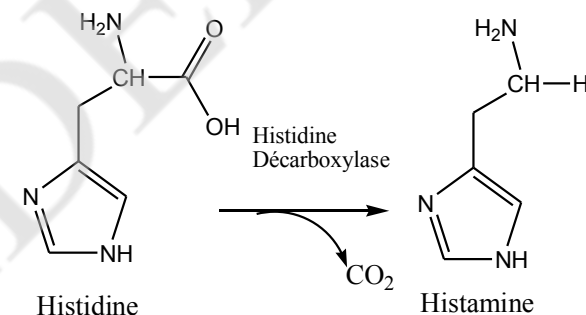


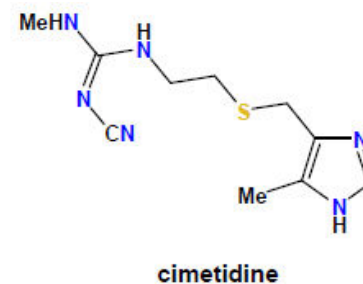
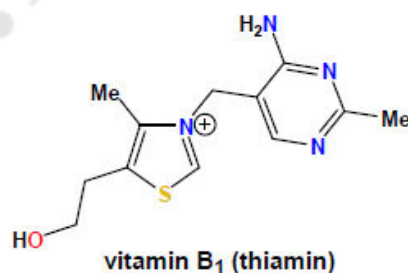
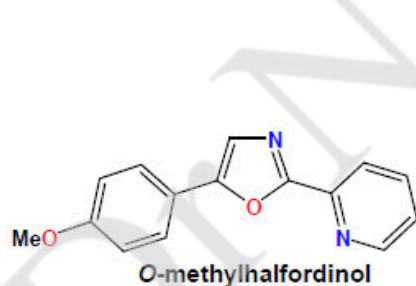
1,3-Azoles

L'oxazole, l'imidazole et le thiazole sont les structures mères d'une série de 1,3-azoles apparentés contenant un atome d'azote et un second hétéroatome dans un cycle à cinq chaînons.

Le cycle imidazole existe à l'état naturel dans l'histamine, un médiateur important du phénomène d'inflammation et de la sécrétion gastrique acide. La biosynthèse de l'histamine nécessite la décarboxylation de l'acide aminé histidine.



- *O*-Méthyhalfordinol est un alcaloïde d'origine végétale.
- Vitamine B1 (thiamine) est essentielle pour le métabolisme des glucides. Une carence conduit à la maladie du bériberi, caractérisée par des anomalies nerveuses, cardiaques et cérébrales.
- La cimetidine (Tagamet®), antagoniste des récepteurs H2 qui réduit la sécrétion des acides dans l'estomac, utilisé pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères.

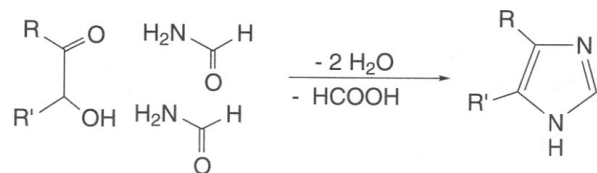


I. Méthodes de préparation

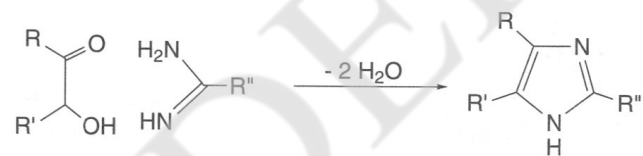
I.1.L'Imidazole

I.1.1. A partir d' α -hydroxycétone

- Réaction avec le formamide



Réaction avec les amidines.

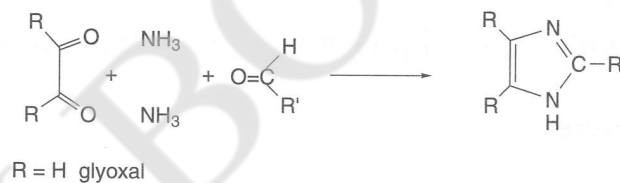


si R'' = alkyl ou aryl : amidines
si R'' = NH_2 ou NHR''' avec R''' = alkyl ou aryl : guanidines

I.1.2. A partir d' α -dicétones

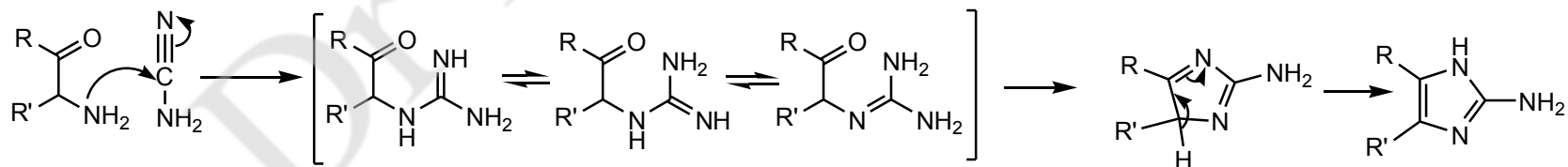
La cyclocondensation des α -dicétones avec l'ammoniac et un aldéhyde fournit des imidazoles.

L'utilisation du glyoxal, de l'ammoniac et du formaldéhyde conduit à l'imidazole. C'est la première synthèse historique de cet hétérocycle.



I.1.3. A partir d' α -aminocétone et de cyanamide

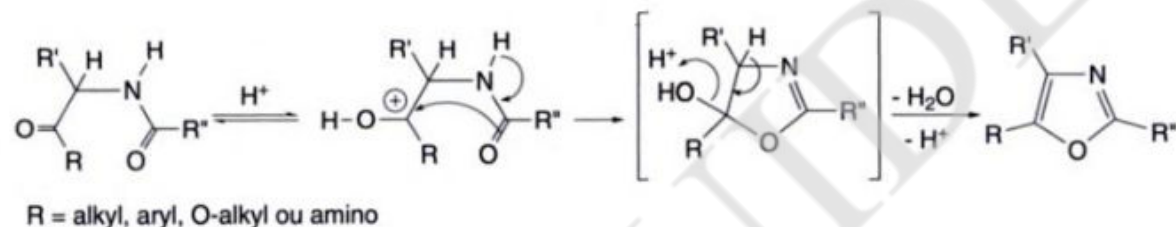
Le produit obtenu est un 2-aminoimidazole.



I.2. 1.3-oxazoles ;

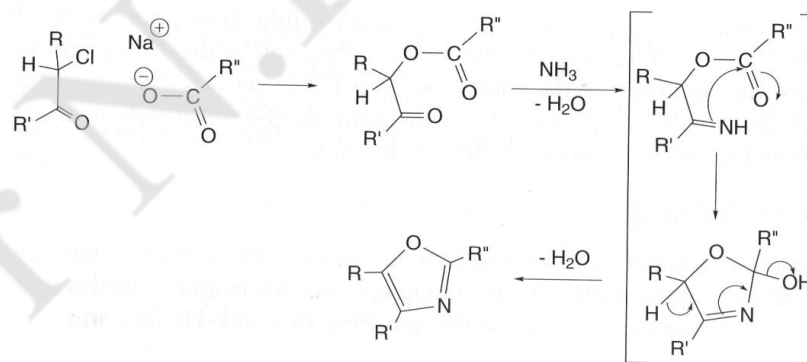
I.2.1. Cyclisation des α -acylaminocarbonylés : Synthèse de Robinson-Gabriel.

En milieu acide (H_2SO_4 ou H_3PO_4), les α -acylaminocarbonylés, esters ou amides sont cyclisés par déshydratation intramoléculaire.



II.1.2. A partir d' α -acyloxy cétones et d'ammoniac

Les α -acyloxy cétones résultent de l'addition de cétones α -halogénées à un sel d'acide aliphatique. Mise en présence d'ammoniac, les imines qui en résultent se cyclisent par attaque du groupe carbonyle.

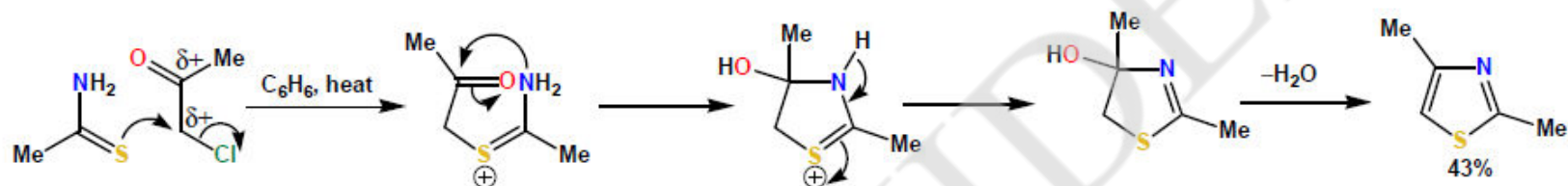


I.3. 1,3-Thiazoles

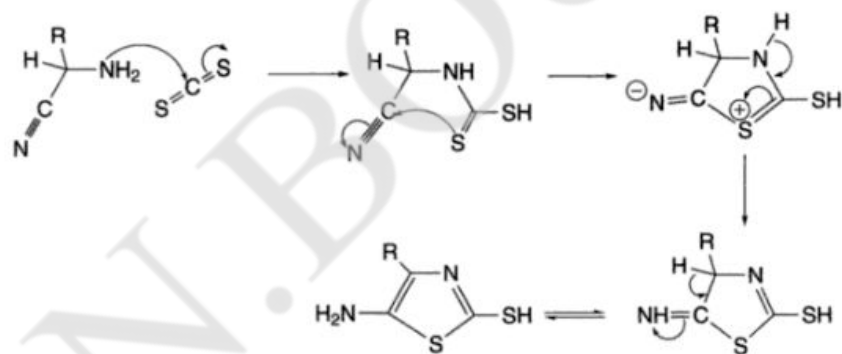
I.3.1. Synthèse de Hantzsch

Le mécanisme implique l'attaque nucléophile initiale par le soufre, suivie d'une cyclocondensation.

La thiourée peut être utilisée à la place d'un thioamide conduisant à une 2-aminothiazole.



II.3.2. A partir d' α -aminonitriles



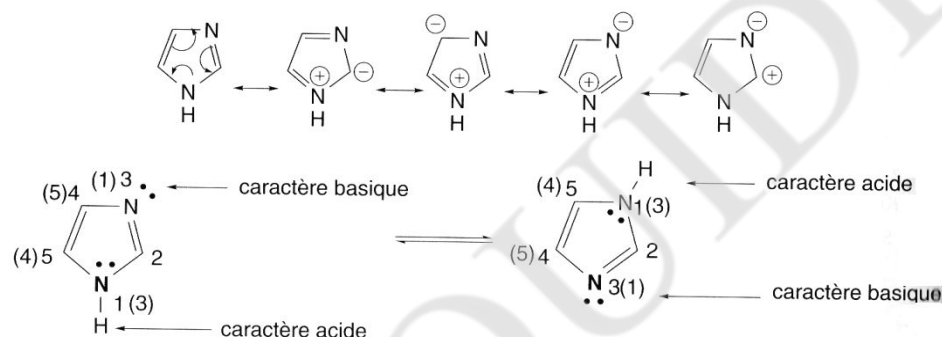
Les isothiocyanates ou les sels et esters d'acides dithiocarboxyliques peuvent aussi être utilisés.

II. Propriétés chimiques

II.1. Aromaticité et basicité

L'imidazole contient deux atomes d'azote : l'un est semblable à celui de la pyridine, l'autre à celui du pyrrole.

L'imidazole, de structure plan, est un composé aromatique ce qui lui confère une très grande stabilité thermique : il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Il est moins aromatique que le benzène, à égalité avec le thiazole.

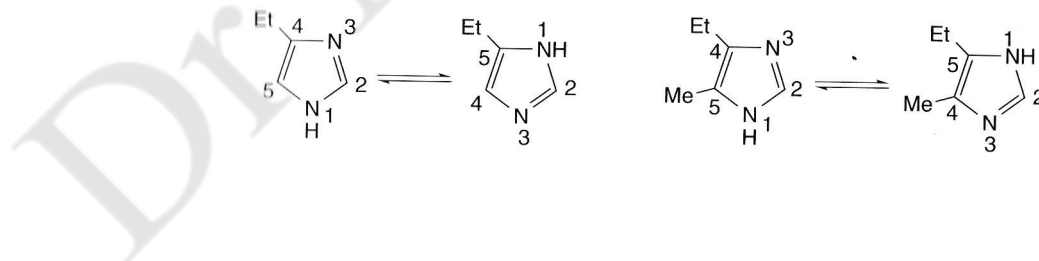


Chacun de ces deux hétérocycles (oxazole, thiazole) contient un atome d'azote (N) pyridinique et un O ou S. ce sont des molécules planes et aromatiques. L'O et le S participent chacun par un doublet à l'aromaticité du cycle.

L'imidazole a un caractère basique assez fort ($pK_a = 7$) et un caractère acide faible ($pK_a = 14,52$).

Ce caractère **amphotère** de l'imidazole, non substitué en position 1 (ou 3), a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1(3) à la position 3(1) et vice versa.

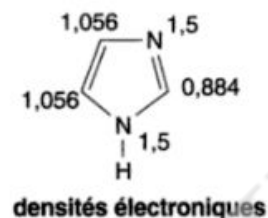
La tautométrie se retrouve aussi dans les imidazoles disubstitués en position 4 et 5, non substitués en 1.



Le calcul des densités électroniques pour l'imidazole montre que les atomes d'azotes ont la plus forte densité électronique parmi les cinq atomes du cycle.

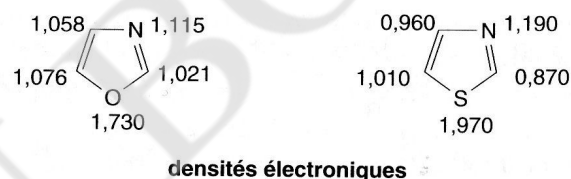
Les carbones en positions 4 et 5 ont la même densité électronique. Elle est plus élevée que celle du carbone 2.

Cela suppose théoriquement que les attaques des réactifs électrophiles seront orientées sur les atomes d'azote ou en position 4 ou 5, et celle des réactifs nucléophiles en position 2.

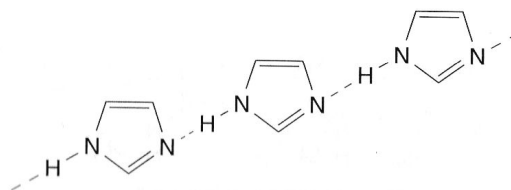


L'oxazole et le thiazole sont des composés basiques. Leurs pKa sont respectivement de 0,8 et 2,5. Le thiazole est donc une base plus forte que l'oxazole mais nettement plus faible que l'imidazole (pKa=7).

Ils forment avec les acides des sels d'oxazolium, peu stable, ou de thiazolium, très stables.



L'imidazole et ses dérivés non substitués en position 1 ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole et aussi des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est dû à la formation de ponts hydrogène intermoléculaires liés au caractère amphotère de cet hétérocycle.



II .2.Réactivité

II.2.1. Réactions de Substitution électrophile

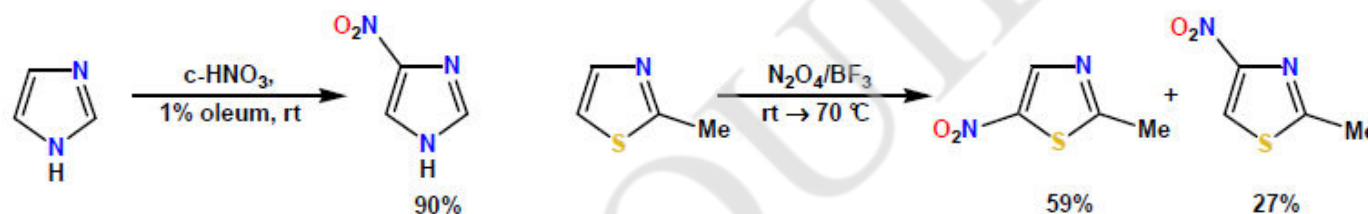
Les 1,3-azoles ne sont pas très réactives vis-à-vis d'attaques électrophiles du fait de l'effet désactivant de l'azote. Cependant, les groupements électro-donneurs peuvent faciliter l'attaque électrophile.

- **Nitration**

Les imidazoles sont beaucoup plus réactifs à la nitration que les thiazoles.

Les imidazoles sont généralement nitrés en position 4, thiazoles ont tendance à réagir à la position 5.

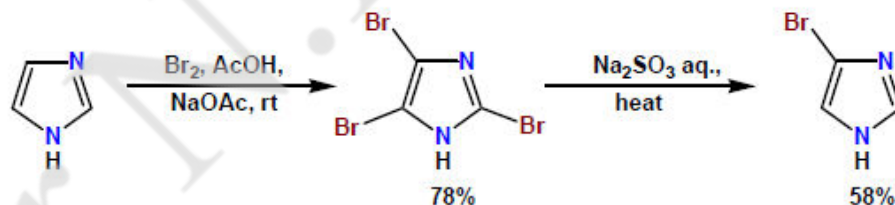
Les oxazoles ne subissent pas généralement la nitration.



- **Halogénéation**

Les imidazoles sont bromés facilement et la bromation à plusieurs positions peuvent se produire.

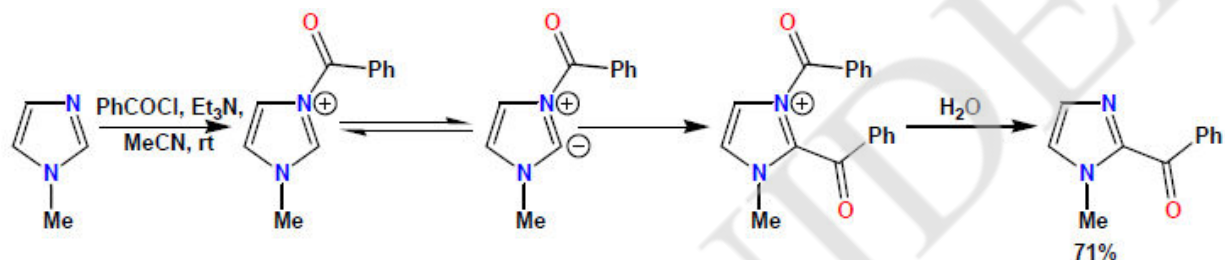
Le thiazole ne subit pas la bromation facilement, mais les 2-alkylthiazoles peuvent être bromé à la position 5.



- **Acylation**

Les 1,3-azoles ne subissent pas l'acylation de Friedel-Crafts car la complexation entre l'acide de Lewis et l'N désactive le cycle.

L'acylation peut être effectuée dans des conditions douces sur un N-alkylimidazol par l'intermédiaire N-alkyl acylimidazolium

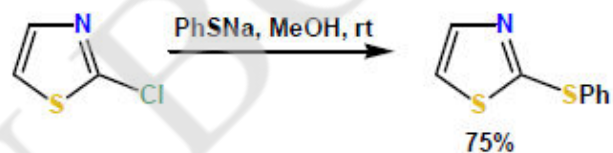


II.2.2. Réactions de Substitution nucléophile

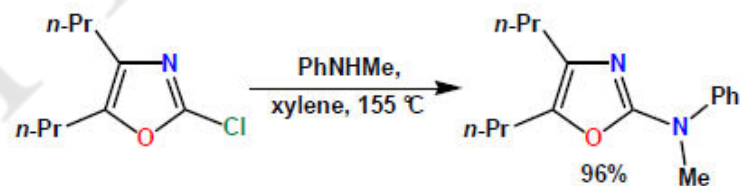
- **Déplacement des halogènes**

Il existe de nombreux exemples de déplacement d'halogène en position 2.

Les 2-halothiazoles réagissent rapidement avec des nucléophiles soufrés, et sont plus réactifs que 2-halogéno-2-pyridines.



Les 2-halogéno-1-alkylimidazoles et 2-halooxazoles réagissent avec des nucléophiles azotés.



II.2.3. Chimie des anions dérivés des 1,3-azoles

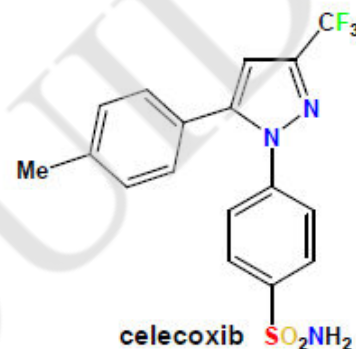
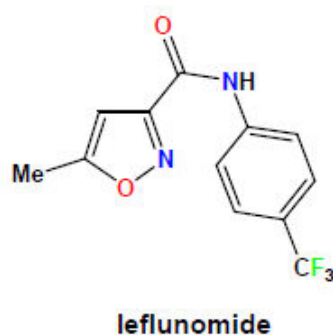
La position C2 des 1,3-azoles est particulièrement déficitaire en électrons du fait de l'effet électro attracteurs des hétéroatomes adjacents. L'acidité des protons en cette position est telle que la déprotonation peut être effectuée avec des bases fortes pour donner des carbanions nucléophiles pouvant réagir avec des électrophiles et conduire aux 1,3- azoles substitués.

De la même façon, les groupements alkyles sur les positions C2 (mais pas en positions C4 et C5) peuvent être déprotonés pour donner des carbanions qui peuvent également être piégés par des électrophiles.

1,2-Azoles

L'isooxazole, le pyrazole et l'isothiazole sont les structures mères de la famille des 1,2-azoles, hétérocycles contenant un atome d'azote et un second hétéroatome adjacent dans un cycle à cinq chaînons.

Bien qu'il y ait quelques exemples de 1,2-azoles existant à l'état naturel, de nombreux dérivés issus de synthèses totales ont trouvé des applications pharmacologiques.



Léflunomide (Arava®, Sanofi-Aventis) inhibe la synthèse de la pyrimidine dans le corps et est utilisé pour le traitement de polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique.

Célécoxib (Celebrex, Pfizer) est un anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS) utilisé dans le traitement de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la douleur aiguë. C'est un inhibiteur de COX-2, en bloquant la cyclooxygénase-2 enzyme responsable pour la production de prostaglandines.

Le caractère aromatique est obtenu par la délocalisation du doublet libre du second hétéroatome. Les 1,2-azoles sont **moins basiques** que les 1,3-azoles du fait de l'effet électroattracteur de l'hétéroatome adjacent.

L'isoxazole et l'isothiazole sont des hétérocycles non basiques, et même le pyrazole ($pK_a=2,5$) est une base beaucoup plus faible que le 1,3-azole correspondant, l'imidazole ($pK_a=7$).

De la même façon que les imidazoles substitués, les pyrazoles substitués peuvent exister sous forme d'un mélange de tautomères. Le 5-méthyl pyrazole et le 3-méthyl pyrazole existent en solution sous forme d'un mélange en équilibre rapide.

I. Méthodes de préparation

I.1. Synthèse des isoxazoles et des pyrazoles

I.1.1. A partir des composés 1,3- dicarboxylés

C'est la voie la plus largement utilisée pour les pyrazoles et les isoxazoles. Elle implique la condensation d'un composé 1,3-dicarboxylé avec l'hydrazine ou l'hydroxylamine.

L'utilisation d'une dicétone dissymétrique conduit à l'obtention d'un mélange d'isoxazoles ou de pyrazoles régioisomères.

I.1.2. Synthèse d'isoxazole à partir des oxydes de nitriles

Cette méthode implique la cycloaddition des oxydes de nitriles soit avec les alcynes, soit avec leurs équivalents.

La meilleure méthode pour préparer les oxydes de nitriles et l'oxydation des oximes correspondantes. Différents agents d'oxydation peuvent être utilisés (tétraacétate de plomb, NBS, chlore,...).

Mécanisme utilisant l'hypochlorite de sodium :

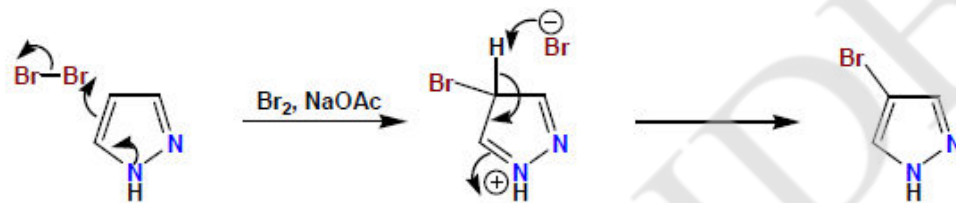
I.1.Synthèse des isothiazoles

Les isothiazoles sont habituellement préparés par des voies nécessitant la formation de la liaison azote-soufre lors de l'étape de cyclisation. Ceci est souvent réalisé par oxydation de l'atome de soufre.

II. Réactivité

II.1. Réactions de substitution électrophile

Les 1,2- azoles sont moins réactifs vis-à-vis de la substitution électrophile que leurs analogues avec un seul hétéroatome. Néanmoins quelques substitutions électrophiles sont connues et interviennent en position C4.



L'introduction d'un groupement électro-donneur favorise la substitution électrophile.

II.2. Chimie des anions dérivés des 1,2-diazoles

Les isothiazoles et les pyrazoles à azote bloqué peuvent être déprotonés en position C5 à l'aide de réactifs alkyl lithium, les carbanions formés étant alors piégés par une large gamme d'électrophile.

Cette méthodologie très utile n'est pas applicable aux isoxazoles du fait que les anions intermédiaires sont assez instables et se décomposent via une coupure de la liaison oxygène-azote.

Cependant, les groupements alkyles en position C5 des isoxazoles peuvent être déprotonés et réagir avec des électrophiles.