

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET E LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DOCTEUR MOULAY TAHAR SAIDA



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

POLYCOPIE DE COURS

INTRODUCTION A LA CHIMIE DES HETEROCYCLES



Dr Kouider ALALI
Maitre des conférences classe "B"
Enseignant Chercheur
Kouider.alali@univ-saida.dz
alalikdz@gmail.com

Table des matières	
Introduction	1
Chapitre I Nomenclature des composés hétérocycliques	
I. Nomenclature des composés hétérocycliques	4
I.1. Définition d'un hétérocycle	4
I.2. Rappel de nomenclature des composés organiques cycliques non aromatique	4
I.2.1. Monocycles carbonés	4
I.2.2. Bicycles carbonés	4
I.2.3. Tricycles carbonés	5
I.2.4. Numérotation des bicycliques et tricycliques	5
I.2.5. Spirocycles	6
I.2.6. Numérotation des spirocycles	6
I.3. Hétérocycles inorganiques ou minéraux	7
I.4. Hétérocycles organiques	7
I.4.1. Règles de nomenclature des hétérocycles par remplacement	8
I.4.2. Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman : préfixes et suffixes	10
I.4.3. Les Hétérocycles aromatiques :	12
I.4.4. Facteurs influençant la réactivité des hétérocycles:	13
I.5. Nomenclature des mono-hétérocycles	14
I.5.2. Mono-hétérocycles partiellement insaturés	15
I.5.3. Position d'un hydrogène dans les mono-hétérocycles partiellement insaturés	17
I.5.5. Mono-hétérocycles substitués par des fonctions terminales	17
I.5.6. Mono-hétérocycles avec des substituants complexes	18
I.6. Composés bi-hétérocycliques non aromatiques	18
I.7. Hétérocycle accolé à un cycle benzénique	19
I.8. Composés bis-hétérocycliques à nomenclature « spécifique » :	21
I.10. Nomenclature spécifique des hétérocycles à quatre et des cycles à cinq partiellement saturés :	26
Chapitre II Hétérocycles à cinq chaînons	
II. Hétérocycles à 5 chaînons	29
II. 1. Principaux hétérocycles à cinq atomes à base d'azote, oxygène et soufre	29
II.2. Aromaticité et Structure des pyrroles, thiophènes et furanes	31

II.3. Acido-Basicité des pyrroles, thiophènes et furanes	33
II.4. Préparation des dérivés pyrroles, thiophènes et furanes.....	34
II.4.1. Préparation Furane :	34
II.4.2. Préparation Pyrrole.....	35
II.4.3. Préparation thiophène	35
II.5. Synthèse des pyrroles, thiophènes et furanes.....	35
II.5.1. Synthèse à partir de 1,4-dicétones	35
II.5.1. Synthèse des dérivés furanes et pyrroles par cycloaddition [2+3].....	38
II.6. Synthèse des hétérocycles à deux hétéroatomes voisins	39
II.6. Synthèse des hétérocycles à deux hétéroatomes non voisins	40
II.7. Synthèse des hétérocycles à partir des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires	41
II.8. Substitution Electrophile Aromatique des pyrroles, thiophènes et furanes.	42
II.8.1. Substitution Electrophile Aromatique des pyrroles	45
II.8.2. Substitution Electrophile Aromatique des furanes et des thiophènes	46
II.8.3. Quelques réactions spécifiques avec le pyrrole.....	47
3. Réactions sur l'atome d'azote :	47
II.9. Réactions de réductions par hydrogénation des hétérocycles pentagonaux.....	48

Chapitre III Dérivés benzohétérocycles pentagonaux

III. L'indole.....	50
III.1. Aperçu général sur l'indole	50
III.1.1 Structure et propriétés chimiques :	50
III.1.2 Propriétés physiques et olfactives :	50
III.1.3 Applications :	51
III.2. substitution électrophile aromatique de l'indole.....	51
III.3. Basicité de l'indole.....	52
III.4. Acidité de l'indole	53
III.4.1 Deux voies de réaction après déprotonation :	53
III.4.2 Influence du solvant :	54
III.4.3 Acidité en position 2 (C-2) de l'indole	54
III.5. Synthèse de l'indole	55
III.5.1. Synthèse de l'indole méthode industrielle.....	55
III.5.2. Synthèse de Bischler-Mohlau	55

III.5.3. Synthèse de Fisher.....	56
III.5.4. Synthèse de Reissert.....	57
III.5.6. Synthèse de Leimgruber-Batcho.....	58
III.5.7. Synthèse de Bartoli.....	58

Chapitre IV Hétérocycles à six chaînons

IV. Hétérocycles à 6 chaînons.....	60
IV.1. Principaux hétérocycles à six atomes à base d'azote, oxygène et soufre	60
Formes radicalaires	60
IV.2 Isomères de diazine et la pipérazine	61
IV.2.1 Diazines :.....	61
IV.2.2 Pipérazine :.....	62
IV.2.3 Isomères de Pipérazine :.....	63
IV.2.4 Equilibre conformationnelle des pipéridine et pipérazine.....	64
IV.3 Hétérocycles oxygénés et soufrés.....	66
IV.3.1 Formes mésomères.....	66

Chapitre V Pyridines

V. Pyridine.....	68
V.1. Structure et aromaticité de la pyridine	68
V. 2. Basicité de la pyridine	68
V.3. Synthèse de la pyridine	69
V.3.2 Utilisations de la pyridine comme catalyseur	71
V. 4. Exemples de synthèse des diazines :.....	72
V.5. Substitution électrophile et nucléophile sur la pyridine	72
V.5. 1. Substitution électrophile sur la pyridine	72
V.5. 2. Substitution électrophile sur la pyridine substituée	75
V. 5. 3. Substitution nucléophile sur la pyridine.....	77
V.5.4 Substitution nucléophile des halogènes sur la pyridine :.....	78
V.6 Quelques dérivés de pyridine.....	79
V.6.1 Isomères des méthyles pyridine.....	79
V.6.2 Hydroxylation de pyridine :.....	80
V.6.2 N-oxyde pyridine	81
VI. Dérivés benzohétérocyles hexagonaux.....	83

Chapitre VI Dérivés benzohétérocycles hexagonaux

VI.1 Introduction	83
VI.1.1 Propriétés générales des dérivés benzohétérocyles	83
VI.1.2 Applications des benzohétérocyles hexagonaux.....	84
VI.2. quinoline ou benzo[b]pyridine	84
VI.2.1. Réactivités de la quinoliène	85
VI.2.3 Exemples de synthèse des dérivés quinoliènes	86
VI.3. Isoquinoléine	88
VI.3.1 Réactivité de isoquinoliène.....	89
VI.3.2 Exemples de synthèse des dérivés isoquinoliènes	89
chapitre VII. Equilibres tautomériques	
VII.1. Définition	94
VII.2. Equilibres tautomériques des hétérocycles à 6 atomes.....	95
VII. 3 Facteurs influençant les équilibres tautomériques	96
VII.4 Importance des équilibres tautomériques.....	97
Références	93

Avant-propos

Ce support de cours de chimie organique hétérocyclique présente une introduction ainsi qu'un récapitulatif des idées et principes fondamentaux de la chimie des hétérocycles (nomenclature, réactivité et synthèse des hétérocycles à cinq et six atomes).

Ce polycopié est destiné aux étudiants inscrits en chimie organique, mais il peut également constituer une aide précieuse pour toute personne travaillant avec des composés hétérocycliques, notamment dans les domaines suivants :

- Biologie, et en particulier la biochimie
- Pharmacie
- Les laboratoires de synthèse fine.

J'ai tenté de résumer l'essentiel de ce qu'un non-spécialiste ou un étudiant en début de parcours doit savoir sur les hétérocycles. Dans cette optique, j'ai conçu ce support de cours pour qu'il serve de point de départ solide pour des études plus approfondies sur ce sujet.

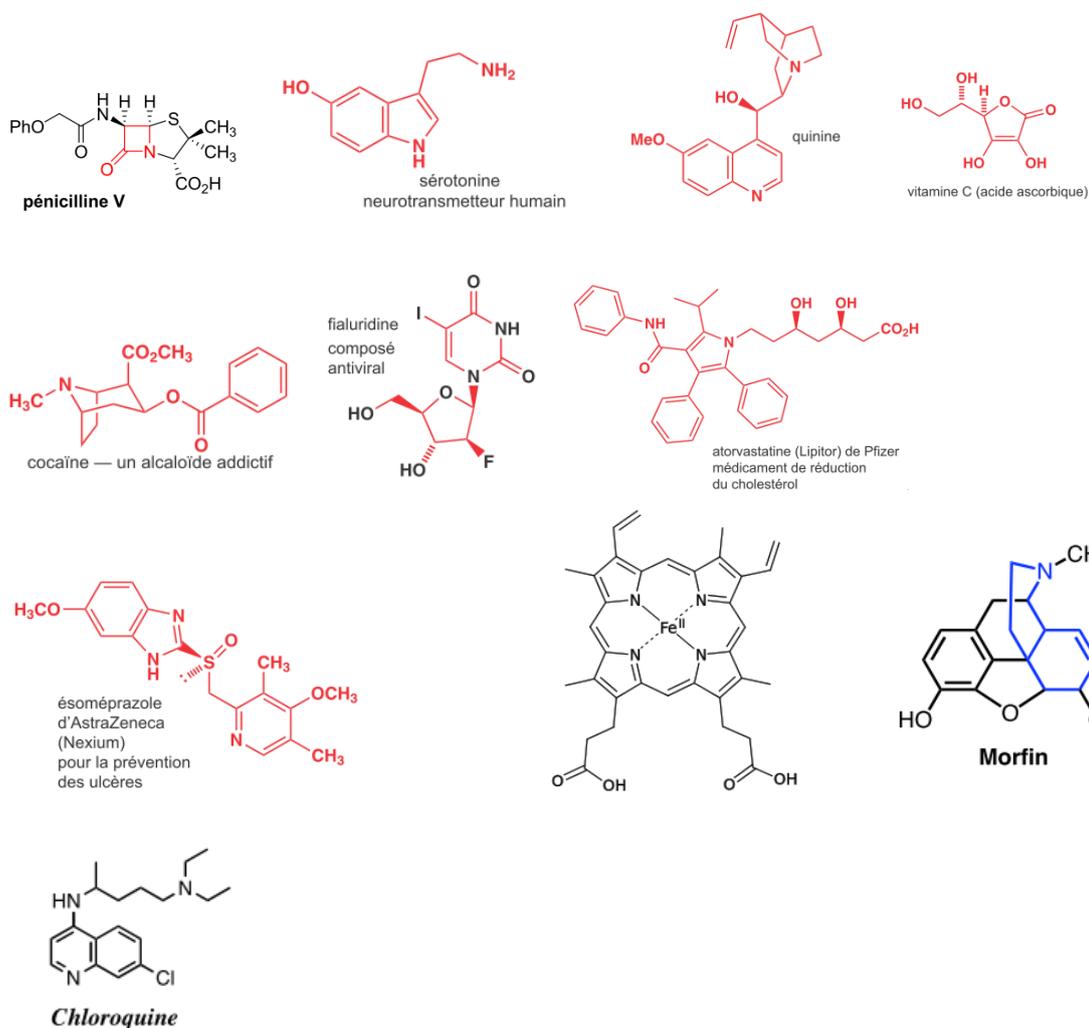
Introduction

Introduction

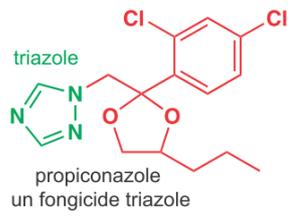
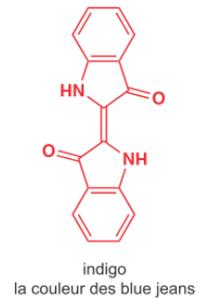
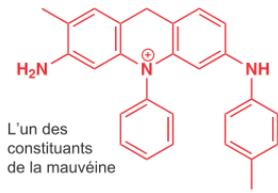
La chimie des hétérocycles est un domaine central de la chimie organique et de la biochimie, qui s'intéresse à un ensemble de structures spécifiques des composés organiques cycliques contenant au moins un hétéroatome (souvent de l'azote, de l'oxygène ou du soufre).

Les hétérocycles revêtent une grande importance en chimie organique et en chimie des complexes organométalliques, en raison de leur réactivité d'une part, et de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique, d'autre part. En effet, ces composés jouent un rôle clé dans divers domaines tels que la pharmacie, la médecine, la biologie, l'agronomie, ainsi que l'industrie des colorants, entre autres.

Exemples : quelques molécules hétérocycliques



Introduction



Chapitre I

Nomenclature des composés hétérocycliques

I. Nomenclature des composés hétérocycliques

I.1. Définition d'un hétérocycle:

En chimie organique, la classification des molécules repose sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, ainsi que sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure. Lorsque les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits acycliques. En revanche, si l'enchaînement des atomes forme un cycle, il s'agit d'un composé cyclique. Si le cycle est entièrement constitué d'atomes de carbone, on parle de carbocycle.

D'une manière générale, si le cycle est entièrement constitué d'un seul type d'atome (carbone ou autre), on ajoute le préfixe "**iso**", pour désigner les composés isocycliques. Un cycle composé d'au moins deux types d'atomes est qualifié d'hétérocycle.

I.2. Rappel de nomenclature des composés organiques cycliques non aromatique.

I.2.1. Monocycles carbonés

Les monocycles carbonés sont des composés organiques contenant un seul cycle. Leur nomenclature consiste à précéder le nom de la chaîne de base par le préfixe **cyclo**.

I.2.2. Bicycles carbonés

Les bicycliques carbonés sont des composés organiques contenant deux cycles. Leur nomenclature se fait en ajoutant le préfixe **bicyclo**, suivi de deux crochets contenant trois chiffres séparés par des points. Ces chiffres indiquent le nombre d'atomes de carbone présents dans chaque segment entre les points de jonction des cycles. Deux types de structures bicycliques sont possibles:

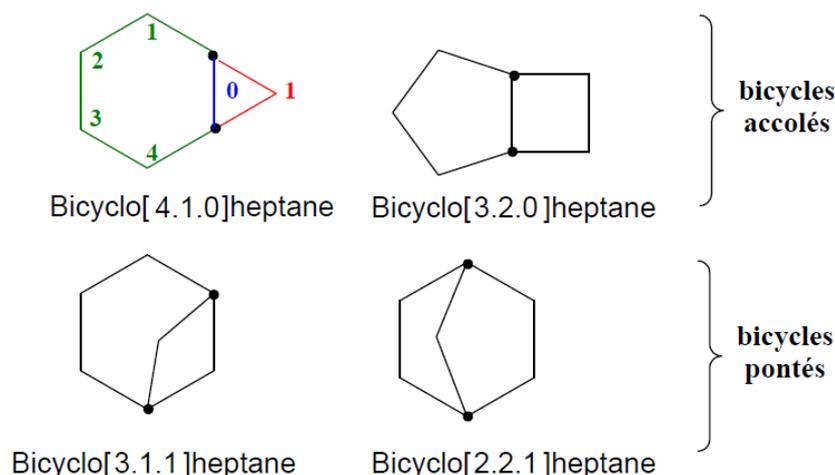
I.2.2.1. Bicycles accolés

Un bicycle accolé est une structure où deux atomes de carbone adjacents sont reliés par une liaison directe. Ces atomes sont appelés les points de jonction des cycles.

I.2.2.2. Bicycles pontés

Un bicycle ponté est une structure où deux atomes de carbone non adjacents sont reliés par une chaîne carbonée. Ces atomes sont également appelés les points de jonction des cycles.

Exemples :

**I.2.3. Tricycles carbonés**

Les tricycliques carbonés sont des composés organiques contenant trois cycles. Leur nomenclature se fait en précédant le nom de la chaîne de base par le préfixe **tricyclo**, suivi de deux crochets contenant quatre chiffres séparés par des points. Ces chiffres indiquent les tailles des segments (en nombre d'atomes de carbone) situés entre les points de jonction des cycles.

I.2.4. Numérotation des bicycliques et tricycliques

La numérotation des composés bicycliques et tricycliques commence par l'un des atomes de jonction. Ensuite, on procède selon l'ordre suivant:

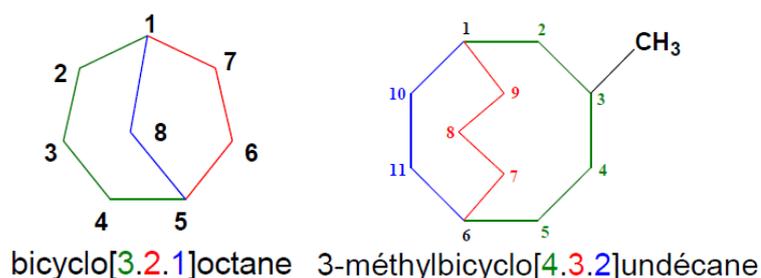
1. Numéroté d'abord la chaîne la plus longue.

2. Puis, numéroter la chaîne de longueur intermédiaire.
3. Enfin, numéroter la chaîne la plus courte.

Cette numérotation doit respecter les règles de priorité suivantes :

- Donner la priorité aux fonctions chimiques.
- Ensuite, prendre en compte les insaturations (liaisons doubles ou triples).
- Minimiser la somme des indices.

Exemples :



I.2.5. Spirocycles

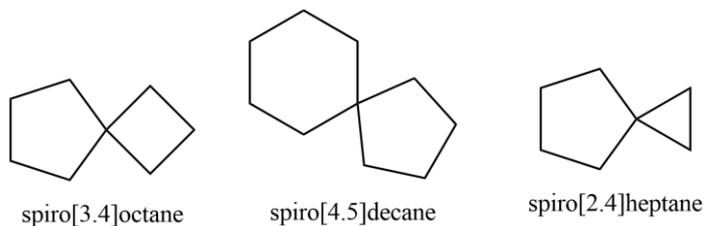
Les spirocycles sont des composés organiques contenant deux cycles ayant un seul atome en commun. Leur nomenclature s'effectue en précédant le nom de la chaîne de base par le préfixe **spiro**, suivi de deux crochets contenant chiffres séparés par un point. Ces chiffres indiquent le nombre d'atomes de carbone dans chaque cycle (en excluant le carbone commun).

I.2.6. Numérotation des spirocycles

La numérotation des spirocycles suit les étapes suivantes :

1. La numérotation commence par le carbone de jonction (le carbone commun).
2. Ensuite, on numérote la chaîne la plus longue en premier, suivie de la chaîne la plus courte.
3. Les règles de priorité à respecter incluent :
 - Priorité aux fonction chimiques.
 - Priorité aux insaturations (liaisons doubles ou triples).
 - Minimiser la somme des indices dans la numérotation.

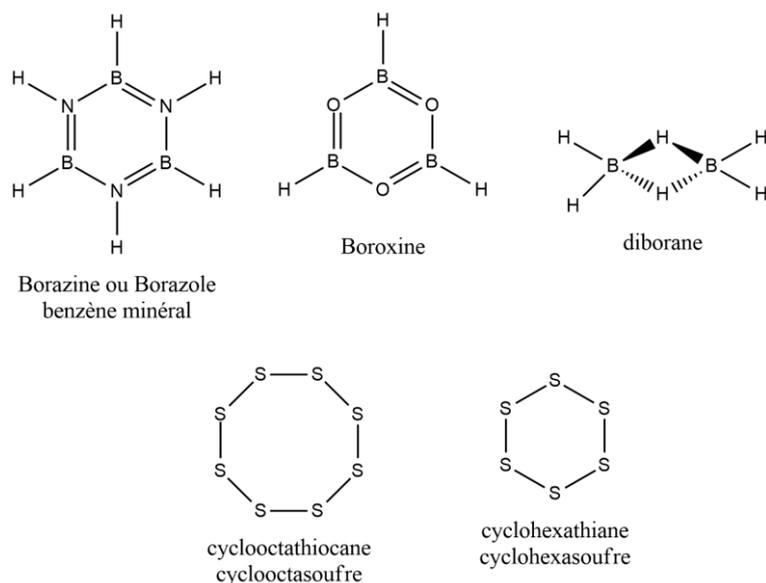
Exemples :



I.3. Hétérocycles inorganiques ou minéraux

Les hétérocycles inorganiques, également appelés hétérocycles minéraux, sont des composés hétérocycliques qui **ne contiennent pas d'atomes de carbone**. Ces cycles sont composés uniquement d'éléments autres que le carbone, tels que l'azote, l'oxygène, le soufre, ou encore des métaux.

Exemples : des hétérocycles inorganiques.

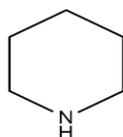


I.4. Hétérocycles organiques

Les hétérocycles organiques sont des composés hétérocycliques qui contiennent un ou plusieurs atomes de carbone liés à un ou plusieurs hétéroéléments, également appelés hétéroatomes. Ces hétéroéléments peuvent inclure des atomes comme l'oxygène, le soufre, l'azote, entre autres.

Exemple : la pipéridine

La pipéridine est un hétérocycloalcane dans lequel un atome de carbone du cyclohexane a été remplacé par un hétéroatome, en l'occurrence un atome d'azote.



piperidine

Cette définition reste valable lorsque plusieurs hétéroéléments remplacent plusieurs atomes de carbone dans un carbocycle.

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales établies par la commission de l'**IUPAC** (international union of pure and applied chemistry).

Deux principaux systèmes de nomenclature définis par l'IUPAC sont utilisés :

I.4.1. Règles de nomenclature des hétérocycles par remplacement

Les composés cycliques carbonés, dans lesquels certains atomes de carbone sont remplacés par des hétéroatomes (tels que **O**, **N**, **S**, **P**, etc.), sont nommés selon un système de nomenclature par remplacement.

Ce système combine:

1. Un préfixe spécifique pour chaque hétéroatome (par exemple : **oxa** pour l'oxygène, **thia** pour le soufre, **aza** pour l'azote), comme indiqué dans le tableau 1.
2. Le nom du cycle carboné (carbocycle) correspondant au même nombre d'atomes de carbone dans le cycle.

Il est important de noter que, pour une grande partie des composés hétérocycliques, on utilise également des noms usuels qui sont largement acceptés dans la pratique.

Tableau 1 : Préfixes et priorité des hétéroatomes dans la nomenclature des hétérocycles

Hétéroéléments	Préfixes	Hétéroéléments	Préfixes
oxygène (O)	oxa	bismuth (Bi)	bisma
soufre (S)	thia	silinium (Si)	sila
sélénium (Se)	selena	germanium (Ge)	germa
azote (N)	aza	étain (Sn)	stanna
phosphore (P)	phospha	plomb (Pb)	plomba
arsenic (As)	arsa	bore (B)	bora
antimoine (Sb)	stiba	mercure (Hg)	mercura

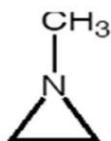
- Dans le cas d'un hétérocycle avec plusieurs hétéroatomes, les préfixes sont précédés des indices de position et de multiplicité selon l'ordre relatif de présence des atomes (par exemple, **O>S>N..**), comme indiqué dans le tableau 1. Afin de faciliter la lecture du nom, on écrira "**oxaza**" au lieu de "**oxaaza**", avec l'élision du "a" terminal du préfixe devant une voyelle.
- La numérotation des atomes dans l'hétérocycle commence à partir de l'hétéroatome.
- Les indices de position des insaturations des hétérocycles peuvent être indiqués par les lettres α , β , α' , β' , selon le cas du cycle (voir Tableau 2).

Exemple: 1-Oxacyclopent-2,4-diène est équivalente au 1-Oxacyclopent- α,β' -diène

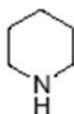
Tableau 2 : notations des indices de position des hétérocycles

Indice de position numérique	Indice de position par lettre
1	1
2	α
3	β
4	γ , (β' pour cycle à 5 atomes)
5	β' , (α' pour cycle à 5 atomes)
6	α'

Exemples : nomenclature des hétérocycles par remplacement monohétérocyclique



N-méthylAzacyclopropane



Azacyclohexane



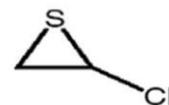
Azabenzene



Azacyclopentane



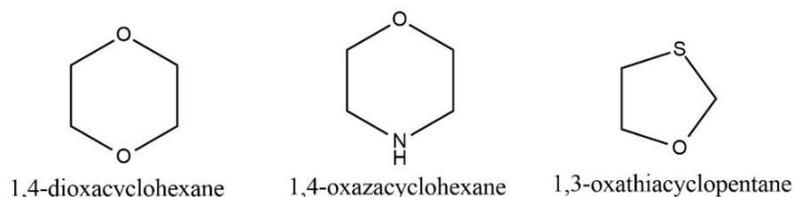
1-Oxacyclopent-2,4-diène



2-chlorothiacyclopropane

- Si l'hétérocycle contient plusieurs hétéroatomes, l'ordre de priorité de numérotation est défini selon le classement des atomes dans le tableau 1

Exemples : nomenclature des hétérocycles par remplacement à plusieurs hétéroatomes

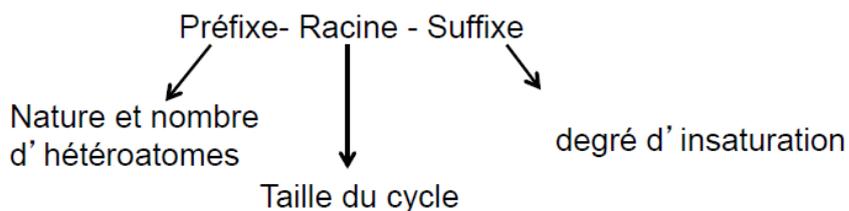


I.4.2. Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman : préfixes et suffixes

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés hétérocycliques, en particulier à ceux dont le nombre d'atomes dans le cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à dix, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.

Le nombre de maillons constituant le cycle est indiqué par deux suffixes : l'un pour les composés insaturés et l'autre pour les composés saturés.

Nom systématique d'un Hétérocycle selon Hantzsch-Widman



I.4.2.1. Les préfixes : Ce sont les substituants, puis les hétéroatomes, avec leurs indices de position et les indices de multiplicité. Dans le cas d'un hétérocycle comportant plusieurs hétéroatomes, les préfixes sont précédés des indices de position et de multiplicité selon l'ordre relatif (préséance des atomes : O > S > Se > N...) indiqué dans le tableau 1.

I.4.2.2. Racine : Elle présente la taille (le nombre d'atomes dans le cycle) du cycle, comme indiqué dans le tableau 3.

I.4.2.3. Suffixe : Il représente le degré d'insaturation des hétérocycles azotés et non azotés.

Dans le cas général des composés hétérocycliques, les dénominations triviales (usuelles) sont préférées à celles définies par les règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furane (oxole), le pyrrole (azole), la pyridine (azine), etc.

À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles, présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nom systématique d'un Hétérocycle selon **Hantzsch-Widman**

Nombre de chainons du cycle	Racine du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
			Non azoté	azoté
3	ir	irène, irine (avec N)	irane	iridine
4	èt	ète	ètane	ètidine
5	ol	ole	olane	olidine
6 (série A)	in	ine	ane	
6 (série B)	in	ine	inane	
6 (série C)	in	inine	inane	
7	ép	épine	épane	
8	oc	ocine	ocane	
9	on	onine	onane	
10	éc	écine	écane	

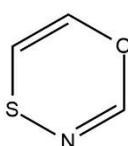
Le suffixe du nom d'un cycle à 6 chainons totalement insaturé comportant plusieurs hétéroéléments dépend de celui qui a le rang le plus faible dans l'ordre de préséance (de priorité) des hétéroatomes. Selon que cet hétéroatome appartient à l'une des 3 séries A, B ou C, le suffixe est **ine** ou **inine** selon le cas.

Série A : O, S, Se, Te, Bi, Hg
Série B : N, Si, Ge, Sn, Pb
Série C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb

Exemples :

Cycle insaturé à 6 atomes **O** > **S** > **N** et **N** appartient à la série **B** donc le suffixe est **ine**

Cycle insaturé à 6 atomes **O** > **S** > **P** et **P** appartient à la série **C** donc le suffixe est **inine**



1,4,3-oxathiazine

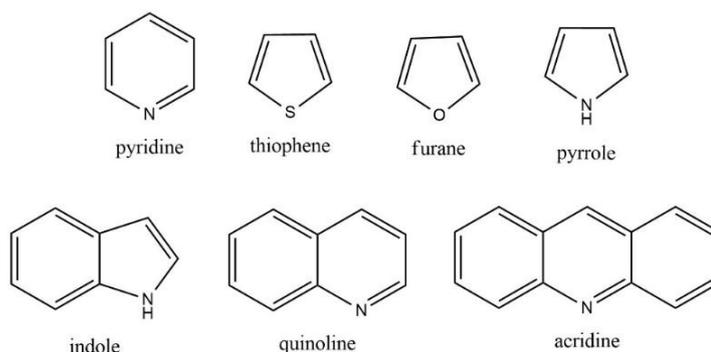


1,4,3-oxathiaphosphinine

I.4.3. Les Hétérocycles aromatiques :

Définis selon la règle empirique de Huckel, ce sont des polyéniques conjugués ayant $4n + 2$ électrons π délocalisés dans le cycle (n étant un entier, y compris 0), tels que la pyridine, le thiophène, le pyrrole, le furane, et dont le cycle est inscrit dans un plan (ou proche d'un plan). Ce groupe forme les hétéroarènes.

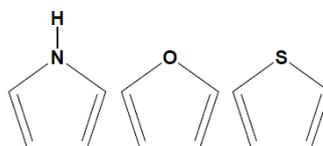
Cette définition peut être étendue à des composés polycycliques, tels que l'indole, la quinoléine, l'acridine, etc.



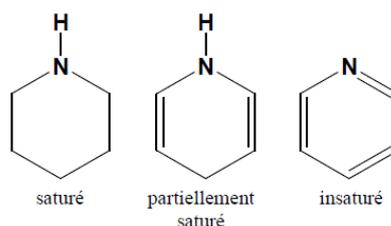
I.4.4. Facteurs influençant la réactivité des hétérocycles:

Les principaux facteurs influençant la réactivité des hétérocycles les suivants;

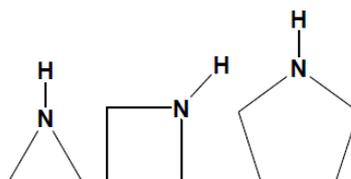
- **Nature des hétéroatomes:** influe selon l'électronégativité, le nombre des doubles non liants, la valence et la taille des hétéroatomes



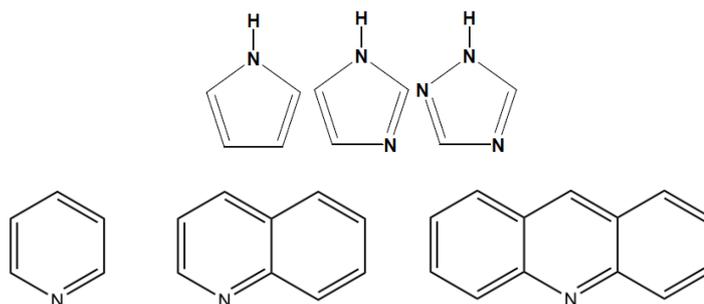
- **Degré d'insaturation:** influe sur la réactivité, l'aromaticité, la stabilité, l'acidité et la basicité.



- **Taille du cycle:** influe sur la stabilité et la réactivité.



- **Nombre d'hétéroatomes et Nombre de Cycle:** influençant sur la réactivité, l'acidité et la basicité et même sur l'activité biologique.



I.5. Nomenclature des mono-hétérocycles

I.5.1. Mono-hétérocycles insaturés ou saturés complètement

La dénomination d'un cycle comportant un nombre défini de chaînons et présentant le maximum de doubles liaisons conjuguées possibles (insaturation complète) est donnée selon les règles de Hantzsch-Widman, comme indiqué dans le tableau 3. Pour les mono-hétérocycles saturés, s'il n'existe pas de dénomination triviale, on utilise les suffixes du tableau 3.

1. L'indice de position 1 est attribué à l'hétéroatome, puis on attribue la plus petite somme d'indices aux substituants.
2. Dans le cas d'un hétérocycle comportant plusieurs hétéroatomes, les préfixes sont précédés des indices de position et de multiplicité selon l'ordre relatif (préséance des atomes : O > S > Se > N, etc.), comme indiqué dans le tableau 1.
3. La plus petite somme d'indices des positions des hétéroatomes dans l'hétérocycle prime sur la somme des indices des positions des radicaux (ou substituants).

Exemples:

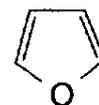
oxirène



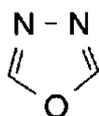
thiirène



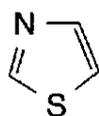
azète



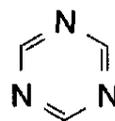
furane



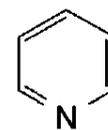
1,3,4-oxadiazole



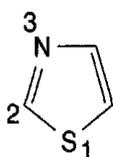
1,3-thiazole



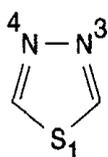
1,3,5-triazine



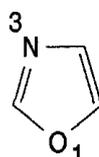
pyridine

Exemples:

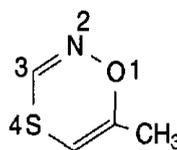
1,3-thiazole



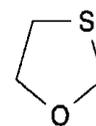
1,3,4-thiadiazole



1,3-oxazole

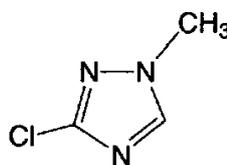


6-méthyl-1,4,2-oxathiazine



1,3-oxathiolane

Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature sont nommés en indiquant les positions de chacun d'eux avant les préfixes di-, tri-, tétra-, etc. Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont choisis de manière à minimiser leur somme dans la dénomination de la molécule.

Exemple:

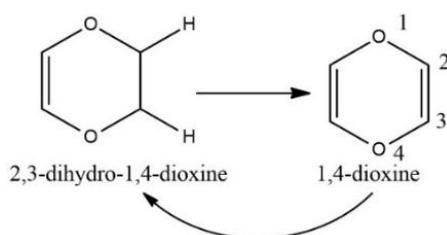
3-chloro-1-méthyl-1,2,4-triazole

et non 5-chloro-2-méthyl-1,2,4-triazole

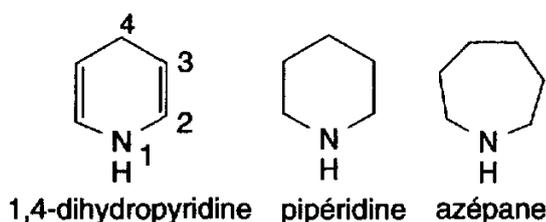
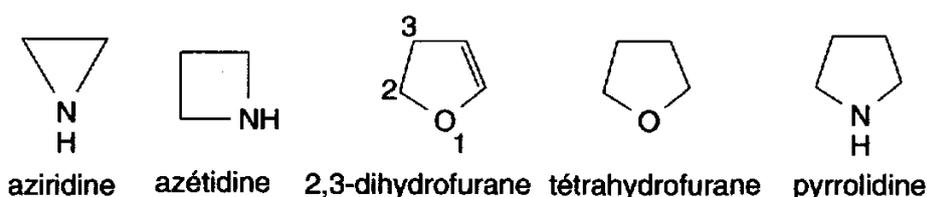
I.5.2. Mono-hétérocycles partiellement insaturés

Les mono-hétérocycles partiellement saturés sont nommés en utilisant les préfixes dihydro-, tétrahydro-, etc., précédés des numéros indiquant la ou les positions des saturations (par l'hydrogène), suivant l'ordre de numérotation des

atomes du cycle. Le nom de base est celui défini par les règles de Hantzsch-Widman (tableau 3) pour les composés complètement insaturés. Il convient de respecter l'ordre de priorité des hétéroatomes ainsi que la règle de la somme la plus faible des indices des positions pour les hétéroatomes dans le cycle et pour les substituants.

Exemple :

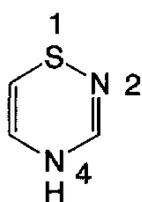
Pour les monocycles contenant un seul hétéroatome, la numérotation commence toujours à partir de cet hétéroatome. La rotation autour du cycle est ensuite déterminée en fonction des positions des groupes substituants. Le sens de rotation choisi est celui qui donne la somme la plus faible des chiffres attribués à ces positions.

Exemples:

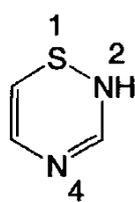
I.5.3. Position d'un hydrogène dans les mono-hétérocycles partiellement insaturés

Lorsqu'un hétérocycle possède un hydrogène sur un atome saturé, la nomenclature utilise le nom de l'hétérocycle avec le maximum d'insaturation, précédé d'un « H » en italique accompagné de son indice de position.

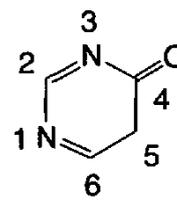
Exemples:



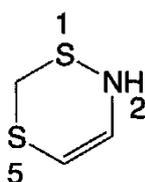
4*H*-1,2,4-thiadiazine



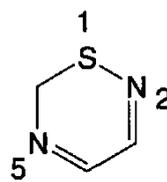
2*H*-1,2,4-thiadiazine



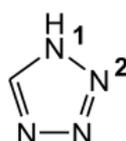
pyrimidin-4(5*H*)-one



2*H*-1,5,2-dithiazine

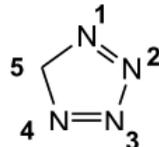


6*H*-1,2,5-thiadiazine

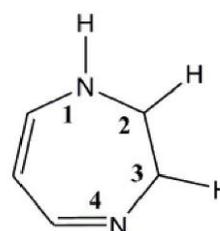


1*H*-tetrazole

ou



5*H*-tetrazole

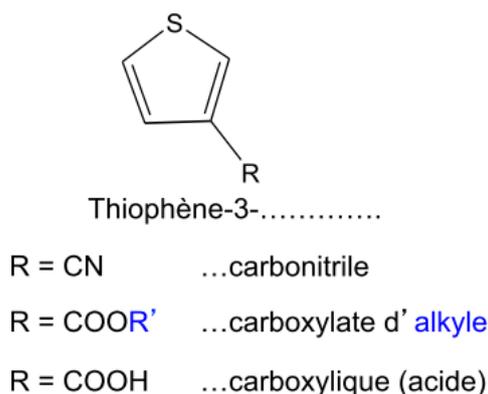
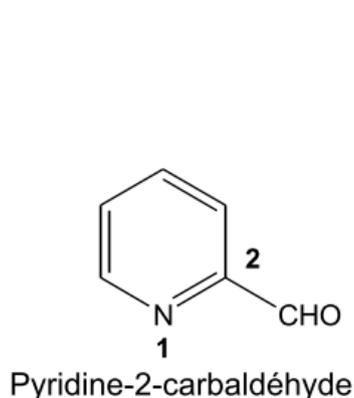


2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazépine

I.5.5. Mono-hétérocycles substitués par des fonctions terminales

La nomenclature est similaire à celle des carbocycles comportant une fonction terminale. Le nom de l'hétérocycle est suivi de la terminaison (carb + suffixe de la fonction), précédée d'un indice de position.

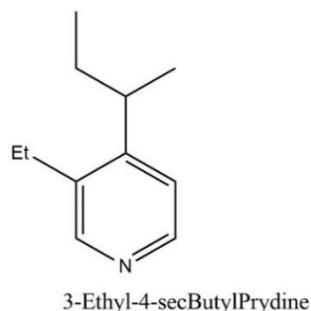
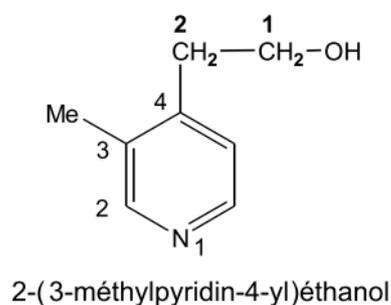
Exemples :



I.5.6. Mono-hétérocycles avec des substituants complexes

La nomenclature combine les règles des dérivés organiques et des dérivés hétérocycliques, en respectant la priorité des fonctions et en favorisant la simplicité de la nomenclature.

Exemples :



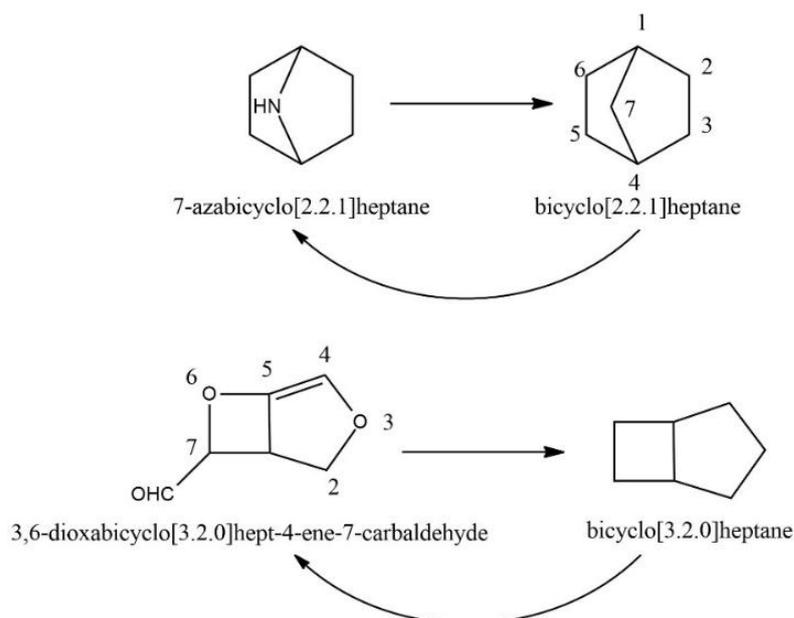
I.6. Composés bi-hétérocycliques non aromatiques

La nomenclature des composés bi-hétérocycliques non aromatiques s'inspire de la nomenclature de remplacement des carbocycles correspondants. Le nom est construit à partir de celui du carbocycle correspondant, en y ajoutant l'indication de la nature et de l'emplacement de l'hétéroatome.

Cette nomenclature s'applique:

- Aux composés bi-cycliques pontés contenant au moins un hétéroatome.
- Aux composés bi-cycliques accolés contenant au moins un hétéroatome, dont la taille d'au moins l'un des deux cycles est inférieure à 5 sommets (5 atomes).

Exemples :

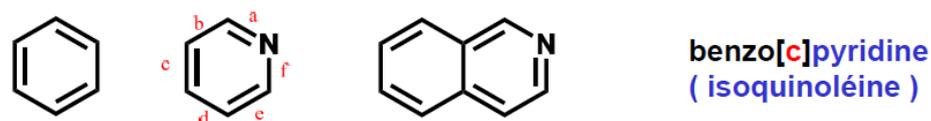
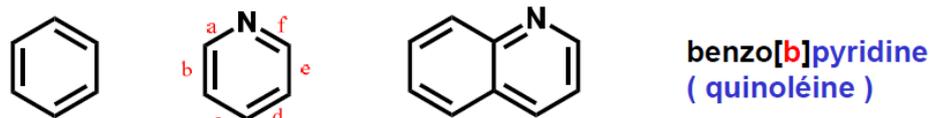


I.7. Hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole, etc.). Pour les autres composés, le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe « benzo » (avec élision du « o » devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochets, qui désigne la liaison commune entre le benzène et l'hétérocycle accolé.

Chaque liaison de l'hétérocycle est notée par une lettre, attribuée dans un ordre alphabétique et suivant l'ordre de numérotation de l'hétérocycle. Le cycle prioritaire (l'hétérocycle) est considéré, et l'attribution des lettres aux liaisons se fait comme suit:

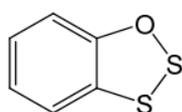
- Liaison 1-2 = a
- Liaison 2-3 = b
- Liaison 3-4 = c
- Liaison 4-5 = d
- Liaison 5-6 = e
- Liaison 6-1 = f



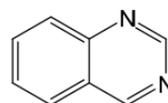
Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle avec plusieurs hétéroéléments, on nomme d'abord l'hétérocycle en suivant les règles de nomenclature des mono-hétérocycles (Hantzsch-Widman, tableau 3), avec l'indication des indices de position selon l'ordre de priorité des hétéroatomes. Ces indices sont placés entre crochets et séparés par des virgules.

La lettre qui représente la liaison de fusion (accolée ou en commun) est indiquée entre crochets, juste après le préfixe « benzo » et avant le reste du nom de l'hétérocycle.

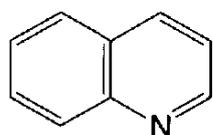
Exemple :



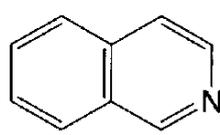
benzo[*d*][1,2,3]oxadithiole



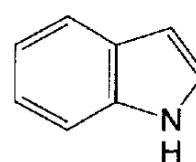
benzo[*d*][1,3]diazine
(nom trivial: quinazoline)



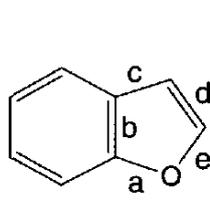
quinoléine



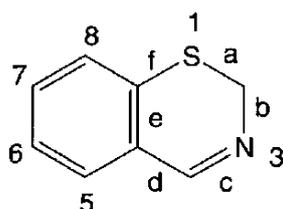
isoquinoléine



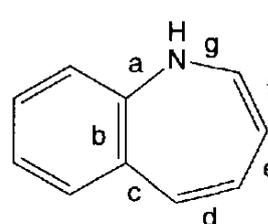
indole



benzo[*b*]furane



2*H*-1,3-benzo[*e*][1,3]thiazine



1*H*-benz[*b*]azépine

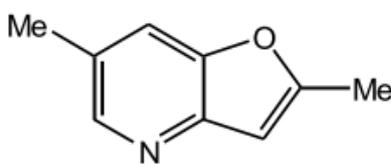
Les atomes situés à la jonction des deux cycles ne sont pas numérotés, sauf s'il s'agit d'un hétéroatome. Lorsqu'il s'agit de carbones (le cas le plus fréquent), on peut, si nécessaire, leur attribuer le même chiffre que celui de l'atome du cycle le plus proche ayant la valeur inférieure dans le sens de rotation, en ajoutant la lettre « a » pour les différencier.



I.8. Composés bis-hétérocycliques à nomenclature « spécifique » :

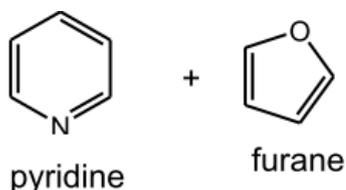
La nomenclature spécifique est utilisée pour tous les poly-hétérocycles comportant au moins un hétéroatome par cycle, à l'exception de ceux qui possèdent un cycle avec moins de 5 sommets (atomes).

Exemple :



Règles de nomenclature de l'ensembles de l'hétérocycle :

- Décomposer le poly-hétérocycle en cycles insaturés portant un nom reconnu.



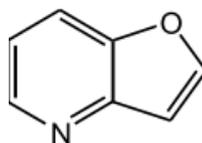
- Parmi ces cycles, choisir le cycle prioritaire dont le nom sera placé à la fin. Pour choisir l'hétérocycle prioritaire pour la dénomination de la molécule, les indications suivantes doivent être considérées, étape par étape :

a) Le nom du cycle secondaire se termine généralement par la lettre « o » : pyrrolo, thieno (thiophène), furo, benz(o), etc. S'il s'agit d'un carbocycle, le préfixe est « cycloalca ».

Tableau 4 : préfixes des hétérocycles secondaire

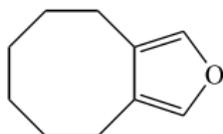
Hétérocycle	Préfixe
pyrrole	pyrrolo
furane	furo
thiophene	thieno
imidazole	imidazo
pyridine	pyrido
quinoleine	quino
isoquinoleine	isoquino
pyrazole	pyrazo
pyrane	pyrano
thiopyrane	thiopyrano

Exemple :



furopyridine

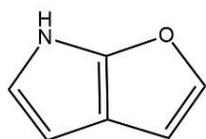
b) Un hétérocycle est toujours prioritaire sur un carbocycle.



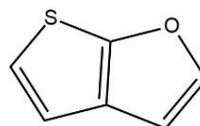
Cyclooctafurane

Cycloocta[c]furane

c) Un hétérocycle azoté est toujours prioritaire sur un hétérocycle non azoté, quelle que soit la taille de chacun dans l'ordre de priorité suivant : N > O > S, le cycle fondamental étant celui qui détermine cette hiérarchie.

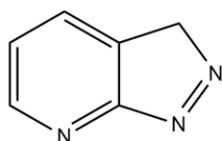


furopyrrole
et non pyrrolofurane

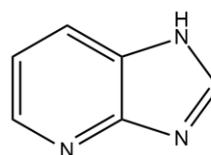


thiénofurane
et non furothiophene

d) Parmi plusieurs hétérocycles azotés, le plus grand est prioritaire (le nombre d'atomes d'azote N n'est pas pris en compte).



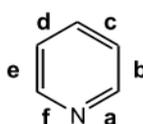
3*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine



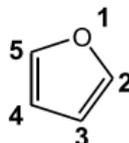
1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

- **Déterminer la liaison de la fusion (en commun) entre les cycles**

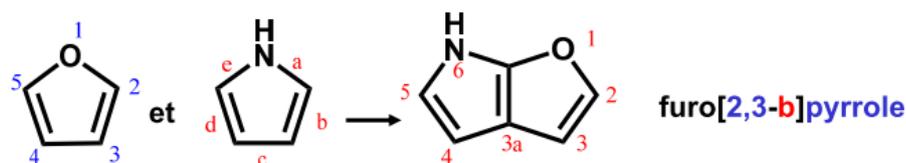
a) Considérer le cycle prioritaire et attribuer à ses liaisons des lettres minuscules selon l'ordre alphabétique et suivant la numérotation de l'hétérocycle (1-2 = *a*, 2-3 = *b*, etc.).



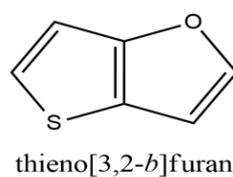
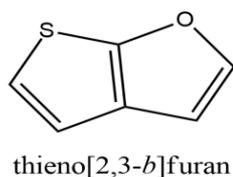
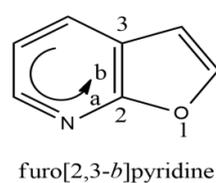
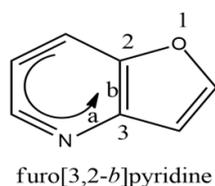
b) Le cycle secondaire est numéroté selon la priorité de **Hantzsch-Widman**



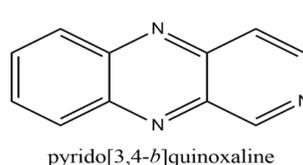
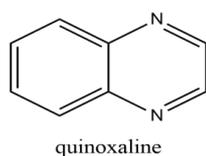
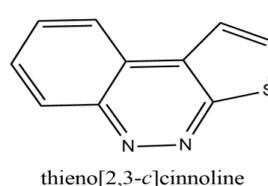
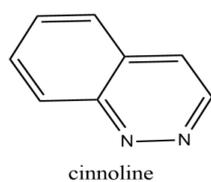
c) Considérer la liaison mise en commun entre crochets, avec les numéros séparés par des virgules, indiquant la liaison dans l'hétérocycle secondaire selon le sens de rotation de l'hétérocycle prioritaire. La lettre minuscule en italique pour le cycle prioritaire, séparée des numéros par un tiré, doit être placée dans les mêmes crochets.



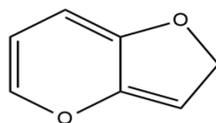
- La numérotation est en bleu et les lettres en rouge désignent la liaison en commun (liaison de fusion des deux hétérocycles).
- La numérotation est en rouge pour l'ensemble de la molécule, afin d'indiquer les positions des substituants.



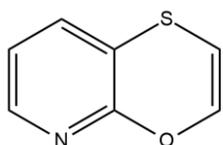
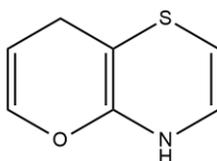
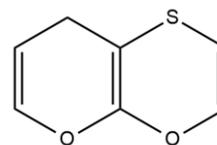
d) Le système polycyclique (le plus grand possible) qui possède une dénomination triviale est prioritaire.



e) Un hétérocycle ayant plus de chaînons (atomes) que l'autre, à condition que les hétéroatomes soient de même nature.

2*H*-furo[3,2-*b*]pyran

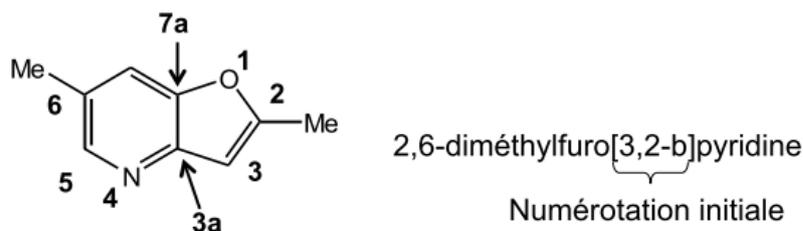
f) Les hétérocycles de même taille après les règles de priorités, l'hétérocycle qui possède plus d'hétéroatomes est prioritaire.

[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridine4,8-dihydropyrano[3,2-*b*][1,4]thiazine8*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]oxathiine

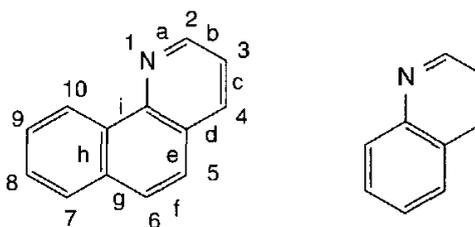
I.9. Numérotation de l'ensemble d'un poly-hétérocycle :

Pour indiquer les positions des substituants et des fonctions terminales sur l'ensemble d'un poly-hétérocycle, on utilise les règles suivantes :

1. Le plus grand nombre de cycles doit être aligné horizontalement, les autres dans la partie supérieure droite.
2. On numérote ensuite dans le sens des aiguilles d'une montre, à partir du cycle le plus haut à droite.
3. Position 1 pour un atome adjacent à un atome de jonction des cycles.
4. On poursuit la numérotation en s'éloignant de l'atome de jonction.
5. Les atomes de jonction des deux cycles ne sont pas numérotés, sauf s'il s'agit d'un hétéroatome. Lorsqu'il s'agit de carbones (le cas le plus fréquent), on peut, si nécessaire, leur attribuer le même chiffre que celui de l'atome du cycle le plus proche dans le sens de rotation, en ajoutant la lettre « a » pour les différencier (indice de position de l'atome précédent +a).
6. Attribuer le plus petit indice possible aux hétéroatomes (ou à la somme la plus petite).
7. Si plusieurs chemins sont possibles, attribuer le plus petit indice aux hétéroatomes prioritaires : O > S > -N < > -N= selon Hantzsch-Widman.



8. L'hétérocycle est placé à droite du cycle benzénique.
9. L'hétéroatome est situé, si possible, vers le haut de la représentation, de manière à ce qu'un maximum de cycles soient dans la partie supérieure droite



de la découpe (molécule).

10. Lorsqu'il existe plusieurs possibilités de numérotation, on choisit celle dont la somme des chiffres intervenant dans la dénomination du système est la plus faible, et on attribue la lettre la plus faible pour indiquer la liaison commune aux deux cycles.

I.10. Nomenclature spécifique des hétérocycles à quatre et des cycles à cinq partiellement saturés :

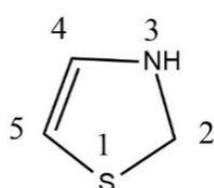
En variante, les cycles 4 et 5 partiellement insaturés (c'est-à-dire que les cycles contiennent une double liaison) sont nommés à l'aide de suffixes spéciaux de Hantzsch-Widman, comme indiqué dans le tableau 5. La double liaison est indiquée par le symbole delta, suivi d'un chiffre en exposant, tel que $\Delta 1$, $\Delta 2$, $\Delta 3$, etc.

Cela signifie que les atomes 1 et 2, 2 et 3, 3 et 4, respectivement, portent une double liaison. Le nom est donc : Δx + préfixe + suffixe spécial (x = position de la double liaison).

Tableau 5 : nomenclature spécifique des cycles à quatre et à cinq partiellement insaturés

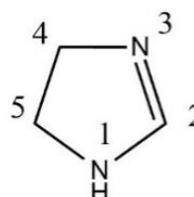
Taille du cycle	Cycle azoté	Cycle non azoté
4	étine	èteène
5	oline	olène

Exemples :



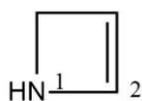
2,3-dihydrothiazole

Δ^4 -1,3-thiazoline



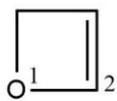
4,5-dihydro-1*H*-imidazole

Δ^2 -1,3-diazoline



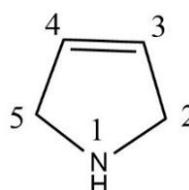
1,2-dihydroazete

Δ^2 -azetine



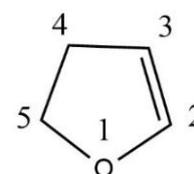
2*H*-oxete

Δ^2 -oxetene



2,5-dihydro-1*H*-pyrrole

Δ^3 -azoline



2,3-dihydrofurane

Δ^2 -oxolene

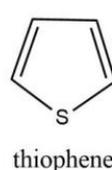
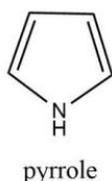
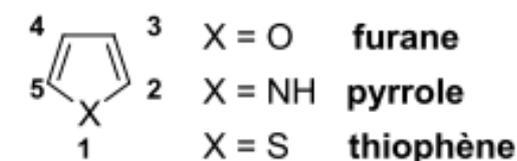
Chapitre II

Hétérocycles à cinq chaînons

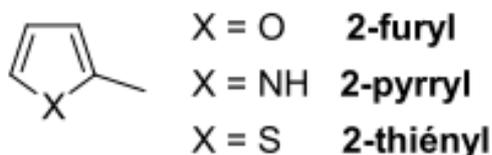
II. Hétérocycles à 5 chaînons

II. 1. Principaux hétérocycles à cinq atomes à base d'azote, oxygène et soufre

Ces composés peuvent être aromatiques ou non, et peuvent également contenir plus d'un hétéroélément. Il existe plusieurs variétés d'hétérocycles à cinq atomes.



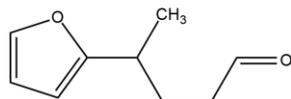
Forme radicalaire est selon la position du lien avec le squelette de base.



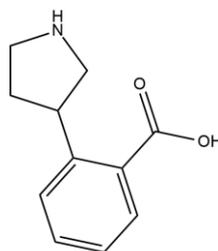
Exemples : Hétérocycles saturés



Radicaux des hétérocycles à cinq atomes : Comme les radicaux en chimie organique se terminent par le suffixe **yl**. Les noms des radicaux des hétérocycles à 5 chaînons, selon le cas de la position de rattachement au nom principal.

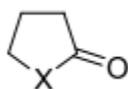


4-(furan-2-yl)pentanal



2-(pyrrolidin-3-yl)benzoic acid

Exemples : Hétérocycles saturés avec une fonction cétone.

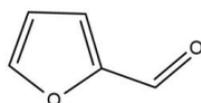
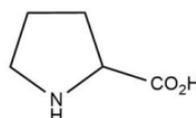
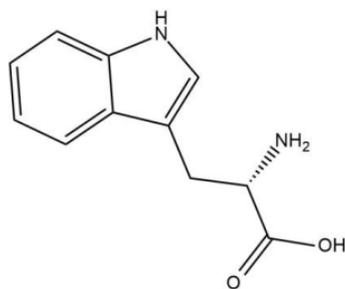
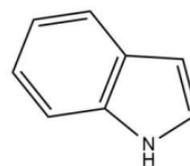


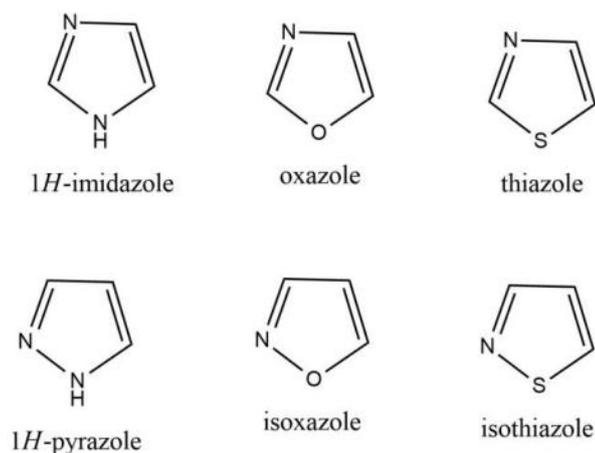
X **dihydro-3*H*-furan-2-one, Oxolan-2-one, γ -butyrolactone**

X **dihydro-3*H*-pyrrol-2-one, pyrrolid-2-one, γ -butyrolactame**

X = S **thiolan-2-one**

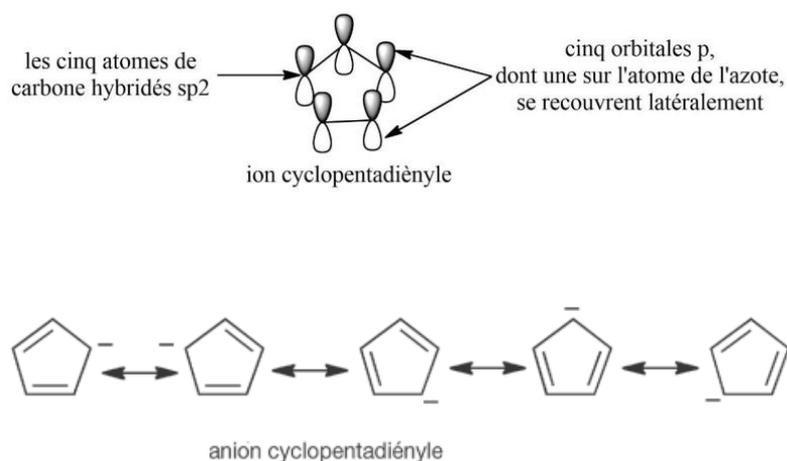
Exemples : hétérocycles à cinq chaînons les plus connus avec leurs noms triviaux.

furan-2-carbaldehyde
furfuralpyrrolidine-2-carboxylic acid
proline*(S)*-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid
tryptophane1*H*-indole

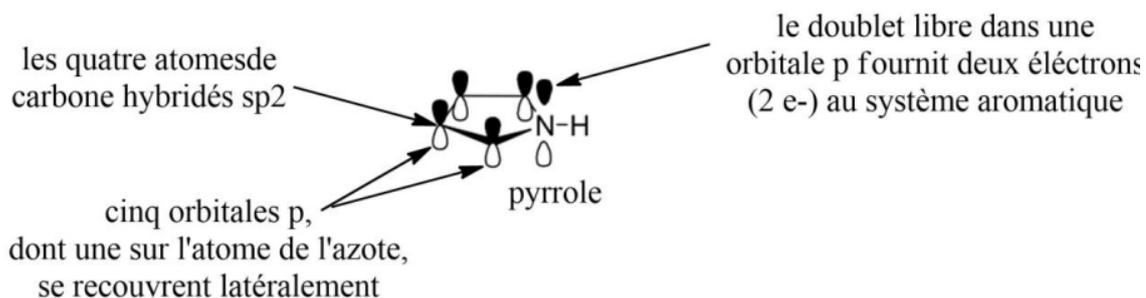


II.2. Aromaticité et Structure des pyrroles, thiophènes et furanes

Les hétérocycles à cinq atomes sont aromatiques, respectant la règle de Hückel, grâce à la participation du doublet électronique libre de l'hétéroatome dans la délocalisation des électrons du cycle. Il est utile de rappeler la structure de l'anion cyclopentadiényle, qui est produit par élimination d'un proton à partir du cyclopentadiène. Le cyclopentadiényle est un système aromatique à 6 électrons π . Cinq structures (formes limites) contributives équivalentes montrent que tous les atomes de carbone sont équivalents.

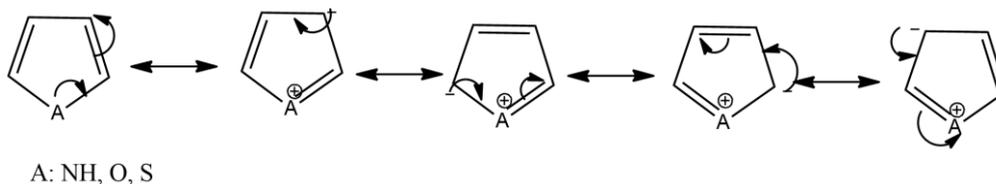


Le pyrrole est une molécule neutre. Le pyrrole et l'anion cyclopentadiényle sont isoélectronique (contenant le même nombre d'électrons) et de structures proches.

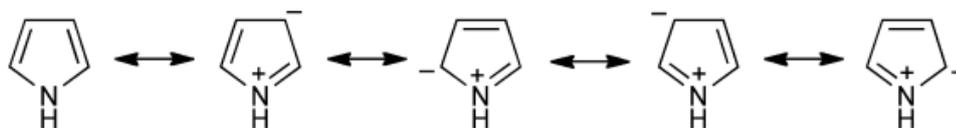


La distribution électronique dans les hétérocycles pentagonaux résulte d'un équilibre entre deux effets opposés : l'effet inductif (dirigé vers l'hétéroatome électro-négatif) et l'effet mésomère (de sens opposé à l'hétéroatome), ce dernier étant prépondérant. Comme pour le benzène, ces composés cycliques ont les cinq atomes dans un plan, avec 6 électrons conjugués respectant la règle de Hückel.

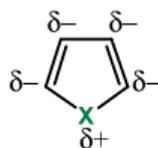
- Le doublet libre des atomes (O, N, S) participe à la délocalisation des électrons par effet mésomère (M+).
- Les atomes de carbone possèdent des charges partielles négatives.
- Les hétéroatomes (O, N, S) possèdent des charges partielles positives.



Exemple :



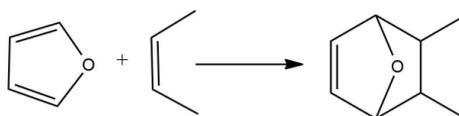
La forme de résonance dans le pyrrole, le furane et le thiophène conduit donc à la présence de charges partielles négatives sur les atomes de carbone et à la présence d'une charge partielle positive sur l'hétéroatome.



X=O, NH, S

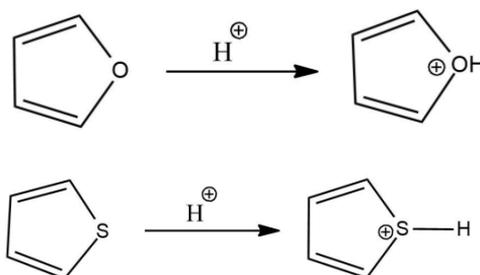
La stabilité des hétérocycles (pyrrole, furane et thiophène) dépend des effets électroniques (M+, I-) ainsi que de la taille des orbitales de l'atome de soufre, en plus des orbitales 3d.

- L'énergie de résonance du thiophène est de l'ordre de 122 kJ/mol, ce qui en fait le plus aromatique et donc le plus stable.
- L'énergie de résonance du pyrrole est d'environ 90 kJ/mol.
- L'énergie de résonance du furane est de 68 kJ/mol, ce qui en fait le moins aromatique et donc le moins stable. Cela explique que le furane se comporte parfois davantage comme un diène que comme une molécule aromatique.



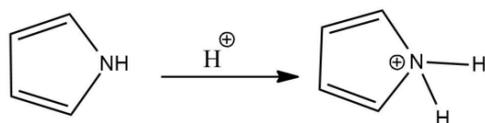
II.3. Acido-Basicité des pyrroles, thiophènes et furanes

Le furane et le thiophène ne présentent aucun caractère acide, ni acidité de Brønsted (hydrogène labile), ni acidité de Lewis. En revanche, ce sont des bases, mais les espèces formées par protonation sont non aromatiques et donc moins stables.



Le pyrrole possède un hydrogène labile et un doublet libre sur l'atome d'azote, ce qui lui confère à la fois des propriétés acides et basiques. Le pyrrole est moins basique que les amines secondaires et primaires, car le doublet libre est engagé dans l'effet mésomère, ce qui contribue à la stabilité du pyrrole. La

protonation du pyrrole conduit à la perte de son aromaticité, entraînant ainsi une perte de stabilité.

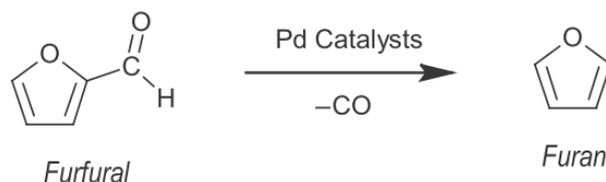


D'autre part, le pyrrole est un acide faible ($pK_a = 16.5$), mais il est plus acide que les amines primaires et secondaires. Par exemple, la pyrrolidine est 10^{11} fois plus basique que le pyrrole et 10^{18} fois moins acide que ce dernier.

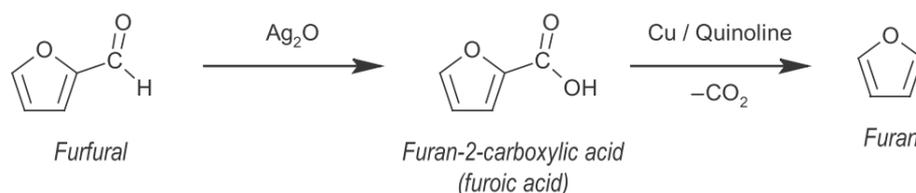
II.4. Préparation des dérivés pyrroles, thiophènes et furanes

II.4.1. Préparation Furane :

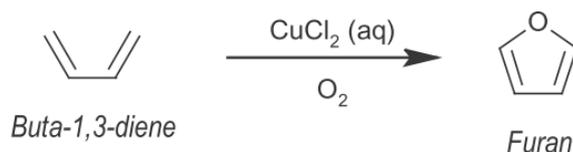
- Le furane est généralement préparé par décarbonylation catalytique du furfural en présence de palladium Pd. Le furfural obtenu à partir des déchets des pailles épi de maïs.



- Le furane est également préparé par décarboxylation catalytique (Cu/quinoline) de l'acide furan-2-carboxylique. L'acide furan-2-carboxylique est obtenu par oxydation du furfural avec l'oxyde d'argent (Ag_2O).

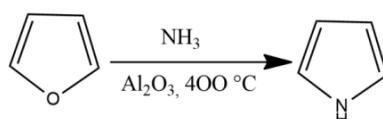


- L'oxydation du but-1,3-diène par O_2 en présence $CuCl_{2(aq)}$ conduit au aussi au furane.



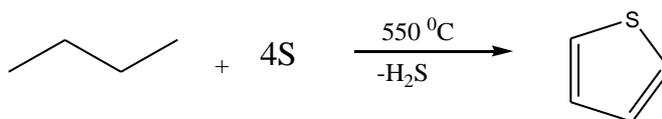
II.4.2. Préparation Pyrrole :

- Le pyrrole peut être obtenu à partir du furane par réaction catalytique à 400 °C en présence d'ammoniac, de vapeur d'eau et d'Al₂O₃.

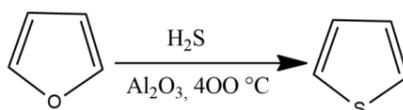


II.4.3. Préparation thiophène :

- Le thiophène est préparé par réaction du butane et le soufre à haute température 550 C°.



- Le thiophène peut être obtenu à partir du furane par réaction catalytique à 400°C en présence d'ammoniac, de vapeur d'eau et d'Al₂O₃.

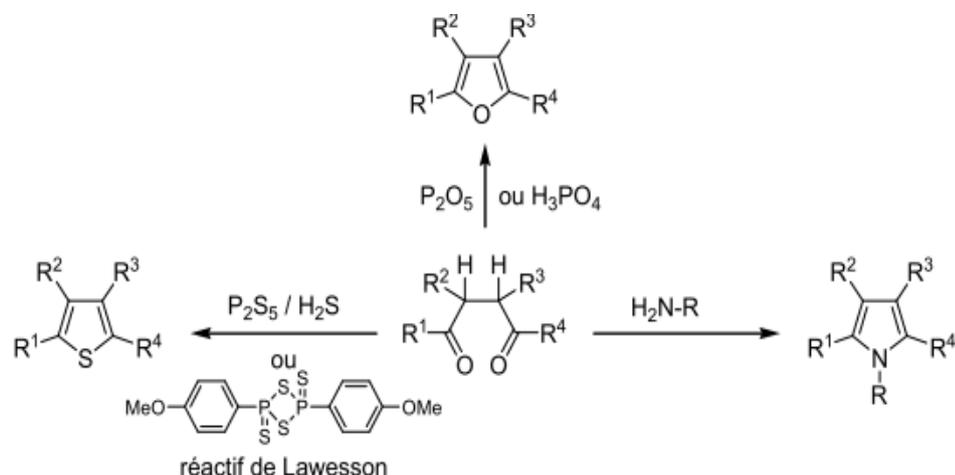


II.5. Synthèse des pyrroles, thiophènes et furanes.

II.5.1. Synthèse à partir de 1,4-dicétones

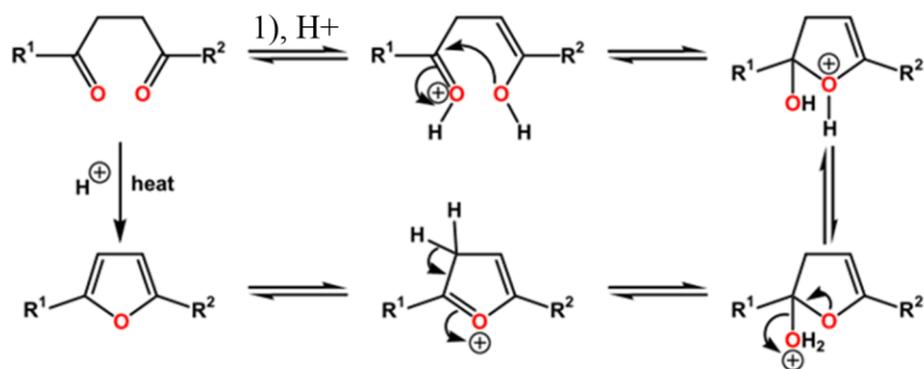
La synthèse de Paal-Knorr est une méthode classique en chimie organique pour la préparation des furanes, pyrroles et thiophènes à partir de 1,4-dicétones. Elle a été développée par les chimistes allemands Carl Paal et Ludwig Knorr en 1884, initialement pour la synthèse des furanes. Par la suite, cette méthode a été adaptée pour la préparation des pyrroles et des thiophènes, devenant ainsi un outil important dans la chimie des hétérocycles.

La réaction implique généralement une déshydratation catalysée, souvent sous conditions de chaleur, qui favorise la formation du cycle aromatique.



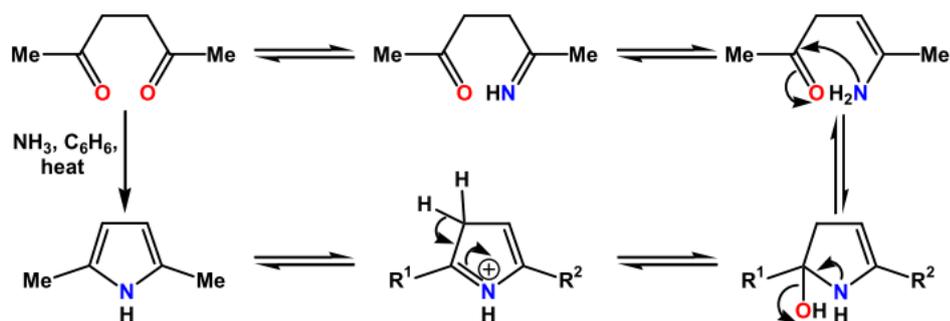
Mécanismes :

- 1) L'obtention de furanes par la réaction de Paal-Knorr ou par d'autres méthodes implique souvent une catalyse acide, particulièrement dans des conditions où la déshydratation est nécessaire pour former le cycle aromatique. Lors de cette réaction, une catalyse acide est utilisée pour faciliter la formation du lien entre les deux atomes de carbone dans le cycle, favorisant ainsi la création du furane. La réaction est généralement réversible, ce qui permet de convertir les furanes en 1,4-dicétones sous certaines conditions. Dans ce cas, des traces d'acide, comme le p-toluenesulfonic acid (TsOH), peuvent être utilisées pour catalyser la réaction en activant les groupes carbonyles et en favorisant l'élimination de l'eau, permettant ainsi de régénérer les 1,4-dicétones. Ce processus est également applicable dans des conditions où le furane est une étape intermédiaire, permettant d'inverser la synthèse selon les besoins de la réaction.

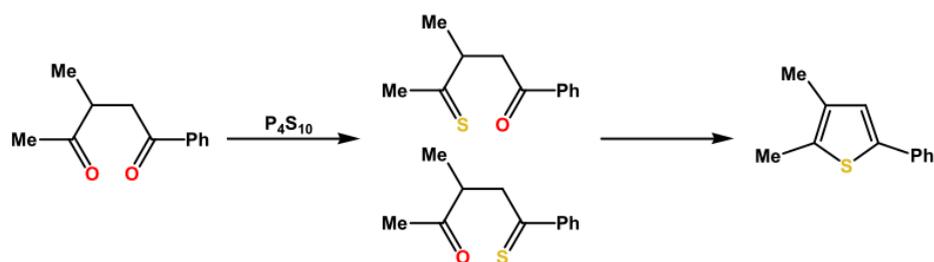


1) équilibre cétoènol

2) L'utilisation de l'ammoniac ou d'une amine primaire dans cette réaction permet de former des pyrroles et des N-alkylpyrroles à partir des 1,4-dicétones, en exploitant les mécanismes de cyclisation et de substitution nucléophile. Cette approche est largement utilisée en chimie organique pour synthétiser des pyrroles et leurs dérivés, qui sont des structures importantes dans de nombreuses applications chimiques.



3) Le pentasulfure (P_4S_{10}) de diphosphore est utilisé comme source de soufre dans la synthèse des thiophènes à partir des 1,4-dicétones. L'introduction du soufre dans la structure du cycle se fait par la formation d'une 1,4-bis-thiocétone, qui subit ensuite une cyclisation pour former le thiophène, un composé aromatique avec un atome de soufre dans son cycle.

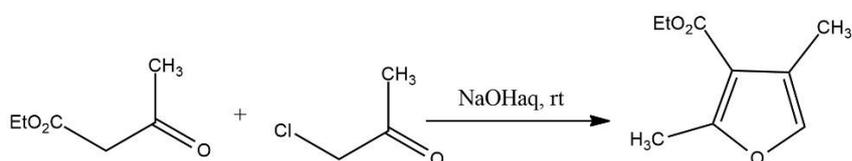
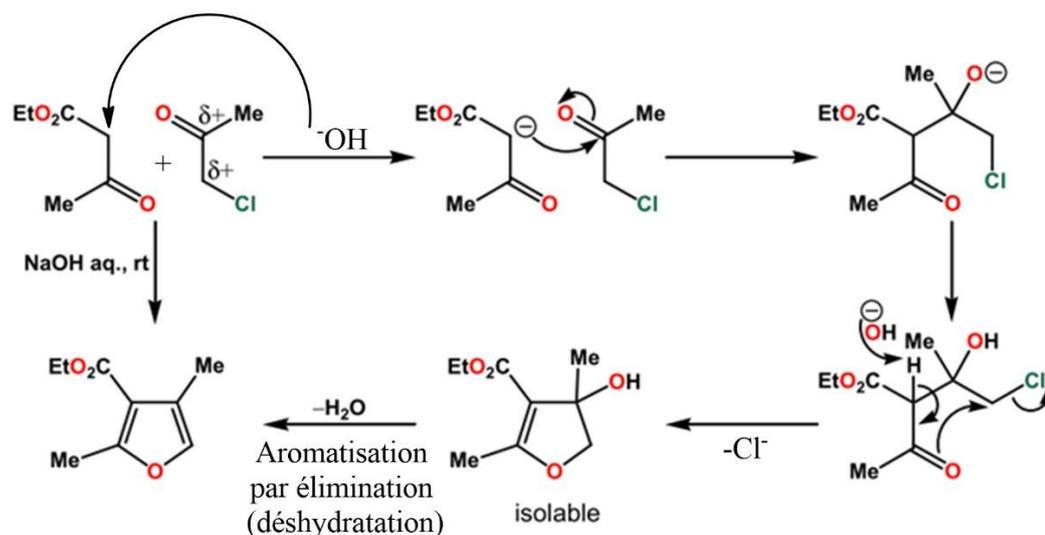


II.5.1. Synthèse des dérivés furanes et pyrroles par cycloaddition [2+3]

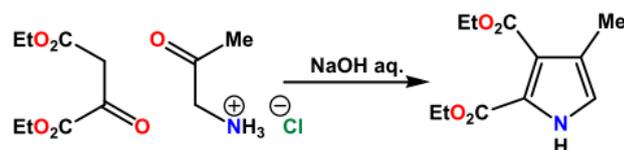
Les réactions de cycloaddition sont des réactions chimiques dans lesquelles deux ou plusieurs molécules ou fragments moléculaires se combinent pour former un cycle en partageant leurs liaisons chimiques. Le produit de ces réactions est un cycle, dont la taille correspond à la somme des atomes des fragments moléculaires impliqués dans la réaction.

Furane :

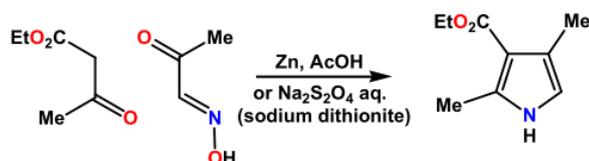
- Cyclo-addition (3+2) entre carbonyle et un α -halogéno-carbonyle en présence d'une base (NaOH).

Exemple :**Mécanisme:****Pyrrole :**

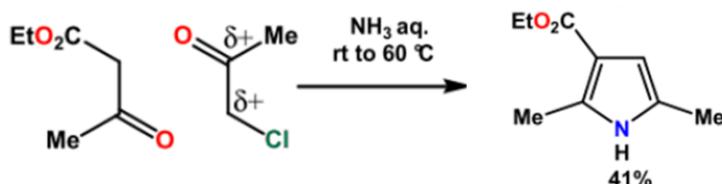
- Le pyrrole est préparé par cyclo-addition (3+2) de deux carbonyles, dont l'un est un α -aminocarbonyle sous forme de sel d'ammonium pour éviter la dimérisation, en présence d'une base (NaOH).



- Le pyrrole est également préparé par cyclo-addition (3+2) de deux carbonyles, dont l'un est un α -(hydroxyimino)carbonyle, en présence de Zn et d'acide acétique.



- La cyclo-addition (3+2) de deux carbonyles, dont l'un est α -halogéné, en présence d'ammoniac à 60 °C conduit à la formation de dérivés pyrroles.

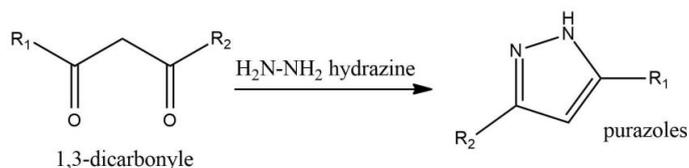


II.6. Synthèse des hétérocycles à deux hétéroatomes voisins

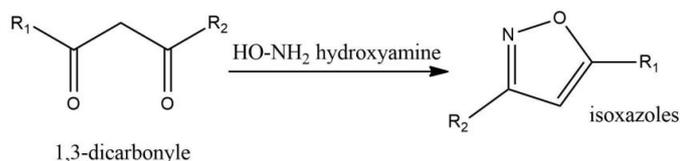
La cyclo-addition des dérivés 1,3-dicarbonyles est une méthode puissante pour obtenir des hétérocycles à deux hétéroatomes voisins. En modifiant les réactifs utilisés (amines, thiols, autres nucléophiles), une grande variété de structures hétérocycliques, telles que les pyrroles, thiophènes, bithiazoles et autres, peuvent être synthétisées. Cette méthode est également applicable à de nombreuses autres transformations en chimie organique, permettant la formation de cycles aromatiques stables.

Exemples :

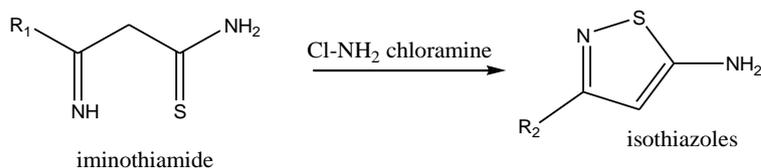
- Synthèse des dérivés pyrazoles en présence de l'hydrazine.



- Synthèse des dérivés isoxazoles en présence de l'hydroxylamine.



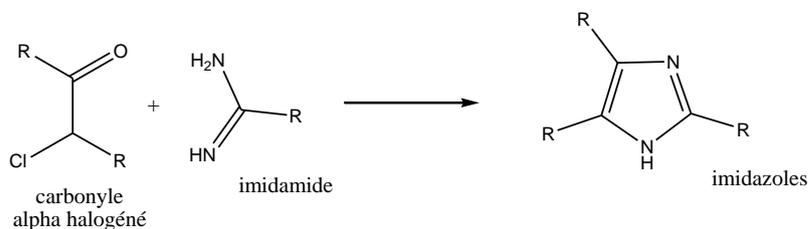
- Synthèse des dérivés isothiazoles à partir d'un iminothiamide et la chloramine.

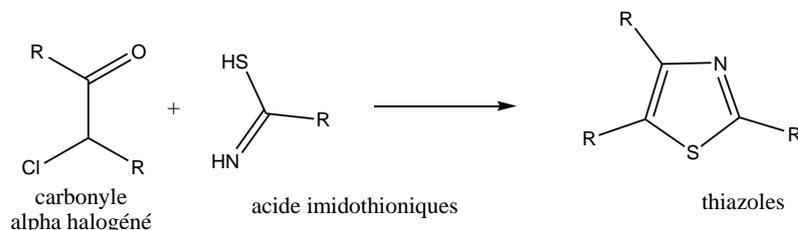
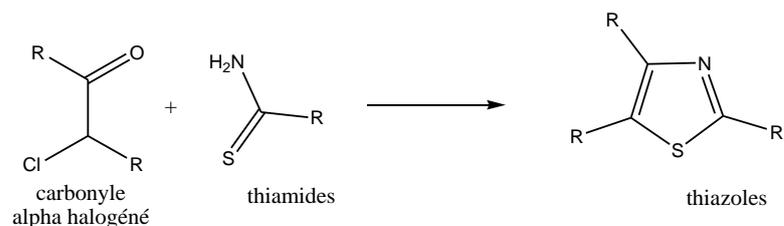


II.6. Synthèse des hétérocycles à deux hétéroatomes non voisins

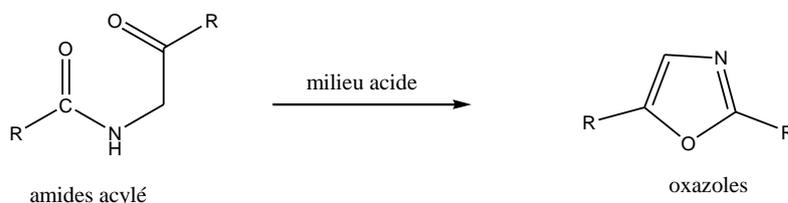
- Les réactions des **cycloadditions** entre des **dérivés carbonyles- α -halogénés** et des réactifs comme les **imidamides**, **thiamides** ou **acides imidothioniques** est une méthode puissante pour synthétiser des hétérocycles comme les **imidazoles** et **thiazoles**, qui sont largement utilisés dans la chimie organique et les applications biologiques.

Exemples :





- La cyclisation des amides acylés en milieu acide est une méthode courante et efficace pour préparer des oxazoles, qui sont des hétérocycles à cinq membres largement utilisés en chimie organique et dans le développement de nouveaux matériaux et médicaments. Cette réaction est bénéfique pour l'introduction d'atomes d'oxygène et d'azote dans des structures cycliques, créant ainsi des composés aromatiques très stables.

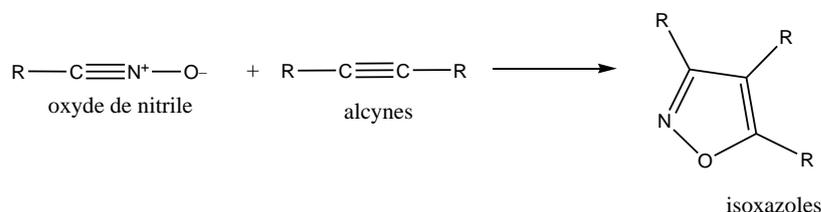


II.7. Synthèse des hétérocycles à partir des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

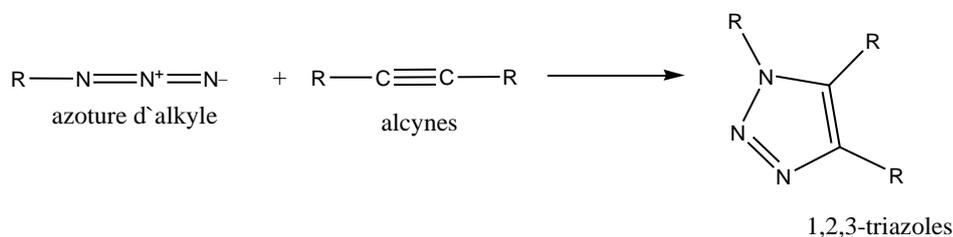
Les réactions de cyclo-addition 1,3-dipolaires sont effectivement utilisées dans la synthèse des hétérocycles, et le chauffage joue un rôle clé en tant que catalyseur thermique pour activer ces réactions. Ces réactions sont particulièrement importantes pour la formation de nouveaux cycles contenant des hétéroatomes tels que **l'azote (N)**, **l'oxygène (O)**, **le soufre (S)** et parfois d'autres éléments.

Exemples :

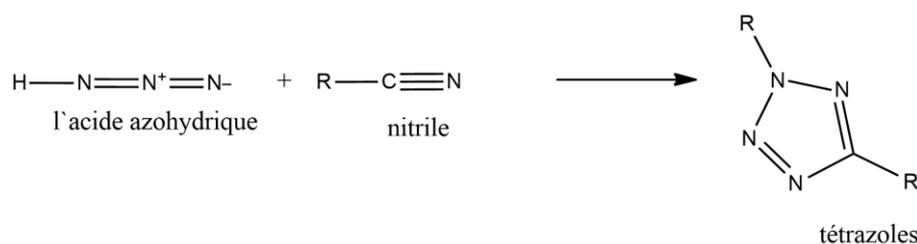
- Préparation des isoxazoles à partir des oxydes des nitriles avec un alcyne.



- Synthèse des 1,2,3-triazoles à partir d'un azoture d'alkyle avec un alcyne.



- Synthèse des tétrazoles à partir des azotures qui sont les sels de l'acide azohydrique HN_3 avec un nitrile.

**II.8. Substitution Electrophile Aromatique des pyrroles, thiophènes et furanes.**

Les réactions de substitutions électrophiles aromatiques (SEA) sur les hétérocycles pentagonaux (comme le pyrrole, le furane, le thiophène, etc.) se produisent effectivement avec une grande facilité, souvent dans des conditions similaires à celles utilisées pour les noyaux benzéniques (milieu acide). Cependant, la réactivité des hétérocycles pentagonaux est généralement plus

élevée que celle du benzène, ce qui peut être attribué à plusieurs facteurs liés à leur structure et aux effets électroniques des hétéroatomes.

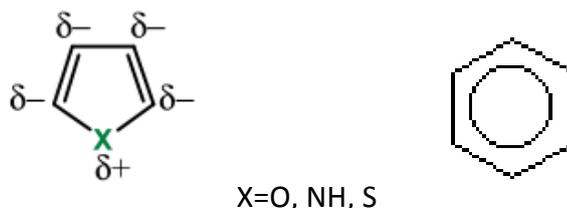
Facteurs influencent la réactivité accrue des hétérocycles pentagonaux :

- **Enrichissement électronique dans le cycle aromatique** : Les hétérocycles pentagonaux contiennent cinq atomes dans leur cycle, avec un ou plusieurs hétéroatomes (comme N, O, S) qui modifient la densité électronique du système aromatique. Le **pyrrole**, par exemple, a un doublet libre sur l'azote qui participe à la délocalisation des électrons, contribuant à un enrichissement global de la densité électronique du système aromatique. Cela rend le noyau plus riche en électrons, facilitant ainsi l'attaque des électrophiles, comme dans les réactions de SEA.
- **Effets électroniques des hétéroatomes** : Les hétéroatomes, en particulier l'azote, l'oxygène et le soufre, influencent la densité électronique du cycle en raison de leurs effets **inductifs (-I)** et **mésomères (+M)**.

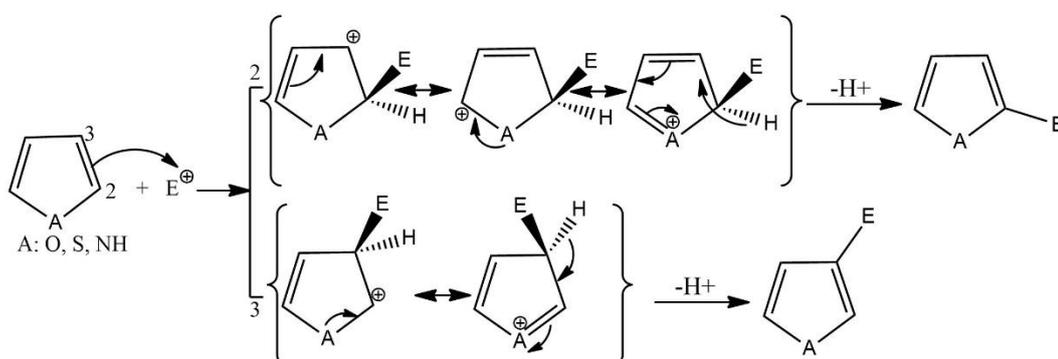
Effet inductif (-I) : Certains hétéroatomes, comme l'azote et l'oxygène, retirent des électrons du cycle par leur électronégativité, ce qui pourrait réduire la densité électronique sur les atomes de carbone.

Effet mésomère (+M) : D'autre part, les hétéroatomes peuvent aussi contribuer des électrons au cycle, en particulier lorsqu'ils possèdent un doublet libre (comme dans le pyrrole et le thiophène), ce qui augmente la densité électronique et rend le noyau plus réactif envers les électrophiles.

- **Densité de charge négative répartie sur les atomes de carbone** : Dans le cas du **benzène**, les six électrons π sont délocalisés sur six atomes de carbone, et la densité de charge négative est également répartie sur ces six atomes. Dans les **hétérocycles pentagonaux**, cette densité de charge négative est généralement répartie sur quatre atomes de carbone dans le cycle (en excluant l'hétéroatome), ce qui rend la distribution électronique plus concentrée et donc plus réactive.



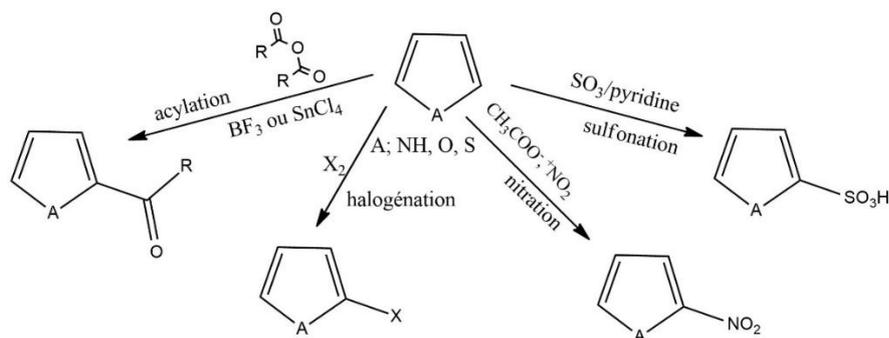
Les **pyrroles**, **thiophènes** et **furanes** réagissent généralement avec les électrophiles en **position α** (C2 ou C5). Cette préférence est due au fait que l'intermédiaire formé (avec plus de formes limites) lors de la réaction est plus stable lorsque l'attaque électrophile se produit sur ces positions.



Les réactions de substitution électrophile aromatique des hétérocycles pentagonaux, telles que l'halogénéation, l'alkylation, la nitration, la sulfonation, et l'acylation, peuvent avoir lieu dans des conditions similaires à celles utilisées pour le benzène.

Principales réactions :

1. Sulfonation : réalisée avec SO_3 /pyridine.
2. Nitration : effectuée avec de l'acétate de nitronium (CH_3COO^- , NO_2^+).
3. Halogénéation : réalisée avec un dihalogène (X_2).
4. Acylation : effectuée avec de l'anhydride acétique en présence de catalyseurs tels que BF_3 ou SnCl_4 .

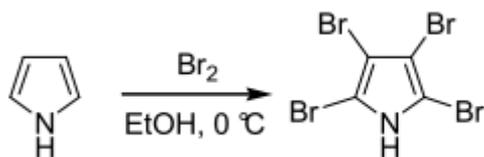


II.8.1. Substitution Electrophile Aromatique des pyrroles

Le pyrrole, un hétérocycle aromatique, est un excellent nucléophile. Il réagit beaucoup plus rapidement que le benzène, le furane ou le thiophène dans les réactions de substitution électrophile. Cependant, les substitutions nucléophiles sont nettement plus difficiles à réaliser avec le pyrrole.

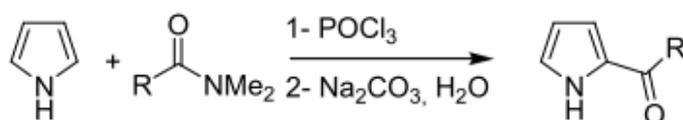
Exemple :

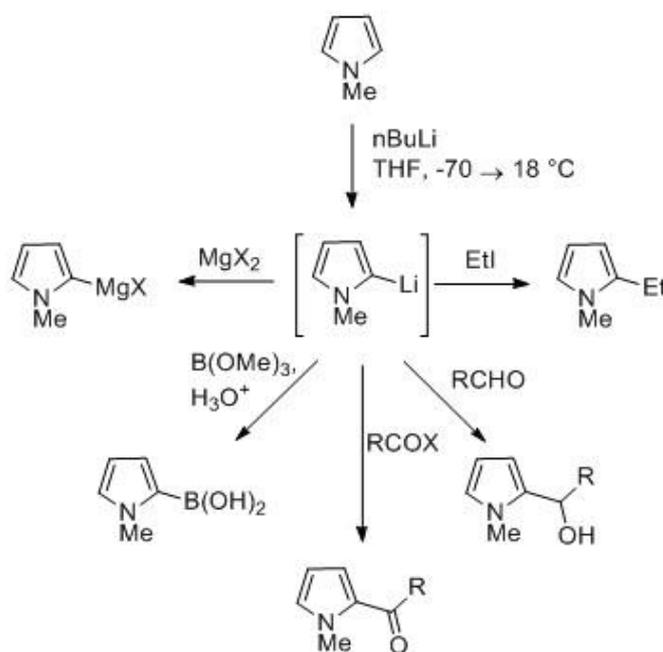
L'addition de brome au pyrrole s'effectue sans nécessiter d'acide de Lewis, et le produit obtenu est exclusivement le tétrasubstitué (tétrabromopyrrole).



Certaines réactions peuvent être contrôlées pour limiter le produit à une monosubstitution. Par exemple, la réaction de **Vilsmeier** est particulièrement adaptée pour obtenir un produit de monosubstitution.

Dans le cas du pyrrole, la position la plus réactive est la position 2, où l'électrophile a tendance à se fixer préférentiellement en raison de la stabilité accrue de l'intermédiaire réactionnel formé.



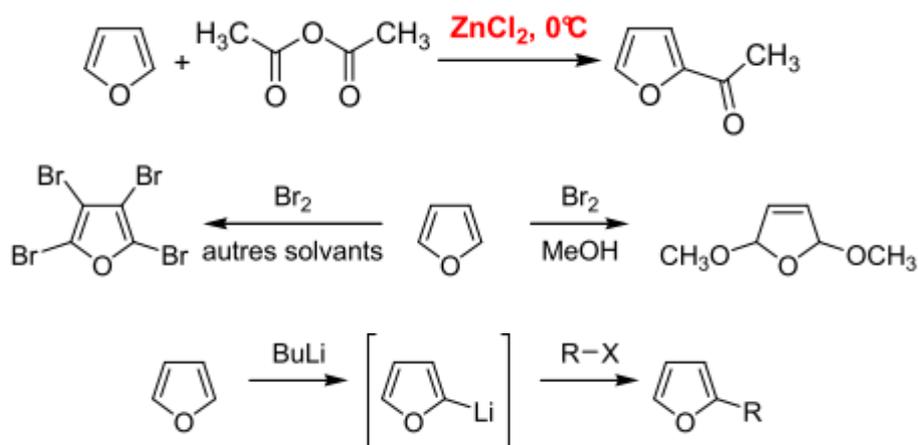


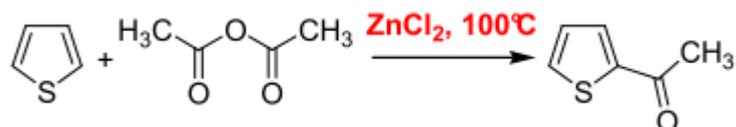
II.8.2. Substitution Electrophile Aromatique des furanes et des thiophènes

Le furane et le thiophène réagissent de manière similaire au pyrrole dans les réactions de substitution électrophile aromatique. Cependant, ils sont moins nucléophiles, avec une réactivité relative décroissante dans l'ordre :

pyrrole > furane > thiophène.

Cette différence de nucléophilie est liée à la nature des hétéroatomes et à leur capacité à délocaliser leurs électrons dans le cycle aromatique.





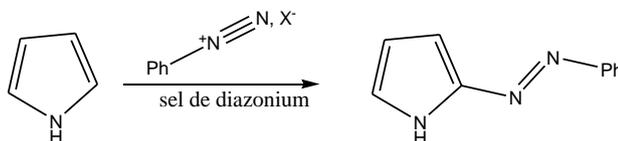
II.8.3. Quelques réactions spécifiques avec le pyrrole

Le pyrrole, étant plus réactif que le furane et le thiophène, peut participer à des réactions supplémentaires, notamment :

Réactions spécifiques :

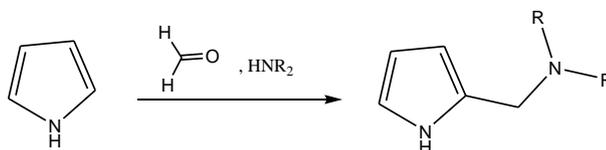
1. Diazocopulation :

Le pyrrole réagit avec un sel de diazonium, formant des composés diazocouplés.



2. Réaction de Mannich :

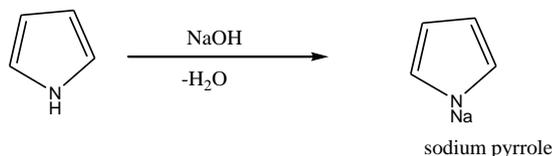
Cette réaction permet la aminométhylation du pyrrole, produisant des dérivés aminométhylés utiles en synthèse organique.



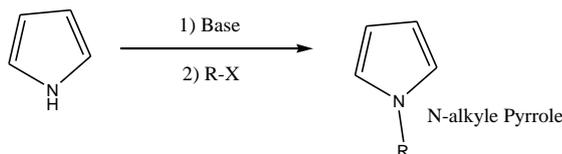
3. Réactions sur l'atome d'azote :

En présence d'une base, le pyrrole peut subir des réactions de substitution sur son atome d'azote, telles que :

- La formation de la pyrrolide de sodium (sodium pyrrole).



- La N-alkylation : substitution de l'atome d'hydrogène de l'azote par un groupe alkyle, à l'aide d'halogénures d'alkyle.



II.9. Réactions de réductions par hydrogénation des hétérocycles pentagonaux.

L'hydrogénation des hétérocycles pentagonaux aromatiques conduit aux cycles saturés correspondants. Cette hydrogénation est généralement catalytique, réalisée en présence d'un catalyseur tel que le nickel (Ni).

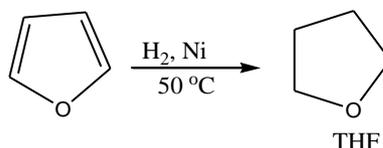
- L'hydrogénation est relativement facile avec le pyrrole et le furane, grâce à leur réactivité accrue.

En revanche, elle est plus difficile avec le thiophène, en raison de la plus grande stabilité de son système aromatique.

Exemples d'hydrogénation catalytique :

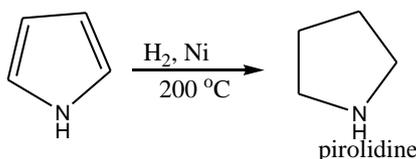
1. Furane

L'hydrogénation catalytique du furane donne le tétrahydrofurane (THF), un composé largement utilisé comme solvant organique.



2. Pyrrole

L'hydrogénation catalytique du pyrrole produit le pyrrolidine, un cycle saturé important dans la synthèse de nombreux composés bioactifs.



Chapitre III

Dérivés benzohétérocycles
pentagonaux

III. L'indole

III.1. Aperçu général sur l'indole

L'indole est un composé organique aromatique hétérocyclique. Son nom est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indoles fusionnés.

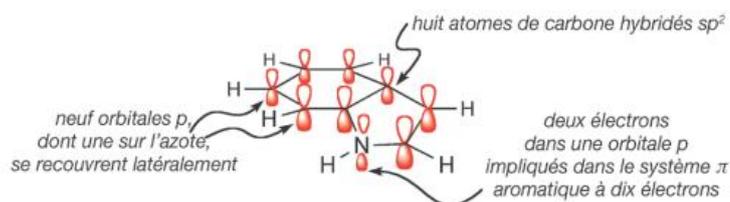
La structure de l'indole est présente dans de nombreux composés organiques, notamment :

- Le tryptophane, un acide aminé essentiel. En cas de stress cellulaire, la tryptophanase peut libérer de l'indole à partir du tryptophane.
- Des protéines contenant du tryptophane.
- Des alcaloïdes et des pigments naturels.

III.1.1 Structure et propriétés chimiques :

L'indole peut être schématiquement décrit comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés.

- Le doublet électronique porté par l'atome d'azote dans la représentation de Lewis participe à la délocalisation aromatique.
- Contrairement aux amines classiques, l'indole n'est pas une base, car une réaction impliquant ce doublet entraînerait la perte du caractère aromatique.



III.1.2 Propriétés physiques et olfactives :

- L'indole est un composé solide à température ambiante, avec une odeur puissante et complexe, associant des notes florales, fongiques, et animales.
- Il est naturellement présent dans de nombreuses fleurs blanches telles que le jasmin et la fleur d'oranger, contribuant à leur parfum capiteux.

- Similaire au scatole (ou méthyl-indole), l'indole possède des tonalités animales pouvant rappeler l'odeur de matière fécale, mais de manière beaucoup moins marquée.

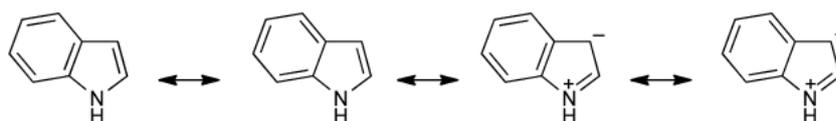
III.1.3 Applications :

- L'indole est utilisé dans la formulation de parfums, notamment dans des compositions florales.
- Ses propriétés olfactives évoquent également celles des boules anti-mites, rendant son utilisation variée en parfumerie et chimie fine.

En résumé, l'indole est un précurseur clé dans la formation de plusieurs composés biologiquement et pharmacologiquement importants, avec des applications allant de la neuromodulation à l'induction d'hallucinations, en passant par des effets régulateurs sur le sommeil.

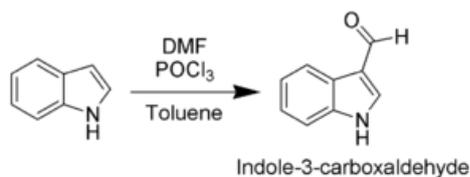
III.2. substitution électrophile aromatique de l'indole

En raison de son caractère aromatique, l'indole peut subir une substitution électrophile aromatique, où un atome d'hydrogène sur le noyau aromatique est remplacé par un groupement électrophile.



La position la plus réactive de l'indole pour ce type de substitution est la position C-3, qui se trouve sur le cycle pyrrole. Cette position est environ 1000 fois plus réactive que celles du cycle benzénique (positions C-4, C-5, et C-6), en raison de la délocalisation des électrons du doublet libre sur l'azote de l'indole et de la stabilisation de l'intermédiaire carbanion formé après la substitution.

Dans une formylation de Vilsmeier-Haack, réalisée à température ambiante, la position C-3 est la seule à subir la substitution, donnant un composé 3-formylindole.

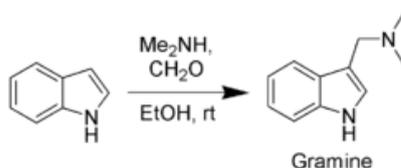


Cette spécificité est due à la forte réactivité de la position 3, ce qui rend cette réaction particulièrement utile pour la synthèse d'indoles substitués dans la fabrication d'alcaloïdes ou d'autres produits chimiques biologiquement actifs.

Cela illustre la réactivité particulière de l'indole, où la position 3 sur le cycle pyrrole domine par rapport aux autres positions du noyau aromatique, ce qui est essentiel dans la chimie des indoles et dans la formation de composés indoliques substitués.

Les positions sur le cycle pyrrole de l'indole sont effectivement beaucoup plus réactives que celles sur le cycle benzénique. Par conséquent, pour qu'une substitution électrophile aromatique se produise sur le cycle benzénique, il est nécessaire que les positions **N-1**, **C-2**, et **C-3** aient déjà été substituées. Cela est dû à l'effet stabilisateur des substituants qui rendent les positions restantes sur le cycle benzénique moins accessibles pour les attaques électrophiles.

La gramine, un intermédiaire de synthèse important, est un bon exemple de produit formé par ce type de réaction. Elle est obtenue par la réaction de l'indole, de la diméthylamine et du formaldéhyde par la réaction de Mannich, qui est une réaction classique de substitution où un groupe amine est ajouté à une fonction électrophile, ce qui est souvent utilisé pour la formation d'alcaloïdes indoliques.



III.3. Basicité de l'indole

Effectivement, bien que l'atome d'azote dans l'indole possède un **doublet d'électrons libres**, cet électron est **délocalisé** et participe à l'aromaticité du système, tout comme dans le pyrrole. Cette délocalisation rend l'indole

beaucoup moins basique que les amines ou l'aniline, où le doublet électronique est plus disponible pour accepter un proton.

Dans le cas de l'indole, le **doublet libre d'électrons** est impliqué dans la **structure aromatique** de la molécule, ce qui rend la forme **neutre (non protonée)** beaucoup plus stable que la forme **protonée**, qui perd l'aromaticité et donc la stabilité de la structure. Cette stabilité de la forme neutre est la raison pour laquelle l'indole est moins réactif vis-à-vis de la protonation que les amines classiques.

La **forme protonée** de l'indole, qui implique la perte d'aromaticité, est en effet relativement **instable** et possède une constante d'acidité **pKa = -3,6**. Cela signifie qu'il faut utiliser un acide très fort, comme l'**acide chlorhydrique (HCl)**, pour protoner une fraction significative d'indole.

En résumé, la délocalisation du **doublet électronique** de l'azote dans l'indole empêche l'indole d'agir comme une base classique et contribue à sa stabilité sous forme neutre, ce qui rend la protonation relativement difficile sans des conditions acides fortes.

III.4. Acidité de l'indole

L'atome d'hydrogène porté par l'azote dans l'indole possède un faible caractère acide, avec une constante d'acidité $pK_a=21$ dans le DMSO (diméthylsulfoxyde). Cette faible acidité signifie que la déprotonation de l'atome d'azote dans l'indole nécessite l'utilisation d'une base très forte comme l'hydrure de sodium (NaH) ou le butyllithium (BuLi), et un milieu totalement anhydre (sans eau) pour éviter l'hydrolyse des réactifs.

III.4.1 Deux voies de réaction après déprotonation :

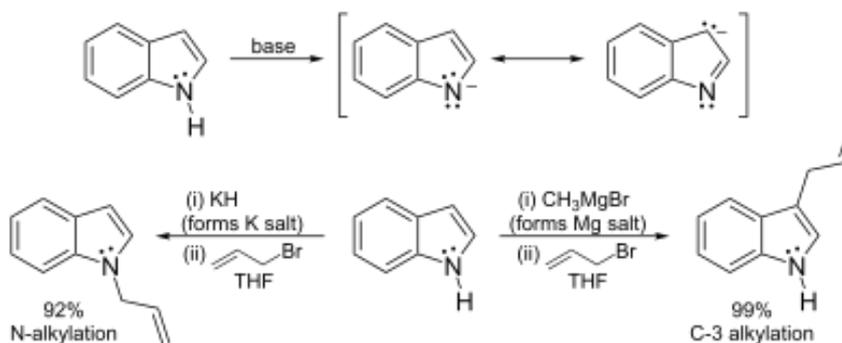
1. Voie par l'atome d'azote : Lorsque la déprotonation produit des sels ioniques tels que des sels de sodium ou de potassium, la réaction se dirige préférentiellement vers une attaque électrophile sur l'atome d'azote. Cela mène à des réactions où le groupe électrophile réagit directement avec l'azote déprotoné, qui reste dans sa forme ionique.

2. Voie par le carbone C-3 : Si le sel formé est moins ionique et plus covalent (comme les réactifs de Grignard ou les complexes organomagnésiens et à base de zinc), la déprotonation conduit souvent à une réaction par l'intermédiaire du carbone C-3. Ce type de sel permet une attaque nucleophile sur le carbone C-3, favorisant ainsi une substitution dans la position C-3 de l'indole, qui est la plus réactive en raison de son caractère électronégatif.

III.4.2 Influence du solvant :

- Les solvants polaires et aprotiques comme le DMF (diméthylformamide) ou le DMSO favorisent la réaction par l'atome d'azote. Ces solvants aident à stabiliser les ions et favorisent une attaque électrophile sur l'azote déprotoné.
- En revanche, les solvants apolaires comme le toluène favorisent une réaction par le carbone C-3. Le solvant apolaire aide à dissocier moins les sels et permet ainsi une attaque plus facile par le carbone C-3, qui est également un centre réactif mais moins polarisé.

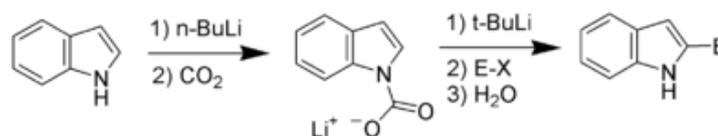
En résumé, la déprotonation de l'indole, suivie d'une réaction avec un nucléophile ou un électrophile, dépend de plusieurs facteurs, notamment la nature du sel résultant (ionique ou covalent), la nature du solvant, et la réactivité des différentes positions sur l'indole (azote vs carbone C-3).



III.4.3 Acidité en position 2 (C-2) de l'indole

En ce qui concerne l'acidité de l'indole, il est important de noter que l'atome d'hydrogène en position 2 (C-2) est relativement acide par rapport aux autres hydrogènes de l'indole, après celui lié à l'azote. En utilisant une protection préalable de la fonction azotée (pour éviter qu'elle ne réagisse), on peut

déprotomer l'hydrogène de la position 2, avec des bases fortes comme le butyllithium ou le diisopropylamide de lithium (LDA). Le carbanion résultant est très réactif et sert de nucléophile puissant, capable de réagir avec divers composés électrophiles pour donner des produits de substitution.



Ce procédé est essentiel dans la synthèse d'indoles substitués et dans la création de composés bioactifs, dont les alcaloïdes indoliques.

III.5. Synthèse de l'indole

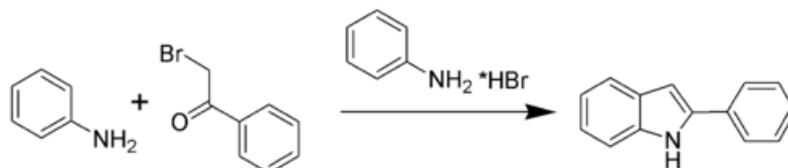
Historiquement, l'indole a été isolé pour la première fois du goudron de houille au 19^e siècle, et sa synthèse chimique a été perfectionnée dans les années 1900 avec des avancées majeures dans la chimie organique.

III.5.1. Synthèse de l'indole méthode industrielle

La production industrielle de l'indole repose principalement sur la distillation du goudron de houille, un sous-produit de la distillation destructrice du charbon. L'indole est l'un des composants importants du goudron de houille et se retrouve dans la fraction de distillat obtenue entre 220°C et 260°C.

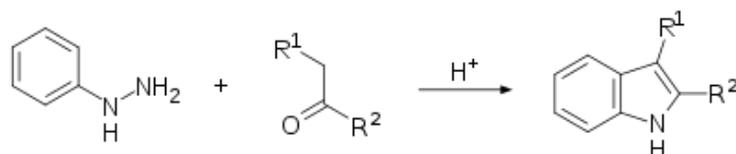
III.5.2. Synthèse de Bischler-Möhlau

La méthode de Bischler-Möhlau est une réaction classique développée dans les années **1880** pour la synthèse de l'indole. Elle reste l'une des premières techniques chimiques permettant la formation de l'indole et de ses dérivés. La réaction implique l' α -bromo-acétophénone, qui réagit avec un excès d'aniline en présence d'un milieu acide. Le milieu acide, souvent du chlorure d'hydrogène (HCl) ou du bromure d'hydrogène, est utilisé pour faciliter l'attaque nucléophile de l'aniline sur le bromo-acétophénone. La réaction conduit à la formation d'un 2-aryl-indole (indole substitué en position 2), qui résulte de la cyclisation entre l'amine (aniline) et le groupe carbonyle de l' α -bromo-acétophénone.



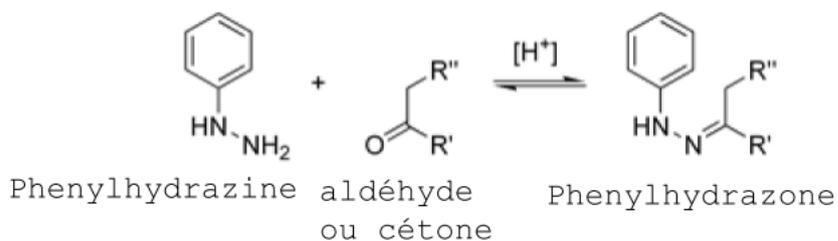
III.5.3. Synthèse de Fisher

La synthèse de Fisher de l'indole a été découverte par le professeur Hermann Emil Fischer en 1883, récompensé par un prix Nobel en 1902. Elle consiste en une addition de phénylhydrazine sur une cétone ou un aldéhyde en milieu acide.



Mécanisme : le mécanisme se fait par une cascade de réactions.

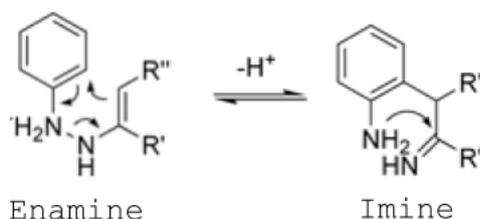
- Formation d'une phénylhydrazone



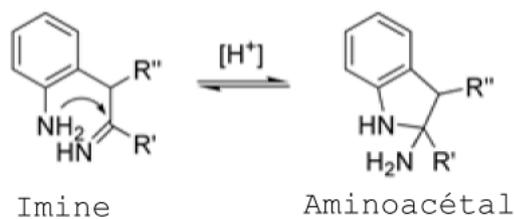
- Formation d'une énamine



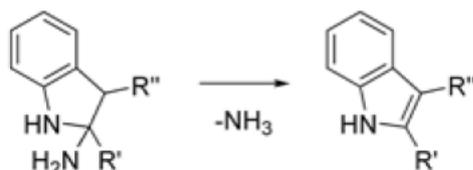
- L'énamine se réarrange en une imine



- Cyclisation l'imine en aminoacétal

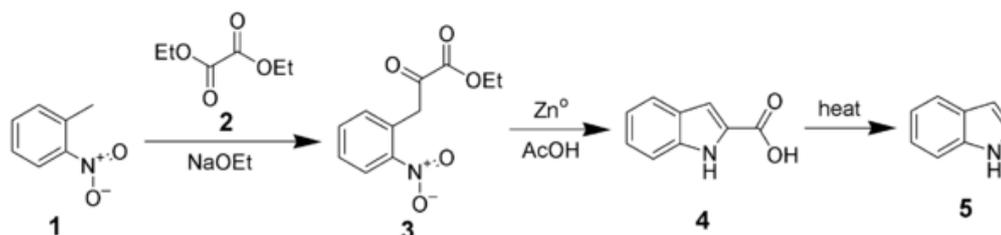


- Aromatisation du dérivé indolique par élimination



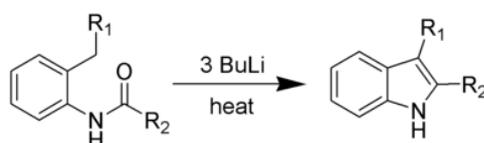
III.5.4. Synthèse de Reissert

Proposée en 1897, la synthèse de Reissert est l'une des premières à permettre la synthèse d'indole *non substitué*, en trois étapes à partir d'ortho-nitrotoluène (1).



III.5.5. Synthèse de Madelung

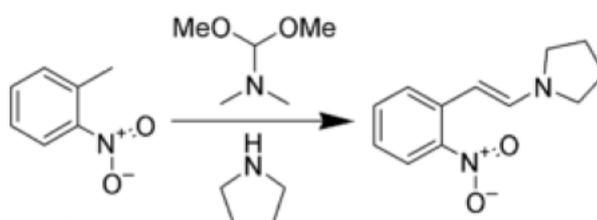
La synthèse de Madelung (1912) est une méthode qui permet de fabriquer de l'indole, que ce soit sous forme substituée ou non substituée, par une cyclisation intramoléculaire d'un N-phénylamide (un composé dans lequel un groupement amide est lié à un noyau phényl). Cette réaction se déroule à haute température en présence d'une base forte.



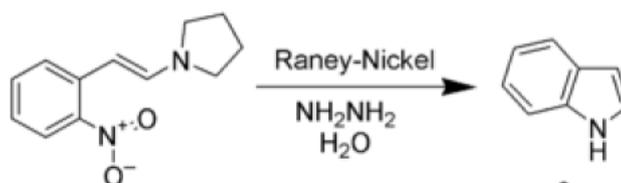
III.5.6. Synthèse de Leimgruber-Batcho

La méthode de synthèse de l'indole de Leimgruber-Batcho, découverte et brevetée en 1976, permet de préparer de l'indole et des dérivés substitués avec un bon rendement. Elle est tout particulièrement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des médicaments dont la structure contient des dérivés indoles. Cette synthèse s'effectue en deux étapes :

- 1^{ère} étape est formation d'une énamine à partir de l'ortho-nitrotoluène.

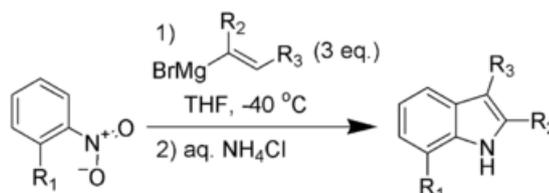


- 2^{ème} étape est une réduction et cyclisation pour obtenir l'indole.



III.5.7. Synthèse de Bartoli

La synthèse de Bartoli est une méthode de synthèse d'indole substitué, à partir d'un nitrobenzène ortho-substitué et d'un réactif de Grignard vinylique. Cette réaction ne fonctionne qu'avec un nitrobenzène substitué en position ortho. Trois équivalents en organomagnésien sont nécessaires pour la réaliser.



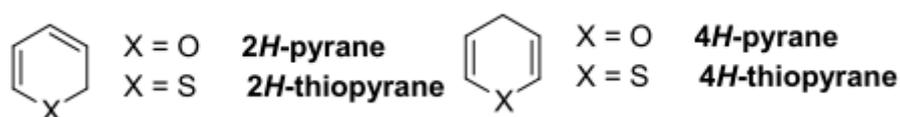
Chapitre IV

Hétérocycles à six chaînons

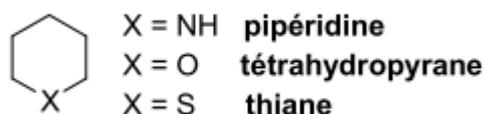
IV. Hétérocycles à 6 chaînons

IV.1. Principaux hétérocycles à six atomes à base d'azote, oxygène et soufre

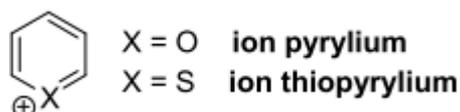
Les hétérocycles **aromatiques** à six atomes sont des composés qui possèdent un **système pi (3 délocalisé)** sur les six atomes du cycle, conférant ainsi une stabilité particulière (aromaticité). Pour qu'un cycle soit aromatique, il doit respecter les **règles de Hückel**, c'est-à-dire posséder un nombre impair d'électrons pi (généralement $4n+2$ électrons pi).



Les hétérocycles **non aromatiques** à six atomes ne possèdent pas de système pi délocalisé, donc ils ne répondent pas aux critères d'aromaticité. Ces composés peuvent être **saturés** ou avoir une **structure insaturée**.

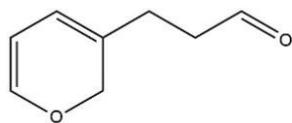
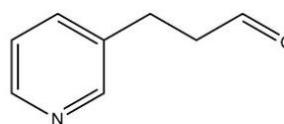


Ions pyrylium et thiopyrylium sont aromatiques

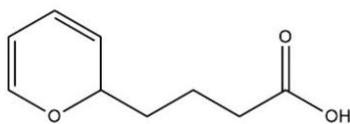
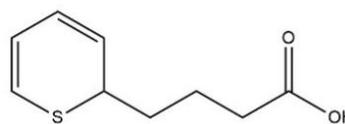


Formes radicalaires

Comme les radicaux en chimie organique se terminent par le suffixe **yl**. Les noms des radicaux des hétérocycles à 6 chaînons, selon le cas de la position de rattachement au nom principal.

Exemples :3-(2*H*-pyran-3-yl)propanal

3-(pyridin-3-yl)propanal

4-(2*H*-pyran-2-yl)butanoic acid4-(2*H*-thiopyran-2-yl)butanoic acid**IV.2 Isomères de diazine et la pipérazine**

Les **diazines** et la **pipérazine** sont des composés hétérocycliques contenant deux atomes d'azote dans un cycle, mais leur structure et les types d'isomères qu'ils peuvent former sont différents.

IV.2.1 Diazines :

Les **diazines** sont des composés aromatiques hétérocycliques constitués d'un cycle à six membres, contenant deux atomes d'azote et quatre atomes de carbone. Les deux atomes d'azote peuvent être situés à différentes positions dans le cycle, et cette variation donne différents isomères de diazines.

Les **diazines** sont généralement classées en trois catégories en fonction de la position des atomes d'azote dans le cycle :

1. Pyridazine :

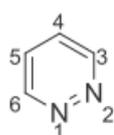
- Structure : La pyridazine est l'isomère où les deux atomes d'azote sont situés aux positions 1 et 2 du cycle.
- Formule chimique : $C_4H_4N_2$
- Cette structure ressemble à la pyridine, mais avec deux atomes d'azote adjacents. La pyridazine est utilisée dans certains domaines de la chimie organique, notamment dans la synthèse de certains produits chimiques et médicaments.

2. **Pyrimidine :**

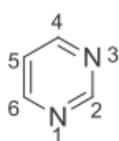
- Structure : La pyrimidine est un composé où les atomes d'azote sont situés aux positions 1 et 3 du cycle.
- Formule chimique : $C_4H_4N_2$
- La pyrimidine est une structure très importante en biochimie, car elle fait partie de la structure des bases azotées de l'ADN et de l'ARN (thymine, cytosine et uracile). Elle est également utilisée dans la fabrication de médicaments et d'agents antiviraux.

3. **Pyrazine :**

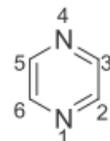
- Structure : La pyrazine est un isomère dans lequel les deux atomes d'azote sont situés aux positions 1 et 4 du cycle.
- Formule chimique : $C_4H_4N_2$
- La pyrazine est présente dans de nombreuses molécules biologiquement actives, notamment des produits chimiques alimentaires comme des arômes, ainsi que dans des molécules utilisées en chimie fine et dans la fabrication de produits pharmaceutiques.



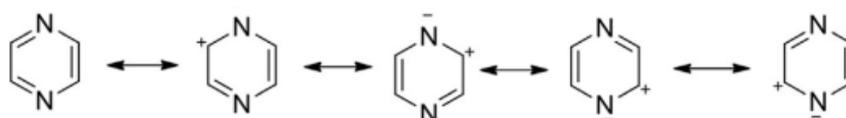
Pyridazine



Pyrimidine

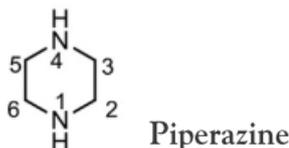


Pyrazine

Formes limites de pyrazine**IV.2.2 Pipérazine :**

La **pipérazine** est un hétérocycle à six membres qui contient deux atomes d'azote. Contrairement aux diazines, la pipérazine ne forme pas de structure aromatique. Elle est constituée d'une chaîne cyclique saturée contenant deux atomes d'azote.

- **Structure** : La pipérazine est une **hexahydro-1,4-diaza-benzène**, avec deux atomes d'azote placés aux positions 1 et 4 du cycle.
- **Formule chimique** : $C_4H_{10}N_2$



- **Propriétés** :
 - La pipérazine est un composé de base qui peut former des sels avec des acides forts (par exemple, le sulfate de pipérazine).
 - Elle est utilisée dans la synthèse de divers médicaments, notamment dans les traitements des infestations parasitaires (antiparasitaires) et comme intermédiaire dans la fabrication de divers produits chimiques.
 - Elle peut aussi être utilisée dans la production de plastiques, de caoutchoucs et d'autres matériaux industriels.
- **Réactivité** :
 - La pipérazine est relativement basique, et ses atomes d'azote peuvent être facilement protonés pour former des sels, ce qui influence son comportement chimique et sa solubilité.

IV.2.3 Isomères de Pipérazine :

Bien que la pipérazine elle-même soit un composé bien défini, des dérivés substitués de la pipérazine existent, dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène du cycle sont remplacés par d'autres groupes. Cela peut donner lieu à des variations dans la réactivité et les propriétés physiques. Par exemple :

- **4-Méthylpipérazine** : Le groupe méthyle est attaché à l'atome d'azote en position 4.
- **1,4-Diméthylpipérazine** : Les deux atomes d'azote portent des groupes méthyles.

Ces dérivés sont utilisés dans diverses applications chimiques et pharmaceutiques.

IV.2.4 Equilibre conformationnelle des pipéridine et pipérazine

La pipéridine : un hétérocycle saturé à six atomes ($C_5H_{11}N$), adopte effectivement une **conformation en chaise**, semblable à celle du cyclohexane. Cette conformation minimise les contraintes stériques et l'interaction entre les atomes, rendant la structure globalement plus stable.

La pipéridine peut adopter quatre conformations de chaise différentes en fonction de l'orientation de la paire isolée d'électrons (sur l'atome d'azote) ou de la liaison hydrogène (N-H). Ces conformations sont classées selon la position axiale ou équatoriale de l'hydrogène lié à l'azote :

1. **Conformation I :**

- La liaison **N-H est en position équatoriale**.
- C'est la conformation **la plus stable** en phase gazeuse et en solution, car elle minimise les interactions 1,3-diaxiales entre l'azote et les hydrogènes axiaux voisins.

2. **Conformation II :**

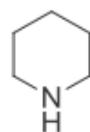
- La liaison **N-H est en position axiale**.
- Cette conformation est moins stable que la conformation I à cause des **interactions 1,3-diaxiales** entre l'hydrogène axial et les hydrogènes axiaux des carbones voisins.

3. **Conformation III :**

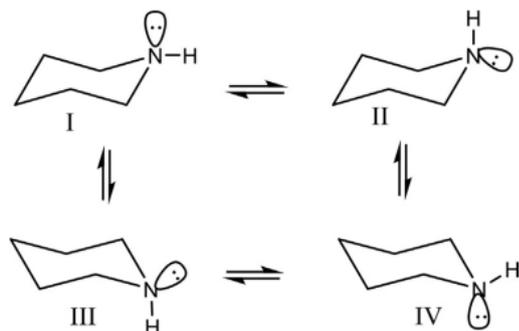
- Identique à II en termes de stabilité et de géométrie mais orientée différemment dans l'espace.

4. **Conformation IV :**

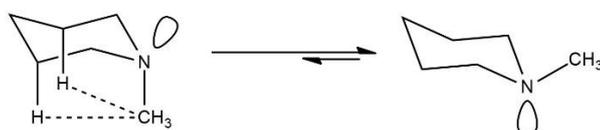
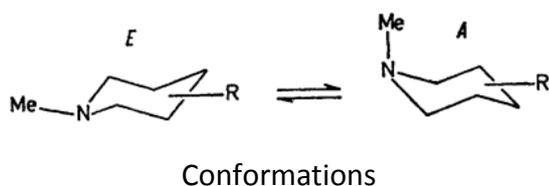
- Identique à I, avec la liaison **N-H en position équatoriale**, mais orientée de manière opposée à I dans l'espace.



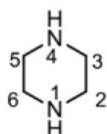
Piperidine



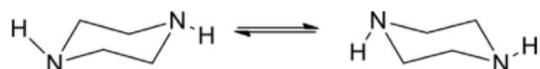
Pour la **N-méthylpipéridine**, la **conformation E (méthyle en position équatoriale)** est toujours **plus stable** que la **conformation A (méthyle en position axiale)**. Cette préférence est une règle générale dans les cycles en chaise, où les substituants volumineux préfèrent les positions équatoriales pour minimiser les interactions stériques.



La pipérazine : Dans la **pipérazine**, les conformations chaise où les **liaisons N-H sont en position équatoriale** sont les **plus stables**. Cette stabilité découle de la réduction des contraintes stériques et des répulsions électroniques. Par conséquent, ces conformations sont préférentiellement adoptés en phase gazeuse et en solution.



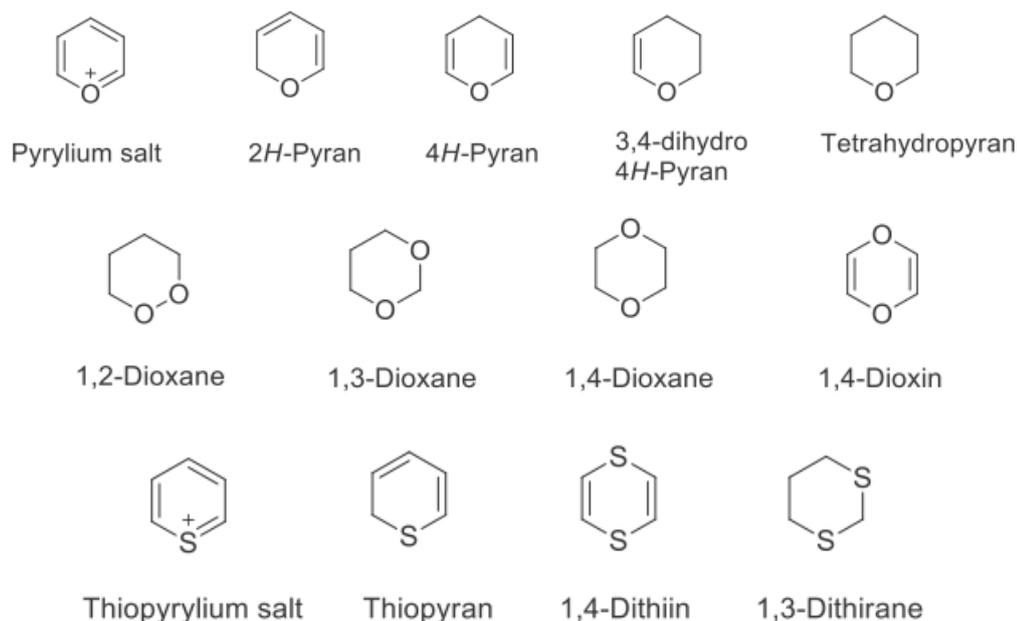
Piperazine



IV.3 Hétérocycles oxygénés et soufrés

Les hétérocycles à 6 atomes oxygénés et soufrés sont des composés organiques cycliques contenant des atomes d'**oxygène** ou de **soufre** dans un cycle à six atomes. Ces hétérocycles peuvent être aromatiques ou non aromatiques, et leur structure et réactivité sont influencées par la présence de ces hétéroatomes.

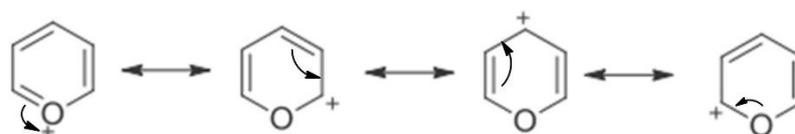
Exemples :



IV.3.1 Formes mésomères

L'écriture des formes mésomères (limites) permet la détermination des sites des substitutions électrophiles et nucléophiles.

L'ion pyrylium



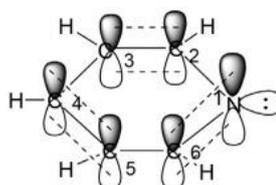
Chapitre V

Pyridines

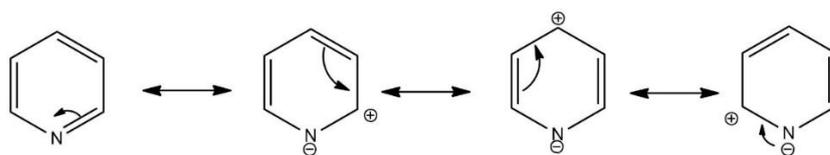
V. Pyridine

V.1. Structure et aromaticité de la pyridine

La pyridine est aromatique avec 3 doublets π délocalisés sur 6 atomes, identique au benzène, à la différence que l'atome d'azote N possède un doublet électronique libre. Ce doublet n'est pas dans le même plan que les électrons π mais dans le plan des atomes forment le cycle. La règle de Hückel est respectée. Dans le cas de la pyridine, les effets inductifs et de résonance agissent dans la même direction, ce qui conduit à la formation d'un dipôle permanent dirigé vers l'atome d'azote.

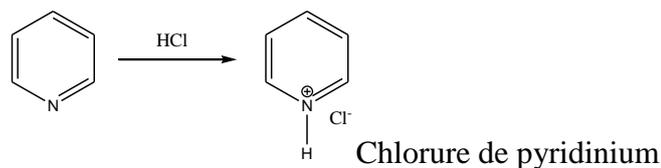


L'azote, électronégatif, induit une polarisation. De plus l'azote stabilise les structures mésomères dans lesquelles il est chargé négativement ; ces structures, avec les deux contributeurs neutres, représentent la pyridine. Les contributeurs polarisés impliquent une polarisation permanente du système d'électrons π . L'énergie de résonance de la pyridine est d'environ $117 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.



V. 2. Basicité de la pyridine

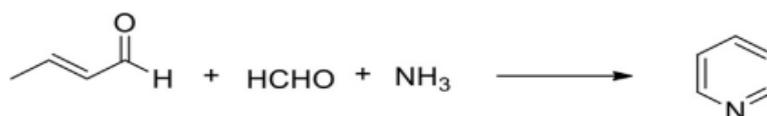
La pyridine est une base très forte plus forte que le pyrrole de 10^{15} fois. Cette forte basicité est due au fait que le doublet libre portée par l'atome d'azote ne participe pas avec les doublets électroniques π dans l'effet mésomère. De plus la protonation de la pyridine conduit au cation pyridinium qui conserve sa protonation. La pyridine ne présente aucun caractère acide.



V.3. Synthèse de la pyridine

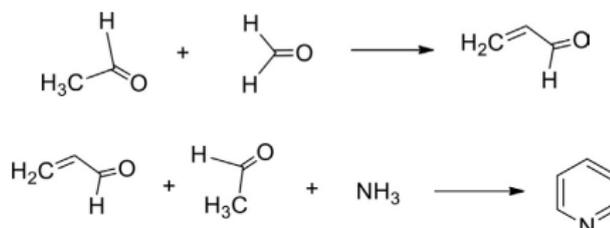
La pyridine, un hétérocycle aromatique à six atomes contenant un atome d'azote, peut être synthétisée par diverses méthodes en fonction des réactifs disponibles et des conditions expérimentales. Voici quelques-unes des principales méthodes de synthèse de la pyridine :

- Extraction : Industriellement la pyridine est généralement extraite du goudron de houille.
- La pyridine est fabriquée par condensation en phase gazeuse aérobie de crotonaldéhyde, de formaldéhyde et d'ammoniac.



- **Synthèse de Chichibabin de la pyridine** : La réaction la plus utilisée est la condensation entre l'acétaldéhyde et le formaldéhyde en présence d'ammoniac, Cette réaction se déroule en deux étapes :

La première étape formation de l'acroléine qui est un $\alpha\beta$ -aldéhyde insaturé par réaction de l'acétaldéhyde et le formaldéhyde. La deuxième étape est la condensation de l'acroléine et l'acétaldéhyde en présence d'ammoniac ou un dérivé d'ammoniac sous pression.

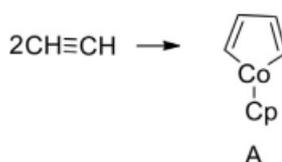


- **Synthèse de Bonnemann de la pyridine** : C'est une [2 + 2 + 2] cycloaddition de deux alcynes et un nitrile en présence de complexe de cobalt comme catalyseur.

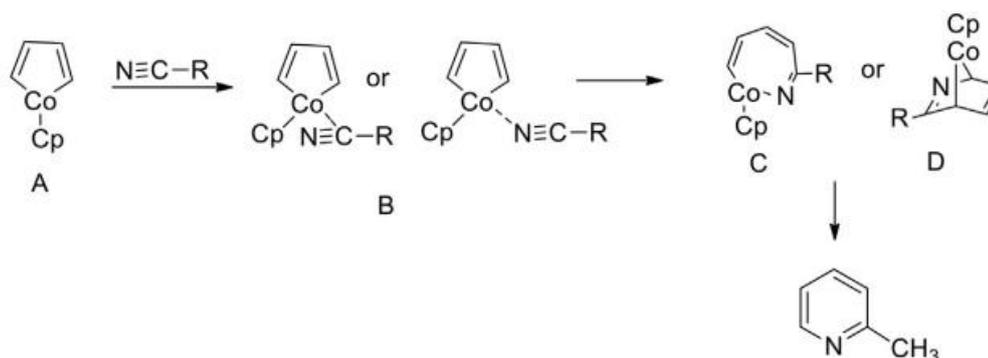


Cette réaction a été catalysée par un complexe de Co de faible valence formé in situ par la réduction de composés de cobalt di- ou trivalent avec l'utilisation de NaBH_4 , BuLi , EtMgX , Hg , Li , LiH et LiAlH_4 , conduisant à la construction de monosubstitués pyridine à haute efficacité atomique.

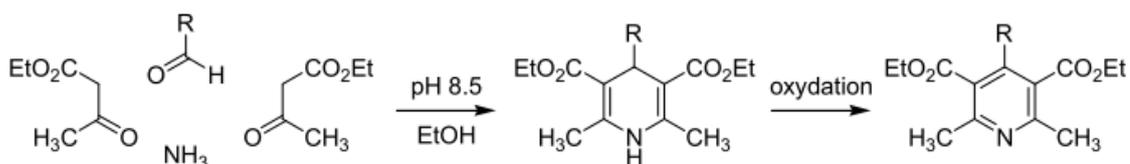
Mécanisme ; 1^{ère} étape couplage oxydant de l'alcyne avec le catalyseur générerait le complexe cobalta-cyclopentadiène insaturé A.



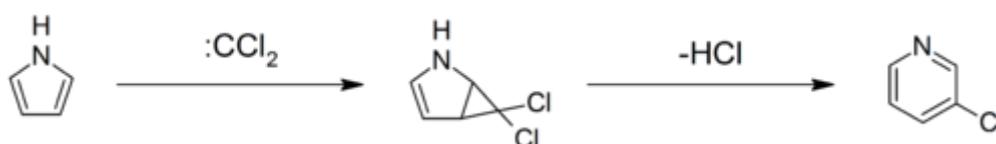
L'intermédiaire A se coordonne ensuite avec le nitrile pour donner le complexe nitrile B, qui se transforme ensuite en métallocycloheptatriène C ou intermédiaire D, donnant finalement un dérivé de pyridine substitué.



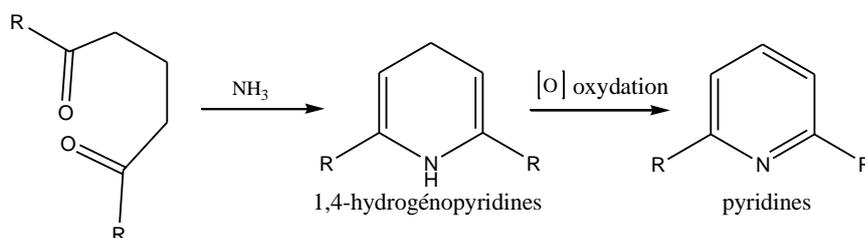
- **Synthèse de Hantzsch**: Cette réaction ne conduit pas directement à la pyridine mais à son précurseur dihydropyridine. Celle-ci par une étape d'oxydation (HNO_3 , Ce(IV) ou quinone) donne la pyridine souhaitée.



- **Synthèse à partir d'un pyrrole :** Il s'agit d'une réaction de cycloaddition [2+1] dans laquelle le pyrrole réagit avec le dichlorocarbène dans des conditions basiques (en chauffant du chloroacétate de sodium) donnant un intermédiaire bicyclique 6,6-dichloro-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ene est formé, qui après élimination du chlorure d'hydrogène produit le 3-chloropyridine

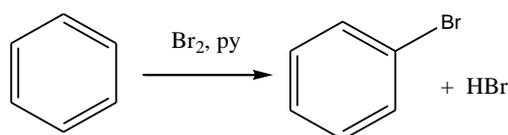


- **Synthèse à partir 1,5-dicarbonyles :** Les dérivés pyridines peuvent être préparés par les composés 1,5-dicarbonyles en présence de l'ammoniac suivi d'une oxydation

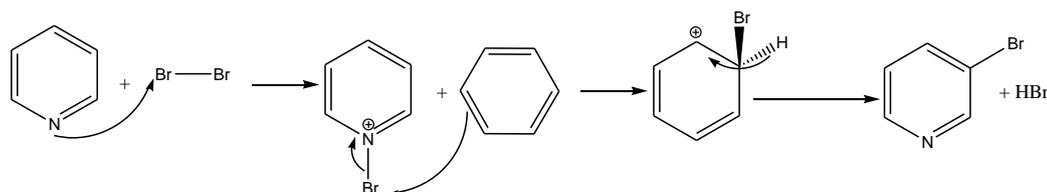


V.3.2 Utilisations de la pyridine comme catalyseur : La pyridine est utilisée comme solvant et comme catalyseur

Exemple : bromation de benzène

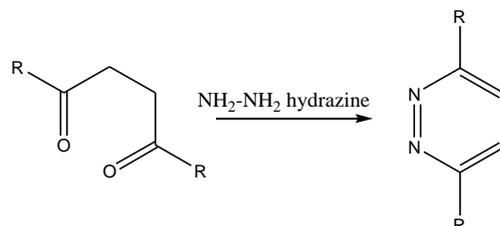


Mécanisme

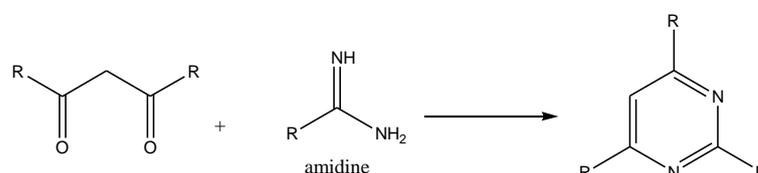


V. 4. Exemples de synthèse des diazines :

1. **Synthèse des pyridazines :** Les pyridazines préparés par réaction des 1,4-dicarbonylés et l'hydrazine avec oxydation.

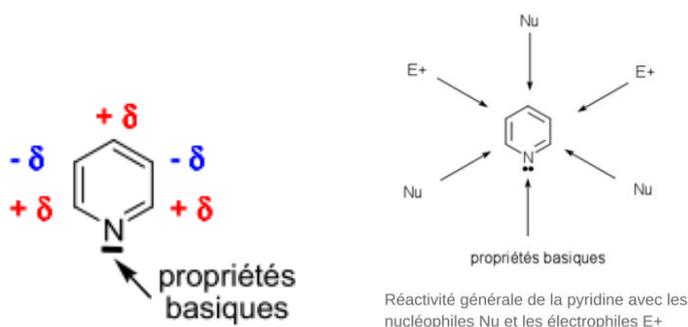


2. **Synthèse des pyrimidines :** Les pyrimidines préparés par réaction de composés 1,3-dicarbonylés et les amidines.



V.5. Substitution électrophile et nucléophile sur la pyridine

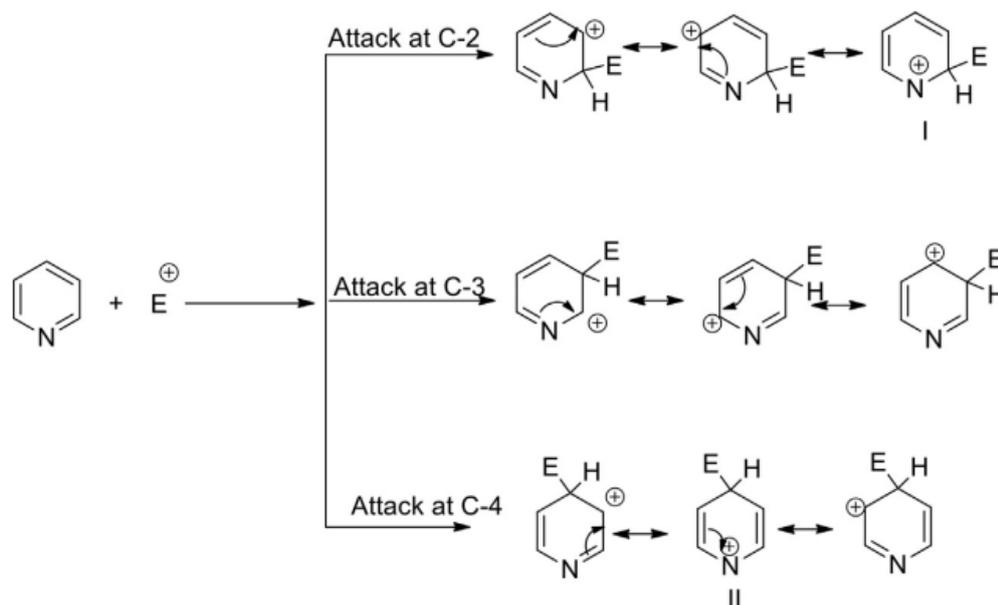
Contrairement au pyrrole, la pyridine est classée parmi les hétérocycles pauvres en électrons. L'atome d'azote exerce un effet mésomère attracteur (-M) en plus de l'effet inductif attracteur (-I), donc une charge négative sur l'atome d'azote.



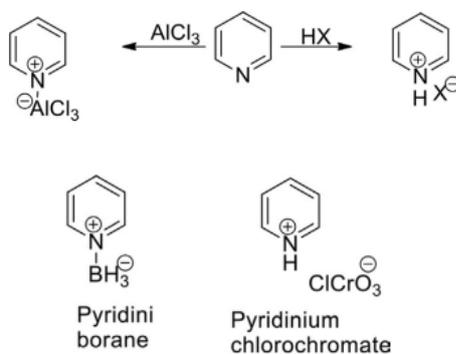
V.5. 1. Substitution électrophile sur la pyridine

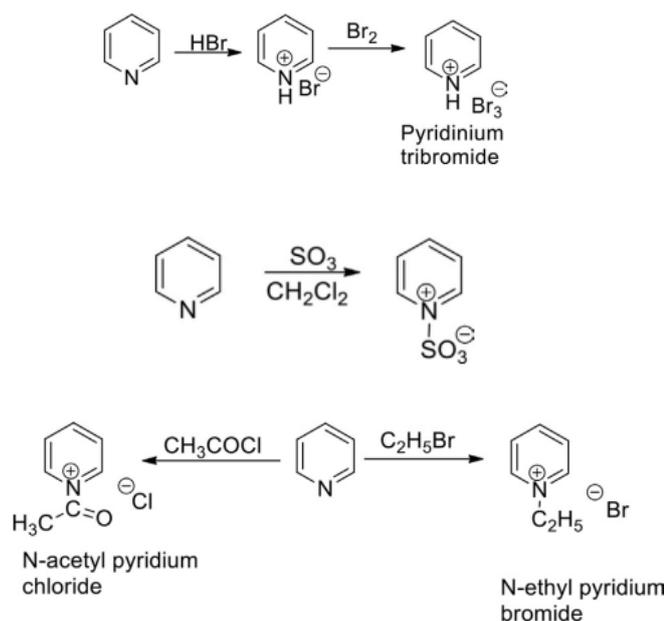
D'après les structures de résonances précédentes, on peut voir que les C-3 et C-5 sont favorables pour les substitutions électrophiles. Lorsque l'attaque a lieu en C-2 et C-4, il existe deux structures résonantes marquées I et II,

respectivement, dans lesquelles il y a une charge positive sur l'atome d'azote électro-négatif. Ces structures sont particulièrement très instables. Cependant, il n'existe pas une telle structure dans laquelle l'attaque a lieu à C-3. Ainsi, les carbocations générés par l'attaque en C-3 sont relativement plus stables par rapport à carbocations générés par l'attaque aux positions C-2 et C-4. Ainsi, la substitution électrophile a lieu en C-3.



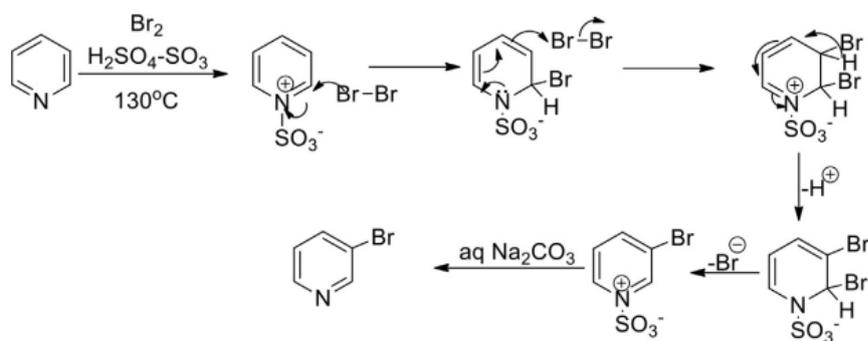
Les réactions de substitution électrophiles (nitration, sulfonation, bromation) se font difficilement sur les C-3 et C-5. Les réactions de Friedel-Crafts sont presque impossibles sur la pyridine. De plus les espèces électrophiles sont attaqués par le doublet libre de l'atome d'azote.



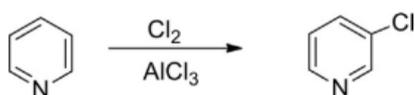


- Halogénéation :

L'halogénéation directe de la pyridine n'a pas lieu. Cependant, la bromation a lieu en présence d'oléum (H_2SO_4 , SO_3) à 130°C et les bicarbonates de sodium Na_2CO_3 avec formation intermédiaire de pyridinium 1-sulfonate



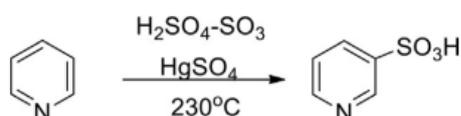
La chloration est aussi réalisée en présence de chlorure d'aluminium à 200°C .



- Sulfonation :

La pyridine ne subit pas de sulfonation en présence d'acide sulfurique concentré ou d'oléum. Cependant, le chauffage de la pyridine avec de l'acide

sulfurique fumant avec une quantité catalytique de sulfate mercurique à 230°C donne un rendement de 70 % en acide pyridine 3-sulfonique

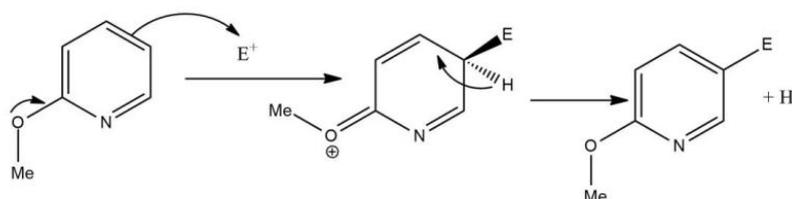


V.5. 2. Substitution électrophile sur la pyridine substituée

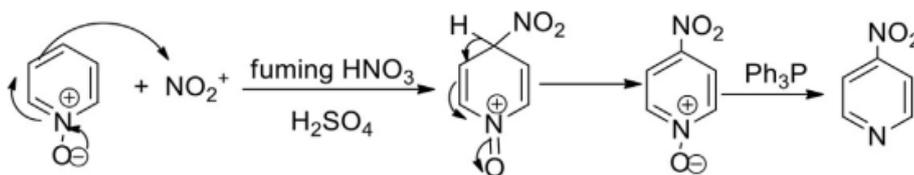
La réaction de substitution électrophile a lieu plus facilement lorsque le cycle pyridine est déjà substitué par groupes électrodonneurs comme méthoxy, hydroxy ou N-oxyde. Les groupement électrodonneurs activent et enrichissent la pyridine.

La substitution électrophile est orientée en position Ortho et Para par rapport au groupement électrodonneur.

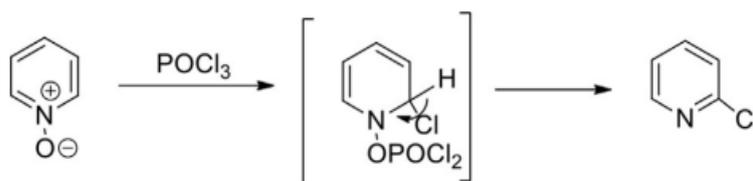
Exemples :



1) Nitration du N-oxyde pyridine



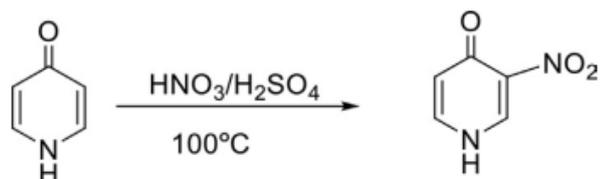
2) Chloration du N-oxyde pyridine par POCl₃



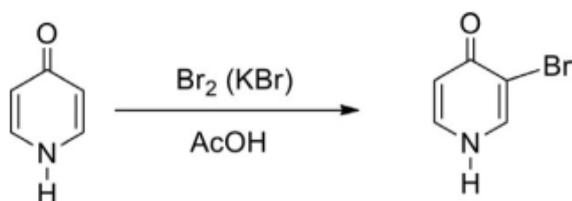
La réaction de substitution électrophile en position méta sont difficilement réalisées lorsque le cycle pyridine est déjà substitué par groupes électroattracteur. Les groupements électroattracteurs désactivent et appauvrissent la pyridine.

Exemples :

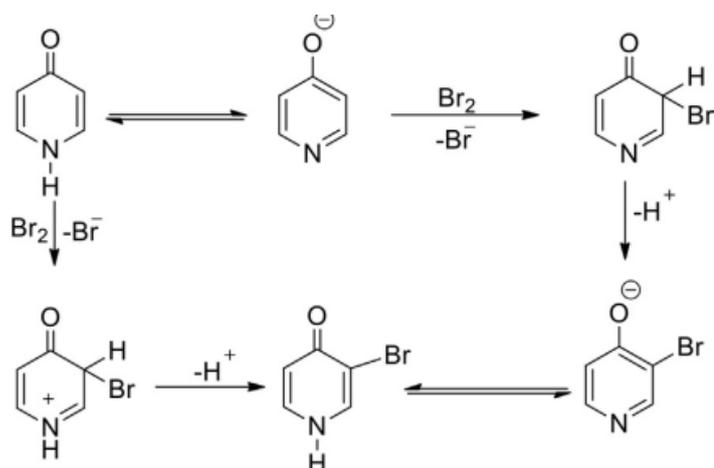
- 1 Nitration de la pyrid-4-one



- 2 Bromation de la pyrid-4-one



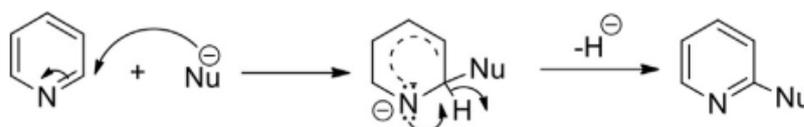
Mécanisme de bromation



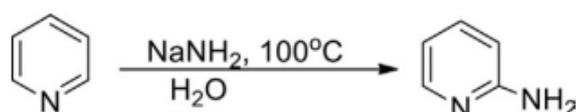
V. 5. 3. Substitution nucléophile sur la pyridine

Étant donné que la pyridine contient un azote électronégatif dans le cycle, elle subit une réaction de substitution nucléophile avec des nucléophiles puissants tels que des ions amides, des hydroxydes ou des composés organolithiens. La substitution se fait de préférence en C-2 (C-6) ou C-4. De plus, il est important de noter que la dernière étape de la réaction de substitution nucléophile est différente de la réaction de substitution électrophile.

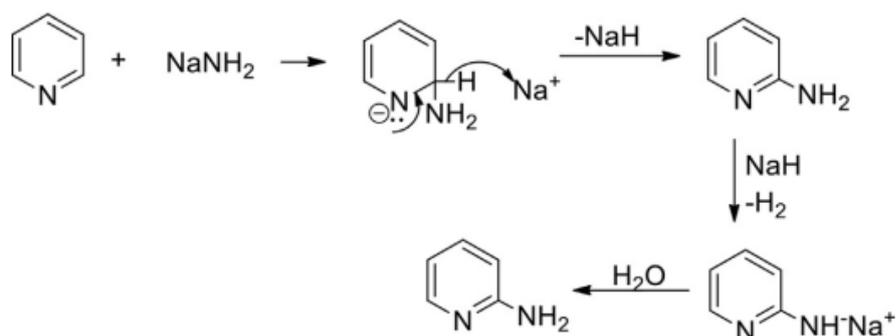
Dans la réaction de substitution électrophile, il y a perte d'un proton dans l'étape de la réaromatisation, alors que dans la réaction de substitution nucléophile, l'hydrogène est perdu sous forme d'hydrure.

**Exemple : Réaction Chichibabin (amination):**

Il s'agit d'une réaction nucléophile utilisée pour l'amination des pyridines, quinoléines et autres des hétérocycles azotés avec des amides alcalins. L'amination a lieu en position α et le complexe sigma formé se stabilise facilement. La réaction implique le chauffage de la pyridine avec de l'amidure de sodium dans du toluène à 100°C.



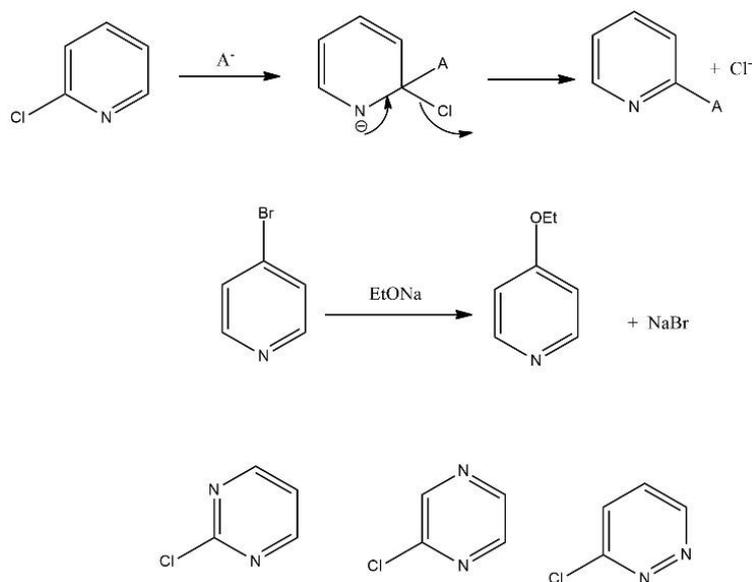
Mécanisme : Le nucléophile attaque la position 2 du noyau hétérocyclique suivi de la perte de l'ion hydrure et élimination ultérieure de la molécule d'hydrogène avec formation de sel de 2-aminopyridine de sodium. Le sel formé traité avec de l'eau a donné la 2-aminopyridine.



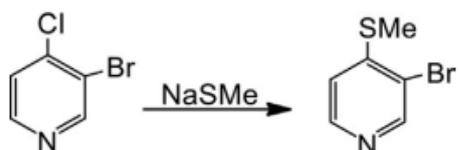
V.5.4 Substitution nucléophile des halogènes sur la pyridine :

La substitution nucléophile est réalisée sur les dérivés pyridines halogénés (chlorés et bromés) et de même avec les diazines chlorés ;2-chloropyrimidine, 2-chloropyrazine, 3-chloropyridazine.

Exemples :



- La réaction de substitution nucléophile est plus facile, lorsque le cycle pyridine est déjà substitué par groupes électroattracteurs comme nitro, cyano ou halogènes



V.6 Quelques dérivés de pyridine

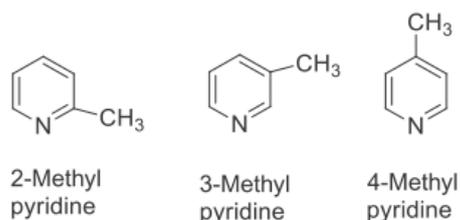
V.6.1 Isomères des méthyles pyridine

Les **méthyles pyridines** font référence à des composés où un groupe méthyle (-CH₃) est attaché à un atome d'azote dans un cycle pyridine (C₅H₅N). Il existe plusieurs isomères des méthyles pyridines en fonction de la position du groupe méthyle sur le cycle pyridine.

La **pyridine** elle-même est un composé aromatique constitué d'un anneau à six atomes (cinq atomes de carbone et un atome d'azote) où un des atomes de carbone porte un hydrogène. Les **méthyles pyridines** sont obtenues en substituant un atome d'hydrogène par un groupe méthyle (-CH₃) dans l'un des postes du cycle pyridine.

Types d'isomères des méthyles pyridines :

1. **2-Méthylpyridine** (ou alpha-méthylpyridine)
 - Le groupe méthyle est attaché à la position 2 du cycle pyridine, c'est-à-dire à l'atome de carbone adjacent à l'atome d'azote.
 - Cette configuration donne un isomère où la position 2 est occupée par le groupe méthyle, et la position 6 est l'autre côté du cycle.
2. **3-Méthylpyridine** (ou beta-méthylpyridine)
 - Le groupe méthyle est attaché à la position 3 du cycle pyridine, qui est la position adjacente à la position 2 et opposée à l'azote dans le cycle.
 - Cet isomère est l'un des plus courants et présente un groupe méthyle au niveau de la position 3.
3. **4-Méthylpyridine** (ou gamma-méthylpyridine)
 - Le groupe méthyle est attaché à la position 4 du cycle pyridine, c'est-à-dire au quatrième atome de carbone sur le cycle.
 - C'est un autre isomère qui diffère des autres par la position du groupe méthyle.



4. 2,6-Diméthylpyridine

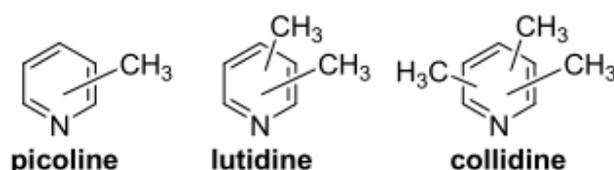
- Il s'agit d'un isomère où deux groupes méthyles sont attachés aux positions 2 et 6 du cycle pyridine.
- C'est un exemple de pyridine **diméthylée** où deux substituants méthyles sont placés symétriquement sur le cycle.

5. 3,5-Diméthylpyridine

- Dans cet isomère, les groupes méthyles sont attachés aux positions 3 et 5 du cycle pyridine.
- C'est un autre exemple de pyridine **diméthylée**.

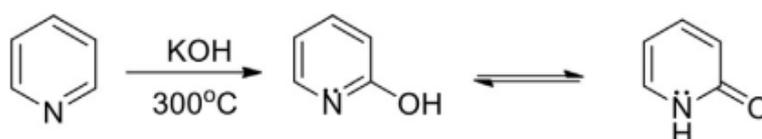
6. 2,3,5-Triméthylpyridine

- Cet isomère a des groupes méthyles attachés aux positions 2, 3 et 5 du cycle pyridine, représentant un cas de substitution multiple.



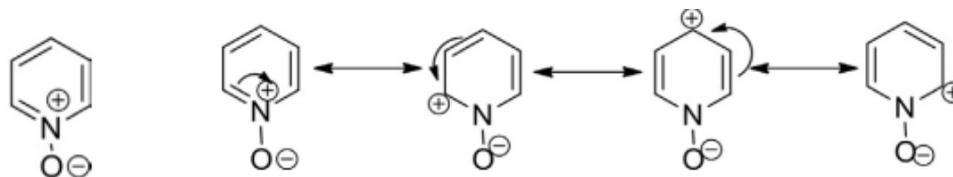
V.6.2 Hydroxylation de pyridine :

La pyridine réagit avec l'ion hydroxyde à haute température pour donner la 2-pyridone, l'isomère stable de la 2-hydroxypyridine.



V.6.2 N-oxyde pyridine

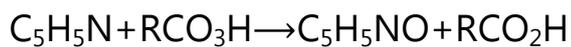
Le **N-oxyde de pyridine** est donc un composé polyvalent et important en chimie organique, grâce à sa structure particulière et à sa réactivité unique.



Le N-oxyde de pyridine est synthétisé par oxydation de la pyridine à l'aide d'agents oxydants spécifiques. Les agents couramment utilisés incluent :

- Peracides, tels que l'acide peracétique ou l'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA).
- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence d'un catalyseur acide.

Réaction type



Chapitre VI

Dérivés benzohétérocycles

hexagonaux

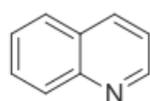
VI. Dérivés benzohétérocycles hexagonaux

VI.1 Introduction

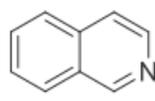
Les dérivés benzohétérocycles hexagonaux sont des composés hétérocycliques aromatiques comprenant un cycle benzénique fusionné à un cycle hétérocyclique à six atomes. Ces composés sont d'une grande importance en chimie organique et médicinale en raison de leurs propriétés aromatiques, électroniques et biologiques.

Exemples des dérivés benzohétérocycles hexagonaux

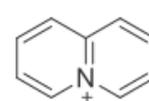
- Isomères benzopyridines



Quinoline

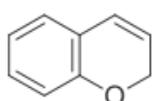


Isoquinoline

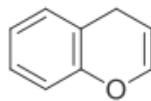


Quinolizinium salt

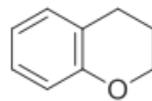
- Isomères benzopyranes



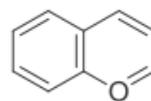
2H-Chromene



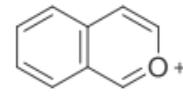
4H-Chromene



Chroman

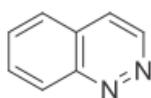


1-Benzopyrylium salt

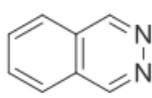


2-Benzopyrylium salt

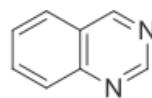
- Isomères de benzodiazine



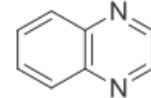
Cinnoline



Phthalazine



Quinazoline



Quinoxaline

Benzo[c]pyridazine Benzo[d]pyridazine Benzo[d]pyrimidine Benzo[b]pyrazine

VI.1.1 Propriétés générales des dérivés benzohétérocycles

1. Aromaticité :

- Ces composés sont généralement aromatiques en raison de la conjugaison électronique entre les cycles.
- L'aromaticité varie selon la nature des hétéroatomes et leur position.

2. Réactivité chimique :

- Ils peuvent subir des réactions de substitution électrophile aromatique (SEAr) sur le cycle benzénique.
- Les hétéroatomes influencent leur réactivité : nucléophilie, basicité ou polarité.

3. Propriétés biologiques :

- Beaucoup de ces composés présentent une activité pharmacologique (antibactérienne, antitumorale, antipaludique, etc.).

VI.1.2 Applications des benzohétérocycles hexagonaux**1. Pharmaceutique :**

- Synthèse de médicaments, comme les antipsychotiques (phenothiazines), les antipaludéens (quinoléines), ou les agents anticancéreux (acridine).

2. Matériaux :

- Utilisés dans la fabrication de colorants, de pigments et de matériaux optiques.

3. Recherche chimique :

- Les dérivés benzohétérocycliques sont des intermédiaires clés pour des réactions organiques avancées.

4. Agrochimie :

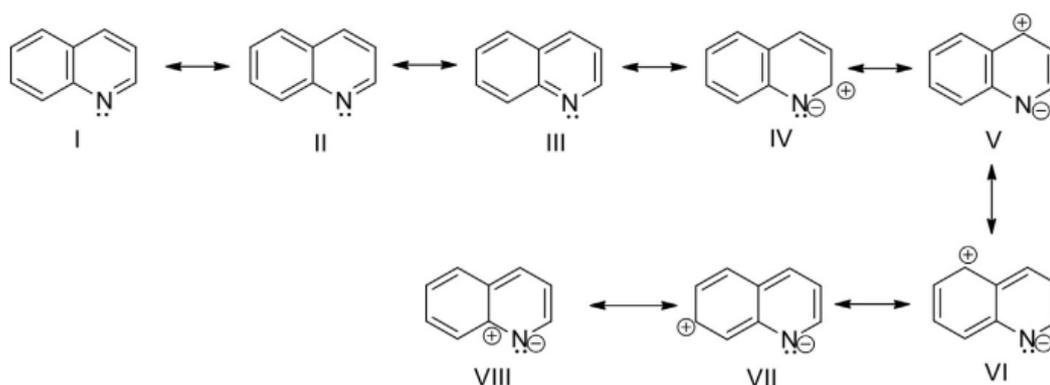
Composants dans des formulations de pesticides et d'herbicides.

VI.2. quinoline ou benzo[b]pyridine

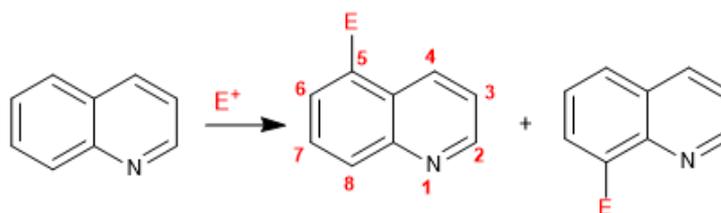
Le noyau quinoléine est présent dans un certain nombre de produits naturels comme la técléabine, la técléoxime et la quinine, qui sont importants en chimie médicinale et biomédicale. De plus, le noyau quinoléine possède également diverses propriétés biologiques et pharmaceutiques, identifié dans certain nombre d'alcaloïdes naturels. Ces composés se sont révélés antipaludiques, antibactériens, antifongiques, anticancéreux et une activités anti-VIH.

VI.2.1. Réactivités de la quinoléine

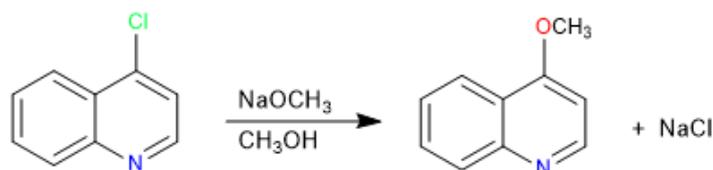
Les structures I, II et III sont de plus faible énergie ; cependant, des structures chargées supplémentaires IV-VIII sont également possibles en raison de la présence de l'atome d'azote électronégatif. Le moment dipolaire de la quinoléine est de 2,10 D, ce qui confirme la présence d'une séparation de charge au sein de l'anneau



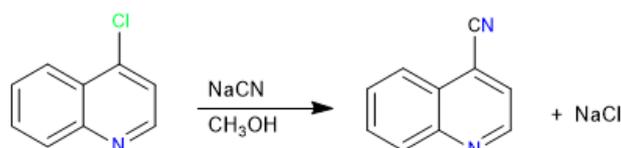
La quinoléine et l'isoquinoléine réagissent avec les électrophiles via le cycle benzénique (carbocycle), en raison de sa plus grande richesse électronique, par rapport au cycle pyridine. Les positions les plus favorisées sont 5 et 8. L'explication que les positions 5 et 8 sont plus favorables que 6 et 7 réside dans la stabilité de l'intermédiaire cationique formé.



Les quinoléines halogénées en position 2,4 subissent très facilement des réactions de substitution nucléophile. De son côté, l'isoquinoléine ne peut donner cette réaction qu'en position 1. Tous les nucléophiles ayant la capacité de donner du S_N2 peuvent participer à cette réaction, les mauvais nucléophiles comme l'eau ou les alcools nécessitent un apport de chaleur.



La position 2 est légèrement moins réactive que la position 4 en raison de l'encombrement de la paire isolée d'azote.



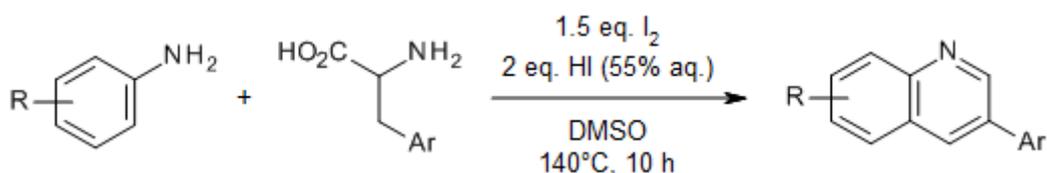
Le mécanisme de cette réaction passe par des étapes d'addition-élimination.



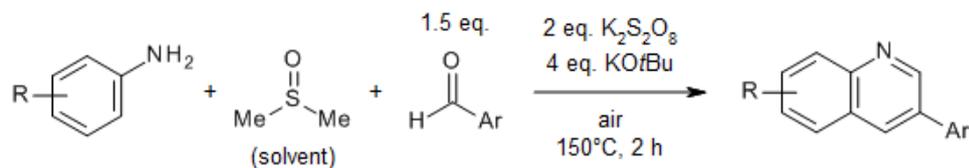
Après l'attaque nucléophile, il est essentiel qu'un intermédiaire stable se forme dans lequel la charge négative repose sur l'atome d'azote.

VI.2.3 Exemples de synthèse des dérivés quinoliénes

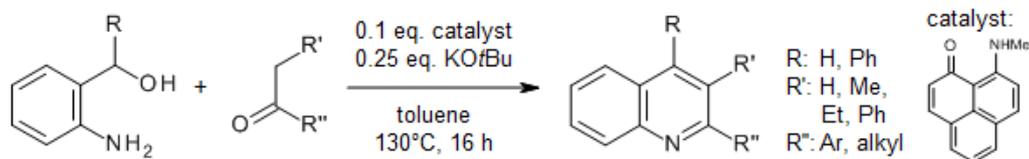
• Les dérivés alkyl-3-arylquinoliénes sont synthétisés par réaction de alkylaniline et de l'acide 3-aryl-2-aminopropanoïque en présence un système catalytique contenant (I_2 , HI et DMSO)



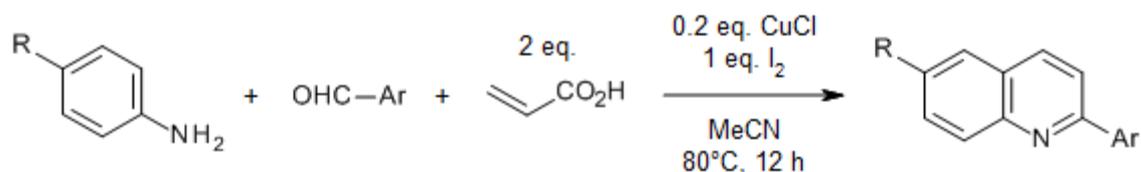
- Les dérivés alkyl-3-arylquinoléines sont aussi obtenus par la réaction de alkylaniline avec un arylaldéhyde en présence de DMSO comme solvant et réactif.



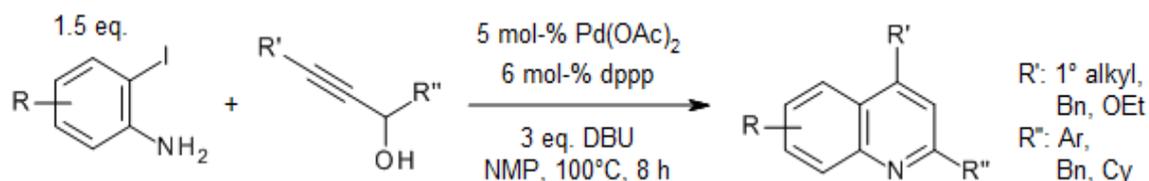
- La synthèse de quinoléines substituées a été réalisée par réaction des dérivés (2-aminophényl)alkylméthanol catalysée par une molécule à base de phénalényle. Une α -alkylation via une voie d'emprunt d'hydrogène pour les α -alkylations de cétones.



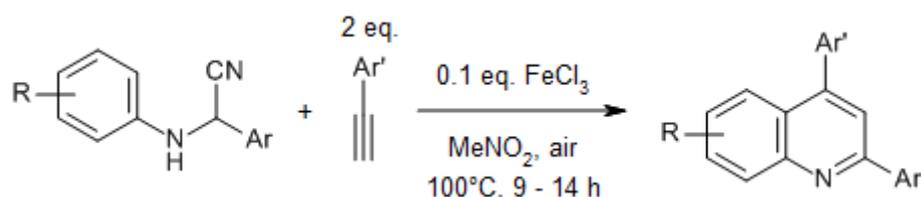
- Une cyclisation en cascade décarboxylative intermoléculaire efficace catalysée par le cuivre des arylaldéhydes, des anilines et de l'acide acrylique permet la synthèse directe de quinoléines 2-substituées. Cette méthode présente une chimio- et régiosélectivité prometteuse et tolère également une grande variété de substrats avec une excellente tolérance aux groupes fonctionnels, des rendements élevés, une voie de réaction radicalaire et des conditions de réaction aérobie.



- Une annulation catalysée par le palladium des o-iodo-anilines avec des alcools propargyliques fournit une large gamme de quinoléines 2,4-disubstituées dans des conditions douces. La réaction tolère divers groupes fonctionnels.



- La décyanation des α -(phénylamino)nitriles catalysée par FeCl_3 , suivie d'une cyclo-addition [4 + 2] avec des arylalcyne terminaux, fournit une large gamme de 2,4-diaryl quinoléines avec de bons rendements.



VI.3. Isoquinoléine

L'isoquinoléine, également connue sous le nom de 2-azanaphtalène, benzo[c]pyridine ou 2-benzanine, est un isomère structural de la quinoléine. Il a été isolé pour la première fois en 1885 à partir du goudron de houille.

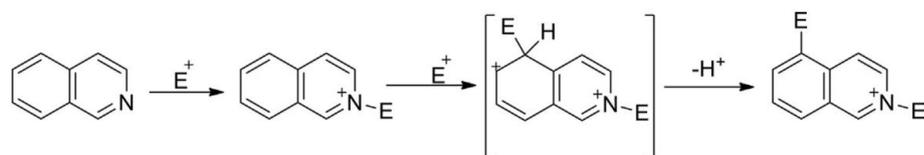
L'isoquinoléine est présent dans un grand nombre d'alcaloïdes comme la berbérine et la papavarine, et constitue également un modèle utile pour la chimie médicinale. La papavérine, un alcaloïde de l'opium, est utilisé comme un relaxant et un vasodilatateur. Les médicaments antihypertenseurs comme la débrisoquine, le quinalapril et le quinalapril contiennent tous un noyau isoquinoléine.

La quinisocaïne ou diméthisoquine est un anesthésique topique utilisé comme antiprurigineux.

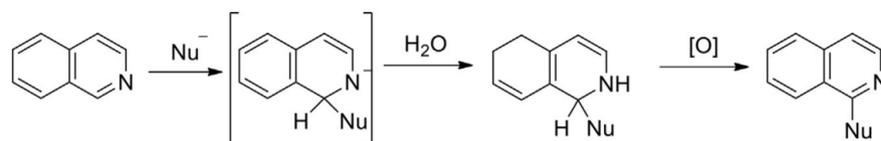
VI.3.1 Réactivité de isoquinoliène

En raison de la présence d'un doublet libre d'électrons sur l'azote, l'isoquinoléine est basique, réagit avec le proton ou l'espèce électrophile et produit des sels d'isoquinolium. La basicité augmente par les substituants donateurs d'électrons et diminue par les groupes électroattracteurs.

Puisque le doublet libre d'électrons sur l'azote de l'isoquinoléine n'est pas délocalisé dans le système aromatique π de la molécule, l'isoquinoléine est déficiente en électrons π et par conséquent la réaction de substitution électrophile se produit à un rythme plus lent que celle du naphthalène. Quand l'isoquinoléine réagit avec un électrophile, un intermédiaire se forme dans lequel l'électrophile est lié à l'azote, formant la pyridine anneau plus déficient en π ; en conséquence, une autre réaction de substitution électrophile a lieu sur le cycle benzénique à travers un intermédiaire de type Wheland doublement chargé à haute énergie produisant un produit principal substitué en position 5.

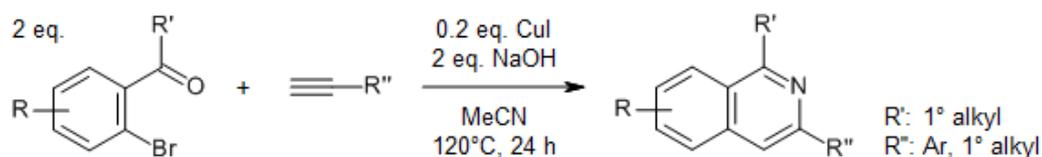


La substitution nucléophile par transfert d'hydrure par des réactifs nucléophiles forts tels que les réactifs de Grignard, les organolithiens, l'amidure de sodium, etc. donne un produit intermédiaire stable, qui peut être oxydé pour donner un produit de substitution.

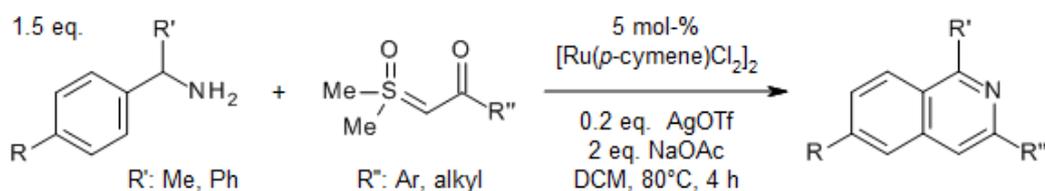


VI.3.2 Exemples de synthèse des dérivés isoquinoliènes

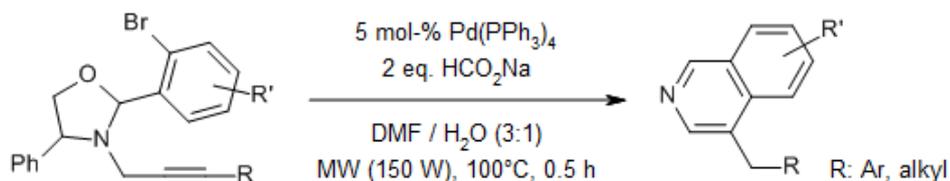
- Des réactions faciles, hautement sélective, catalysée par le cuivre (I) entre les dérivés 2-bromoaryl cétones et une alcynes terminaux en présence de l'acétonitrile CH_3CN produisent des dérivés isoquinoléines via une cyclisation à trois composants [3+2+1].



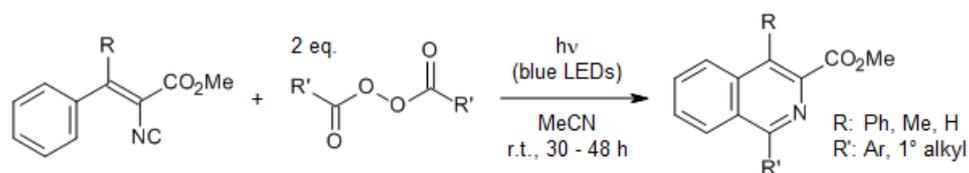
- Une réaction de benzylamines primaires avec des ylures de sulfoxonium, catalysée par Ru(II) fournit des isoquinoléines sans oxydant externe.



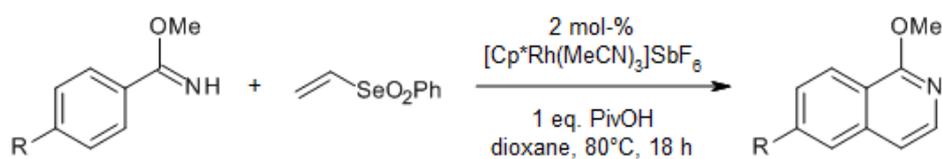
- Une réaction efficace catalysée par le palladium des N-propargyl oxazolidines fournit des isoquinoléines 4-substituées sous irradiation par micro-ondes via une cascade séquentielle de cyclisation réductrice/ouverture de cycle/aromatisation et des clivages de liaisons C-O et C-N du cycle oxazolidine.



La lumière visible facilite les synthèses d'isoquinoléines, de benzothiazoles et de quinazolines à partir d'isocyanures et de peroxydes d'acyle peu coûteux. Les isocyanures excités par le singulet décomposent les peroxydes d'acyle en radicaux aryle/alkyle. Ces derniers attaquent les isocyanures, produisant des radicaux imidoyloxy qui se cyclisent ensuite pour donner des produits hétéroarènes.



- La synthèse des dérivés isoquinoléines 3,4-nonsubstituées dans des conditions douces est réalisée par réaction d'une arylbenzimidate de méthyle avec la vinylsélénone catalysé par le Rhodium.

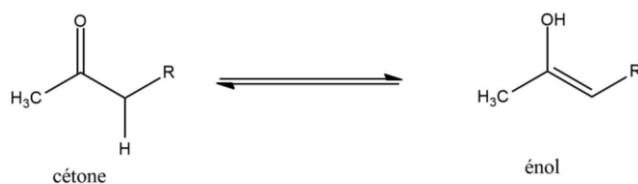
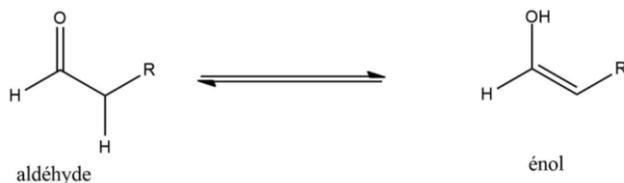
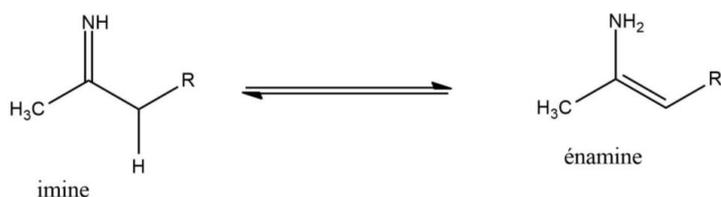


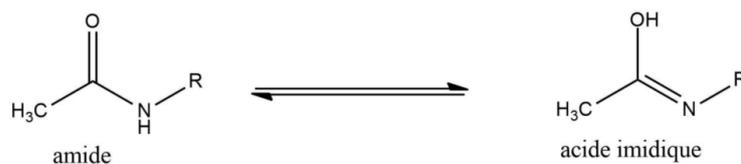
Chapitre VII

Equilibres Tautomériques

VII. Equilibres tautomériques**VII.1. Définition**

Les équilibres tautomériques sont des équilibres entre isomères ou le passage d'un isomère à l'autre se fait par migration ou transposition d'un atome d'hydrogène et en réarrangeant des liaisons simples et doubles dans le système. Ce phénomène est appelé **tautomérie**. Les formes en équilibre sont appelées **tautomères**. Les proportions des isomères dans le mélange en équilibre dépend du type du solvant et de la stabilité des isomères.

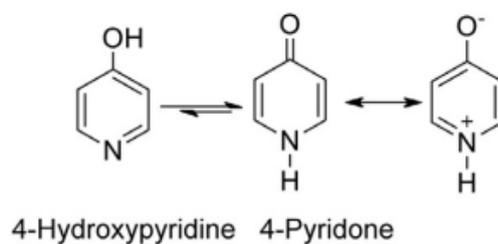
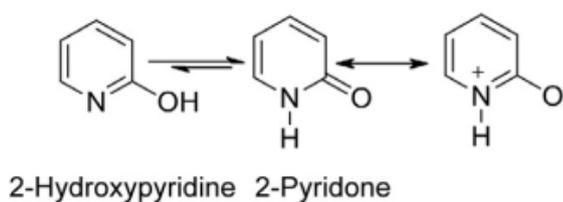
Exemples :**- Equilibre céto-énol****- Equilibre aldo-énol****- Equilibre imino-énamine****- Equilibre amido-imidique**



VII.2. Equilibres tautomériques des hétérocycles à 6 atomes

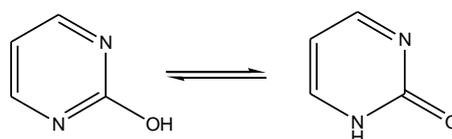
Les formes pyridones sont favorisées en phase solide ou en milieu polaire, alors que leurs dérivés hydroxylés sont le tautomère prédominant dans les solutions très diluées, en solvant apolaire ou en phase gazeuse.

Equilibres tautomériques des 2-hydroxy et 4-hydroxy pyridine

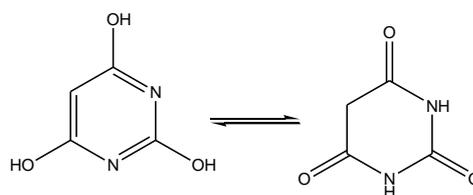


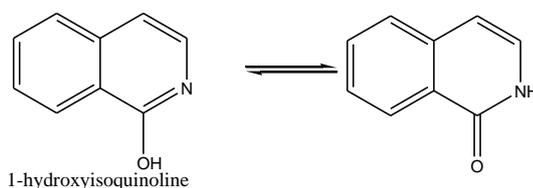
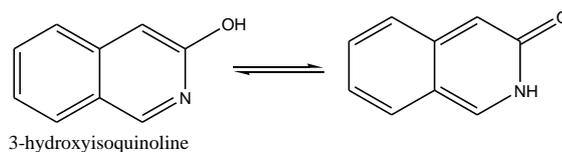
De même pour;

2-hydroxypyrimidine



1,2,3-trihydroxypyrimidine



L'hydroxybenzopyridines :**VII. 3 Facteurs influençant les équilibres tautomériques**

1. **Solvant** : Les solvants polaires stabilisent souvent la forme énolique, tandis que les solvants apolaires favorisent la forme céto.
2. **Température** : Une augmentation de température peut favoriser une forme spécifique en fonction de la stabilité thermique.
3. **Effets électroniques** : Les substituants électrodonneurs ou électroaccepteurs influencent la distribution électronique et, par conséquent, la stabilité des formes tautomériques.
4. **Effet de la structure de la molécule**

La présence de liaisons hydrogène intramoléculaires stabilise la forme énolique en formant un cycle stable.

5. **Effet du pH**

Le pH du milieu peut influencer l'équilibre en protonant ou déprotonant certains groupes fonctionnels, modifiant ainsi la stabilité des tautomères.

6. **Effet de la pression**

Dans certains cas, la pression peut influencer l'équilibre tautomérique en favorisant la forme ayant le plus petit volume moléculaire.

VII.4 Importance des équilibres tautomériques

1. Biochimie :

Les biomolécules présentent souvent des tautomères ayant des propriétés différentes, influençant leur interaction et leur fonctionnement biologique.

- Les bases azotées de l'ADN (adénine, guanine, cytosine, thymine) peuvent exister sous différentes formes tautomériques.
- Les formes tautomériques jouent un rôle dans les erreurs de réplication de l'ADN.

2. Synthèse organique et propriétés des matériaux

Les tautomères influencent la structure et les propriétés des polymères, des solvants et des additifs industriels.

- La compréhension des équilibres tautomériques est cruciale pour concevoir des réactions chimiques spécifiques.

3. Industrie pharmaceutique :

Les tautomères peuvent influencer les propriétés pharmacologiques des médicaments, comme leur absorption, leur distribution et leur affinité pour des récepteurs biologiques.

- Les propriétés biologiques des composés tautomériques varient en fonction de leur forme.

4. En catalyse chimique

Les mécanismes réactionnels sont souvent influencés par les équilibres tautomériques des réactifs ou des intermédiaires.

• Exemple : Catalyse acide-base

- La tautomérie céto-énolique est exploitée dans des réactions catalysées par des acides ou des bases, comme l'aldolisation et la condensation de Claisen.

5. En spectroscopie

La spectroscopie IR, RMN et UV-visible permet d'étudier les équilibres tautomériques, fournissant des informations sur les structures moléculaires et leurs environnements.

- Exemple : Étude de l'acide malonique

La spectroscopie RMN permet de distinguer les tautomères énoliques et cétoniques en fonction des déplacements chimiques des protons et des carbones impliqués.

6. En environnement

Certains polluants organiques présentent des équilibres tautomériques qui influencent leur toxicité et leur dégradation dans l'environnement.

- Exemple : Tautomérie des nitrophénols
 - Les formes tautomériques des nitrophénols influencent leur réactivité et leur biodisponibilité dans les sols et les eaux.

7. En cosmétique

Les produits cosmétiques contenant des composés aromatiques ou phénoliques exploitent les équilibres tautomériques pour stabiliser les formulations et augmenter leur durée de vie.

- Exemple : Antioxydants
 - La tautomérie des polyphénols améliore leur capacité à neutraliser les radicaux libres, augmentant ainsi leur efficacité comme agents antioxydants.

Références

- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis* Springer, 5th Edition, **2007**. ISBN: 978-0387683546
- Joule, J. A., & Mills, K. *Heterocyclic Chemistry* 5th Edition, Wiley, **2010**. ISBN: 978-1405133005
- Milcent, René. *Chimie organique hétérocyclique*. EDP sciences, **2003**.
- Hidalgo-Carrillo, Jesús, Alberto Marinas, and Francisco J. Urbano. "Chemistry of furfural and furanic derivatives." *Furfural: an entry point of lignocellulose in biorefineries to produce renewable chemicals, polymers, and biofuels*. **2018**. 1-30.
- Katritzky, Alan R., et al. *Handbook of heterocyclic chemistry*. Elsevier, **2010**.
- Gupta, Radha R., Mahendra Kumar, and Vandana Gupta. *Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-Membered Heterocycles*. Springer Science & Business Media, **2013**.
- J.-T. Ma, T. Chen, B.-C. Tang, X.-L. Chen, Z.-C. Yu, Y. Zhou, S.-Y. Zhuang, Y.-D. Wu, J.-C. Xiang, , *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 3714-3723.
- T. Yang, H. Li, Z. Nie, M.-d. Su, W.-p. Luo, Q. Liu, C.-C. Guo, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 2797-2808.
- Banik, P. Datta, S. K. Mandal, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 1305-1309.
- R. Chatterjee, M. Pothireddy, R. Dandela, *Synlett*, **2023**, *34*, 1058-1062.
- Z. Zhang, J.-T. Deng, J.-Y. Feng, J.-Y. Liang, X.-T. Xu, J.-B. Peng, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 12054-12063.
- S. Sathyendran, K. Muthu, K. Govindan, N.-Q. Chen, W.-Y. Lin, G. C. Senadi, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 4086-4091.
- L. Su, S. Xie, J. Dong, F. Liu, S.-F. Yin, Y. Zhou, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 5994-5999.
- Y. N. Aher, A. B. Pawar, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 12608-12621.
- X. Xu, H. Feng, E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 6578-6582
- N. Yadav, S. R. Bhatta, J. N. Moorthy, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 5431-5439.
- Inami, Y. Nishii, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 3206-3209.