

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mohamed Seddik Benyahia – Jijel**  
**Faculté des Sciences Exactes et Informatique**  
**Département de Chimie**



*Cours et Travaux Dirigés*

# ***Introduction à la chimie des hétérocycles***

Niveau : Licence 3 Chimie Organique

Enseignant : Dr Mohamed Zakaria STITI

Année universitaire 2025-2026

# Table de Matière

<b>Chapitre I : Définition des hétérocycles et classification</b>	<b>4</b>
I.1. Introduction	5
I.2. Définitions	6
I.2.1. Hétéroatome	6
I.2.2. Composé cyclique	7
I.2.3. Hétérocycle	7
I.3. Classification des composés hétérocycliques	7
I.3.1. Selon la taille du cycle	7
I.3.2. Selon la nature de l'hétéroatome	7
I.3.3. Selon l'aromaticité	8
I.3.4. Selon le degré d'insaturation	8
I.3.5. Selon la fusion avec d'autres cycles	9
<b>Chapitre II : Nomenclature des hétérocycles monocycliques et polycycliques (N, O, S)</b>	<b>10</b>
II.1. Nomenclature des hétérocycles (générale)	11
II.1.1. Nomenclature triviale	11
II.1.2. Nomenclature de Hantzsch-Widman	12
II.1.3. Nomenclature de remplacement (« nomenclature a »)	14
II.2. Nomenclature des hétérocycles monocycliques	15
II.2.1. Monocycles à un hétéroatome	15
II.2.2. Monocycles comportant plusieurs hétéro-atomes	16
II.3. Nomenclature des hétérocycles bicycliques	16
II.3.1. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique	17
II.3.2. Système bicyclique : plusieurs hétérocycles accolés	18
II.4. Test de sortie	19
<b>Chapitre III : Réactivité générale des hétérocycles (N, O, S)</b>	<b>21</b>

III.1. Introduction	22
III.2. Stabilité des cycles	22
III.3. Aromaticité des hétérocycles	23
III.4. Propriétés acido-basiques des hétérocycles	24
III.5. Réactivité des hétérocycles à oxygène, azote et soufre	25
<b>Chapitre IV : Méthodes de synthèse et réactivité des hétérocycles à trois et quatre chaînons</b>	<b>28</b>
IV.1. Introduction	29
IV.2. Méthodes de synthèse des hétérocycles à trois chaînons	29
IV.2.1. Synthèse des oxiranes	29
IV.2.1.1. Synthèse de l'oxirane selon Wurtz	30
IV.2.1.2. Synthèse de l'oxirane par la réaction de Darzens	30
IV.2.1.3. Synthèse des oxiranes par oxydation des alcènes (époxydation)	31
IV.2.1.4. Synthèse de l'oxirane par décomposition du carbonate d'éthylène	31
IV.2.1.5. Synthèse industrielle de l'oxirane	31
IV.2.2. Synthèse des aziridines	31
IV.2.2.1. Cyclisation intramoléculaire : méthode de Gabriel	32
IV.2.2.2. Synthèse des aziridines à partir des énonnes	33
IV.2.2.3. Synthèse des aziridines à partir des imines	33
IV.2.2.4. Synthèse des aziridines à partir des oxirane	33
IV.2.3. Synthèse des thiiranes (épisulfures)	33
IV.2.3.1. Cyclisation de divers thiols $\beta$ -substitués	34
IV.2.3.2. Conversions cycliques des oxiranes	34
IV.3. Réactivité chimique des cycles à trois chaînons	35
IV.3.1. Réactions avec les électrophiles et les nucléophiles	35
IV.3.2. Oxydation	38
IV.3.3. Réduction	39

IV.4. Méthodes de synthèse des hétérocycles à quatre chaînons	39
IV.4.1. Synthèse des oxétanes	39
IV.4.2. Synthèse des azétidines	40
IV.4.3. Synthèse des thiétanes	41
IV.5. Réactivité chimique des cycles à quatre chaînons	41
<b>Chapitre V : Méthodes de synthèse et réactivité des hétérocycles à cinq et six chaînons</b>	<b>44</b>
<b>Partie A : Les hétérocycles à cinq chaînons – Pyrrole, Furane et Thiophène</b>	<b>45</b>
V.1. Introduction	45
V.2. Méthodes de synthèse des hétérocycles à cinq chaînons	46
V.2.1. Synthèses communes	46
V.2.1.1. À partir d' $\alpha$ -dicétones	46
V.2.1.2. À partir de 1,4-dicétones (Synthèse de Paal–Knorr)	46
V.2.2. Synthèses spécifiques	47
V.2.2.1. Méthodes de synthèse spécifiques du furane	47
V.2.2.1.1. À partir de composés carbonylés $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ , $\beta$ -insaturés	47
V.2.2.1.2. À partir de cétones $\alpha$ -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés	47
V.2.2.2. Méthodes de synthèse spécifiques du thiophène	48
V.2.2.2.1. À partir des hydrocarbures	48
V.2.2.2.2. À partir des thiols $\alpha$ -cétoniques	48
V.2.2.2.3. À partir des cétones cycliques	49
V.2.2.3. Méthodes de synthèse spécifiques du pyrrole	49
V.2.2.3.1. À partir d' $\alpha$ -halogénocétones et $\beta$ -cétoster (Synthèse de Hantzsch)	49
V.2.2.3.2. À partir des ylures de nitrile	50
V.2.2.3.3. À partir des $\alpha$ -aminocétones (Synthèse de Knorr)	51
V.3. Réactivité chimique du pyrrole, du furane et du thiophène	51
V.3.1. Caractère aromatique et mésomérie du pyrrole, du furane et du thiophène	51

V.3.2. Addition électrophile sur le pyrrole	52
V.3.3. Substitutions électrophiles aromatiques	52
V.3.4. Acétylation	54
V.3.5. Formylation	55
V.3.6. Réaction en milieu acide et polymérisation	56
V.3.7. Les réactifs nucléophiles	56
V.3.8. Réaction de Diels–Alder	57
V.3.9. Réduction	58
V.3.10. Oxydation	59
V.3.11. Ouverture du cycle	60
V.3.12. Réaction avec les dérivés organométalliques	60
<b>Partie B : Les hétérocycles à six chaînons – Pyridine</b>	<b>61</b>
V.4. Introduction	62
V.4.1. Méthode de synthèse des noyaux pyridiniques	62
V.4.1.1. Synthèse de la pyridine à partir de composés 1,5-dicarbonyles	62
V.4.1.2. À partir de composés 1,3-dicarbonyles	63
V.4.1.3. Synthèse classique de Hantzsch	63
V.5. Réactivité chimique de la pyridine	65
V.5.1. Caractère aromatique et mésomérie de la pyridine	65
V.5.2. Réactivité de la pyridine liée à l'azote	66
V.5.2.1. Basicité	66
V.5.2.2. Acylation de l'azote	66
V.5.2.3. Formation de N-oxyde	66
V.5.3. Réactivité de la pyridine liée au noyau	67
V.5.3.1. Nitration	67
V.5.3.2. Sulfonation	67

V.5.3.3. Alkylation et arylation	67
V.5.3.4. Halogénéation	68
V.5.3.5. Action de nucléophile	68
V.5.3.6. Réduction	69
V.5.3.7. Oxydation	69
<b>Travaux dirigés (TD)</b>	<b>70</b>
TD 1	71
TD 2	72
TD 3	74
TD 4	77
TD 5 (exposé)	78
<b>Références</b>	<b>79</b>



### *Présentation de l'auteur*

---

Dr. Mohamed Zakaria Stiti, docteur en chimie organique, est enseignant-chercheur à l'Université de Jijel, où il a obtenu son doctorat en 2020. Ses travaux de recherche portent sur la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques et l'évaluation de leurs activités biologiques. Il s'intéresse également à la préparation et à l'utilisation de catalyseurs naturels et synthétiques dans la conception de molécules organiques à visée thérapeutique.

À travers ce polycopié, il souhaite offrir aux étudiants en sciences chimiques une compréhension claire, structurée et appliquée de la chimie des hétérocycles.



## *Préface*

---

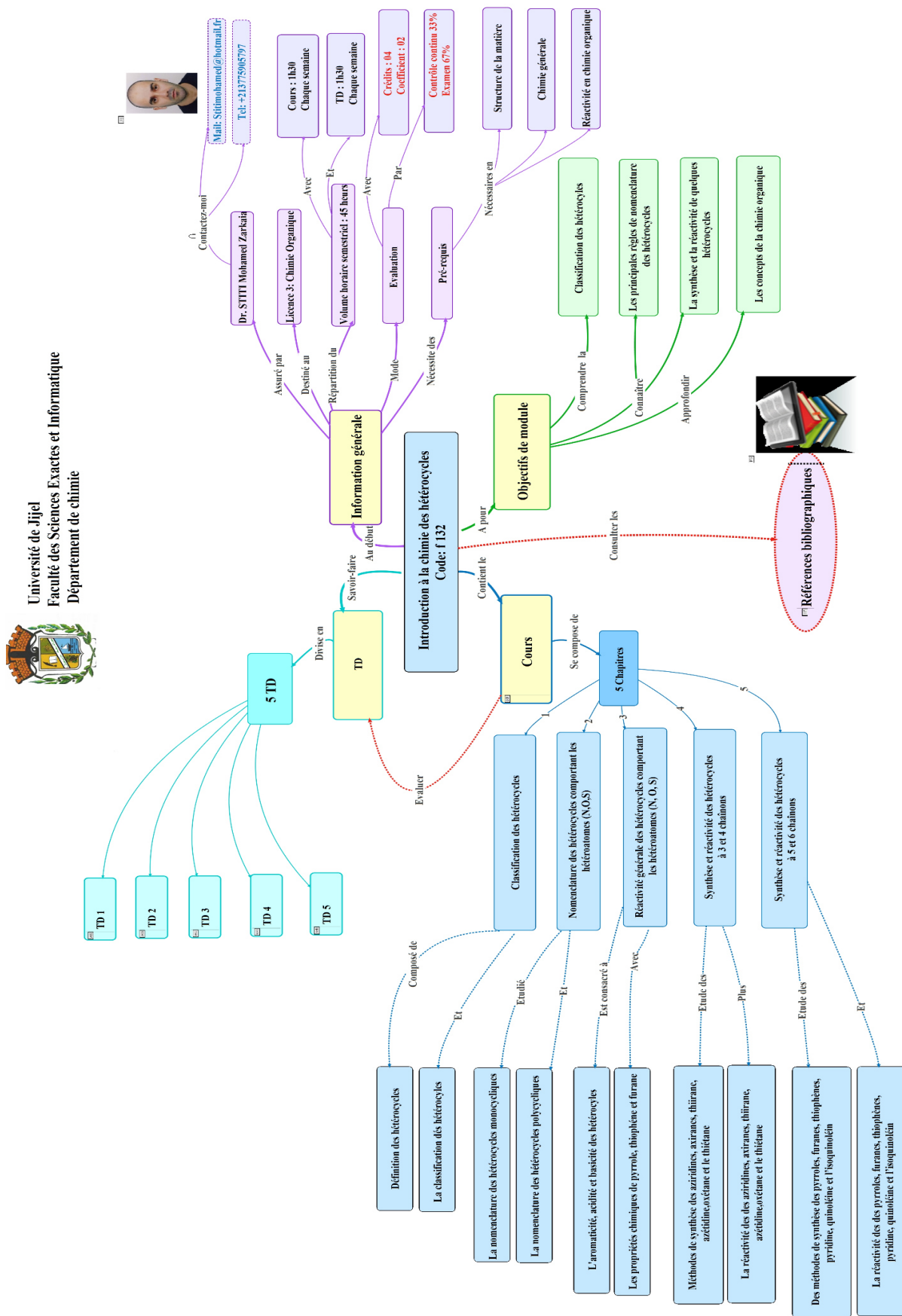
La chimie des hétérocycles constitue un domaine fondamental de la chimie organique moderne en raison de son importance majeure dans de nombreux champs scientifiques, industriels et pharmaceutiques. En effet, un grand nombre de composés naturels ou synthétiques — tels que les alcaloïdes, les vitamines, les antibiotiques ou encore les colorants — possèdent une ou plusieurs cycles renfermant des hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. Ces structures jouent un rôle essentiel dans le développement de produits pharmaceutiques et biologiques, rendant l'étude des hétérocycles indispensable à tout étudiant en chimie pharmaceutique, en chimie organique ou en médecine.

Ce cours, destiné aux étudiants de Licence 3 en Chimie Organique, propose une introduction complète et structurée à l'étude de la structure, de la nomenclature, de la réactivité et des méthodes de synthèse des composés hétérocycliques. Il débute par la définition et la classification de ces composés, avant d'aborder leur nomenclature selon la nature des hétéroatomes les plus courants (N, O, S). L'étude s'attarde ensuite sur leurs propriétés structurales — aromaticité, acidité, basicité et réactivité — à travers des exemples typiques tels que le pyrrole, le furane et le thiophène. La dernière partie du cours est consacrée aux méthodes de synthèse et à la réactivité des hétérocycles à trois, quatre, cinq et six chaînons, notamment ceux contenant l'azote, l'oxygène ou le soufre.

Ce polycopié vise à offrir aux étudiants une compréhension claire et méthodique de la chimie des hétérocycles, à travers une présentation simplifiée alliant rigueur scientifique et clarté pédagogique. Il regroupe également les notions fondamentales qu'il est essentiel de maîtriser avant d'aborder les cycles d'études supérieurs en chimie organique Master et Doctorat où la compréhension approfondie de la réactivité et des méthodes de synthèse des hétérocycles devient incontournable.

Ce support constitue ainsi une référence pédagogique à la fois théorique et pratique, destinée à accompagner les étudiants dans leurs apprentissages, leurs travaux dirigés et leurs examens, tout en élargissant leur vision du rôle central des hétérocycles dans la chimie pharmaceutique et biologique moderne.

# Carte conceptuelle-Introduction à la chimie des hétérocycles



## Chapitre I : Classification des hétérocycles

© Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, l'étudiant devra être capable de :

1. Comprendre les concepts fondamentaux de la chimie des hétérocycles.
2. Identifier et classer les principales familles d'hétérocycles.
3. Reconnaître et décrire quelques hétérocycles importants utilisés en synthèse organique.



## I.1. Introduction

Les composés hétérocycliques représentent une classe essentielle de composés organiques cycliques caractérisés par la présence d'au moins un **hétéroatome**. C'est-à-dire un atome différent du carbone dans leur cycle. Les hétéroatomes les plus couramment rencontrés sont l'**azote (N)**, l'**oxygène (O)** et le **soufre (S)**. Cette diversité structurale confère aux hétérocycles des propriétés chimiques et biologiques variées, leur permettant de jouer un rôle fondamental dans de nombreux systèmes naturels et synthétiques.

Les composés hétérocycliques sont présents dans la nature et peuvent également être synthétisés en laboratoire. On les retrouve dans de nombreuses molécules biologiques essentielles telles que les **protéines**, les **enzymes**, les **acides nucléiques**, mais également dans des **alcaloïdes**, des **colorants naturels** et divers **médicaments**.

☞ Exemples : Composés hétérocycliques naturels et synthétiques :

### ❖ Protéines

Les acides aminés comme la proline et l'histidine contiennent des cycles hétérocycliques.

- La **proline** contient un cycle pyrrolidine (azote à 5 chaînons).
- L'**histidine** contient un noyau **imidazole** (deux atomes d'azote).

### ❖ Enzymes

Les enzymes sont composées de protéines, donc leurs acides aminés peuvent contenir des hétérocycles.

- **FAD (flavine adénine dinucléotide)** : contient un noyau isoalloxazine (azote et oxygène).

### ❖ Acides nucléiques (ADN/ARN)

- **Purines** : adénine et guanine (double cycle avec azote).
- **Pyrimidines** : cytosine, thymine, uracile (cycle à 6 chaînons avec azote).

### ❖ Alcaloïdes

Sont des molécules naturelles riches en azote, souvent hétérocycliques.

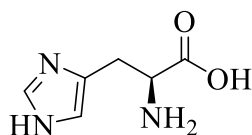
- **Nicotine** (pyridine + pyrrolidine).
- **Caféine** (noyau purine : azote dans deux cycles).

### ❖ Colorants naturels

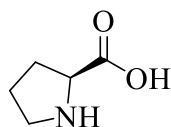
- **Indigo** : utilisé comme colorant bleu, contient deux noyaux **indole**.

## ❖ Médicaments

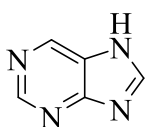
- **Pénicilline** : contient un noyau  **$\beta$ -lactame** (cycle à 4 atomes avec azote).
- **Diazépam (Valium)** : noyau **benzodiazépine** (deux azotes dans un cycle à 7 chaînons).
- **Néfédipine** : contient un noyau **1,4-dihydropuridine (6 atomes)**



Histidine



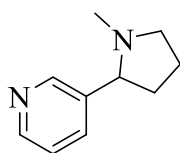
Proline



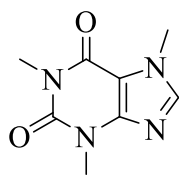
Purine



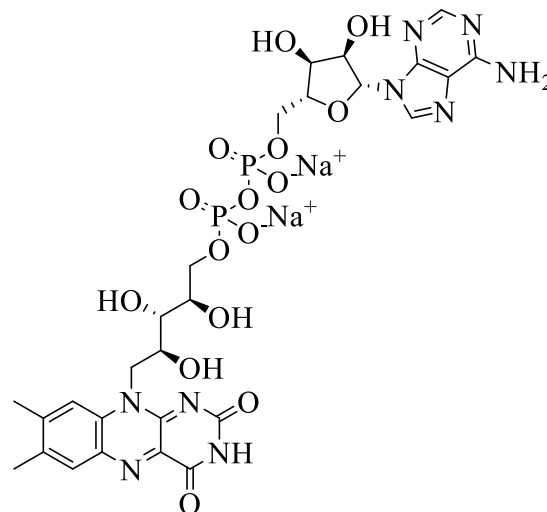
Pyrimidine



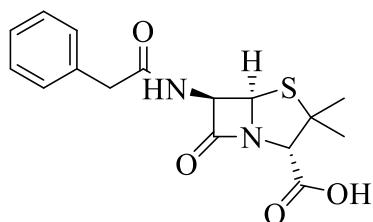
Nicotine



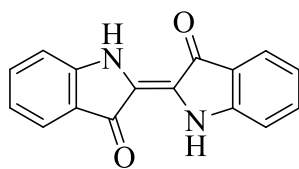
Cafféine



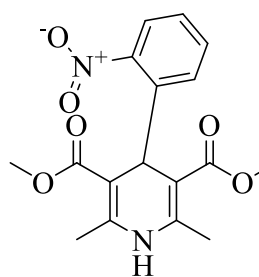
FAD (flavine adénine dinucléotide)



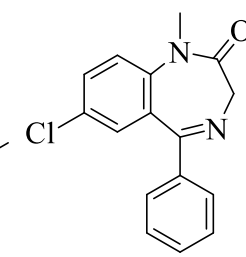
Pénicilline



Indigo



Nifédipine



Diazépam (Valium)

### *Des composés hétérocycliques*

## I.2. Définitions

### I.2.1. Hétéroatome

Un hétéroatome (ou **hétéroélément**) est un atome présent dans une molécule organique qui possède au moins un doublet électronique libre, mais qui n'est ni du carbone (C), ni de l'hydrogène (H), et qui est généralement non métallique. Les hétéroatomes les plus fréquents dans les composés organiques sont l'oxygène (O), l'azote (N), le soufre (S).

### I.2.2. Composé cyclique

En chimie organique, un **composé cyclique** est une molécule dans laquelle au moins une série d'atomes (souvent des atomes de carbone) est liée de façon successive par des liaisons covalentes, formant ainsi une structure en anneau ou cycle.

### I.2.3. Hétérocycle

Un **hétérocycle** est un composé organique **cyclique** dont le cycle est formé principalement d'atomes de carbone, mais contient au moins un hétéroatome (N, O ou S) intégré dans le cycle.

## I.3. Classification des composés hétérocycliques

La classification des hétérocycles peut se faire selon plusieurs critères :

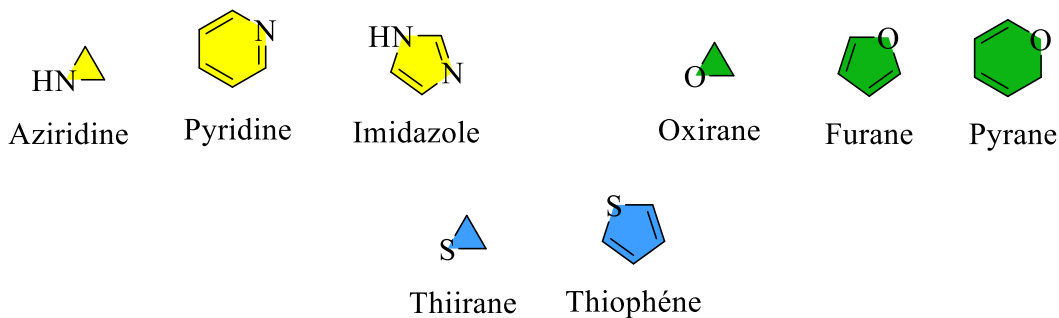
### I.3.1. Selon la taille du cycle

Type de cycle	Nombre d'atomes dans le cycle	Exemples
Cycles 3 atomes	3 atomes	Aziridine
Cycles à 4 atomes	4 atomes	Oxétane
Cycles à 5 atomes	5 atomes	Pyrrole, furane, thiophène
Cycles à 6 atomes	6 atomes	Pyridine, pipéridine, pyrane

Les hétérocycles à 5 ou 6 chaînons sont les plus répandus, car ils présentent une stabilité thermodynamique et électronique élevée.

### I.3.2. Selon la nature de l'hétéroatome

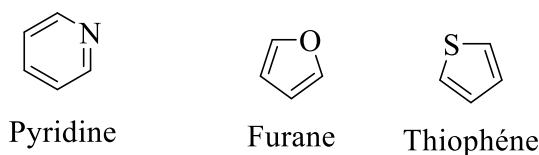
Les hétérocycles peuvent être classés selon la nature de l'hétéroatome présent dans le cycle. Par exemple, les hétérocycles azotés comme l'aziridine, la pyridine ou l'imidazole contiennent de l'azote. Les hétérocycles oxygénés, tels que l'oxirane, le furane, et le pyrane, contiennent de l'oxygène. On trouve aussi des hétérocycles soufrés comme le thiophène, qui contiennent du soufre.



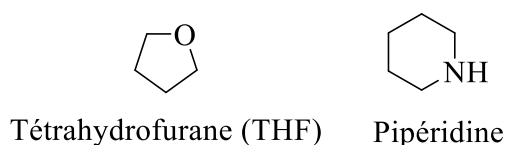
### I.3.3. Selon l'aromaticité

Les hétérocycles se divisent en deux grandes catégories :

- **Hétérocycles aromatiques** (chapitre 3)



- **Hétérocycles non aromatiques**



L'aromaticité confère aux hétérocycles une stabilité chimique et leur donne souvent des propriétés bioactives ou fonctionnelles dans les domaines pharmaceutique et biologique.

### I.3.4. Selon le degré d'insaturation

Selon le degré d'insaturation, on peut classer les hétérocycles en trois grandes catégories.

Tout d'abord, les **hétérocycles saturés**, qui ne possèdent que des liaisons simples dans le cycle. Ces composés sont généralement plus flexibles que leurs homologues insaturés. Parmi eux, on peut citer le tétrahydrofurane (THF) ou la pipéridine. Ensuite, on trouve les hétérocycles insaturés (**hétérocycles partiellement saturés**), qui comportent une ou plusieurs doubles liaisons, mais ne présentent pas de caractère aromatique (absence de délocalisation électronique complète) (3,6-dihydro-2*H*-pyrane). Un exemple courant est la dihydropyridine. Enfin, les hétérocycles **insaturés** (aromatique) sont des cycles hautement stabilisés par la délocalisation des électrons  $\pi$ . Ils respectent la règle de Hückel ( $4n + 2$

électrons  $\pi$ ) et sont très fréquents dans la nature et en chimie médicinale. (Pyridine, pyrrole, furane, thiophène).



THF



Pipéridine

3,6-dihydro-2*H*-pyrane

Pyridine



Thiophène



pyrrole

### I.3.5. Selon la fusion avec d'autres cycles

Les composés hétérocycliques fusionnés (ou condensés) sont formés par la fusion de deux cycles ou plus, dont au moins un est hétérocyclique. Ces cycles peuvent être entièrement hétérocycliques, ou bien une combinaison de cycles carbocycliques (constitués uniquement de carbone) et de cycles hétérocycliques (contenant au moins un hétéroatome, comme N, O ou S).

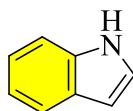
#### ➤ Exemples

**Indole** → noyau benzène fusionné avec un pyrrole

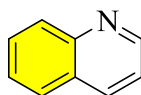
**Quinoléine** → noyau benzène fusionné avec une pyridine

**Pyrido[4,3-*d*] pyrimidine** → une pyridine fusionnée avec un noyau pyrimidine.

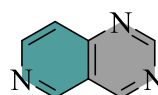
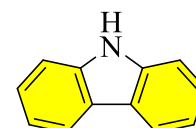
**Carbazole** → deux noyaux benzéniques fusionnés avec un cycle pyrrole



Indole



Quinoléine

Pyrido[4,3-*d*]pyrimidine

Carbazole

## Chapitre II : Nomenclature des hétérocycles comportant les hétéroatomes (N, O, S)

### © Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, l'étudiant devra être capable de :

1. Comprendre et appliquer les règles générales de nomenclature IUPAC aux hétérocycles.
2. Nommer correctement les hétérocycles monocycliques contenant N, O ou S (ex. pyridine, furane, thiophène, pyrrole...).
3. Nommer les hétérocycles polycycliques (ex. quinoléine, isoquinoléine, indole...).
4. Reconnaître les correspondances entre noms triviaux et noms systématiques (ex. furane vs oxole).
5. Établir la structure d'un hétérocycle à partir de son nom, et inversement donner le nom à partir de la structure.
6. Différencier les règles de nomenclature entre cycles monocycliques et polycycliques.



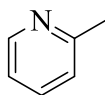
## II.1. Nomenclature des hétérocycles

La nomenclature des hétérocycles présente différentes classifications. Les hétéroatomes les plus couramment rencontrés (N, O, et S) sont regroupés en trois grandes catégories. Par ailleurs, on distingue les hétérocycles monocycliques, constitués d'un seul cycle, et les hétérocycles polycycliques, formés de plusieurs cycles fusionnés ou liés entre eux.

### II.1.1. La nomenclature triviale

Au début de la chimie organique, les noms des composés hétérocycliques étaient donnés en fonction de leur occurrence naturelle, de leur première préparation, de certaines propriétés chimiques ou encore de leurs sources d'obtention.

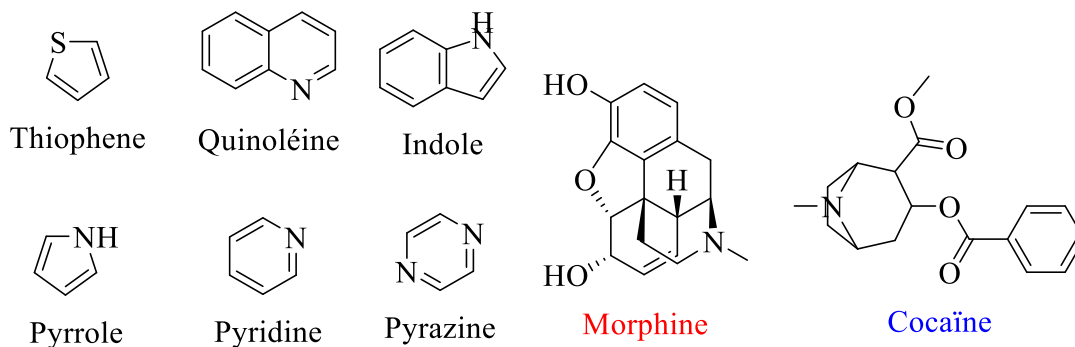
La **picoline** : ce composé est extrait du goudron de houille. Son nom provient du mot latin *pictus*, qui signifie "peint".



Picoline

Avant la mise en place des règles officielles de nomenclature par l'IUPAC, un grand nombre de composés hétérocycliques avaient déjà été isolés et étudiés. Ces composés furent généralement désignés par des noms dits triviaux, attribués en fonction de leur mode de découverte, de leurs propriétés ou de leur origine naturelle. On retrouve ainsi, parmi les structures nommées de cette manière, le pyrrole, la pyridine, la pyrazine, le thiophène, l'oxazole, la quinoléine, l'indole et l'indazole, ainsi que plusieurs produits naturels d'importance majeure tels que la morphine et la cocaïne.

#### ➤ Exemples



*Nomenclature triviale de quelques hétérocycles*

## II.1.2. Nomenclature de Hantzsch-Widman

Le système recommandé par l'IUPAC pour la nomenclature des composés hétérocycliques est le système de Hantzsch-Widman. Les règles de ce système s'appliquent aux hétérocycles dont le cycle est constitué de trois à dix atomes. La nomenclature de Hantzsch-Widman spécifie la nature, la position et le nombre d'hétéroatomes, ainsi que la taille et le degré de saturation du cycle.

### Préfixe-Racine-Suffixe

La nomenclature d'un hétérocycle se fonde sur trois considérations majeures :

**Un préfixe** : indique la nature des hétéroatomes (Un préfixe est attribué à chaque hétéroatome)

**Une racine** : précise la taille du cycle, c'est-à-dire le nombre de chaînons (de 3 à 10).

**Un suffixe** : exprime le degré d'insaturation ainsi que la présence ou l'absence d'atomes d'azote.

Les différents **préfixes** attribués aux hétéroatomes, ainsi que leur ordre de présence dans la nomenclature de Hantzsch-Widman, sont résumés dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Préfixes des hétéroatomes dans la nomenclature de Hantzsch-Widman

Hétéroatome	Préfixe	Hétéroatome	Préfixe
Oxygène (O)	oxa	Bismuth (Bi)	bisma
Soufre (S)	thia	Silicium (Si)	sila
Sélénium (Se)	séléna	Plomb (Pb)	plomba
Azote (N)	aza	Bore (B)	bora
Phosphore (P)	phospha	Mercure (Hg)	mercure

La **racine** d'un hétérocycle indique le nombre de chaînons qui composent le cycle. Elle sert de base pour construire le nom complet du cycle (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Racines des cycles selon le nombre de chaînons dans les hétérocycles

Nombre de chaînons	3	4	5	6	7	8	9	10
Racine	ir	et	ol	in	ép	oc	on	éc

Le **suffixe** est utilisé pour indiquer le degré d'insaturation du cycle. Pour chaque taille de cycle, il existe deux suffixes possibles : un pour les composés insaturés et un pour les composés saturés (Tableau 3).

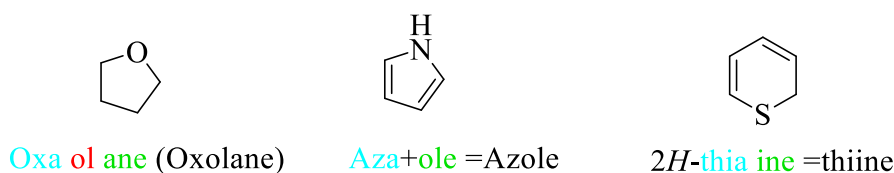
**Tableau 3** : Racines et suffixes des hétérocycles selon la taille du cycle, le degré d'insaturation et l'hétéroatome

Taille du cycle	Insaturé		Sature	
	Sans azote	Avec azote	Sans azote	Avec azote
3	irène	irine	irane	iridine
4	ète	éte	étane	étidine
5	ole	ole	olane	olidine
6 (O, S, Se, Te, Bi, Hg)	ine	ine	ane	ane
6 (N, Si, Ge, Sn, Pb)	ine	ine	inane	inane
7	épine	épine	épane	épane
8	ocine	ocine	ocane	ocane
9	onine	onine	onane	onane
10	écine	écine	écane	écane

#### Remarque :

- Pour un cycle comportant un atome d'azote et une double liaison (=)
  - Pour **4 chaînons**, le suffixe est **-étine (azétine)**
  - Pour **5 chaînons**, le suffixe est **-oline (pyrroline)**.
- Les préfixes H-, dihydro-, trihydro- et perhydro- indiquent le degré de saturation d'un cycle hétéroatomique :
  - **H-** : ajout d'un seul atome d'hydrogène.
  - **dihydro-** : deux atomes d'hydrogène.
  - **trihydro-** : trois atomes d'hydrogène.
  - **perhydro-** : saturation totale du cycle.

## ➔ Exemples



## 💡 Fondamental

### Règles de nomenclature systématique des hétérocycles selon Hantzsch

1. La numérotation du cycle commence à partir de l'hétéroatome.
2. Si plusieurs hétéroatomes différents sont présents dans un composé hétérocyclique, les préfixes sont listés dans l'ordre : O > S > Se > N > P > Si, etc.
3. Si un cycle contient deux hétéroatomes de même nature mais avec des indices d'insaturation différents, l'hétéroatome saturé reçoit l'indice le plus bas.
4. Les préfixes di-, tri- et tétra(hydro-) sont utilisés pour indiquer 2, 3 ou 4 atomes saturés, précédés du numéro correspondant à la position des atomes saturés.
5. Un *H* en italique est utilisé pour indiquer la position de l'atome lié à l'hydrogène.
6. Lorsque le monocycle contient plusieurs hétéroatomes identiques, ils sont désignés par un préfixe numérique tel que di-, tri-, etc.

### Résumé

✓ **O > S > Se > N > P > Si**

**Préfixe-Racine-Suffixe**

Hétéroatome(s)	Préfixe(s)	Racine
O	Oxa	3 → ir
S	Thia	4 → ét
N	Aza	5 → ol
O, N	Oxaza (ou oxaaza)	6 → in
O, N, S	Oxathiaza	7 → ép

Cycle saturé	Cycle insaturé
ane	ine
Sauf	Cycle 4,5,6 e
(Cycle 3,4,5 avec un azote)	3 non azoté éne
idine	

### II.1.3. Nomenclature de remplacement ou « nomenclature a »

La nomenclature de remplacement est aussi appelée **nomenclature « a »** car tous les préfixes utilisés se terminent par la lettre « a ». Dans ce type de nomenclature, le nom de l'hétérocycle est basé sur celui

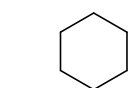
du cycle carboné équivalent. On ajoute un **préfixe** pour indiquer la **position** et le **type d'hétéroatome** (par exemple : *oxa* pour l'oxygène, *thia* pour le soufre, *aza* pour l'azote, etc.).

Comme tous les préfixes du tableau 1 se terminent par « a », ce système est souvent appelé **nomenclature « a »**.

- L'hétéroatome doit toujours recevoir le numéro le plus bas possible.
- Cette nomenclature s'applique aux cycles simples (monocycliques) comme aux cycles fusionnés.

### ➔ Exemples

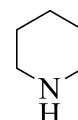
-Nomenclature de remplacement de quelques hétérocycles.



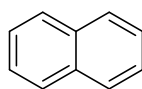
Cyclohexane



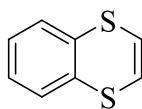
Thiacyclohexane



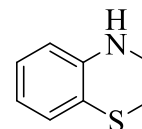
Oxacyclohexane



Naphthalene



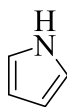
1,4-dithianaphthalene



1,4-thiazanaphthalene



Cyclopentadiene



Azacyclopentadiene

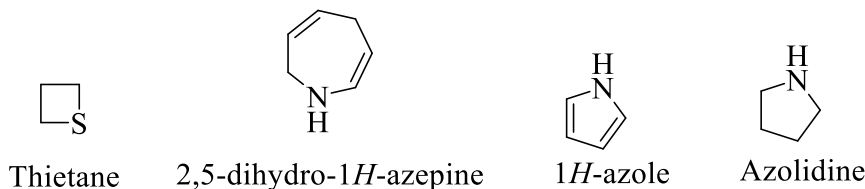
## II.2. Nomenclature des hétérocycles monocycliques

### II.2.1. Monocycles à un hétéro-atome

La nomenclature de ce type de cycles respecte les règles standards des hétérocycles, en utilisant le suffixe indiqué dans le Tableau 2

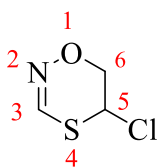
Pour les monocycles saturés, on utilise les suffixes appropriés du Tableau 2. Dans le cas des monocycles partiellement saturés, le nom est formé à partir du suffixe du cycle insaturé, auquel on ajoute les préfixes tels que dihydro, tétrahydro, etc., précédés des positions de saturation.

Ces préfixes sont placés immédiatement avant le nom de l'hétérocycle. La numérotation commence toujours à partir de l'hétéroatome, et la direction de numérotation est choisie de manière à obtenir la plus petite somme possible des positions des substituants.

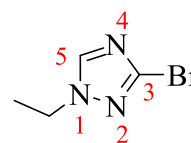


### II.2.2. Monocycles comportant plusieurs hétéro-atomes

Les monocycles comportant plusieurs hétéroatomes de **même nature** sont nommés à l'aide des préfixes **di-**, **tri-**, etc., selon le nombre d'hétéroatomes présents. Les **positions** de ces hétéroatomes sont indiquées au début du nom, de manière à obtenir la **somme la plus faible possible**. Lorsqu'un monocycle contient des hétéroatomes de **natures différentes**, la dénomination suit l'ordre de **préséance des hétéroatomes** (Tableau 2). L'hétéroatome ayant la priorité la plus élevée (**O > S > N**, etc.) reçoit la **position 1**, et les autres sont numérotés en conséquence.

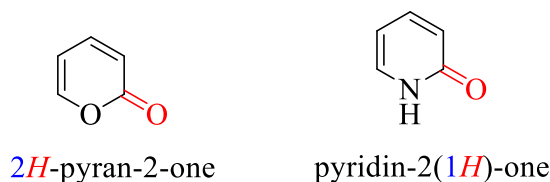


5-chloro-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazine



3-bromo-1-éthyl-1,2,4-triazole

Dans les composés hétérocycliques où un atome de carbone du cycle, c'est-à-dire un groupe  $-C=$ , peut être transformé en une fonction carbonyle ( $C=O$ ), l'hydrogène porté par ce carbone est indiqué par une majuscule « *H* » en italique, placée entre parenthèses.

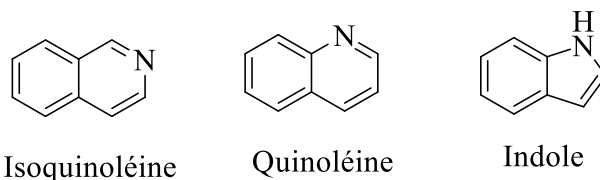


### II.3. Nomenclature des hétérocycles bicycliques

Un composé bicyclique est une molécule constituée de deux cycles, tandis qu'un composé polycyclique est un composé cyclique formé de plus de deux cycles.

### II. 3.1. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

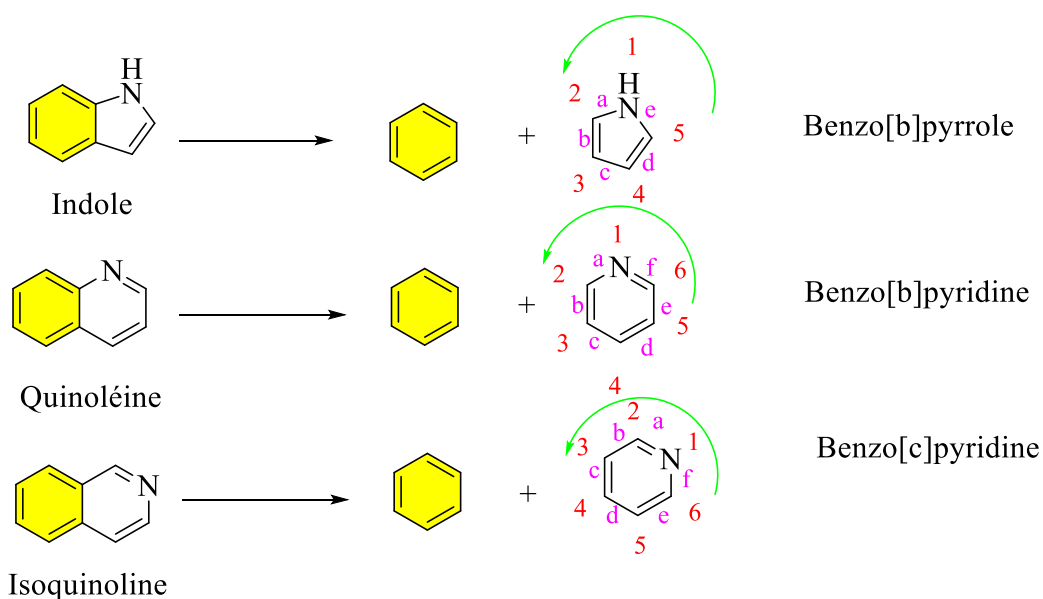
La majorité de ces composés porte des noms triviaux couramment utilisés dans la littérature chimique (quinoléine, isoquinoléine, ou indole...). Ces noms sont souvent conservés pour des raisons historiques ou de simplicité, même lorsque des noms systématiques existent

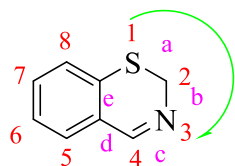


Sinon, si on utilise la nomenclature systématique :

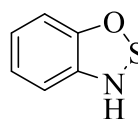
- Le nom de l'hétérocycle est **précédé du préfixe benzo-**.
- Ce préfixe est suivi d'une **lettre entre crochets** ([a], [b], [c], ...) indiquant la **liaison commune** entre le noyau benzénique et l'hétérocycle.
- Pour un système ne comportant qu'un **seul hétéroatome**, chaque liaison de l'hétérocycle est désignée par une lettre, en commençant par [a] pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique.
- Pour un cycle comportant **plusieurs hétéroatomes**, on attribue la lettre "a" à la liaison de l'hétéroatome prioritaire (O > S > N...), puis les lettres suivantes sont distribuées en suivant l'ordre de numérotation de l'hétérocycle. »

#### ☞ Exemples





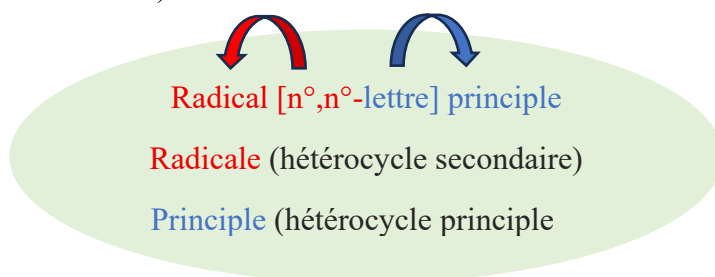
2H-benzo[e][1,3]thiazine



3H-benzo[d][1,2,3]oxathiazole

### II.3.2. Système bicyclique : plusieurs hétérocycles accolés

Lorsqu'un composé comporte plusieurs cycles hétérocycliques fusionnés, il est nécessaire d'identifier le **cycle principal (ou noyau de base)** sur lequel sera construite la nomenclature de la molécule. Ce noyau principal est sélectionné selon les règles de priorité (*Règles de nomenclature des bicycles à plusieurs hétérocycles accolés*).



X .....N > O > S

Taille ..... cycle 6 > cycle 5

Hétéroatome ....N,O > N,S > N,N N,N > N > O,S

Numérotation.....1,2 > 1,3 > 1,4

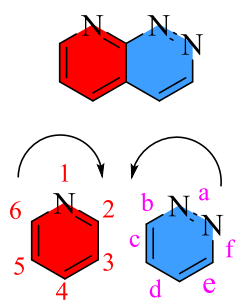
*Règles de nomenclature des bicycles à plusieurs hétérocycles accolés.*

Les cycles hétérocycliques fusionnés au noyau principal sont alors désignés comme des **substituants (ou préfixes radicaux)** (Tableau 3). Ces préfixes indiquent la nature et la position d'attachement des cycles dits **secondaires**.

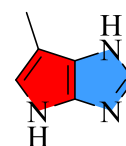
**Tableau.3.** Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe
Pyrrole	Pyrrolo
Furane	Furo
Thiophène	Thiéno
Imidazole	Imidazo
Pyridine	Pyrido
Quinoléine	Quino
Isoquinoléine	Isoquino

### ➔ Exemples



Pyrido[2,3-c]pyridazine    Pyrido[3,2-c]pyridazine



6-methyl-1,4-dihydropyrrolo[2,3-d]imidazole

## II.4. Test de sortie

### ▪ Teste 1

Donnez le nom des analogues hétérocycliques azoté des hydrocarbure suivant (1. Cyclohexane, 2. Cyclopentane, 3. Naphtalène, 4. Benzène)

### ▪ Teste 2

Donnez le nom trivial de quatre bases azotées cycliques, deux saturées et deux insaturées, contenant six chaîons.

### ▪ Teste 3

Donnez les structures des composés bicycliques suivants ainsi que leur nom selon la nomenclature de Hantzsch :

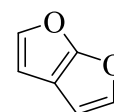
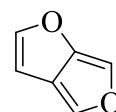
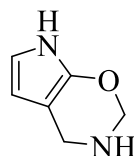
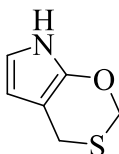
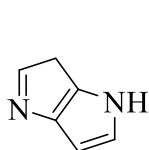
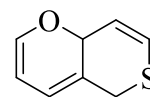
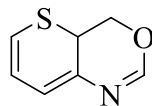
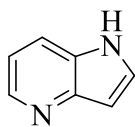
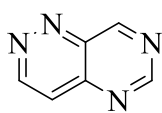
A. Quinoléine

B. Isoquinoléine

C. Indole

▪ **Teste 4**

Pour chacun des hétérocycles bicycliques suivants, indiquez : le cycle principal et le cycle secondaire selon les règles de priorité en nomenclature des hétérocycles.



### Chapitre III : Réactivité générale des hétérocycles comportant les hétéroatomes (N, O, S)

#### © Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, l'étudiant devra être capable de :

1. Appliquer la règle de Hückel aux cycles hétérocycliques et distinguer les hétérocycles aromatiques des non-aromatiques.
2. Identifier et caractériser les sites acido-basiques dans un hétérocycle.



### III.1. Introduction

Les hétérocycles constituent une famille de composés organiques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone du cycle sont remplacés par des hétéroatomes tels que l'azote (N), l'oxygène (O) ou le soufre (S). Ces structures sont très répandues dans la nature et se retrouvent dans des molécules essentielles à la vie (bases nucléiques, vitamines, alcaloïdes, hormones) ainsi que dans de nombreux médicaments et matériaux modernes.

La présence d'hétéroatomes modifie profondément les propriétés chimiques de cycles par rapport aux hydrocarbures aromatiques comme le benzène. En effet, leurs doublets électroniques ainsi que l'électronégativité des hétéroatomes influencent :

- La Stabilité et la répartition de la **densité électronique**,
- Le caractère **aromatique**, **non aromatique** ou **anti-aromatique** du cycle,
- La **basicité** ou **acidité** de l'hétérocycle,
- La **réactivité chimique**.

### III.2. Stabilité des cycles

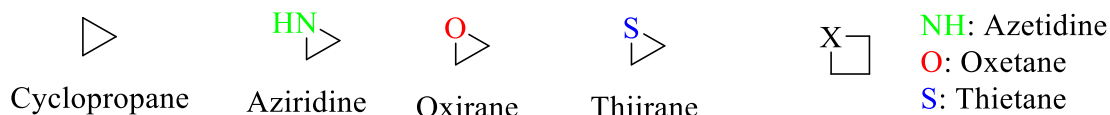
Dans les hétérocycles saturés à trois chaînons, les carbones et l'hétéroatome sont hybridés en  $sp^3$ . L'électronégativité et la nature de l'hétéroatome jouent un double rôle : d'une part, elles **activent chimiquement** le cycle en augmentant sa réactivité, d'autre part, elles **diminuent la stabilité** de l'hétérocycle.

Ainsi, les hétérocycles à trois chaînons présentent une stabilité décroissante selon la nature de l'atome hétéro l'azote (N), l'oxygène (O) ou le soufre (S) :

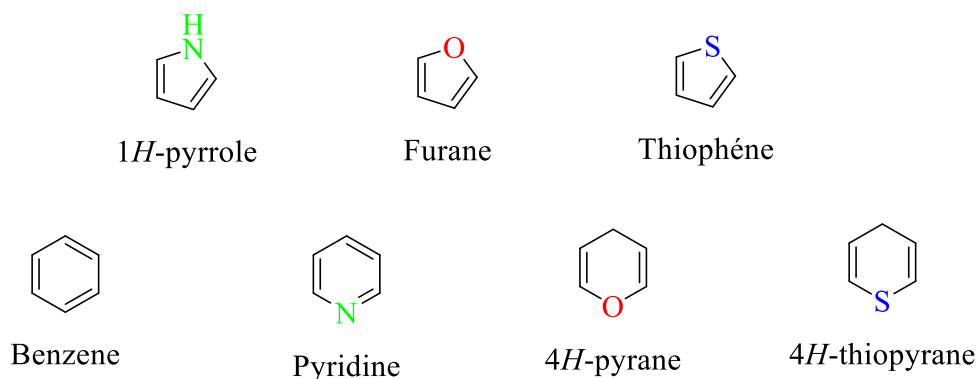
- Cyclopropane (tout carbone) : le plus stable.
- Aziridine (N) : le doublet libre de l'azote rend la molécule basique et réactive, stabilité intermédiaire.
- Thioirane (S) : le soufre, moins électronégatif mais plus polarisable, confère une bonne réactivité, notamment vis-à-vis de l'oxydation.
- Oxirane (O) : le moins stable, car l'oxygène très électronégatif déstabilise fortement le cycle, bien qu'il active la réactivité. (Cyclopropane > Aziridine > Thiirane > Oxirane)

Dans le cas des hétérocycles **insaturés**, les carbones et les hétéroatomes impliqués dans la double liaison sont hybridés en  $sp^2$ . Ces cycles peuvent présenter une **conjugaison** entre les doubles liaisons et le doublet non liant de l'hétéroatome, ce qui contribue à renforcer leur stabilité par effet mésomère.

Dans les hétérocycles saturés à quatre chaînons, les carbones et l'hétéroatome sont hybridés en  $sp^3$ . La géométrie du cycle engendre une **tension angulaire** (les angles de liaison sont proches de  $90^\circ$  au lieu de  $109,5^\circ$  pour  $sp^3$ ), mais elle est **moins marquée** que dans les cycles à trois chaînons. Cela confère aux cycles à quatre atomes une stabilité **intermédiaire** : plus stables que les cycles à trois chaînons, mais moins stables que les cycles à cinq ou six chaînons.



Comparés aux cycles à 3 ou 4 chaînons, les hétérocycles à 5 et 6 chaînons se distinguent par une plus grande stabilité, en raison des facteurs suivants : leur stabilité s'explique à la fois par la conjugaison électronique et par leur géométrie plane, qui favorise la délocalisation des électrons dans la plupart des molécules.



### III.3. Aromaticité des hétérocycles

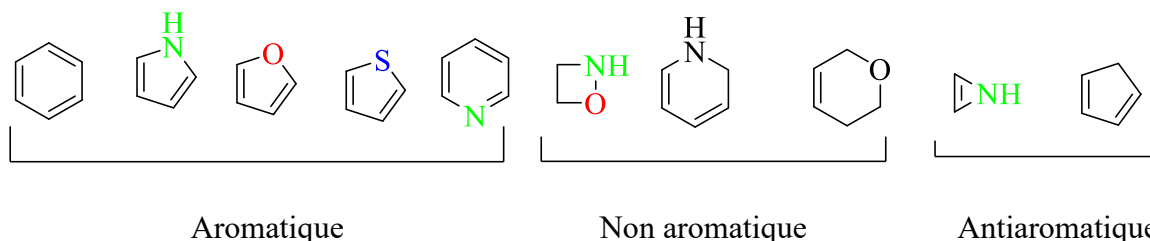
L'aromaticité est une propriété des cycles conjugués planaires qui permet une délocalisation des électrons  $\pi$ , ce qui confère une stabilité chimique particulière. Un composé est dit **aromatique** s'il respecte les critères suivants :

- Il est cyclique,
- Il est plan (ou presque plan),
- Il possède une conjugaison continue (alternance de liaisons simples et doubles ou de doublets libres) (hybridé  $sp^2$ )
- Il contient  $4n+2$  électrons  $\pi$  (règle de Hückel, avec  $n \in \mathbb{N}$ , soit  $n=0, 1, 2, 3 \dots$ ).

D'autre part, certains hétérocycles peuvent être **antiaromatiques** (un composé est antiaromatique s'il respecte toutes les conditions sauf la règle de Hückel. Ces composés sont moins stables que les

aromatiques) ou **non aromatiques** (les composés non aromatiques ne remplissent pas un ou plusieurs des critères de l'aromaticité : pas cycliques, ou pas plans, ou pas conjugués).

### ➔ Exemples

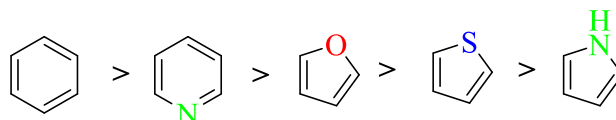


En se basant sur les valeurs d'électronégativité des hétéroatomes  $O(3,4) > N(3,0) > S(2,6)$ , il apparaît que l'aromaticité des hétérocycles diminue lorsque l'électronégativité augmente. En effet, un atome très électronégatif retient fortement ses électrons non liants, ce qui limite leur participation à la délocalisation du système  $\pi$ .

Ainsi, le furane, dont l'hétéroatome est l'oxygène, présente le caractère aromatique le plus faible, suivi du pyrrole, tandis que le thiophène, contenant le soufre, moins électronégatif et plus polarisable, favorise une meilleure délocalisation électronique et donc une aromaticité plus marquée.

La pyridine, bien que contenant également un atome d'azote, présente un comportement différent : son doublet non liant ne participe pas à la délocalisation aromatique. Elle conserve néanmoins une forte stabilité aromatique, comparable à celle du benzène, en raison de son système  $\pi$  conjugué à six électrons.

Ces observations sont cohérentes avec les énergies de résonance expérimentales : benzène ( $\approx 151 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) > pyridine ( $\approx 139 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) > thiophène ( $\approx 120 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) > pyrrole ( $\approx 89 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) > furane ( $\approx 66 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

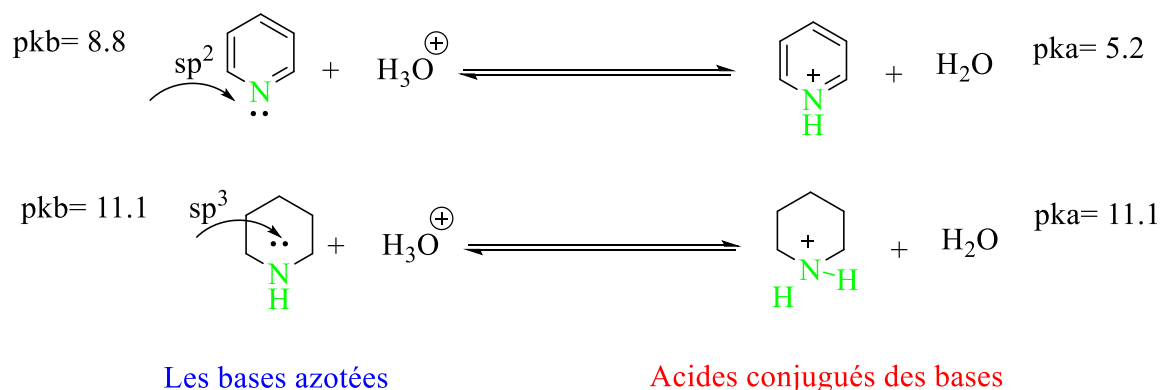


*Comparaison de l'aromaticité des principaux hétérocycles aromatiques*

### III.4. Propriétés acido-basiques des hétérocycles

Les propriétés acido-basiques des hétérocycles dépendent de la nature de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre), de son hybridation et de la participation de son doublet libre au système aromatique.

- Lorsqu'un hétéroatome possède un doublet libre non délocalisé, il peut capter un proton : le composé présente alors un caractère basique.
- Lorsqu'un proton fixé sur un hétéroatome peut être arraché par une base sans déstabiliser la molécule, celle-ci manifeste un caractère acide.
- Les propriétés acido-basiques des hétérocycles se mesurent à l'aide :
  - Plus le  $pK_a$  est faible, plus l'acide est fort (**pKa** (force d'un acide)).
  - Plus le  $pK_b$  est faible, plus la base est forte (du **pKb** (force d'une base)).



### Cas particulier : l'imidazole

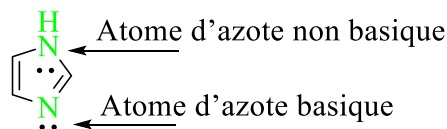
L'imidazole est un composé hétérocyclique aromatique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote qui présentent des comportements différents :

- Le premier atome d'azote, **hybridé  $sp^3$** , voit son doublet libre impliqué dans la délocalisation aromatique. Il est analogue à celui du pyrrole et n'est pas basique.
- Le deuxième atome d'azote, **hybridé  $sp^2$** , possède un doublet libre non impliqué dans l'aromaticité. Il se comporte comme celui de la pyridine et est donc basique.

Grâce à cette dualité, l'imidazole possède à la fois un caractère basique modéré et une légère acidité.

Ses constantes de dissociation sont :

- $pK_b \approx 7,0$  (base moyennement forte)
- $pK_a \approx 14,9$  (acide faible)

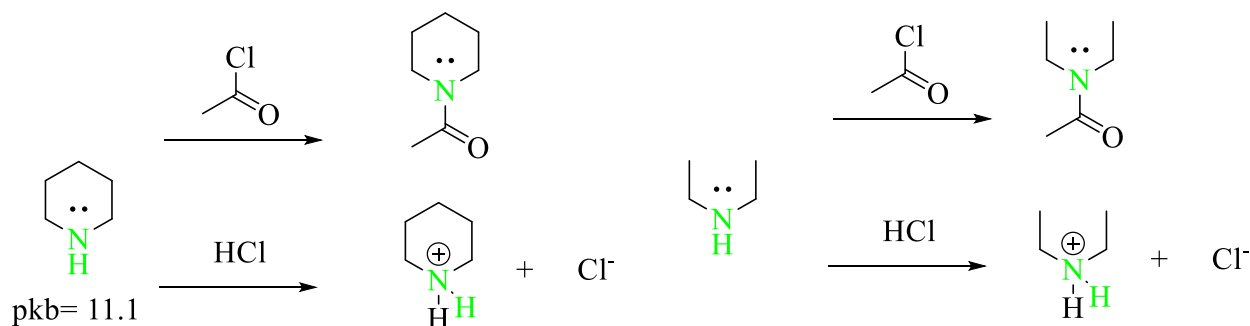


### III.5. Réactivité des hétérocycles à oxygène, azote et soufre

Les hétérocycles contenant de l'oxygène, de l'azote ou du soufre présentent une grande variété de comportements chimiques. Leur réactivité dépend de la nature de l'hétéroatome, de son

électronégativité, de la délocalisation de son doublet libre et du caractère aromatique ou saturé du cycle.

Les hétérocycles **azotés saturés** (pipéridine) se comportent comme des amines aliphatiques (diéthylamine) : ils sont basiques et nucléophiles

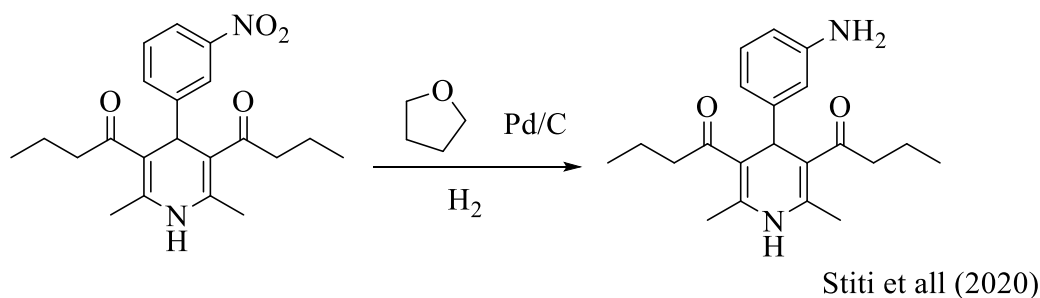


Les hétérocycles saturés à oxygène et soufre (THF, 1,4-dioxane, tétrahydrothiophène (utilisé comme odorisant pour le gaz naturel)) se comportent globalement comme leurs analogues aliphatiques (éthers et thioéthers), mais la structure cyclique leur confère :

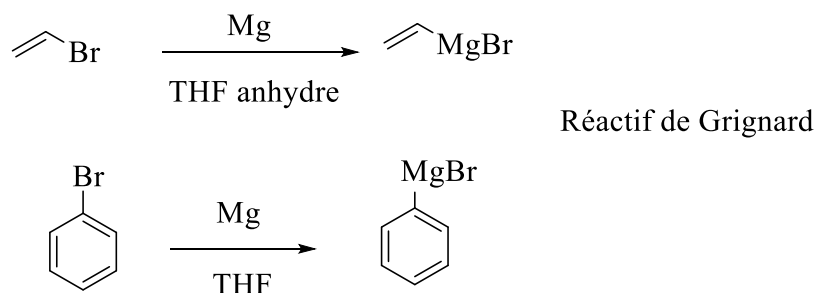
- Une plus grande stabilité,
- Une meilleure solvation des espèces ioniques,
- Une légère augmentation de la polarité pour les dérivés oxygénés.

Ces propriétés expliquent leur utilisation fréquente comme solvants polaires aprotiques en chimie organique et en organométallique (par exemple : Réduction du groupement nitro portant sur le cycle dans l'hydrogénateur, réactions de Grignard, ou S<sub>N</sub>2).

- Réduction du groupement nitro



- Réactions de Grignard



Les hétérocycles insaturés (tels que le pyrrole, le furane, le thiophène ou la pyridine) présentent un comportement chimique particulier.

Leur réactivité est due à deux facteurs principaux :

1. **Propriétés dues au cycle** (présence d'un système  $\pi$  conjugué).
2. **Propriétés dues à l'hétéroatome** (azote, oxygène ou soufre) qui modifie la densité électronique du cycle.

Ces hétérocycles peuvent subir diverses réactions chimiques, notamment :

- Des additions nucléophiles ou électrophiles.
- Des réactions d'oxydation ou de réduction.
- Des acylations, nitrations, halogénations, Sulfonation, alkylation, réactions de Friedel-Crafts...etc.
- Et même des polymérisations dans certains cas.



**Remarque :** Les propriétés chimiques de ces hétérocycles sont étudiées plus en détail au **chapitre 5**.

**Chapitre IV : Synthèse et réactivité des hétérocycles à 3 et 4**

## © Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, l'étudiant devra être capable de :

1. Identifier les principales voies de synthèse des hétérocycles à petits cycles (3 et 4 chaînons) et leurs mécanismes associés.
2. Décrire la réactivité caractéristique de quelques hétérocycles à 3 et 4 chaînons.

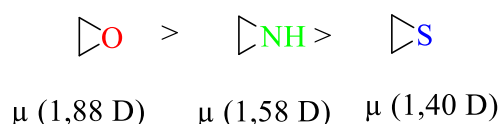


## VI.1. Introduction

Les hétérocycles à trois et quatre chaînons occupent une place importante en chimie organique en raison de leur forte réactivité et de leur rôle comme intermédiaires dans de nombreuses synthèses. Ces cycles, de petite taille, présentent une tension importante due aux angles de liaison réduits, ce qui les rend instables et très réactifs.

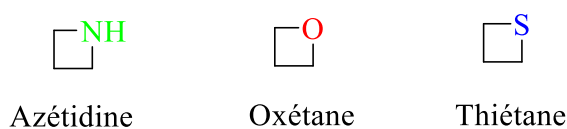
Les hétérocycles saturés à trois chaînons, tels que l'**aziridine**, les **oxiranes** et les **thiiranes** (les hétérocycles les plus fréquents à trois chaînons), sont des analogues cycliques respectivement des amines, des éthers et des thioéthers. Cependant, leur réactivité chimique est beaucoup plus élevée que celle de leurs homologues aliphatiques.

Le moment dipolaire de ces hétérocycles à trois chaînons suit l'ordre suivant :



Cette différence significative de moment dipolaire entre l'oxirane et le thiirane indique que la polarité de la liaison C–O est plus grande que celle de la liaison C–S, ce qui explique certaines variations de leur comportement chimique

Les hétérocycles à quatre chaînons, tels que l'**azétidine**, l'**oxétane** et le **thiétane**, présentent une tension de cycle plus faible que celle des hétérocycles à trois chaînons, mais demeurent plus réactifs que leurs analogues acycliques. Leur stabilité accrue est due à une réduction de la contrainte angulaire, bien que le cycle reste suffisamment tendu pour favoriser certaines réactions d'ouverture sous l'action de réactifs nucléophiles ou électrophiles. Ces composés sont d'un grand intérêt en synthèse organique et en chimie pharmaceutique, où ils servent souvent de motifs structuraux rigides améliorant les propriétés biologiques des molécules.



## IV.2. Méthodes de synthèse des hétérocycles à trois chaînons

### IV.2.1. Synthèse des oxiranes

L'oxirane, également appelé oxyde d'éthylène, est un composé organique cyclique de formule chimique C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O. C'est le plus simple représentant de la famille des époxydes. Il se présente sous

forme d'un gaz incolore à température ambiante et possède une température d'ébullition d'environ 11 °C.

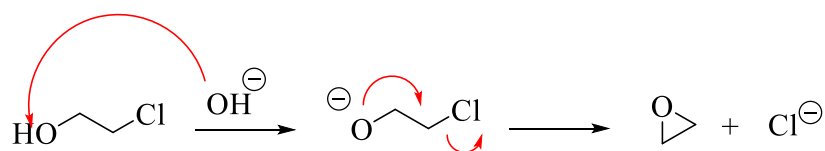
L'oxirane est un éther cyclique hautement réactif, en raison de la forte tension de son cycle à trois atomes, ce qui en fait un intermédiaire essentiel dans de nombreuses synthèses chimiques. Il est largement utilisé dans la production de polyéthers, de plastiques, de détergents, ainsi que dans l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire.

Sur le plan spectroscopique, les données RMN de l'oxirane enregistrées dans le  $\text{CDCl}_3$  sont caractéristiques :

- RMN  $^1\text{H}$  : signal unique à  $\delta = 2,54$  ppm, correspondant aux protons du cycle oxirane.
- RMN  $^{13}\text{C}$  : signal à  $\delta = 39,7$  ppm, attribué aux atomes de carbone du cycle à trois chaînons.

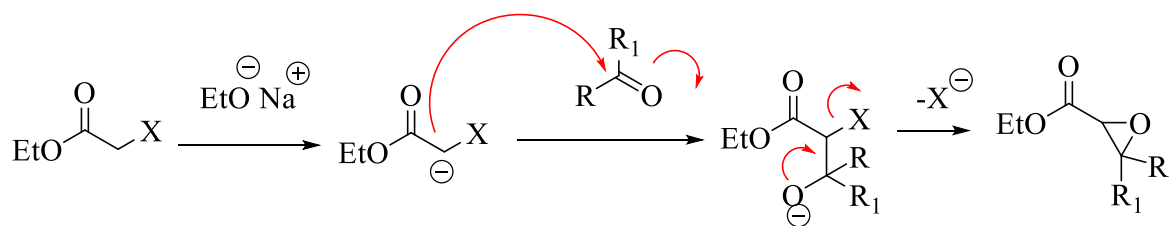
#### IV.2.1.1. Synthèse de l'oxirane selon Wurtz

L'action d'une base forte sur un  $\beta$ -chloroéthanol provoque la déprotonation de la fonction alcool, formant ainsi sa base conjuguée. Cette dernière subit ensuite une substitution nucléophile intramoléculaire sur l'atome d'halogène, ce qui entraîne la cyclisation et la formation de l'oxirane.



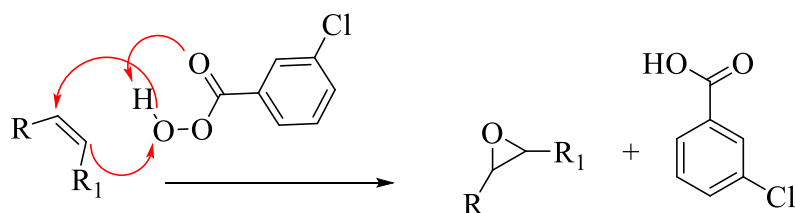
#### IV.2.1.2. Synthèse de l'oxirane par la réaction de Darzens

La réaction des esters  $\alpha$ -halogénés avec des composés carbonyles en présence de l'éthylate de sodium, connue sous le nom de réaction de Darzens. Le carbanion formé par l'éthylate de sodium s'additionne au carbonyle, puis l'énolate cyclise par substitution intramoléculaire de l'halogène, conduit à la formation de 2-(éthoxycarbonyl)oxiranes, également appelés esters glycidiques.



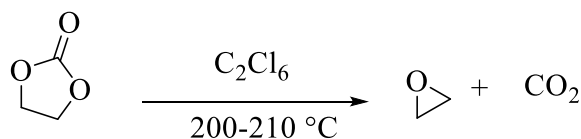
### IV.2.1.3. Synthèse des oxiranes par oxydation des alcènes (époxydation)

Une des méthodes les plus connues pour la synthèse des oxiranes consiste à oxyder les alcènes à l'aide de peroxyacides (acide métachloroperbenzoïque (m-CPBA)). Dans cette réaction, la double liaison de l'alcène réagit avec le peroxyacide pour former un cycle à trois atomes, donnant directement l'oxirane correspondant.



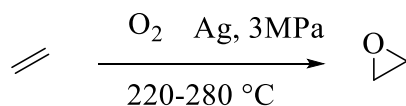
### IV.2.1.4. Synthèse de l'oxirane par décomposition du carbonate d'éthylène

La décomposition du carbonate d'éthylène à 200-210 °C, en présence d'hexachloroéthane ( $C_2Cl_6$ ), conduit à la formation de l'oxirane avec des rendements élevés.



### IV.2.1.5. Synthèse industrielle de l'oxirane

L'oxirane industriel est généralement obtenu par oxydation de l'éthylène dans l'air ou l'oxygène, en présence d'un catalyseur à base d'argent. Cette réaction se déroule à des températures élevées (220–280 °C) et sous une pression d'environ 3 MPa. Cette stratégie permet d'obtenir l'oxirane avec de bons rendements.



## IV.2.2. Synthèse des aziridines

L'aziridine est un composé organique cyclique de formule brute  $C_2H_5N$ . C'est un liquide incolore, miscible dans l'eau, avec une odeur ammoniacale caractéristique. Sa température d'ébullition est

d'environ 56 °C. L'aziridine est hautement toxique, pouvant provoquer des irritations cutanées et oculaires.

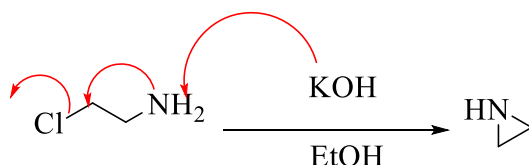
Sur le plan spectroscopique, les données RMN de l'aziridine enregistrées dans le  $\text{CDCl}_3$  sont les suivantes :

- RMN  $^1\text{H}$  : signal principal à  $\delta = 1,48$  ppm, accompagné d'un autre signal correspondant au proton lié à l'azote.
- RMN  $^{13}\text{C}$  : signal à  $\delta = 16$  ppm, attribué au carbone du cycle aziridine.

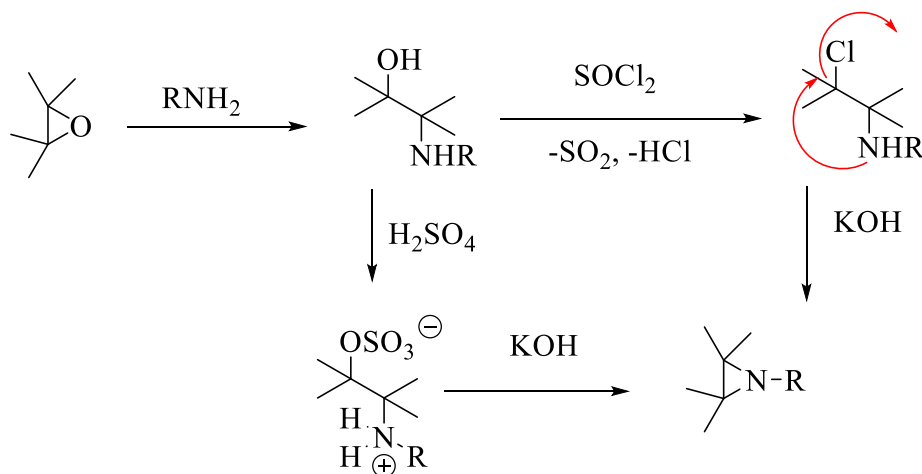
La synthèse des aziridines peut être réalisée selon quatre voies différentes.

#### IV.2.2.1. Cyclisation intramoléculaire : méthodes de Gabriel

La synthèse de l'aziridine a été rapportée pour la première fois par **Gabriel**, par cyclisation intramoléculaire de la 2-chloroéthylamine en présence d'hydroxyde de potassium. La synthèse de l'aziridine par la méthode de Gabriel se déroule par déprotonation de la 2-chloroéthylamine par l'hydroxyde de potassium, suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine déprotonée sur le carbone portant le chlore, conduisant à la formation du cycle aziridine.

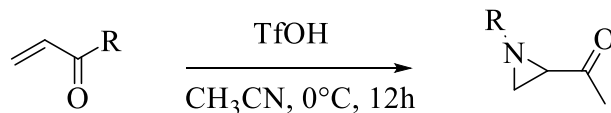


L'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur les oxiranes conduit à la formation de  $\beta$ -hydroxylamines, qui peuvent ensuite être facilement transformées en  $\beta$ -chloramines par réaction avec le chlorure de thionyle. L'utilisation de soude ou de potasse permet ensuite de cycliser ces chloramines, donnant ainsi les aziridines selon le mécanisme de Gabriel.



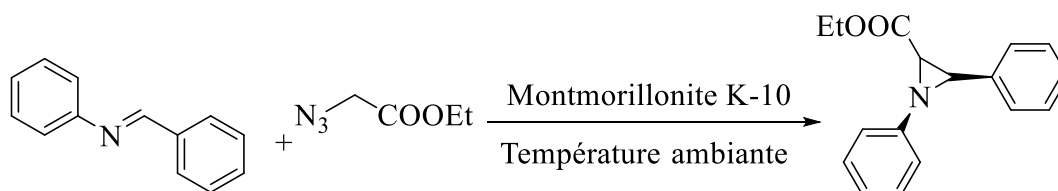
#### IV.2.2.2. Synthèse des aziridines à partir des énones

Une nouvelle approche a été rapportée pour la synthèse des aziridines à partir d'azides riches en électrons et d'énones, en présence d'acide triflique, avec l'acétonitrile froid comme solvant.



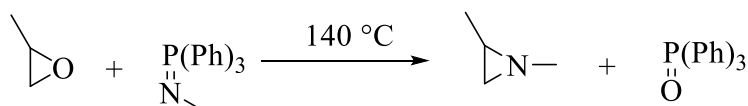
#### IV.2.2.3. Synthèse des aziridines à partir des imines

La synthèse de cycles azotés saturés à trois chaînons à partir des imines est possible. Une synthèse stéréosélective d'aziridines a été rapportée via la réaction du diazoacétate d'éthyle avec l'imine, en présence de la montmorillonite K-10 comme catalyseur hétérogène, à température ambiante.

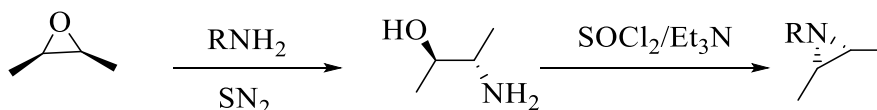


#### IV.2.2.4. Synthèse des aziridines à partir des oxiranes

Diverses aziridines substituées sont préparées par la réaction des oxiranes avec des iminophosphoranes substitués. Les produits finaux sont isolés avec des rendements excellents.



Un autre protocole simple permet de préparer des aziridines substituées à partir des époxydes en présence d'amines primaires. Cette réaction se déroule selon un mécanisme de substitution nucléophile (SN<sub>2</sub>).



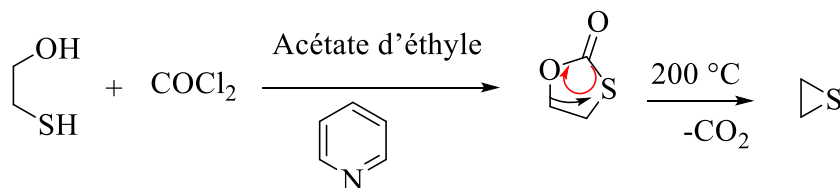
#### IV.2.3. Synthèse des Thiiranes (episulfures)

Le thiirane est un composé organique cyclique de formule C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S, toxique et doté d'une forte odeur désagréable. Sa température d'ébullition est d'environ 55,5 °C. Sur le plan spectroscopique, les données RMN enregistrées dans le CDCl<sub>3</sub> sont les suivantes :

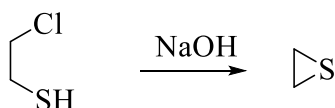
- RMN  $^1\text{H}$  : signal à  $\delta = 2,27$  ppm correspondant aux protons du cycle thiirane.
- RMN  $^{13}\text{C}$  : signal à  $\delta = 18,9$  ppm attribué aux atomes de carbone du cycle.

#### IV.2.3.1. Cydisation de divers thiols $\beta$ -substitués

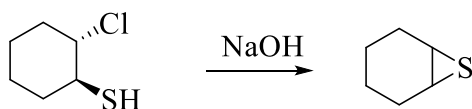
Les  $\beta$ -hydroxythiols réagissent avec le phosgène ( $\text{COCl}_2$ ) en présence de pyridine et d'acétate d'éthyle pour former des 1,3-oxathiolan-2-ones. Ces derniers, par chauffage à  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , se transforment en thiiranes via une décarboxylation intramoléculaire (perte de  $\text{CO}_2$ ).



Une autre méthode de préparation du thiirane consiste en la cyclisation du 2-chloroéthanethiol en présence d'un catalyseur approprié, conduisant directement à la formation du thiirane.

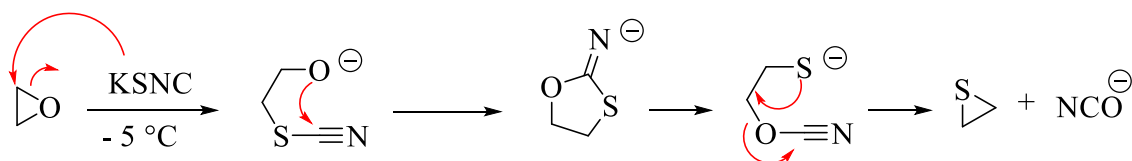


Par ailleurs, un dérivé bicyclique du thiirane, le 7-thiobicyclo [4.1.0] heptane, peut être obtenu par cyclisation intramoléculaire du 2-chlorocyclohexanethiol en milieu alcalin.



#### IV.2.3.2. Conversions cycliques des oxiranes

Le thiirane peut être obtenu par transformation de l'oxirane (époxyde) à l'aide du thiocyanate de potassium ( $\text{KSCN}$ ) en milieu aqueux à basse température ( $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ). Dans cette réaction, l'ion thiocyanate ( $\text{SCN}^-$ ) agit comme nucléophile et attaque le carbone électrophile de l'oxirane, provoquant l'ouverture du cycle époxyde. Après un réarrangement, il se forme un intermédiaire cyclique anionique. Ce dernier subit une ouverture du cycle, et la rupture de certaines liaisons conduit ensuite à la formation de deux produits : le thiirane et l'ion isocyanate ( $\text{NCO}^-$ ).



### IV.3. Réactivité chimique des cycles à trois chaînons

#### IV.3.1. Réactions avec l'électrophiles et les nucléophile

Les réactions des oxiranes sont nombreuses et leurs résultats dépendent du milieu réactionnel (solvant, pH), des substituants et de la stéréochimie de la molécule. L'ouverture du cycle se fait souvent de manière stéréosélective et régiosélective, d'où l'intérêt de ces composés dans la synthèse totale de molécules d'origine naturelle.

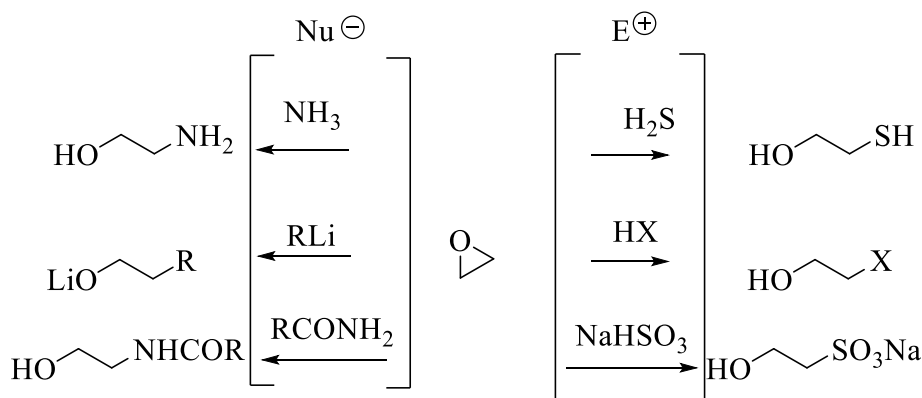
##### ➤ Attaque nucléophile :

Dans la plupart des cas, le réactif nucléophile ( $\text{Nu}^-$ ) attaque le carbone le moins substitué du cycle oxirane, selon un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Ce mécanisme conduit à une inversion de configuration au niveau du carbone attaqué. Cependant, lorsque l'oxirane est substitué par un groupe benzyle ou diméthyle sur l'un des carbones du cycle, la réaction avec un nucléophile, en présence d'un acide, s'effectue selon un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Elle devient alors non stéréospécifique, car elle passe par un carbocation intermédiaire plan.

##### ➤ Addition électrophile :

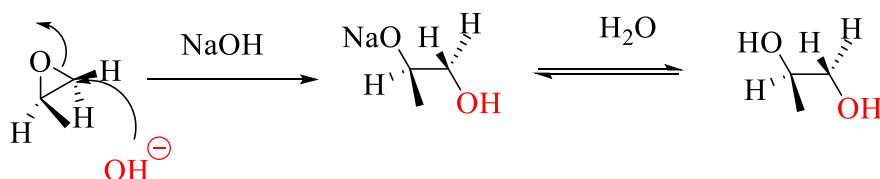
Les oxiranes peuvent également subir des additions électrophiles ( $\text{E}^+$ ), notamment en milieu acide. Dans ce cas, l'oxygène de l'époxyde est protoné pour former un oxonium, ce qui augmente le caractère électrophile des carbones du cycle. L'ouverture du cycle peut alors être provoquée par des réactifs tels que :  $\text{HX}$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NaHSO}_3$

Cette réactivité électrophile est particulièrement utile pour introduire divers groupes fonctionnels polaires sur une chaîne carbonée, en contrôlant la régiosélectivité et la stéréochimie de l'ouverture.



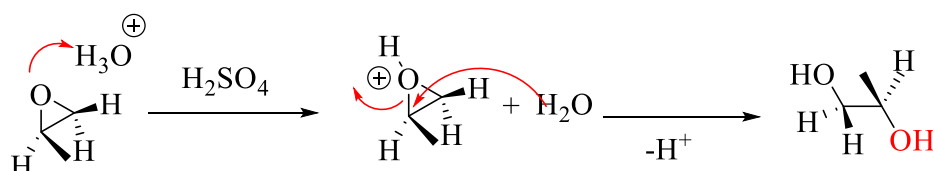
### ❖ Ouverture du cycle oxirane en milieu basique

En milieu basique, les époxydes s'ouvrent par attaque nucléophile sur le carbone le moins substitué du cycle oxirane, car le mécanisme suit une substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N2$ ). Le nucléophile, souvent un ion hydroxyle, alcoolate ... etc., attaque par l'arrière du cycle, provoquant une inversion de configuration au niveau du carbone attaqué. Cette régiosélectivité s'explique par les encombrements stériques : le nucléophile privilégie le site le plus accessible, généralement le moins encombré. Ainsi, l'ouverture basique des époxydes est à la fois régiosélective et stéréospécifique, permettant la formation d'alcools ou de dérivés oxygénés avec un contrôle précis de la configuration spatiale, ce qui en fait une réaction clé en synthèse organique.



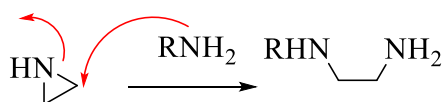
### ❖ Ouverture du cycle oxirane en milieu acide

En milieu acide, l'oxygène de l'oxirane est protoné, ce qui augmente la polarité de la liaison  $\text{C-O}$  et rend le cycle plus électrophile. Le nucléophile attaque alors le carbone le plus substitué, car il porte la charge partielle positive la plus élevée. L'ouverture du cycle se fait avec une attaque anti et conduit, après déprotonation, à la formation d'un alcool ou d'un diol selon le nucléophile utilisé.

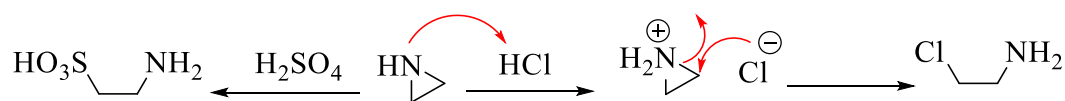


Dans le deuxième hétérocycle, l'**aziridine**, les réactions d'ouverture du cycle par divers **réactifs nucléophiles** ont été largement étudiées par les chimistes, dans le but de développer de nouvelles substances bioactives. Les nucléophiles azotés et oxygénés sont couramment employés pour provoquer l'ouverture du cycle des aziridines.

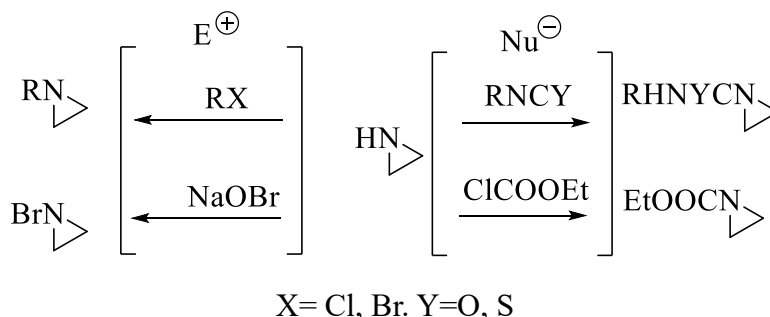
L'ammoniac ou les amines primaires réagissent avec les aziridines pour former des 1,2-diamines ou leurs dérivés. Le mécanisme et la stéréochimie de cette réaction sont similaires à ceux observés avec l'oxirane.



L'ouverture de l'hétérocycle en milieu acide fort est facilitée par la protonation de l'atome d'azote du cycle, conduisant aux produits correspondants.



L'addition **électrophile** sur l'hétérocycle aziridine s'effectue également très facilement, comme l'indique le schéma ci-dessus.



Dans le troisième hétérocycle, le **thiirane**, il présente une stabilité inférieure à celle de l'oxirane, et son ouverture de cycle s'effectue très aisément, même à température ambiante (25 °C). Cette ouverture conduit souvent à la formation de polymères, conséquence directe de la réactivité élevée du cycle. Cette instabilité explique d'ailleurs l'absence du thiirane parmi les produits naturels.

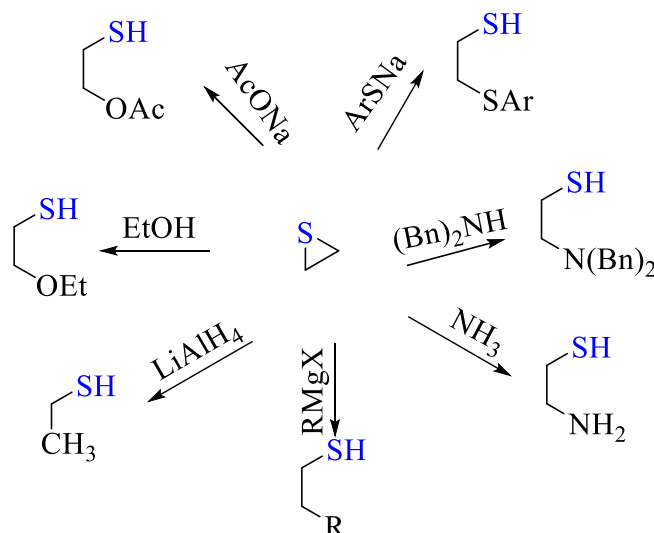
Les réactions du thiirane sont analogues à celles de l'oxirane, mais les rendements obtenus sont généralement plus faibles, en raison de la polymérisation concurrente du cycle, laquelle peut, dans certains cas, devenir violente voire explosive.

Les réactions des thiiranes substitués par des groupes alkyles ou aryles avec des nucléophiles s'effectuent plus facilement que celles des oxiranes correspondants. En revanche, la réactivité électrophile de ces composés est généralement plus faible, en raison de la moins bonne polarisation de la liaison C–S par rapport à la liaison C–O.

L'ouverture du cycle du thiirane (cycle du sulfure d'éthylène) par les **nucléophiles** se produit par une attaque nucléophile sur l'un des atomes de carbone du cycle, accompagnée d'une inversion de configuration.

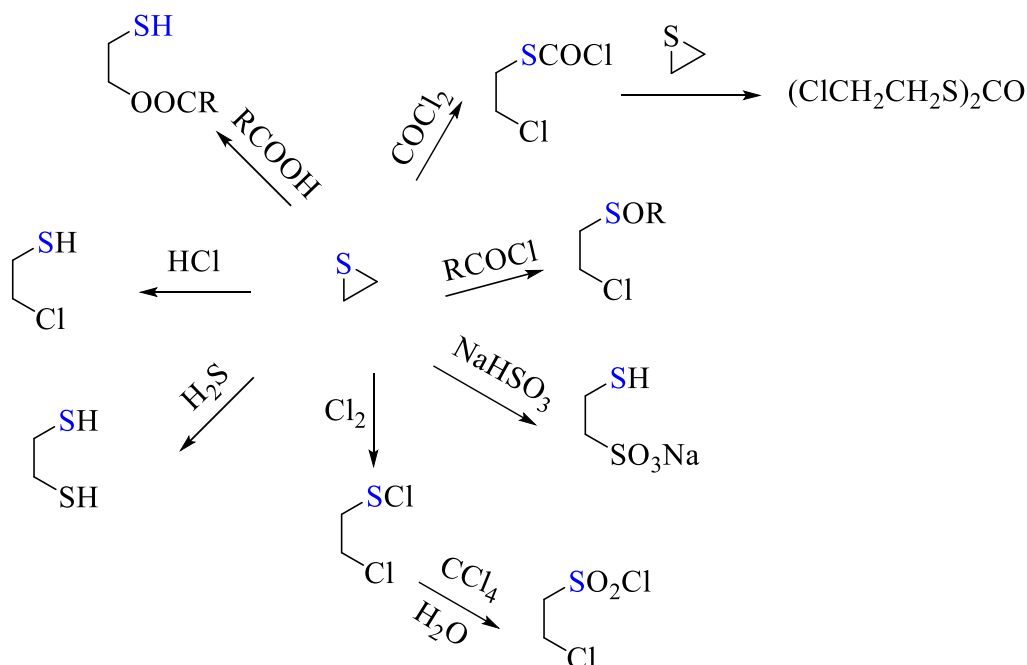
Dans le cas des thiiranes substitués, les nucléophiles attaquent le carbone le moins encombré stériquement, également avec inversion de configuration.

Diverses réactions chimiques impliquant différents **nucléophiles** sont présentées dans le schéma ci-dessous.



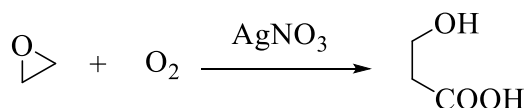
L'ouverture du cycle du thiirane par différents électrophiles est largement utilisée en synthèse organique, car elle conduit à une grande variété de produits selon la nature du réactif et les conditions expérimentales.

Ainsi, le thiirane réagit facilement avec les chlorures d'acyle, le phosgène, les acides gras ou les anhydrides d'acides, conduisant à la formation de divers esters soufrés et dérivés thioacétates. Toutes les réactions d'ouverture de cycle sont résumées dans le schéma ci-dessous.

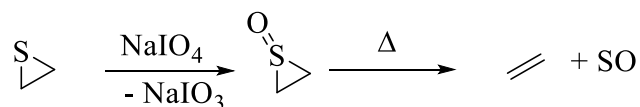


#### IV.3.2. Oxydation

L'oxyde d'éthylène a été oxydé en acide glycolique en utilisant le nitrate d'argent ( $\text{AgNO}_3$ ) comme catalyseur en présence d'oxygène.

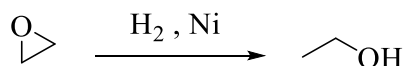


L'oxydation du thiirane par le métapériodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) conduit à la formation du thiirane-1-oxyde, lequel se décompose, sous l'effet de la chaleur, pour donner de l'éthylène.



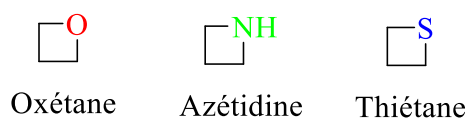
### IV.3.3. Réduction

Sous l'action du  $\text{LiAlH}_4$ , l'oxyde d'éthylène est réduit pour former de l'éthanol. Cette réduction peut également être réalisée à l'aide d'autres hydrures métalliques jouant le rôle d'agents réducteurs, ou encore par hydrogénation catalytique en présence de nickel (Ni), de palladium (Pd) ou de platine (Pt). Si les oxiranes sont substitués, plusieurs alcools isomères sont formés, l'alcool le plus substitué est majoritaire dans le mélange, en raison de l'attaque privilégiée du carbone le moins substitué de l'oxirane.



### IV.4. Méthodes de synthèse des hétérocycles à quatre chaînons

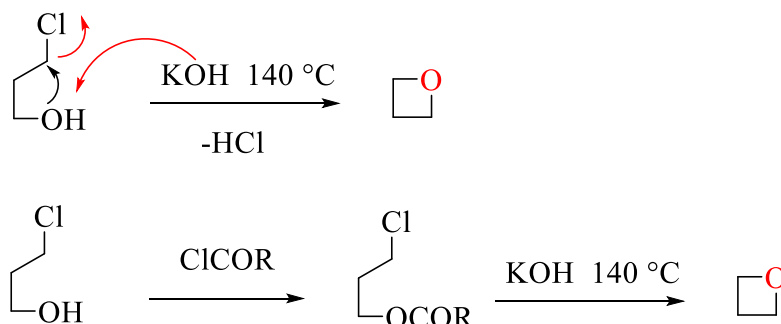
Les hétérocycles à quatre chaînons sont des systèmes moins contraints que leurs homologues à trois chaînons, mais ils sont plus difficiles à synthétiser. Les tensions de cycle des carbocycles et des hétérocycles sont très proches.



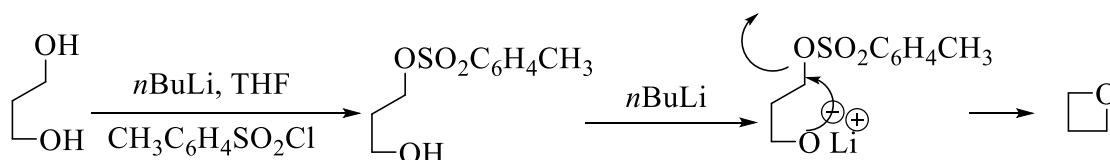
#### IV.4.1. Synthèse des oxétanes

Les oxétanes peuvent être préparés par cyclisation intramoléculaire de  $\gamma$ -halogénoalcools (alcools portant un halogène en position  $\gamma$  par rapport au groupe hydroxyle). En présence d'une base (telle que  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  ou un carbonate alcalin), la fonction alcool est déprotonée pour former un ion alcoolate. Cet ion alcoolate, nucléophile, attaque alors le carbone portant l'halogène selon un mécanisme de substitution nucléophile intramoléculaire ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), conduisant à la formation du cycle à quatre chaînons caractéristiques de l'oxétane. Cette réaction est relativement lente et présente des rendements assez

faibles. Afin d'améliorer ces derniers, il est préférable d'effectuer la cyclisation après avoir estérifié la fonction alcool à l'aide d'un chlorure d'acide.



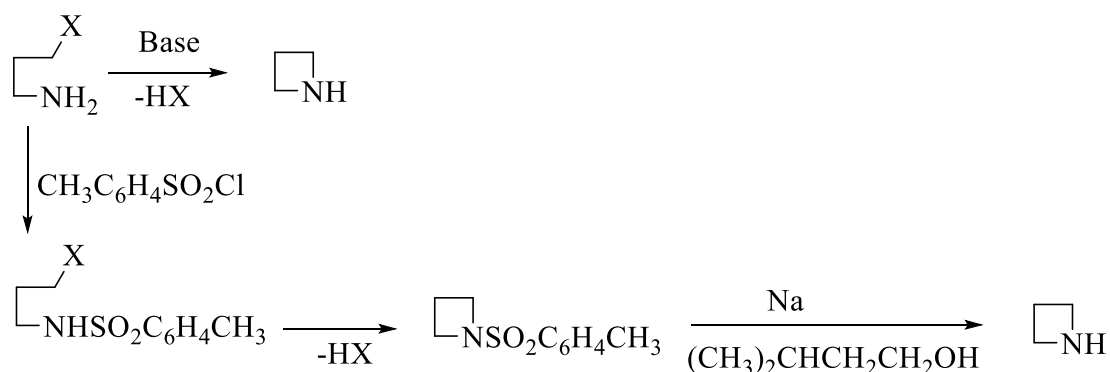
Une autre voie consiste à utiliser le 1,3-propanediol. L'alcoolate, obtenu par réaction avec le *n*-butyllithium, est converti en monotosylate à l'aide de chlorure de tosyle, puis soumis à une cyclisation intramoléculaire sous l'effet d'un excès de *n*-butyllithium.



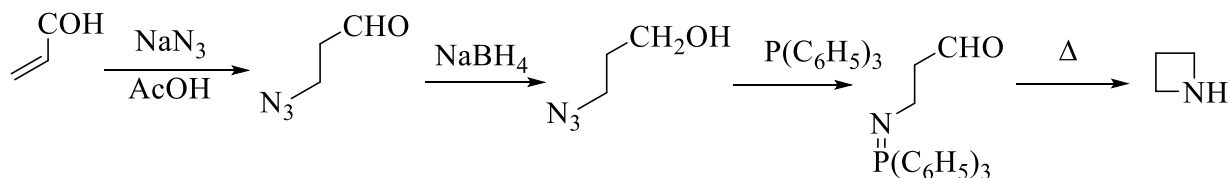
#### IV.4.2. Synthèse des azétidines

En présence de base, les  $\gamma$ -halogénoamines se cyclisent en azétidines, mais avec des rendements généralement plus faibles que ceux des réactions analogues formant des aziridines.

Les rendements augmentent lorsque l'amine est transformée en *p*-toluenesulfonamide par le chlorure de tosyle, puis déprotégée par action du sodium dans l'alcool isoamylique.

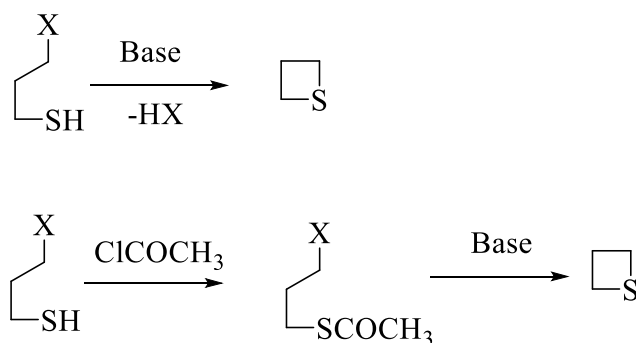


Le traitement de l'acroléine (prop-2-èn-1-al) par l'azoture de sodium en présence d'acide acétique conduit au 3-azidopropanal, qui est ensuite réduit en 3-azidopropanol. Cet intermédiaire, soumis à l'action de la triphénylphosphine, se cyclise pour former l'hétérocycle azétidine.

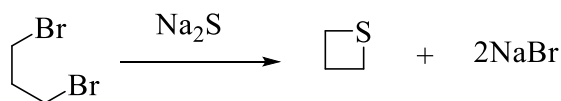


#### IV.4.3. Synthèse des thiétanes

Les  $\gamma$ -halogénothiols forment des thiétanes sous l'action de bases, avec de meilleurs rendements lorsque le thiol est préalablement acétylé en thioacétate par le chlorure d'acétyle.



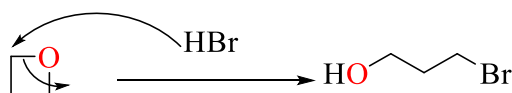
Le thiétane peut être préparé à partir du 1,3-bromopropane par une réaction de cyclisation intramoléculaire en présence de sulfure de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}$ ). Dans ce procédé, le sulfure de sodium agit comme une source d'ions sulfure ( $\text{S}^{2-}$ ), qui remplacent les atomes de brome du 1,3-bromopropane par un atome de soufre, favorisant ainsi la fermeture du cycle à quatre chaînons.



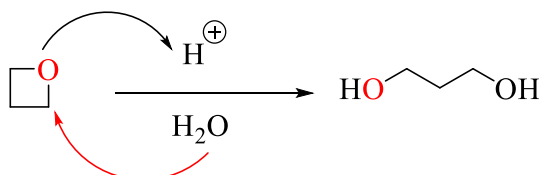
#### IV.5. Réactivité chimique des cycles à quatre chaînons

Les hétérocycles à quatre chaînons présentent des comportements réactionnels analogues à ceux de leurs homologues à trois chaînons. Cependant, la moindre tension du cycle rend leurs réactions plus difficiles. Celles-ci conduisent le plus souvent à une ouverture du cycle. En conditions acides, un mécanisme de substitution nucléophile de type  $\text{S}_{\text{N}}1$  prédomine. Les rendements et produits formés dépendent fortement de la nature et du nombre des substituants sur le cycle.

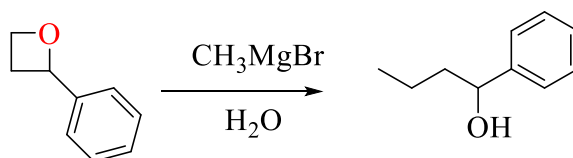
Le traitement des oxétanes par des acides minéraux tels que  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$  ou  $\text{HI}$  conduit à l'ouverture du cycle et à la formation des alcools halogénés correspondants



Sous l'action d'un milieu acide, l'hydrolyse des oxétanes provoque l'ouverture du cycle et conduit à la formation des diols correspondants.

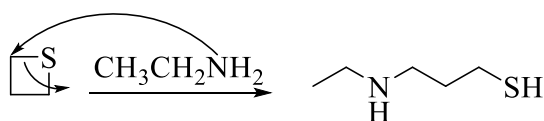


Le 2-phényloxétane réagit avec le bromure de méthylmagnésium (réactif de Grignard) pour former, après hydrolyse du complexe organomagnésien intermédiaire, le 1-phénylbutan-1-ol.

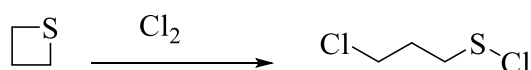


Dans le cas du **thiétane**, les réactions sont analogues à celles observées pour le **thiirane**, mais l'attaque des nucléophiles est plus difficile en raison de la moindre tension du cycle. Par conséquent, les amines qui permettent l'ouverture du cycle du thiirane à 25 °C ne réagissent avec le thiétane qu'à des températures nettement plus élevées, nécessitant ainsi des conditions expérimentales plus rigoureuses pour obtenir la réaction souhaitée.

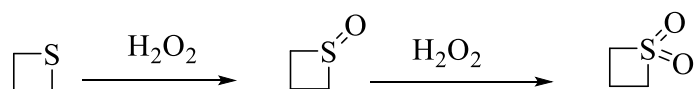
Les amines primaires ouvrent le cycle du thiétane pour former des 3-aminothiols (3-(éthylamino)propane-1-thiol).



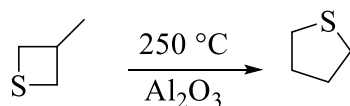
Le thiétane réagit avec le chlore à -70 °C pour former un dérivé dichloré, le chlorure de 3-chloropropylsulfenyle.



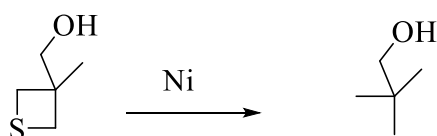
Comme pour le thiirane, le thiétane peut être oxydé par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en sulfoxyde, puis en 1,1-dioxyde



Le thiétane se décompose sur l'oxyde d'aluminium à 250 °C et produit du sulfure d'hydrogène, de l'hydrogène et des oléfines. Le 2-méthylthiétane, à une température similaire, donne du tétrahydrothiophène.



Le traitement du thiétane avec du nickel de Raney dans le benzène à 60 °C a donné un produit désulfuré.



**Chapitre V : : Synthèse et réactivité des hétérocycles à 5 et 6 chaînons**

## © Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce chapitre, l'étudiant devra être capable de :

1. Identifier les principales méthodes de synthèse des hétérocycles à 5 et 6 chaînons (pyrroles, furanes, thiophènes, pyridines).
2. Expliquer les mécanismes des réactions conduisant à la formation de ces hétérocycles.
3. Décrire la réactivité caractéristique des pyrroles, furanes, thiophènes, pyridines.
4. Connaître l'importance des hétérocycles à 5 et 6 chaînons à travers leurs applications en chimie organique et pharmaceutique.



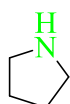
## Partie A

### Les hétérocycles à cinq chaînons Pyrrole, Furane et Thiophène

#### V.1. Introduction

Les composés hétérocycliques occupent une place essentielle en chimie organique en raison de leur grande diversité structurale et de leurs nombreuses applications dans les domaines pharmaceutique, biologique et industriel. Parmi eux, les hétérocycles à cinq chaînons constituent une famille particulièrement importante, caractérisée par un cycle de cinq atomes comprenant au moins un hétéroatome tel que l'azote, l'oxygène ou le soufre.

D'une manière générale, ces hétérocycles peuvent être classés en deux grandes catégories : les hétérocycles saturés, où le cycle ne contient pas de double liaison, comme la pyrrolidine, le tétrahydrofurane (THF) ou le tétrahydrothiophène ; les hétérocycles insaturés, présentant un système conjugué, tels que le pyrrole, le furane et le thiophène.



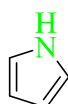
Pyrrolidine



tétrahydrofurane



Tétrahydrothiophène

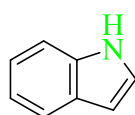
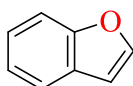
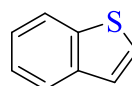
1*H*-pyrrole

Furane



Thiophène

Ces composés présentent une chimie riche et variée, influencée par la nature de l'hétéroatome et par le degré d'insaturation du cycle. Ils peuvent également se fusionner à des cycles aromatiques, comme le benzène, pour donner des systèmes plus complexes tels que le benzothiophène, le benzofurane ou l'indole.

1*H*-indoleBenzo[*b*]furaneBenzo[*b*]thiophene

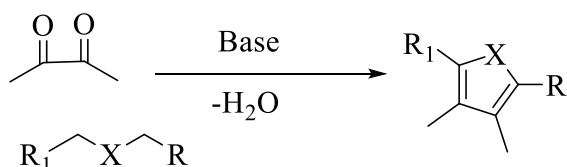
Parmi l'ensemble des hétérocycles à cinq chaînons, le pyrrole, le furane et le thiophène occupent une place particulière. Ce sont des systèmes aromatiques dans lesquels un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre contribue à la délocalisation électronique du cycle. Leur stabilité, leur réactivité et leurs nombreuses applications notamment dans la synthèse organique, la chimie médicinale et les matériaux conducteurs en font des molécules de référence pour l'étude des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons.

## V.2. Méthodes de synthèse hétérocycles à cinq chaînons

### V.2.1. Synthèses communes

#### V.2.1.1. A partir d' $\alpha$ -dicétones

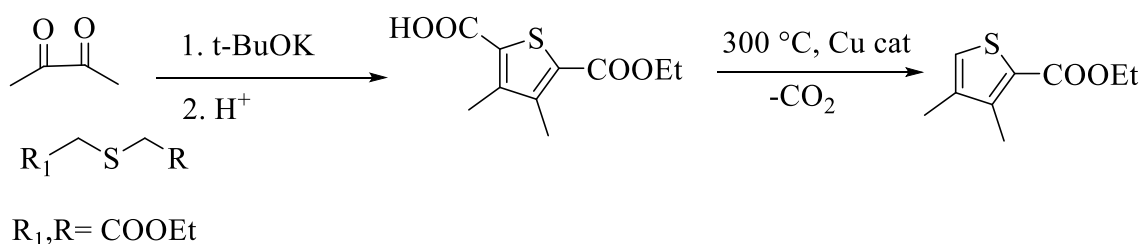
Les  $\alpha$ -dicétones se condensent avec des composés possédant des groupes méthylène actifs situés en position  $\alpha$  d'un hétéroélément tel que O, S ou N (NH), en présence d'une base.



X= NH, O, S

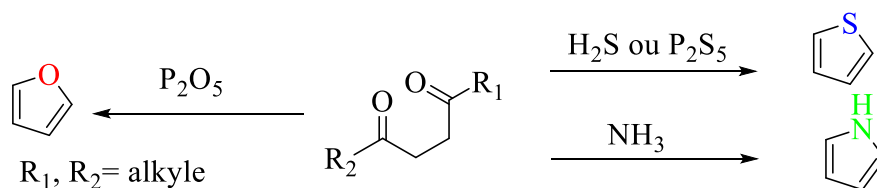
R<sub>1</sub>, R= groupement électroattracteur

Lorsque l'hétéroatome impliqué est le soufre, la réaction est connue sous le nom de réaction de Hinsberg, et la base utilisée est alors le tert-butylate de potassium.

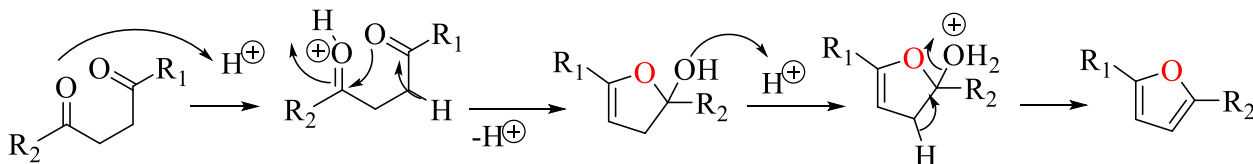


#### V.2.1.2. A partir de 1,4-dicétones (Synthèse de Paal-Knorr)

Les furanes peuvent être obtenus par l'action de l'anhydride phosphorique ou de l'acide phosphorique sur les 1,4-dicétones, composés susceptibles de perdre des atomes d'hydrogène en positions  $\alpha$  et  $\beta$ . Par un procédé analogue, l'action du pentasulfure de phosphore (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>) ou du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) sur les mêmes 1,4-dicétones conduit à la formation des thiophènes, selon la réaction de Paal. De même, l'ammoniac ou certains de ses dérivés tels que les amines primaires, l'hydroxylamine, ou encore les hydrazines monosubstituées et 1,1-disubstituées réagissent avec les 1,4-dicétones pour donner respectivement des pyrroles et leurs dérivés N-alkylés, N-hydroxy ou N-amino, suivant la réaction de Paal-Knorr.



### Mécanisme

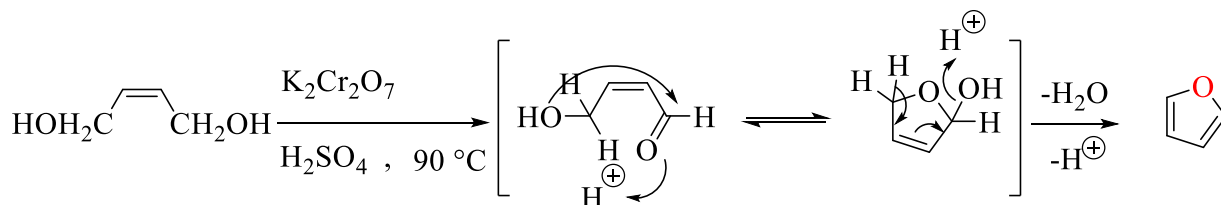


## V.2.2. Synthèses spécifiques

### V.2.2.1. Méthodes de synthèse spécifique du Furane

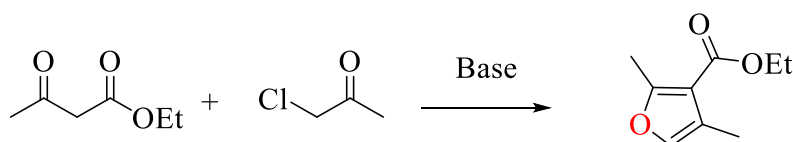
#### V.2.2.1.1. A partir de composés carbonyles $\gamma$ -hydroxy- $\alpha, \beta$ -insaturés

Les composés carbonylés  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha, \beta$ -insaturés, lorsqu'ils sont traités par un acide minéral ou un acide de Lewis, se transforment en dérivés du furane. Ainsi, pour la synthèse du furane, on utilise généralement le cis-but-2-ène-1,4-diol, qui, après oxydation par l'anhydride chromique, donne un aldéhyde  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha, \beta$ -insaturé. Ce dernier se cyclise spontanément, avec élimination d'une molécule d'eau, conduisant à la formation du furane.



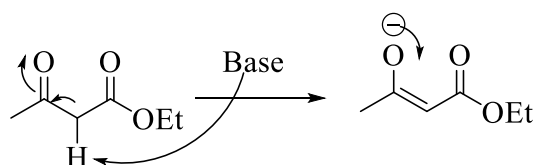
#### V.2.2.1.2. A partir de cétones $\alpha$ -halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés

Ces réactions sont connues sous le nom de **Feist-Benary**.

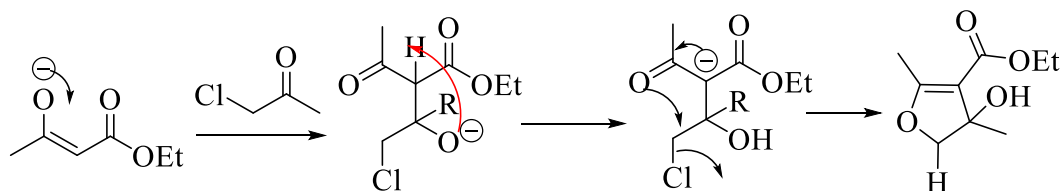


### Mécanisme

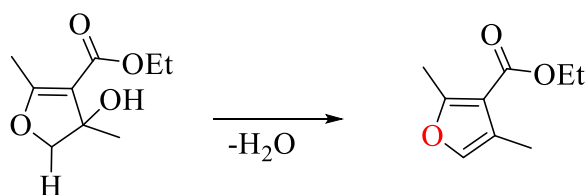
Étape 1. Formation de l'énolate



Étape 2. Attaque nucléophile sur la cétone halogénée avec cyclisation



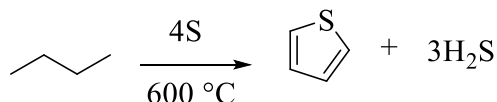
Étape 4. Déshydratation



## V.2.2.2. Méthodes de synthèse spécifique du Thiophène

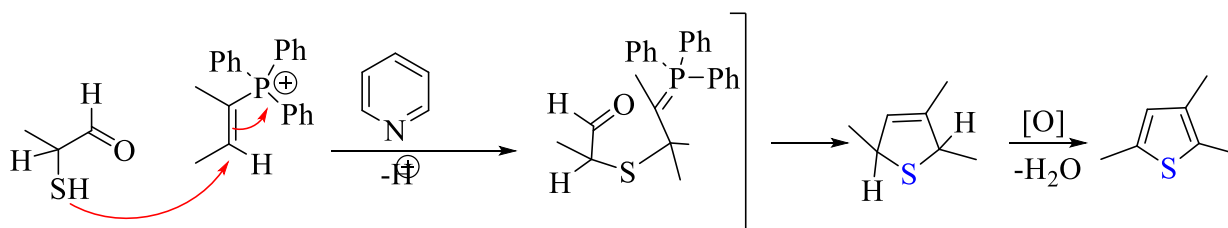
### V.2.2.2.1. A à partir des hydrocarbures

Sous l'action de la chaleur élevée (environ 600 °C), le butane, les alcènes correspondants et même certains 1,3-diènes peuvent subir une cyclodéshydrogénation en présence de soufre. Cette réaction, de nature radicalaire, conduit à la formation du thiophène et de ses dérivés alkylés.



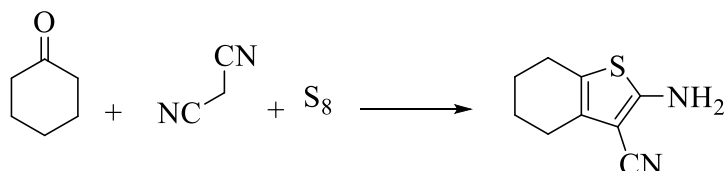
### V.2.2.2.2. A partir des thiols $\alpha$ -cétoniques

La réaction des thiols  $\alpha$ -cétoniques avec des ions alcénylphosphonium conduit, dans un premier temps, à la formation d'un ylure intermédiaire. Dans une seconde étape, ce ylure subit une réaction de Wittig intramoléculaire, accompagnée d'une cyclisation, pour donner le 2,5-dihydrothiophène. Enfin, sous l'action d'un oxydant doux, tel que le chloranile (tétrachlorobenzoquinone), et après chauffage, ce composé s'aromatise pour former le thiophène.

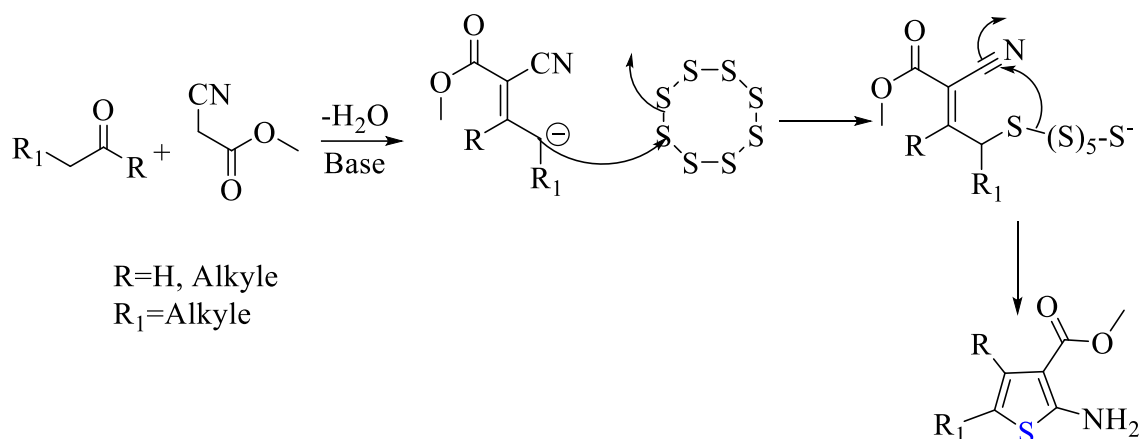


### V.2.2.2.3. A partir des cétones cycliques

La cyclocondensation de cétones cycliques telles que le cyclohexanone ou le cyclopentanone avec le malononitrile en présence de soufre, conduit à la formation de thiophènes bicycliques avec de bons rendements.



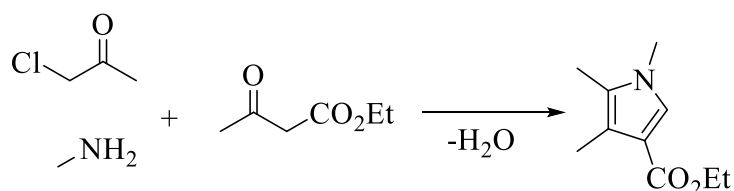
La réaction de Gewald permet la formation de dérivés du thiophène par cyclocondensation entre une cétone ou un aldéhyde, un  $\alpha$ -cyanoester (ou le malononitrile) et du soufre, en présence d'une base (telle que la pipéridine ou la morpholine) dans un solvant alcoolique, généralement l'éthanol.



### V.2.2.3. Méthodes de synthèse spécifique du Pyrrole

#### V.2.2.3.1. A partir d' $\alpha$ -halogénocétone et $\beta$ -cétoster (Synthèse de Hantzsch)

La synthèse de Hantzsch constitue l'une des méthodes classiques de préparation des pyrroles substitués. Elle repose sur la condensation d'une  $\alpha$ -halogénocétone avec un  $\beta$ -cétoster (comme l'acétoacétate d'éthyle) en présence d'ammoniac ou d'une amine primaire.

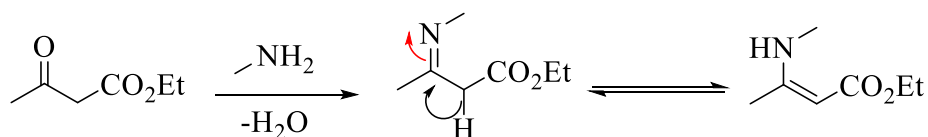


L'amine réagit rapidement avec le  $\beta$ -cétoester pour former une énamine. Cette dernière entre ensuite en réaction avec l' $\alpha$ -halogénocétone, conduisant, après une cyclisation intramoléculaire et une élimination d'eau, à la formation du noyau pyrrole.

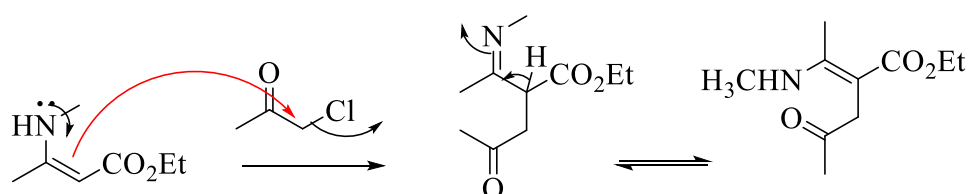
Le mécanisme de cette transformation, connu sous le nom de synthèse de Hantzsch du pyrrole, peut être représenté selon les étapes suivant :

### Mécanisme

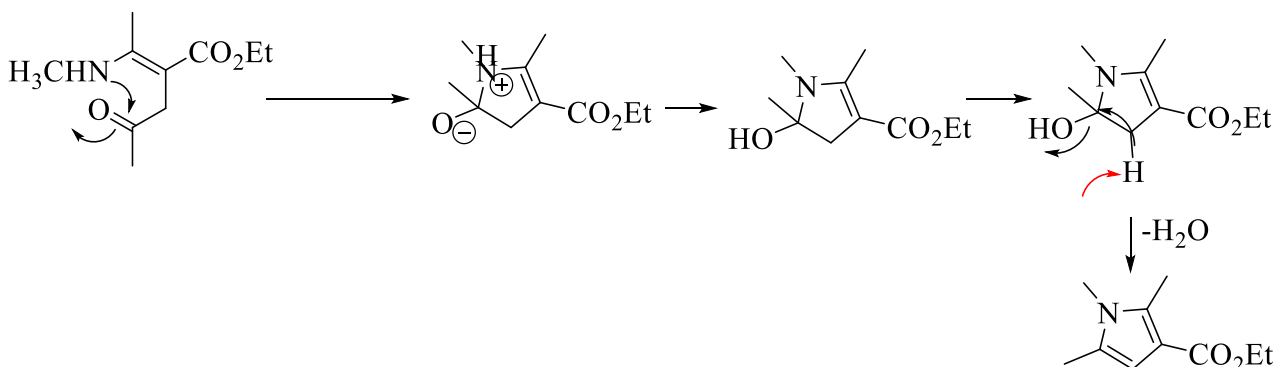
Étape 1. Formation de l'énamine



Étape 2 : Attaque de l'énamine sur l' $\alpha$ -halogénocétone

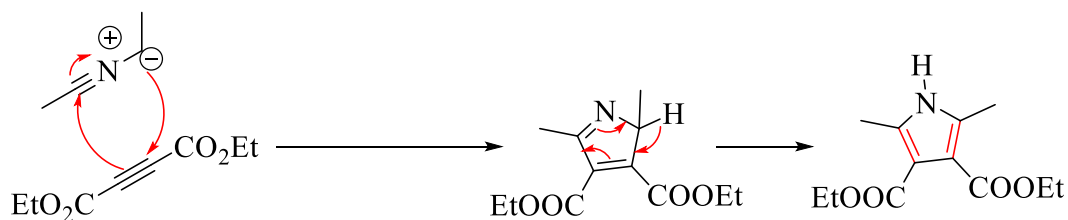


Étape 3 : Cyclisation avec déshydratation



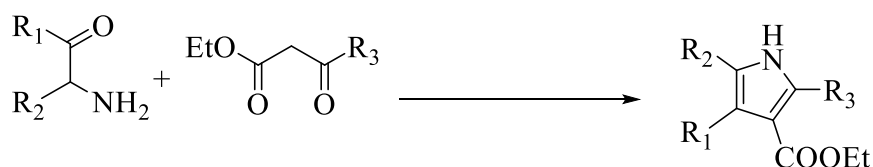
#### V.2.2.3.2. A partir des ylures de nitrile

Les ylures de nitrile peuvent réagir avec des alcynes au moyen d'une cycloaddition 1,3-dipolaire, donnant directement des dérivés de pyrrole.



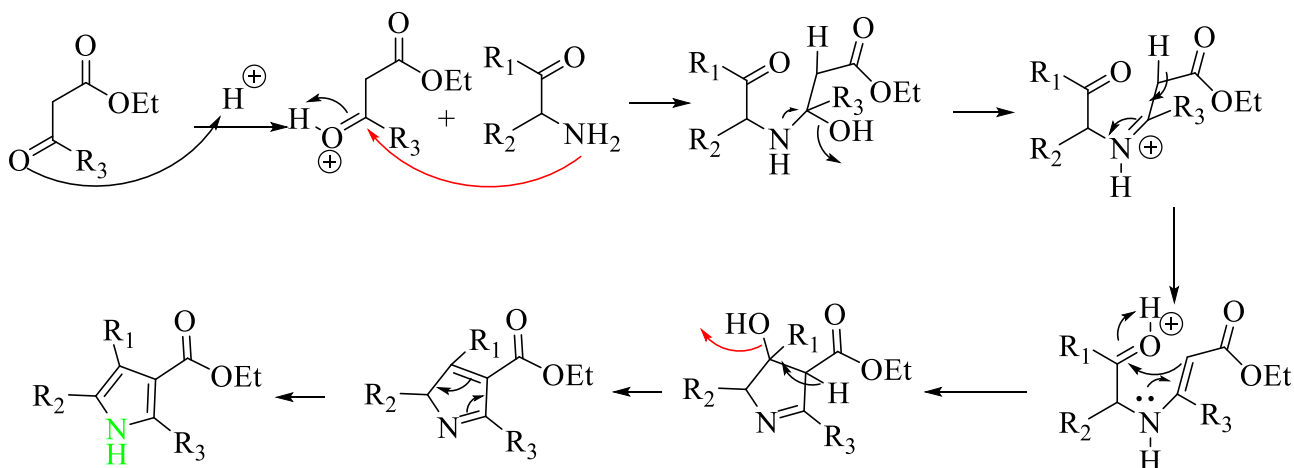
### V.2.2.3.3. A partir des $\alpha$ -aminocétone (synthèse de Knorr)

Parmi les méthodes les plus connues de synthèse des pyrroles, on peut citer le protocole de Knorr. Cette méthode repose sur la condensation d'une  $\alpha$ -aminocétone avec un composé carbonyle contenant un groupement méthylène activé (tel qu'un  $\beta$ -cétocétone ou une 1,3-dicétone). La réaction conduit, après cyclisation et déshydratation, à la formation du noyau pyrrolique.



$R_1, R_2, R_3 = \text{alkyle}$

#### Mécanisme

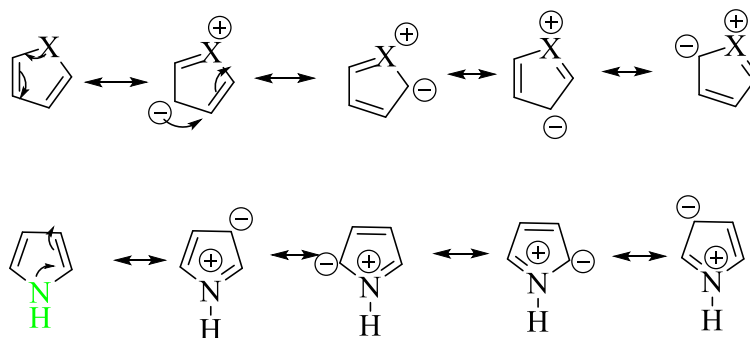


## V.3. Réactivité chimique du pyrrole, du furane et du thiophène

### V.3.1. Caractère aromatique et mésomérie du pyrrole, du furane et du thiophène

Les hétérocycles pyrrole, furane et thiophène sont des cycles aromatiques à cinq atomes, contenant respectivement un atome d'azote, d'oxygène et de soufre. Bien que ces atomes soient plus électronégatifs que le carbone, ils participent à la délocalisation électronique, conférant au cycle un caractère aromatique marqué.

Le pyrrole, le furane et le thiophène possèdent chacun quatre principales formes mésomères résultant de la délocalisation des électrons  $\pi$  dans le cycle. Cette mésométrie assure une stabilité aromatique élevée et une répartition homogène de la densité électronique. La mésométrie est à la fois responsable de leur stabilité chimique et de leur orientation réactionnelle caractéristique.

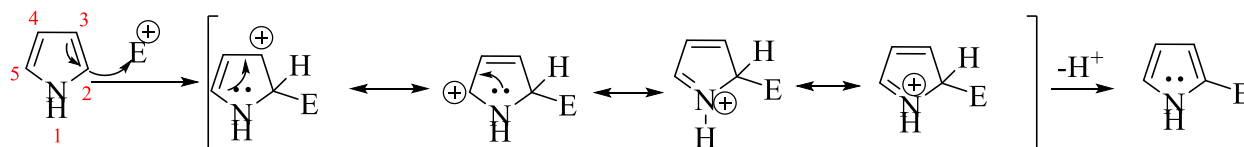


*Les formes mésomères du pyrrole, du furane et du thiophène*

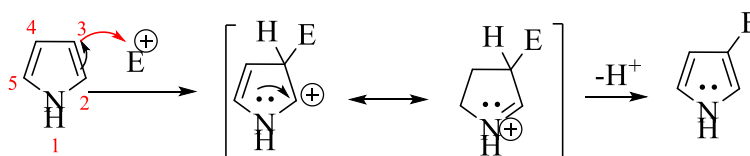
### V.3.2. Addition électrophile sur le pyrrole

L'attaque de l'électrophile en position C-2 conduit à la formation de trois structures résonantes, tandis que l'attaque en position C-3 ne génère que deux formes résonantes. L'intermédiaire formé lors de l'attaque en position C-2 est donc plus stable que celui issu de l'attaque en C-3, en raison d'une délocalisation électronique plus étendue. Ce même comportement, ainsi que le mécanisme réactionnel associé, se retrouvent également pour le **furane** et le **thiophène**.

#### *Électrophile en position C-2*



#### *Électrophile en position C-3*



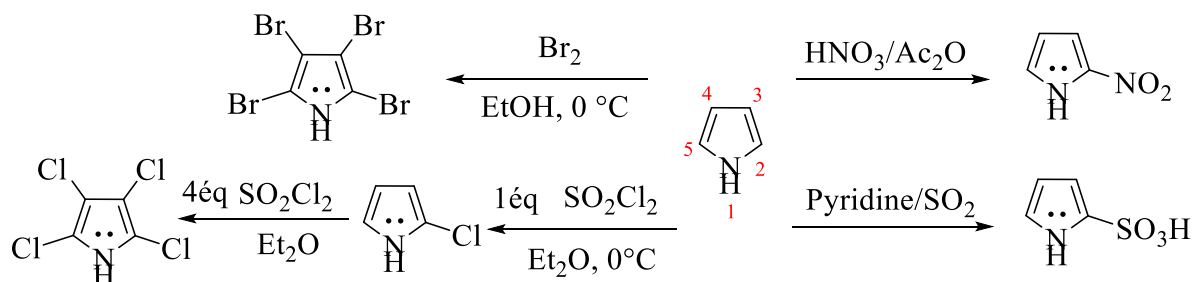
### V.3.3. Substitutions électrophiles aromatiques

Le pyrrole, riche en électrons grâce à la mésométrie de son système  $\pi$ , réagit facilement avec des électrophiles, surtout en position C-2.

**Nitration** ( $\text{HNO}_3 / \text{Ac}_2\text{O}$ )  $\rightarrow$  formation du 2-nitropyrrole.

**Sulfonation** ( $\text{SO}_3 / \text{pyridine}$ )  $\rightarrow$  formation du 2-sulfonicopyrrole (pyrrole-2-sulfonique).

**Halogénéation** ( $\text{Br}_2$  ou  $\text{SO}_2\text{Cl}_2 / \text{Et}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$ )  $\rightarrow$  introduction d'atomes de brome ou de chlore en position C-2, donnant respectivement les dérivés mono-, di- ou tétrahalogénés.

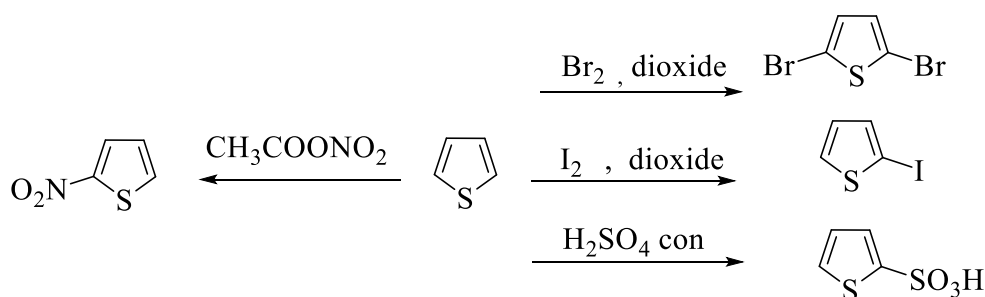


Le thiophène, présente une réactivité typique des systèmes aromatiques mais légèrement moindre que celle du pyrrole, réagit avec des électrophiles, surtout en position C-2.

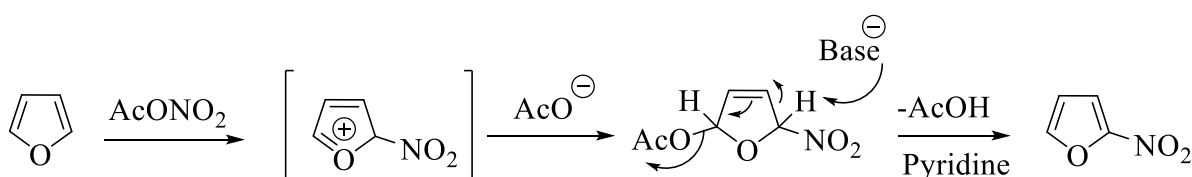
Nitration ( $\text{CH}_3\text{COONO}_2$ )  $\rightarrow$  introduction d'un groupe nitro en position C-2 du cycle, donnant le 2-nitrothiophène.

Sulfonation ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré)  $\rightarrow$  formation de l'acide thiophène-2-sulfonique par substitution électrophile sur le noyau aromatique.

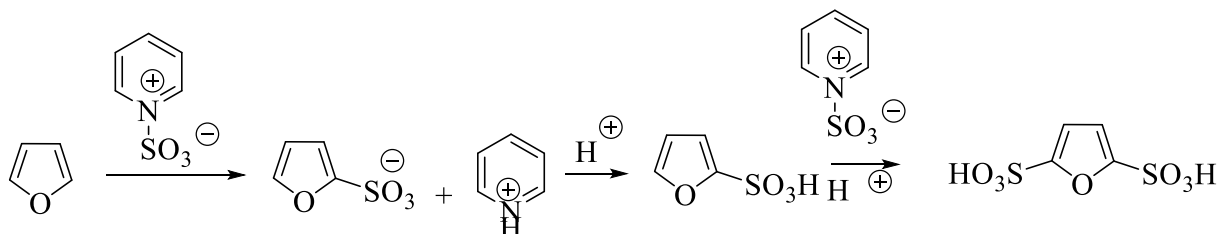
Halogénéation ( $\text{Br}_2$  ou  $\text{I}_2 / \text{dioxane}$ )  $\rightarrow$  formation des dérivés bromés ou iodés, tels que le 2,5-dibromothiophène ou le 2-iodothiophène.



La **nitration** du **furane** est effectuée à basse température dans les mêmes conditions que le pyrrole. Le 2-nitrofurane est d'abord formé, puis, si la réaction est poursuivie, une seconde nitration est effectuée en position C-5.

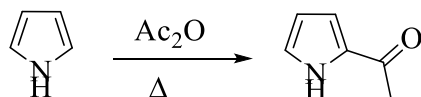


La **sulfonation** du furane s'effectue à 25 °C par l'action du complexe pyridine–trioxyde de soufre. Cette réaction conduit, en une seule étape, à une mono- puis une disubstitution par le groupe  $-\text{SO}_3\text{H}$ , d'abord en position C-2, puis en position C-5 du cycle furannique.



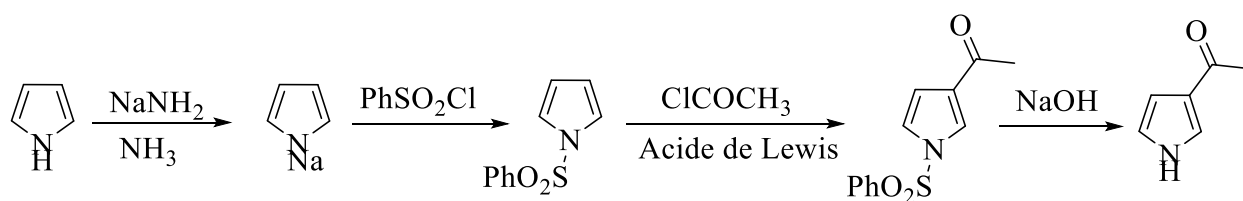
### V.3.4. Acétylation

En présence d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) et à chaud, le pyrrole donne un 2-acétylpyrrole (introduction d'un groupe  $-\text{COCH}_3$  en position C-2).



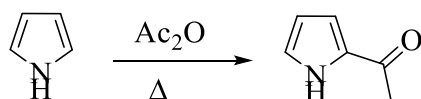
La protection préalable du groupe NH du pyrrole, réalisée par l'action du chlorure de phénylesulfonyle sur le sel de sodium du pyrrole, permet d'obtenir un dérivé N-phénylesulfonylpyrrole stable. Cette protection rend possible la synthèse des 3-acylpyrroles par acylation de Friedel et Crafts, réaction normalement difficile à effectuer sur le pyrrole libre.

Enfin, la déprotection du groupe sulfonyle est effectuée par addition de soude ( $\text{NaOH}$ ), régénérant ainsi le pyrrole substitué.

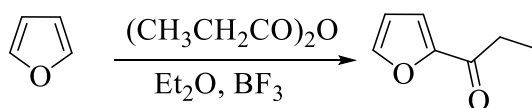


L'**acylation** du **thiophène** s'effectue à l'aide d'un mélange d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) et d'acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).

Cette réaction conduit à la formation du 2-acétylthiophène par introduction du groupe acétyle ( $-\text{COCH}_3$ ) sur le cycle aromatique, selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique.



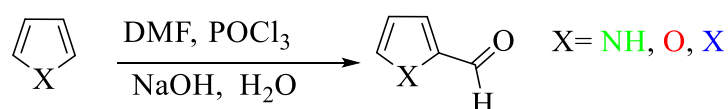
Le **furane** peut subir une **acylation de Friedel et Crafts** en présence d'un acide de Lewis ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ) ou  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Cette réaction introduit un groupe acyle ( $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) en position C-2 du cycle aromatique, donnant les 2-acylfuranes.



### V.3.5. Formulation

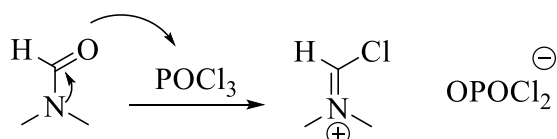
Le pyrrole réagit avec le diméthylformamide (DMF) et le trichlorure de phosphoryle ( $\text{POCl}_3$ ), puis subit une hydrolyse basique, pour donner le pyrrole-2-carbaldéhyde, selon le mécanisme réactionnel proposé.

Une réaction similaire peut également être réalisée avec le **furane** et le **thiophène**, conduisant respectivement aux furfurales et thiophène-2-carbaldéhydes.

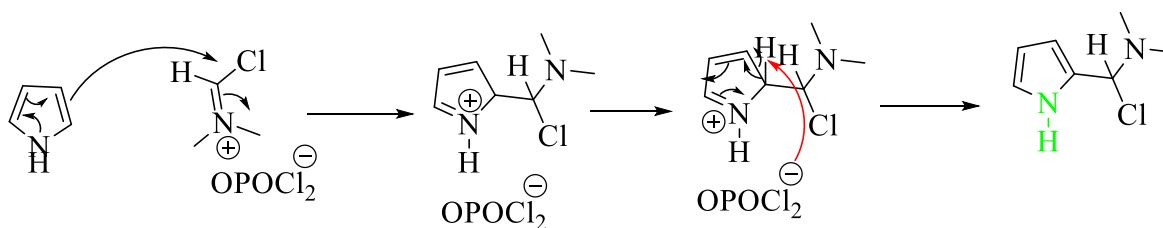


### Mécanisme

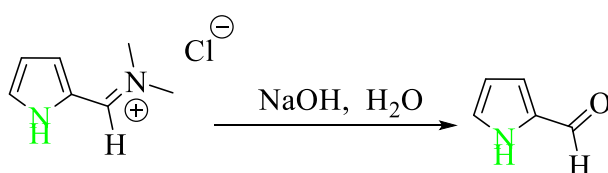
Étape 1. Formation de l'électrophile



Étape 2. Attaque nucléophile du pyrrole sur l'électrophile

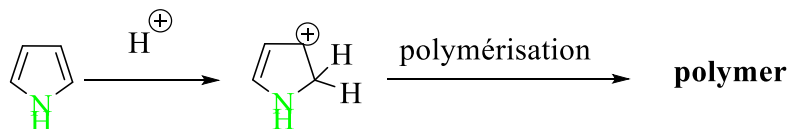


Étape 3. Formation de l'ion chloroiminium du pyrrole suivi d'une hydrolyse

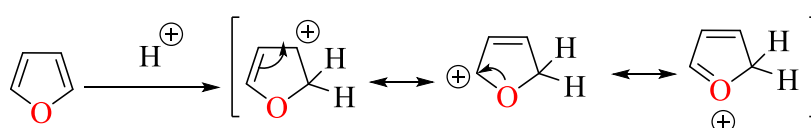


### V.3.6. Réaction en milieu acide et polymérisation

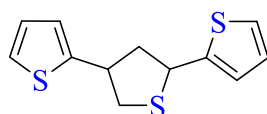
En présence d'un acide fort ( $H^+$ ), le pyrrole peut subir une addition électrophile, menant à la formation de polymères.



Les **furanes** substitués par des groupes électroattracteurs sont relativement stables vis-à-vis des acides. L'acide sulfurique concentré, l'acide nitrique, et les acides de Lewis polymérisent le furane



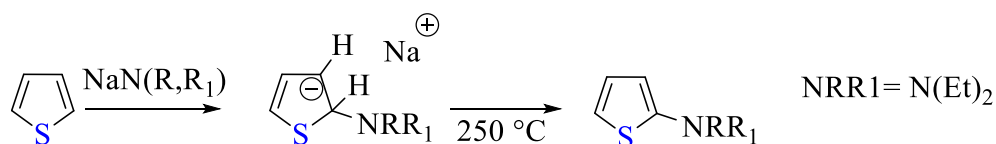
Dans le cas du **thiophène**, la protonation s'effectue principalement en position C-2, donnant un ion thiophénium instable qui tend à se polymériser. Sous l'action de l'acide phosphorique à chaud, le thiophène se convertit en 2,4-dithiénylthiolane. La vitesse de protonation en position C-2 est environ cent fois supérieure à celle observée en position C-3.



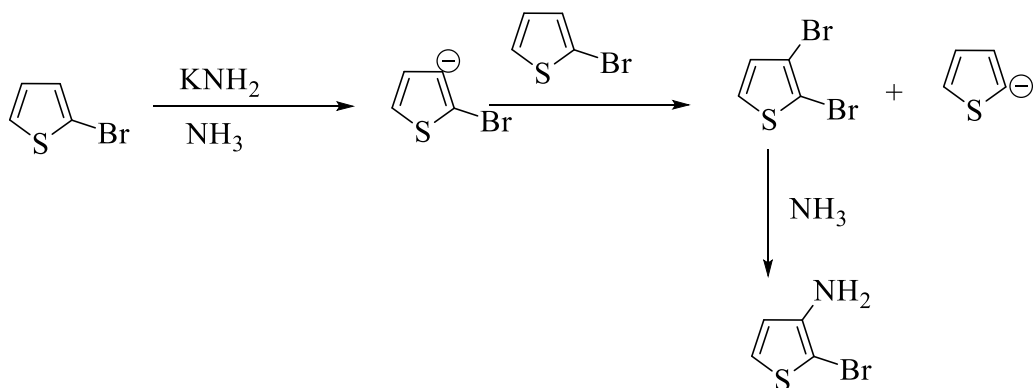
### V.3.7. Les réactifs nucléophiles

En général., les **pyrroles** et le **furane** ne réagissent pas avec les réactifs nucléophiles. Ce comportement ne change que dans de très rares cas, lorsque le pyrrole porte plusieurs groupements fortement électroattracteurs.

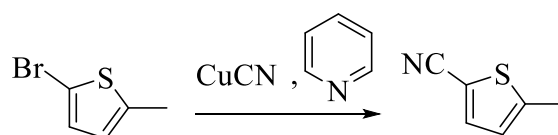
Par contre, chez le **thiophène**, certains amidures alcalins peuvent réagir avec le cycle, entraînant une substitution nucléophile. La réaction est orientée en position C-2.



Dans une autre réaction le 2-bromothiophène réagit avec l'amidure de potassium, dans l'ammoniac liquide, en produisant un carbanion en position C-3. Celui-ci attaque une seconde molécule de 2-bromothiophène en fixant le brome et en libérant un carbanion en position C-2.

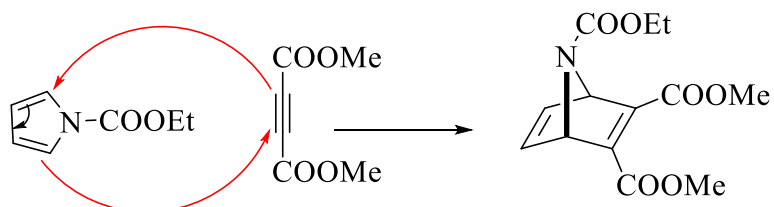


Enfin, le 2-bromo-5-méthylthiophène est transformé en 2-cyano-5-méthylthiophène par le cyanure cuivreux dans la pyridine.

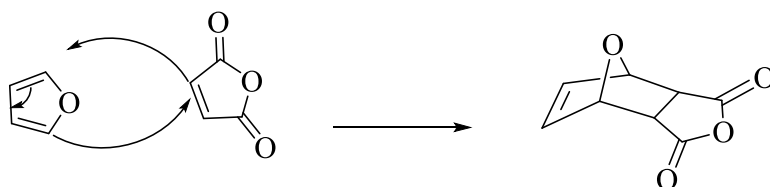


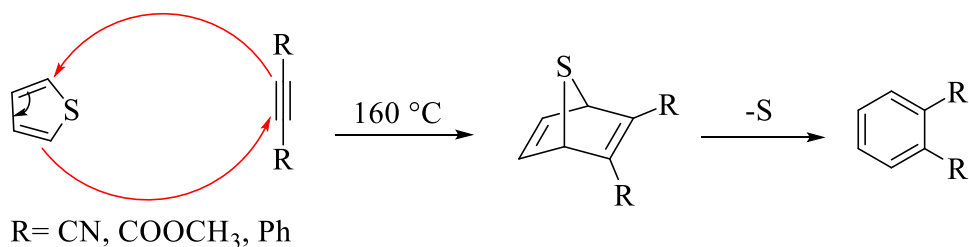
### V.3.8. Réaction de Diels-Alder

Le pyrrole ne participe à des réactions de cycloaddition que lorsque l'atome d'azote est protégé par un groupement électroattracteur. Cette protection diminue la densité électronique du cycle, rendant la réaction plus sélective et favorisant la formation du produit cyclique.



Le furane et le thiophène peuvent participer à des réactions qui interrompent la conjugaison du cycle, telles que la réaction de Diels-Alder. Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] entre un diène (possédant 4 électrons  $\pi$ ) et alcène ou alcyne.

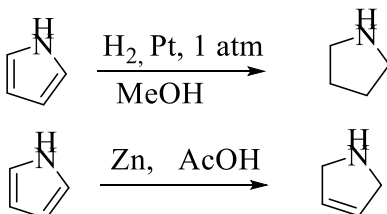




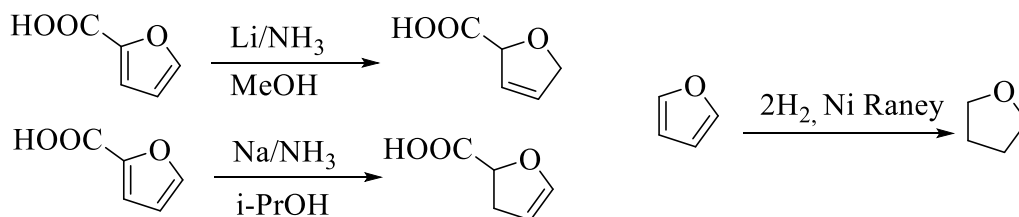
### V.3.9. Réduction

Les pyrroles peuvent être réduits en pyrrolidines par hydrogénation sous une pression d'hydrogène (1 atm, 25 °C) en présence de platine comme catalyseur. À pression et température plus élevées, la réduction peut également être réalisée à l'aide de nickel de Raney.

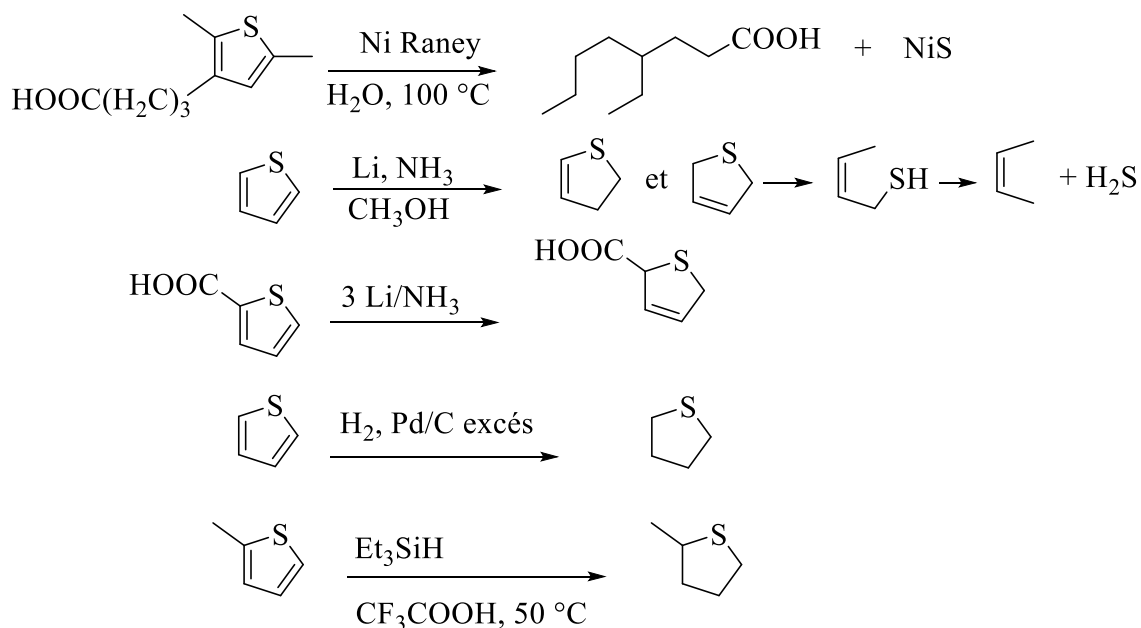
Dans un autre protocole, Le zinc, en réagissant avec l'acide acétique, produit de l'hydrogène actif qui réduit le pyrrole en 2,5-dihydropyrrole (ou 3-pyrroline).



Le **furane** peut être réduit en tétrahydrofurane par hydrogénation en présence de nickel de Raney. Les acides 2- et 3-furoïques sont quant à eux réduits en dérivés dihydro grâce à l'hydrogène produit par la réaction du lithium ou du sodium sur l'méthanol dans l'ammoniac liquide (réduction de Birch).

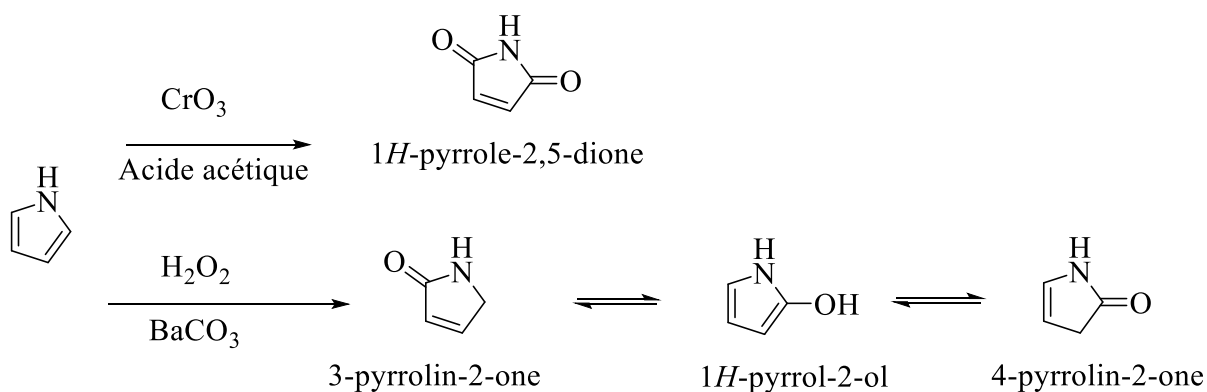


Dans le cas des **thiophènes**, les catalyseurs métalliques classiques sont inhibés par le soufre. Le nickel de Raney peut désulfurer le thiophène et ouvrir le cycle. La réduction de Birch avec sodium/ammoniac liquide ouvre aussi le cycle, tandis que certains dérivés comme les acides 2-thiophène carboxyliques sont partiellement réduits. La réduction complète en thiolane se fait par hydrogénation catalytique ou ionique (trialkylsilane + acide).

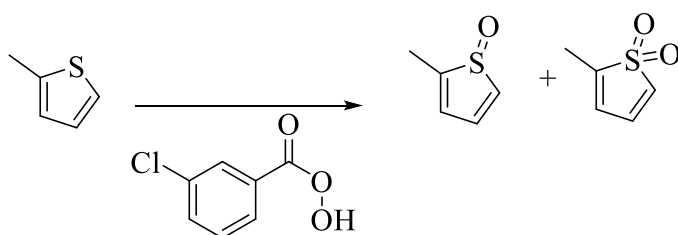


### V.3.10. Oxydation

Le pyrrole peut être oxydé par le trioxyde de chrome dans l'acide acétique, conduisant à la formation du 1*H*-pyrrole-2,5-dione. De même, en présence de carbonate de baryum et à 100 °C, l'eau oxygénée oxyde le pyrrole en 3-pyrrolin-2-one (produit majoritaire), lequel est en équilibre avec 1*H*-pyrrol-2-ol et le 4-pyrrolin-2-one.

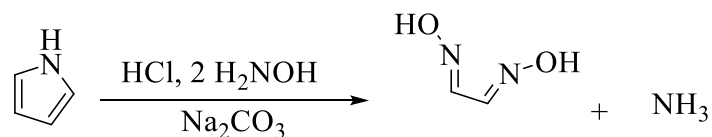


Les peracides l'acide méta-chloroperbenzoïque (m-CPBA), oxydent le **thiophène** en S-oxyde (sulfoxyde) qui est oxydé en S-dioxyde (sulfone) peu stable.



### V.3.11. Ouverture du cycle

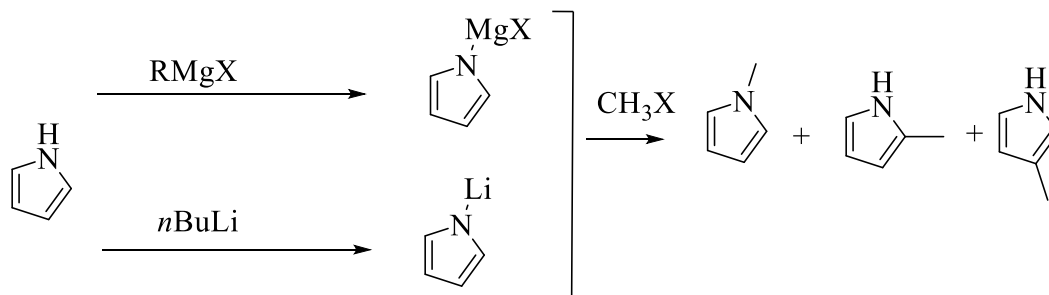
Il existe très peu de réactions capables de provoquer l'ouverture du cycle du pyrrole tout en conduisant à un produit unique. Ainsi, le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence de carbonate de sodium, ouvre le cycle du pyrrole pour former le dioxime du succindialdéhyde.



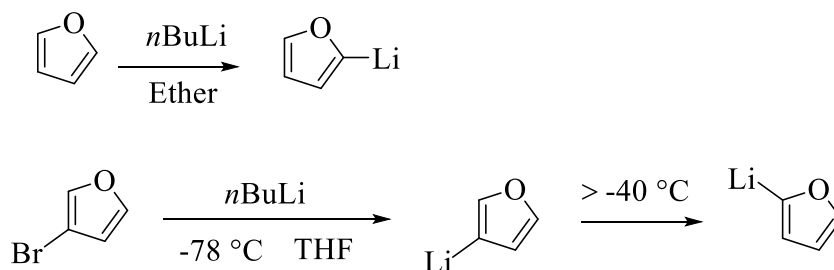
Dans le cas du **thiophène**, l'ouverture du cycle se produit lorsque la réduction se fait en présence de nickel de Raney.

### V.3.12. Réaction avec les dérivés organométalliques

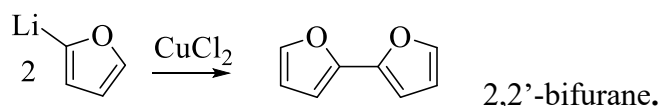
Les dérivés lithiés du pyrrole se forment par action d'alkyllithiums. Ces dérivés permettent la substitution en position C-2 du cycle, tandis que l'alkylation peut se produire en position C-1 ou C-2 selon la résonance et les conditions de réaction. La protection de l'azote facilite la lithiation en position C2 pour introduire divers substituants.



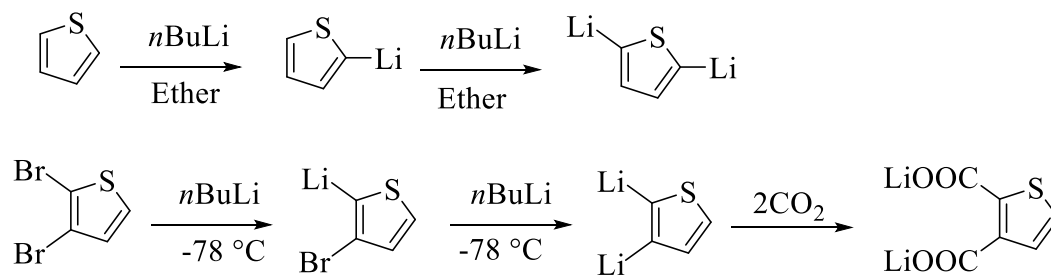
Dans le furane, les réactions avec des dérivés organométalliques permettent la synthèse de dérivés alkylés et lithiés, de la même manière que pour le thiophène.



Le dérivé 2-lithié mis en présence de chlorure cuivrique, produit le 2,2'-bifurane.



Pour le thiophène, des réactions analogues sont possibles, mais ses propriétés spécifiques peuvent modifier légèrement la réactivité et les conditions nécessaires.



## Partie B

### Les hétérocycles à six chaînons – Pyridine

#### V.4. Introduction

La pyridine est un composé chimique aromatique hétérocyclique de formule  $C_5H_5N$ . Elle est constituée d'un cycle à six atomes, dont cinq sont des atomes de carbone et un est un atome d'azote. La pyridine est souvent comparée au benzène, mais avec un atome d'azote qui remplace un carbone dans le cycle, ce qui lui confère des propriétés chimiques particulières. La pyridine est principalement utilisée comme base, grâce à l'azote présent dans son cycle, et comme solvant polaire. Elle sert également de précurseur pour la synthèse de nombreux composés pharmaceutiques.

Sur le plan spectral, la pyridine présente les caractéristiques suivantes :

- $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ) : 7.0, 7.6, 8.6 ppm.
- $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ) : 123.6, 135.7, 149.8 ppm.

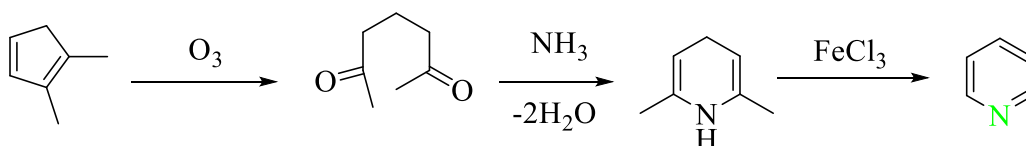


#### V.4.1. Méthode de synthèse des noyaux pyridiniques

##### V.4.1.1. Synthèse de la pyridine à partir de composés 1,5-dicarbonylés

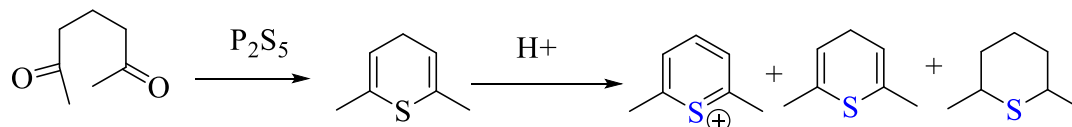
Une méthode classique pour la synthèse des pyridines repose sur l'utilisation de composés 1,5-dicarbonylés. Ces composés peuvent être préparés, par exemple, par ozonolyse de dérivés du cyclopentène, ce qui permet d'obtenir des 1,5-dicarbonylés linéaires adaptées à la synthèse de cycles aromatiques azotés (pyridine).

La réaction de ces 1,5-dicarbonylés avec l'ammoniac conduit à la formation de 1,4-dihydropyridines. Ces dihydropyridines, intermédiaires non aromatiques, sont ensuite facilement oxydées pour produire les pyridines correspondantes, qui sont aromatiques et stables.



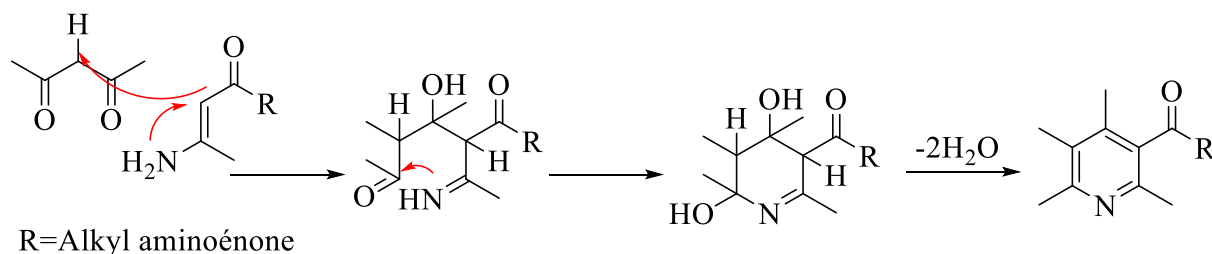
Le chauffage des composés 1,5-dicarbonylés en présence d'acide sulfhydrique ou de pentasulfure de phosphore dans l'acide sulfurique conduit à la formation du 4*H*-thiopyrane, qui représente

l'intermédiaire initial. Ce composé s'aromatise ensuite en sels de thiopyrylium, avant d'être réduit successivement en dihydro- et tétrahydrothiopyranes.



#### V.4.1.2. A partir de composés 1,3-dicarbonyles

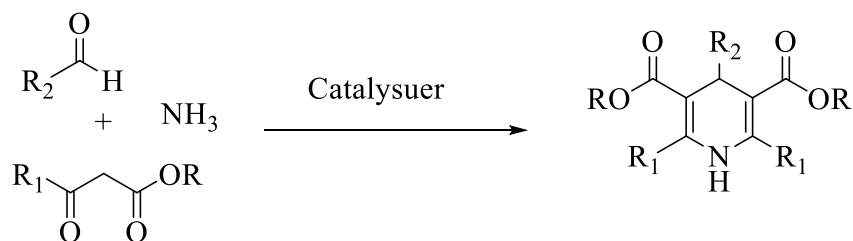
Les 3-aminoénones et les 3-aminoacrylates se forment par la réaction de l'ammoniac avec des 1,3-dicétones ou des 1,3-cétoesters. Cette méthode est très utilisée car elle permet de synthétiser des pyridines dissymétriques à partir de composés facilement préparés. Dans cette réaction, la 3-aminoénone réagit avec un carbonyle du 1,3-dicarbonylé, forme une imine qui cyclise avec le second carbonyle, puis l'élimination de deux molécules d'eau donne la pyridine aromatique.



#### V.4.1.3. Synthèse classique de Hantzsch

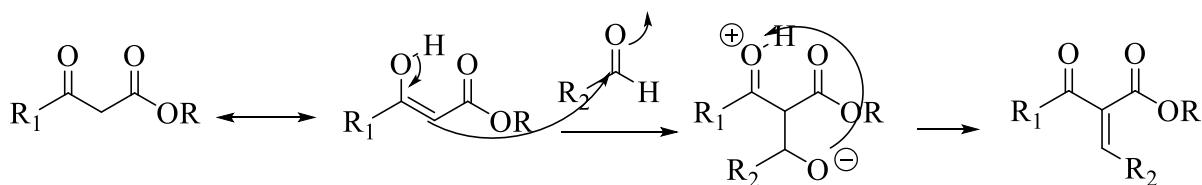
La synthèse de Hantzsch (1882) est la méthode classique pour préparer les dérivés de la pyridine. Il s'agit d'une condensation entre deux moles de composé 1,3-dicarbonylé, une mole d'aldéhyde et une mole d'ammoniac. Une 1,4-dihydropyridine est d'abord formée, puis un oxydant doux permet sa transformation en pyridine aromatique. Cette synthèse, réalisée à 25 °C et durant généralement plusieurs jours, permet d'obtenir des pyridines substituées de manière symétrique.

Ces dernières années, les chercheurs ont développé de nouvelles méthodes visant à réduire le temps de préparation des 1,4-dihydropyridines et à augmenter leur rendement, rendant ainsi la réaction plus rapide, plus efficace et fiable pour la synthèse de dérivés pyridiniques (Stiti et al 2023). Ces avancées incluent l'utilisation de catalyseurs acides ou basiques, de solvants verts, ou de techniques sous micro-ondes, permettant d'accélérer la réaction tout en conservant un bon rendement.

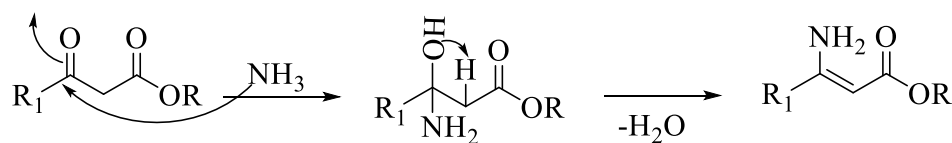


## Mécanisme

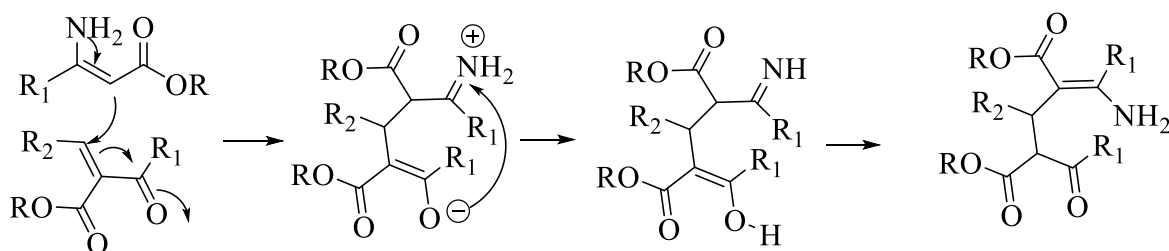
Étape 1. Préparation de l'intermédiaire 1 par condensation



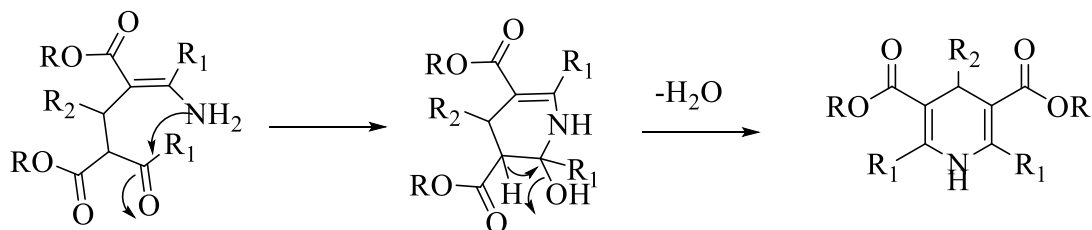
Étape 2. Préparation de l'énamine (l'intermédiaire 2)



Étape 3. Réaction l'intermédiaire 1 avec l'intermédiaire 2



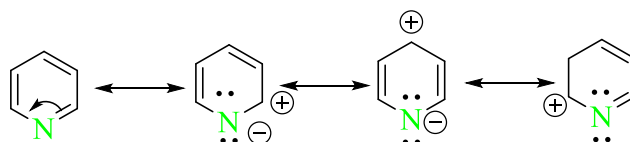
Étape 4. Cyclisation intramoléculaire



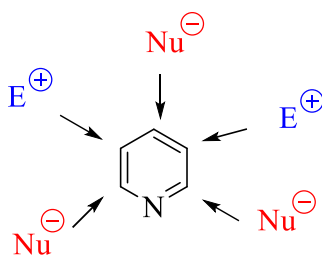
## V.5. Réactivité chimique de la pyridine

### V.5.1. Caractère aromatique et mésomérie de la pyridine

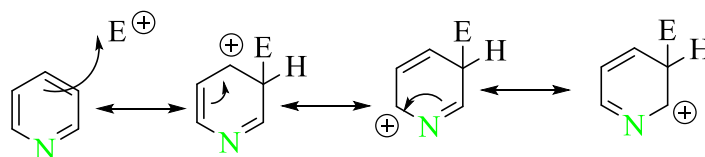
La pyridine présente une structure plane et possède six électrons  $\pi$ , ce qui lui confère un caractère aromatique, le doublet libre de l'azote ne participant pas à l'aromaticité. La polarisation de la molécule s'explique par la différence d'électronégativité entre l'azote et les atomes de carbone, donnant lieu aux formes limites de résonance suivantes.



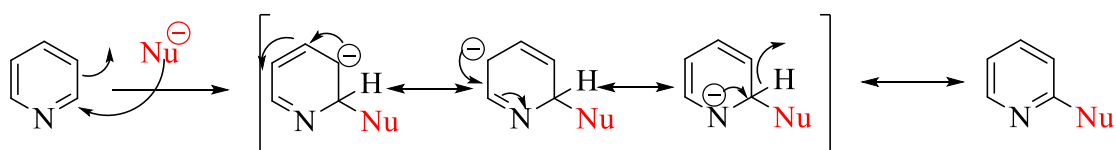
Dans le noyau pyridique, les atomes de carbone situés en positions (C-2 et C-6) et en position C-4 présentent les densités électroniques les plus faibles, tandis que les carbones en positions (C-3 et C-5) ont des densités proches de celles du benzène.



Cette répartition électronique explique que le noyau pyridique soit aromatique mais désactivé : les substitutions électrophiles sont difficiles et se produisent préférentiellement sur les positions C-3 et C-5,



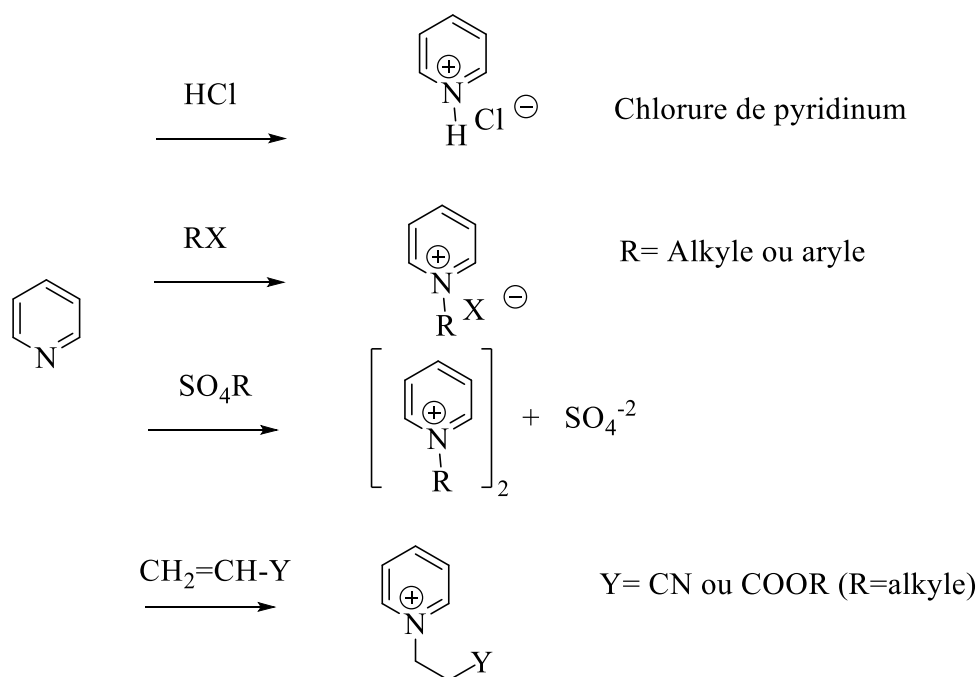
Tandis que les substitutions nucléophiles sont favorisées sur les positions C-2, C-4 et C-6. Le doublet libre de l'azote, non impliqué dans la mésomérie, confère à la pyridine une basicité comparable à celle d'une amine tertiaire.



## V.5.2. Réactivité de la pyridine liée à l'azote

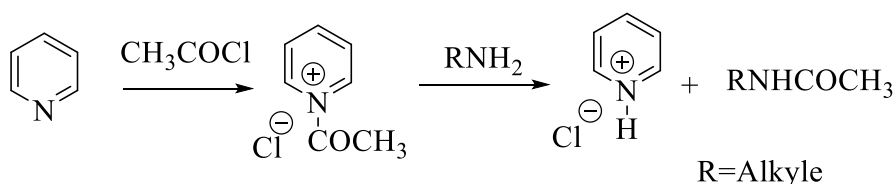
### V.5.2.1. Basicité

La présence de groupes donneurs augmente le pKa de la pyridine et facilite la formation de sels ainsi que les interactions avec des agents électrophiles au niveau de l'azote du cycle.



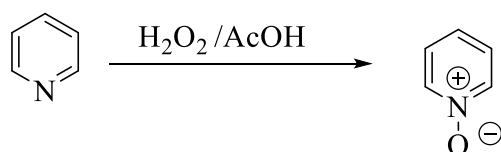
### V.5.2.2. Acylation de l'azote

Les chlorures d'acides réagissent facilement avec la pyridine pour former des 1-acylpyridiniums, utilisés généralement in situ pour acyler des amines ou des alcools, permettant ainsi la formation d'amides ou d'esters sous conditions douces et en évitant la présence d'halogénures d'hydrogène pouvant provoquer des réactions secondaires défavorables.



### V.5.2.3. Formation de N-oxyde

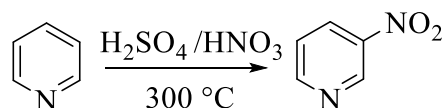
L'action du  $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence d'acide acétique conduit à un N-oxyde stable de la pyridine, utilisé comme intermédiaire en synthèse organique.



### V.5.3. Réactivité de la pyridine liée au noyau

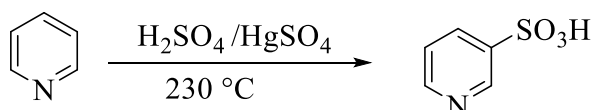
#### V.5.3.1. Nitration

La nitration de la pyridine, réalisée en présence d'un mélange d'acide sulfurique et nitrique concentrés à environ 300 °C, conduit à la formation de la 3-nitropyridine. En raison du caractère désactivé du noyau pyridinique, la substitution électrophile se produit difficilement et privilégie la position C-3, la plus favorable.



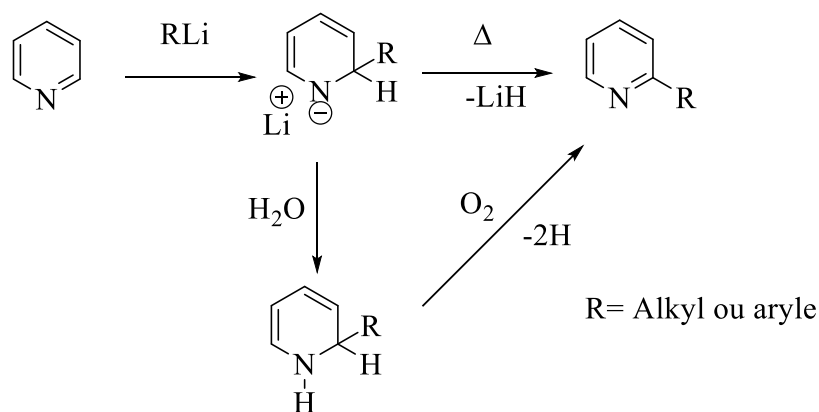
#### V.5.3.2. Sulfonation

De manière analogue, la sulfuration effectuée avec de l'acide sulfurique en présence de sulfate mercurique (HgSO<sub>4</sub>) à environ 230 °C conduit à la 3-sulfonopyridine. Comme pour la nitration, la réaction se déroule sur la position 3 du cycle, sous des conditions fortement acides.



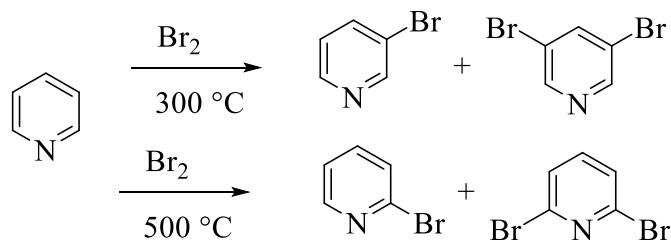
#### V.5.3.3. Alkylation et arylation

L'addition d'alkyl ou d'aryllitium à la pyridine conduit à des sels de dihydropyridines, isolables. Les pyridines sont plus facilement alkylées par les organolithiens que par les organomagnésiens. La réaction peut se reproduire successivement sur les positions C-2, C-4 et C-6 du noyau pyridinique. Lorsque la position C-2 est déjà substituée, l'attaque du nucléophile se fait préférentiellement en position C-6. En revanche, si la position C-3 est occupée, l'attaque est orientée vers le carbone C-2, qui devient alors le site le plus réactif.



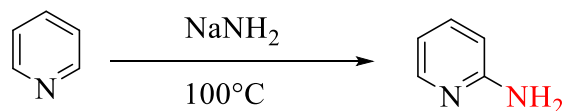
#### V.5.3.4. Halogénéation

L'halogénéation de la pyridine par le brome ( $\text{Br}_2$ ) est une réaction difficile en raison du caractère désactivé du noyau aromatique provoqué par la présence de l'atome d'azote. Pour que la réaction se produise, il est nécessaire d'utiliser des températures élevées, généralement comprises entre 300 et 500 °C. À environ 300 °C, on obtient principalement des dérivés dibromés en positions C-3 et C-5, tandis qu'à 500 °C, la substitution est plus poussée et conduit à des produits tribromés tels que la 2,3,5-tribromopyridine



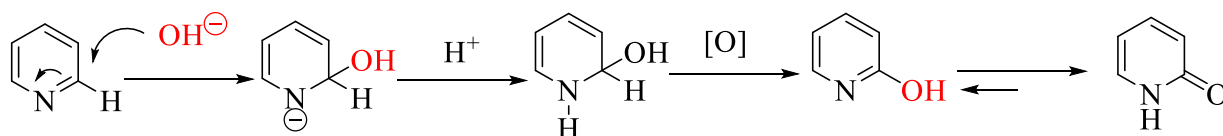
#### V.5.3.5. Action de nucléophile

Comme exemple très célèbre, on peut citer la nitration réalisée par la réaction de Chichibabin, réalisée avec de l'amide de sodium ( $\text{NaNH}_2$ ) à environ 100 °C, conduit à la formation de la 2-aminopyridine. Il s'agit d'une substitution nucléophile aromatique au cours de laquelle un atome d'hydrogène du noyau pyridinique est remplacé par un groupement amino ( $-\text{NH}_2$ ).



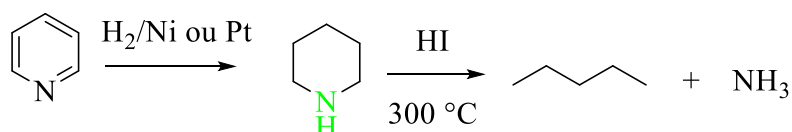
La réaction de Chichibabin

Une autre addition nucléophile de la pyridine peut être réalisée avec les bases fortes KOH ou NaOH. Cependant, les conditions de réaction doivent être plus vigoureuses que celles employées avec l'amidure de sodium, car l'ion hydroxyde ( $\text{OH}^-$ ) est un nucléophile moins réactif que l'ion amidure ( $\text{NH}_2^-$ ).



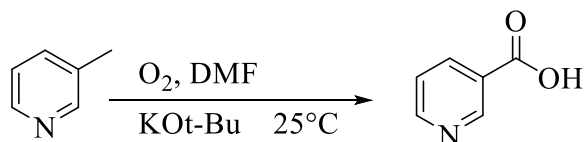
### V.5.3.6. Réduction

L'hydrogénation catalytique de la pyridine s'effectue généralement sous une atmosphère d'hydrogène ( $\text{H}_2$ ) en présence d'un catalyseur métallique tel que le nickel de Raney (Ni), le platine (Pt) ou le palladium (Pd). Cette réaction, conduite à température et pression élevées, permet la réduction complète du noyau aromatique pour former la pipéridine. Sous l'action de l'iodure d'hydrogène (HI) à environ  $300\text{ }^\circ\text{C}$ , la pipéridine peut subir une ouverture du cycle, produisant des alcanes avec l'ammoniac.



### V.5.3.7. Oxydation

La pyridine est stable vis-à-vis des oxydants. Lorsque la pyridine est substituée par des groupes alkyles, ces derniers sont oxydés en premier. Par exemple, le groupe méthyle de la 2-picoline peut être transformé en groupe carboxyle ( $-\text{COOH}$ ) par oxydation au permanganate de potassium dans des conditions douces dans le diméthylformamide (DMF) en présence de tert-butylate de potassium.



# Travaux dirigés

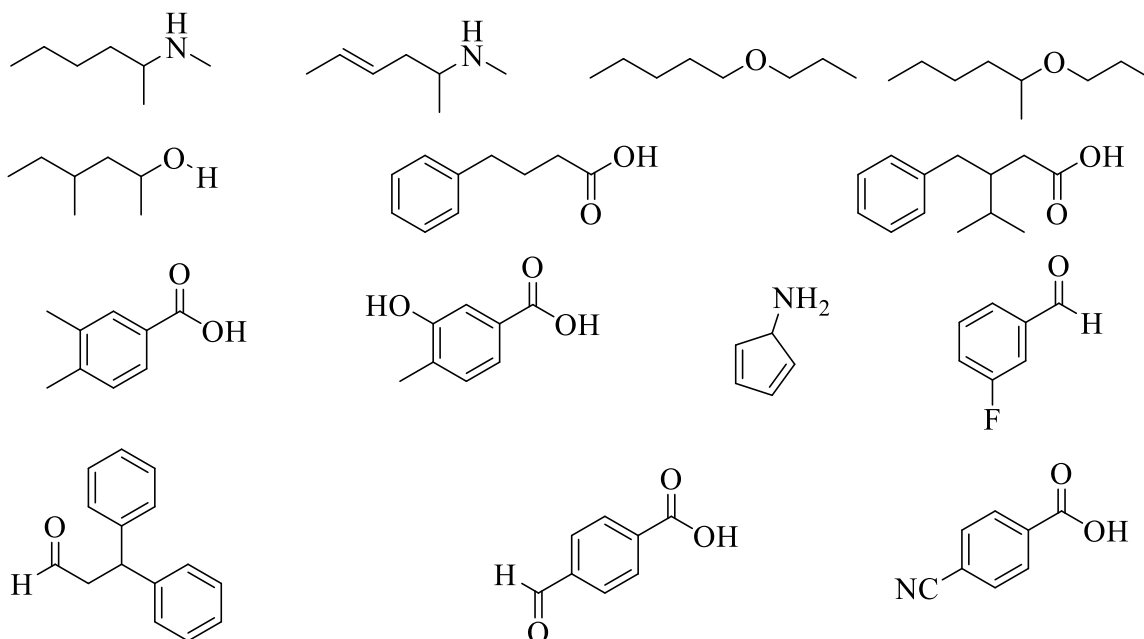
### TD 1 (Prérequis)

#### Exercice n° 1

Quelle est l'hybridation des carbones suivants ?

1.  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$  (le carbone central)
2.  $\text{H-}\underline{\text{C}}\equiv\text{C-H}$  (le carbone marqué)
3.  $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}_2$  (le carbone de la double liaison)
4.  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{HO}$  (le carbone du groupe aldéhyde,  $\text{C}=\text{O}$ )
5.  $\text{Ph-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$  (Ph = groupe phényle, le carbone lié au phényle)
6.  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\equiv\text{C-CH}_3$  (le carbone  $\alpha$  de la triple liaison)
7.  $\text{CO}_2^-$  (carbone dans l'ion carboxylate  $\text{R-COO}^-$ )
8.  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Br})\text{-CH}_3$  (carbone portant Br)
9.  $\text{CH}_2(=\text{CH})\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$  (carbone terminal de la double liaison)
10.  $\text{H-}\underline{\text{C}}(=\text{O})\text{-OH}$  (carbone du groupe carboxylique)

#### Exercice n°2 : Nommer les composés suivants



#### Exercice n°3

Pour les composés suivants, quel est le type de liaison présent ?

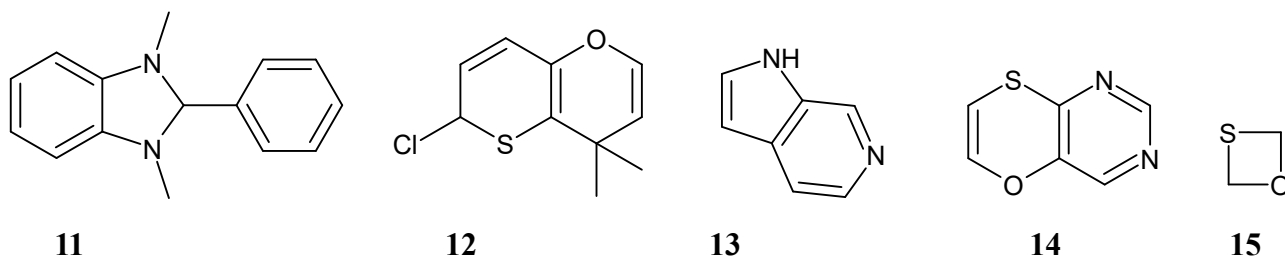
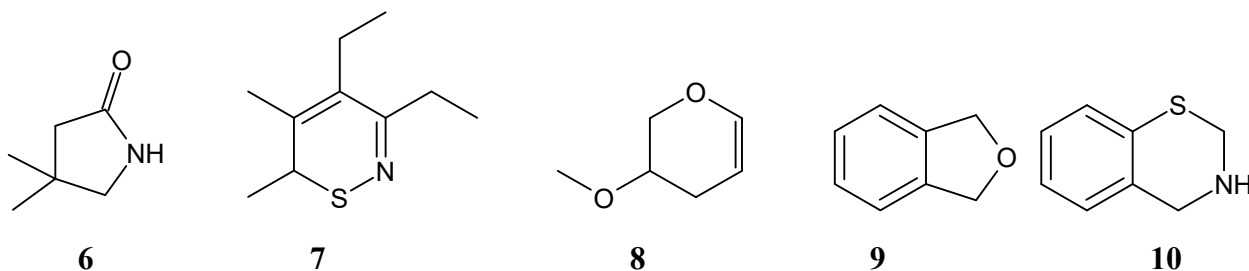
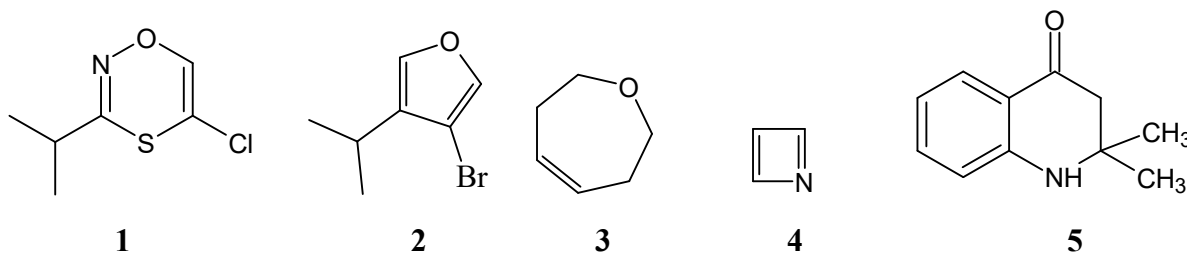
- 1). NaCl   2).  $\text{H}_2\text{O}$    3).  $\text{CH}_4$    4).  $\text{NH}_3\cdots\text{NH}_3$    5). HCl   6).  $\text{Cl}_2$    7).  $\text{H}_2$    8)  $\text{MgSO}_4$    9).  $\text{CH}_4$

## TD 2

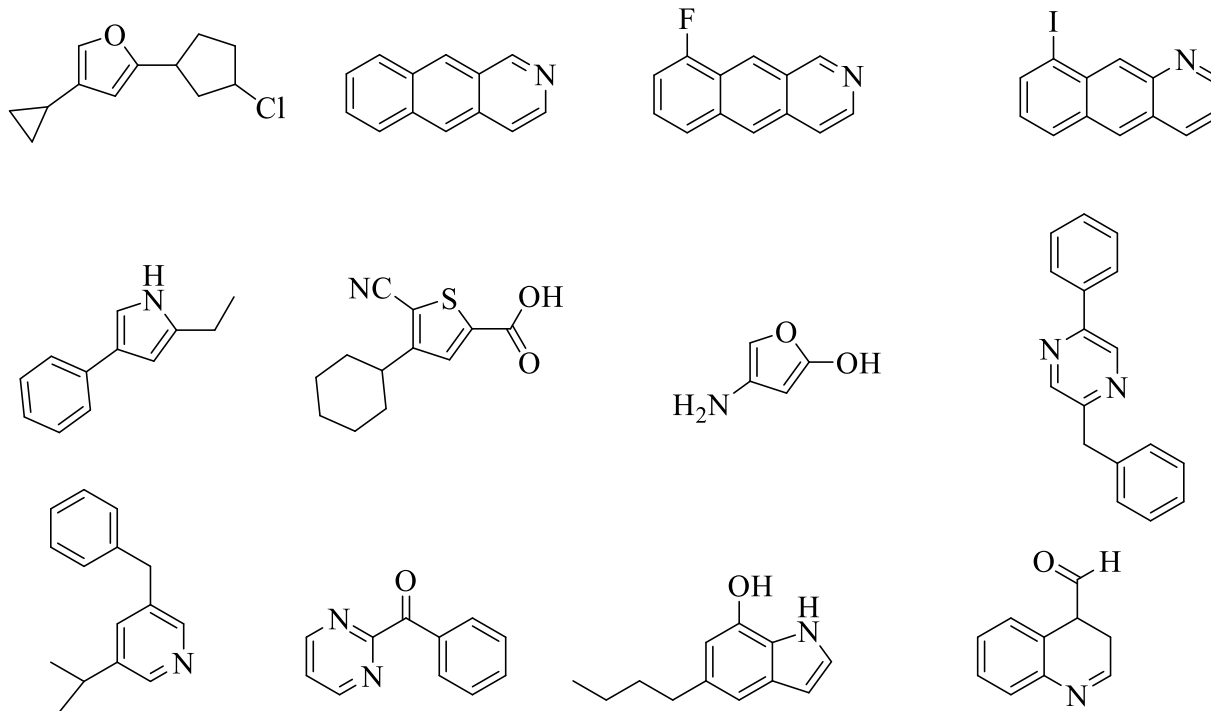
**Exercice n°1 :** Donnez les structures des composés suivants.

- a- 2,4-diméthyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine
- b- 2,4-diméthyl-1,4-dihydropyridine
- c- 4-chloro-2-méthyl-1,4-dihydroquinoline
- d- 2,5-dihydrooxazole
- e- 1,4-oxathiane
- f- 1,4-oxathiacyclohexane
- g- benzo[*d*][1,2,3]oxadithiole
- h- 6-méthylbenzo[*d*][1,3,2]oxathiazole
- i- pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

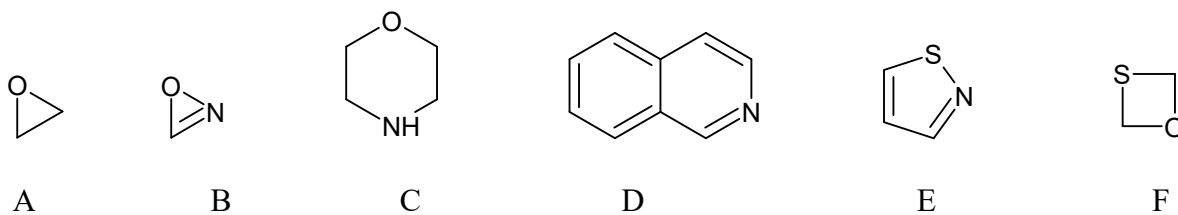
**Exercice n°2 :** Nommez les composés suivants selon les règles de Hantzsch-Widman, puis calculez la masse moléculaire de ces composés.



**Exercice n°3 :** Nommez les composés hétérocycliques suivants selon les règles de l'IUPAC (en utilisant les noms triviaux lorsque c'est possible), puis calculez leur masse moléculaire.

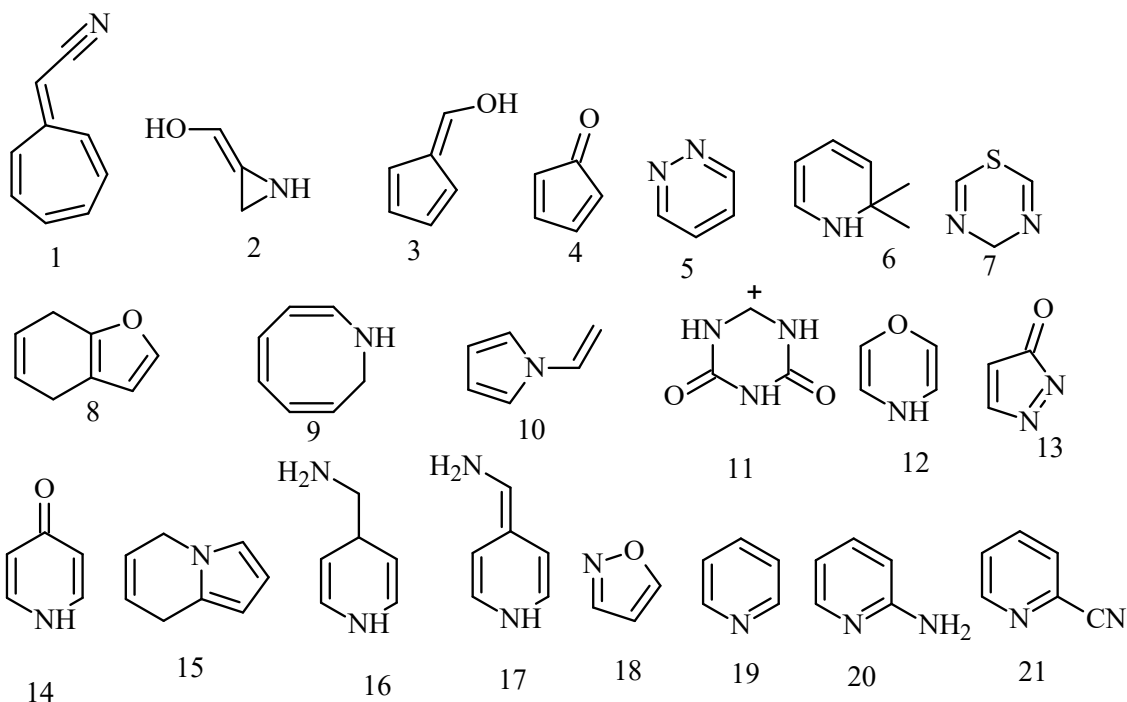


**Exercice n° 4 :** Nommez les composés suivants selon la nomenclature de remplacement.



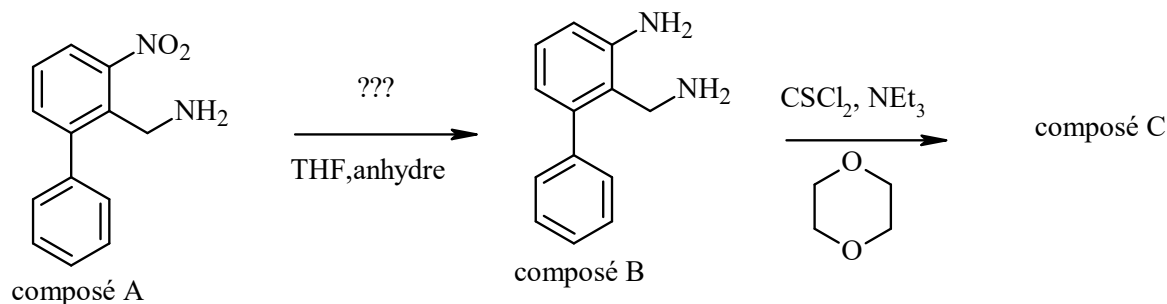
## TD 3

**Exercice n°1 :** Parmi les molécules suivantes,



1. Quelles sont les molécules aromatiques, non aromatiques et antiaromatiques ? Justifiez votre réponse.
2. Indiquez si les doublets libres des atomes d'azote, de soufre et d'oxygène participent ou non à l'aromaticité.
3. Comparez les basicités des trois derniers composés (19, 20 et 21) en justifiant votre réponse.

**Exercice n°2 :**

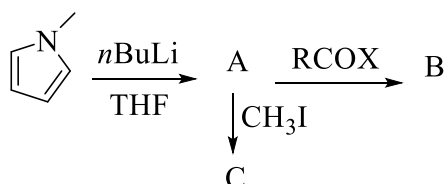


1. Donnez les réactifs de la première étape.
2. Quel est le produit final attendu (C) ? Proposez le mécanisme réactionnel correspondant à cette étape.

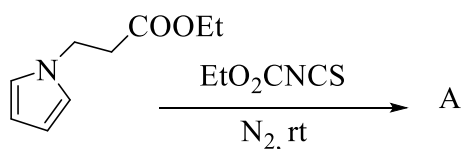
3. Quel est le rôle du THF anhydre et du dioxane ?
4. Quelle est la technique d'analyse permettant de suivre l'évolution de la réaction lors de la deuxième étape ? Justifiez votre réponse.

**Exercice n°3 :** Complétez les réactions suivantes :

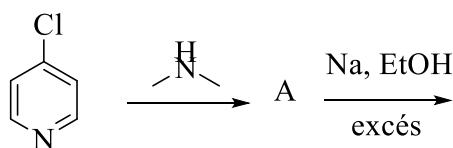
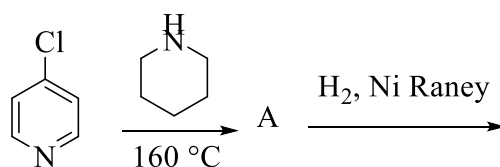
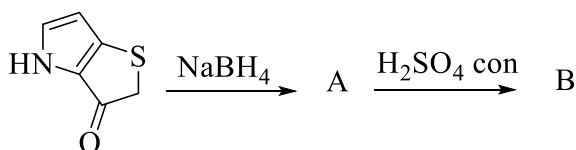
1.



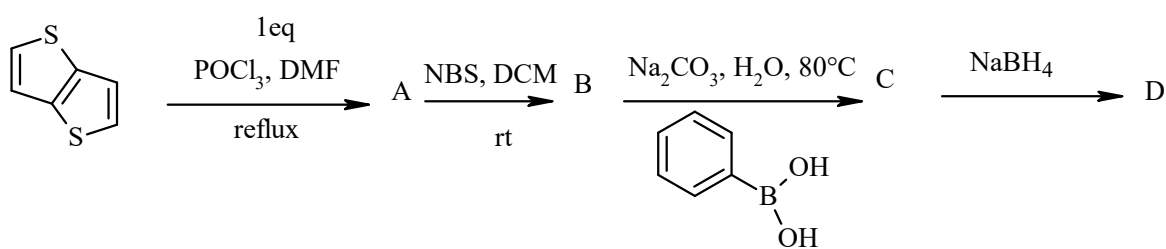
2.

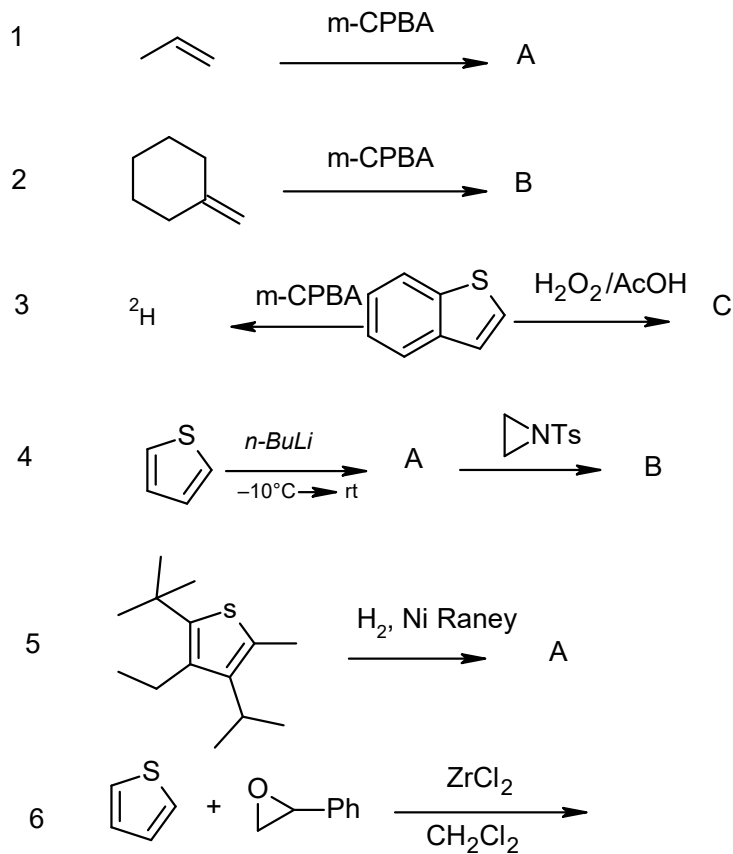
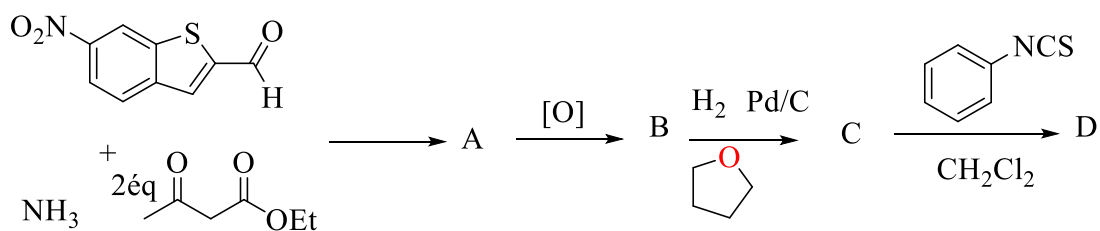


3.



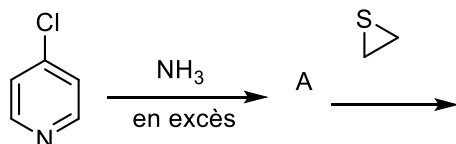
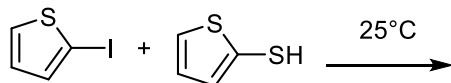
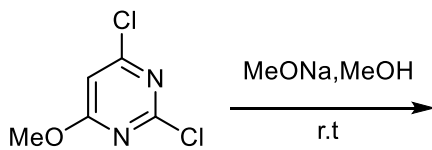
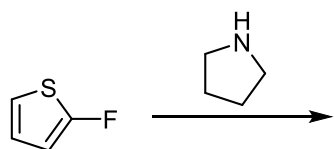
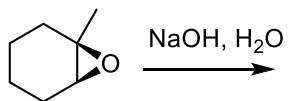
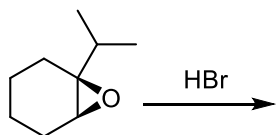
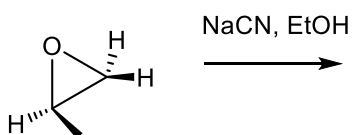
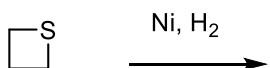
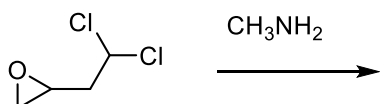
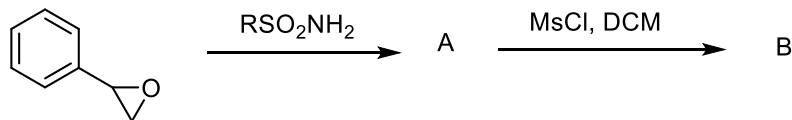
5.



**Exercice n°4 :****I. Complété les réactions suivantes :****II.**

## TD 4

**Exercice n°1 :** Complété les réactions suivantes avec le mécanisme réactionnelle de la 1<sup>er</sup> réaction.

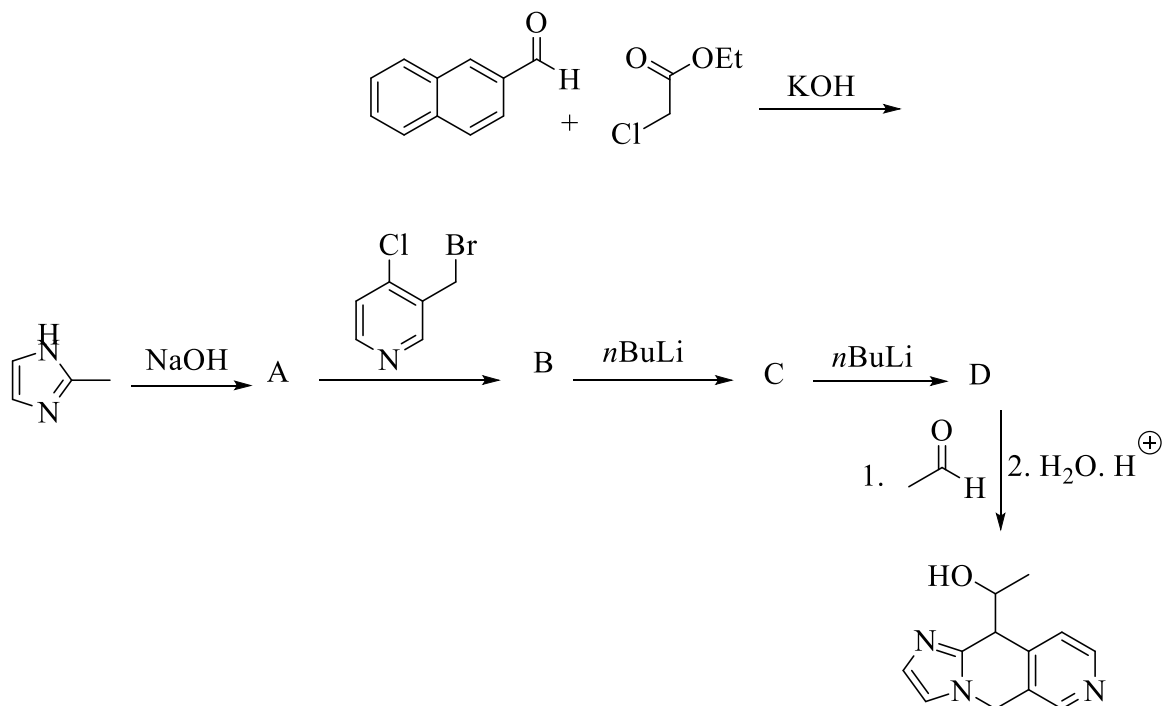


**Exercice n°2 :**

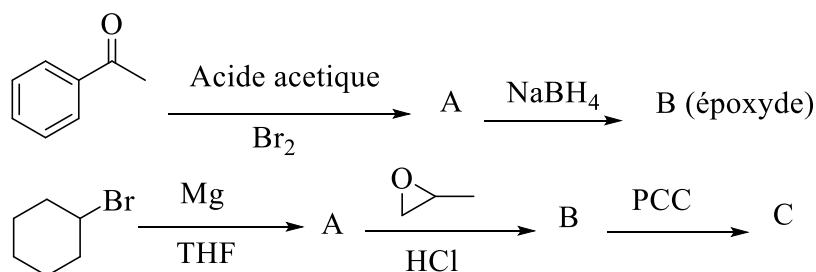
Soit l'enchaînement réactionnel suivant. Complétez les réactions suivantes :

*Remarque :* dans cet exercice les aspects liés à la stéréochimie seront négligés.

1-



3-

**TD 5****Sujet d'exposé : Les hétérocycles azotés Indole, Quinoléine et Isoquinoléine****Objectif de l'exposé :**

Étudier trois hétérocycles azotés importants l'indole, la quinoléine et l'isoquinoléine en mettant en évidence leurs méthodes de synthèse, leur réactivité chimique et leurs applications biologiques.

## Références

- [1] Philkhana, S. C., Badmus, F. O., Dos Reis, I. C., and Kartika, R. (2021) Recent advancements in pyrrole synthesis, *Synthesis* 53, 1531-1555.
- [2] Agarwal, S., and Knölker, H.-J. (2004) A novel pyrrole synthesis, *Organic & biomolecular chemistry* 2, 3060-3062.
- [3] Eid, N., Ameduri, B., and Boutevin, B. (2021) Synthesis and properties of furan derivatives for epoxy resins, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 9, 8018-8031.
- [4] Sweeney, J. B. (2006) Synthesis of aziridines, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, 117-144.
- [5] Phillips, A. P. (1949) Hantzsch's pyridine synthesis, *Journal of the American Chemical Society* 71, 4003-4007.
- [6] Hill, M. D. (2010) Recent strategies for the synthesis of pyridine derivatives, *Chemistry—A European Journal* 16, 12052-12062.
- [7] Movassaghi, M., Hill, M. D., and Ahmad, O. K. (2007) Direct synthesis of pyridine derivatives, *Journal of the American Chemical Society* 129, 10096-10097.
- [8] Stiti, M.-Z., Habila, T., Khaled, A., Bouhedja, M., Pireaux, J.-J., and Khelili, S. (2023) A highly efficient and green method for catalyzing the Hantzsch reaction under solvent-free conditions using a seashell/Kaolin calcined system, *Journal of Chemical Sciences* 135, 70.
- [9] Stiti, M. Z., Belghobsi, M., Habila, T., Goffin, E., De Tullio, P., Pirote, B., Faury, G., and Khelili, S. (2020) Synthesis and vasodilator activity of new 1, 4-dihydropyridines bearing sulfonylurea, urea and thiourea moieties, *Chemical Papers* 74, 915-928.
- [10] Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A., and Zhdankin, V. V. (2010) *Handbook of heterocyclic chemistry*, Elsevier.
- [11] Joule, J. A. (2020) *Heterocyclic chemistry*, CRC Press.
- [12] Gupta, R. R., Kumar, M., and Gupta, V. (2013) *Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-Membered Heterocycles*, Springer Science & Business Media
- [13] David T. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, First edition published in English in 1992.
- [14] Organic Chemistry” Vol. 1 by I L Finar, Published by Pearson Education; ISBN 10: 8177585428.
- [15] Organic Chemistry” by T. W. Graham Solomons, Published by John Wiley; ISBN-10: 1118133579.
- [16] Joule & Mills, *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. 2nd ed, John Wiley & Sons, Ltd 2013.

- [17] Heterocyclic Chemistry” (3rd Edition) by Thomas. L. Gilchrist, Prentice Hall Publication, ISBN 978-0-5822-7843-1.
- [18] Jie Jack Li, Name Reactions: *A collection of detailed mechanism reactions*, Third expanded edition, Springer 2003.
- [19] Katritzky, A. R. (1997) *Advances in heterocyclic chemistry*, Vol. 70, Academic press.