

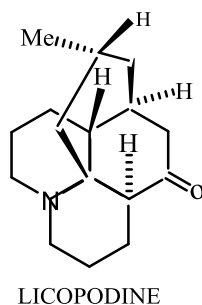
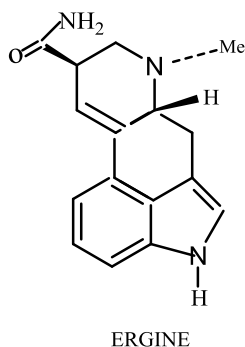
Les Alcaloïdes

I-GENERALITES :

1-Definition Générale :

Les alcaloïdes sont des composés d'origine naturelle azotés basiques à forte activités biologiques, toxiques pour la plupart, qui sont extrait en majorité de plante à fleurs (8,7% de Phanérogames, Dicotylédones) mais aussi :

- Des champignons ex : Ergine de l'ergot de seigle
- Des mousses ex : Lycopodine de Lycopodium Complanatum
- Des bactéries ex : Pyocyanine de Pseudomana Aeruginosa.
- Des Animaux supérieurs ex : Adrénaline, Castoramine.



2-Présence dans les plantes :

Les alcaloïdes sont très souvent localisés dans une partie bien définie de la plante : La racine, pour la RESERPINE du RAUWOLFIA, l'écorce pour la QUININE du CINCHONA, ou le latex pour la morphine du PAPAVER SOMNI FERUM (Pavot). Les alcaloïdes du DATURA et du NICOTIANA (Tabac) sont biosynthésés dans la racine avant d'être transférés dans les feuilles. Ils apparaissent quelques heures après le début de la germination de la graine.

La quantité d'alcaloïdes dans la plante est très variable.

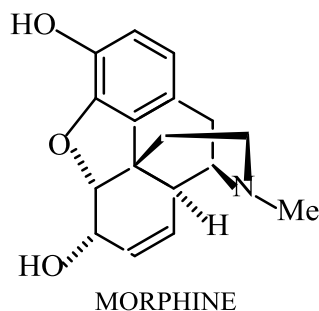
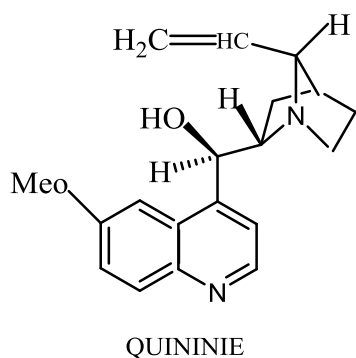


Schéma 1

3-Extraction et séparation :

Les alcaloïdes sont rarement libres dans la plante mais plutôt sous formes de Glycosides ou de sels d'acide malique, tartrique ou citrique.

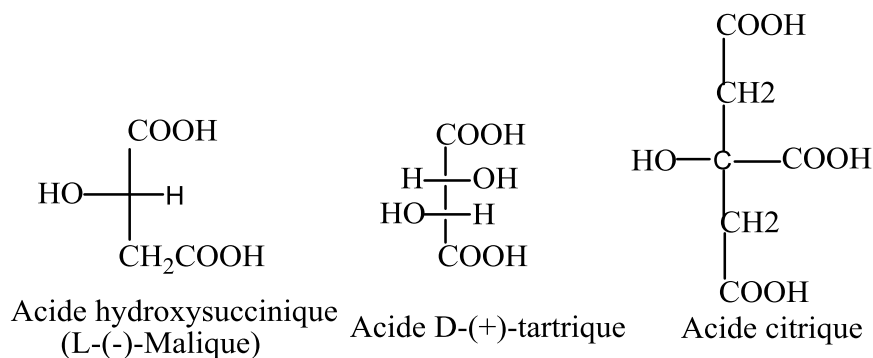
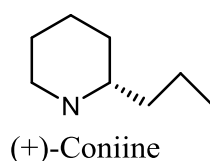
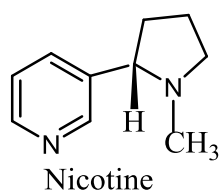


Schéma 2

Le plus souvent, l'extraction consiste à traiter par l'éthanol la poudre végétale obtenue après séchage et broyage de la plante. Après filtration de l'alcoolat, le solvant est séparé ou évaporé. Le résidu obtenu est repris par l'acide chlorhydrique dilué afin de former les chlorhydrates des alcaloïdes présents, solubles dans l'eau. Après une nouvelle filtration qui élimine les résidus insolubles, le filtrat est rendu basique par addition de carbonate de sodium, ce qui conduit aux bases alcaloïdiques libres, le plus souvent insolubles dans l'eau. Elles sont filtrées. Celles qui restent en solution sont extraites par un solvant organique adéquat, lequel est ensuite évaporé. Le mélange d'alcaloïdes ainsi obtenu est chromatographié, ce qui permet d'isoler chaque alcaloïde pur du mélange. Certains composés de faibles masses moléculaires comme la CONIINE ou la NICOTINE, solubles dans l'eau, peuvent être extraits de leurs solutions aqueuses par entraînement à la vapeur. Les mélanges racémiques sont résolus par les méthodes classiques faisant intervenir des acides chiraux.

4-Caractères chimiques généraux :

Les alcaloïdes étant en grande majorité des amines, ils sont très facilement oxydés à l'air en N-Oxydes, ce qui facilite leur dégradation, caractérisée par un rapide jaunissement pour les composés incolores, c'est pourquoi ils sont conservés le plus souvent sous forme de sels plus stables (tartrates, citrates, sulfates ou chlorhydrates). Ce sont des solides cristallisés à points de fusion définis sauf la NICOTINE et la CONIINE qui sont des liquides. Certains se présentent sous forme de gomme.



5-Classification des Alcaloïdes :

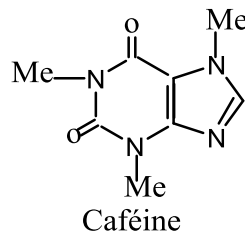
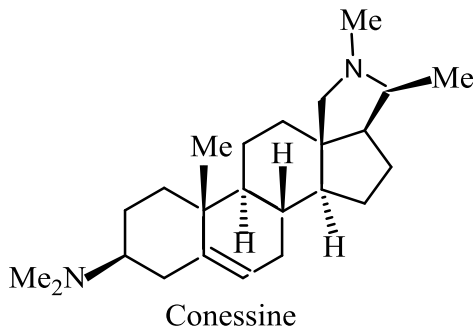
Ces composés peuvent être classés comme ALCALOÏDES VRAIS, PROTOALCALOÏDES ou PSEUDOALCALOÏDES selon la classification D'HEGENAUER.

Les alcaloïdes vrais qui représentent le plus grand nombre sont toxiques et ont un large spectre d'activités biologiques. Ils sont tous basiques. Leur basicité est due à un atome d'azote contenu dans un hétérocycle.

Les Protoalcaloïdes sont des amines simples, l'atome d'azote ne faisant pas partie d'un hétérocycle. Ils dérivent d'acides aminés et sont souvent appelés : Amines biologiques, ils sont solubles dans l'eau.

Le pseudo alcaloïdes ne dérivent pas d'acides aminés, ils sont pour la plupart basiques.

Les alcaloïdes stéroïdaux et les purines sont les représentants principaux de cette classe d'alcaloïdes.



Protoalcaloïdes :

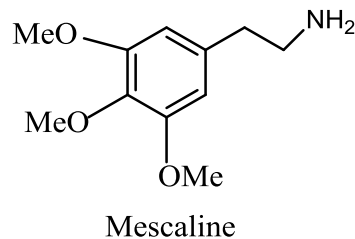
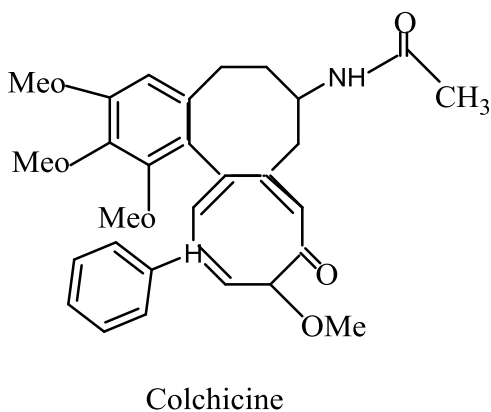


Schéma 3

II- ALCALOÏDES DERIVÉS DE LA PYRROLIDINE :

La Pyrrolidine est un alcaloïde mineur du tabac (NICOTIANA TABACUM) qui est aussi présent dans la carotte sauvage. La N- méthylpyrrolidine fait partie des alcaloïdes du tabac et coexiste avec les alcaloïdes de la belladone comme l'atropine.

Des alcaloïdes plus importants comme la (-) - HYGRINE et la méso-CUSCOHYGRINE font partie des alcaloïdes de la COCA (ERYTHROXYCON TAUXILLENSE) à côté de la COCAINE.

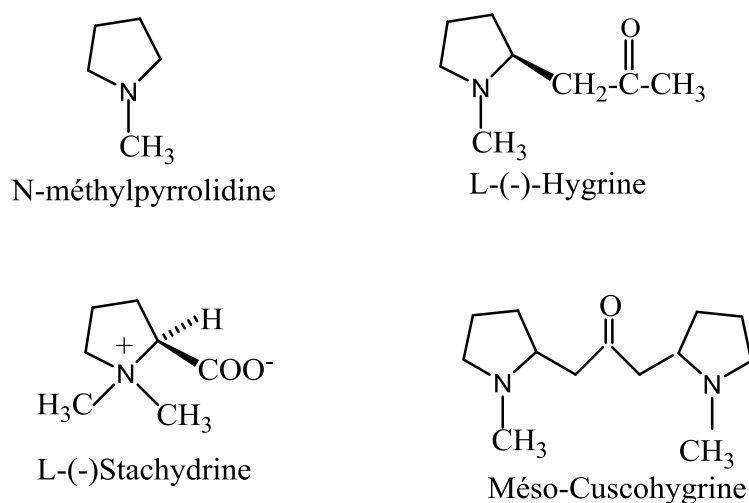
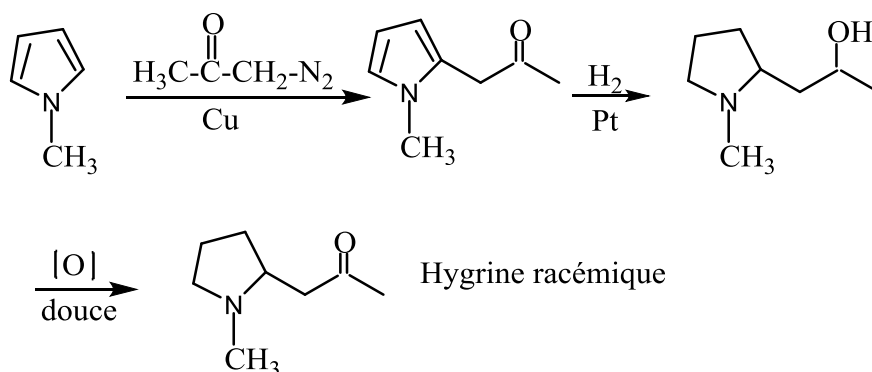


Schéma 4

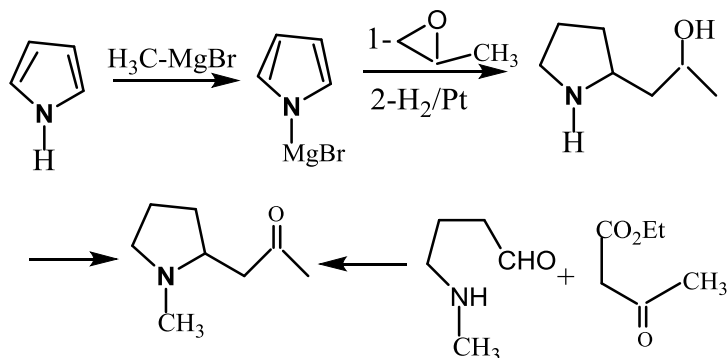
SYNTHÈSES :

A -Hygrine racémique :

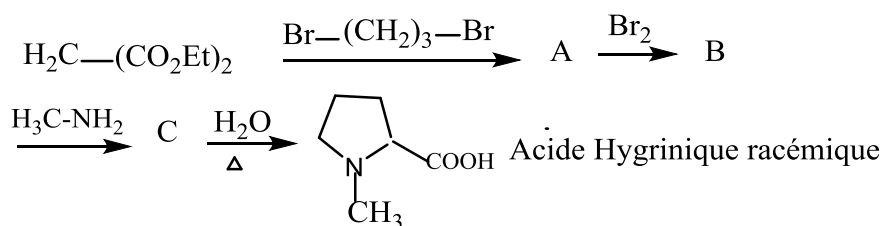


B- La résolution du racémique est possible mais la (-) hygrine se racémise très facilement selon un processus faisant intervenir l'ouverture du cycle.

C-



D-



E- Méso-Cuscohygrine :

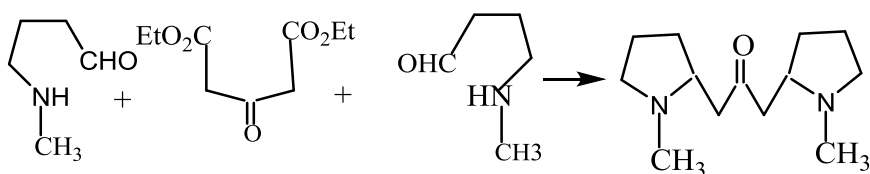


Schéma 5

III-ALCALOÏDES DERIVES DE LA PYRIDINE ET DE LA PIPERIDINE :

1-La Nicotine :

La Nicotine fait partie du groupe des alcaloïdes les mieux connus. Elle est présente dans les feuilles de tabac, une Solanacée (*Nicotiana Tabacum*), c'est un produit huileux, très soluble dans l'eau, très basique et à odeur désagréable.

Le tabac a été introduit en Europe en 1560, originaire de Floride (Amérique), c'est Jean Nicot qui le rapporta en France pour le traitement des troubles cardio-vasculaires et respiratoire.

La Nicotine est présente dans d'autres plantes que le tabac, en particulier dans l'ERYTHROXYLON COCA.

Les autres alcaloïdes du tabac sont la Nornicotine, la Nicotyrine, L'anabasine et la Nicotelline. Dans la Nicotine, le cycle pyridinique est perpendiculaire au cycle pyrrolidinique. Les groupes pyridinyle et méthyle sont en position trans.

Synthèse :

Schéma 6

2-La Guvacine :

L'arec est un palmier (Areca Catéchu) dont les noix sont mâchées avec les feuilles par les indigènes des pays tropicaux et subtropicaux afin de leur apporter une certaine euphorie. L'arec contient plusieurs alcaloïdes comme L'Arécoline, L'Arecaidine, La Guvacine et La Guvacoline.

Synthèse :

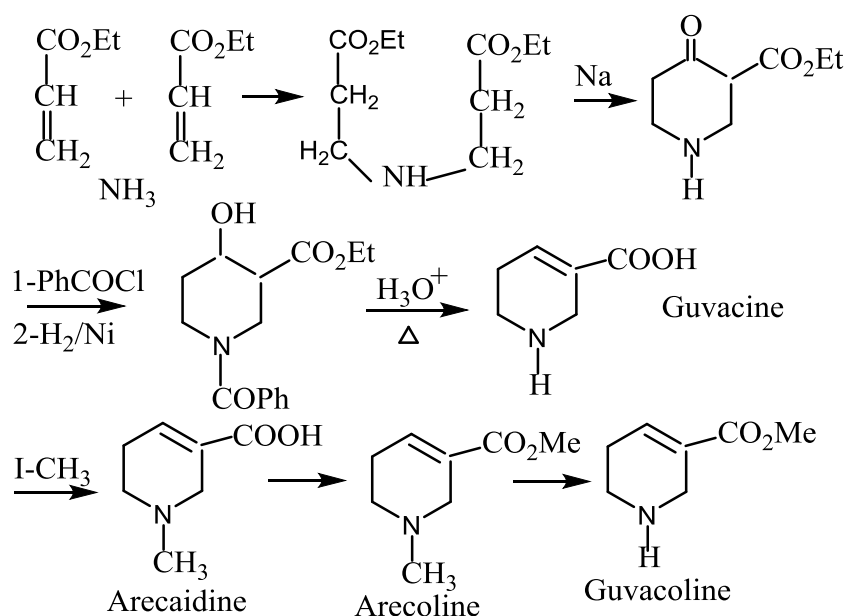


Schéma 7

IV-ALCALOÏDES DE L'OPIUM :

L'incision des capsules de Pavot, *Papaver Somniferum*, lorsqu'elles jaunissent, libère un latex laiteux qui, séché à l'air, fournit une gomme : L'opium

La culture du Pavot s'est étendue à l'Asie mineure puis à la Perse, l'Inde et la Chine. Ce n'est qu'à partir de la seconde moitié du 18^{ème} siècle, que l'opium a été fumé en Chine. Le pavot à

opium est cultivé, en particulier, en Turquie, Macédoine et dans divers pays d'Asie à des fins commerciales.

Alcaloïdes Principaux :

L'Opium contient 40 alcaloïdes dont certains sont de première importance en raison de leurs propriétés pharmacologiques : Il s'agit de la Morphine (4 à 21 %), de la Codéine (0,3-0,4%), de la Thébaine (0,4%), de la Narcotine (5%) et de la Papavérine (0,8-0,9%)

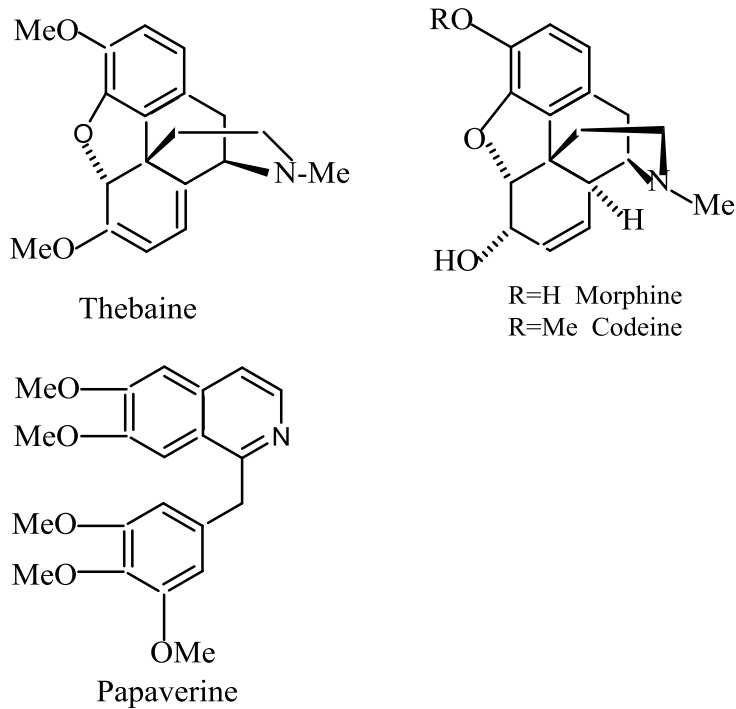
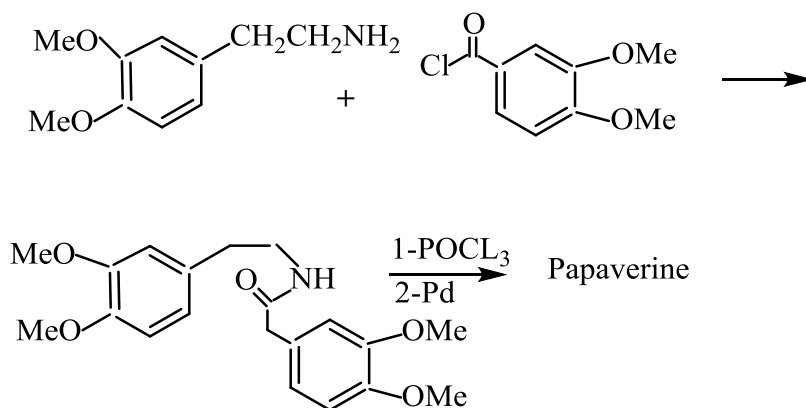


Schéma 8

Synthèse de la papavérine :



Mécanisme :

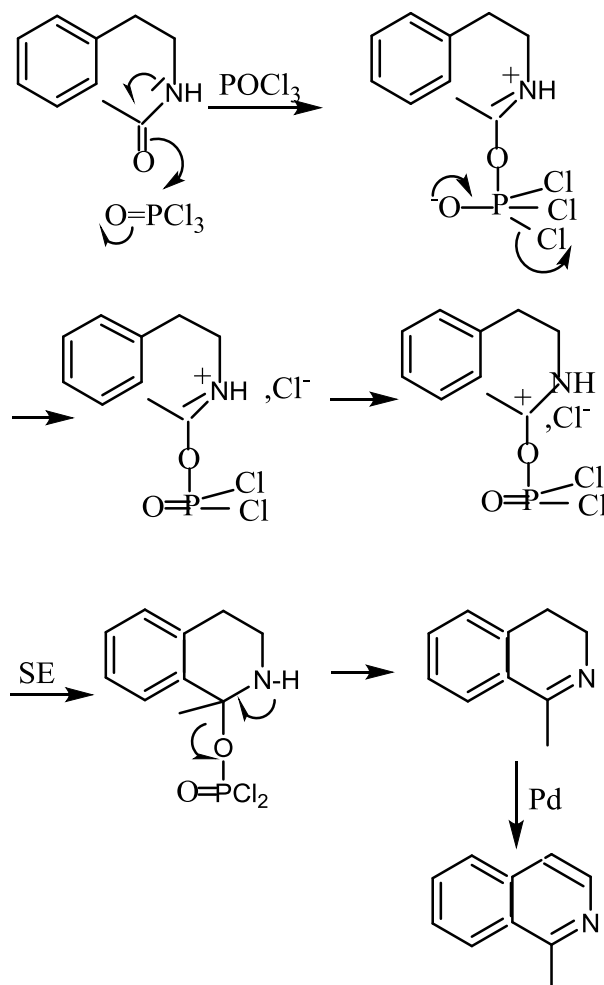


Schéma 9

Activités biologiques :

La Morphine est particulièrement active en tant qu'analgésique, mais elle présente de nombreux effets secondaires qui en limitent l'usage. Le plus important est la dépendance physique. Elle a conduit à la préparation d'analogues.

V- ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE :

L'Ergot de Seigle est une excroissance de couleur noire -violacée de 1 à 4 cm de long, dont la forme rappelle celle de l'onglet du coq de combat. Il est produit par un champignon, le *Claviceps Purpurea* lorsque les étés sont chauds et humides. Ce champignon peut se développer sur d'autres céréales. Lorsque le seigle n'est pas traité préventivement contre ce champignon, l'ergot peut être mélangé aux grains sains jusqu'à $\frac{1}{4}$ du poids total, ce qui rend ces céréales inconsommables car toxiques.

Les Alcaloïdes :

L'Ergot renferme plusieurs groupes de composés tels que des carbohydrates, des glycérides, des stérols, des aminoacides, des amines, de la choline et des bétaines, des pigments colorés et alcaloïdes. La plupart d'entre eux dérivent de l'acide lysergique.

Synthèse de l'acide lysergique

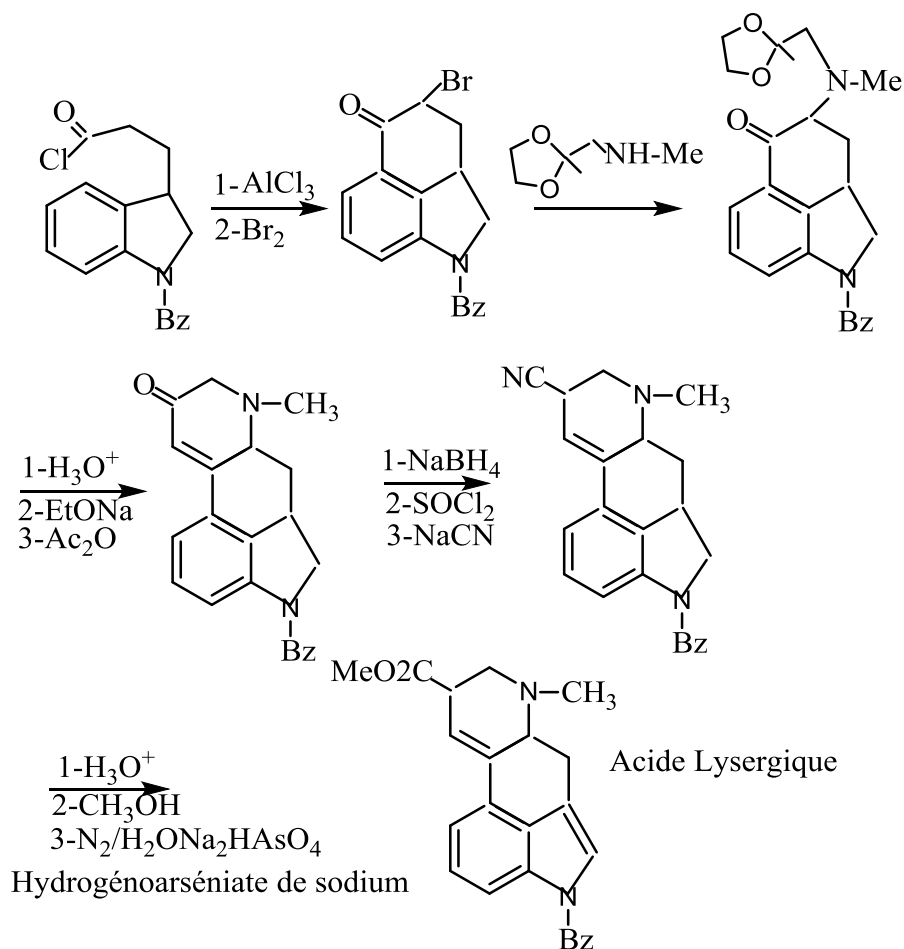
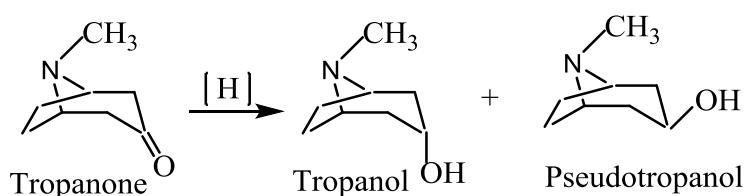


Schéma 10

VI-ALCALOÏDES DU TROPANE :

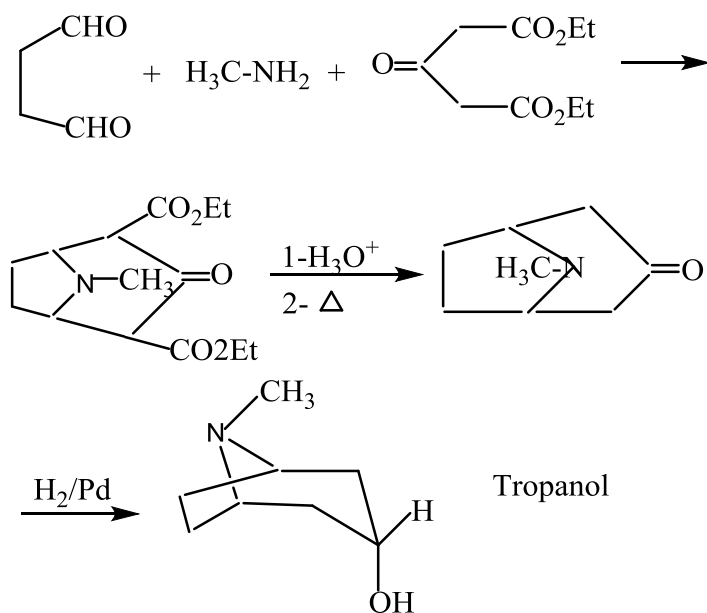
La réduction de la Tropanone par divers réducteurs tels que le NaBH_4 ou le LiAlH_4 conduit à un mélange en quantités variables de chacun des alcools : Le Tropanol et le Pseudotropanol.



De nombreux alcaloïdes sont des esters du Tropanol. Les alcaloïdes les plus importants présents dans les plantes de la famille des Solanacées sont des esters du Tropanol et de l'acide Tropicque.

Synthèse du Tropanol :

La synthèse de la tropanone ou tropinone consiste à effectuer une double réaction de Mannich entre le succinaldéhyde ou ses dérivés, la méthylamine et l'acide acétone dicarboxylique pour donner la tropanone. Plusieurs réducteur permettent d'orienter la réaction vers la formation prioritaire du tropanol par rapport au pseudotropanol (H₂ en présence de palladium déposé sur carbone).



Scopanol :

Une méthode, celle de NOYORI et Coll. Consiste à faire réagir la 1,1,3,3-tétrabromopropanone avec l'ester méthylique de l'acide pyrrole-1-carboxylique en présence de nona carbonyldifer.

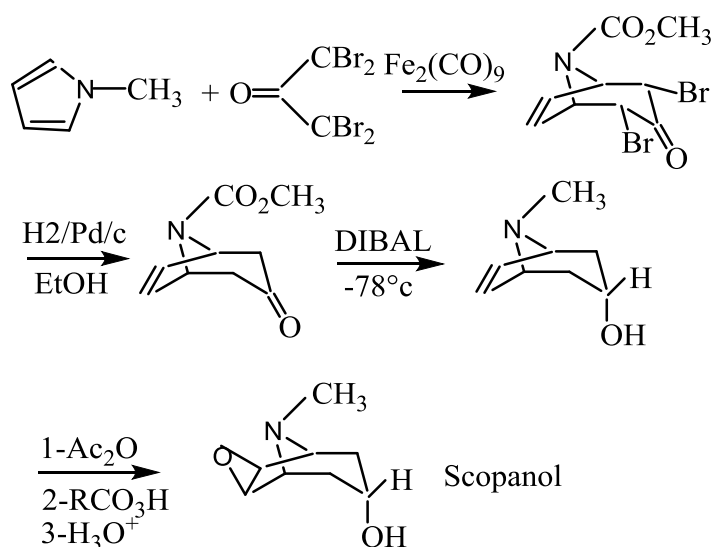
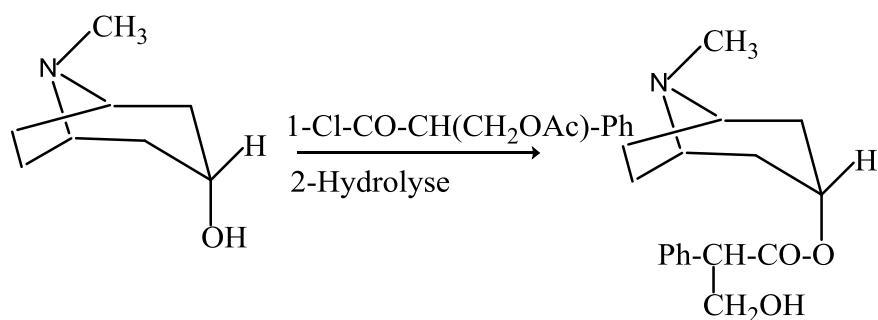
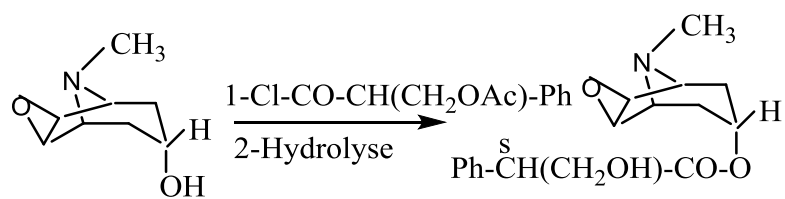


Schéma 12

Synthèse de L'Atropine et Scopolamine :



Ester du Tropanol et l'acide Tropic racémique



Ester du Scopolamine et l'acide Tropic (S)

Schéma 13

Synthèse de la Cocaïne :

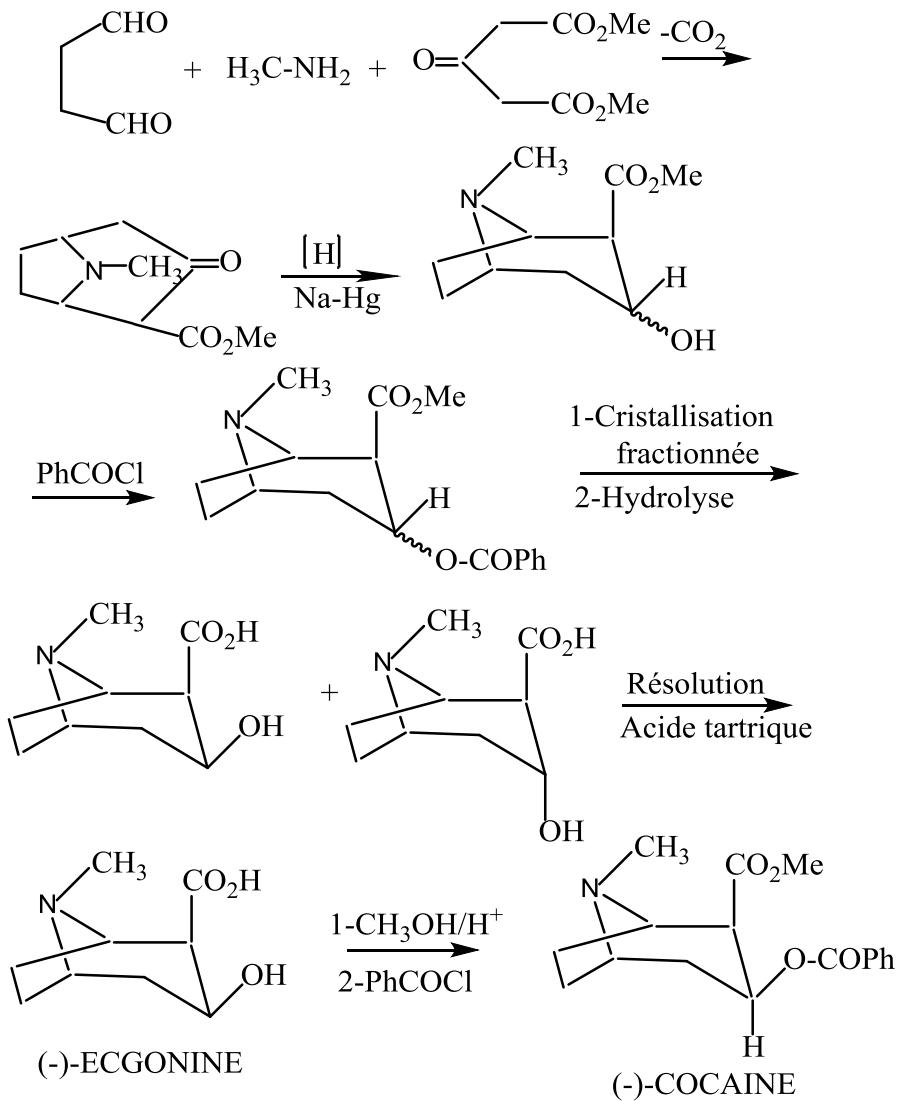
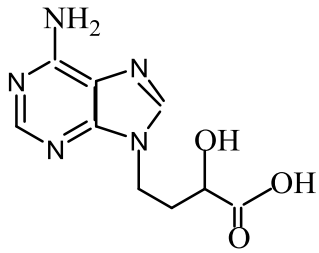


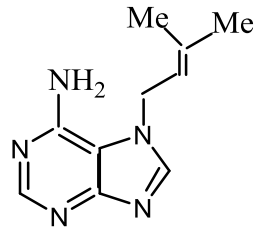
Schéma 14

VII- Alcaloïdes de la Purine et de la Xanthine :

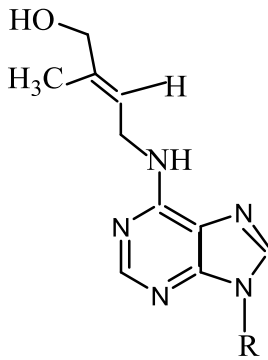
La purine est la structure de base de quelques alcaloïdes mineurs comme la Trans-Zéatine présente dans Zéa may, L'acide Lupinique das le Lupinus Augustifolius, la Triacanthine et enfin la Désoxyeritadenine de Leontnus.



DESXYERITADENINE



TRIACANTHINE

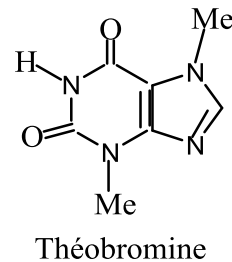
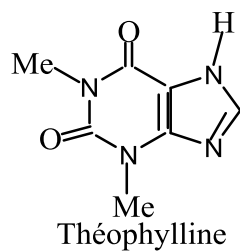
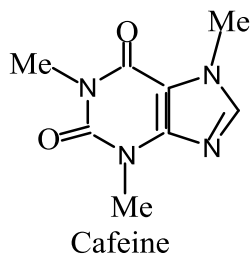


R= CH₂CH(NH₂)-COOH: Acide LUPINIQUE

R= H: Trans ZEATINE

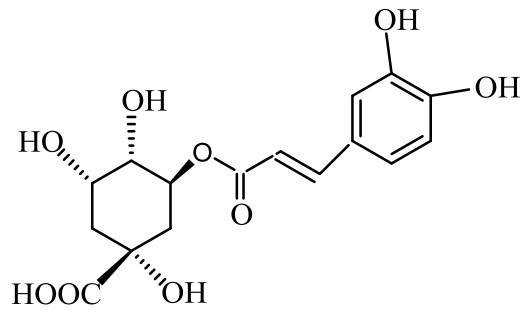
Schéma 15

La xanthine n'est pas naturelle, mais plusieurs dérivés d'alkylation comme la caféine (1, 3,7-triméthylxanthine), la Théophylline (1,3-diméthylxanthine) ou la théobromine (3,7-diméthylxanthine) sont des alcaloïdes majeurs.



Ces alcaloïdes sont présents dans les graines de café (*Coffea Arabica*), celles de Cola (*Cola Nitida*) et de Cacao (*Théobroma Cacao*), les feuilles de Mate et de Thé (*Camellia Sinensis*).

Les graines de Café contiennent de 1 à 2% de caféine liée sous forme de complexe avec l'acide chlorogénique.



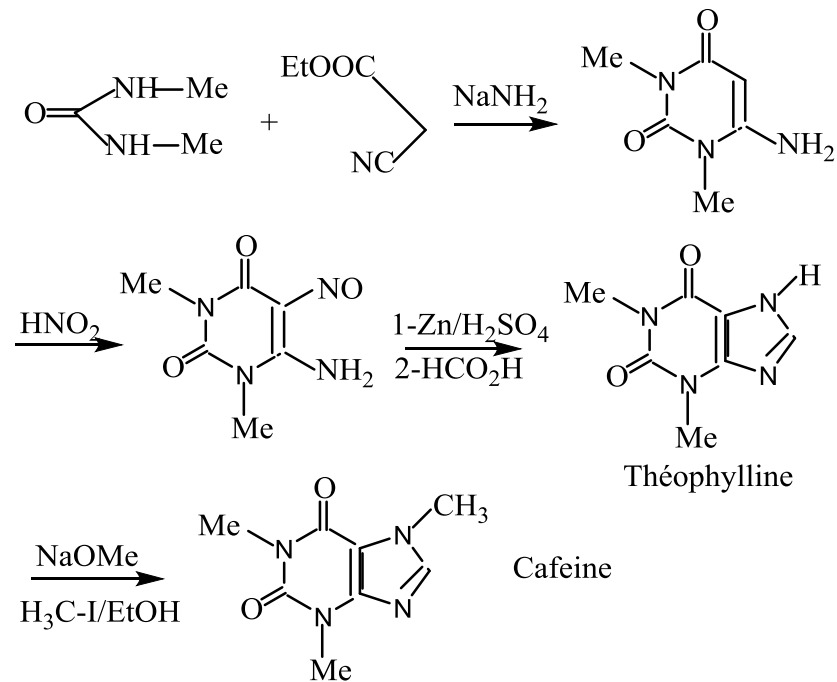
(-)-Acide chlorogénique

La caféine se sublime en partie lors du grillage des graines.

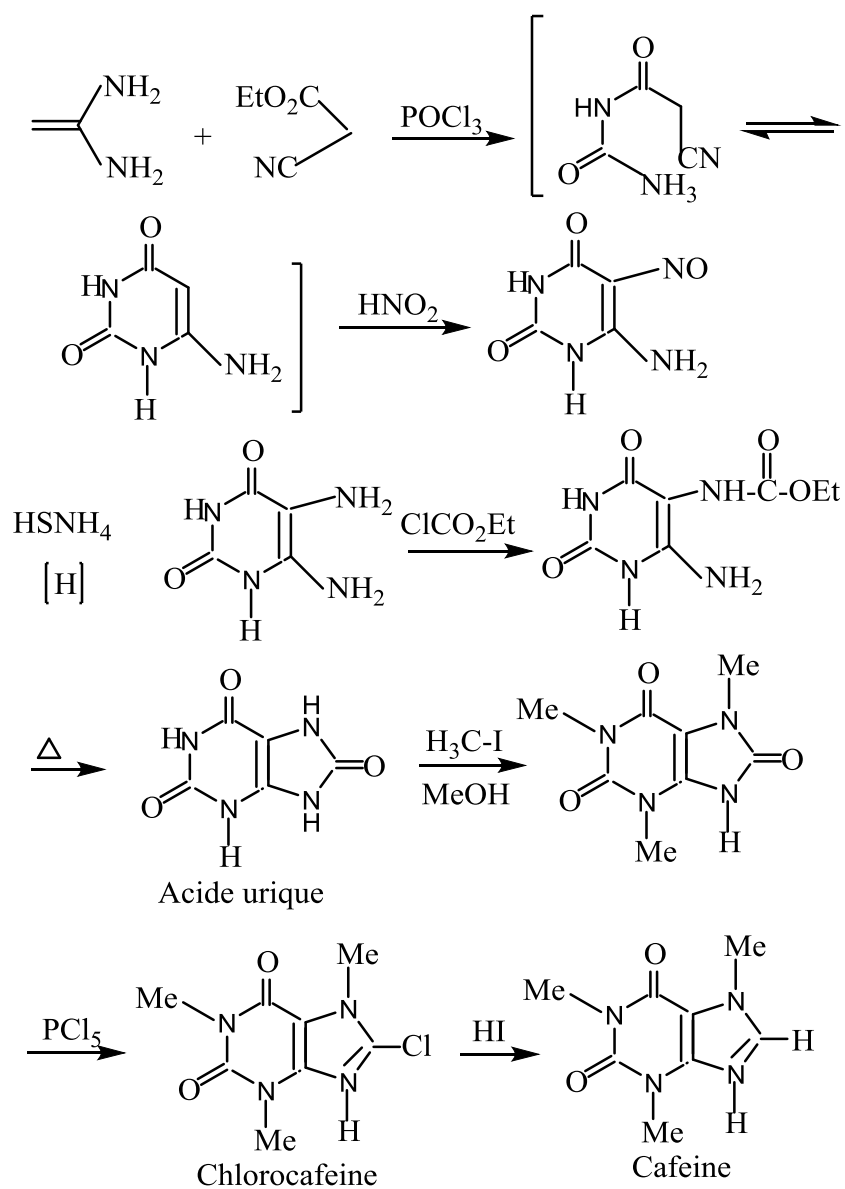
SYNTHESES :

1-Caféine :

A :



B :



2-Théobromine :

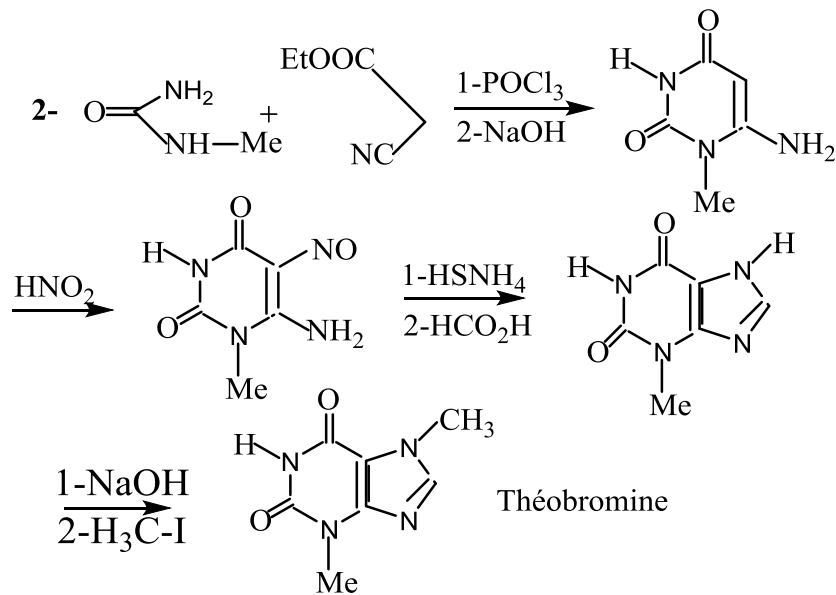


Schéma 16

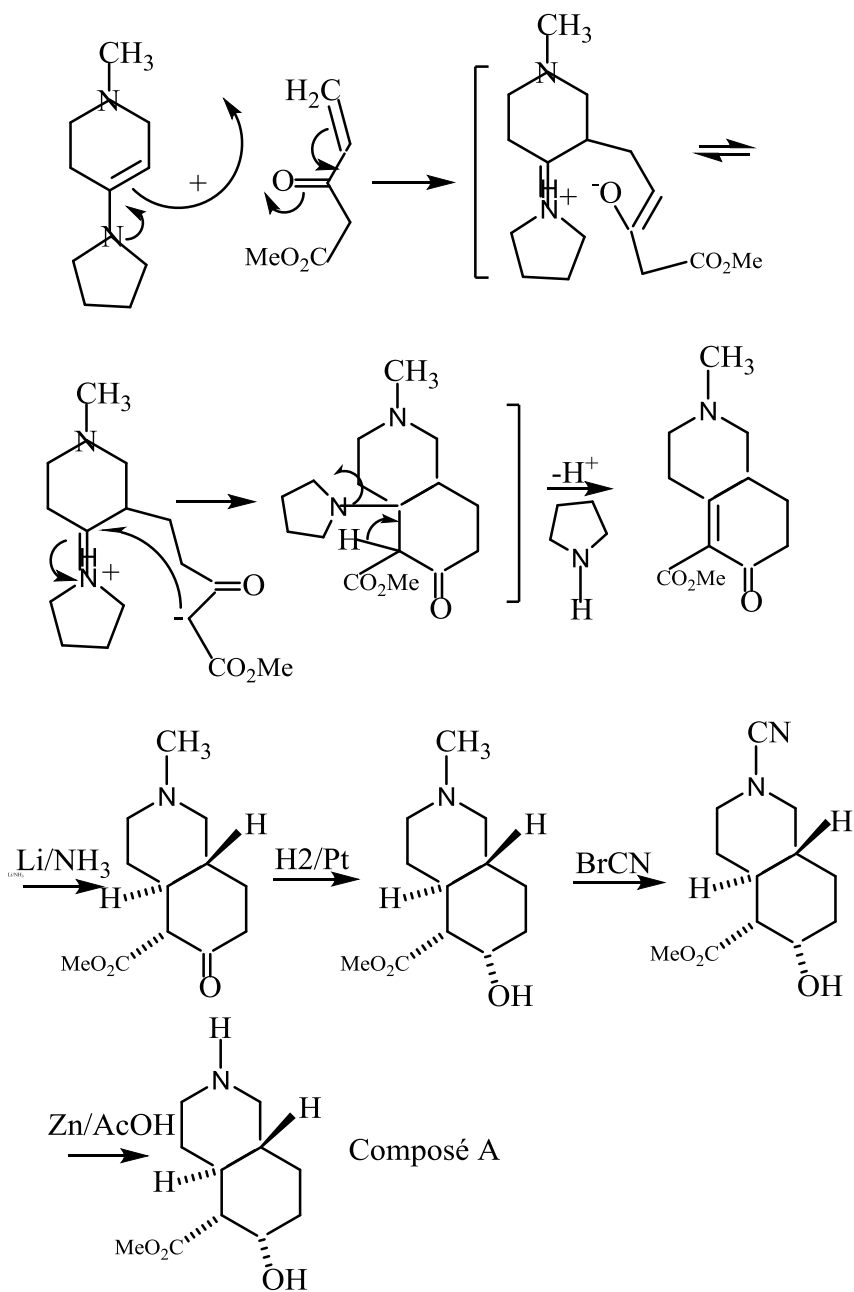
Activités biologiques :

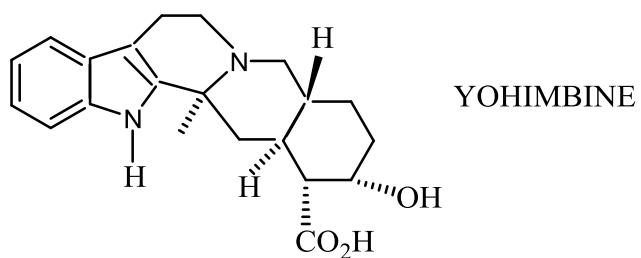
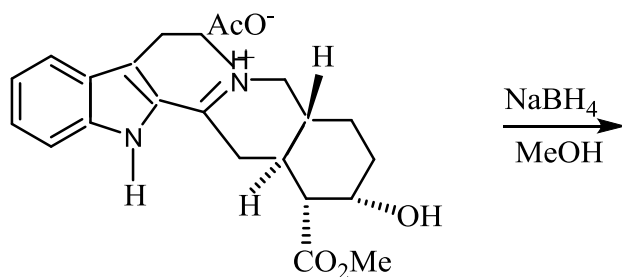
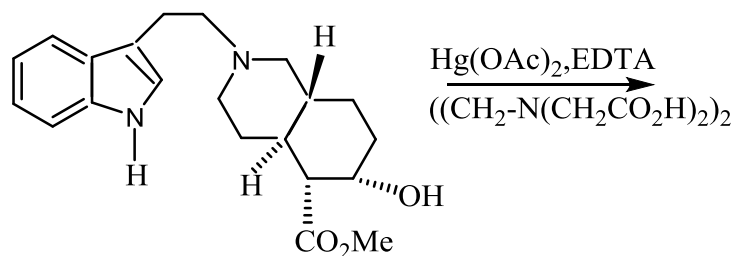
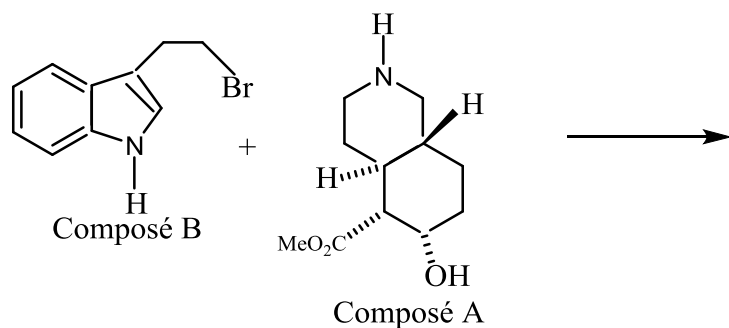
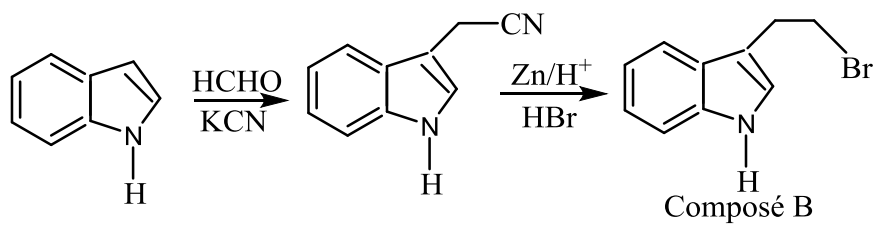
Les alcaloïdes de la Xanthine exercent cinq activités majeures qui ont :

- La stimulation des systèmes nerveux et respiratoires
- La stimulation des muscles
- La diurèse
- La stimulation cardiaque
- La relaxation des muscles lisses

La caféine agit au niveau du cortex cérébral avec réduction de la fatigue. Elle est utilisée aussi contre les migraines en association avec l'aspirine, la phénacétine et les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Synthèse : YOHIMBINE

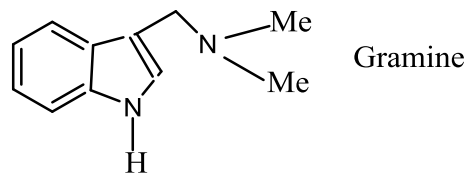




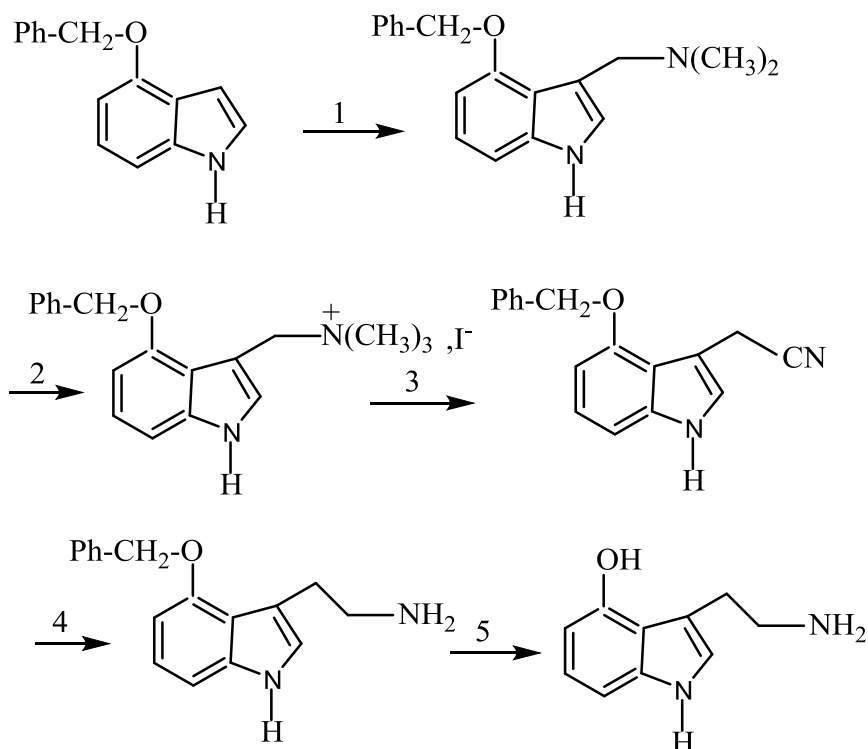
Autres alcaloïdes :

Gramine et dérivés de la tryptamine :

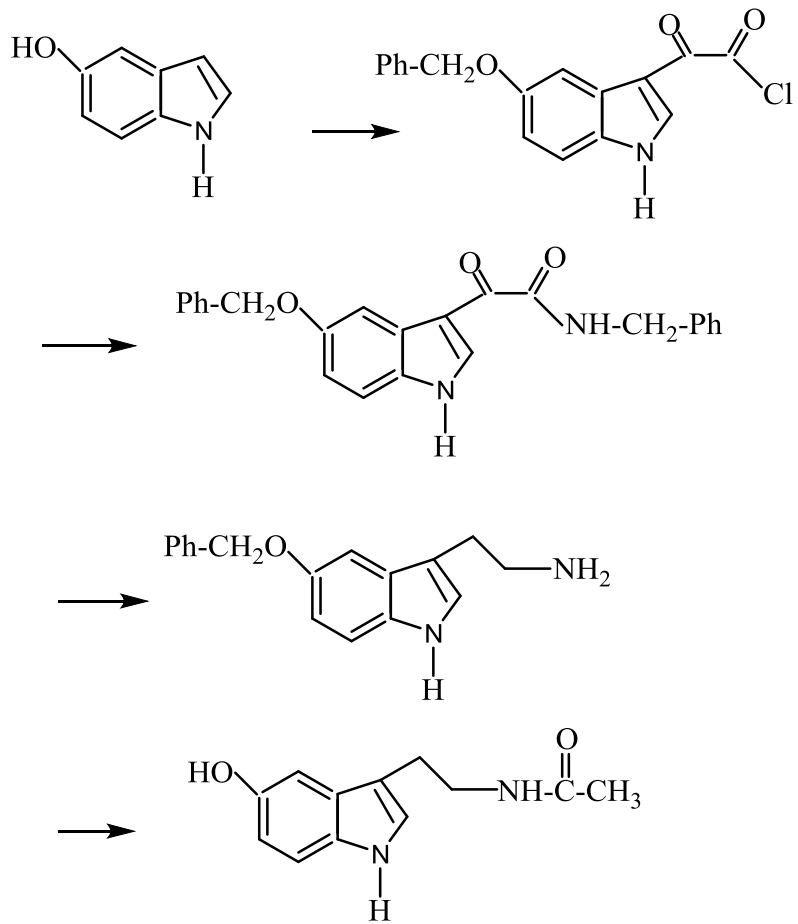
L'indole présent dans de nombreuses plantes comme les fleurs de Jasmin et de Jonquille ou de citron n'est pas un alcaloïde, en revanche, son dérivé le 3-diméthylamino ou gramine en est un, il est présent dans les grains d'orge en germination, c'est un intermédiaire dans les biosynthèses de l'acide indolacétique, de la tryptamine et du tryptophane, il n'a pas une activité biologique bien définie. La mélatonine a été proposée pour le traitement de la maladie de Parkinson, pour combattre l'insomnie, les troubles liés aux décalages horaires lors des voyages trans méridiens, et aussi pour allonger la durée de vie de malades atteints de cancers avancés. Aux états unis, elle est vendue comme produit diététique pour lutter contre le vieillissement.



4-Hydroxy-Tryptamine :

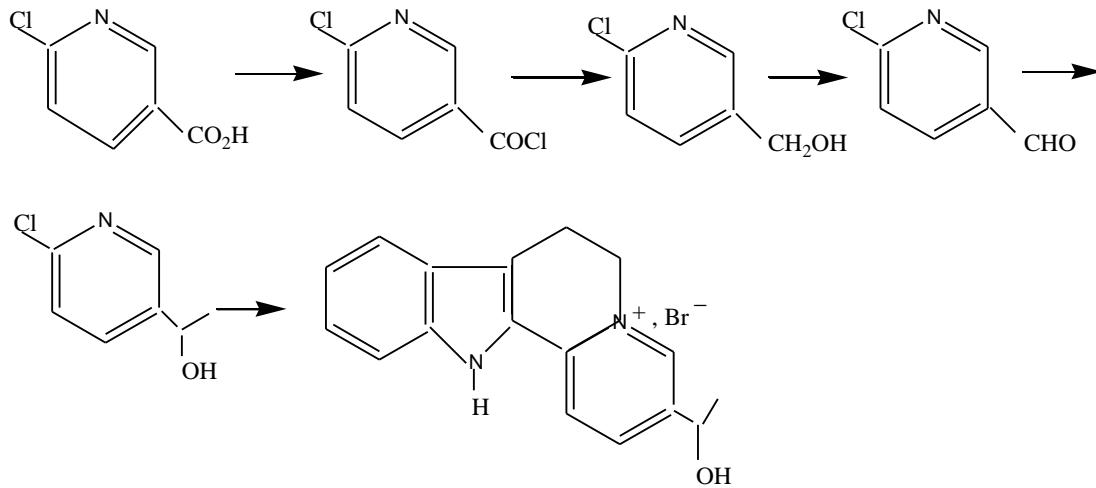


Mélatonine :

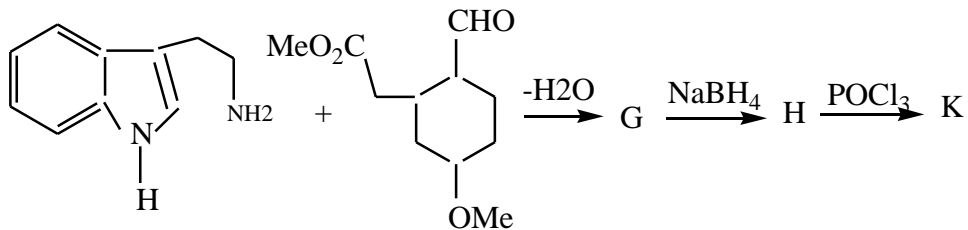


Autres Synthèses

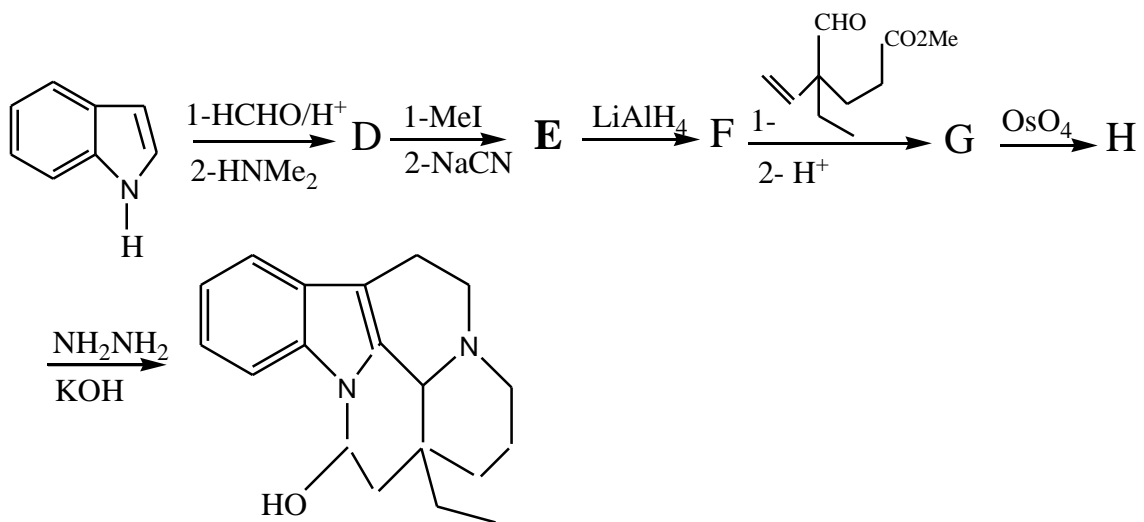
1- Compléter la séquence réactionnelle suivante



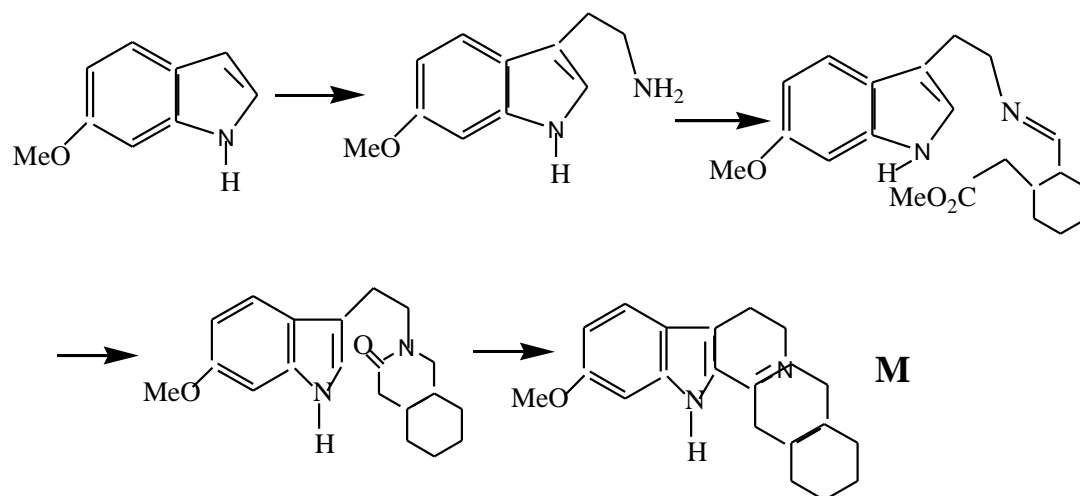
2- Expliquer la séquence suivante



3- Expliquer la séquence et mécanismes



4- Complèter



5- Expliquer

