

Composés hétérocycliques

Un hétérocycle est une chaîne cyclique comportant un ou plusieurs atomes autres que le carbone « hétéroatome ».

Un composé hétérocyclique est un composé dont la molécule contient un ou plusieurs hétérocycles éventuellement associés à des chaînes carbonées cycliques ou acycliques.

Les hétéroatomes les plus courants sont : O, N et S.

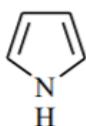
Les hétérocycles les plus stables sont à 5 ou 6 atomes mais il existe aussi ceux qui comportent 3 ou 4 atomes. Les hétérocycles simples ne se trouvent pas à l'état naturel mais sont très fréquents au sein des molécules plus ou moins complexes.

Les principaux hétérocycles à 5 et 6 atomes : les principaux sont insaturés mais il existe aussi des saturés. Il en existe une grande diversité : avec un seul hétéroatome, deux hétéroatomes ou plusieurs hétéroatomes. Ils peuvent être monocycliques ou bicycliques.

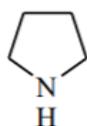
Hétérocycles monocycliques



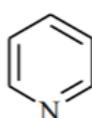
furanne
(oxole)



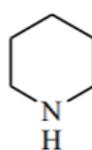
pyrrole
(azole)



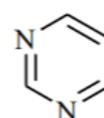
pyrrolidine
(azolidine)



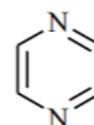
pyridine
(azine)



pipéridine
(azinane)



pyrimidine
(1,3-diazine)



pyrazine
(1,4-diazine)

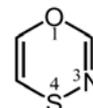
thiophène
(thiole)



1,3,4-oxadiazole

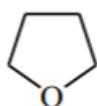


1,3,5-triazine



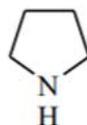
1,4,3-oxathiazine

Hétérocycles saturés



tétrahydrofuranne

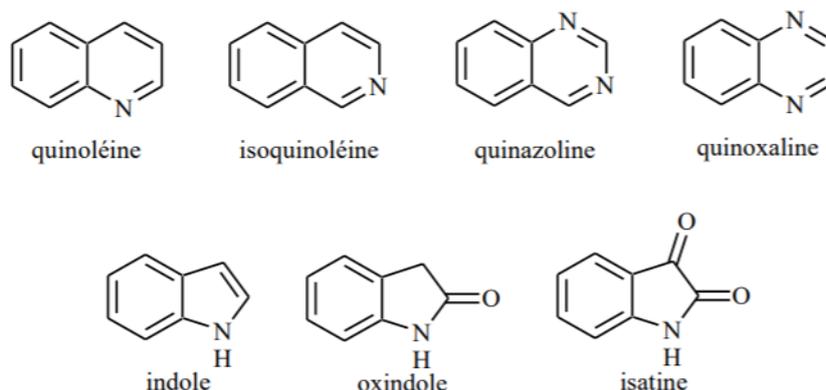
Mêmes propriétés que les éthers-oxydes



pyrrolidine
(azolidine)

Mêmes propriétés que les amines secondaires

Hétérocycles bicycliques



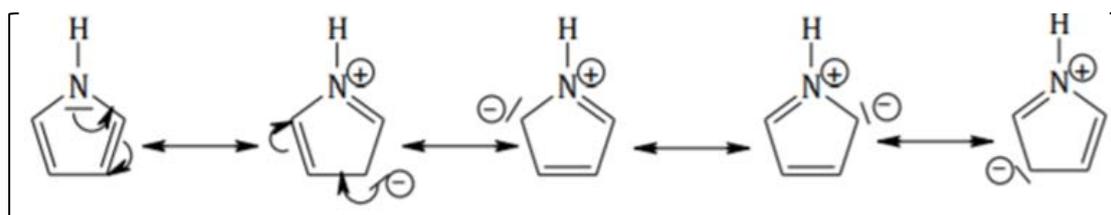
I. Hétérocycles à 5 atomes

Les trois cycles de base des composés monocycliques aromatiques sont le furanne, le thiofène et le pyrrole. Ces trois composés sont très représentatifs des caractères les plus originaux de la « chimie hétérocycliques »

1. Structure :

Les électrons non liants présents sur l'hétéroatome O, N ou S participent avec les électrons π à une structure conjuguée (6 électrons au total) comme dans le cas du benzène.

Le pyrrole est un composé aromatique qui respecte la règle de Hückel. Les électrons délocalisés sont ceux des deux doubles liaisons ainsi que les deux électrons du doublet libres de l'azote, soit six électrons en tout. Chaque carbone apporte un de ses électrons π dans la délocalisation et l'azote apporte deux électrons. Les carbones sont hybridés sp^2 . Le pyrrole possède une énergie de résonance de 100 kJ par mole. Cette énergie est inférieure à celle du benzène et du thiophène, mais supérieure à celle du furane. Le pyrrole est un composé moins aromatique que le benzène et le thiophène mais plus aromatique que le furane.

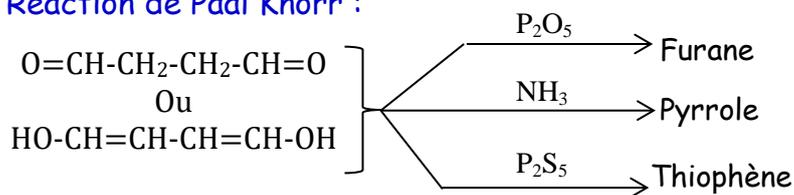




Le pyrrole est isoélectronique de l'anion cyclopentadiényle $C_5H_5^-$ donc il présente exactement le même type de structure.

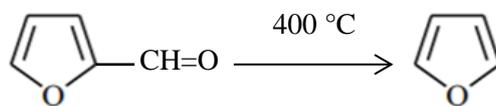
2. Sources et préparations : ils peuvent être obtenus à partir du même composé de départ, l'aldéhyde succinique, sous sa forme énolique.

Réaction de Paal Knorr :

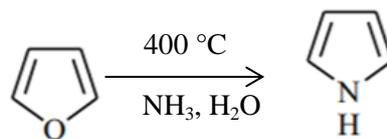


Il existe aussi pour chacun de ces composés des préparations spécifiques :

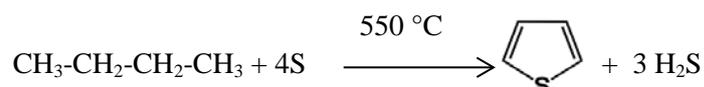
- **Le furane :** il est généralement préparé par décarboxylation catalytique du furfural, lui-même obtenu à partir de déchets céréaliers (paille, épis de maïs...) selon la réaction :



- **Le pyrrole :** il peut être obtenu à partir du furane, par une réaction catalytique à $400^\circ C$, avec de l'ammoniac et de la vapeur d'eau :



- **Le thiophène :** il peut se préparer par une réaction entre le butane et le soufre à haute température :



On trouve aussi du pyrrole et du thiophène dans les goudrons de houille.

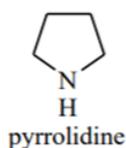
3. **Réactivité** : dans ces composés, il y a 6 électrons π délocalisés dont deux proviennent de l'hétéroatome. Ce qui justifie le caractère aromatique : grande, difficulté des réactions d'addition et facilité des réactions de substitution électrophile.

L'hétéroatome, par son effet mésomère donneur, enrichit le cycle en électrons ; ce qui le rend plus réactif que le benzène vis-à-vis des électrophiles.

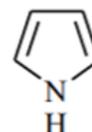
En plus, la présence d'un ou de deux doublets libres sur l'hétéroatome leur confère un caractère basique. Enfin, l'hydrogène lié à N du pyrrole est labile donc à caractère acide.

a. Acido-basicité

Le pyrrole, comme pour une amine secondaire -NH- est à la fois acide (-NH- : H labile) et basique (doublet libre sur N). Mais la structure du pyrrole le rend beaucoup moins basique et beaucoup plus acide qu'une amine secondaire.

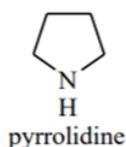
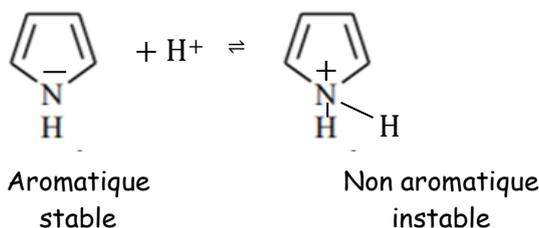


La pyrrolidine est 10^{11} fois plus basique que le pyrrole

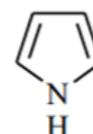


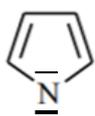
La densité électronique sur l'azote dans le pyrrole est diminuée par rapport au cas du composé saturé, la pyrrolidine, en raison de la participation du doublet libre de N à la délocalisation.

La fixation de H^+ sur N transforme le pyrrole en un cation dont la structure aromatique est détruite (stabilité perdue). Cette fixation est donc énergétiquement défavorable.



La pyrrolidine est 10^{18} fois moins acide que le pyrrole

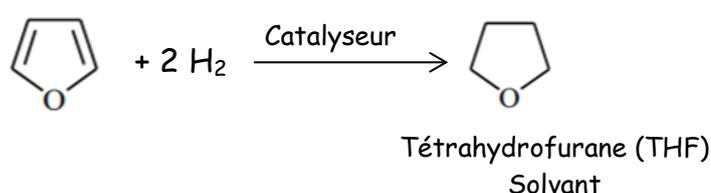




Cet anion se forme facilement car l'aromaticité est conservée. Donc la perte d'un proton est favorable, donc le pyrrole est beaucoup plus acide que la pyrrolidine.

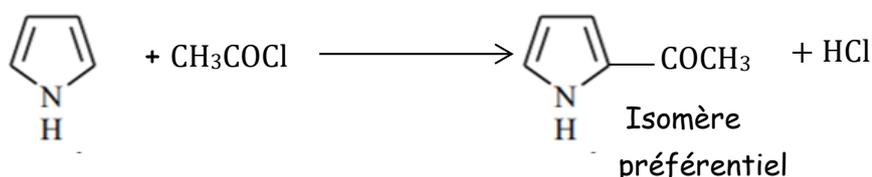
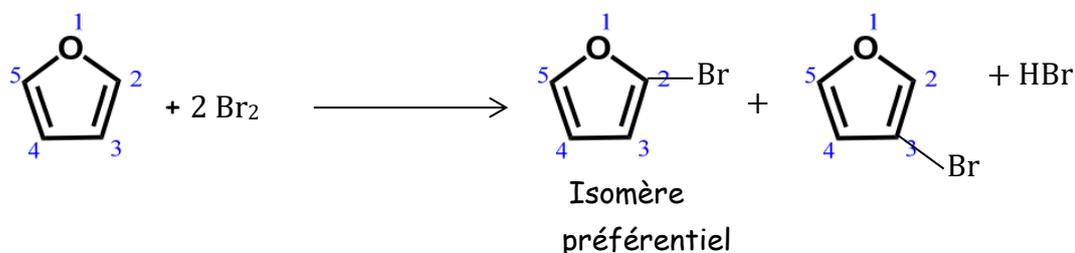
Le furane et le thiophène présentent également un certain caractère basique, mais pas de caractère acide (absence de H labile).

b. **Réactions d'addition** : l'hydrogénation catalytique est très difficile avec le thiophène qui « empoisonne » certains catalyseurs. Avec le furane, la réaction conduit au cycle saturé correspondant.



c. **Réactions de substitution** :

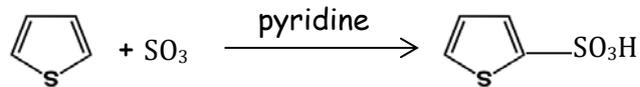
Comme les hydrocarbures benzéniques et plus facilement que ceux-ci, le furane, le pyrrole et le thiophène donnent des réactions de substitution électrophile (SE). Les conditions et mécanismes sont les mêmes qu'avec le benzène. Le cycle est enrichi en électrons car l'hétéroatome joue un rôle mésomère donneur.



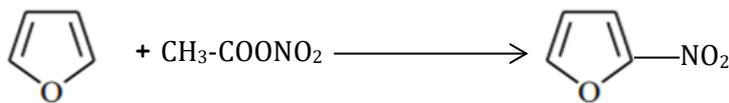
Les réactions qui nécessitent un milieu fortement acide (nitration, sulfonation) peuvent provoquer la polymérisation du furane, du pyrrole et du thiophène. Des conditions plus douces que pour le benzène doivent donc être observées, la réaction demeurant possible grâce à la grande réactivité du cycle aromatique.

Exemples

- pour la sulfonation, l'acide sulfurique peut être remplacé par SO_3 dans la pyridine (solvant).

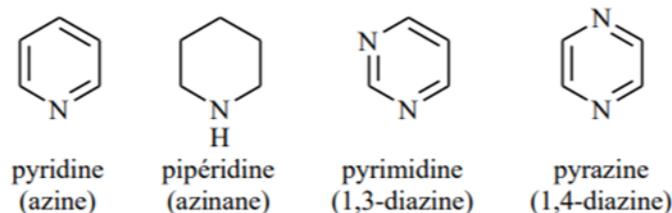


- pour la réaction de nitration, l'acide nitrique peut être remplacé par le nitrate d'acétyle $\text{CH}_3\text{-CO-ONO}_2$ comme source d'ions NO_2^+ .



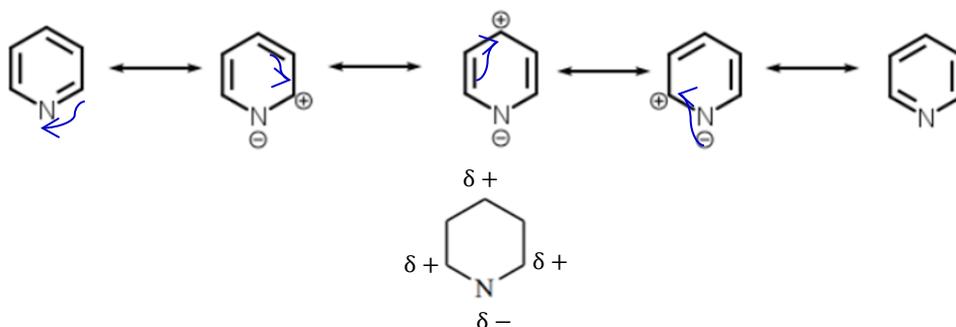
II. Hétérocycles à 6 atomes

1. Exemples :



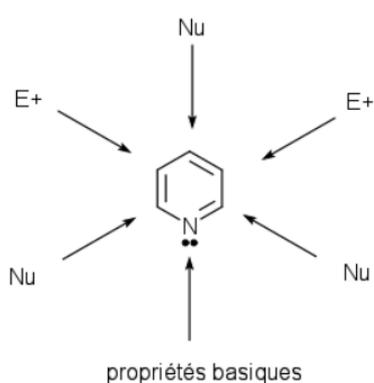
2. **La pyridine** : elle ne se prépare pas. On l'extrait des goudrons de houille qui contiennent aussi les méthylpyridines isomères (picolines). Elle est souvent utilisée comme solvant.

- Structure** : la pyridine ressemble au benzène. C'est une molécule hexagonale plane avec 3 doublets d'électrons π délocalisés.



Le doublet de N ne participe pas à la délocalisation.

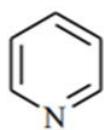
b. Réactivité :



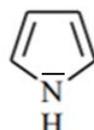
D'après la structure de la pyridine, trois types de réactivités sont attendues :

- protonation, alkylation, acylation, formation de N-oxyle et coordination avec les acides de Lewis ;
- réaction de substitution électrophile aromatique, résistance vis-à-vis des additions et des ouvertures du cycle ;
- attaque nucléophile en α ou γ .

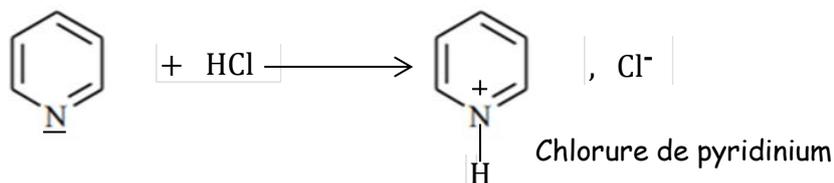
- Basicité :



10^5 fois plus basique



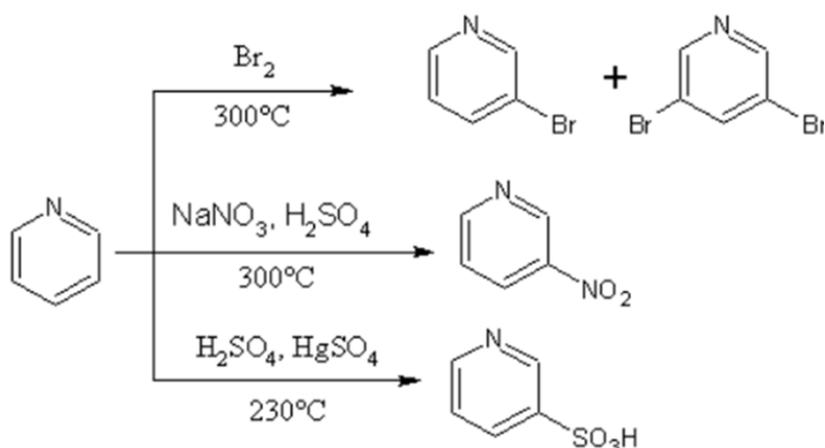
Le doublet de N ne participe pas à la délocalisation et l'acide conjugué de la pyridine résultant de la protonation de l'azote conserve son caractère aromatique.



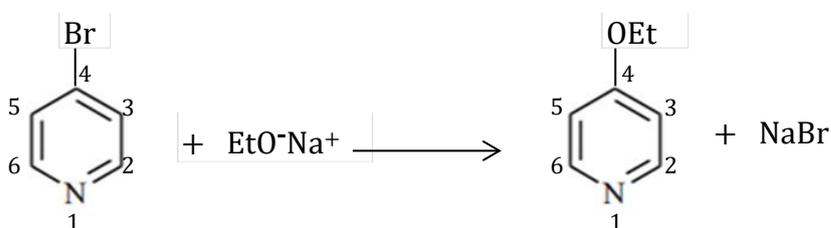
- Réaction de substitution :

Contrairement au cas du pyrrole, N de la pyridine ne joue pas un rôle mésomère donneur et joue au contraire un rôle désactivant par son effet inductif attracteur. Par conséquent, le noyau de pyridine est pauvre en électrons, ce qui entraîne une faible réactivité vis-à-vis des électrophiles (E^+) et une réactivité vis-à-vis des nucléophiles (Nu) supérieure à celle du benzène.

Substitutions électrophiles (SE) : elles sont difficiles et se font de préférence sur C_3 ou C_5 (sulfonation, nitration et bromation). La réaction de Friedel-Craft est impossible.

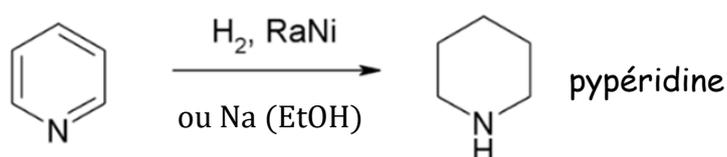


Substitutions nucléophiles (SN): elles se font préférentiellement sur les positions 2, 4 et 6 (formes limites).

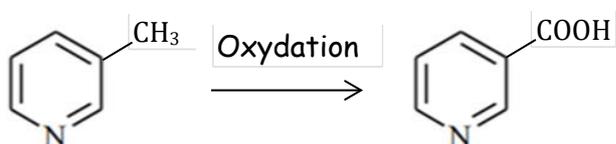


Réactions d'addition :

Hydrogénation de la pyridine par l'hydrogène, catalysée par le nickel de Raney.

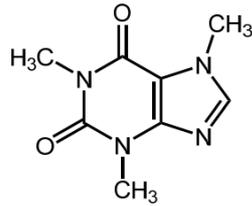


Oxydation :

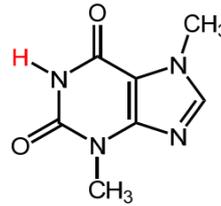


III. Alcaloïdes-Porphyrines : composés biologiquement actifs

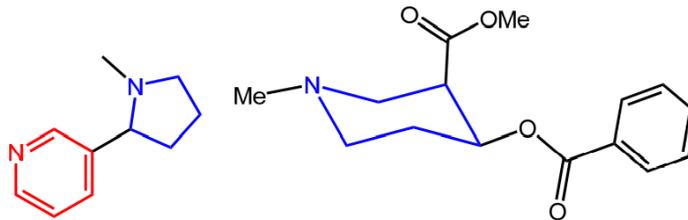
Les structures hétérocycliques principalement azotées se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale appelés alcaloïdes, comme dans les exemples suivants :



caféine



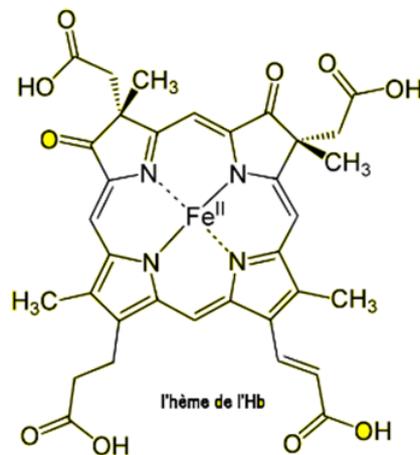
Théobromine



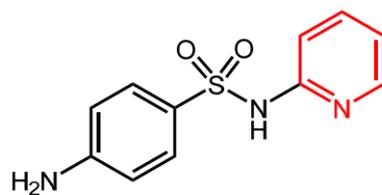
Nicotine

Cocaïne

On trouve aussi des motifs hétérocycliques dans la structure très complexe des porphyrines (chlorophille, hémoglobine, ...etc.)



On trouve aussi des structures hémoglobine dans de nombreux composés (antibiotiques, hypnotiques, ...etc.).



Sulfapyridine : premier antibiotique efficace (1938)