République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieure

Et De La Recherche Scientifique

Université LARBI TEBESSI - Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et de Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Matière

Domaine : Sciences de la matière.

Filière : Chimie.

Polycopié de Cours

CHIMIE DES HÉTÉROCYCLES

Réalisé par Dr. ZITOUNI Amel

Destiné aux étudiants de 1ère année Master -Chimie

Tébessa 2020/2021

Préface

Cet ouvrage est le fruit des années d'expérience d'enseignement dans la spécialité de chimie organique. Il s'adresse principalement aux étudiants de première année master spécialité Chimie organique et chimie des produits naturels, domaine Sciences de la matière, filières chimie. Son contenu est conforme au nouveau programme de la nouvelle réforme entrée en vigueur depuis 2016 (harmonisation des Licence et master). Cet ouvrage met l'accent sur l'aspect synthétique plutôt que sur les propriétés des hétérocycles aromatiques et non aromatique : il fournit les renseignements essentiels, les principes de base et références pour l'ensemble des classes importantes de composés hétérocycliques.

Ce polycopié commence par la nomenclature et la structure des principaux hétérocycles (le chapitre (I)) afin de faire une plateforme aux étudiants.

Le chapitre (II) est réservé aux principales réactions utilisées soit pour fabriquer ou modifier les hétérocycles.

Le chapitre (III) est dédié aux hétérocycles à trois et quatre chaînons (Oxiranes, thiranes, aziridines, Oxétanes, thiétanes et azétidines).

Les hétérocycles aromatiques à six chainons : Furanes, pyrroles et thiophènes font l'objet du quatrième chapitre.

Le chapitre (V) est consacré aux Pyridines, Indoles et benzofuranes, Benzothiophènes

Le chapitre (VI) concerne les Quinoléines, les isoquinoléines, les acridines et les phénanthridines. Le chapitre (VII) est destiné à l'étude des 1,3- Azoles et benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles

Le dernier chapitre est réservé aux Diazines et benzodiazines

Cet ouvrage est clôturé par une bibliographie qui englobe les ressources mentionnées dans le document.

Ce polycopié de cours représente une synthèse des cours que j'ai assurés depuis mon recrutement en 2010 à ce jour. C'est un travail strictement personnel qui émane de ma propre expérience en tant qu'enseignante de cour de chimie des hétérocycles.

Table de matière

Chapitre I : Nomenclature et structures des composés hétérocycliques 1

I. REGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN 2

I.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles : préfixes et suffixes 2

i. Monocycles à un hétéroatome comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées 3

ii. Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome 3

iii. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes. 4

iv. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique 4

I.2 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés 6

I.3 Hétérocycles identiques liés entre eux 7

II. STRUCTURES DES COMPOSÉS HÉTÉROAROMATIQUES 8

II.1 Structures du benzène et du naphtalène 8

II.2 Structures des pyridines et des pyridiniums 9

II.3 Structures des quinoléines et des isoquinoléines 11

II.4 Structures des diazines (illustrées sur la base de la pyrimidine) 12

II.5 Structure des pyrroles, thiophènes et furanes 12

II.6 Structure des indoles 14

II.7 Structure des azoles (illustrées sur celle de l'imidazole) 14

Chapitre II : généralités sur les réactions 15

I. TYPES DE REACTION COURANTS EN CHIMIE DES HETEROCYCLES 16

I.1 Acidité et basicité 16

I.2 Méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques 17

I.3 Cycloadditions 1,3-dipolaires 18

I.4 Substitution électrophile des molécules aromatiques 20

i. La réaction de Vilsmeier : formylation 21

ii. La réaction de Mannich : dialkyaminométhylation 22

iii. Halogénation 22

iv. Nitration 23

v. Substitution nucléophile des molécules aromatiques 23

vi. Substitution radicalaire des hétérocycles« réaction de Minisci : addition de radicaux nucléophiles 24

vii. Hétérocycles C-métallés comme nucléophiles 25

II. GENERATION DES HETEROCYCLES AVEC LIAISON METAL-CARBONE 26

i. Catalyseurs 29

ii. Réactions de couplage croisé entre les espèces organométalliques et les halogénures (parfois triflates) - créant des liaisons carbone-carbone 30

iii. Réactions de carbonylation 34

iv. Les triflates comme substrats pour les réactions catalysées par le palladium 35

v. Mécanismes d'autres réactions 36

vi. Réactions impliquant la palladation électrophile 37

Chapitre III : Oxiranes, thiranes, aziridines, Oxétanes, thiétanes et azétidines 41
I. Hétérocycles à trois membres 42
I.1 Oxiranes 42
i. synthèse 42
ii. Propriétés chimiques 43
I.2 Thiiranes (ou épisulfures) 45
i. Synthèse 45
ii. Propriétés chimiques 46
I.3 Aziridines 48
i. Synthèse 48
ii. Propriétés chimiques 49
II. Hétérocycles à quatre membres 50
II.1 Oxétanes et oxétan-2-ones (O-lactones) 51
i. Synthèses 51
ii. Propriétés chimiques 52
II.2 Thiétanes 53
i. Synthèses 53
ii. Propriétés chimiques 53
II.3 Azétidines et azétidin-2-ones (β-lactames) 53
i. Synthèses 53
ii. Propriétés chimiques 54
Chapitre IV : furanes, pyrroles et thiophènes 56
I. Pyrrole 58
I.1 Synthèses spécifiques 58
i. Synthèse de pyrroles à partir de composés 1,4-dicarbonylés (création des liaisons 1,2 et 1,5) 58
ii. Synthèse de pyrrole à partir d'α-aminocétone (création des liaisons 1,2 et 3,4) 58
iii. Synthèse de pyrroles à l'aide d'isocyanures (création des liaisons 2,3 et 4,5) 59
iv. Àpartir d'α-halogéno-cétone et d'esters β-cétoniques, ... 60
v. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycinates 60
vi. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d'α-aminocétone 61
I.2 Propriétés chimiques 61
i. Actions des réactifs électrophiles 61
ii. Protonation 62
iii. Condensation avec les aldéhydes et les cétones 62
iv. N-Déprotonation et pyrroles N-métallés 64
v. Réaction avec les organométalliques 65
vi. Réactions catalysées au palladium (0) 65

vii. Réactions avec le dichlorocarbène 66
viii. Réaction avec les réactifs nucléophiles 66
ix. Oxydation et réduction 66
II. Furanes et thiophènes 67
II.1 Synthèses spécifiques 67
i. Synthèse de furanes et de thiophènes à partir de 1,4-dicarbonyle composés (1,2-bonde) 67
ii. À partir de cétones α-halogénées et de composés 1,3-dicarbonyles 69
iii. Cyclisation de cétones alléniques 69
iv. Par la réaction de Diels-Alder effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3-oxazoles 69
v. A partir de butane, butadiène ou butènes, et de soufre 69
vi. A partir d'acétylènes ou de 1,3-diynes 69
vii. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonylés ou les aldéhydes (3-chlorovinyliques, en présence d'une base 70
viii. Réactions des thiols α-cétoniques avec les ions alcènylphosphonium 70
II.2 Propriétés chimiques 71
i. Actions des réactifs électrophiles 71
ii. Protonation 71
iii. Condensation avec les aldéhydes et cétones 72
iv. Substitution électrophile au carbone 73
v. Réaction avec les organométalliques 75
vi. Réactions catalysées au palladium (0) 76
vii. Action des carbènes 76
viii. Action des réactifs nucléophiles 77
ix. Oxydation et réduction 77
Chapitre V : Pyridines, Indoles et benzofuranes, Benzothiophènes 78
I. Pyridine 79
I.1 Synthèses spécifiques 79
i. Synthèse de pyridines à partir de composés 1,5-dicarbonyle (création des liaisons 1,2- et 1,6) 79
ii. À partir d'aldéhyde, de composé 1,3-dicarbonylé et de l'ammoniac (création des liaisons (1,2-, 3,4-, 4,5-, et 1,6) 80
iii. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoènones ou nitriles 81
iv. À partir des furanes 82
v. À partir des pyrroles 82
vi. Par cycloaddition 82
I.2 Propriétés chimiques 83
i. Caractères aromatique et basique de la pyridine 83
ii. Réactions avec les réactifs électrophiles sur l'azote 83
iii. Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques 85
iv. Réactions avec les réactifs nucléophiles 86

II. Indoles 88
II.1 Synthèses spécifiques 88
i. À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones 88
ii. A partir des ortho-(2-oxoalkyl) anilines 88
iii. Synthèse de LEIMGRUBER-BATCHO 88
iv. À partir d'ortho-alkylanilides 89
v. À partir de composés α-arylaminocarbonylés 89
vi. À partir d'une para-quinone et d'une ènamine 89
vii. Par des réactions catalysées par le palladium 89
II.2 Propriétés chimiques 90
i. Caractère aromatique 90
ii. Actions des réactifs électrophiles 91
iii. Protonation et deuteriation 91
iv. Nitration 91
v. Acylation et alkylation 91
vi. Halogénation 91
vii. Formylation 92
viii. Réaction de Mannich 92
ix. Réaction d'addition de Michael 92
x. Réaction avec les réactifs nucléophiles 92
xi. Oxydation et réduction 92
III. Benzofuranes et benzothiophènes 93
III.1 Synthèses spécifiques 93
i. Par cyclodéshydrogénation de phénoxyalcanes ou de 2-alkylphénols 93
ii. À partir de 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes, cétones ou acides 93
iii. À partir de 2-arylthio ou 2-aryloxyaldéhydes, cétones, acides et chlorures d'acides 93
iv. Par des réactions catalysées par le palladium 94
IIII.1 Propriétés chimiques 94
i. Caractère aromatique 94
ii. Actions des réactifs électrophiles 94
iii. Acylation et alkylation 95
iv. Halogénation 95
v. Oxydation et réduction 95
Chapitre VI : Quinoléines, les isoquinoléines, les acridines et les phénanthridines 96
I. Quinoléines 97
i. À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés 97
ii. À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés 97

iii. A partir d'o-acylanilines et de composes monocarbonyles ayant un groupe metkylene en α du groupe carbonyle 98
iv. Par transformation d'autres hétérocycles : 98
II. Isoquinolèines 99
i. À partir de dérivés du benzaldéhyde et d'aminoacétals (2,2-dialkyloxyethylamines) 99
ii. A partir d'amides derives de 2-arylethylamines 99
III. Acridines 99
i. À partir d'arylamine et d'aldéhyde 99
ii. À partir de diarylamine et d'acide carboxylique 100
IV. Phenanthridines 100
i. À partir de 2-aminobiphenylène 100
ii. A partir de N-phenyliminobenzaldehyde (base de Schiff) 100
Chapitre VII : 1,3- Azoles et benzimidazoles 101
I. 1,3-azoles 102
I.1 Méthodes Synthèses communes aux 1,3-azoles 102
I.2 Méthodes spécifiques à chaque hétérocycle 102
i. Imidazoles 102
ii. 1,3-oxazoles 103
iii. 1,3-thiazoles 104
II. Benzimidazoles, Benzoxazoles, Benzothiazoles 104
Chapitre VIII : Diazines et benzodiazines 105
I. Les pyridazines 106
i. À partir de 1,2-dicétones, d'esters ayant un groupe méthylène en α, et d'hydrazine 106
ii. A partir de 1,3-dienes et d'azodicarboxylates 106
II. Pyrimidines 107
i. À partir de composés 1,3-dicarbonylés 107
ii. À partir d'esters cyanacetiques, de β-aldehydonitriles ou de derives de malononitriles 107
III. Pyrazines 107
i. À partir de composés 1,2-dicarbonyles et d'ethylenediamine ou de ses dérives 107
ii. À partir de deux molécules de composés α-aminocarbonylés 107
IV. Benzodiazines 108
IV.1 Quinazolines 108
IV.2 Cinnolines 108
IV.3 Quinoxalines 108
Références bibliographiques 109

Chapitre I : Nomenclature et structures des composés hétérocycliques

I. REGLES DE NOMENCLATURE DE HANTZSCH-WIDMAN

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, *International Union of Pure and Applied Chemistry*. Deux principaux types de règles IUPAC sont utilisées : celles de *Hantzsch-Widman* et celles dites de *remplacement*.

Les règles de nomenclature selon *Hantzsch-Widman* s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée.

I.1 Règles concernant la dénomination des hétérocycles : préfixes et suffixes

À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle. Dans le tableau 1.1 sont indiqués les préfixes et leur ordre relatif (préséances des atomes O > S > Se > N…, soit de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche). Par exemple, un hétérocycle qui possède dans son cycle un atome d'azote et un atome d'oxygène aura un nom dans lequel les préfixes seront, successivement, oxa (O), puis aza (N) car O > N. Pour que le nom soit lu plus facilement, on écrira non pas «oxaaza» mais oxaza, avec élision du «a» terminal du préfixe devant une voyelle.

Tableau 1.1. Préfixes correspondant à certains hétéroatomes, par ordre décroissant de préséance.

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

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés (voir le tableau 1.2). Dans le cas particulier des cycles saturés à 3, 4 ou 5 chaînons, on doit en plus différencier, par le suffixe approprié, si le cycle contient ou non un (des) atome(s) d'azote.

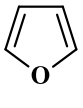
Tableau 1.2. Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

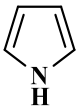
Nombre de chaînons du	Cycle insaturé	Cycle saturé	
cycle		# d'azote = 0	# d'azote ≥ 1
3	irène, irine (avec 1 N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (*série A*)[a]	ine	ane	

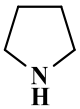
6 (*série B*)[b]	ine	inane
6 (*série C*)[c]	inine	inane
7	épine	épane
8	ocine	ocane
9	onine	onane
10	écine	écane

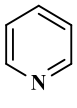
[a]*Série A*: O, S, Se, Te, Bi, Hg.[b] *Série B*: N, Si, Ge, Sn, Pb.[c] *Série C*: B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb.

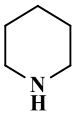
Pour un cycle à 6 chaînons, l'hétéroatome détermine à quelle série (A, B ou C) le cycle appartient pour ensuite déterminer quel sera le suffixe approprié. Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment. C'est le cas, par exemple, pour le furanne (oxole), le pyrrole (azole), la pyrrolidine (azolidine), la pyridine (azine) et la pipéridine (azinane). À ces règles de base, il faut ajouter celles qui sont spécifiques à différents types d'hétérocycles présentés ci-après.


furanne (oxole)


pyrrole (azole)


pyrrolidine (azolidine)


pyridine (azine)


pipéridine (azinane)


pyrimidine (1,3-diazine)


pyrazine (1,4-diazine)

i. Monocycles à un hétéroatome comportant un maximum de doubles liaisons conjuguées

La dénomination de tels cycles suit les règles normales de nomenclature des hétérocycles, en utilisant le suffixe de la colonne des cycles insaturés du tableau 1.2 (vide supra).

ii. Monocycles partiellement ou totalement saturés comportant un seul hétéroatome

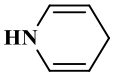
Pour *les monocycles saturés*, s'il n'existe pas de dénomination triviale, les suffixes du tableau 1.2 sont utilisés. Les *monocycles partiellement saturés* sont nommés en utilisant le suffixe du cycle insaturé du tableau 1.2, incluant en plus les préfixes dihydro, tétrahydro... précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations. Les préfixes dihydro, tétrahydro,… précèdent immédiatement le nom de l'hétérocycle (*e.g.* 5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofuranne). La **numérotation** débute toujours à partir de l'hétéroatome. La rotation autour du cycle est ensuite fonction des positions des substituants. Le sens de rotation est alors celui qui fournit <u>la somme la plus faible des chiffres des positions des substituants</u>.

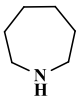

azidine

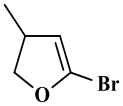

azétidine

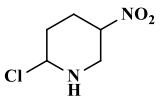

2,3-dihydrofuranne


tétrahydrofuranne


1,4-dihydropyridine


azépane


5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofuranne **et non** 2-bromo-4-méthyl-4,5-dihydrofuranne


2-chloro-5-nitropipéridine **et non** 6-chloro-3-nitropipéridine

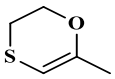
iii. Monocycles comportant plusieurs hétéroatomes.

Les monocycles comportant **plusieurs hétéroatomes de même nature** sont nommés en indiquant le nombre d'hétéroatomes par les préfixes di-, tri-, tétra… Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont placés au tout début du nom et sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible.

Les monocycles comportant **plusieurs hétéroatomes de nature différente** sont nommés en fonction de la préséance des préfixes de chaque hétéroatome et du nombre de chacun d'entre eux (tableau 1.2). La position 1 revient à celui qui a la préséance supérieure par rapport aux autres (O > S > N…) et le suffixe de l'hétérocycle revient à l'hétéroatome qui a le rang le plus faible.

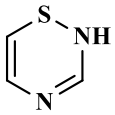
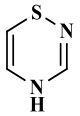


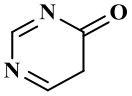




1,3,4-oxadiazole 1,3-thiazole 1,3,5-triazine 1,4,3-oxathiazine 6-méthyl-2,3-dihydro-1,4-oxathiine

Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un «*H*» en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié (voir les 1,2,4-thiadiazines).

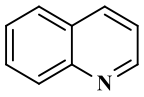
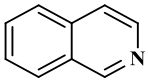
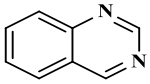
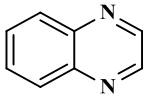



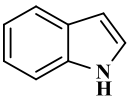
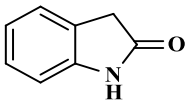
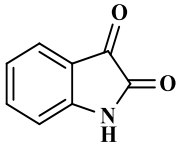
2H-1,2,4-thiadiazine 4H-1,2,4-thiadiazine 6H-1,2,4-thiadiazine 2H-1,5,2-dithiazine pyrimidin-4(5H)-one

iv. Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...,).

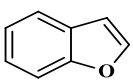





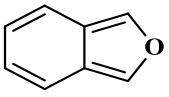
quinoléine isoquinoléine quinazoline quinoxaline

indole oxindole isatine

Pour les composés possédant un cycle benzénique accolé à un **hétérocycle à dénomination triviale**, ou pour un système ne comportant qu'**un hétéroatome**, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de «*a*» pour la liaison hétéroatome–carbone la plus proche du cycle benzénique. Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle.



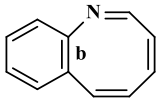



benzo[*b*]furanne benzo[*c*]furanne (ou isobenzofuranne)

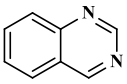
Pour un système bicyclique comportant un **hétérocycle à plusieurs hétéroatomes**, on **nomme d'abordl'hétérocycle suivant les règles décrites pour les monocycles**. On attribue ensuite les lettres *a*,*b*,*c*…aux

liaisions de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance supérieure. L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. Le nom devient donc :

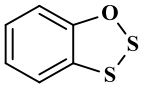
benzo[*lettre*][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle



benz[b]azocine



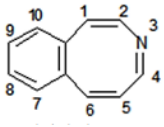
benzo[d][1,3]diazine (nom trivial: quinazoline)



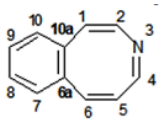
benz[d][1,2,3]oxadithiole (ici, le [d] n'est pas nécessaire car c'est la seule position où peut être accolé le cycle benzénique)

Pour nommer un composé bicyclique ou l'hétérocycle n'a pas de nom trivial

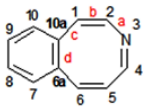
- On numérote tout le composé en entier, en commençant par l'hétérocycle accolé au cycle benzénique el l'atome adjacent à celui tête de pont portera le n°1, et on poursuit la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle et ensuite du cycle benzénique, en sautant les atomes de jonctions s'ils sont des atomes de carbones Exemples :



- Le numéro de l'atome de jonction est celui de l'atome qui le précède suivi de la lettre « a »



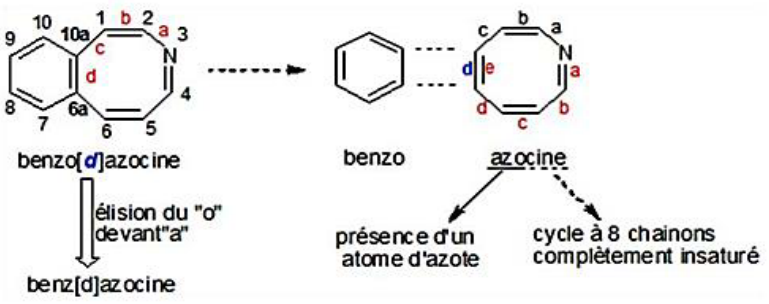
- Il faut identifier la liaison (ou l'endroit) à laquelle le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle, pour cela : On attribue les lettres a, b, c… aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome.



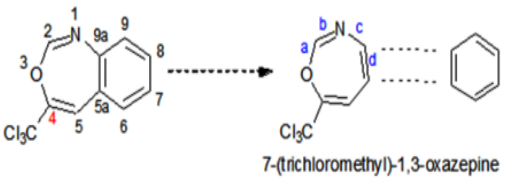
Donc, l'endroit ou hétérocycle est lié au cycle benzénique est attribué par la lettre « d ».
Remarque : S'il existe plusieurs hétéroatomes, on commencera par celui qui a la préséance supérieure.

- Pour nommer le composé bicyclique, on le décompose en deux cycles : un cycle benzénique et un hétérocycle. Le nom de l'hétérocycle est alors précédé du préfixe «**benzo**» (avec élision du «o» devant une voyelle) suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle - L'hétérocycle sera nommé suivant les règles de dénominations déjà connues (qui sont décrites pour les monocycles comportant soit un seul hétéroatome ou plusieurs.

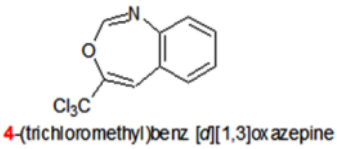
- Le nom devient donc :**benzo[lettre] nom de l'hétérocycle**.



Remarque : la numérotation du bicycle sert à positionner les substituants présents sur le composé bicyclique. Exemple :



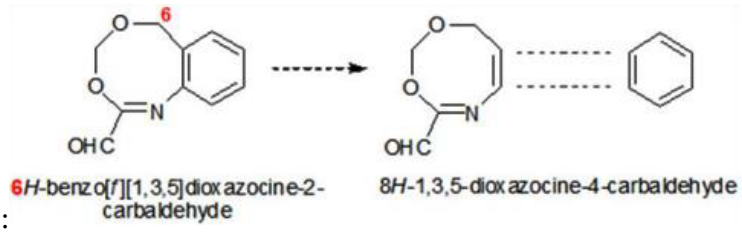
Le non du bicycle sera alors :



NOTE :

Cette numérotation du composé bicyclique sert aussi à déterminer la position des « H » sur l'hétérocycle.

Exemple :



I.2 Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

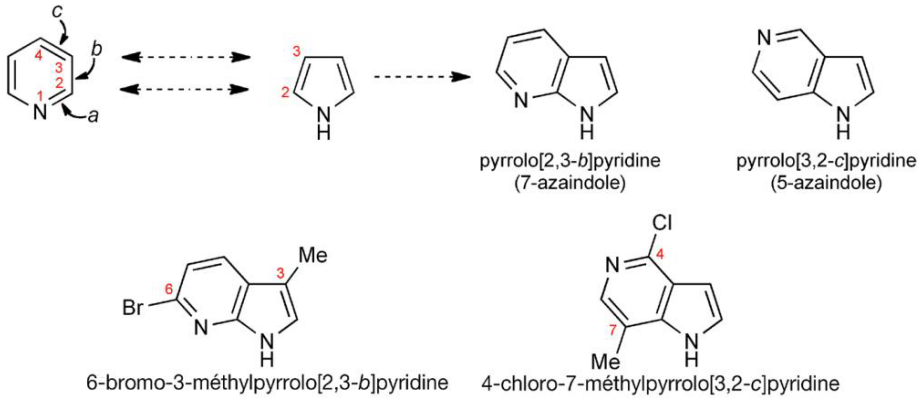
Ces molécules qui sont souvent complexes nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme la base de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle «secondaire» dont quelques-unes sont indiquées dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3. Préfixes correspondant à certains hétérocycles.

Hétérocycle	Préfixe
pyrrole	Pyrrolo
furane	Furo
thiophène	Thiéno
imidazole	Imidazo
pyridine	Pyrido
quinoléine	Quino
isoquinoléine	isoquino

Une discussion détaillée des règles systématiques relatives à l'attribution des noms des systèmes polycycliques comportant plusieurs cycles aromatiques ou hétéroaromatiques fusionnés, va au-delà de la portée du présent ouvrage. Toutefois, deux exemples simples permettent d'illustrer les principes. Dans le nom « pyrrolo[2,3-*b*]pyridine », les nombres désignent les positions du premier hétérocycle nommé, numéroté comme s'il s'agissait d'une entité indépendante. Ces positions constituent les points de fusion des cycles. La lettre en italique, « *b* » dans le cas présent, désigne le *côté* du second hétérocycle nommé auquel l'autre cycle est fusionné, le lettrage dérive de la numérotation de cet hétérocycle comme une entité indépendante, c'est-à-dire, le côté *a* se trouve entre les atomes 1 et 2, le côté *b* entre les atomes 2 et 3, et ainsi de suite. En fait, cet hétérocycle est plus communément dénommé « 7-azaindole » ; notez l'utilisation du préfixe « aza » pour indiquer la substitution d'un atome de carbone du cycle par un atome d'azote. De même, le « 5-azaindole » est nommé de façon systématique « pyrrolo[3,2-*c*]pyridine ». Notez que l'ordre des numéros « 3,2 » est dicté par le fait que le premier atome du

cycle pyrrole rencontré lors du comptage partant de l'atome d'azote de la pyridine pour déterminer le côté de la fusion, et ainsi l'étiquette « *c* », se situe en C-3 de l'unité pyrrole. La numérotation d'un système bi- ou polycyclique est générée à partir d'une série de règles prenant en compte l'orientation des cycles et les positions du ou des atomes d'azote, mais nous n'aborderons pas cela ici. La numérotation globale de ces deux systèmes est donnée pour deux exemples substitués.

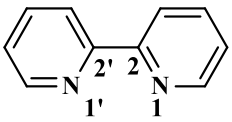


Une astuce utilisée dans les discussions sur la réactivité, consiste à désigner les positions par les lettres grecques « α », « β » ou « γ ». Par exemple, dans la pyridine, les positions 2 *et* 6 sont équivalentes en termes de réactivité. Par conséquent, pour clarifier les discussions portant sur la réactivité de ces sites, chacune de ces positions est désignée comme une « position α ». Les lettres α et β sont utilisées de façon comparable pour décrire la réactivité des systèmes à cinq chaînons. Ces désignations sont représentées sur certaines structures. Notez que les atomes de carbone situés à une jonction de cycles ne portent pas leur propre numéro mais sont désignés en utilisant le numéro de l'atome précédent, suivi d'un « a », comme cela est illustré pour la quinoléine ci-dessous.

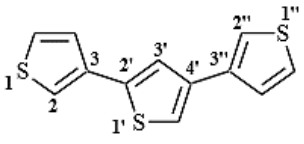
I.3 Hétérocycles identiques liés entre eux

Quand plusieurs hétérocycles de même nature sont liés entre eux par une ou des liaisons, le système hétérocyclique est nommé en suivant les mêmes critères de nomenclature pour un hétérocycle.

- On numérote le premier hétérocycle par des chiffres normaux.
- On numérote le deuxième hétérocycle par des chiffres primés.
- On numérote le troisième hétérocycle par des chiffres doublement primés …etc
- Le nombre d'hétérocycles liés sera indiqué par bi, tri, quater, …
- Tout au début du nom, on indique les positions des liaisons entre deux hétérocycles liés entre eux.
- Exemples :



2,2'-bipyridine



3,2':4',3"-terthiophène

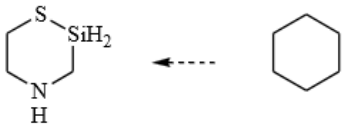
Nomenclature de remplacement ou nomenclature «a»

Dans cette nomenclature, on considère que l'hétérocycle est formé par le remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone d'un système cyclique carboné par un ou plusieurs hétéroatomes. Comme tous les préfixes du tableau 1.1 se terminent par la lettre «a», la nomenclature de remplacement est aussi connue comme nomenclature «a».

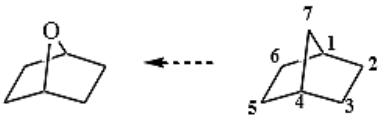
On identifie d'abord le nom du cycle carboné. Devant le nom, on écrit les préfixes correspondants aux hétéroatomes figurant dans l'hétérocycle selon les préséances déjà indiquées, et les positions respectives des hétéroatomes suivies d'un tiret.



silacyclocyclo-penta-2,4-diène Cyclopentadiène



1-thia-4-aza-2-sila-cyclohexane cyclohexane



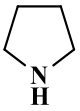
7-oxabicyclo[2.2.1]heptane bicyclo[2.2.1]heptane



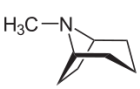
1,4-dioxanaphthalène naphthalène

Nomenclature spécifique semi-systématique ou semi-triviale

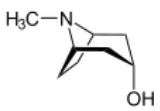
Pour de nombreux composés naturels découverts bien avant la publication des règles de l'IUPAC, des nomenclatures spécifiques restent souvent en usage (nomenclature triviale). C'est le cas pour certaines structures (pyrrole, pyridine, quinoléine...) et des produits naturels dont un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, cocaïne...). Certaines nomenclatures sont dites semi-systématiques ou semi-triviales dans la mesure où une partie du nom fait référence à un suffixe systématique: pyrrol*idine*, morphin*ane*, trop*ane*, tropan*ol*, tropin*one*.



Pyrrolidine



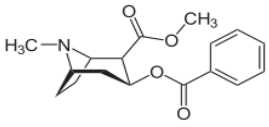
tropane



tropanol



tropinone



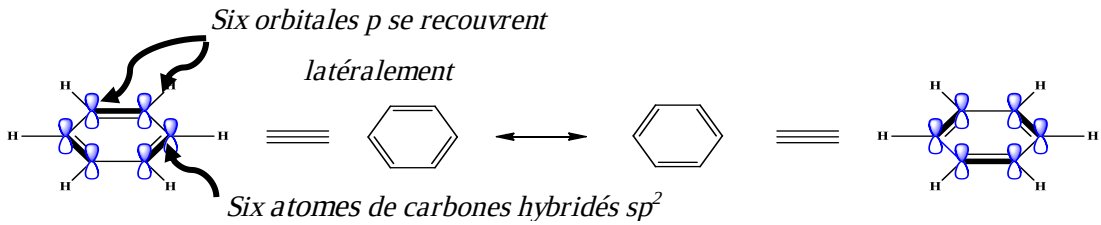
Cocaïne

II. STRUCTURES DES COMPOSÉS HÉTÉROAROMATIQUES

II.1 Structures du benzène et du naphtalène

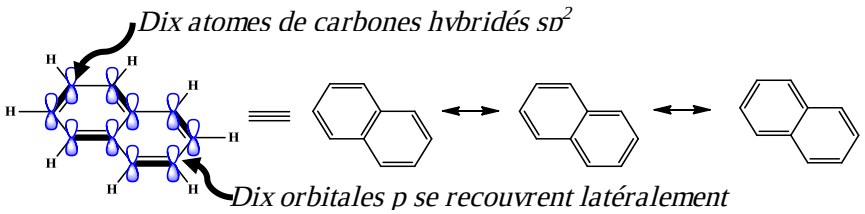
Nous commençons notre considération sur les structures des hétéroaromatiques par un rappel sur les structures des prototypes des hydrocarbures aromatiques que sont le benzène et le naphtalène. La règle de Hückel stipule que l'aromaticité est associée aux systèmes cycliques totalement conjugués comportant 4n + 2 électrons π, soit 2, 6, 10, 14, …etc.

Les composés monocycliques à 6 électrons π étant de très loin les plus courants. Ainsi, le benzène comporte un arrangement cyclique de six électrons π comprenant un système d'orbitale moléculaire conjuguée qui est thermodynamiquement bien plus stable que le système conjugué non cyclique correspondant. Cette stabilisation supplémentaire est appelée « énergie de résonance » et vaut environ 152 kJ/mol/ pour le benzène. En comparaison avec les alcènes, ceci se traduit par une tendance très réduite à réagir avec les électrophiles par addition et une tendance supérieure à réagir par substitution d'un hydrogène. Les réactions d'addition conduiraient à des produits dans lesquels une proportion non négligeable de l'énergie de résonance serait perdue.



Dans le benzène, la géométrie du cycle, avec des angles de 120°, correspond exactement à la géométrie d'un atome de carbone hybridé de façon trigonale dans un plan, et permet l'assemblage d'un squelette σ de six atomes de carbone hybridés sp^2 en un cycle plan non contraint. Chaque atome de carbone comporte un électron excédentaire, qui occupe une orbitale atomique p perpendiculaire au plan du cycle. Les orbitales p interagissent latéralement pour générer les orbitales moléculaires π associées au système aromatique.

Nous représenterons la délocalisation de stabilisation des molécules aromatiques en dessinant les « structures mésomères ». Ainsi le benzène est représenté comme un hybride de résonance de deux formes extrêmes. Celles-ci n'ont aucune existence propre mais sont des « formes de résonance » de la structure « réelle ». L'utilisation des structures mésomères est particulièrement utile pour représenter la polarisation inhérente à de nombreux hétérocycles et, en particulier, pour représenter la délocalisation de la charge dans les intermédiaires réactionnels. Ils seront d'un recours inestimable pour comprendre la réactivité et la régiosélectivité des composés hétéroaromatiques.



Le naphtalène, avec dix atomes de carbone et dix orbitales p orthogonales, possède un système aromatique à dix électrons π. Le naphtalène est représenté par trois structures mésomères et possède une énergie de résonance d'environ 255 kJ/mol, sensiblement inférieure à deux fois celle du benzène.

II.2 Structures des pyridines et des pyridiniums

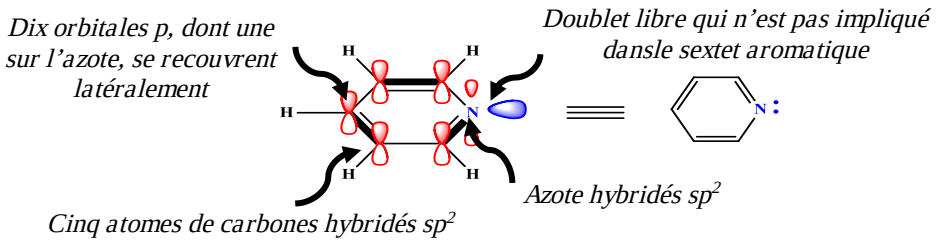
La structure de la pyridine est analogue à celle du benzène, et en dérive par le remplacement d'un CH par un N. Les principales différences sont :

(i) l'écart par rapport à la géométrie parfaitement hexagonale, dû à la présence de l'hétéroatome et en particulier de liaisons carbone-azote plus courtes ;

(ii) le remplacement d'un hydrogène dans le plan du cycle par un doublet d'électrons non liant, lui aussi dans le plan du cycle, situé dans une orbitale hybridée sp2, *et absolument pas impliqué dans le sextet des électrons π aromatiques* ;

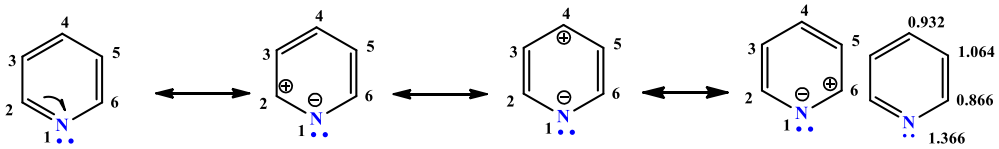
(iii) un fort moment dipolaire permanent, qui provientde la plus forte électronégativité de l'azote par rapport au carbone ;

(iv) la présence d'une unité imine polarisée (C=N). Remarque : C'est le doublet d'électrons non liant de l'azote, non impliqué dans le sextet aromatique, qui est responsable des caractères basique et nucléophile de la pyridine.

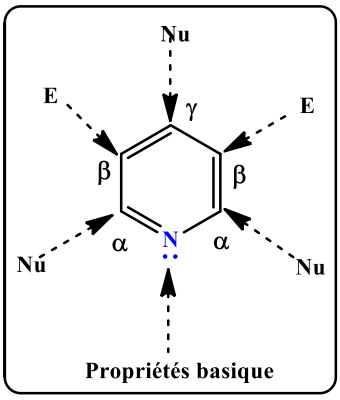


L'azote, électronégatif, induit une polarisation. De plus l'azote stabilise les structures mésomères dans lesquelles il est chargé négativement ; ces structures, avec les deux contributeurs neutres, représentent la pyridine. Les contributeurs polarisés impliquent *une polarisation permanente du système d'électrons*π. L'énergie de résonance de la pyridine est d'environ (117 kJ/mol, benzène : 150 kJ/Mol, pyrrole : 90 kJ/mol, thiophène : 122 kJ/mol).

L'azote exerce un effet inducteur attracteur d'où sa densité électronique supérieure à celle des carbones cycliques. À cet effet inducteur s'ajoute un effet mésomère attracteur qui oriente la délocalisation électronique vers le groupe azométhine > C = N-, ce qui affecte une charge négative à l'azote dans les 4 formes limites de la pyridine (schéma 12). Les atomes de carbone du cycle ont donc des densités électroniques plus faibles (d < 1) que celles des atomes de carbone du benzène (d = 1). La pyridine est un hétérocycle « n déficitaire », et les réactions de substitutions électrophiles sont 107 fois plus difficiles qu'avec le benzène. La pyridine possède un dipôle de 2,2 D dont le pôle négatif est oriente vers l'azote.



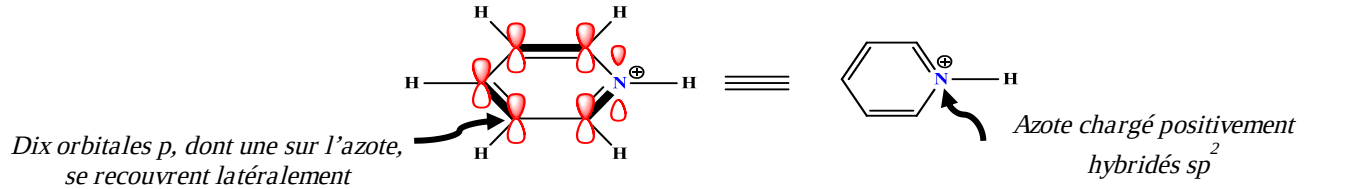
Les formules limites de la pyridine montrent que les atomes de carbones en positions α de l'azote (positions 2 et 6) et en position γ (ou position 4) ont les densités électroniques les plus faibles, tandis que ceux en positions β (positions 3 et 5) ont des valeurs proches de celles des carbones benzéniques. Les substitutions électrophiles seront donc orientées vers les positions 3 ou 5 (β), tandis que les attaques des réactifs nucléophiles se feront préférentiellement en position 2 ou 6 (α) puis en position 4 (γ).

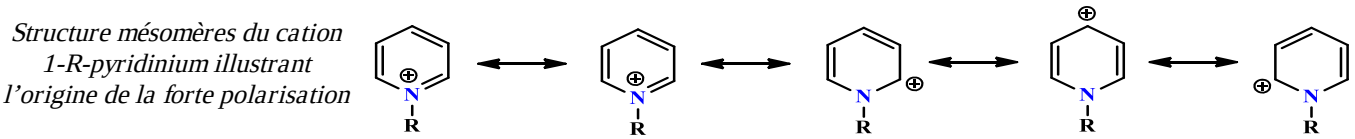


Le doublet libre de l'azote, localisé dans une orbitale hybridée sp2, n'étant pas délocalisé, il confère à cet atome un caractère basique. La pyridine est une base faible avec un pKa : 5,23 (pipéridine, pKa : 11,22 ; pyrrole, pKa : -0,27, triéthylamine pKa : 9,8). Cette faible basicité de la pyridine semble en contradiction avec les observations indiquées ci-dessus concernant les effets inducteur et mésomère. La seule raison invoquée actuellement pour

expliquer cette faible basicité est liée à l'hybridation de l'azote dans le cycle. Dans les amines aliphatiques ou la pipéridine, composés plus basiques que la pyridine, l'azote est hybride sp3 et a un effet inducteur attracteur inférieur à celui de l'azote pyridinique hybride sp2. Dans ce dernier cas, le doublet de l'azote est fortement retenu à l'hétéroatome, ce qui ne faciliterait pas sa protonation et diminuerait sa basicité. Cet effet est encore plus net dans les nitriles ou le doublet de l'azote est dans une orbitale sp : leur basicité est insignifiante. La pyridine est souvent utilisée comme solvant polaire aprotique basique, ou simplement ajoutée au milieu réactionnel pour neutraliser les acides qui résultent des réactions.

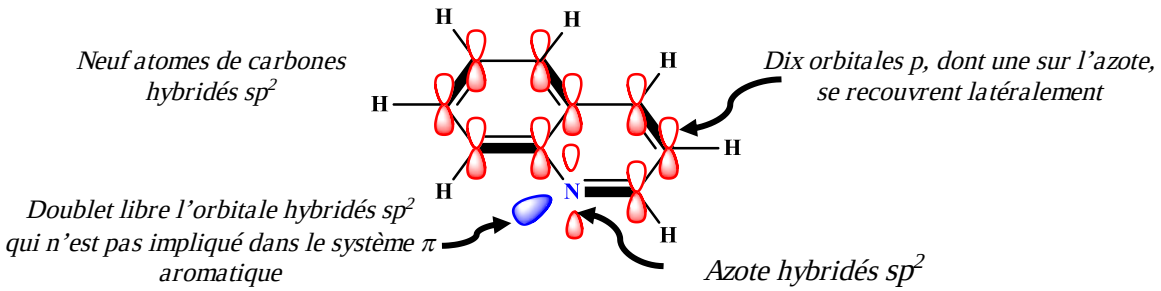
L'addition d'un électrophile chargé positivement sur l'azote de la pyridine, en utilisant le doublet non liant pour former une liaison, génère des ions pyridinums, le plus simple étant le 1*H*-pyridinium, formé par addition d'un proton. Les cations pyridinums restent aromatiques : le système de six orbitales p nécessaire pour générer les orbitales moléculaires aromatiques est toujours présent, bien que la charge positive formelle sur l'atome d'azote déforme le système π, et conduit à ce que les atomes de carbone α et γ de ces cations portent des charges partielles positives élevées, comme l'indiquent les structures mésomères.

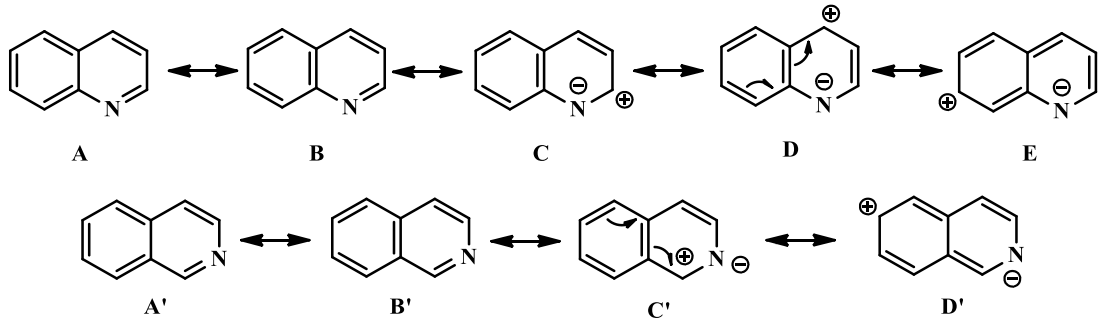




II.3 Structures des quinoléines et des isoquinoléines

La quinoléine et l'isoquinoléine sont des composés bicycliques hétéroaromatiques (à 10 électrons π) qui dérivent du naphtalène par échange d'un groupe méthyne par un atome d'azote (énergie de résonance de la quinoléine : 222 kJ.mol^{-1}). Cet échange, s'il conserve les propriétés aromatiques, conduit à une dissymétrie sur le plan électronique qui s'exprime dans les différentes formes limites. Celles qui affectent l'aromaticité du cycle « benzénique » (E pour la quinoléine, et D' pour l'isoquinoléine) sont minoritaires. L'azote est presque toujours porteur d'une charge négative (formes limites C, D, et E pour la quinoléine et C', D' pour l'isoquinoleine) : les carbones du cycle pyridinique ont des densités électroniques plus faibles que celles des carbones du cycle benzénique accole. Toutefois, elles sont supérieures à celles des carbones de la pyridine. L'isoquinoléine est parfaitement analogue.

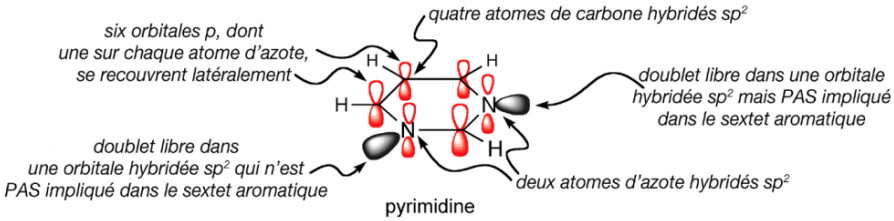


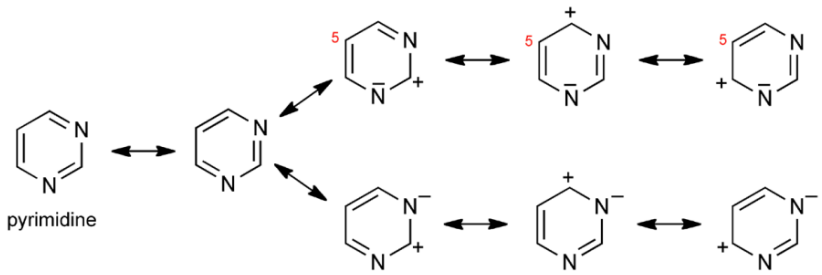


On peut donc en déduire que les réactions avec des réactifs électrophiles seront plutôt orientées vers les carbones « benzéniques » (et plus particulièrement en positions 5 et 8) mais la protonation de l'azote, diminue leur vitesse. Toutefois, elles se feront plus rapidement qu'avec la pyridine, mais moins vite qu'avec le benzène. La bromation et la nitration en position 3 sur le cycle pyridinique ne sont pas des réactions de substitutions électrophiles aromatiques, mais des réactions d'additions-éliminations. Les réactions des réactifs nucléophiles sont orientées vers les carbones en α (position 2) et γ (position 4) de l'azote du cycle « pyridinique » pour la quinoléine et seulement en position 1 pour l'isoquinoléine.

II.4 Structures des diazines (illustrées sur la base de la pyrimidine)

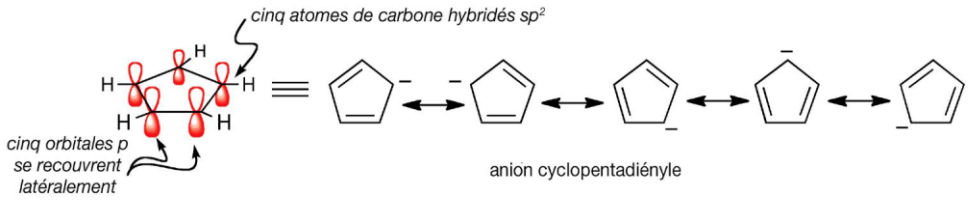
Les diazines contiennent deux atomes d'azote hybridés sp2 dans un cycle à six chaînons. La présence de l'imine supplémentaire (C=N), électroattractrice, a un impact majeur sur la structure et la réactivité chimique : les formes de résonance de la pyrimidine illustrent la polarisation, qui augmente significativement les charges partielles positives sur tous les atomes de carbone, mais peu pour le C-5.





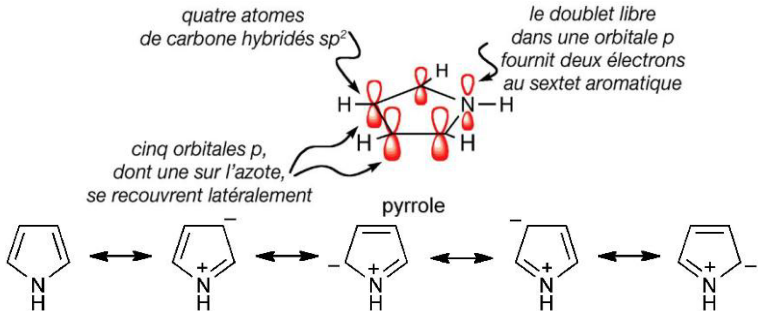
II.5 Structure des pyrroles, thiophènes et furanes

Nous avons débuté notre discussion sur la structure de la pyridine en faisant référence à celle du benzène et de même, pour le pyrrole, il est utile de rappeler la structure de l'anion cyclopentadiényle. Celui-ci, produit par élimination d'un proton à partir du cyclopentadiène, est un système aromatique à 6 électrons π. Cinq structures contributrices équivalentes montrent que tous les atomes de carbone sont équivalents et portent par conséquent un cinquième de la charge négative.



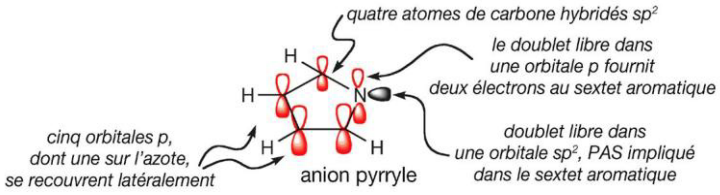
Le pyrrole est lié à l'anion cyclopentadiényle à travers le remplacement d'un CH par un NH. Il est donc isoélectronique de l'anion cyclopentadiényle. Il est électriquement neutre du fait de la charge nucléaire supérieure de l'atome d'azote.

Le pyrrole ne possède pas cinq formes mésomères équivalentes : il en compte une sans séparation de charge, et quatre dans lesquelles il y a séparation de charge, ce qui indique une migration de la densité électronique à distance de l'atome d'azote. Cela contraste avec la pyridine (page 5).



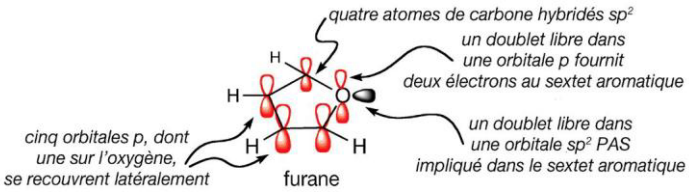
La résonance dans le pyrrole conduit donc à la présence de *charges partielles négatives sur les atomes de carbone et à laprésence d'une charge partielle positive sur l'atome d'azote*. La distribution électronique dans le pyrrole résulte d'unéquilibre entre deux effets en opposition, inductif (dirigé vers l'azote électronégatif) et mésomère (de direction opposée à l'azote), ce dernier étant prépondérant. C'est cette migration électronique nette à l'écart de l'azote et en direction des atomes de carbone du cycle qui fait que l'on dit parfois des hétérocycles à cinq chaînons de type pyrrole qu'ils portent un excès d'électrons π.

Un aspect significatif de la réactivité chimique du pyrrole est l'acidité relative de l'atome d'hydrogène porté par l'azote. Son retrait sous forme d'un proton, à l'aide d'une base forte, produit l'anion pyrryl qui comporte deux paires d'électrons associées à l'azote : une paire fait partie du sextet aromatique et l'autre, dans le plan du cycle, est disponible pour interagir avec des électrophiles sans détruire le système aromatique à 6 électrons π.



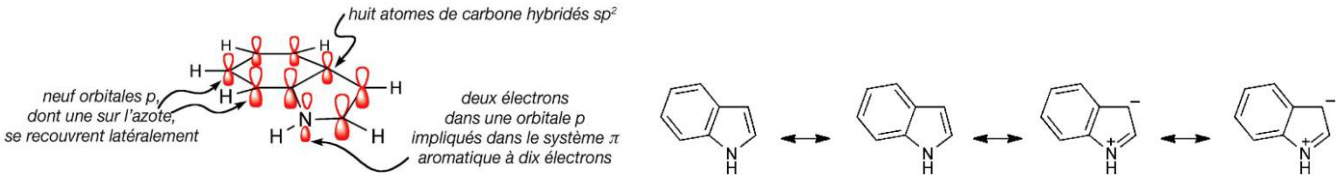
D'autres hétérocycles aromatiques à cinq chaînons ont des structures exactement comparables à celle du pyrrole : le thiophène (énergie de résonance ~122 kJ/mol) est le « plus aromatique » du trio et le furane (~68 kJ/mol) le « moins aromatique », et de fait, le furane se comporte parfois plus comme un diène que comme une molécule aromatique. Notez que dans ces deux hétérocycles, l'hétéroatome porte *deux doublets électroniques différents* : l'un est impliqué dans le sextet aromatique et l'autre, dans le plan du cycle, dans une orbitale hybridée sp2, n'est pas impliqué dans le système π aromatique. La migration des électrons à distance des hétéroatomes dans ces deux

hétérocycles est moindre que dans le cas du pyrrole, ce qui fait qu'ils possèdent des moments dipolaires dirigés vers l'hétéroatome.



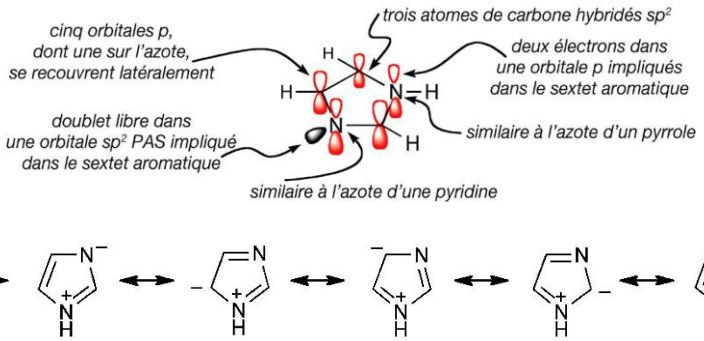
II.6 Structure des indoles

Quand un cycle benzénique est fusionné à un pyrrole, comme dans l'indole à 10 électrons π, une forte polarisation est constatée uniquement sur le cycle qui comporte l'hétéroatome, comme le montrent les formes de résonance.



II.7 Structure des azoles (illustrées sur celle de l'imidazole)

Pour finir, considérons les azoles : des hétérocycles à cinq chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome situé soit à côté de l'azote (1,2-azoles) soit en relation 1,3 (1,3-azoles). Pour mieux comprendre leurs structures, considérons un exemple type : l'imidazole.



Les deux atomes d'azote sont complètement différents : l'un se comporte comme l'azote du pyrrole, mais l'autre (l'azote imine) se comporte comme l'azote de la pyridine. Le premier donne une paire d'électrons au système aromatique π, le dernier apporte un seul électron au système aromatique. Le premier porte un atome d'hydrogène et l'autre pas. Le premier n'a pas de doublet dans le plan du cycle, alors que l'autre en a un.

Chapitre II : généralités sur les réactions

I. TYPES DE REACTION COURANTS EN CHIMIE DES HETEROCYCLES

Certaines idées, réactifs, méthodologies et schémas réactionnels reviennent encore et toujours en chimie des hétérocycles et nous les récapitulons et les expliquons en détail dans ce chapitre afin de ne pas avoir à revenir dessus à chaque fois qu'ils réapparaîtront dans le reste de l'ouvrage. En chimie hétéroaromatique, la substitution électrophile (principalement d'un atome d'hydrogène) est importante pour les hétérocycles à cinq chaînons et la substitution nucléophile (principalement d'un halogène) est importante pour les hétérocycles à six chaînons. La catalyse par un métal de transition, en particulier le palladium, a une telle importance en chimie des hétérocycles qu'une partie entière lui a été dédié.

I.1 Acidité et basicité

De nombreux composés hétérocycliques comportent un azote dans le cycle. Dans certains, en particuliers les hétérocycles à cinq chaînons, l'azote porte un hydrogène. Il est essentiel pour la compréhension de la chimie de ces hétérocycles azotés, de savoir si, et dans quelle mesure, ils sont basiques (c.-à-d. qu'ils forment des sels avec les acides protiques ou des complexes avec les acides de Lewis) et, pour les hétérocycles dont un azote porte un hydrogène, dans quelle mesure celui-ci est acide (c'est-à-dire qu'il cède un proton à une base de force appropriée, avec rupture de la liaison N–H). Pour mesurer ces propriétés, nous utilisons les valeurs de p*K*a pour exprimer l'acidité des hétérocycles dont un azote porte un hydrogène et les valeurs de p*K*aH pour exprimer la force de la base. *Plus la valeur de pKa est basse, plus l'acidité est grande et plus la valeur de pKaH est grande, plus la basicité est grande*.

Pour un acide AH qui se dissocie dans l'eau :

$$AH + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$$

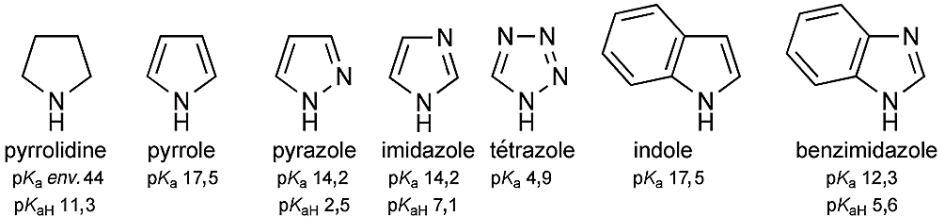
$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[AH]} \qquad pK_a = -\log [k_a]$$

L'équation correspondante pour une base implique la dissociation de l'acide conjugué de la base, nous utilisons donc le p*K*aH.

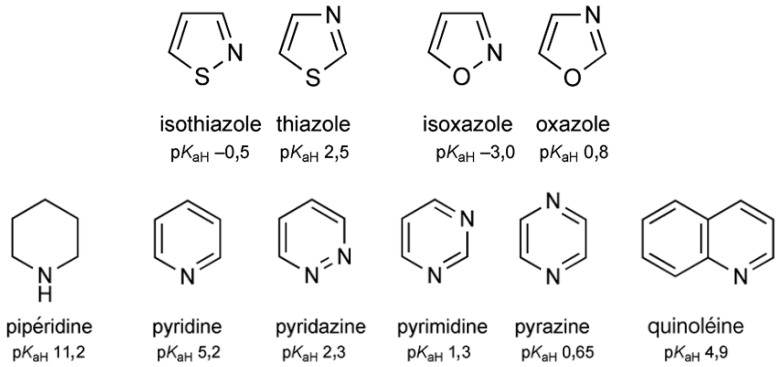
$$BH^+ + H_2O \rightleftharpoons B + H_3O^+$$

$$K_{aH} = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]} \qquad pK_{aH} = -\log [k_{aH}]$$

Tableau 3 : p*K*aHet p*K*ade quelques systèmes cycliques hétéroaromatiques courants.



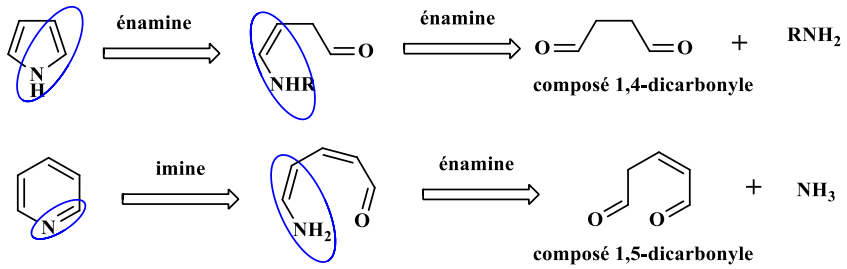
pyrrolidine	pyrrole	pyrazole	imidazole	tétrazole	indole	benzimidazole
pK_a *env.* 44	pK_a 17,5	pK_a 14,2	pK_a 14,2	pK_a 4,9	pK_a 17,5	pK_a 12,3
pK_{aH} 11,3		pK_{aH} 2,5	pK_{aH} 7,1			pK_{aH} 5,6



Remarque : Les valeurs de p*K*a des hétérocycles aromatiques comportant un groupe N–H se trouvent toutes dans la plage qui, en conditions aqueuses basiques, conduit à une déprotonation totale ou partielle.

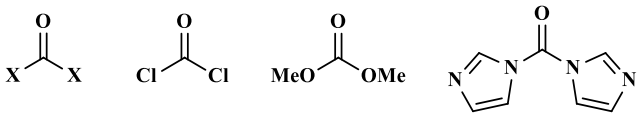
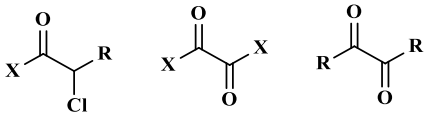
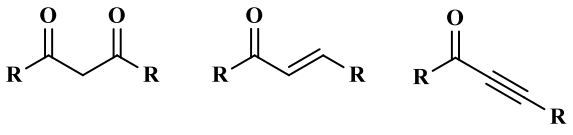
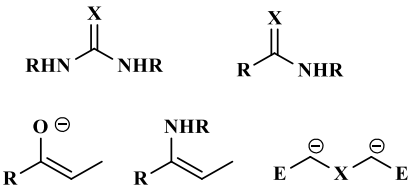
I.2 Méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques

Les méthodes générales de synthèse d'hétérocycles aromatiques reposent souvent sur la chimie des carbonyles et de ses dérivés (imine, énamine, éther d'énol). La reconnaissance de ces dérivés de carbonyles dans les hétérocycles mène typiquement à des méthodes efficaces de synthèse. Le schéma suivant démontre des rétrosynthèses du pyrrole et de la pyridine.

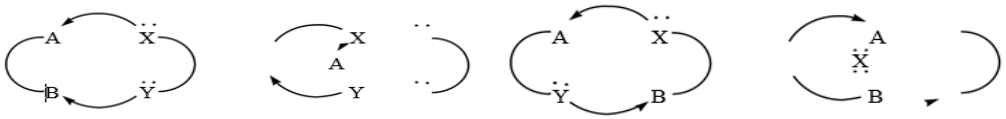


Typiquement, les hétérocycles aromatiques sont formés par condensation d'un bis-nucléophile avec un bis-électrophile. Le tableau 2.1 suivante dénote une série de bis-nucléophiles et de bis-électrophiles utilisés en synthèse.

Tableau 2.1 : *Bis*-nucléophiles et *bis*-électrophiles

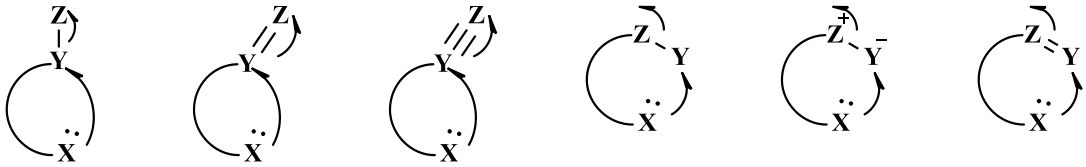
Position	bis-électrophiles	bis-nucléophiles
1.1		H_2O, NH_3, H_2S
1.2		RNH-NH_2, RNH-OH
1.3		

Cependant, d'une façon plus générale, on peut aussi concevoir une condensation entre deux fragments, qu'ils soient bis-nucléophiles, bis-électrophiles, ou qu'ils comportent chacun une portion nucléophile et une portion électrophile comme schématisé à la figure 2.1.



Dans chacun de ces cas, la deuxième attaque nucléophile constitue l'étape de cyclisation. Cette cyclisation, dépendamment des substrats, s'inscrit dans l'un ou l'autre des types suivants :

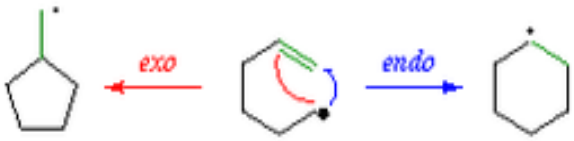
Tableau 1.2. Types de cyclisations



Hybridation	sp^3	sp^2	sp	sp^3	sp^2	sp
Type de cyclisation	exo-tet	exo-trig	exo-dig	endo-tet	endo-trig	endo-dig

-Tetrahedral for sp^3 carbon - Trigonal for sp^2 carbon - Digonal for sp carbon

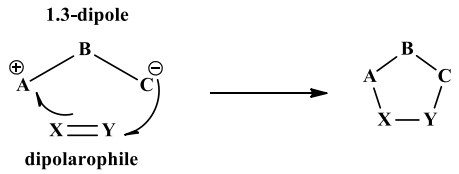
Les règles de Baldwin s'appliquent à la formation de cycles de 3 à 7 chaînons. On note deux types de processus, le processus ***exo*** et le processus ***endo***. Ces deux types de processus dépendent du type d'attaque, mais surtout de la position dans laquelle va se retrouver l'insaturation après l'attaque. En effet, si après cyclisation l'insaturation (ou plus exactement l'ex-insaturation) se retrouve ***en dehors du cycle*** formé on parle de processus ***exo***. Si l'insaturation se retrouve ***à l'intérieur du cycle***, on parle de processus ***endo***.



I.3 Cycloadditions 1,3-dipolaires

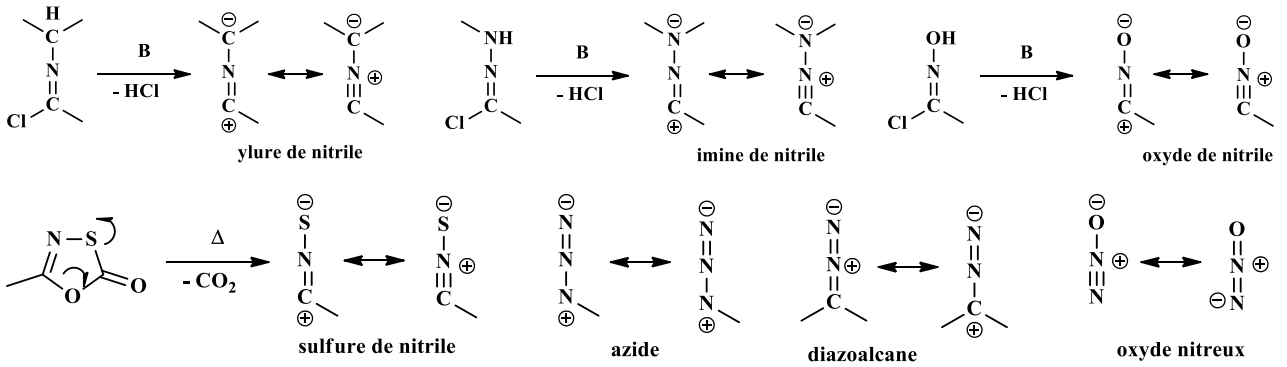
Par leur nature, les cycloadditions ont un rôle essentiel pour accéder à des composés hétérocycliques, c'est le cas des cycloadditions [2+2] pour les synthèses d'hétérocycles a 4 chaînons, des réactions de Diels-Alder qui sont des cycloadditions [4 + 2], et des cycloadditions dipolaires-1,3.

Un nombre considérable d'hétérocycles à 5 chaînons, surtout azotes, peut être préparé par réaction d'un dipôle-1,3, entité chimique neutre, constitué de trois atomes, stabilise par résonance entre deux formes limites faisant intervenir 4 électrons π (sauf pour le type III, voir ci-dessous), et un dipôlarophile qui intervient dans ce type de réaction par 2 électrons π, selon la réaction générale indiquée dans le schéma suivant :

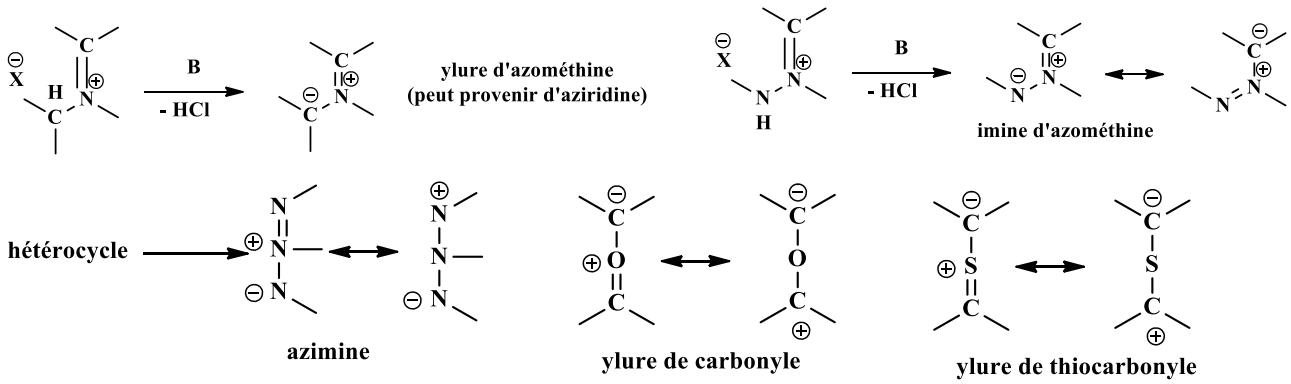


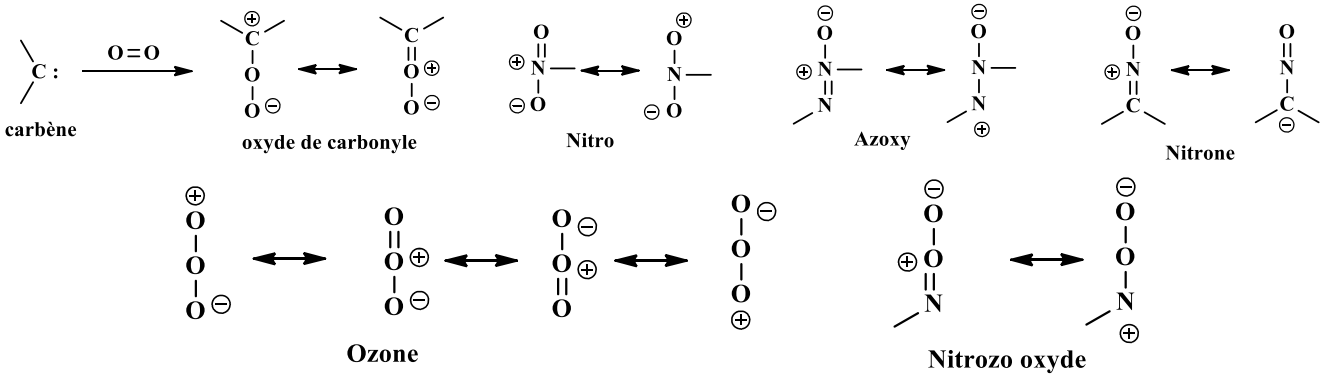
Les dipôles-1,3 ont, soit une structure électronique de **type I** (avec une double liaison, et sont stabilises par mésomérie), soit de **type II** (sans double liaison mais encore stabilises par mésomérie), soit enfin, de **type III,** sans stabilisation par mésomérie, donne très instable et qui ne représente qu'un intermédiaire dans la réaction globale.

Le dipôle-1,3 de **type I :**

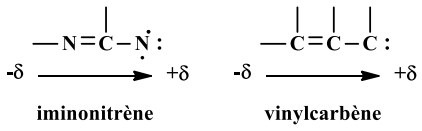


Le dipôle-1,3 de **type II :**



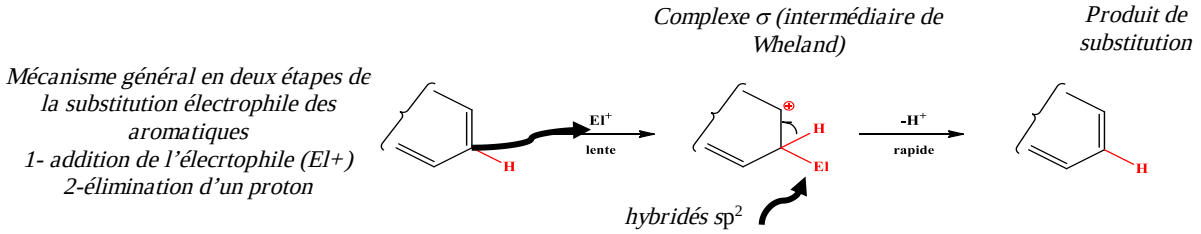


Le dipôle-1,3 de **type III :**

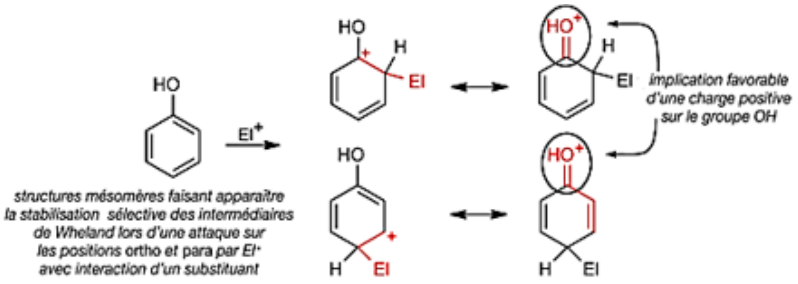


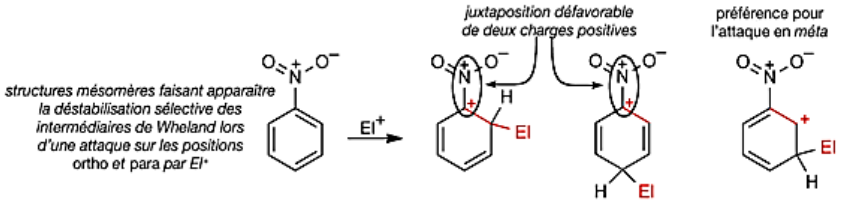
I.4 Substitution électrophile des molécules aromatiques

La majorité des hétérocycles traités dans le présent ouvrage sont aromatiques et par conséquent, comme dans le cas de la chimie du benzène, ils sont susceptibles de subir des réactions de substitution par des électrophiles ; plus facilement que le benzène pour certains et moins facilement pour d'autres. Toutes les substitutions électrophiles de molécules aromatiques procèdent en deux étapes : (i) addition de l'électrophile sur un atome de carbone préférentiel avec formation d'un cation non aromatique, bien que délocalisé, puis (ii) perte du proton lié à ce carbone, pour ramener le système dans un état aromatique. On parle de substitution ipso car l'électrophile se retrouve sur le même carbone que celui d'où est parti l'hydrogène déplacé. La première étape est généralement la plus lente (celle qui détermine la vitesse de la réaction), car une molécule de départ aromatique doit perdre une fraction de l'énergie de délocalisation pour former l'intermédiaire ; le corollaire est que la seconde étape est rapide puisque le système récupère l'aromaticité.

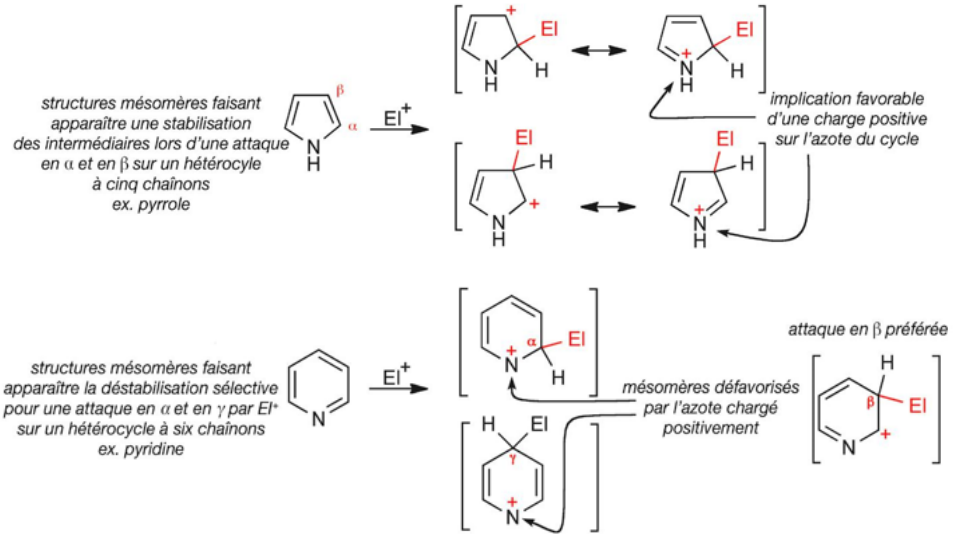


Les substituants à effets inductifs donneurs favorisent une attaque électrophile et les substituants attracteurs ralentissent considérablement ce processus. Par exemple, les groupes alkyles sont modérément électro-répulsifs dans le contexte d'un mécanisme inductif ; les groupes alkoxyles et amino sont plus fortement électro-répulsifs selon un mécanisme impliquant une mésomérie. Les groupes qui défavorisent une attaque électrophile sont les groupes nitro, cyano, esters et cétone, par un effet à la fois inductif et mésomère. En outre, certains substituants favorisent (ou défavorisent) la *régiosélectivité* de l'attaque électrophile. Les groupes électrodonneurs stabilisent sélectivement les intermédiaires de **Wheland** (et les états de transition qui y conduisent) dans lesquels l'électrophile a été ajouté en *ortho* ou en *para* du substituant. Les groupes électroattracteurs déstabilisent sélectivement les intermédiaires de **Wheland** dans lesquels l'électrophile a été ajouté en *ortho* ou en *para* du substituant et conduisent par conséquent à une substitution sur la position la moins désactivée, la position *méta*. Dans la plupart des circonstances, les substitutions électrophiles sont irréversibles et le ratio entre les produits isomères est déterminé par le contrôle cinétique.



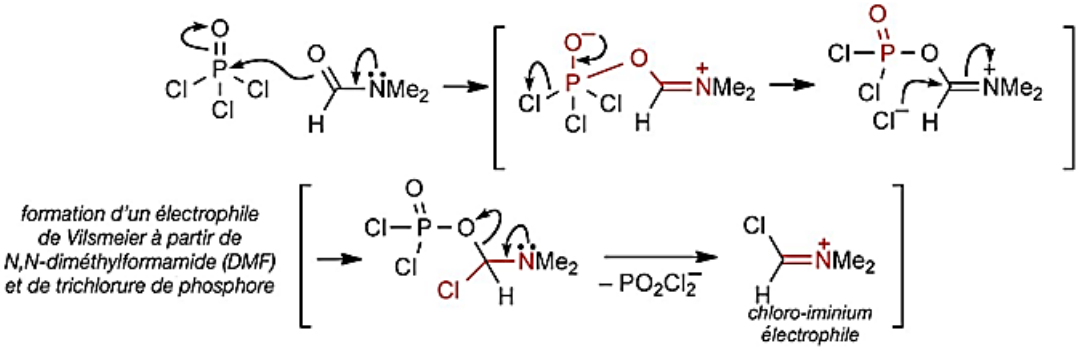


Dans le contexte de la substitution électrophile des hétérocycles, on peut voir le ou les hétéroatomes comme un groupe orientant *interne* au cycle, par opposition aux substituants du cycle dans la chimie du benzène. La façon dont l'hétéroatome influence l'aptitude et la régiosélectivité de l'attaque électrophile pour les cycles à six et à cinq chaînons fait l'objet d'une discussion détaillée ultérieurement, et est résumée ci-dessous avec les exemples du pyrrole et de la pyridine. Les hétérocycles à cinq chaînons réagissent facilement par substitution électrophile ; les hétérocycles à six chaînons ne sont facilement substitués par les électrophiles que si le cycle comporte un substituant activant, comme le phénol ci-dessus.

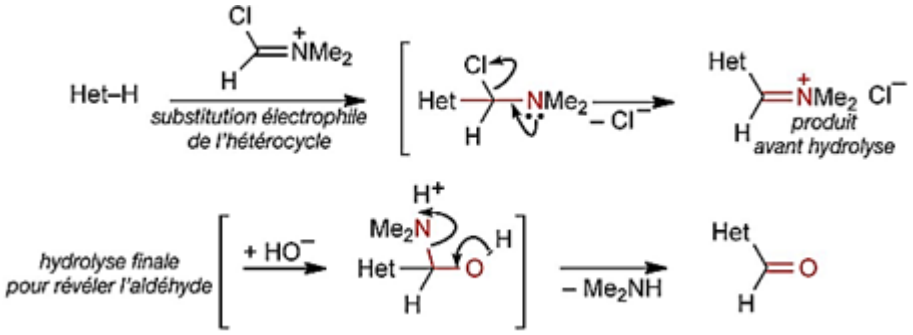


i. La réaction de Vilsmeier : formylation

Dans la réaction de Vilsmeier, une molécule nucléophile (ici un hétérocycle aromatique à cinq chaînons) est formylé, c'est-à-dire qu'un C–H est converti en C–CHO. Le réactif est préparé *in situ* par interaction entre un formamide (le plus souvent le *N*,*N*-diméthylformamide (DMF)) et le trichlorure de phosphoryle (souvent appelé oxychlorure de phosphore, $POCl_3$). Le schéma ci-dessous montre la longue séquence d'étapes, qui part de l'oxygène de l'amide qui agit comme un nucléophile envers le phosphore électrophile pour évoluer vers un sel de chloroiminium. C'est cet électrophile qui attaque l'hétérocycle nucléophile.

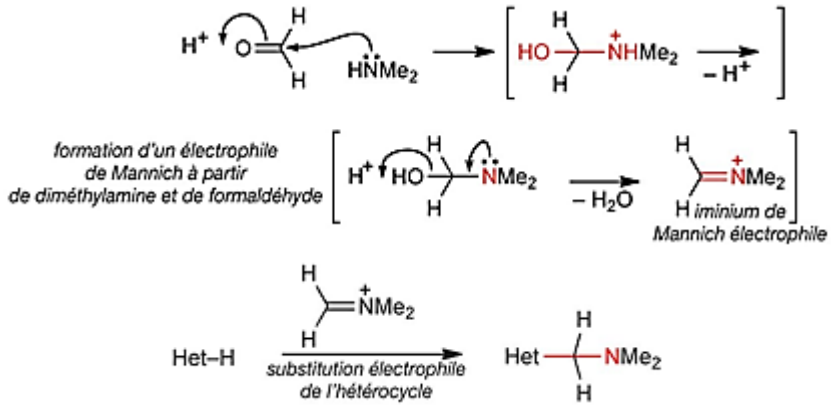


Une fois la réaction avec l'hétérocycle terminée, le mélange réactionnel est mis en contact avec une base aqueuse pour provoquer l'hydrolyse de l'iminium et former l'aldéhyde.



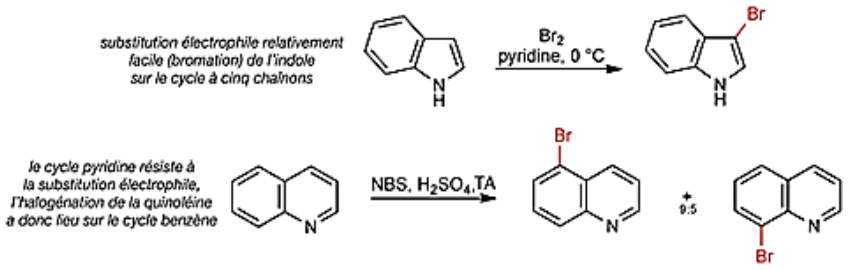
ii. La réaction de Mannich : dialkyaminométhylation

Dans la réaction de **Mannich**, une molécule nucléophile (ici des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons) est diallylaminométhylée (le plus souvent diméthylaminométhylée) par conversion d'un C–H en C–CH_2NMe_2. L'espèce électrophile réactive, par exemple $[CH_2{=}NMe_2]^+$, est le plus souvent générée *in situ* par interaction entre un aldéhyde, une amine secondaire et un acide organique. Ainsi, un mélange de diméthylamine, de formaldéhyde et d'acide acétique génère $[CH_2{=}NMe_2]^+$. Ces mélanges réactionnels sont partiellement aqueux mais le sel anhydride $[CH_2{=}NMe_2]^+$ I– (sel **d'Eschenmoser**) peut être acheté et utilisé dans un solvant organique sec. Il est extrêmement réactif et réagira avec des substrats résistants aux conditions aqueuses standards.

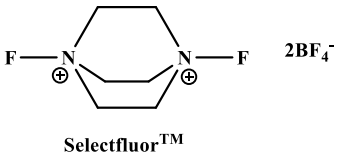


iii. Halogénation

Les hétérocycles aromatiques à cinq chaînons sont suffisamment réactifs pour que l'introduction d'un halogène par substitution électrophile puisse souvent être réalisée en utilisant l'halogène seul, c'est-à-dire sans catalyse par un acide de Lewis, comme cela est généralement nécessaire dans le cas de la chimie du benzène. L'exemple ci-dessous avec l'indole illustre à la fois cette forte réactivité intrinsèque vis-à-vis des électrophiles ainsi que la sélectivité par rapport à la substitution sur le cycle benzénique. De l'autre côté, les hétérocycles azotés à six chaînons sont relativement résistants à la substitution électrophile et l'halogénation de la quinoléine a lieu sur le cycle benzénique.

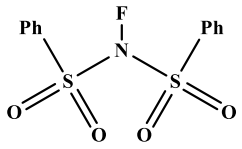


Le fluor lui-même est extrêmement réactif et difficile à manipuler, mais plusieurs agents de fluoration électrophiles doux sont commercialisés, les plus notables étant différents *N*-fluoroamides (*N*-bromo- et *N*-chlorosuccinimides) ou des sels quaternaires *N*-fluorés, comme le NFSI et le Selectfluor™.

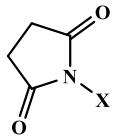


Selectfluor™

tétrafluoroborate de 1.4-diazoniabicyclo[2,2,2]octane



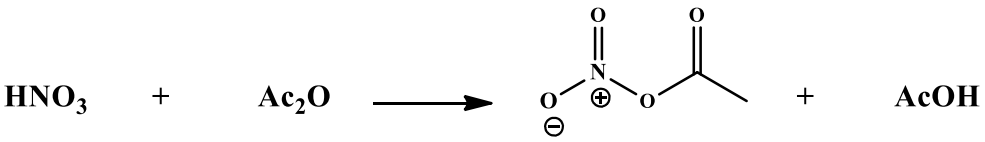
N-fluoro-N-(phénylsulfonyl) benzenesulfonimide (NFSI)



N-Halogénosuccinimides (NBS, NCS)

iv. Nitration

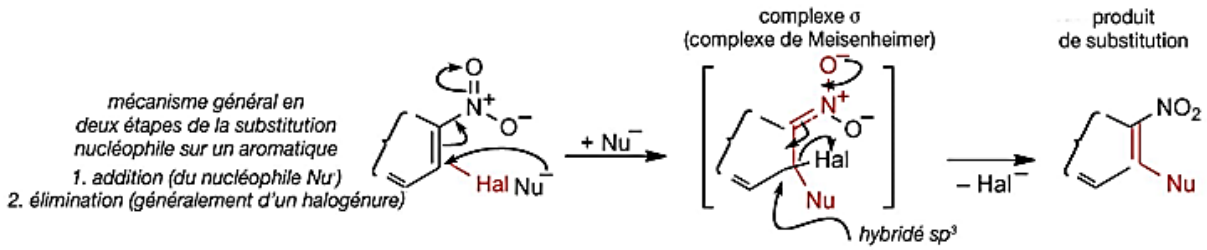
Ici encore, les conditions nécessaires à la substitution des hétérocycles à cinq chaînons sont beaucoup plus douces que celles nécessaires dans le cas de la chimie du benzène. En outre, nombre des hétérocycles à cinq chaînons sont instables dans les conditions acides concentrées classiques. Une astuce consiste à former l'anhydride mixte de l'acide nitrique et l'acide acétique, généré en mélangeant l'anhydride acétique avec de l'acide nitrique : celui-ci est utilisé comme source de NO^{2+} par déplacement de l'acétate.



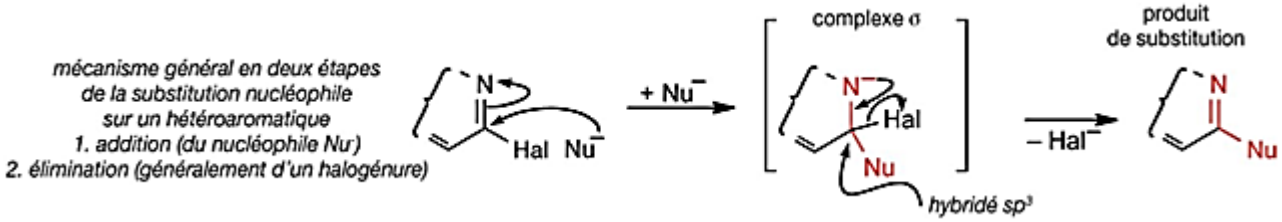
réactif nitrant doux

v. Substitution nucléophile des molécules aromatiques

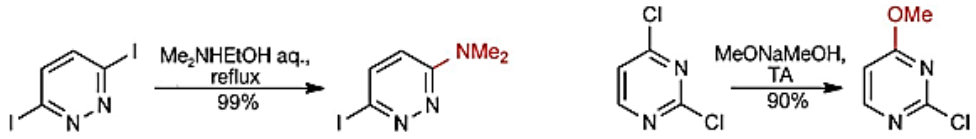
En chimie du benzène, la substitution nucléophile est l'exception plutôt que la règle. Ici aussi une séquence en deux étapes est nécessaire : (i) addition du nucléophile sur un atome de carbone préférentiel avec formation d'un anion non aromatique, bien que délocalisé, puis (ii) perte du substituant lié à ce carbone, pour ramener le système dans un état aromatique. Un groupe doit être présent pour faciliter l'addition du nucléophile. Ce groupe doit être capable de stabiliser un intermédiaire non aromatique, chargé *négativement* ; en chimie du benzène, il s'agit généralement d'un groupe nitro en position *ortho* ou *para*. En outre, le substituant *ipso* qui est déplacé doit être capable de partir en emportant la charge négative : il s'agit souvent d'un halogénure. Pour ce type de transformation, on parle généralement de processus d'addition/élimination.



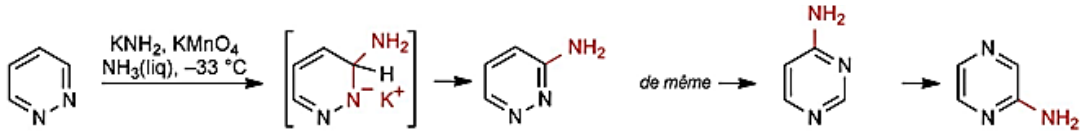
Dans le contexte de la réactivité des hétéroaromatiques, le groupe qui à la fois encourage l'addition et accepte de porter la charge négative dans l'intermédiaire est normalement une imine du cycle (C=N) et le groupe *ipso* déplacé est généralement un halogénure.



Les exemples suivants donnent les conditions types pour le remplacement d'un halogène.



En utilisant des nucléophiles forts, il est même parfois possible de déplacer l'hydrogène. Cela se traduit par une addition sur le carbone d'une imine non substituée, pour donner un intermédiaire dihydro relativement stable. Une réaction subséquente avec un oxydant peut être nécessaire pour éliminer l'hydrogène et retrouver l'aromaticité.

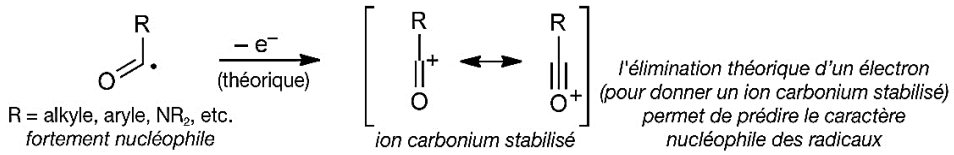


vi. Substitution radicalaire des hétérocycles« réaction de Minisci : addition de radicaux nucléophiles

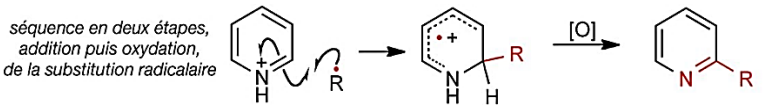
Bien que de nombreuses réactions de radicaux (carbonés) sur des hétérocycles soient d'un intérêt purement académique, l'un de ces processus – la réaction de ***Minisci*** – s'avère pratique lorsqu'elle est appliquée aux hétérocycles déficients en électrons, essentiellement les pyridines et les quinoléines, mais aussi d'autres systèmes comportant une unité imine.

Bien que les radicaux soient des espèces neutres, ils présentent un certain degré de polarisation, et nombre sont ceux qui exhibent un caractère nucléophile significatif et sont capables de s'additionner sur des hétérocycles comportant des unités imines. La règle générale dit que si le retrait théorique de l'électron non apparié d'un radical génère un ion carbonium particulièrement stabilisé, alors on peut s'attendre à ce que ce radical se comporte comme un nucléophile. Il est intéressant de noter que ceci contraste utilement avec la réactivité normale, par exemple les radicaux acyles sont de très bons nucléophiles, alors que les réactifs acylés sont plus généralement rencontrés sous forme de cations acyles dans la réaction de **Friedel-Crafts**. De même, les radicaux

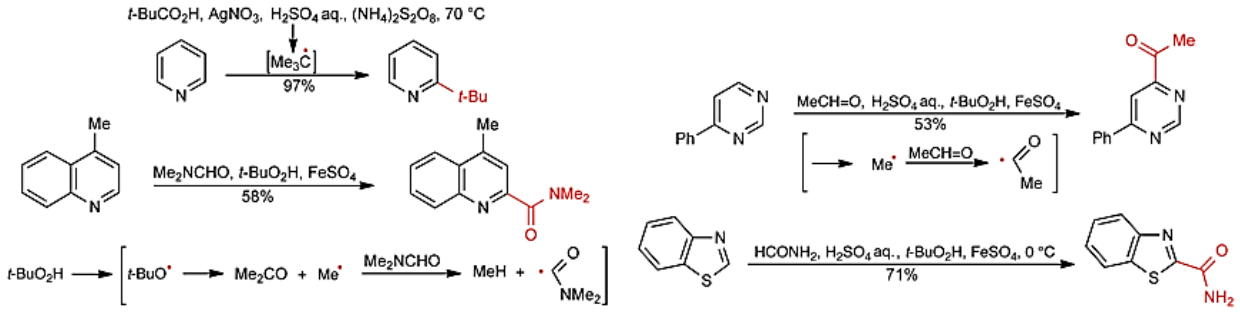
t-butyle sont de bien meilleurs nucléophiles que les radicaux méthyles. En fait, les radicaux méthyles sont souvent utilisés pour générer d'autres radicaux, plus nucléophiles, par abstraction d'un hydrogène.



Un autre avantage de la réaction de **Minisci** est que les conditions sont très simples : acide sulfurique aqueux avec un oxydant et parfois un catalyseur [Fe(II) ou Ag(I)]. Ces conditions oxydantes génèrent les radicaux et permettent de retrouver l'aromaticité du produit initial de la réaction d'addition. En outre, une déprotonation de l'azote de l'imine augmente grandement la susceptibilité de l'hétérocycle vis-à-vis de l'addition nucléophile radicalaire, qui a lieu au niveau du carbone de l'imine.

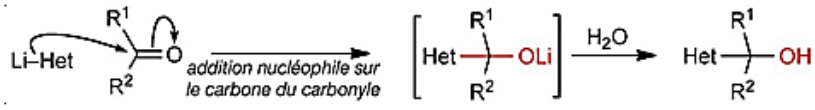


Les quatre exemples ci-dessous illustrent l'utilisation du processus de **Minisci** pour la pyridine, une quinoléine, une pyrimidine et un benzothiazole, dans lequel l'unité imine se trouve dans un cycle à cinq chaînons.



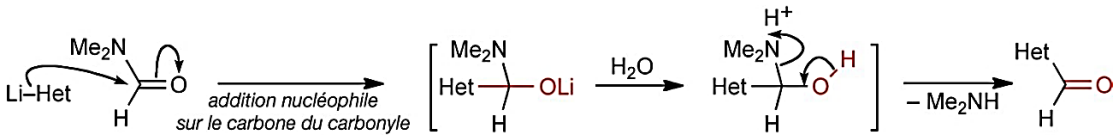
vii. Hétérocycles C-métallés comme nucléophiles

Les organométalliques, en particulier les intermédiaires organolithiés, sont très fréquemment utilisés en chimie des hétérocycles. La génération et l'utilisation des intermédiaires organolithiés doivent généralement être réalisées à très basse température, typiquement dans un bain d'acétone et de carboglace (CO_2 solide) à –78 °C. Les organolithiens sont des nucléophiles, par conséquent leur réaction avec les cétones et les aldéhydes donne des alcools après hydrolyse. Dans les chapitres suivants, les schémas réactionnels faisant intervenir des dérivés lithiés ne font pas explicitement apparaître l'intermédiaire, ou l'addition d'eau, mais il faut garder à l'esprit qu'un traitement aqueux est toujours nécessaire.

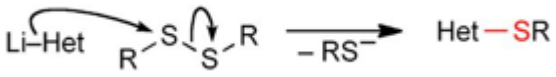


Les réactions des nucléophiles organolithiés avec le *N*,*N*-diméthylformamide (DMF), des disulfures (RS–SR), des donneurs d'halogène tels que $BrCCl_2CCl_2Br$, des trialkylborates (ex. $B(OMe)_3$) et des chlorotrialkylstannanes (ex. *n*-Bu_3SnCl) sont aussi très utiles.

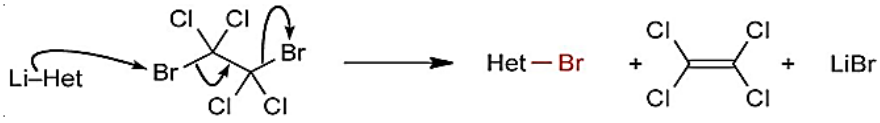
Dans le premier cas, les espèces organolithiées s'additionnent sur le carbone du carbonyle du DMF, mais ce n'est qu'après un traitement aqueux que la perte de la diméthylamine révèle l'aldéhyde (comparer avec la dernière étape de la réaction de **Vilsmeier**.



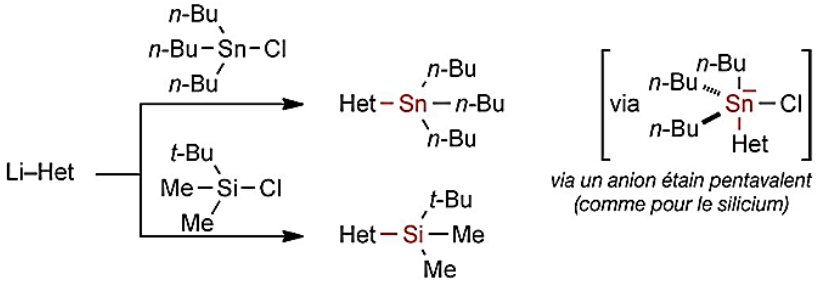
Pour le deuxième cas, la réaction d'un organolithien avec un disulfure, le nucléophile attaque l'un des atomes de soufre et la liaison S–S relativement faible est cassée, RS– étant expulsé comme groupe partant.



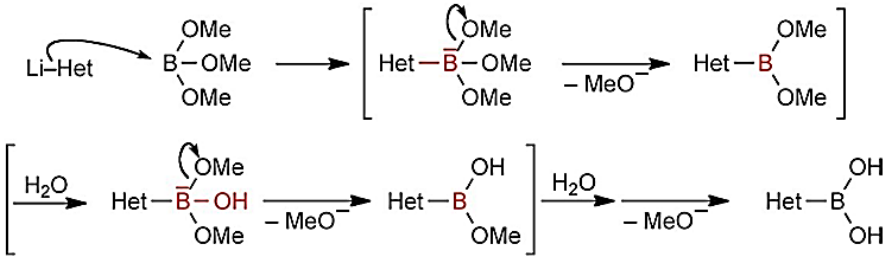
Le troisième, une bromation par le 1,2-dibromo-1,1,2,2-tétrachloroéthane implique une fragmentation, comme sur le schéma.



L'une des voies importantes permettant de préparer les acides boroniques et les stannanes, chacun étant largement utilisé pour les processus catalysés par le palladium (0), implique la réaction d'un réactif organolithien. Ainsi, la réaction avec un halotrialkylstannane donne des stannanes par déplacement de l'halogénure. De même, la réaction avec des halotrialkylsilanes génère des dérivés trialkylsilyles. Chacune de ces réactions implique une addition du nucléophile, pour donner un anion intermédiaire pentavalent, suivie d'une élimination de l'halogénure.



La réaction avec un trialkylborate suivie d'une hydrolyse conduit à des acides boroniques.

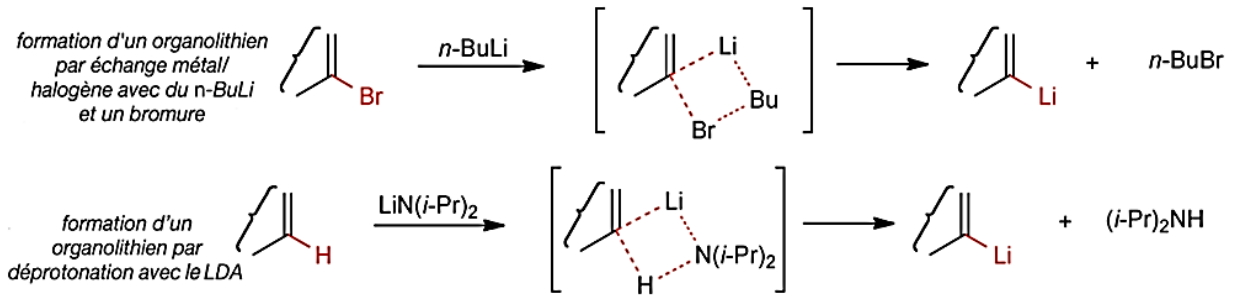


II. GENERATION DES HETEROCYCLES AVEC LIAISON METAL-CARBONE

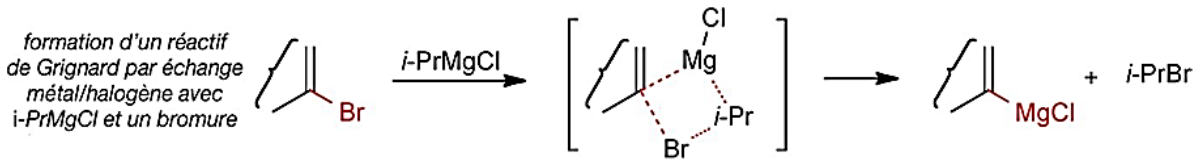
Il existe deux voies importantes pour générer des intermédiaires organolithiés : (i) par échange métal/halogène en utilisant un bromure (ou un iodure) hétéroaryle et du *n*-butyllithium ou du *t*-butyllithium ; (ii) par abstraction d'un proton à l'aide d'une base lithiée forte telle que le *n*-butyllithium, le *t*-butyllithium ou le di-isopropylamide

lithium (LiN(*i*-Pr)2 ; LDA), pour certains hétérocycles directement sur les positions favorisées mais aussi, et de façon importante, par métallation *ortho* dirigée (voir plus loin).

Remarque : Bien que les alkyllithiens puissent agir selon les deux types de processus, le LDA est uniquement une base forte : il ne prendra pas part aux processus d'échange métal/halogène.

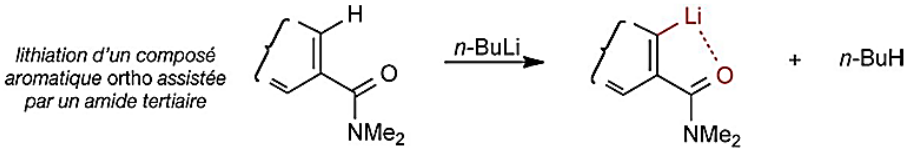


La préparation des réactifs de Grignard hétéroaromatiques en utilisant l'halogénure et du magnésium métallique est généralement difficile, toutefois, ceux-ci peuvent être facilement préparés en faisant réagir un halogénure avec du chlorure de diisopropylmagnésium : ceci est particulièrement important pour les systèmes déficients en électrons tels que les pyridines. Les réactifs de Grignard présentent certains avantages par rapport aux nucléophiles lithiés : ils peuvent souvent être formés et utilisés à température ambiante et sont plus tolérants vis-à-vis des groupes fonctionnels.

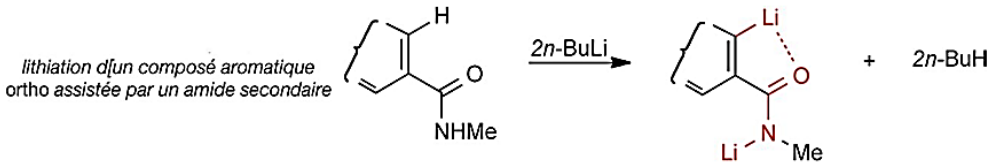


II.1 Métallation ortho dirigée

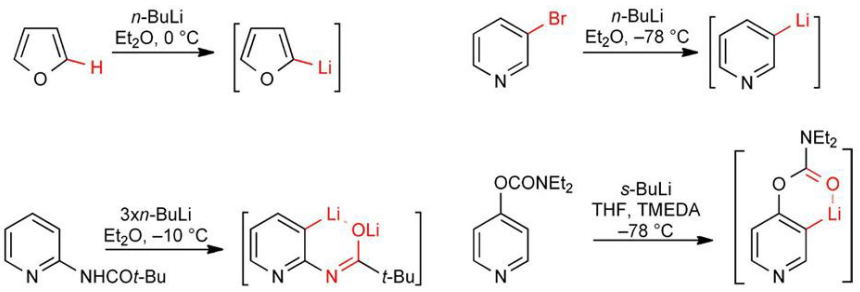
Ici, un substituant du cycle hétéroaromatique active un proton en *ortho*, lequel n'est autrement pas « acidifié », pour permettre l'abstraction par une base forte. Ceci est en partie dû à la coordination de la base avec le groupe orientant, qui l'amène à proximité du proton. Plusieurs types de substituants produisent cet effet : les principaux sont CONR2, CONHR, NHCOR, RO et Hal.



Lorsqu'un amide secondaire est utilisé, un second équivalent molaire de la base est nécessaire pour réagir avec l'hydrogène porté par l'azote, comme cela est illustré.

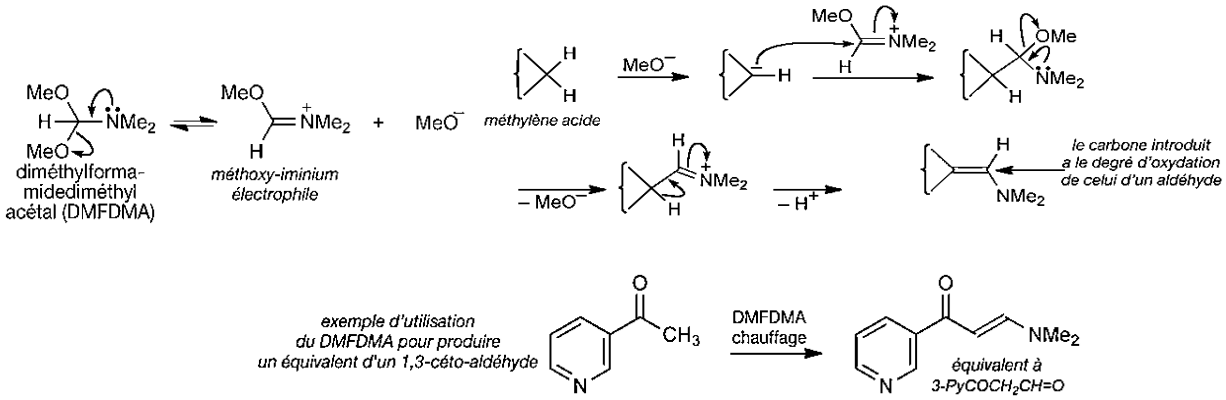


Les exemples suivants donnent les conditions typiques utilisées pour générer les intermédiaires organolithiés, lesquels réagissent dans des conditions également usuelles avec l'électrophile à basse température.



Diméthylformamide diméthyl-acétal (DMFDMA)

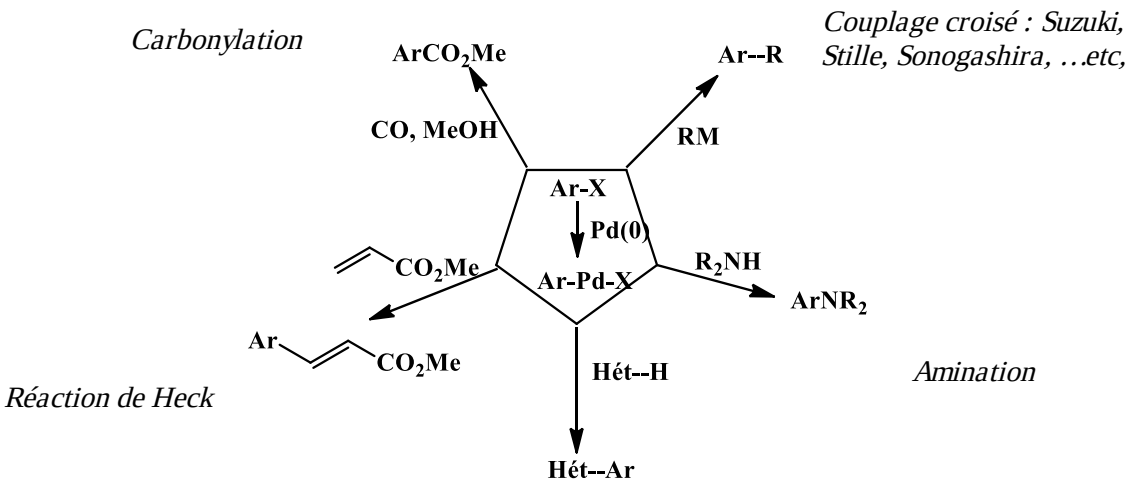
Les méthylènes acidifiés (CH_2 en α d'un carbonyle, par exemple) réagissent avec le DMFDMA chaud pour produire des dérivés diméthylaminométhylènes (énamines), c'est-à-dire pour introduire une unité à un carbone au degré d'oxydation d'un aldéhyde. Le réactif chaud est en équilibre avec l'anion MeO^- (qui élimine l'un des protons acides) et [MeO(H)C=N+Me2] (qui réagit avec l'anion généré), une perte finale de méthanol produisant l'énamine.



Les différentes méthodes de modification des hétérocycles

L'utilisation de la catalyse au palladium pour la construction de nouvelles liaisons C-C et C-hétéroatomes avec des molécules aromatiques est l'une des avancées majeures de la chimie organique synthétique au cours des 30 dernières années. De tels procédés fonctionnent aussi bien avec les systèmes carbocycliques que hétérocycliques, sont très largement utilisés et font partie des transformations les plus importantes de la chimie hétérocyclique moderne.

Des procédés catalysés au palladium peuvent également être utilisés dans la synthèse cyclique de certains systèmes hétérocycliques. De loin, les réactions les plus importantes impliquent des halogénures aromatiques, où l'espèce catalytique est toujours Pd (0). Une signification particulière de ces réactions est que ces halogènes de type aromatique normalement non réactifs peuvent être remplacés dans des conditions relativement douces. Une autre caractéristique importante est qu'ils ne sont généralement pas compromis par la présence de, et n'interfèrent pas avec, la plupart des autres groupes fonctionnels.



Arylation directe

Ces réactions d'halogénures sont effectuées en présence d'une quantité catalytique (généralement 1 à 5%) d'un complexe de palladium, avec un second réactif. Le second réactif est le plus couramment un nucléophile organométallique mais d'autres partenaires, tels que des alcènes, du monoxyde de carbone ou une gamme d'hétéroatomes nucléophiles, peuvent également être utilisés. Soit le composé halo, soit le second réactif, soit les deux, peuvent être hétérocycliques. Des exemples typiques de ces transformations sont présentés dans ce chapitre, illustrant la polyvalence des méthodes ; d'autres exemples sont donnés dans les chapitres consacrés aux différents systèmes hétérocycliques. Les mécanismes et autres variantes sont discutés dans les sections ultérieures de ce chapitre. Dans quelques exemples typiques, nous donnons tous les détails expérimentaux, mais en dehors de ceux-ci, nous indiquons simplement «Pd (0)» afin de concentrer l'attention sur la transformation en cours.

i. Catalyseurs

Un certain nombre de métaux peuvent être utilisés comme catalyseurs dans ces types de réaction, par exemple le nickel, qui est étroitement lié au palladium, mais le palladium est de loin le plus généralement utile et compris. Dans ce qui suit, nous discutons des réactions catalysées au palladium.

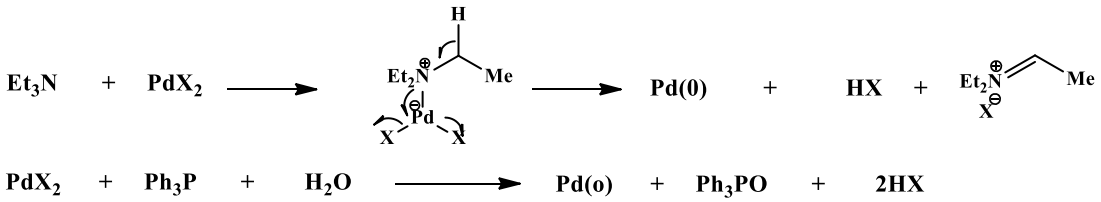
Le palladium dans son état d'oxydation nul - Pd (0) - est toujours l'espèce catalytique active dans les réactions d'halogénures, mais le métal peut être ajouté au mélange réactionnel de diverses manières. Il peut être ajouté à l'état d'oxydation nul, par exemple sous forme de tétrakis (triphénylphosphine) palladium (0) [Pd (PPh_3) $_4$] ou sous forme de mélange d'un complexe Pd (0), tel que $Pd_2(dba)_3$, avec un phosphine. En variante, un composé Pd (II) peut être utilisé, soit sous la forme d'un mélange d'un sel tel que l'acétate de palladium [Pd (OAc) $_2$] avec une phosphine ou un autre ligand, soit sous forme d'un complexe phosphine préformé tel que bis (tri (dichlorure de -o-tolylphosphine) palladium [$PdCl_2$ (P (o-Tol) $_3$) $_2$]. (Les ligands sont généralement nécessaires pour stabiliser le Pd (0), mais ils peuvent également le désactiver dans une certaine mesure.)

Le véritable catalyseur est toujours le Pd (0), qui est formé in situ dans une étape d'initiation: en couplages croisés par exemple, par conversion en diarylpalladium par réaction avec RM, suivie d'une élimination réductrice.

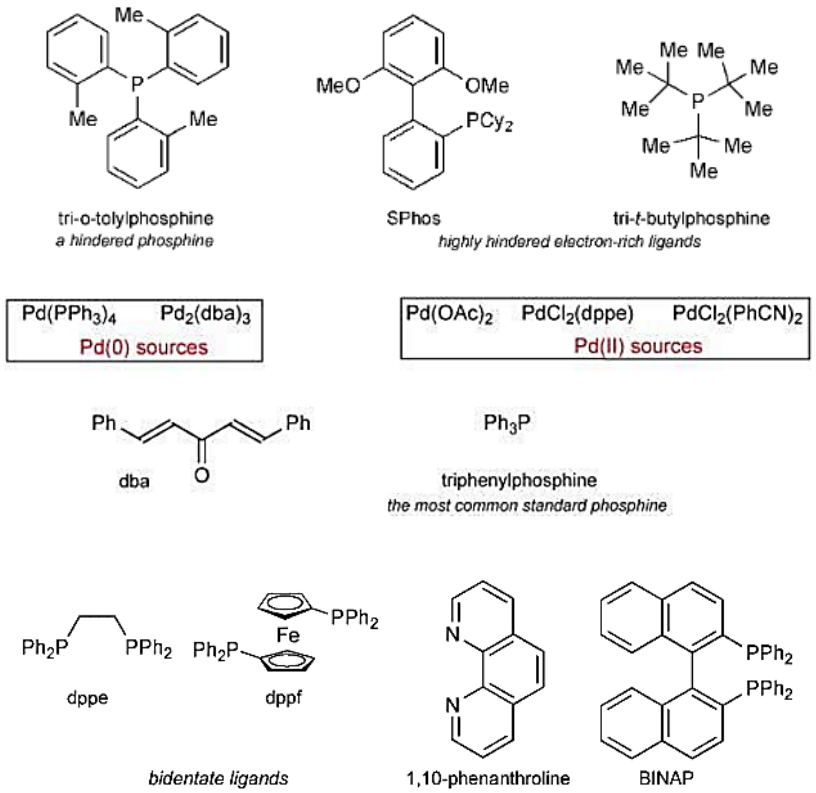
$$\mathbf{RM} + \mathbf{PdX_2} \xrightarrow[-MX]{} \mathbf{R\text{--}Pd\text{--}X} \xrightarrow[-MX]{\mathbf{R'\text{--}M}} \mathbf{R\text{--}Pd\text{--}R'} \longrightarrow \mathbf{R\text{--}R'} + \mathbf{Pd(0)}$$

Un certain nombre d'autres agents peuvent entraîner la réduction du Pd (II) en Pd (0), tels que la triéthylamine utilisée dans les réactions de *Heck*, ou la triphénylphosphine.

Deux méthode pour générer le Pd(0) a partir de Pd(II)



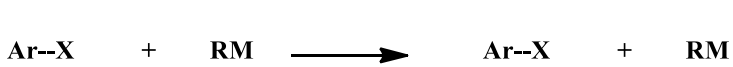
Bien qu'il existe un grand nombre de combinaisons catalyseur-ligand dans la littérature, la plupart des réactions sont effectuées en utilisant l'un d'une petite gamme de catalyseurs standard bien établis. Cependant, il existe un groupe important de catalyseurs plus récents qui sont particulièrement utiles pour les substrats moins réactifs tels que les chloro-aromatiques, et peuvent également améliorer certaines autres transformations standard. Ces nouvelles combinaisons de catalyseurs utilisent généralement des phosphines ou des carbènes hétérocycliques hautement encombrés, riches en électrons comme ligands. Les ligands riches en électrons augmentent également la réactivité du Pd (0) en augmentant la densité électronique sur le métal. Le choix d'un système catalyseur-ligand pour une transformation particulière se résume souvent à l'expérience de réactions liées et / ou à des essais et des erreurs.



ii. Réactions de couplage croisé entre les espèces organométalliques et les halogénures (parfois triflates) - créant des liaisons carbone-carbone

La conversion globale peut être résumée comme suit:

M : métal comme bore, étain, Zinc, magnésium, ...

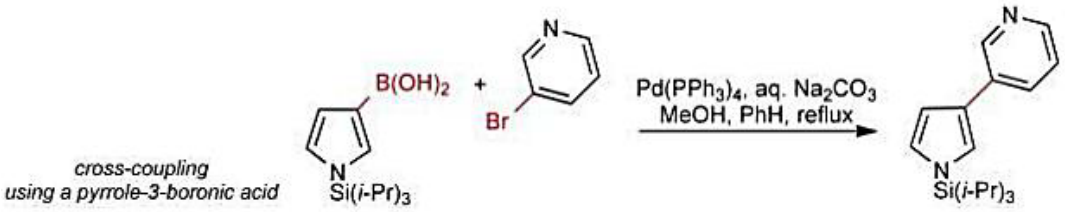


Les composants organométalliques (RM) sont souvent préparés par une réaction d'échange avec un organolithium (voir les chapitres individuels pour la génération de réactifs hétérocycliques au lithium) et aussi, pour le bore et l'étain, par des méthodes catalysées au palladium, comme illustré pour les exemples sélectionnés ci-dessous.

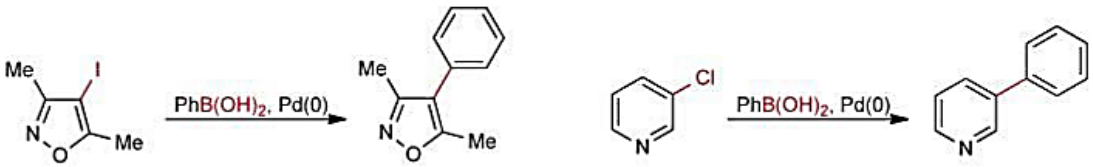
Remarque: les composés d'organolithium ne fonctionnent pas bien dans les réactions de couplage croisé

a) Couplages d'acide boronique (réaction de Suzuki-Miyaura)

Cette réaction est la plus importante des réactions de couplage croisé et est largement utilisée pour la production de produits chimiques fines, tels que médicaments. Un acide boronique libre ou un ester peut être utilisé. L'utilisation d'une base douce est essentielle pour les déroulements de la réaction.

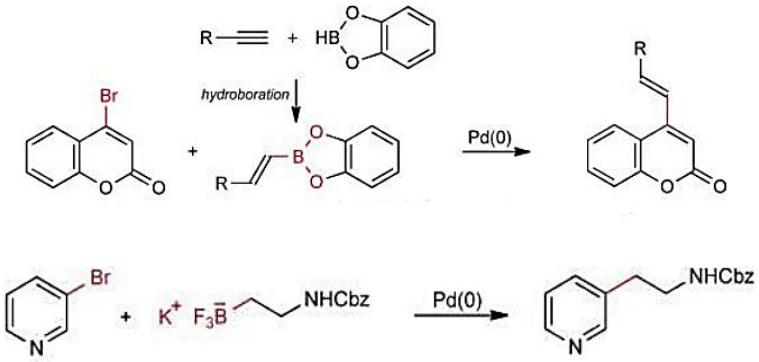


Le bromure est le groupe partant le plus courant, mais l'iodure et le chlorure peuvent également être utilisés, mais pour le chlorure, un catalyseur plus réactif peut parfois être nécessaire.

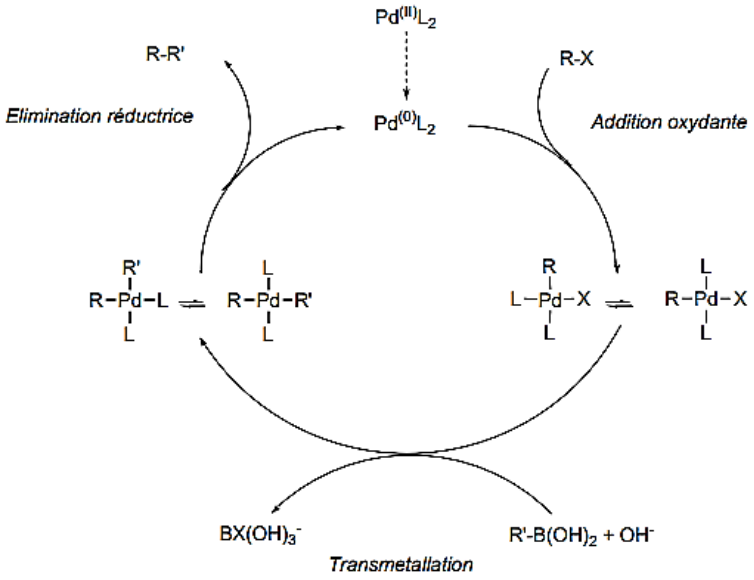


couplings of phenylboronic acid with a chloride and with an iodide

Des (alkyl et alcényl) boronates non aromatiques peuvent également être utilisés, mais les trifluoroborates correspondants(RBF_3K) présentent les avantages d'une meilleure stabilité avec une réactivité constante. Les trifluoroborates sont facilement préparés par réaction d'acides boroniques avec KHF_2.

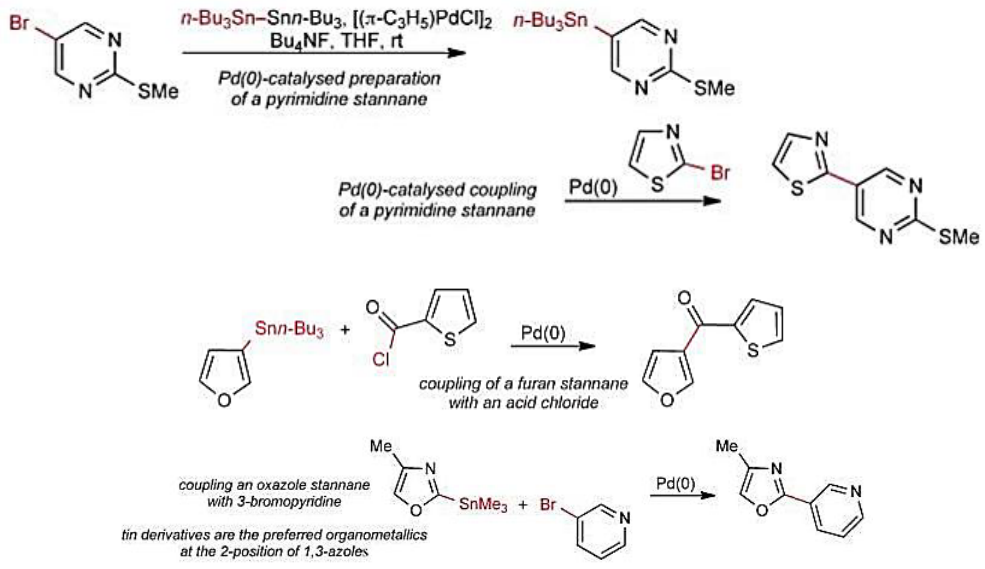


Le cycle catalytique du couplage de **Suzuki-Miyaura** débute par *l'addition oxydante* du palladium dans son état réduit sur l'halogénure d'aryle afin de former le complexe organométallique (I). Il en suit une réaction avec la base afin d'obtenir l'intermédiaire (II).Le complexe organométallique (II) est quant à lui formé suite à la transmétallation entre l'intermédiaire (II) et le complexe boronate. Le produit de couplage désiré (III) est obtenu via une réaction *d'élimination réductrice*. Cette dernière étape régénère l'espèce catalytique Pd(0) permettant de procéder, en théorie, à un second cycle de couplage.



b) Couplages Stannane (réaction de Stille)

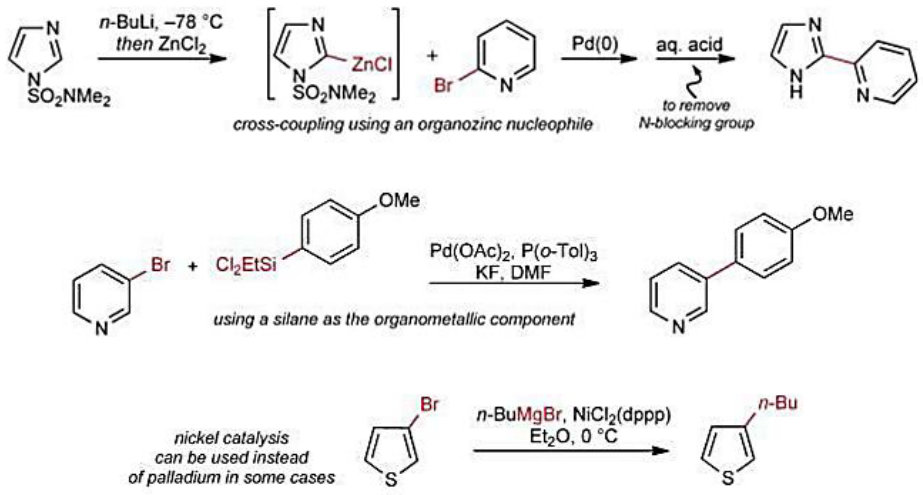
Les couplages avec $HetSnR_3$ sont particulièrement utiles dans les cas où l'acide boronique correspondant serait instable, par exemple certains acides azo le boroniques. Cependant, toutes les variations équivalentes aux couplages d'acide boronique peuvent être utilisées. Les couplages stannane souffrent de l'inconvénient que les composés organostanniques ont tendance à être toxiques et dangereux pour l'environnement. En particulier, les composés du triméthylétain sont très toxiques pour l'homme et les composés organostanniques sont généralement très toxiques pour de nombreux organismes aquatiques et sont donc soumis à un contrôle réglementaire strict concernant les effluents aqueux. Les composés organostanniques sont lipophiles et sont donc facilement absorbés par la peau.



c) Couplages croisés utilisant d'autres réactifs organométalliques

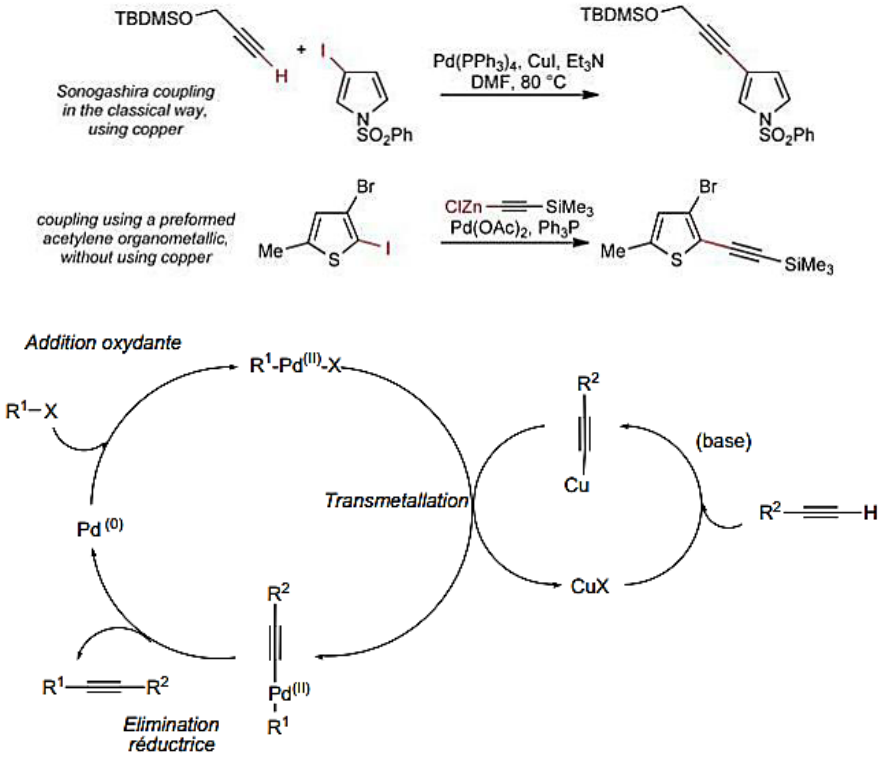
Les réactifs de Grignard sont des partenaires utiles (réaction de **Kumada** – **Corriu**) lorsque les groupes fonctionnels sont absents mais les réactifs de zinc correspondants (réaction de **Negishi**) sont plus tolérants aux groupes fonctionnels et peuvent souvent donner de meilleurs rendements. Le nickel est un bon remplacement du

palladium dans certaines réactions. Les silanes peuvent également être des partenaires utiles (réaction **Hiyama-Danemark**).



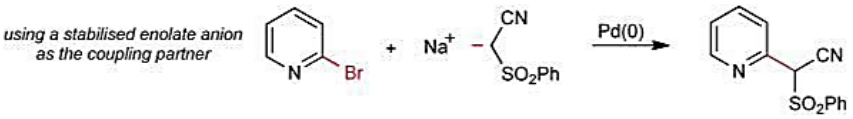
d) Couplage avec l'acétylène (réaction Sonogashira)

La réaction **Sonogashira**, qui implique la formation *in situ* d'un acétylure de cuivre en tant qu'organométallique réactif, est une méthode très pratique et simple pour lier un alcyne à un cycle aromatique, mais un couplage croisé organométallique standard équivalent (sans cuivre), en utilisant un préformé acétylure, peut également être utile à l'occasion. L'iodure est le groupe partant le plus courant dans les réactions de **Sonogashira**.



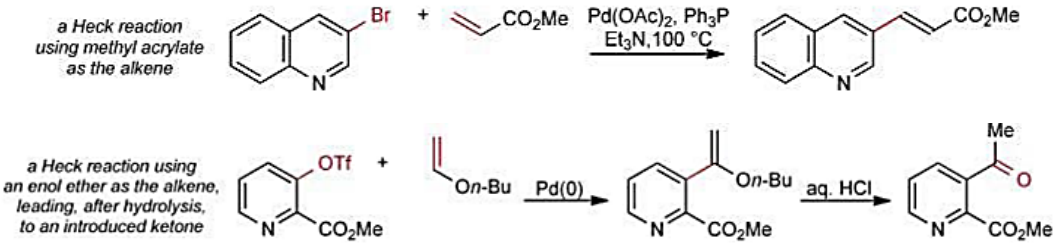
e) Couplages utilisant des anions de composés acides C-H

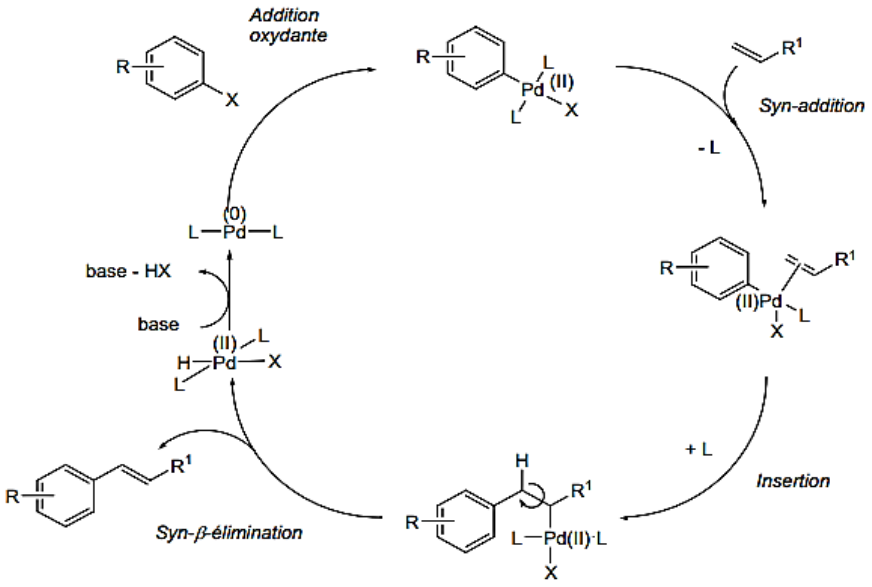
Les énolates et anions apparentés, particulièrement doublement stabilisés, fonctionnent généralement bien et peuvent introduire plusieurs groupes fonctionnels.



f) Addition aux alcènes : la réaction de Heck

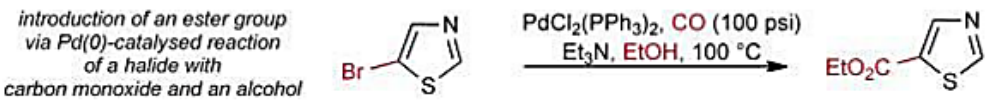
La réaction de **Heck** a été la première réaction catalysée au palladium à être développée et largement utilisée, et est toujours très utile pour l'introduction de groupes alcényle sur un hétérocycle en remplacement d'un groupe partant (halogène).Il utilise des conditions similaires à celles utilisées pour les réactions de couplage croisé mais présente l'avantage de ne pas nécessiter de réactif organométallique. Les acrylates ont été les alcènes les plus utilisés ; ils donnent lieu à des produits (E) -ArCH = $CHCO_2R$. Une réaction de **Heck** utilisant un éther énolique comme alcène conduit, après hydrolyse, à l'introduction globale d'un groupe acyle.



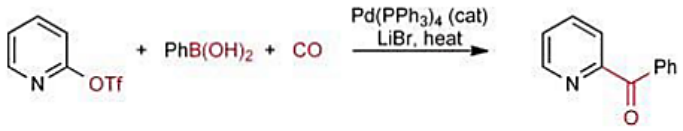


iii. Réactions de carbonylation

La réaction d'un halogénure et de palladium (0) avec du monoxyde de carbone et un nucléophile - eau, amine ou alcool - donne respectivement un acide, un carboxamide ou un ester.

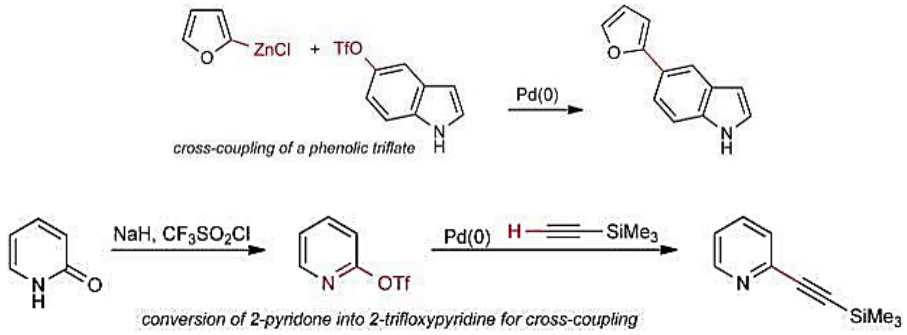


Il est également possible d'utiliser un organométallique, donnant une cétone, mais un choix judicieux du partenaire est nécessaire pour éviter un couplage croisé compétitif.



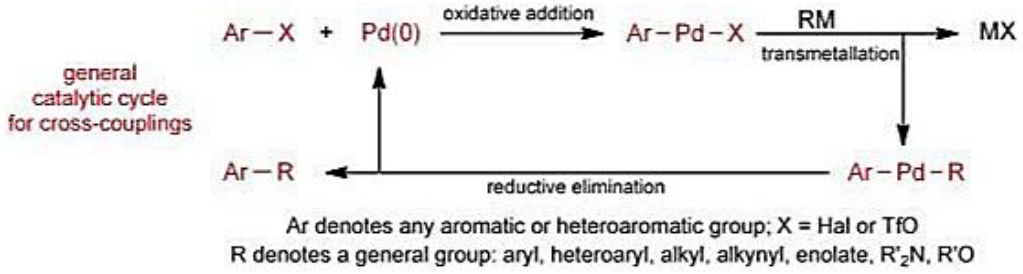
iv. Les triflates comme substrats pour les réactions catalysées par le palladium

Les triflates (trifluorométhane sulfonates: Ar-OSO_2CF_3) donnent des réactions comparables aux bromures et sont très utiles pour activer les phénols lorsque l'halogénure d'aryle correspondant n'est pas disponible. Dans le cadre de cet ouvrage, ils peuvent également être utilisés pour activer αet γ-hydroxy-hétérocycles qui existent habituellement sous forme de tautomères de carbonyle, par exemple les oxindoles, les pyridones et les furanones.



Mécanismes des processus catalysés au palladium (0) Aucune des transformations catalysées au palladium (0), illustrées ci-dessus, n'est un processus en une seule étape, mais tous impliquent des cycles catalytiques en trois étapes, avec des changements dans l'état d'oxydation du métal. Chacun commence par la réaction du Pd (0) avec un halogénure (triflate) et se termine par l'expulsion du Pd (0), permettant au cycle de se poursuivre.

Remarque: le métal des espèces Ar—Pd—X et Ar—Pd—R est au niveau d'oxydation du Pd (II) .Dans le schéma ci-dessous, tous les composés du palladium sont dans un état de coordination variable avec les phosphines ou d'autres ligands.

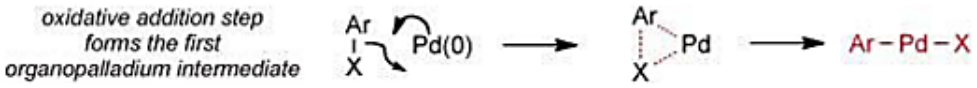


Remarque: Les halogénures d'arylpalladium intermédiaires (Ar—Pd —Hal), malgré une ressemblance apparente avec les réactifs de Grignard, sont généralement assez stables à l'air et à l'eau et ne réagissent pas avec les électrophiles.

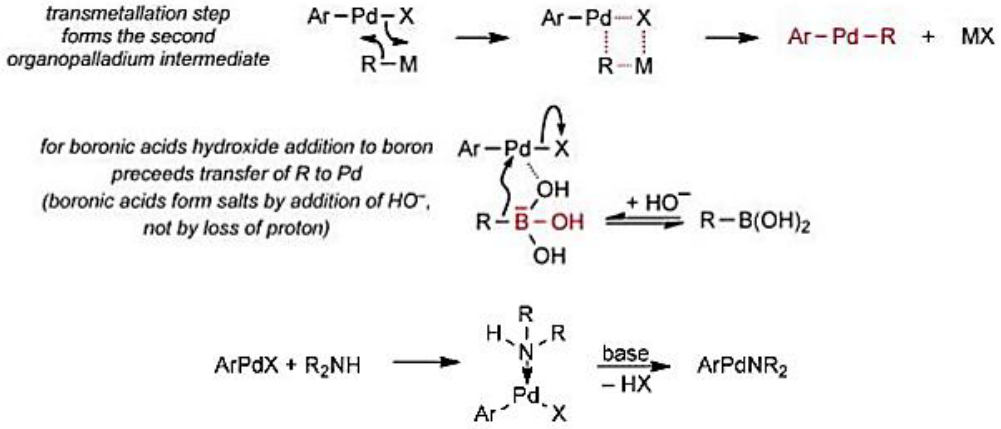
- *Étapes individuelles du mécanisme de couplage transversal*

Bien que certaines semblent similaires aux interactions nucléophiles / électrophiles classiques, les étapes indiquées ci-dessous sont généralement des processus cycliques concertés. Certaines réactions avec des nucléophiles simples dans l'étape de transmétallation peuvent être considérées comme de nature classique, bien que celles des organométalliques standards (bore, étain, etc.) soient concertées.

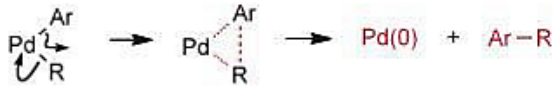
L'addition oxydante de Pd (0) à l'halogénure est la base et le point de départ pour toutes ces réactions et en tant que telle, est la réaction de palladium unique la plus importante en chimie organique. Le Pd (0) a un certain caractère nucléophile mais s'insère directement dans la liaison carbone-halogène, plutôt que via une attaque par addition-élimination sur le carbone. Cependant, la réaction peut être favorisée par des facteurs similaires à ceux qui favorisent la substitution nucléophile, par exemple, la réactivité du Pd (0) peut être augmentée par des ligands riches en électrons, qui augmentent la densité électronique sur le métal.



L'étape de *transamétallation* implique le transfert du résidu organique du réactif organométallique, RM, au palladium. Il peut être considéré comme équivalent à un déplacement nucléophile de l'halogénure de Pd. Les réactifs organométalliques, tels que les Grignard et les composés de zinc peuvent être utilisés, mais les composés de bore et d'étain «moins réactifs» sont les meilleurs. Les acétylènes (réaction de Sonogashira) réagissent via un composé organocuivre formé *in situ*. Pour les acides boroniques, un nucléophile tel que l'hydroxyde est nécessaire pour générer un boronate tétraédrique, qui est l'espèce impliquée dans la transmétallation. L'étape équivalente avec des dérivés covalents d'hétéronucléophiles, par exemple R_3SnNR_2, implique probablement un mécanisme similaire aux réactifs à l'étain dans la réaction de Stille. Cependant, la réaction catalysée par une base avec des amines libres se produit via une simple coordination avec le palladium (un peu comme pour la coordination d'un ligand simple tel qu'une phosphine), suivie d'une réaction avec une base pour éliminer HX.

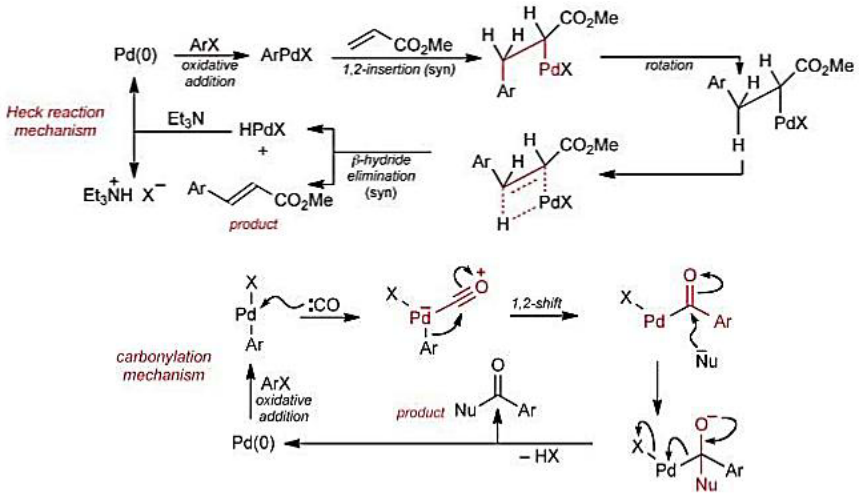


Enfin, *l'élimination réductrice* forme la liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome et élimine le Pd (0), qui retourne ensuite à l'étape d'addition oxydante, complétant le cycle catalytique.



v. Mécanismes d'autres réactions

La réaction de Heck et la carbonylation se déroulent également via une addition oxydative initiale, mais ceci est suivi par l'insertion de la liaison palladium-carbone dans un alcène, ou monoxyde de carbone, suivie de l'élimination de H—Pd—X ou d'une attaque nucléophile au CO, respectivement. H—Pd—X se décompose en présence de base pour rendre Pd (0).

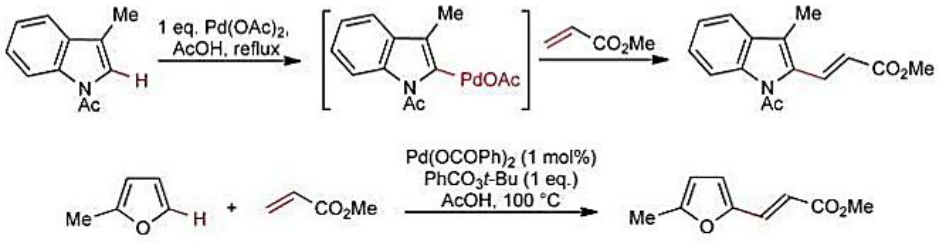


vi. Réactions impliquant la palladation électrophile

Les composés Pd (II) sont des espèces électrophiles qui peuvent réagir avec des systèmes riches en électrons, tels que des hétérocycles à cinq chaînons particuliers ou des carboaromatiques, avec remplacement de l'hydrogène. Ce ne sont que des substitutions électrophiles aromatiques classiques, comme cela se produit, par exemple avec les composés Hg (II) ou le brome.

$$ArH + PdX_2 \longrightarrow Ar-Pd-X + HX$$

Il est immédiatement évident que le produit d'une telle substitution est exactement le même que le produit de l'insertion oxydative de Pd (0) dans Ar—X , et peut donc subir les mêmes transformations. Cependant, bien que les réactions utilisant des quantités stoichiométriques de palladium soient couronnées de succès, les procédés catalytiques utilisant cette approche ne peuvent généralement pas être réalisés, car les conditions de la palladation électrophile ne sont pas compatibles avec les autres partenaires de couplage, tels que les acides boroniques, qui réagiraient avec le PdX_2 beaucoup plus rapide que Ar—H. Une exception est la réaction de Heck, qui peut réussir en présence d'oxydants sélectifs qui reconvertissent le Pd (0) en Pd (II) in situ.

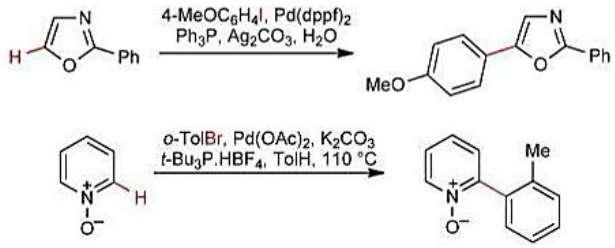


Une méthode plus généralement utile (Direct Arylation), cependant, utilise le Ar1—Pd—X, produit par addition oxydante à Ar^1—X, comme réactif électrophile pour palladier un deuxième composant, Ar^2—X conditions aux autres réactions majeures de Pd (0).

$$Ar^1X + Pd(0) \longrightarrow Ar^1-Pd-X \xrightarrow{Ar^2H} Ar^1-Pd-Ar^2$$

Encore une fois, ceci est généralement limité aux cycles à cinq membres riches en électrons, bien que les N-oxydes de pyridine réagissent de manière très sélective en C-2.Un avantage majeur est que la préparation d'un organométallique n'est pas nécessaire, bien qu'un inconvénient dans certains cas soit le manque de spécificité pour

des positions particulières. Le mécanisme est très similaire au couplage croisé, mais l'étape de transmétallation est remplacée par l'étape de métallation électrophile.



a) Sélectivité

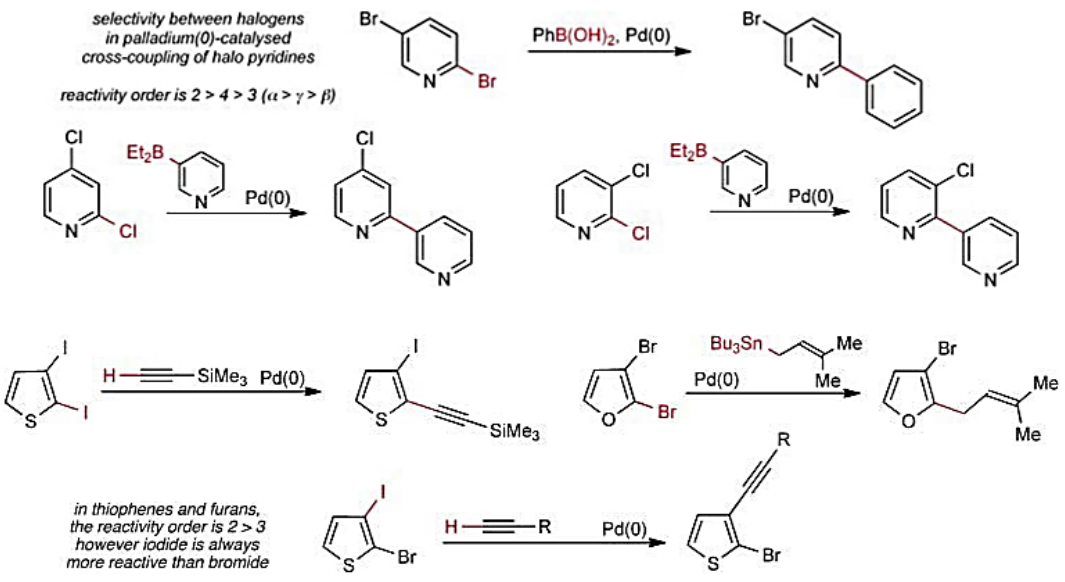
La réalisation d'une réaction de couplage sélectif impliquant un seul halogène particulier dans un composé polyhalogéné peut être très utile en synthèse. La sélectivité des composés polyhalogénés est régie par la première étape - *l'addition oxydante*, qui est irréversible. La sélection entre deux métaux différents est également utile, mais moins courante. Il existe deux formes principales de sélectivité aux halogénures: (i) entre différents groupes partants et (ii) entre différents carbones portant le même groupe partant (régiosélectivité). La sélectivité entre les différents groupes partants domine presque toujours la régiosélectivité.

b) Groupes partants

La réactivité des différents «groupes partants» à l'addition oxydante est inversement liée à la force de la liaison carbone-halogène, c'est-à-dire I> Br ~ OTf> Cl Cependant, bien que l'iodure soit le plus réactif dans l'addition oxydante, il peut ne pas donner la réaction la plus rapide dans l'ensemble, car cette étape peut ne pas limiter la vitesse. Les iodures ont également tendance à donner plus de réactions secondaires que les autres halogénures. Les bromures sont les substrats les plus largement utilisés, bien que les chlorures les moins chers et les plus facilement disponibles soient également importants, en raison du développement de catalyseurs plus actifs.

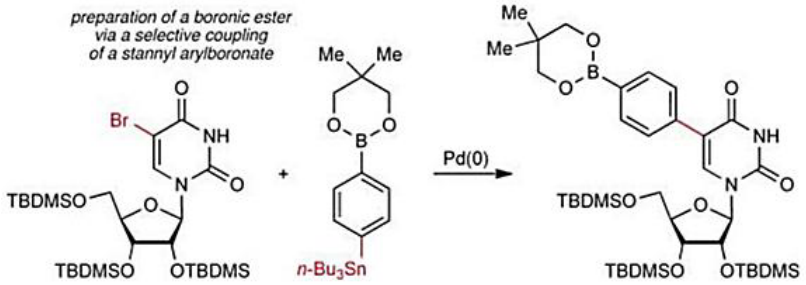
c) Régiosélectivité (entre le même halogène à des positions différentes)

L'addition oxydative implique une attaque de type nucléophile concertée par Pd (0), mais diffère du déplacement nucléophile aro-matique en deux étapes standard en ce qu'une attaque directe au niveau de la liaison carbone-halogène se produit et la stabilisation mésomérique d'un intermédiaire n'est pas impliquée. Cela étant dit, ces mêmes relations mésomères contribuent, avec des effets inductifs, à la densité électronique totale au niveau des carbones impliqués. La tendance est à l'addition oxydante pour sélectionner le carbone ayant la densité électronique la plus faible. Dans les systèmes simples, il semble y avoir une bonne corrélation avec la densité électronique totale au carbone - la pyridine, le furane et le thiophène présentent une réactivité maximale en C-2. Dans les systèmes plus complexes (et réactifs) tels que les pyrimidines, la corrélation n'est pas aussi claire et d'autres facteurs peuvent être impliqués. Dans les pyridines, pour l'addition oxydante, l'ordre est C-2> C-4> C-3, tandis que pour le déplacement nucléophile (voir page 35) c'est C-4> C-2> C-3, montrant le plus grand effet de l'induction en C-2 dans le premier, alors que dans le second, la stabilisation d'un adduit intermédiaire est plus importante.

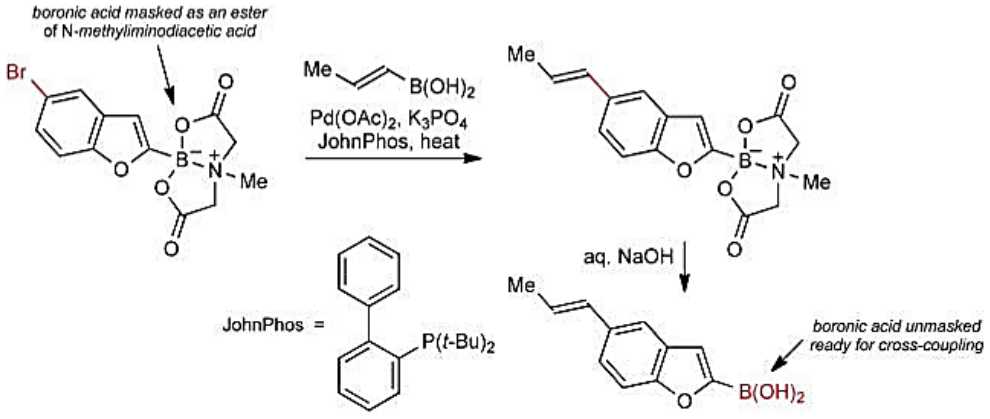


d) Sélectivité organométallique

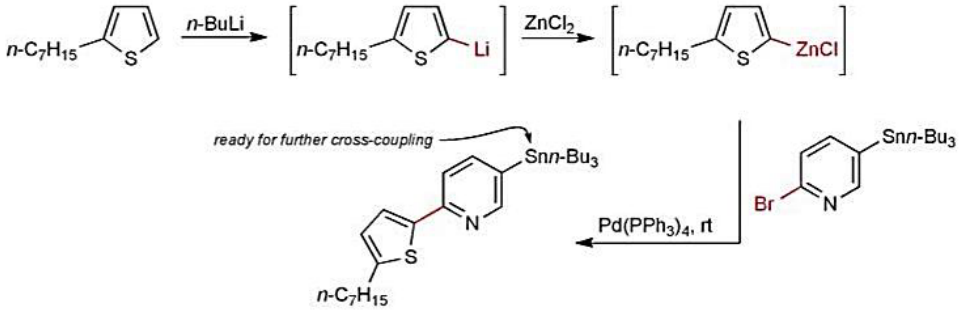
Différentes classes de réactifs organométalliques peuvent nécessiter des conditions très différentes pour réaliser le couplage. Alors que les couplages stannane sont généralement effectués dans des solvants non polaires, les acides boroniques sont généralement mis à réagir dans des conditions polaires en présence d'un socle. La différence des exigences est telle que des couplages hautement sélectifs peuvent être réalisés, comme cela est clairement démontré par l'utilisation d'un arylboronate de stannyle (dans des conditions neutres, non polaires) pour préparer un ester d'acide boronique.



Des substitutions *Suzuki-Miyaura* à haut rendement d'halogène dans des substrats contenant à la fois un halogène et un acide boronique sont possibles en utilisant l'acide N-méthyliminodiacétique (MIDA) pour former un boronate protégé, qui résiste au couplage dans des conditions anhydres. Après le couplage croisé, l'acide boronique peut être libéré dans des conditions douces, prêt pour une réaction ultérieure.



Des couplages croisés de *Negishi* sur les 2-bromo-5- et -6-tri-n-butylstannylpyridines sont possibles en raison de la réactivité relativement élevée des 2-bromopyridines, qui permet d'utiliser une température relativement basse.



Chapitre III : Oxiranes, thiranes, aziridines, Oxétanes, thiétanes et azétidines

I. HETEROCYCLES A TROIS MEMBRES

Les cycles à trois chainons sont des cycles « tendus », selon la théorie de Baeyer, en raison de leurs angles dièdres proches de 60°, donc très éloignés de 109°28', valeur caractéristique des carbones hybrides sp3. C'est pourquoi la plupart de leurs réactions ont pour résultatl'ouverture du cycle, avec formation de composés acycliques. Ce sont des composes trèsréactifs avec les acides, les bases et les réactifs nucléophiles comme les amines, les alcools... C'est ce qui explique leur très forte toxicité et leur pouvoir cancérogène. Ce sont donc des produits à manipuler avec beaucoup de précautions.

Les aziridines, oxiranes et thiiranes sont des composés stables bien connus. Les oxiranes (époxydes) et les aziridines sont des intermédiaires largement utilisés dans la synthèse générale. Les 1H-azirines n'apparaissent que comme intermédiaires réactifs mais les 2H-azirines, en revanche, sont des composés stables bien connus.



I.1 Oxiranes

i. synthèse

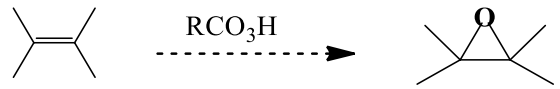
Sont obtenu dans l'industrie par réaction entre l'éthylène, le dioxygène de l'air avec l'argent comme catalyseur. C'est un intermédiaire important de la chimie industrielle. Il permet notamment la préparation de l'éthylène glycol utilisé dans la préparation des polyesters.

Les époxydes peuvent être synthétisés à partir de quatre grandes familles de substrat de départ :

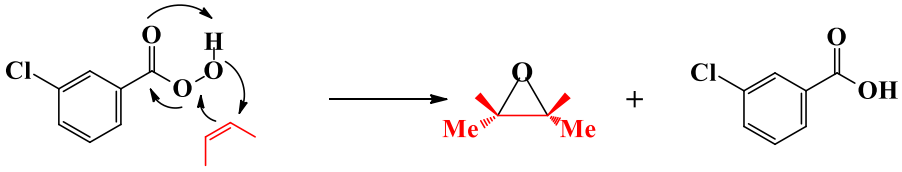
a) Les substrats éthyléniques

La réaction entre un **peroxyacide** et un composé éthylénique conduit à la formation d'un époxyde. **L'acide métachloroperoxybenzoïque *m*-CPBA** a été longtemps le réactif de peroxydation le plus utilisé. L'utilisation d'un tampon basique permet d'éviter l'acidification de la solution. On utilise de plus en plus d'autres agents d'époxydation :

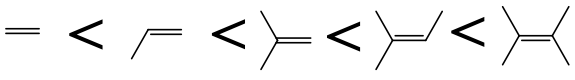
- le monoperoxyphtalate de magnésium, plus stable que le *m*-CPBA et l'oxone : $2KHSO_5/KHSO_4/K_2SO_4$



Mécanisme de la réaction :



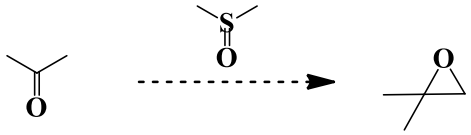
Régiosélectivité :



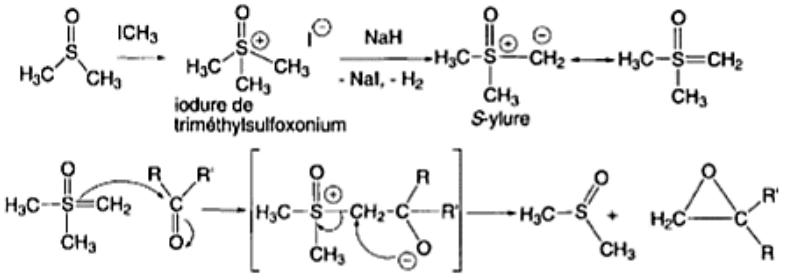
La réaction est d'autant plus rapide que la double liaison est enrichie en électron.

b) Les composés carbonylés

La réaction de **Corey-Chaykovsky** consiste à préparer des époxydes en faisant réagir un ylure de soufre avec un composé carbonylé. Les ylures de sulfonium et de sulfoxonium peuvent être utilisés.

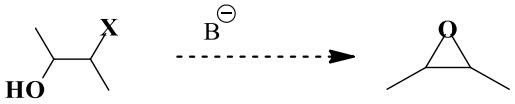


Mécanisme de la réaction :



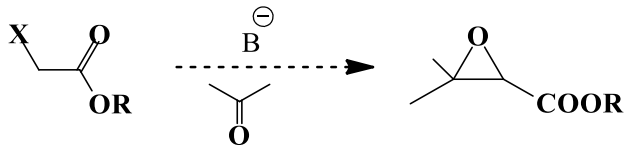
c) Les halohydrines

L'atome d'oxygène des **alcools n'est pas suffisamment nucléophile** pour déplacer directement des **nucléofuges moyens**. Un moyen d'exalter la réactivité nucléophile de l'oxygène est d'utiliser **l'ion alcoolate**. Cette méthode permet la synthèse des époxydes en utilisant des **halohydrines** comme composés de départ. La réaction est une **Substitution Nucléophile intramoléculaire** (SNi).

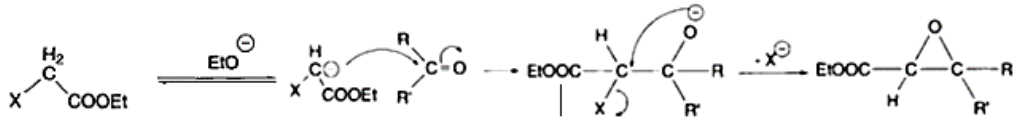


d) Les α-halogénoesters

La réaction des esters α-halogénés avec des composés carbonylés en présence d'éthylate de sodium, réaction de **Darzens**, conduit à des 2-(éthoxycarbonyl)oxiranes ou esters glycidiques.



Mécanisme de la réaction



- L'oxirane est préparé industriellement à partir d'éthylène et d'air sous pression, à 200-400 °C, en utilisant un catalyseur à base d'argent.

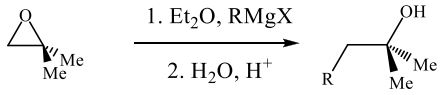
ii. Propriétés chimiques

Les réactions des oxiranes sont nombreuses et leurs résultatsdépendent du milieu (solvant, pH), des substituants et de la stéréochimie de la molécule. L'ouverture du cycle se fait souvent de manièrestéréosélectivité et régiosélectivité d'où son intérêt dans les synthèses totales des molécules d'origine naturelle. Dans la plupart des cas, le réactifnucléophile attaque le carbone le moins substitue de l'hétérocycle, selon un mécanisme SN_2. Au contraire, si l'oxirane est substitué par un groupe benzyle ou diméthyle sur un des carbones cycliques, la réaction

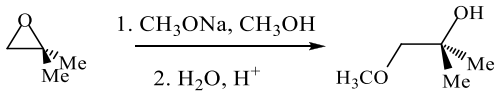
avec un nucléophile, en présence d'un acide, s'effectue selon un mécanisme de type SN_1. Elle est alors non stéréospécifique.

a) Ouverture nucléophile

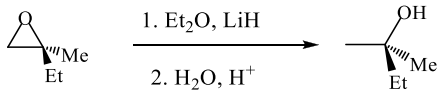
- Par les organométaliques :



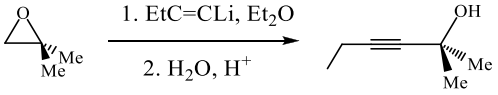
- Par les alcoolates :



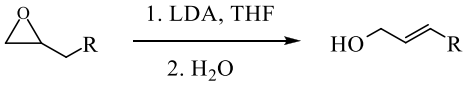
- **Par** les hydrures :



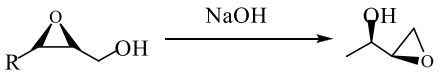
- Par les alcynures:



2. Déprotonation

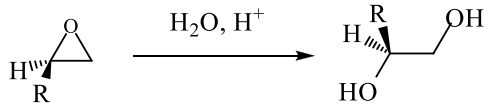


3. Transposition de Payne des 2,3-epoxyalcools

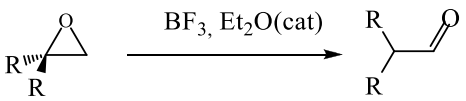


4. Ouverture en milieu acide

- Obtention de diol 1,2 :

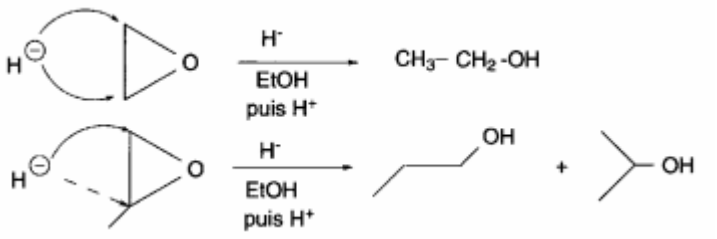


- Obtention d'aldéhyde :



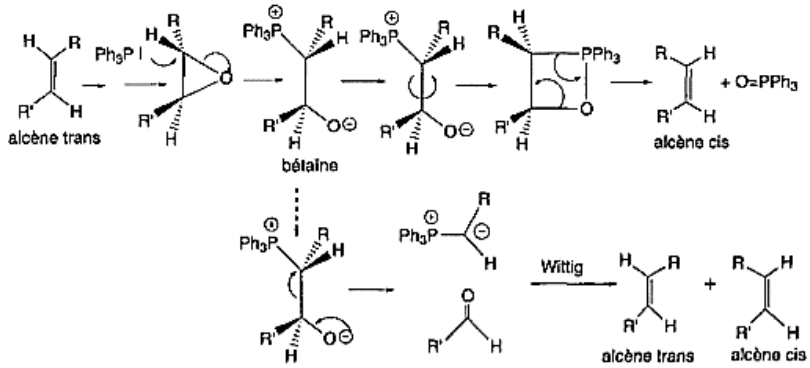
b) Réduction en alcools

Le borohydrure de sodium et l'hydrure de lithium aluminium réduisent les oxiranes en alcools. Si les oxiranes sont substitues, plusieurs alcools isomères sont formes, l'alcool le plus substitue est majoritaire dans le mélange, en raison de l'attaque privilégiée du carbone le moins substitue de l'oxirane.



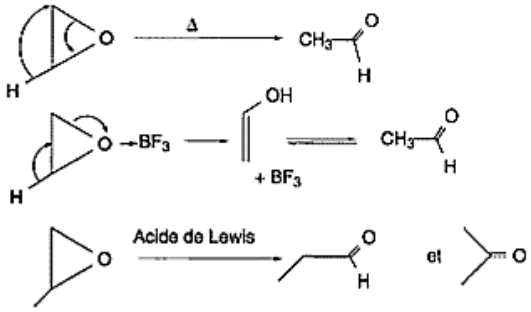
c) Désoxygénation avec formation d'alcènes

La triphénylphosphine réagit avec les oxiranes à 200 °C pour donner un alcène. C'est une réaction **stéréospécifique.** Un oxirane *trans* conduit à un alcène *cis* et *vice versa.*



d) Isomérisation en composés carbonyles

L'oxirane, est transformé en acétaldéhyde par simple chauffage. La réaction s'effectue par transposition d'un ion hydrure. D'une manière plus générale, les oxiranes sont facilement transformes en dérivés carbonylés par les acides de Lewis tels que le trifluorure de bore, certains complexes du nickel, les halogénures de magnésium (pouvant provenir de **l'équilibre de Schlenk.**



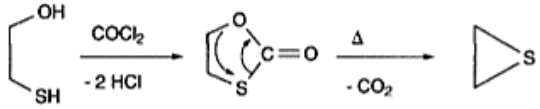
I.2 Thiiranes (ou épisulfures)



i. Synthèse

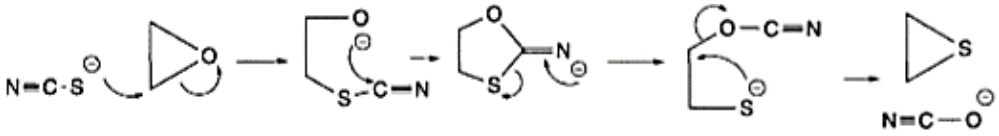
a) Cydisation de divers thiols β-substitués

Les β-halogénothiols se cyclisent facilement en présence de soude en thiiranes correspondants. Les (3-hydroxythiols soumis à l'action du phosgène se cyclisent en 1,3-oxathiolan-2-ones qui sont transformées, par chauffage à 200 °C, en thiiranes, par décarboxylations intramoléculaire.



b) Transformation cyclique des oxiranes

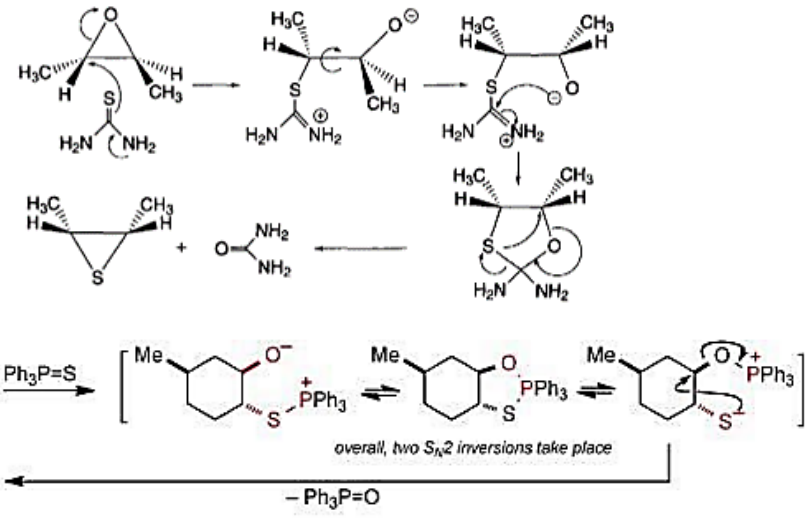
Une solution dans l'éthanol de rhodate de potassium (sulfocyanure de potassium) réagit sur un oxirane pour donner un thiirane. Il est vraisemblable que le mécanisme implique dans cette réaction passe par la formation d'un sel de 2-imino-1,3-oxathiazolidine.



c) Action de la thiouree sur les oxiranes

La thiourée attaque l'un des carbones du trans-2,3-dimethyloxirane pour donner le cis-2,3-diméthylthiirane et de l'urée. Cette inversion est due à la rotation de 180° qu'effectue le carbone portant la fonction alcoolate durant la seconde phase du mécanisme réactionnel, afin d'attaquer le carbone de la thiourée. C'est une réaction stéréospécifique. Un trans-oxirane est transformer en cis-thiirane et vice versa.

La méthode la plus courante pour la préparation des thiiranes est par réaction d'un époxyde avec du thiocyanate, de la thiourée ou un sulfure de phosphine. En raison du mécanisme, la stéréochimie du thiirane est opposée à celle du époxyde de départ - deux inversions SN2 ont lieu.



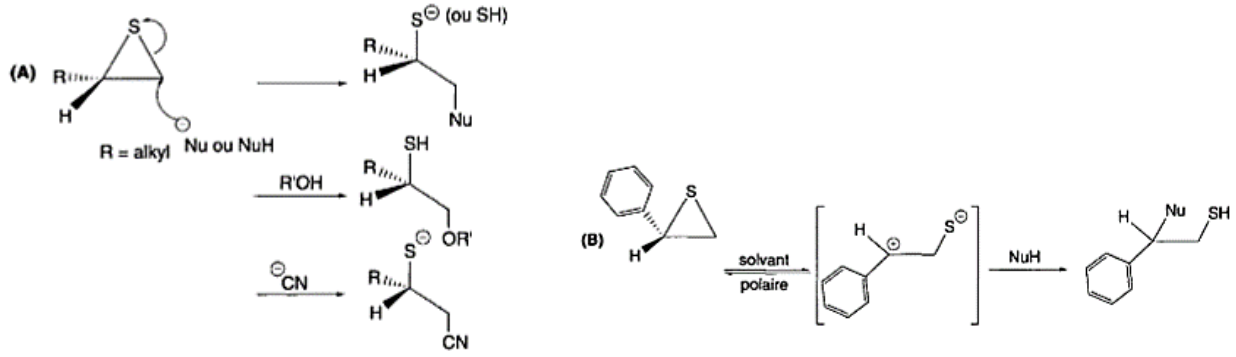
ii. Propriétés chimiques

Le thiirane est moins stable que l'oxirane et son ouverture est très facile même à 25 °C. II forme alors des polymères, conséquences de l'ouverture du cycle. Cette instabilité explique aussi l'absence de ce cycle parmi les produits naturels. Les réactions du thiirane s'apparentent à celles décrites pour l'oxirane mais les rendements sont moins bons en raison de la compétition avec la facile polymérisation de l'hétérocycle, laquelle peut devenir explosive. Les réactions des thiiranes substitués par des groupes alkyles ou aryles, avec les nucléophiles sont un peu plus faciles qu'avec les oxiranes correspondants. En revanche, ils réagissent plus difficilement avec les électrophiles. Cela est la conséquence d'une plus faible densitéélectronique du soufre comparéeà celle de l'oxygène.

a) Réactions d'ouverture du cycle

- *Par les réactifs nucléophiles*

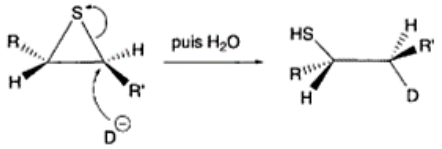
L'ouverture du cycle par les agents nucléophiles est une réaction stéréospécifique qui s'effectue avec inversion de configuration du carbone attaque, le moins substitue (par des groupes électrodonneur). L'attaque du nucléophile est dirigée du cote oppose à l'atome de soufre ce qui conduit à un ion sulfure ou à un thiol selon le nucléophile (A). À titre d'exemples, l'ammoniac et les amines primaires et secondaires réagissent avec le thiirane pour former des β-aminothiols. L'ion sulfure, ainsi produit, est souvent plus réactif que les nucléophiles qui ont ouvert le cycle. Ce sont donc eux qui poursuivent la réaction, et la formation de polymères est possible.



En milieu polaire, le mécanisme SN_1 peut être favorise si l'ion carbonium formé par ouverture du cycle est stabilise par un ou plusieurs substituants d'un même carbone (B).

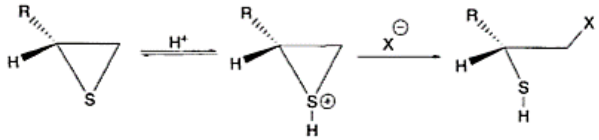
- *Par l'hydrure de lithium aluminium*

L'hydrure de lithium aluminium ouvre le cycle en conduisant à un thiol. La réaction est **stéréospécifique,** comme le montre la réaction effectuée avec le deutérure de lithium aluminium $AlLiD_4$ (SN_2).



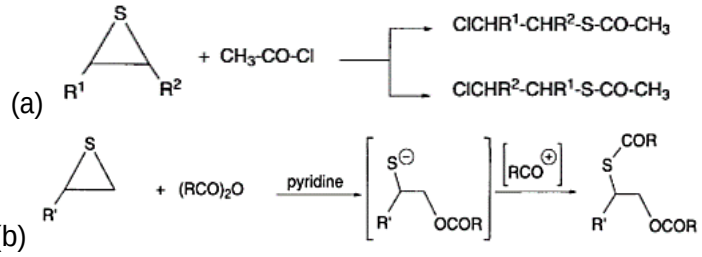
- *Par les acides halohydriques*

Les acides halohydriques concentres protonent le soufre, puis l'ion halogénure réagit sur le carbone le moins substitue pour donner des β-halogénothiols.



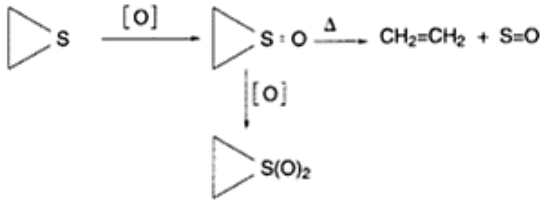
- *Par action des chlorures et des anhydrides d'acides*

Avec les chlorures d'acides, le cycle est ouvert et un mélange d'esters de β-halogenothiols est formé. Les anhydrides d'acides se conduisent comme RCOO + RCO+. II se forme d'abord un ion thiolate par attaque de l'ion carboxylate, suivie de l'addition de RCO+.



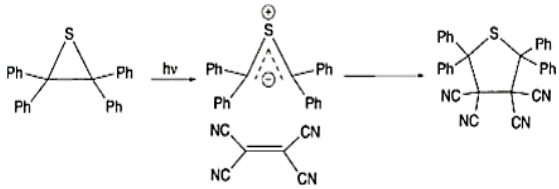
b) Oxydation

II existe deux formes oxydées du thiirane, le monoxyde et le dioxyde. Les thiiranes sont oxydes en monoxydes de thiiranes par les peroxyacides ou le periodate de sodium. Ces oxydes se décomposent par chauffage pour donner des alcènes et du monoxyde de soufre.



c) Réaction photochimique avec le tétracyanoéthylène

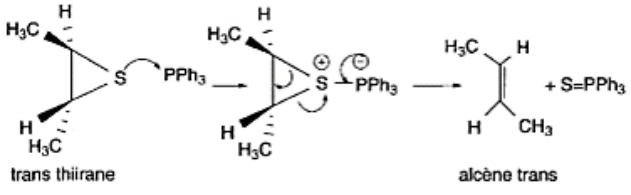
Une cycloaddition [3 + 2] du tetracyanoethylene sur le tétraphenylthiirane, sous irradiation UV, conduit à un dérivé du tétrahydrothiophène, via une cycloaddition 1,3- dipolaire d'un ylure de thiocarbonyle.



d) Désulfuration par la triphénylphosphine

Les thiiranes substitues par un groupe aromatique ou éthylénique conjugue avec le cycle se désulfurisent thermiquement. La triphénylphosphine désulfurise les thiiranes.

La triphenylphosphine desulfurise les thiiranes. Ce mécanisme débute par sa coordination au soufre du

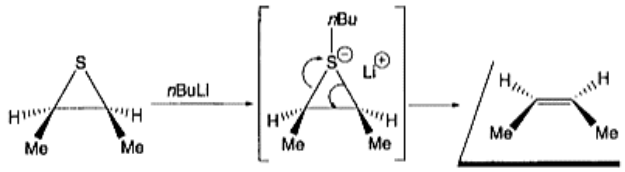


thiirane, suivie de l'ouverture du cycle, et de la formation de l'ethylenique dont l'heterocycle est issu.

L'attaque de la triphenylphosphine varie selon qu'il s'agit d'oxirane ou de thiirane. Dans le premier cas, l'attaque du réactif a lieu sur un carbone du cycle. Dans le second cas, l 'attaque est orientée sur l'hétéroélément. C'est alors une réaction dont le mécanisme est concerte. Il n'y *a*, ni intermédiaire de type bétaine, ni mélange de *cis* et *trans* alcènes.

e) Désulfuration par le n-butyllithium

L'addition de n-butyllithium sur le 1,2-diméthylthiirane, à -78 °C dans le THF, conduit au but-2-ène.

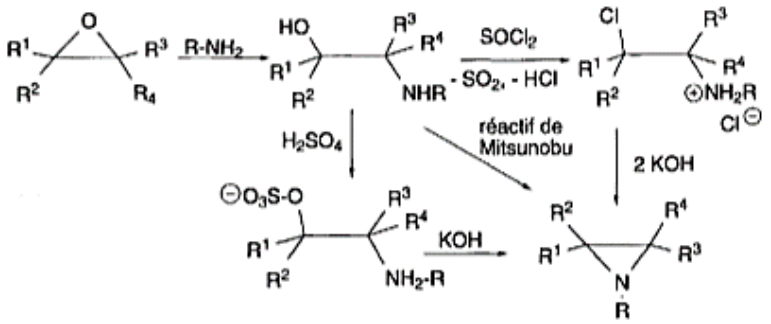


I.3 Aziridines

i. Synthèse

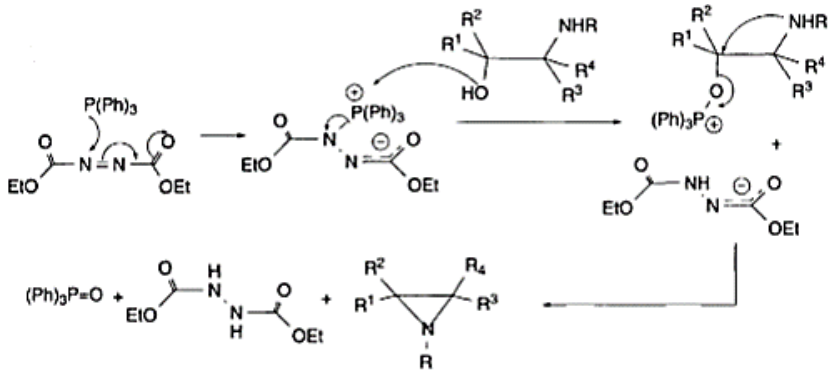
a) Cydisation de β-chloramines ou de β-hydroxylamines (et leurs dérivés)

L'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur les oxiranes conduit à des (5-hydroxylamines qui sont facilement transformés en p-chloramines par action du chlorure de thionyle. La soude ou la potasse cyclise ces composes chlores en aziridines **(réaction de Gabriel).**



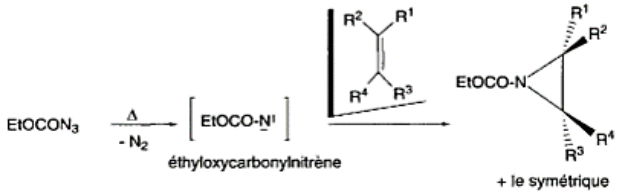
Les β-hydroxylamines peuvent aussi être transformées par l'acide sulfurique en sulfates acides qui sont cyclises par la soude ou la potasse, en aziridines.

Enfin, le **réactif de Mitsunobu** (triphénylphosphine/diéthyl-azodicarboxylate) permet le passage direct des β-hydroxylamines aux aziridines correspondantes.

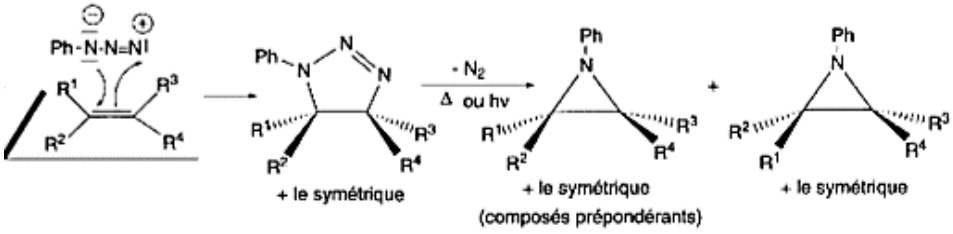


b) Réaction photochimique ou thermique des azides avec les alcènes

La thermolyse de l'azidoformiate d'éthyle conduit à l'éthoxycarbonylnitrene, lequel s'additionne sur les alcènes pour donner les aziridines correspondantes.



Par une cycloaddition 1,3-dipolaire, les azides aromatiques réagissent avec les oléfines pour donner des 4/5-dihydro-1/2,3-triazoles quir sous l'action de la chaleur ou d'un rayonnement uv, perdent facilement une molécule d'azote et se transforment en N-Aryl aziridines.

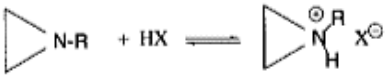


ii. Propriétés chimiques

a) Basicité

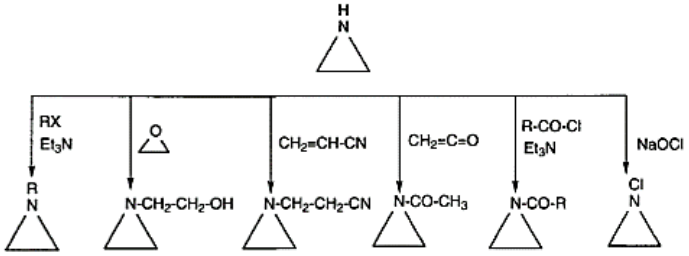
Les aziridines substitutes ou non sur l'azote ont respectivement **des propriétés comparables à celles des amines tertiaires ou secondaires.** Le pKa de l'aziridine est de 4,62, ce qui correspond à une basicité inférieure àcelle de la dimethylamine (pKa : 10,87). La protonation de l'azote conduit **à des sels d'aziridinium, ce qui fragilise le cycle.**

En présence d'acides forts, l'aziridine peut devenir explosive, car il y a d'abord formation de sels d'aziridinium, suivie de réactions en chaîne d'ouvertures de cycles et polymérisation.



b) Réactions de substitution de NH

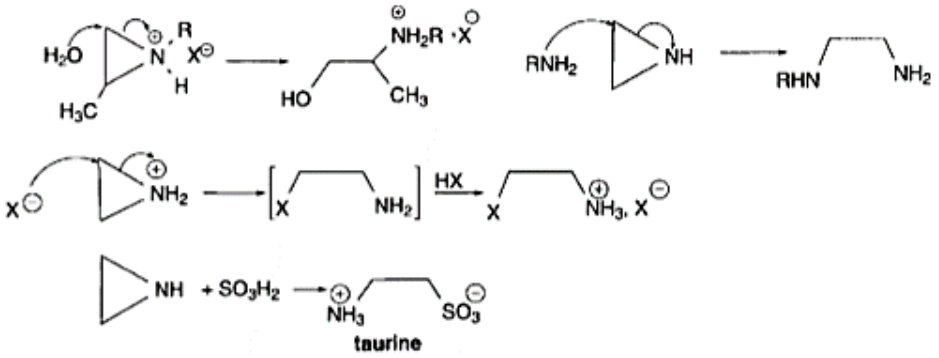
Comme les amines secondaires, toutes les aziridines non substitutes sur l'azote peuvent être alkylées par les haloalcanes et les oxiranes. Elles réagissent avec l'acrylate d'éthyle et l'acrylonitrile selon la réaction d'addition de *Michael.* Les cétènes s'additionnent pour donner des dérivés acyles. L'acylation par les chlorures d'acides est effectuée en présence de triethylamine, afin d'éviter la formation de sels d'aziridinium, susceptibles de favoriser l'ouverture du cycle. L'action de l'hypochlorite de sodium conduit à des chloramines, les N-chloro aziridines.



c) Réactions d'ouverture du cycle

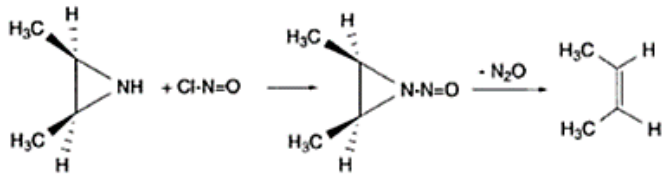
L'ouverture du cycle est favorisée par la présence de substituants électroattracteurs sur les carbones cycliques et par un milieu réactionnel faiblement acide. La formation préalable de l'ion aziridinium facilite l'attaque des carbones cycliques par les réactifs nucléophiles. Cette attaque est dite ***normale,*** si elle s'effectue sur le carbone le moins substitue. Elle est dite ***anormale*** dans le cas contraire, par exemple, si l'aziridine est disubstituée sur un carbone par des groupes alkyles.

L'ammoniac ou les amines primaires réagissent avec les aziridines pour donner des 1,2-diamines ou leurs dérivés. Le mécanisme et la stéréochimie de cette réaction sont de même nature que ceux observés dans le cas de l'oxirane. En présence d'eau, en milieu acide, l'aziridine conduit à l'éthanolamine. Avec l'acide sulfureux, l'acide 2-aminoéthanesulfonique est forme. Ce compose, appelé **taurine,** est présent dans la bile humaine.



d) Désamination et formation d'alcènes

Le chlorure de nitrosyle réagit avec les aziridines non N-substituées pour donner des dérivés N-nitroso, lesquels perdent facilement N_2O en libérant des alcènes. C'est une réaction **stéréospécifique.**



II. HETEROCYCLES A QUATRE MEMBRES

L'oxétane et l'azétidine sont considérablement moins réactifs vis-à-vis des processus nucléophiles d'ouverture de cycle (soulagement de la tension) que leurs homologues à trois chaînons (l'oxétane réagit avec l'anion hydroxyde 10^3 fois plus lentement que l'oxirane). Cependant, l'oxétane réagira, par exemple, avec des réactifs organolithium en présence de trifluorure de bore, et l'azétidine est ouverte, par exemple, lors d'un chauffage avec de l'acide chlorhydrique concentré.



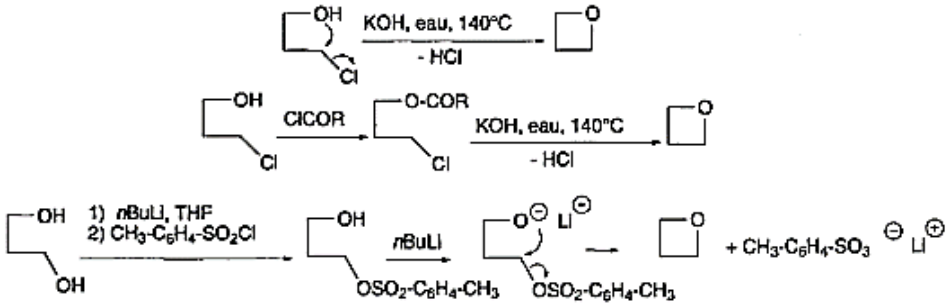
Le système à quatre chaînons le plus important est sans aucun doute le cycle β-lactame, qui est présent et essentiel à l'activité biologique des antibiotiques pénicillines et céphalosporine. Les β-lactames sont très sensibles à l'ouverture du cycle via une attaque nucléophile au carbone carbonyle contrairement aux analogues à cinq membres (pyrrolidones) ou aux amides acycliques, qui sont résistants à l'attaque nucléophile sur le carbone carbonyle.

II.1 Oxétanes et oxétan-2-ones (O-lactones)

i. Synthèses

a) Cyclisation des alcools substitués en position γ par un groupe partant

Les γ-halogénoalcools sont cyclises en oxétanes en présence d'une base.

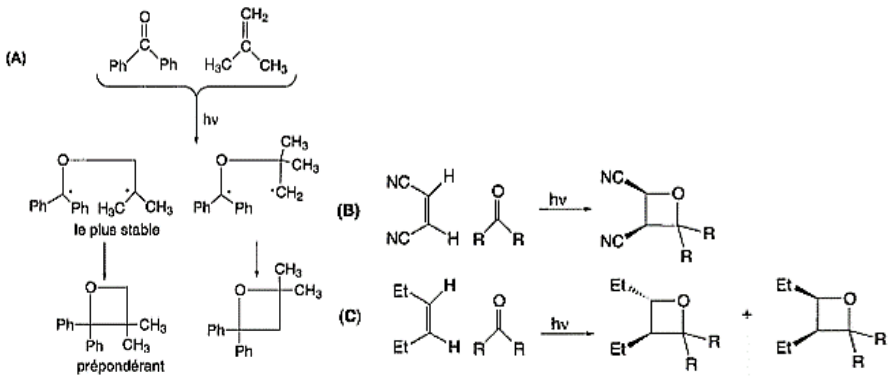


C'est une réaction lente et dont les rendements sont assez faibles. Pour les augmenter, il est préférable d'effectuer la cyclisation après avoir estérifie la fonction alcool par un chlorure d'acide.

On peut aussi utiliser le 1,3-propanediol : après avoir forme l'alcoolate par action du n-butyle lithium, le chlorure de tosyle est ajoute pour préparer le monotosylate qui est cyclise par action du n-butyllithium en excès.

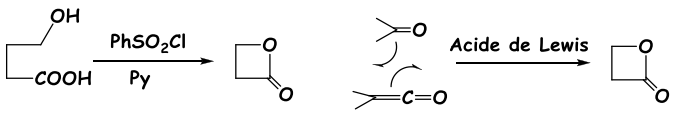
b) Cycloaddition photochimique [2+2] de groupes carbonyles sur des alcènes :la synthèse de Paterno-Biichi.

Il s'agit d'une cycloaddition photochimique [2+2] de composes carbonyles sur des oléfines, les éthers d'énols, l'acrylonitrile... Sous l'action du rayonnement UV, les électrons n de la double liaison du groupe carbonyle passent dans un état excite (états singulet et triplet résultant d'une transition n —> TC*) et interagissent avec les orbitales n des électrons de la double liaison éthylénique. Il s'ensuit la formation de deux biradicaux. Le plus stable conduit par cyclisation a l'oxétane prépondérant (A). Dans le cas des alcènes substitues par des groupes mésomères attracteurs, ('addition est stéréospécifique (B). Au contraire, avec les alcènes 1,2-disubstituée par des groupes inducteurs donneurs, la réaction est non stéréospécifique (C).



c) Synthèse des oxétan-2-ones ou β-lactones

En présence de chlorure de benzènesulfonyle, et de pyridine, l'acide 4-hydroxybutanoîque ou ses dérivés alkyles sont déshydratés en oxétan-2-ones. Elles peuvent aussi être préparées par cycloaddition [2+2] de composes carbonyles avec des cétènes, en présence d'un acide de Lewis.

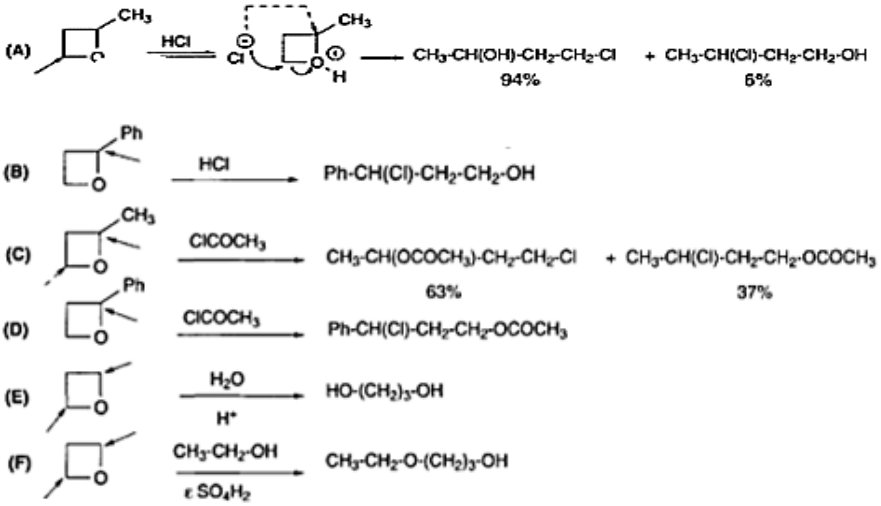


ii. Propriétés chimiques

Les réactions de ces hétérocycles s'apparentent a et celles des hétérocycles a 3 chaînons correspondants, mais sont rendues plus difficiles en raison de la diminution de a tension du cycle. La plupart de ces réactions conduisent à l'ouverture du cycle. Assez généralement, en milieu acide, le mécanisme SN-| est le plus fréquent. Les résultats de ces réactions sont variables et dépendent beaucoup de la nature et du nombre des substituants du cycle.

a) Actions du chlorure d'hydrogène, des chlorures d'acides, et hydrolyse et alcoolyse acides

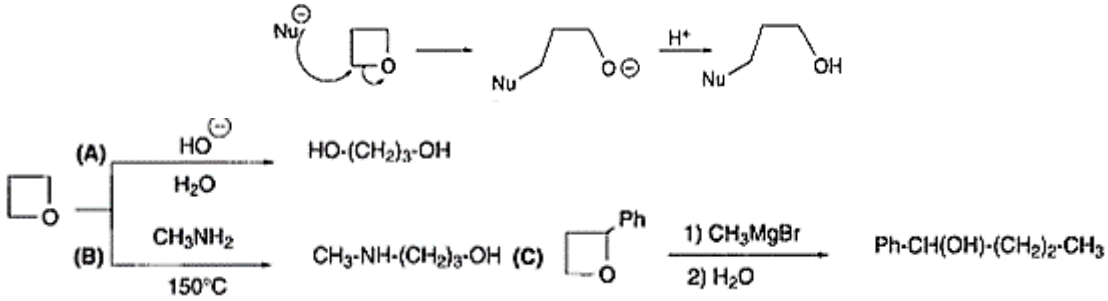
Le 2-méthyle et le 2-phenyloxétanes soumis à l'action du chlorure d'hydrogène sont transformés, respectivement, en 4-chloro-butan-2-ol (A) et 3-chloro-3-phenylpropanol (B). Les chlorures d'acides réagissent avec les oxétanes en formant un mélange de γ-chloroacétates isomères (C). Des 1,3-diols sont obtenus par hydrolyse acide (E). En présence d'éthanol et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique, l'oxétane conduit à un y-hydroxyether (F).



b) Actions des bases alcalines, des amines, et des organomagnésiens

Ces réactions sont lentes et difficiles. Les rendements sont rarement élevés. En présence de soude, le cycle est ouvert pour donner le 1,3-propanediol (A). Avec la methylamine, a 150 °C, le 3-methylaminopropanol est obtenu (B).

Les organomagnésiens ouvrent le cycle et conduisent à des alcools. Le 2-phenyloxetane réagit avec le bromure de méthyle magnésium pour donner, après hydrolyse, le 1-phenylbutan-1-ol (C).

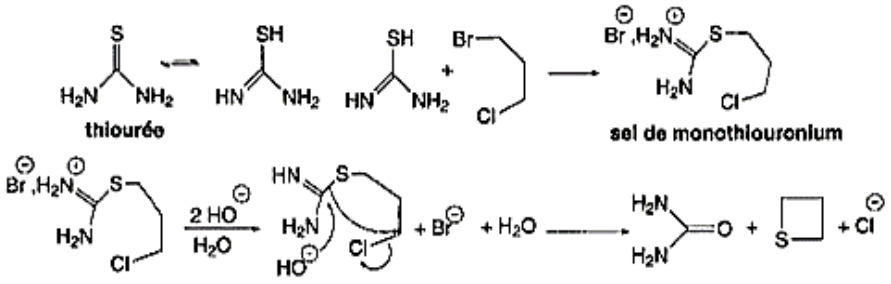


II.2 Thiétanes

i. Synthèses

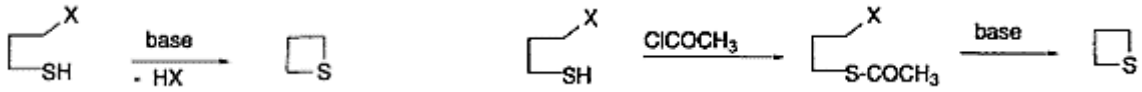
a) A partir des sels de monothiouronium

Les sels de thiouronium sont obtenus par action des halogénures d'alkyles sur la thiouree, dans l'eau ou l'éthanol. En présence de soude, ils conduisent aux thiols correspondants. Les sels de monothiouronium, préparés à partir de 1-bromo-3-chloropropane ou de ses dérivés, sont cyclises par la soude en thiétanes.



b) A partir de γ-halogenothiols par action des bases

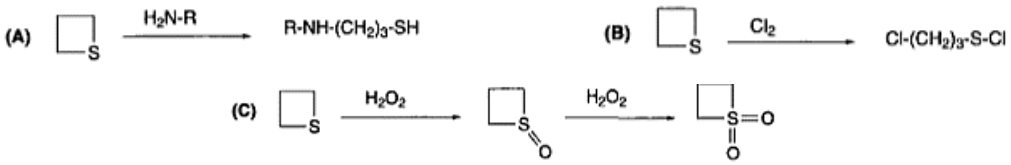
Les γ-halogénothiols sont facilement cyclises en thiétanes par l'action des bases ; toutefois, les rendements sont meilleurs si le thiol est d'abord transforme en thioacétate par le chlorure d'acétyle.



ii. Propriétés chimiques

Les réactions sont similaires à celles du thiirane, toutefois, l'attaque des nucléophiles est plus difficile. À titre d'exemple, les amines qui permettent l'ouverture du cycle du thiirane à 25 °C, ne réagissent sur les thiétanes qu'à des températures très supérieures.

Les acides conduisent à une polymérisation. Les amines primaires ouvrent le cycle en produisant des 3-aminothiols (A). Le chlore réagit avec le thiétane a - 70 °C pour donner un dérive dichloré, chlorure de 3-chloropropylsulfenyle (ou monochlorure de 3-chloropropylsulfure) (B). Enfin, comme pour le thiirane, le thiétane peut être oxyde par l'eau oxygénée, d'abord en 1-oxyde (ou sulfoxyde), puis en 1,1-dioxyde (ou sulfone) (C).

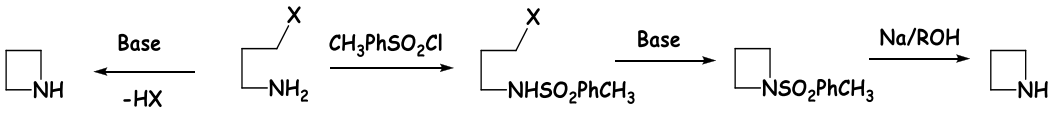


II.3 Azétidines et azétidin-2-ones (β-lactames)

i. Synthèses

c) Substitution nucléophile intramoléculaire de γ-halogénoamines

Les γ-halogénoamines, en présence de base, sont cyclisées en azétidines. Les rendements sont, dans l'ensemble, inférieurs à ceux des réactions effectuées avec les γ-halogénoamines, conduisant aux aziridines.

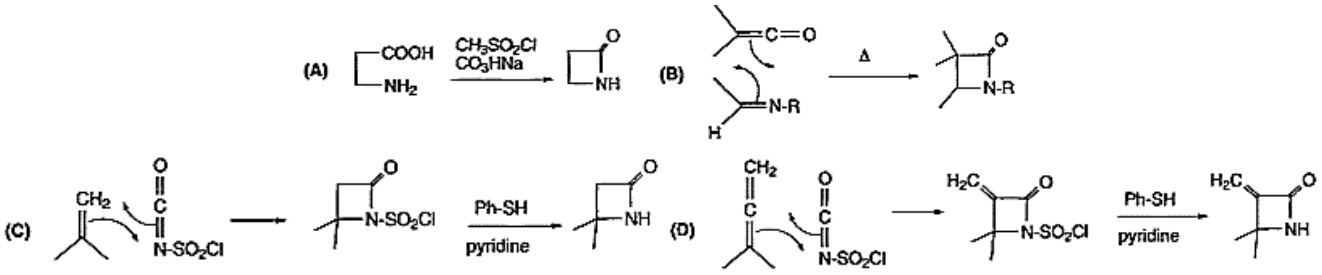


d) Cyclodéshydrotation des γ-aminoalcools

Le réactif de Mitsunobu (triphenylphosphine/azodicarboxylate diéthylique) déjà utilise pour la synthèse des aziridines (chap III) à partir de β-aminoalcools permet aussi la préparation des azétidines à partir des γ-aminoalcools.

e) Synthèses des azétidin-2-ones ou β-lactames

Les {3-aminoacides sont facilement déshydrates par le chlorure de mésyle en présence de bicarbonate de sodium (A). Par chauffage, les imines s'additionnent aux cétènes en formant les azetidin-2-ones (B). Le cétène peut être préparé *in situ* en faisant réagir la triethylamine sur un chlorure d'acide possédant un hydrogène en a de la fonction. Les N-chlorosulfonylazetidin-2-ones sont préparées par addition de l'isocyanate de chlorosulfonyle sur les oléfines (C) ou sur les allènes (D). Le retrait du groupe chlorosulfonyle est effectué par l'action du thiophenol en présence de pyridine.



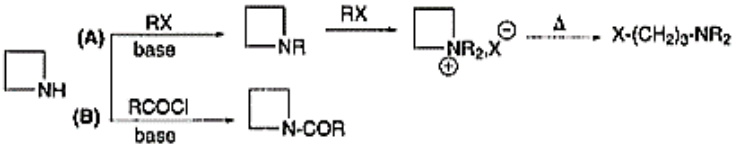
ii. Propriétés chimiques

a) Caractère basique et substitution de NH

L'azétidine est une amine secondaire cyclique dont le **pKa est 11,3.** L'aziridine est une base plus faible (pKa : 7,9).

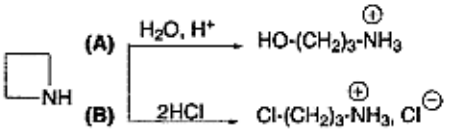
La substitution du groupe NH par les halogénures d'alkyles en présence d'une base permet l'accès aux N-alkylazétidines, l'addition d'une nouvelle molécule d'halogénure d'alkyle forme un sel quaternaire (halogénure de N-dialkylazétidinium) qui peut s'isomeriser thermiquement en γ-halogénoamines (A).

L'azétidine réagit aussi avec les chlorures d'acides pour former les N-acylazétidines correspondantes (B).



b) Ouverture du cycle

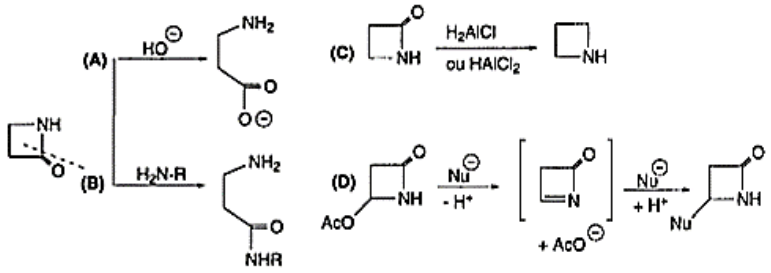
L'ouverture du cycle des azétidines nécessite, dans la majorité des cas, la formation préalable d'un ion azétidinium. Ainsi l'hydrolyse acide conduit à un sel de γ-aminoalcool (A). Le chlorure d'hydrogène réagit avec l'azétidine pour donner le chlorhydrate de 3-chloropropylamine (B). Les bases n'ouvrent pas facilement le cycle des azétidines.



c) Azetidin-2-ones ou β-lactames

Le cycle des β-lactames est **facilement ouvert par les réactifs nucléophiles** qui l'attaquent sur le carbone du groupe carbonyle, ce qui lui est spécifique puisque les amides acycliques ou les amides cycliques, de plus grandes tailles, comme la pyrrolidinone, sont très résistants à ce type d'attaques. **Cette propriété est importante pour comprendre le mécanisme d'action des antibiotiques β-lactamiques.** Cette ouverture est facilitée lorsque l'azote cyclique est substitue par un groupe attracteur. En présence de soude, des sels de β-aminoacides sont produits (A). Les amines aliphatiques conduisent à des amides de β-aminoacides (B). En milieu acide, l'hydrolyse a lieu et donne le (3-aminoacide dont dérivé l'hétérocycle. La réduction du groupe carbonyle peut être réalisée par divers réactifs comme les hydrures de mono ou dichloroaluminium (C).

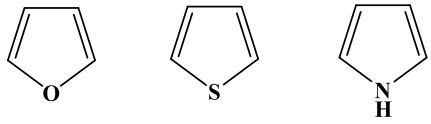
II existe des exceptions à cette facile ouverture du cycle : la 4-acétoxyazétidin-2-one peut réagir avec des nucléophiles charges, en éliminant un ion acétate, avant d'additionner le nucléophile (D).



Chapitre IV : furanes, pyrroles et thiophènes

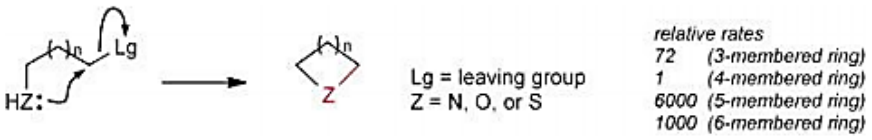
En chimie organique, un composé aromatique est une molécule présentant un ou plusieurs cycles, c'est-à-dire que les atomes sont arrangés de façon à former une structure **cyclique plane**. Par ailleurs, le cycle comporte **4n+2 électrons** délocalisés sur l'ensemble du cycle (**la conjugaison**), ce qui confère à la molécule une très grande stabilité. Souvent, ces substances présentent une odeur forte, d'où leur nom, et sont donc beaucoup utilisées en parfumerie.

Les hétérocycles aromatiques se caractérisent par la présence d'un ou plusieurs éléments différents du carbone à l'intérieur du cycle, par exemple de l'oxygène (comme le furane), de soufre (comme le thiophène) et de l'azote (comme le pyrrole).



Le pyrrole est isoélectrique de l'anion cyclopentadiényle. C'est un cycle plan dont deux liaisons éthyléniques sont conjuguées avec le doublet libre d'un atome d'azote. Le remplacement de CH de l'anion cyclopentadiényle par S ou O conduit aux hétérocycles thiophène et furane, plans et aromatiques. Les hétéroéléments dans le thiophène et le furane ont un doublet libre dans une orbitale hybridée sp2 située dans le plan du cycle.

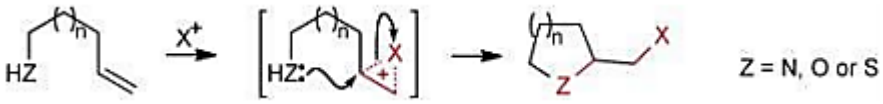
Des cycles saturés à cinq et six chaînons peuvent être préparés par réduction du composé hétéroaromatique correspondant, mais le procédé le plus général pour fabriquer toutes les tailles de cycle est par cyclisation d'une amine substituée, d'un alcool, ou thiol via un déplacement nucléophile intramoléculaire - une fermeture de cycle «exo-tet».Le taux de cyclisation de -halo-amines passe par un minimum à la taille de cycle à quatre chaînons ;les anneaux à cinq et six chaînons sont par de loin le plus facile à faire.



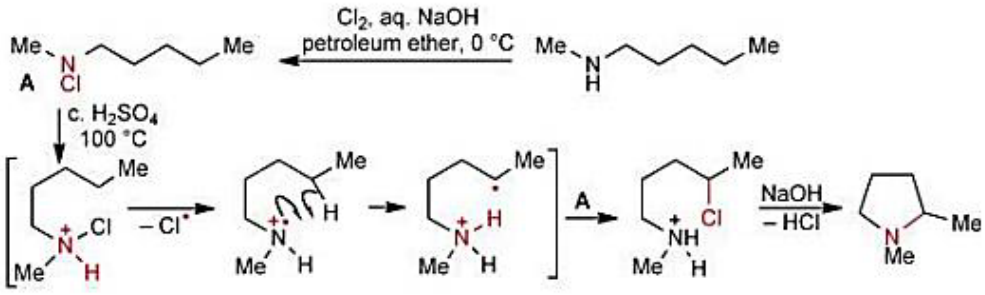
Les thietanes, les tétrahydrothiophènes et les tétrahydrothiapyranes peuvent tous être préparés par la réaction du 1, -dihalogénure avec anion sulfure: le sel de sodium d'un 1, ω-halo-hydrosulfure est l'intermédiaire.



Les cyclisations impliquant la fixation d'hétéroatomes à un alcène via des π-complexes avec des cations, tels que Br^+, I^+, Hg^+ et Pd^+, sont des méthodes utiles car elles donnent des produits avec des chaînes latérales fonctionnalisées pour d'autres transformations - de telles fermetures sont nominalement«exo-trig».



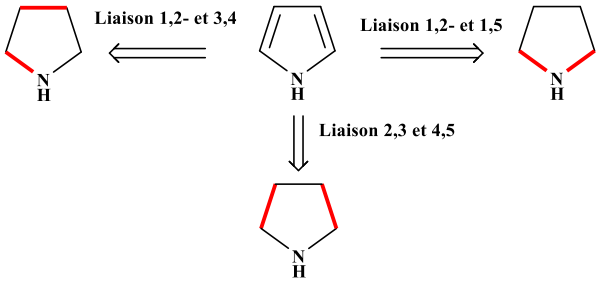
La réaction de Hofmann – Löffler – Freytag est une méthode simple pour la synthèse de pyrrolidines et ne nécessite pas de matière de départ difonctionnalisée, un processus radical est utilisé pour introduire le deuxième groupe fonctionnel.La taille à six chaînons de l'état de transition cyclique conduit sélectivement à une 1,4-halo-amine, et de là aux pyrrolidines.



I. PYRROLE

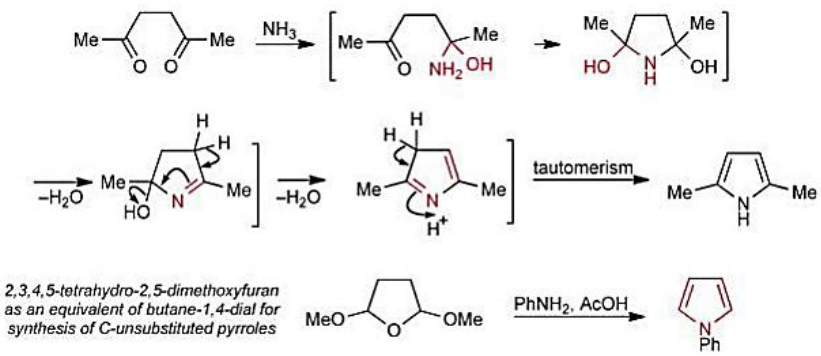
I.1 Synthèses spécifiques

Déconnexions : Il y a trois déconnexions importantes pour la construction de pyrroles, résumées ci-dessous, avec les nouvelles liaisons faites dans les processus indiqués.



i. Synthèse de pyrroles à partir de composés 1,4-dicarbonylés (création des liaisons 1,2 et 1,5)

La voie la plus évidente pour préparer les pyrroles implique la réaction entre l'ammoniac, ou d'une amine primaire, et un composé 1,4-dicarbonyle - la synthèse *Paal-Knorr*. Des additions nucléophiles intermoléculaires puis intramoléculaires successives d'azote ammoniacal / aminé aux deux groupes carbonyle, suivies de la perte de deux molécules d'eau et enfin de la tautomérie, conduisent à la molécule aromatique.

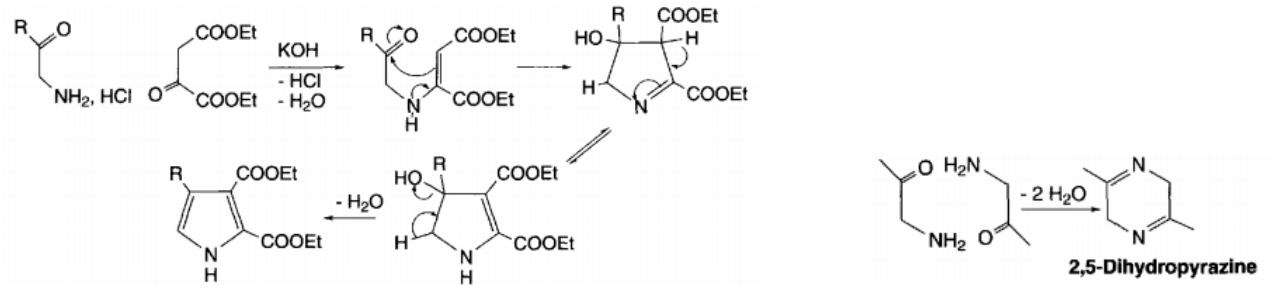


ii. Synthèse de pyrrole à partir d'α-aminocétone (création des liaisons 1,2 et 3,4)

Cette voie, souvent appelée synthèse de *Knorr*, repose sur les condensations séquentielles à un seul pot d'une α-amino-cétone avec une 1,3-dicétone ou 1,3-céto-ester, qui contiennent le méthylène central relativement acidifié. (CH_2) nécessaire pour que la réaction se déroule. Il est clair que la condensation de type aldol pour former la liaison C-3-C-4 et l'addition nucléophile amine-cétone-carbonyle pour générer la liaison N-1-C-2 sont impliquées,

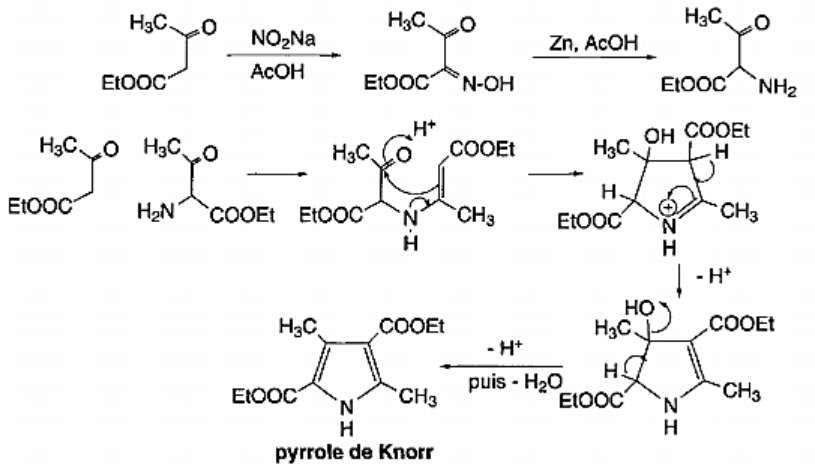
bien que l'ordre exact des événements ne soit pas certain. - probablement la liaison NC est formée en premier, donnant une énamine.

Remarque: Les α-aminocétones sont instables dans la mesure où elles s'autocondensent pour former des dihydropyrazines. Deux stratégies sont disponibles pour éviter ce problème. L'amino-cétone peut être fournie sous forme N-protégée, sous forme de sel protonique par exemple, l'amine étant libérée par une base en présence de l'autre composant de synthèse.

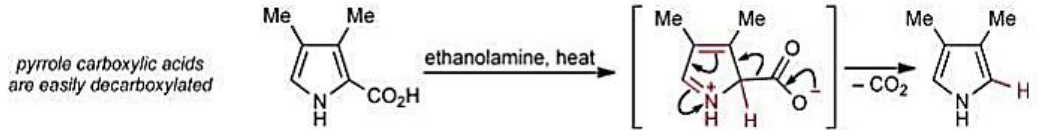


En variante, l'amino-cétone peut être formée en présence de l'autre composant, par exemple par réduction d'un précurseur-céto-oxime. La synthèse du 2,4-diméthylpyrrole-3-carboxylate d'éthyle présentée implique du pyruvaldéhyde oxime et de l'acétoacétate d'éthyle. L'amino-cétone est produite par réduction de l'oxime *in situ*.

En variante, on utilise deux molécules d'acétylacétate d'éthyle. L'une d'elles est transformée *in situ* en α-aminocétone par action de l'acide nitreux (ou d'un nitrite d'alkyle R-O-NO). II y a formation d'un oxime, lequel est ensuite réduit en amine par hydrogénation avec le zinc et l'acide acétique.



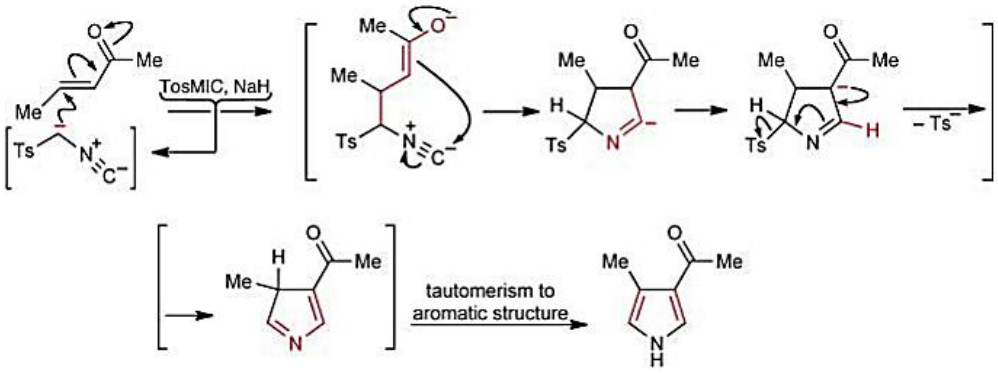
La synthèse de Knorr produit souvent des esters de pyrrole leur hydrolyse et leur décarboxylation facile, si l'ester n'est pas nécessaire.



iii. Synthèse de pyrroles à l'aide d'isocyanures (création des liaisons 2,3 et 4,5)

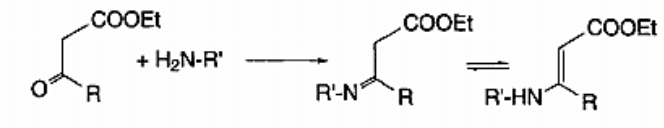
Une déconnexion importante pour la synthèse du cycle pyrrole conduit à un fragment à deux carbones et à un fragment C-N-C - c'est cette dernière unité qui comprend un isocyanure - l'isocyanure de tosylméthyle ($TolSO_2CH_2CN$, TosMIC) a été le plus fréquemment utilisé-*la synthèse de van Leusen*. L'anion de TosMIC, facilement généré, est mis à réagir avec un alcène conjugué avec un ester ou une cétone; nous représentons la séquence (encore une fois un processus à un pot dans lequel plusieurs étapes mécanistes se produisent) comme

commençant par un ajout de *type Michael*. L'étape suivante, peut-être étrange à première vue, est l'addition nucléophile intramoléculaire de l'énolate -carbon au carbone de l'isocyanure, formellement négatif sous la forme de résonance indiquée (l'autre contributeur est RN = C :). Les transferts de protons et finalement la perte de p-toluènesulfinate (Remarque : le soufre a changé le niveau d'oxydation du sulfonate au sulfénate) donne une espèce ne nécessitant qu'une tautomérie pour arriver au pyrrole aromatique.



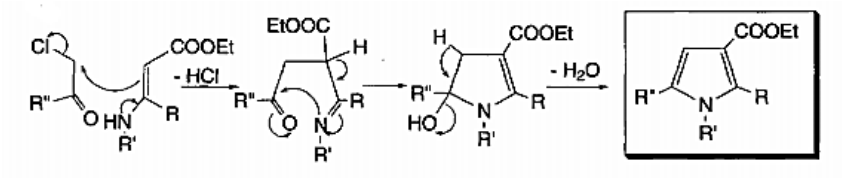
iv. Àpartir d'α-halogéno-cétone et d'esters β-cétoniques,

La **synthèse de Hantzsch** consiste à condenser une α-halogénocétone avec un ester β-cétonique en présence d'ammoniac ou d'amines primaires. La formation d'un ester amino-crotonique :

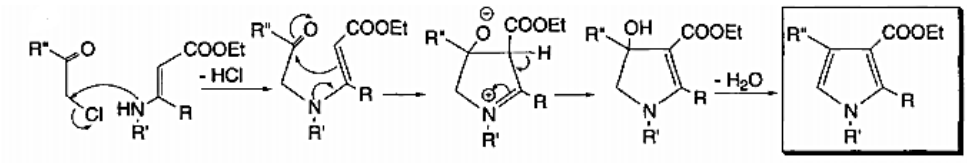


La réaction débute par la formation d'un ester aminocrotonique et se poursuive, soit par une *C-alkylation*, la formation d'une liaison C-N, et enfin une déshydratation (*voie 1*), soit par une *N-alkylation*, la formation d'une liaison C-C suivie d'une déshydratation (*voie 2*), ce qui correspond à la formation de deux produits différents, isomères. Le rapport entre les deux isomères formes dépend de la nature des substituants.

- *C-alkylation (voie 1)*



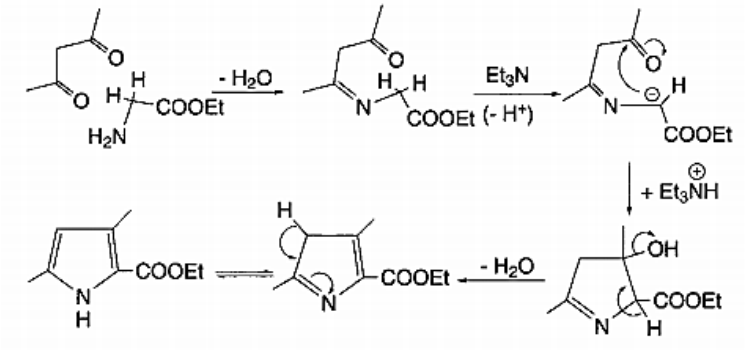
- *N-alkylation (voie 2)*



L'α-halogénocétone peut être remplacée par un α-hydroxyaldéhyde ou une α-hydroxycétone.

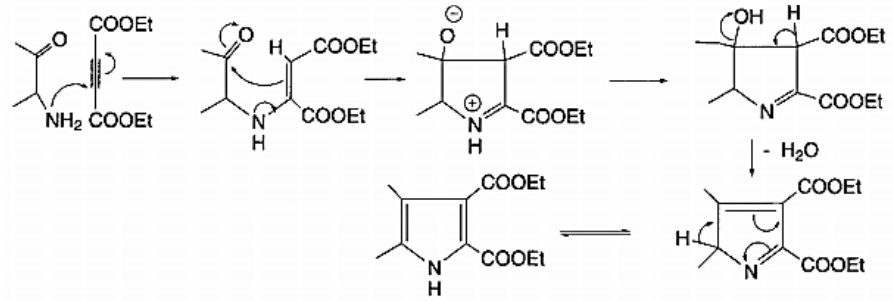
v. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de glycinates

La réaction débute par la formation d'une imine entre le glycinate et le composé dicarbonylé. La présence d'une base, comme la triéthylamine, conduit à la formation d'un carbanion qui attaque la seconde fonction carbonylée avec cyclisation. L'élimination d'une molécule d'eau et une prototropie fournissent le pyrrole.



vi. À partir d'acétylènedicarboxylate d'éthyle et d'α-aminocétone

Le groupe amino de l'α-aminocétone attaque l'acétylèenedicarboxylate d'éthyle selon le mécanisme de la réaction de Michael. II y a ensuite cyclisation. La perte d'une molécule d'eau et une prototropie, comme dans la réaction ci-dessus, conduisent au pyrrole.

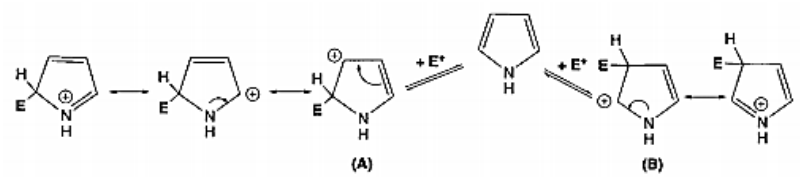


I.2 Propriétés chimiques

La sélectivité positionnelle et la réactivité élevée peuvent toutes deux être expliquées par une prise en compte des contributeurs mésomères aux intermédiaires (et, par implication, des états de transition qui y conduisent) pour la substitution électrophile. Les cations intermédiaires de l'attaque et de l'attaque sont bien stabilisés, cependant la délocalisation, impliquant un don de densité électronique de l'hétéroatome, est plus importante dans l'intermédiaire de l'attaque, comme l'illustre le nombre de contributeurs de résonance à faible énergie (trois) par rapport au -intermédiaire (deux). Notez que la double liaison carbone-carbone dans l'intermédiaire pour l'attaque n'est pas, et ne peut pas devenir, impliquée dans la délocalisation de la charge.

i. Actions des réactifs électrophiles

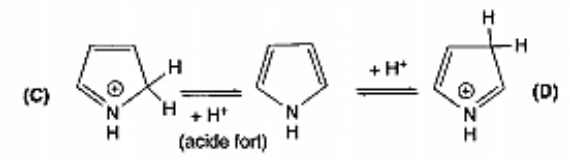
Les réactions de substitution électrophile sur les carbones cycliques sont facilitées en raison de la forte densité électronique de ces derniers. L'attaque d'un réactif électrophile conduit d'abord aux intermédiaires A et B, lesquels perdent ensuite un proton pour conduire aux pyrroles substitués. L'intermédiaire A possède une charge positive plus délocalisée (3 formes limites) que l'intermédiaire B (2 formes limites). La formation de A est donc favorisée.



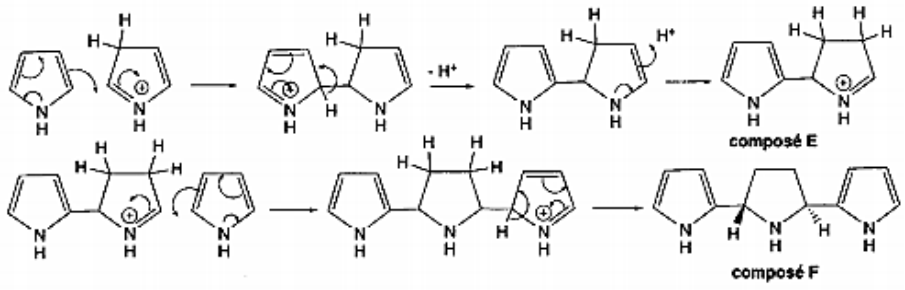
Les substitutions se font de préférence en position 2 du cycle.

ii. Protonation

En milieu acide fort, HCI (6N), le pyrrole conduit d'abord à deux cations, **C** et **D**.

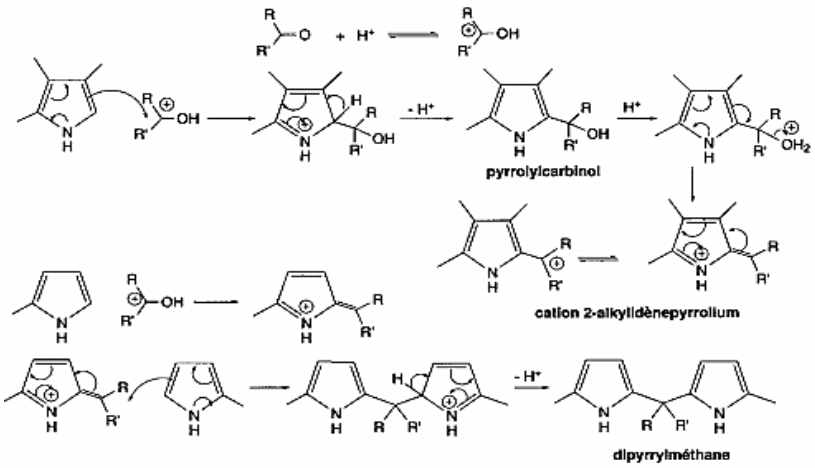


Le cation **C**, ion 2H-pyrrolium, majoritaire, thermodynamiquement le plus stable, mais beaucoup moins réactif que le cation **D**, 3H-pyrrolium, a un pKa de - 3,6. Le cation **D** a un pKa de - 5,9. Ce dernier agit comme un réactif électrophile puissant sur une molécule de pyrrole non encore protonée pour donner le composé **E**, lequel réagit sur une autre molécule de pyrrole pour former le composé **F**, et ainsi de suite, pour conduire finalement à un « pseudo polymère », complexe constitue de 2 pyrroles et d'un tétrahydropyrrole.

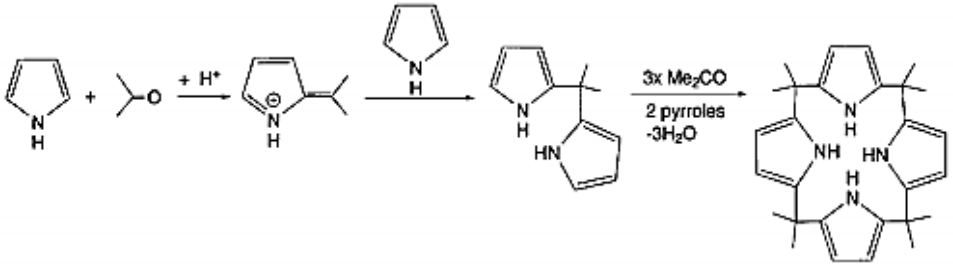


iii. Condensation avec les aldéhydes et les cétones

La condensation du pyrrole avec des aldéhydes aliphatiques conduit à des polymères. La plupart des dérivés du pyrrole se condensent très facilement avec les cétones et aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence d'acide faible.

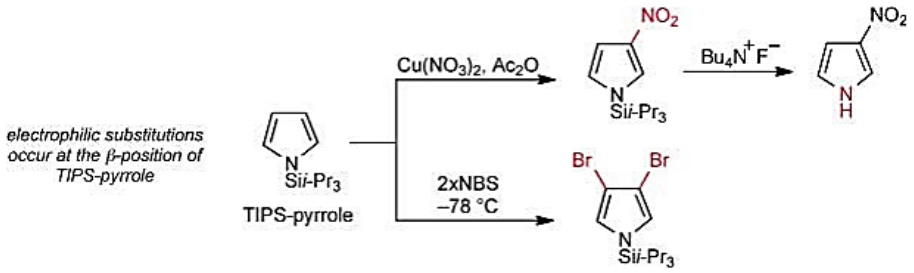


En milieu acide, l'acétone réagit sur le pyrrole avec formation d'un tétramère cyclique (un porphyrinogene).

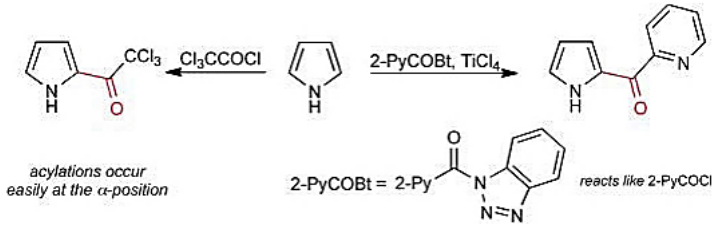


L'équilibre de la sélectivité positionnelle peut être modifié par la présence de groupes volumineux sur l'azote, qui empêchent stériquement la réaction aux positions. Par exemple, le 1- (tri-isopropylsilyl) pyrrole (TIPS-pyrrole)

est attaqué exclusivement en une position. Un substituant N-trialkylsilyle peut ensuite être facilement éliminé en utilisant du fluorure, pour donner un pyrrole substitué par N-hydrogène.



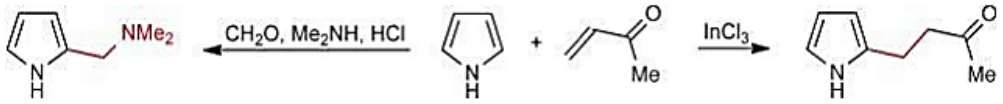
Les substitutions électrophiles de pyrroles sont très utiles, bien que des conditions protiques ou acides de Lewis fortes doivent être évitées. La réactivité élevée de l'hétérocycle signifie que de telles conditions conduiraient à une dégradation ou une polymérisation rapide. Heureusement, cette même réactivité élevée signifie que les acylations du pyrrole ne nécessitent pas de catalyseur acide de Lewis fort : la réaction avec le chlorure de trichloroacétyle, par exemple, ne nécessite aucun catalyseur. Les 1-aroylbenzotriazoles (préférés aux chlorures d'acide) peuvent être utilisés pour introduire des groupes aroyle et ne nécessitent que du chlorure de titane (IV) comme catalyseur.



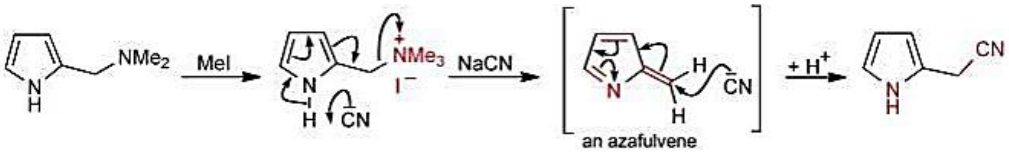
Une substitution fréquemment utilisée est la réaction de Vilsmeier, qui forme efficacement des pyrroles substitués par la fonction aldéhyde.



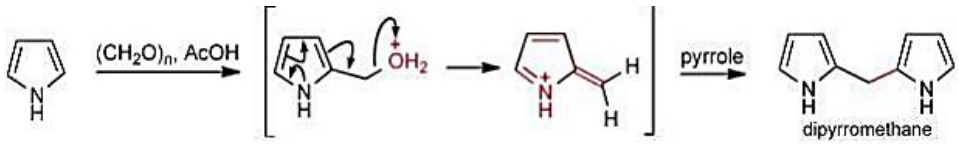
La C-alkylation des pyrroles se déroule facilement avec des cétones conjuguées. En utilisant la *réaction de Mannich*, des dialkylaminoalkylpyrroles sont formés (l'électrophile est un ion iminium, par exemple CH2 = N Me2, formé de manière appropriée *in situ*). Les pyrroles réagissent également facilement avec les aldéhydes et cétones O-protonés, bien que de simples produits de substitution hydroxyalkyle ne puissent généralement pas être obtenus, car ces composés réagissent davantage en présence d'acide



Les dialkylaminométhyl-pyrroles, facilement produits dans les substitutions de Mannich, peuvent être utilisés dans d'autres élaborations, car le groupe amine (ou un groupe ammonium dérivé de l'amine par quaternisation) peut être facilement déplacé par des nucléophiles tels que le cyanure, comme dans l'exemple illustré. Ce ne sont pas des déplacements directs mais impliquent une déprotonation du cycle N-hydrogène et un azafulvène intermédiaire, auquel le nucléophile ajoute, comme indiqué, dans une addition de type aza-Michael étendue.



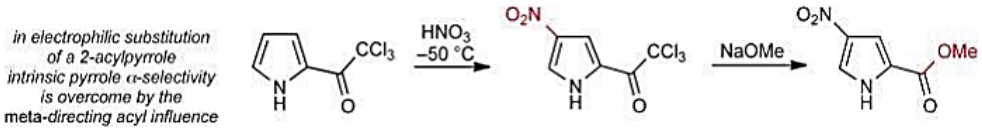
Les 2- (hydroxyalkyl) -pyrroles, qui résultent de la réaction avec un aldéhyde ou une cétone avec catalyse acide, perdent facilement de l'eau générant une espèce électrophile azafulvenium. Dans certains cas, ceux-ci peuvent être piégés, par exemple par un deuxième équivalent du pyrrole ; le dipyrrométhane peut être fabriqué de cette manière.



Il peut parfois être avantageux de modérer la forte réactivité du pyrrole tout en exigeant (autorisant) l'utilisation de réactifs légèrement plus vigoureux. La présence de groupements électroattracteurs sur l'azote ou sur un carbone atteint ce but. Par exemple, une 2,5-dibromation propre du 1- (t-butoxycarbonyl) pyrrole (Boc-pyrrole) peut être réalisée avec du N-bromosuccinimide. Le N-tosylpyrrole peut également être dibromé, mais aux positions 3 et 4. Par ailleurs, les halo-pyrroles sont intrinsèquement plutôt instables mais la présence de groupements électroattracteurs sur l'azote les stabilise considérablement et facilite ainsi les manipulations ultérieures.

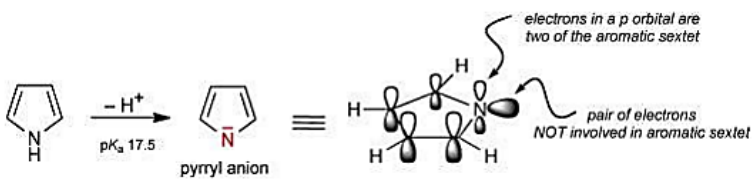


De forts groupes attracteurs d'électrons sur le carbone peuvent, en outre, modifier la régiosélectivité de l'attaque électrophile. Par exemple, une synthèse du 4-nitropyrrol-2-ylcarboxylate de méthyle implique la nitration du 2-trichloroacétylpyrrole. Le groupe acyle désactive sélectivement les positions C-3 et C-5 et cette influence l'emporte sur la tendance intrinsèque du pyrrole à la substitution et une attaque se produit en méta contre le groupe chloroacétyle. La méthanolyse du substituant trichloroacétyle produit l'ester.



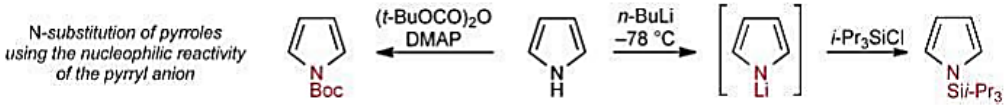
iv. N-Déprotonation et pyrroles N-métallés

Le N-hydrogène du pyrrole peut être éliminé quantitativement avec des bases fortes donnant un anion pyrryle. Le pKa pour ce procédé est de 17,5, ce qui, contrairement à la valeur de la pyrrolidine de ~ 44, montre que le pyrrole est sensiblement plus acide qu'une amine. Les anions pyrryl sont toujours des espèces aromatiques, avec deux paires solitaires associées à l'azote, une orthogonale au cycle et participant au sextet aromatique, et la seconde dans le plan du cycle et disponible pour réaction avec des électrophiles sans perturber l'aromaticité, permettant ainsi la N-substitution.

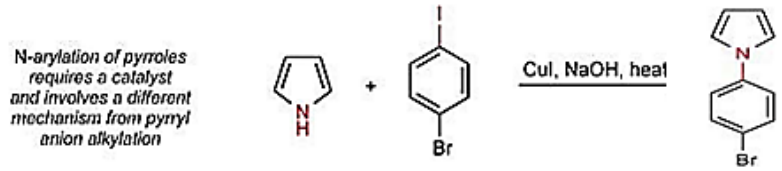


La N-substitution peut également être obtenue via de petites concentrations de l'anion pyrryle généré par des bases plus faibles, telles que la 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Les synthèses de N-Boc-pyrrole et N-TIPS-

pyrrole illustrent le piégeage électrophile synthétiquement important des anions pyrryle. La N-alkylation utilise de manière similaire des halogénures d'alkyle avec un anion pyrryle.

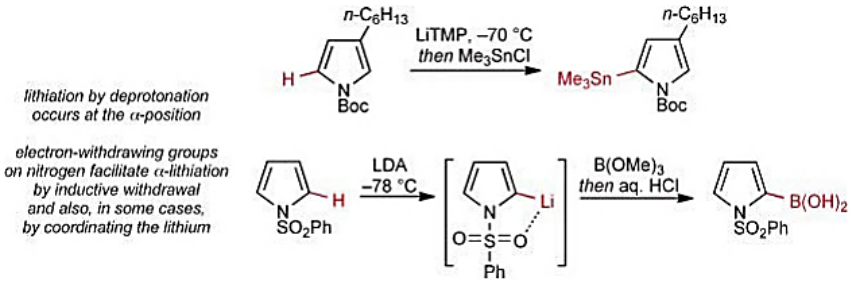


La N-arylation des pyrroles peut être réalisée à l'aide d'un catalyseur - le cuivre a été utilisé le plus fréquemment.

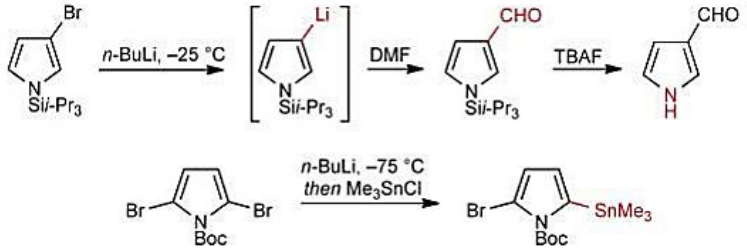


v. Réaction avec les organométalliques

Les pyrroles N-substitués peuvent être déprotonés avec des bases fortes, sélectivement en une position, produisant des intermédiaires organométalliques qui réagissent même avec des électrophiles faibles, par exemple des aldéhydes et des cétones, donnant des produits substitués. S'il est choisi de manière appropriée, le substituant N- (bloquant) peut alors être éliminé pour donner des produits N-hydrogène. Certains N-substituants facilitent également la métallation par induction et / ou coordination avec le lithium.

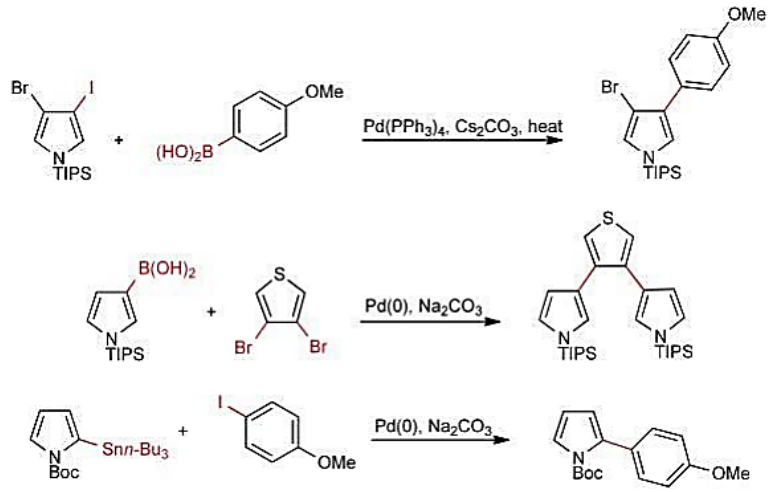


Les pyrrolyllithiums peuvent également être générés par des processus d'échange métal-halogène.



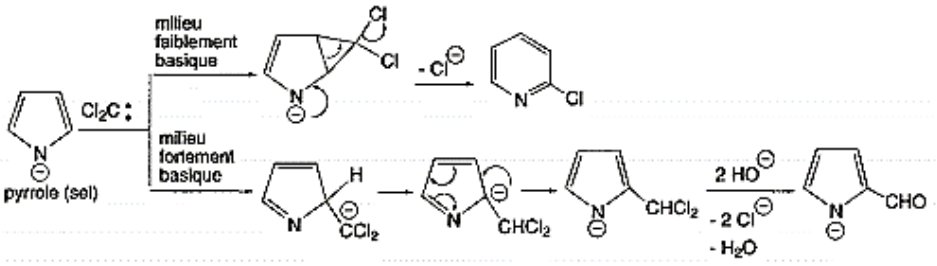
vi. Réactions catalysées au palladium (0)

Des halogénures de pyrrole, des acides boroniques et des stannanes ont été utilisés dans des couplages croisés catalysés au palladium (0), comme illustré par la synthèse de certains pyrroles 2 et 3 substitués montrée ci-dessous.



vii. Réactions avec le dichlorocarbène

Selon les conditions expérimentales, deux mécanismes sont possibles ce qui correspond à la formation de dichlorocarbènes singulet ou triplet. En milieu fortement basique, avec génération du dichlorocarbène par action de l'hydroxyde de potassium sur le chloroforme, c'est une substitution électrophile qui est privilégiée et le résultat en est le *pyrrole-2-carboxaldehyde*. Cela ressemble à une réaction de ***Reimer-Tiemann***. En milieu faiblement basique, avec génération du dichlorocarbène par chauffage de trichloracétate de sodium dans un solvant aprotique neutre, une cycloaddition [2+1] sur une double liaison du cycle est observée. Le système bicyclique obtenu par cette réactionévolue vers la *3-chloropyridine* avec perte de chlorure d'hydrogène.



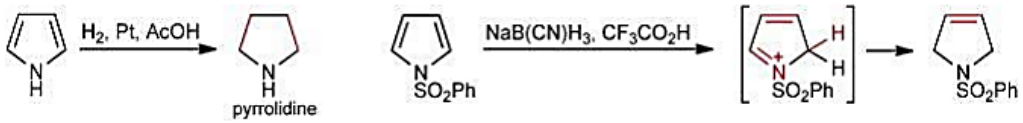
viii. Réaction avec les réactifs nucléophiles

Les pyrroles ne réagissent pas avec les réactifs nucléophiles. Quelques très rares exceptions existent pour des pyrroles substitues par plusieurs groupes fortement électroattracteurs.

ix. Oxydation et réduction

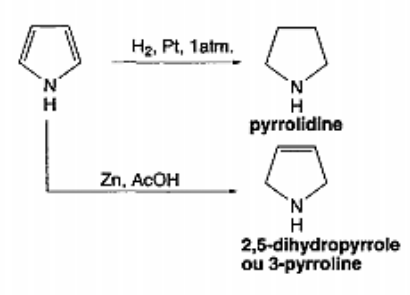
Les pyrroles simples sont assez facilement oxydés, généralement avec dégradation de l'hétérocycle, bien que parfois des maléimides puissent être isolés.

La réduction des pyrroles en pyrrolidines avec de l'hydrogène peut être effectuée en utilisant divers catalyseurs. Une réduction partielle à l'aide d'un réactif hydrure en présence d'acide, donne un 2,5-dihydropyrrole, via un intermédiaire α-protoné. Ceci est mieux réalisé en utilisant du 1-phénylsulfonylpyrrole, comme indiqué.



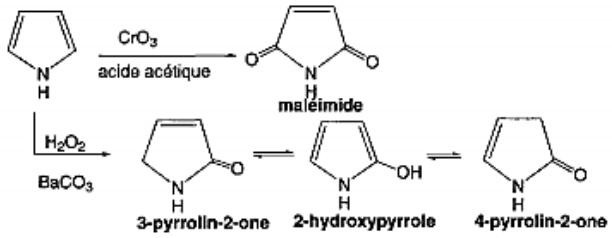
a) Réductions

Les pyrroles sont réduits en pyrrolidines par l'hydrogène (1 atm, 25 °C) en présence de platine comme catalyseur, et a pression et température élevées, avec le nickel de Raney.



b) Oxydations

Le pyrrole est oxyde par le trioxyde de chrome dans l'acide acétique en maléimide. L'eau oxygénée, en présence de carbonate de Barium a 100 °C, oxyde le pyrrole en 3-pyrrolin-2-one (prépondérante) qui est en équilibre avec le 2-hydroxypyrrole et la 4-pyrrolin-2-one.



II. FURANES ET THIOPHENES

Déconnexions

Diverses voies de synthèse cyclique des furanes et des thiophènes ont été conçues, l'intérêt pour la construction du furane a été particulièrement populaire. Nous ne traitons ici que de la stratégie la plus simple, qui implique des précurseurs à quatre carbones à 1,4-di-fonctionnalisés.

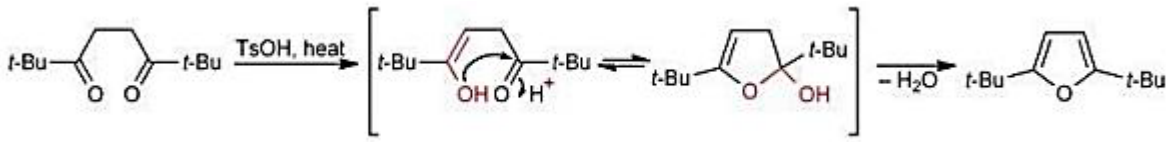


II.1 Synthèses spécifiques

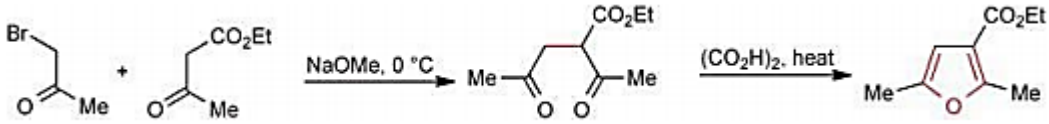
i. Synthèse de furanes et de thiophènes à partir de 1,4-dicarbonyle composés (1,2-bonde)

La conversion d'une 1,4-dicétone en furane est simplement une réaction déshydratation (c'est l'inverse de l'ouverture du cycle hydrolytique discutée à la page 100) et est connue sous le nom de synthèse *Paal-Knorr*. La séquence la plus probable a une addition intramoléculaire d'oxygène énolique à l'autre groupe carbonyle nécessitant alors une perte d'une molécule d'eau.

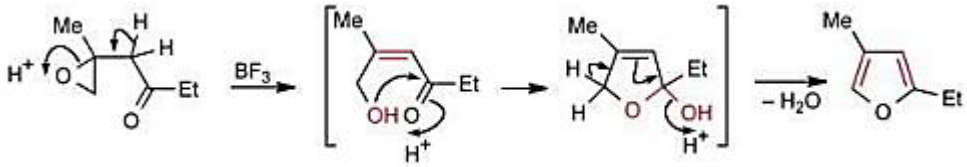
L'obtention de furanes nécessite une catalyse acide



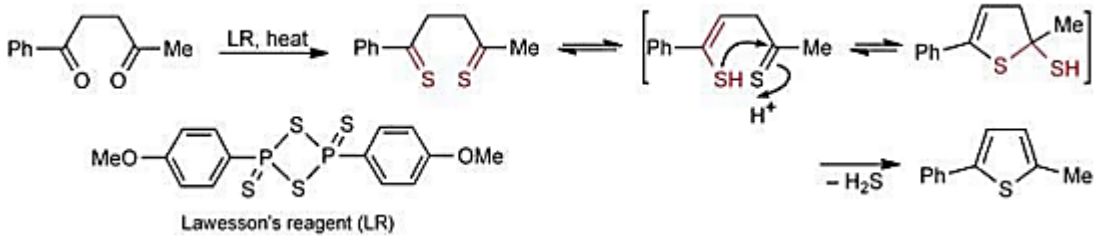
Les 1,4-dicétones peuvent être obtenues de plusieurs manières : l'alkylation d'un 1,3-cétoester avec une α-halogénocétone en est une et est illustrée ci-dessous.



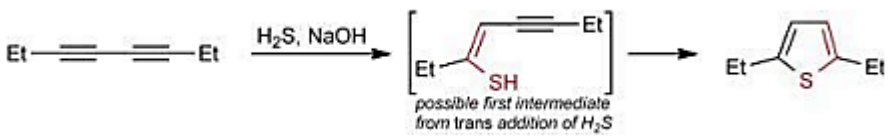
Les variantes sur cette voie ne nécessitent qu'une unité C4 avec un oxygène à une extrémité et deux degrés d'insaturation situés quelque part dans la séquence de cinq atomes. Par exemple, les γ-hydroxy-énones sont isomères et au même niveau d'oxydation que les 1,4-dicétones. Il existe différentes manières de produire de tels composés, dont l'une est l'acide (acide de Lewis) favorisé l'ouverture éliminative d'un époxyde. L'acide catalyse ensuite la fermeture du cycle et la conversion en furane aromatique via l'élimination 1,4 de l'eau (pour plus de simplicité, le schéma montre un proton à la place de l'acide de Lewis).



Pour changer cette stratégie en une synthèse de thiophène, il suffit d'exposer un précurseur de 1,4-dicarbonyle à des conditions qui transforment le carbonyle en thiocarbonyle. On ne sait généralement pas si les deux groupes carbonyle sont convertis, mais des séquences exactement comparables conduisent au thiophène aromatique, avec perte de H_2S (si les deux ont été thionés) ou H_2O (si un seul a été thioné). Traditionnellement, le réactif de transchalcogénation était le P_4S_{10}, mais le réactif de *Lawesson* est plus soluble dans les solvants organiques et est maintenant le réactif de choix.



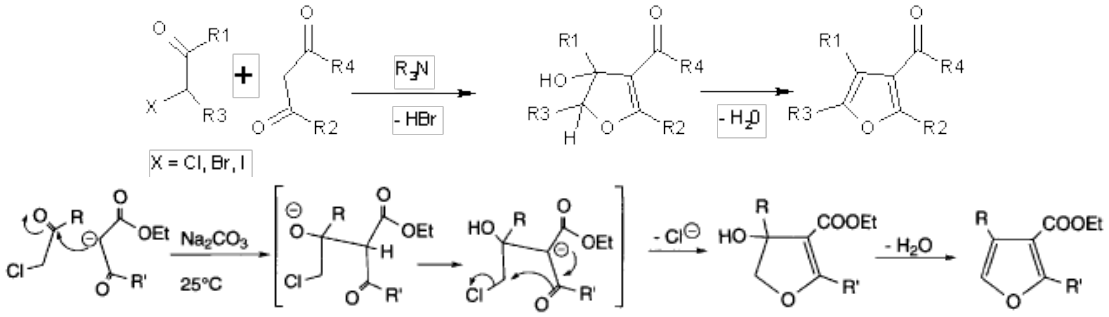
Une voie vers les thiophènes, qui reflète certainement la biosynthèse des thiophènes naturels, est la réaction très simple et efficace entre un 1,3-diyne et un sulfure ou un hydrogène sulfuré. Le diyne est, bien entendu, au même niveau d'oxydation qu'une 1,4-dicétone, la première étape peut être la formation directe d'un thioénolate par addition nucléophile d'hydrogène sulfuré à l'un des alcynes.



ii. À partir de cétones α-halogénées et de composés 1,3-dicarbonyles

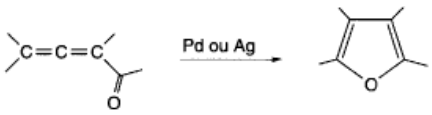
Ces réactions sont connues sous le nom de **synthèses de Feist-Benary.**

La synthèse de Feist-Benary fait réagir le carbanion d'un β-cétoester avec le carbonyle d'une cétone α-halogénée puis une substitution nucléophile intramoléculaire a lieu pour former un cycle qui donne par déshydratation un furane.



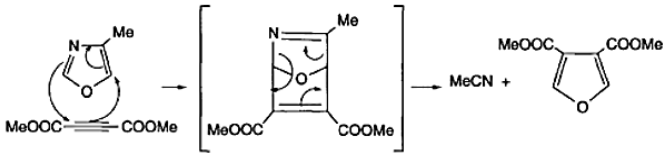
iii. Cyclisation de cétones alléniques

Les cétones alléniques sont cyclisées en furanes en présence de palladium ou d'argent.



iv. Par la réaction de Diels-Alder effectuée avec des dérivés de l'acétylène et des 1,3-oxazoles

L'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit avec un diène cyclique, le 1,3-oxazole, selon une réaction de *Diels-Alder*, pour former un adduit instable qui éliminé une molécule d'Acétonitrile, et se transforme en furane disubstitué en positions 3 et 4 par des fonctions esters méthyliques.



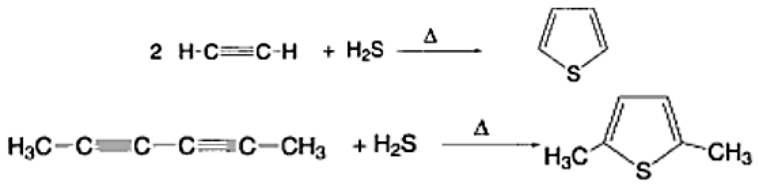
v. A partir de butane, butadiène ou butènes, et de soufre

Sous l'action de la chaleur (600 °C), le butane et les alcanes supérieurs, les alcènes correspondants, de même que des 1,3-diènes, subissent une cyclodéshydrogénation, en présence de soufre, qui fournit le thiophene ou ses dérivés (réactions radicalaires).



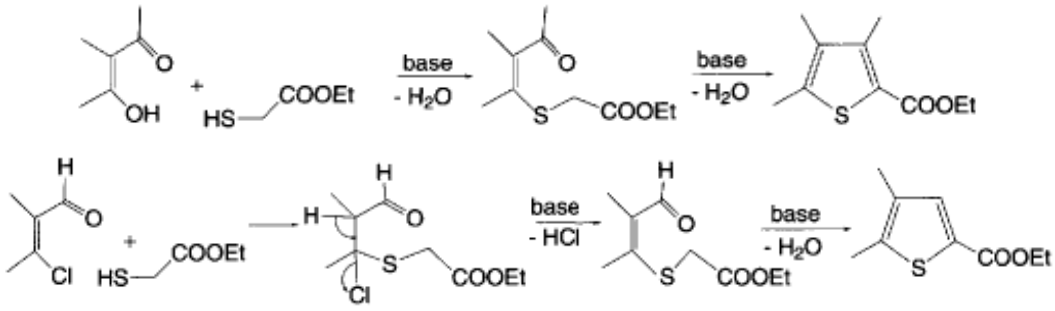
vi. A partir d'acétylènes ou de 1,3-diynes

De même que les 1,3-diènes, en présence de soufre, forment des dérivés thiophéniques a haute température, les 1,3-diynes donnent un résultat identique avec le sulfure d'hydrogène. Avec deux molécules d'acétylène, c'est le thiophene qui est produit.



vii. Réactions des thioglycolates avec les composés 1,3-dicarbonylés ou les aldéhydes (3-chlorovinyliques, en présence d'une base

En présence de pyridine ou de triethylamine, la réaction débute par une élimination d'eau entre le compose 1,3-dicarbonylé et le groupe thiol du thioglycolate. Avec les aldéhydes (3-chlorovinyliques, la première réaction est une S-alkylation qui s'effectue par addition de *Michael* de la fonction thiol sur le compose éthylénique, suivie de l'élimination de chlorure d'hydrogène.

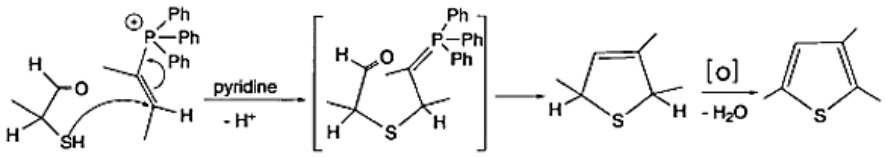


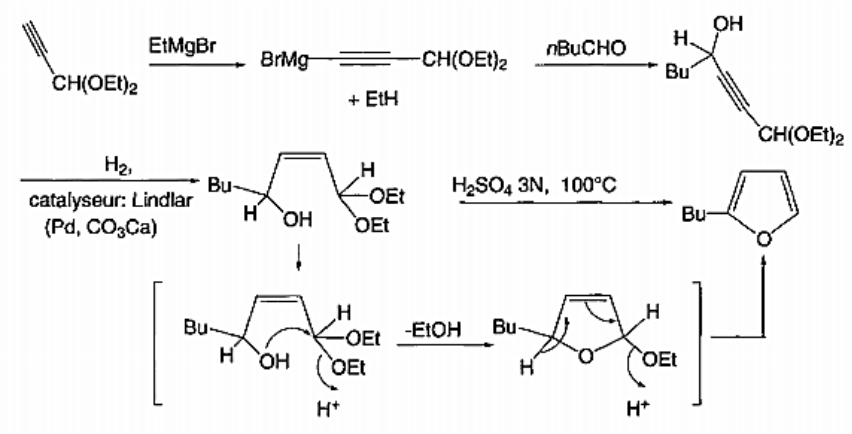
Dans les deux cas, la condensation intramoléculaire de type aldol entre la fonction aldéhyde et le méthylène actif, en présence d'une base, avec perte d'une molécule d'eau, crotonisation, produit le compose thiophéniques. Le thioglycolate peut être remplace dans cette réaction par un thiol ayant en position a un méthylène actif.

Les aldéhydes p-chlorovinyliques sont préparés selon la méthode de *Vilsmeier-Haack-Arnold*, par action d'oxychlorure de phosphore sur des cétones ayant en positionα un méthylène actif.

viii. Réactions des thiols α-cétoniques avec les ions alcènylphosphonium

La réaction des thiols α -cétoniques avec les ions alcènylphosphonium conduit, dans une première étape, a des ylures. La seconde étape correspond à une réaction de *Wittig*, avec cyclisation. Enfin, en présence d'un oxydant doux, comme le chloranile (tetrachlorobenzoquinone), et par chauffage, le 2,5-dihydrothiophene est aromatise en thiophène.



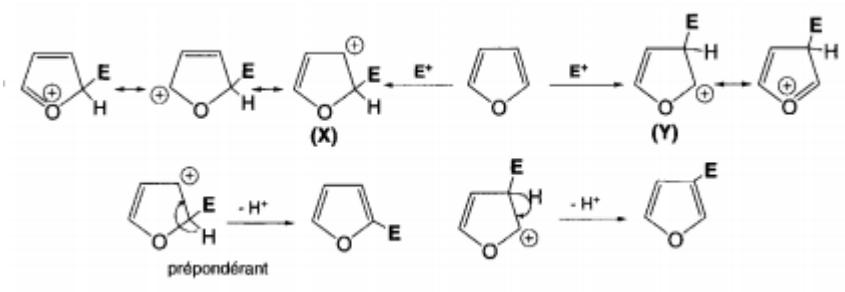


D'autres réactions permettent L'accès a des composés carbonylés γ-hydroxy-α,β- insaturés intermédiaires ou leurs acétals ont été utilisées pour obtenir des furanes

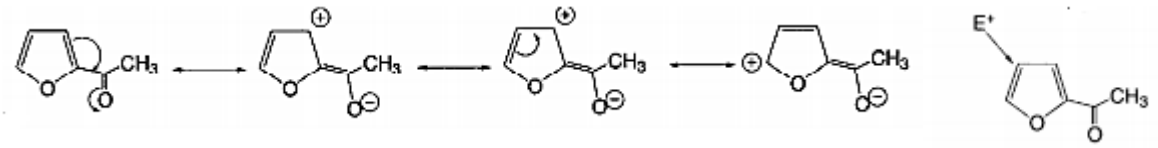
II.2 Propriétés chimiques

i. Actions des réactifs électrophiles

Selon l'orientation de l'attaque d'un groupe électrophile E+ sur le furane, en position 2 ou 3, il y a création des ions carbonium « X »(attaque en position 2) ou « Y » (attaque en position 3). L'ion carbonium « X » est mieux stabilise par résonance que l'ion carbonium « Y », la charge résultante étant mieux délocalisée (A). L'élimination de H+ conduit au furane substitue. Les substitutions en position 2 (ou a) sont donc privilégiées.



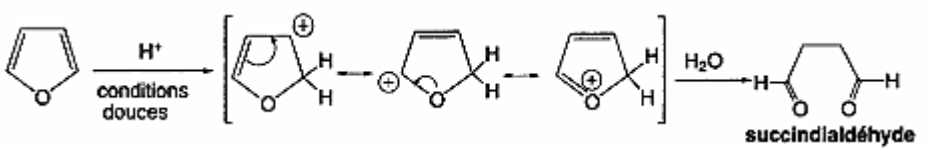
Dans la majorité des cas, une seconde substitution est orientée vers la position 5. II faut signaler le cas particulier du groupe acétyle. C'est un groupe mésomère attracteur qui oriente une nouvelle substitution électrophile en position 4.



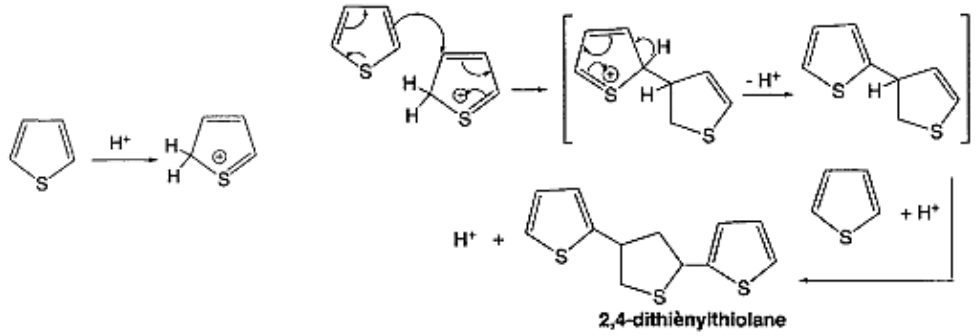
Le thiophène a un fort caractère aromatique et la plupart de ses réactions sont comparables à celles du benzène.

ii. Protonation

Les acides minéraux dilues en solutions aqueuses, à froid, n'affectent pas le furane et les alkylfuranes. Au contraire, à chaud, ils produisent l'ouverture du cycle (réaction inverse de leur formation), via la protonation en position 2 de l'hétérocycle, avec formation de composes 1,4-dicarbonyles

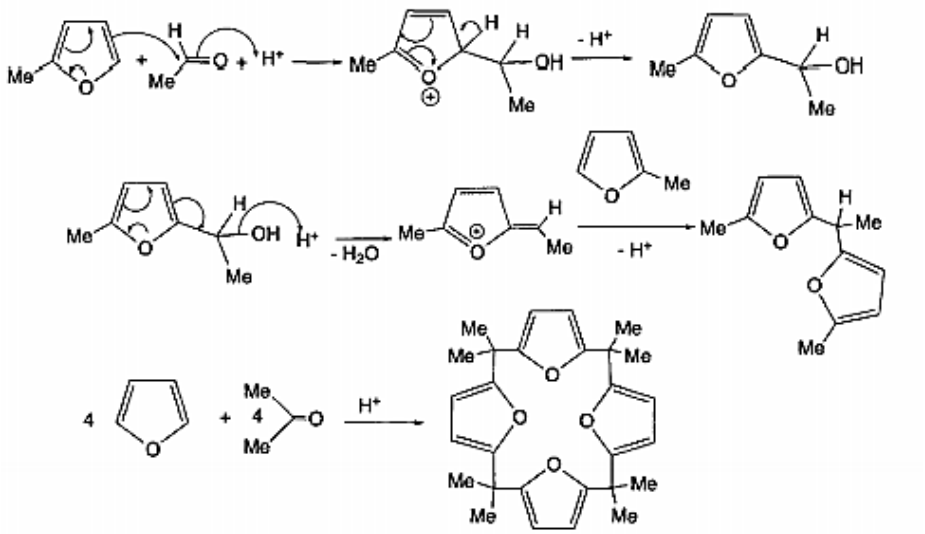


Le thiophène est le plus stable des 3 hétérocycles de ce chapitre, en milieu acide. Avec les acides forts, la protonation se fait préférentiellement en position 2 et conduit à un ion thiophènium instable qui se polymérise. L'acide phosphorique, à chaud, transforme le thiophène en 2,4-dithienylthiolane



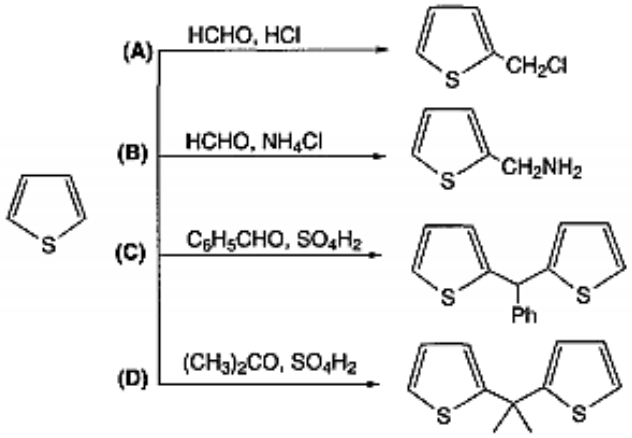
iii. Condensation avec les aldéhydes et cétones

La condensation du furane avec les aldéhydes, en milieu acide, conduit d'abord à un dérivé de l'alcool furfurylique qui, après déshydratation, réagit de nouveau pour donner finalement des polymères et des macrocycles.



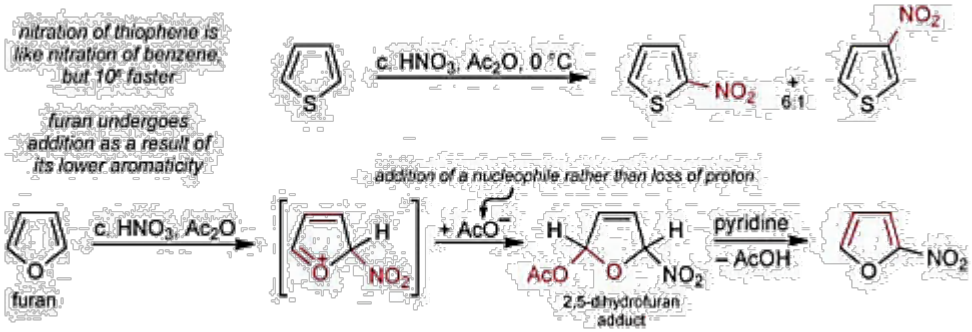
Selon les conditions expérimentales L'action des aldéhydes et des cétones aliphatiques sur le thiophène conduit en milieu acide a des dérivés hydroxyalkyles instables. La chlorométhylation (formaldéhyde et chlorure d'hydrogène) effectuée à 0 °C conduit aux dérivés 2-chloromethyles ou 2,5-dichloromethyles (A). Le formaldéhyde et le chlorure d'ammonium réagissent avec le thiophène pour donner un dérivé 2-aminomethyle (B).

Le benzaldéhyde réagit avec le thiophène, en présence d'acide sulfurique, pour donner un dérivé du di(2-thienyl)méthane (C). Dans les mêmes conditions, l'acétone fournit le 2,2-di(2-thienyl)propane (D).

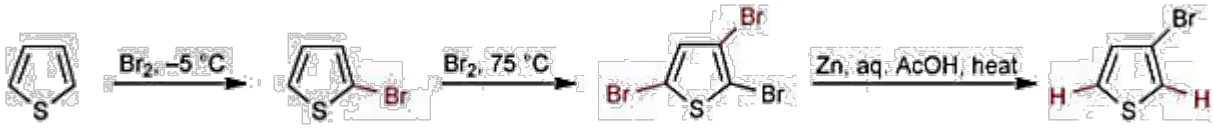


iv. Substitution électrophile au carbone

Le furane et le thiophène peuvent utilement être examinés en parallèle, en les comparant l'un à l'autre et avec le pyrrole. Chacun d'eux, comme le pyrrole, est beaucoup plus réactif envers les électrophiles que le benzène. Dans ce trio de systèmes hétéroaromatiques, le thiophène est le «plus aromatique» - le plus semblable au benzène - et le furane est le «moins aromatique» - le plus semblable à un 1,3-diène. Par exemple, le thiophène subit une nitration normale, avec α-sélectivité mais le furane a tendance à produire des adduits de 2,5-dihydrofurane dans lesquels les éléments de l'agent d'attaque ($AcONO_2$ dans le cas de la nitration) ont ajouté à l'hétérocycle avec une perte d'aromaticité conséquente. Le produit de substitution aromatique peut être facilement obtenu à partir du produit d'addition par perte induite par une base d'acide acétique.

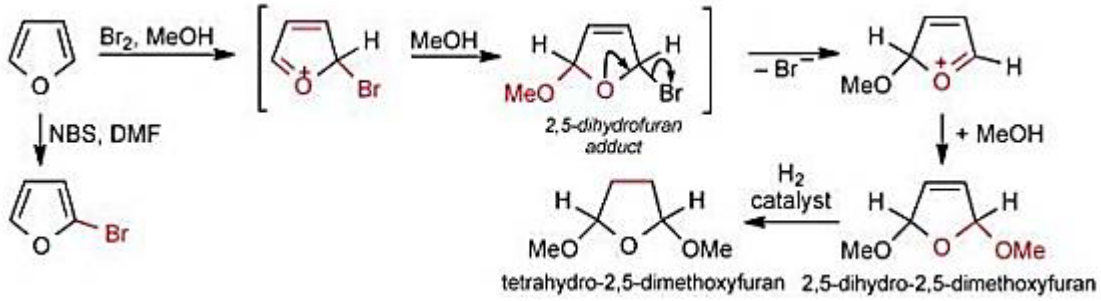


Un autre exemple est la bromation - le 2-bromothiophène est obtenu à partir du thiophène, même à –5 ° C, en utilisant du brome seul, aucun catalyseur n'est nécessaire - le thiophène est plus réactif que le benzène et le furane plus réactif que le thiophène. Dans des conditions un peu plus vigoureuses, il est facile de 2,5-di-, 2,3,5-tri- et 2,3,4,5-tétra-bromate thiophène et 2,3,5-tribromothiophène et 2,3 , Le 4,5-tétrabromothiophène peut être utilisé pour accéder aux 3- ou 3,4-dibromothiophènes parce que l'acide zinc-acétique réduit spécifiquement les bromines.

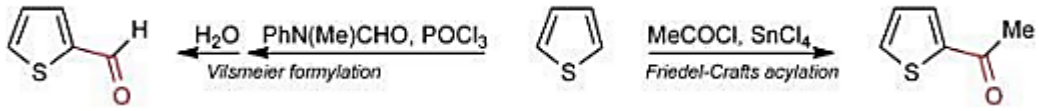


Le furane réagit également rapidement avec le brome, mais dans un solvant nucléophile, tel que le méthanol, l'intermédiaire cationique initial est piégé par addition de solvant. Le produit final, le 2,5-dihydro-2,5-diméthoxyfurane résulte d'un déplacement nucléophile du brome de sa position réactive dans le premier adduit, le brome étant à la fois allylique et oxygène. Le 2,5-dihydro-2,5-diméthoxyfurane est un équivalent synthétique du

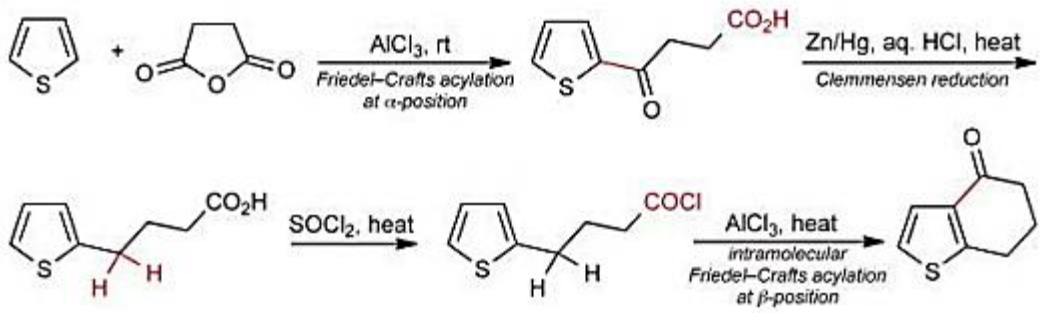
but-2-ène-1,4-dial, et son dihydro-dérivé, du butane-1,4-dial, et tous deux sont précieux dans synthèse de cycles hétérocycliques.



La formylation de Vilsmeier et les acylations de Friedel-Crafts se déroulent efficacement avec le thiophène et le furane, en utilisant $SnCl_4$ comme catalyseur pour les thiophènes et BF3 pour les furanes.

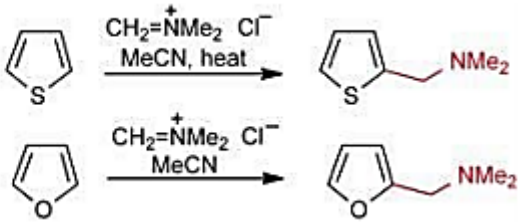


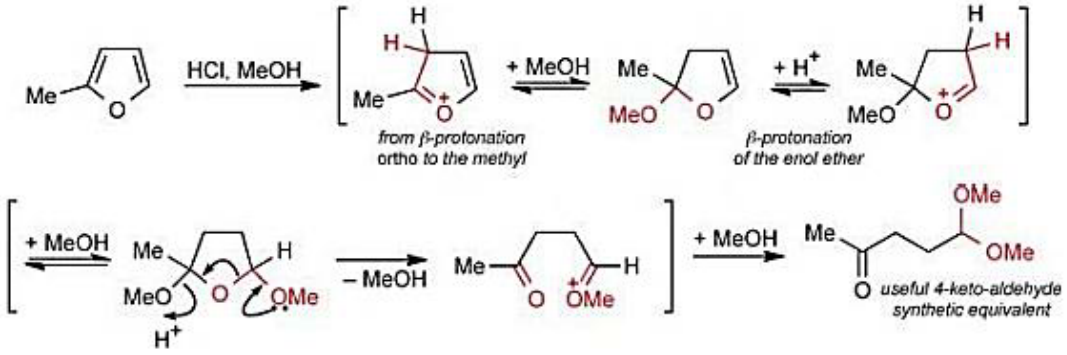
Bien que α-sélectivité soit la règle, β-substitution se produit également facilement lorsque les positions 2 et 5 ne sont pas accessibles. Cette peut être illustrée par la synthèse du 4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo [b] thiophène à partir du thiophène, mettant en jeu deux acylations, la première en une position α et la seconde en une position β.



La réaction de Mannich du thiophène et du furane est réalisée en utilisant le sel d'iminium préformé. Ceci est particulièrement important dans le cas du furane car cet hétérocycle est sensible à l'acide; en effet, dans les conditions appropriées, les furanes peuvent être convertis, en utilisant un acide, en dérivés non cycliques utiles de composés 1,4-dicarbonyle. Il n'est pas possible d'être sûr de la séquence exacte des événements, mais une série de protonations et d'additions de méthanol sont impliquées.

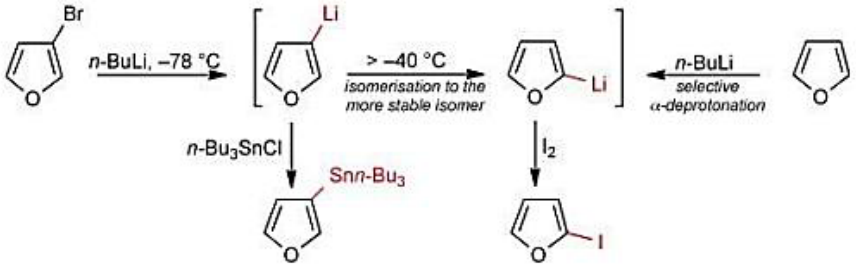
Mannich α-substitutions involving N-methyl-N-methyleneemethaniminium chloride as electrophile



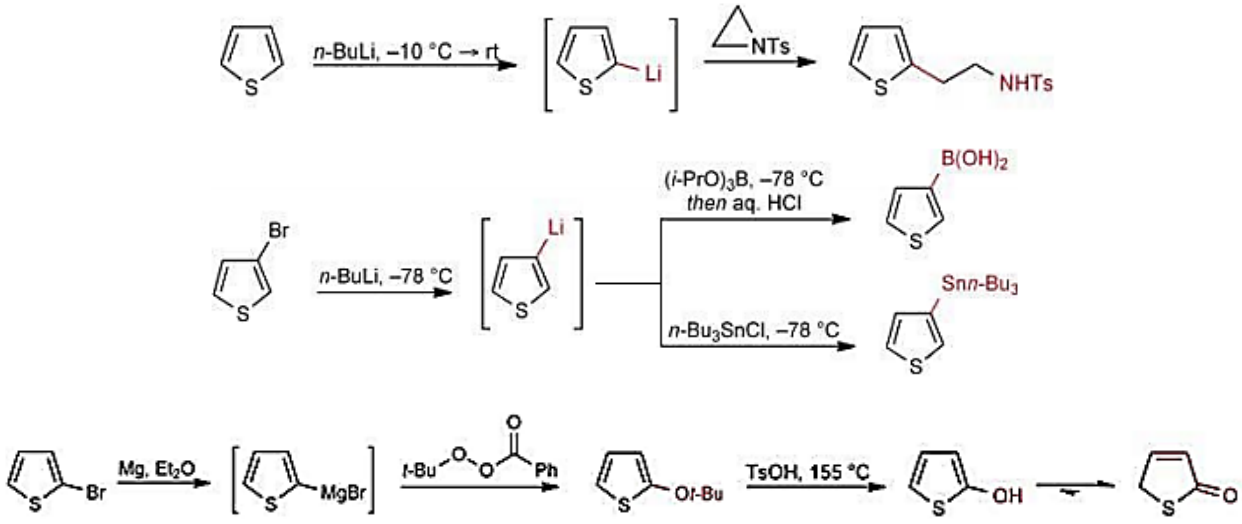


v. Réaction avec les organométalliques

Dans la chimie du thiophène et du furane, il n'y a pas d'hydrogène acide porté par l'hétéroatmecomme dans le cas du pyrrole (N-H). Ainsi, on peut comparer la métallation de base forte du thiophène ou du furane à la déprotonation des pyrroles N-substitués, et en l'absence d'autres influences, on observe exactement une sélectivité comparable -déprotonation est observée à la position α-, adjacente à l'hétéroatome.La sélectivité est en outre illustrée par l'isomérisation des hétérocycles 3-lithiés (générés à partir des 3-halogénures par des réactions d'échange), en 2-lithio-hétérocycles à des températures supérieures à environ 40 ° C.

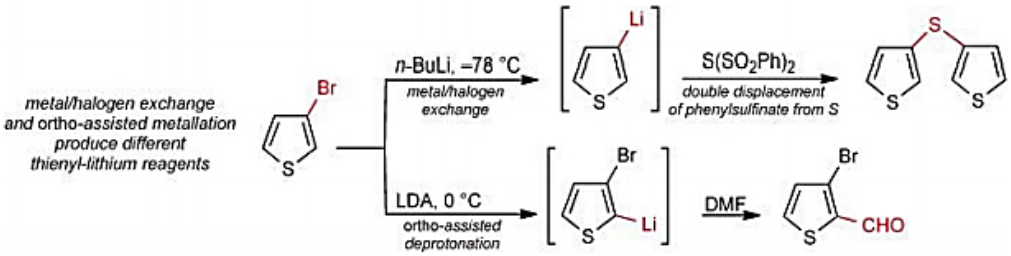


Les espèces 2-lithio et 3-lithio (obtenues à basse température) se comportent comme des nucléophiles organométalliques carbonés normaux et réagiront avec la gamme complète de réactifs électrophiles. Les réactifs de Grignard peuvent être facilement formés à partir de bromo et d'iodothiophènes et, de manière significative, l'isomère 3 ne s'isomérise pas en isomère 2, même à température ambiante.



Les réactifs lithiés formés par déprotonation sous l'influence d'un groupe ortho-orienteur (DOM) sont également largement présents dans la chimie du thiophène et du furane.Un exemple agréable et illustratif est la déprotonation du 3-bromothiophène avec LDA : une ortho-orientation du substituant halogène électronégatif

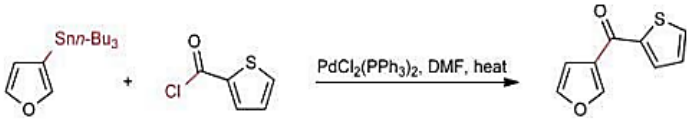
guide la déprotonation vers la position 2, plutôt que vers l'autre position (C-5).En revanche, la réaction avec le n-butyllithium entraîne un processus d'échange métal-halogène et donne du 3-lithiothiophène.



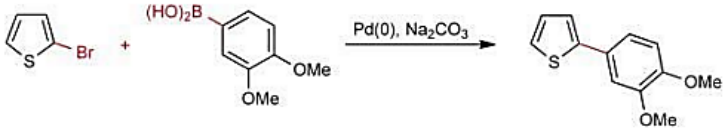
vi. *Réactions catalysées au palladium (0)*

Les dérivés de bore et d'étain sont connus aux positions α et β du furane et du thiophène et sont largement utilisés dans les couplages croisés et d'autres réactions, mais les acides α-boroniques ont tendance à la déproboronation dans des conditions fortement basiques. Les halogénures à l'une ou l'autre position de l'un ou l'autre hétérocycle ont également été largement utilisés dans ce contexte. La petite sélection de ces réactions de liaison carbone-carbone illustre la large applicabilité des processus catalysés au palladium (0) dans la chimie du thiophène et du furane.

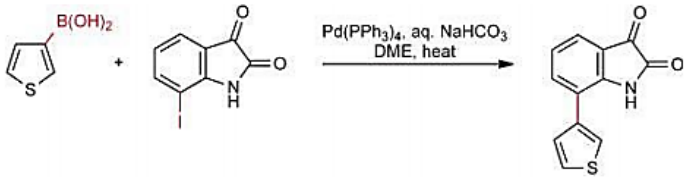
a)



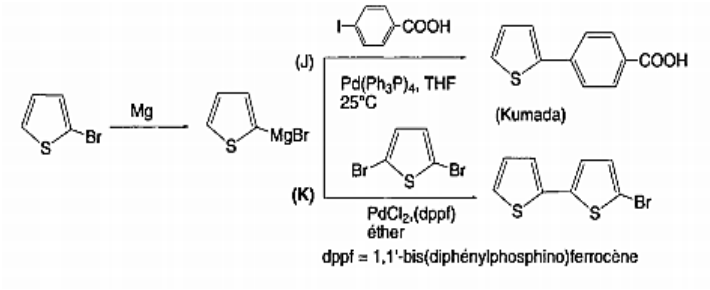
b)



c)

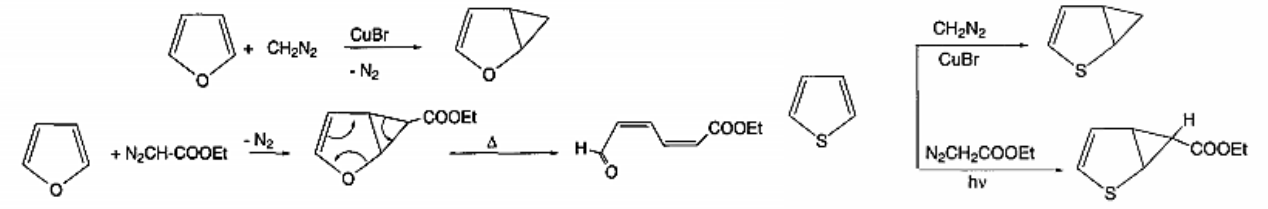


d)



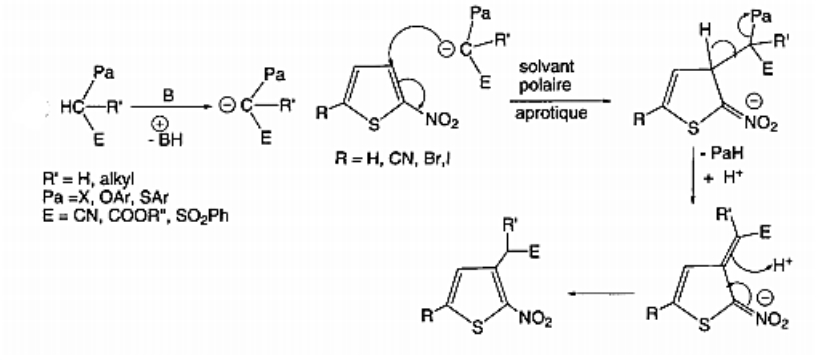
vii. *Action des carbènes*

En présence de bromure cuivreux, le carbène libéré par le diazométhane s'additionne sur la double liaison 2-3 du furane ou du thiophène pour former un composé bicyclique. Des dérivés de même nature sont obtenus par réaction avec le diazoacétate d'éthyle. Par chauffage, ils sont convertis en dérivés acycliques dans le cas du furane.



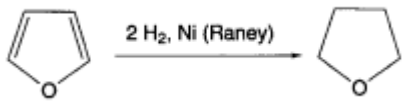
viii. Action des réactifs nucléophiles

Une réaction qui s'apparente aux substitutions nucléophiles est la réaction VMS (vicarious nucleophilic substitution). Elle s'applique au 2- ou 3-nitrothiophene et à leurs dérivés substitués en position 5 par des halogènes (Br ou I) ou un groupe cyano. La réaction est effectuée avec des carbanions, formes in situ par action d'une base (NaH, KOH, NaOH, KOfBu) dans l'ammoniac liquide, le DMSO ou le DMF, et qui portent à la fois un groupe partant (Pa) et un groupe électroattracteur sur le carbone charge. L'attaque du carbanion est suivie de l'élimination du groupe PaH. L'addition d'acide conduit au produit final qui correspond à la substitution d'un hydrogène du cycle. La réaction est plutôtorientée en position 3 pour le 2-nitrothiophène ou en position 2 pour le 3-nitrothiophène, mais des dérivés en position 5 sont possibles si cette position n'est pas substitute et si le carbanion est tertiaire.

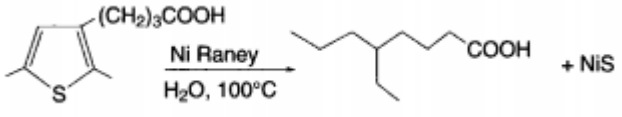


ix. Oxydation et réduction

Le furane est réduit en tétrahydrofurane par hydrogénation en présence de nickel de Raney.



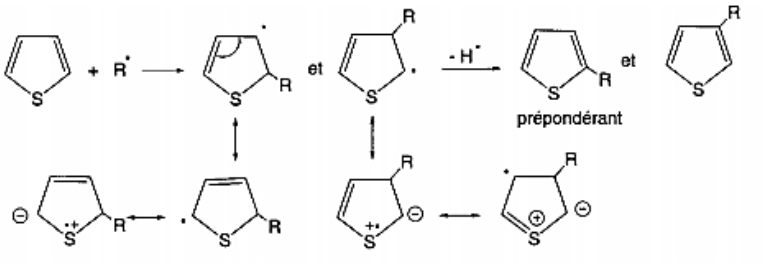
Les catalyseurs métalliques utilises habituellement pour l'hydrogénation sont inhibes par la présence du soufre qui les empoisonne. Le nickel de Raney désulfure le thiophène avec ouverture du cycle



La réduction complète du cycle en thiolane est réalisée, soit par hydrogénation catalytique, en présence d'un grand excès de palladium/carbone, soit par « hydrogénation ionique » (trialkylsilane + un acide comme l'acide trifluoroacétique) dont le mécanisme est constitué de deux étapes : addition d'un proton, suivie de celle d'un ion hydrure.



Les attaques radicalaires sur le thiophène se font de préférence en position 2 puis en position 3. Elles se font plus rapidement que celles effectives avec le benzène. Le radical allylique cyclique, qui est ainsi forme par attaque en position 2, est plusstable que le radical issu d'une attaque en position 3. Si le radical est R = phényl, le 2-phénylthiophène est produit avec un peu d'isomère en position 3.

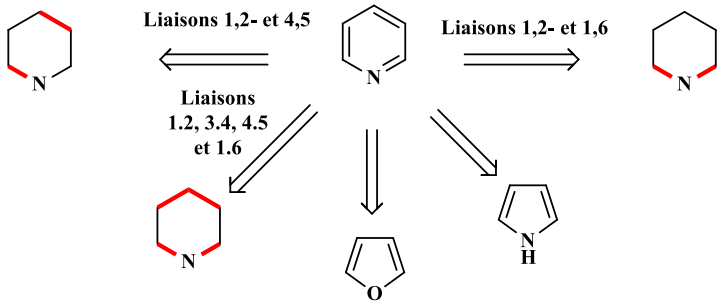


Chapitre V : Pyridines, Indoles et benzofuranes, Benzothiophènes

I. PYRIDINE

Déconnexion

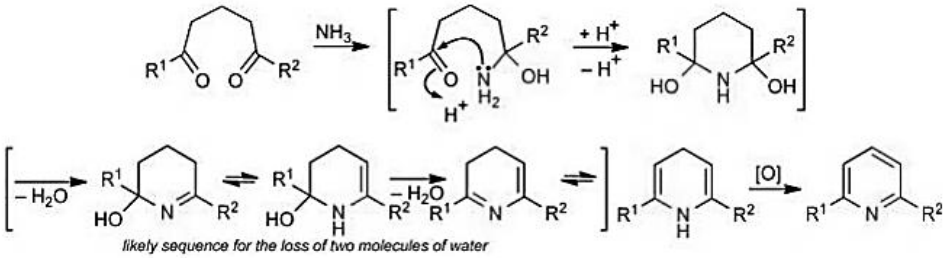
Les hétérocycles pyridiniques ont été synthétisés par de nombreux procédés différents, cependant trois déconnexions importantes pour la construction du noyau pyridine à partir de précurseurs acyclique et deux à partir des précurseurs cycliques comme illustrées dans ce qui suit. Ceux-ci sont indiqués avec les nouvelles liaisons formées dans chaque voie. Les pyridinespeuvent également être préparées via des réactions de cycloaddition.



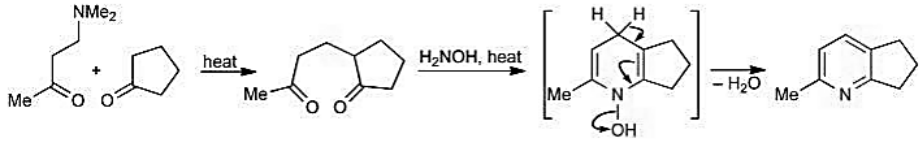
I.1 Synthèses spécifiques

i. Synthèse de pyridines à partir de composés 1,5-dicarbonyle (création des liaisons 1,2- et 1,6)

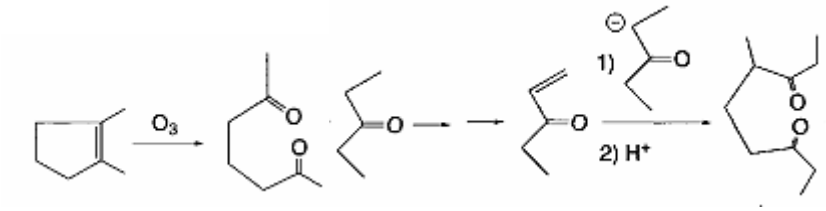
Une voie évidente vers une pyridine implique une unité à cinq carbones et une source d'azote - en pratique, une réaction entre l'ammoniac et un composé 1,5-dicarbonylé. Des additions nucléophiles successives inter- puis intramoléculaires d'azote ammoniacal / aminé aux deux groupes carbonyle, suivies de la perte de deux molécules d'eau complètent la formation d'une dihydropyridine, probablement une 1,4-dihydropyridine, nécessitant alors une oxydation relativement facile à réaliser pour donner les pyridines correspondantes, comme le montre le schéma ci-dessous.



Une variante préférée implique l'utilisation d'hydroxylamine à la place de l'ammoniac, où l'aromatisation d'un intermédiaire 1,4-dihydro-1-hydroxypyridine se produit *in situ* par perte d'eau.



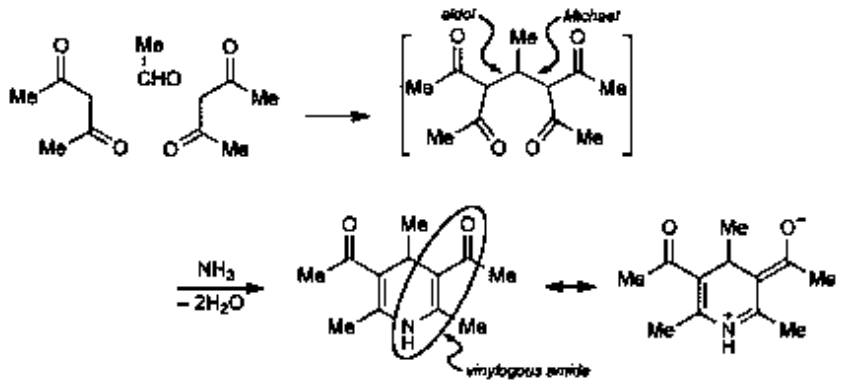
Les composés 1,5-dicarbonyles (1,5-dicétones) sont accessibles via un certain nombre de stratégies,par exemple par ozonolyse de dérivés du cyclopentène, ou par addition de Michael d'un carbanion α-cétonique, sur une cétone α,β-insaturée (énone).



ii. À partir d'aldéhyde, de composé 1,3-dicarbonylé et de l'ammoniac (création des liaisons (1,2-, 3,4-, 4,5-, et 1,6)

La synthèse de Hantzsch (1882) est la plus classique pour préparer les dérivés de la pyridine. Elle nécessite deux moles de compose 1,3-dicarbonyle, une mole d'aldéhyde et une mole d'ammoniac. Une 1,4-dihydropyridine est d'abord produite. L'action d'un oxydant doux la transforme en pyridine. C'est une synthèse qui dure plusieurs jours et qui s'effectue à 25 °C. Elle permet l'obtention de pyridines substituées de manière symétrique. II semble que deux voies d'accès à la 1,4-dihydropyridine intermédiaire soient possibles, voire concomitantes.

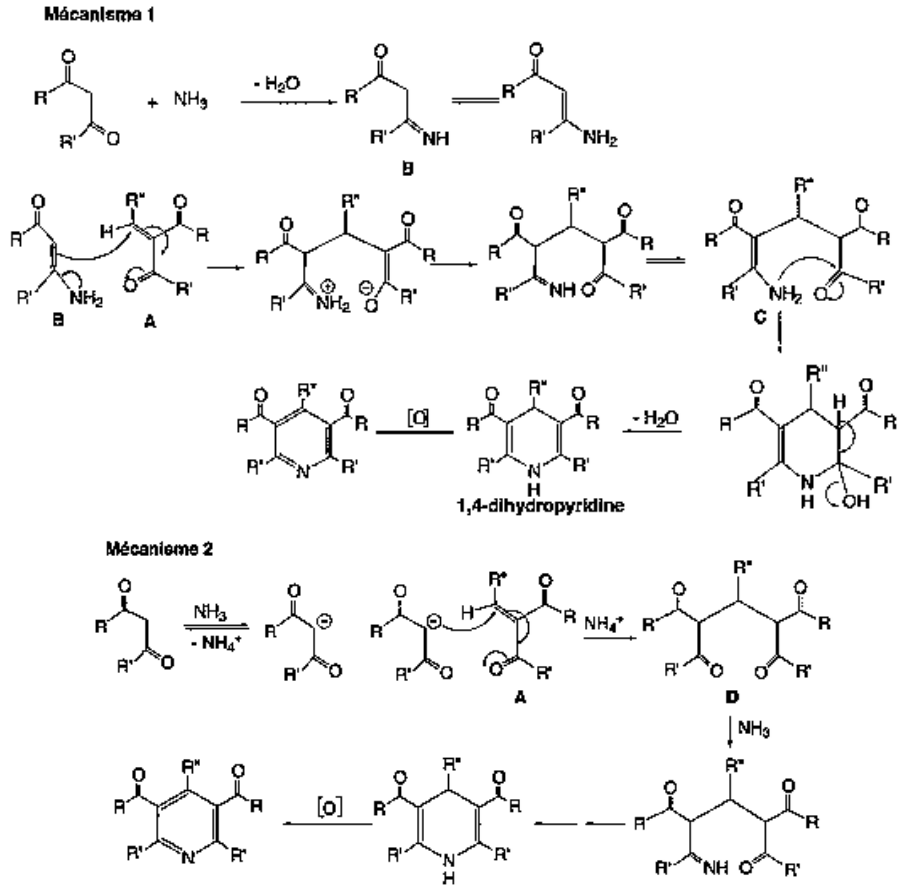
Le premier mécanisme propose débute par une réaction de condensation de Knoevenagel, catalysée par l'ammoniac, entre un aldéhyde (formaldéhyde, aldéhyde aliphatique ou aromatique) et le groupe méthylène activé d'une molécule de composé 1,3-dicarbonyle, ce qui produit un composé 1,3-dicarbonyléα,β-insaturée, composé A.



Simultanément, l'ammoniac se condense avec une autre molécule de composé 1,3-dicarbonyle pour former une imine, qui est en équilibre avec sa forme j3-enaminone ou β-ènaminoester, selon le composé de départ, composé B. L'addition du composé B sur le composé A formé une dicétone-ènamine ou une cétoester-ènamine C. Par une réaction intramoléculaire, le groupe amino de cette dernière se condense avec le groupe carbonyle pour donner la 1,4-dihydropyridine correspondante.

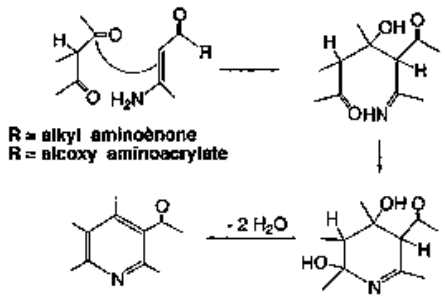
Enfin, l'oxydation par l'acide nitrique, l'acide nitreux, la montmorillonite ou les oxydants métalliques comme le nitrate cuivrique, ou le bioxyde de manganèse, aromatise le cycle en dérivés pyridiniques.

Dans le second mécanisme proposé, le composé A (cétone α,β-insaturé) réagit, selon une réaction d'addition de Michael, avec le carbanion d'une seconde molécule de composé 1,3-dicarbonylé, dont la formation est rendue possible par le milieu basique. II se forme un composé 1,5-dicarbonylé D qui est cyclise en présence d'ammoniac en 1,4-dihydropyridine. Comme dans la première voie indiquée ci-dessus, son oxydation conduit au dérivé pyridinique.



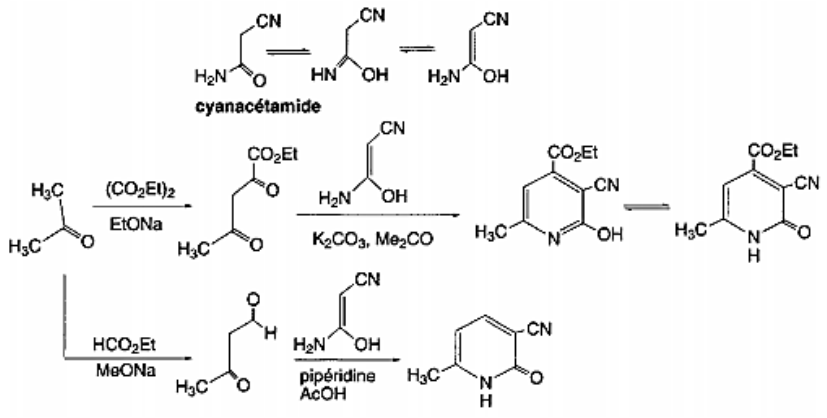
iii. À partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoènones ou nitriles

Les 3-aminoenones et 3-aminoacrylates sont les résultats des réactions entre l'ammoniac et les 1,3-dicetones, d'une part, et 1,3-cetoesters, d'autre part. Cette méthode est la plus utilisée car elle permet la préparation de pyridines dissymétriques variées à partir de composes d'accès facile. La 3-aminoenone attaque une fonction carbonyle du compose 1,3-dicarbonyle. La fonction imine qui en résulte cyclise la molécule en attaquant la seconde fonction carbonylée. L'élimination de deux molécules d'eau conduit à la pyridine.



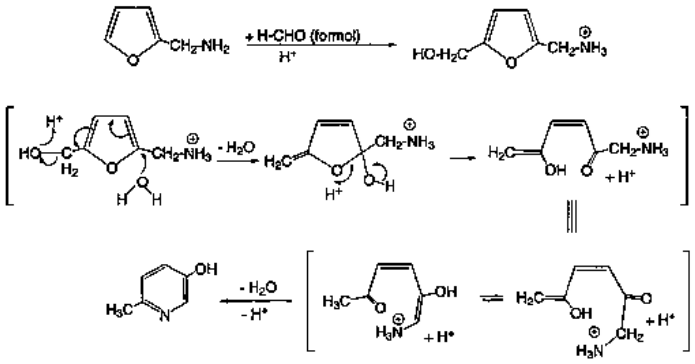
L'utilisation du cyanoacétamide à la place d'une 3-aminoènone conduit àune 3-cyano-2-pyridone substituée. C'est la synthèse de **Guareschi**.

La structure du cyanacétamide est en équilibre entre trois formes tautomères dont l'une présente une analogie de structure avec les 3-aminoènones. La différence réside dans le remplacement d'une fonction cétonique par une fonction nitrile. Les composés 1,3-dicarbonyles réagissent avec le cyanacétamide selon un mécanisme proche de celui présent pour les 3-aminoènones. Certains composés 1,3-dicarbonyles peuvent être synthétisés a parti r de l'acétone, par réaction avec des esters, en présence d'alcoolates.



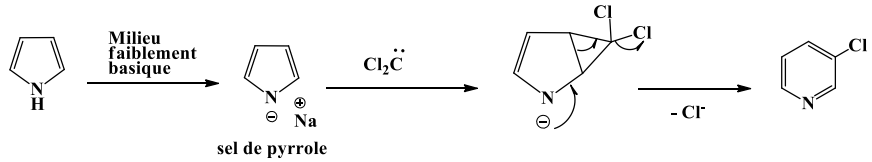
iv. À partir des furanes

La 2-furfurylamine réagit avec le formaldéhyde pour conduire à la 5-hydroxymethyl-2-furfurylamine. En présence d'acide dilue, l'hétérocycle est d'abord ouvert pour former un compose acyclique qui se cyclise ensuite en 5-hydroxy-2-methylpyridine, par élimination d'une molécule d'eau.



v. À partir des pyrroles

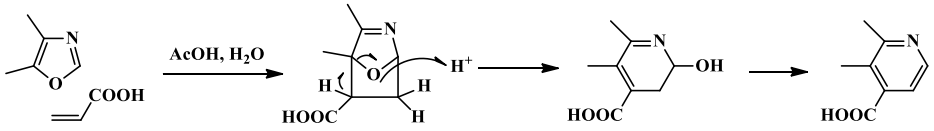
Certaines de ces réactions ont été présentées lors de l'étude des propriétés chimiques des pyrroles. L'addition d'un dichlorocarbène peut conduire à une 3- chloropyridine.



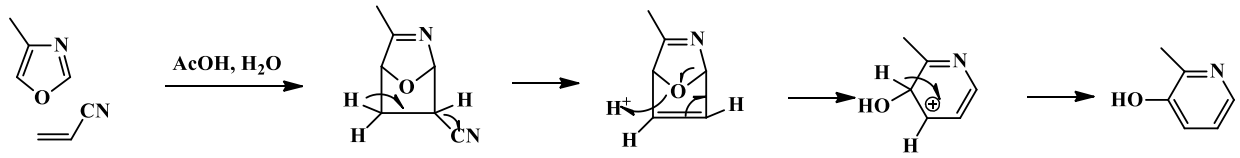
vi. Par cycloaddition

Les 1,3-oxazoles, en présence d'acide acrylique ou d'acrylonitrile, sont transformés en dérivés pyridiniques ou 3-hydroxypyridiniques via la formation d'un adduit, suivie de l'ouverture acidocatalysée du pont « oxygène », et d'une déshydratation

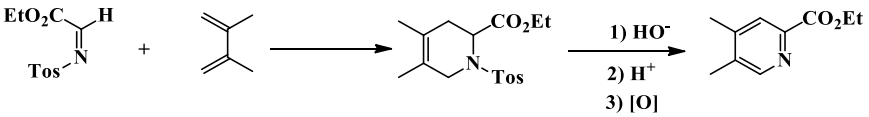
- Les 1,3-oxazoles, en présence d'acide acrylique



- Les 1,3-oxazoles, en présence d'acrylonitrile



- Une imine activée par un groupe tosyle et une fonction ester forme un adduit avec le butadiène par cycloaddition [4 + 2]



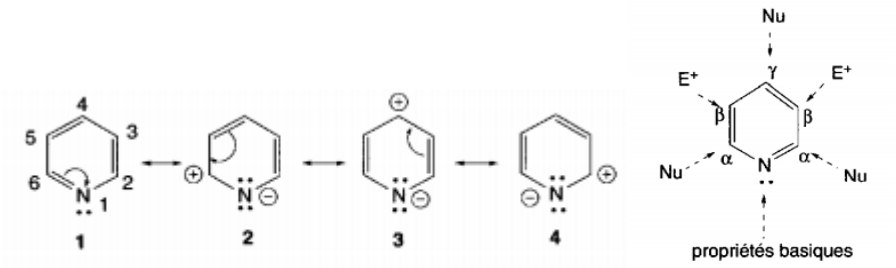
I.2 Propriétés chimiques

i. Caractères aromatique et basique de la pyridine

La pyridine est un compose aromatique qui ne diffère du benzène que par le remplacement d'un groupe CH par N. Le nombre d'électrons n délocalisés correspondant aux trois doubles liaisons est de 6 (4n + 2 = 6, n = 1). Le doublet de l'azote n'est pas engagé dans 1'aromaticite contrairement au pyrrole.

L'azote exerce un effet inducteur attracteur d'où sa densité électronique supérieure à celle des carbones cycliques. À cet effet inducteur s'ajoute un effet mésomère attracteur qui oriente la délocalisation électronique vers le groupe azométhine > C = N-, ce qui affecte une charge négative à l'azote dans les 4 formes limites de la pyridine.

Les atomes de carbone du cycle ont donc des densités électroniques plus faibles (d < 1) que celles des atomes de carbone du benzène (d = 1). La pyridine est un hétérocycle « *n déficitaire* », et les réactions de substitutions électrophiles sont 10^7 fois plus difficiles qu'avec le benzène.



Les formules limites de la pyridine montrent que les atomes de carbones en positions a de l'azote (positions 2 et 6) et en position γ (ou position 4) ont les densités électroniques les plus faibles, tandis que ceux en positions |3 (positions 3 et 5) ont des valeurs proches de celles des carbones benzéniques. Les substitutions électrophiles seront donc orientées vers les positions 3 ou 5 (β), tandis que les attaques des réactifs nucléophiles se feront préférentiellement en position 2 ou 6 (α) puis en position 4 (γ).

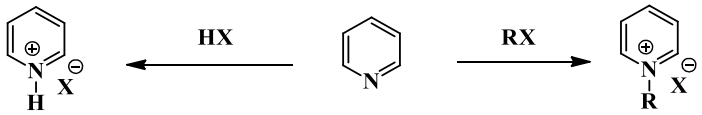
Le doublet libre de l'azote, localise dans une orbitale hybridée sp^2, n'étant pas délocalisé, il confère a cet atome un caractère basique. La pyridine est une base faible avec un pKa : 5,23 (pipéridine, pKa : 11,22 ; pyrrole, pKa : -0,27, triéthylamine pKa : 9,8).

ii. Réactions avec les réactifs électrophiles sur l'azote

a) Protonation et alkylation de l'azote.

Les acides minéraux et organiques forts forment des sels stables (chlorhydrates, sulfate de pyridinium) (A). Ces sels sont très solubles dans l'eau et souvent hygroscopiques. La présence de groupes a effet inducteur donneur (ex.

: groupes méthyles) augmente le pKa (pka = 5,23 pour la pyridine, 2-méthylpyridine, pKa = 5,97, 3-méthylpyridine, pKa = 5,68, et 4-méthylpyridine, pKa = 6,02) et facilite à la fois, la formation des sels, et les autres interactions d'agents électrophiles avec l'atome d'azote cyclique.



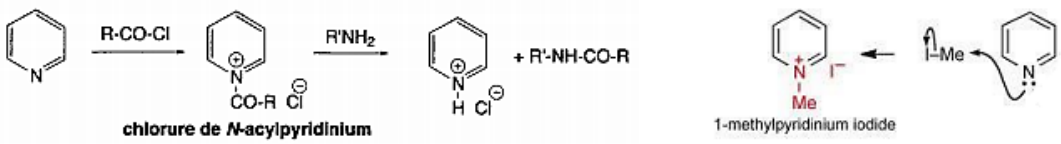
b) Actions des composés minéraux autres que les acides

La plupart des cations métalliques (par exemple : Ni^{2+}, Ag^{+}, Cd^{2+}, Zn^{2+}) forment des complexes avec la pyridine. Les acides de Lewis comme $AlCl_3$ sont inhibes, en présence de pyridine. La pyridine elle-mêmeétant difficilement oxydable, certains de ses complexes sont utilisés comme agents oxydants des alcools primaires et secondaires. On peut citer :

- les réactifs de ***Sarett*** et ***Collins*** sont constitués chacun d'une mole d'anhydride chromique, et de deux moles de pyridine. Us sont préparés par chauffage, et diffèrent entre eux par leurs formes cristallines ;
- le réactif de ***Cornforth*** forme d'une mole d'anhydride chromique et de deux moles de pyridine additionnées d'eau ;
- le chlorochromate de pyridinium ou PCC préparé à partir d'une mole d'anhydride chromique, une mole de HCl et une mole de pyridine ;
- ou le dichromate de pyridinium obtenu à partir d'une mole de dichromate de potassium, de deux moles de HCI et de deux moles de pyridine.

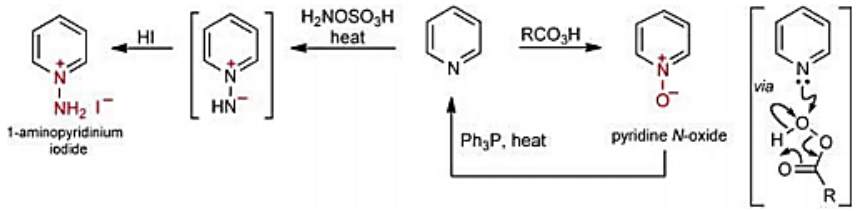
c) Acylation et alkylation de l'azote

Les chlorures d'acides réagissent facilement à 0 °C avec la pyridine pour donner des chlorures de 1-acylpyridinium qui, dans certains cas, sont isolables. Dans la plupart de ces réactions, ils sont utilisés immédiatement après leur formation, in situ, en présence d'un excès de pyridine anhydre, pour acyler des amines (avec formation d'amides), ou des alcools (avec formation d'esters) dans des conditions douces, évitant ainsi la présence d'halogénures d'hydrogènes libres dans le milieu susceptibles de provoquer des réactions secondaires non souhaitées. Les chlorures d'acides arylsulfoniques réagissent de la même manière. Les anhydrides forment aussi des complexes.

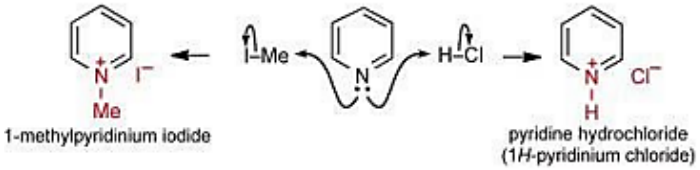


Les halogénures d'alkyle réagissent de manière irréversible avec les pyridines pour donner des sels de 1-alkylpyridinium.

Les pyridines réagissent facilement avec les peracides pour générer des N-oxydes et peuvent être N-aminées avec de l'acide hydroxylamine-O-sulfonique. Les N-oxydes de pyridine peuvent être convertis en pyridines de plusieurs manières, par exemple avec une phosphine (qui forme l'oxyde de phosphine correspondant).



Avec les pyridines simples, tous les électrophiles réagissent, au moins initialement, par addition à l'azote, c'est-à-dire que l'électrophile accepte la paire d'électrons isolés d'azote pour former une liaison dans le plan de l'hétérocycle. La protonation, par exemple, se produit facilement, sur l'azote. La pyridine est une base plus faible que les amines aliphatiques typiques (valeurs de pKaH de 9 à 11), mais elle est néanmoins largement utilisée dans les processus de synthèse qui nécessitent la présence d'une base. Les pyridines forment des sels de pyridinium cristallins stables, mais souvent hygroscopiques, avec des acides forts, par exemple l'acide chlorhydrique, cependant, des sels avec des acides plus faibles, tels que l'acétique, se dissocient généralement pour reformer la pyridine et l'acide. Les sels de pyridinium sont encore aromatiques, bien que le système soit davantage polarisé.



Le brome et le trioxyde de soufre s'ajouteront à l'azote pour former des complexes cristallins. Les halogénures d'acyle et les halogénures de sulfonyle réagissent à l'azote générant des sels de N-acyle et N-sulfonylpyridinium facilement hydrolysés (1-acylpyridinium et 1-sulfonylpyridinium), qui sont les agents électrophiles réels lorsque la pyridine est utilisée comme catalyseur nucléophile dans les acylations et sulfonylations d'alcools et les amines.



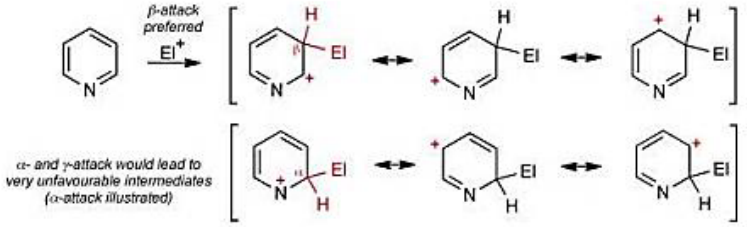
iii. Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques

L'attaque des réactifs électrophiles sur la pyridine affecte d'abord l'azote avec formation d'ions pyridiniums, ce qui rend ces réactions encore plus difficiles. La pyridine se comporte avec les réactifs électrophiles comme le nitrobenzène sauf pour la nitration ou la sulfonation ou les conditions sont particulièrement vigoureuses et analogues à celles utilisées pour le 1,3-dinitrobenzene (1015 fois moins réactif que le benzène).

Dans la majorité des cas, les réactions avec les réactifs électrophiles sont orientées, presque exclusivement, en position 3 sur la pyridine.

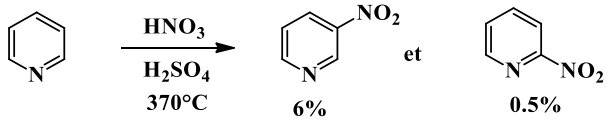
Lorsqu'un groupe électrodonneur est présent en position 3, les substitutions par les réactifs électrophiles sont facilitées et elles sont orientées en position 2. Certaines réactions classiques ne sont pas possibles. Généralement, c'est le cas des réactions d'alkylation ou d'acylation selon Friedel et Crafts, la nitrosation, ou la copulation avec des ions diazoniums.

La réaction de Mannich n'a pas lieu avec la pyridine, sauf si elle est substitute par des groupes électrodonneurs comme OH (la 3-hydroxypyridine conduit à un dérivé substitue en position 2).



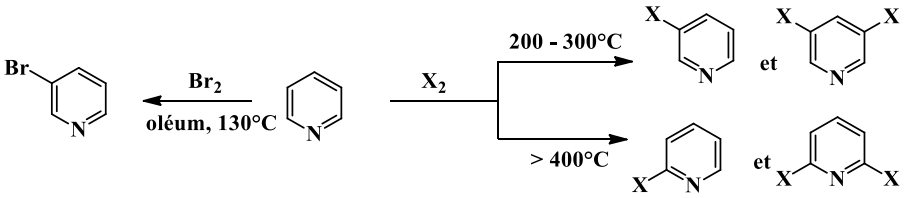
a) Nitration

C'est une réaction très difficile. À 370 °C, l'acide nitrique, en présence d'acide sulfurique concentre, conduit à la 3-nitropyridine (6 %) et à la 2-nitropyridine (0,5 %).



b) Halogénation

Le brome dans l'oleùm réagit sur la pyridine pour donner la 3-bromopyridine avec un rendement supérieur à 80 %. Le brome ou le chlore réagissent entre 200 et 300 °C (100 °C en présence de chlorure d'aluminium) pour donner la 3-bromo ou 3-chloropyridine et la 3,5-dibromo ou 3,5-dichloropyridine. À des températures plus élevées, la substitution a lieu en position 2, puis en positions 2 et 6.



iv. Réactions avec les réactifs nucléophiles

Contrairement aux réactions avec les réactifs électrophiles qui sont difficiles, voire parfois impossibles avec la pyridine/ celles effectuées avec des réactifs nucléophiles sont nombreuses et facilitées par la présence de la liaison azométhine du cycle, a caractèreélectroattracteur, qui oriente l'attaque en position 2, ou 6 puis en position 4 (ou l'inverse dans quelques cas), et très rarement en position 3. Cette attaque est suivie d'une perte d'un ion hydrure qui, le plus souvent, nécessite la présence d'un oxydant jouant le rôle d'accepteur.

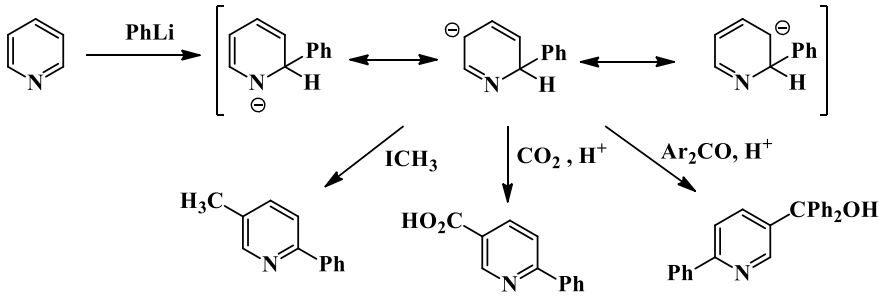


nucléophiles: RLi, AlH_4^-, NH_2^- , HO^- , RS^-, RO^-, amine et NH_3

Si un groupe partant comme le groupe chloro est présent en position 2 ou 4, l'attaque du nucléophile est plutôt orientée vers ces carbones avec retrait de ce groupe, car l'ion hydrure est un très mauvais groupe partant qui nécessite des conditions expérimentales plus vigoureuses pour être retire

a) Alkylation et arylation

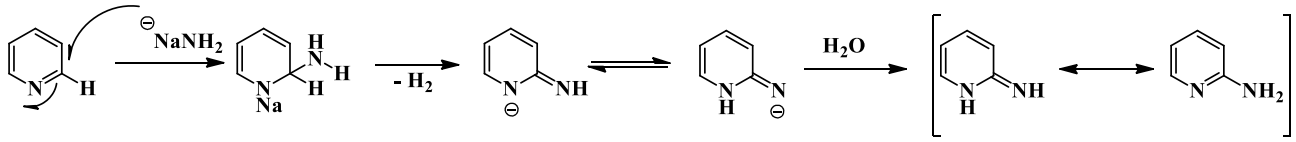
Les pyridines sont plus facilement alkylées par les organolithiens que par les organomagnésiens.



b) Amination

C'est la réaction de *Chichibabine*.

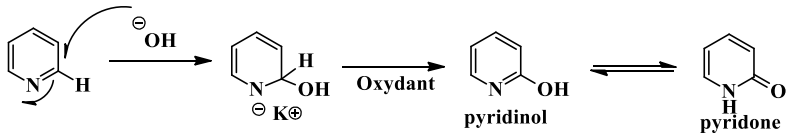
Les groupes OH, SO_3Na, ou $CONH_2$ en position 2 ou 6 de la pyridine peuvent être substitués par le groupe amino.



La réaction de *Chichibabine* n'est pas spécifique de la pyridine, et de nombreux autres hétérocycles azotes aromatiques sont amines par les amidures alcalins (benzimidazole, isoquinoléine, acridines, phénanthridines, et avec des conditions plus dures, les quinoléines, les pyrazines, les pyrimidines, et les thiazoles).

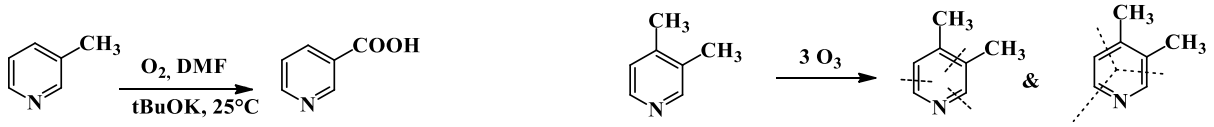
c) Hydroxylation

Les réactions de la potasse ou de la soude avec la pyridine (A) se font dans des conditions plus vigoureuses qu'avec l'amidure de sodium car l'ion HO est un réactif nucléophile plus faible que l'ion amidure (H_2N^-).

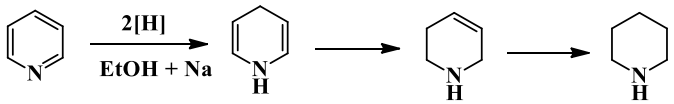


d) Oxydation et réduction

Le solvant le plus utilise pour effectuer des réactions d'oxydation en chimie organique est la pyridine. Cette molécule résiste particulièrement bien aux conditions expérimentales des réactions d'oxydation effectuées avec des réactifs à caractère acide.Si la pyridine est substitute par des groupes alkyles, ce sont eux qui sont d'abord oxydes.



Contrairement au benzène, les pyridines sont très facilement réduites.

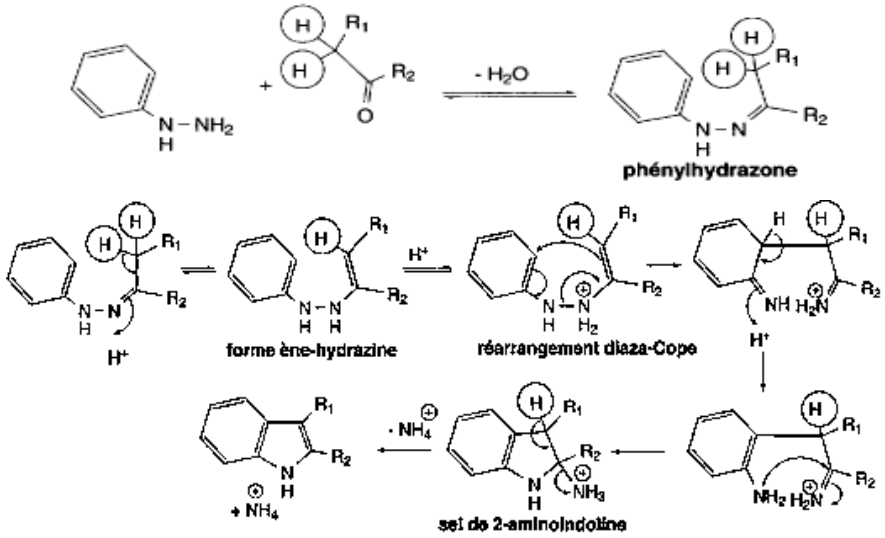


II. INDOLES

II.1 Synthèses spécifiques

i. À partir de phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones

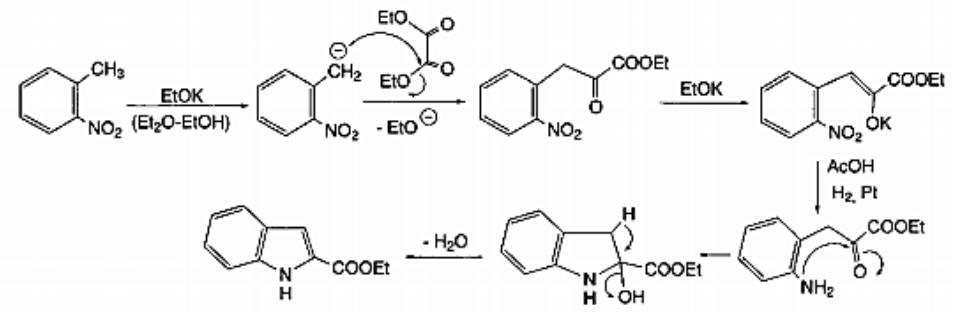
C'est la **réaction de Fischer** découverte en 1883. Les produits de départ sont des phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones possédant groupe méthylènes en position α du carbonyle.



ii. A partir des ortho-(2-oxoalkyl) anilines

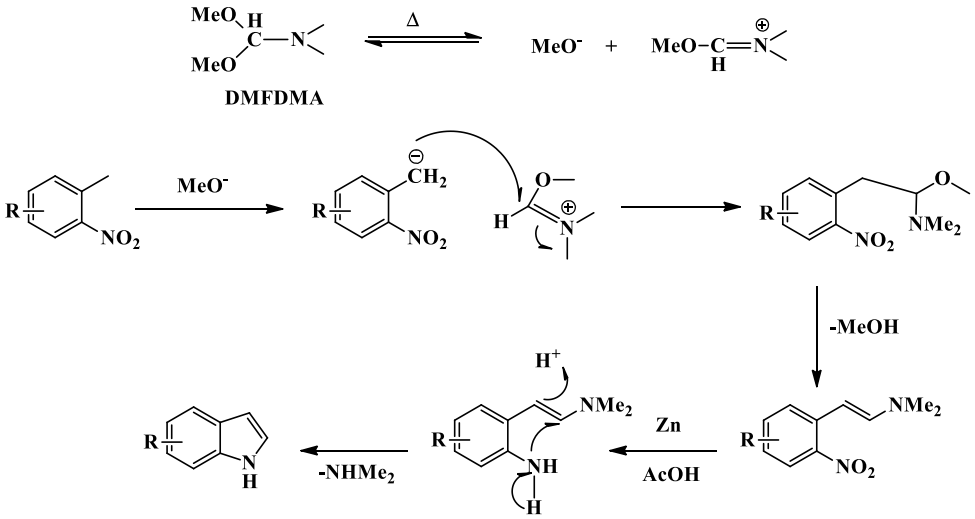
La condensation intramoléculaire des ortho (2-oxoalkyl) anilines conduit à des indoles.

Dans la **synthèse de Reissert,** ortho nitrotoluène réagit avec une molécule d'oxalate d'éthyle, en présence d'éthylate de potassium, ce qui est facilite par le caractère électroattracteur du groupe nitro. Après acidification, ce groupe est réduit en amine. La cyclisation en indole est spontanée.



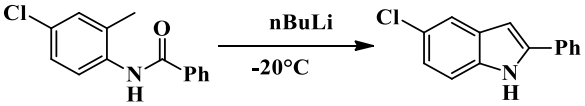
iii. Synthèse de LEIMGRUBER-BATCHO

Cette synthèse représente une variante importante de la synthèse de Reissert. Un ester dérive de l'orthonitrotoluène est chauffe en présence de diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA), ce qui conduit à une ènamine.



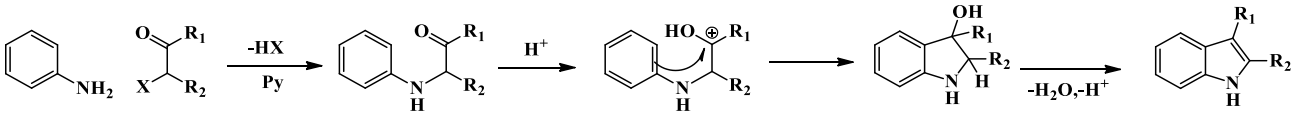
iv. À partir d'ortho-alkylanilides

Les ortho-alkylanilides produisent les indoles selon une condensation intramoléculaire. La réaction est effectuée en présence d'hydrure de sodium, l'amidure de sodium ou d'éthylate de potassium à 250 °C. C'est la **synthèse de Madelung.**



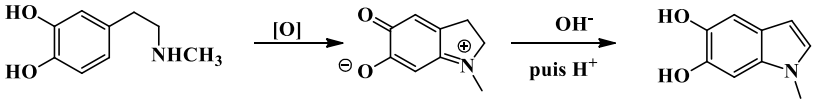
v. À partir de composés α-arylaminocarbonylés

En milieu acide fort, les α-arylaminocétones (obtenues par action d'une α-halocétone sur l'aniline ou ses dérives) sont cyclisées en indoles.



vi. À partir d'une para-quinone et d'une ènamine

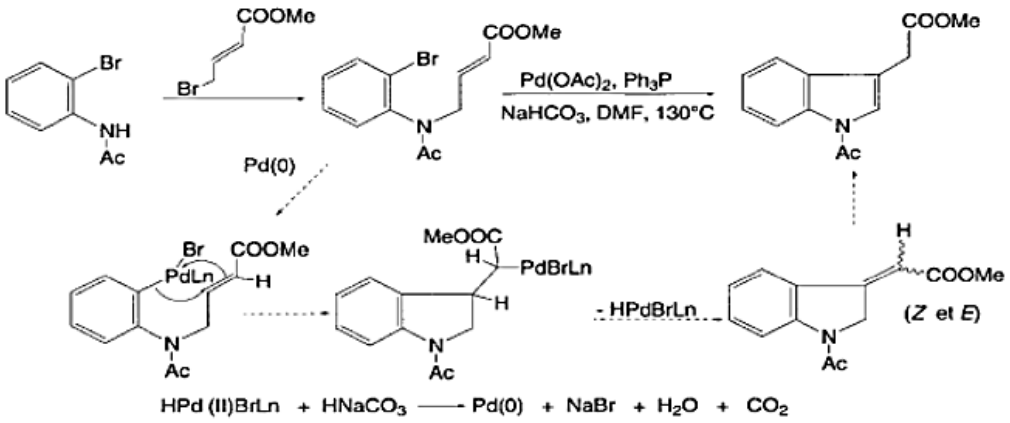
C'est la **réaction de Nenitzescu** qui permet l'accès à des 5-hydroxyindoles, syntones très importants pour la préparation de composés d'origine naturelle.



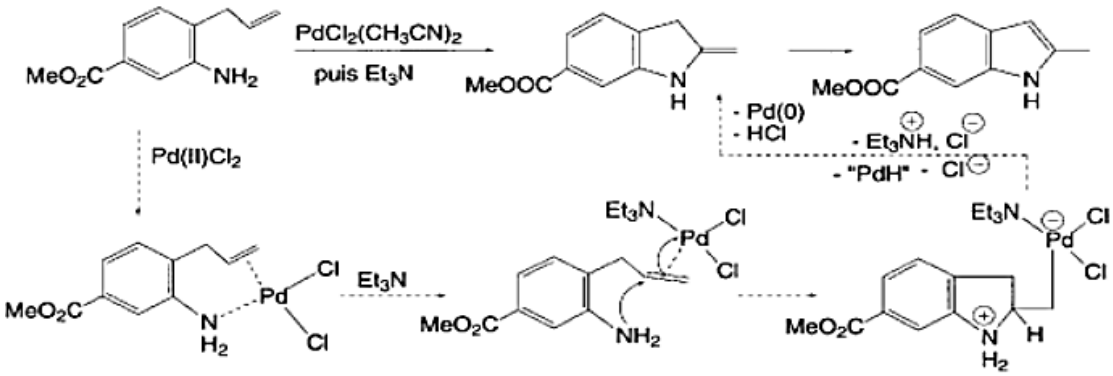
vii. Par des réactions catalysées par le palladium

Trois méthodes majeures utilisent le palladium comme catalyseur. Il s'agit des méthodes de **Mori et Ban, de Hegedus,** et de **Larock.**

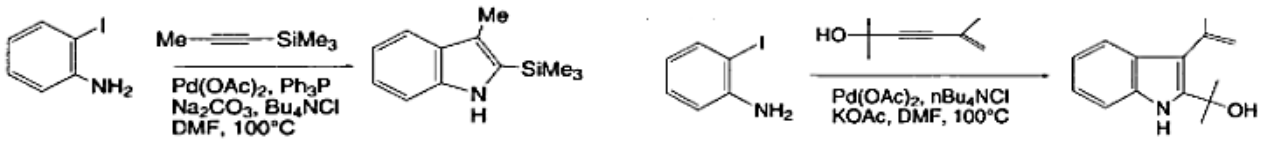
Méthodes de **Mori et Ban**



Méthodes de **de Hegedus**



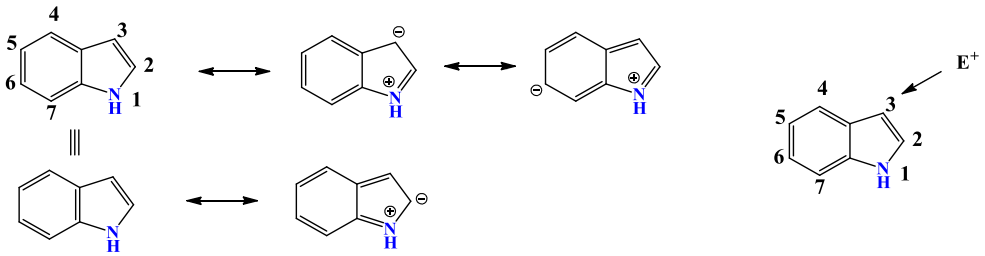
Méthodes de **Larock**



II.2 Propriétés chimiques

i. Caractère aromatique

L'indole, est un composé à caractère aromatique dont les formes limites de son :

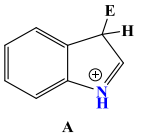


L'indole peut aussi être considère comme un benzène sur lequel un groupe ènamine aurait été branche. Les réactions des réactifs électrophiles sur ce groupe sont toujours dirigées vers la position p par rapport à l'azote, ce qui correspond à la position 3 de l'indole. L'indole est moins réactif que le pyrrole par rapport aux réactifs électrophiles.

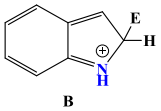
ii. Actions des réactifs électrophiles

L'indole se comportera donc dans ses réactions comme un pyrrole sur lequel on aurait simplement accole un benzène. La position 3 possède la densité électronique la plus élevée et sera donc plus facilement attaquée par les réactifs électrophiles que la position 2.

Les attaques des réactifs électrophiles se font préférentiellement en position 3 car elles conduisent à un ion iminium (A), de plus basse énergie que celui forme par attaque en position 2 (B) de structure « orthoquinonique »).



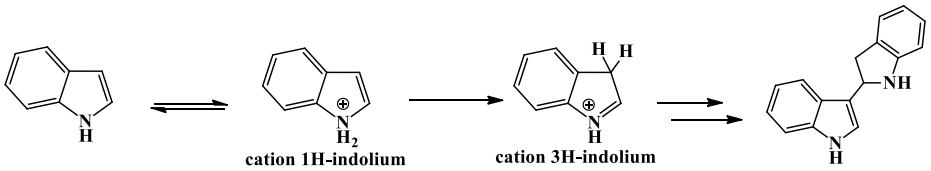
A



B

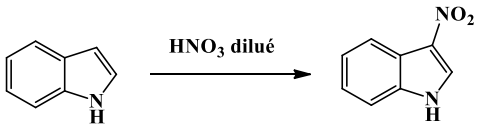
iii. Protonation et deuteriation

L'indole est une base faible dont le pKa, proche de celui du pyrrole, est - 3,5 (3-méthylindole, pKa = - 4,6 et 2-méthylindole, pKa =- 0,3). En présence*d'acide minéral fort*, il se forme d'abord un cation 1H-indolium peu stable qui se transforme très rapidement en cation 3H-indolium, très stable, mais qui conduit à un dimère par réaction avec un second indole puis, par de nouvelles réactions, a des oligomères.



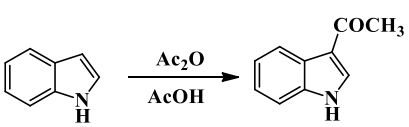
iv. Nitration

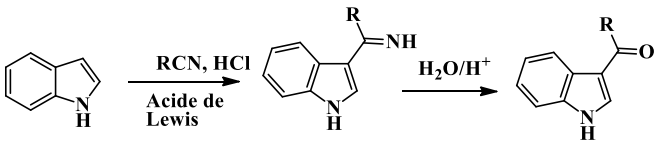
Dans l'acide nitrique dilue, la nitration est orientée en position 3.



v. Acylation et alkylation

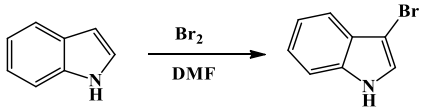
Les dérivés acyles de l'indole sont souvent préparés à partir des organolithiens ou organomagnésiens, La réaction de Vilsmeyer-Haack permet aussi d'acyler l'indole en position 3.





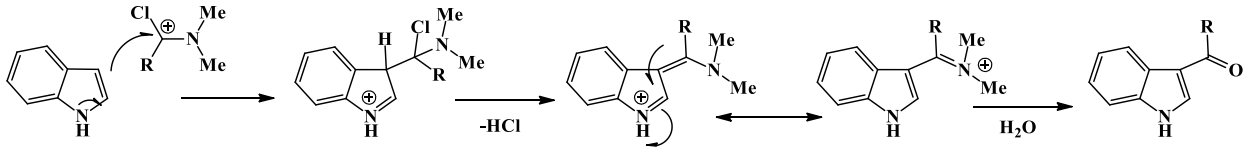
vi. Halogénation

D'une manière générale, l'halogénation fournit les dérivés halogénés de l'indole en position 3, avec un peu d'isomères en position 2.



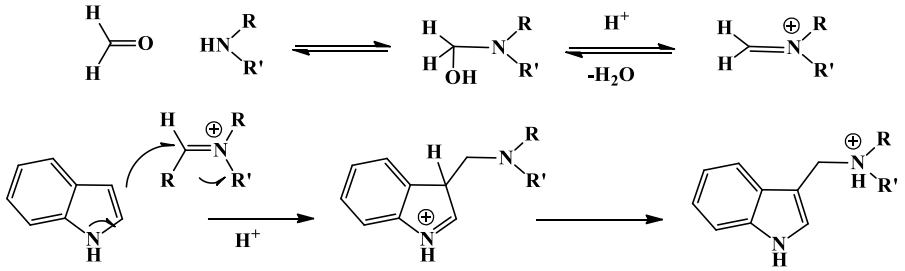
vii. Formylation

L'utilisation de N, N-dimethylamide à la place du diméthylformamide permet une acylation en position 3 de l'indole.



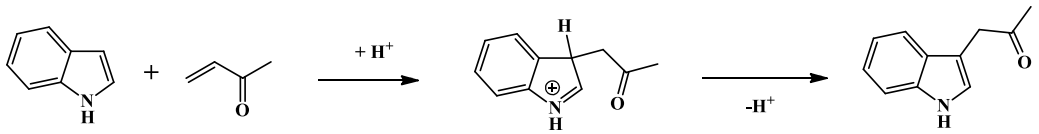
viii. Réaction de Mannich

La réaction de Mannich est possible. L'indole réagit avec les ions iminium formes par l'action du formaldéhyde sur les amines primaires ou secondaires, en milieu acide, en donnant directement des dérivés 3-aminomethyles de l'indole.



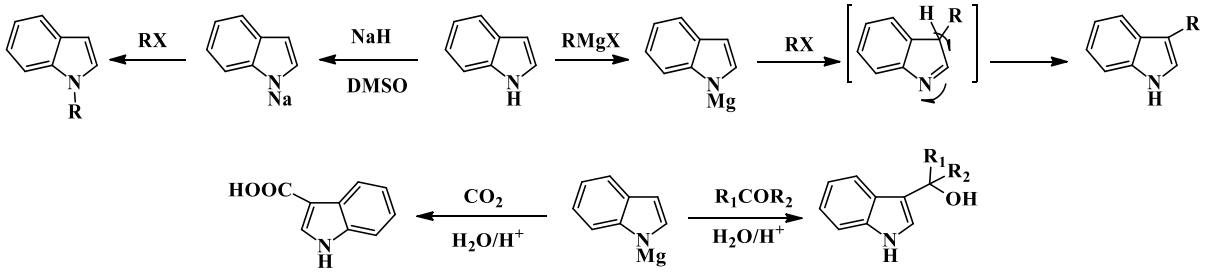
ix. Réaction d'addition de Michael

Les réactions avec les composes nitres ou carbonyles a, (3-insaturés nécessitent la présence d'acide, pour êtreréalisées. Elles ont donc beaucoup de ressemblances avec les réactions classiques des cétones ou aldéhydes en milieu acide



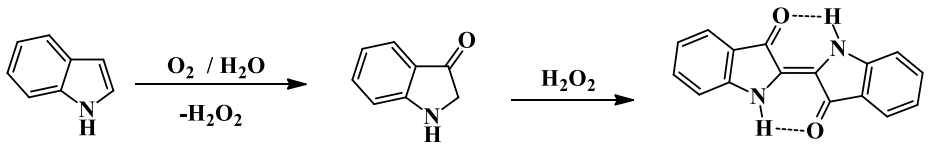
x. Réaction avec les réactifs nucléophiles

Souvent, les dérivés acyles en position 3 sont préparés a partir des dérivés organomagnésiens de l'indole, Les organomagnésiens réagissent avec les cétones et aldéhydes pour former des alcools secondaires ou tertiaires.

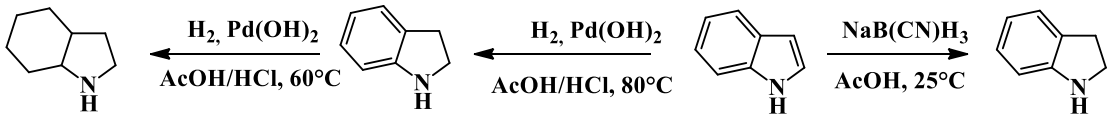


xi. Oxydation et réduction

L'indole est facilement auto-oxyde par l'oxygène. II se forme d'abord un intermédiaire qui, par addition d'une molécule d'eau et élimination d'une molécule d'eau oxygénée, produit l'indoxyle. Ce dernier se dimérise en présence d'oxygène par un couplage radicalaire.



Il est possible d'orienter la réduction vers le cycle benzénique ou vers le cycle pyrrolique.



III. BENZOFURANES ET BENZOTHIOPHENES

III.1 Synthèses spécifiques

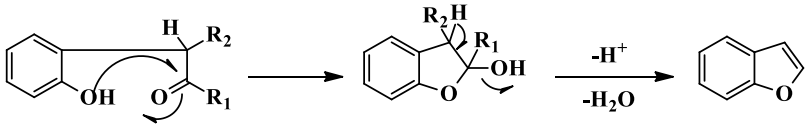
i. Par cyclodéshydrogénation de phénoxyalcanes ou de 2-alkylphénols

Par chauffage, certains phénoxyalcanes et 2-alkylphénols se cyclisent en benzofuranes par cyclodéshydrogénation. Ces réactions peuvent donner lieu à des réarrangements et les rendements sont rarement bons.



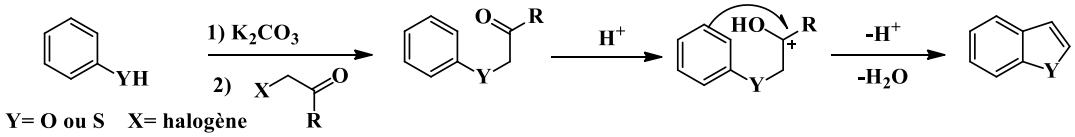
ii. À partir de 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes, cétones ou acides

Les 2-(ortho-hydroxyaryl)-acétaldéhydes cétones ou acides sont facilement cyclises en dérivés du benzofurane.

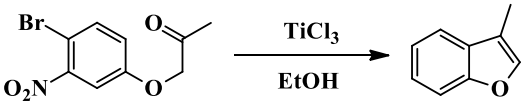


iii. À partir de 2-arylthio ou 2-aryloxyaldéhydes, cétones, acides et chlorures d'acides

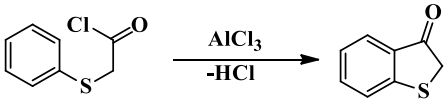
Les 2-arylthio ou 2-aryloxyaldehydes, cétones ou acides, en présence d'agents déshydratants (acide sulfurique, chlorure de zinc, oxychlorure de phosphore ou acide polyphosphorique), se cyclisent suite à une attaque électrophile intramoléculaire du cycle benzénique



Certaines de ces réactions ont été effectuées en présence de chlorure de titane, dans l'alcool.

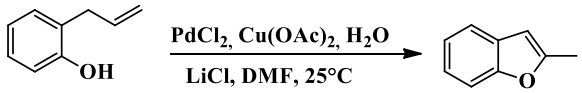


Les chlorures de 2-arylthioacides se cyclisent en présence de trichlorure d'aluminium, selon la réaction de Friedel et Crafts.

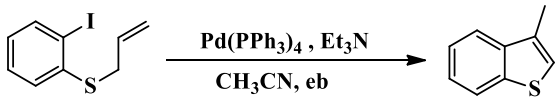


iv. Par des réactions catalysées par le palladium

L'orthoallylphénol peut être cyclisé en benzofurane par une réaction de couplage oxydatif catalysée par le palladium.



Le 2-iodo-thiopropèn-2-ylbenzène est cyclisé en 3-méthylbenzothiophène par une réaction de Heck qui rappelle la réaction de *Mori* et *Ban* de synthèse des indoles

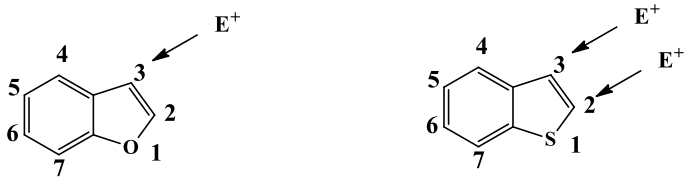


IIII.1 Propriétés chimiques

i. Caractère aromatique

Le benzofurane se comporte comme un éther vinylique accole à un benzène, avec une orientation des attaques des réactifs électrophiles en position 2, contrairement à l'indole. Des réactions d'addition-élimination sont fréquentes sur la double liaison 2,3-furanique.

Le benzothiophène est le plus complexe des trois hétérocycles dans la mesure où ses réactions avec les réactifs électrophiles sont très rarement régiosélectives et conduisent à l'obtention de mélanges de dérivés substitues en positions 2 et 3 avec une prédominance pour la position 3.

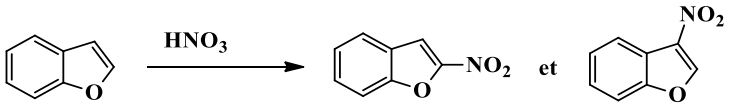


ii. Actions des réactifs électrophiles

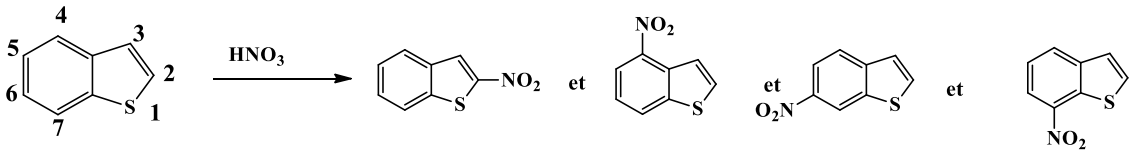
Le benzofurane est plus réactif que le benzothiophènes et, lui-même, moins réactif que le thiophène. On peut comparer la réactivité de la double liaison furanique à celle d'un éther vinylique.

Nitration

Le benzofurane est nitre par l'acide nitrique, dans l'acide acetique, en position 1, mais il est accompagné de composés secondaires dont le dérivé 3-nitro.



Le benzothiophène est nitre par l'acide nitrique en position 3 (50 %), mais à cote, sont présents les isomeres 2-, 4-, 6-, et 7-nitrobenzothiophenes



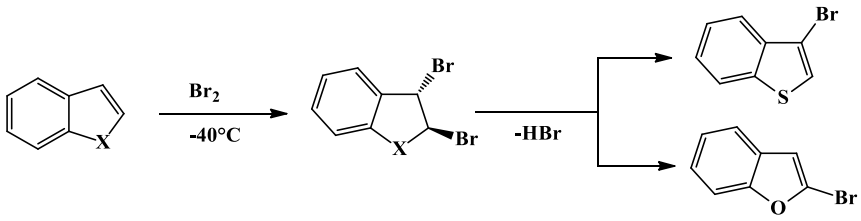
iii. Acylation et alkylation

Le cycle furanique du benzofurane est peu stable en milieu acide. La réaction de Friedel et Crafts conduit dans la plupart des cas à des résines. Toutefois, l'acylation en position 3, par les chlorures d'acides, en présence de chlorure ferrique (ou d'étain (IV)) est possible.



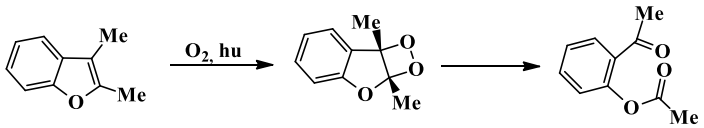
iv. Halogénation

Les deux hétérocycles réagissent, a - 40 °C, avec le brome dans le chloroforme pour donner des dérivés trans-2.3-dibromo-2.3-dihydrobenzofurane, ou dihydrobenzothiophène

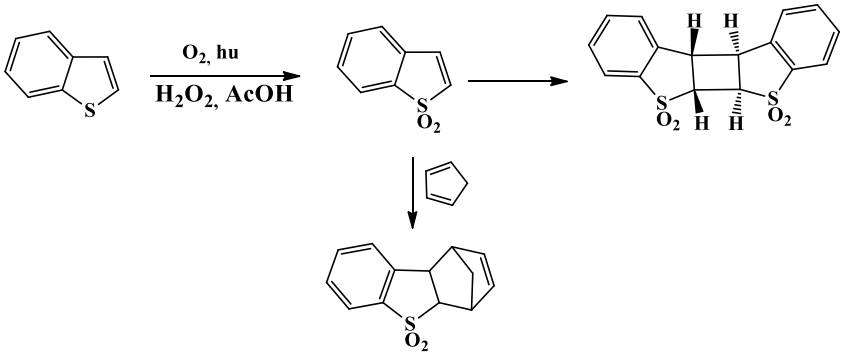


v. Oxydation et réduction

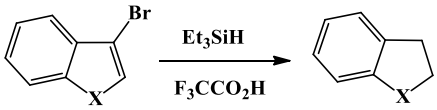
La photooxydation du 2,3-diméthylbenzofurane, a - 78 °C, produit un dioxétane qui, par isomerisation, se transforme en 2-acétoxyacétophénone



L'oxydation du benzothiophène, par les peroxyacides, fournit un 1,1 -dioxyde qui est facilement photodimérise, ou effectue des cycloadditions comme un diènophiles.



Le triéthylsilane dans l'acide trifluoroacétique réduit les deux hétérocycles en dérivés 2,3-dihydro



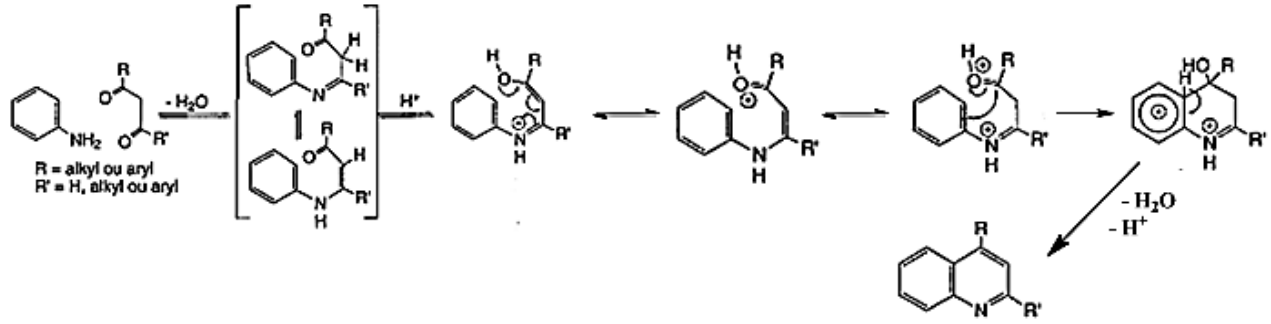
Chapitre VI : Quinoléines, les isoquinoléines, les acridines et les phénanthridines

I. QUINOLEINES

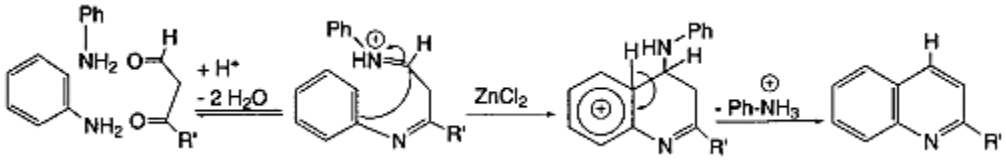
En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de la Quinoléines, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules, les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

i. À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés

Les p-dicétones ou les aldéhydes p-cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage a 100 °C, pour former des p-aminoènones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines (A). La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorisent cette réaction. C'est la synthèse de *Combes*

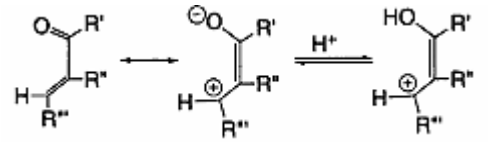


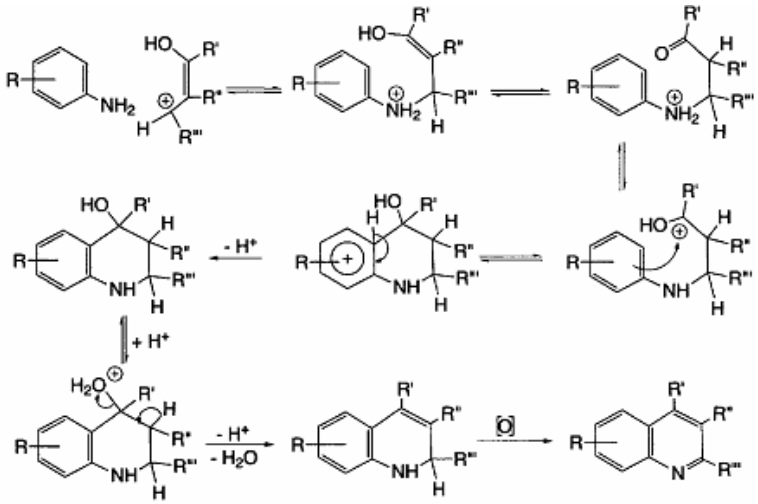
Pour les aldéhydes p-cétoniques, il est préférable d'effectuer la réaction avec un chlorhydrate d'amine et le chlorure de zinc comme catalyseur. Dans ce cas, le mécanisme est un peu diffèrent.



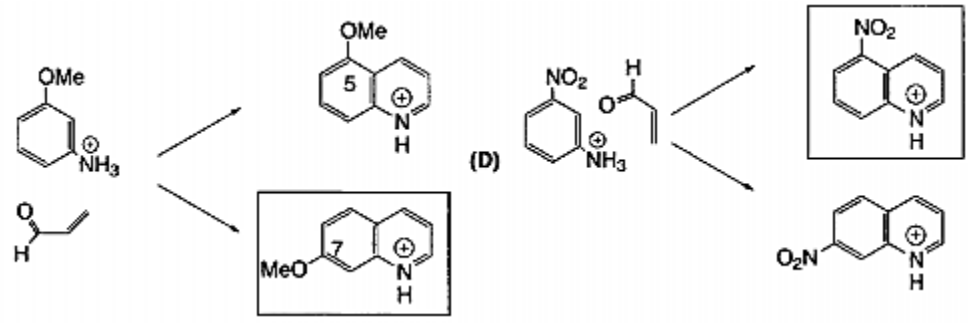
ii. À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire (et pour quelques cas, des derives de la diphénylamine) et des aldéhyde ou cétones α,β -insaturés : la synthèse de *Skraup*



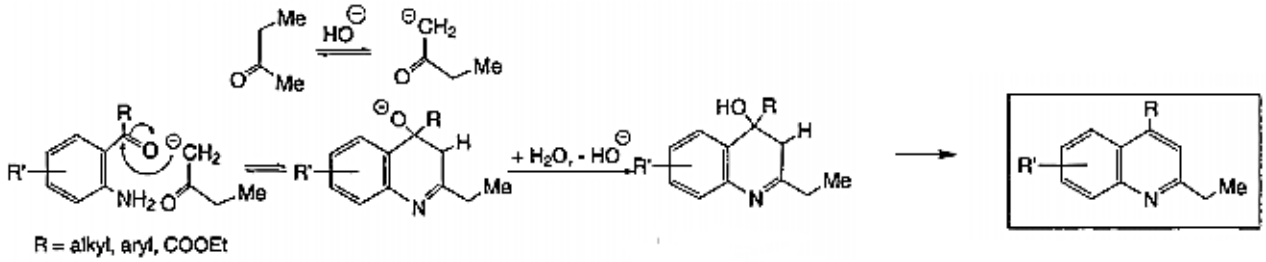


Celle de *Doebner et von Miller* diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée in situ, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α,β -insaturés (autres que l'acroléine) pour la seconde.



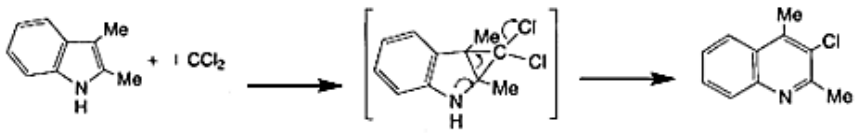
iii. A partir d'o-acylanilines et de composes monocarbonyles ayant un groupe metkylene en α du groupe carbonyle

En présence de potasse ou d'acide sulfurique, les o-acylanilines réagissent avec les composés monocarbonylés possédant un groupe méthylène en a du groupe carbonyle, pour donner des quinoléines.

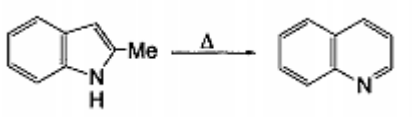


iv. Par transformation d'autres hétérocycles :

II existe de nombreux exemples de transformations d'hétérocycles en quinoléine. La réaction du dichlorocarbène sur l'indole qui conduit à la 3-chloroquinoléine.



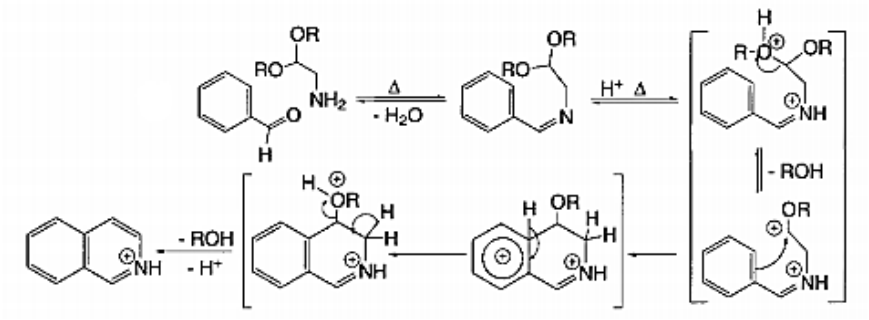
Le chauffage du 2-methylindole conduit à la quinoléine



II. ISOQUINOLEINES

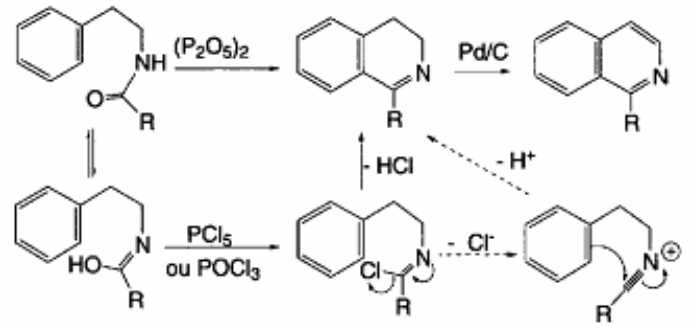
i. À partir de dérivés du benzaldéhyde et d'aminoacétals (2,2-dialkyloxyethylamines)

La synthèse de *Pomeranz-Fritsch* s'effectue en deux étapes comme le montre le schéma :



ii. A partir d'amides derives de 2-arylethylamines

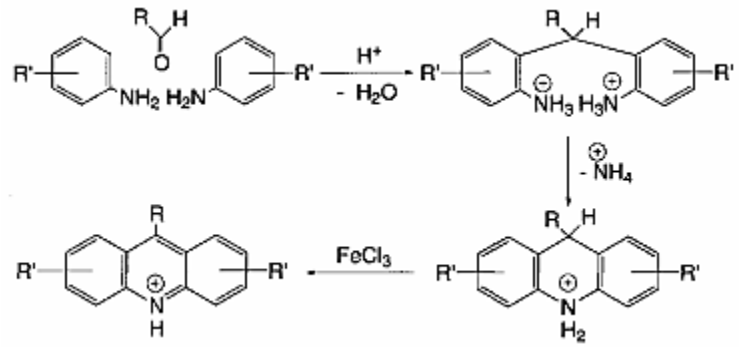
C'est la synthèse de *Bischler-Napieralski*. Les 2-arylethylamides aliphatiques ou aromatiques sont facilement préparés par actions de chlorures ou d'anhydrides d'acides sur les 2-arylethylamines. Ces composés sont cyclises par déshydratation intramoléculaire sous l'action de l'anhydride phosphorique, ou en présence de chlorure de zinc à haute température.



III. ACRIDINES

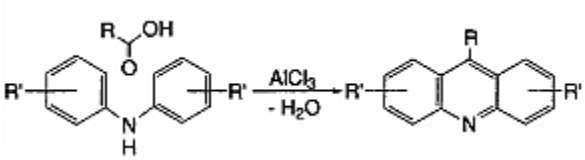
i. À partir d'arylamine et d'aldéhyde

Deux molécules d'arylamine se condensent avec une molécule d'aldéhyde, en présence d'un acide fort.



ii. À partir de diarylamine et d'acide carboxylique

En présence d'acide de Lewis ($AICI_3$/ ZnCI2), les diarylamines réagissent avec les acides carboxyliques pour former des dérivés d'acridines substitutes en position 9, selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique.



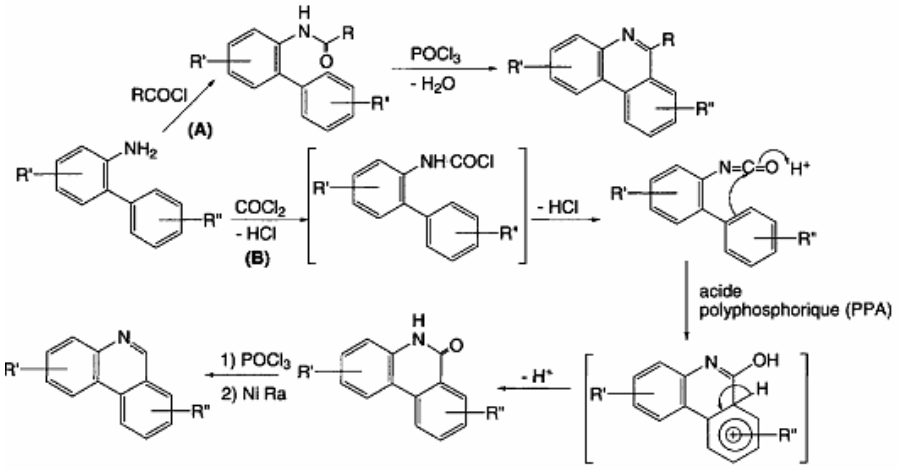
IV. PHENANTHRIDINES

i. À partir de 2-aminobiphenylène

Les aminobiphenylènes permettent, par 2 voies distinctes, l'accès aux phénanthridines.

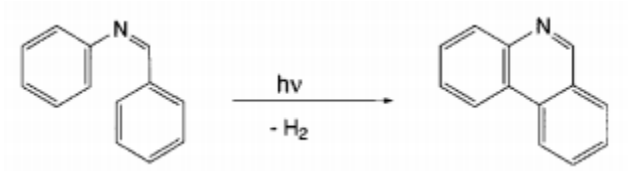
La premiere voie consiste à les N-acyler par les chlorures d'acides en 2-acylaminobiphenylenes, puis a les cyclodeshydrater par un reactif, comme I'oxychlorure de phosphore.

La seconde voie (B) debute par le passage de la fonction amino a la fonction isocyanate au moyen du phosgene via un chlorure de carbamoyle, puis a cycliser le produit obtenu par l'acide polyphosphorique (PPA) en phenanthridone.



ii. A partir de N-phenyliminobenzaldehyde (base de Schiff)

L'imine formée à partir d'aniline et de benzaldéhyde est cyclisée en phénanthridine par photolyse.



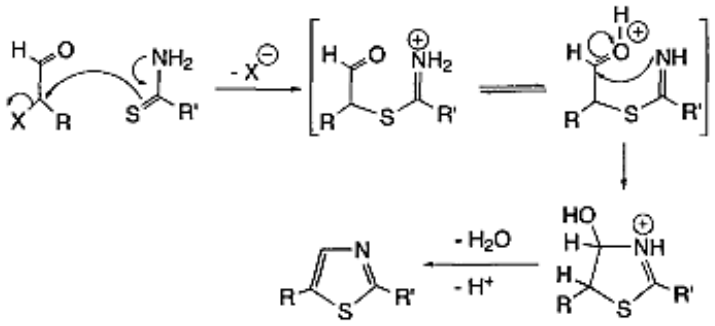
Chapitre VII : 1,3- Azoles et benzimidazoles

I. 1,3-AZOLES

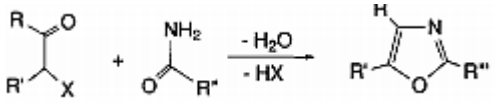
I.1 Méthodes Synthèses communes aux 1,3-azoles

A partir *d'un composé α-halo ou α-diazocarbonylé et d'un composé portant le groupe « -NH-C(= X)- » avec X = N, O ou S*

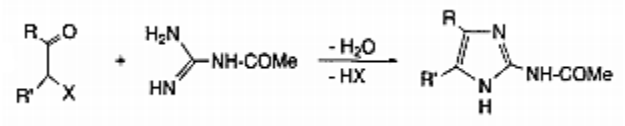
Cette méthode est particulièrement importante pour la synthèse des 1,3-thiazoles et de leurs dérivés (synthèse de Hantzsch), mais elle trouve aussi des applications dans celles des autres 1,3-diazoles.



La synthèse des 1,3-oxazoIes de Bliimlein-Levy est l'equivalente de celle de Hantzsch pour les thiazoles. Le thioamide est alors remplacé par un amide.



Des 2-aminoimidazoles peuvent être préparés par action de dérivés de guanidine sur des cétones α-halogénées.

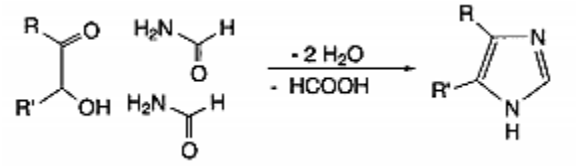


I.2 Méthodes spécifiques à chaque hétérocycle

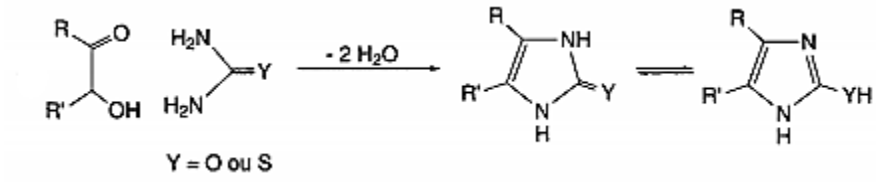
i. Imidazoles

a) À partir d'a-hydroxycetones

Les a-hydroxyceétones réagissent avec le formamide (synthèse de Bredereck).

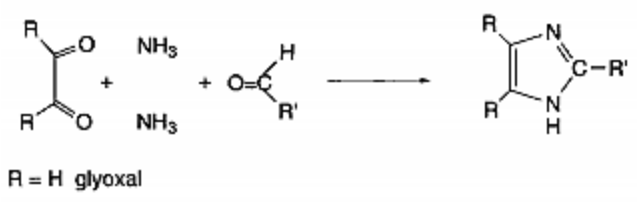


La guanidine ou ses dérivés, pour former respectivement des imidazoles non substitues en position 2, ou substitues par un groupe amino. Cette réaction effectuée avec l'urée ou la thiourée conduit à l'imidazol-2(3H)-one ou rimidazole-2(3H)-thione, en équilibre avec les formes tautomères correspondantes imidazol-2-ol et imidazole-2-thiol.



b) A partir d'α-dicetones

La cyclocondensation des α-dicétones avec l'ammoniac et un aldéhyde fournit des imidazoles. L'utilisation du glyoxal, de l'ammoniac et du formaldéhyde conduit à l'imidazole. C'est la première synthèse historique de cet hétérocycle.

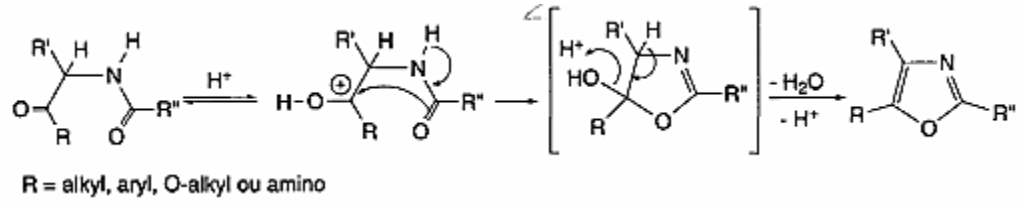


ii. 1,3-oxazoles

a) À partir de compose α-acylaminocarbonylés

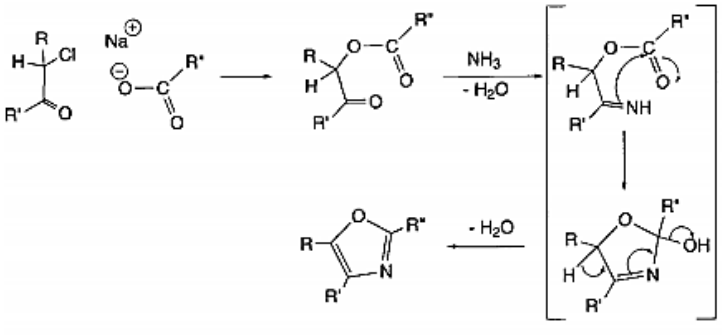
En milieu acide (acide sulfurique ou polyphosphorique), les α-acylaminocetones, esters ou amides sont cyclises par déshydratation intramoléculaire (synthèse de Robinson-Gabriel).

La protonation de la cétone entraine la cyclisation de la molécule en dérivé d'oxazoline qui, par élimination d'une molécule d'eau, conduit à un 1,3-oxazole. C'est la synthèse équivalente à celle des furanes, par déshydratation des 1,4-dicetones.



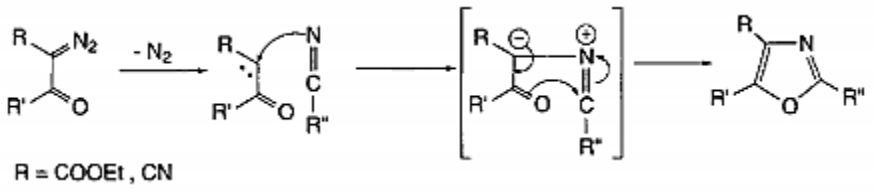
b) A partir d'a-acyloxycetones et d'ammoniac

Les α-acyloxycétones résultent de l'addition de cétones α-halogénées à un sel d'acide aliphatique. Mises en présence d'ammoniac, les imines qui en résultent se cyclisent par attaque nucléophile du groupe carbonyle. L'élimination d'une molécule d'eau conduit aux 1,3-oxazoles.



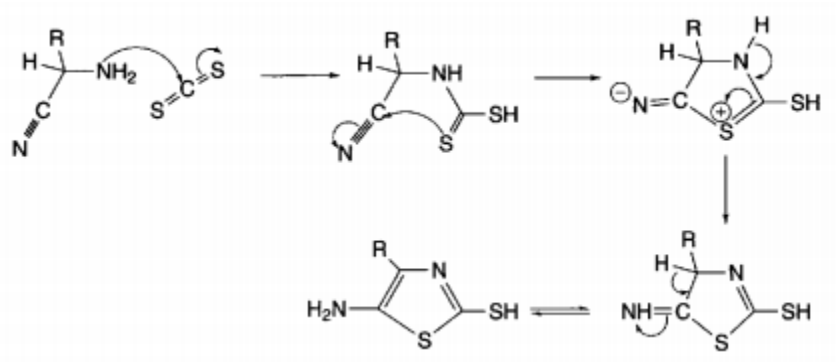
c) À partir de composés a-diazocarbonylés et de nitrites

Les ot-diazocetones ou esters libèrent un carbènes ou un carbenoîde par perte d'une molécule d'azote, si la reaction a lieu en presence d'un catalyseur metallique. Ce carbene reagit avec les nitriles pour former des 1,3-oxazoles.



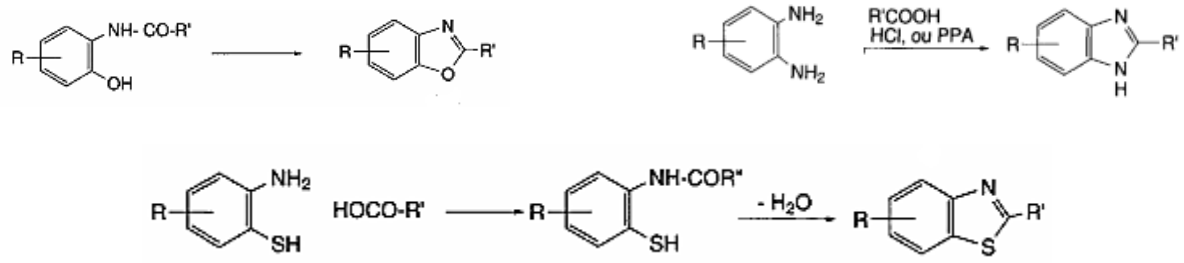
iii. 1,3-thiazoles

La plupart des synthèses de 1,3-thiazoles se font à partir de composés α-halogenocarbonylés, toutefois, quelques méthodes utilisables pour les oxathiazoles sont applicables aux thiazoles. Une synthèse plus spécifique est décrite ci-dessous (synthèse de Cook-Heilbronn).



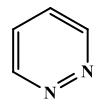
II. BENZIMIDAZOLES, BENZOXAZOLES, BENZOTHIAZOLES

Les réactions faisant intervenir l'o-phenylenediamine, l'o-aminophenol ou l'o-aminohiophenol avec des composes susceptibles d'apporter le C-2 manquant de l'hétérocycle sont les méthodes les plus utilisées pour accéder aux imidazoles, benzoxazoles et benzothiazole

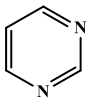


Chapitre VIII : Diazines et benzodiazines

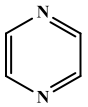
Les diazines - pyridazine, pyrimidine et pyrazine - présentent de nombreuses similitudes avec les pyridines en ce qui concerne leurs réactivités, mais à un degré exagéré. En particulier, la présence de deux azotes (sous forme d'imines) entraîne une augmentation de la déficience en électrons en carbone et donc une sensibilité accrue par rapport à l'addition nucléophile mais une résistance accrue par rapport à l'attaque électrophile.



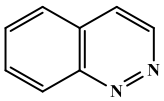
pyridazine



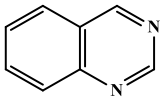
pyrimidine



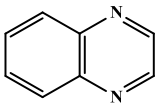
pyrazine



cinnoline



quinazoline

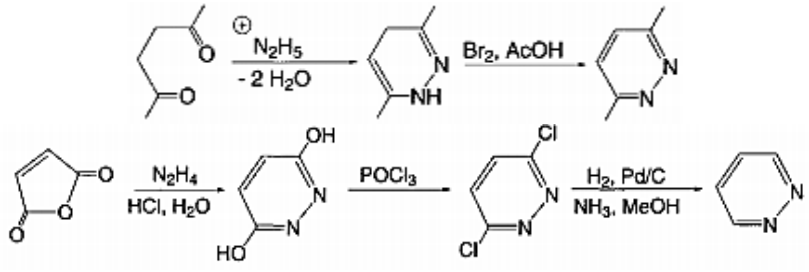


quinoxaline

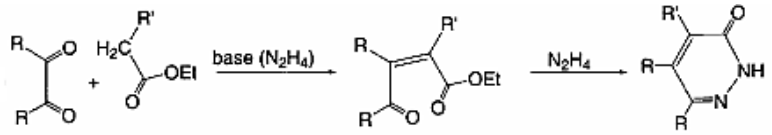
I. LES PYRIDAZINES

i. À partir de 1,2-dicétones, d'esters ayant un groupe méthylène en α, et d'hydrazine

Les pyridazines sont le plus souvent préparées par condensation de composés 1,4-dicarbonyle avec de l'hydrazine. Lorsqu'un composant 1,4-dicarbonyle saturé est utilisé, il doit y avoir une étape d'oxydation finale pour provoquer l'aromatisation. Une option préférée est l'utilisation d'un composant dicarbonylé ayant déjà une double liaison carbone-carbone située entre les groupes carbonyle, cela conduit directement à une pyridazine entièrement aromatique.

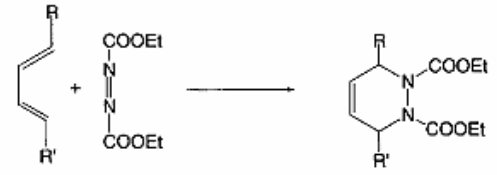


C'est la synthèse de *Schmidt-Druey*. Les 1,2-dicetones se condensent avec les esters ayant un méthylène en α de la fonction, en milieu basique, avant de réagir avec l'hydrazine pour se cycliser en pyridazin-3(2H)-ones.



ii. A partir de 1,3-dienes et d'azodicarboxylates

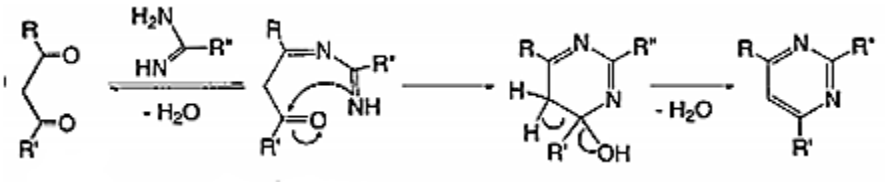
La réaction de Diels-Alder entre un 1,3-diène et un azodicarboxylate (cycloaddition 4 + 2) conduit à une tétrahydropyridazine.



II. PYRIMIDINES

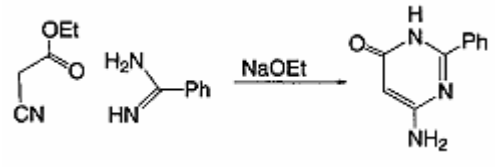
i. À partir de composés 1,3-dicarbonylés

Selon la méthode de *Pinner*, les pyrimidines peuvent être préparées par condensation de 1,3-dicétones avec diverses amadines et, le plus souvent, en milieu basique, en présence d'un alcoolate.



ii. À partir d'esters cyanacetiques, de β-aldehydonitriles ou de derives de malononitriles

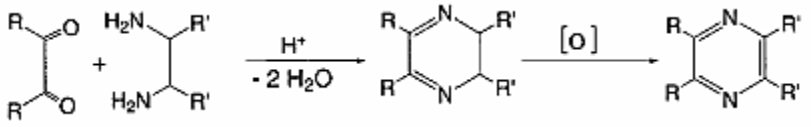
Le cyanacétate d'éthyle se condense avec la benzamidine en présence d'éthylate de sodium pour former la 6-amino-2-phenylpyrimidin-4(3H)-one.



III. PYRAZINES

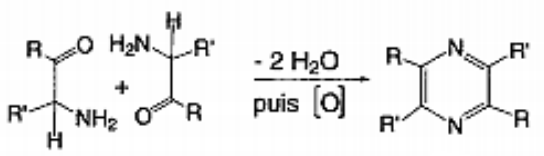
i. À partir de composés 1,2-dicarbonyles et d'ethylenediamine ou de ses dérives

La cyclocondensation de composés 1,2-dicarbonyles avec l'éthylènediamine ou ses dérivés conduit à des dihydropyrazines. Le passage aux pyrazines par cette méthode nécessite l'oxydation soit par le bioxyde de manganèse dans la potasse, soit par l'oxyde cuivrique ou le chromite de cuivre à haute température.



ii. À partir de deux molécules de composés α-aminocarbonylés

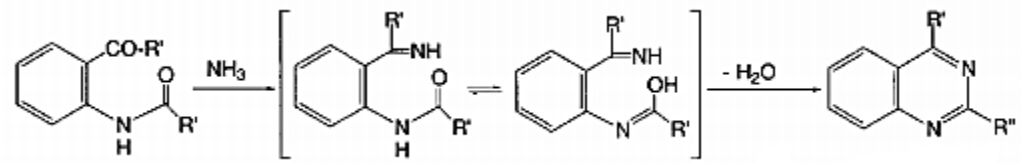
Les α-aminoaldéhydes ou cétones sont des composes instables, sauf sous formes de sels. Ils sont donc préparés in situ à partir de composés α-azido ou α-oximinocarbonylés par réduction catalytique ou par l'action de l'acétate d'ammonium sur les composés α-hydroxycarbonylés. Le chauffage de ces composés α-aminocarbonylés conduit à la formation de 3,6- dihydropyrazines qui sont aromatisées par oxydation douce (par l'air) en pyrazines.



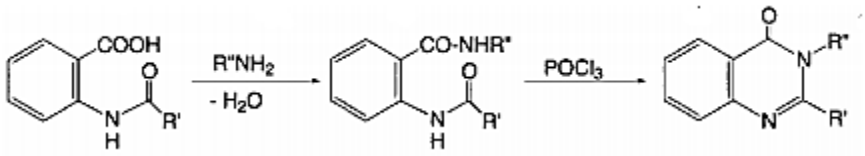
IV. BENZODIAZINES

IV.1 Quinazolines

Les deux synthèses les plus classiques pour préparer les quinazolines sont la synthèse de *Bischler* qui consiste à faire réagir l'ammoniac sur des o-acylaminobenzaldehydes ou acétophenones.

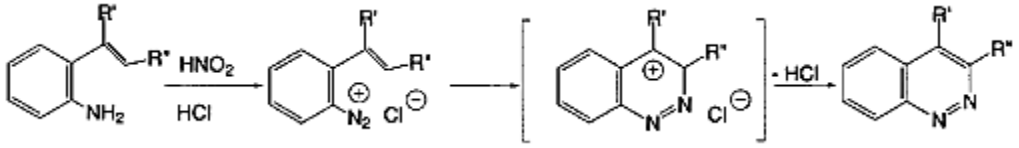


La synthèse de *Niementowski* qui utilise des acides N-acylanthraniliques et des amines primaires. Dans cette synthèse, il se forme d'abord un diamide qui, mis en présence d'oxychlorure de phosphore, est cyclise en quinazolinone ou 4-hydroxyquinazoline si R" = H.



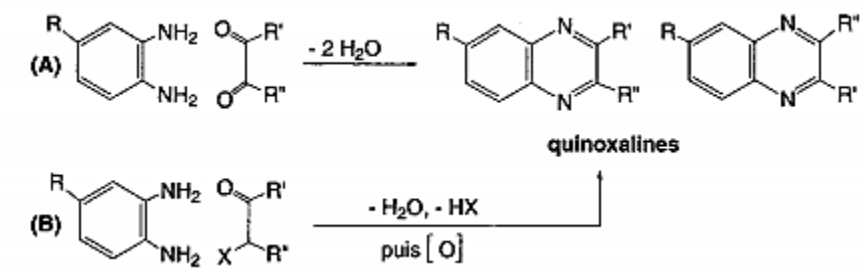
IV.2 Cinnolines

Les cinnolines sont préparées à partir d'o-aminostyrènes. Sous l'action de l'acide nitreux, un sel de diazonium est forme. Celui-ci s'additionne sur la liaison éthylénique pour former un ion carbonium, qui, par élimination d'un proton, fournit la cinnoline. C'est la synthèse de *Widman-Stoermer*.



IV.3 Quinoxalines

Les quinoxalines sont souvent le résultat de l'action d'o-diaminobenzène ou de ses derives sur des 1,2-dicétones (A) ou des cétones α-halogénées (B). La présence d'un substituant sur le cycle aromatique peut conduire à des isomères.



Références bibliographiques

1. Chimie des hétérocycles aromatiques – David T. davies
2. Chimie organique (Hétéroélements, stratégie de synthèse et chimie organométallique)
3. Cours master et Doctorat de chimie- Nicolas Rabasso
4. Chimie Organique hétérocycliques – René Milcent
5. Heterocyclic Chemistry at a Glance Second Edition JOHN A. JOULE The School of Chemistry, The University of Manchester, UK.
6. Heterocyclic Chemistry, 5th edition, Joule, J. A. and Mills, K., Wiley, **2010**; ISBN 978-1-405-19365-8 (cloth); 978-1-405-13300-5.
7. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 3rd edition, **2010**, Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A., and Zhdankin, V. V., Elsevier.
8. 7 The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Series Eds. Weissberger, A., Wipf, P., and Taylor, E. C., Volumes. 1–64, Wiley-Interscience, 1950–2005.
9. Heterocycles in Life and Society. An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications, 2nd edition, Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., and Katritzky, A. R., Wiley **2011**.
10. Advances in Heterocyclic Chemistry, 1963–2012 Volumes 1–105