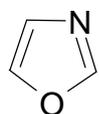
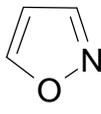


## 6. Hétérocycles à cinq membres avec deux hétéroatomes différents.

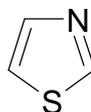
Ces hétérocycles dérivent du furane respectivement du thiophène dans lesquels un groupement méthine (CH=) à la position  $\alpha$  ou  $\beta$  est remplacé par un atome d'azote. Ce sont les suivants :



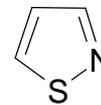
oxazole



isoxazole



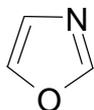
thiazole



isothiazole

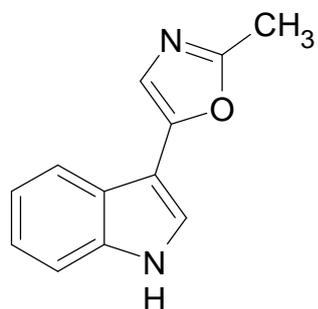
Ce sont des hétérocycles aromatiques riches aussi en électrons  $\pi$ .

### 6.1. Oxazole



C'est un liquide incolore avec une odeur désagréable de pyridine ;  $t_{eb} = 69-70^\circ\text{C}$  et soluble dans l'eau. Comme produits naturels les oxazoles sont relativement rares.

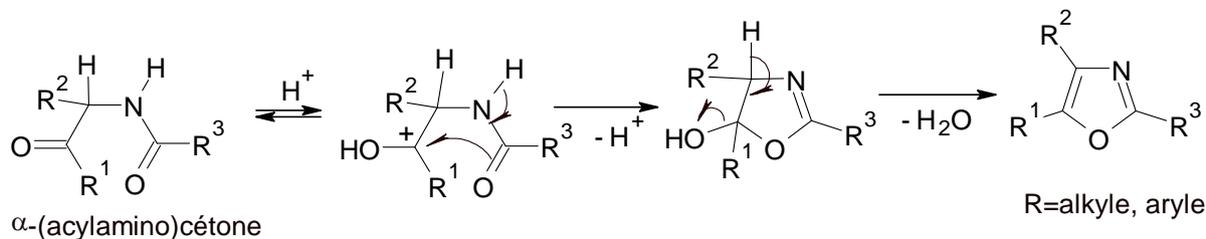
Exemple :



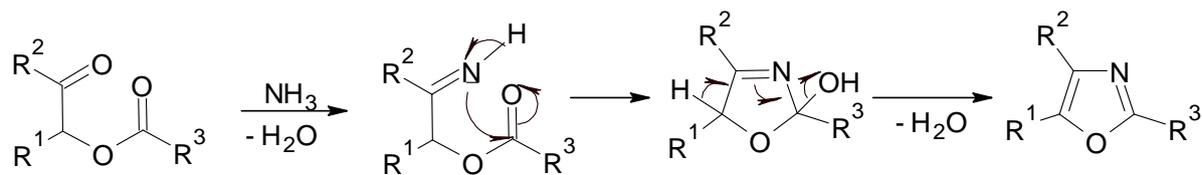
pimprinine (alcaloïde)  
3-(2-méthyloxazol-5-yl)indole

#### Préparation

##### a) Synthèse de Robinson-Gabriel

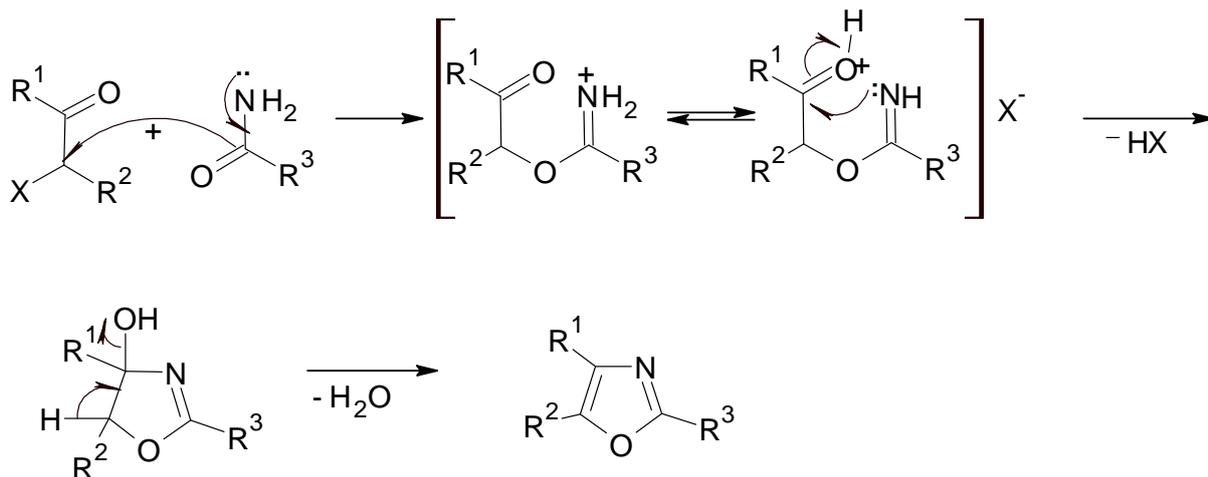


##### b) Synthèse de Theilig (1953)



$\alpha$ -(acyloxy)cétone

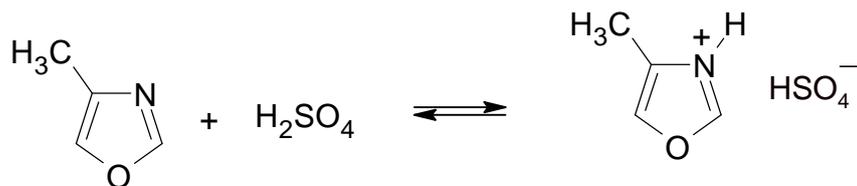
c) Synthèse de Blümle-Lewy



*Propriétés chimiques*

L'oxygène contribue au sextet d'électrons délocalisés par l'apport de deux doublets. L'azote a donc un doublet libre qui lui confère un caractère basique.

Sous l'action d'acides forts il fixe un proton.



*Réactions de substitution électrophile*

Dans les molécules d'oxazole l'atome d'azote rend difficile les substitutions électrophiles.

Mais la présence de groupes donneurs d'électrons permet quelques réactions de  $S_E$ .

Exemple :

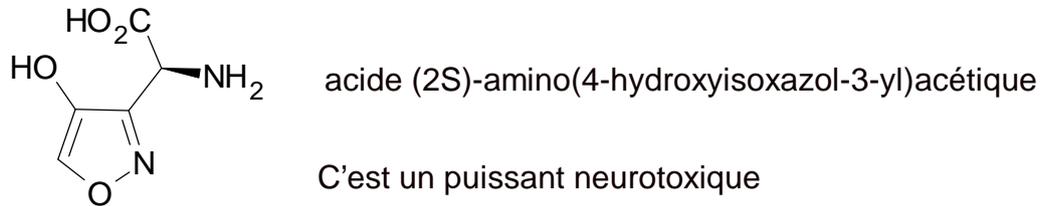




C'est un liquide incolore avec une odeur de pyridine ;  $t_b = 94,5^\circ\text{C}$ . température ambiante il est soluble dans 6 volume d'eau. Il existe quelques produits naturels d'isoxazole.

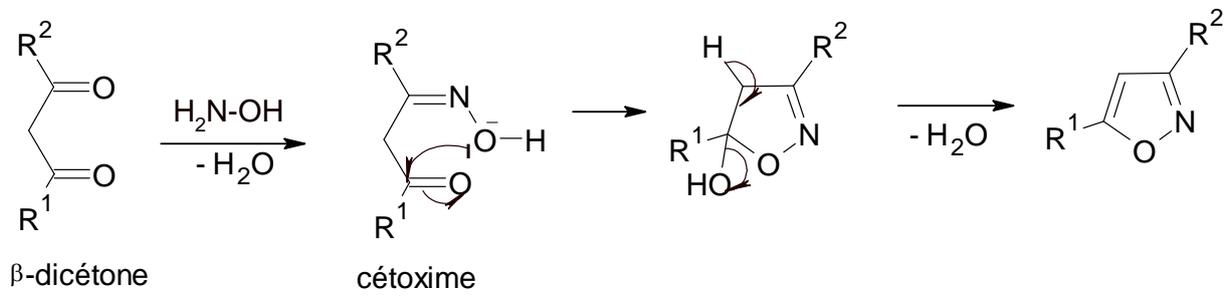
Exemple :

L'acide iboténique isolé du champignon *amanita ibotengutake* au Japon.

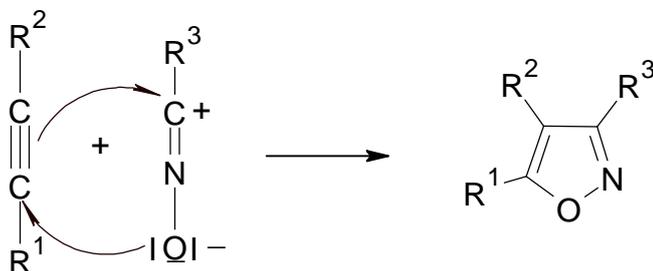
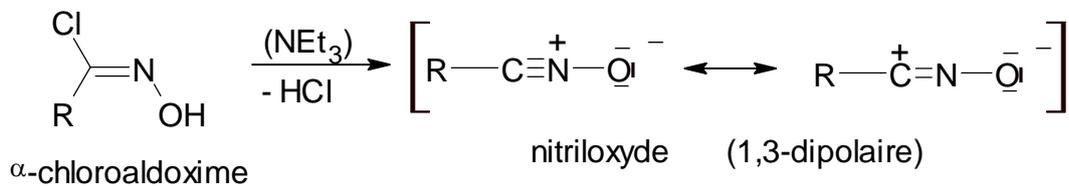


### Préparation

#### a) Synthèse de Claisen

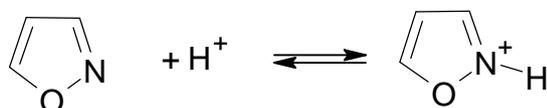


#### b) Synthèse de Quilico



### Propriétés chimiques

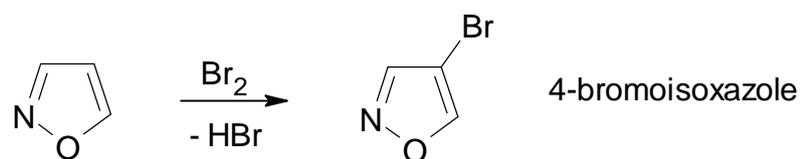
Les isoxazoles sont des bases très faibles. La protonation a lieu sur l'atome d'azote.



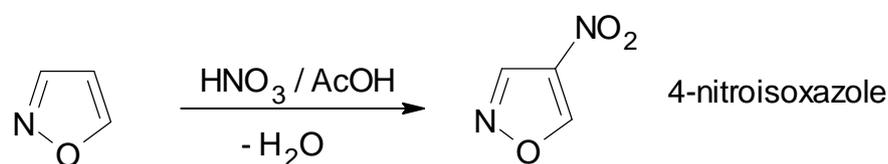
### Réactions de substitution électrophile

Comme dans l'oxazole l'atome d'azote dans l'isoxazole rend difficiles les substitutions électrophiles. Ainsi l'isoxazole est moins réactif que le furane mais toujours plus réactif que le benzène. La substitution a lieu à la position 4 à condition que celle-ci soit non substituée.

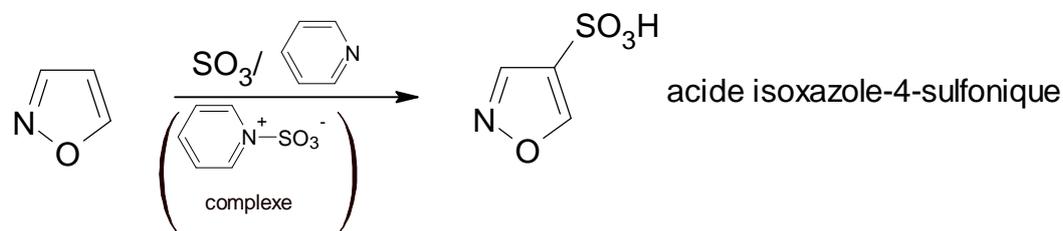
- Halogénéation



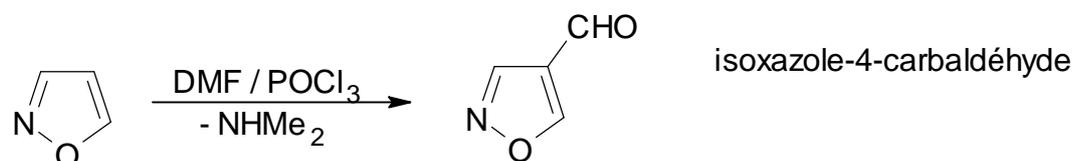
- Nitration



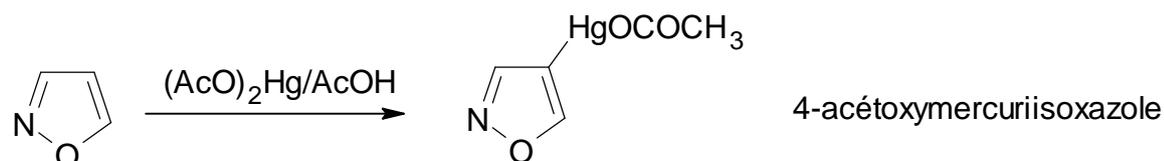
- Sulfonation



- Formylation de Vilsmeier-Haack



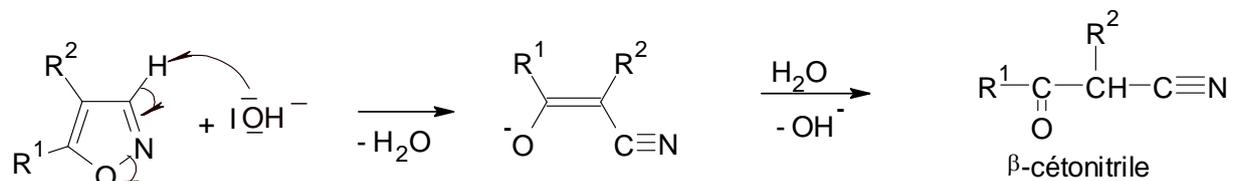
- Acétomercuration



### Réactions avec les réactifs nucléophiles

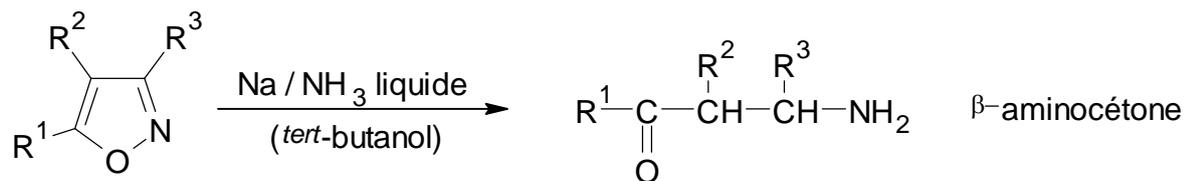
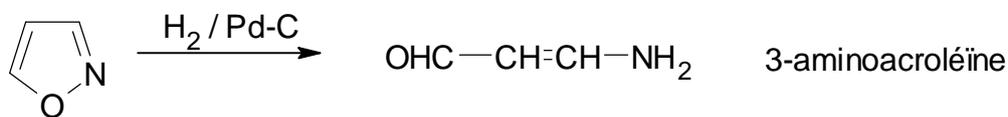
Les réactifs nucléophiles réagissent avec ouverture du cycle.

Exemple :



La base n'attaque pas l'atome de carbone à la position 3 mais c'est l'atome d'hydrogène qui est attaqué.

Ouverture réductive du cycle.

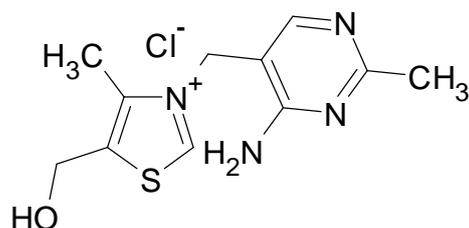


Ainsi les réactions de l'isoxazole diffèrent de celles de l'oxazole bien qu'ils soient tous les deux aromatiques. Ceci est dû à la liaison N-O relativement faible dans la molécule de l'isoxazole qui se rompt lors des réactions.

### 6.3. Thiazole



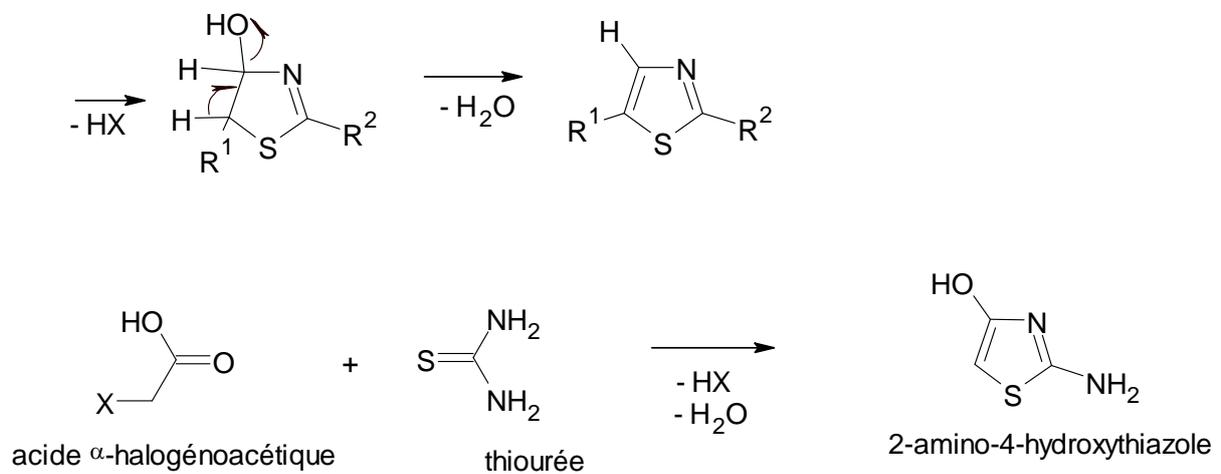
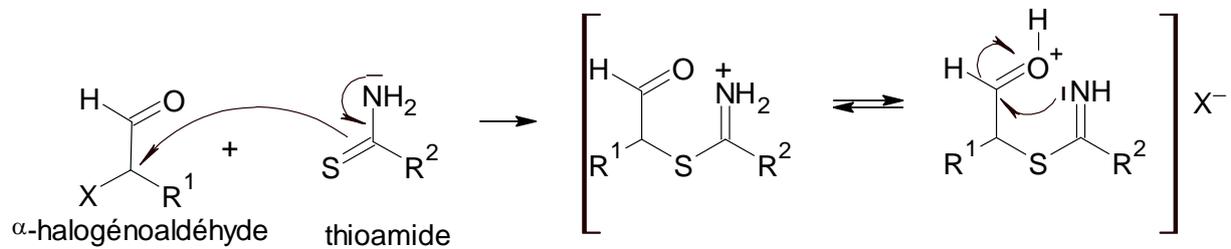
C'est un liquide avec une odeur putride (décomposition des organismes) ;  $t_b = 118^\circ\text{C}$ . Il est insoluble dans l'eau. Un dérivé naturel de thiazole est la vitamine B1.



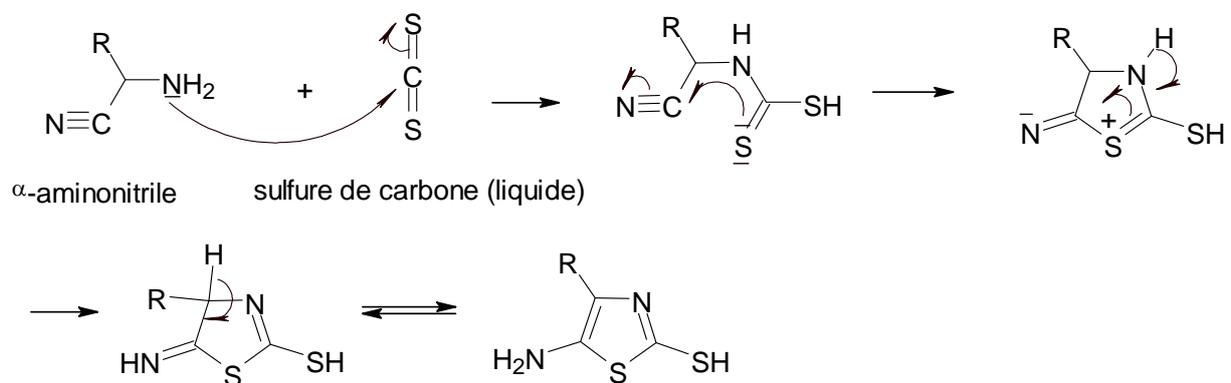
Elle se trouve dans les graines de riz et d'autres céréales. Une carence en vitamine B1 cause le béribéri (je ne peux je ne peux pas).

### Préparation

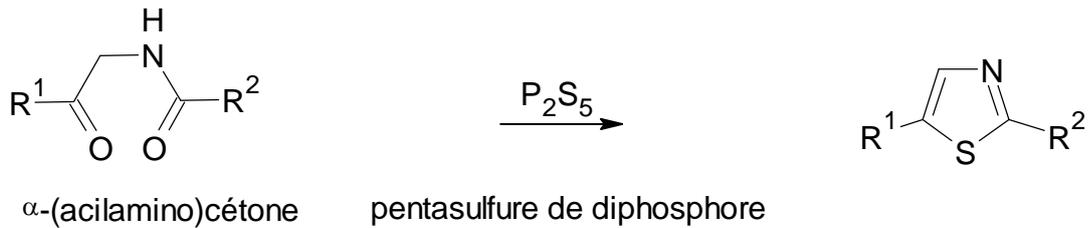
#### a) Synthèses de Hantzsch



#### b) Synthèse de Cook Heilbron

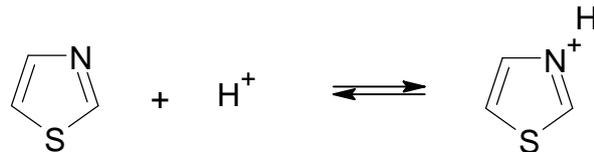


#### c) Synthèse de Gabriel



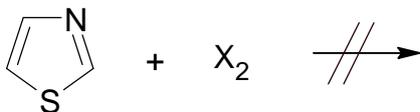
### Propriétés chimiques

Le thiazole est plus basique que l'oxazole mais moins basique que la pyridine.

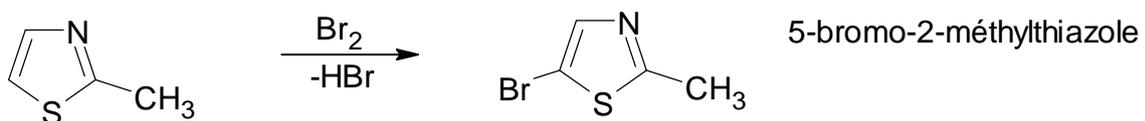


### Réactions avec les réactifs électrophiles

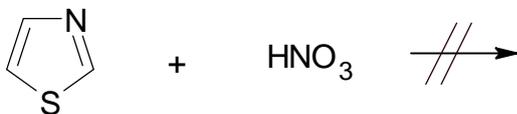
Comme dans l'oxazole l'atome d'azote rend difficile les substitutions électrophiles. Ainsi le thiazole ne réagit pas avec les halogènes.



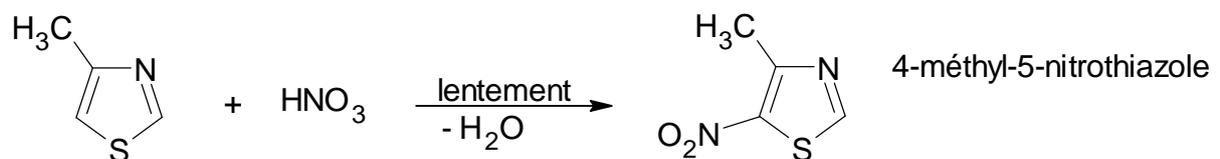
Mais les substituants électrodonneurs augmentent la réactivité.

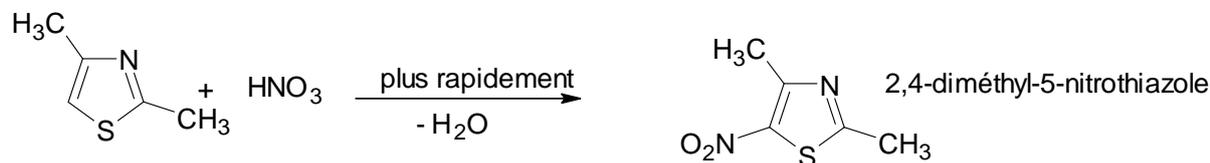
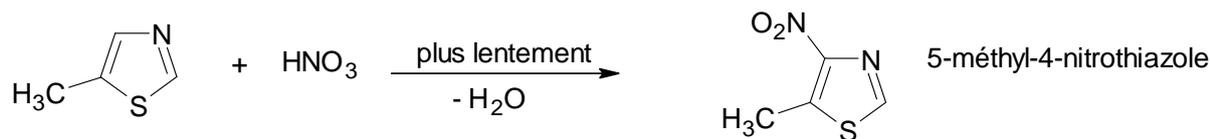


Pas de réaction avec l'acide nitrique.

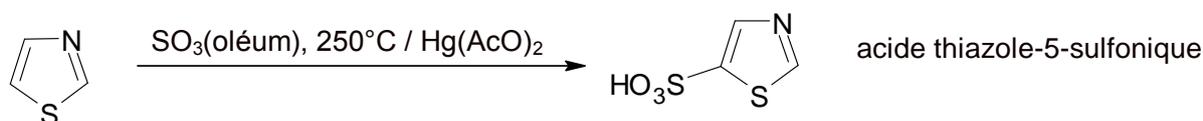


Mais

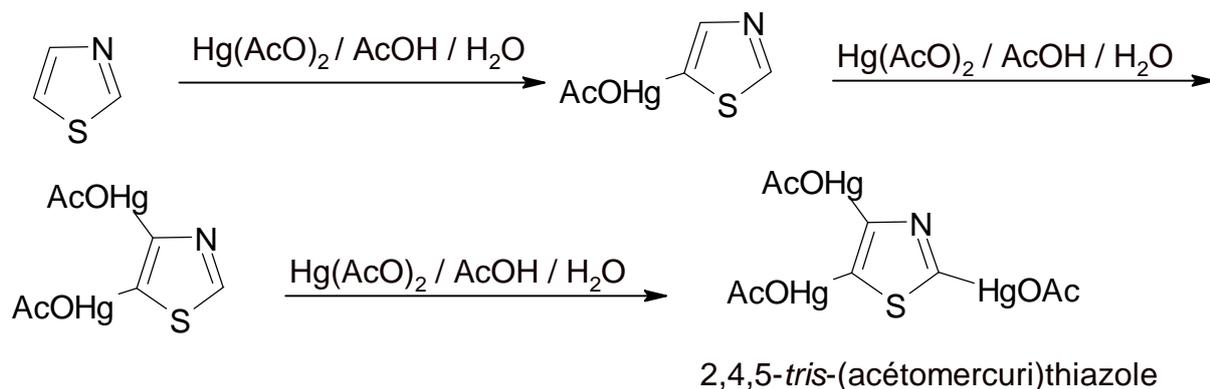




La sulfonation exige l'oléum à 250°C en présence de l'acétate de mercure et a lieu à la position 5.

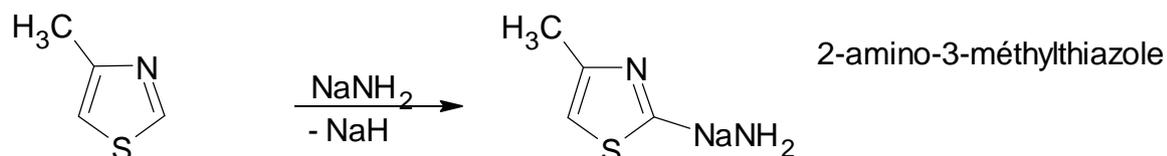


. Acétomercuration



*Réactions avec les réactifs nucléophiles*

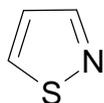
La substitution nucléophile d'un atome d'H a lieu à la position 2 et seulement avec des nucléophiles forts.



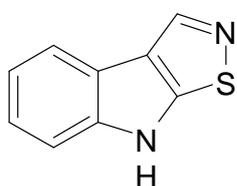
La substitution se produit rapidement si à la place 2 se trouve un groupe nucléofuge.



#### 6.4. Isothiazole



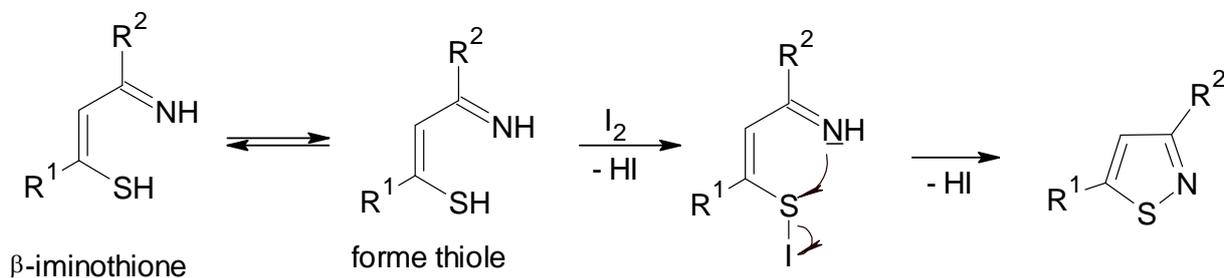
C'est un liquide incolore à l'odeur de pyridine ;  $t_b = 113^\circ\text{C}$  ; peu soluble dans l'eau. Comme produits naturels les isothiazoles sont très rares.



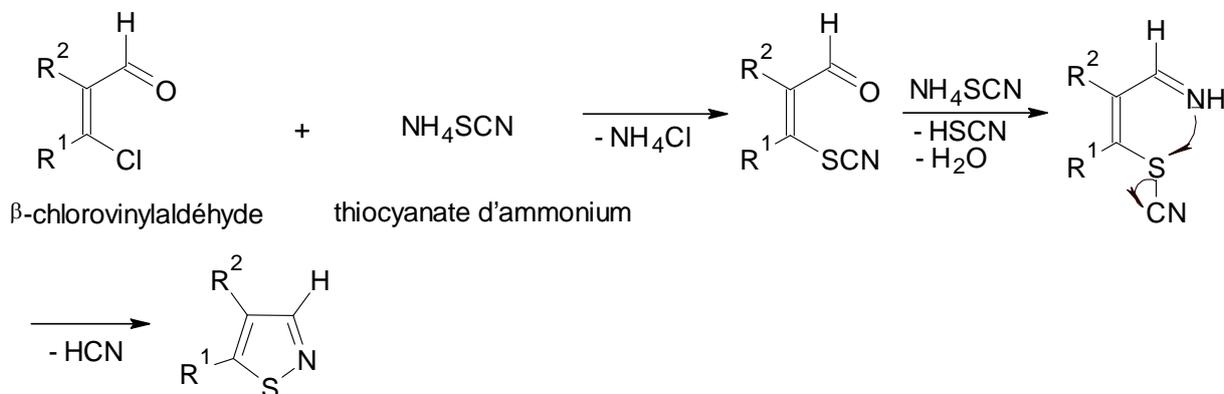
isothiazolindole un fongicide isolé des fleurs de la plante lucifère

#### Préparation

a)

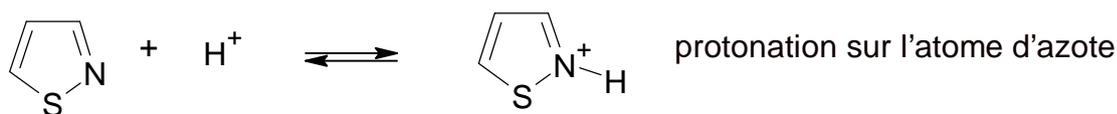


b)



#### Propriétés chimiques

Le thiazole est une base faible



### Réactions de substitution électrophile

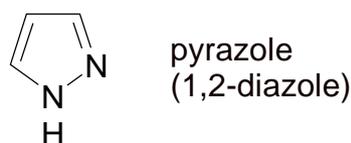
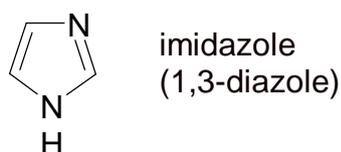
L'isothiazole réagit plus lentement que le thiazole mais encore toujours plus rapidement que le benzène. L'halogénéation, la nitration et la sulfonation ont lieu à la position 4.

### Réactions de substitution nucléophile

En général l'isothiazole ne réagit pas avec les réactifs nucléophiles.

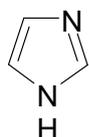
## 6.5. Hétérocycles à cinq membres avec deux atomes d'azote

Ces hétérocycles dérivent du pyrrole dans lequel un groupement méthine (-CH=) à la position  $\alpha$  ou  $\beta$  est remplacé par un atome d'azote. Ce sont les suivants.

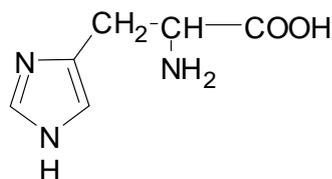


Ils sont aromatiques et riches aussi en électrons  $\pi$ .

### 6.5.1. Imidazole

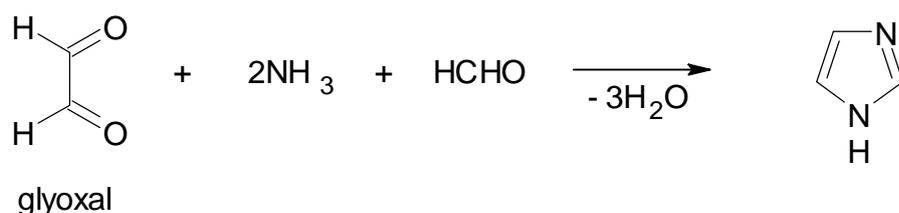


Il forme des cristaux incolores avec  $t_f = 90^\circ\text{C}$  et insoluble dans l'eau. Le plus important produit naturel est l'acide aminé l'histidine qui est indispensable pour la croissance et l'entretien des mammifères.

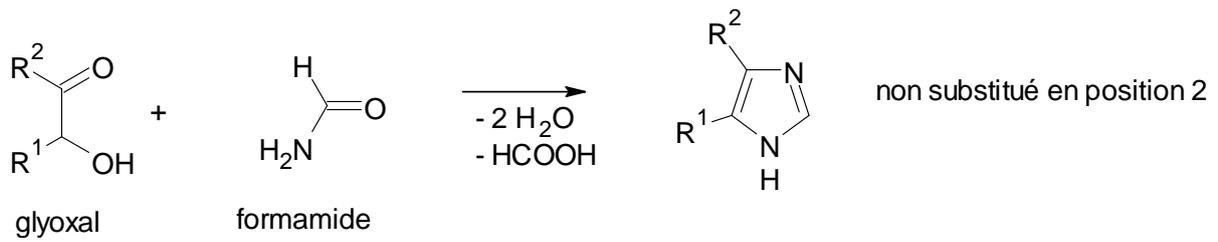


#### Préparation

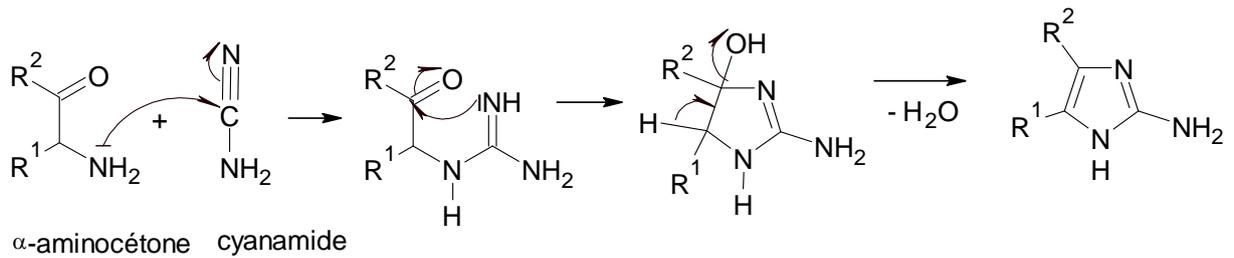
a) Première synthèse historique



b) Synthèse de Brederect (1959)

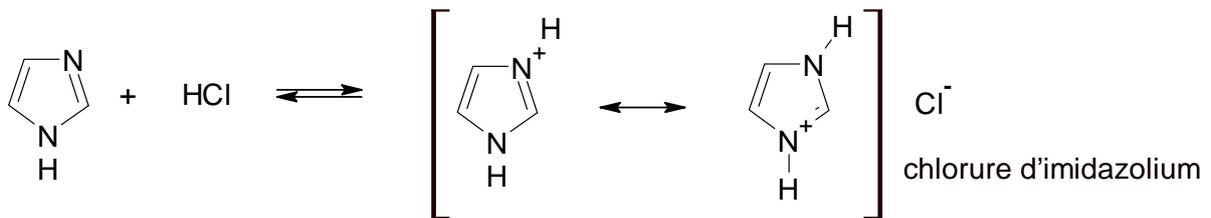


c) Synthèse de Marckwald

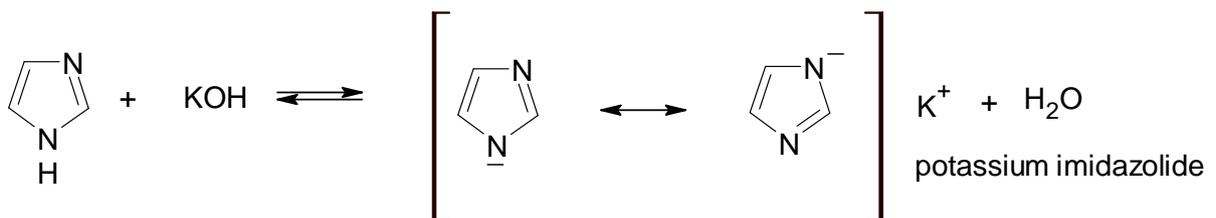


*Propriétés chimiques*

L'imidazole est plus basique que le pyrrole ; il forme des sels avec de nombreux acides. Par exemple les chlorures, les oxalates et les picrates.

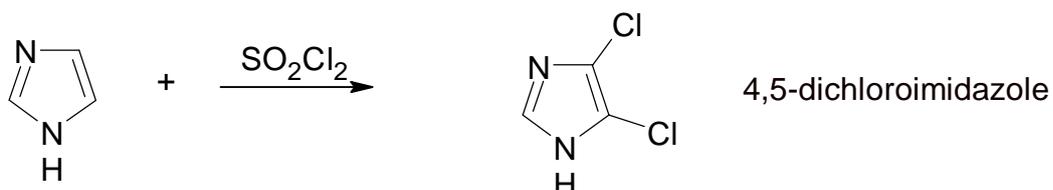


L'imidazole a aussi des propriétés acides ; il forme des dérivés métalliques avec ces bases fortes.

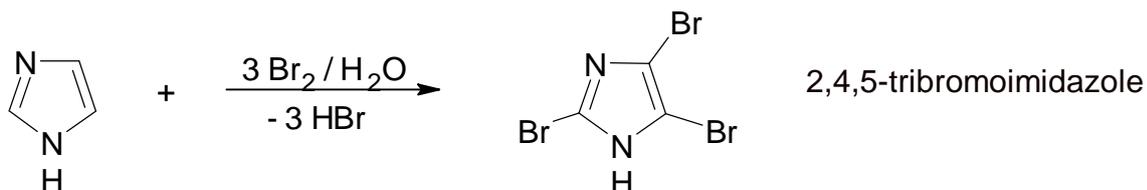


*Réactions de substitution électrophile*

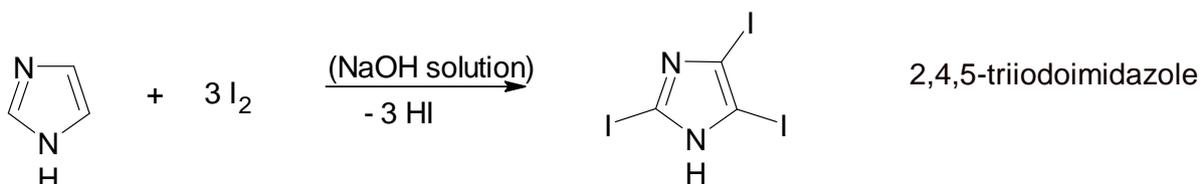
. Chloration



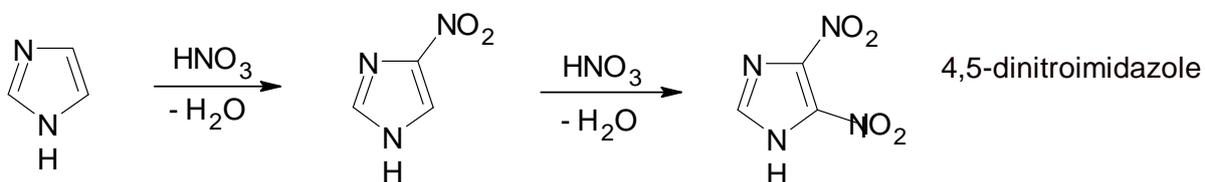
. Bromation



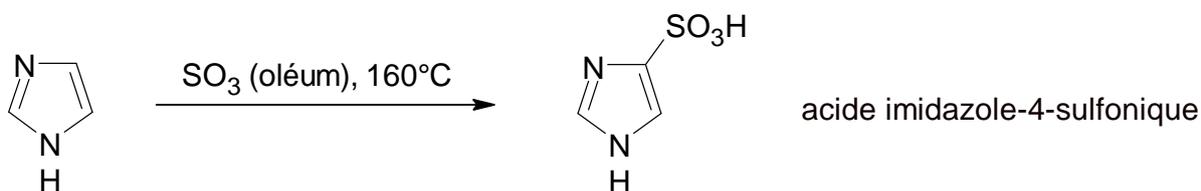
. Iodation



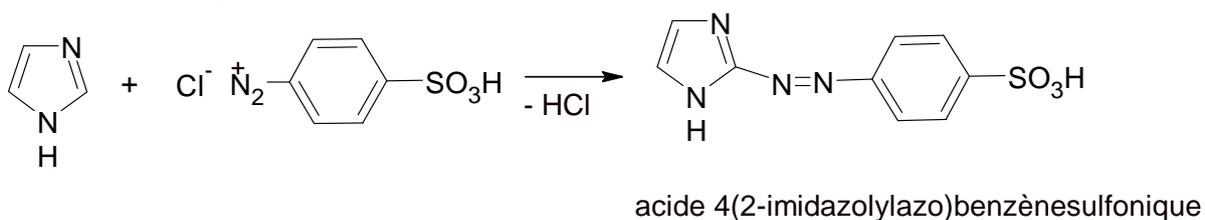
. Nitration



. Sulfonation



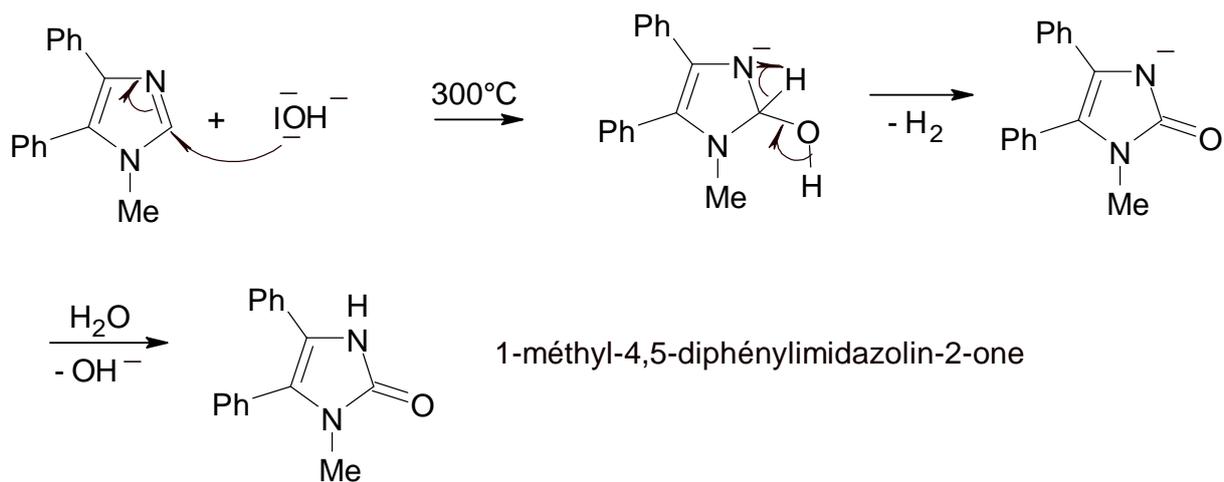
. Copulation azoïque



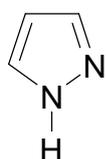
*Réactions de substitution nucléophile*

Les réactions de l'imidazole avec les nucléophiles se déroulent lentement et exigent des conditions drastiques. L'attaque des nucléophiles a lieu à la position 2.

Exemple :



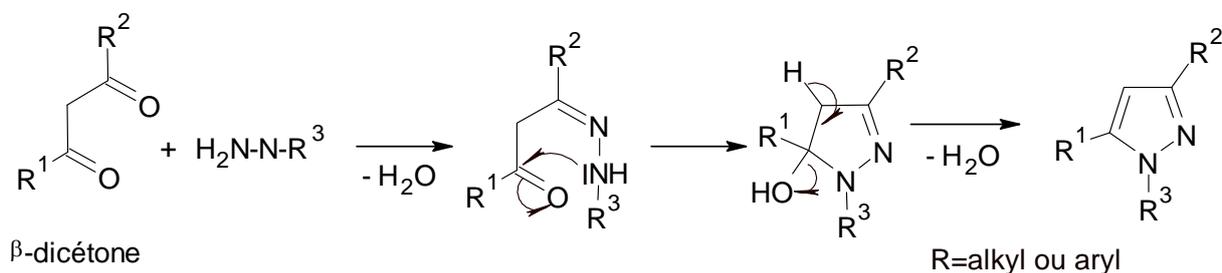
### 6.5.2 Pyrazole



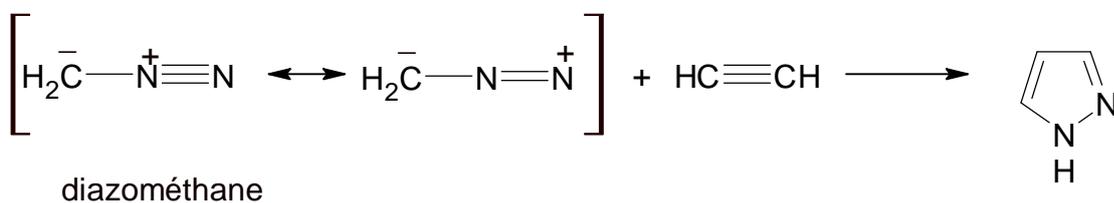
Il forme des cristaux incolores  $t_f = 70^\circ\text{C}$ ; il est soluble dans l'eau.  
Comme produits naturels les pyrazoles sont très rares.

Il existe de nombreuses synthèses de pyrazole. Parmi elles deux sont largement utilisées.

a)

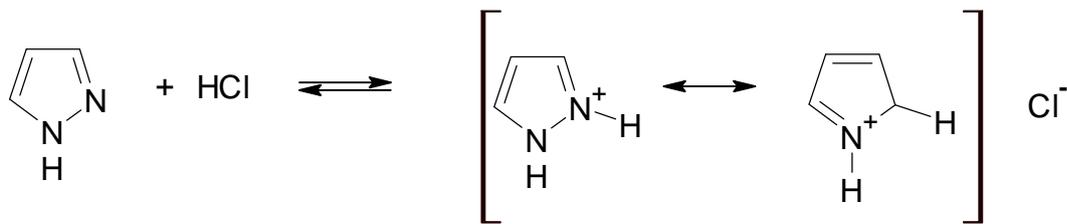


b)

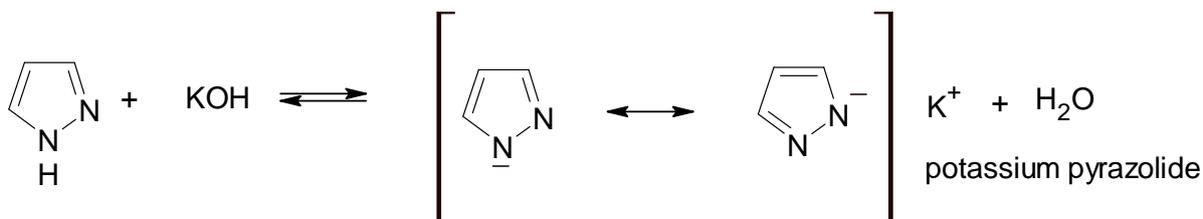


#### Propriétés chimiques

Le pyrazole est moins basique que l'imidazole mais il forme aussi des sels avec les acides.

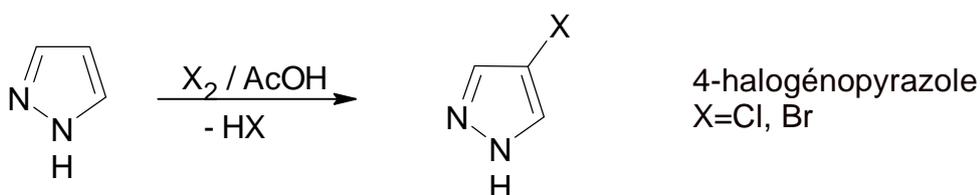


Il forme aussi des dérivés métalliques

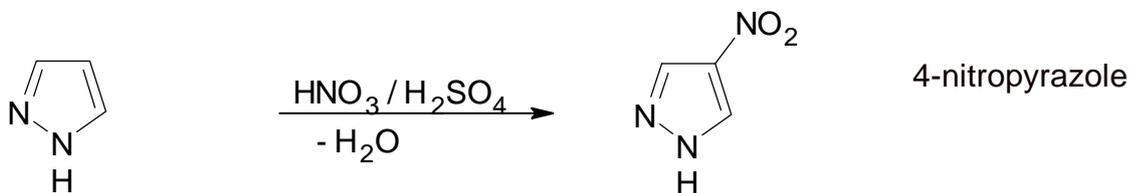


*Réactions de substitution électrophile*

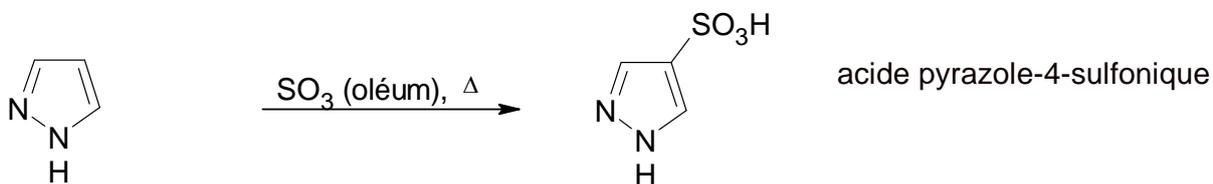
.Halogénéation



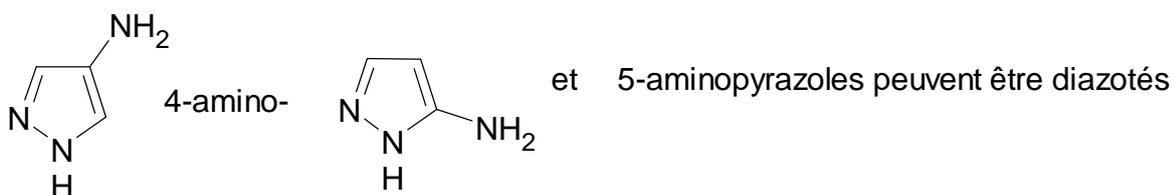
. Nitration



. Sulfonation



*Remarque*



*Réactions de substitution nucléophile*

Le pyrazole ne réagit pas avec les nucléophiles