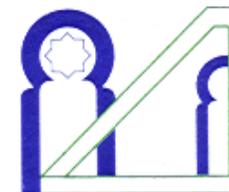




Université Mohammed V  
Faculté des Sciences  
Rabat



Master Chimie fondamentale et appliquée

## Cours de Catalyse en Chimie Organique



Professeur Khalid BOUGRIN

**Transparents de cours**  
les parties manquantes  
sont ajoutées pendant le cours

2016-2017

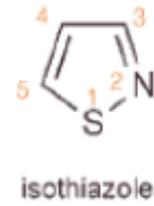
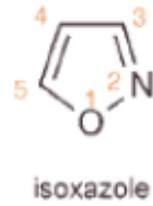
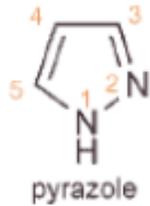
**Catalyse homogène:**  
**Application en Synthèse**  
**des Molécules Bioactives**



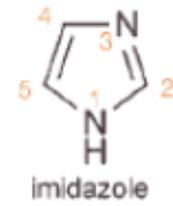
***Bibliographie*** : Heterocyclic Chemistry, John A. Joule, Keith Mills, 5<sup>e</sup> Edition, 2010

# Azoles – Nomenclature

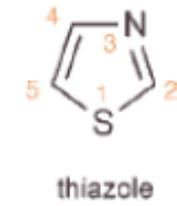
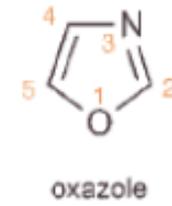
## 1,2-Azoles



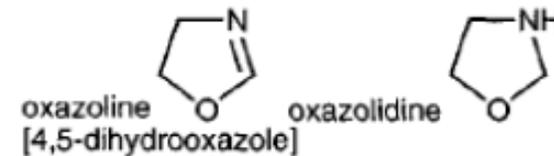
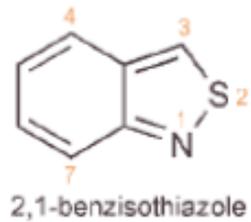
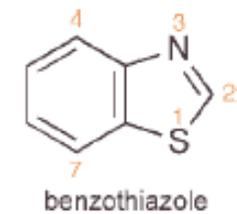
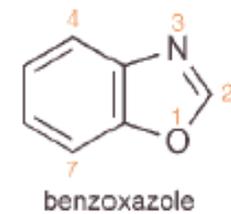
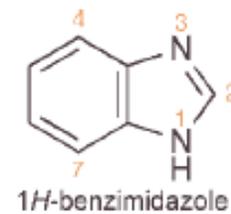
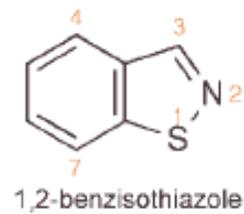
## Monocyclic:



## 1,3-Azoles



## Bicyclic:

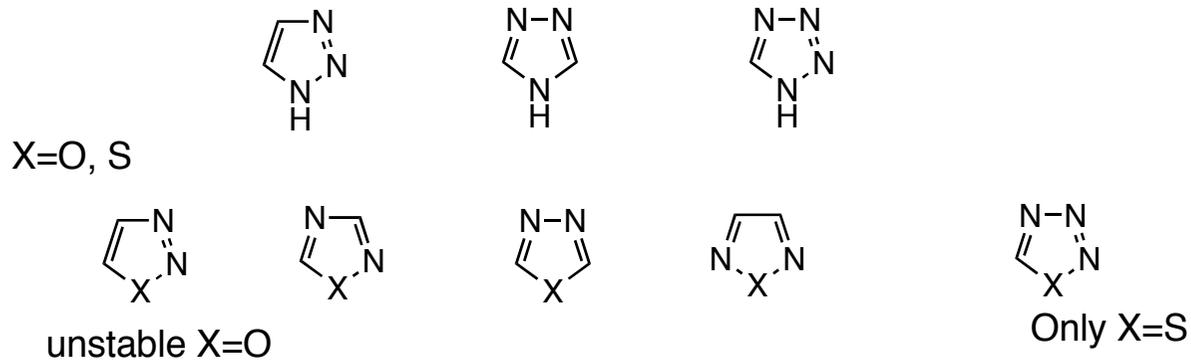


# Azoles – Nomenclature

Hétérocycles contenant plus de 2 hétéroatomes dans le même cycle

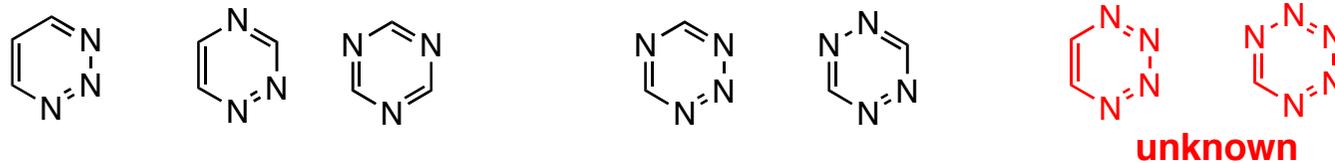
Cycle à 5 chaînons

Triazoles and tétrazoles



Cycle à 6 chaînons

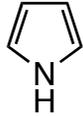
Triazines and tétrazines



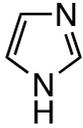
# Cycle à 5 chaînons

## Triazoles and tétrazoles (pentazoles très instable)

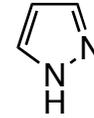
Les diazoles : Plus acide - moins basique



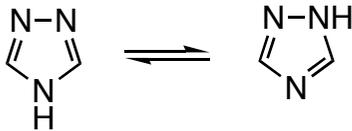
**pKa (base): 0.2 (NB aromaticity)**  
**pKa (Acid): 17.5**



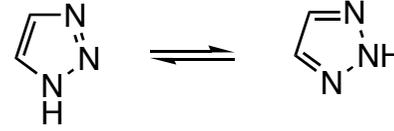
**pKa (base): 7.1**  
**pKa (Acid): 14.2**



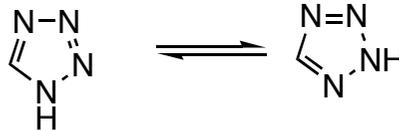
**pKa (base): 2.5**  
**pKa (Acid): ca 12**



**pKa (base): 2.2**  
**pKa (Acid): 10.3**



**pKa (base): 1.2**  
**pKa (Acid): 9.4**



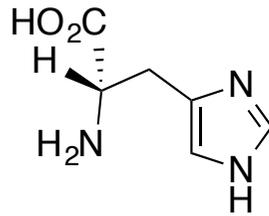
**pKa (base): ?**  
**pKa (Acid): 4.9**

Bioisostere - CO<sub>2</sub>H

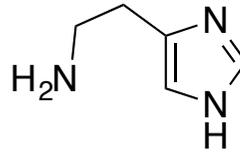
# Azoles – Molécules Bioactives

- **Histidine** (His) est un acide **aminé essentiel** chez les humains et agit comme un ligand de coordination en commun **métalloprotéines**.
- **Histamine** est produite par **des basophiles** et **des mastocytes**, déclenche l'inflammation et les réponses **immunitaires locales**.
- **Thiamine** est indispensable à la transformation des **glucides** en **énergie** par le **cycle de Krebs** et est nécessaire au bon fonctionnement du **système nerveux** et des **muscles**. Elle permet en particulier la dégradation du **pyruvate**, toxique pour le système nerveux.

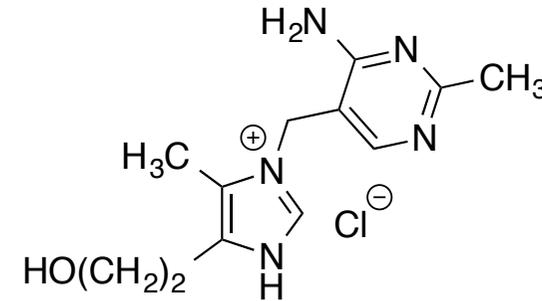
## Produits Naturels



Histidine



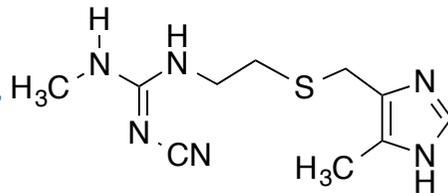
Histamine



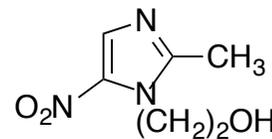
Vitamine B1  
(Thiamine)

- **Cimetidine** (**Tagamet**<sup>®</sup>) est un **antihistaminique** indiqué dans le traitement de l'**ulcère gastro-duodéal**, et du **reflux gastro-œsophagien**.
- **Métronidazole** (**Flagyl**<sup>®</sup>) est un **antibiotique** et **antiparasitaire** pour le traitement des **infections** des **bactéries anaérobies** et des **protozoaires**.
- **Rosiglitazone** (**Avandia**<sup>®</sup> R) est un **antidiabétique** oral apparue sur le marché en **2002**, il agit comme un **sensibilisateur à l'insuline**.

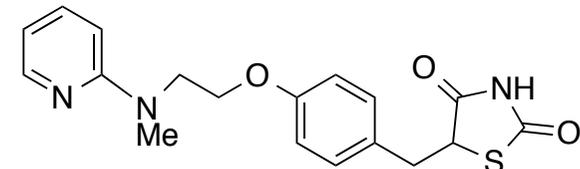
## Médicaments synthétique



Cimetidine



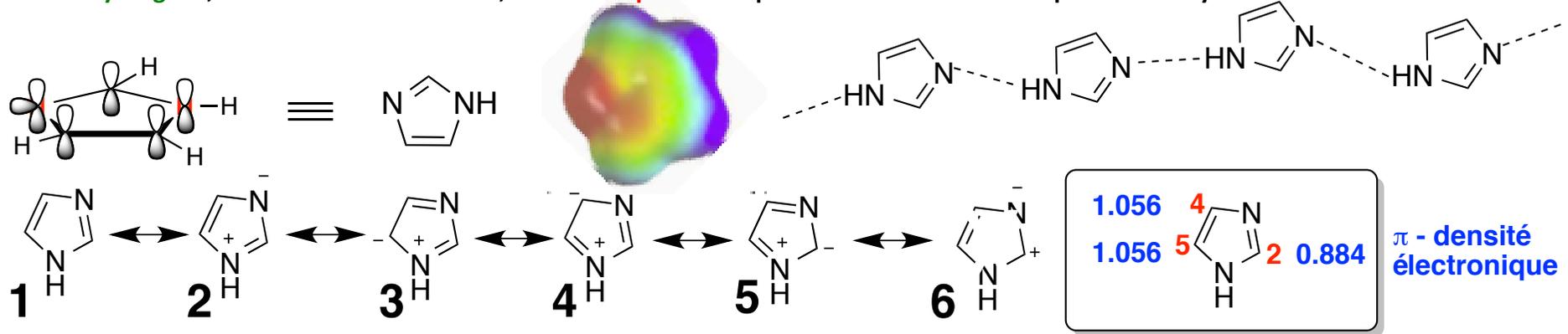
Metronidazole



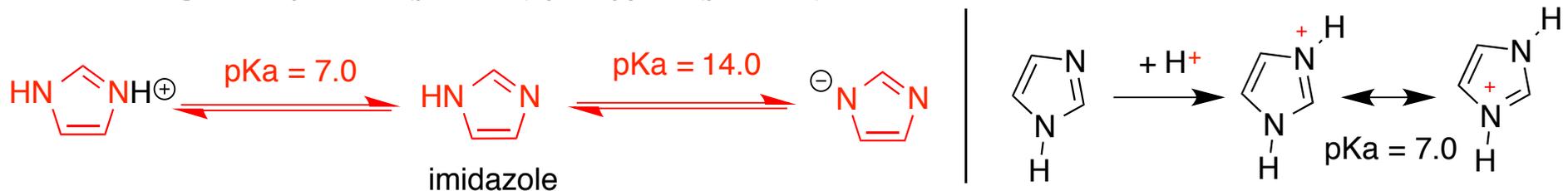
Rosiglitazone

# 1,3- Azoles – Imidazole – Structure et propriétés

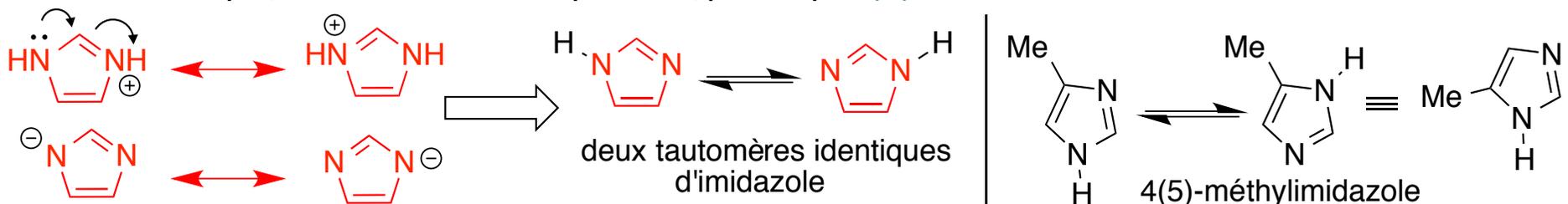
- **Imidazole** est plan, un **hétérocycle aromatique** à 5 chaînons ( $6\pi$ ) avec **une paire d'électrons** libre  $sp^2$ -azote se trouvant dans le plan du noyau
- **Imidazole**, comme l'eau, est à la fois un bon **donneur** et **accepteur** de liaisons hydrogène. L'azote d'**imine donneur** par une paire d'électrons et la **N-hydrogène**, étant sensiblement acide, est **un accepteur** - ce qui est le mode d'action de plusieurs enzymes humaines.



- **imidazole** ( $pK_a=7,0$ ) est plus **basique** que le pyrrole ( $pK_a= 0,4$ ) et la pyridine ( $pK_a=5,2$ ) .
- **Imidazole** est également plus **acide** ( $pK_a =14.5$ ) que le pyrrole ( $pK_a= 17,5$ )



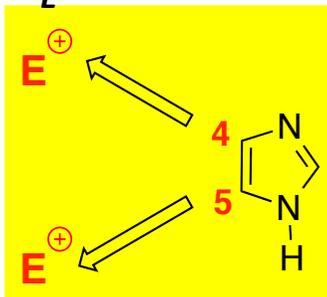
- **Imidazoles** non *N*-substitués sont soumis à une **tautomérie** avec un **équilibre rapide**
- Dans certains couples, **l'un des deux tautomères** prédomine, par exemple **4 (-5)nitroimidazole** favorise la **4-nitro-tautomère** de 400: 1.



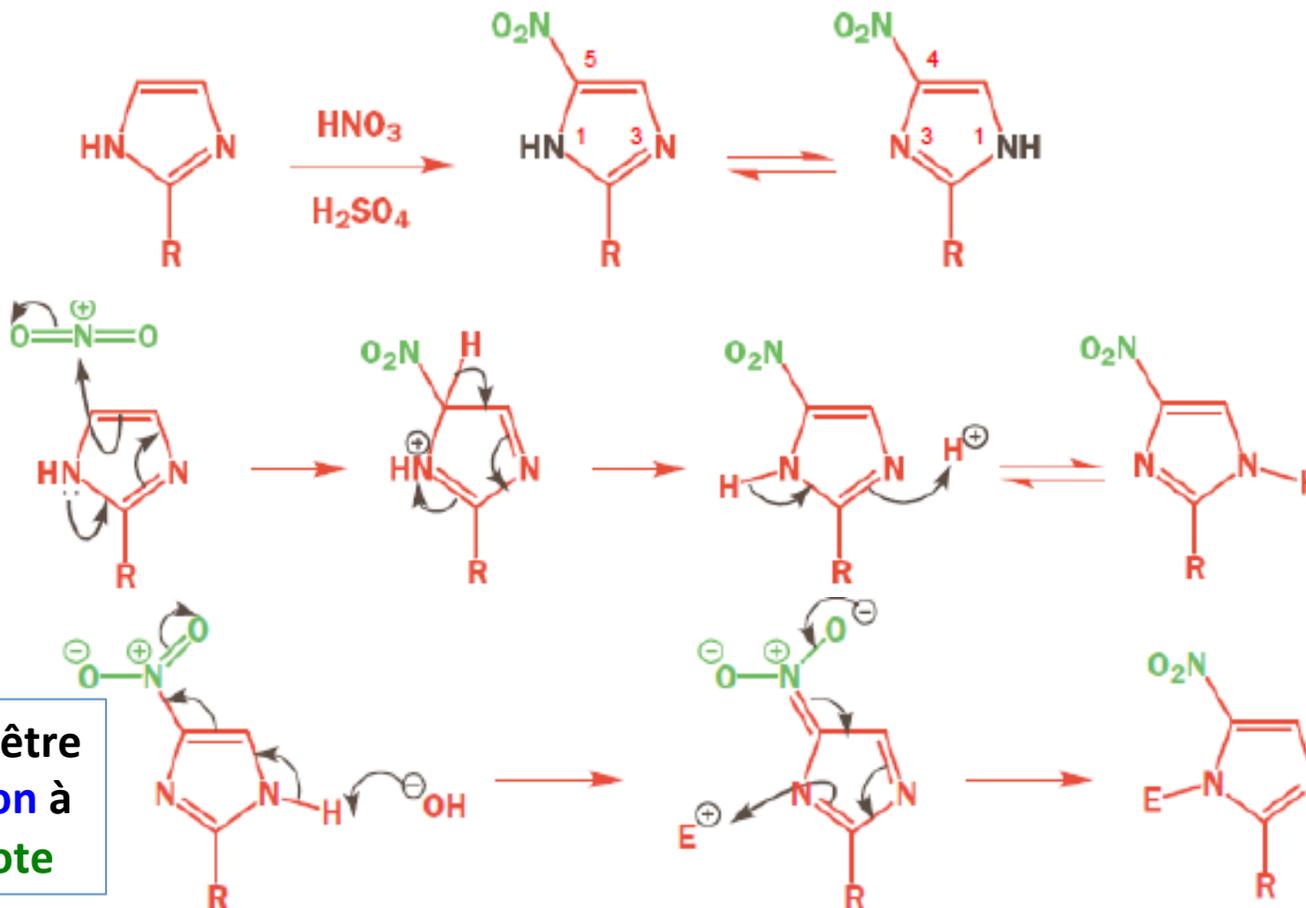
# 1,3- Azoles – Imidazole – Réactivité – $S_E$ (Nitration)

C2-imidazoles substitués subissent facilement  $SE$  (exple. Nitration) et peut produire un mélange de **tautomères**.

$S_E$  d'imidazole

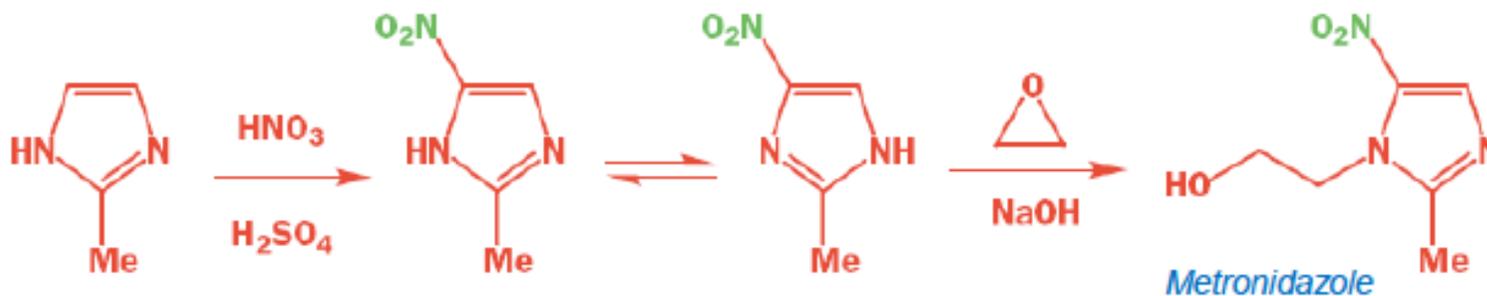


Mécanisme:



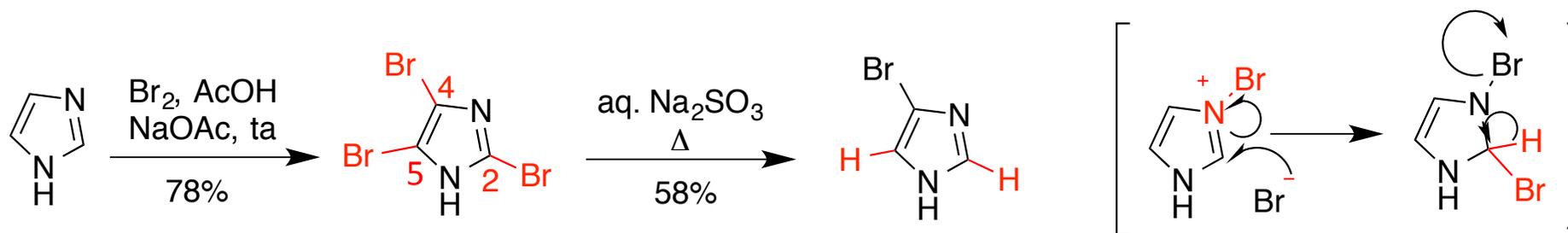
La **tautomérie** peut être arrêtée par **alkylation** à un des atomes d'azote

Application :

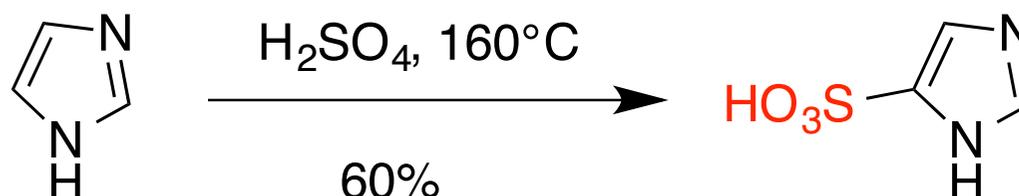


# 1,3- Azoles – Imidazole – Réactivité – $S_E$ (Halogénéation, Sulfonation)

- (1-alkyl) - Imidazoles sont bromé ("SE") avec une facilité remarquable sur toutes les positions, y compris la position C-2.
- La substitution effectuée généralement au premier sur C-2, mais  $S_E$  s'est poursuivie encore, 2,4,5-tribromoimidazole comme produit final.
- La première étape implique une  $Ad_E$  de  $Br_2$  sur l'imine, puis addition de Br en C-2, et enfin l'élimination de HBr.

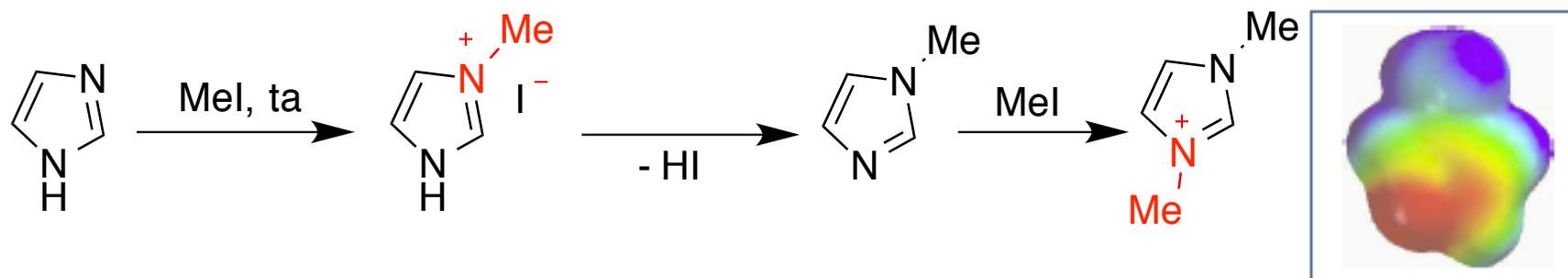


- Imidazole peut être sulfoné (SE) avec de l'acide sulfurique concentré à une température élevée à la position C-5.
- Thiazole est beaucoup moins réactif, nécessitant généralement des températures plus élevées et  $HgSO_4$  comme catalyseur pour favoriser la réaction. D'autre part, les sulfonations électrophiles d'oxazole sont inconnus jusqu'à ce jour.

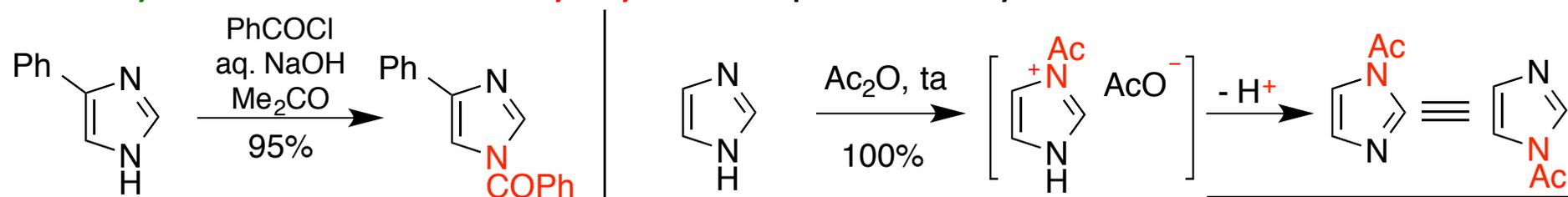


# 1,3- Azoles – Imidazole – Réactivité – N-alkylation / Acylation

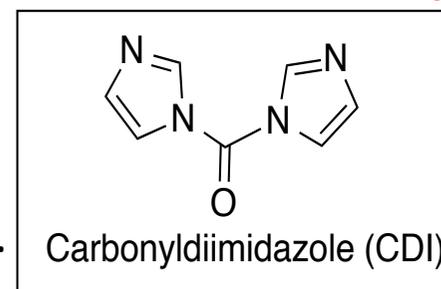
- **Imidazole** est facilement **quaternisé** (N-alkylé) à l'atome **d'azote d'imine** avec des **halogénures d'alkyle** (RX).  
L'intermédiaire est une **N-alkyl-imidazole** protoné, qui perd son N-hydrogène n'ayant pas réagi en tant que base).
- La réaction ultérieure du **mélange** de produit imidazolium, le **1-alkyl-** et le sel **1,3-dialkyl-imidazolium**.



- En raison de **l'interaction** entre **l'azote basique** et acide de Lewis, acylations de **Friedel-Crafts** de **azoles** sont **inconnus**.
- Cependant, l'arylation **d'imidazole** avec du chlorure de benzoyle en présence d'une base (Et<sub>3</sub>N, NaOH) est réalisable.
- **N-acylation** de l'imidazole a donné **le N-acyl-imidazoles** par **déprotonation** de sels de **N-3-acyl-imidazolium** formés *in situ*.
- Les **N-acyl-imidazoles** sont instables à **l'hydrolyse** et sont rapidement désacylés même en se tenant sur l'air **humide**.

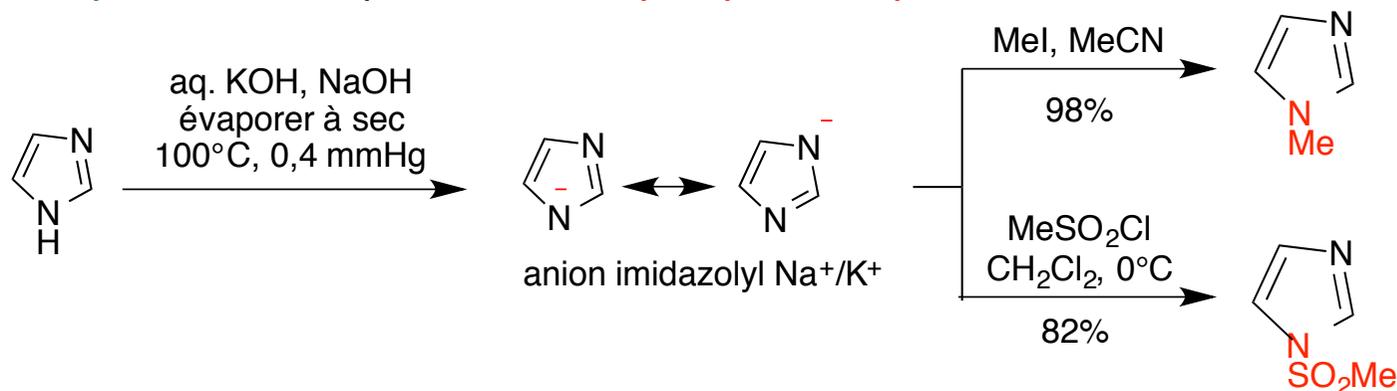


- Cette propriété de **N-acyl-imidazoles** a trouvé une application synthétique utiles:
- disponible dans le commerce **1,1'-carbonyldiimidazole (CDI)**, fabriqué à partir **d'imidazole** et de phosgène (COCl<sub>2</sub>), peut être utilisé comme **réactif non toxique**, le phosgène synthon, et aussi dans **l'activation** des acides carboxyliques pour la formation **d'amides** et / ou **esters**.



# 1,3- Azoles – Imidazole – Réactivité – Déprotonation / Métalation

- **Imidazole** (PKa 14,5) est sensiblement plus un **acide fort** que le pyrrole (PKa 17,5), ainsi le premier est **facilement déprotonés**.
- Une méthode pratique consiste à utiliser le sel sec de **Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>**, obtenu par évaporation d'une solution aqueuse. solution **alcaline** ou NaH / DMF.
- L'**anion imidazolyle stable** délocalisé peut être ensuite **alkylé, acylé ou sulfonylé** sur l'**atome d'azote**.



- Échange **métal-halogène** et le **4 (5)-bromo / iodoimidazoles** peut être fait avec BuLi ou MeMgCl / LiCl **sans** N-protection.
- Un tel sel de **dilithium** formé peut être piégé avec un **électrophile** pour fournir le produit d'**addition** correspondant.

