



# COURS DE CHIMIE ORGANIQUE HÉTÉROCYCLIQUE

## MASTER 2-Chimie et Physico-chimie des substances naturelles LCBOSN

### Programme

Introduction

Hétérocycles à cinq chaînons et dérivés à un hétéroatome (Pyrrole, furane, thiophène)

Méthodes communes de synthèse

Noyaux pyrrolique, furanique et thiophénique comme hétérocycles bio-importants

Hétérocycles à six chaînons et dérivés (Pyridine)

Noyau pyridinique comme hétérocycle bio- important

Benzopyridines (quinoléine, isoquinoléine)

Noyaux quinoléinique et isoquinoléinique comme hétérocycles bio- importants

### Littérature conseillée

Chimie organique hétérocyclique. René Milcent, EDP Sciences

Heterocycles in life and society. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzsky, Wiley.

Hétérocycles à 5 membres. L. A. Gaivaronskaya, université de l'Amitié des Peuples de Russie du nom de Patrice Lumumba. Moscou 1983 (traduit du russe)

Hétérocycles à 6 membres. L. A. Gaivaronskaya, université de l'Amitié des Peuples de Russie du nom de Patrice Lumumba. Moscou 1983 (traduit du russe)

Réactions organiques classées par auteurs. K. Vatsouro, G. Michtchenko, Edition Mir 1981.

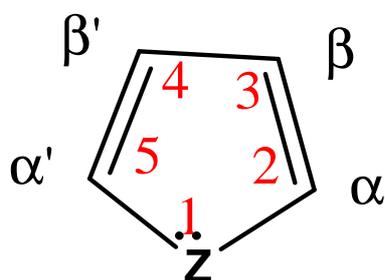
Sites web

### Introduction :

La chimie des composés hétérocycliques est l'un des aspects les plus larges et importants de la chimie organique. Elle est présente dans tous les domaines mais peu d'études lui sont consacrées. Un composé hétérocyclique ou tout simplement « hétérocycle » est un composé dont le cycle excepté l'atome de C, renferme un ou plusieurs hétéroatomes. Ces dernières années, plus de 70% de publications et travaux scientifiques divers sont consacrées à la chimie des hétérocycles, notamment à l'étude des substances naturelles (alcaloïdes, composés phénoliques, vitamines, etc.), la synthèse de composés (médicaments, colorants, monomères, etc.) d'un grand intérêt tant sur le plan pratique que théorique.

## HÉTÉROCYCLES À CINQ CHAÎNONS ET DERIVÉS A UN HETEROATOME

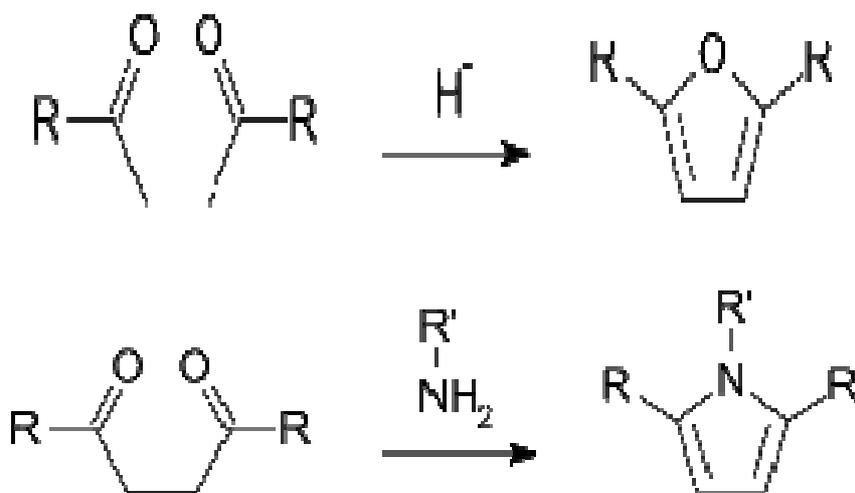
Ordre de numérotation de l'hétérocycle selon la nomenclature systématique

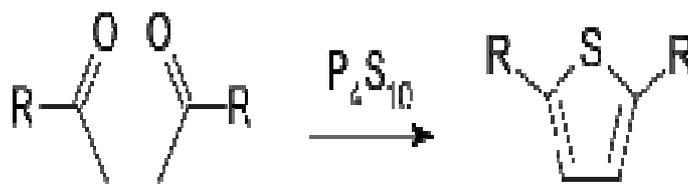


**Z= NH, Pyrrole**  
**=O, Furane**  
**=S, Thiofène**

Méthodes communes de synthèse

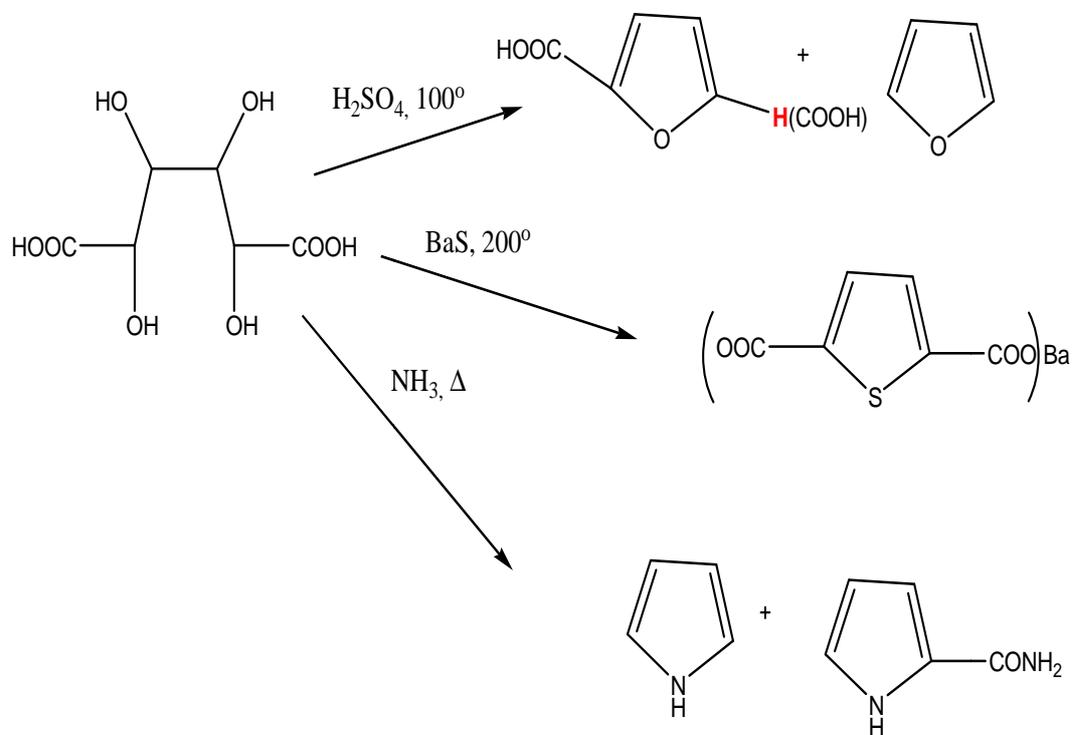
➤ Synthèse de Paal-Knorr (1884)





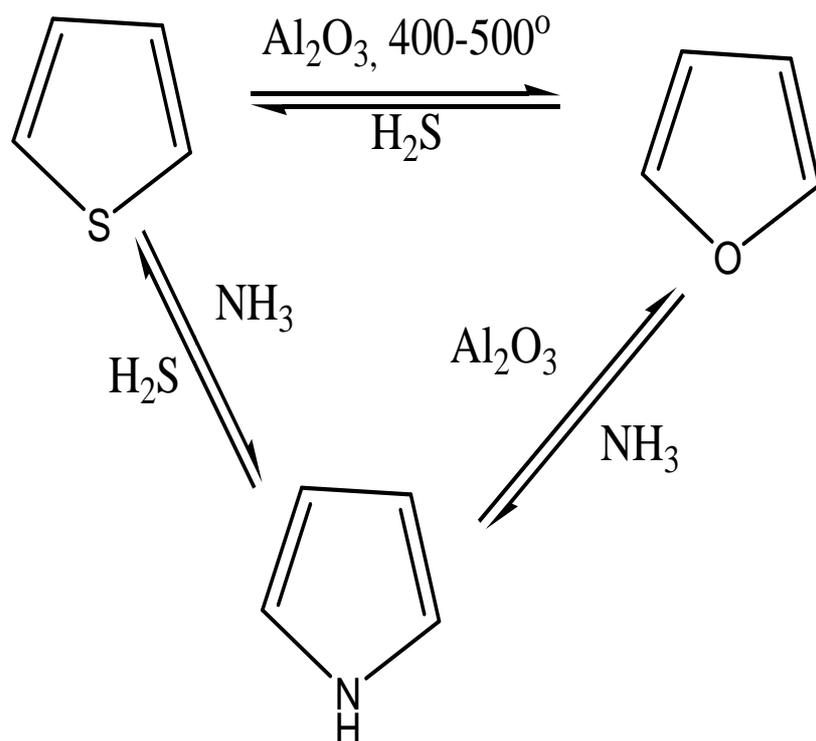
Les réactions peuvent être conduites en présence de S,  $P_2S_5$ ;  $PS_3$ ,  $P_2O_5$ ,  $H_2SO_4$ , acide polyphosphorique.

➤ Synthèse à partir des polyoxyacides

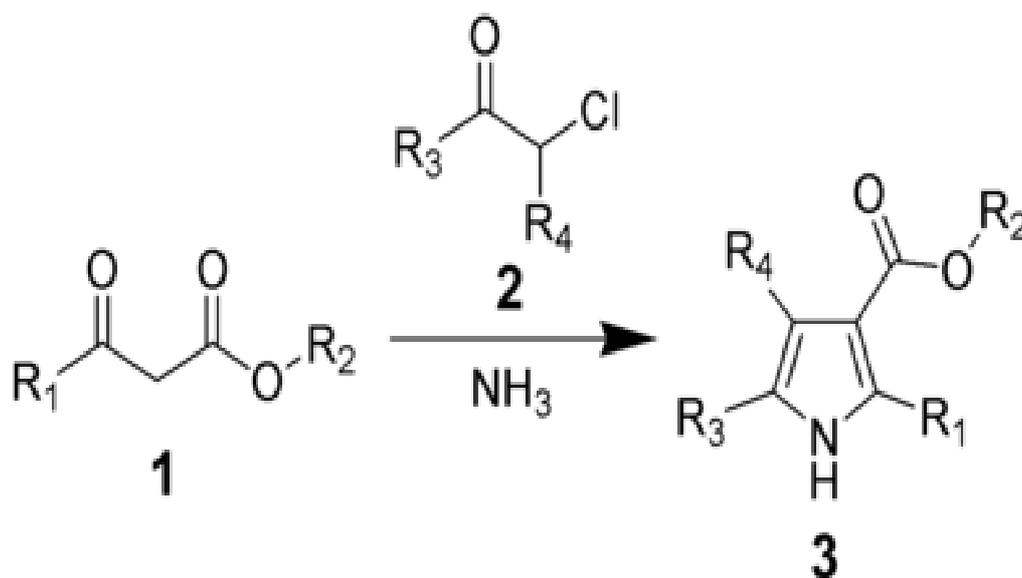


➤ Réaction de Youriev (1936)

Cette réaction a un intérêt seulement théorique.

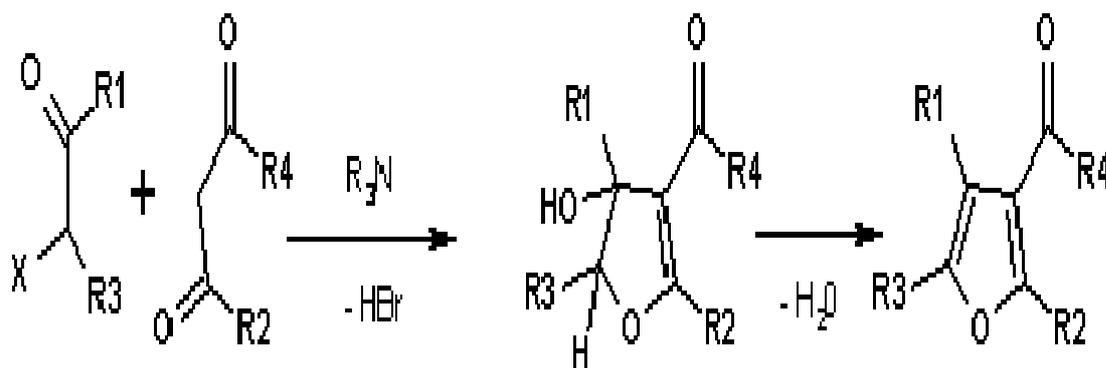


La synthèse du pyrrole **Hantzsch**, du nom de Arthur Rudolf Hantzsch, est la réaction chimique des  $\beta$ -cétocarbonylés (1) avec l'ammoniac (ou des amines primaires) et  $\alpha$ -halo cétones (2) pour donner substitués pyrroles (3).



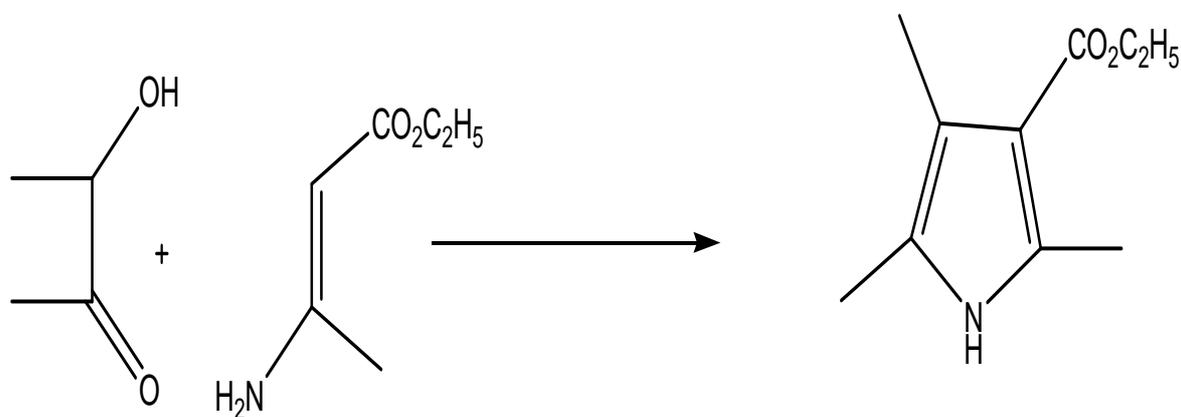
La **synthèse Feist-Benary** est une réaction organique entre  $\alpha$ -halogénés des cétones et des  $\beta$ -dicarbonylés composés substitués furane composés. Cette réaction de condensation est catalysée par les amines telles que l'ammoniac et la pyridine. La première étape de la synthèse de l'anneau est liée à la condensation de Knoevenagel. Dans la deuxième étape, l'énolate

déplace un alkyle halogène dans une substitution aliphatique nucléophile.



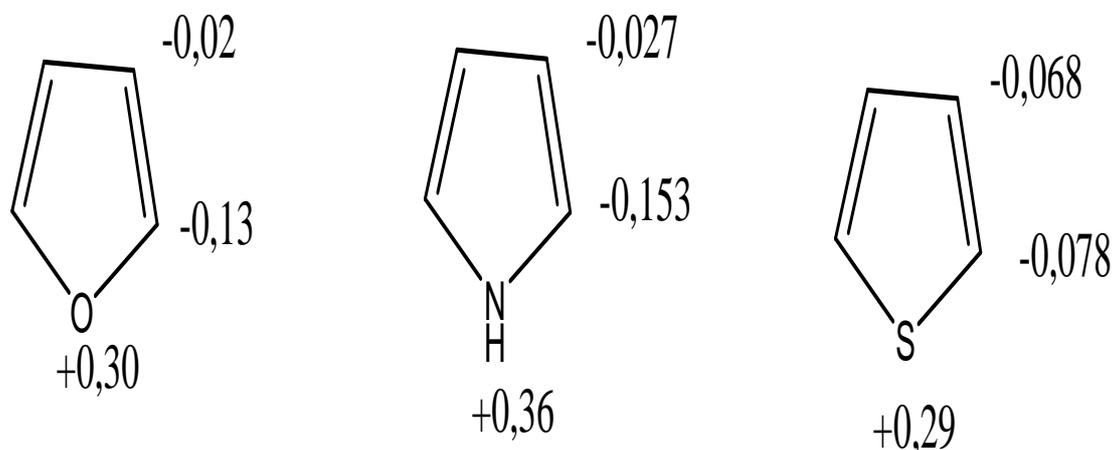
$X = \text{Cl, Br, I}$

Neitzescu *et al.*, (1956) ont utilisé l' $\alpha$ -oxycétone et l'ester  $\beta$ -aminoacrilique pour synthétiser les dérivés du pyrrole.

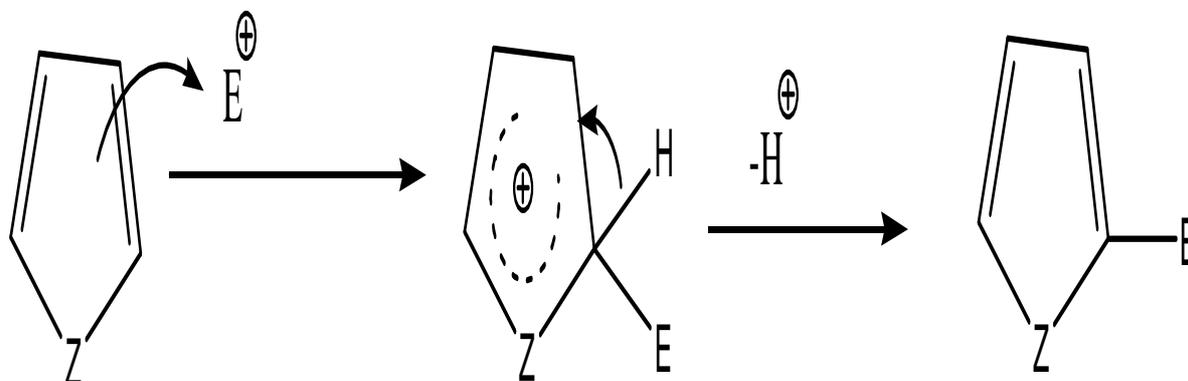


### Réactivité

Furane, pyrrole et thiophène sont aromatiques. Toutefois, le caractère aromatique du thiophène est plus marqué. Leur comportement chimique est tributaire de la densité électronique répartie sur les atomes du noyau hétérocyclique.



- La  $S_E$  en série hétérocycle non substituée à 5 membres est orientée avantageusement en position  $\alpha$ - du cycle

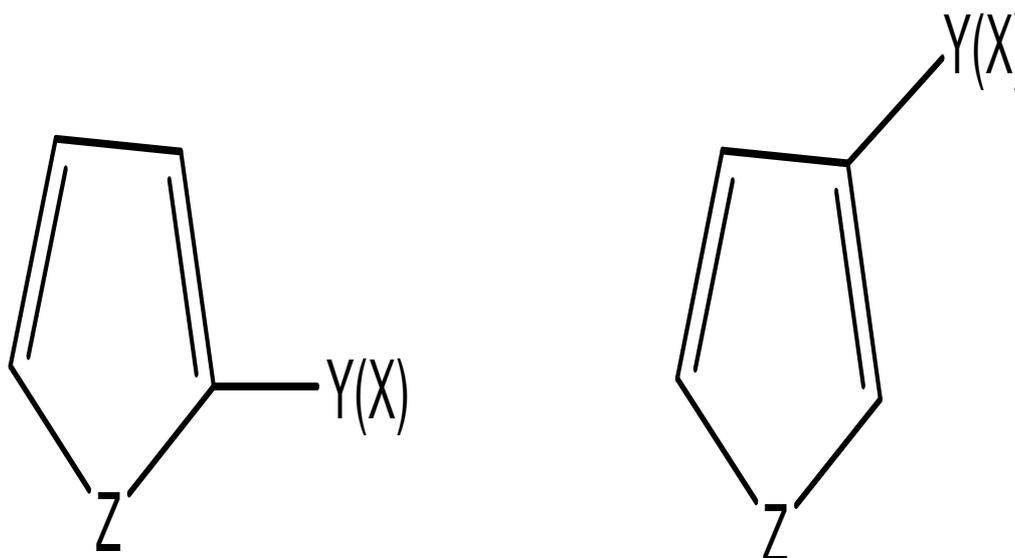


Les réactions se déroulent dans des conditions douces et obligatoirement sans réactifs acides.

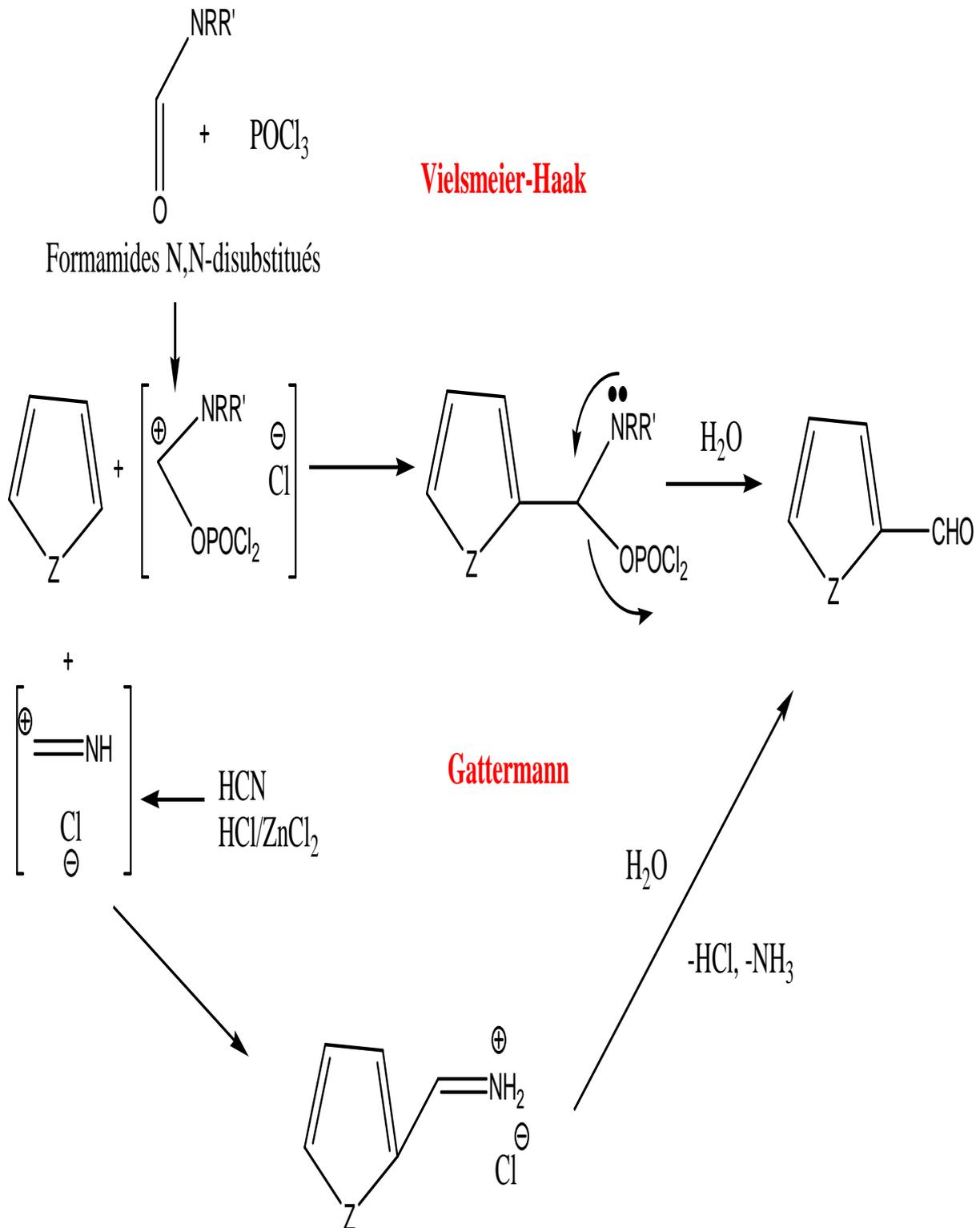
- La  $S_E$  en série hétérocycle à 5 membres avec un substituant dans le noyau hétérocyclique

4 variantes d'orientations de la  $S_E$  sont possible en positions 2 ou 3.

En présence d'un électro-donneur (Y) ou bien d'un électro-accepteur (X) en position 2 ou 3, il se forme respectivement un mélange d'isomères avec le 5-dérivé majoritaire et 4 isomères.

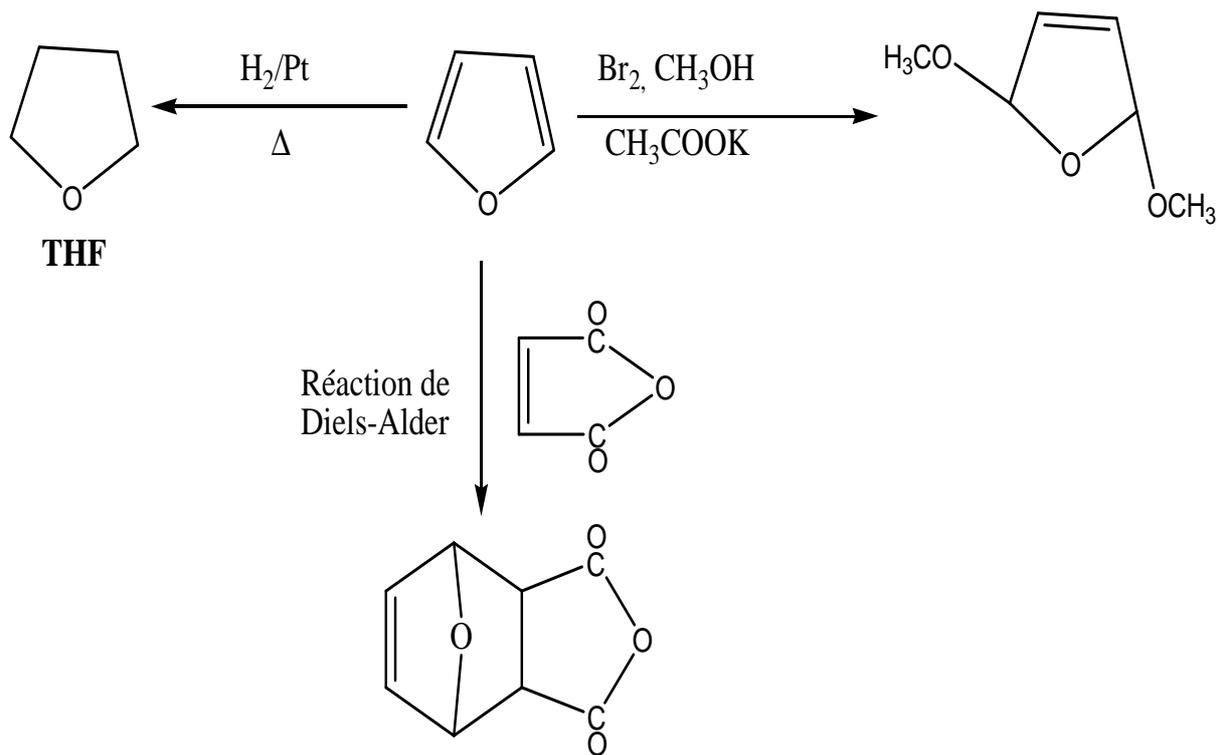


➤ Formylation selon les méthodes de Vilsmeier-Haak et Gattermann

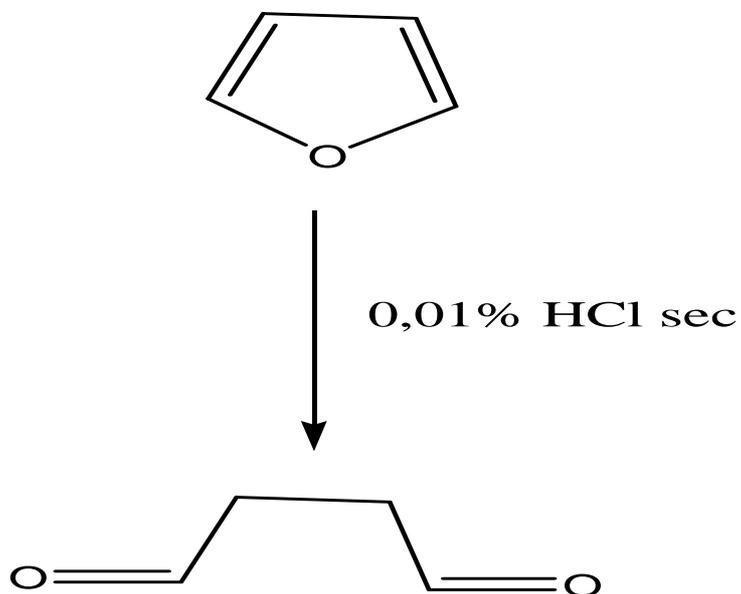


❖ **FURANE**

Il est présent dans le bois des résineux. Son caractère aromatique est faible.  
Le furane comme système insaturé



Réaction avec ouverture du noyau furanique



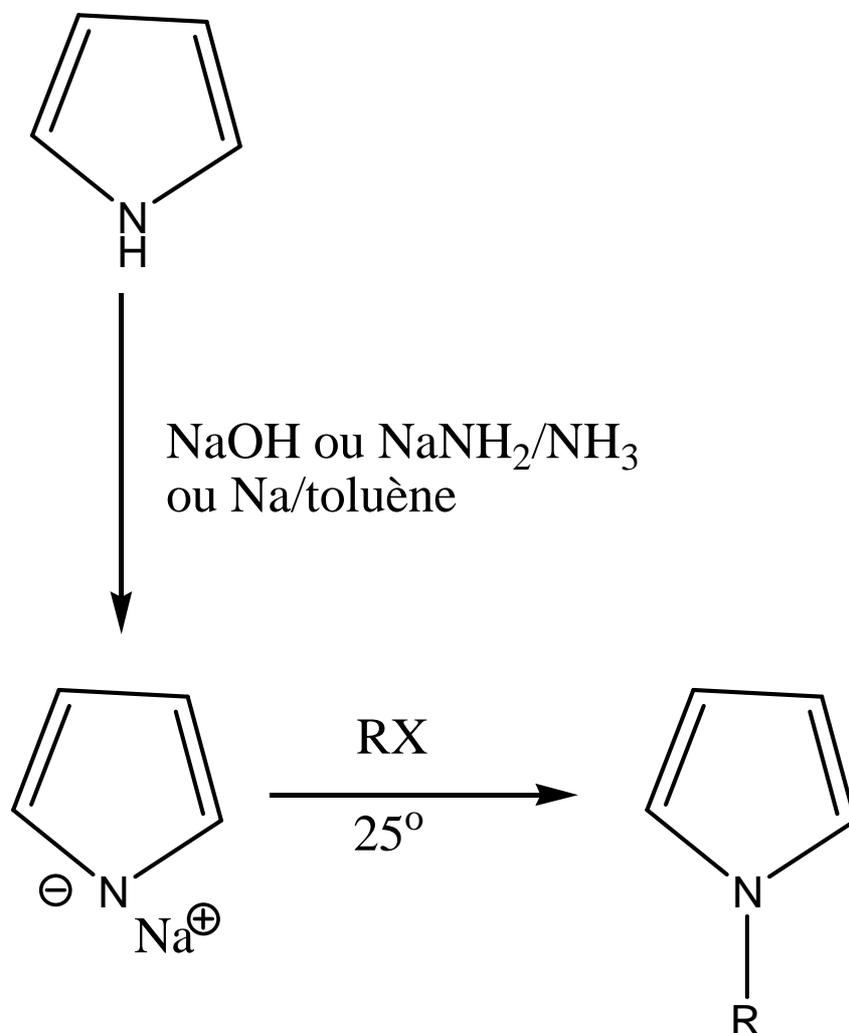
1,4-dicarbonylé

Les furanes substitués par électro-attracteurs sont stables à l'égard des acides.

#### ❖ PYRROLE

Il est aromatique.

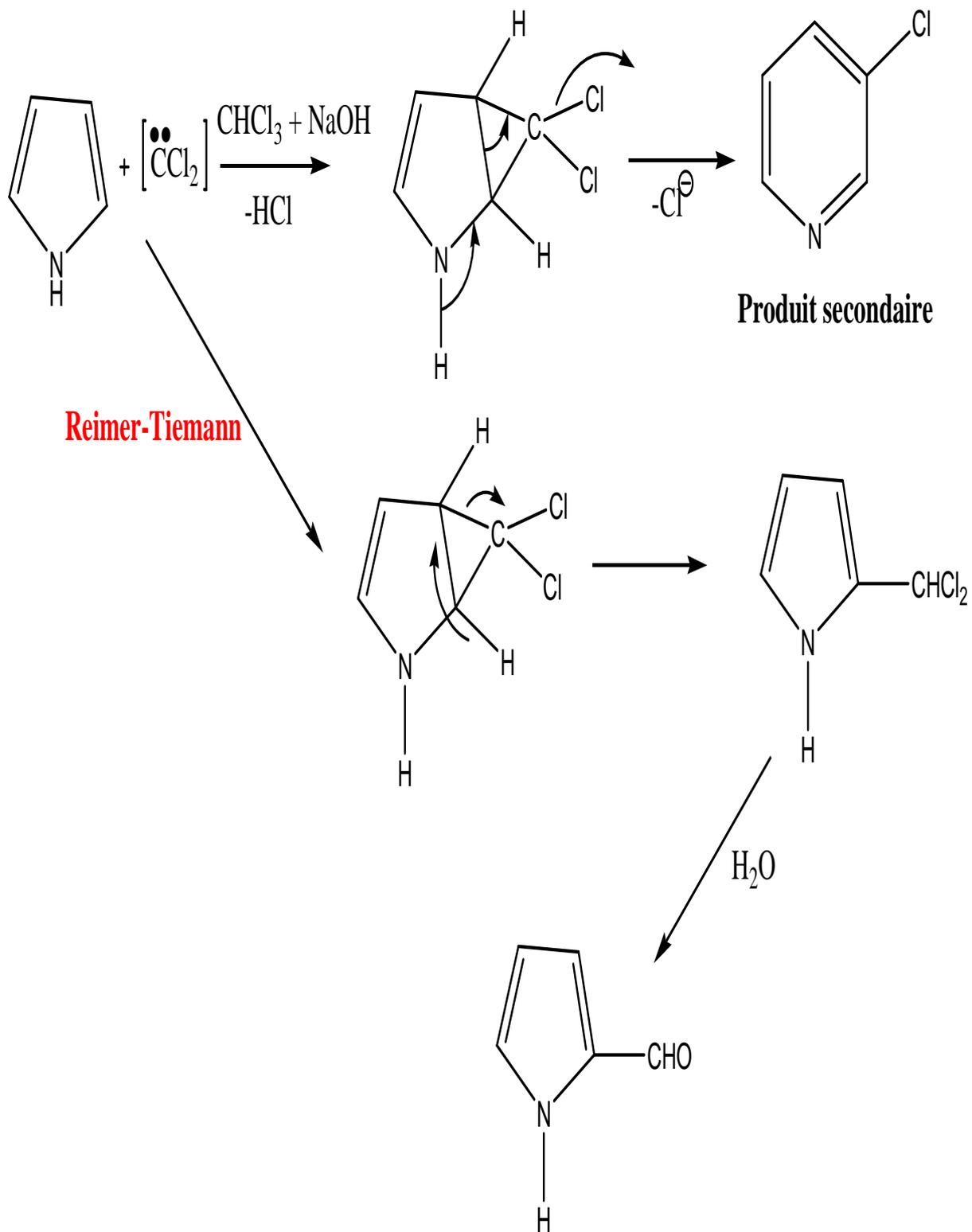
C'est un acide très faible ( $pK_a = 17,5$ ). Son acidité augmente avec la présence dans son noyau en position 2 de substituants électro-attracteurs. Par exemple, 2-nitropyrrole ( $pK_a = 10,6$ ).



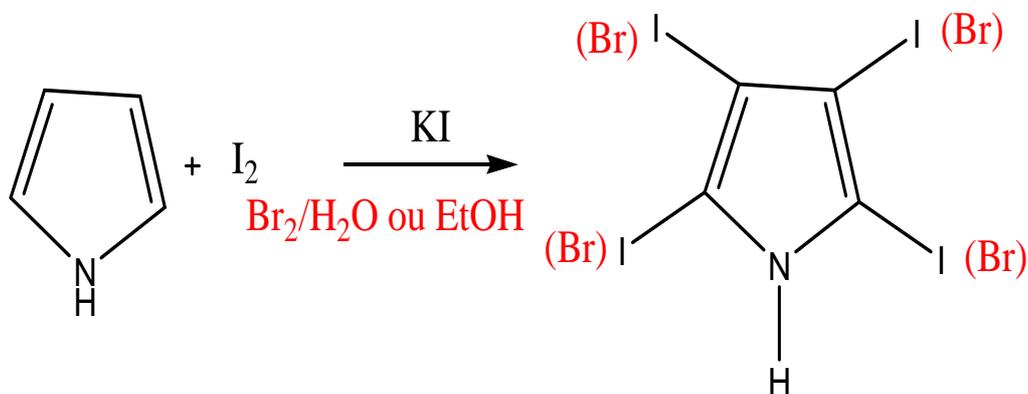
Le pyrrole peut aussi être protoné par certains acides inorganiques faibles. Il est donc faiblement basique. Protoné, son caractère aromatique disparaît. Il peut se produire une polymérisation.

**Réaction avec les carbènes (molécule organique contenant un atome de carbone divalent avec une lacune électronique) : Méthode de Reimer-Tiemann**

C'est une formylation qui s'accompagne de la formation d'un produit secondaire avec un hétérocycle augmenté.

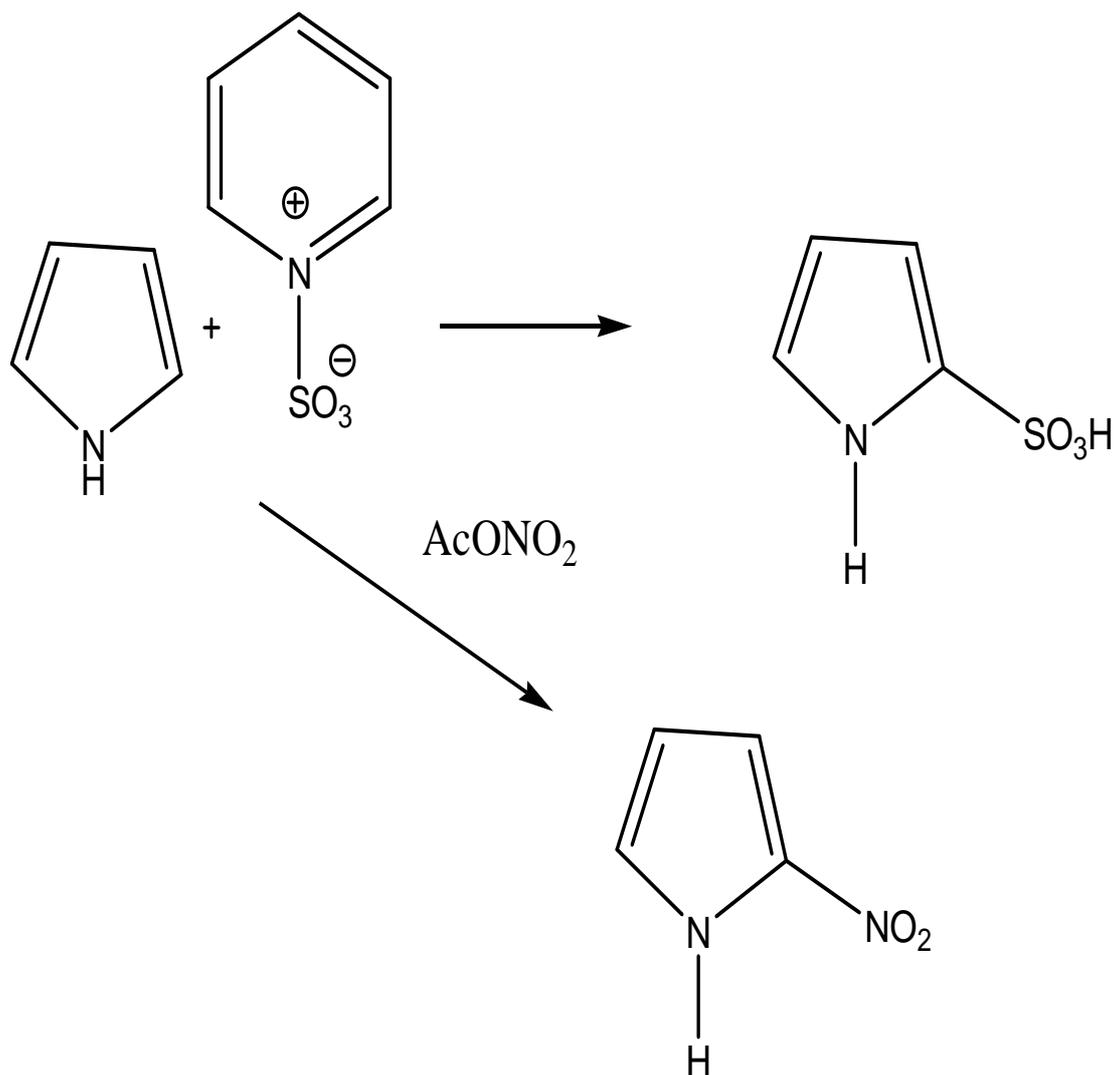


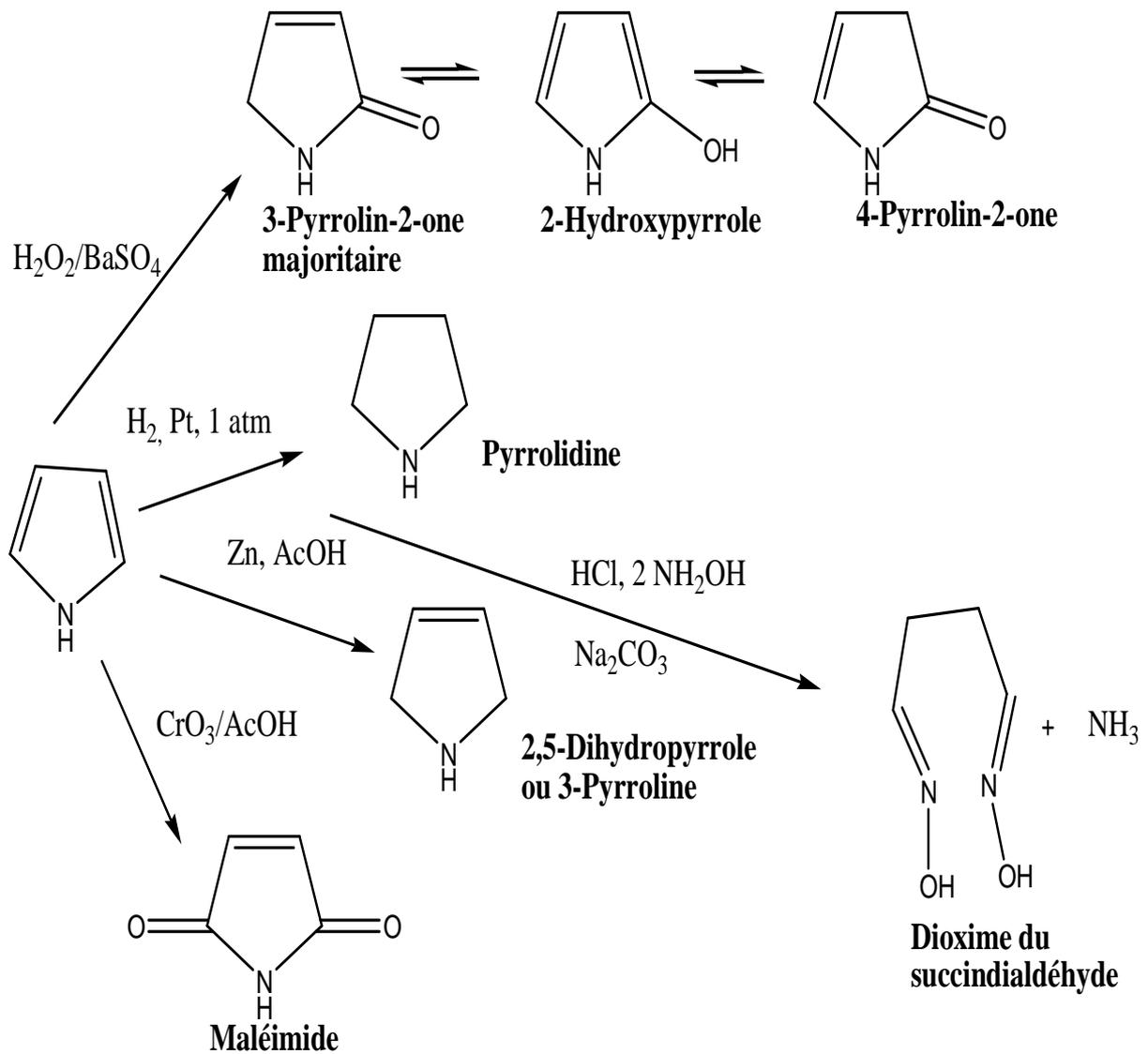
## Autres réactions



Les conditions opératoires appliquées au benzène ne peuvent l'être avec le pyrrole par crainte de créer sa polymérisation.

$H_2SO_4$  polymérise le pyrrole. C'est pourquoi, sa nitration, sa sulfonation se font avec des agents moins agressifs.



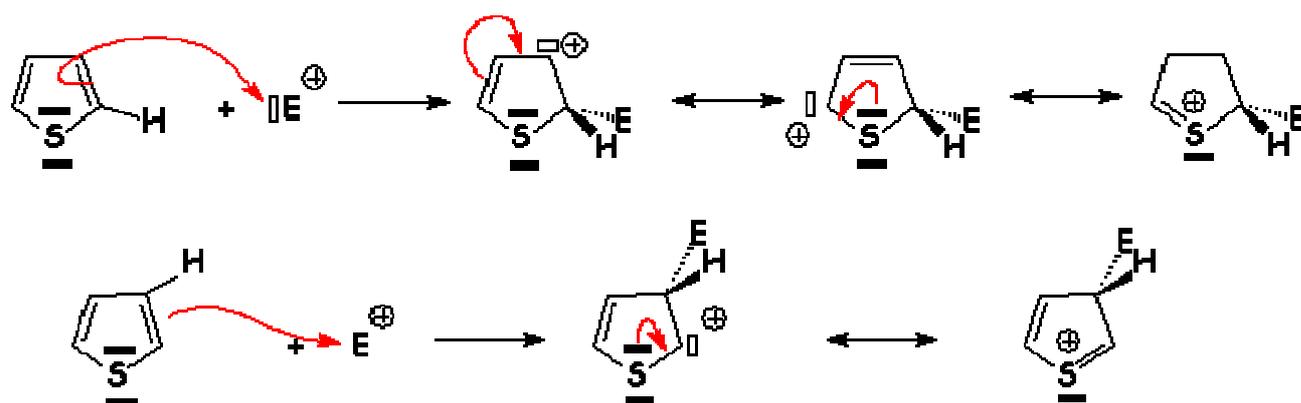


### ❖ THIOPHENE

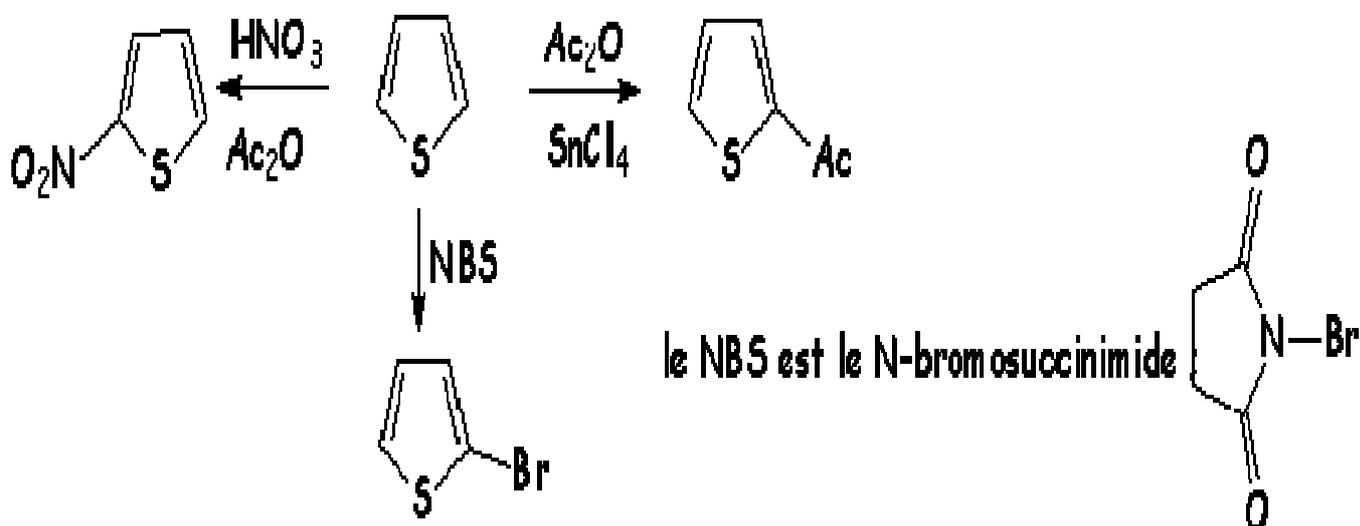
Le thiophène a un caractère aromatique fort marqué. Du point de vue réactivité, il ressemble au benzène.

➤  $S_E$

En étudiant les intermédiaires de Wheland pour les deux substitutions possibles ; on constate que la substitution en position  $\alpha$ - est nettement favorisée.

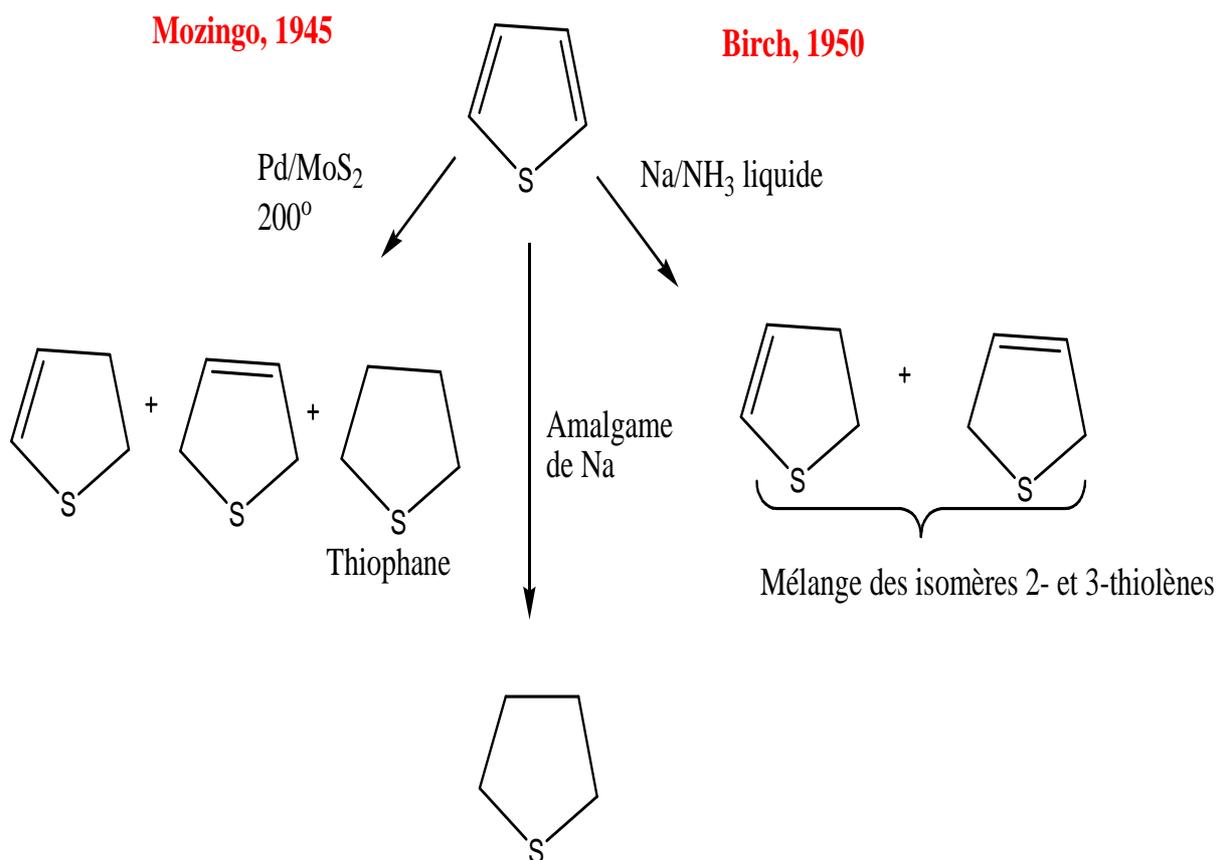
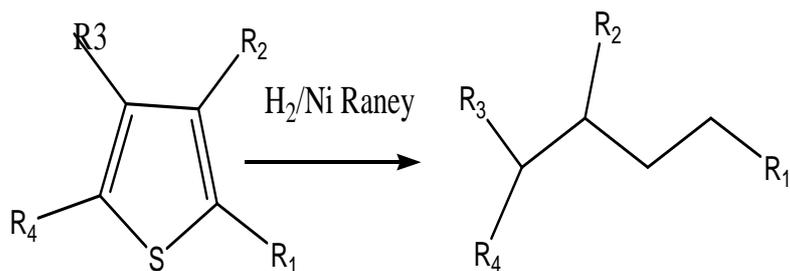


La monosubstitution, recommande l'utilisation de conditions opératoires douces :



Le thiophène est indifférent dans des réactions de cycloadditions de type Diels-Alder, contrairement au furane.

Les chemins opératoires habituels ne permettent pas d'hydrogéner le thiophène et dérivés. Par exemple, en présence du Ni/Raney, il se produit une désulfuration.



### Noyaux pyrrolique, furanique et thiophénique comme hétérocycles bio-importants

#### **Pyrrole**

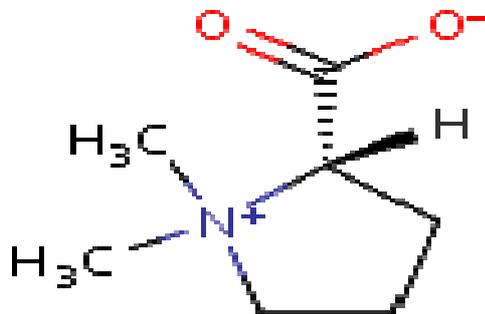
Les noyaux pyrrolique, et analogues di- et tétrahydrogénés sont largement répandus dans la nature. Par exemple :

Structures chimiques de certains alcaloïdes

**Hygrine**- isolée des feuilles de *Coca*

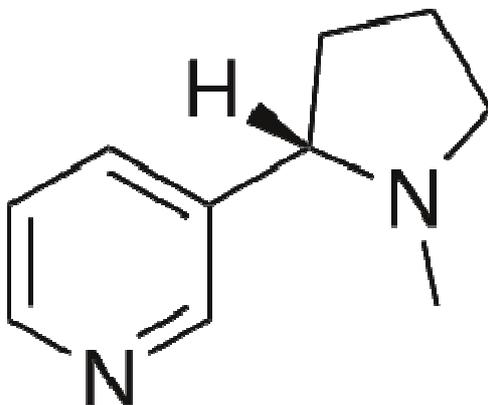


**Stachydrine-** est un constituant majeur de la plante chinoise *Leonurus heterophyllus* doux, qui est utilisé dans les cliniques pour favoriser la circulation du sang. Elle augmente aussi les contractions utérines.

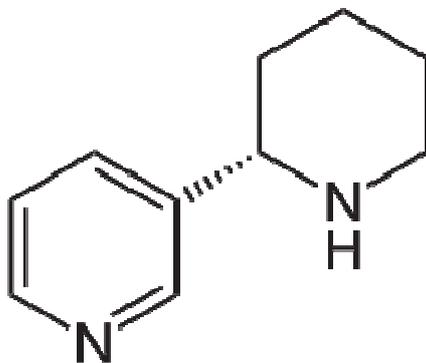


**Nicotine-** doit son nom au fait que le tabac a été introduit en France par Jean Nicot. C'est un alcaloïde présent dans les plantes des solanacées, notamment dans les feuilles de tabac (jusqu'à 5 % de la masse des feuilles). Elle a des propriétés acaricides, insecticides et fongicides. Sa toxicité protège la plante des insectes. C'est aussi un agoniste de certains récepteurs à l'acétylcholine, les récepteurs nicotiques (nommés ainsi par opposition aux récepteurs muscariniques ou métabotropes = **ouvrent les canaux potassiques. Ce sont des protéines membranaires** qui en réponse à l'action d'un ligand changent leur conformation et activent une cascade d'événements intracellulaires). Les récepteurs nicotiques sont des récepteurs ionotropes (**protéines membranaires qui ouvrent un canal ionique suite à un neurotransmetteur ou à la liaison d'un messenger chimique**) : leur activation par la nicotine entraîne une entrée d'ions  $\text{Na}^+$  et une sortie d'ions  $\text{K}^+$ , et par suite une dépolarisation du neurone post-synaptique. Ce potentiel post synaptique excitateur a des conséquences différentes selon le type de neurone. Les récepteurs nicotiques sont abondants dans le système nerveux autonome, au niveau des jonctions neuromusculaires, et dans les systèmes cérébraux noradrénergiques et dopaminergiques (circuit de la récompense notamment). A haute dose, la

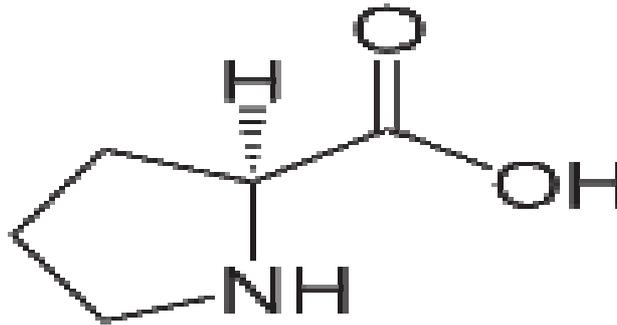
nicotine est un poison violent, qui irrite le système digestif, entraîne des atteintes du SNC (convulsions, coma) et des muscles (en particulier le cœur, la respiration). Des paralysies et des spasmes vasculaires se rencontrent fréquemment. La mort par arrêt respiratoire peut survenir rapidement après l'apparition des premiers symptômes d'empoisonnement en 30 à 60 min.



**Anabasine-** C'est un alcaloïde trouvé dans le tabac (*Nicotiana glauca*) un arbre proche *Nicotiana tabacum*. Il s'agit d'un isomère de structure et chimiquement similaire à la nicotine. Elle fut utilisée comme insecticide. Elle est présente en infimes quantités dans la fumée du tabac, et peut être utilisée comme un indicateur de l'exposition d'une personne à la fumée de tabac.

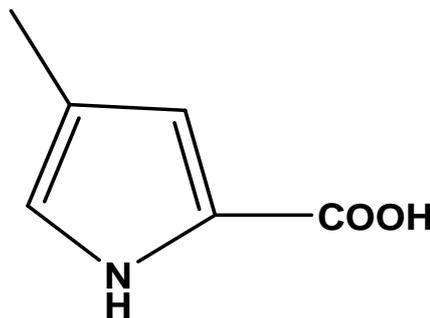


**L-Proline-** La **L-proline** ou proline, est l'un des 20 acides aminés du code génétique. Au sein des protéines humaines, sa fréquence est de 5,2 %. La L-proline est un acide aminé apolaire. Elle (inverse optique de configuration absolue S) sert aussi aux organismes vivants pour assembler les protéines. On parle ainsi d'acides aminés **protéinogènes**. La proline participe essentiellement à la synthèse du collagène et à la cicatrisation.



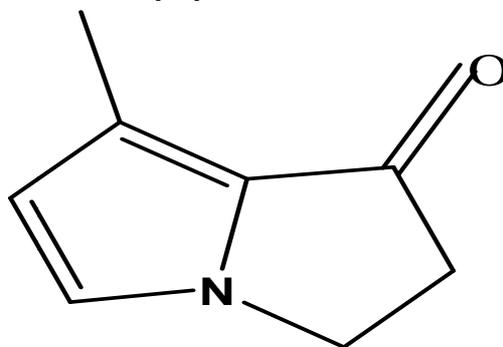
Les **phéromones** (ou phérormones ou encore phéro-hormones) sont des substances chimiques émises par la plupart des animaux, et certains végétaux, et qui agissent comme des messagers entre les individus d'une même espèce, transmettant aux autres organismes des informations qui jouent un rôle dans l'attraction sexuelle notamment. Ce sont des substances chimiques comparables aux hormones mais secrétées par les glandes exocrines.

- **Phéromone de trace de la fourmi *Atta texana* coupeuse de bois**

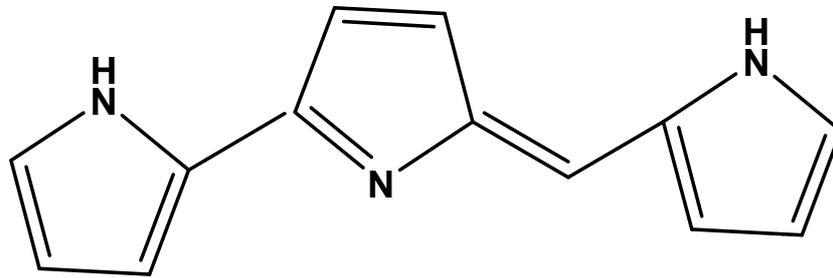


**Acide 4-méthylpyrrolecarboxylique**

- **Phéromone sexuelle d'un papillon mâle *licorea ceres***

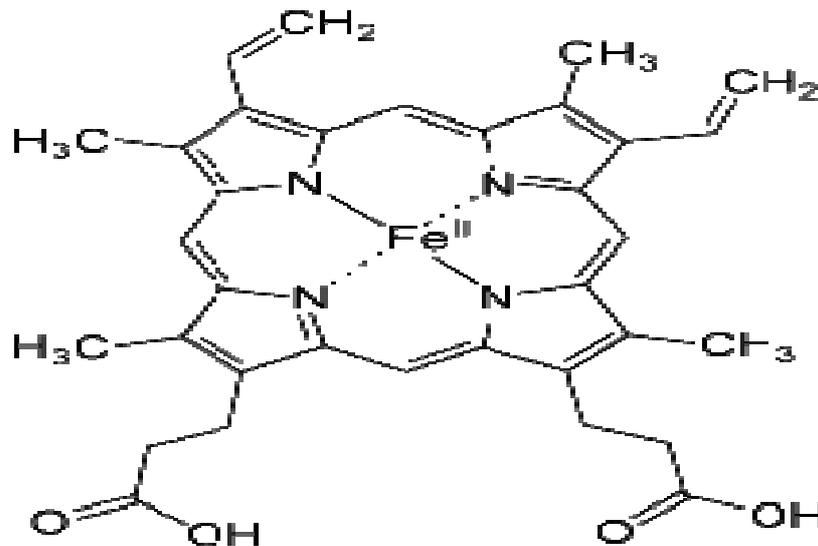


**Prodigiosines-** Ce sont des substances antifongiques et antibactériennes synthétisées par certaines bactéries non pathogènes qui vivent dans l'eau ou dans le sol.



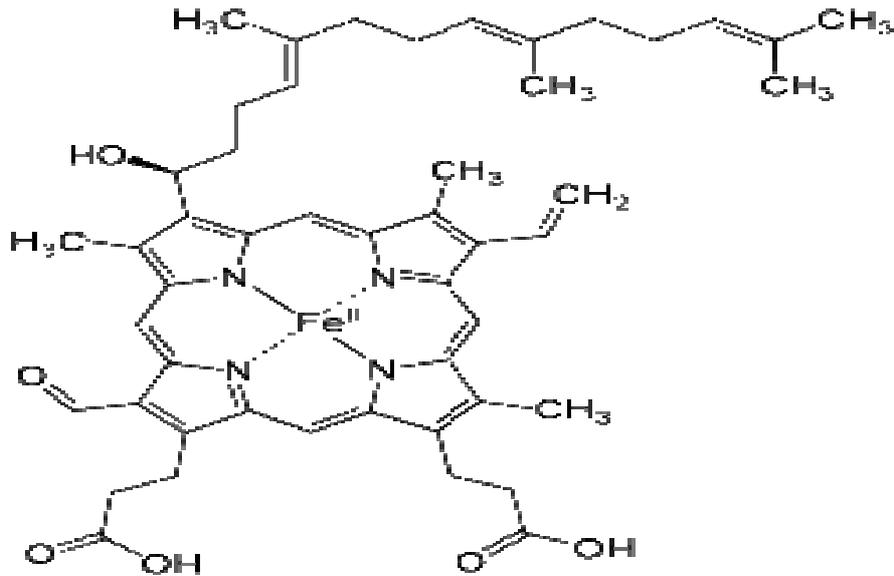
**Structure chimique de base  
des prodigiosines**

L'**hème** est un cofacteur contenant un atome de fer servant à accueillir un gaz diatomique (souvent le dioxygène  $O_2$ ) au centre d'un large anneau organique appelé porphyrine. Toutes les porphyrines ne contiennent pas nécessairement un atome de fer mais la majorité des métalloprotéines qui contiennent des porphyrines ont en fait l'hème comme sous-unité prosthétique.

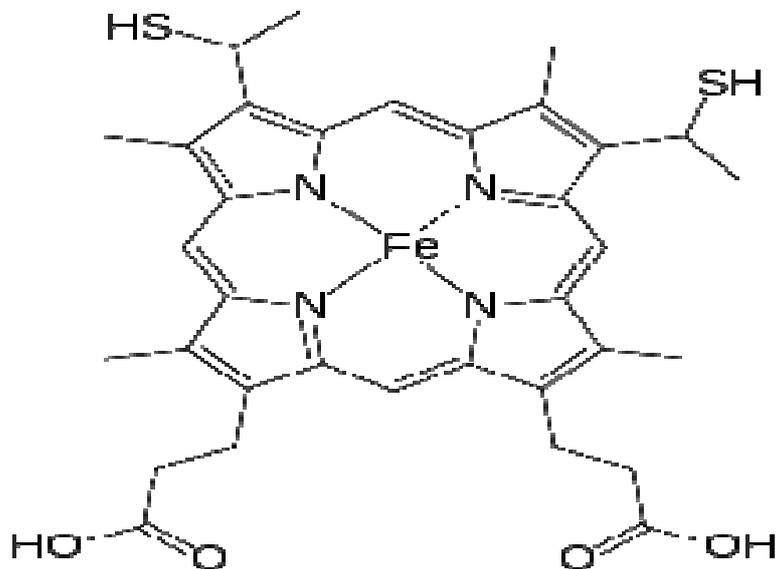


Hème b (type d'hème le plus commun)

L'**hème a** est une forme d'hème qu'on trouve dans certaines enzymes telles que la cytochrome c oxydase. Il est constitué d'un macrocycle porphyrine complexant un cation ferreux  $Fe^{2+}$ . Il diffère de l'hème b, la forme la plus courante d'hème, par le fait que le groupe méthyle en position 8 est oxydé en aldéhyde et qu'un groupe hydroxyéthylfarnésyle, une chaîne terpénoïde, est lié à la chaîne latérale vinyle en position 3. Il est très semblable à l'hème o.

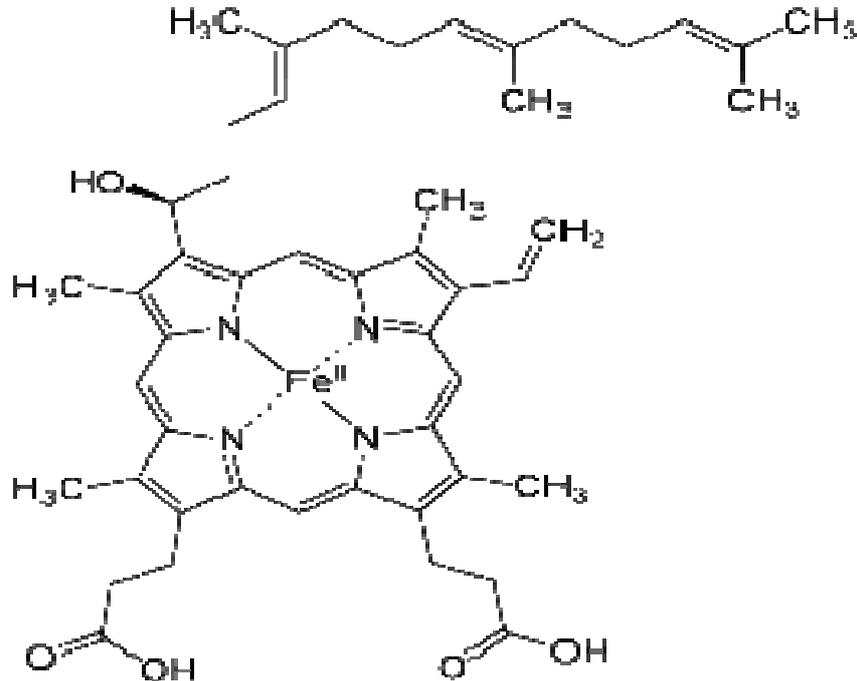


L'**hème c** est une forme d'hème qu'on trouve notamment dans le cytochrome c (est une petite hémoprotéine (ou protéine à hème) associée avec la membrane interne de la mitochondrie). Il est constitué d'un macrocycle porphyrine chélatant un cation ferreux Fe<sup>2+</sup>. Il est caractérisé par le remplacement de deux chaînes latérales vinyle de l'hème b par deux liaisons thioester vers l'apoprotéine. Il est donc lié plus étroitement à la protéine que l'hème b, qui est lié à la protéine par liaison covalente de coordination avec l'ion ferreux et est ainsi plus facilement dissocié.

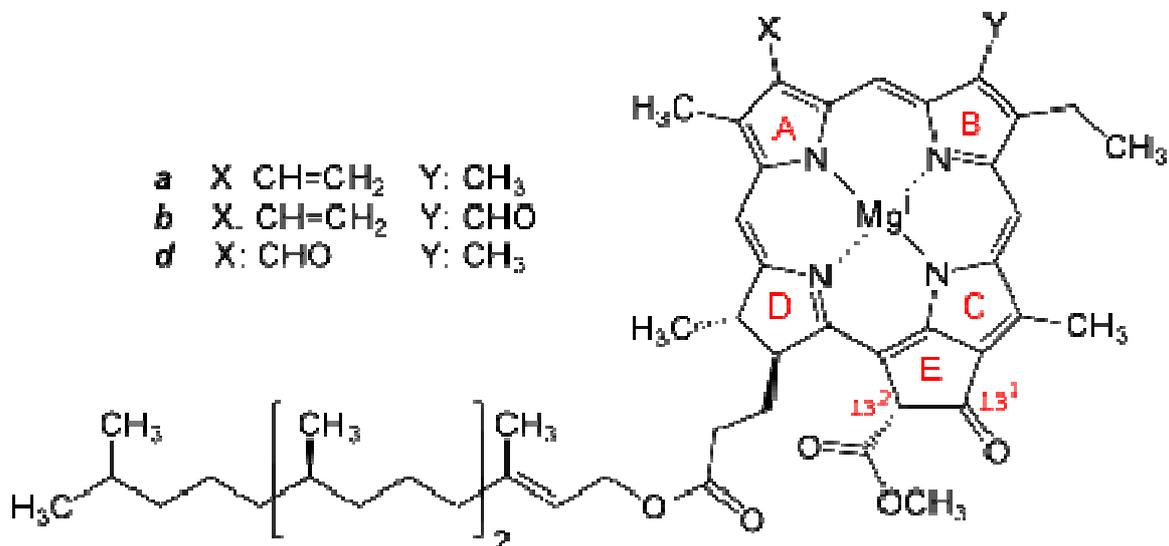


L'**hème o** est une forme d'hème étroitement apparentée à l'hème a qu'il remplace par exemple chez *Escherichia coli* (est une bactérie intestinale des mammifères, très commune chez l'être humain). La chaîne latérale terpénoïde est la même dans les deux cas, tandis que

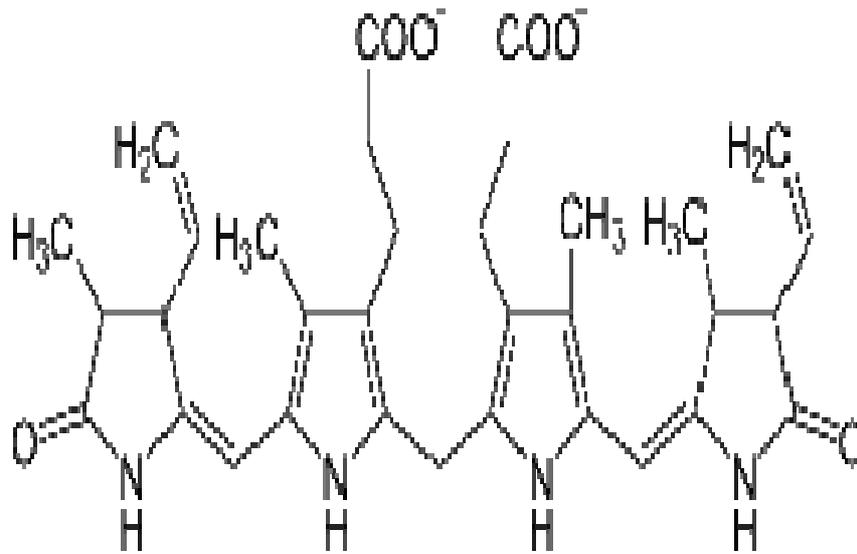
l'aldéhyde -CHO en position 8 est remplacé par un groupe méthyle -CH<sub>3</sub>,  
comme dans l'hème *b*.



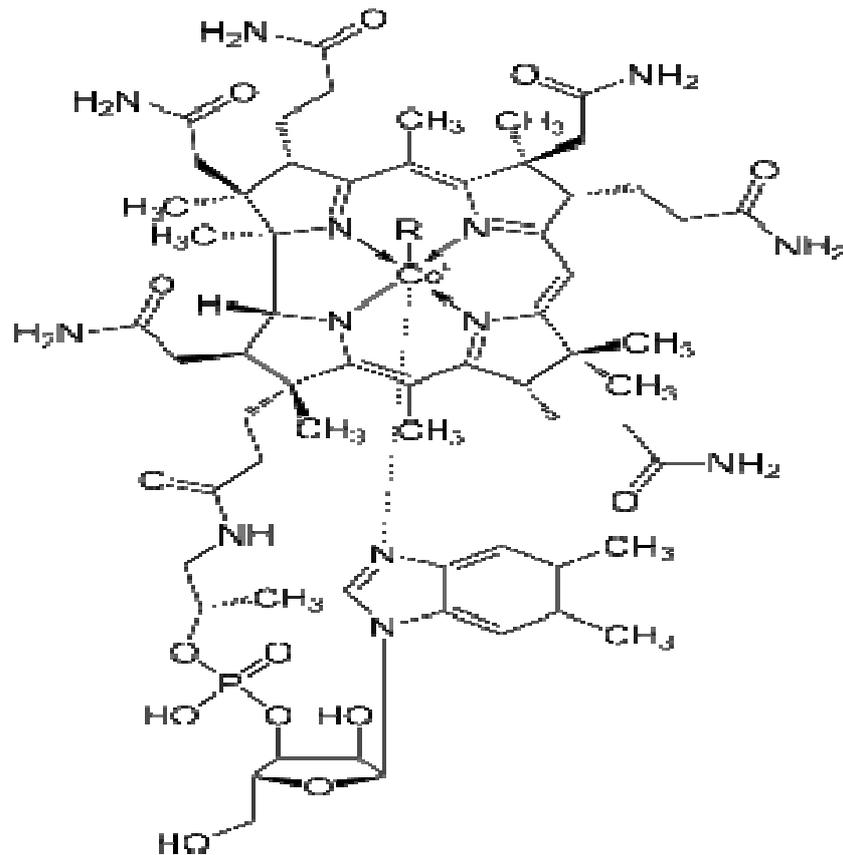
La **chlorophylle a**) est le pigment photosynthétique le plus commun  
du règne végétal ; il est présent chez tous les végétaux aquatiques et  
terrestres.



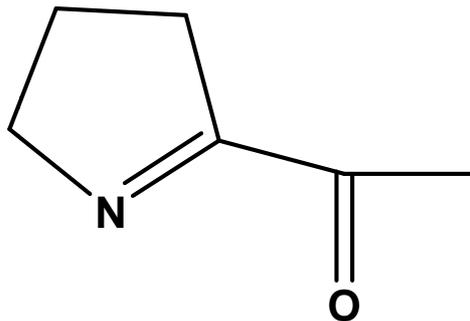
La **bilirubine** (**pigment biliaire**) est un pigment jaune (produit de dégradation  
des globules rouges) dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus  
détermine un ictère (ou « jaunisse »), qui peut relever de causes très diverses.



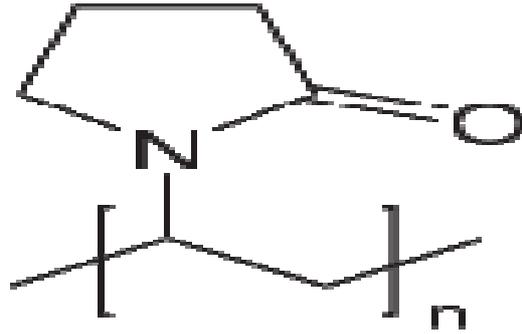
La **vitamine B<sub>12</sub>**, également appelée **cobalamine**, est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau (elle participe à la synthèse de neuromédiateurs), du système nerveux (elle est indispensable au maintien de l'intégrité du système nerveux et tout particulièrement de la gaine de myéline qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement) et à la formation du sang. C'est l'une des huit vitamines B. Elle est normalement impliquée comme cofacteur dans le métabolisme de chacune des cellules du corps humain, plus particulièrement dans la synthèse de l'ADN et sa régulation ainsi que dans la synthèse des acides gras et dans la production d'énergie. Elle existe sous plusieurs formes appartenant à la famille des cobalamines : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine, les deux premières étant ses formes stables. Les cobalamines ont une structure chimique proche de l'hème mais l'atome central de fer y est remplacé par un atome de cobalt, d'où leur nom. Un déficit en vitamine B<sub>12</sub> entraîne une forme d'anémie dont l'une des caractéristiques est la présence de globules rouges fortement augmentés en taille (*macrocytose*).



**2-Acétylpyrroline-** responsable de l'odeur de riz bouilli est utilisée dans l'industrie alimentaire.



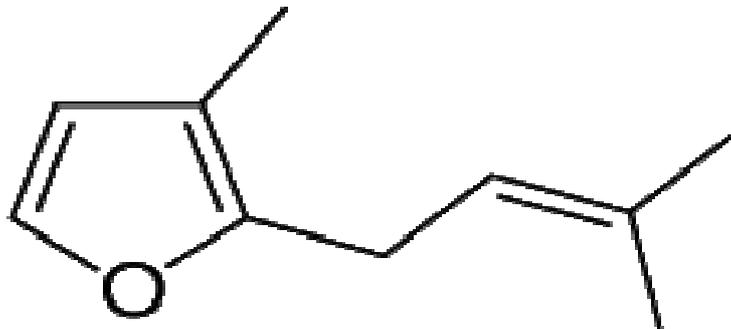
**Poly(N-vinylpyrrolidone) ou polyvidone ou povidone-** produit industriellement comme substituant sanguin, prolongateur d'action de médicament et comme produits d'hygiène (ingrédients de laque pour les cheveux, dentifrice, shampooing, etc.)



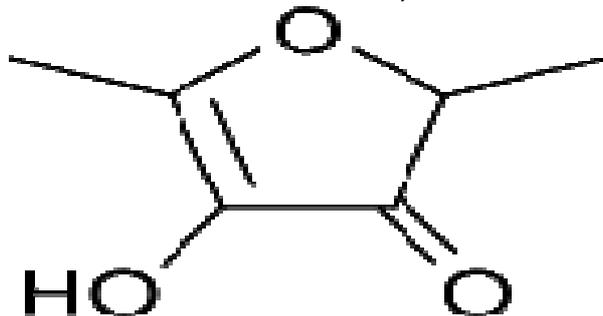
### **Furane**

Le furane et dérivés sont peu répandus dans la nature. On les rencontre dans les huiles essentielles parfumées des fleurs ou des fruits.

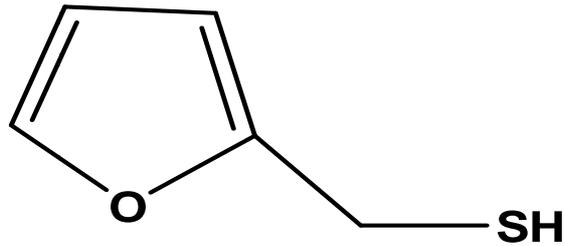
**Rosefurane** est un constituant odoriférant de l'huile essentielle de rose.



**Furanéol** est un composé organique naturel utilisé dans l'industrie des arômes alimentaires et des parfums. Il possède des tonalités de fraise ainsi que de sucre grillé. Il est présent dans les fraises et de nombreux autres fruits ; il est en partie responsable de l'odeur de l'ananas frais, du sarrasin et de la tomate.

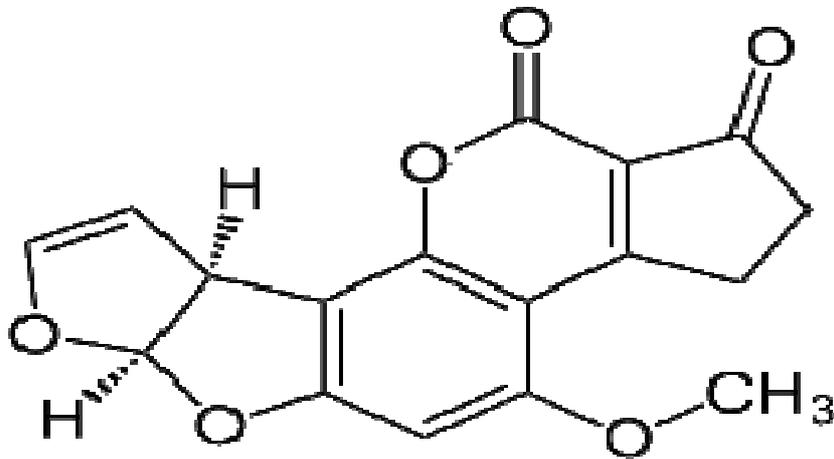


**2-Furylméthanthiol** est l'un des constituants aromatiques contenus dans le café.

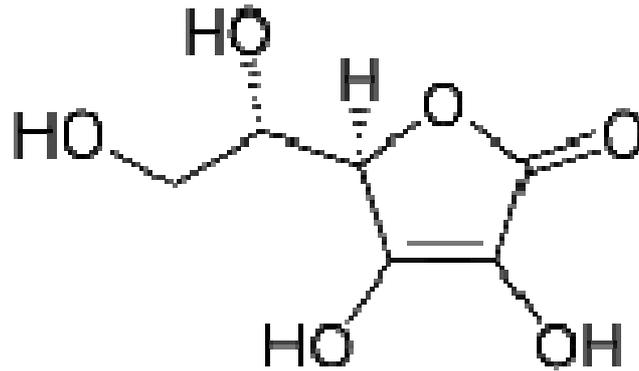


## 2-Furylméthanthiol

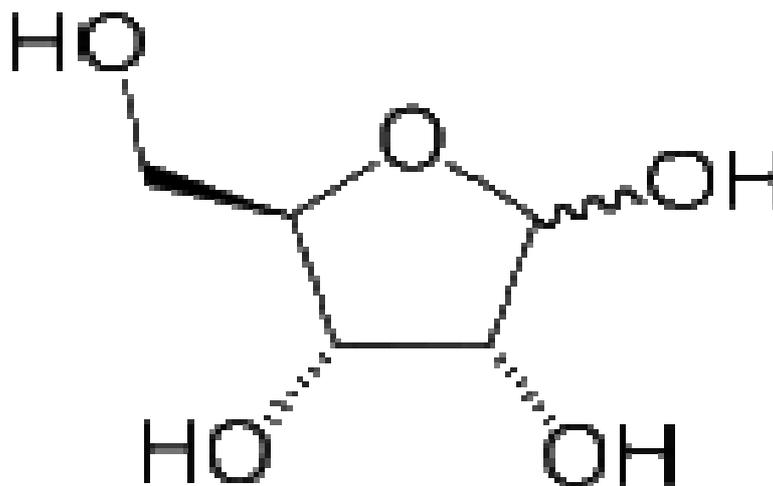
**Aflatoxine** est une mycotoxine produite par des champignons proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérogène élevé. Elle fut découverte en 1960 en Angleterre.



**Vitamine C (Acide ascorbique)** est une vitamine hydrosoluble sensible à la chaleur et à la lumière jouant un rôle important dans le métabolisme de l'être humain et de nombreux autres mammifères. Chimiquement parlant, il s'agit de l'acide L-ascorbique, un des stéréoisomères de l'acide ascorbique et de ses sels, les **ascorbates** (les plus courants étant l'ascorbate de sodium et l'ascorbate de calcium). C'est un puissant antioxydant car empêchant l'oxydation des vitamines A, D, E et K. La vitamine C intervient dans la stéroïdogénèse et dans l'hydroxylation de la L-DOPA en noradrénaline (processus neurologiques).

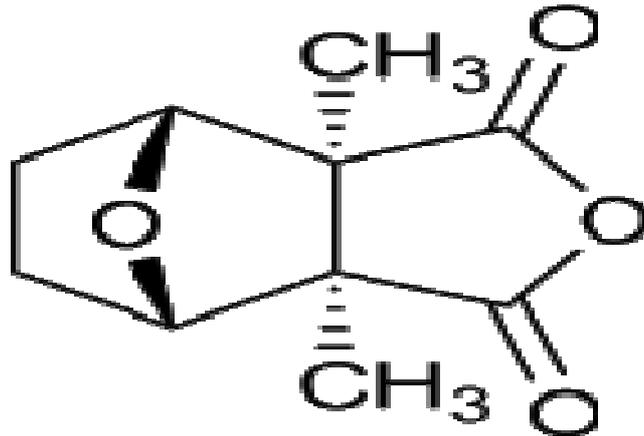


Un **furanose** est un terme désignant les oses dont la structure chimique est composée d'un hétérocycle à 5 atomes et dont le groupement cétone terminal possède des propriétés réductrices.



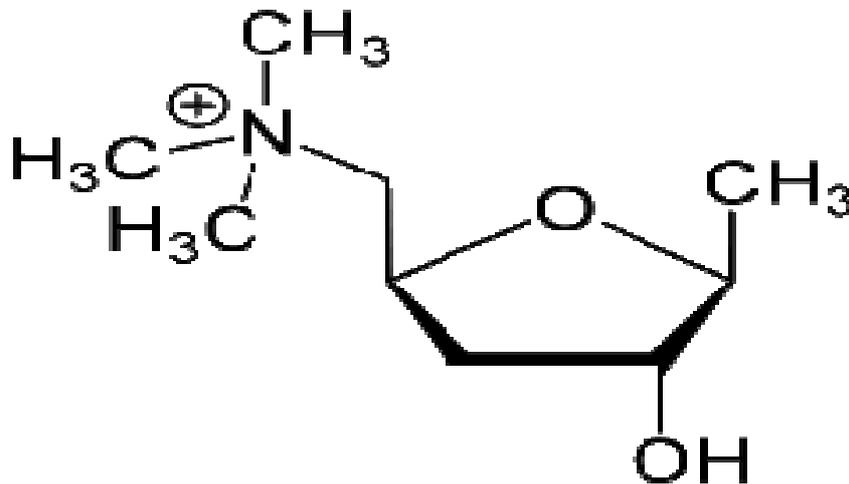
Structure chimique d'un ribose

**Cantharidine** ou anhydride 2, 3-diméthyl-7-oxabicyclo[2,2,1] heptane-2, 3-dicarboxylique : elle a été isolée pour la première fois par le pharmacien français Pierre Jean Robiquet en 1810. Elle est produite par plusieurs insectes qui l'utilisent comme un poison pour protéger leurs œufs des prédateurs.

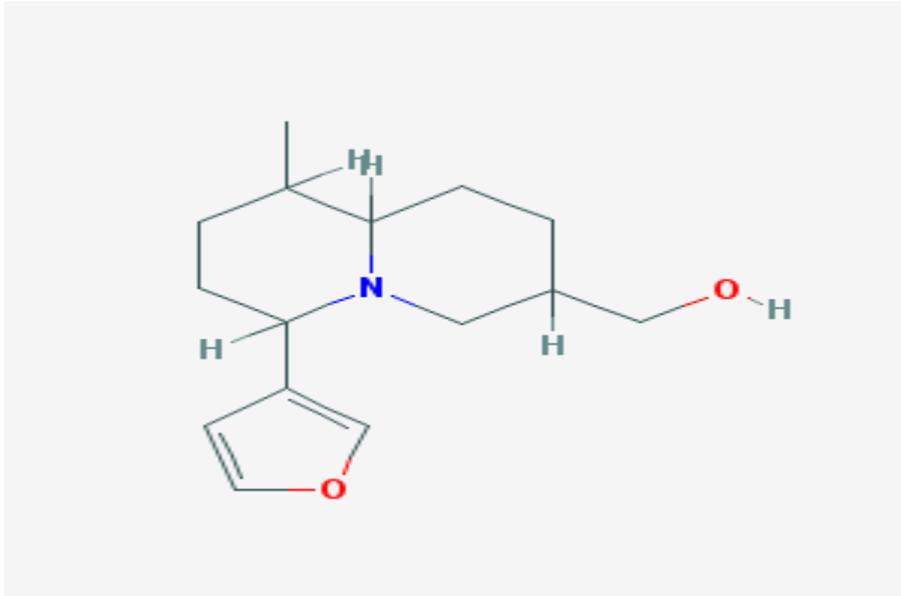


**Muscarine** est une substance toxique extraite de champignons. Elle a été isolée pour la première fois à partir de l'amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) en 1869. En forte dose chez *Inocybe erubescens*, *Clitocybe dealbata*, et *Clitocybe rivulosa*, elle est moins présente chez *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*, *Clitocybe festiva*, et de nombreuses espèces du genre *Inocybe*, et présente chez *Clitocybe suaveolens*, *Clitocybe diatreta*, *Clitocybe illudens*. On la trouve également chez *Tylophilus felleus*, le bolet amer.

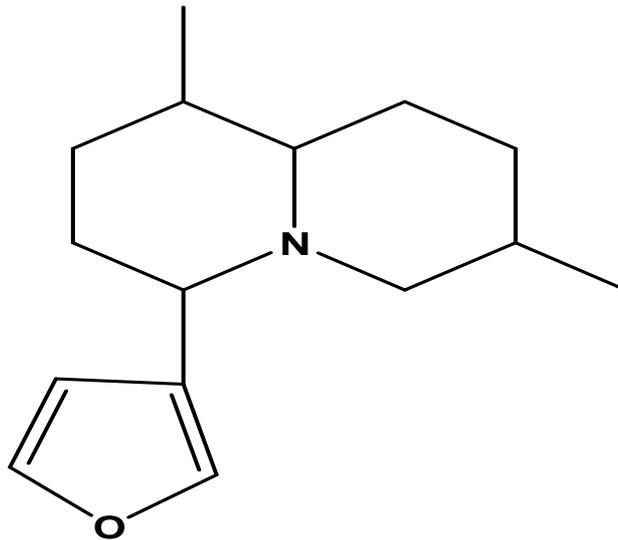
Elle provoque le syndrome muscarien, provoqué par l'absorption du champignon cru ou séché qui crée une intoxication par la muscarine qui apparaît rapidement. (Antidote- atropine).



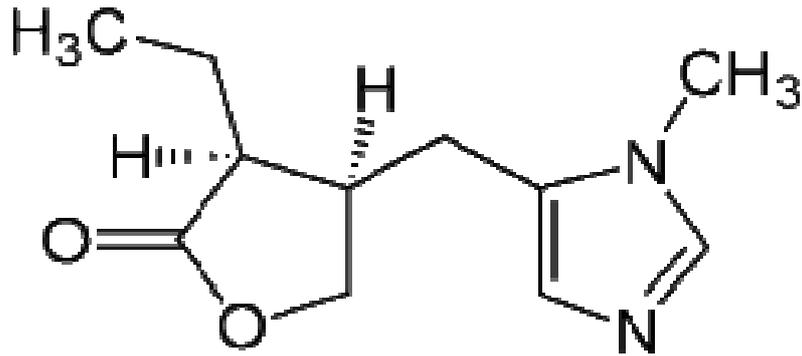
**Castoramine** est un des constituants du musc sécrété par le Castor du Canada.



**Désoxynupharidine** est un des alcaloïdes présents dans les nénéphars.



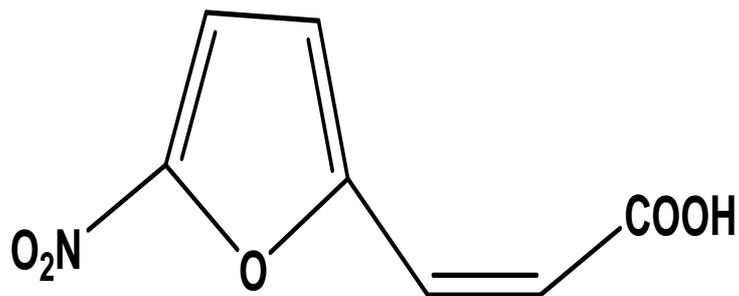
**Pilocarpine** est un alcaloïde extrait des feuilles de jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius* Lemaire ou *Pilocarpus microphyllus*), de la famille des rutacées. La pilocarpine est une substance à action parasympathomimétique directe. Elle est considérée comme étant sélective des récepteurs muscariniques, notamment des récepteurs M<sub>3</sub>. En usage ophtalmique, elle est utilisée contre le glaucome. Elle se fixe sur les récepteurs muscariniques et induit une diminution de la pression intraoculaire.



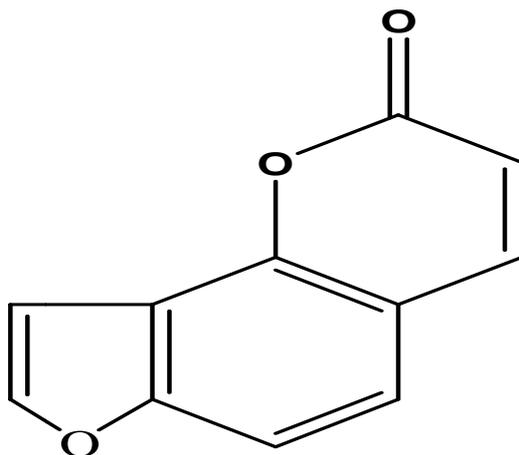
**Menthofurane**- monoterpène isolé de la menthe poivrée.



**Acide 2-(5-nitrofuryl-2)acrylique**- conservateur efficace des vins.



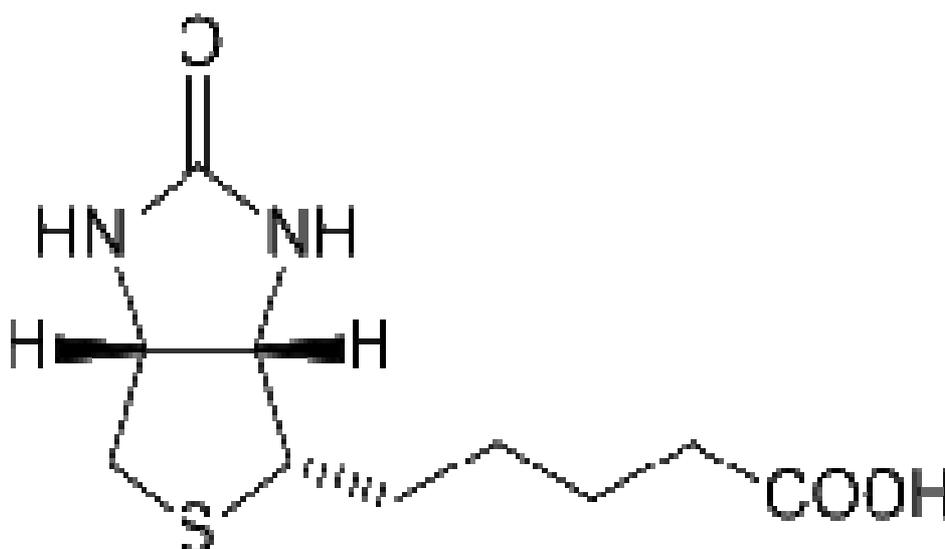
**Isopsoralène (Angélicine)**- présent dans les racines de l'angélique. Il est utilisé comme conservateur par ajout dans les liqueurs et cosmétiques.



### ✚ Thiophène

Le thiophène est quasiment absent des substances naturelles d'intérêt. L'on le rencontre cependant, dans des molécules extraites de quelques champignons et plantes.

**Vitamine B<sub>8</sub>** ou **biotine**, est une vitamine hydrosoluble encore souvent appelée **vitamine H**, et **vitamine B<sub>7</sub>** dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. La biotine est un coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>. On la retrouve donc, d'un point de vue biologique, dans toutes les espèces vivantes. Au plan diététique, on la trouve notamment dans les céréales complètes, le foie, les œufs et le lait, mais aussi le soja, les noisettes, les levures et en moindres quantités dans les autres aliments.



## **HÉTÉROCYCLES À SIX CHÂÎONS ET DERIVÉS**

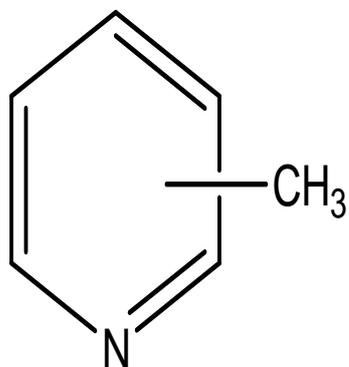
### **PYRIDINE ET DERIVES**

La pyridine a été isolée pour la 1<sup>ère</sup> fois de la résine de houille par Andersen en 1849. En 1869, Kerner proposa sa structure chimique qui fut admise.

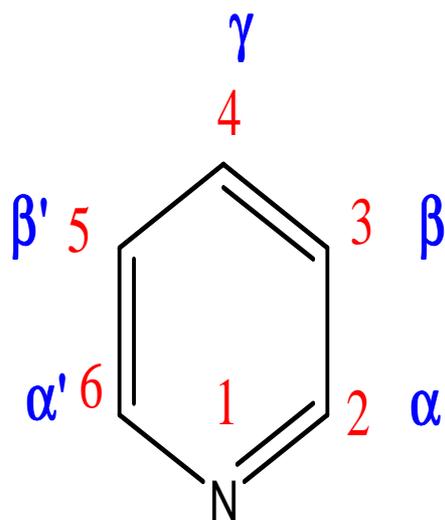
L'intérêt pour la chimie de la pyridine est très étendu et est apparu principalement pour répondre aux interrogations suivantes :

- 1) L'étude des substances naturelles, des dérivés de la pyridine (alcaloïdes, vitamines, enzymes) ;
- 2) Synthèse de médicaments (antituberculeux, antihistaminiques, analgésiques, anesthésiques, contre les maladies cardiovasculaires,...) ;
- 3) Synthèse de produits industriels importants (colorants, monomères pour colorants synthétiques, ...) ;
- 4) L'étude des problèmes théoriques de la chimie organique (mécanismes de quelques réactions, tautomérie,...)

Nomenclature : la nomenclature systématique ou triviale est employée pour nommer la pyridine et ses dérivés. Comparativement au benzène, l'isomérisation dans la série pyridinique est très diversifiée.

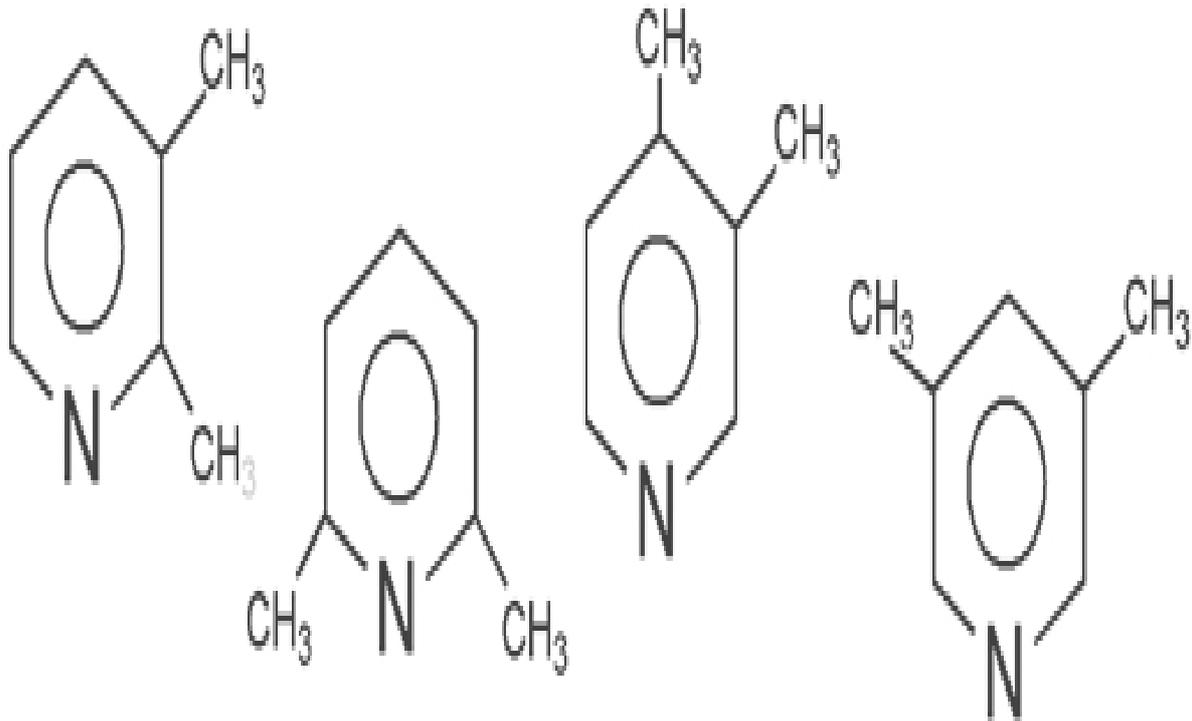


2-  
3-  
4- { Méthylpyridines



**Pyridine**

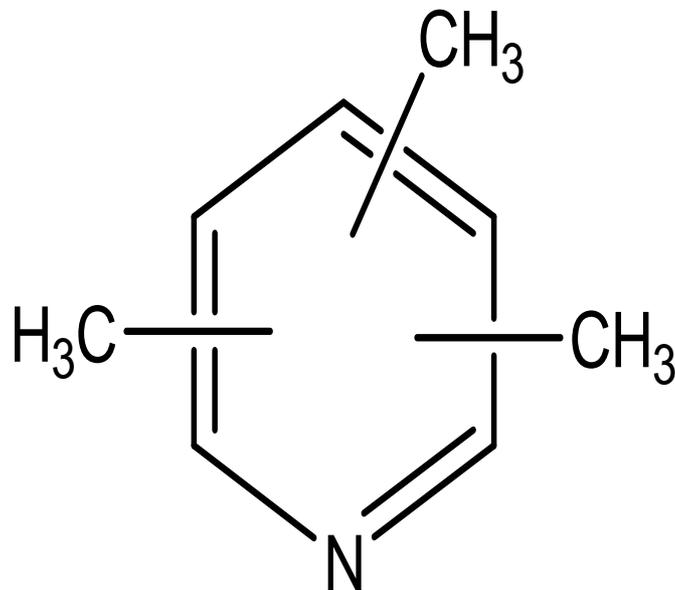
ou  $\alpha$ -  
 $\beta$ -  
 $\gamma$ - { Picolines



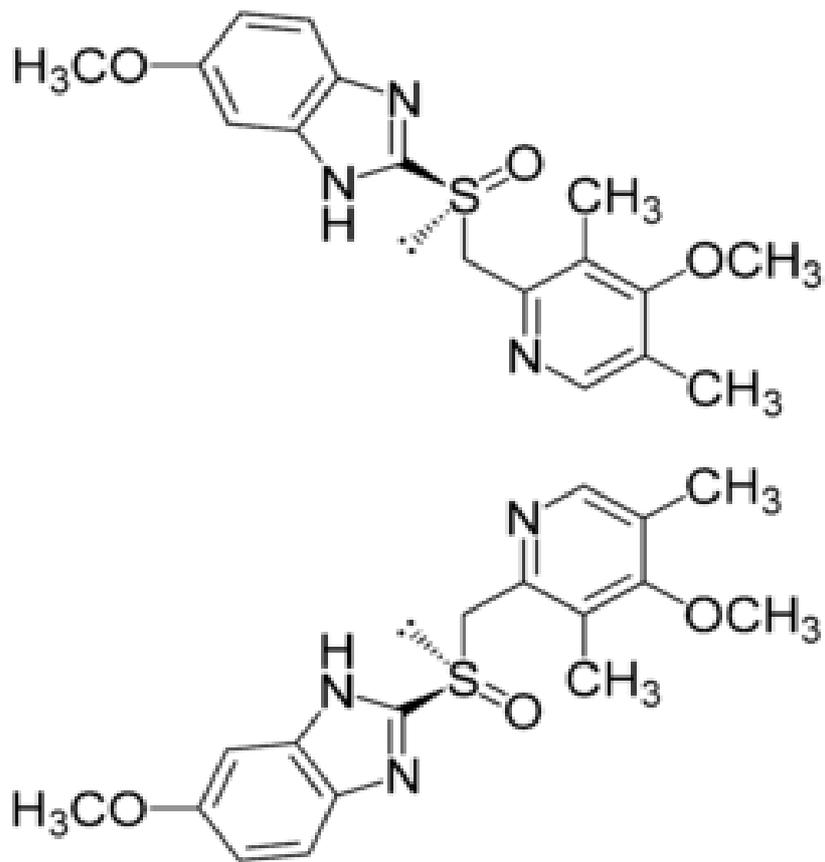
Diméthylpyridines sont aussi appelés **Lutidines**.

2,3- et 3,5-Lutidines sont utilisés dans la fabrication de nouveaux médicaments anti-ulcéreux (Omeprazole, Lansoprazole, Rebéprazole)

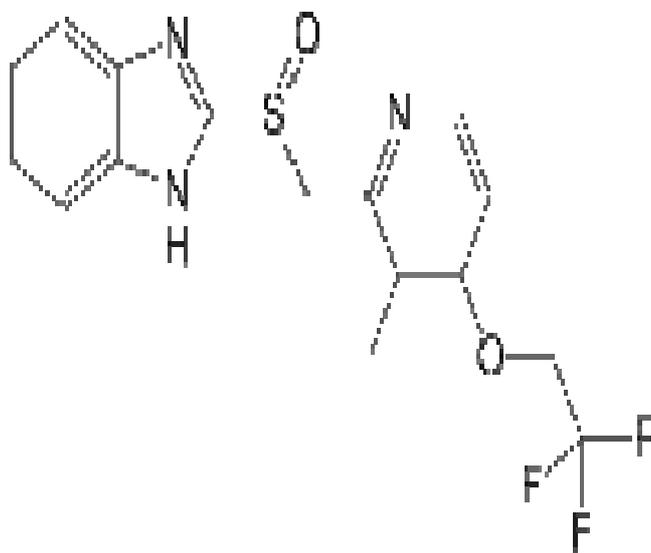
Triméthylpyridines sont les **Collidines**.



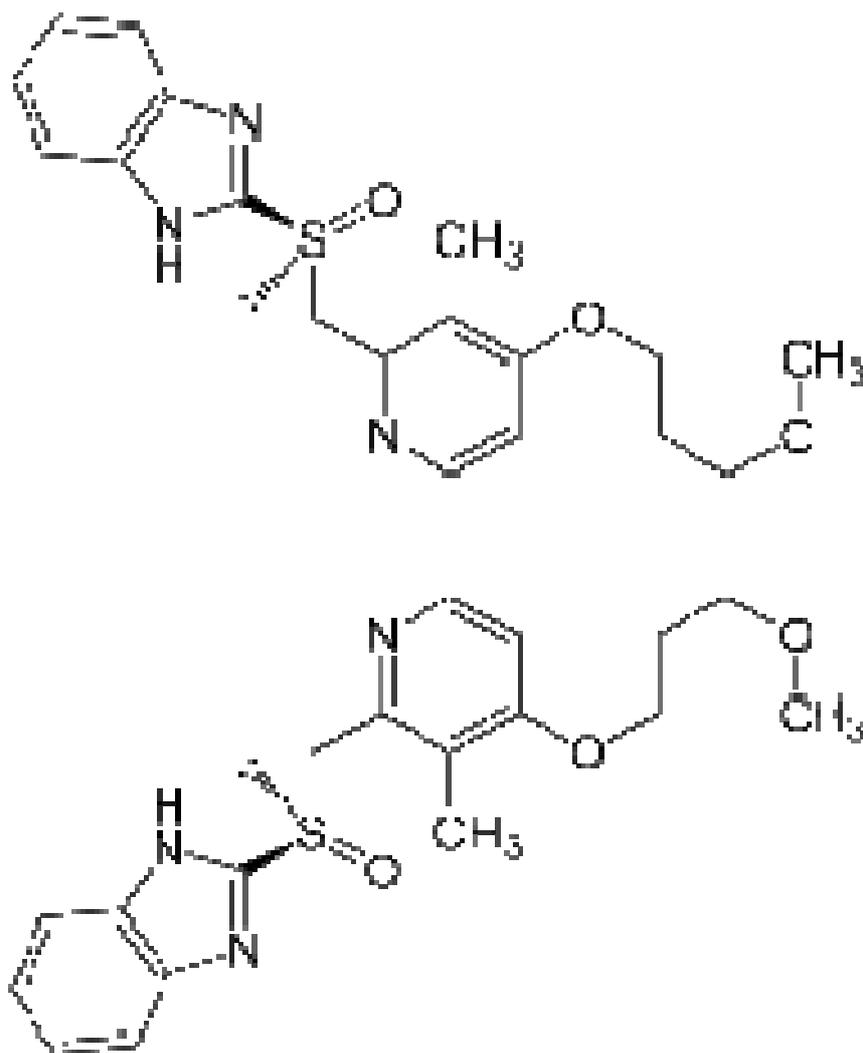
2,3,5-Collidine est utilisée dans la fabrication de l'omeprazole.



**Omeprazole**



**Lansoprazole**



**Rebéprazole**

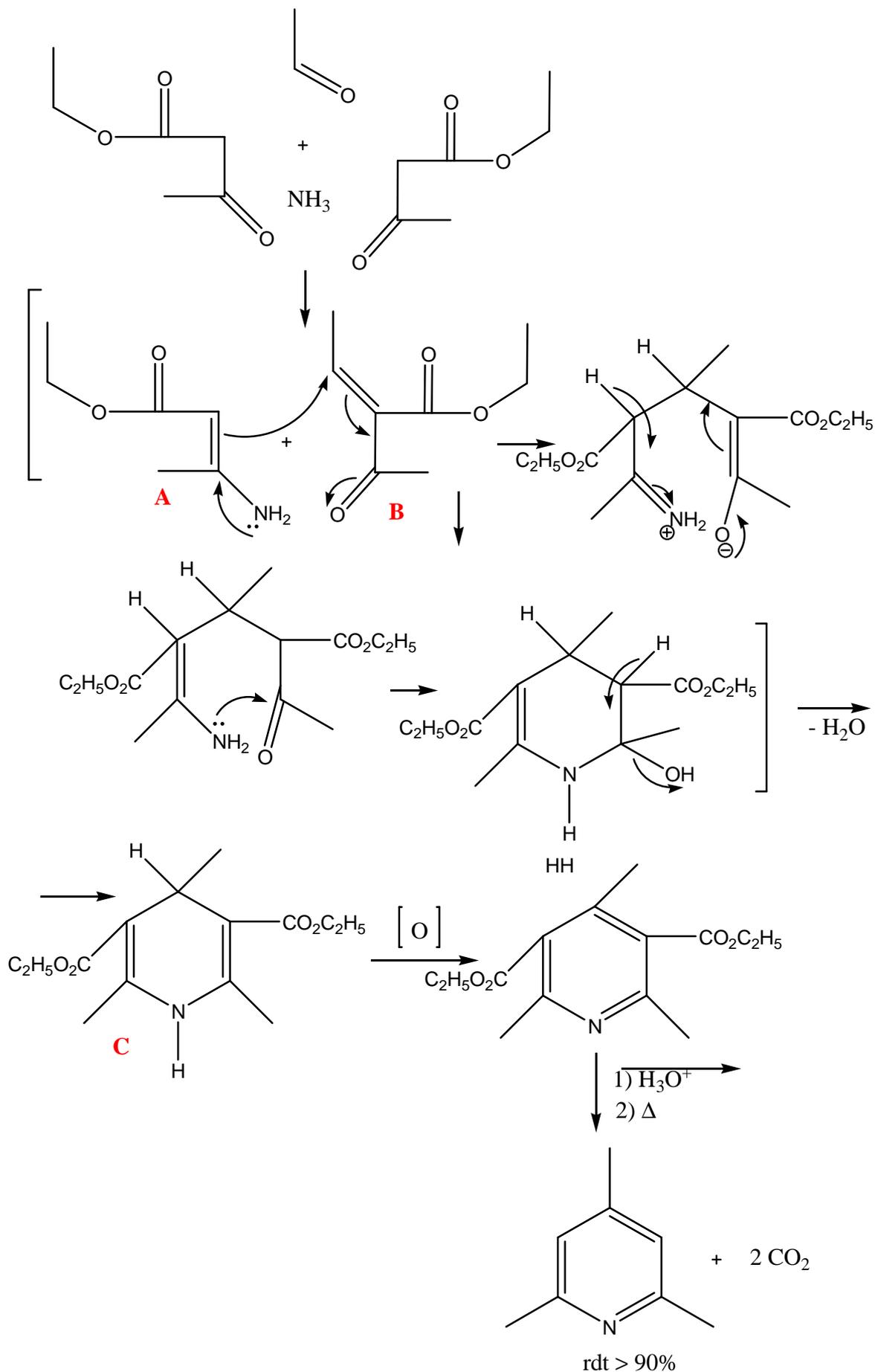
## Synthèse

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des pyridines. Ici, on en verra que 3.

### 1) Synthèse de Hantzsch (1882)

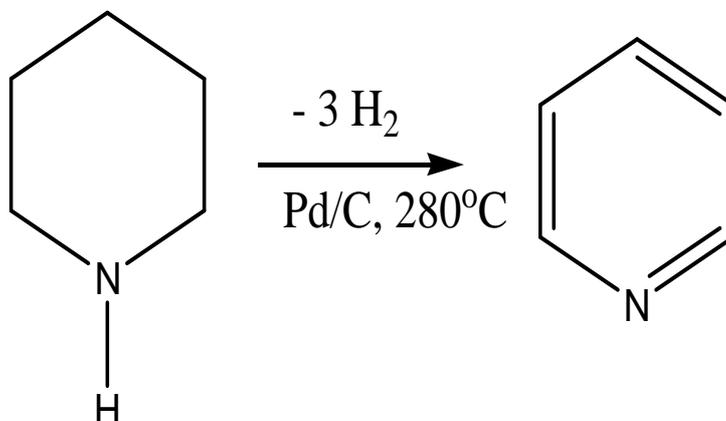
Elle s'effectue à 20-25°C et dure 4 jours. Elle permet d'obtenir les pyridines disubstituées symétriques.

1 Molécule d'ester acétoacétique réagit avec l'ammoniac pour former l'énamine (A) ; et l'autre molécule d'ester acétoacétique et l'acétaldéhyde par condensation crotonique, engendre l'éthylène 1,3-dicarbonylé (B). *In situ*, A et B interagissent par condensation de type Michaël suivie d'une cyclisation suite à l'attaque nucléophile de l'amine avec le groupe carbonyle, ce qui donne naissance de la 1,4-dihydropyridine (C) (Ester de Hantzsch), lequel est ensuite aromatisé en présence d'oxydants (I<sub>2</sub>, HNO<sub>3</sub> à 60°C, NaNO<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>COOH à 20°C).



## 2) Synthèse de Zélinisky-Borisov (1924)

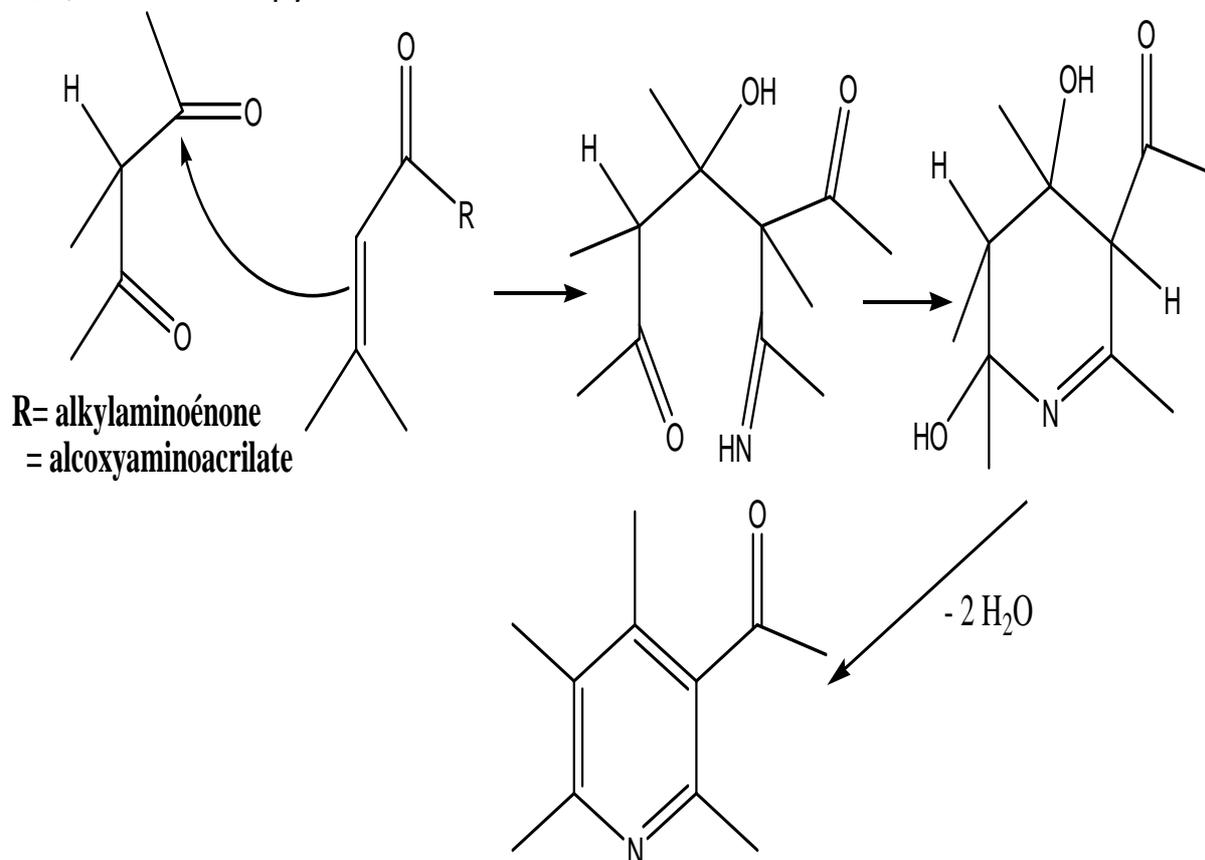
Il s'agit de la déshydrogénation (aromatisation) de la pipéridine ou de ses dérivés en présence de Pt ou de Pd/C à 280°C (rdt 60-70%).



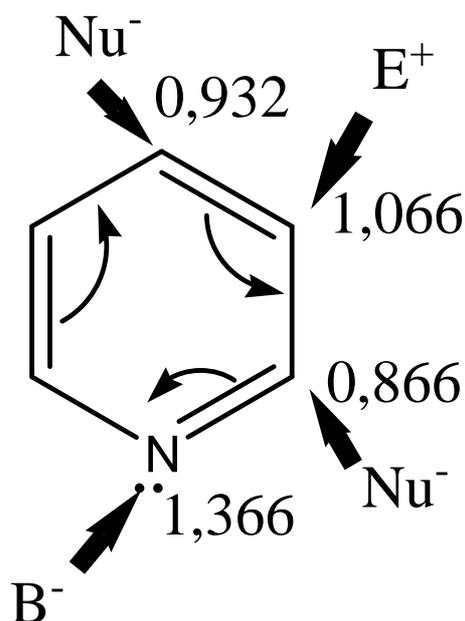
## 3) Synthèse à partir de composés 1,3-dicarbonylés et de 3-aminoénones ou nitriles : **Méthode la plus utilisée**

Cette méthode permet de préparer les pyridines disubstituées variées à partir de substrats accessibles.

3-Aminoénone réagit avec C=O du composé 1,3-dicarbonylé. Il en résulte une imine qui par cyclisation après attaque de la 2<sup>e</sup> C=O suivie de l'élimination de 2 H<sub>2</sub>O, conduit à la pyridine.

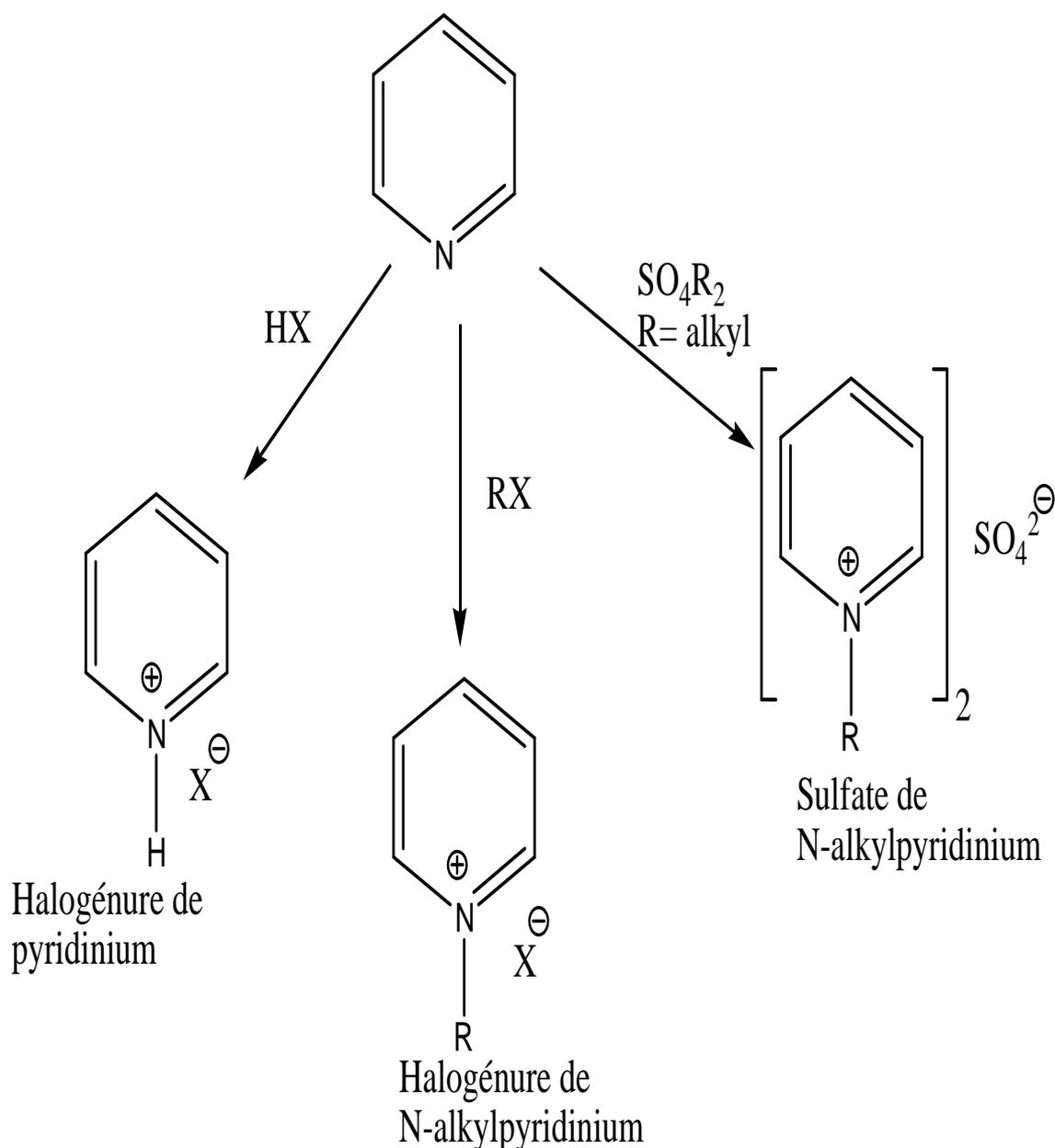


## Propriétés chimiques



Pyridine est aromatique ( $4n+2=6 e^-$   $\pi$ -règle de Hückel). Le doublet électronique libre sur l'N ne fait pas partie du sextet aromatique. Au regard du caractère électro-négatif de N, la pyridine présente 4 formes limites par effet mésomère, lesquelles mettent en évidence la répartition de la densité électronique faible respectivement sur les atomes de C en  $\alpha$ - $\Xi$   $\alpha'$  (positions 2- et 6-) et  $\gamma$ - (position 4-) mais élevée sur les C en  $\beta$  $\Xi$  $\beta'$  (positions 3- et 5) proche de celle des C benzéniques. L'attaque électrophile se fait souvent sur N, ce qui rend la  $S_E$  difficile sur le noyau pyridinique. Les  $S_E$  sont favorables en  $\beta$  ou  $\beta'$ . En revanche, les  $S_N$  sont orientés en  $\alpha$  ou  $\alpha'$  et  $\gamma$ . L'atome d'N  $Sp^2$  avec un doublet électronique libre lui confère un caractère basique mais faible ( $pK_a=5,23$ ).

\*Propriétés basiques : les acides minéraux et organiques forts forment des sels stables par quaternisation de l'N. Ce sont les chlorhydrates, bromhydrates avec les hydrohalogénures, sulfates de pyridinium.



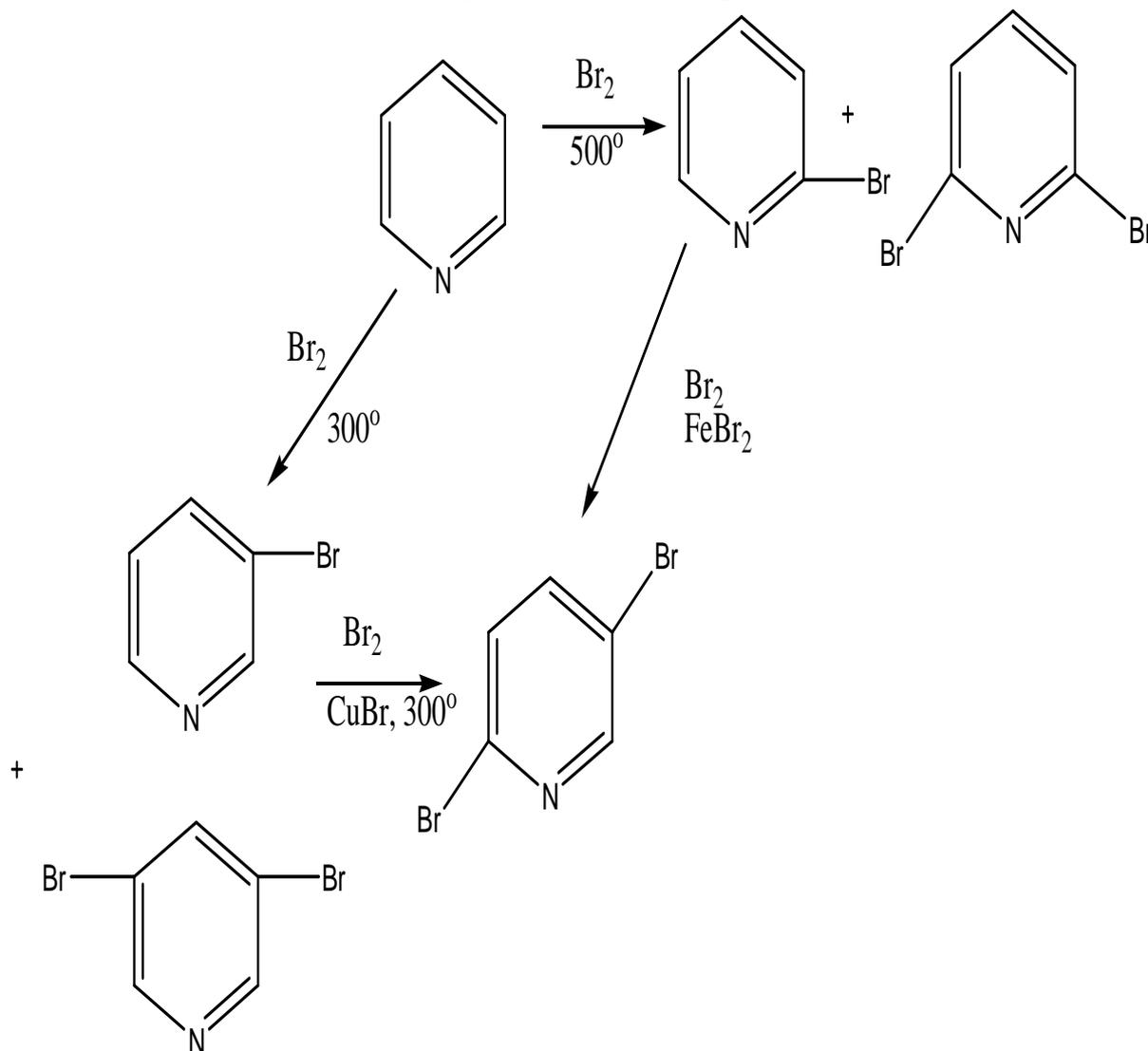
La plupart des sels de cations métalliques ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , ...) forment des complexes par exemple  $[(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4\text{Fe}]^{2+} 2\text{Cl}^-$  avec les pyridines. Les acides de Lewis sont inhibés par les bases pyridiniques sous forme de complexes  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{AlCl}_3$

#### \*Réactions S<sub>E</sub>

L'attaque électrophile est d'abord dirigée vers N. Il se quaternise, ce qui rend ces réactions difficiles. La pyridine se comporte en ce moment comme le nitrobenzène.

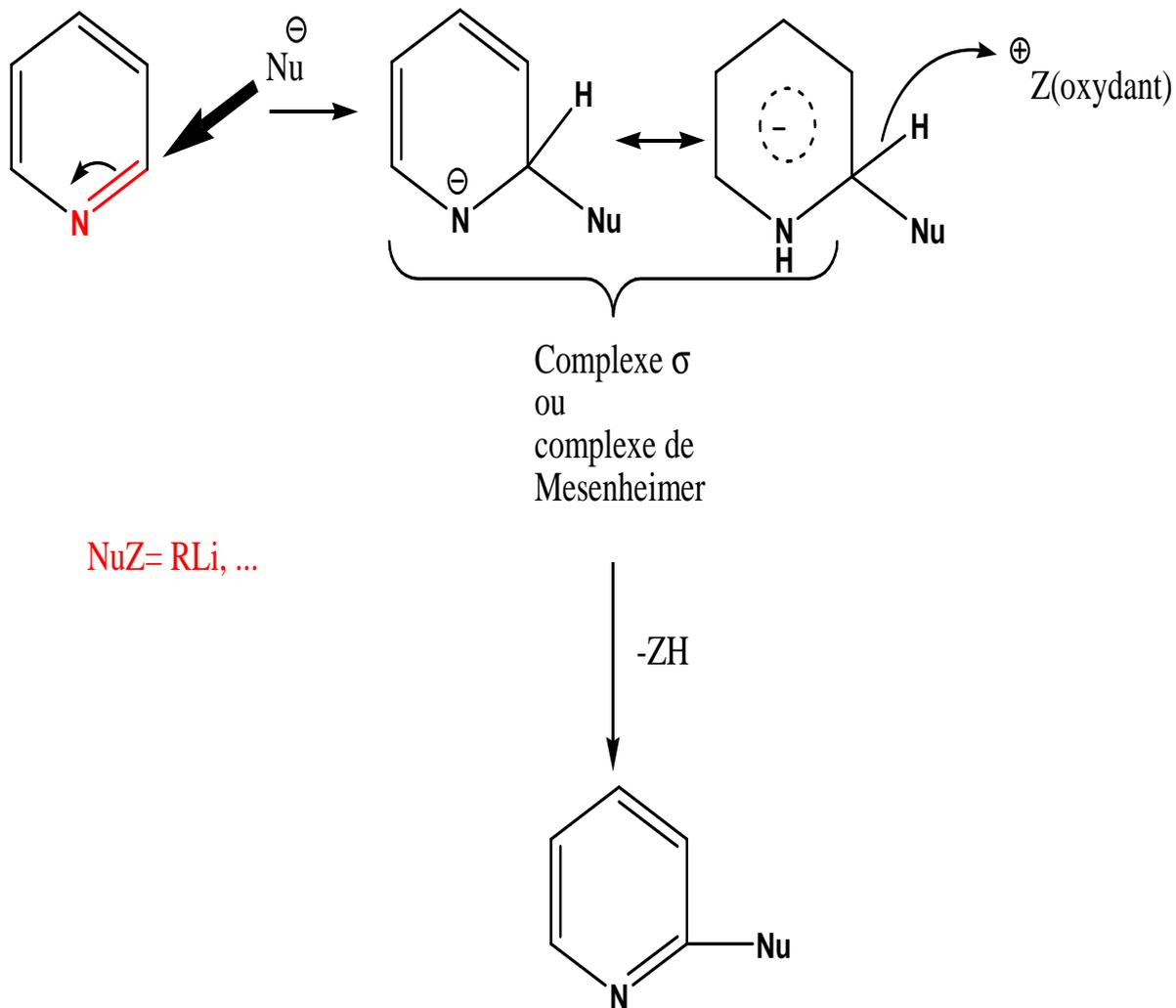
- La pyridine substituée en β(β') par un e<sup>-</sup> donneur, facilite la S<sub>E</sub> en α.

- Les réactions d'acylation ou d'alkylation selon Friedel-Crafts sont impossibles en série pyridinique.
- Le chemin de l'halogénéation dépend de la nature du catalyseur de Lewis et de la température :  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{FeBr}_2$  orientent l'halogène seulement en  $\beta$ , alors que  $\text{CuBr}$  en le dirige uniquement en  $\alpha$ .

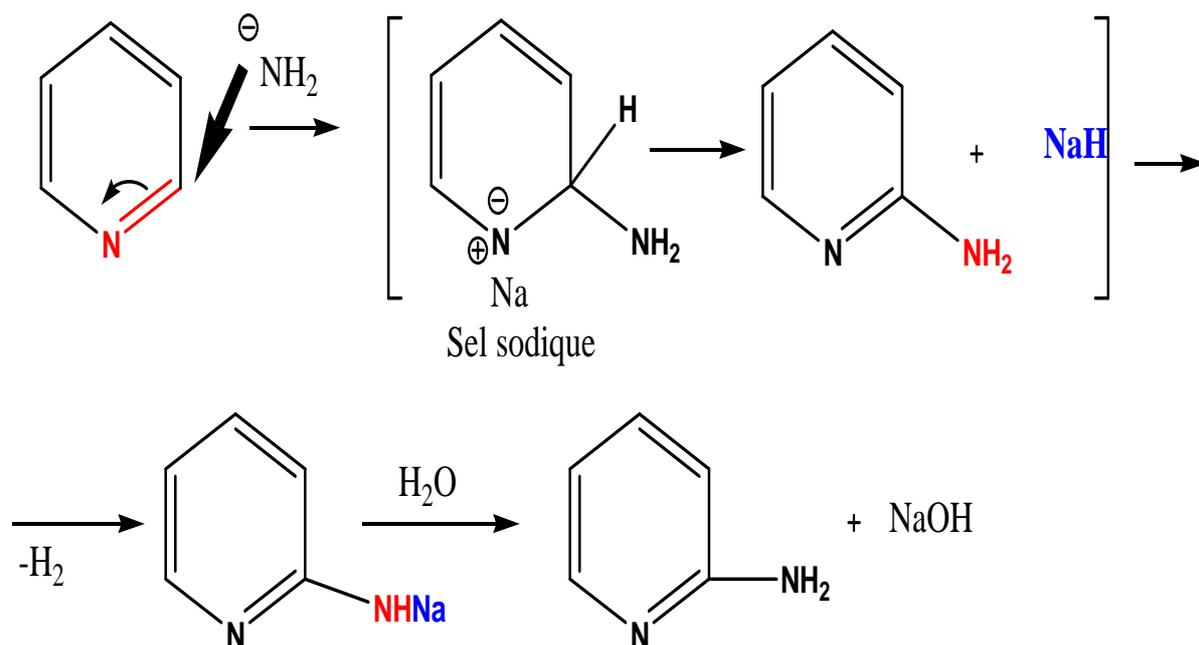


#### \*Réactions $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

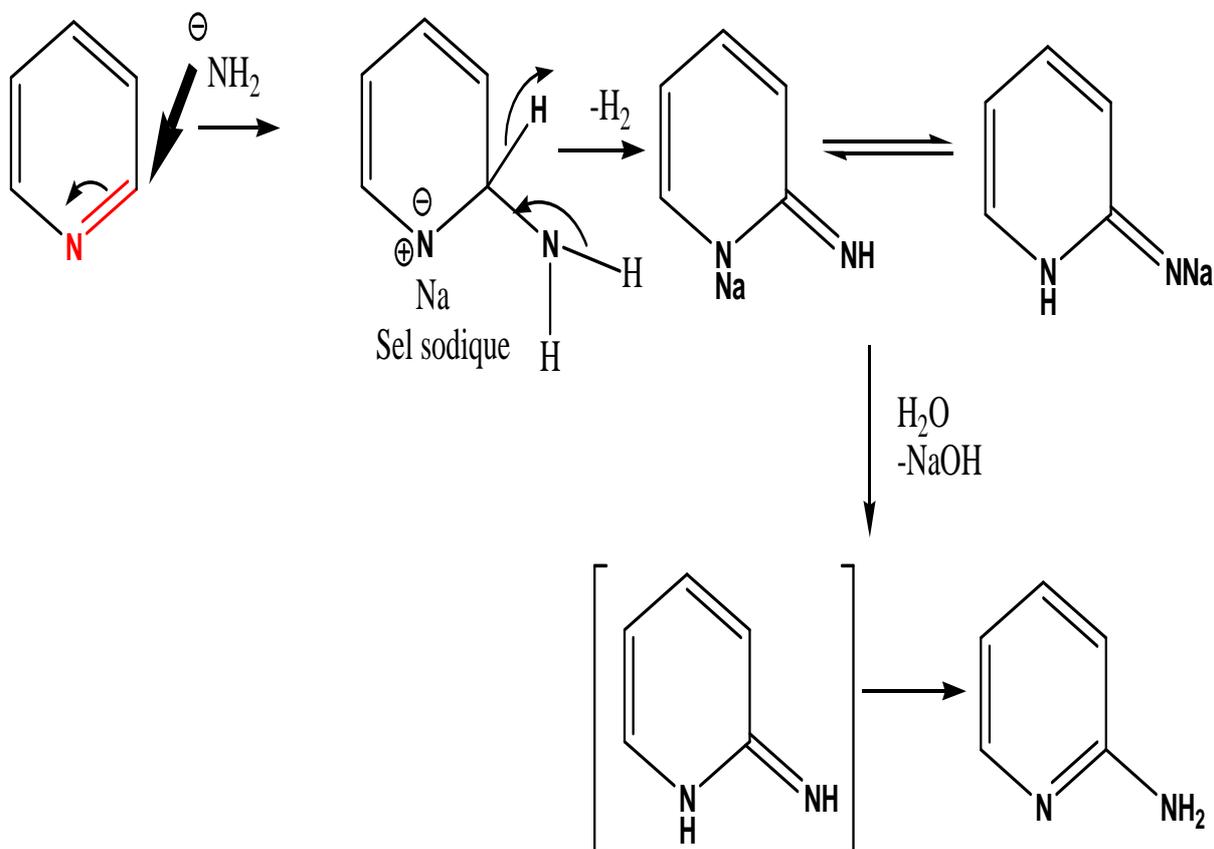
Avec les réactions nucléophiles, les  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  sont nombreuses et aisées par la présence du groupe azométhine  $e^-$  attracteur qui oriente l'attaque en  $\alpha$  ou  $\alpha'$  et  $\gamma$  selon le schéma suivant :



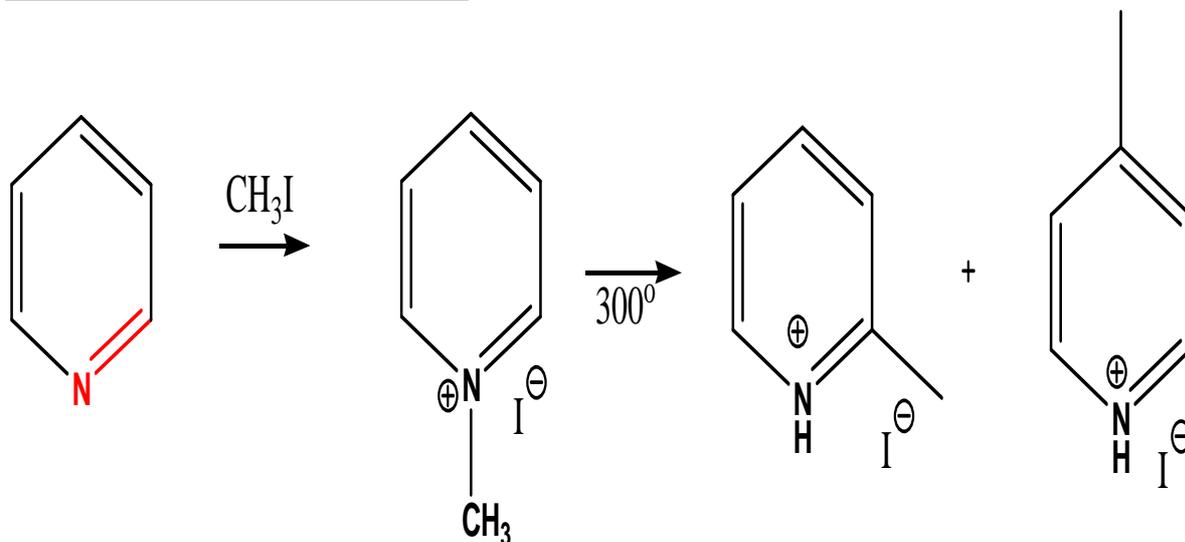
\*Réaction de Tchitchibabine (1914): amination de la pyridine à chaud en présence de  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{KNH}_2$ . C'est une réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , c'est-à-dire selon le mécanisme  $\text{A}_{\text{E}}$  proposé par Ingold.



Ce mécanisme a été longuement controversé. D'autres variantes existent. Toutefois, l'unique certitude est la formation du sel sodique comme intermédiaire réactionnel.

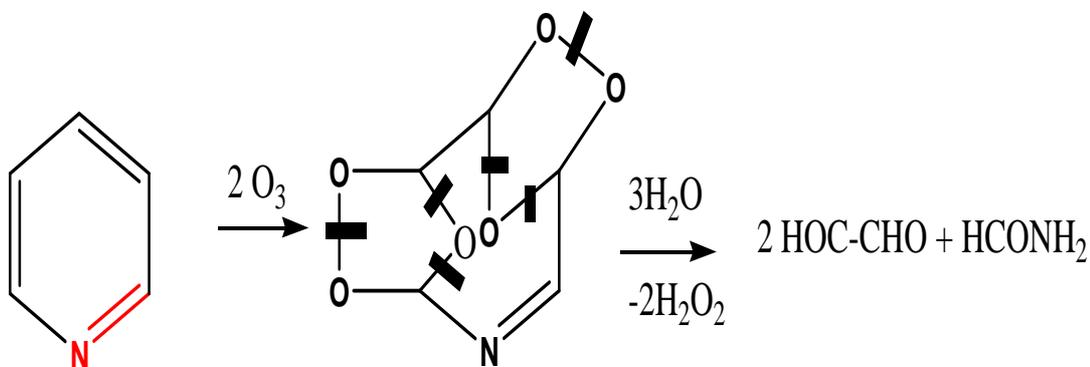


\*Transposition de Ladenbourg

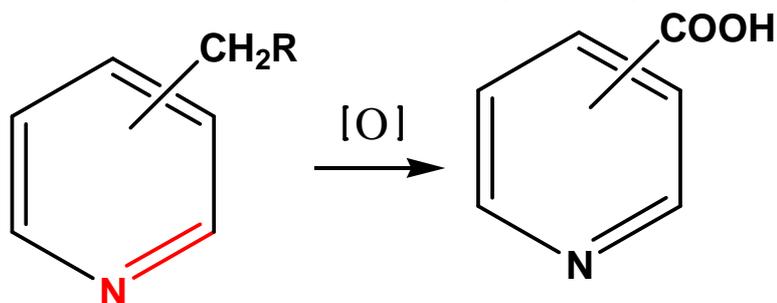


\*Oxydation :

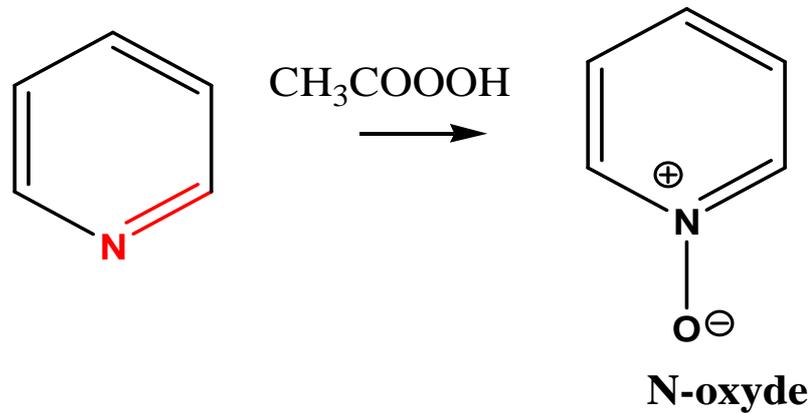
- Ozonolyse de la pyridine ressemble à celle du benzène, ce confirme les structures chimiques proposées par Kekulé (benzène) et Kerner (pyridine)



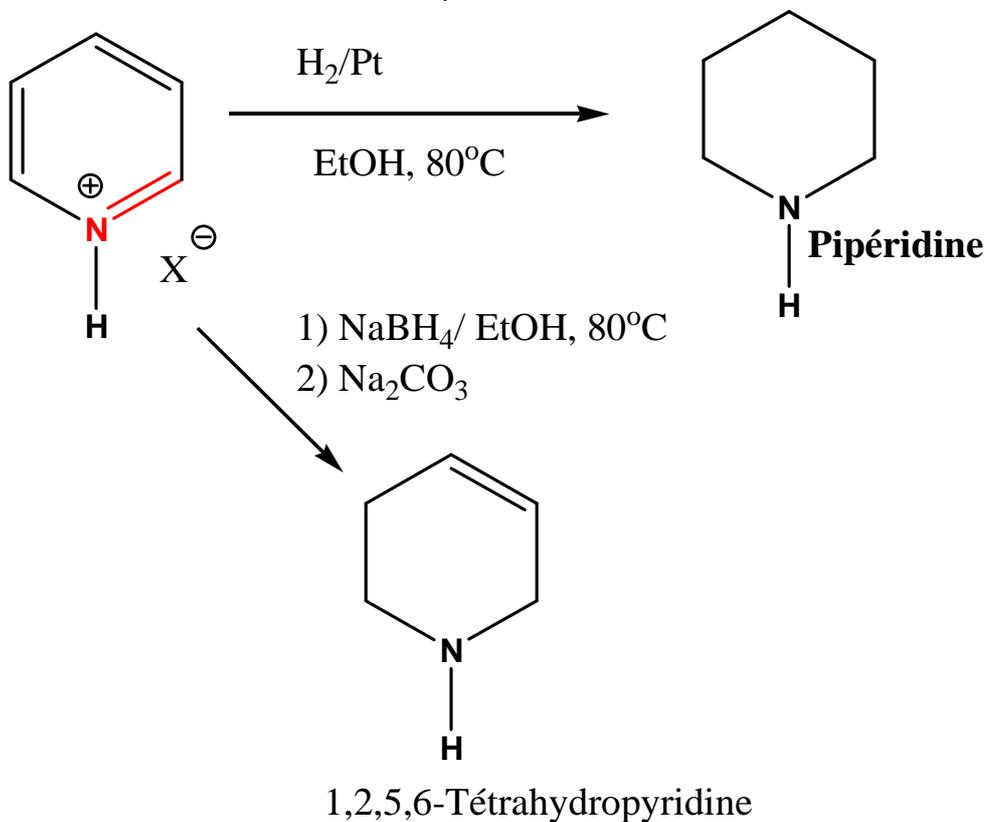
- La pyridine à froid ou à  $100^\circ\text{C}$  en présence de  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$  ou  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  ne s'oxyde pas. En revanche, ses dérivés alkylés s'oxydent.



- Action d'un peracide



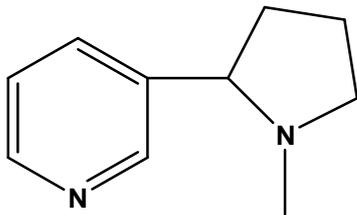
- Réduction totale - réduction partielle



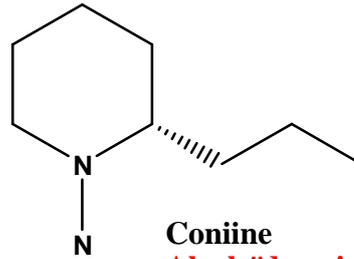
### Noyau pyridinique comme hétérocycle bio- important

La pyridine est un liquide incolore toxique, car ses vapeurs peuvent être à l'origine de troubles neurologiques irréversibles.

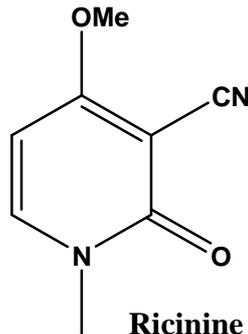
Les noyaux pyridinique (Py) et pipéridinique (forme totalement réduite de la Py) sont largement répandus dans la nature



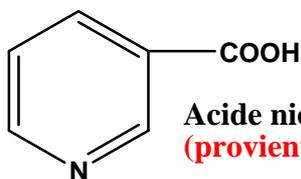
**Nicotine**  
Alcaloïde (tabac)  
Toxique pour le système respiratoire



**Coniine**  
Alcaloïde poison neurotoxique  
(*Conium maculatum*) Ciguë  
SOCRATES???

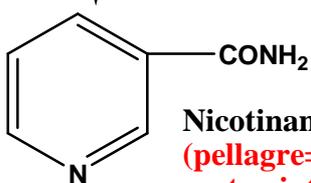


**Ricinine**  
Alcaloïde peu toxique (graine du Ricin)



**Acide nicotinique**  
(provient de la viande et du poisson)

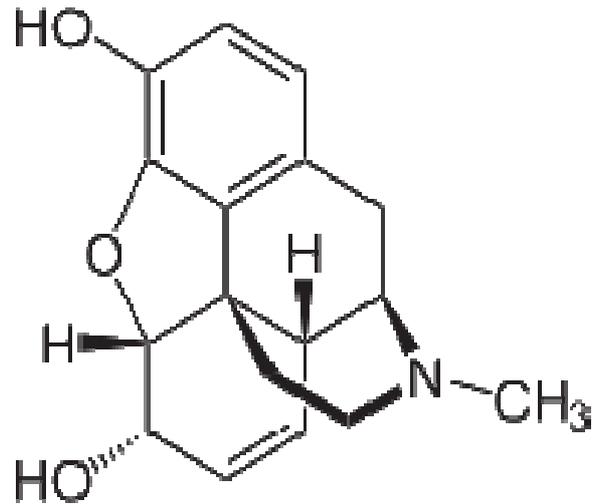
*In vivo*



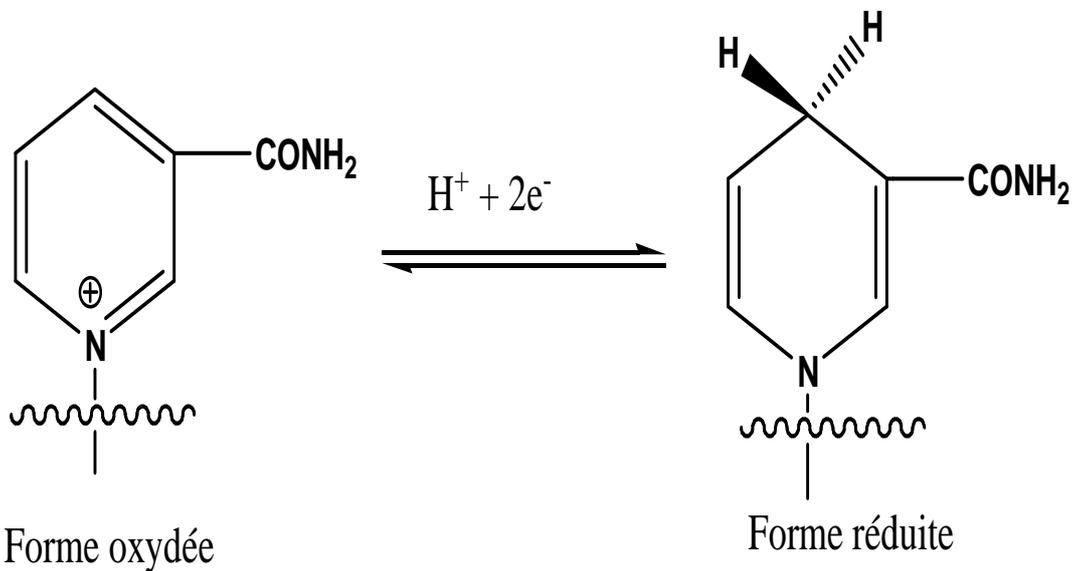
**Nicotinamide**  
(pellagre=maladie de la peau, système gastro-intestinal, SNC)

Vitamines du groupe B  
**NIACINE**

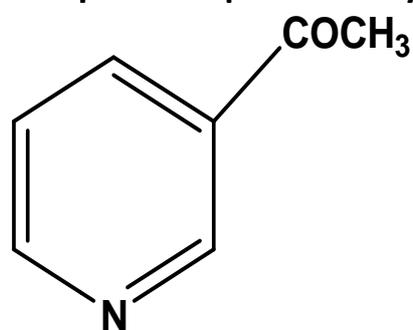
**Morphine-** Opiacé le plus répandu dans l'opium (latex séché extrait des gousses vertes de *Papaver somniferum*) puissant analgésique dont l'accoutumance provoque le "morphinisme"



**NAD<sup>+</sup>/NADPH (cf. cours de Chimie Bio-Organique)**

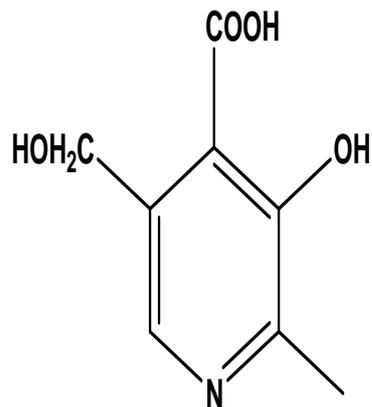
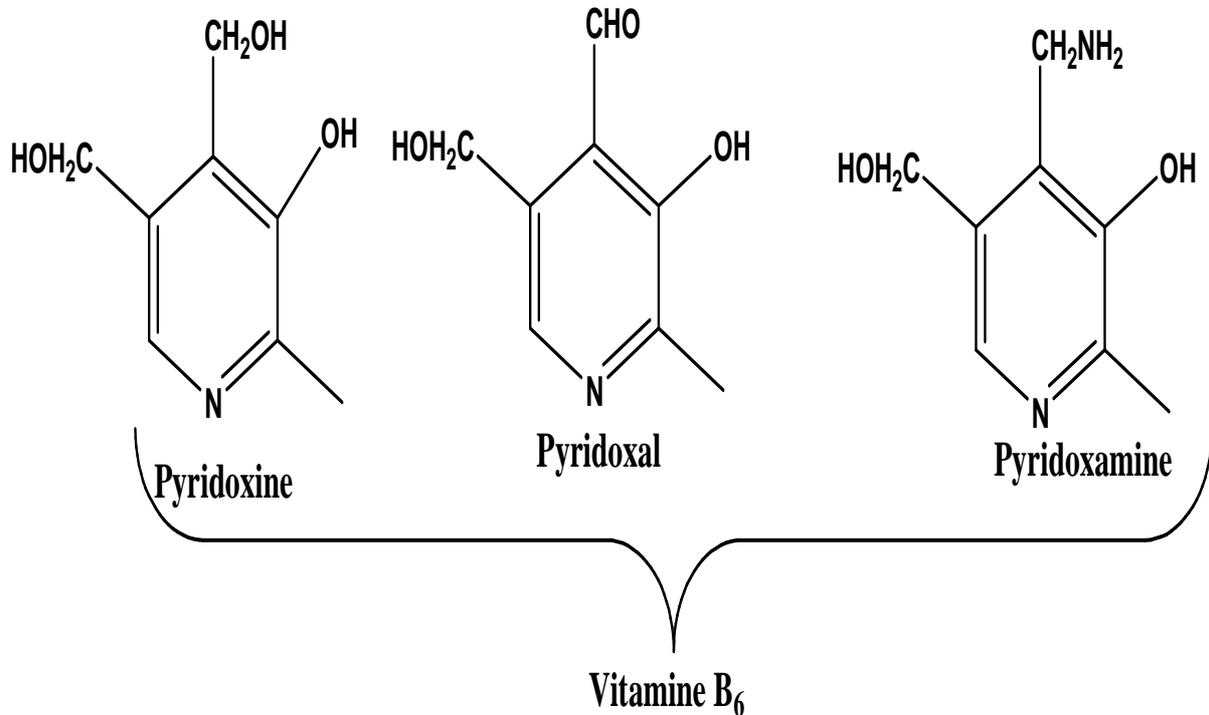


**Antimétabolite (substance qui interfère dans un processus normal de biosynthèse en inhibant par exemple une enzyme)**

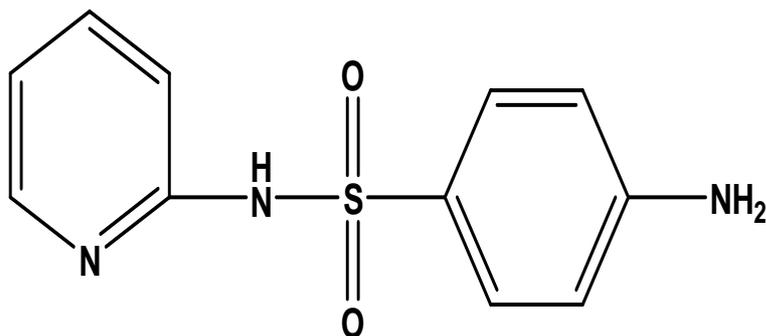


**3-acétylpyridine  
(antimétabolite du nicotinamide)**

Vitamine B<sub>6</sub> est un composé unique renferment la pyridoxine et 2 de ses dérivés. La carence en vitamine B<sub>6</sub>, appelée **apyridoxose** conduit à des anémies et des lésions du SNC à forme épileptique.



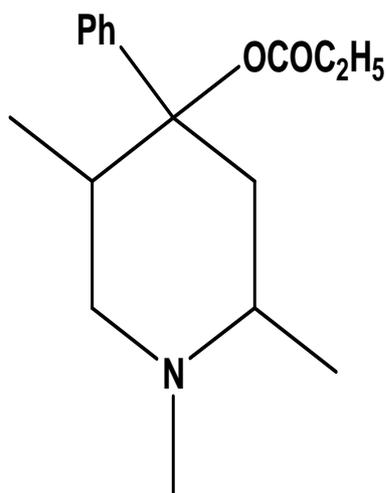
Acide pyridoxique  
**Produit d'élimination de  
la vitamine B<sub>6</sub>**



**$\alpha$ -pyridylamide de l'acide sulfamique**

**Sulfidine, synthétisé pour la 1ère fois en ex URSS  
en 1938**

**Antibactérien (pneumonie, dysentérie, infections purulentes)**



**Promédol**

**Puissant analgésique de synthèse moins toxique que la morphine**

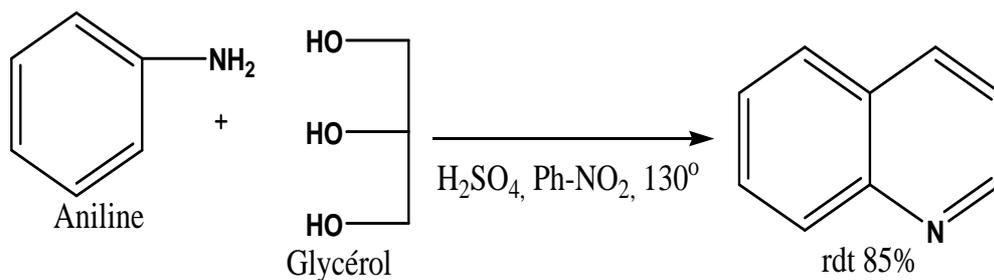
**Académicien Nazarov et col. dont le prof. Prostakov (1938) en ex-URRS**

## **BENZOPYRIDINES**

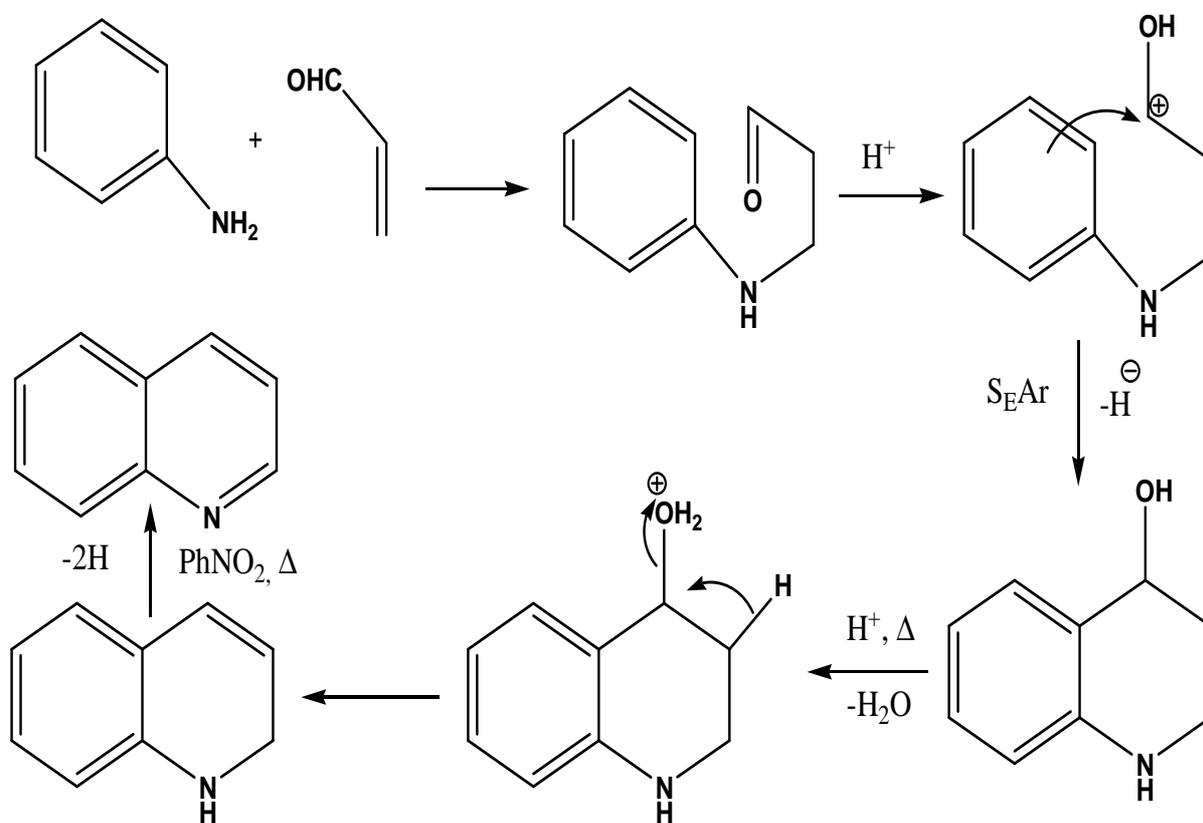
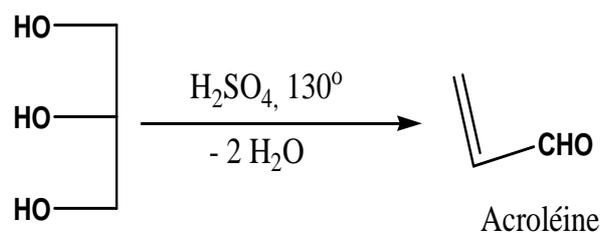
### **Quinoléine**

Méthodes de synthèse

- Synthèse de Skraup (1880)

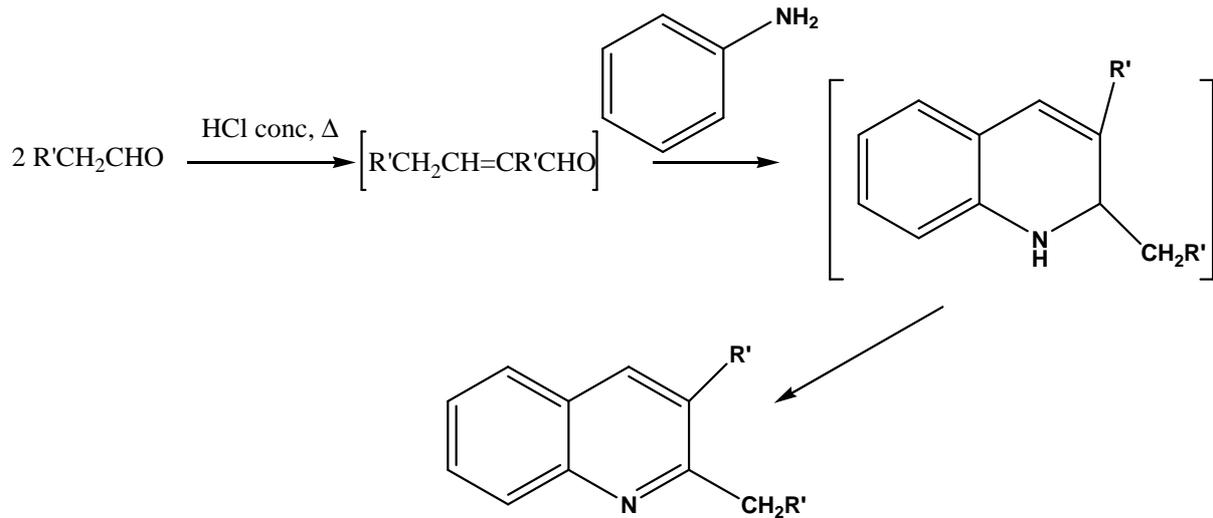


Mécanisme

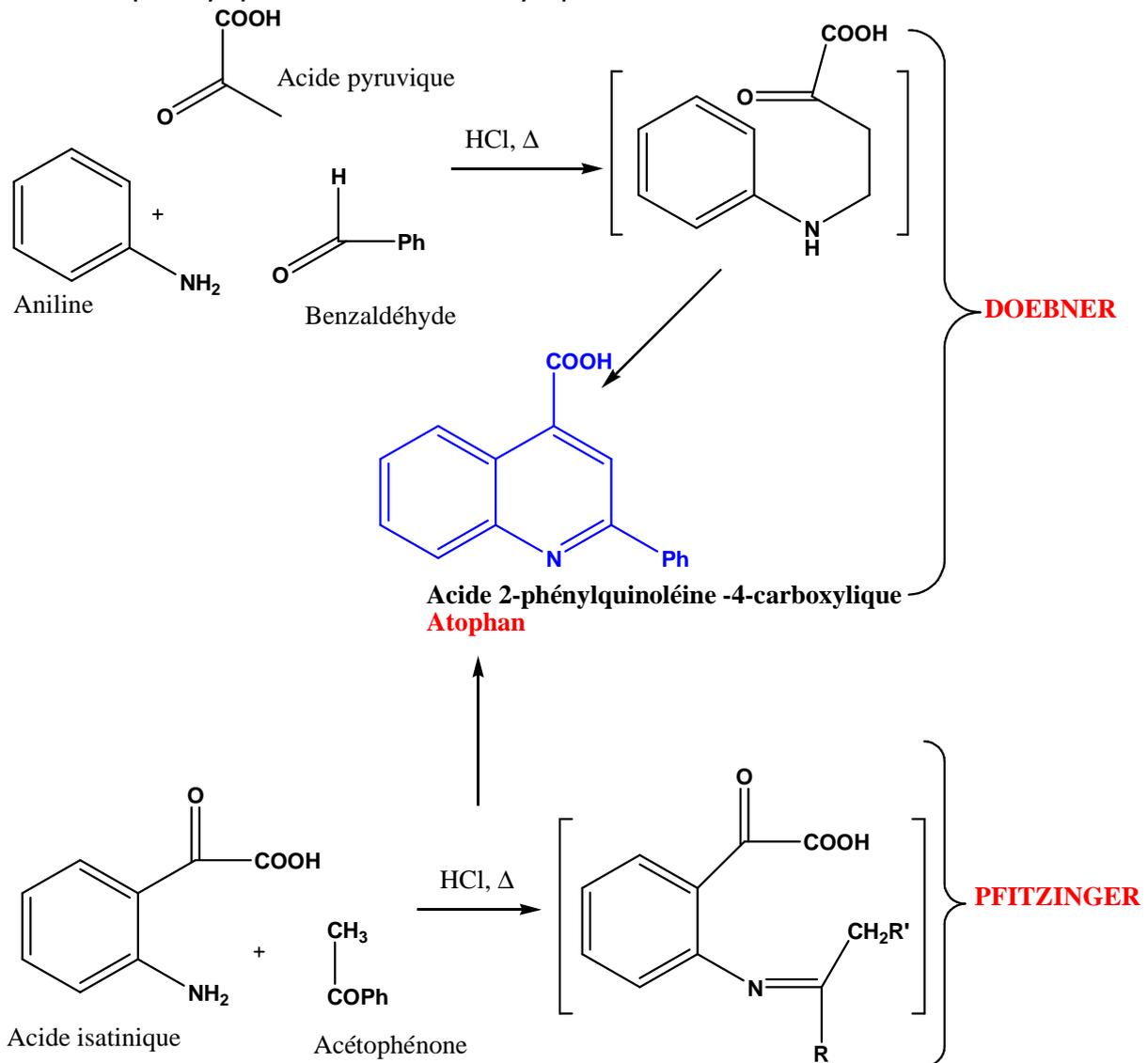


- Méthode de Doebner-Miller (1881)

C'est la voie commune d'obtention des quinoléines disubstituées en positions 2 et 3 par cyclocondensation des amines aromatiques avec les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés sous l'action des acides.



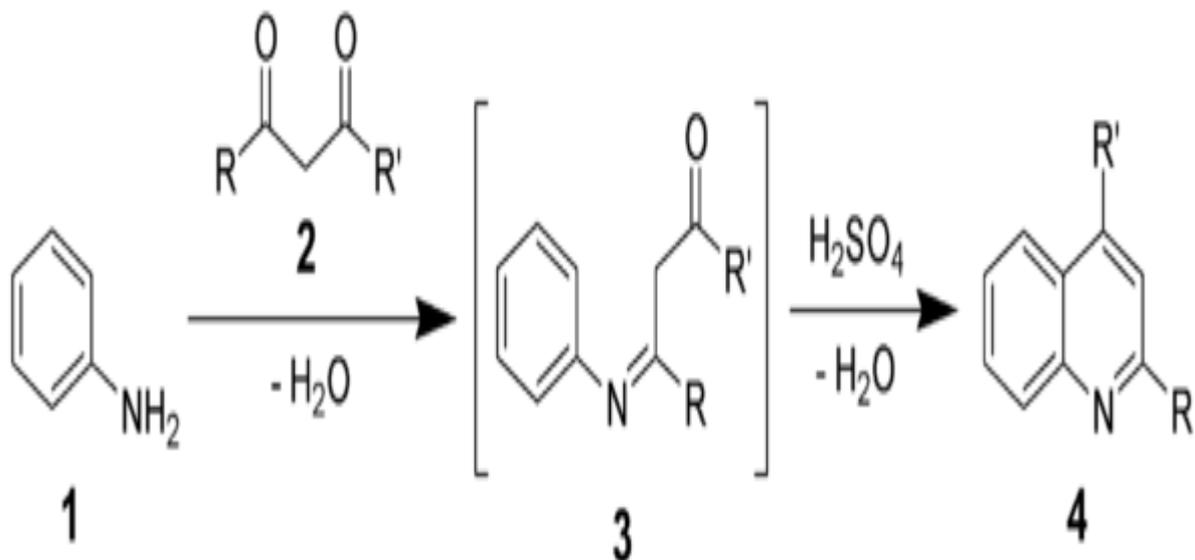
C'est donc par cette voie que Doebner et Pfitzinger (1886) synthétisèrent l'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique.



L'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**acide cinchoninique**) est un médicament connu sous les noms commerciaux Atophan, Cinchophène, Quinophan et Phenquin). C'est un analgésique qui a été introduit en 1910 et fréquemment utilisé pour traiter la goutte et la pellagre (**carence en vitamine PP**). Ce médicament est toujours utilisé, en combinaison avec la prednisolone par les vétérinaires pour traiter l'arthrite chez les animaux.

- Synthèse de Combes

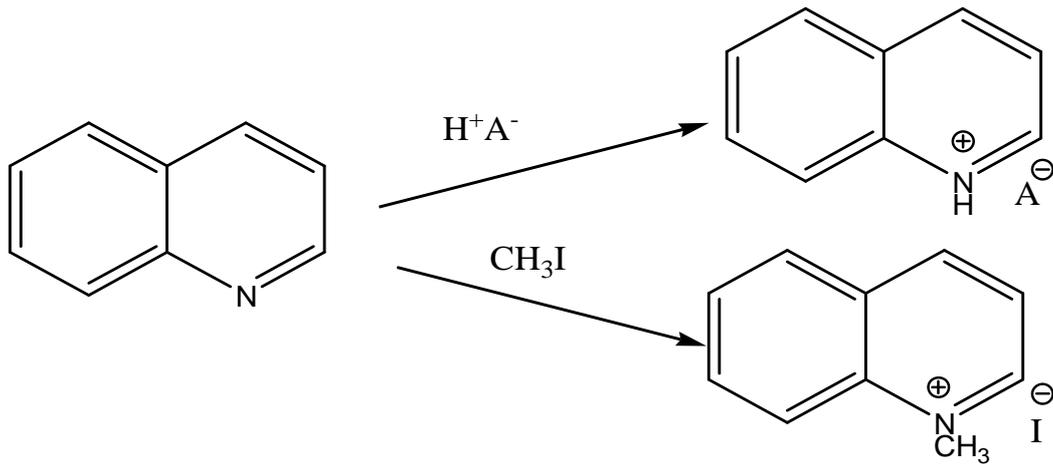
La synthèse quinoléinique de Combes est une réaction chimique impliquant la condensation des anilines non substituées (**1**) avec des  $\beta$ -dicétones (**2**) pour former des quinoléines substituées (**4**) après une cyclisation acido-catalysée d'un intermédiaire, une base de Schiff (**3**).



### Propriétés chimiques

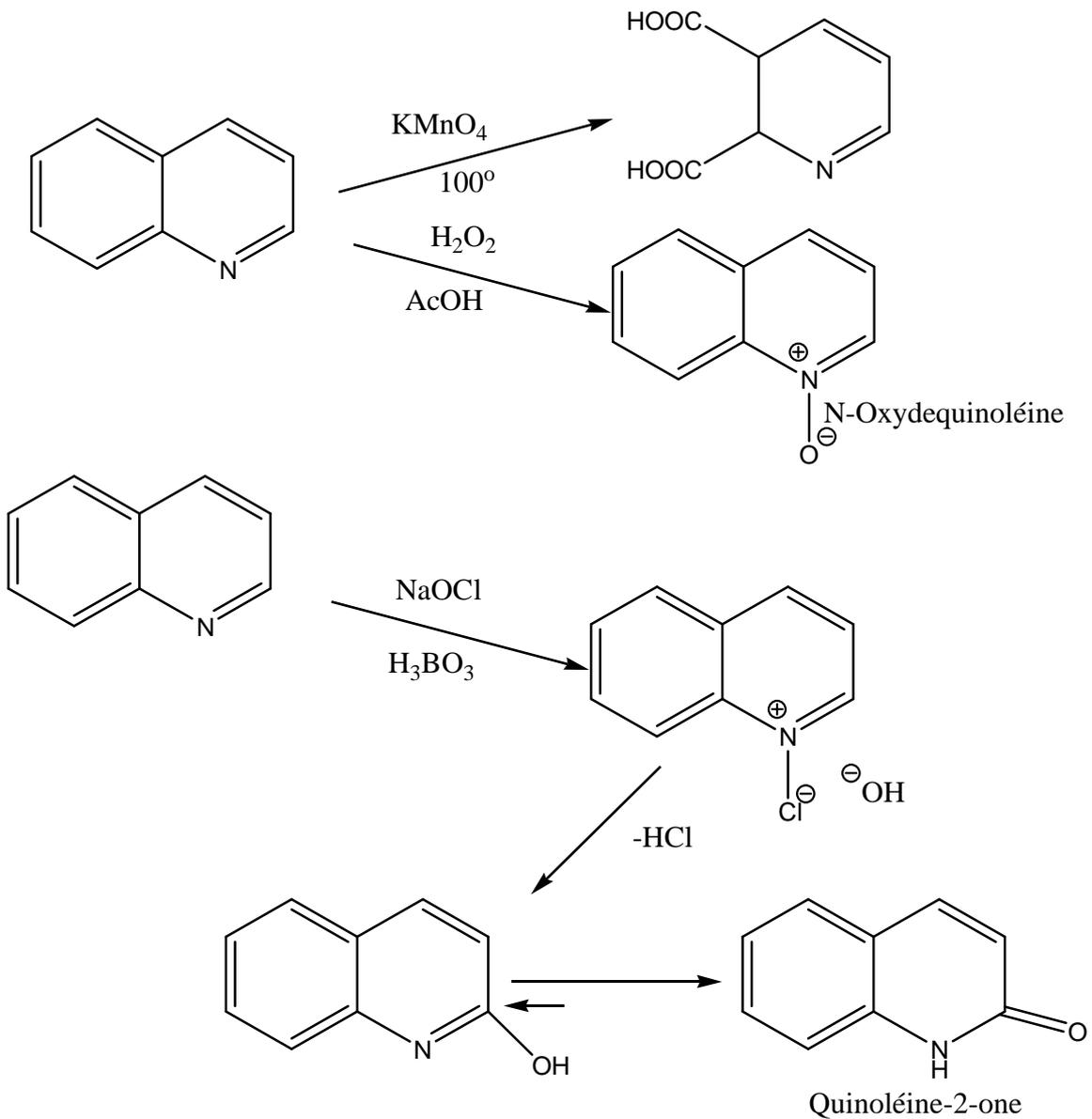
- ✓ Formation de sels

La quinoléine ressemble à la Py du point de vue de la basicité. C'est une base faible ( $pK_a = 5,20$ ). Elle ne forme que des sels avec uniquement des acides forts.

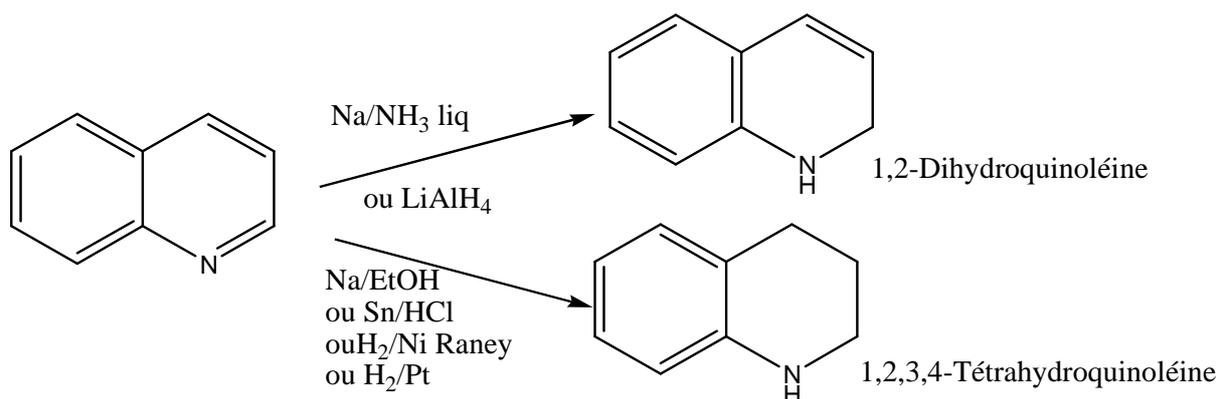


✓ Oxydation

L'oxydation fait apparaître la destruction du noyau benzénique.

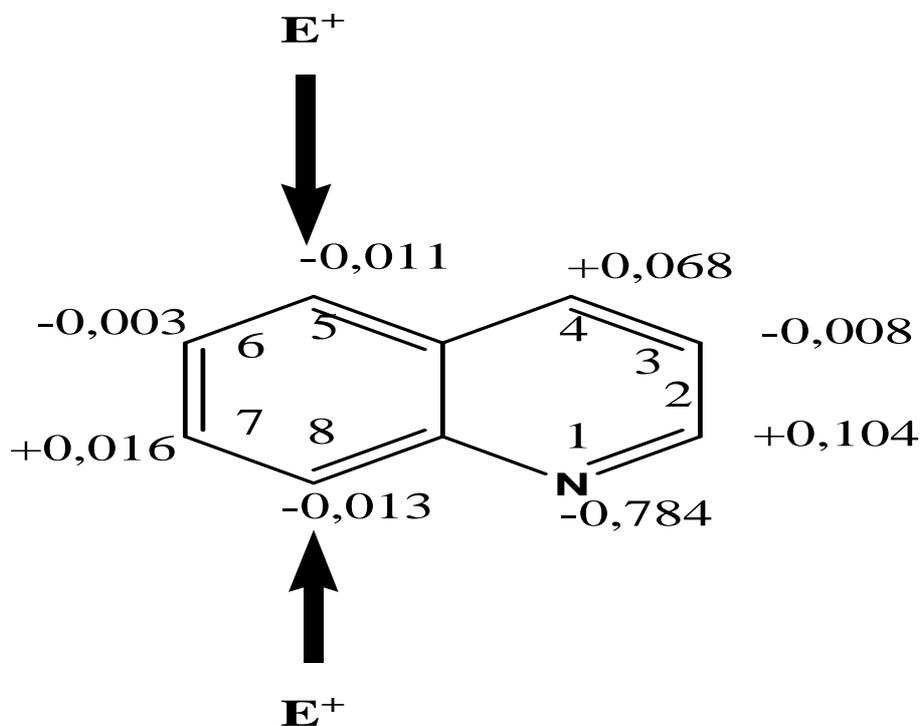


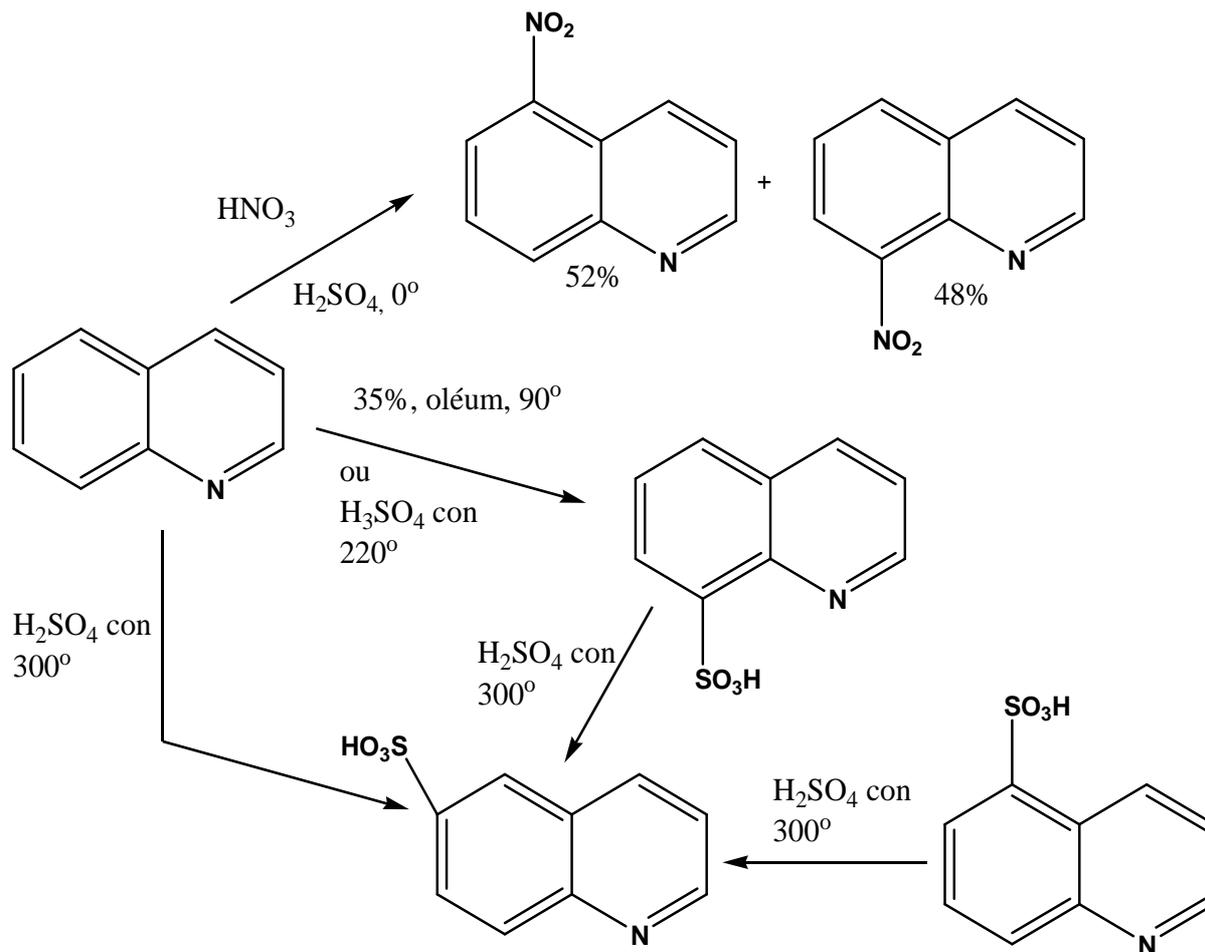
✓ Réduction



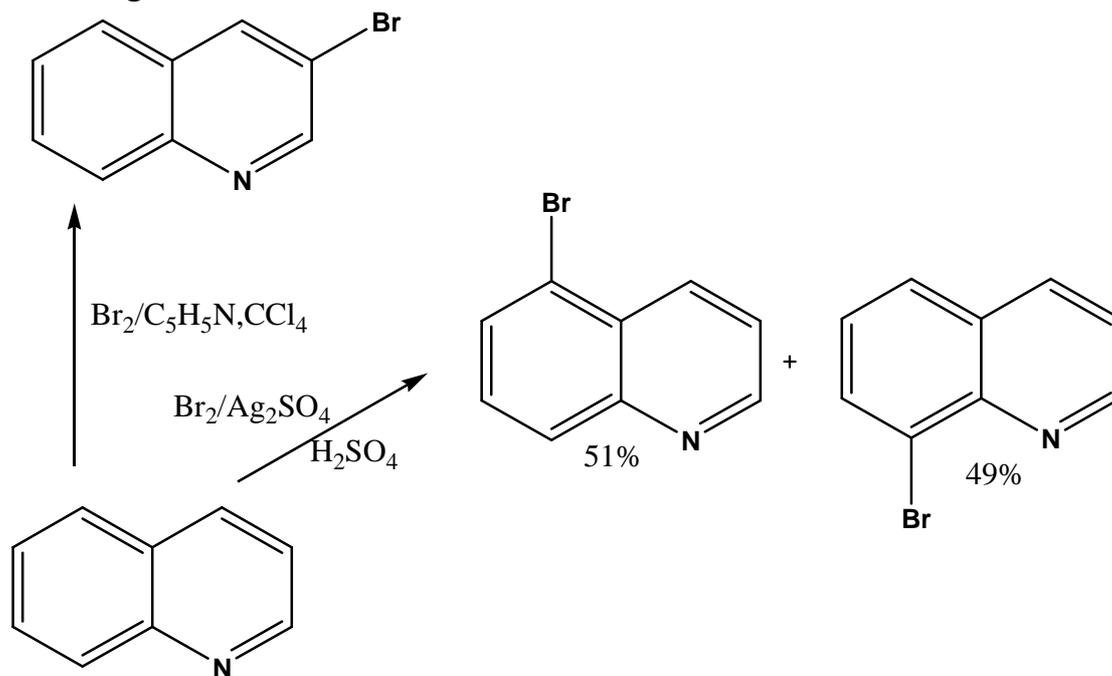
✓ S<sub>E</sub>

Comparativement à la Py, elle est plus aisée avec la quinoléine. L'E<sup>+</sup> est orienté en positions 5 et 8.



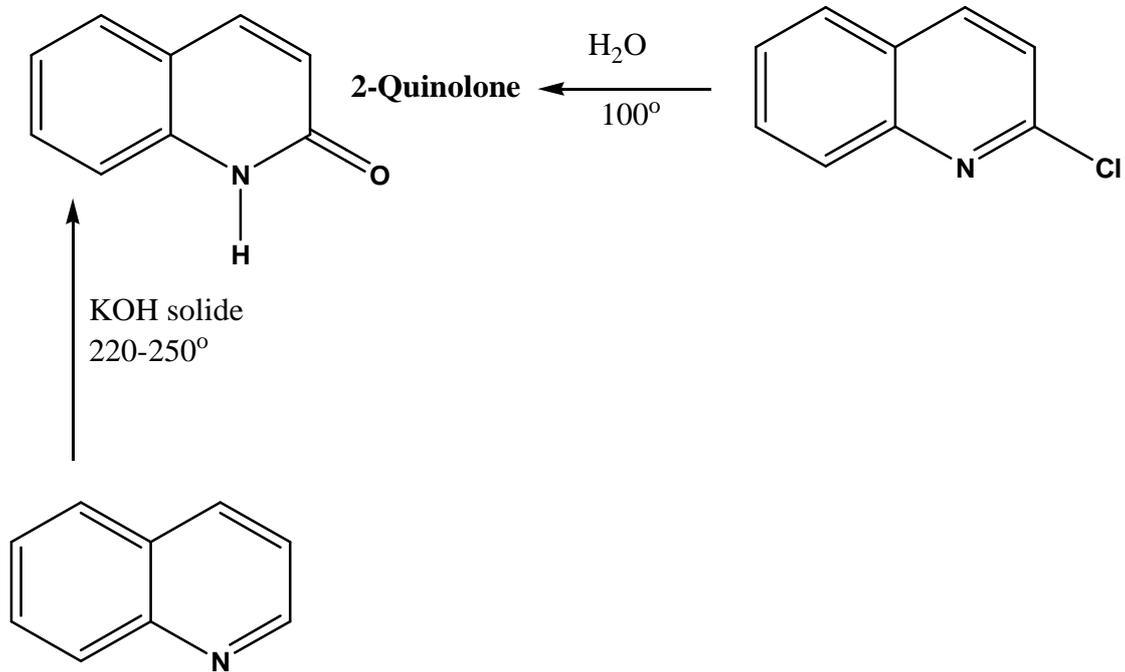


✓ Halogénéation



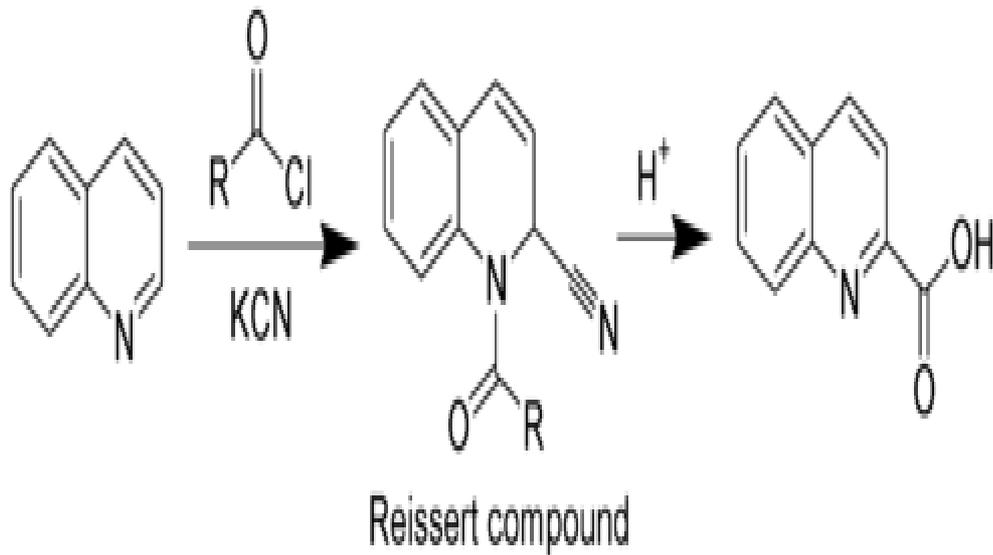
✓  $S_N$

Elle se déroule facilement par rapport à la Py

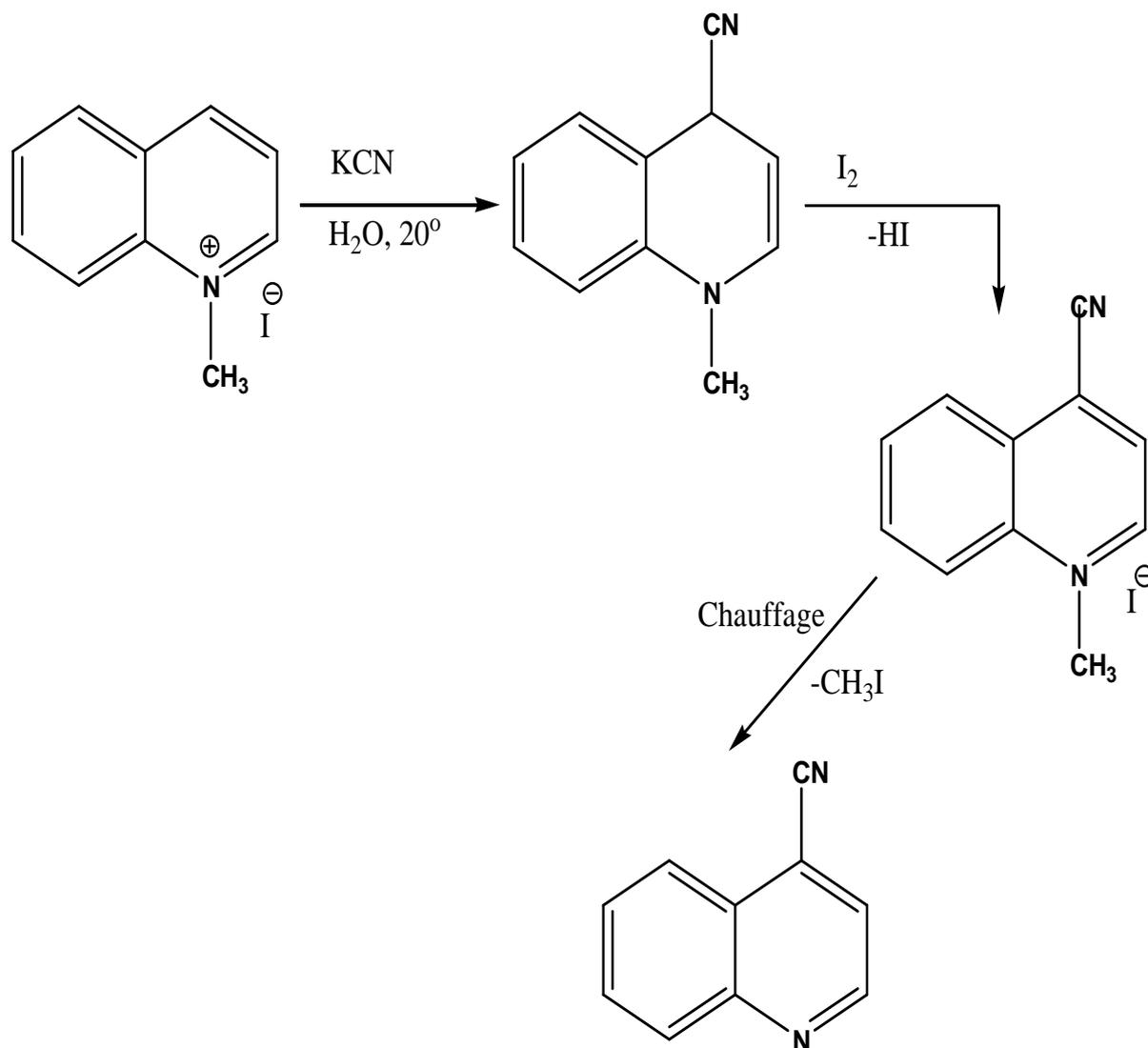


En série quinoléinique, il existe 2 réactions spécifiques :

- ❖ Réaction de Reissert (transformation de la quinoléine en acide quinaldique)



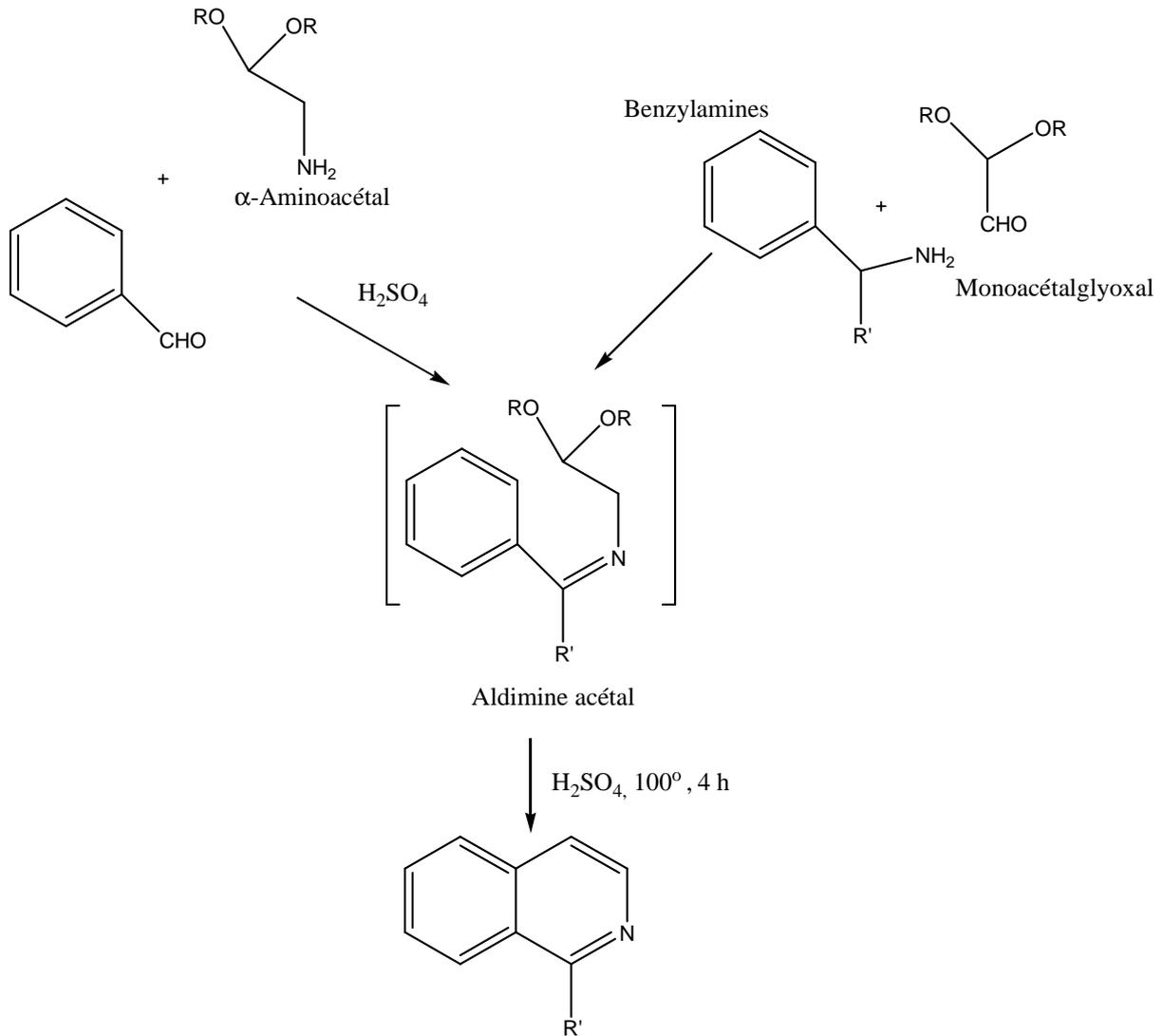
❖ Réaction de Kaufman



## ISOQUINOLEINE

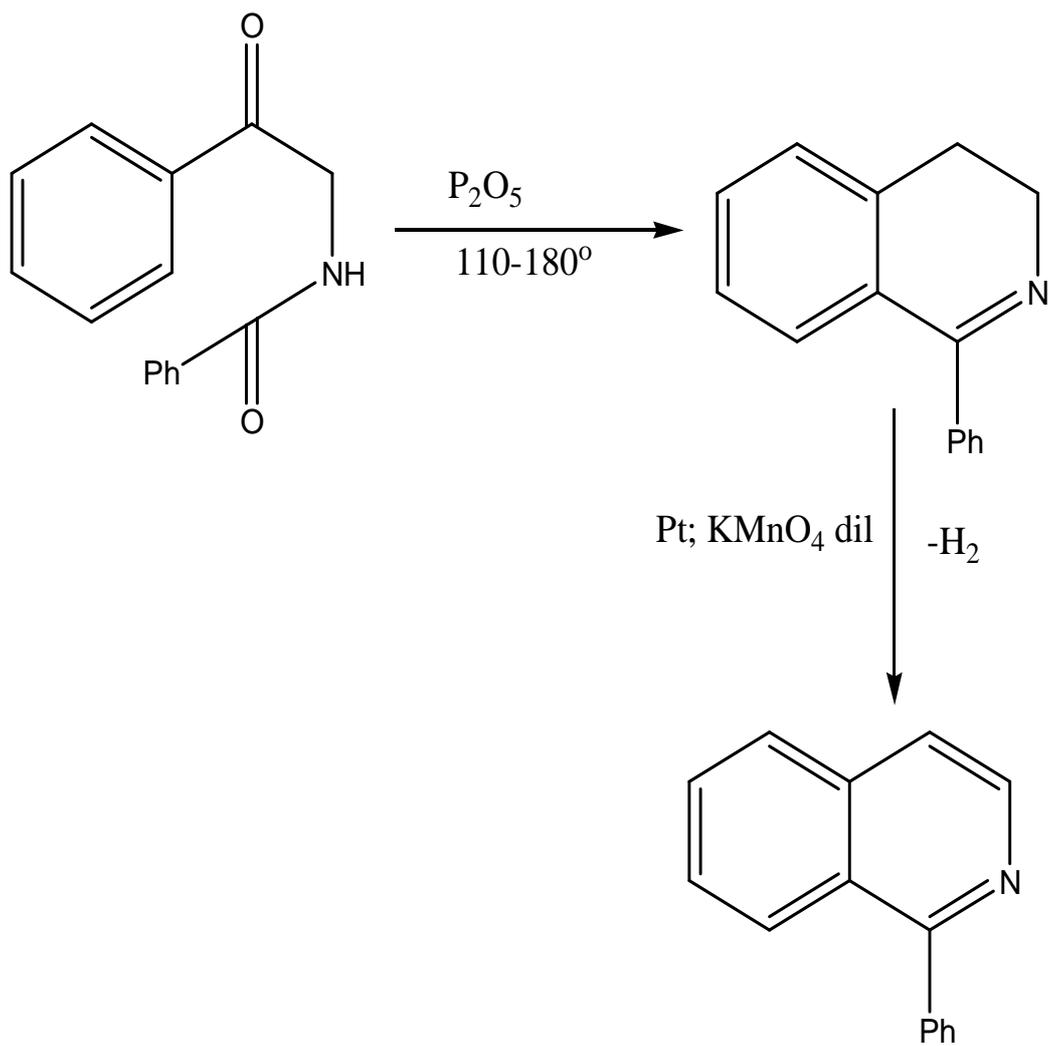
### Méthode de synthèse

- ✓ Synthèse de Pomeranz-Fritsch (1893)



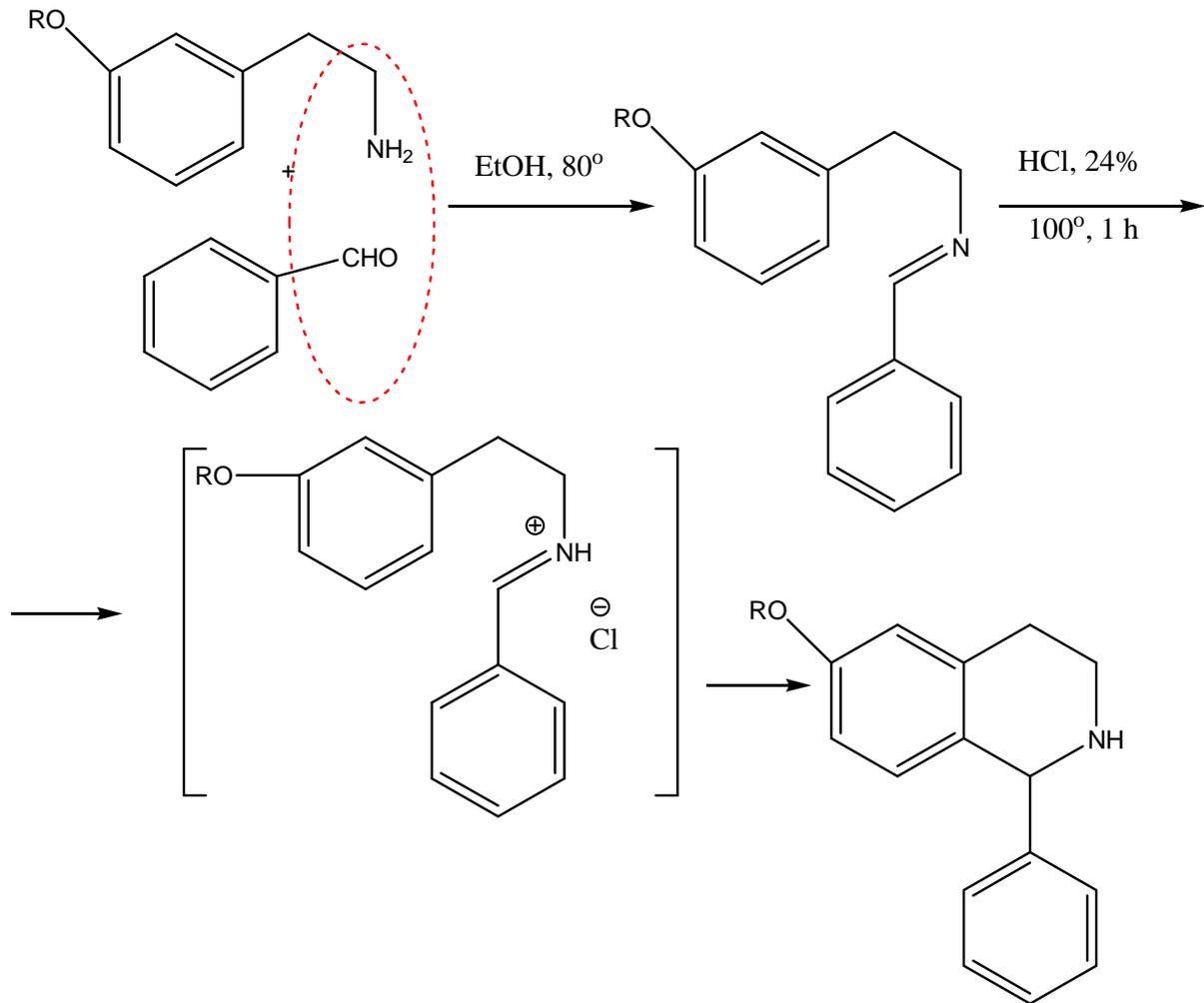
✓ Synthèse de Bischler-Napieralski (1893)

C'est une cyclodeshydratation de N-acyl- $\beta$ -phénylamine en 3,4-dihydroisoquinoléine suivie de son aromatisation.



✓ Synthèse de Pictet-Spengler (1911)

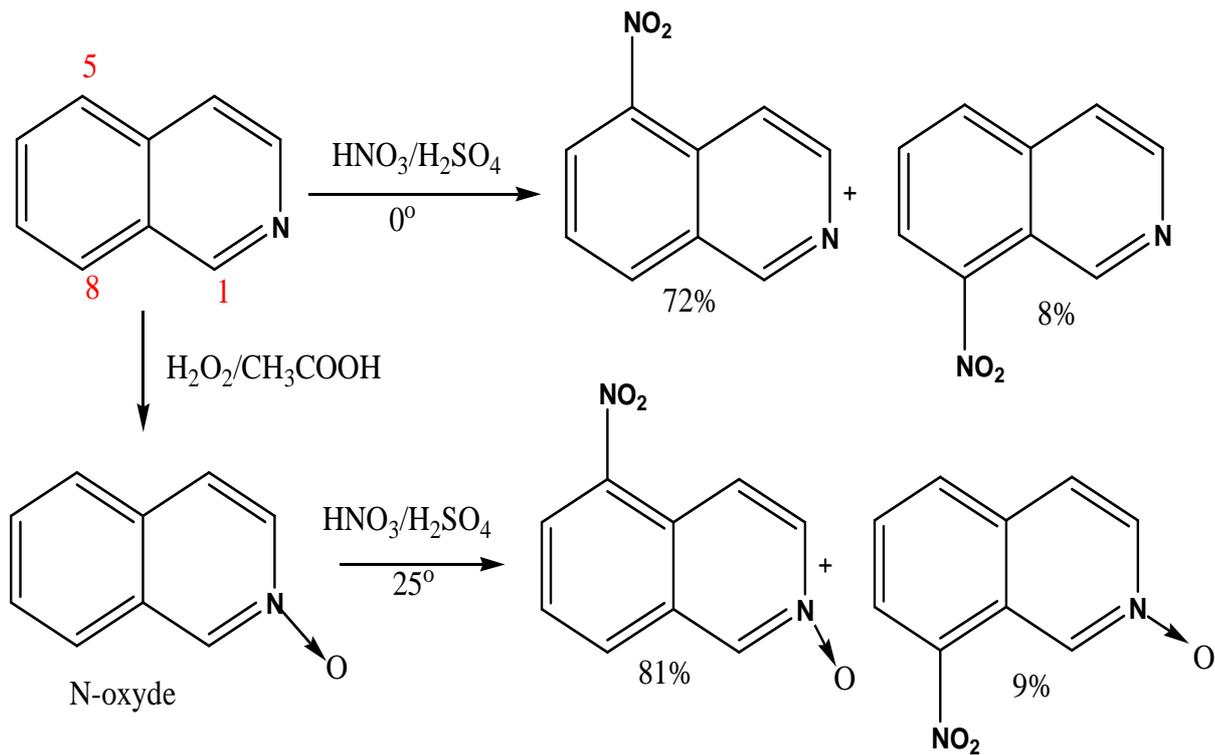
Ils proposent la synthèse des 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines par cyclisation des bases de Schiff.



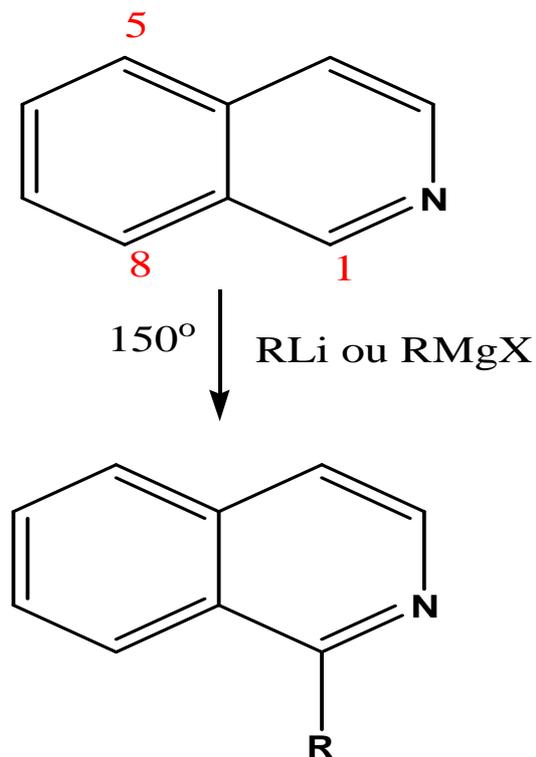
### Propriétés chimiques

Isoquinoléine plus basique ( $pK_a = 5,14$ ) que la quinoléine. La formation des sels et la réduction des ces hétérocycles sont semblables.

- ✓ La  $S_E$  est aisée et orientée en positions 5 et 8.



✓ La  $S_N$  est orientée exclusivement en position 1

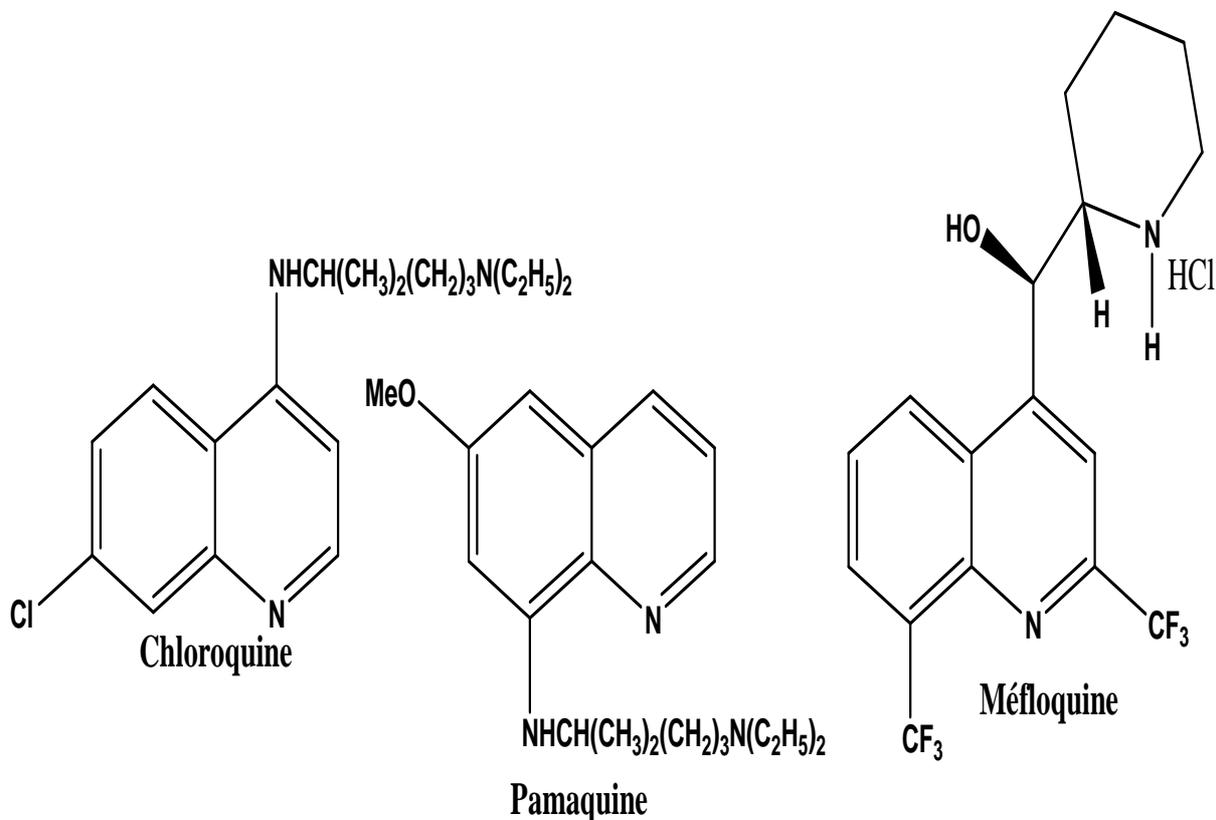


Noyaux quinoléinique et isoquinoléinique comme hétérocycles bio-  
importants

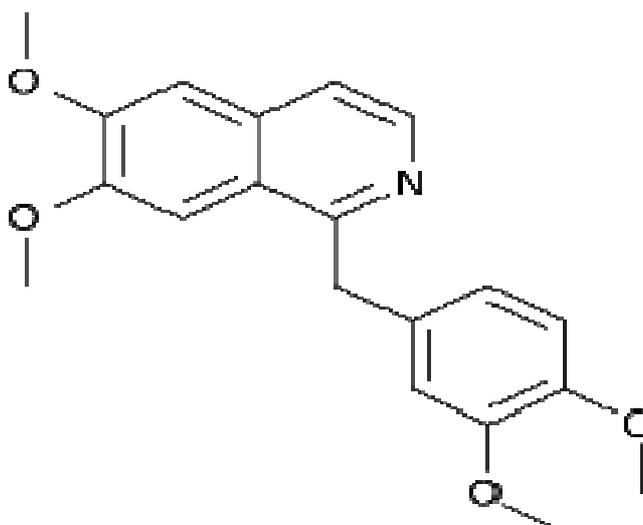
Ces noyaux sont répandus dans les goudrons de houille, lesquels se retrouvent avec leurs formes hydrogénées dans une foultitude de structures d'alcaloïdes. La quinine est un alcaloïde extrait de l'écorce de la racine séchée de *Cinchona officinalis*, laquelle renferme au moins 30 alcaloïdes dont les plus importants sont ci-après indiqués.

### Quelques antimalariques de synthèse

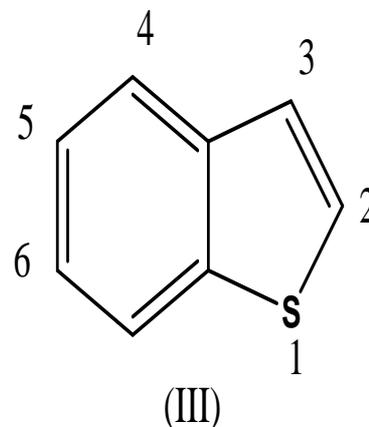
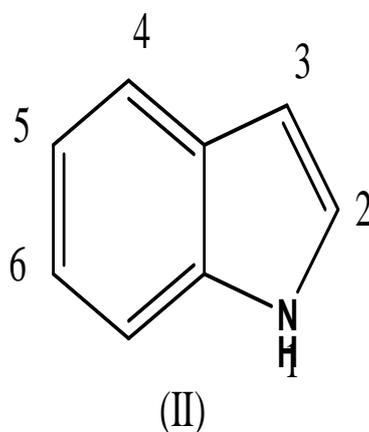
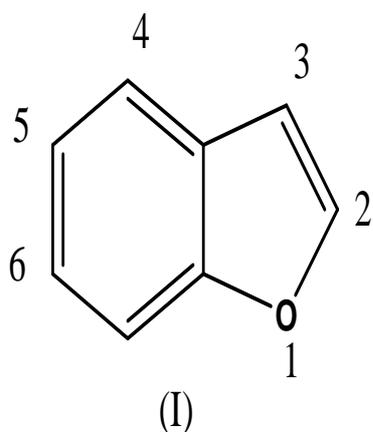
---



La **papavérine** fut découverte en 1848 par l'étudiant Georg Merk. Ses Maîtres étaient les éminents chimistes allemands Liebig et Hofmann. La papavérine est un alcaloïde extrait du latex du pavot (*Papaver somniferum*). Elle est utilisée en pharmacognosie comme spasmolytique et comme musculotrope. Son action résulterait principalement d'une activité inhibitrice de la phosphodiesterase.

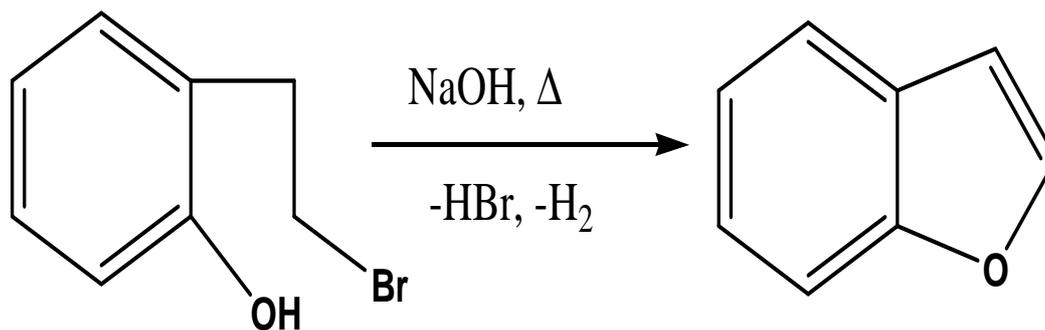


## DERIVÉS BENZOCONDENSES DU FURANE, PÝRROLE ET DU THIOPHENE

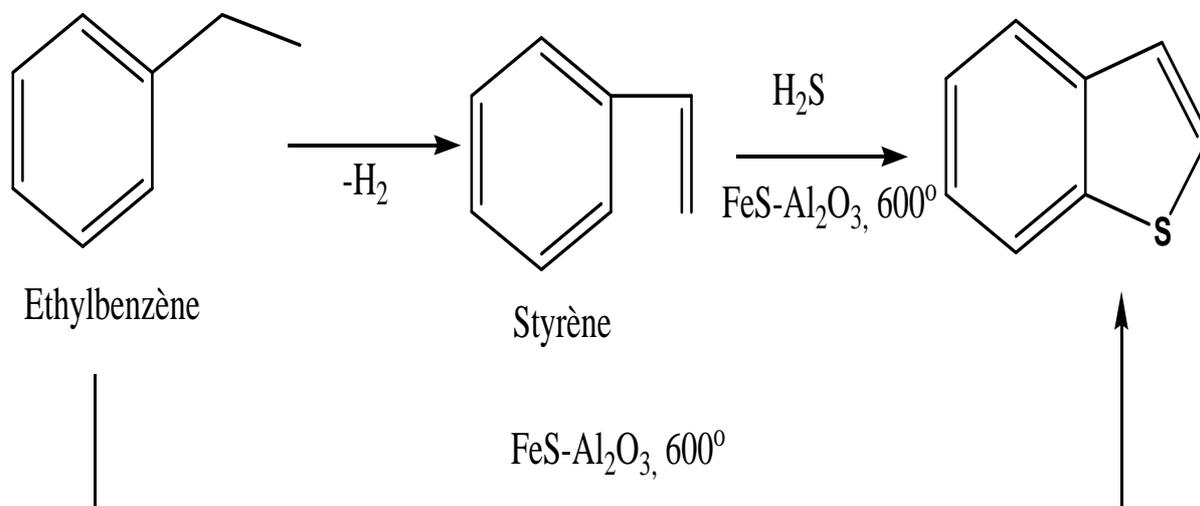


2,3-Benzofurane ou Coumarone (I), benzopyrrole ou indole (II) et benzothiophène ou Thionaphtène (III) ont une importante valeur pratique. Leur synthèse est réalisée à partir de dérivés du benzène par cyclisation de l'hétérocycle à 5 membres.

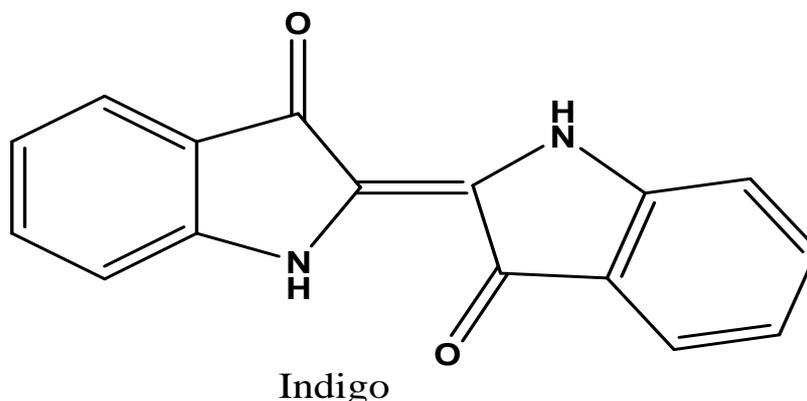
**Coumarone** est obtenue à partir de o-(β-halogénoalkyl)phénols par autocondensation en présence d'alcali à chaud.



**Thionaphtène** est obtenu industriellement par passage sur catalyseur du styrène ou bien de l'éthylbenzène et du sulfure d'hydrogène.



An nombre des dérivés benzocondensés, le plus important est l'**Indole**. L'**indole** est un composé organique aromatique hétérocyclique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indoles soudés.



Il peut être décrit schématiquement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés. L'indole est un composé solide dans

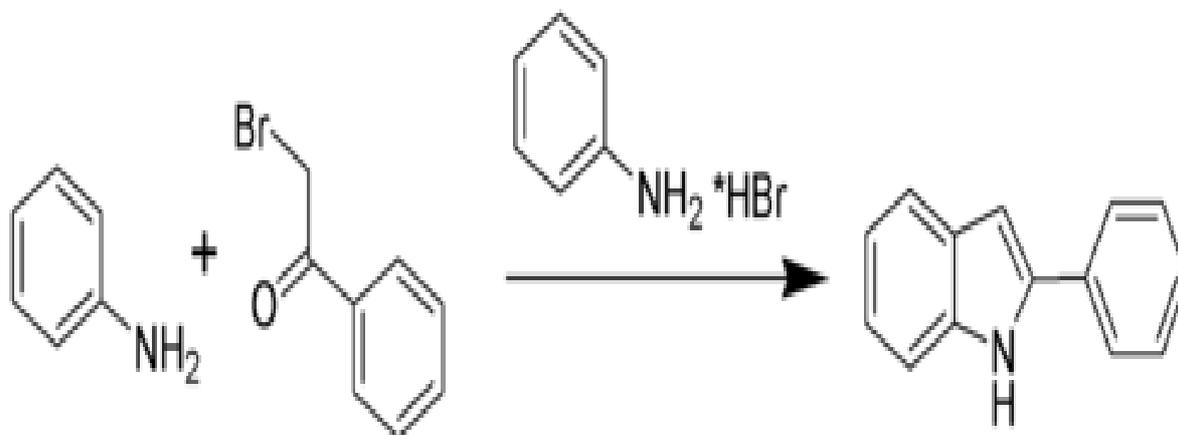
les CNPT, et possède une odeur intense de matière fécale. En revanche, à faibles concentrations, il possède une odeur fleurie et est un constituant d'un grand nombre de parfums.

L'indole est naturellement présent dans le goudron de houille. La structure indole est présente dans de nombreux composés organiques.

### Quelques méthodes de préparations de l'indole

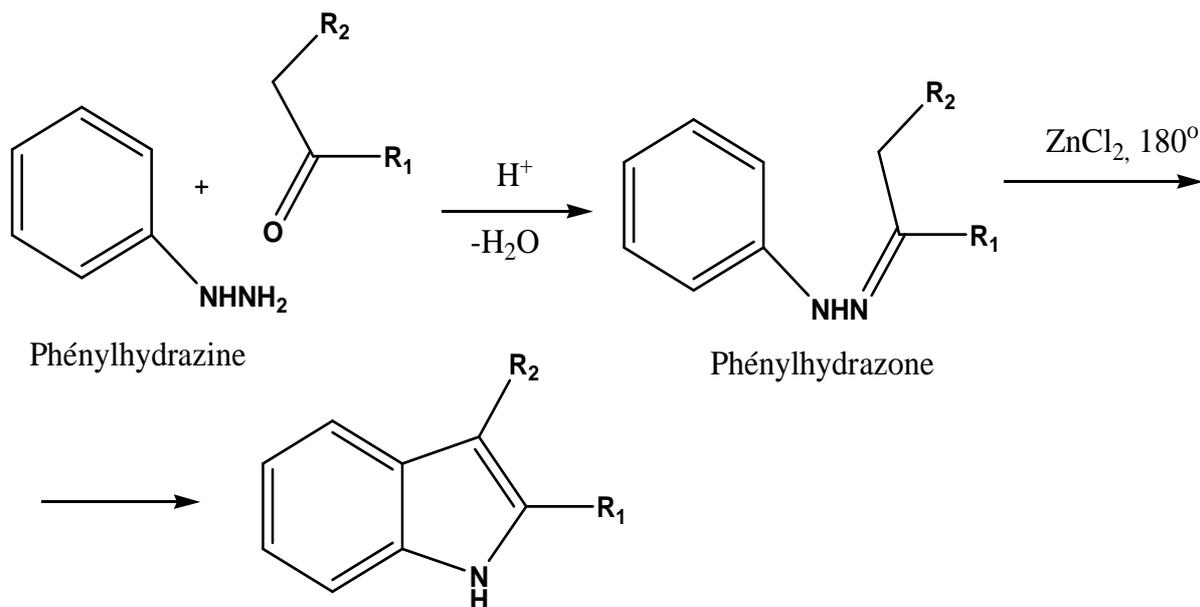
#### ❖ Synthèse de Bischler-Möhlau (1880)

C'est l'une des toutes premières techniques de synthèse de l'indole. Au cours de la réaction, l' $\alpha$ -bromoacétophénone réagit avec un excès d'aniline en milieu acide pour former un 2-arylindole.

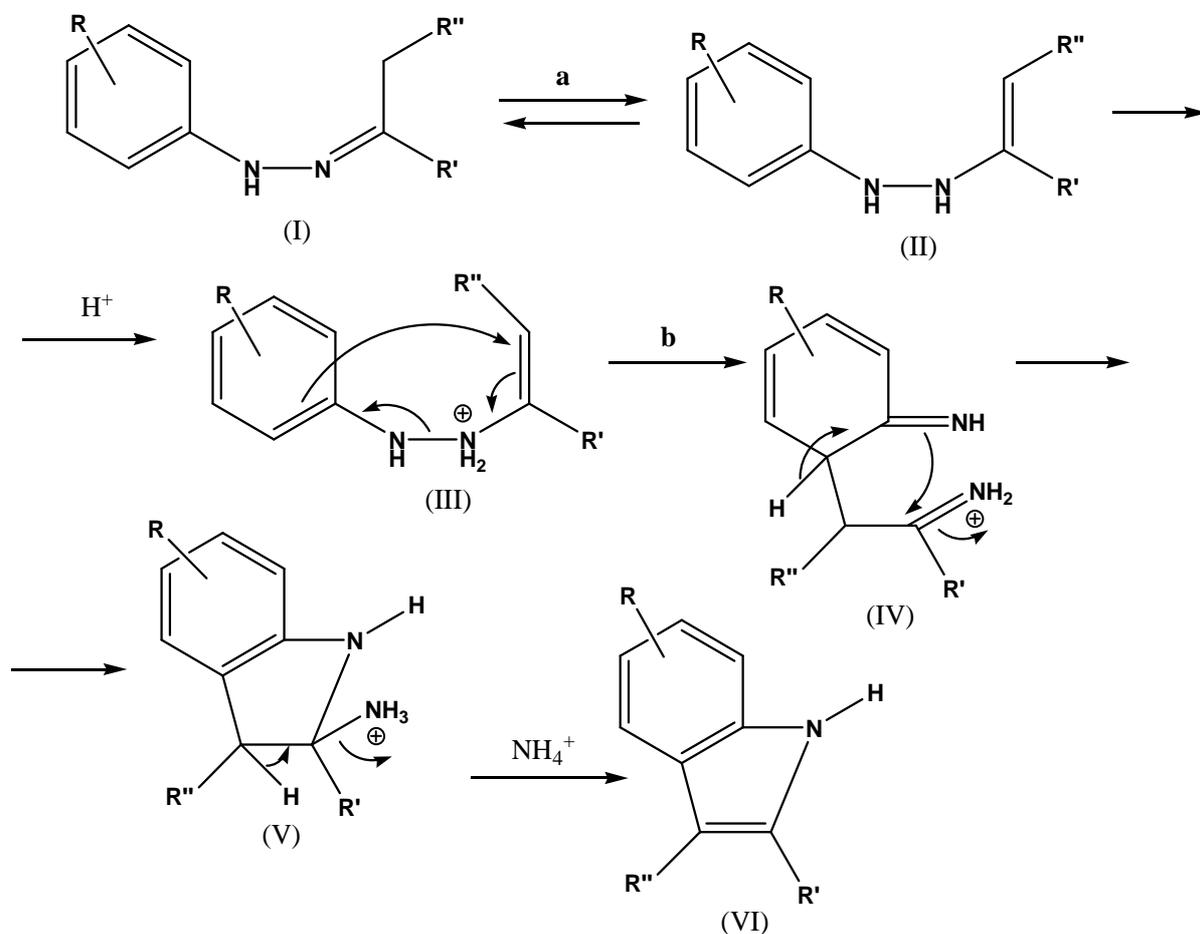


#### ❖ Synthèse de Fischer (1886)

La synthèse indolique de Fisher consiste à additionner la phénylhydrazine sur une cétone ou aldéhyde en milieu acide.

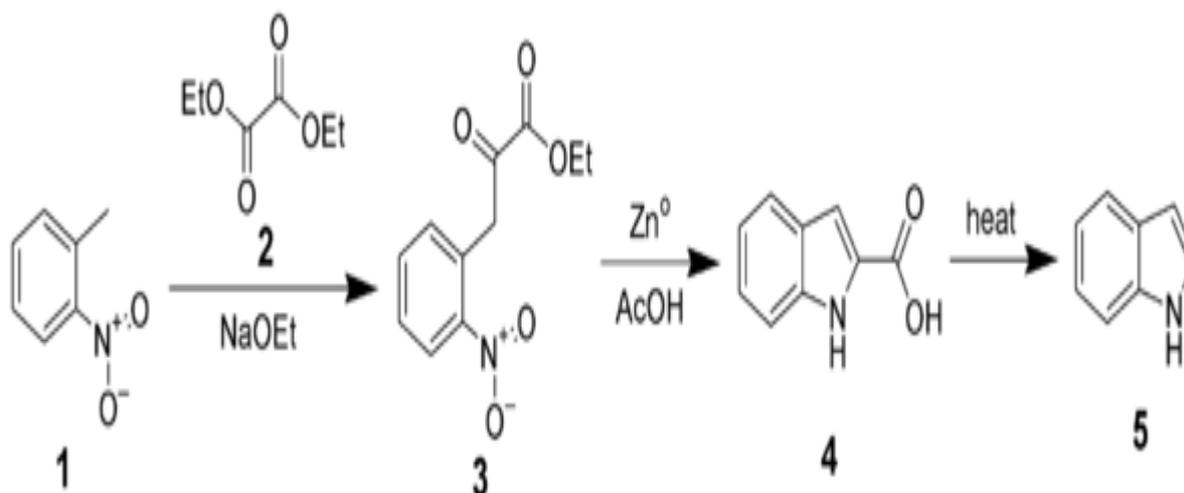


Les frères Robinson proposèrent un schéma partiel de la chimie de cette réaction. De nos jours, ce sont les travaux de Grandberg et de Souvorov et coll., qui mettent en évidence le mécanisme de cette réaction.



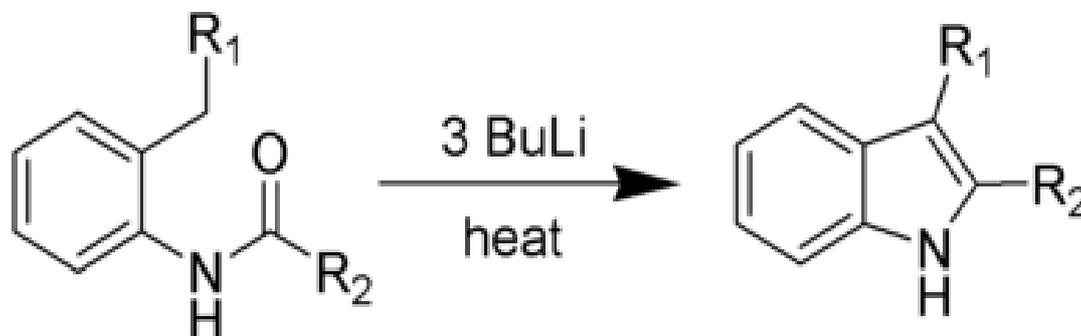
### ❖ Synthèse de Reissert (1897)

La synthèse de Reissert est l'une des premières à permettre la synthèse d'indole non substitué en 3 étapes à partir d'o-nitrotoluène (**1**).



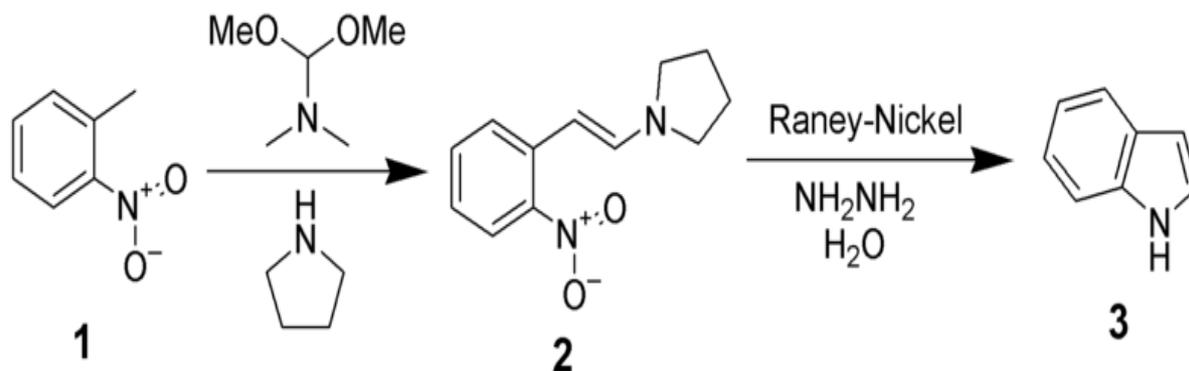
### ❖ Synthèse de Madelung (1912)

C'est une réaction qui accède à l'indole substitué ou non par cyclisation intramoléculaire d'un N-phénylamide en présence de base forte à chaud.



### ❖ Synthèse de Leimgruber-Batcho (1976)

La méthode de synthèse de l'indole de Leimgruber-Batcho, découverte et brevetée en 1976, permet de préparer de l'indole et dérivés substitués avec un bon rendement. Elle est tout particulièrement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des médicaments dont la structure contient des dérivés indolés. C'est une variante importante de la synthèse de Reissert.



Cette synthèse s'effectue en deux étapes, à partir de l'*orthonitrotoluène* (**1**). La première étape est la transformation de celui-ci en énamine, en utilisant le diméthylacétal diméthylformamide et la pyrrolidine.

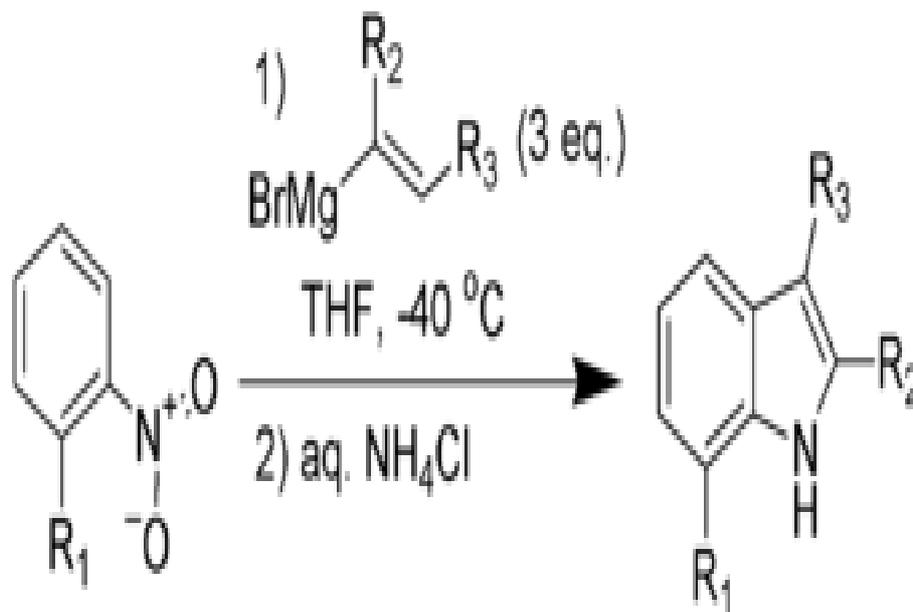
La pyrrolidine réagit avec le diméthylacétal diméthylformamide en éliminant de la diméthylamine (DMA, gaz), ce qui permet de la rendre plus réactive. Le groupement méthyle du nitrotoluène peut être déprotoné, et le carbanion qui en résulte peut attaquer la pyrrolidine activée, ce qui conduit à l'énamine (**2**) avec une élimination simultanée de méthanol. Cette réaction peut également être mise en œuvre sans pyrrolidine en utilisant de la N,N-diméthylamine, mais la réaction peut alors être nettement plus lente dans certains cas.

La seconde étape est une réaction d'hydrogénation/réduction qui permet la cyclisation. Le groupement -NO<sub>2</sub> est réduit en groupement amine -NH<sub>2</sub> par hydrogénation, utilisant comme source en hydrogène l'hydrazine (hydrogénation par transfert), décomposée spontanément en présence de nickel, et catalysée par le nickel de Raney. Cette réaction est suivie par une élimination de la pyrrolidine conduisant à l'indole.

L'étape d'hydrogénation réductive utilise du nickel de Raney et de l'hydrazine, mais on peut utiliser d'autres sources en hydrogène et d'autres catalyseurs, comme du Pd/C et du dihydrogène, du chlorure d'étain(II), du dithionite de sodium, ou du fer dans l'acide acétique.

### ❖ Synthèse de Bartoli

La synthèse de Bartoli est une méthode de synthèse d'indole substitué, à partir d'un nitrobenzène ortho-substitué et d'un organomagnésien vinylique.

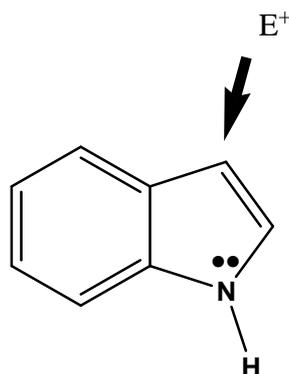


Cette réaction ne fonctionne qu'avec un nitrobenzène o-substitué.

### Réactivité

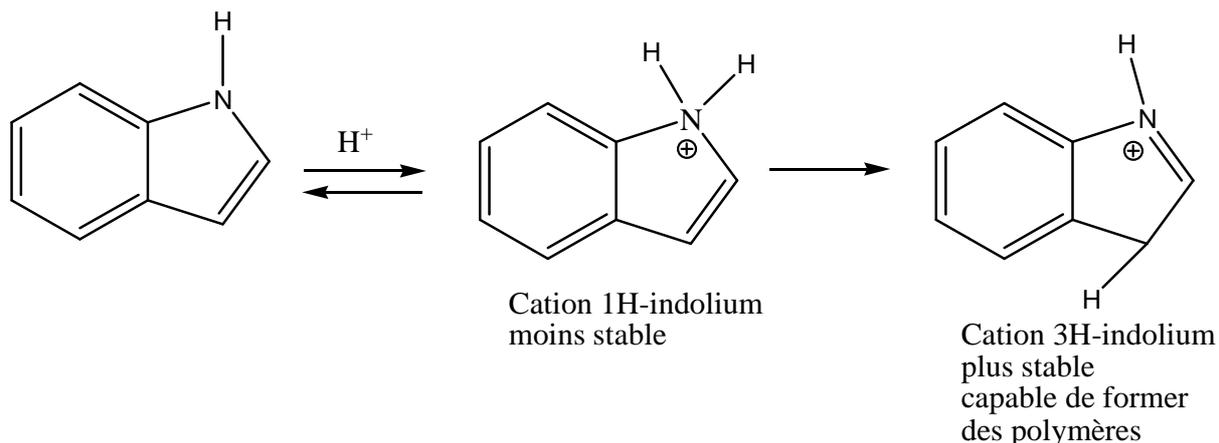
L'indole, coumarone et le thionaphtène sont aromatiques.

- ✚ L'indole se comporte dans ses réactions comme le pyrrole. C-3 est le site réactionnel le plus actif car la densité électronique y est plus élevée. Vis-à-vis des réactifs électrophiles, l'indole est moins réactif que le pyrrole.



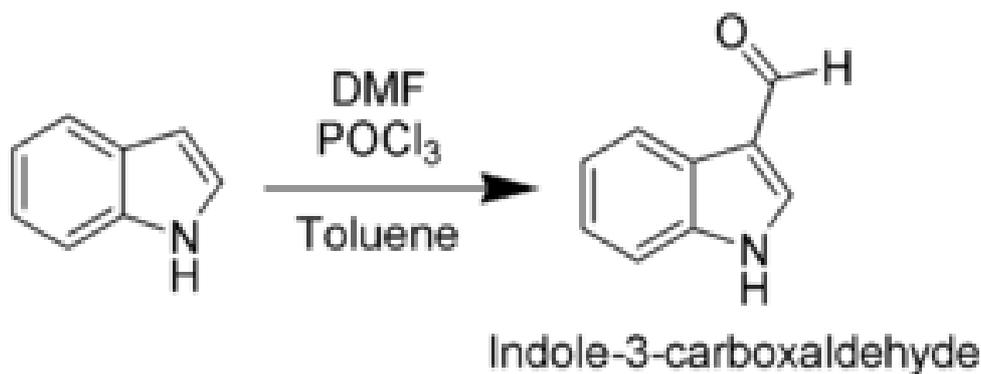
### Basicité

L'indole est nettement moins basique que les amines ou que l'aniline son doublet électronique libre est engagé dans l'aromaticité du système. Sa forme basique est plus stable que sa forme protonée acide pour laquelle l'aromaticité est perdue. Sa forme protonée a un  $\text{pK}_a = -3,6$ . Il faut donc utiliser un acide fort pour sa protonation.



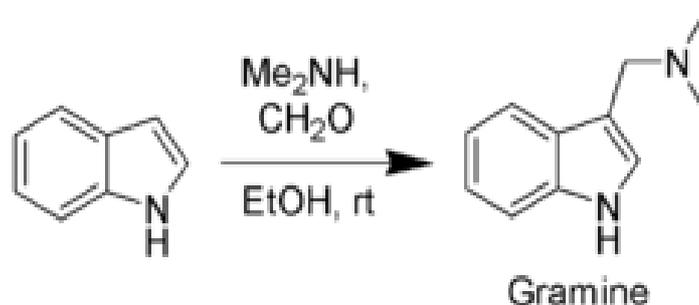
### $S_EAr$

L'indole peut subir une substitution électrophile aromatique. La position la plus réactive vis-à-vis de la  $S_EAr$  est la position C-3 (qui est environ 1000 fois plus réactive que celles situées sur le cycle benzénique). C'est l'exemple de la formylation de Vilsmeier-Haack opérée à la température ambiante.



Les positions situées sur le cycle pyrrole étant plus réactives, les substitutions électrophiles aromatiques du cycle benzénique ne peuvent avoir lieu que lorsque les positions N-1, C-2 et C-3 sont substituées.

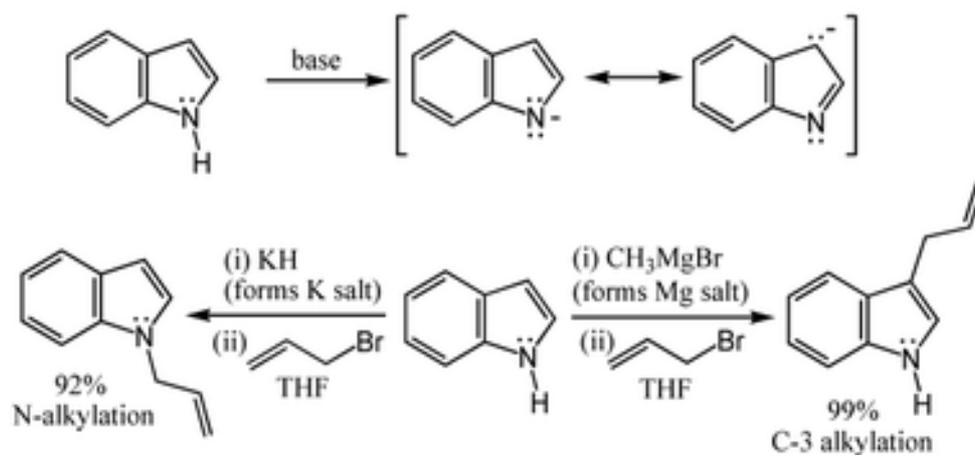
L'indole soumis aux conditions opératoires de la réaction de Mannich donne naissance à un intermédiaire important de synthèse.



### Acidité

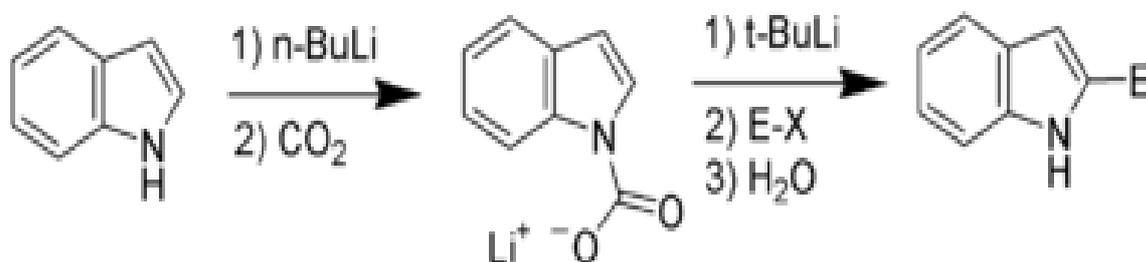
L'indole est un acide faible. Son  $pK_a = 21$  (constante d'acidité) dans le DMSO. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'usage de base très forte

(NaNH<sub>2</sub>, BuLi) dans un milieu totalement anhydre. Les sels résultant de la déprotonation peuvent réagir de deux manières. Les sels très ioniques comme les sels de sodium ou de potassium réagissent préférentiellement par une attaque électrophile sur l'atome d'azote (voie de gauche sur le schéma). En revanche, les organomagnésiens, organolithiens et les complexes à base de zinc orientent préférentiellement la réaction en C-3 (voie de droite sur le schéma). De même, le solvant utilisé influe sur la réaction : les solvants polaires et aprotiques (DMF, DMSO) favorisent une réaction par l'atome d'azote, tandis que les solvants apolaires (toluène) favorisent une réaction par le carbone C-3.



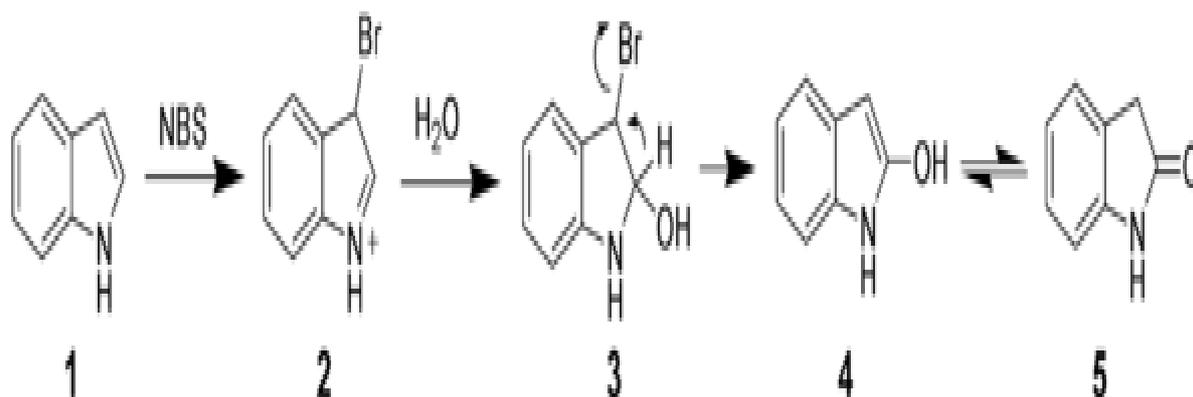
### Acidité du C-2

L'atome d'hydrogène le plus acide après celui lié à l'atome d'azote est celui lié au C-2 si l'atome d'azote est d'abord protégé, il est donc possible de le déprotoner en utilisant du butyllithium ou du diisopropylamide lithium (LDA). Le carbanion résultant est un nucléophile très puissant qui peut réagir avec des composés électrophiles.



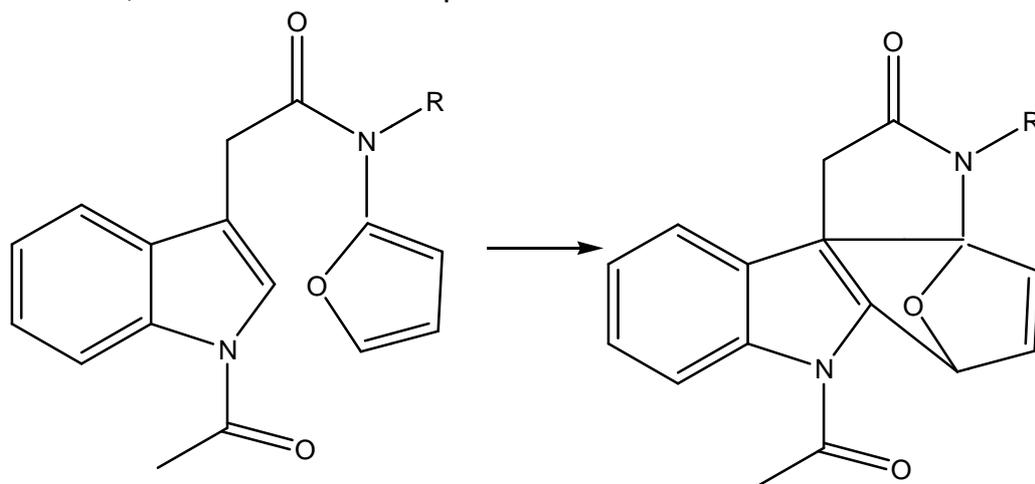
### Oxydation

L'indole est un composé riche en électrons (10 électrons délocalisés sur les cycles) qui peut être facilement oxydé. Par exemple, le N-Bromosuccinimide permet d'oxyder l'indole (**1**) de manière sélective pour former l'oxindole (**4** en équilibre avec **5**).

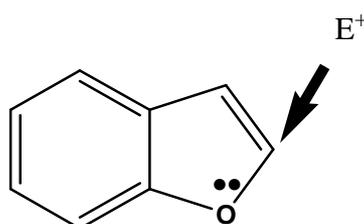


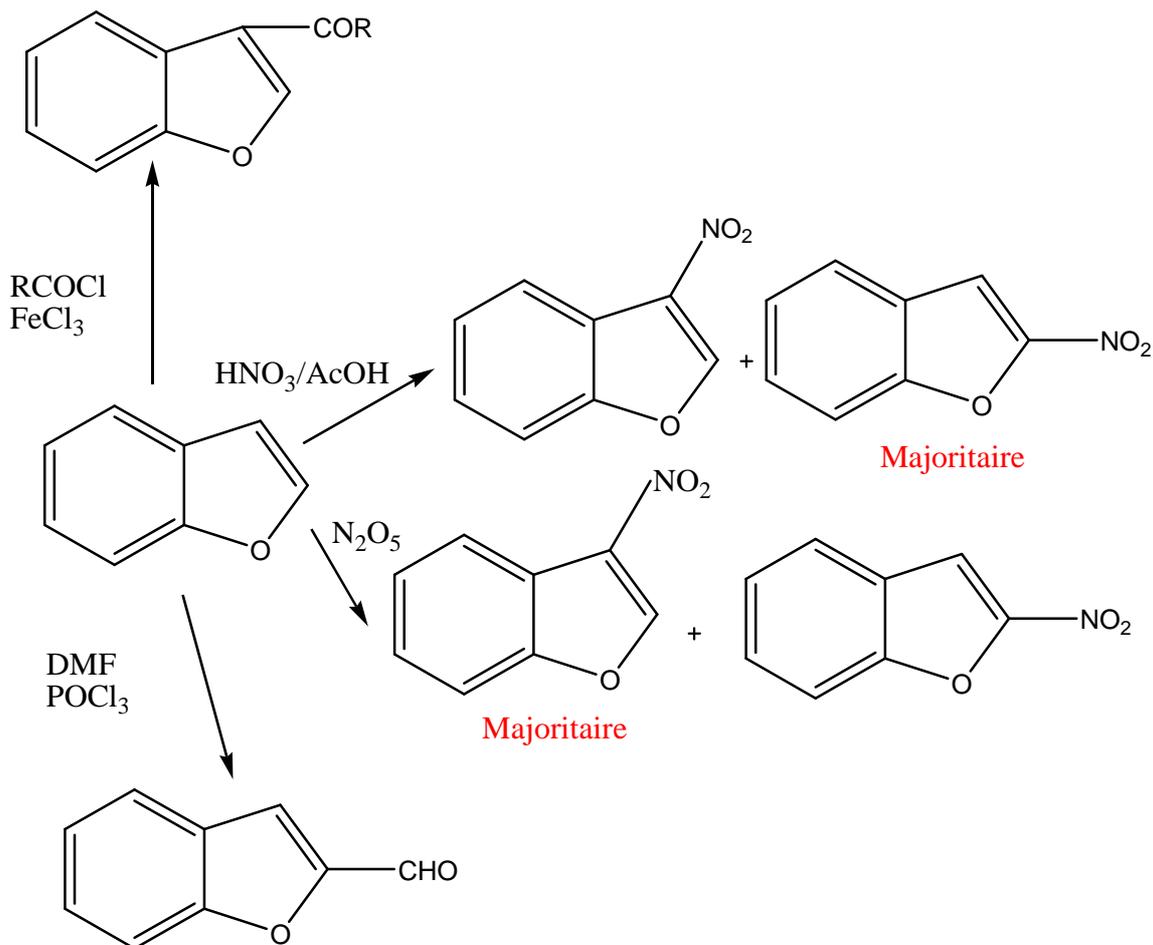
### Cycloadditions

Les liaisons  $\pi$  portées par les atomes de carbone en positions C-2 et C-3 peuvent réagir dans des réactions de type cycloaddition (Réaction de Diels-Alder). Les réactions intermoléculaires ne sont pas favorables. En revanche, les réactions intramoléculaires (utilisant des dérivés substitués de l'indole) permettent d'obtenir de bons rendements. Dans l'exemple présenté ci-dessous, l'indole est le diénophile et le 2-aminofurane est le diène.

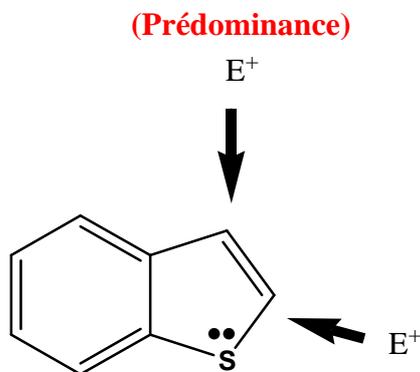


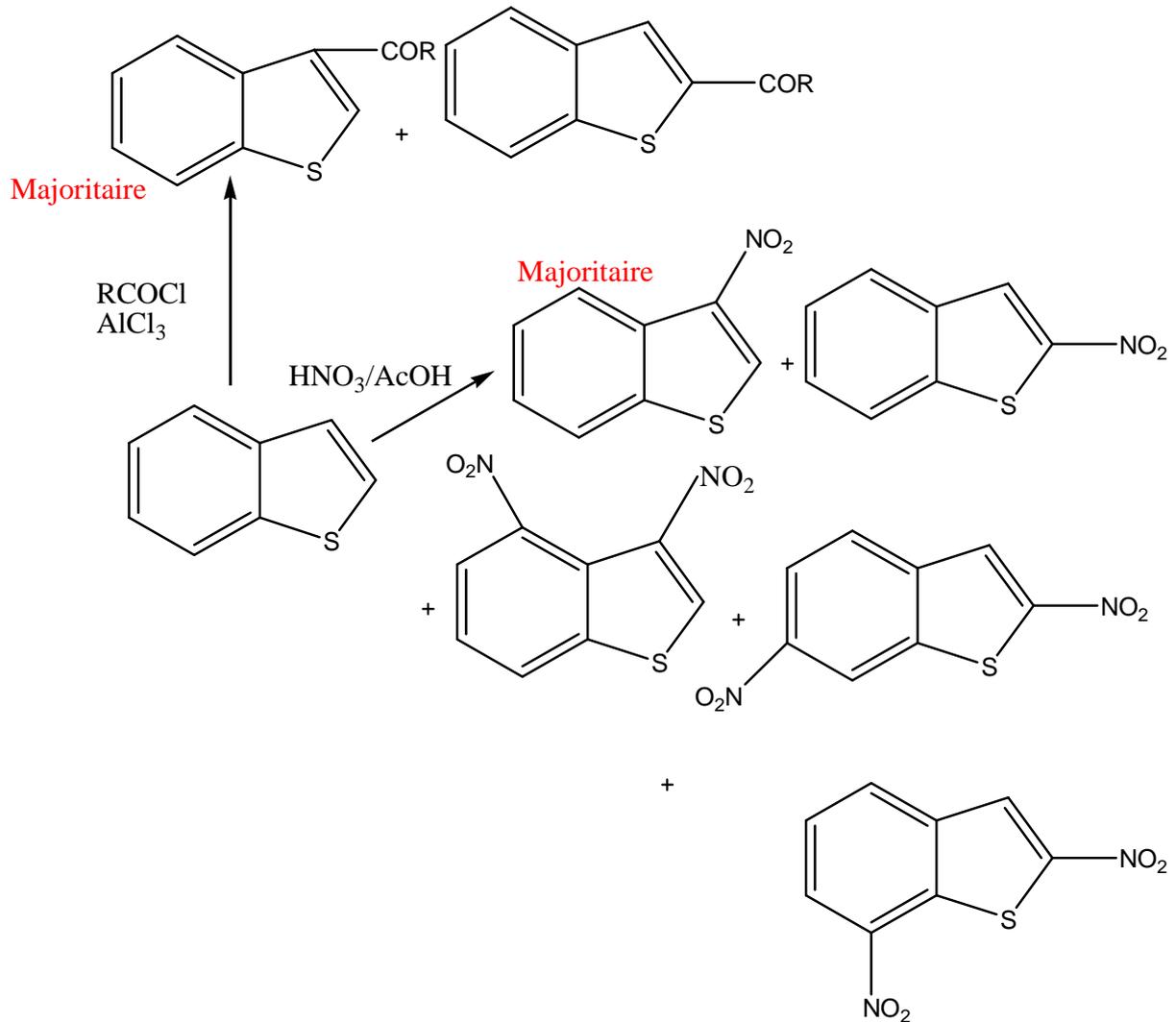
- Le benzofurane se comporte comme un éther vinyloxy accroché au noyau benzénique. C-2 est le site d'attaque des  $E^+$ . Toutefois, C-3 peut être acylé par des chlorures d'acides en présence de chlorure ferrique ou d'étain. Par ailleurs, C2=C3 est sujette aux réactions d'Addition-Elimination.





✚ Le thionaphtène est particulier au regard de la rareté de la régiosélectivité vis-à-vis des  $\text{E}^+$ . Ce qui est expliqué par le mélange de dérivés substitués en C2 et C3 (majoritaire). Les  $\text{S}_\text{E}$  sont moins aisées qu'avec le thiophène. Les réactions de Friedel-Crafts (alkylation, acylation) sont applicables au benzothiophène.

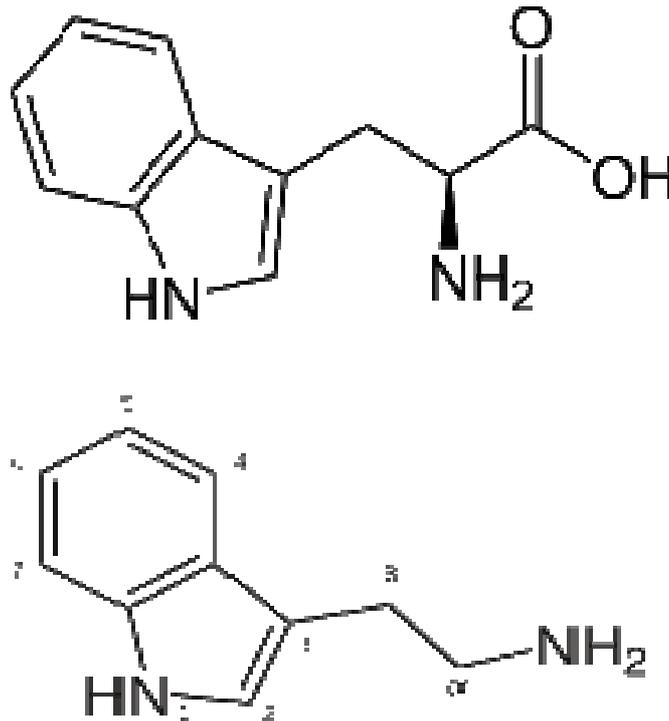




### Noyaux indolique, benzofuranique et benzothiophénique bio-importants

#### ➤ *Noyau indolique*

Le **tryptophane** est un acide aminé, qui dans sa configuration L (L-tryptophane, ne pas confondre avec lévogyre) est l'un des 22 acides aminés, constituants des protéines. Dans le code génétique, il est codé par le codon UGG. Il s'agit d'un acide aminé essentiel pour l'homme, c'est-à-dire qu'il doit être apporté par l'alimentation. Dans les plantes, il est à la base de la biosynthèse de la tryptamine et de l'acide indole-3-acétique (Auxine), une hormone de croissance de plantes (ou bien régulateur de taille).

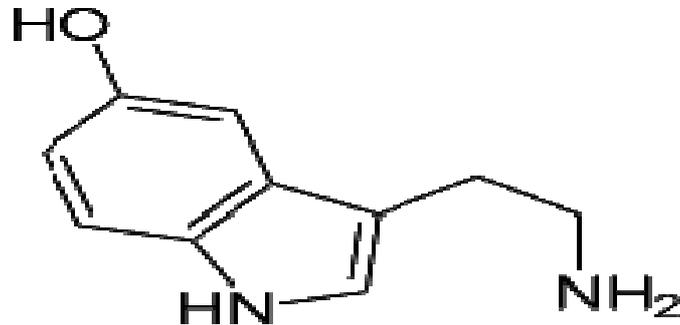


### Tryptamine

La **sérotonine**, encore appelée **5-hydroxytryptamine (5-HT)**, est une monoamine, servant de neurotransmetteur dans le système nerveux central. Elle est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (ou autacoïde). Sa part dans le cerveau où elle joue le rôle de neurotransmetteur ne représente que 1 % du total du corps, mais elle y joue un rôle essentiel pour l'entretien de l'homéostasie (**capacité que peut avoir un système quelconque (ouvert ou fermé) à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures**) du cerveau.

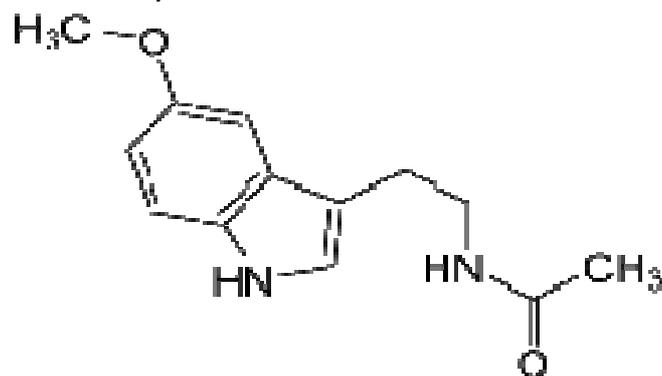
Tout comme l'adrénaline, la noradrénaline et l'histamine, elle joue donc un double rôle d'hormone et de neuromédiateur du système nerveux central. Elle est impliquée dans la régulation du cycle circadien (**Un rythme circadien est un rythme biologique d'une durée de 24 heures environ. Le rythme veille-sommeil est celui qui marque le plus nos vies quotidiennes. Il est présent chez la plupart voire la totalité des animaux, incluant les invertébrés. Le rythme circadien le plus visible chez les plantes concerne la position des feuilles et des pétales, qui se redressent ou s'ouvrent plus ou moins selon l'heure de la journée.**), dans le noyau suprachiasmatique (SCN), siège de l'horloge circadienne et « dans divers désordres psychiatriques tels que stress, anxiété, phobies, dépression. Il est ainsi la cible de certains outils thérapeutiques utilisés pour soigner ces pathologies mais il est aussi celle de produits toxiques qui en modifient l'activité (par exemple l'ecstasy = **ecstasy (extasy)**)

ou **MDMA** (pour **3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine**) est une amphétamine. C'est un stimulant du système nerveux central qui possède des caractéristiques psychotropes. Il est classé comme stupéfiant).

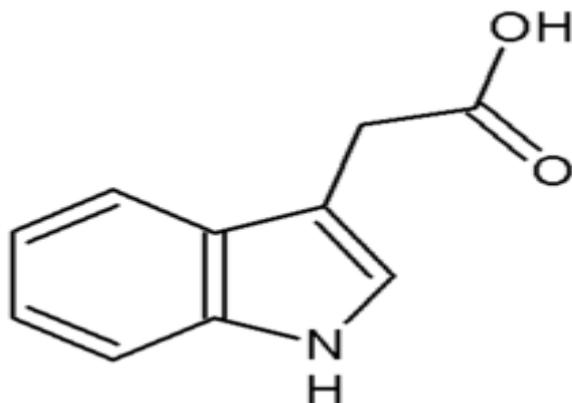


La **mélatonine**, souvent dénommée **hormone du sommeil**, est surtout connue comme étant l'hormone *centrale* de régulation des rythmes chronobiologiques, et d'un certain point de vue, de pratiquement l'ensemble des sécrétions hormonales, chez l'homme, chez tous les mammifères et semble-t-il chez la plupart des espèces animales complexe. Cette neurohormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive elle-même du tryptophane, un acide aminé essentiel. Elle est sécrétée par la glande pinéale (dans le cerveau) en réponse à l'absence de lumière.

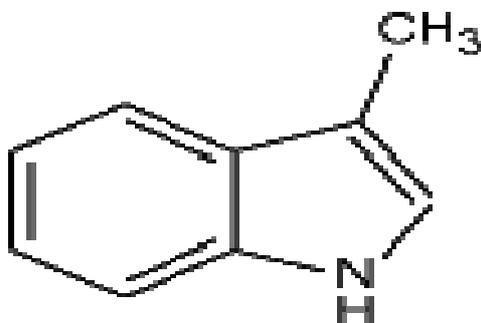
La mélatonine semble avoir de multiples fonctions, autres qu'hormonales chez l'homme et les mammifères, en particulier comme antioxydant. Elle semble aussi jouer un rôle dans le système immunitaire.



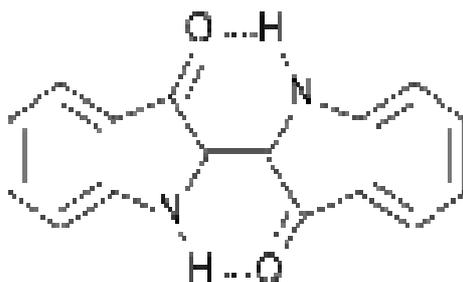
L'**auxine** est, en physiologie végétale, une phytohormone de croissance végétale qui est indispensable au développement des plantes. Le terme d'auxine a été étendu à un ensemble de substances naturelles aux propriétés analogues ainsi qu'à des hormones de synthèse.



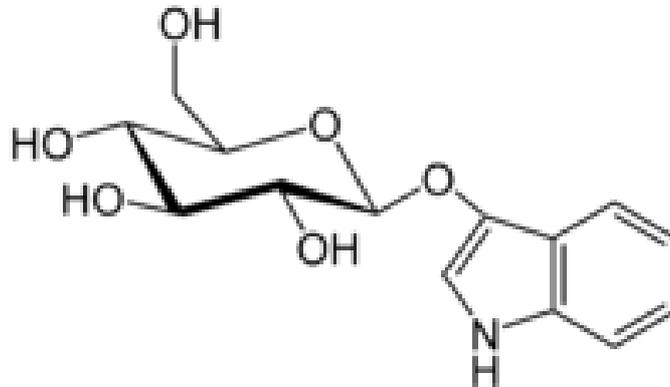
Le **scatol** - également orthographié scatole ou 3-méthylindole est un composé organique légèrement toxique se présentant sous la forme d'un cristal blanc et appartenant de la famille des indoles. Il est naturellement présent dans les excréments (c'est un métabolite du tryptophane dans le tube digestif des mammifères) ainsi que dans le goudron de houille et a une forte odeur fécale. A faible concentration, il a une odeur florale que l'on retrouve dans plusieurs plantes et huiles essentielles, parmi lesquelles la fleur d'oranger, le jasmin, et le jujubier. Il est utilisé comme fragrance et fixateur dans de nombreux parfums ainsi que comme composé aromatique. Son nom est dérivé de la racine grecque skatos (σκατός), signifiant "fumier".



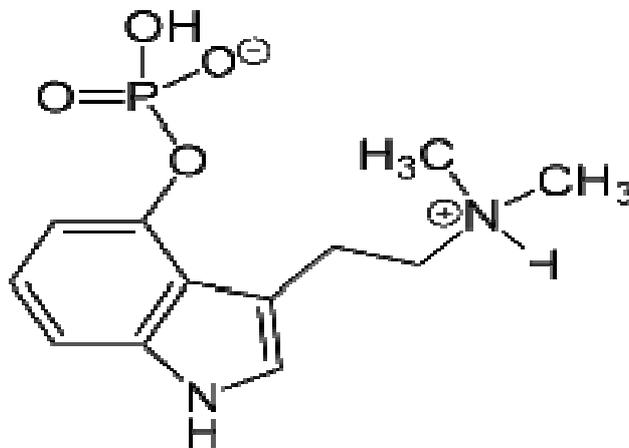
L'**indigo** est le colorant bleu provenant de l'indigotier, du pastel, de la persicaire et du strobilanthes et servant principalement à la teinture des tissus (les jeans, à leur origine). La molécule colorante est l'**indigotine**.



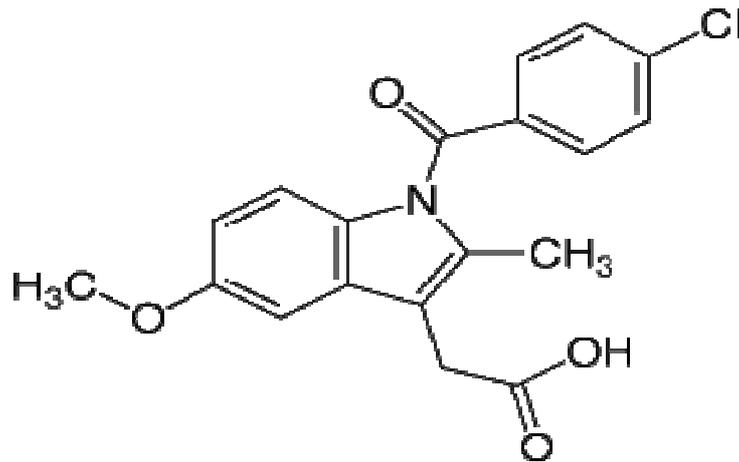
L'indican est un composé organique incolore naturellement présent dans les plantes de la famille des Indigofera (en particulier l'indigotier). C'est un précurseur de l'indigotine, la principale molécule de la teinture indigo.



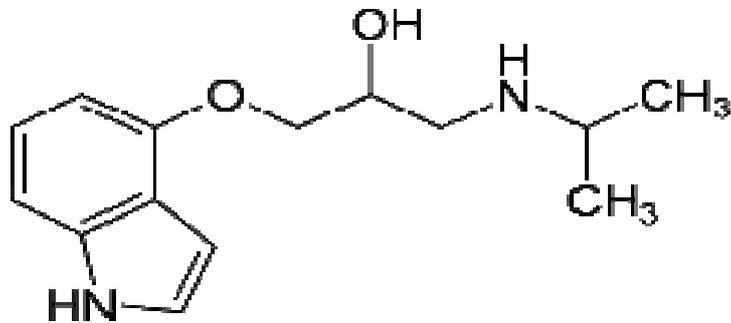
La **psilocybine** est un ester d'acide phosphorique, le 4-hydroxydiméthyltryptamine et un alcaloïde de type indole avec un radical d'acide phosphorique qui est le principe actif de certains champignons hallucinogènes. Elle a été isolée chez les psilocybes, les conocybes, les panaeolus et les stropharias.



L'**indométacine** (anciennement orthographiée **indométhacine**) est un anti-inflammatoire non stéroïdien fréquemment utilisé pour réduire la fièvre, la douleur, la raideur et l'inflammation. Elle agit par inhibition de la production de prostaglandines (des molécules qui provoquent ces symptômes). Elle est commercialisée sous le nom de *Indocid*® par Merck.



**Pindodol** est  $\beta$ -bloquant.



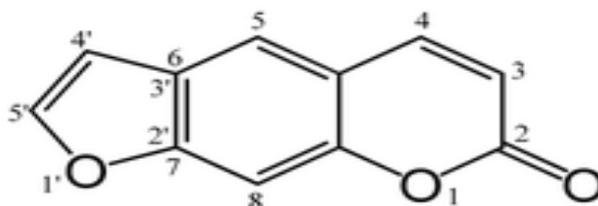
### ***Noyaux benzofuranique***

Ce noyau n'est pas à l'origine de substances biologiques essentielles, mais il est présent dans la structure de quelques antibactériens dits mineurs.

Les **furocoumarines** (ou **furanocoumarines**), aussi appelées **psoralènes**, sont des agents toxiques photosensibles. Ils sont le résultat de la fusion d'une coumarine et d'un noyau de furane.

L'une des furocoumarines est le psoralène, largement utilisé pour traiter le psoriasis, l'eczéma et le vitiligo.

Bien que sans danger mortel pour les mammifères, de nombreuses furocoumarines sont extrêmement toxiques pour les poissons, et certaines sont d'ailleurs utilisées dans les cours d'eau en Indonésie, pour la capture des poissons.



- L'acide usnique (de couleur jaune pâle) protège les lichens d'une trop grande exposition à la lumière et des invertébrés qui n'apprécient pas leur goût
- Anti-infectieux :
  - L'**acide usnique** est antibiotique vis-à-vis des Gram +, il inhibe *Bacillus diphtheriae*, *Bacillus pumillus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, mycobacteries, germes anaérobies (*Bacteroides*, *Clostridium* , certains germes résistants
  - Antiviral, antiprotozoaires
- Stimule la phosphorylation oxydative
- Antimitotique (adjuvant dans les cancers du poumon), antiprolifératif
- Utilisé comme agent de conservation dans la cosmétologie
- Anti-inflammatoire, antalgique
- Antiherbivores, anti-insectes

