

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOHAMED KHIDER DE BISKRA  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE



**Support du cours**  
**Matière : Chimie Organique Approfondie 1**

**3<sup>ème</sup> Année Licence Chimie Pharmaceutique**

**Dr LARAOUI Habiba**

**2020/2021**

## PREFACE

Le présent polycopié est destiné principalement comme support pédagogique aux étudiants en troisième année Licence Chimie Pharmaceutique. Il contient le programme officiel de la matière Chimie Organique Approfondie 1. Le contenu de cette matière peut également aider les étudiants de biologie, de pharmacie, etc...à une bonne compréhension de la matière.

Ce polycopié s'articule autour de trois parties principales. La première partie est consacrée à un rappel sur les réactions de base en chimie organique, notamment : les réactions de substitution nucléophile ( $S_N$ ) et les réactions d'élimination (E) sur les dérivés halogénés RX, ainsi que les réactions d'addition électrophile. En plus, des définitions claires et des notions de base appropriées sont inclus. Dans la deuxième partie, les composés aromatiques sont abordés sous différents point de vue (préparations, propriétés physiques, réactivités chimiques, etc...). La dernière partie qui est la plus importante englobe une série des hétérocycles où leur description et leur réactivité ont été discutées.

Ce modeste polycopié a été expertisé sérieusement par les collègues Pr MELKEMI Nadjib et Dr. HARKATI Dalel dont j'exprime tous mes sincères remerciements pour toutes leurs remarques judicieuses. J'aimerais également recevoir plus de commentaires et de critiques de la part de nos lecteurs, en particulier, les collègues enseignants chercheurs spécialistes en chimie organique.

# SOMMAIRE

## CHAPITRE I : RÉACTIONS DE BASE EN CHIMIE ORGANIQUE

I.1. Réactions de substitution nucléophile.....	6
I.1.1. Réactions de substitution nucléophile monomoléculaire $S_N1$ .....	8
I.1.2. Réactions de substitution nucléophile bimoléculaire $S_N2$ .....	14
I.2. Réactions $\beta$ -élimination et compétition $S_N/E$ .....	18
I.2.1. Réactions d'élimination monomoléculaire $E1$ .....	19
I.2.2. Réactions d'élimination bimoléculaire $E2$ .....	21
I.2.3. Compétition entre la substitution nucléophile et l'élimination.....	23
I.3. Réactions de substitution nucléophile sur un carbone hybridé $sp^2$ .....	23
I.3.1. Dérivés carboxylés.....	23
I.3.2. Dérivés carbonyles.....	24
I.3.3. Dérivés aromatique.....	25
I.4. Réactions d'addition électrophile.....	26
I.4.1. Additions électrophiles sur les alcènes.....	26
I.4.2. Additions électrophiles sur les alcynes.....	33
I.4.3. Additions électrophiles sur les systèmes conjugués.....	35

## CHAPITRE II : COMPOSÉS AROMATIQUES

II.1. Hydrocarbures aromatiques.....	40
II.2. Substitutions électrophiles aromatiques.....	40
II.3. Polysubstitutions électrophiles aromatiques.....	43
II.4. Autres réactions.....	47
II.5. Dérivés phénoliques et quinones.....	49
II.5.1. Phénols.....	49
II.5.2. Quinones.....	56
II.6. Dérivés de l'aniline.....	59

## CHAPITRE III : HÉTÉROCYCLES

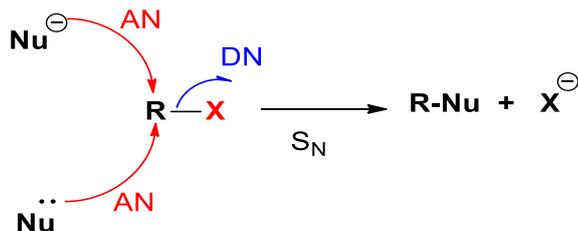
<b>III.1.</b> Généralités.....	<b>67</b>
<b>III.2.</b> Nomenclature des hétérocycles.....	<b>67</b>
<b>III.3.</b> Hétérocycles à cinq chaînons.....	<b>74</b>
<b>III.3.1.</b> Pyrrolidine et ses dérivés.....	<b>74</b>
<b>III.3.2.</b> Imidazole et ses dérivés.....	<b>76</b>
<b>III.4.</b> Hétérocycles à six chaînons.....	<b>79</b>
<b>III.4.1.</b> Pyridine, pipéridine et leurs dérivés.....	<b>79</b>
<b>III.4.2.</b> Acide barbiturique et ses dérivés.....	<b>84</b>
<b>III.5.</b> Hétérocycles à cinq chaînons benzéniques.....	<b>85</b>
<b>III.5.1.</b> Indoles.....	<b>85</b>
<b>III.6.</b> Hétérocycles à six chaînons benzéniques.....	<b>90</b>
<b>III.6.1.</b> Quinoléines et isoquinoléines.....	<b>90</b>
<b>III.7.</b> Hétérocycles à plusieurs hétéroatomes.....	<b>95</b>
<b>III.7.1.</b> Benzodiazépines et dérivés.....	<b>95</b>
<b>III.7.2.</b> Phénothiazines et dérivés.....	<b>96</b>
<b>III.7.3.</b> Antibiotiques $\beta$ -lactames.....	<b>97</b>
<b>Références</b> .....	<b>99</b>

*CHAPITRE I*

*REACTIONS DE BASE EN CHIMIE ORGANIQUE*

## I.1. Réactions de substitution nucléophile (S<sub>N</sub>)

La substitution nucléophile résulte de l'attaque nucléophile **AN** par un élément riche en électrons « molécule neutre ou anion » et de départ nucléofuge **DN** d'un élément emportant un doublet d'électrons. Ce type de réaction se produit fréquemment dans la nature et peut être contrôlé de manière efficace, même à l'échelle industrielle. Le bilan réactionnel de la S<sub>N</sub> est le suivant :



### a) Réactifs nucléophiles

Un réactif est dit **nucléophile** s'il est capable d'apporter un doublet d'électrons pour créer une liaison covalente, soit avec un atome déficitaire en électrons comme le proton H<sup>+</sup>, soit avec un atome d'un centre dit électrophile d'une molécule. Le nucléophile possède dans sa structure moléculaire, soit une charge négative (**anion**) portée par un hétéroatome (ion hydroxyde OH<sup>-</sup>, ion alcoolate RO<sup>-</sup>, ion thiolate RS<sup>-</sup>, ion cyanure CN<sup>-</sup>, ion amidure NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, ion azoture N<sub>3</sub><sup>-</sup>, ...) ou par un atome de carbone (carbanion R<sub>3</sub>C<sup>-</sup>), soit un ou plusieurs sites à forte densité électronique (H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S, R<sub>3</sub>P, ...).

### b) Réactifs électrophiles

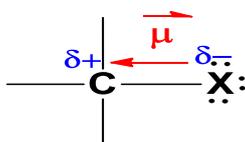
A l'inverse des réactifs nucléophiles, les réactifs électrophiles sont pauvres en électrons, c'est à dire, ils ont un déficit électronique. Ils acceptent un doublet d'électrons pour former une liaison covalente. Les électrophiles contiennent une charge positive portée par un hétéroélément (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, Br<sup>+</sup>, R-N=N<sup>+</sup>, ...), un proton H<sup>+</sup>, carbocation R<sub>3</sub>C<sup>+</sup>, ou bien un site à faible densité électronique (acide de Lewis : AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>,.....), l'atome de carbones des fonctions carbonylés (R<sub>2</sub>C=O), nitrile (R-CN) et imine (R<sub>2</sub>C=N-).

**c) Composés halogénés (R-X)**

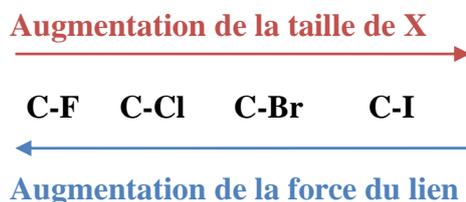
Les halogénures d'alkyles ou halogénoalcanes résultent par le remplacement d'un atome d'hydrogène d'un alcane par un atome d'halogène, leur formule générale est  $C_nH_{2n+1}X$  ou R-X dont R : groupement alkyle et X : halogène (Cl, Br, I). Ce sont des composés saturés, ils ne peuvent donc donner lieu qu'à des substitutions ou des éliminations.

L'ouverture de la liaison (C-X) est hétérolytique (ou ionique). Donc, les dérivés halogénés se prêtent bien à ce genre de réactions de substitution, du fait de **la polarisation** et de **la polarisabilité** de ce type de liaison.

La polarisation de la liaison carbone-halogène est due à la différence d'électronégativité des atomes « C » et « X ». En effet, cette liaison se comporte comme un petit dipôle électrique (l'atome d'halogène est porteur d'une charge partielle négative «  $-\delta$  », à cause de son électronégativité élevée par rapport à celle de l'atome de carbone, qui est à son tour porte une charge partielle positive «  $+\delta$  »). Ceci indique que cette liaison est polarisée et la molécule RX possède un moment dipolaire permanent.



La polarisabilité qui est liée au volume de l'atome d'halogène caractérise la déformation du nuage électronique de la liaison sous l'action d'un champ électrique extérieur (solvant, réactif, .....). Autant l'halogène est volumineux, autant la liaison C-X est polarisable et son déplacement est facile.



**d) Les groupes partants (Nucléofuge)**

Les groupes partants, ou nucléofuge « X », sont libérés comme anion  $X^-$ , après une rupture hétérolytique de la liaison C-X. On peut citer :

- + Les anions halogénures avec l'ordre suivant :  $I^- > Br^- > Cl^- \gg F^-$
- + Le groupe « -OH » étant un très mauvais groupe partant, il est converti par action d'un chlorure d'acide sulfonique correspondant en un ester sulfonique.

**Exemple:**

R-X (X: -OSO<sub>2</sub>ArMe « -OTs; Tosylate », -OSO<sub>2</sub>ArBr « -OBs; Brosylate », -OSO<sub>2</sub>ArNO<sub>2</sub> « -OTs; Nosylate », -OSO<sub>2</sub>Me « -OMs; Mésylate », -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> « -OTf; Triflate »).

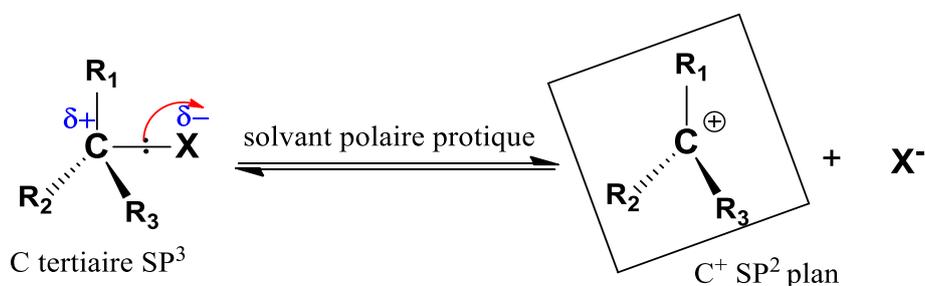
Les triflates sont des meilleurs groupes partants. Ils sont 100 fois plus réactifs sous l'effet d'un nucléophile que les tosylates ainsi que les halogénures. On peut y ajouter le groupe -OCO<sub>2</sub>R (esters) ou les sels amines quaternaires R<sub>3</sub>N<sup>+</sup> dans le cas où le mauvais groupe partant est une amine.

**I.1.1. Réaction de substitution nucléophile monomoléculaire (S<sub>N</sub>1)**

**a) Mécanisme réactionnel**

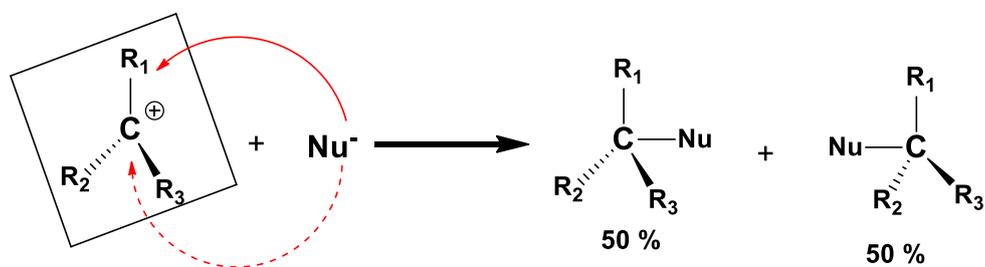
La S<sub>N</sub>1 est caractérisée par un mécanisme constitué de deux étapes distinctes :

**1<sup>ère</sup> Etape (lente) :** formation d'un intermédiaire « carbocation plan »



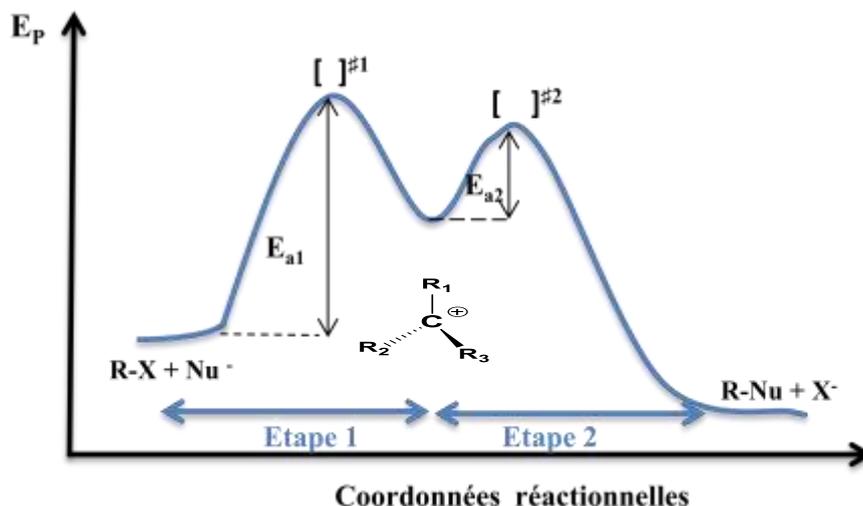
Dans cette étape (lente et limitante par sa vitesse) la liaison C-X est fortement polarisée en raison de la nature du groupe partant « X » et également ionisée sous l'effet solvatant d'un solvant polaire et protique, lequel les charges positives « +  $\delta$  » portées par les hydrogènes permettent des interactions avec « X » chargé négativement « -  $\delta$  » avec formation de liaison hydrogène. Les solvants utilisés dans ce type de réaction sont le plus souvent les alcools (MeOH, EtOH,...), l'acide acétique et l'acétone aqueuse (CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O). La formation du carbocation est favorisée lorsque le carbone fonctionnel est tertiaire.

**2<sup>ème</sup> Etape (rapide)** : attaque du réactif nucléophile sur le carbocation plan formé



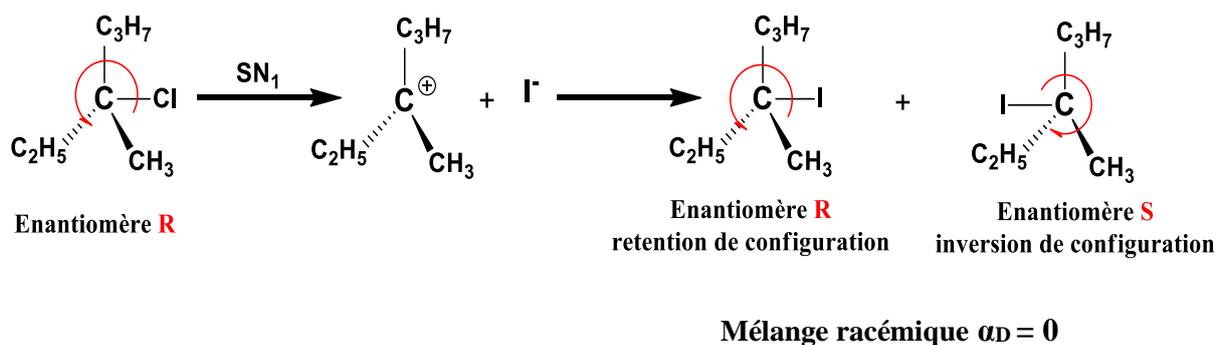
Dans le cas où le carbone fonctionnel est chiral (les quatre substituants sont différents), l'attaque du nucléophile des deux côtés du plan du carbocation conduit à un mélange racémique. En effet, la substitution nucléophile S<sub>N</sub>1 est *non stéréospécifique*.

L'énergie des différentes unités (réactifs, intermédiaires, états de transitions et produits) constituant une substitution nucléophile S<sub>N</sub>1, est présentée dans le diagramme énergétique suivant :

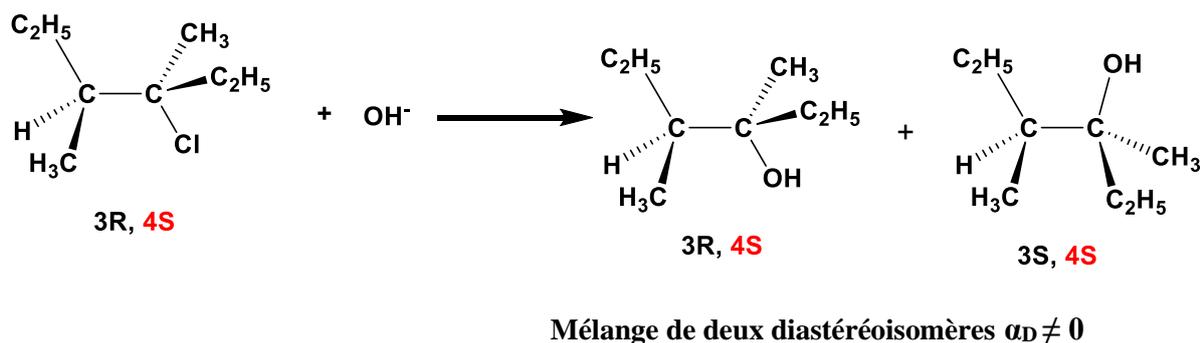


En général, il existe pour une réaction en deux étapes, deux états de transition et un minimum d'énergie entre les deux maxima. Ce creux correspond à un intermédiaire de réaction qui peut être stable ou instable. Plus l'intermédiaire est stable (creux profond), plus l'énergie d'activation est faible et plus il se forme rapidement.

**Exemple 1 :**



**Exemple 2 :**



**b) Loi de vitesse**

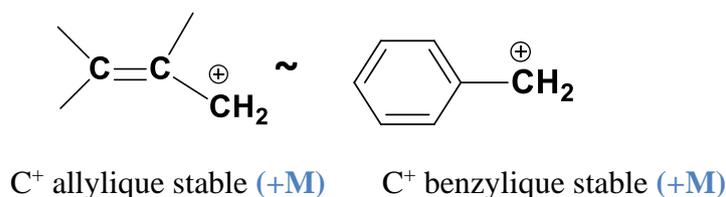
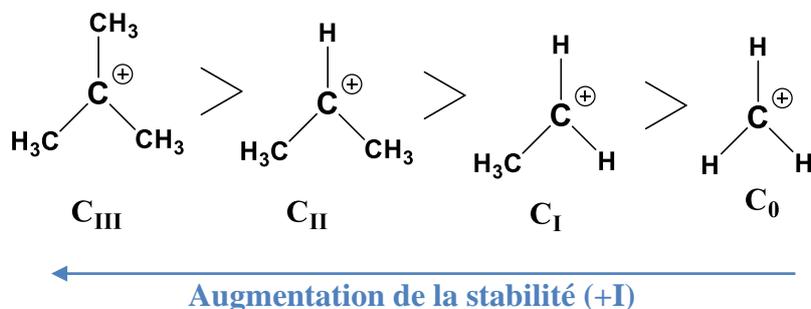
La réaction de substitution nucléophile S<sub>N</sub>1 obéit à une loi de vitesse du premier ordre :

$$V = K [R-X]$$

La vitesse est proportionnelle à la concentration du substrat et indépendante de la concentration du réactif nucléophile.

c) Facteurs influençant le mécanisme réactionnel  $S_N1$

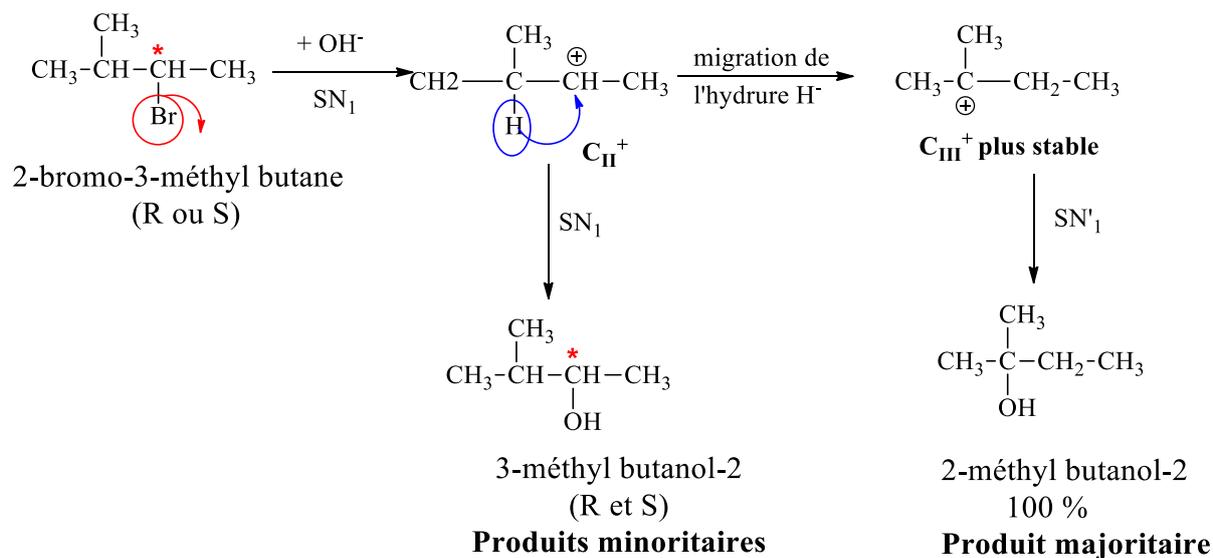
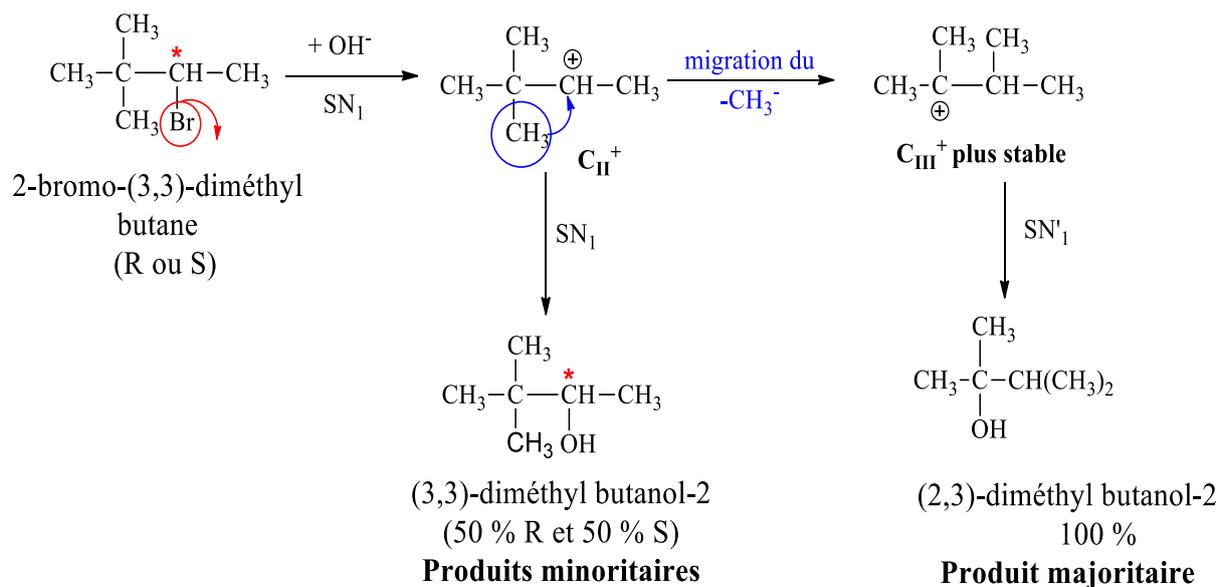
- ✚ **Classe de substrat** : une  $S_N1$  n'est pas possible que si le carbocation formé est stable. Cette stabilité est favorisée par tout effet électronique (inductif donneur +I ou mésomère donneur +M) permettant de diminuer la charge positive sur le carbone central (carbocation).



En conclusion, la stabilité du carbocation est comme suivant :

$\text{C}^+$  tertiaire >  $\text{C}^+$  secondaire ~  $\text{C}^+$  benzylique ~  $\text{C}^+$  allylique >  $\text{C}^+$  primaire

- ✚ **Cas particulier (réarrangement)** : le carbocation formé lors de la première étape d'une  $S_N1$  peut soit réagir tel quel avec le nucléophile, soit se réarrange pour conduire à un carbocation isomère plus stable. En effet, les proportions des produits normaux et réarrangés résultent des valeurs relatives des constantes de vitesse des processus  $S_N1$  et  $S_N1'$ , respectivement.

**Exemple 1 :**

**Exemple 2 :**


✚ **Le nucléofuge (groupe partant) :** plus la liaison C-X est polarisable (plus longue) plus sa rupture est facile et plus la réaction est rapide. La longueur de la liaison croît quand le volume du nucléofuge « X » augmente.



Meilleurs groupes partant

Mauvais groupes partants

✚ **Le nucléophile** : la vitesse de la réaction de type  $S_N1$  est indépendante de la concentration du réactif nucléophile. Par conséquent, sa nature n'aura pas d'influence sur la vitesse de la réaction. Cependant, le nucléophile doit être plus réactif que le nucléofuge.

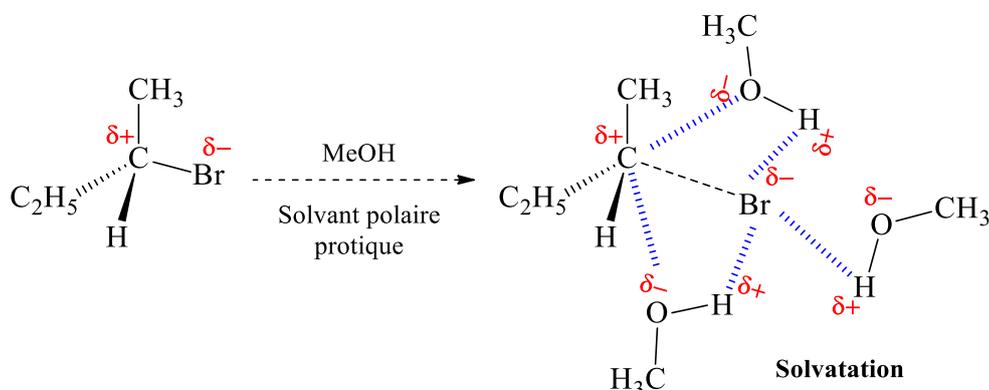
✚ **Le solvant** : un solvant polaire protique (pouvant faire des liaisons hydrogènes, à savoir l'eau et les alcools) favorise la substitution  $S_N1$ , car il facilite la formation du carbocation par l'établissement d'une liaison hydrogène avec le nucléofuge. En général, le solvant intervient de deux façons :

1. Par sa constante diélectrique «  $\zeta$  » qui mesure l'aptitude du solvant à séparer les charges de signes opposés.
2. Par son moment dipolaire «  $\mu$  » qui lui permet de solvater les molécules chargées ou les ions.

Le tableau ci-après présente quelques solvants et leurs propriétés physico-chimiques :

Solvant non dissociant $\zeta < 15$			Solvant intermédiaire $15 < \zeta < 40$		Solvant dissociant $\zeta > 40$	
Apolaire $\mu = 0$	Polaire aprotique	Polaire protique	Polaire aprotique	Polaire protique	Polaire aprotique	Polaire protique
- Hexane ( $\zeta = 1.9$ )	-Pyridine ( $\zeta = 12$ )	-CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H ( $\zeta = 6.1$ )	-Acétone ( $\zeta = 20.7$ )	-EtOH ( $\zeta = 24.5$ )	-DMSO ( $\zeta = 46.7$ )	-H <sub>2</sub> O ( $\zeta = 78.5$ )
- CCl <sub>4</sub> ( $\zeta = 2.2$ )	-THF ( $\zeta = 7.6$ )		-Acétonitrile ( $\zeta = 37.5$ )	-MeOH ( $\zeta = 32.7$ )		-H <sub>2</sub> O/EtOH 80%/20% ( $\zeta = 67$ )
- Benzène ( $\zeta = 2.3$ )	-(Et) <sub>2</sub> O ( $\zeta = 4.3$ )		-DMF ( $\zeta = 36.7$ )			-Formamide ( $\zeta = 111$ )
	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ( $\zeta = 8.9$ )					-N-méthyl Formamide ( $\zeta = 182.4$ )

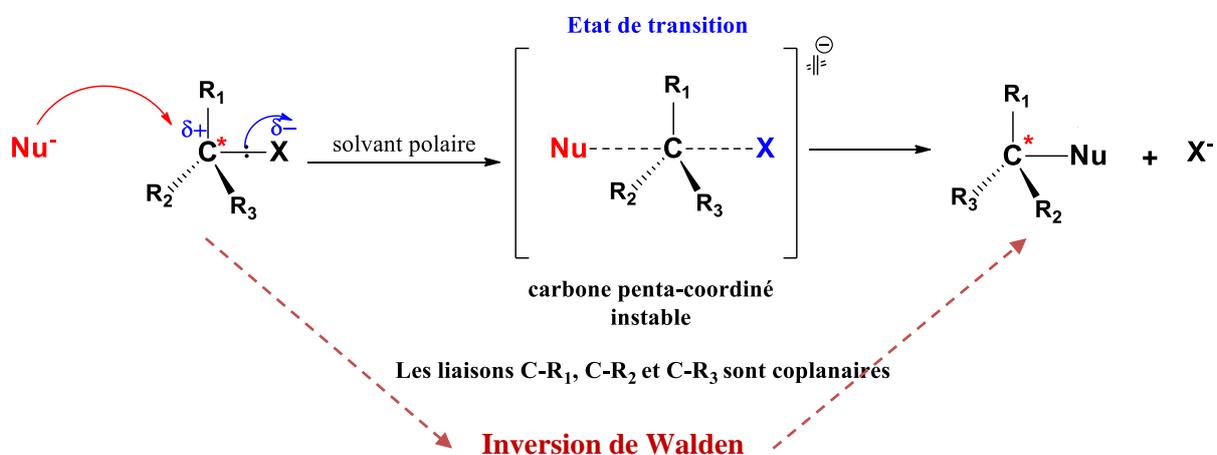
**Exemple :** influence du méthanol (solvant polaire et protique) sur la polarisabilité de la liaison C-Br du substrat.



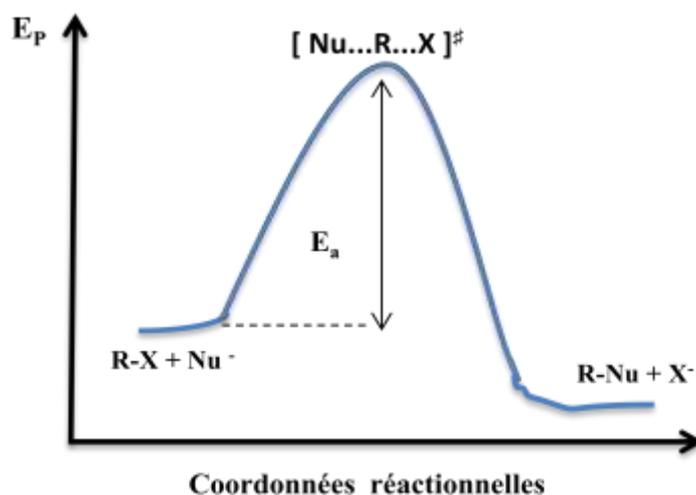
### I.1.2. Réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (S<sub>N</sub>2)

#### a) Mécanisme réactionnel

Au cours du processus de la substitution de type S<sub>N</sub>2, le réactif nucléophile (**Nu** : chargé négativement ou neutre) attaque le carbone lié au groupe partant du côté opposé à « X », autrement dit, une attaque dorsale. C'est un processus en une seule étape selon **un mécanisme concerté**.

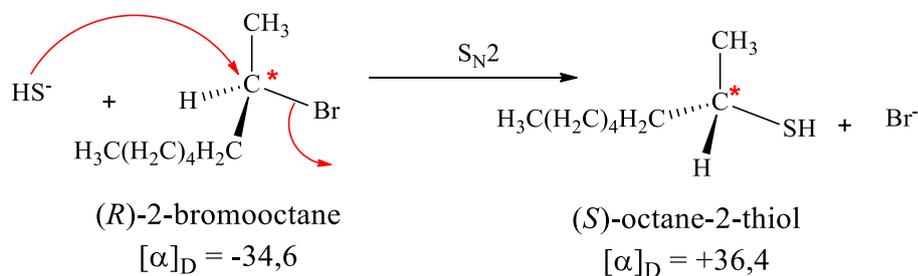


Lorsque le nucléophile s'approche du carbone fonctionnel, le nucléofuge X s'éloigne, ce qui augmente la polarisation de la liaison C-X (effet du champ externe). A ce moment-là, l'énergie libre d'activation augmente (valeur maximale) qui correspond à l'état de transition (voir le diagramme énergétique). Ensuite, au moment où le Nu forme une liaison avec le carbone, la liaison C-X se rompt en libérant X<sup>-</sup>.



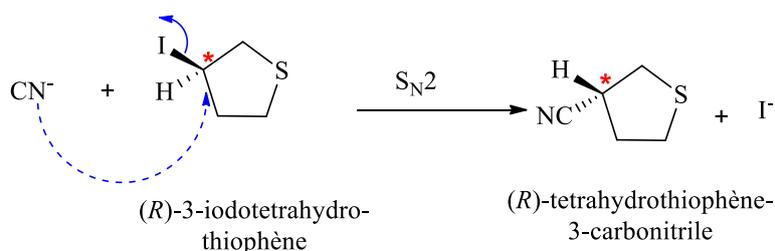
Lors d'une substitution  $S_N2$ , si le carbone central est asymétrique, il y a inversion de la configuration du carbone central (inversion de Walden) mais pas forcément changement de la configuration absolue (passage de R à S ou de S à R). Il faut comparer l'ordre de priorité (Cahn-Ingold-Prelog) du groupe entrant (Nu) et celui du groupe sortant (X). En conséquence, la substitution nucléophile  $S_N2$  est *stéréospécifique*.

### Exemple 1 :



**Inversion de configuration**

### Exemple 2 :



**Rétention de configuration**

**b) Loi de vitesse**

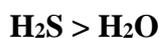
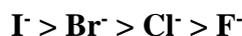
Dans le mécanisme réactionnel de la substitution nucléophile  $S_N2$ , le réactif nucléophile (Nu) et le substrat l'halogénure d'alkyle (R-X) interviennent et plus particulièrement dans l'état de transition, d'où la dénomination bimoléculaire pour cette réaction. Il s'ensuit que la réaction est d'ordre deux et s'exprime par la relation de vitesse :  $V = K [R-X][Nu]$

**c) Facteurs influençant le mécanisme réactionnel  $S_N2$**

- ✚ **Classe du substrat** : si le carbone est tertiaire, l'approche du Nu est rendue difficile en raison de l'encombrement stérique ; l'état de transition est alors difficile à atteindre. Par contre, si ce carbone est primaire ou à la rigueur secondaire, l'approche du Nu est facilitée, c'est ce qui explique que le mécanisme  $S_N2$  est spécifique des groupes « R » primaires (plus particulièrement le méthyle), et assez souvent secondaires, mais jamais tertiaires.



- ✚ **Nature du nucléofuge** : la même chose que  $S_N1$  pour la  $S_N2$ , c'est à dire, plus la liaison C-X est polarisable plus sa rupture est facile.
- ✚ **Nucléophile** : un nucléophile puissant favorise une  $S_N2$ . En réalité, un grand nombre de facteurs influent sur la nucléophilie :
  - La nucléophilie augmente avec la charge :  $OH^- > H_2O, NH_2^- > NH_3$
  - La solvatation du nucléophile : plus il est solvaté, moins il est nucléophile.
    - $I^- < Br^- < Cl^- < F^-$  (dans un solvant polaire aprotique)
    - $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$  (dans un solvant polaire protique)
  - La taille du nucléophile : plus le Nu est volumineux, moins il est réactif. Ceci à cause de l'encombrement stérique.
  - L'électronégativité de l'atome attaquant : plus l'atome est électronégatif, moins il est nucléophile.
  - La polarisabilité de l'atome attaquant : plus il est polarisable, plus il est Nu.

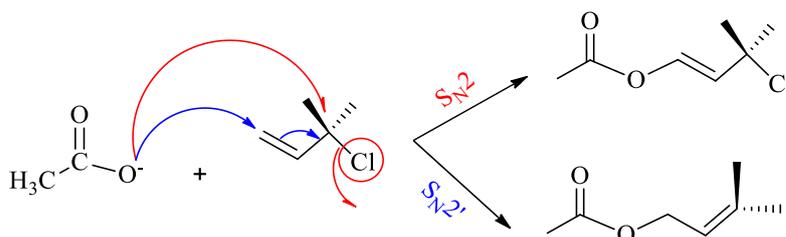


- + **Solvant:** un solvant polaire protique solvate le nucléophile par les liaisons hydrogènes. Ceci va diminuer la vitesse de la réaction. En revanche, un solvant polaire aprotique augmente la vitesse, c.-à-d., favorise la  $S_N2$ .

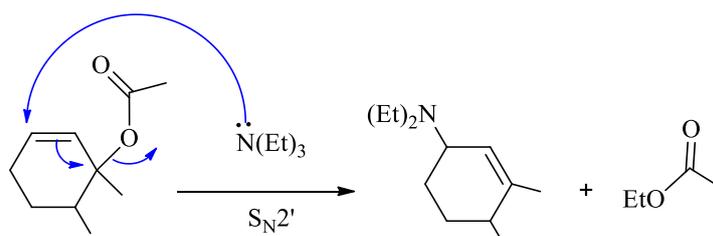
#### d) Transposition allylique $S_N2'$

La substitution nucléophile de type  $S_N2'$ , appelée également transposition allylique, s'applique aux dérivés allyliques «  $RR'C=CHCH_2X$  ». Dans ce cas, l'attaque peut avoir lieu sur le carbone de la double liaison.

##### Exemple 1 :

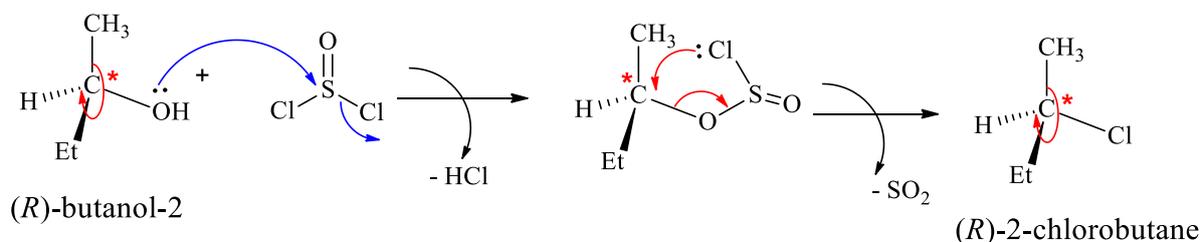


##### Exemple 2 :

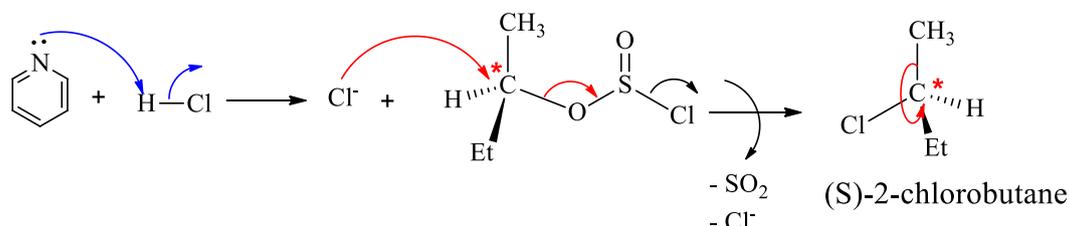


#### e) Substitution intramoléculaire $S_Ni$

Dans ce type de réaction, il y a une rétention de configuration. Ceci selon un processus *cis*, c'est-à-dire que le groupe entrant attaque du même côté que le groupe partant. Cette substitution peut avoir lieu dans la transformation d'alcools optiquement actifs en dérivés halogénés par action de  $PCl_5$  ou  $SOCl_2$ .

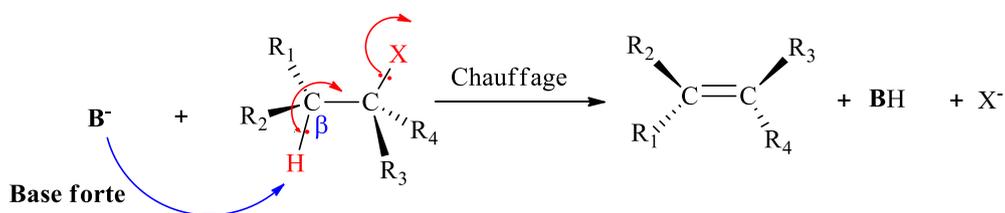


**N.B.:** Il faut retenir qu'on peut obtenir un halogénure d'alkyle avec une inversion de configuration ( $S_N2$ ), si on ajoute au milieu réactionnel une base comme la pyridine. Ceci est exprimé par le mécanisme réactionnel suivant :



## I.2. Réactions $\beta$ -élimination et compétition $S_N/E$

L'atome d'halogène, dans un halogénure d'alkyle, exerce **un effet inductif attracteur** qui se transmet de liaison en liaison, en s'atténuant cependant. Il en résulte que les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone en position  $\beta$  de l'halogène, ont un caractère acide et qu'ils pourront être arrachés sous l'action d'une base forte. En effet, le bilan de la réaction d'élimination sera le passage du dérivé monohalogéné à l'alcène :



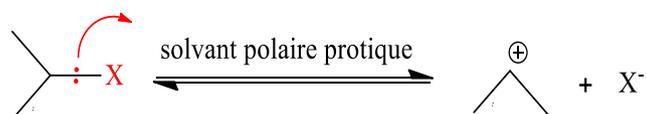
### A retenir :

- Lors de la réaction de la déshydrohalogénéation d'un dérivé monohalogéné, en présence d'une base forte et par chauffage, on obtient majoritairement parmi tous les isomères de positions possibles le dérivé éthylénique le plus stable, c'est-à-dire le plus conjugué puis le plus substitué (règle de *Saytzeff*), l'alcène le moins substitué est appelé alcène type « *Hofmann* ». Donc, c'est une réaction **régiosélective**.
- Les bases fortes sont, en général, les bases conjuguées des acides faibles. On donne quelques exemples de bases fortes :  $\text{EtO}^-$ ,  $\text{Na}^+$  ;  $\text{K}^+$ ,  $\text{OH}^-$  ;  $(i\text{Pr})_2\text{N}^-$ ,  $\text{Li}^+$ .
- Deux mécanismes limites sont généralement admis : E1 et E2.

### I.2.1. Réactions d'élimination monomoléculaire (E1)

#### a) Mécanisme réactionnel

**1<sup>ère</sup> Etape (lente)** : cette étape, cinétiquement limitante, est identique à celle de la S<sub>N</sub>1

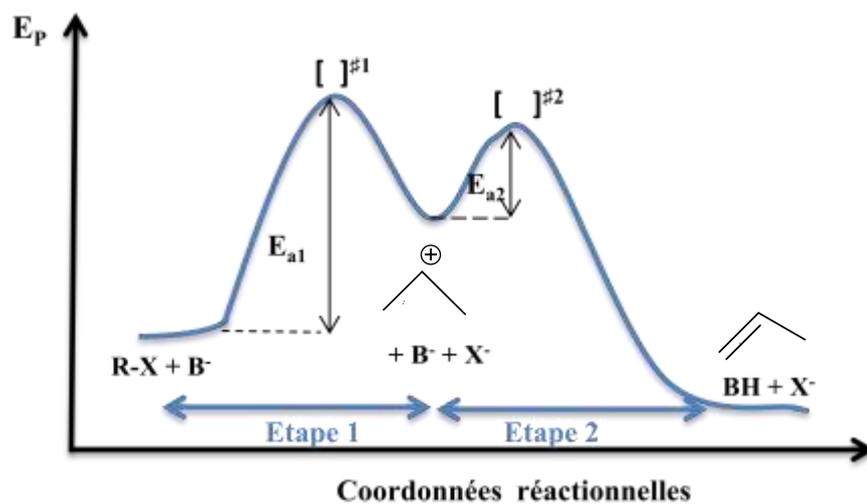


**2<sup>ème</sup> Etape :**



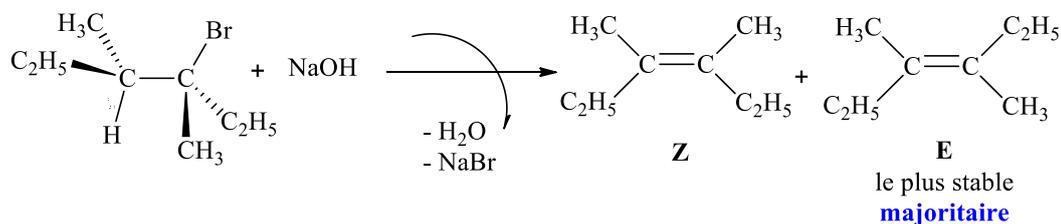
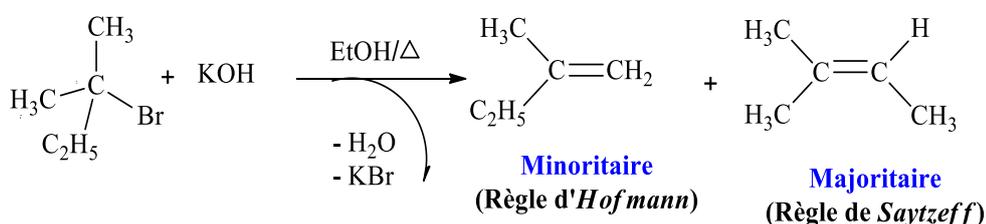
Ce type de réaction d'élimination est d'ordre 1. En conséquence, l'équation de la vitesse est :

$$V = K [RX]$$



#### b) Stéréochimie

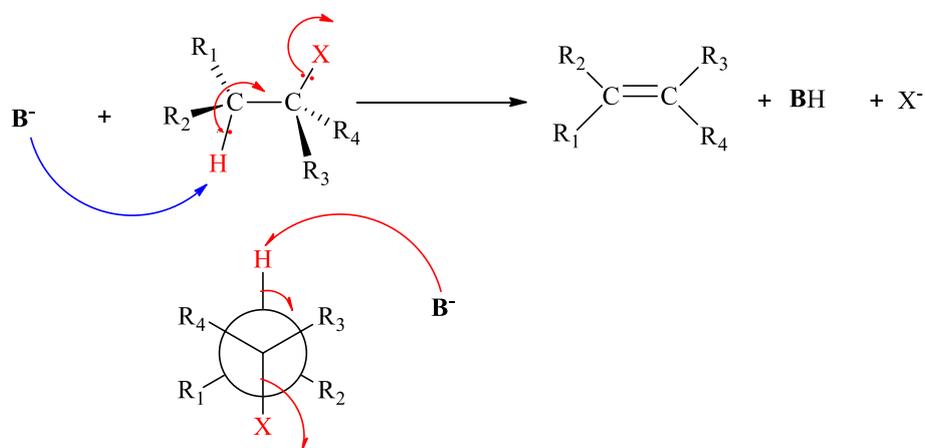
La réaction E1 n'est pas *stéréospécifique* mais partiellement *stéréosélective* : l'obtention préférentielle de l'alcène le plus stable de configuration E.

**Exemple 1:**

**Exemple 2:**

**c) Facteurs influençant le mécanisme réactionnel E1**

- + **Classe du substrat** : la même chose pour la  $S_N1$ , c.-à-d. autant le carbone fonctionnel est plus substitué plus le carbocation formé est stable. En effet, plus le dérivé éthylénique obtenu est substitué plus il est stable. Toutefois, la formation d'une double liaison conjuguée est très favorable. Ceci est également appliqué à l'élimination bimoléculaire E2.
- + **Nucléofuge** : la vitesse augmente avec le pouvoir nucléofuge de « X ».
- + **Solvant** : La vitesse augmente avec la polarité du solvant. Ainsi, les solvants protiques favorisent la première étape en stabilisant  $X^-$  libéré.
- + **Base** : aucune influence car la base n'intervient pas dans l'étape cinétiquement limitante.

## I.2.2. Réactions d'élimination bimoléculaire (E2)

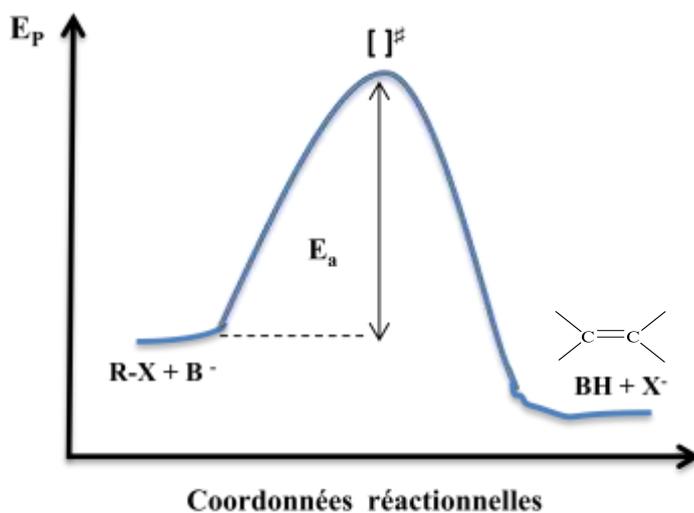
### a) Mécanisme réactionnel (mécanisme concerté synchrone)



Conformation anti

La réaction d'élimination E2 n'a lieu que dans cette conformation particulière (les liaisons C-H et C-X doivent être antipériplanaires). La loi de la vitesse est du deuxième ordre :

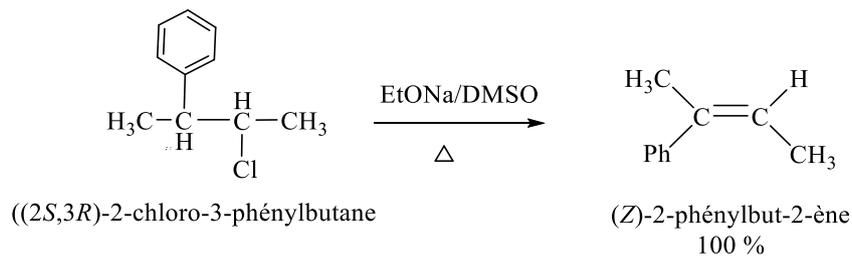
$$V = K [RX][Base]$$



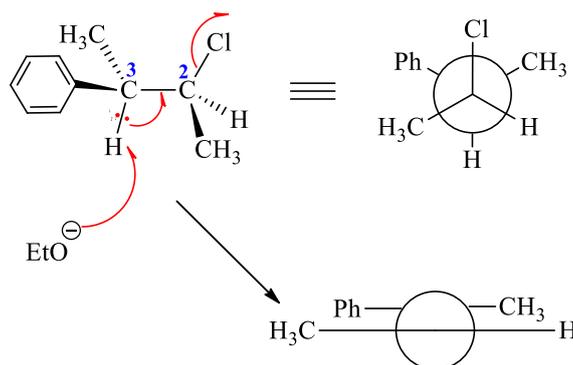
### b) Stéréochimie

La réaction d'élimination type E2 est *diastéréospécifique*. La stéréochimie ANTI de la réaction est impérative et l'emporte toujours sur la régiochimie (règle de *Saytzeff*).

**Exemple 1 :**



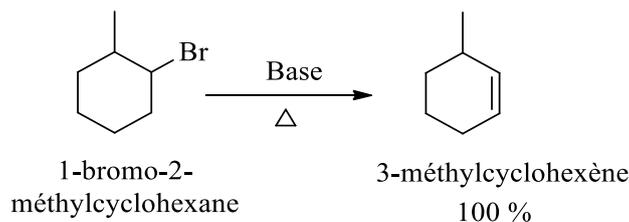
**Mécanisme**



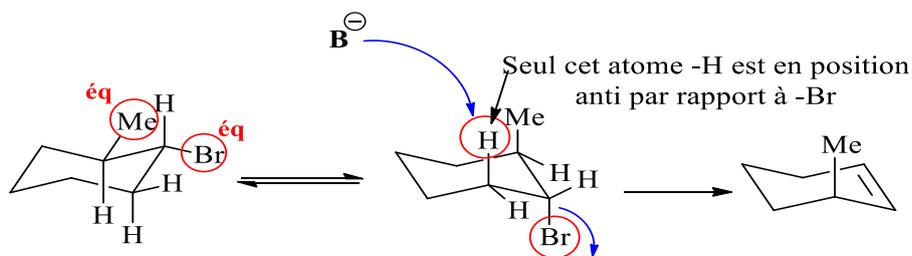
Lors une E2 les groupements –H et –Cl doivent être dans un même plan en position anti

- Dans cet exemple le couple thréo (ici 2*S*, 3*R*) donne lieu à l'alcène *Z*, tandis que le couple érythro (2*S*, 3*S* ou 2*R*, 3*R*) donne lieu à l'alcène *E*.

**Exemple 2 :**



**Mécanisme**



configuration chaise plus stable favorisée  
-Me et -Br en positions équatoriales

conformation défavorisée moins stable  
-Me et -Br en positions axiales

## c) Facteurs influençant le mécanisme réactionnel E2

- ✚ **Classe du substrat** : le substrat primaire est le plus privilégié pour E2.
- ✚ **Nucléofuge** : une élimination E2 nécessite également un bon groupe partant tels que  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-OTs$ ,  $-OMs$ , qui fournissent préférentiellement l'alcène le plus substitué. Néanmoins, les mauvais groupements partants (ammonium, sulfonium, fluoro,...) fournissent préférentiellement l'alcène le moins substitué.
- ✚ **Solvant** : un solvant polaire aprotique favorise le mécanisme E2.
- ✚ **Base** : la vitesse de cette réaction augmente avec la force de la base et sa concentration, il faudrait donc une base forte. Une base encombrée donne lieu à l'alcène le moins substitué.

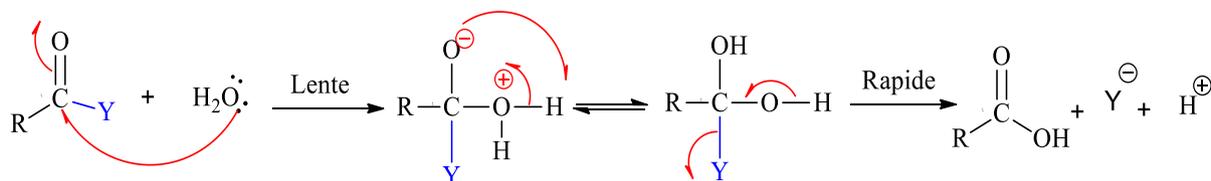
## I.2.3. Compétition entre la substitution nucléophile et l'élimination

En général, il y'a une compétition entre  $S_N1/E1$  et  $S_N2/E2$ . Donc, il faut retenir que :

- Une température élevée favorise l'élimination au détriment de la substitution.
- Une base forte favorise les réactions d'éliminations.
- Les réactifs nucléophiles pas ou peu basiques favorisent la substitution nucléophile.
- L'absence d'un atome d'hydrogène en position  $\beta$  du groupement partant favorise une substitution nucléophile.
- L'encombrement stérique favorise la réaction d'élimination E2.

 I.3. Réactions de substitution nucléophile sur un carbone hybridé  $sp^2$ 

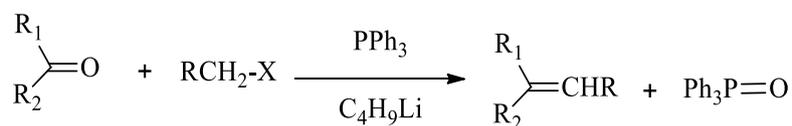
## I.3.1. Les dérivés carboxylés



La réactivité de ces composés (dérivés carboxylés) dépend de la nature du groupement **Y** (halogénures > anhydrides >> esters > amides > acides). Ainsi, la vitesse de ce type de substitution augmente avec l'effet attracteur du groupement « R ».

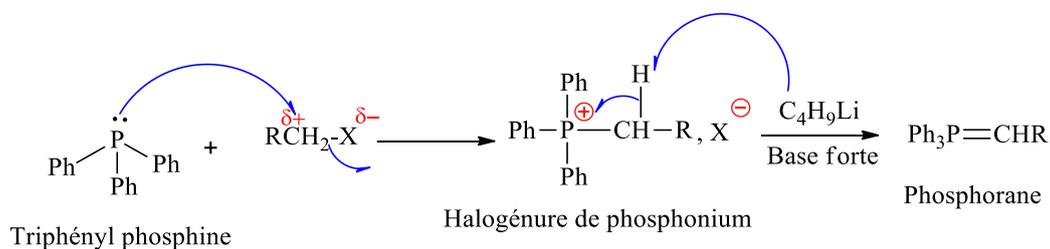
### I.3.2. Les dérivés carbonylés

Ce type de réaction consiste à la substitution de l'atome d'oxygène d'un carbonyle par un alkydène « =CHR » (Réaction de Wittig).

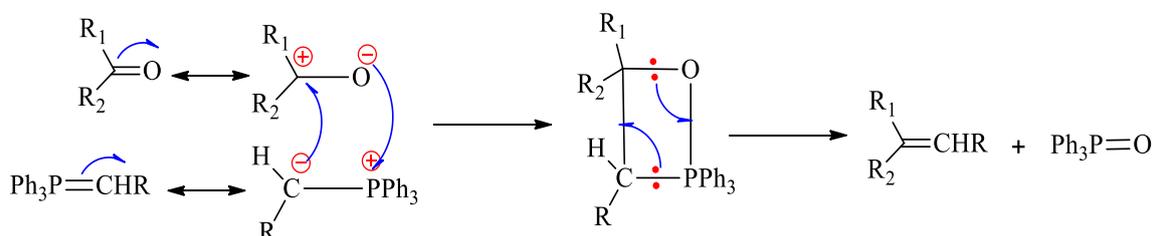


#### Mécanisme

**1<sup>ère</sup> Etape :** Synthèse d'un phosphorane à partir d'une phosphine

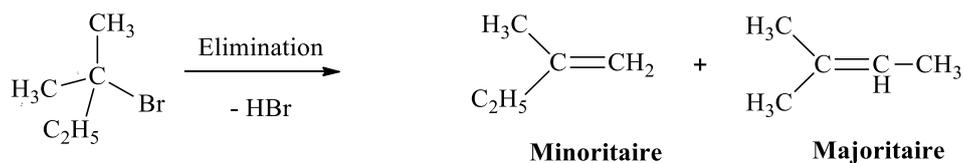


**2<sup>ème</sup> Etape :** Action du phosphorane sur un carbonyle

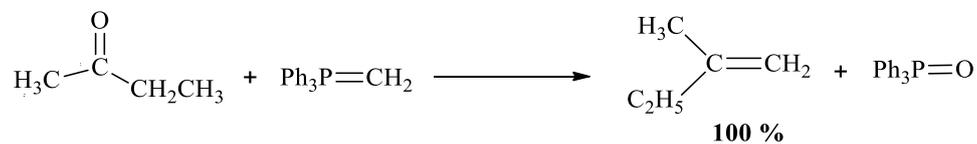


- La réaction de Wittig est *stéréospécifique* dans laquelle l'alcène le moins substitué peut former.

#### Exemple :

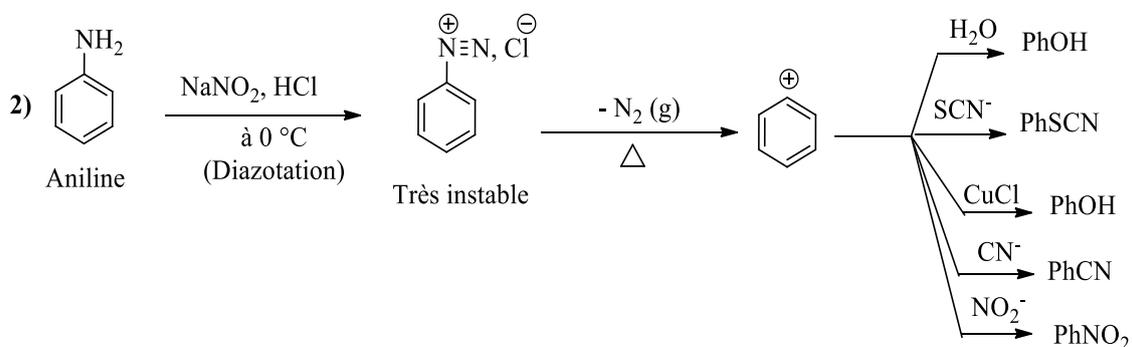
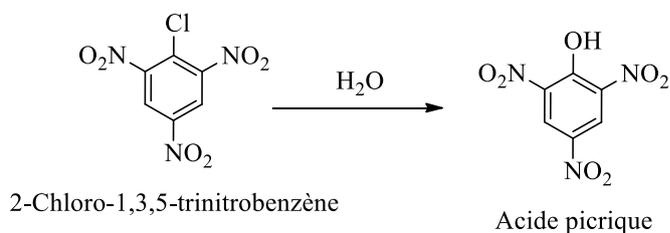
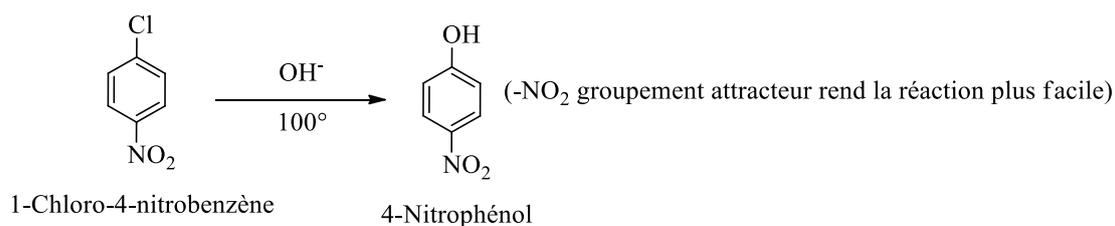
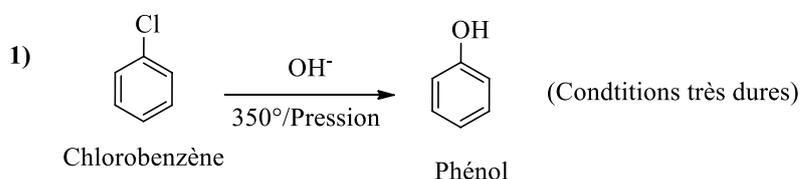


En utilisant la réaction de Wittig, on obtient :



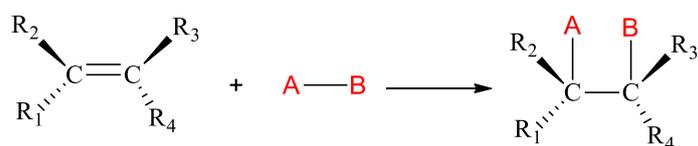
### I.3.3. Les dérivés aromatiques

La substitution nucléophile en série aromatique peut procéder par divers mécanismes :



## I.4. Réactions d'addition électrophile

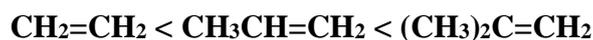
Les alcènes (liaison  $\pi$  polarisable) peuvent, en tant que base ou nucléophile, réagir sur un proton ou tout autre électrophile. Dans ce cas, l'addition d'un acide de Lewis ou Bronsted sur la double liaison conduit à la rupture de la liaison «  $\pi$  », avec formation de deux nouvelles liaisons «  $\sigma$  », selon l'équation bilan suivante :



Les réactions d'additions sur la double liaison sont fortement exothermiques, et quasi totales.

### ✚ Aspect cinétique

La vitesse de la réaction d'addition sur les alcènes augmente avec les effets donneurs des groupements alkyle enrichissant le nuage «  $\pi$  » en électrons, c.-à-d. **activation**.



  
 Activation du nuage électronique et augmentation de vitesse

Au contraire, les groupements attracteurs provoquent une **désactivation**.



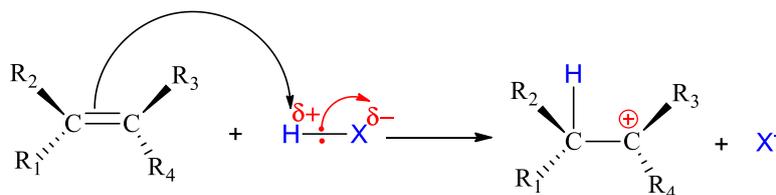
  
 Désactivation du nuage électronique et diminution de vitesse

### I.4.1. Les additions électrophiles sur les alcènes

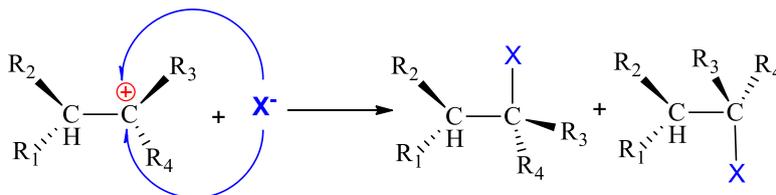
#### I.4.1.1. Addition des acides halo-hydriques H-X

Les acides suffisamment forts tels que HBr ou HCl à l'état gazeux ou en solution (aqueuse), s'additionnent aisément sur les alcènes. Cette réaction se déroule selon le mécanisme suivant :

**1<sup>ère</sup> Etape :** Formation du carbocation intermédiaire



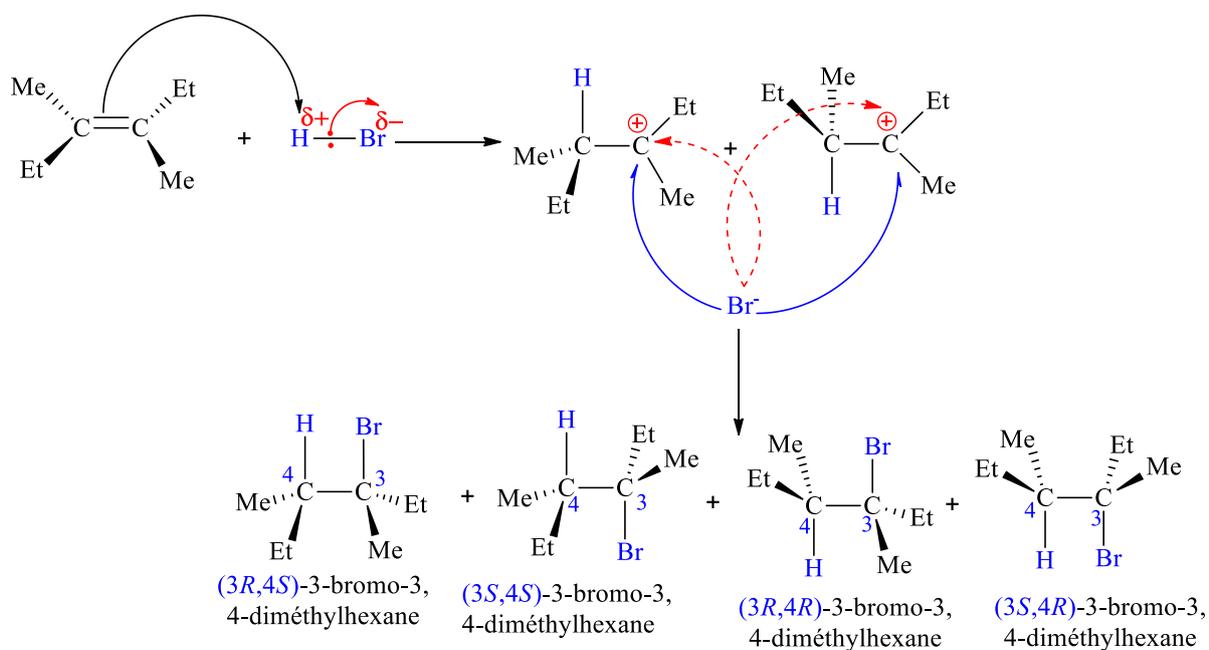
**2<sup>ème</sup> Etape :** Attaque du X<sup>-</sup> sur le carbocation plan



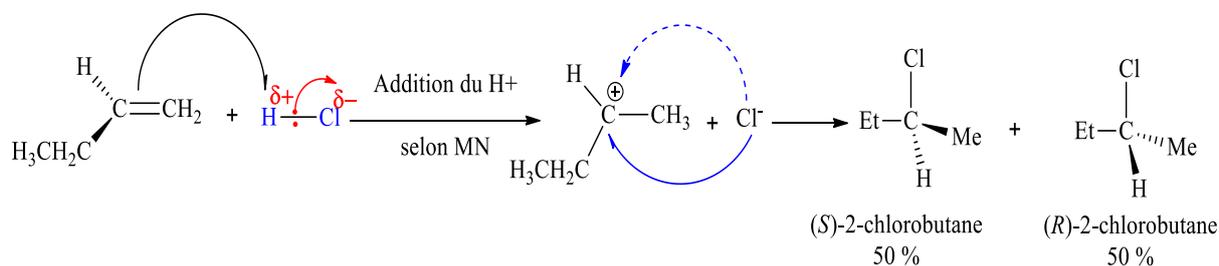
**A retenir :**

- L'hydro-halogenation d'un alcène dissymétrique obéit à la règle de *Markovnikov*, c.-à-d., le proton « H<sup>+</sup> » se fixe sur le carbone le moins substitué (le plus hydrogéné) de manière à former le carbocation le plus stable. C'est une réaction **régiosélective**. **Exp 2**
- On obtient tous les stéréo-isomères possibles. Donc, la réaction est **non stéréosélective**. **Exp 1**

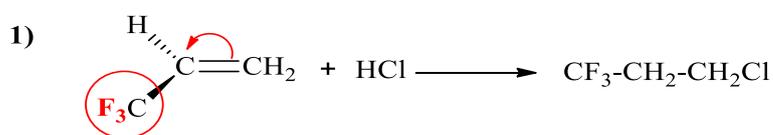
**Exemple 1:** addition du HBr sur (E)-3,4-diméthyl hex-3-ène



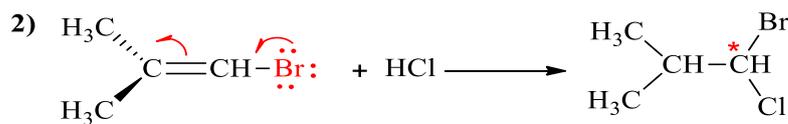
**Exemple 2:** addition du HCl sur un alcène dissymétrique  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



**Cas particuliers :** (Addition anti-Markovnikov)



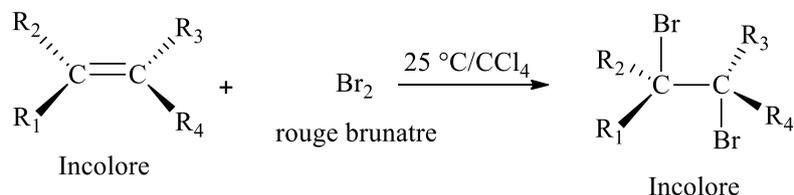
Le groupement  $-\text{CF}_3$  exerce un effet inductif attracteur (**-I**)



L'atome du Brome  $-\text{Br}$  exerce un effet mésomère donneur (**+M**)

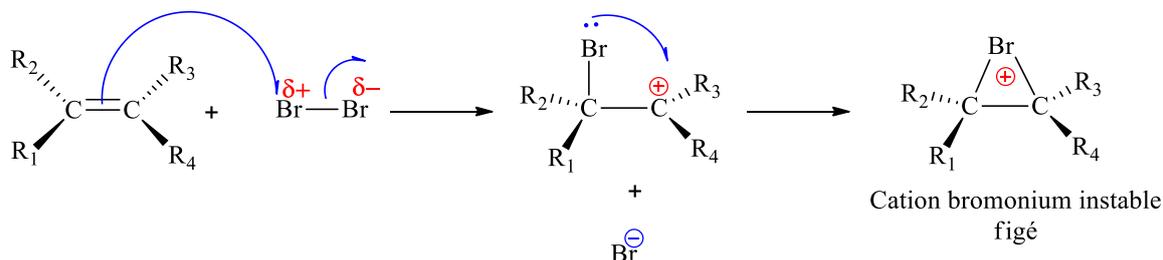
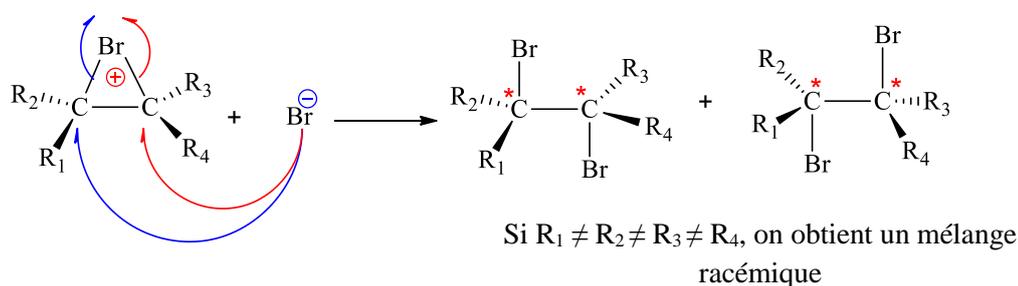
### I.4.1.2. Halogénéation des alcènes

L'action du brome  $\text{Br}_2$  ou du chlore  $\text{Cl}_2$  (en solution dans  $\text{CCl}_4$ ) sur les alcènes, conduit rapidement et à froid aux dérivés dihalogénés vicinaux.



#### Mécanisme

La rupture hétérolytique du  $\text{X}_2$  est, donc, une conséquence de la polarisabilité de la liaison  $\text{X}-\text{X}$  sous l'influence du nuage  $\pi$  de l'alcène.

**1<sup>ère</sup> Etape :** Formation du pont halonium

**2<sup>ème</sup> Etape :** Addition anti de l'ion bromure Br<sup>-</sup>


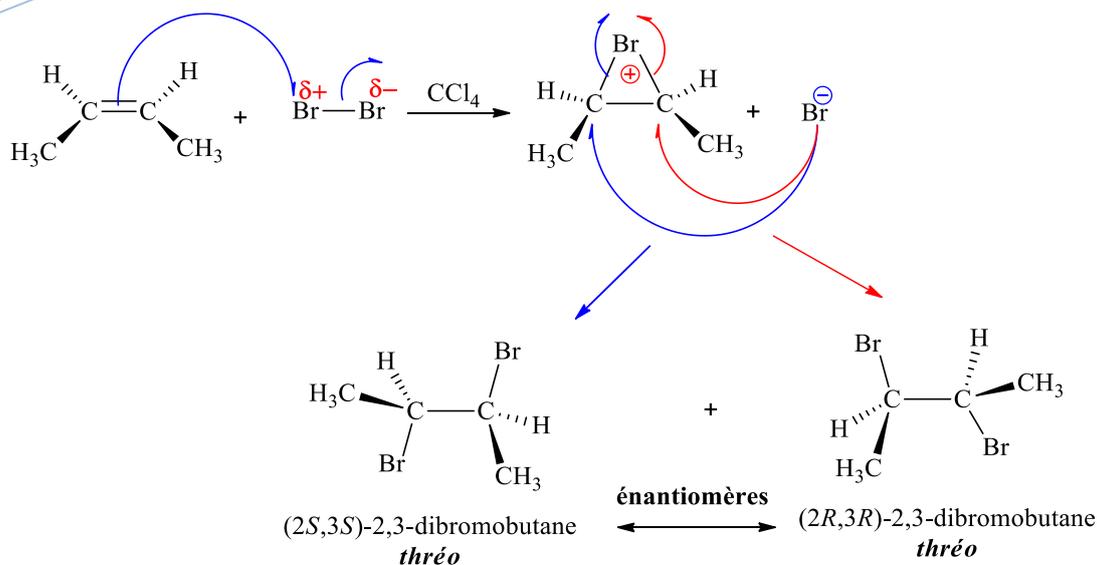
L'attaque du Br<sup>-</sup> s'effectue en anti par rapport au pont bromonium et provoque la réouverture du cycle.

**A retenir :**

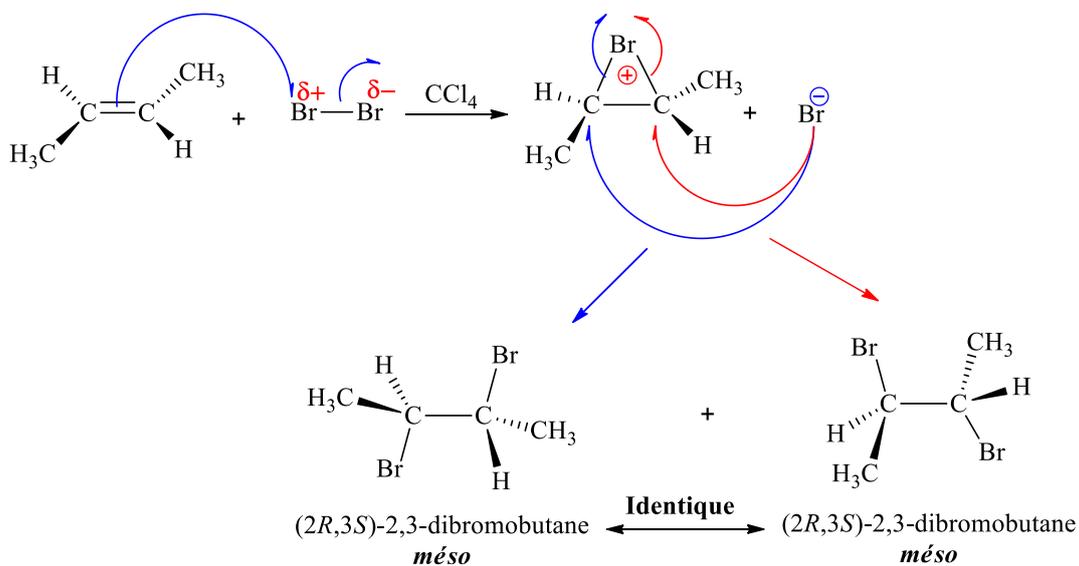
- L'halogénéation des Alcènes est *stéréospécifique*, dans le cas de la formation de deux carbones asymétriques. Un alcène de configuration **Z** conduit généralement au couple d'énantiomères *thréo* (**Exp 1**), tandis qu'un alcène de configuration **E** conduit au couple *érythro*.
- Si les substituants de l'alcène E sont identiques deux à deux (alcène trans), le couple *érythro* devient *méso*. **Exp 2**

**Exemple 1:** bromation du (Z)-but-2-ène

## REACTIONS DE BASE EN CHIMIE ORGANIQUE

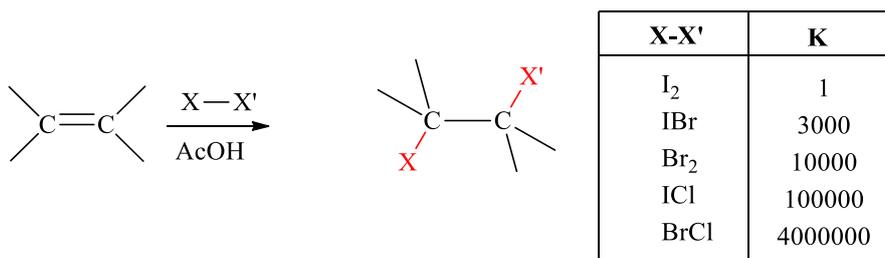


### Exemple 2: bromation du (E)-but-2-ène



**N.B :** La rapidité de la réaction dépend de la polarisabilité du réactif (X-X') ainsi que la rigidité de la liaison C-X formée. En effet, plus X-X' est polarisable, plus la liaison formée est forte. Ceci indique que cette réaction est rapide (exothermique).

### Exemple :



**Explication**

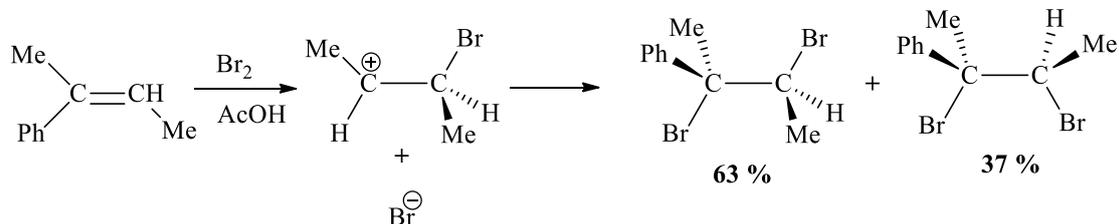
Au cours de la réaction d'halogénéation est en particulier l'iodation, l'iode forme un lien faible avec le carbone et la réaction est souvent réversible. L'iodure de chlore (ICl) réagit plus rapidement que le brome grâce à sa plus grande polarisabilité. La fluoration est peu utilisée puisque  $F_2$  donne lieu à une réaction beaucoup trop exothermique. En conséquence, on peut classer la réactivité des dihalogènes comme suivant :



**a) La bromation**

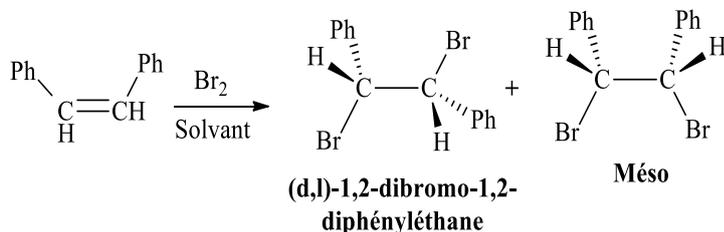
Le brome forme toujours l'ion bromonium comme intermédiaire et donne des réactions hautement stéréospécifiques. Même les alcènes désactivés réagissent rapidement avec le brome. Cependant, lorsque le carbocation formé est particulièrement stabilisé, la bromation devient moins stéréospécifique.

**Exemple :**



**⚡ Influence du solvant sur la stéréochimie de l'addition du Br<sub>2</sub> :**

Plus le solvant est polaire, moins la réaction est spécifique. Les solvants polaires stabilisent plus le carbocation qu'ils ne stabilisent pas l'intermédiaire bromonium. Ainsi, les solvants comme le  $CH_2Cl_2$  sont souvent choisis car ils sont peu polaires et stabilisent moins le carbocation, ils favorisent donc la formation du bromonium.

**Exemple :**


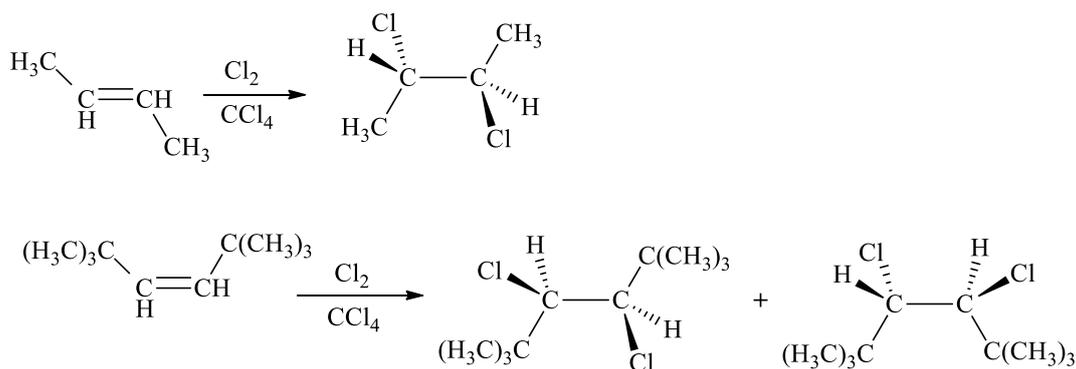
Solvant	Constante diélectrique "ε"	méso/d,l
Cyclohexane	2.0	0/1
CCl <sub>4</sub>	2.2	0/1
<i>t</i> -BuOH	11	0.3/0.7
PhCN	25	0.6/0.4
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	35	0.9/0.1

**Explication**

La formation du **(d,l)**-1,2-dibromo-1,2-diphénylthane résulte de l'attaque anti du bromure sur un ion bromonium. Le produit **méso**, par contre, résulte d'une attaque non stéréosélective sur le carbocation libre. On voit le nitrométhane, solvant très polaire, favorise la formation du carbocation au détriment de l'ion bromonium. Il en résulte une addition beaucoup moins stéréospécifique.

**b) La chloration**

La chloration est une réaction un peu moins stéréosélective par rapport la bromation. Il est probable que l'ion chloronium soit légèrement moins stable que le carbocation correspondant.

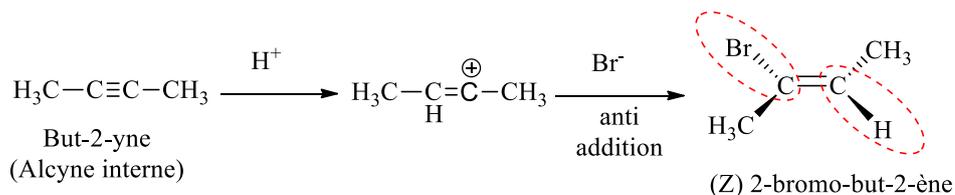
**Exemple :**


## I.4.2. Les additions électrophiles sur les alcynes (sp)

### I.4.2.1. Addition des acides halo-hydriques HX

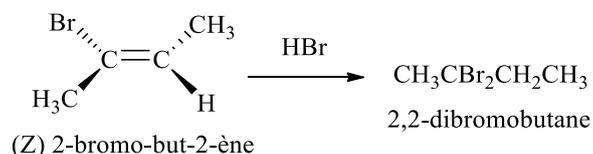
L'addition d'un équivalent de HX sur un alcyne conduit à un halogène. La réactivité des halogénures d'hydrogène est dans l'ordre :  $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$ . Ce dernier ne s'additionne que sous pression.

#### Exemple 1 :

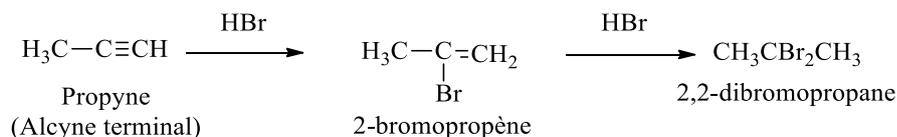


C-H et C-Br sont dans des plans Anti

L'addition d'une seconde molécule de HX conduit à dihalogénoalcane géminé selon un mécanisme *régiosélectif* qui suit la règle de *Markovnikov*.



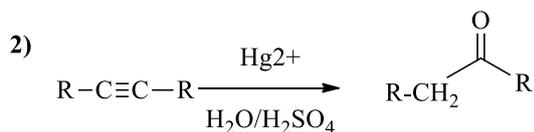
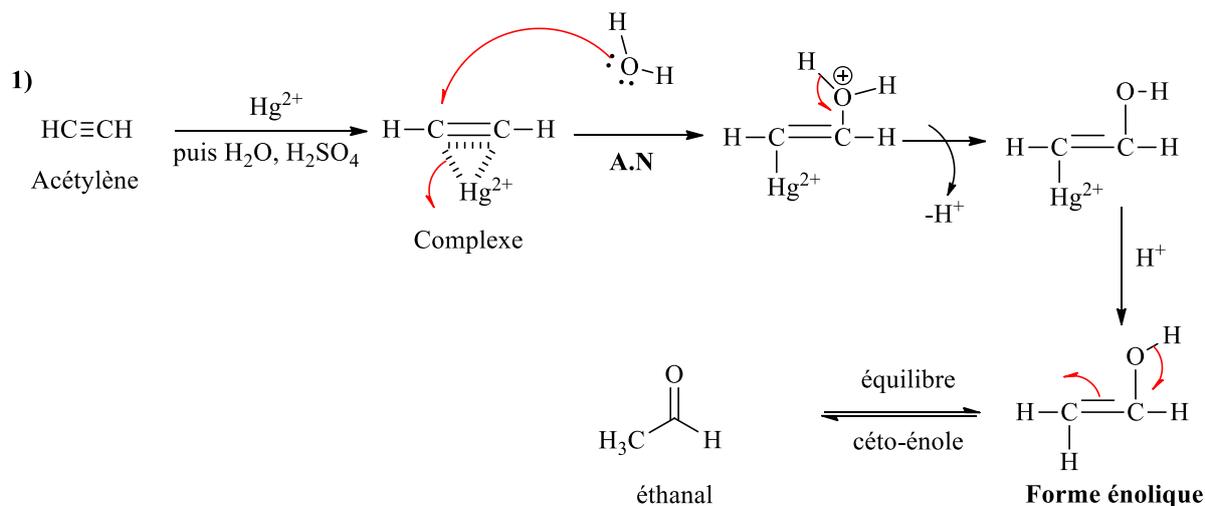
#### Exemple 2 :



### I.4.2.2. Hydratation en milieu acide

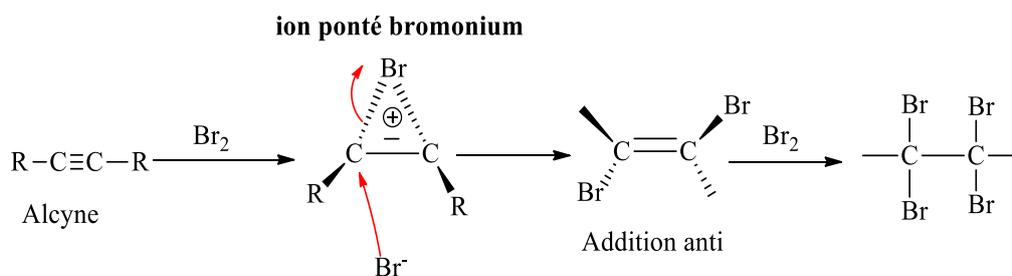
Lorsque l'acétylène est mis à barboter dans une solution diluée d'acide sulfurique en présence de sulfate mercurique à 60 °C, il additionne une molécule d'eau pour donner l'éthanal « ou acétaldéhyde ».

**Exemples :**

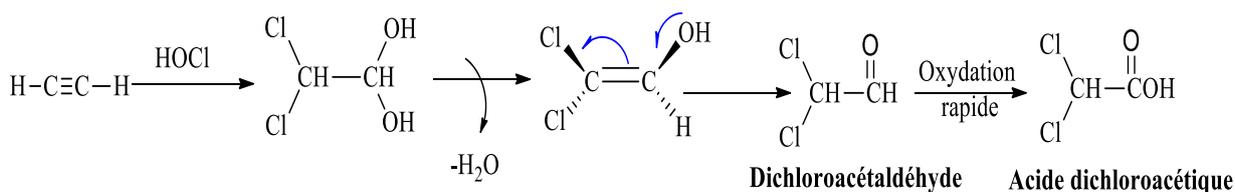


**I.4.2.3. Addition des halogènes et acides hypohalogénés**

L'addition du dibrome (ou du dichlore) sur un alcyne suit un mécanisme semblable à celui des alcènes avec la formation d'ion ponté bromonium.



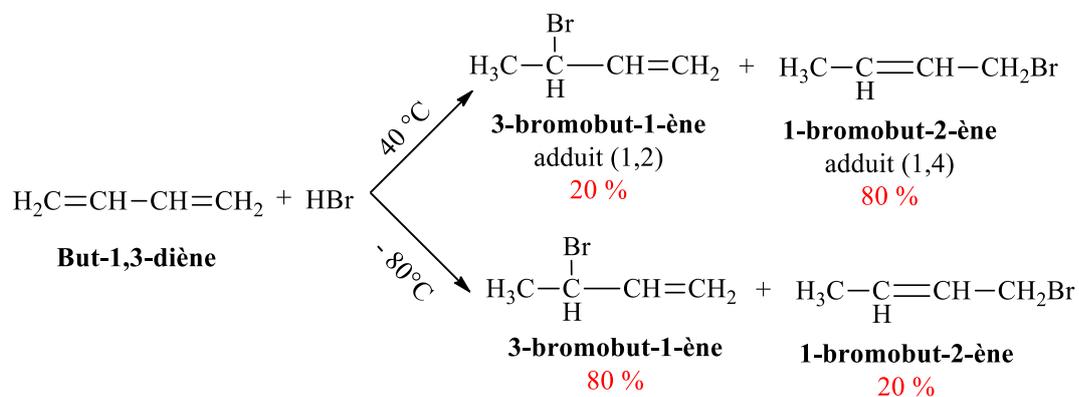
L'acétylène additionne successivement deux équivalents d'acide hypochloreux pour former le composé instable  $\text{Cl}_2\text{CHCH}(\text{OH})_2$ .



### I.4.3. Réactions d'addition sur les systèmes conjugués

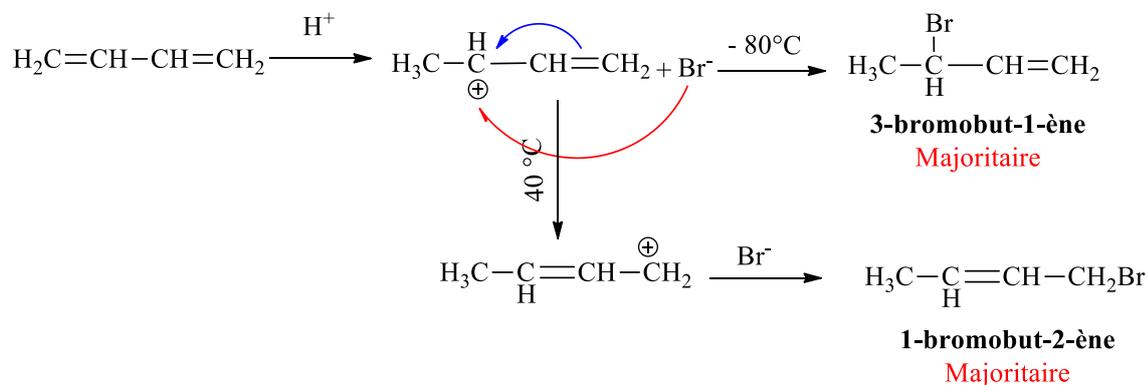
#### I.4.3.1. Addition sur les diènes conjugués

Les réactions d'addition sur les diènes conjugués donnent lieu à des résultats étonnants :



#### Mécanisme

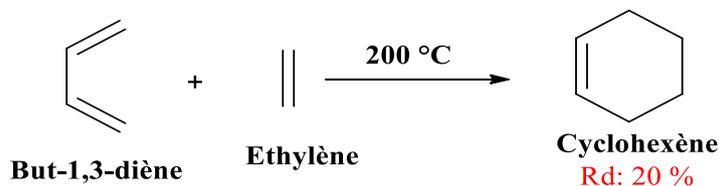
Addition du  $\text{H}^+$  se fait selon *Markovnikov*



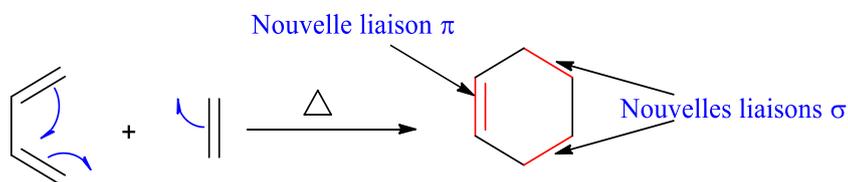
L'addition-1,2 est un produit à contrôle cinétique. Il est plus rapide à former et majoritaire lorsque la réaction est réalisée à basse température. Par contre, l'addition-1,4 est un produit à contrôle thermodynamique et s'avère être plus stable que celui de l'addition-1,2 (Règle de *Saytzeff*).

### I.4.3.2. Cycloaddition « Réaction de Diels-Alder »

Les diènes conjugués subissent un autre type d'addition-1,4 lorsqu'ils réagissent avec les alcènes (ou alcynes).



#### Mécanisme

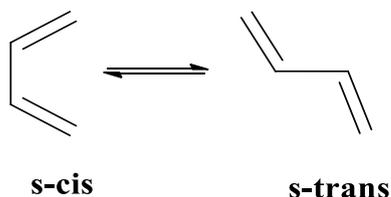


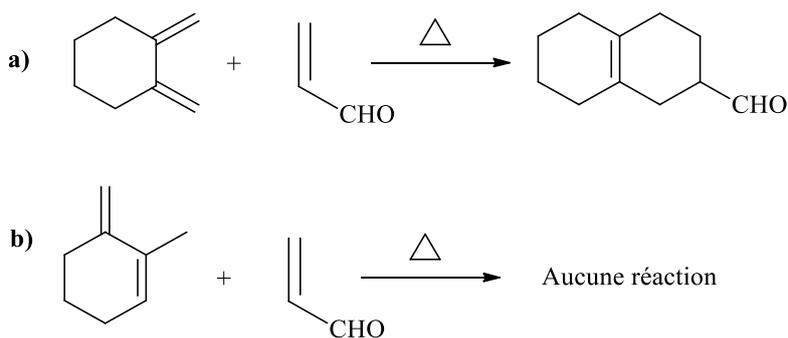
La réaction de **Diels-Alder** est une cycloaddition mettant en jeu un diène conjugué (substitué par des groupements électrodonneurs) et un diénophile (substitué par des groupements électroattracteurs) et qui aboutit à un produit cyclique. Cette addition se fait selon un mécanisme **concerté**.

#### Stéréochimie

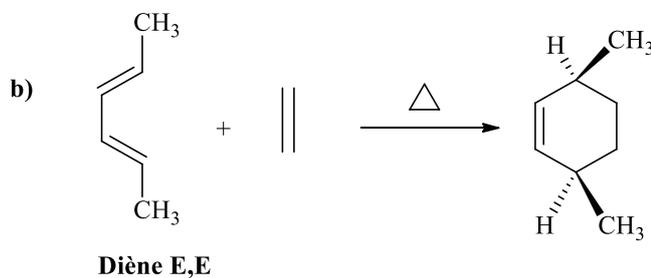
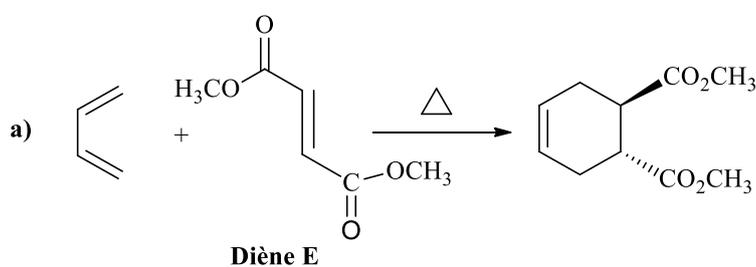
La réaction de Diels-Alder présente trois caractéristiques importantes :

1. Le diène ne se condense que sous la conformation **s-cis** bien que la conformation **s-trans** soit la plus stable.

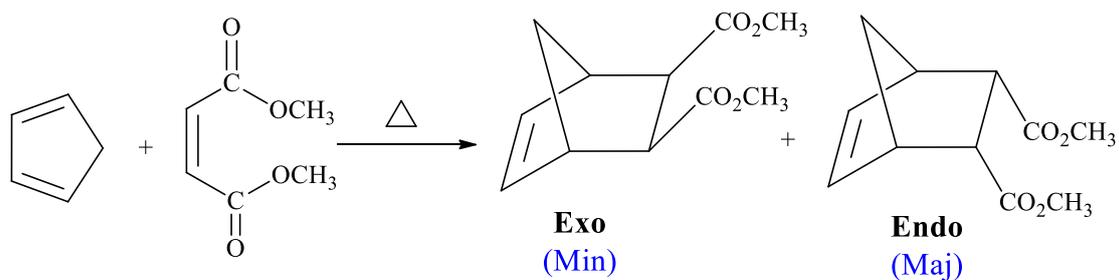




2. La disposition relative des substituants dans le diène et le diénophile est conservée de façon stéréospécifique.

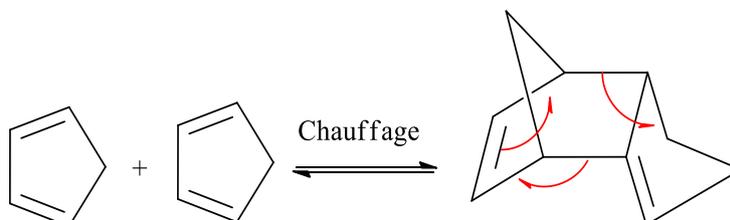


3. Lorsqu'il y a formation d'un cycle ponté, la formation du dérivé **endo** est favorisée. La réaction de Diels-Alder est donc diastéréosélective.



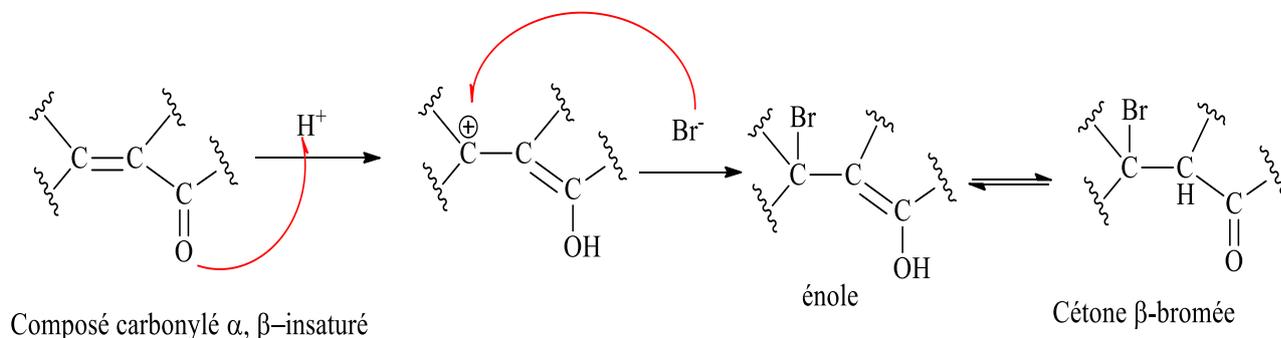
### Réversibilité

Dans les cycloadditions type Diels-Alder, l'entropie du système diminue puisque l'on passe de deux molécules à une seule. Donc, le terme  $T\Delta S$  est défavorable à la condensation, le chauffage peut inverser la réaction (réaction rétro-DA).



### I.4.3.3. Additions électrophiles sur les carbonyles $\alpha, \beta$ -insaturé

Lorsque d'un acide est additionné à un dérivé cétonique  $\alpha, \beta$ -insaturé, le carbocation qui se forme résulte de l'attaque du proton sur le groupe cétonique en raison de la mésomérie qui affecte une charge négative à l'oxygène. Ceci correspond à une addition-1,4 thermodynamiquement plus favorable.

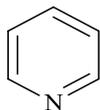


*CHAPITRE II*

*COMPOSES AROMATIQUES*

## II.1. Les hydrocarbures aromatiques

A l'origine, le mot « Aromaticité » fut choisi en référence à l'odeur des composés qui présentaient des propriétés analogues à celles du Benzène. De nos jours, l'aromaticité est une propriété liée à une conjugaison cyclique dont la règle a été énoncée par Hückel. Donc, on appelle aromatique tout composé possédant  $(4n+2)$  électrons  $\pi$  délocalisés cycliquement.



**Pyridine**  
6é  $\pi$



**Pyrrole**  
 $4\text{é } \pi + \text{dnl} = 6$

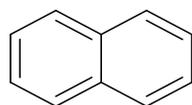


**Anion cyclopentadiényle**  
 $4\text{é } \pi + 2\text{é} = 6$

Énergies de conjugaison  
E (kJ.mol<sup>-1</sup>):

94,9

88,6



**Naphtalène**  
10é  $\pi$



**Furane**  
 $4\text{é } \pi + \text{dnl} = 6$

Énergies de conjugaison  
E (kJ.mol<sup>-1</sup>):

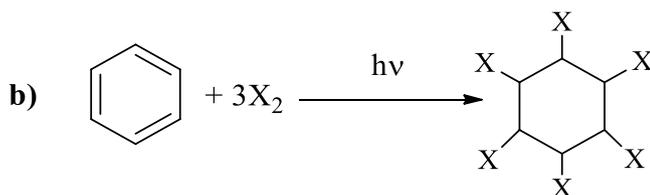
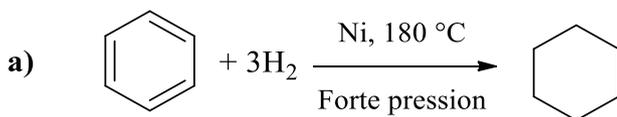
256,7

65,6

## II.2. Substitution électrophile aromatique

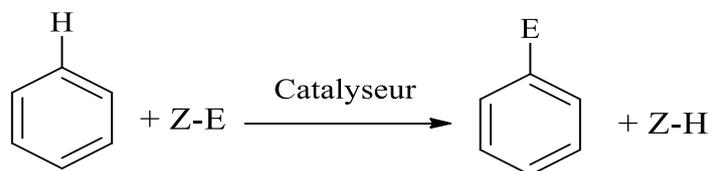
Le benzène et les composés aromatiques sont très peu réactifs et donnent le plus souvent lieu à des réactions de substitution électrophile aromatique « **SEAr** » et non à des additions électrophiles contrairement aux alcènes. Il n'y a que dans des conditions poussées de température et de pression, en présence de catalyseurs que l'on peut effectuer des réactions d'addition.

### Exemples :



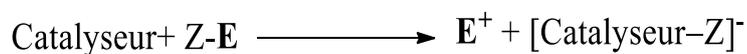
## II.2.1. Bilan général

Lors d'une SEAr l'un des hydrogènes du noyau aromatique est remplacé par un électrophile E.

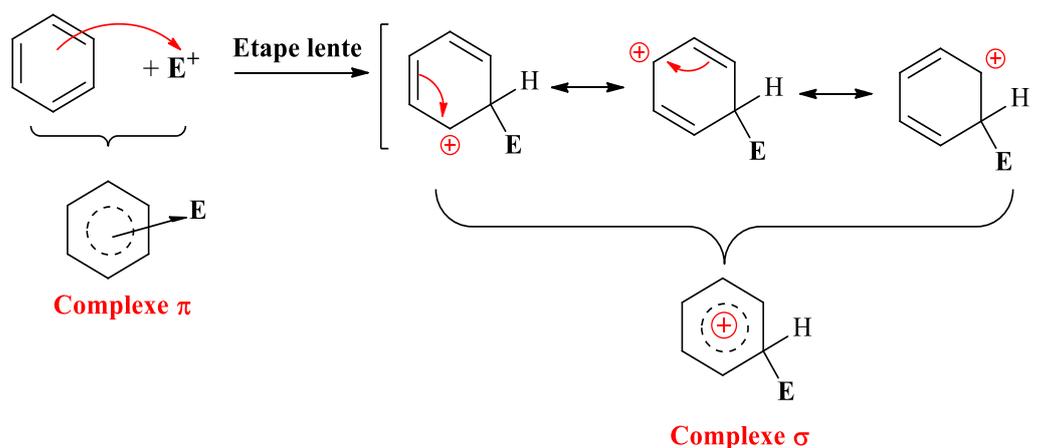


### a) Mécanisme réactionnel

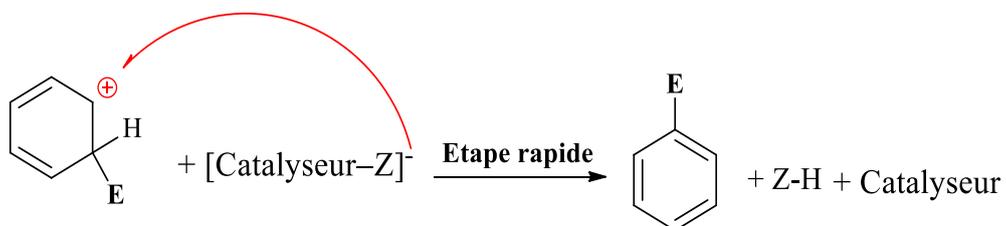
**1<sup>ère</sup> Etape :** Création d'un électrophile E<sup>+</sup>



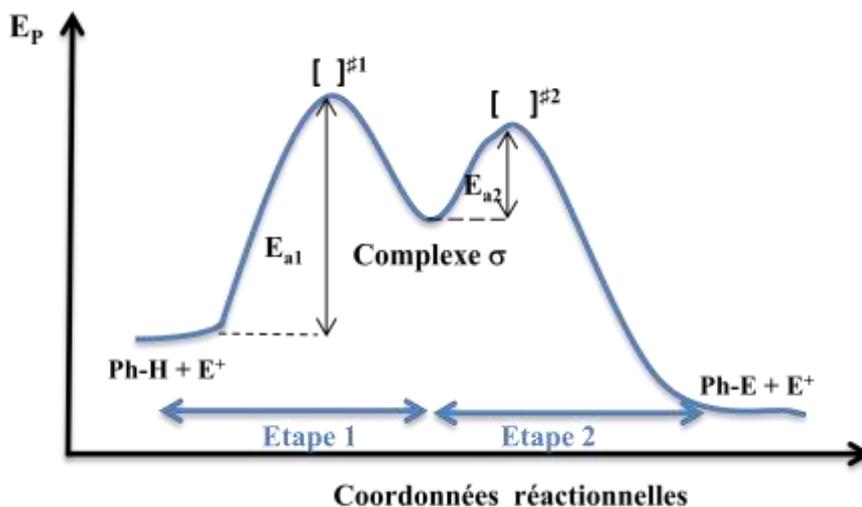
**2<sup>ème</sup> Etape :** Attaque électrophile du noyau benzénique



**3<sup>ème</sup> Etape :** Recouvrement de l'aromaticité et régénération du catalyseur



b) Profil énergétique



II.2.3. Grands types de substitution électrophile aromatique

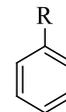
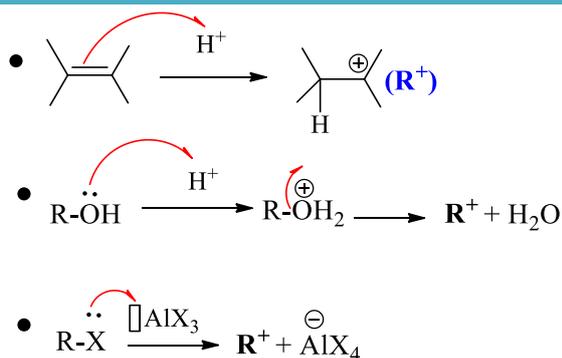
Le tableau ci-après rassemble les fameuses réactions de substitution électrophile aromatique SEAr :

SEAr	Réactifs et catalyseur	Formation de l'électrophile	Produit
<b>Halogénéation</b>	X <sub>2</sub> : Br <sub>2</sub> ou Cl <sub>2</sub> Catalyseur : AlX <sub>3</sub> ou FeX <sub>3</sub>	$\text{X}-\ddot{\text{X}} \xrightarrow{\square \text{AlX}_3} \text{X}^{\oplus} + \text{AlX}_4^{\ominus}$ <p><b>Electrophile</b> : ion halonium X<sup>+</sup></p>	
<b>Nitration</b>	-Mélange sulfonitrique : HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Acide nitrique fumant : HNO <sub>3</sub> concentré	$\text{X}-\ddot{\text{X}} \xrightarrow{\square \text{AlX}_3} \text{X}^{\oplus} + \text{AlX}_4^{\ominus}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{HNO}_3 + 2\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{NO}_2^{\oplus} + 2\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_3\text{O}^{\oplus}</math></li> </ul> <p><b>Electrophile</b> : ion nitronium <math>\text{O}=\text{N}^{\oplus}=\text{O}</math></p>	
<b>Sulfonation</b>	-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> fumant à chaud -H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , SO <sub>3</sub> : Oléum à froid	$2\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{HSO}_4^- + \text{H}_3\text{O}^{\oplus} + \text{SO}_3$ <p><b>Electrophile</b> : trioxyde de soufre <math>\text{O}=\text{S}^{\oplus}=\text{O}</math></p>	

**Alkylation de Friedel et Crafts**

Toute source de carbocation:

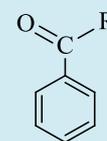
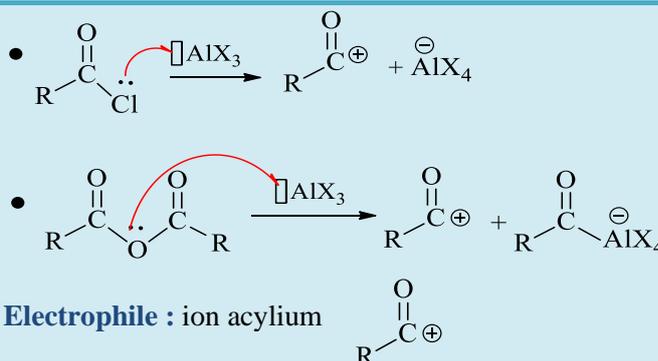
- Alcène + H<sup>+</sup>
- Alcool + H<sup>+</sup>
- R-X + AlX<sub>3</sub>(FeX<sub>3</sub>)



**Electrophile : Carbocation R<sup>+</sup>**

**Acylation de Friedel et Crafts**

- Chlorure d'acyle
- Anhydride d'acide
- Catalyseur : AlX<sub>3</sub> ou FeX<sub>3</sub>



**II.3. Polysubstitutions électrophiles aromatiques**

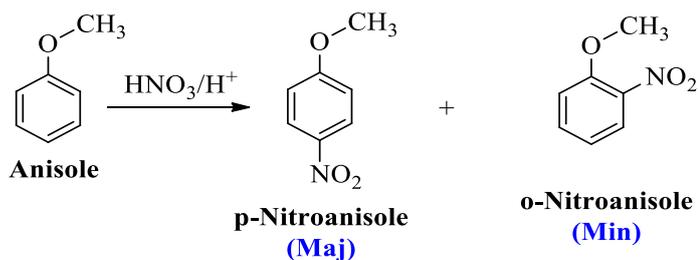
**II.3.1. Règles de Holleman**

Lorsqu'un cycle benzénique est monosubstitué « Ar-R » et que l'on souhaite effectuer une deuxième substitution par E<sup>+</sup>, deux problèmes se posent :

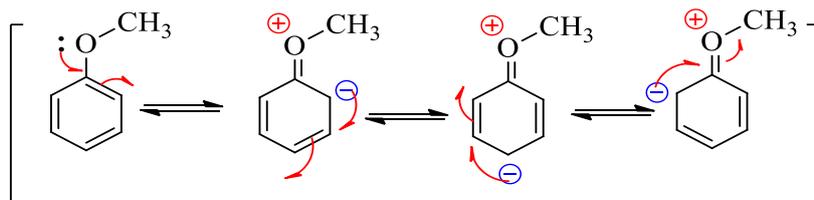
- ✚ L'attaque d'un nouveau substituant électrophile E<sup>+</sup> est-elle régiosélective ?
- ✚ La vitesse de cette réaction est-elle plus rapide (activation) ou plus lente (désactivation) que la première SE ?

Selon Holleman les substituants **R** sont classés en trois groupes :

- A.** Substituants activant (**R** : électrodonneur +I/+M), orientent vers les positions **ortho** et **para**.

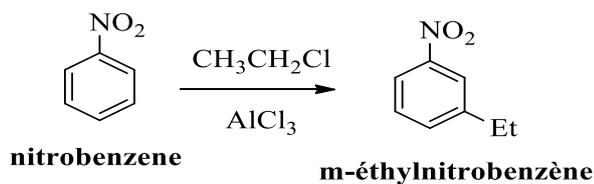


**Explication :**

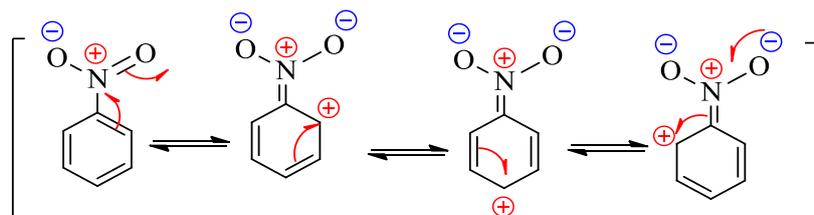


Trois sites nucléophiles (2 ortho et 1 para)

**B. Substituants désactivant (R : électroattracteur -I/-M), orientent vers la position **méta**.**



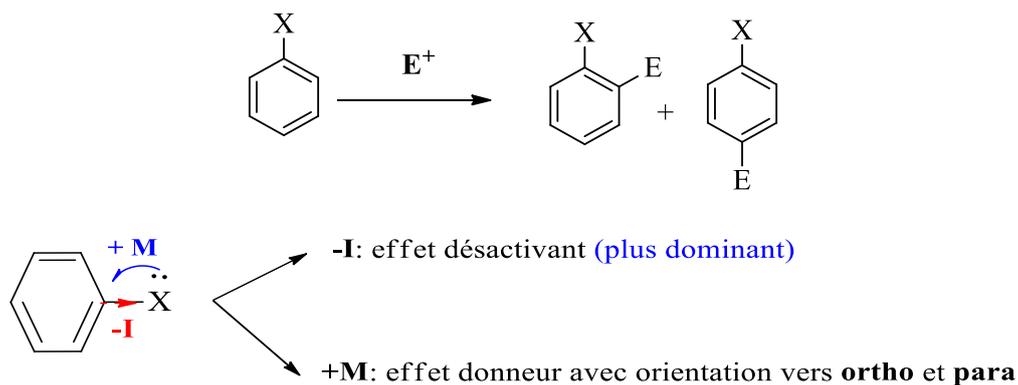
**Explication :**



Les carbones **méta** sont les moins déficitaires, c.-à-d. les plus nucléophiles

**C. Halogènes (X: électroattracteur -I et électrodonneur +M) désactivant, orientent vers les positions **ortho** et **para**. Cette catégorie des substituants présente un cas particulier :**

## COMPOSES AROMATIQUES



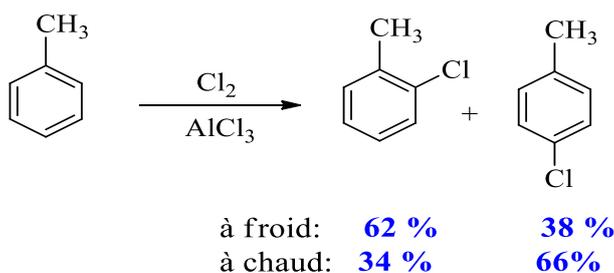
Le tableau ci-dessous résume tous les résultats constituent les règles de Holleman :

Effet du substituant	Exemple de substituant	Effet électronique	Activation	Orienteur
<b>Donneur</b>	$-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2, -\text{OH}$	$\text{+M}, -\text{I}$	$\text{+++}$	<b>Ortho et Para</b>
	$-\text{OR}, -\text{NHCOR}$	$\text{+M}, -\text{I}$	$\text{++}$	
	Alkyle, phényle	$\text{+M}, \text{+I}$	$\text{+}$	
<b>Attracteur</b>	$-\text{NO}_2$	$-\text{M}, -\text{I}$	$\text{---}$	<b>Méta</b>
	$-\text{NH}_3^+, -\text{NR}_3^+, -\text{CF}_3$	$-\text{I}$		
	$-\text{CHO}, -\text{COR}$	$-\text{M}, -\text{I}$	$\text{--}$	
	$-\text{COOH}, -\text{COOR}$			
	$-\text{CN}, -\text{SO}_3\text{H}$			
$-\text{CH}_2\text{Cl}$	$-\text{I}$	$\text{-}$		
<b>Halogène</b>	$-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$	$-\text{I}, \text{+M}$	$\text{--}$	<b>Ortho et Para</b>

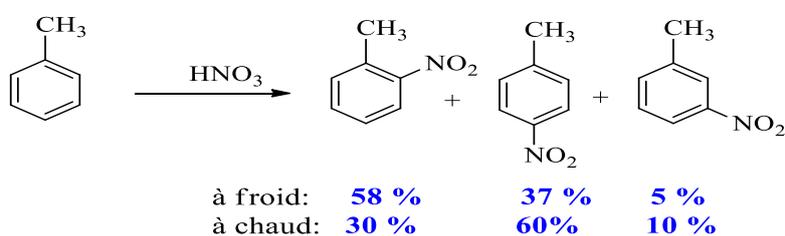
### A retenir :

- Le rapport  $P_{(\text{ortho})}/P_{(\text{para})}$  dépend beaucoup des conditions expérimentales : par exemple dans la chloration du toluène, ce rapport varie selon les protocoles expérimentaux, de 62/38 à 34/66. Plusieurs facteurs entrent en jeu.

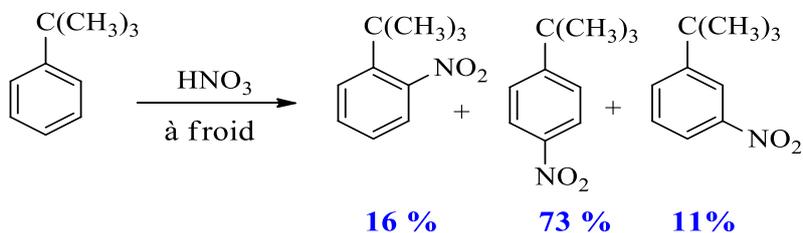
## COMPOSES AROMATIQUES



Si le contrôle était statistique, on devrait obtenir 62% d'**ortho** et 38% de **para**. Mais l'encombrement stérique, qui augmente avec l'agitation thermique et donc avec la température, favorise la substitution en **para**. À noter que l'augmentation de la température favorise également un peu plus le produit thermodynamique, le produit **méta** :



Si le premier substituant est plus encombrant, on a beaucoup plus de **para**, même à température ordinaire :

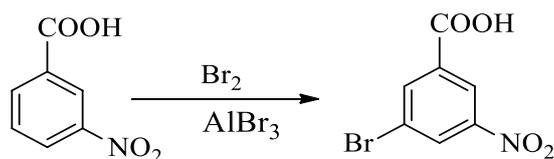


Le tableau suivant récapitule les pourcentages de composés disubstitués **ortho**, **méta** et **para** obtenus lors de la nitration de cycles benzéniques substitués par ces différents groupements :

Substituants sur le cycle benzénique	Isomères obtenus par nitration (%)		
	Ortho	Méta	Para
-OH	73	0	23
-I	34	0	66
-Br	42	0	58
-Cl	30	0	70
-F	12	0	88

-CH <sub>3</sub>	58	5	37
-COCH <sub>3</sub>	45	55	0
-CONH <sub>2</sub>	27	70	3
-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	24	72	4
-COH	19	72	9
-CO <sub>2</sub> H	17	80	3
-SO <sub>3</sub> H	21	72	7
-CN	17	81	2
-NO <sub>2</sub>	7	92	1
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0	100	0

- Lorsqu'il y a deux substituants déjà présents sur le cycle, il faut examiner l'orientation de chacun d'eux :

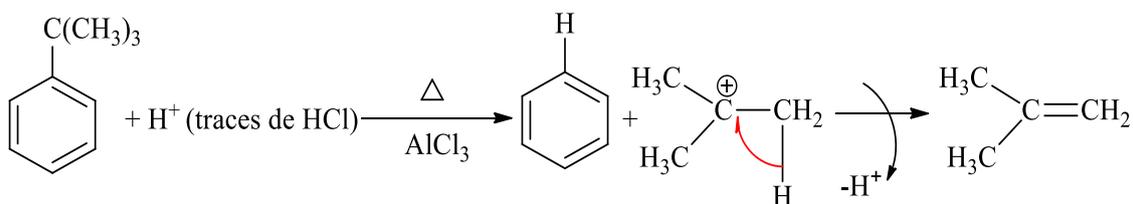


## II.4. Autres réactions

### II.4.1. Substitution nucléophile aromatique (voir chapitre I, page 25)

### II.4.2. Substitution électrophile ipso

Le mot « **ipso** » signifie sur soi-même, c.-à-d. la substituant remplace un groupement déjà présent. C'est la réaction inverse d'une SE de type Fiedel et Crafts.

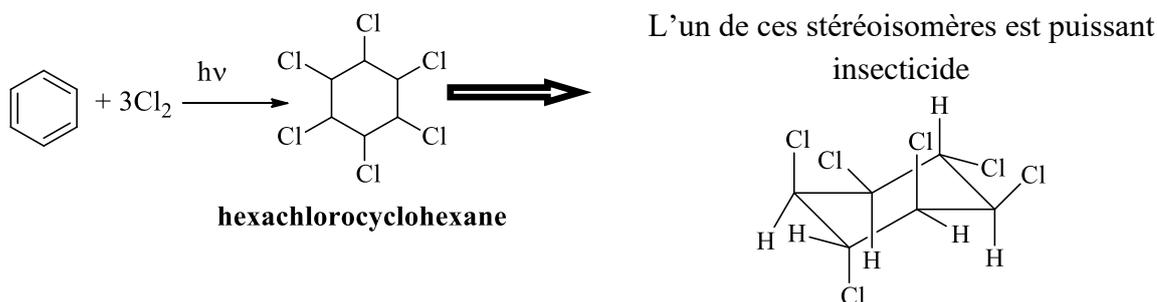


### II.4.3. Additions

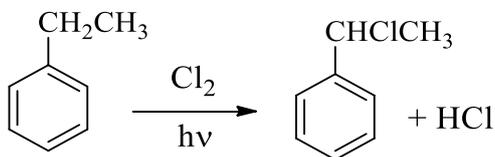
Les réactions d'additions (halogénéation, hydrogénation, etc...) sur les composés aromatiques sont peu nombreuses, plus difficiles que pour les alcènes, et conduisent directement aux dérivés saturés. Par ailleurs, les molécules dissymétriques (hydraacides, eau, acide sulfurique, les acides hypochloreux ou bromeux) ne s'additionnent pas.

#### II.4.3.1. Halogénéation (Addition radicalaire)

Ce type d'addition a lieu en phase gazeuse, par initiation photochimique ( $h\nu$ ).

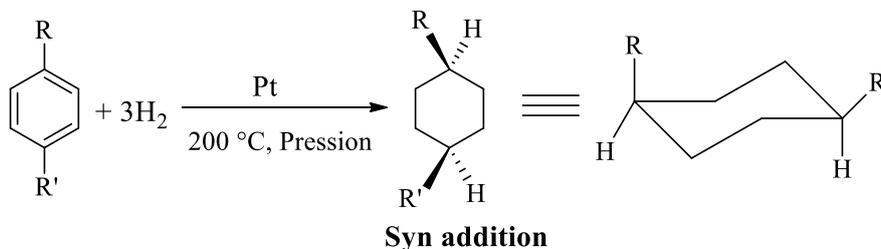


**N.B :** dans le cas où existe une chaîne latérale, il se produit préférentiellement une SR au niveau du carbone en **alpha** ( $\alpha$ ) du cycle aromatique.



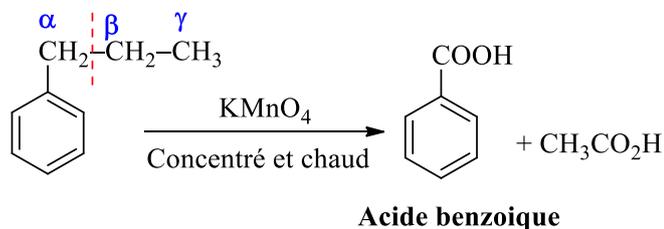
#### II.4.3.2. Hydrogénation (Addition catalytique)

Le noyau aromatique additionne trois molécules d'hydrogène en présence des catalyseurs classiques signalés à propos des alcènes (Ni, Pt).



### II.4.4. Oxydation

Le cycle aromatique est très résistant vis-à-vis des oxydants, car on détruit l'aromaticité (thermodynamiquement est très défavorable). Par contre, l'oxydation d'une chaîne latérale est facile, car elle ne touche pas à l'aromaticité.

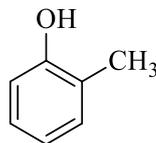


La chaîne latérale se coupe entre les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  (test pour les noyaux aromatiques monosubstitués).

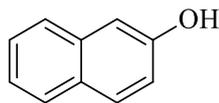
## II.5. Dérivés phénoliques et quinones

### II.5. 1. Phénols

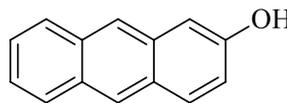
Le phénol est un composé dans lequel un groupement hydroxyle est fixé sur un groupement aryle « Alcool aromatique ». Ce terme, phénol, désigne également les dérivés du noyau aromatique benzénique, appelant naphthol, anthrol, les dérivés des noyaux complexes, naphthalénique, anthracénique, etc.



**Ortho crésol**

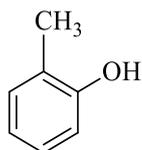


**Naphthol**

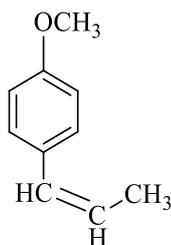


**Anthrol**

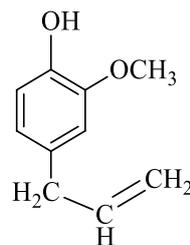
A l'état libre, ou combiné (éthers phénoliques), certains phénols sont des composés naturels très répandus dans les plantes (tanins en particulier), plus rarement dans le règne animal.



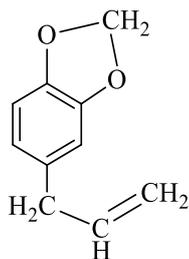
**Gaiacol**  
(bois gaïac)  
fumées de la combustion



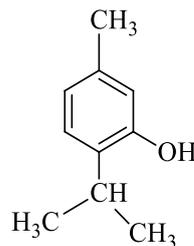
**Anéthol**  
(anis)



**Eugénol**  
(girofle)



**Safrole**  
(sassafras)



**Thymol**  
(thym)

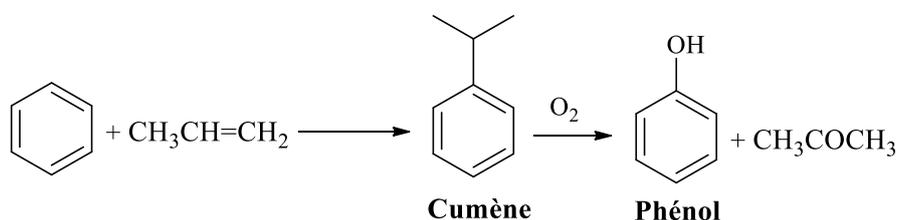
### II.5.1.1. Préparations

La carbonisation de la houille fournit du coke et des produits plus ou moins volatils parmi lesquels on trouve des composés phénoliques (le phénol, les crésols, etc....).

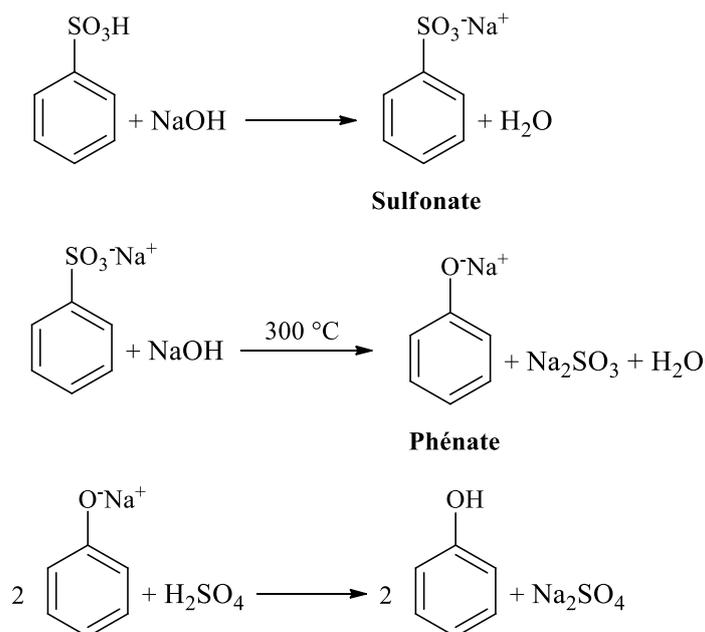


**Houille**

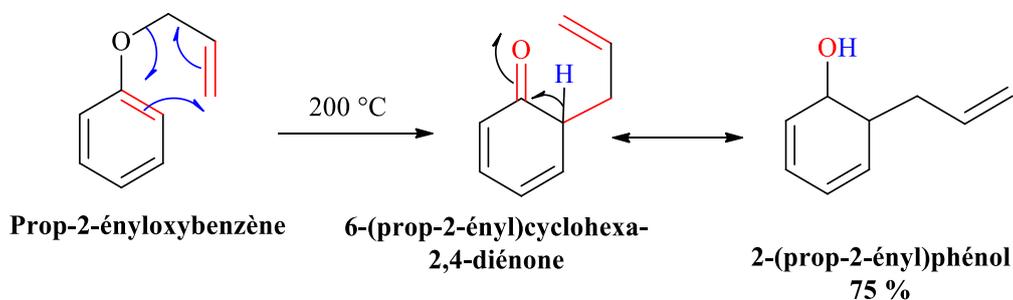
Actuellement, le phénol est préparé par le procédé **Hock** qui consiste à oxyder du cumène obtenu à partir du benzène et du propylène. Ce procédé particulièrement avantageux illustre une des caractéristiques de la chimie industrielle moderne.



En général, les phénols sont préparés par la fusion alcaline des acides sulfoniques aromatiques, selon les réactions suivantes :



Également, ce type de composés aromatiques peut être obtenu selon une réaction insolite du prop-2-énylbenzène sous l'action de chaleur. Ce dernier (le substrat) se réarrange, en premier lieu, en un isomère : la 6-(prop-2-ényl)cyclohexa-2,4-diénone. Dans cette molécule intermédiaire, le groupe carbonyle s'énolise en le produit final (dérivé phénolique). C'est ce que l'on appelle le **réarrangement de Claisen et Cope**.

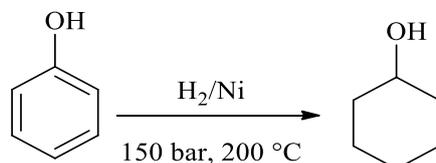


### II.5.1.2. Propriétés physiques

Le phénol est un solide blanc cristallisé à la température ambiante. Il fond à + 41 °C et distille à 183 °C ; il possède une forte odeur caractéristique.



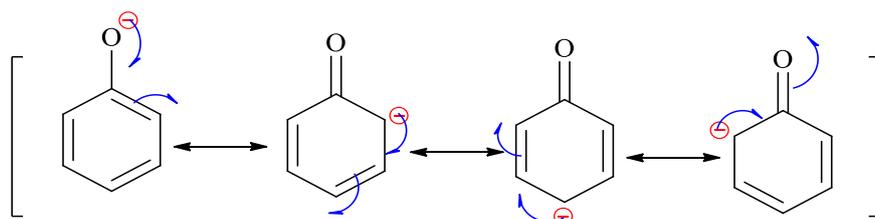
C'est un composé toxique qui provoque des brûlures graves sur la peau. On l'utilise dans l'industrie comme réactif de base dans la synthèse du cyclohexanol dont l'oxydation forte conduit à l'acide adipique, qui sert à la préparation du nylon 6,6.



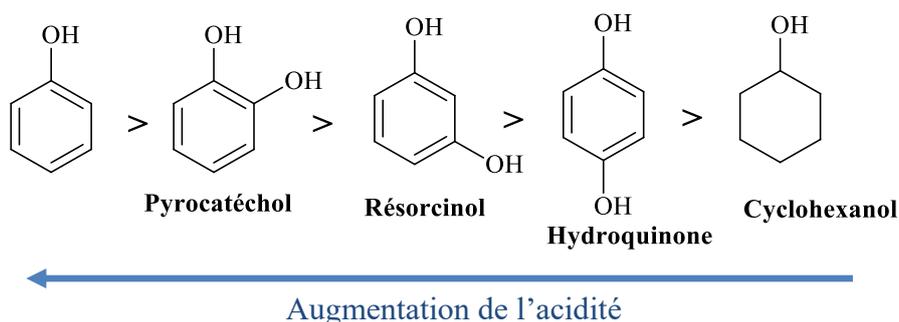
### II.5.1.3. Propriétés chimiques

#### 1. Propriétés du groupement hydroxyle

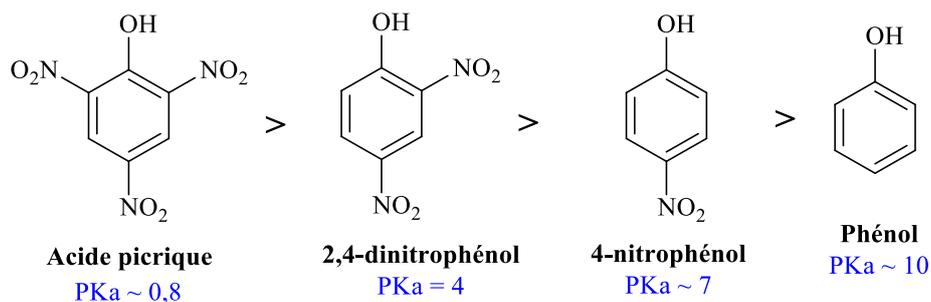
La réactivité des phénols tient de celle des alcools aliphatiques mais elle offre également de grandes particularités liées à la conjugaison des doublets électroniques de l'oxygène avec le cycle benzénique. En effet, les phénols sont beaucoup plus acides que les alcools simples, en raison de la stabilisation par résonance de l'ion phénate  $\text{PhO}^-$ .



#### Exemple :

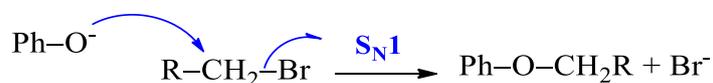


L'acidité est accrue par la présence de groupes attracteurs ( $-\text{NO}_2$ ) sur le cycle.

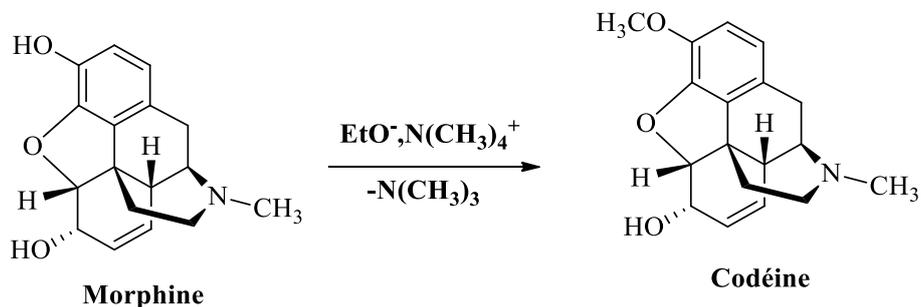


### Alkylation « O-alkylation »

Le caractère nucléophile des phénolates permet de former, en présence de dérivés halogénés, des éthers aryles par simple substitution nucléophile. Alors, l'alkylation des ions phénolate sur l'oxygène est un cas particulier de la synthèse de **Williamson** des éthers.

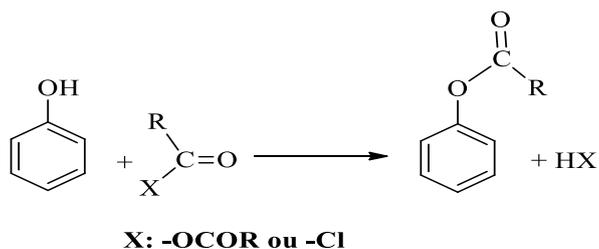


Les ions phénolate sont plus nucléophiles que les ions alcoolate ainsi que l'illustre la synthèse de la **codéine** à partir de la **morphine**.

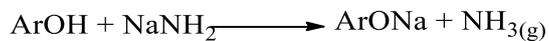
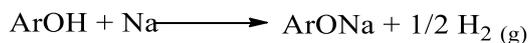


### Acylation

Les phénols sont acylés par les halogénures d'acyle et par les anhydrides



✚ Réactions avec les métaux et les amidures métalliques



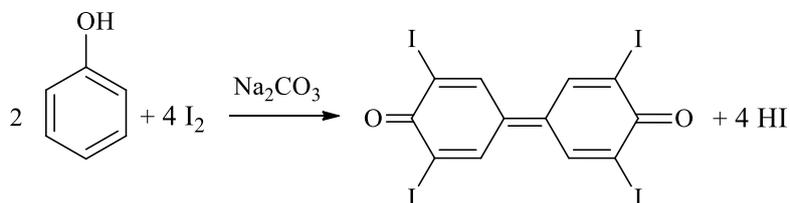
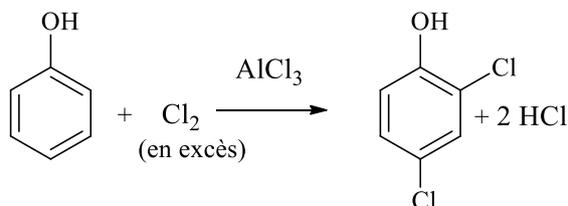
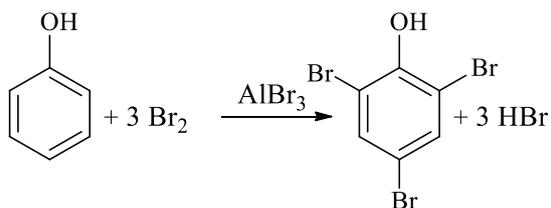
✚ Réaction avec les organomagnésiens « méthode de Zerevitinoff »



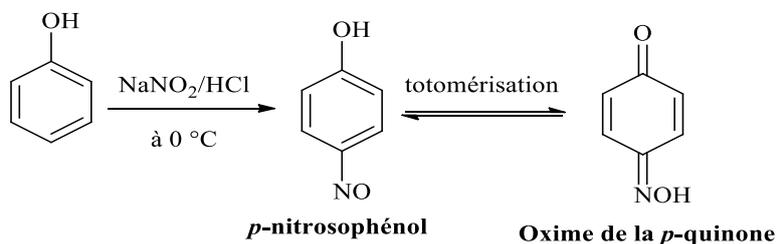
2. Propriétés du noyau aromatique

Le phénol étant un benzénique substitué, on aura, donc, des possibilités de **SEAr** au niveau du noyau aromatique en positions ortho et para.

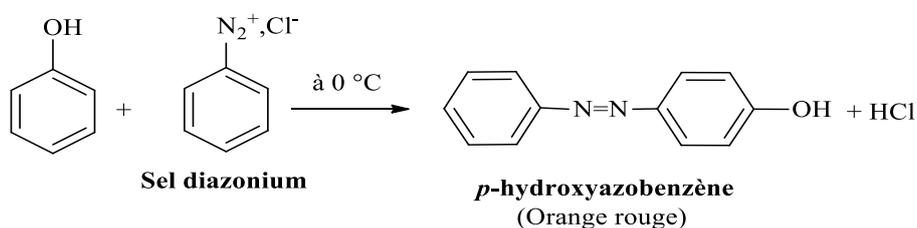
✚ Halogénéation



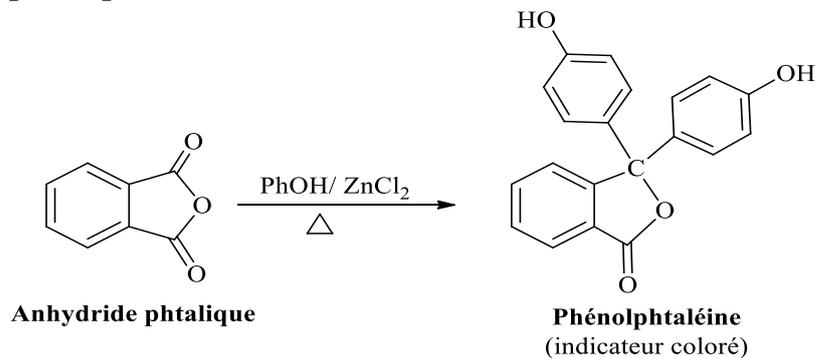
✚ Nitrosation « réaction de Libermann »



✚ Diazocopulation

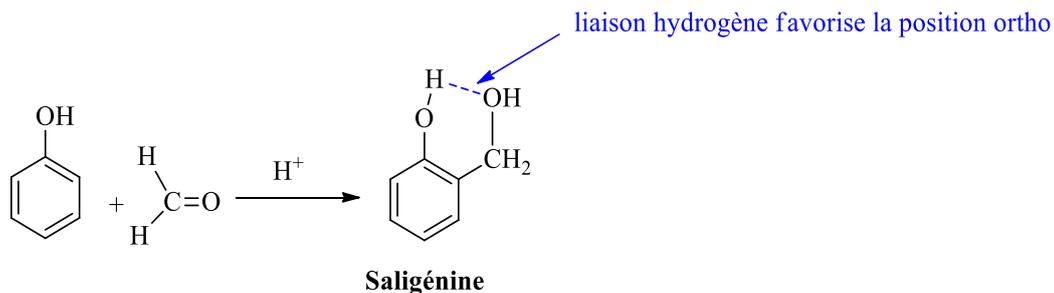


✚ Synthèse de la phénolphtaleïne



✚ Alkylation « C-Alkylation »

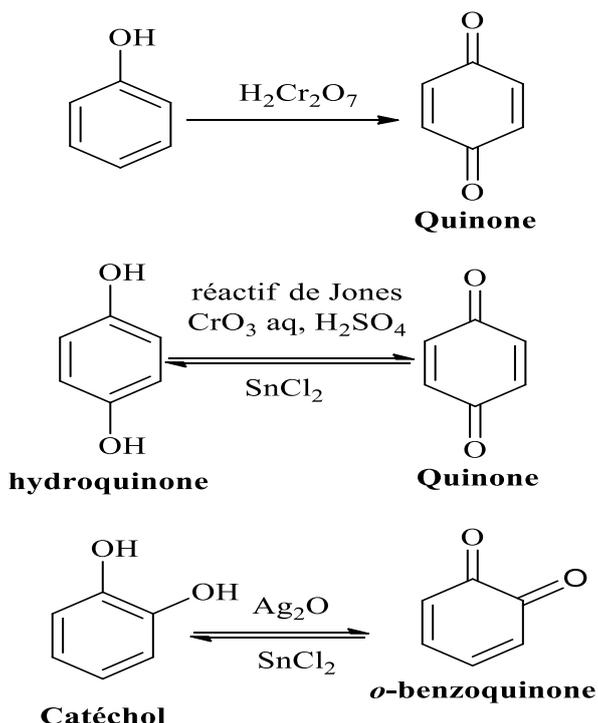
La réaction entre le phénol et le méthanal, en milieu acide, revêt une importance industrielle car elle mène à la **saligénine**, qui est un précurseur d'une matière plastique ; la **bakélite**. On l'emploie principalement dans les contre-plaqués (45 %), matériaux d'isolation (14 %), plastiques moulés (9 %), faux plafonds (9 %) et matières stratifiées (8 %).



## II.5.2. Quinones

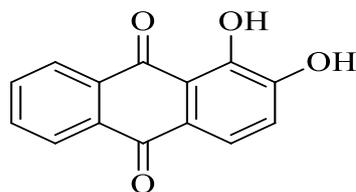
### II.5.2.1. Origine et intérêt biologique

Généralement, le mot quinone désigne une large classe de composés oxygénés qui comportent le même motif de base dans leurs structures (un cyclohexadiène comportant deux doubles liaisons exocyclique). En raison de la présence du groupe (-OH) donneur d'électrons, les phénols sont sensibles à l'oxydation par une variété d'agents oxydants puissants. Cette oxydation permet la synthèse de dérivés quinoniques correspondant.



Les quinones sont des composés dicarbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, pouvant être naturels ou synthétiques. Ils possèdent des propriétés originales par rapport aux composés carbonylés ordinaires. A titre d'exemple on citera :

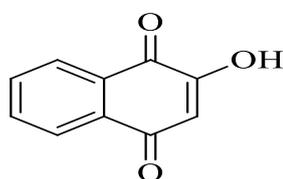
- L'alizarine, un composé de couleur rouge synthétisé par W.H. Perkin en 1868, fut le premier colorant d'origine naturelle obtenu par synthèse.



**Alizarine**



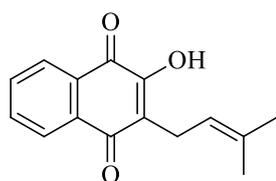
- La Lawsone est une naphthoquinone produite à l'état naturel par une plante originaire d'Arabie (*Lawsonia Inermis*) plus connue sous le nom de Henné.



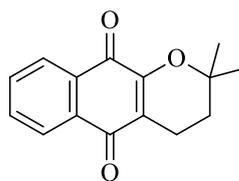
**Lawsone**



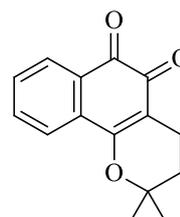
De nombreux composés dérivés de la quinone ont attiré une attention considérable au cours des dernières décennies en raison de leur potentiel dans la découverte de nouveaux médicaments par exemples : les mitomycines comme antitumoraux, l'hypéricine contre les rétrovirus, l'acide puraquinone contre la leucémie et les composés lapachol,  $\alpha$ - et  $\beta$ -lapachone comme antipaludiques.



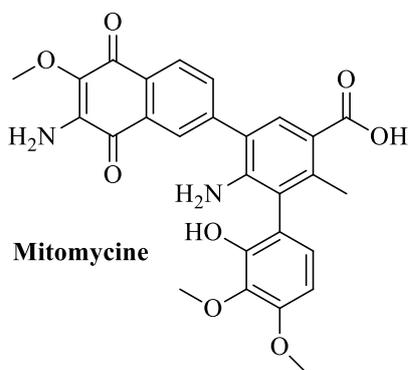
**Lapachol**



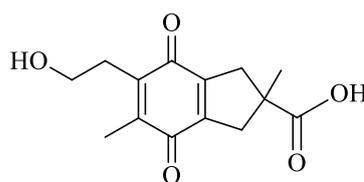
**$\alpha$ -Lapachone**



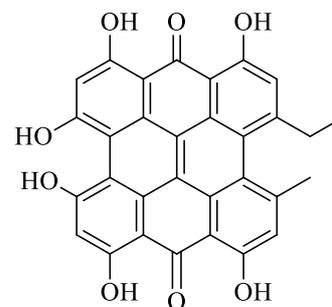
**Lapachol**



**Mitomycine**



**Acide puraquinone**

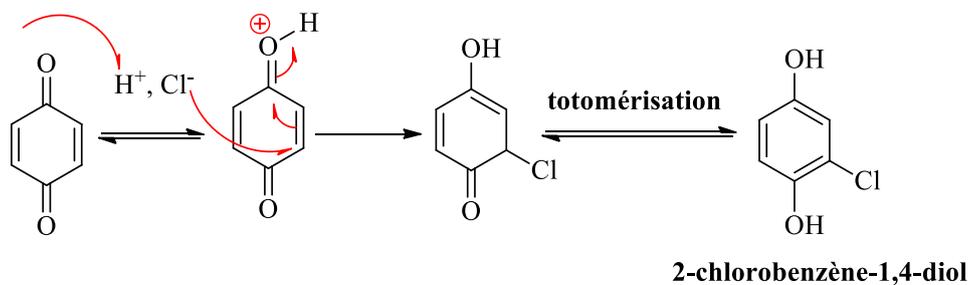


**Hypéricine**

## II.5.2. Réactions d'addition sur les quinones

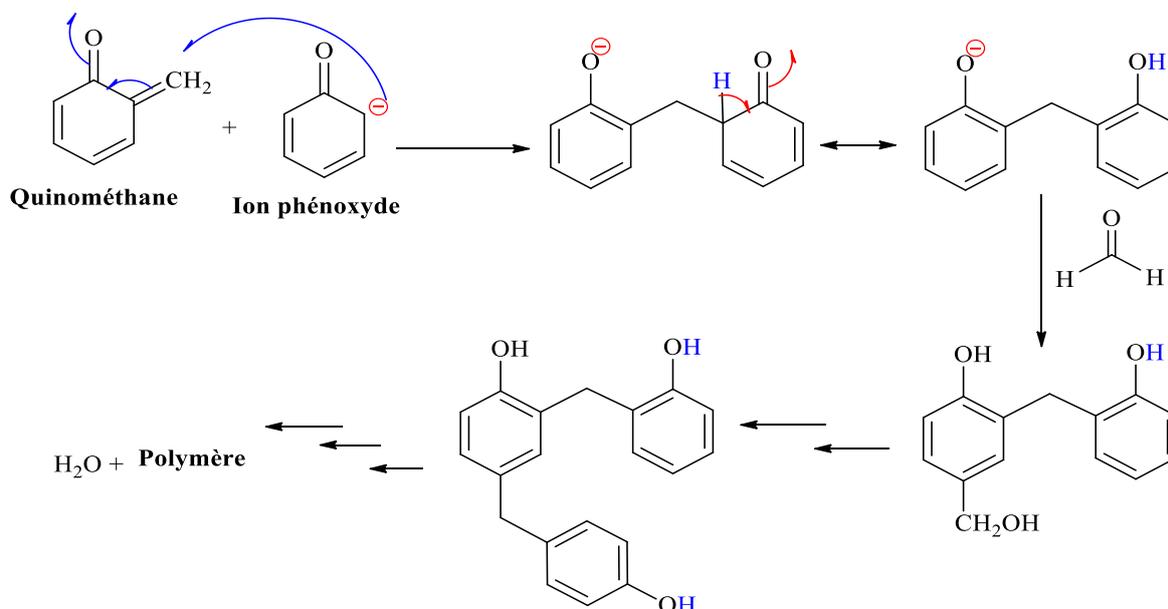
### II.5.2.1. Addition nucléophile

En milieu acide, l'addition nucléophile conjuguée de  $\text{Cl}^-$  sur les quinones s'effectue comme sur un composé carbonylé conjugué  $\alpha,\beta$ -insaturé ordinaire.



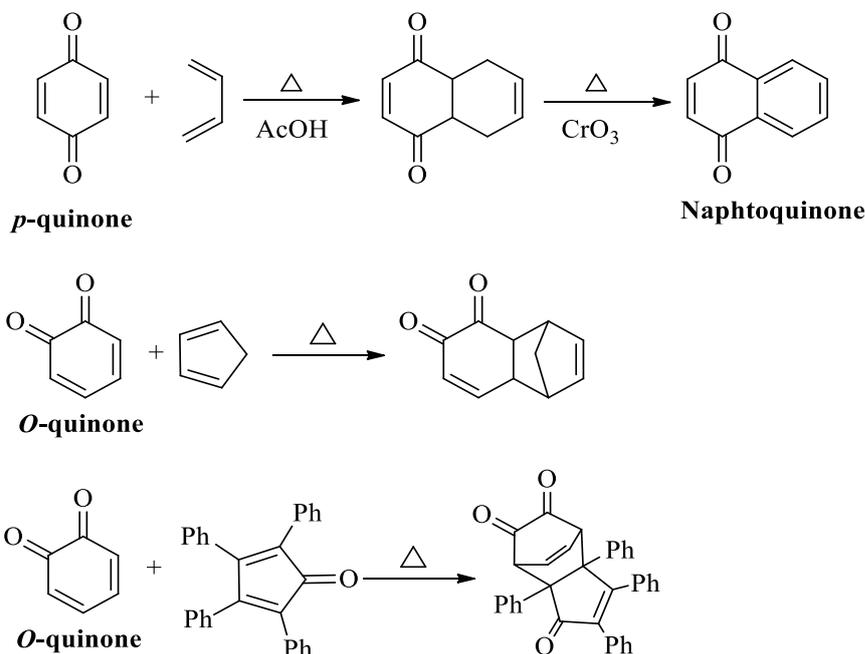
### II.5.2.2. Addition nucléophile de Michael

Les quinones méthanes sont des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés. Ils peuvent réaliser des additions de **Michael** avec un excès d'ions phénoxyde. Les phénols qui en résultent peuvent être à nouveau hydroxyméthylés. Ce processus peut se répéter pour obtenir un copolymère complexe phénol-formaldéhyde, encore appelé une résine phénolique (la bakélite).



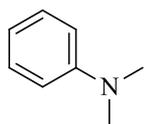
### II.5.2.3. Cycloaddition de Diels-Alder

Les quinones (ortho/para) sont de bons diénophiles dans les réactions de Diels-Alder.

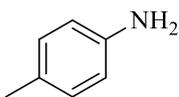


## II.6. Dérivés de l'aniline

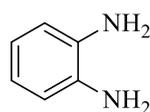
Les amines aromatiques constituent une classe de composés chimiques aromatique, par remplacement d'au moins un atome d'hydrogène par un groupement amino ( $-\text{NH}_2$ ). L'aniline est la plus simple des amines aromatiques, composée d'un radical  $-\text{NH}_2$  lié à un cycle benzénique, et ses dérivés sont très largement utilisés dans l'industrie. Parmi ces composés on peut citer ceux monocycliques tels que : la N,N-diméthylaniline, les chloranilines, les nitroanilines, les toluidines, les chlorotoluidines, les phénylènediamines et l'acétanilide. La benzidine, l'*o*-tolidine, la 3,3'-dichlorobenzidine, le 4-aminodiphényle, les naphtylamines et les aminoanthracènes sont les composés polycycliques les plus importants du point de vue de la santé au travail. Les précautions rigoureuses nécessaires pour la manipulation des composés cancérogènes s'appliquent à de nombreux membres de cette famille.



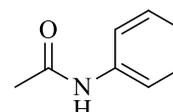
**N,N-diméthylaniline**



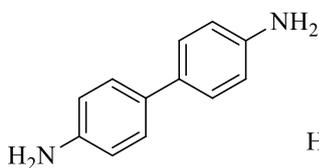
**Toluidine**



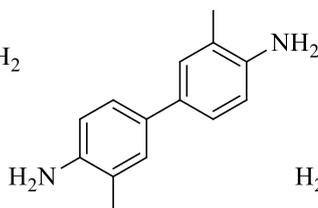
**Phenylènediamine**



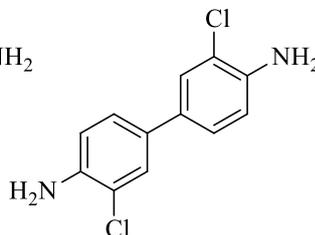
**Acétanilide**



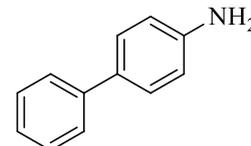
**Benzidine**



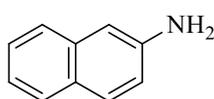
**o-Tolidine**



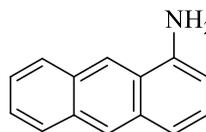
**3,3'-dichlorobenzidine**



**Amino-4-diphényle**



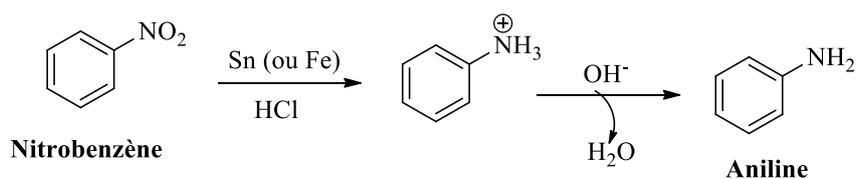
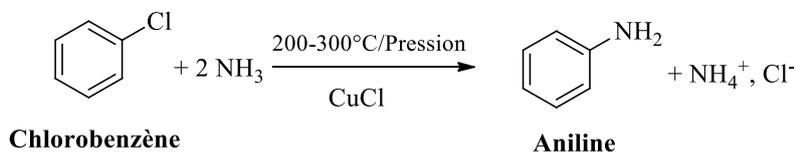
**β-Naphtylamine**



**Antracèn-1-amine**

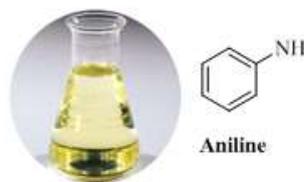
### II.6.1. Préparations

La phénylamine a été découverte par Unverdorben en 1826 lors de la distillation sèche de l'indigo, cette découverte lui a donné le nom de *crystalline*. Plus tard, la même substance a été nommée par le chimiste, M. Fritsche, à laquelle il donna le nom d'*aniline*, dérivé du mot *anil*, qui est le nom portugais de l'indigo. L'aniline se prépare actuellement soit par l'amination du chlorobenzène (en présence du chlorure cuivreux) ou par réduction du nitrobenzène (méthode de **Béchamp**) :



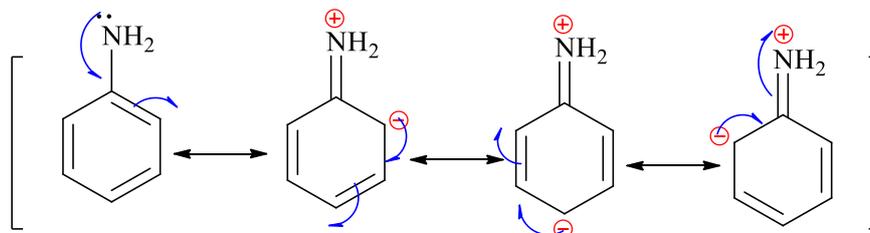
## II.6.2. Priorités physiques

L'aniline est un liquide huileux incolore, d'odeur désagréable, et facilement inflammable.

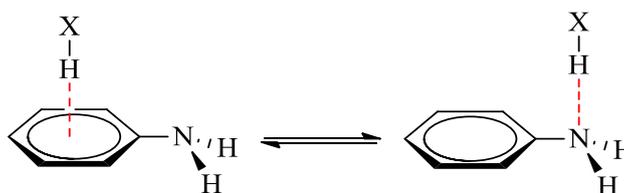


### ✚ Liaison hydrogène et effets mésomères

Cette arylamine, comme les amines aliphatiques primaires et secondaires, présente des liaisons hydrogènes mais inférieures à celles du phénol. Ceci peut s'expliquer par l'effet mésomère. En effet, l'énergie de résonance de l'aniline est plus élevée que celle du phénol car l'effet mésomère donneur (+ M) de l'azote est plus fort que celui de l'oxygène (autrement dit, le doublet non liant porté par l'azote, plus libre que celui d'oxygène, n'est pas disponible à cause de son engagement dans la délocalisation électronique).



**N.B :** Le site  $\pi$  « cycle aromatique » permet également de se lier par des liaisons hydrogènes non négligeables.



(X : halogénures « -F » ou phénate « PhO- »)

## II.6.3. Propriétés chimiques

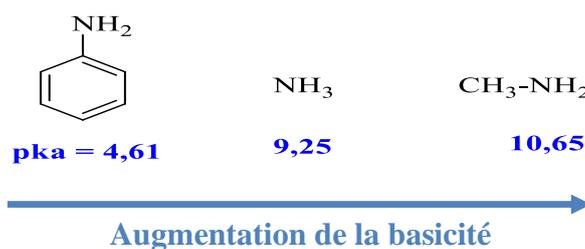
### a) Basicité

Les arylamines se comportent comme des bases de Brønsted azotées en solution aqueuse.

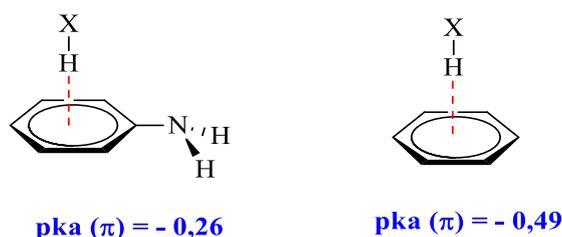
**Par exemple :**

$pK_a$  de l'acide conjugué ( $\text{PhNH}_3^+$ ) de l'aniline  $\text{PhNH}_2$  est 4,61.

Malgré cela, sont des bases azotées beaucoup plus faible que l'ammoniaque ( $pK_a = 9,25$ ).



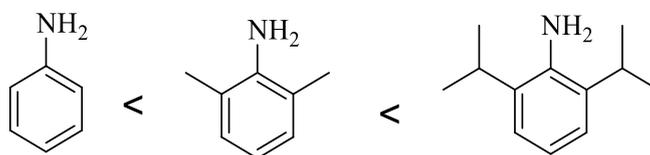
**N.B :** Le chef de file des arylamines, l'aniline, est également une base  $\pi$  plus forte que le benzène ( $pK_a(\pi) = -0,26$  et  $-0,49$  respectivement).



**Explication :** Ces variations de basicité proviennent principalement de l'effet de résonance électrodonneur du groupe  $-NH_2$ , pour la basicité  $\pi$ , et, pour la basicité N, des effets inductifs et de résonance électroattracteur du groupe  $-C_6H_5$ .

Certains effets structuraux influencent les basicités  $\pi$  et N. Par exemple, l'effet inductif électroattracteur des halogènes  $-F$ ,  $-Cl$  (en position 3), et  $-Cl$ ,  $-Br$  (en position 4), qui diminuent à la fois les basicités  $\pi$  et N. Au contraire, une alkylation du noyau aromatique augmente cette basicité «  $\pi$  et N », ce qui n'est pas le cas dans une polyalkylation du noyau aromatique. En conséquent, une dialkylation en ortho de l'azote diminue la basicité de l'azote par effets stériques tout en augmentant la basicité  $\pi$  par effets électroniques.

**Exemple :**



En général, la conjugaison de la paire libre de l'azote avec le système  $\pi$  du cycle aromatique constitue un facteur décisif dans la compétition entre sites  $\pi$  et N des arylamines, puisqu'elle fait varier les basicités  $\pi$  et N dans des sens opposés ; la délocalisation de la paire libre vers le système  $\pi$  augmente la densité électronique  $\pi$  (donc la basicité  $\pi$ ) et diminue la densité électronique de l'azote (donc la basicité N).

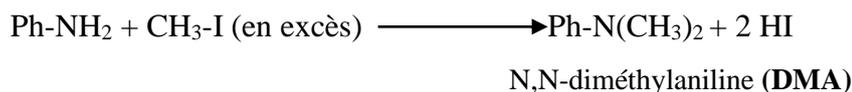
**b) Réactivité « Nucléophilie »**

La nucléophilie de l'aniline, comme le phénol, est atténuée par l'effet (+M) du groupement  $-NH_2$  vis-à-vis du phényle  $-Ph$ . De cet effet, un électrophile  $E^+$  peut aussi bien attaquer par le doublet de l'azote que le noyau aromatique :

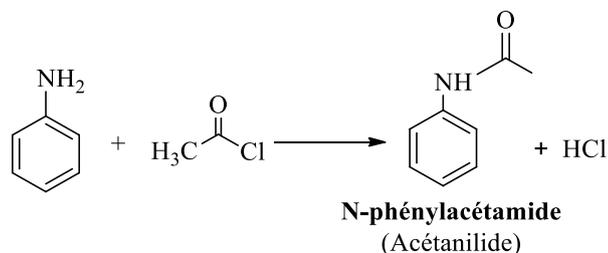
- La première attaque ( $S_N$ ), ne touche pas à l'aromaticité, est thermodynamiquement favorisée.
- La deuxième attaque se fait par le cycle aromatique dont l'orientation est en ortho et para ( $SEAr$ ).

**+ Alkylation**

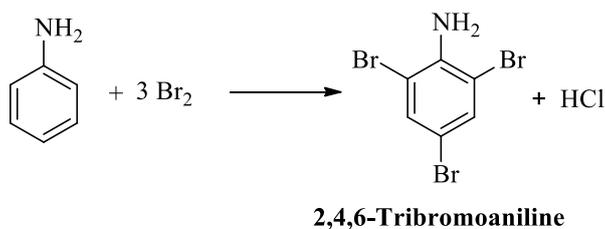
En général, la substitution nucléophile de type alkylation, ici méthylation, de l'aniline s'arrête à la DMA.

**+ Acylation**

C'est une méthode de protection (ou blocage) de la fonction amine.



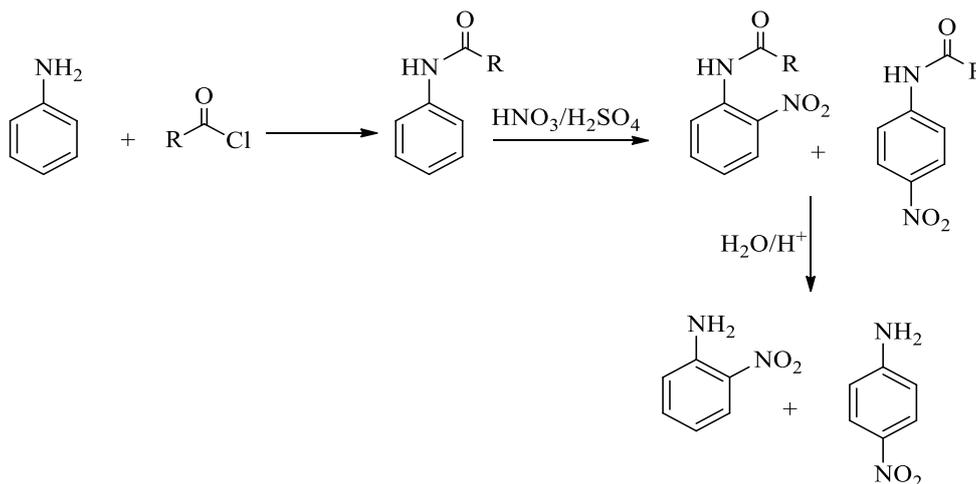
On régénère la fonction  $-NH_2$  par une hydrolyse.

**+ Halogénéation**

**Nitration**

L'action directe de l'acide nitrique fumant ou mélange sulfonitrique sur la fonction aniline (ou phénol) détruirait les fonctions (-OH et -NH<sub>2</sub>). Il est donc nécessaire de procéder les étapes suivantes :

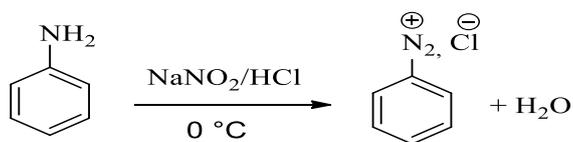
- Protection de la fonction -NH<sub>2</sub> (ou OH)
- SEAr de l'E<sup>+</sup> (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; le groupe -NH<sub>2</sub> oriente vers les positions ortho et para.
- Déprotection de la fonction



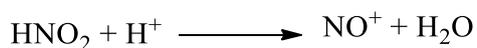
**c) Réactions spécifiques de l'aniline**

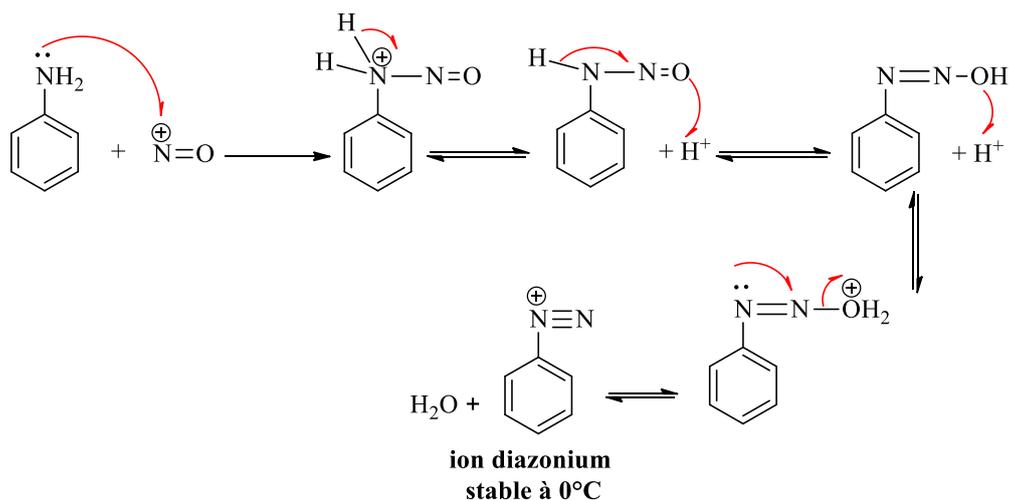
**Réaction de diazotation**

C'est la réaction la plus importante de l'aniline et des amines aromatiques primaires ; il s'agit de l'action de l'acide nitreux HNO<sub>2</sub>.



**Mécanisme**

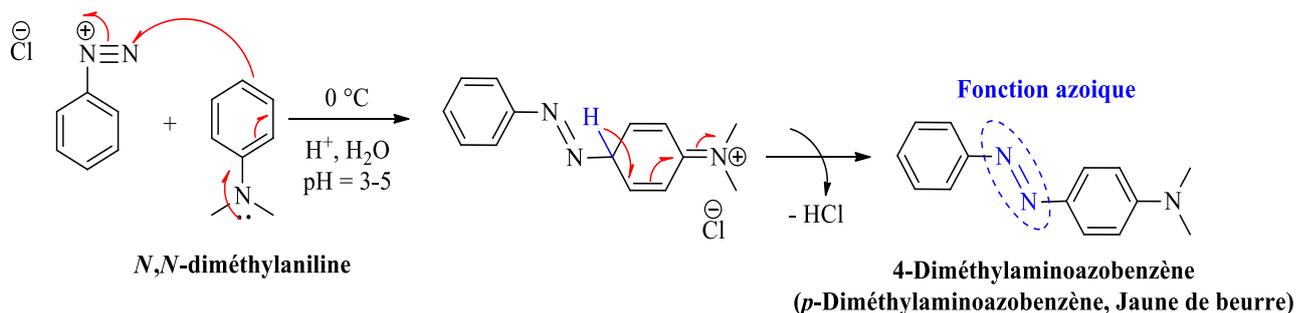




✚ **Substitution électrophile avec les sels d'arènediazonium « la copulation diazoïque »**

Les sels d'arènediazonium peuvent réagir avec d'autres composés aromatiques tels que les phénols ou les benzénamines (anilines) selon une SEAr. Cette réaction est appelée la copulation diazoïque, elle aboutit à des composés extrêmement colorés (colorants azoïques).

**Exemple :**

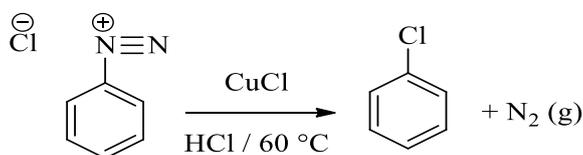


Actuellement, ce colorant alimentaire est suspecté d'être cancérigène (FDA : Food and Drug Administration).

✚ **Réaction de Sandemeyer**

La décomposition des sels d'arènediazonium, à température élevée, et en présence des ions halogénures X<sup>-</sup> conduit aux halogénures d'aryle.

**Exemple :**

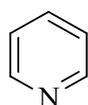


*CHAPITRE III*

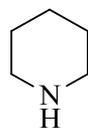
*HETEROCYCLES*

### III.1. Généralités

La chimie des hétérocycles est un domaine vaste et très important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques. Ils sont des composés cycliques qui constituent d'au moins deux types d'atomes. Il s'agit, des atomes de carbones liés à un ou plusieurs autres éléments comme l'oxygène, le soufre, l'azote, etc., appelés **hétéroéléments** ou **hétéroatomes**. Cette définition assez large englobe à la fois les hétérocycles aromatiques tels que la pyridine, et leurs correspondants non-aromatiques comme la pipéridine.



**Pyridine**



**Pipéridine**

Les hétérocycles aromatiques définis selon la règle empirique de Hückel, c'est-à-dire un polyéniques conjugués, ayant  $4n+2$  électrons  $\pi$  délocalisés dans le cycle (où  $n = 0$ –nombre entier), comme le thiophène, le pyrrole, le furane et même les composés polycycliques comme l'indole, la quinoléine, l'acridine.



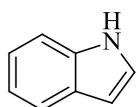
**Thiophène**



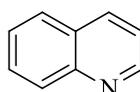
**Pyrrole**



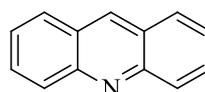
**Furane**



**Indole**



**Quinoléine**



**Acridine**

### III.2. Nomenclature des hétérocycles

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC (**I**nternational **U**nion of **P**ure and **A**ppplied **C**hemistry). Deux principaux types de règles sont utilisées : celles de **Hantzsch-Widman** (s'appliquent de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix) et celles dites de remplacement.

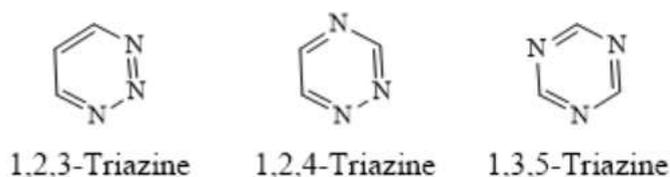
### III.2.1. Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman

#### ✚ Système monocyclique

Les composés hétérocycliques dérivent de leurs homologues carbocycliques par remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone par des hétéroatomes tels que : azote « N », oxygène « O », soufre « S », etc. Des préfixes attribués à chaque hétéroatome, sont ordonnés selon une convention par la dénomination d'un hétérocycle. Le tableau suivant indique les préfixes et leur ordre relatif (O > S > Se > N > ...).

Hétéroéléments	Préfixes
Oxygène « O »	oxa
Soufre « S »	thia
Sélénium « Se »	selena
Azote « N »	aza
Phosphore « P »	phospha

**N.B:** Si l'hétérocycle contient plusieurs hétéroatomes identiques, on utilise les préfixes : di, tri, tétra, penta, hexa, hepta, octa, nona....



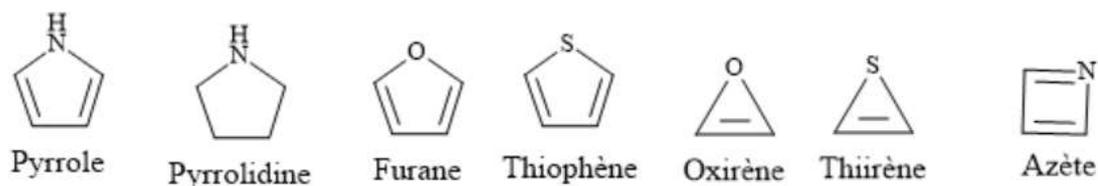
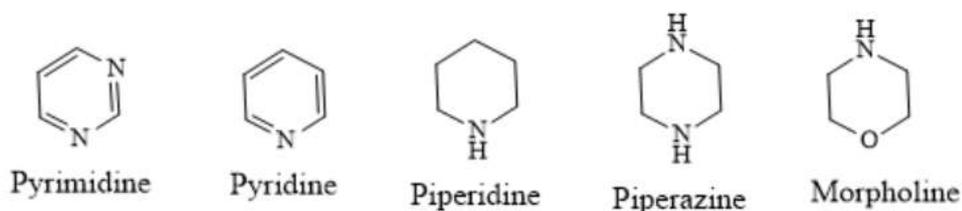
Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés, le tableau ci-après montre les différentes terminaisons pour le système de Hantzsch- Widman.

## HETEROCYCLES

Nombre de chainons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azoté	1N ou plusieurs
3	irène, irine (1N)	irane	iridine
4	ète	étane	étidine
5	ole	olane	olidine
6 (O, S, Se)	ine		ane
6 (N, Si,...)	ine		inane
7	épine		épane
8	ocine		ocane
9	onine		onane
10	écine		écane

### N.B. :

- Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles précédentes :

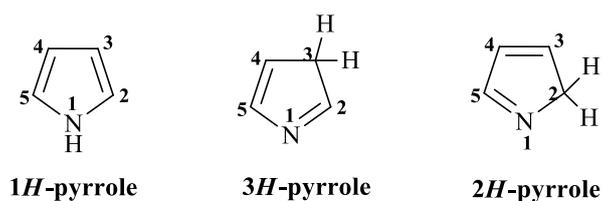
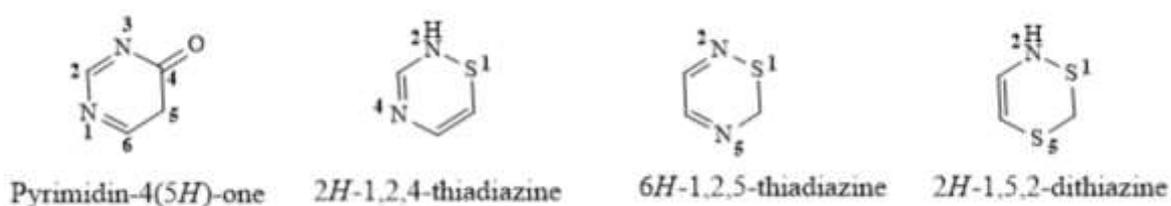
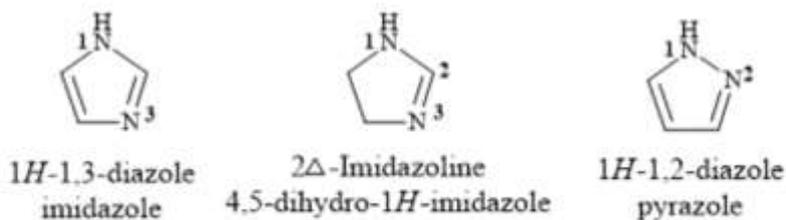
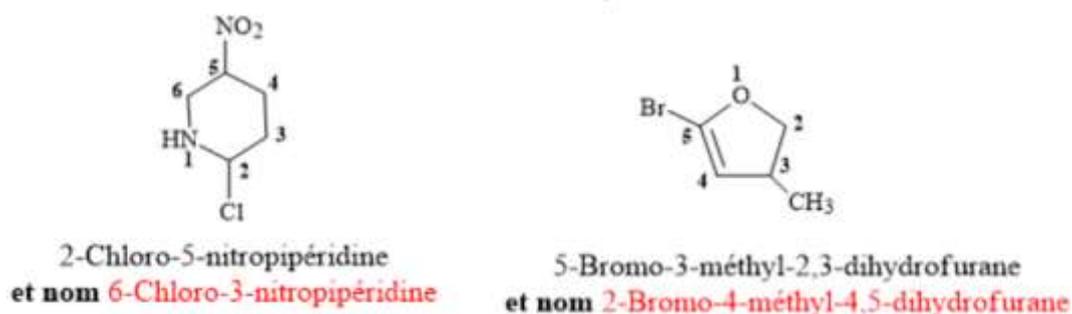
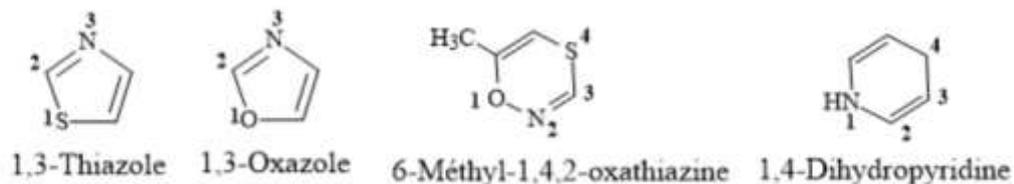


- Lorsque l'insaturation est partielle : préfixe désignant le nombre d'hydrogènes fixés pour saturer les doubles liaisons : dihydro, trihydro, tétrahydro, etc., précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations dans l'ordre de la numérotation des atomes du cycle.
- La somme des chiffres soit la plus faible possible.

## HETEROCYCLES

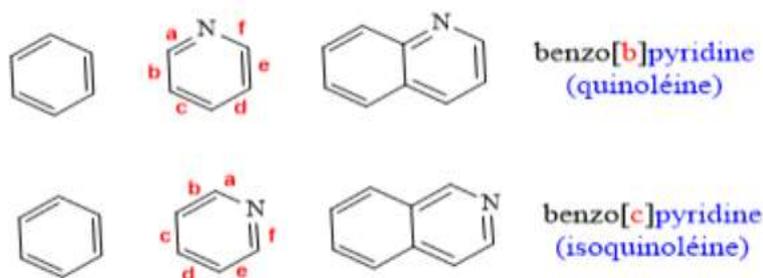
- Pour différencier la position d'un hydrogène entre plusieurs isomères, elle est indiquée par un « H » en italique précède de la position de l'atome auquel il est lié.

### Exemples :

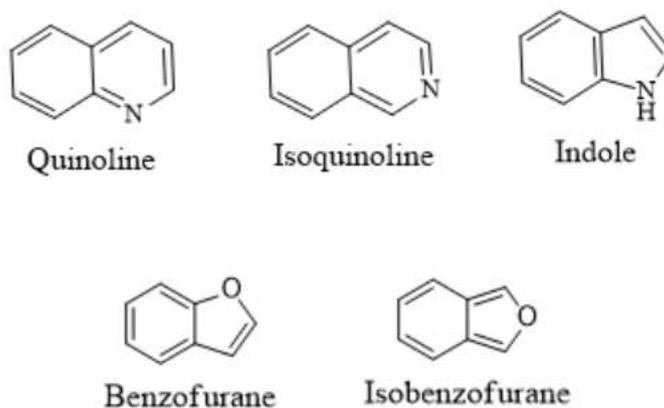


## ✚ Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans ce cas, l'hétérocycle est précédé du préfixe « **benzo** » suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définis à partir de l'hétérocycle. 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.

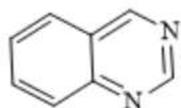


Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...) ou semi-triviaux (benzofurane, isobenzofurane,.....).

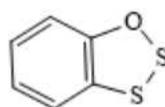


Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroéléments, le sens de rotation autour de cet hétérocycle est fixé par les règles déjà énoncées faisant intervenir les préséances des hétéroatomes ; les côtés de l'hétérocycle **a**, **b**, **c**... s'en déduisent. La numérotation des atomes est ensuite définie par la méthode conventionnelle indiquée précédemment.

## HETEROCYCLES



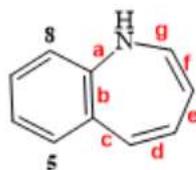
Benzo[*d*][1,3]diazine  
nom trivial:quinazoline



Benzo[*d*][1,2,3]oxadithiole



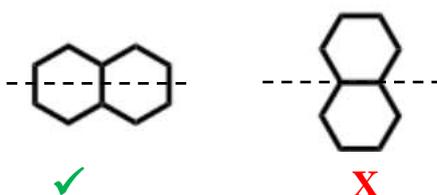
2*H*-benzo[*e*][1,3]thiazine



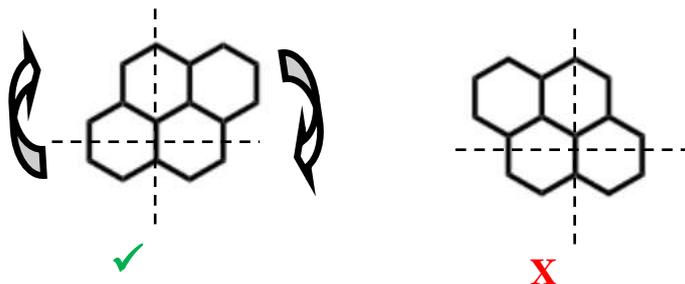
1*H*-benz[*b*]azépine

Pour numéroter le composé bicyclique, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique. On identifie le quadrant principal où se situe l'hétérocycle à présence supérieure et contenant le maximum d'hétéroatomes. On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position **1** à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal. On continue la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle puis du cycle benzénique de façon continue, en sautant les atomes des jonctions de cycle s'ils sont des carbones. Un carbone à la jonction de cycle porte le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre **a**.

- Le plus grand nombre de cycles alignés horizontalement

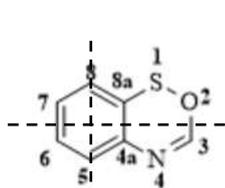


- Les autres dans la partie supérieure droite

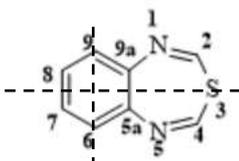


## HETEROCYCLES

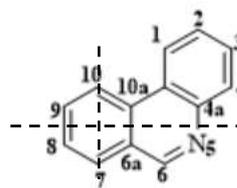
- On numérote ensuite dans le sens des aiguilles d'une montre « l'origine = cycle le plus haut à droite ». Les carbones de jonction ne sont pas pris en compte.



2,1,4-Benzoxathiazine



3,1,5-Benzothiadiazépine



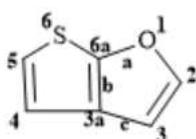
Phénanthridine

### Plusieurs hétérocycles accolés :

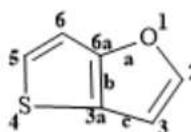
D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme la base de la construction moléculaire. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle « secondaire ». Le tableau suivant résume quelques préfixes correspondant à certains hétérocycles.

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

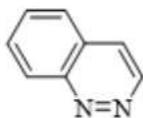
### Exemples :



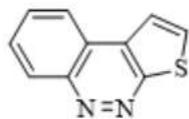
Thiéno[2,3-*b*]furane



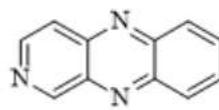
Thiéno[3,2-*b*]furane



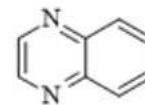
Cinnoline



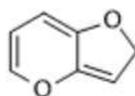
Thiéo[2,3-*c*]cinnoline



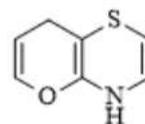
Pyrido[3,4-*b*]quinoxaline



Quinoxaline

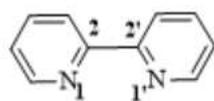


2*H*-furo[3,2-*b*]pyrane

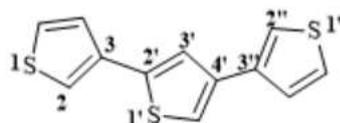


8*H*-pyrano[3,2-*b*]1,4-thiazine

✚ Hétérocycles identiques liés entre eux :



2,2'-Bipyridine

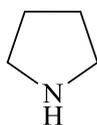


3,2':4',3''-terthiophène

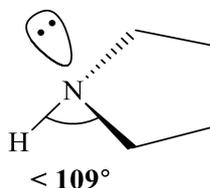
## III.3. Hétérocycles à cinq chaînons

### III.3.1. Pyrrolidine et ses dérivés

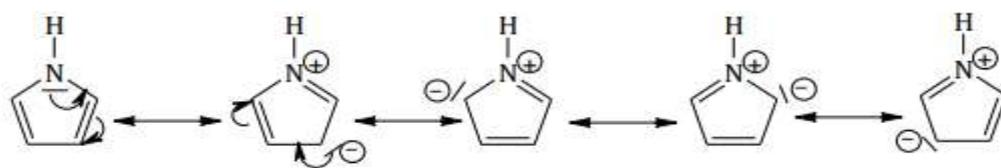
La pyrrolidine, également appelée azolidine ou tétrahydropyrrole, est le plus simple hétérocycle du groupe des azolidines. C'est une amine secondaire cyclique à cinq atomes. Elle est présente dans la nature et dans beaucoup de produits pharmaceutiques.



Pyrrolidine



Le doublet non liant de l'azote est a priori plus répulsif qu'une liaison simple (les angles HNC et CNC mesurent légèrement moins de 109°). Dans la pyrrolidine, par rapport au pyrrole, le doublet libre est localisé sur l'azote, ce qui lui confère son caractère basique.

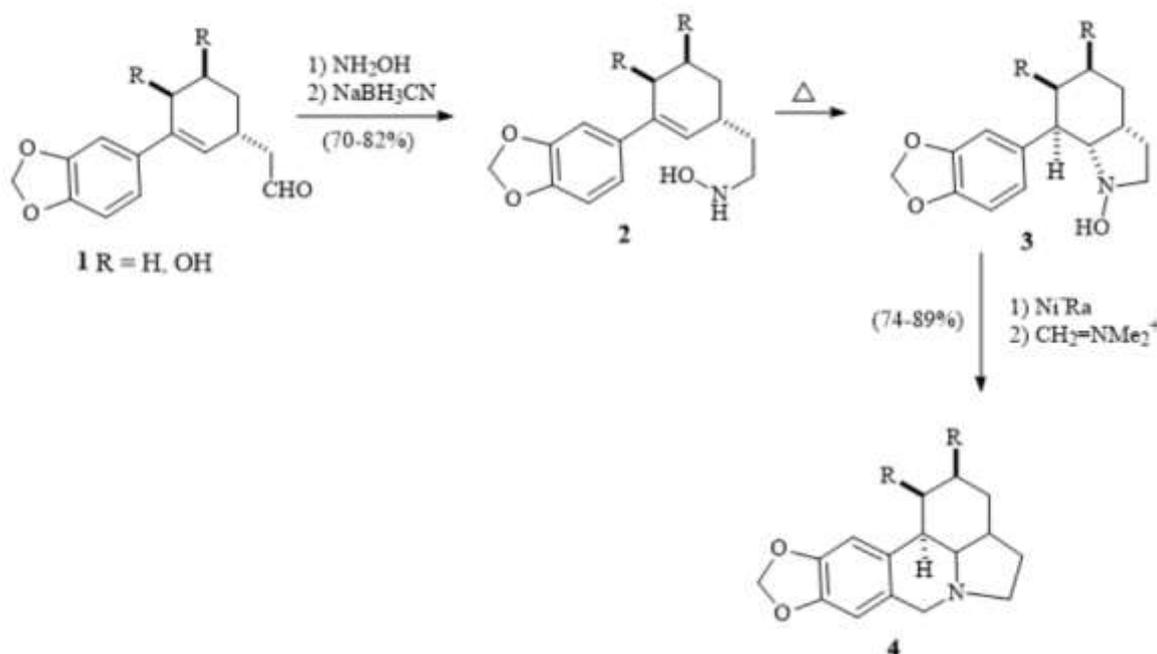


Pour le pyrrole, l'azote perd sa basicité et le noyau se polarise

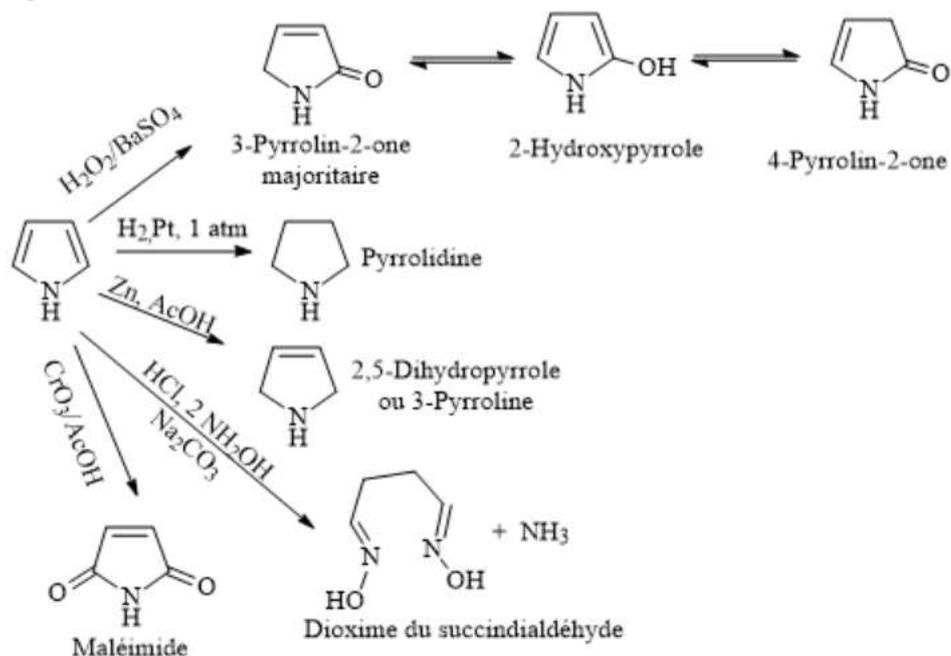
Pyrrole et pyrrolidine sont davantage solubles en solvant organique que dans l'eau, car ce sont des molécules neutres possédant un cycle carboné hydrophobe. En effet, Pour extraire l'un des deux en phase aqueuse, on doit le transformer en son acide conjugué, qui est un ion donc très soluble dans l'eau.

## 🚦 Préparation

Oppolzer (1994) a rapporté une façon efficace de générer des pyrrolidines par cyclisation d'hydroxylamine N-alkylées par une branche alcénique. Cette méthode a été appliquée à la fabrication de squelette d'alcaloïdes (4).



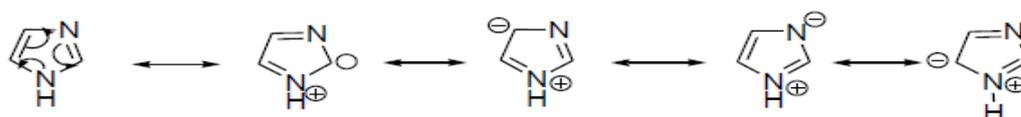
Dans le schéma ci-après, on rapporte les différentes synthèses du noyau pyrrolidine et quelques dérivés à partir du pyrrole.



Les nouvelles recherches et inventions scientifiques a pour objet de nouveaux dérivés de pyrrodine, en tant que médicament, et notamment pour leur utilisation dans le traitement de l'épilepsie, de l'ischémie, des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntlinton, la sclérose en plaques, la maladie de Devic, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la dépression, l'addiction, de l'obésité, etc.

### III.3.2. Imidazole et ses dérivés

L'imidazole ou 1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène est un cycle à cinq chaînons qui contient deux atomes d'azote séparé par un atome de carbone. De structure plane, l'imidazole est un composé aromatique qui présente une très grande stabilité thermique (il ne se décompose qu'à partir de 500°C). Parmi les 6 électrons délocalisés, une paire d'électrons est fournie par un atome d'azote et 4  $\pi$ , comme dans le pyrrole.



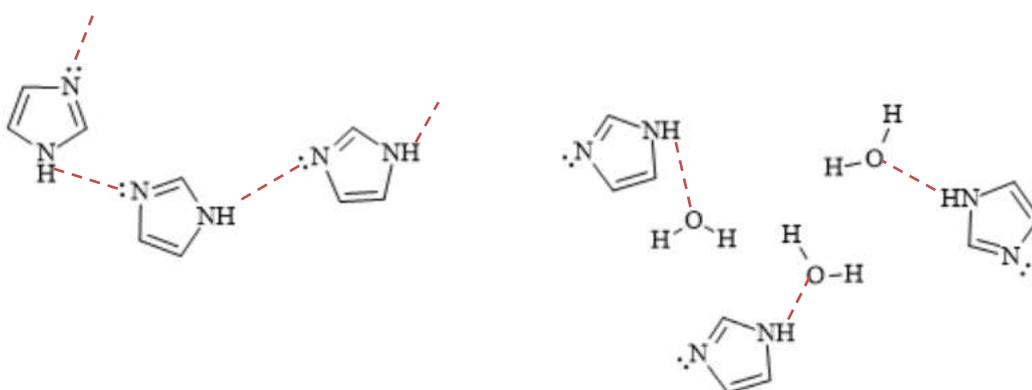
L'imidazole a un caractère basique assez fort ( $\text{pK}_a$  de l'acide conjugué = 7,00) et un caractère acide faible ( $\text{pK}_a = 14,52$ ), mais plus élevé que celui du pyrrole.

## HETEROCYCLES

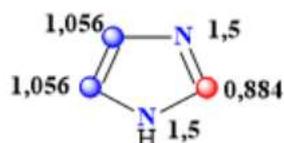


### Caractère amphotère de l'imidazole

L'imidazole et ses dérivés non substitués en position « 1 » ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole, des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est principalement dû à la formation de ponts « hydrogène » intermoléculaires, liés au caractère amphotère de cet hétérocycle. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaisons N-H---OH<sub>2</sub>.



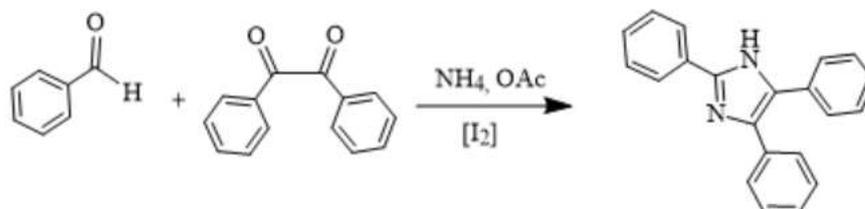
Les atomes d'azotes ont la plus forte densité électronique parmi les cinq atomes du cycle. Les carbones en positions « 4 » et « 5 » ont la même densité électronique, laquelle est plus élevée que celle du carbone « 2 ». Cela suppose théoriquement que les attaques des réactifs électrophiles seront orientées vers les atomes d'azote ou en position 4 et/ou 5, et celles des réactifs nucléophiles en position « 2 ».



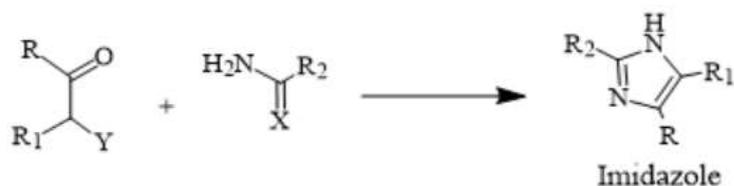
### Distribution de la densités électroniques du noyau imidazole

## ✚ Préparation

La première synthèse de l'imidazole a été réalisée par H. Debusen en 1858. C'est une réaction de cyclocondensation entre le glyoxal et le formaldéhyde en présence d'ammoniac.



La synthèse de Brederick consiste en l'utilisation de la réaction d'addition-cyclocondensation d' $\alpha$ -hydroxycétones (ou  $\alpha$ -halogénocétone) avec 2.0 éq d'amide (formamide, amidines, guanidine et ses dérivés), pour former des imidazoles différemment substitués.



Y = OH, Br

X = O, R<sub>2</sub> = H (Formamide)

X = NH, R<sub>2</sub> = alkyle, aryle (amidines)

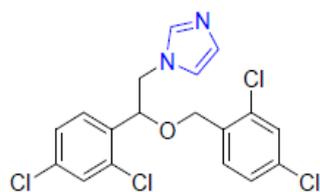
R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>, NHR<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> = alkyle, aryle (guanidines)

## ✚ Intérêt de quelques dérivés de l'imidazole

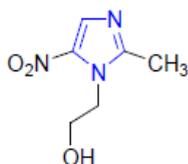
L'imidazole et ses dérivés sont des composés présents dans bon nombre de molécules d'intérêt biologique (purine, guanosine, adénine, histidine, et autres protéines et hormones associées...), et entrent dans la structure de nombreux principes actifs pharmaceutiques.

La structure imidazole est rencontrée dans de nombreux composés à utilité thérapeutique avérée. Le Ketoconazole (Nizoral®) est utilisé dans le traitement des infections de la peau, le Miconazole et le Clotrimazole (Canesten®) possèdent des propriétés antifongiques. L'imidazole apparaît également dans la structure de quelques anticancéreux, tel que le Métronidazole, la Mercaptopurine et autre acide Zoledronique.

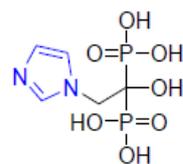
## HETEROCYCLES



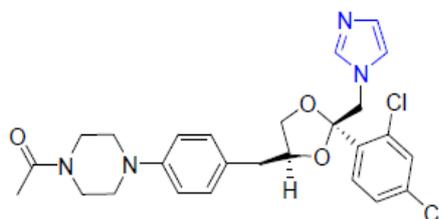
Minconazole



Métronidazole



Acide Zoledronique

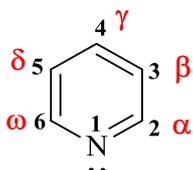


Ketoconazole

### III.4. Hétérocycles à six chaînons

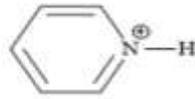
#### III.4.1. Pyridine, pipéridine et leurs dérivés

La pyridine découverte pour la 1<sup>ère</sup> fois dans les huiles d'os. Actuellement, elle est extraite du goudron de houille. La structure de la pyridine est analogue à celle du benzène, et en dérive par le remplacement d'un CH par un atome « N ».



La pyridine est un bon solvant de nombreux composés organiques elle est également miscible à l'eau (grâce aux liaisons H). C'est un composé toxique dont l'odeur est particulièrement écœurante. Le doublet d'électrons non liant de l'azote, n'est pas impliqué dans le système aromatique, qui est responsable des caractères basique et nucléophile de la pyridine. Cependant, la pyridine est considérée comme base faible à cause des effets inductifs et de résonance conduisant à la polarisation de la molécule. L'ajout d'un hétéroatome supplémentaire a pour effet de décroître grandement la basicité des hétérocycles à six membres, dû à l'électronégativité de cet hétéroatome.

## HETEROCYCLES

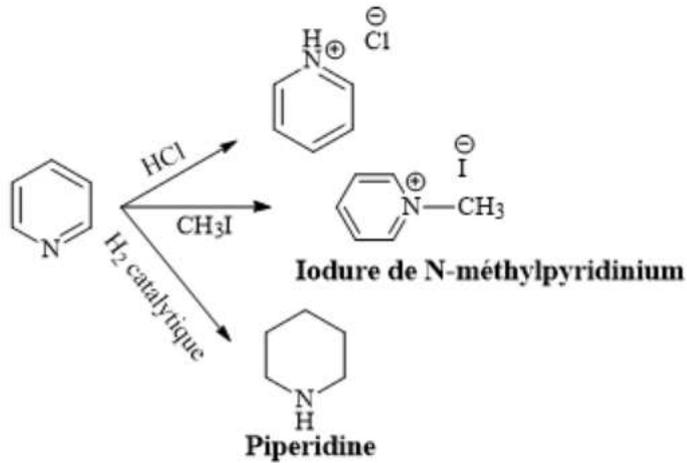


**Pyridinium**  
Pka = 5,2

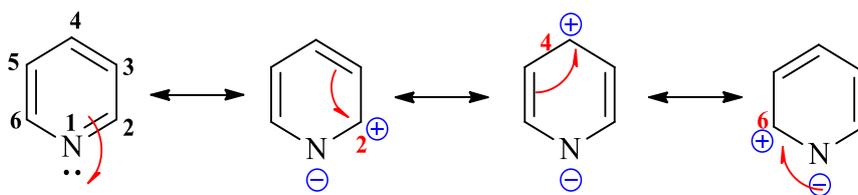


**Pyrazinium**  
Pka = 0,4

### Exemple :



Le cycle peut donc subir une attaque d'un nucléophile et la charge négative pourra être mieux accommodée par l'hétéroatome que par un carbone, d'où la réactivité de ces cycles comme électrophiles.

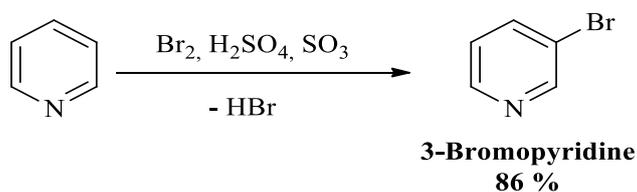
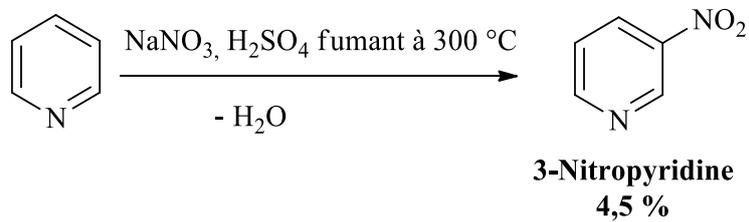


### N.B. :

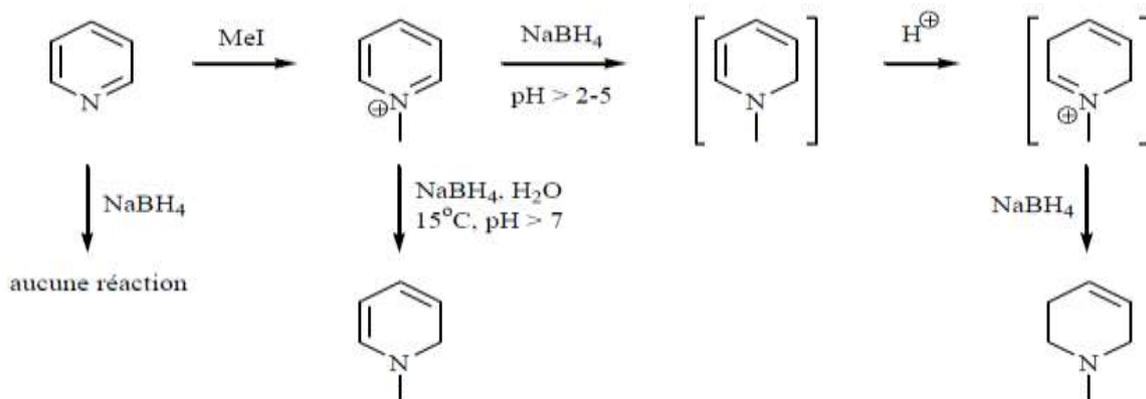
- La charge positive apparaît sur les carbones 2,4 et 6 dont les carbones 3 et 4 sont les moins déficitaires.
- Le noyau pyridine réagit difficilement vis-à-vis les réactifs électrophiles (SEAr).
- Il est possible d'activer davantage le cycle par N-alkylation.
- La pyridine subit assez facilement des substitutions nucléophiles (S<sub>N</sub>).

**Exemples :**

1) SEAr sur le noyau pyridine

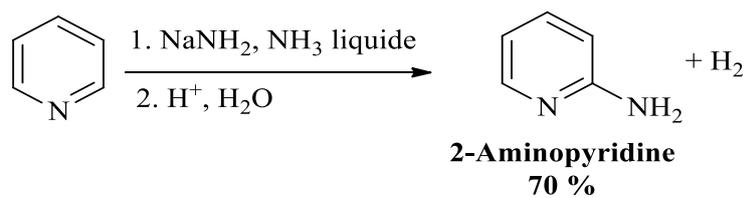


2) N-Alkylation

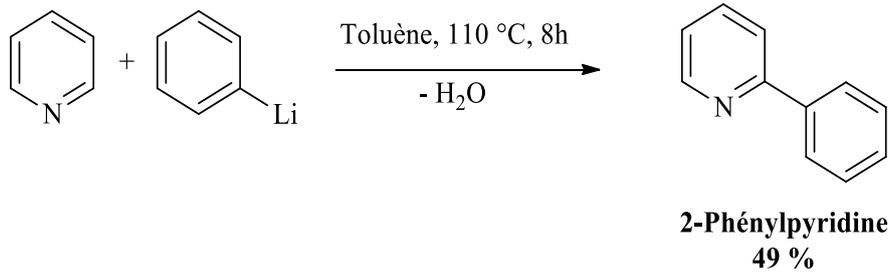


3) Substitution nucléophile sur le cycle pyridine

**Réaction de Chichibabin**

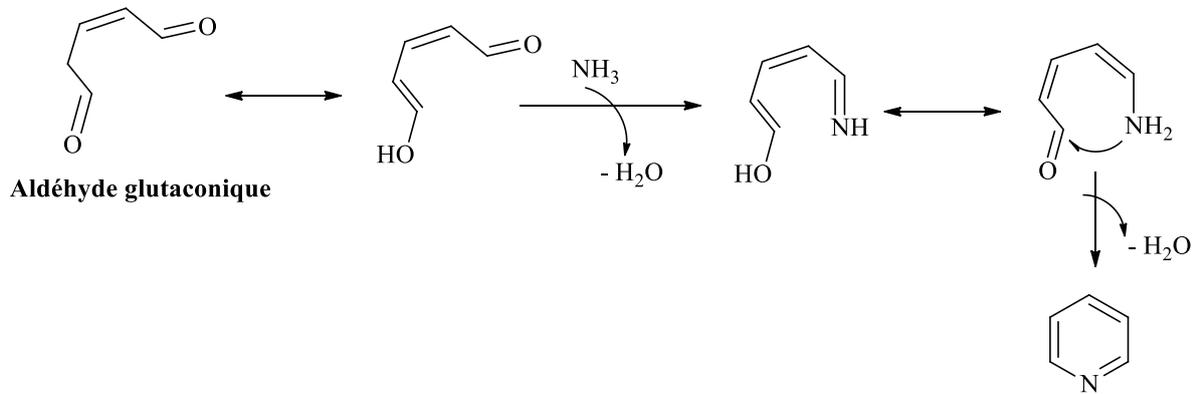


Réaction avec les réactifs de Grignard

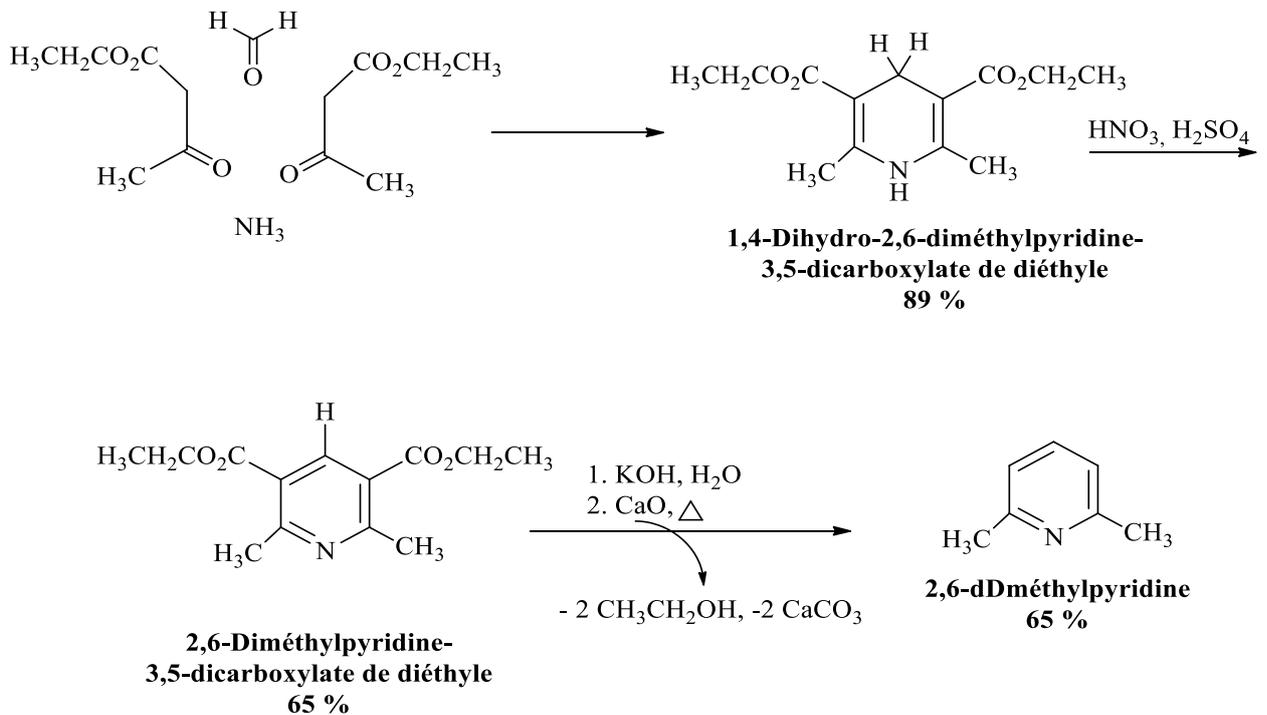


🚧 Préparation

a) À partir de l'aldéhyde glutaconique



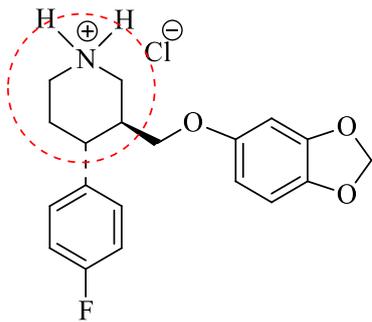
b) Réaction de Hantzsch « dérivé pyridinique »



## Intérêt de quelques dérivés de pyridine et pipéridine

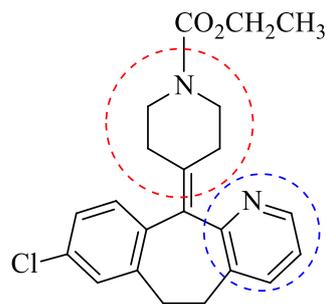
Pipéridines et pyridines sont des hétérocycles les plus fréquemment rencontrés dans les agents pharmaceutiques.

### Exemples :



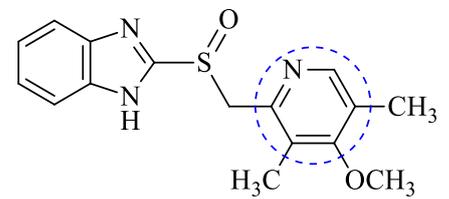
**Paroxetine HCl (Aropax, Seroxat)**

**Antidépresseur**



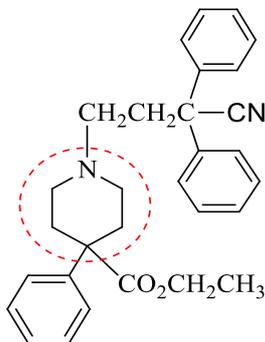
**Loratadine (Claritin)**

**Antihistaminique**



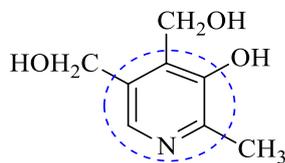
**Oméprazole (Logastric)**

**Antiulcéreux**



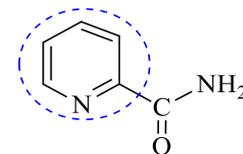
**Diphénoxylate (Diarsed®)**

**Agent antidiarrhée**



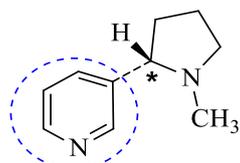
**Pyridoxine (Vitamine B<sub>6</sub>)**

**Troubles de croissance, Syndromes neurologiques, insuffisance cardiaque**

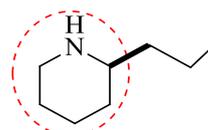


**Nicotinamide (Vitamine PP)**

**Prévention contre la pellagre**



**Nicotine naturelle  
Isomère Lévoogyre**

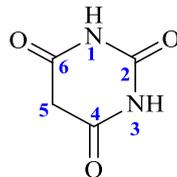


**(+)-Coniine**

**Alcaloïdes dérivés de la pipéridine  
Très toxiques "poisons violents"**

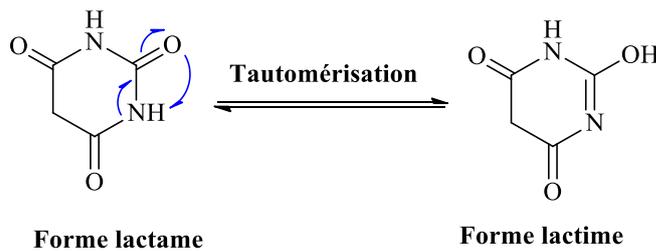
### III.4.2. Acide barbiturique et ses dérivés

Les barbituriques sont des substances de synthèse dérivés de l'acide barbiturique, synthétisé pour la première fois en 1864. Les barbituriques appartiennent à la catégorie des médicaments psychotropes.



(1H,3H,5H)-Pyrimidinetrione  
Acide Barbiturique

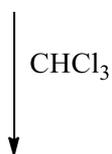
L'acide barbiturique se présente sous la forme d'une poudre cristalline soluble dans l'eau chaude et dans les acides dilués. Il existe selon le pH (diacide faible), sous les formes lactame ou lactime.



Cette classe de composés est caractérisée par des réactions colorées (**PARRI** et **PAGET**) avec les ions métalliques en milieu alcalin. En effet, elles donnent lieu à des complexes colorés, permettant une identification colorimétrique.

#### Réaction PAGET

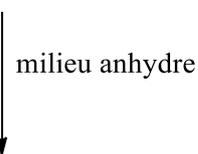
Barbiturique + CuSO<sub>4</sub> + pyridine



Coloration Mauve

#### Réaction PARRI

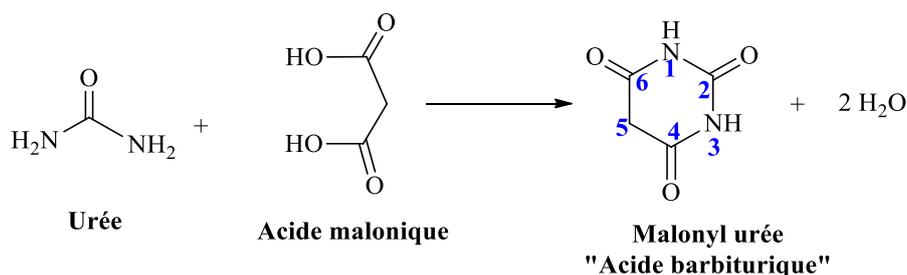
Barbiturique + Acétate de cobalt + NaOH



Coloration violette

#### Préparation

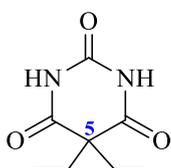
La synthèse des barbituriques est essentiellement réalisée par l'industrie pharmaceutique et chimique, mais principalement sont synthétisés à partir d'esters de malonyle appropriés et d'urée.



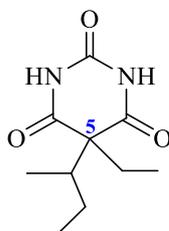
## ✚ Intérêt de quelques dérivés de l'acide barbiturique

Ils sont connus par leurs propriétés dépressives du système nerveux central «SNC», sédatives, hypnotiques, anesthésiques généraux (selon la dose employée), anti-convulsivants et antiépileptiques. Les différents médicaments portent divers substituants sur le squelette de base, généralement en position **5**. Le composé le plus largement utilisé, le phénobarbital (synthétisé en 1911) qui s'est révélé efficace dans le traitement des épilepsies.

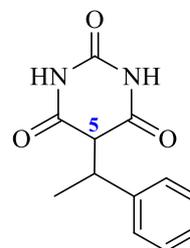
### Exemples :



**Barbitital (VERONAL)**  
1<sup>er</sup> Anesthésique IV



**Pentobarbital (NEMBUTAL)**  
Anesthésique

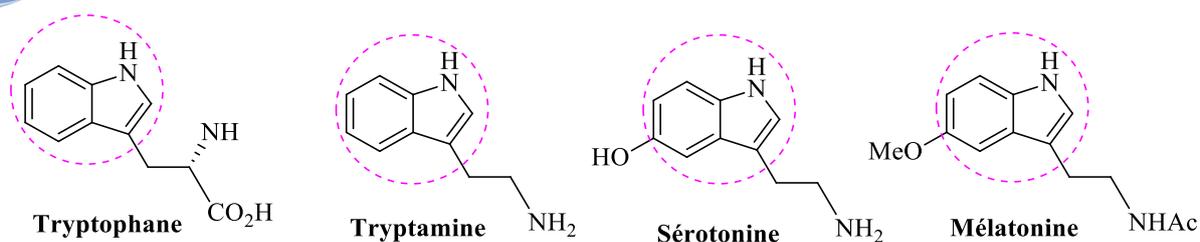


**Phénobarbital (GADENAL)**  
Anti-épileptique

## III.5. Hétérocycles à cinq chaînons benzéniques

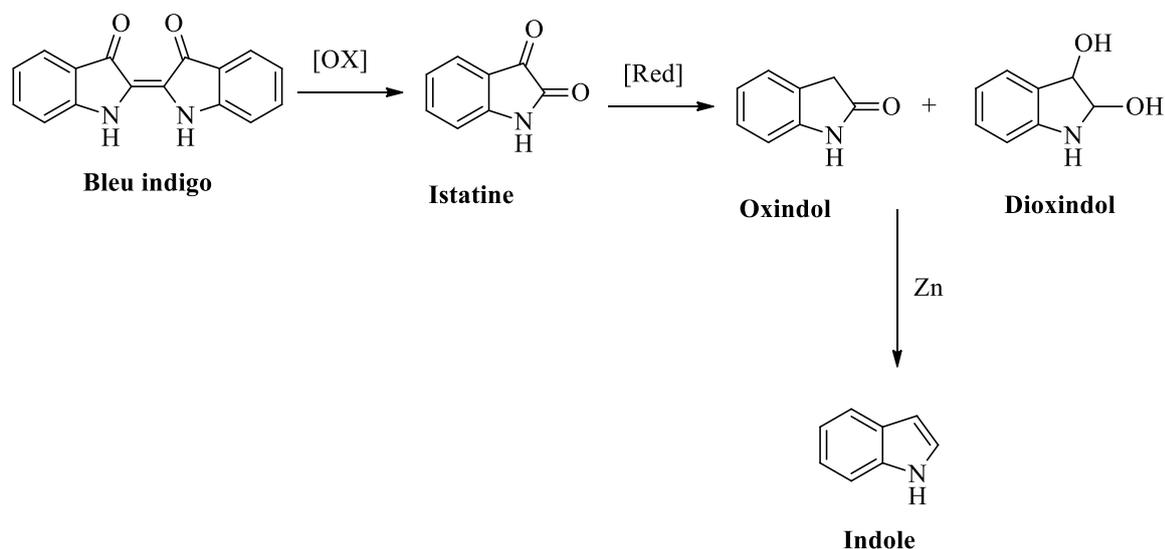
### III.5.1. Indoles

L'indole, pyrrole benzénique, est un échafaudage structural privilégié, qui a été trouvé dans une gamme fascinante de nombreux produits naturels, tels que les alcaloïdes, les peptides et les divers composés synthétiques. Certains dérivés d'indole jouent un rôle important dans l'activité vitale de l'être humain et de l'animal, à savoir, l'acide aminé tryptophane, la tryptamine, la sérotonine et la mélatonine.

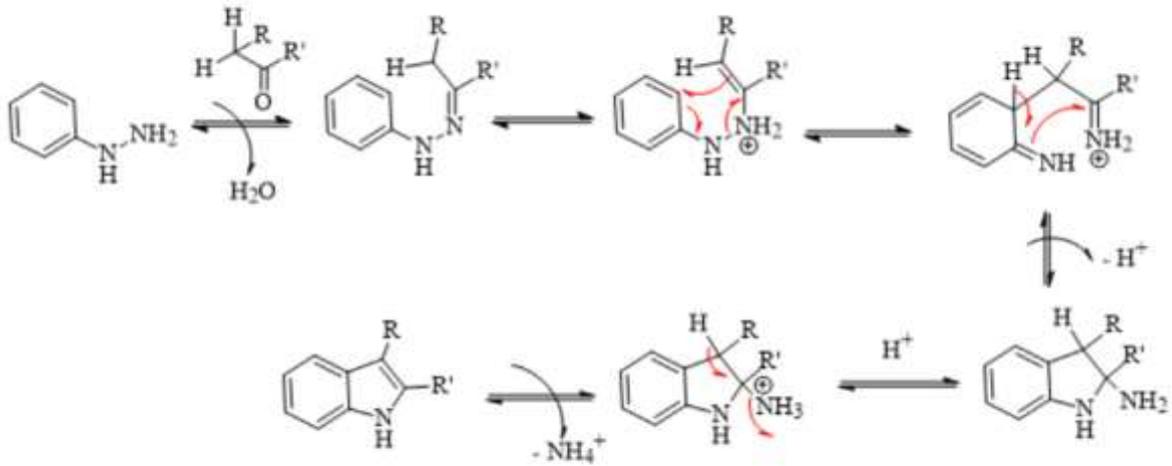


### Préparation

La première préparation de l'indole en 1866 par la distillation de l'oxindole, en poussière de Zinc. Alors que, l'oxindole a été obtenu selon un procédé industriel viable de l'indigo. Le schéma suivant montre les différentes étapes suivies pour la découverte de l'indole par Bayer.

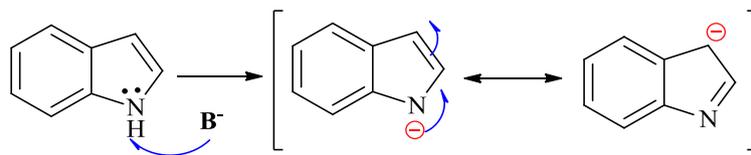


Plusieurs méthodes permettent la synthèse de l'indole et ses dérivés en raison de l'importance de cet hétérocycle dans divers domaines. La plus connue est celle de Fischer. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ (phénylhydrazine et les cétones) utilisés sont désactivés.

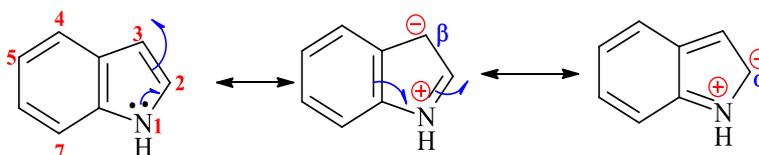


### ✚ Réactivités et caractéristiques chimiques de l'indole

L'indole est une base faible à cause de la délocalisation du doublet non liant. L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide (pK<sub>a</sub> = 20,9 dans le DMSO). La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'utilisation d'une base forte comme l'hydruire de sodium ou le *n*-butyllithium, et un milieu totalement anhydre.

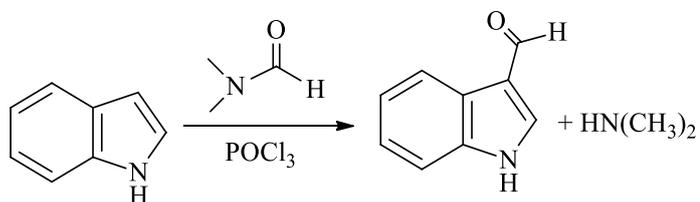


L'indole a un caractère nucléophile marqué avec une densité électronique plus importante en position **3** (c'est la position β par rapport à l'azote, si on considère l'indole comme une énamine benzylique). Néanmoins, la position **2** devient réactive vis-à-vis des nucléophiles, lorsque la position **3** est substituée.

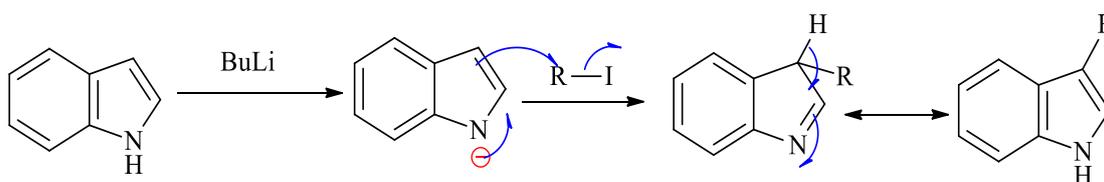


## Exemples :

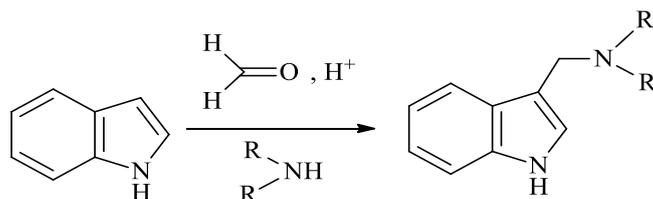
### 1) Formylation de Vilsmeier



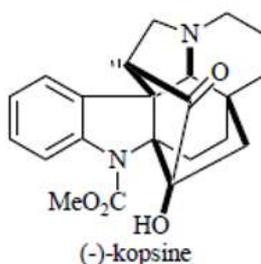
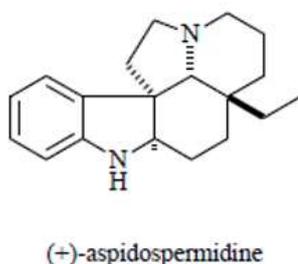
### 2) Alkylation du noyau indole non protégé

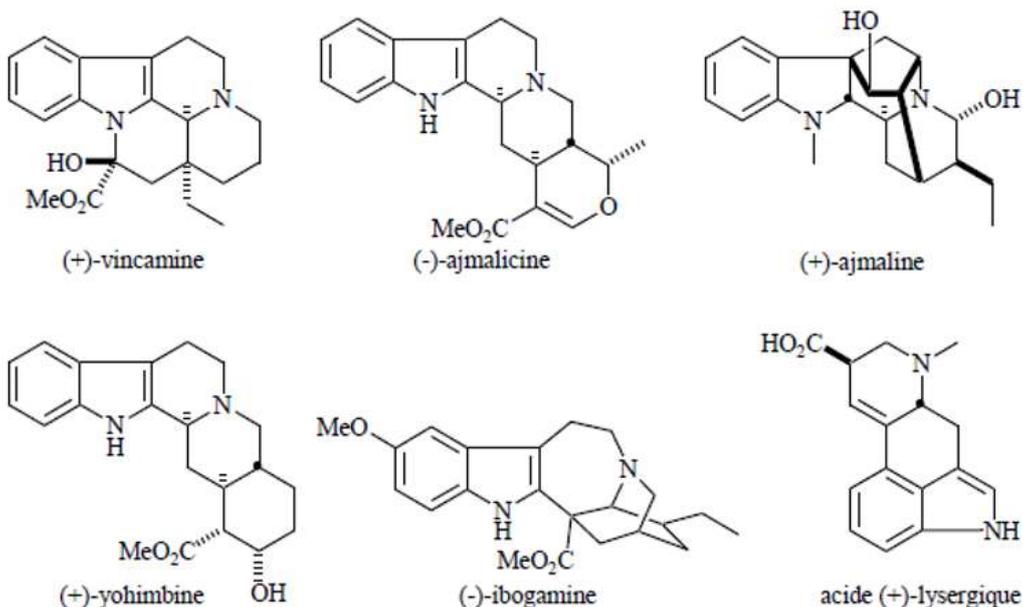


### 3) Réaction de Mannich



Cette réaction est importante voie de biosynthèse des indoles naturels, notamment les alcaloïdes indoliques. Ci-après, on fait appel à quelques alcaloïdes dérivés de l'indole.



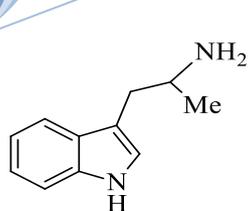


**N.B.** : Les réactifs nucléophiles n'ont pas d'action sur les indoles sauf dans quelques cas rares ou l'hétérocycle est substitué par des substituants électroaccepteurs puissants.

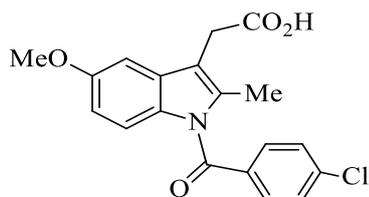
### ✚ Intérêt de quelques dérivés indoliques

Le noyau indolique est rencontré dans de nombreux agents agrochimiques et pharmaceutiques tels que les médicaments antidépresseurs (l'indopane ; actuellement inscrit sur la liste des stupéfiants), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (l'indométacine), les hypertenseurs (la dimécarbène), les antihistaminiques (le dimebone ; utilisé pour traiter la maladie d'Alzheimer), les agents antiviraux (l'arbidol) et également comme stimulant de la croissance des plantes (acide indolylacétique).

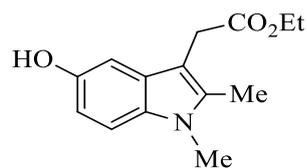
## HETEROCYCLES



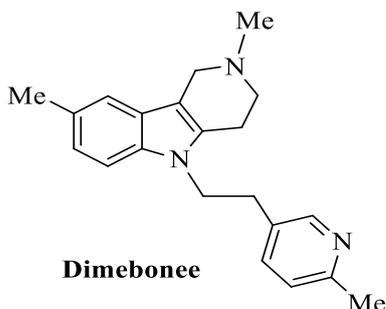
**Indopane**



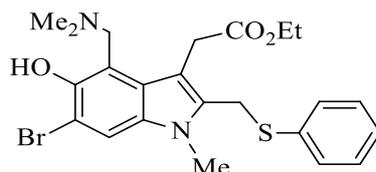
**Indométacine**



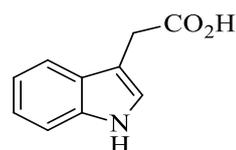
**Dimécarbaine**



**Dimebonee**

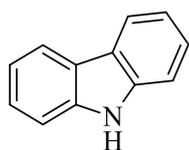


**Arbidol**

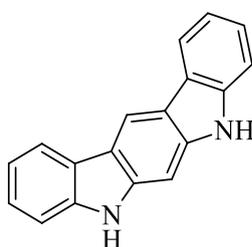


**Acide indolylacétique**

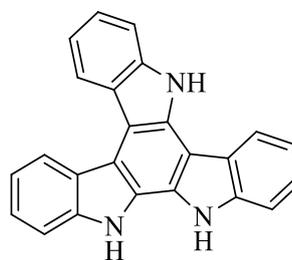
Les dérivés d'indole fusionnés tels que le carbazole, l'indolo[3,2-*b*]carbazole et le triindole sont utilisés comme composants donneurs dans les appareils électroniques organiques tels que : les diodes électroluminescentes, les transistors organiques, les batteries solaires, etc.



**Carbazole**



**Indolo[3,2-*b*]carbazole**



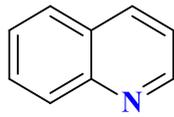
**Triindole**

### III.6. Hétérocycles à six chaînons benzéniques

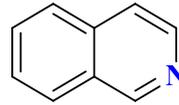
#### III.6.1. Quinoléines et isoquinoléines

La quinoléine et son isomère l'isoquinoléine sont des hétérocycles aromatiques obtenus également à partir de goudron de houille. Ces deux substances sont des liquides caractérisés par des points d'ébullition élevés.

## HETEROCYCLES

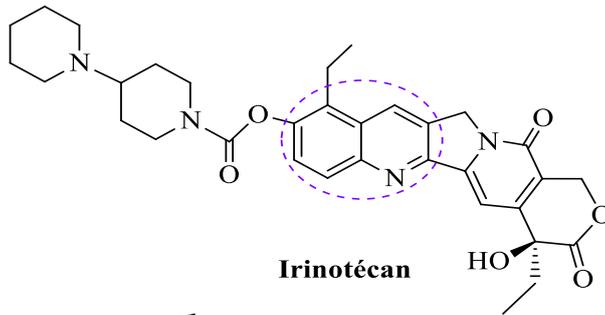


**Quinoline**

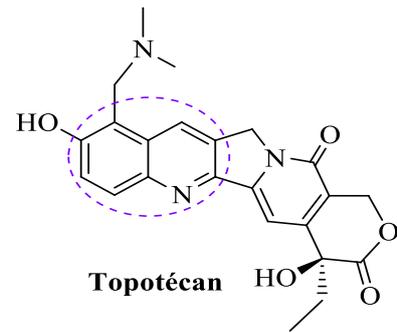


**Isoquinoline**

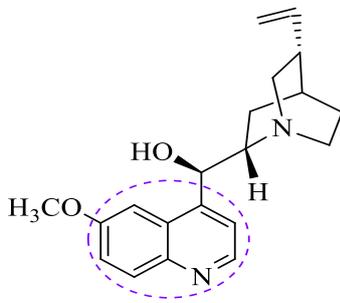
Un bon nombre de leurs dérivés rencontrent dans la nature ou ont été synthétisés en vue de leurs activités pharmacologiques intéressantes. On citera, ci-après, quelques substances :



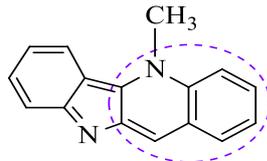
**Irinotécan**



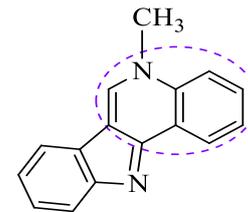
**Topotécan**



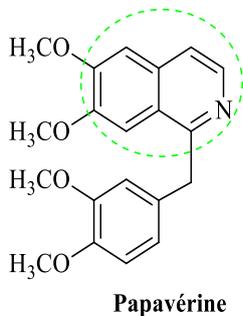
**Quinine**



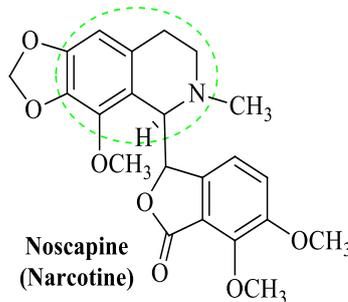
**Cryptolépine**



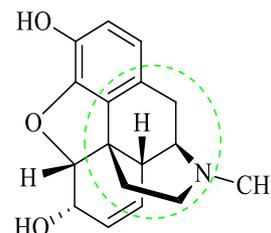
**Isocryptoline**



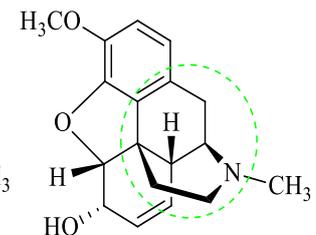
**Papavérine**



**Noscapine  
(Narcotine)**



**Morphine**



**Codéine**

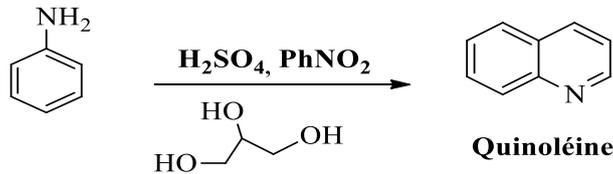
### ✚ Réactivité

Les substitutions électrophiles sur la quinoléine et l'isoquinoléine s'effectuent sur le cycle benzénique (le cycle pyridine est pauvre en densité électronique par comparaison avec le benzène). En effet, la substitution au niveau des carbones adjacents aux carbones d'accolement est privilégiée.

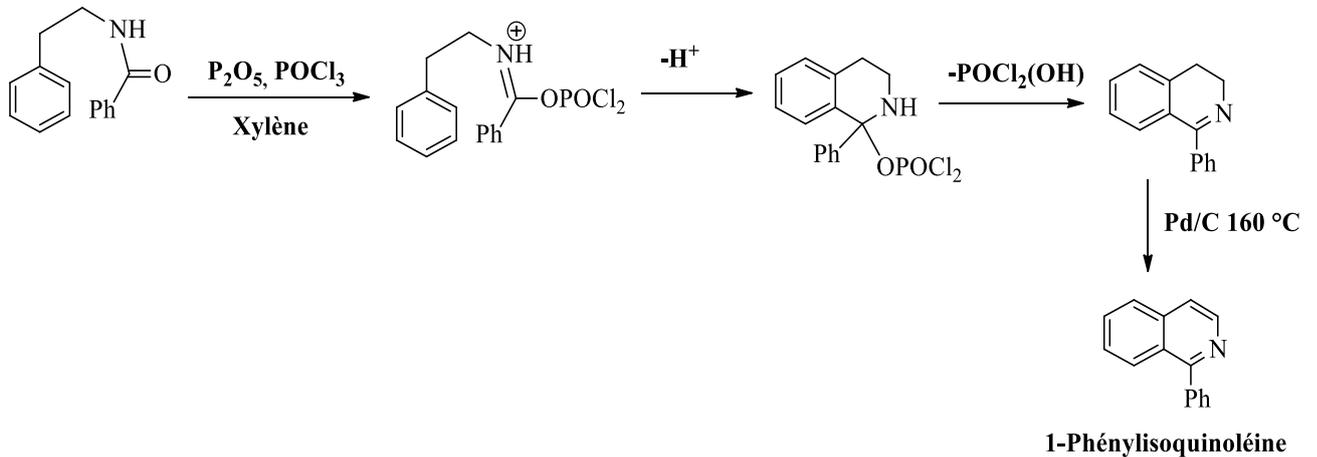


Nous avons choisi les voies synthétiques qui sont largement utilisées pour la synthèse des motifs quinoléine et isoquinoléine, comprenant la réaction de **Skraup** et la réaction de **Bischler-Napieralski**, respectivement.

## a) Réaction de Skraup

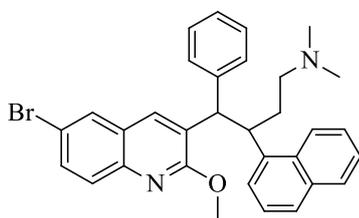


## b) Réaction de Bischler et Napieralski

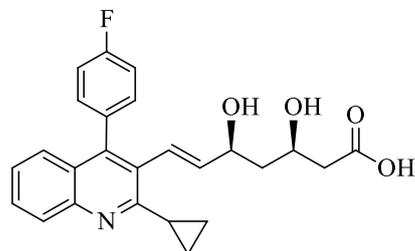


## ✚ Intérêt de quelques dérivés quinoléiques et isoquinoléiques

Nous proposons quelques structures de médicaments synthétisés, contenant le squelette de la quinoléine et celui de l'isoquinoléine.

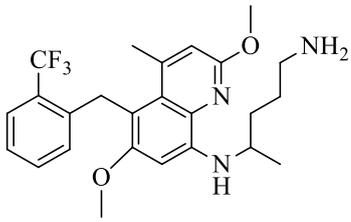


**Bedaquiline**  
(Antituberculeux)

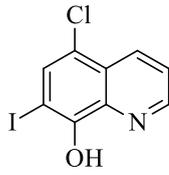


**Pitavastatin**  
(Hypolipédimique)

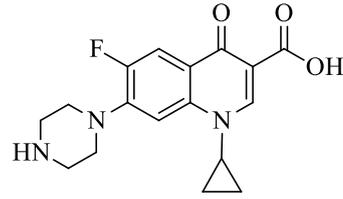
# HETEROCYCLES



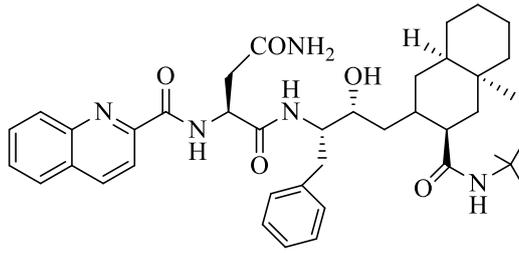
**Tafenquine**  
(Antipaludique)



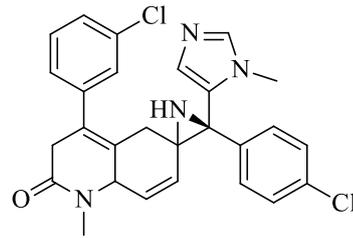
**Clioquinol**  
(Anti-Alzheimer)



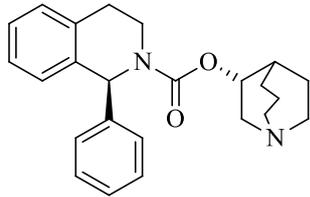
**Ciprofloxacin**  
(Antibiotique)



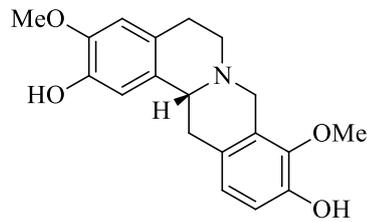
**Saquinavir**  
(Antirétroviral)



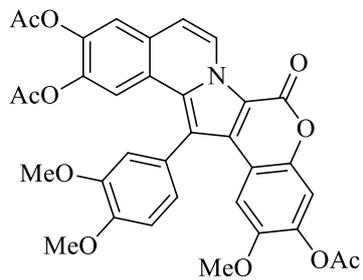
**Tipifarnib**  
(Antinéoplasique)



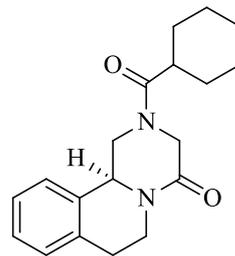
**Solifénacine**  
(Anticholinergique)



**l-Stépholidine**  
(Analgésique et Antispasmodique)



**Lamellarine D**  
(Anticancéreux)

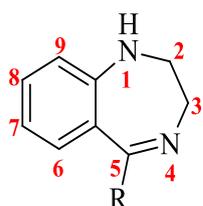


**Praziquantel**  
(Antiparasitaire)

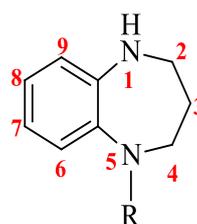
### III.7. Hétérocycles à plusieurs hétéroatomes

#### III.7.1. Benzodiazépines et dérivés

Les benzodiazépines sont une classe de composés organiques formés d'un cycle benzénique fusionné à un hétérocycle (à 7 chaînons) insaturé de type diazépine. Cette dernière, peut-être une 1,4-diazépine, ou 1,5-diazépine, les dérivés thérapeutiques les plus répandus.



Benzo[f][1,4]diazepine

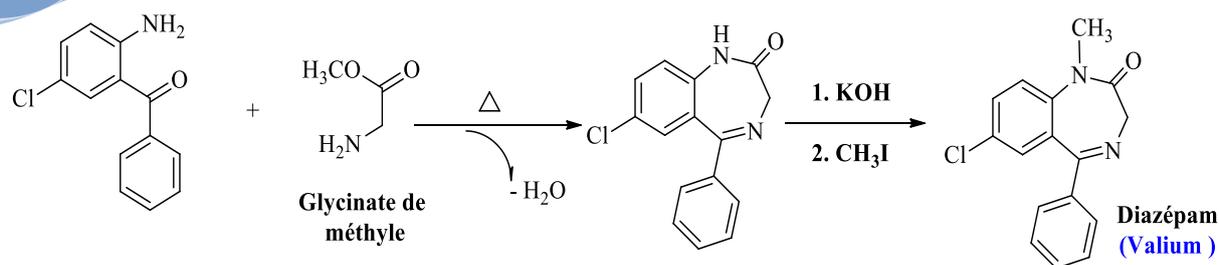


Benzo[b][1,5]diazepine

Les benzodiazépines sont souvent des composés bioactifs, largement utilisés comme anticonvulsivants, anxiolytiques, agents hypnotiques, analgésiques, antidépresseurs et anti-inflammatoires, et ils comptent parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits (+ 3000 dérivés de benzodiazépine sont synthétisés). Par exemple, les 1,5-benzodiazépines sont précurseurs utiles pour la synthèse de certains dérivés de benzodiazépines aux propriétés pharmacologiques, tels que les triaxolo-, triazolo-, oxadiazolo-, oxazino- ou furano-benzodiazépines. En particulier, l'application de ces composés a également été étendue à diverses maladies, telles que le cancer, les infections virales et les troubles cardiovasculaires.

#### ✚ Préparation

On a choisi une méthode de préparation des dérivés 1,4-benzodiazépines. Il s'agit notamment d'une réaction de condensation pour obtenir un dérivé de **diazépam**, connu sous le nom de **Valium** (un antidépresseur).



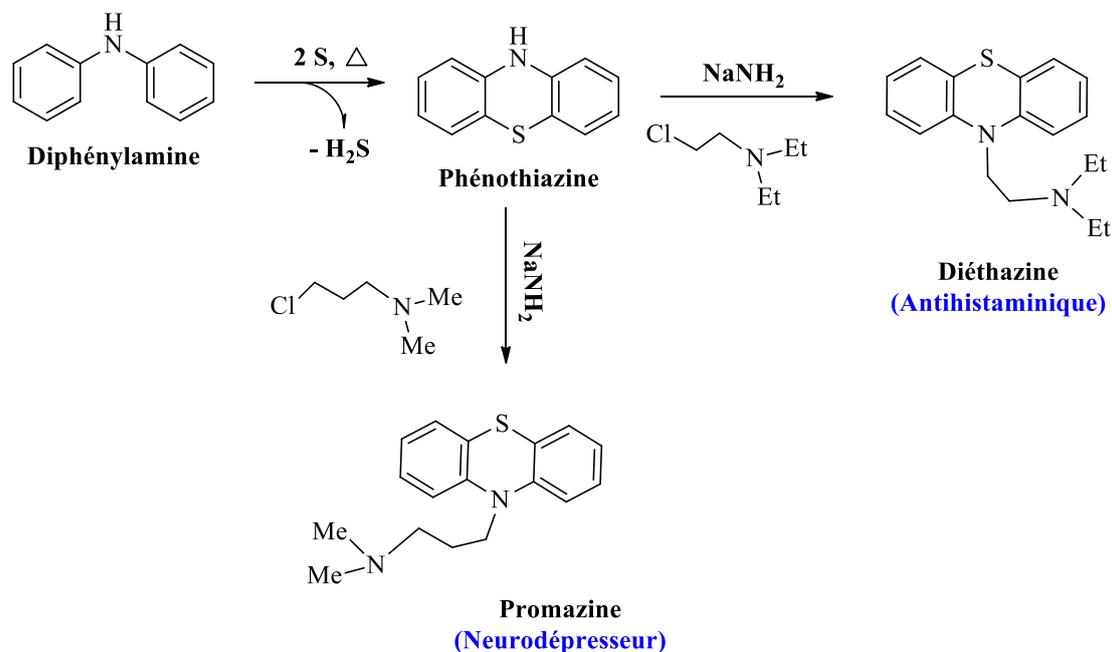
### III.7.2. Phénothiazines et dérivés

Les phénothiazines constituent une classe de composés tricycliques renfermant un cycle de thiazine. Ces molécules sont utilisées comme neuroleptiques ou antipsychotiques



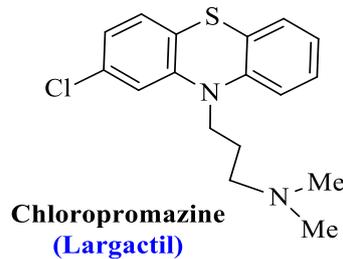
#### 🔧 Préparation

La phénothiazine et ses dérivés peuvent être synthétisés à partir de diphenylamine et de soufre, comme le montre le schéma réactionnel suivant :



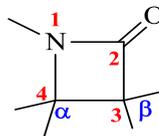
**N.B.:**

- L'addition des groupes CH<sub>2</sub> dans la chaîne alkyle latérale, diminue l'activité antihistaminique de la molécule, d'une part, et augmente son pouvoir neuroleptique, d'autre part.
- Les chlorpromazines et leurs analogues sont des agents antipsychotiques efficaces et les plus utilisés dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques, comme la schizophrénie et certaines phases maniaques du trouble bipolaire.



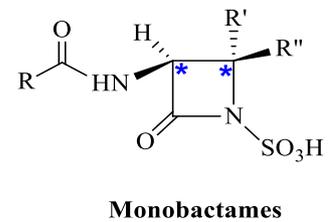
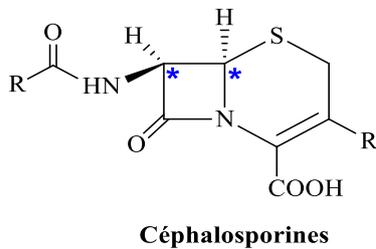
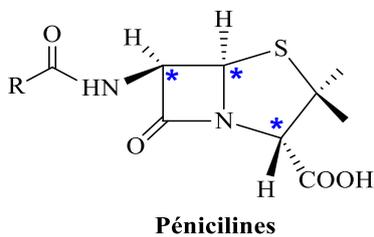
**III.7.3. Antibiotiques β-lactames**

Les bêta-lactamines ou antibiotiques β-lactame sont une large classe d'antibiotiques possédant un noyau azétidine-2-one (β-lactame) en commun.



**Noyau azétidine-2-one (β-lactame)**

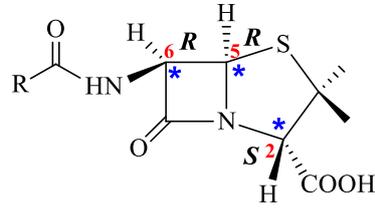
Ce noyau est indispensable pour l'activité antibiotique des dérivés de la pénicilline, les céphalosporines et les monobactames.



**N.B.:** L'activité antibiotique est liée à :

- La présence du groupe carboxylique -COOH (soit sur l'azote ou le carbone C-2).
- La présence de la fonction amide cyclique « cycle β-lactame ».

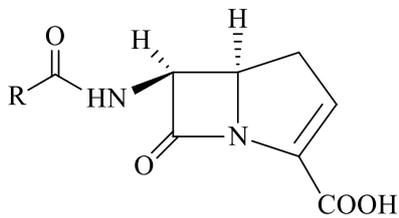
- La chiralité de la molécule. Par exemple, la configuration absolue des carbones chiraux formant le noyau  $\beta$ -lactame de la pénicilline est : C-2 (*S*), C-5 (*R*) et C-6 (*R*).



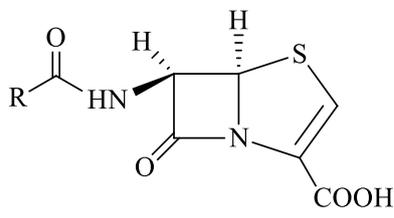
Pénicillines

## Exemples :

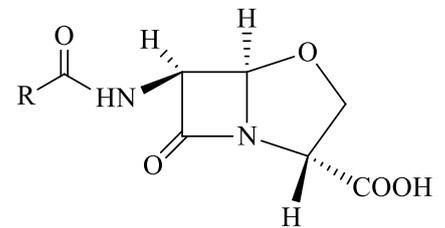
### Quelques dérivés de pénicillines



Carbapénèmes

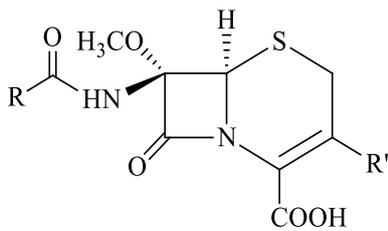


Sulfopénèmes

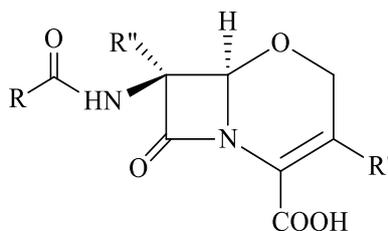


Oxapénèmes

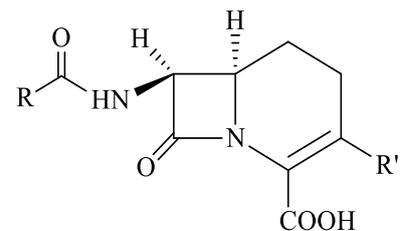
### Quelques dérivés de céphalosporines



Céphamycines



Oxacéphèmes



Carbacéphèmes

## *REFERENCES*

1. René Didier et Pierre Grécias. Chimie organique, Cours et exercices d'application, 3ème édition. Paris Cedex.
2. Barbara Mercier-James. Chimie organique, 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> années (PC-PSI). Rosny Cedex.
3. Vollhard K. Peter C. et Schore Neil E. Traité de Chimie organique 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> cycles LMD (Sciences/Pharmacie). 4<sup>ème</sup> édition américaine traduit par Paul Depovere. New York and Basingstoke, 2003.
4. Guillemonat A. et Traynard J.-C. Chimie organique Tome 1, ARMAND COLIN, Paris.
5. English S., Das K., Zenner J.M., Zhang W., Kraus G. A., Larock R.C. and Petrich J.W. (1997). Hypericin, Hypocrellin, and Model Compounds: Primary Photoprocesses of Light-Induced Antiviral Agents. *J. Phys. Chem.*, 101, 3235-3240.
6. Marquis E., Graton J., Berthelot M., Planchat A. et Laurence C. (2004). Liaison hydrogène des arylamines : compétition des sites p et N. *Can. J. Chem.* 82: 1413–1422.
7. Livre : Revue des Deux Mondes-tome 4, Paris (1874).
8. ZAMA Sana (2015). Les Dérivés Poly-Hétérocycliques : les Halogénoimidazoles et Benzimidazole-Hétérocycles: Synthèse, Réactivité et Evaluation Biologique. Université des frères Mentouri Constantine.
9. Prof. Bekro Y.A. et Prof. Mamyrbekova-Bekro. Cours de chimie organique heterocyclique master-2 Chimie et Physico-chimie des substances naturelles LCBOSEN.
10. Stéphane Quideau. La Chimie Organique dans la Conception des Médicaments et dans leurs Modes d'Action, Cours de la Licence de Chimie Moléculaire du Vivant. Université Bordeaux 1, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex.
11. Theophil Eicher and Siegfried Hauptmann. The Chemistry of Heterocycles; Structure, Reactions, Syntheses, and Applications. Second, Completely Revised and Enlarged Edition Translated by Hans Suschitzky and Judith Suschitzky.
12. Elena Pérez-Mayoral, Vanesa Calvino-Casilda, Marina Godino, Antonio J. López-Peinado, Rosa M. Martín-Aranda (2015). Porous Catalytic Systems in the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Related Compounds. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, 377-408.
13. Prof. Guillaume Bélanger (2018). Chimie Organique Hétérocyclique. Département de chimie Faculté des sciences, Université de Sherbrooke.

14. René Milcent, François Chau (2003). *Chimie Organique Hétérocyclique, Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels*. Cedex A, France.
15. John A. Joule and Keith Mills (2010). *Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom.
16. Dmitry I. Bugaenko, Alexander V. Karchava, Marina A. Yurovskaya (2019). Synthesis of indoles: recent advances. *Russ. Chem. Rev.*, 88 (2) 99-159.
17. Patel O. P.S., Beteck R.M., Legoabe L.J. (2021). Antimalarial application of quinones: A recent update. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201, 113084.
18. Bolzán A.D., Bianchi M.S. (2001). Genotoxicity of streptonigrin: a review, *Mutation Research* 488 25–37.