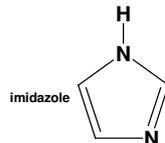
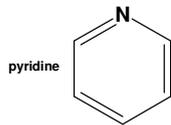
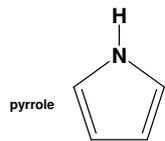


HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

1-1- Basicité et Nucléophile

1-2- Acidité et électrophilie

1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

2-1- due à la présence de doublets libres

2-2- due à la présence de N-H

2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles

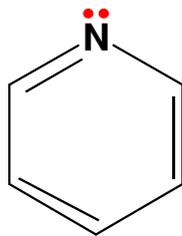
2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles

2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

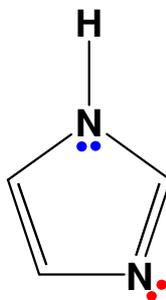
3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

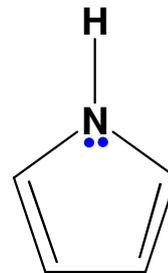
➤ **basicité** → disponibilité éventuelle d'un doublet libre



pKa=5,2



pKa=7



pKa=-3,8

Doublets libres impliqués dans l'aromaticité

Doublets libres non impliqués dans l'aromaticité

➤ **nucléophilie** → 2 niveaux

→ soit en relation avec la disponibilité d'un doublet

→ soit en relation avec le caractère aromatique

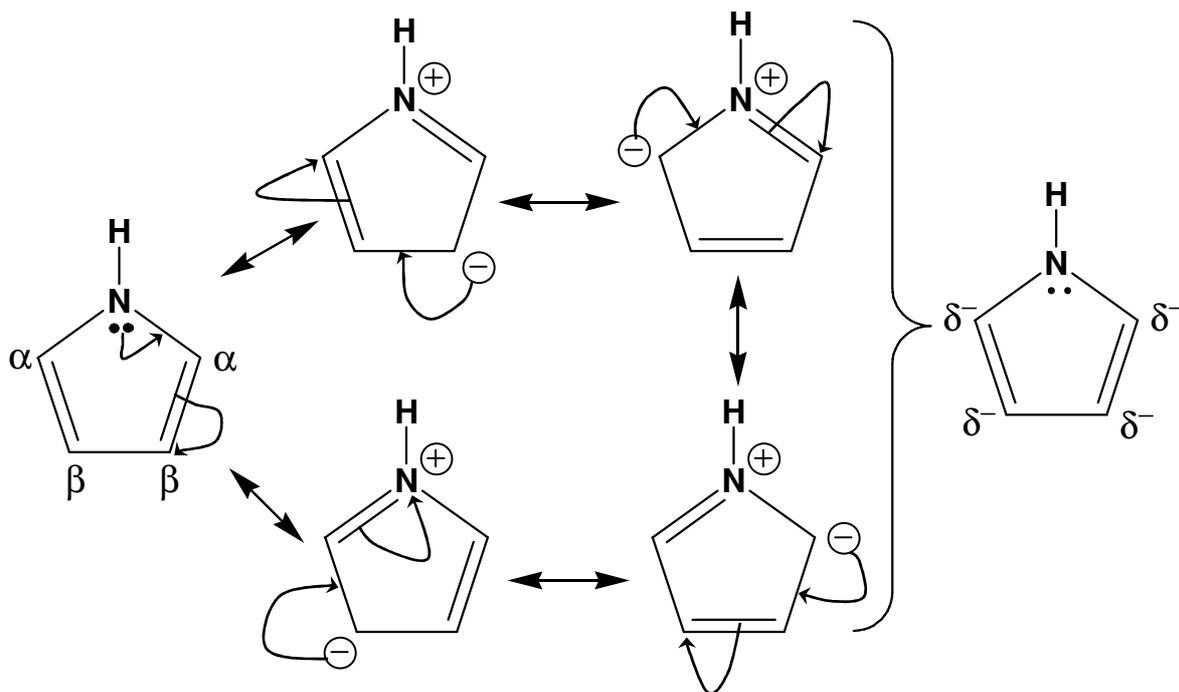
→ 3 types de cycle réactifs dans les **SE**

→ **pyrrole** > **imidazole** > **pyridine**

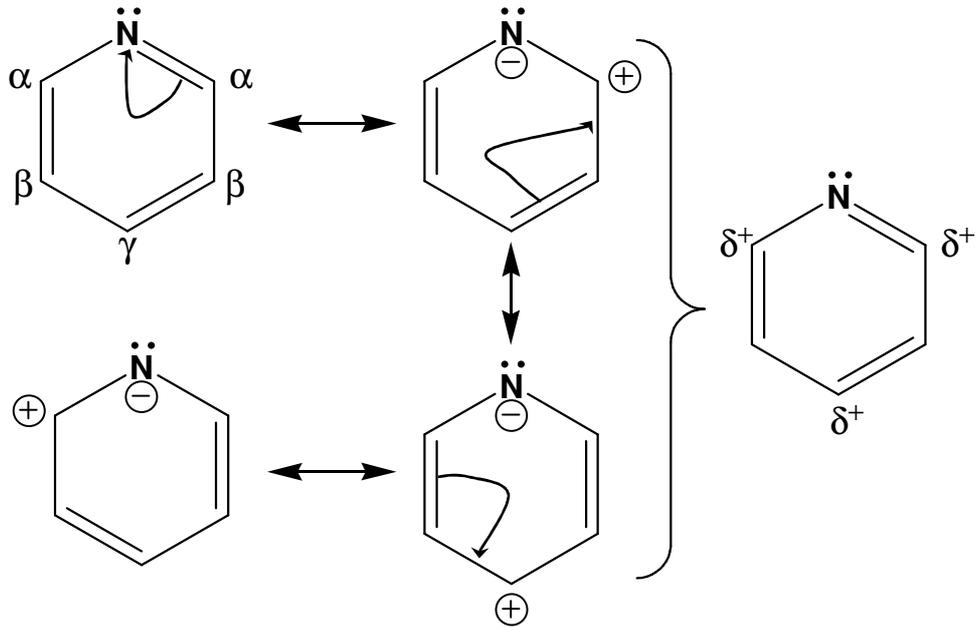
→ différence de réactivité due à l'effet mésomère

→ mis en évidence grâce aux formules limites

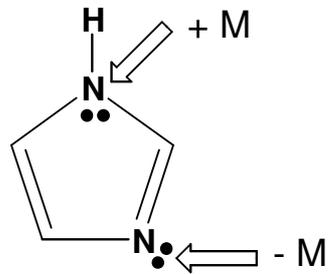
➤ **Pyrrole** : densité électronique accrue au niveau de tous les **C** du cycle → **SE** très faciles



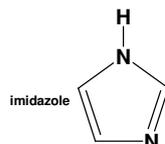
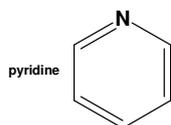
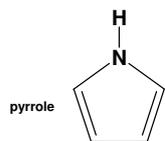
Pyridine → charge négative concentrée sur **N** et cycle appauvri en électron
 → faible réactivité pour **SE** → par défaut fixation des **E⁺** sur les sommets β



Imidazole → cas intermédiaire → réactivité moyenne pour **SE**



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

1-1- Basicité et Nucléophile

1-2- Acidité et électrophilie

1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

2-1- due à la présence de doublets libres

2-2- due à la présence de N-H

2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles

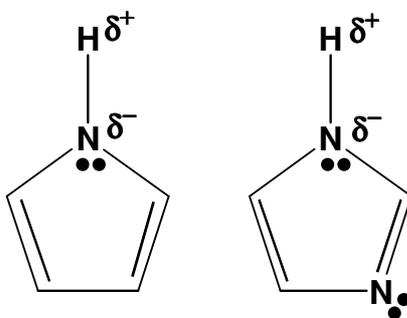
2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles

2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

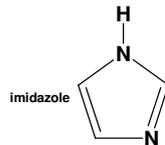
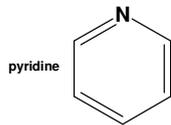
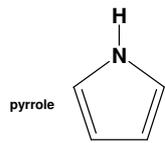
4- Exemples d'intérêt biologique

➤ **Acidité** : pyrrole et imidazole → N substitué par H → caractère acide



➤ **Electrophilie**: réactivité des noyaux inversée vis-à-vis des Nu par rapport à celles observées en présence de E⁺ → pyridine la plus réactive

HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

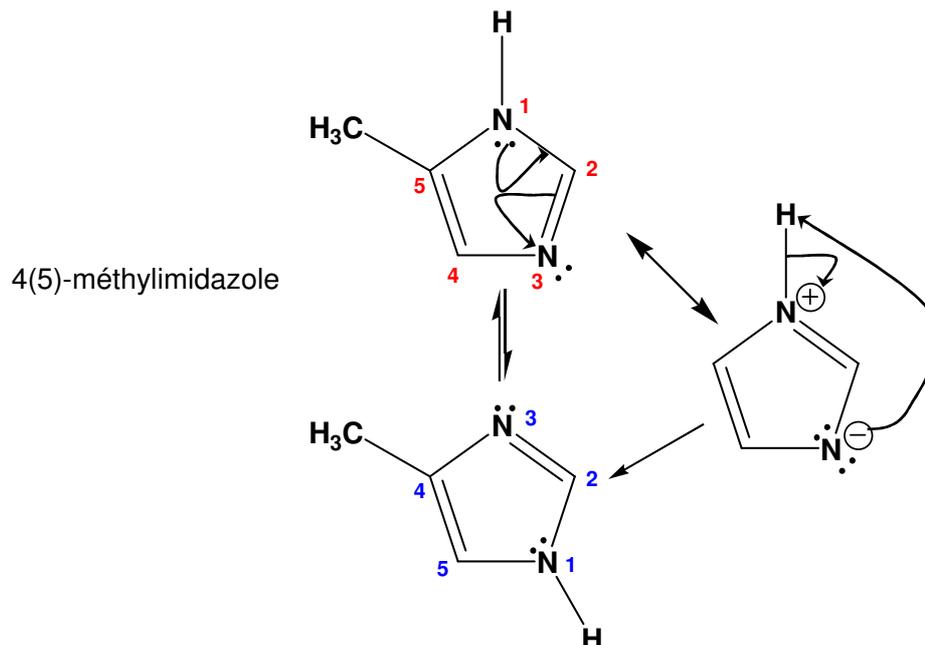
4- Exemples d'intérêt biologique

➤ **imidazole** non substitué sur **N** → 2 formes tautomères coexistent

→ indice **1** attribué à **N** non substitué

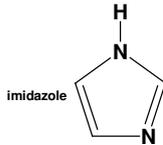
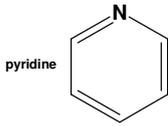
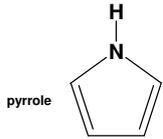
→ **C 4** et **C 5** non différenciés

→ les 2 indices possibles sont mentionnés → le plus élevé inscrit entre parenthèse



➤ quand **N** substitué → plus de tautomérie annulaire

HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

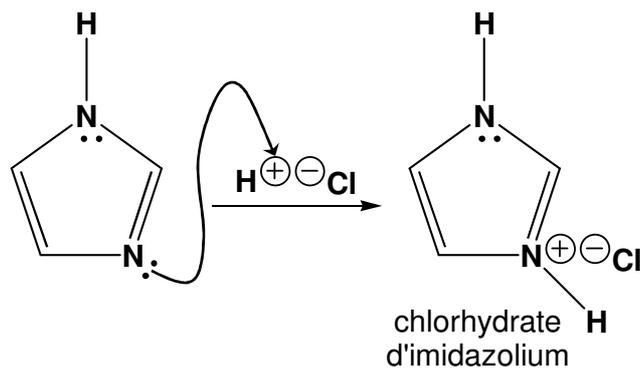
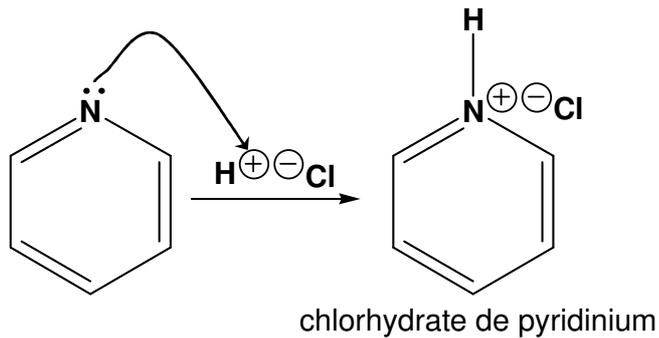
3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

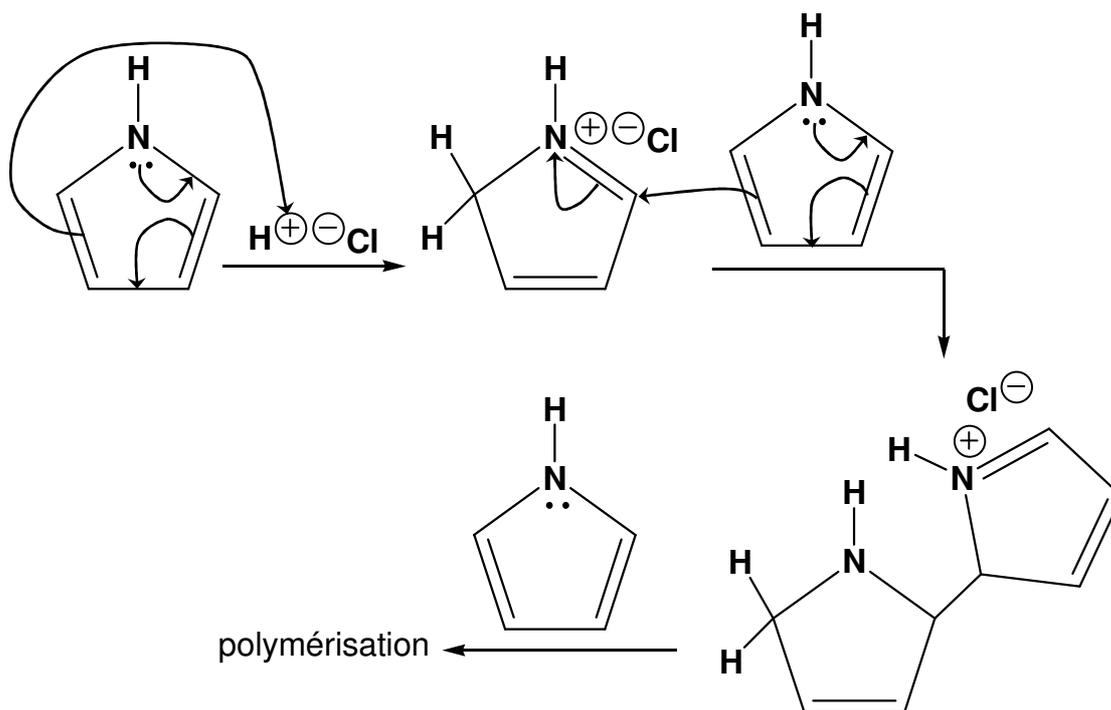
➤ Basicité : pyridine et imidazole

→ protonation facile du doublet non engagé dans l'aromaticité

→ formation de sels (chlorhydrates, nitrates)

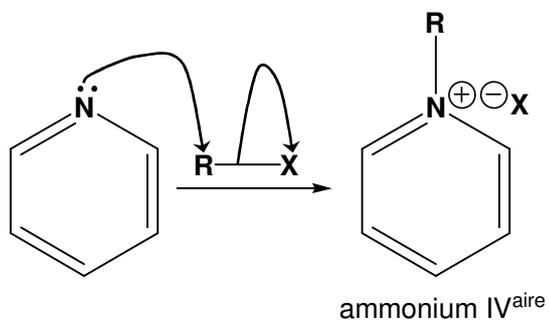


- **pyrrole** → mêmes conditions → protonation au niveau d'un sommet α du cycle
→ polymérisation

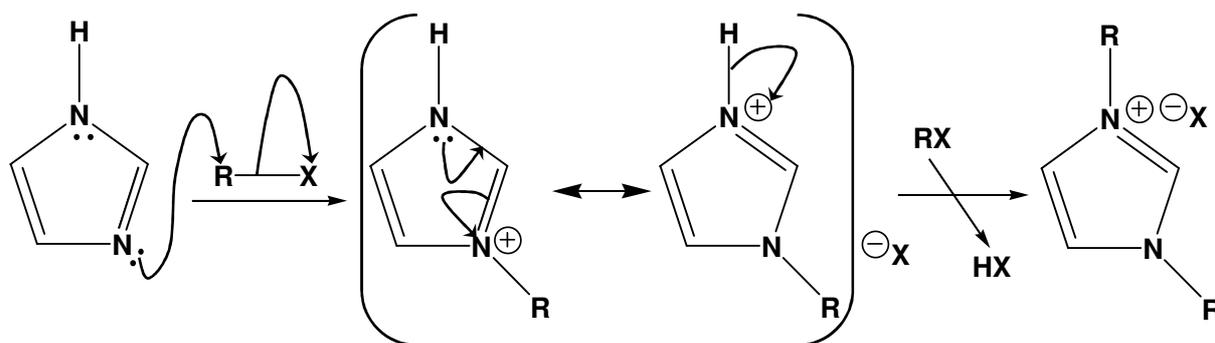


- **Nucléophile : pyridine et imidazole** → en présence de **RX** → alkylation de **N**

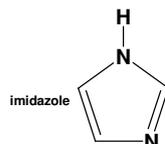
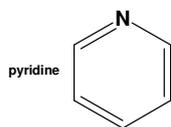
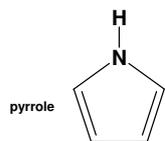
- **pyridine** :



- **imidazole** : réaction plus complexe → mélange de composés alkylés



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

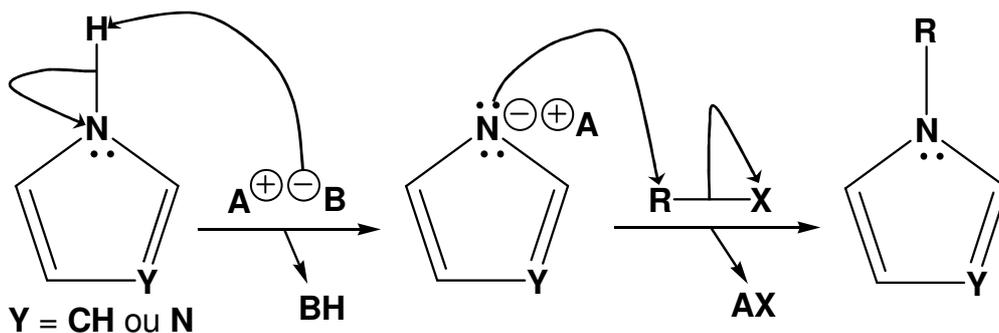
2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

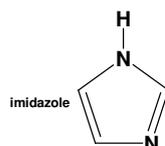
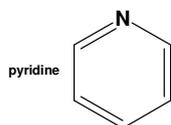
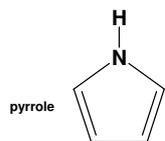
3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

- **Acidité : pyrrole et imidazole** → vis-à-vis de bases fortes → **RM, NaNH₂ ou NaH**
 → sels obtenus très **Nu**



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

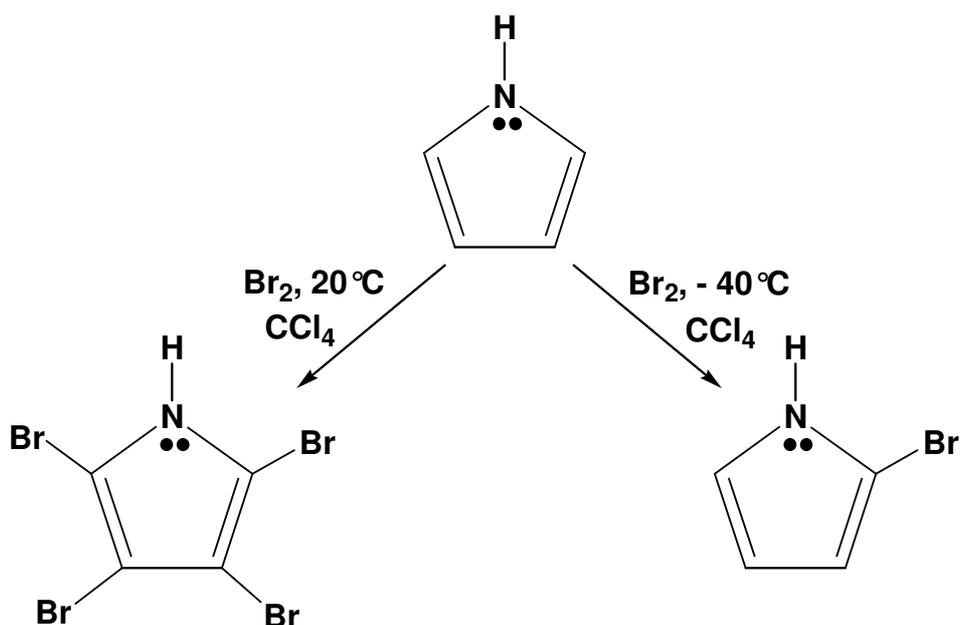
4- Exemples d'intérêt biologique

➤ **pyrrole** le plus réactif → le plus de réactions de **SE**

→ **Bromation** → très facile

→ pas d'acide de Lewis → polybromation à 20°C

→ monobromation à -40°C



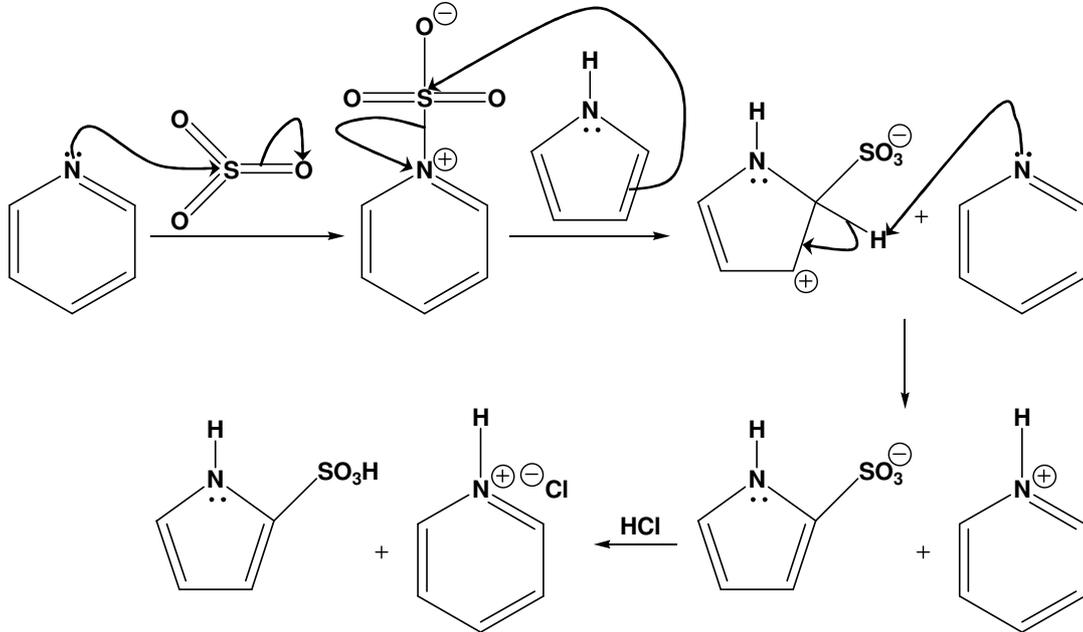
➤ pyrrole le plus réactif → le plus de réactions de SE

→ Sulfonation → mélange anhydride sulfurique/pyridine

→ rôle de la pyridine → activation de S

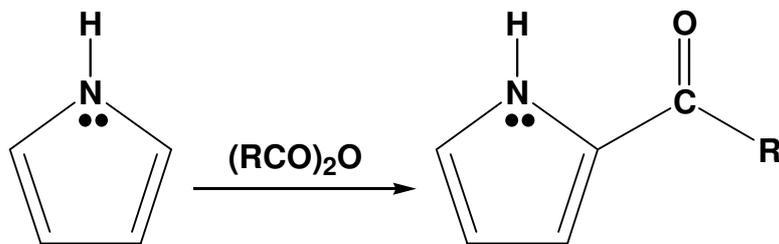
→ facilite le retour à l'aromaticité du pyrrole

→ prévoir une neutralisation finale



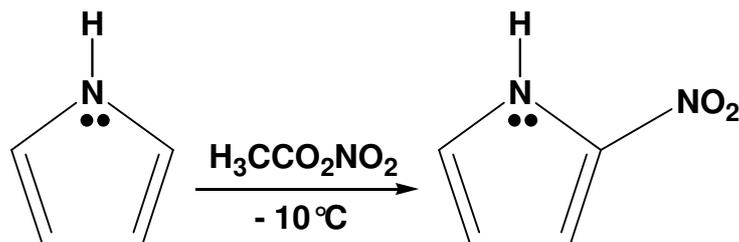
➤ pyrrole le plus réactif → le plus de réactions de SE

→ Alcanoylation de Friedel et Crafts → (RCO)₂O et pas d'acide de Lewis



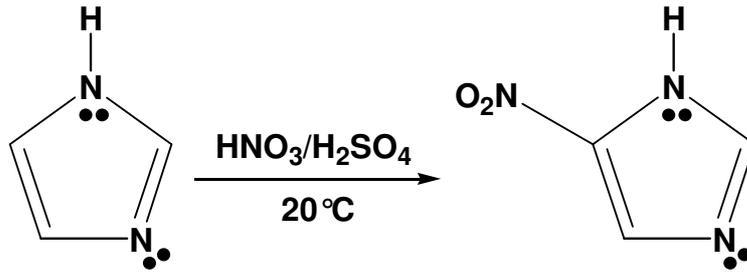
→ Nitration → conditions classiques (mélange HNO₃/H₂SO₄) → polymérisation (§ 2-1-)

→ nitration réalisable dans des conditions plus douces → nitrate d'acétyle à basse T°C

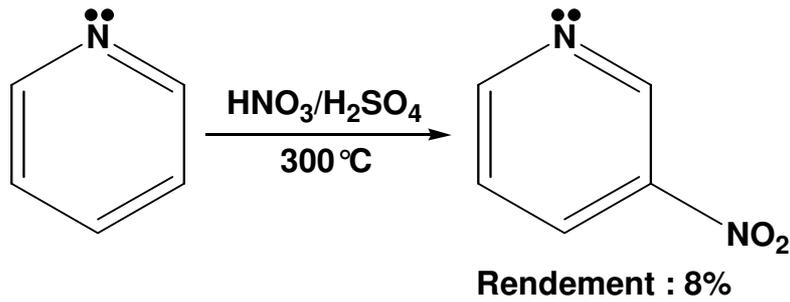


Remarques sur la nitration :

→ imidazole → mélange $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ nécessaire

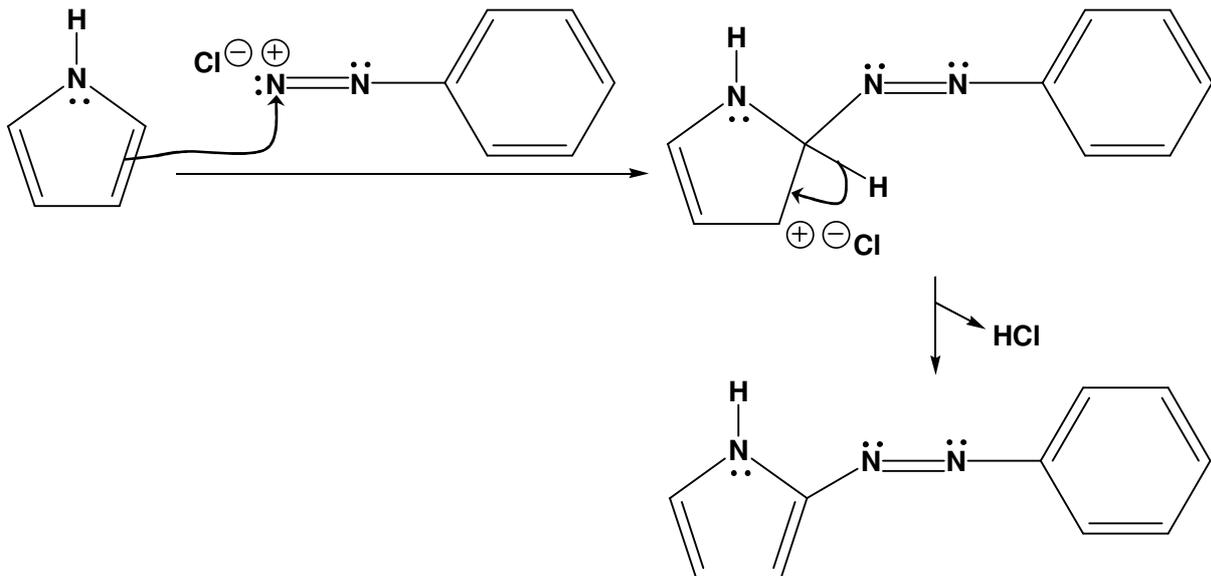


→ pyridine → conditions extrêmes → peu efficace

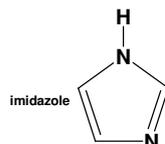
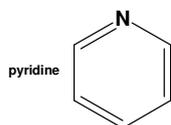
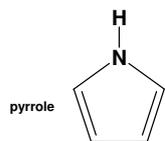


➤ pyrrole le plus réactif → le plus de réactions de SE

→ Formation d'azoïques → pyrrole capable de réagir avec un E^+ faible → sel de diazonium aromatique



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

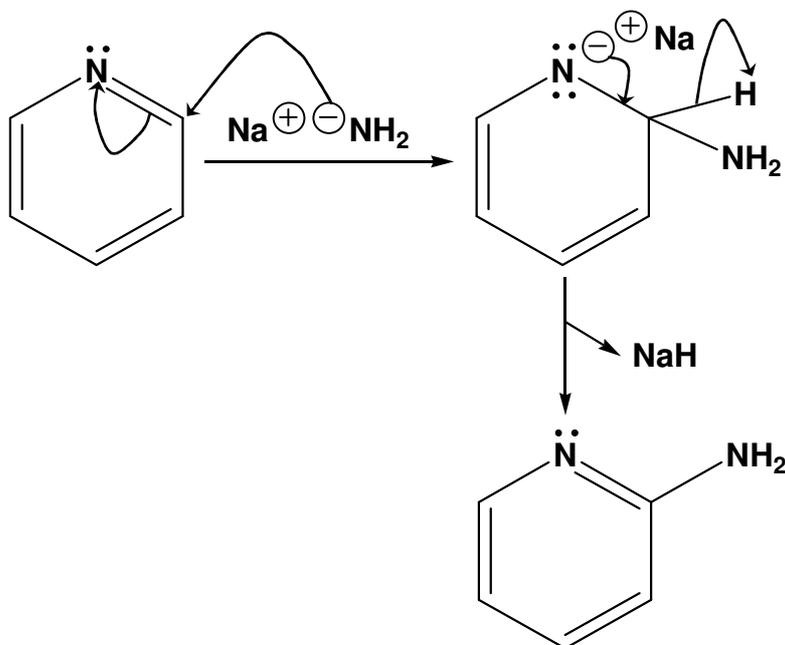
2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

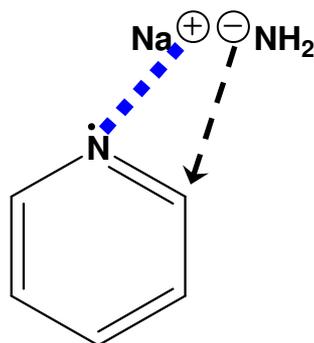
3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

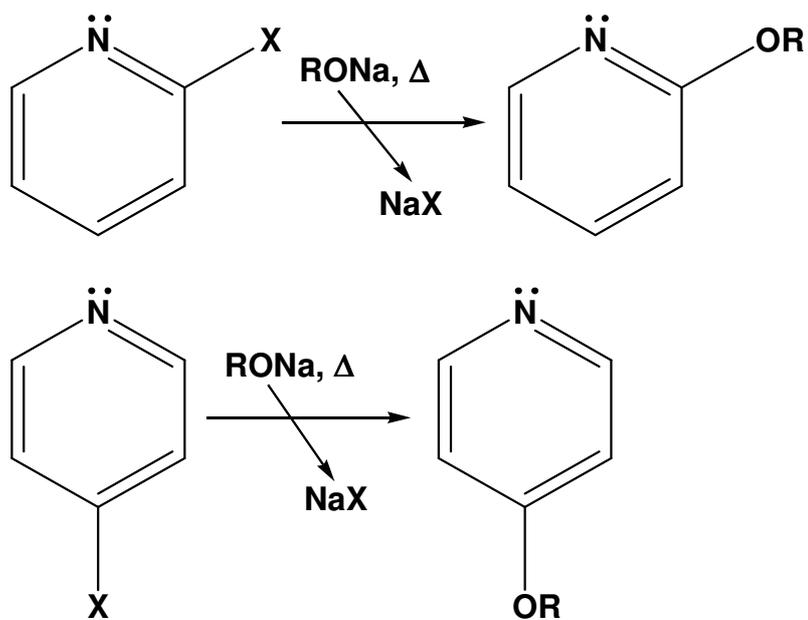
➤ noyaux peu réactifs en présence de **Nu** → seule la pyridine (cf. § 1-1-) donne des résultats satisfaisants



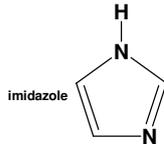
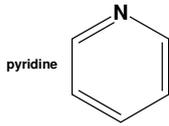
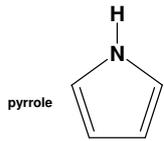
➤ **Remarque** : bien que sommet γ soit également δ^+ (cf. § 1-1-) → addition sur sommet α → explication → complexation préalable entre Na^+ et le doublet libre de **N** du cycle → addition sur le sommet le plus proche



➤ **Nu** plus faibles (alcoolates, amines, etc) → pas de **SN** car H^- mauvais groupe partant
 → utilisation de pyridines halogénées → X^- bons nucléofuges



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

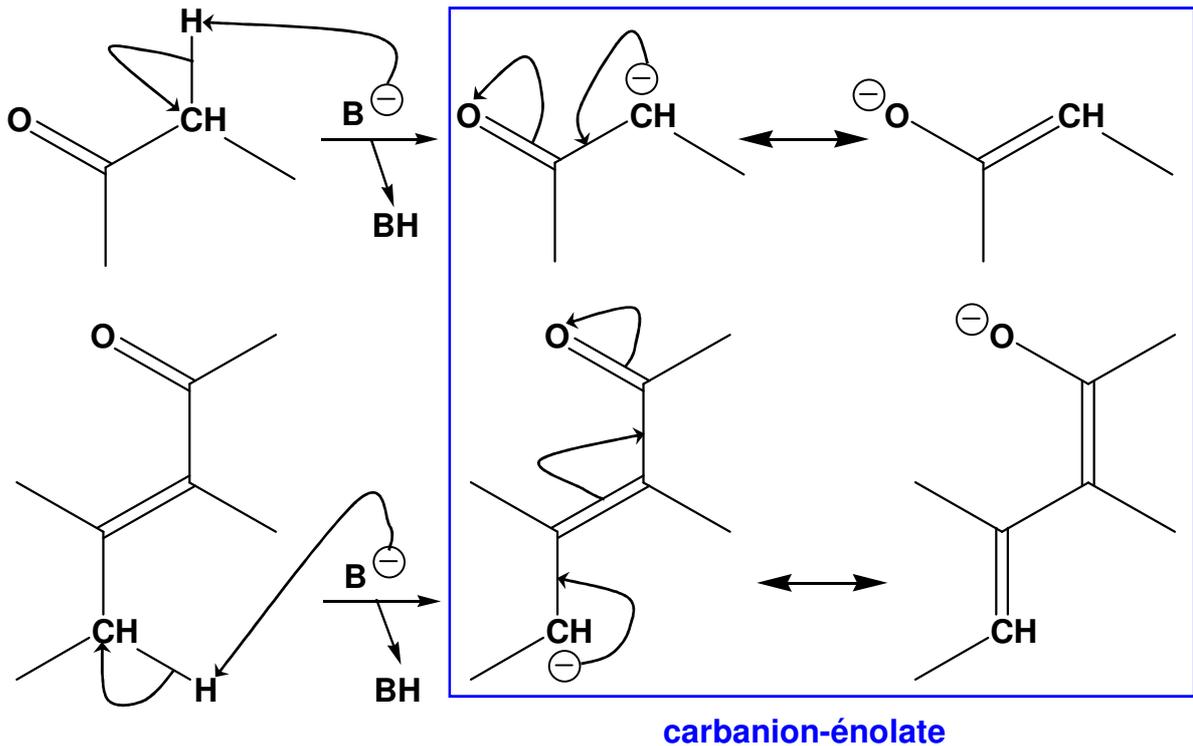
- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

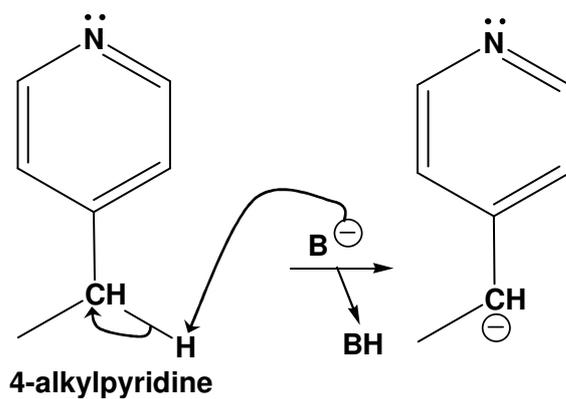
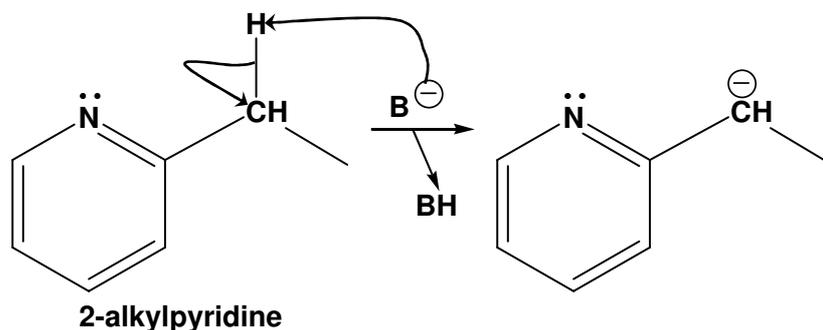
4- Exemples d'intérêt biologique

Rappel : déprotonation des composés carbonylés en présence d'une base

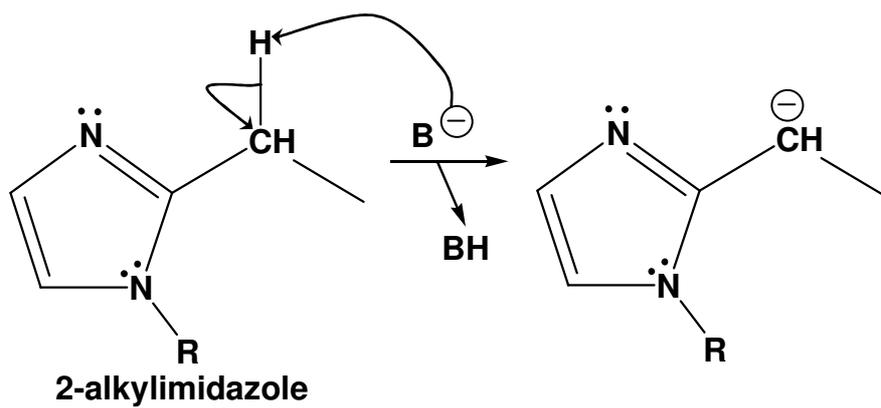
- répercussion de l'effet -I de O le long de la chaîne carbonée
- stabilisation de l'anion formé par mésomérie



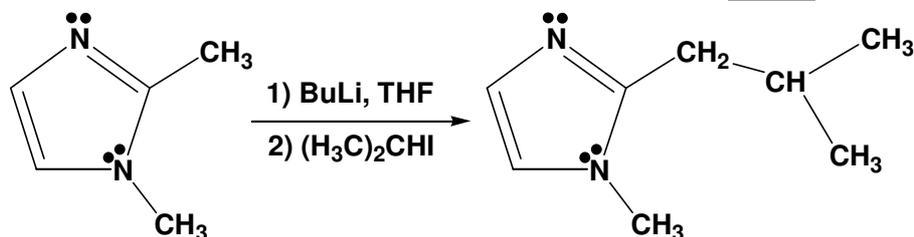
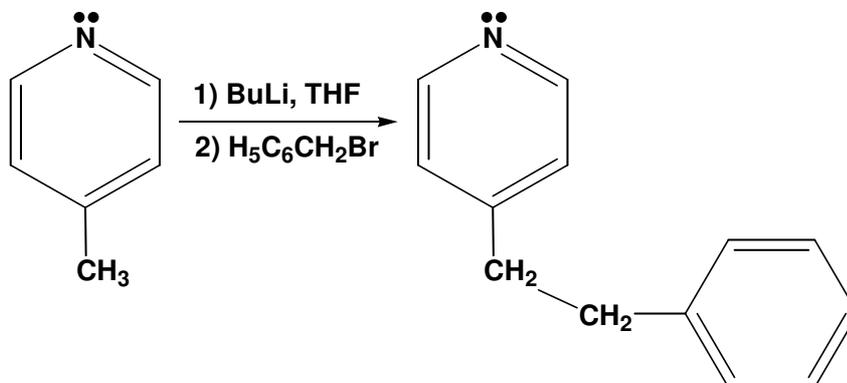
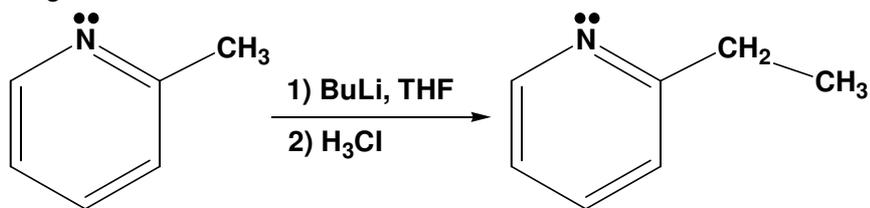
- par analogie → réactivité similaire pour certains composés alkylés
→ de la **pyridine**



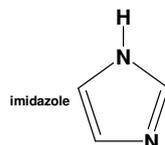
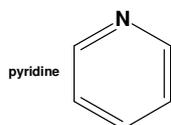
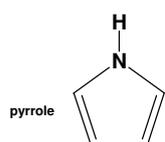
- par analogie → réactivité similaire pour certains composés alkylés
→ de la **pyridine**
→ de l'**imidazole**



➤ carbanions générés → bons Nu



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

2- Réactivités

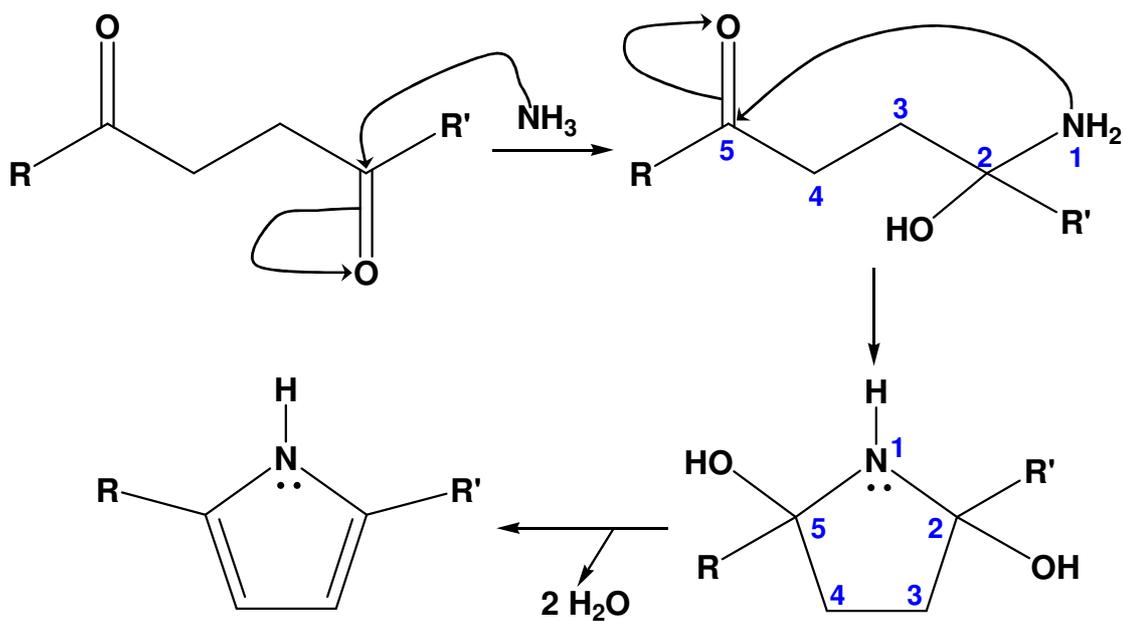
- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

pyrrole

➤ synthèse de Paal-Knorr → 1,4-dicétone et l'ammoniac



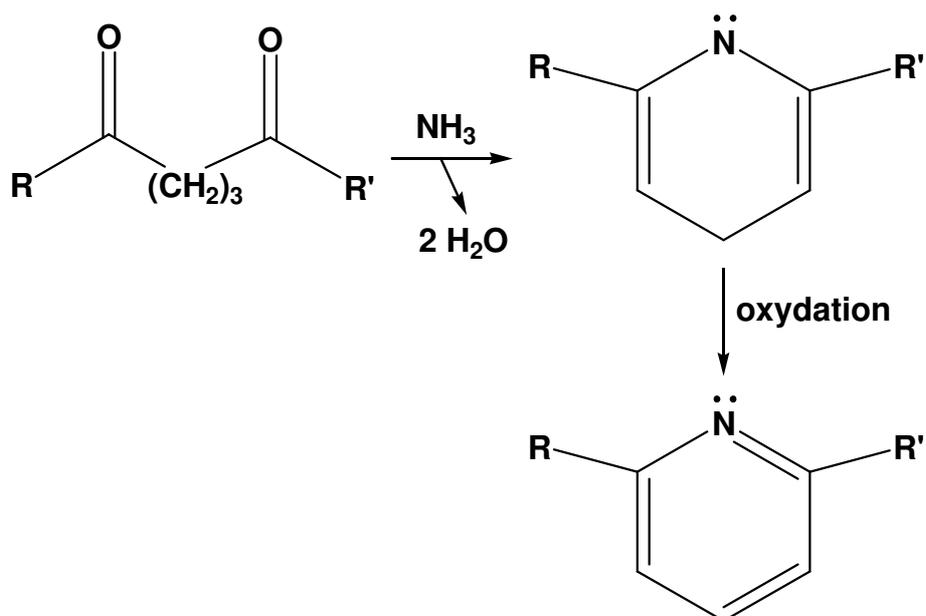
➤ double déshydratation très facile → alcools tertiaires et produit final aromatique

pyridine

➤ même principe de synthèse → 1,5-dicétone et l'ammoniac

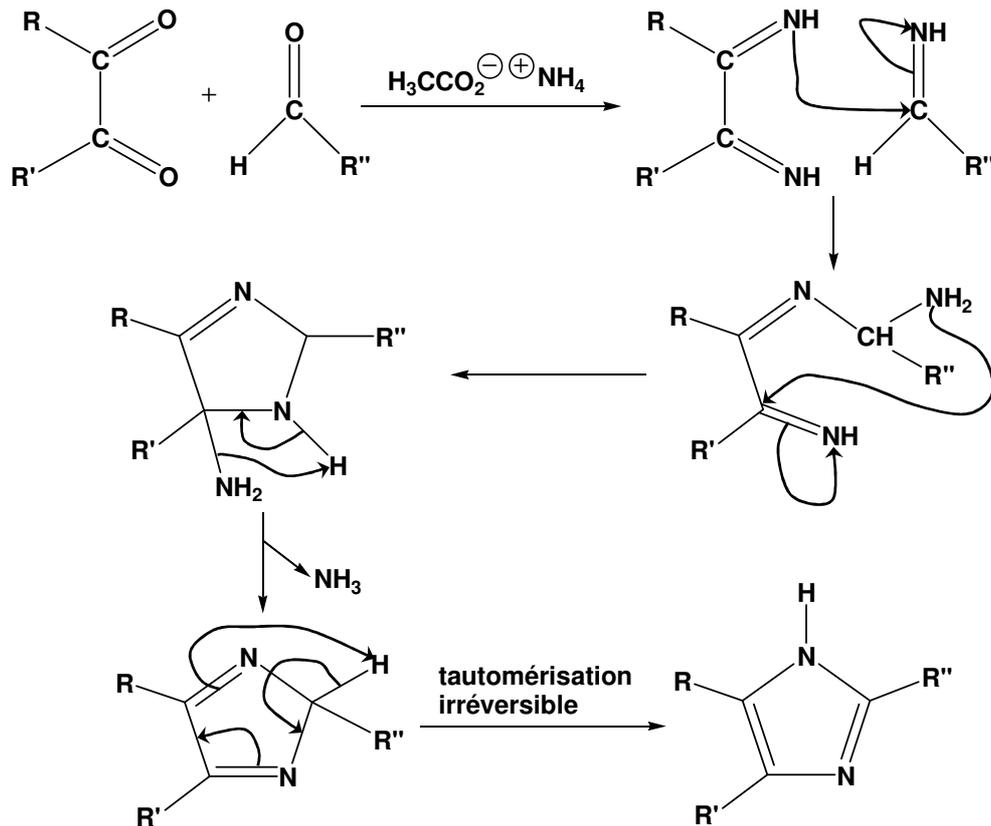
➔ dihydropyridine qui s'aromatise très facilement → oxydant même très doux

➔ O_2 de l'air parfois suffisant

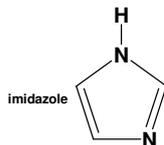
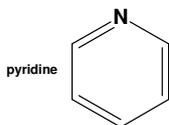
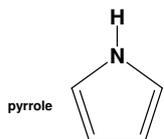


imidazole

➤ 1,2-dicétone + aldéhyde + acétate d'ammonium



HETEROCYCLES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES



1- Généralités

- 1-1- Basicité et Nucléophile
- 1-2- Acidité et électrophilie
- 1-3- Tautomérie annulaire de l'imidazole

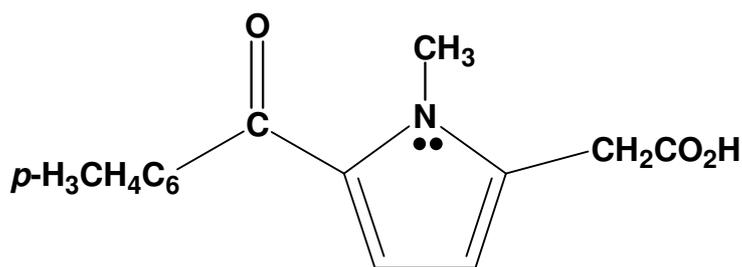
2- Réactivités

- 2-1- due à la présence de doublets libres
- 2-2- due à la présence de N-H
- 2-3- du noyau vis-à-vis des électrophiles
- 2-4- du noyau vis-à-vis des nucléophiles
- 2-5- de certains dérivés alkylés de la pyridine et de l'imidazole

3- Préparations

4- Exemples d'intérêt biologique

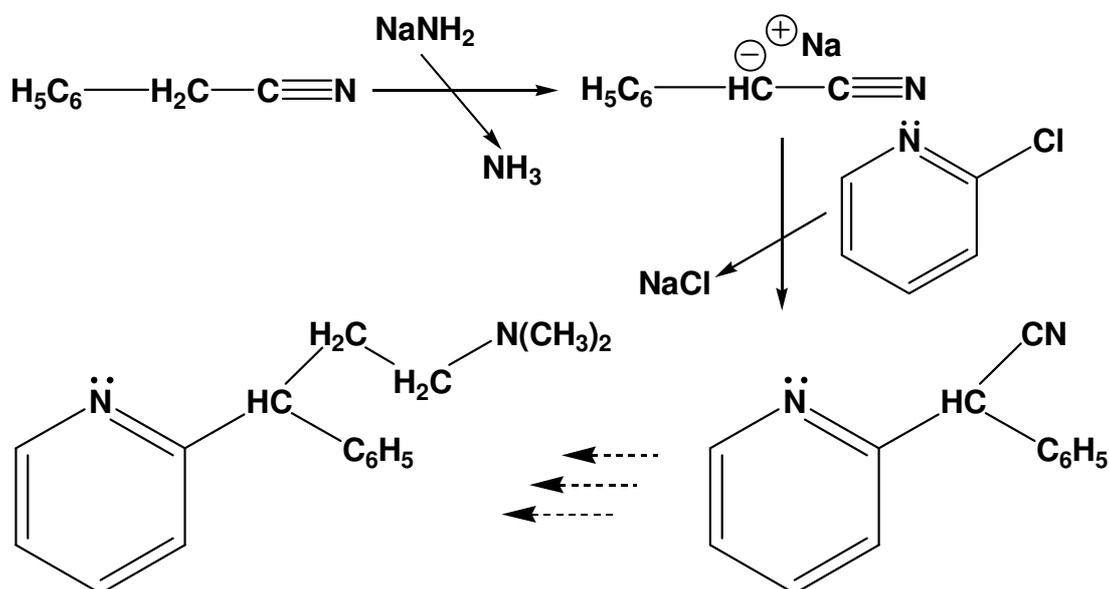
➤ **Pyrrole :**



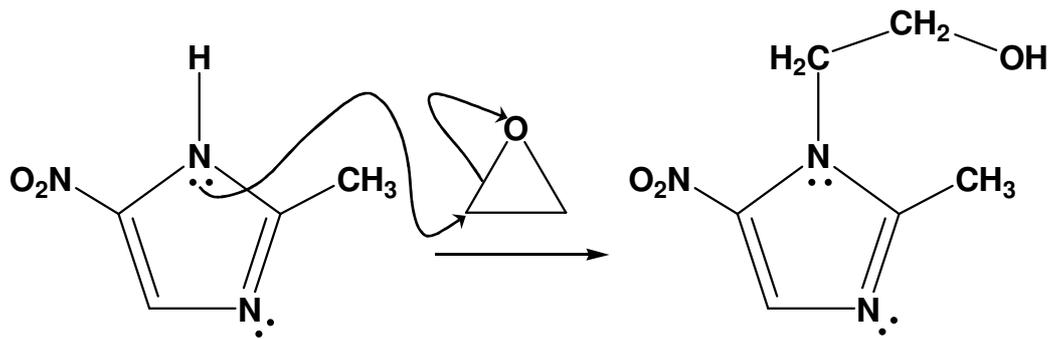
➤ **Pyridine :** après la **pipéridine**, hétérocycle le plus représenté dans les substances médicamenteuses → de plus, dans ces dernières quand **pipéridine** présente → souvent issu d'une hydrogénation catalytique d'une **pyridine** → plusieurs milliers de tonne de **pyridine** annuellement utilisées par les industries pharmaceutiques

➤ exemple de réactivité des chloropyridines vis-à-vis des **Nu** (cf. § 2-4-)

→ synthèse de la phéniramine → agent antihistaminique



➤ **Imidazole** → propriétés **Nu** → synthèse du métronidazole (Flagyl®) → agent antiprotozoaire



→ intégré dans la structure d'un acide aminé naturel → histidine

