

LC9 : Hétérocycles aromatiques

Éléments imposés : régiosélectivité des SEAr, synthèse d'hétérocycle

Niveau : L2/L3

Pré-requis : Réactivité courante en chimie organique (Substitution nucléophile, acido-basique), Réaction sur les composés aromatique (SEAr), activation de fonction, réactivité des alcools

Bibliographie : Clayden, ICO, Vollhardt, www.organic-chemistry.org (Lubin-Germain)

Introduction pédagogique :

Difficultés : Prendre en compte aromaticité et hétéroéléments, élèves peu habitué à manipuler ces composés, TD pour leur permettre de comprendre et de prévoir réactivité de ces molécules.

Choix : On se limite aux composés avec des azote ou des oxygènes car ce sont les plus courants, on s'intéresse en particulier à pyridine qu'ils connaissent et qu'on va utiliser comme fil conducteur. On pourra voir en TD des exemples avec soufre par exemple.

Introduction

Tableau 10 médicaments plus prescrits aux Etats-Unis en 2003 (Vollhardt p.1146) → tous ont des hétérocycles et 5 hétérocycles aromatiques.

Environ 2/3 des composés organiques sont des hétérocycles aromatiques (Clayden p.1148)

I. Description des hétérocycles aromatiques

A. Structure

Définition hétérocycles (IUPAC) : molécules cycliques dont le cycle est composé d'au moins deux éléments différents (opposé à homocycles)

Définition aromaticité (on choisit la définition de Hückel) : composé plan avec $4n+2$ électrons délocalisés dans un système cyclique.

Exemple : pyrrole (écrire ou mettre sur slide formules mésomères Vollhardt p.1154) et pyridine (écrire ou mettre sur slide mésomères Vollhardt p.1160, attention doublet non liant de l'azote n'est pas délocalisé) → lorsqu'on remplace parties de cycle benzénique par azote aromaticité persiste (Clayden p.1148)

B. Réactivité

Acido-basique : pyrrole a un proton acide ($pK_a = 16,5$, par rapport au même cycle sans aromaticité pour lequel $pK_a=35$, Vollhardt p.1158) et pyridine est base faible ($pK_a = 5,2$)

→ fonction amine peut être protonée ou non, d'où réactivité acido-basique.

Substitution électrophile aromatique : possibilité sur certains composés, pyrrole ex Vollhardt p.1157

Attention pas de SEAr sur la pyridine (densité électronique trop pauvre), Clayden p.1150, exemple réaction Vollhardt p.1164

Mais possible sur pyridine activée Clayden p.1152 (si élément imposé sur régiosélectivité des SEAr, voir page Wikipédia pyridine et Vollhardt p.1165)

Substitution nucléophile : se fait facilement sur pyridine, principe Clayden p.1150, exemples Vollhardt p.1165

II. Synthèse des hétérocycles aromatiques

Clayden p.1186 : avant de parler de synthèse, il faut savoir que les liaisons C-O et C-N sont faciles à faire, les réactions intramoléculaires sont préférées aux bimoléculaires, il est facile de former des cycles à 5 ou 6 chaînons.

→ thermodynamique favorise hétérocycles aromatiques car composés très stables.

Exemple : mélange d'acétaldéhyde et d'ammoniac donne pyridine simple (Clayden p.1186) mais

rendement faible. Comment améliorer ?

exemple : synthèse des pyridines de Hantzsch Clayden p.1191, rendement supérieur à 90% (www.organic-chemistry.org) → écrire mécanisme au tableau

III. Utilisation des hétérocycles aromatiques en synthèse

Pyridine : piège à protons pour l'activation des alcools (ICO p.475, exemple avec rendement p.401)
+ nucléophile + solvant

Imidazole: protection des alcool en éther silylé, exemple Lubin-Germain p.10

DMAP : esterification de Steglich (monte le niveau) <https://www.organic-chemistry.org/>

Ouverture : On a parlé que d'un cycle mais aussi possible de coller des cycles comme l'indole.