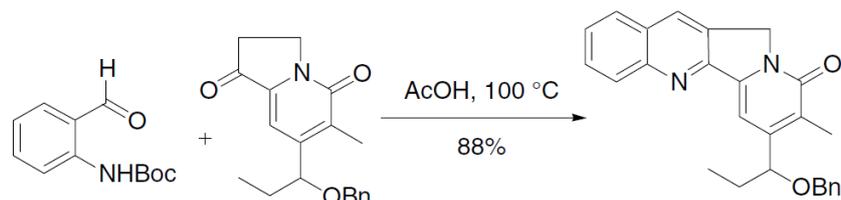


Schéma. 141

VI.4.3.2. Synthèse de Pfitzinger

Pfitzinger synthesis for quinolines involves reaction between isatin (N-C-C-C) and carbon nucleophile (C-C) in the presence of a base [117].

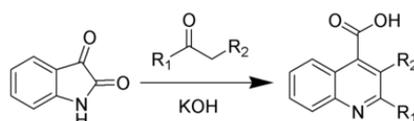


Schéma. 142

Mécanisme de la réaction

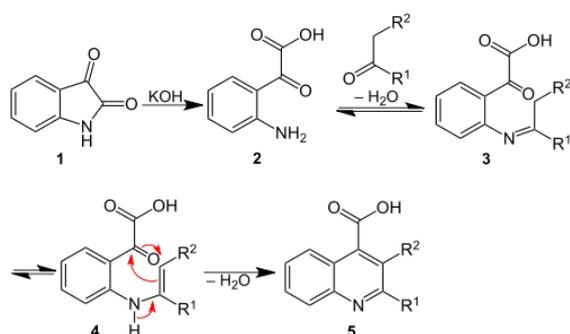


Schéma. 143

Exemple d'application

Synthèse de Halberkann : C'est la synthèse des dérivés 2-hydroxy-quinoline-4-carboxyliques à partir des *N*-acyl isatins par extension du cycle. (La cyclisation intramoléculaire aux dérivés acide) [118].

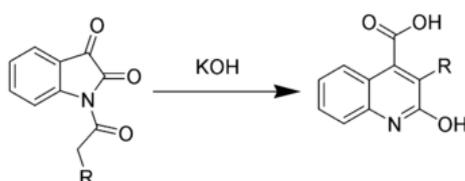


Schéma. 144

VI.4.4. Réaction de Vilsmeier-Haack

VI.4.4.1. Synthèse de Meth Cohn

La synthèse de Meth Cohn des dérivés 2-chloro-quinoléines est réalisée par conversion des acyanilides **1** dans les conditions de la réaction de Wilsmeier (POCl₃, DMF, reflux) [119].

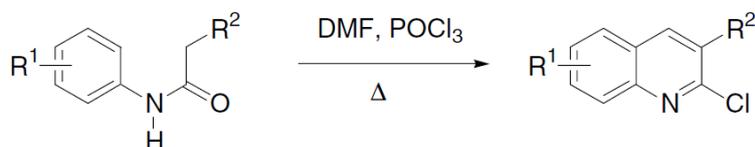


Schéma. 145

Mécanisme réactionnel

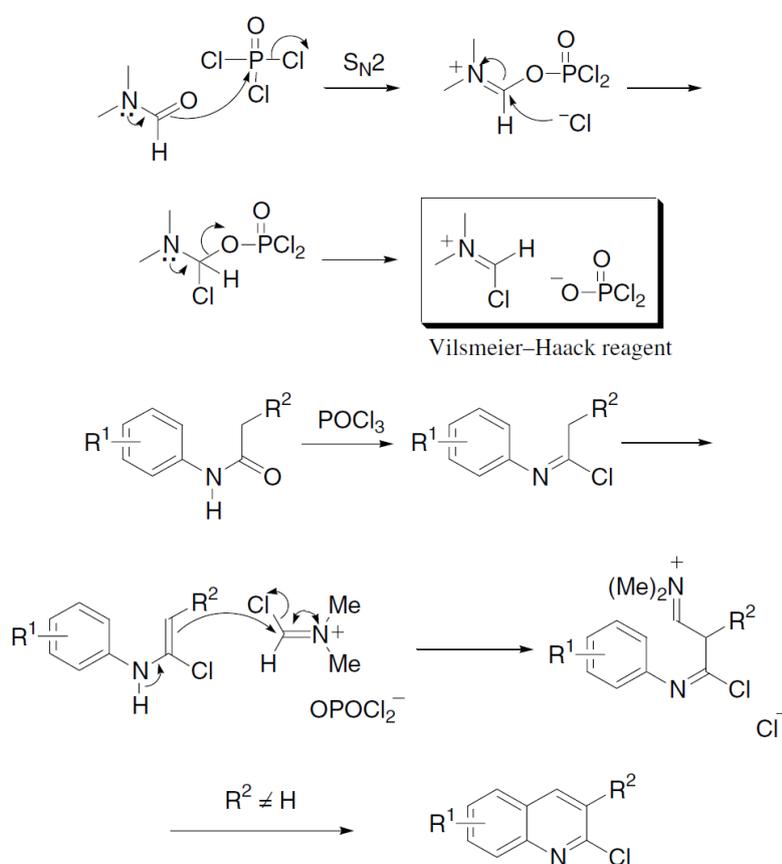


Schéma. 146

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [120].

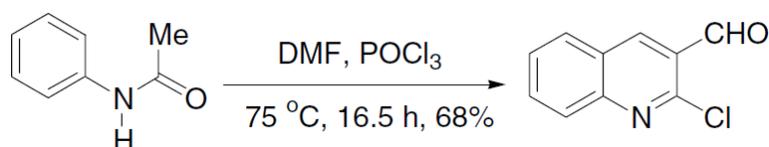


Schéma. 147

Exemple 2 [121].

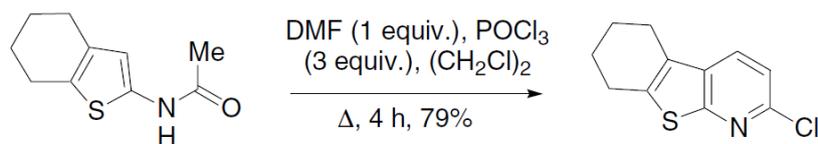


Schéma. 148

VI.4.6. Synthèse multicomposants

VI.4.6.1. Synthèse de Doebner

Synthèse de l'acide quinoline-4-carboxylique par condensation multicomposants de l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde [122].

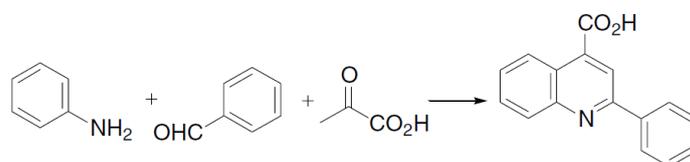


Schéma. 149

Mécanisme réactionnel [123]

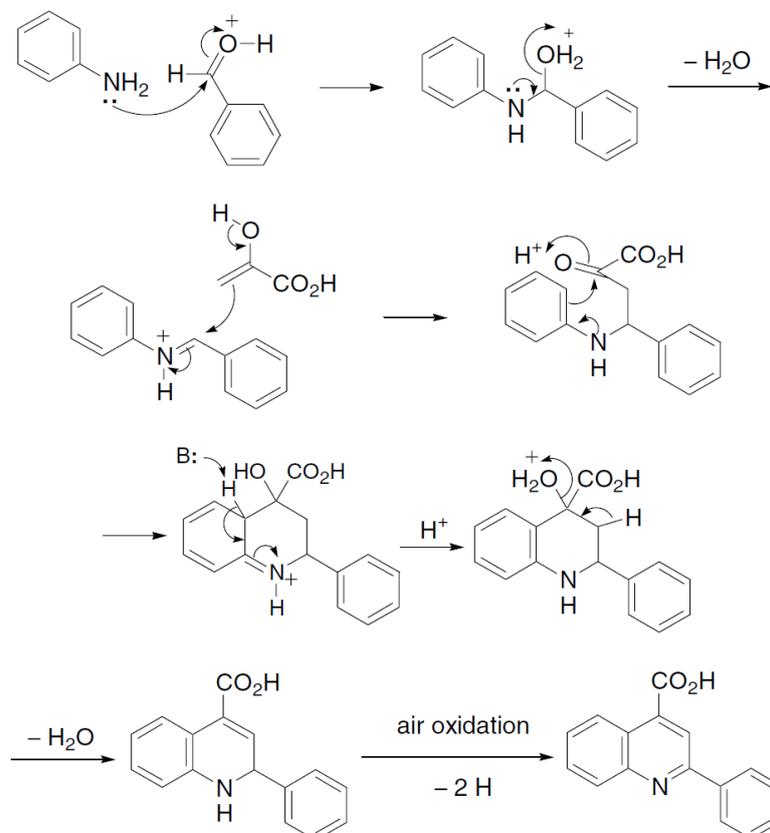


Schéma. 150

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [124].

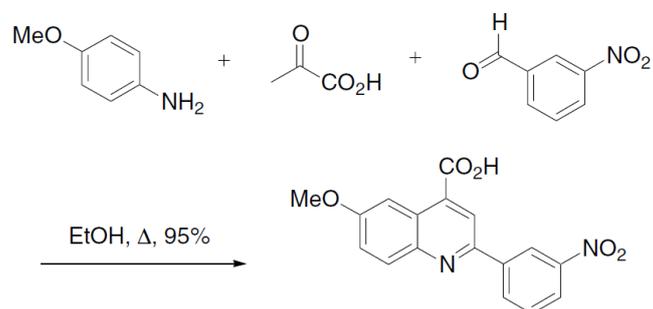


Schéma. 151

Exemple 2 [125].

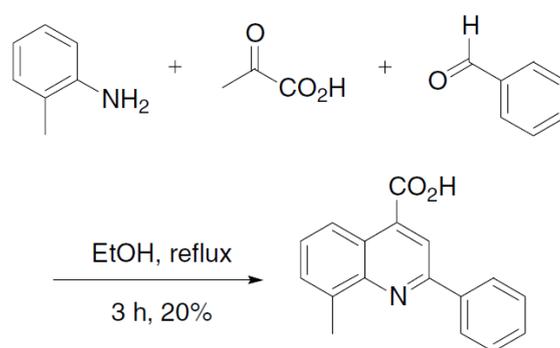


Schéma. 152

ISOQUINOLEINE ET DÉRIVÉS

VII.1. Introduction

L'isoquinoléine est un composé hétérocyclique aromatique de formule chimique C_9H_7N . C'est un analogue de position de la quinoléine, pour lequel l'atome d'azote est en position 2 (Figure 153) [126].

Nomenclature : Benzo[c]azine

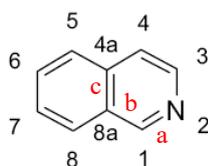


Figure. 153

Addition électrophile :

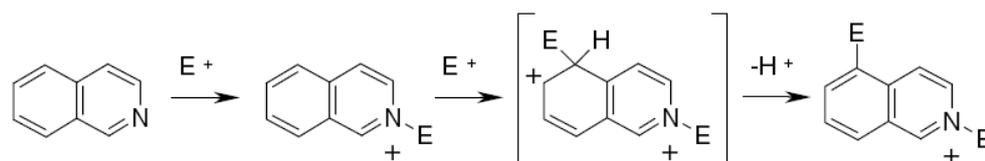


Schéma. 153

VII.3. Réactivité [127]

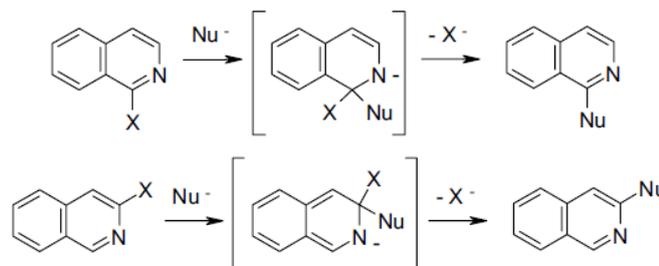


Schéma. 154

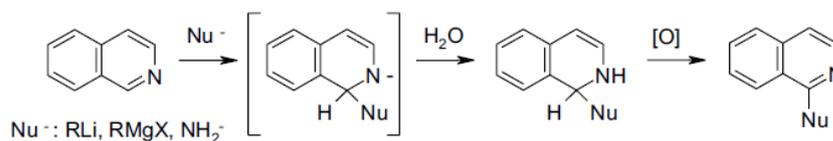


Schéma. 155

VII.4. 1. Méthodes de synthèse

VII.4.1.1. Synthèse de Pomeranz-Fristsch [128]

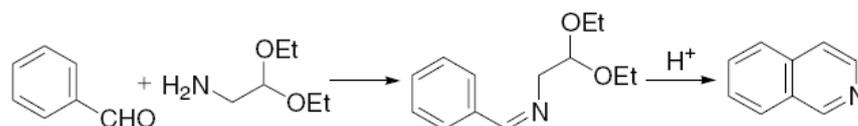


Schéma 156. Schéma générale de la réaction de Pomeranz–Fritsch
Mécanisme réactionnel [129]

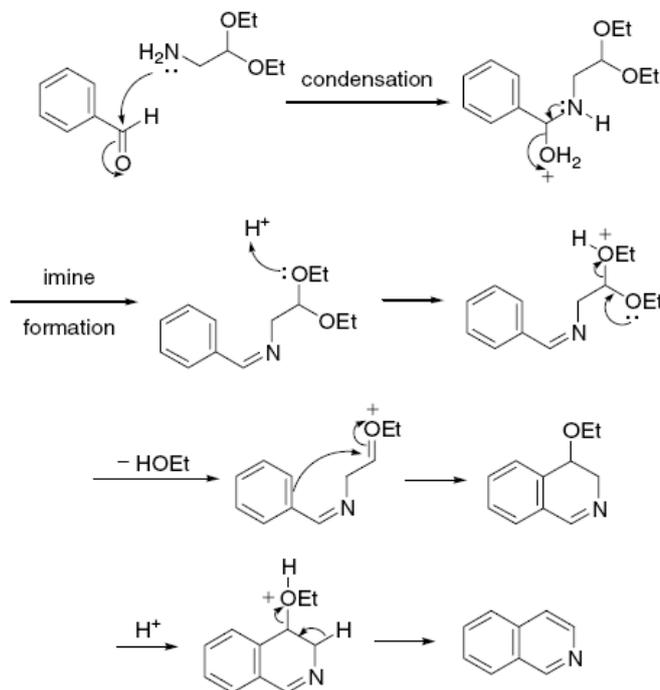


Schéma. 157

Quelques exemples d'application

Exemple 1 [130].

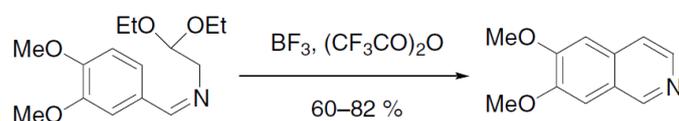


Schéma. 158

Exemple 2 [131].

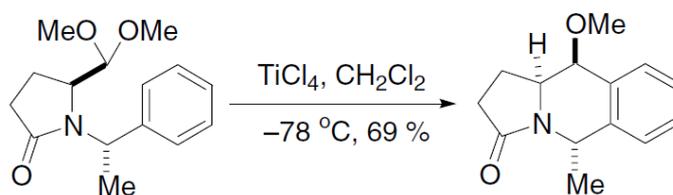


Schéma. 159

VII.4.1.2. Réaction de cyclisation de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams)

Synthèse de dihydro-isoquinolines à partir de β-phényléthylamides en utilisant phosphorus oxychloride (POCl₃) comme catalyseur [132].



Schéma 160. Schéma générale de la réaction de Bischler-Napieralski

Mécanisme réactionnel [133]

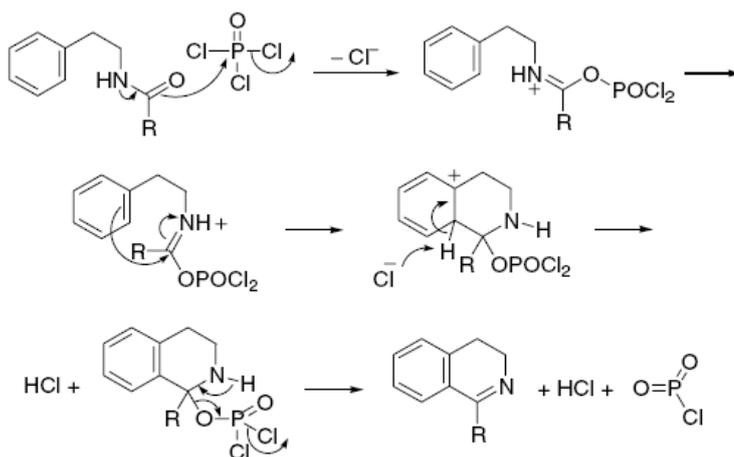


Schéma. 161

Exemples d'application

Exemple 1 [134]

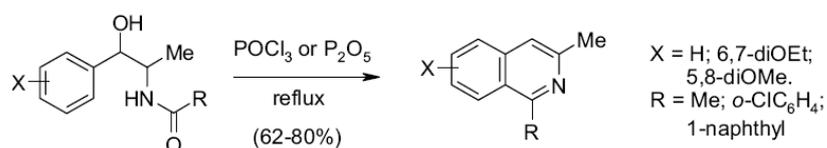


Schéma. 162

Exemple 2 [135]

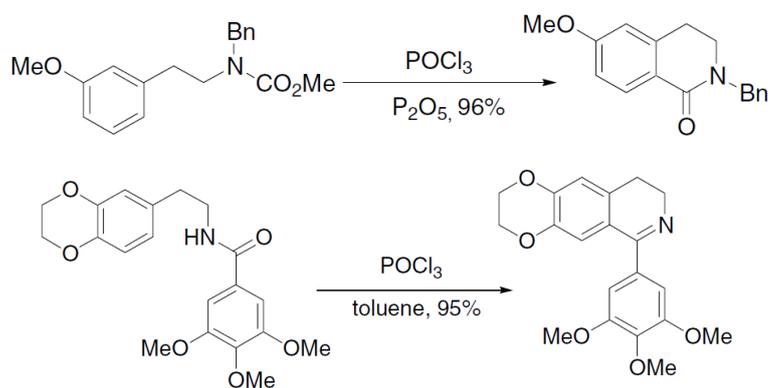


Schéma. 163

VII.4.2. Nouvelles méthodes

VII.4.2. Réaction de Pictet-Spengler

Synthèse de tetrahydro-isoquinolines par condensation de β -aryléthylamines avec les dérivés

carbonylés suivis par une cyclisation intramoléculaire [136].

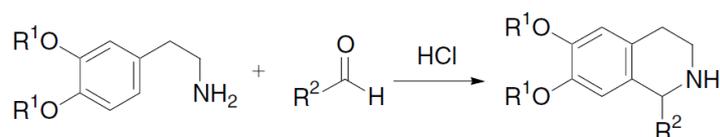


Schéma. 164

Mécanisme de la réaction [137]

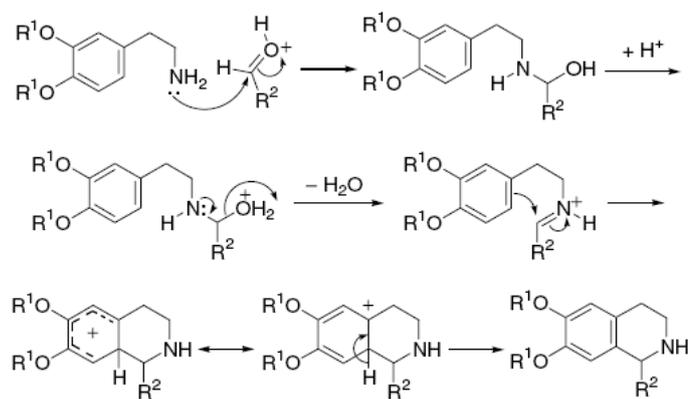


Schéma. 165

Exemple d'application [138].

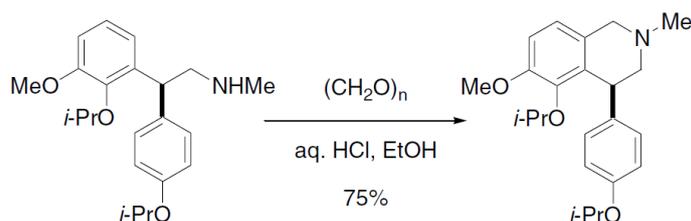


Schéma. 166

VII.4.3. Réaction de condensation de Dieckman

VII.4.4. Réaction de Pictet–Gams

The isoquinoline framework is derived from the corresponding acyl derivatives of β-hydroxy-β-phenylethylamines. Upon exposure to a dehydrating agent such as phosphorus pentoxide, or phosphorus oxychloride, under reflux conditions and in an inert solvent such as decalin, isoquinoline frameworks are formed [139].

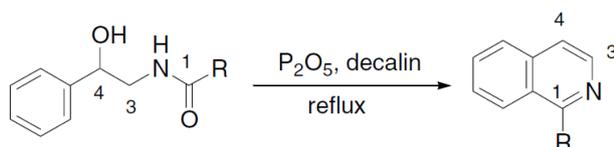


Schéma. 167

Mécanisme réactionnel [140].

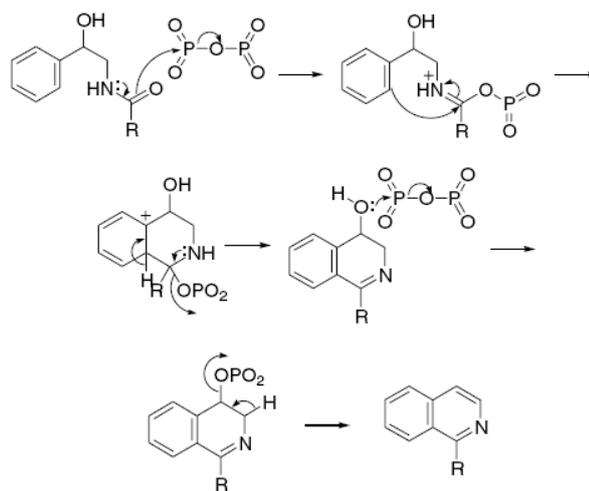


Schéma. 168

Exemple d'application [141]

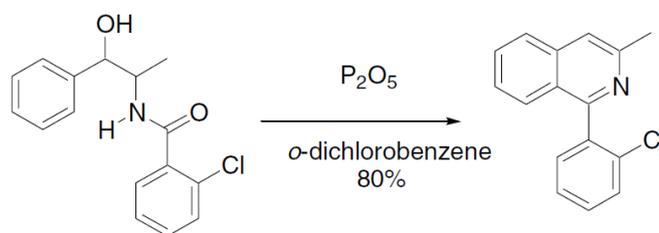


Schéma. 169

Références bibliographiques

- [1]. Guillaume Bélanger. Chimie Organique Hétérocyclique, Département de chimie Faculté des sciences UNIVERSITÉ DE SHERBROOK, **2015**.
- [2]. Christophe Rochais. Synthèse Organique Hétérocyclique- Résumer de chimie organique 15, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN).
- [1]. *Modern Heterocyclic Chemistry vol. 4*. Edited by Julio Alvarez-Builla, Juan Jose Vaquero, and Jose' Barluenga. Wiley VCH Verlag GmBh and Co. KGaA.
- [2]. Jie Jack Li, Organic Reaction Name. "A Collection of Detailed Reaction Mechanisms-Third Expanded Edition". ISBN-10 3-540-30030-9 Springer Berlin Heidelberg New York.
- [3]. Tapio Nevalainen, Drug synthesis II **2010**.
- [4]. J. Stephen Clark, Heterocyclic Chemistry.
- [5]. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Third Edition. Edited by Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, and Andreas Speicher. © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Published **2012** by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [6]. A. Vilsmeier et A. Haack, « Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde », *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, vol. 60, n° 1, **1927**, p. 119–122
- [7]. A. Vilsmeier and A. Haack, « Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde », *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 60(1), **1927**, p. 119–122 (doi: [10.1002/cber.19270600118](https://doi.org/10.1002/cber.19270600118)).
- [8]. Paal, C. (**1884**), "Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **17**: 2756.
- [9]. Knorr, L. (**1884**), "Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **17**: 2863.
- [10]. Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 367.
- [11]. Browner, P. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Le, T. V.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2279, 2283.
- [12]. Wasserman, H.H., Keith, D.D., and Nadelson, J. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1867–1871.
- [13]. Knorr, Ludwig . "Synthese von Pyrrolderivaten" [*Synthesis of pyrrole derivatives*]. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (in German)*. **1884**, 17(2): 1635–1642. (Doi:[10.1002/cber.18840170220](https://doi.org/10.1002/cber.18840170220)).
- [14]. Fischer, H. (**1943**). Organic syntheses, collective volume II, 202-204.
- [15]. K. Walczyński, H. Timmerman, O.P. Zuiderveld, M.Q. Zhang, R. Glinka. *Il farmaco*, **1999**, 54, 533-541.
- [16]. Hantzsch, A. *Ber.* **1890**, 23, 1474.
- [17]. Kameswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis*, **1997**, 530.
- [18]. Walizei, G.H. and Breitmaier, E. (**1989**) *Synthesis*, 337–340.
- [19]. Mataka, S., Takahashi, K., Tsuda, Y., and Tashiro, M. (**1982**) *Synthesis*, 157–159.
- [20]. Katherine E. Bashford, Anthony L. Cooper, Peter D. Kane, Christopher J. Moody, Sendogagounder Muthusamy and Elizabeth Swann. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,

- 2002, 1672-1687
- [21]. Van Leusen, Daan; Oldenziel, Otto; Van Leusen, Albert. "Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 13. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit". *J. Org. Chem. American Chemical Society*, **1977**, *42*(19): 3114–3118.
- [22]. Van Leusen, D., Flentge, E., and van Leusen, A.M. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4639–4644.
- [23]. Guido Furlotti, Maria Alessandra Alisi, Claudia Apicella, Alessandra Capezzone de Joannon, Nicola Cazzolla, Roberta Costi, Giuliana Cuzzucoli Crucitti, Beatrice Garrone, Alberto Iacovo, Gabriele Magarò, Giorgina Mangano, Gaetano Miele, Rosella Ombrato, Luca Pescatori, Lorenzo Polenzani, Federica Rosi, Marco Vitiello, and Roberto Di Santo. *Journal of Medicinal Chemistry.*, **2012**, *55* (22), 9446-9466, (doi: 10.1021/jm300573d).
- [24]. Barton, Derek H. R.; Zard, Samir Z. "A new synthesis of pyrroles from nitroalkenes". *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications.*, **1985**(16), , 1098-1100.
- [25]. Trofimov BA, Korostova SE, Mikhaleva AI, Sobenina LN, Vasil'ev AN, et al. (1983) Pyrroles from ketoximes and acetylene. Acid hydrolysis of 1-vinylpyrroles. *Chemischer Informationsdienst*, **1983**, *14*: 273-276.
- [26]. A. M. Vasil'tsov, E. A. Polubentsev, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, akademii Nauk SSSR, **1990**, 864.
- [27]. Boger, D.L., Boyce, C.W., Labroli, M.A., Schon, C.A., and Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1, 54–62.
- [28]. A. Shaabani, M. B. Teimouri and S. Arab-Ameri, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8409.
- [29]. H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6234.
- [30]. Lukevits, É., Demicheva, L. Biological activity of furan derivatives (review). *Chem Heterocycl Compd*, *29*, 243–267 (**1993**). <https://doi.org/10.1007/BF00531499>.
- [31]. Perdih, A., Hrast, M., Pureber, K. et al. Furan-based benzene mono- and dicarboxylic acid derivatives as multiple inhibitors of the bacterial Mur ligases (MurC–MurF): experimental and computational characterization. *J Comput Aided Mol Des* **29**, 541–560 (**2015**). <https://doi.org/10.1007/s10822-015-9843-6>.
- [32]. Kassem AF, Nassar IF, Abdel-Aal MT, Awad HM, El-Sayed WA. Synthesis and Anticancer Activity of New ((Furan-2-yl)-1,3,4-thiadiazolyl)-1,3,4-oxadiazole Acyclic Sugar Derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **2019**; *67*(8):888-895. doi: 10.1248/cpb.c19-00280. PMID: 31366838.
- [33]. Paal, C. (1884), "Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetylacetessigesters", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, *17*(2): 2756–2767, doi:10.1002/cber.188401702228.
- [34]. Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838.
- [35]. Franz Feist (1902). "Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe". *Chemische Berichte*, **35** (2): 1537–1544. doi:10.1002/cber.19020350263
- [36]. Erich Benary (1911). "Synthese von Pyridin-Derivaten aus Dichlor-äther und β -Amino-crotonsäureester". *Chemische Berichte*. **44**: 489–493; doi:10.1002/cber.19110440175.

- [37]. Paal, C. (1884), "Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetylacetessigesters", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **17** (2): 2756–2767, [doi:10.1002/cber.188401702228](https://doi.org/10.1002/cber.188401702228).
- [38]. Knorr, L. (1884), "Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **17** (2): 2863–2870, [doi:10.1002/cber.188401702254](https://doi.org/10.1002/cber.188401702254).
- [39]. Thomsen, I.; Pedersen, U.; Rasmussen, P. B.; Yde, B.; Andersen, T. P.; Lawesson, S.-O. *Chem. Lett*, **1983**, 809.
- [40]. O. Hinsberg: Synthetic experiments with thiodiglycolic acid ester. *Reports of the German Chemical Society*, 43, No. 1, **1910**, pp. 901-906, [doi:10.1002/cber.191004301153](https://doi.org/10.1002/cber.191004301153).
- [41]. Hans Wynberg, H. J. Kooreman: The Mechanism of the Hinsberg Thiophene Ring Synthesis^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society*. 87, No. 8, **1965**, S. 1739–1742, [doi:10.1021/ja01086a022](https://doi.org/10.1021/ja01086a022)
- [42]. Gewalt, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. *Ber.*, 1966, 99, 94-100.
- [43]. Sabnis, R. W.; Rangnekar, D. W.; Sonawane, N. D. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 333.
- [44]. Gütschow, M.; Kuerschner, L.; Neumann, U.; Pietsch, M.; Löser, R.; Koglin, N.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.
- [45]. Bacon, E. R.; Daum, S. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1953.
- [46]. *Fiesselmann, Hans; Schipprak, Peter (1954). Chemische Berichte.*, 87(6): 835–841. ([doi:10.1002/cber.19540870608](https://doi.org/10.1002/cber.19540870608)).
- [47]. Showalter, H. D. H.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Sercel, A. D.; McMichael, A.; Fry, D.W. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 5464.
- [48]. Redman, A. M.; Johnson, J. S.; Dally, R.; Swartz, S.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 9.
- [49]. Singh TP, Singh OM. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini Rev Med Chem.* **2018**; 18(1):9-25. ([doi: 10.2174/1389557517666170807123201](https://doi.org/10.2174/1389557517666170807123201)).
- [50]. Guerra AS, Malta DJ, Laranjeira LP, Maia MB, Colaço NC, de Lima Mdo C, Galdino SL *et al. Int Immunopharmacol.*, **2011**,(11):1816-22. [doi: 10.1016/j.intimp.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.07.010).
- [51]. Sing KP, Gautam SK. A study of antidepressant activity of some indole alkylamines. *Arzneimittelforschung.* **1977**; 27(10): 2002-5.
- [52]. Dadashpour S, Emami S. Indole in the target-based design of anticancer agents: A versatile scaffold with diverse mechanisms. *Eur J Med Chem.* **2018**; 150: 9-29. [doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.065](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.065).
- [53]. Xu H, Lv M. Developments of indoles as anti-HIV-1 inhibitors. *Curr Pharm Des.* **2009**; 15(18):2120-48. [doi: 10.2174/138161209788489168](https://doi.org/10.2174/138161209788489168).
- [54]. A. Baeyer, A. Emmerling, *Chemische Berichte*, 1869, 2, 679.
- [55]. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. (U.S. Patent 3,732,245) & (U.S. Patent 3,976,639).
- [56]. Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5106.
- [57]. Kozikowski, A. P.; Ishida, H.; Chen, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3550.

- [58]. Reissert, A. *Ber.* 1897, 30, 1030.
- [59]. Frydman, B.; Despuy, M. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3530.
- [60]. Noland, W. E.; Baude, F. J. *Org. Synth.*; Ed, Baumgarten, H. E.; Wiley & Sons: New York, **1973**; p. 567.
- [61]. Fischer, E.; Jourdan, F. *Chemische Berichte* **1883**, 16, 2241.
- [61]. Bringmann, G., Gulder, T., Reichert, M and Meyer, F. (2006) *Organic Letters*, 8, 1037.
- [62]. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR, Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy [archive], *Drugs*, **2000**; 60:1259-1287
- [63]. Valentine G. Nenajdenko.; Eugene P. Zakurdaev.; Eugene V. Prusov.; Elizabeth, S. Balenkova.; *Tetrahedron*, 60(51), **2004**, 11719-11724.
- [64].
- [65]. Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6508.
- [66]. Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5495.
- [67]. Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. (1989). *Tetrahedron Letters*. 30 (16): 2129–2132. (doi:10.1016/S0040-4039(01)93730-X).
- [68]. Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129.
- [69]. Dobbs, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 638.