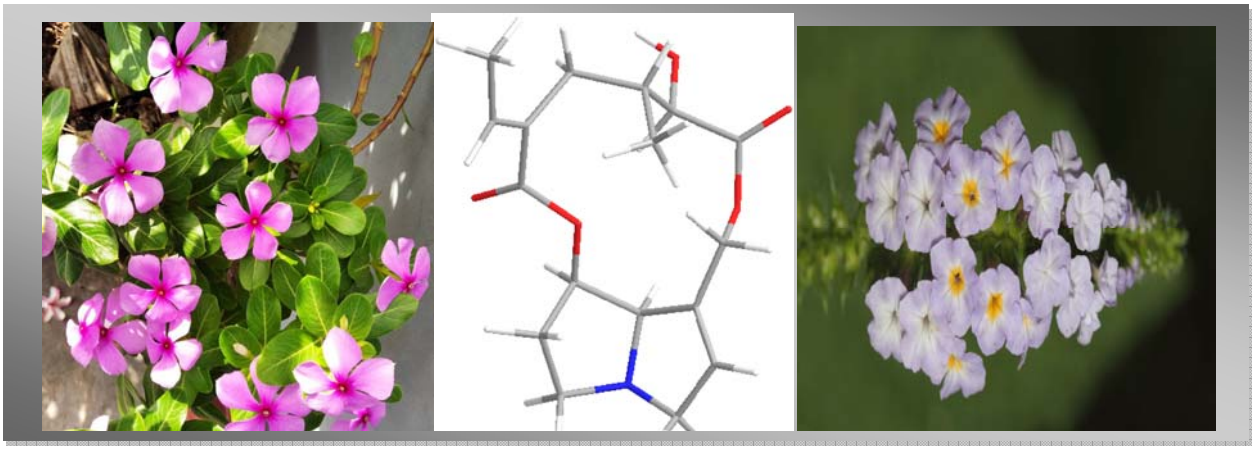
République Démocratique et Populaire Algérienne
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Constantine 1, Frères Mentouri
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

Polycopié destiné aux étudiants de
Master 1 Chimie Organique et Chimie Pharmaceutique

CHIMIE DES ALCALOÏDES



Dr MESBAH KHALED

SOMMAIRE

Chapitre 1 Définition	01
Chapitre 2 Classification des alcaloïdes	02
Chapitre 3 Biosynthèse des alcaloïdes	03
1- Alcaloïdes dérivés de la L-Ornithine	03
2- Alcaloïdes dérivés de la L-Lysine	04
3- Alcaloïdes dérivés de la L-Tyrosine	05
4- Alcaloïdes dérivés de la L- Histidine	06
5- Alcaloïdes dérivés du L-Tryptophane	06
6- Alcaloïdes dérivés de l'Acide Anthranilique	08
7- Alcaloïdes dérivés de la 'Acide Nicotique	09
8- Alcaloïdes produits à partir des réactions d'amination	10
Chapitre 4 Schéma Biosynthétiques	10
1- Composé dérivés de la L-Ornithine	10
2- Composé dérivés de la L-Tyrosine	11
3- Composé dérivés du L-Tryptophane	13
4- Composé dérivés de la L- Lysine	14
Chapitre 5 Propriétés Physico-chimiques des alcaloïdes	15
1- Solubilité	15
2- Réactions de précipitation	16
3- Extraction des alcaloïdes	16
4- Caractérisation des alcaloïdes	19
Chapitre 6 Structure et intérêt biologique de quelques alcaloïdes	19
1- Alcaloïdes dérivés de la L-Ornithine	19
2- Alcaloïdes dérivés de la L-Lysine	22
3- Alcaloïdes dérivés de la L-Tyrosine et phénylalanine	24
4- Alcaloïdes dérivés du L-Tryptophane	25
5- Alcaloïdes dérivés de l'Acide Anthranilique	30
6- Alcaloïdes dérivés de la 'Acide Nicotique	31
7- Alcaloïdes dérivés de la L- Histidine	32

8- Alcaloïdes produits à partir des réactions d'amination	33
Chapitre 7 Synthèse des alcaloïdes	34
1- Synthèse des alcaloïdes dérivant de la L-Ornithine	34
a- Synthèse de la (-)-Hygérine	34
b- Synthèse de la (-)-Tropine	34
2- Synthèse des alcaloïdes dérivant de la L-Lysine	36
a- Synthèse de la Coniine	36
b- Synthèse de la Camptothécine	37
3- Synthèse des alcaloïdes dérivant des la L-Tyrosine	38
a- Synthèse de la Papavérine	38
b- Synthèse de la Morphine	39
1- Synthèse des alcaloïdes dérivant du L-tryptophane	44
a- Synthèse des alcaloïdes à noyaux Indolique	44
b- Synthèse des alcaloïdes à noyaux Quinoléique	51
c- Synthèse des alcaloïdes à noyaux Ergoline	54
Chapitre 8 Les alcaloïdes dans le domaine médicinal	56
Chapitre 9 CONCLUSION	75
Chapitre 10 EXERCICES	76
Chapitre 11 SOLUTION DES EXERCICES	81

Préface.

Les alcaloïdes, ces molécules fascinantes aux propriétés singulières, ont captivé l'esprit des chercheurs depuis des siècles. Issus du règne végétal, ces composés naturels d'une remarquable complexité structurelle ont façonné l'histoire de la médecine, de la pharmacologie et de la chimie organique. Présents dans un vaste éventail de plantes, les alcaloïdes incarnent l'ingéniosité de la nature à synthétiser des molécules aux propriétés biologiques exceptionnelles. Leur diversité structurelle, allant des squelettes simples aux architectures moléculaires les plus complexes, témoigne de l'incroyable potentiel biosynthétique du règne végétal.

L'étude approfondie de ces composés a ouvert des perspectives passionnantes dans divers domaines scientifiques. Les alcaloïdes ont révolutionné le traitement de nombreuses pathologies, offrant des solutions thérapeutiques précieuses grâce à leurs propriétés analgésiques, anticancéreuses, antimicrobiennes et bien d'autres encore.

Au-delà de leurs applications médicales, les alcaloïdes ont également stimulé l'avancement de la chimie organique de synthèse, défiant les chimistes à reproduire et à optimiser ces structures complexes par des voies de synthèse élégantes et efficaces.

Ce support pédagogique se propose d'explorer en profondeur l'univers captivant des alcaloïdes, alliant rigueur scientifique et passion pour ces molécules d'exception. Vous découvrirez leur biosynthèse, leurs structures caractéristiques, leurs propriétés remarquables ainsi des synthèses de certaines alcaloïdes connus.

Juin 2024

Introduction générale

Les alcaloïdes constituent une vaste famille de molécules organiques naturelles comportant au moins un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Répandus principalement dans le règne végétal, mais aussi présent chez certaines espèces animales, ces métabolites secondaires ont suscité un vif intérêt en raison de leurs remarquables propriétés biologiques et pharmacologiques. Leur grande diversité structurelle se reflète dans un large éventail d'activités allant des alcaloïdes neurotoxiques aux molécules anticancéreuses prometteuses.

D'un point de vue biosynthétique, les alcaloïdes dérivent de diverses voies métaboliques impliquant différents précurseurs tels que les acides aminés, les purines, les terpènes ou encore les acides gras. Leur structure moléculaire complexe et leur riche centre réactif en font des cibles de choix pour l'étude des mécanismes réactionnels en chimie organique et pour le développement de nouvelles méthodologies synthétiques.

En outre, la détermination structurelle des alcaloïdes naturels et l'élucidation de leurs voies biosynthétiques constituent un défi de taille qui a stimulé de nombreux progrès dans des domaines tels que la spectroscopie, la cristallographie aux rayons X et la biologie moléculaire des plantes. Les alcaloïdes représentent ainsi un formidable terrain d'exploration pour les chimistes de synthèse, les biochimistes et les pharmacologues.

Ce support pédagogique explore les différents aspects de la chimie des alcaloïdes, depuis leurs sources naturelles et leur biosynthèse jusqu'à leurs propriétés physico-chimiques, leurs réactivités caractéristiques et leurs applications thérapeutiques. Une attention particulière sera accordée aux dernières avancées dans la synthèse totale de certaines molécules complexes.

I. Définition

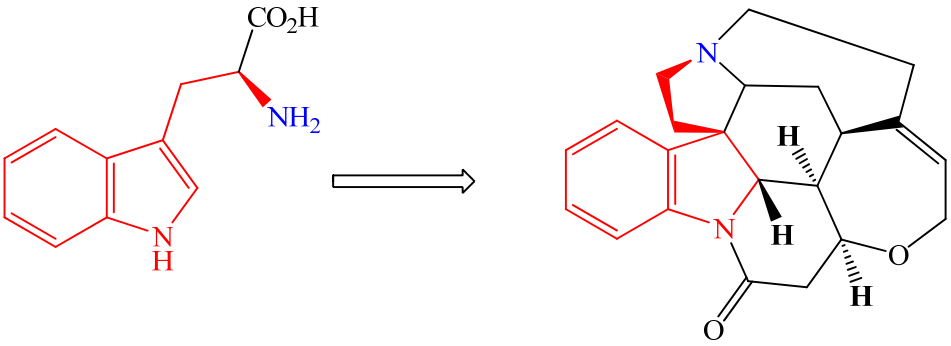
Les alcaloïdes constituent une vaste classe de métabolites secondaires d'origine naturelle, présents principalement dans le règne végétal, bien que certains soient également bio-synthétisés par des microorganismes. Ils se caractérisent par une structure chimique complexe intégrant au moins un atome d'azote dans un système cyclique, et présentent une grande diversité structurelle. D'un point de vue biologique, les alcaloïdes jouent un rôle clé dans les mécanismes de défense des organismes vivants producteurs contre divers stress biotiques et abiotiques. Leur toxicité prononcée à des concentrations relativement faibles confère aux alcaloïdes des propriétés insecticides, antivirales, antibactériennes et antifongiques avérées.

Outre leurs fonctions écologiques, les alcaloïdes ont suscité un vif intérêt en raison de leurs remarquables activités pharmacologiques. Dotés de structures moléculaires complexes et diversifiées, ces métabolites secondaires présentent un large éventail de propriétés thérapeutiques allant des effets analgésiques et stimulants du système nerveux central aux actions cardiovasculaires, anti-tumorales et antimicrobiennes.

La quinine, la morphine, la codéine, la nicotine, la caféine et la vinblastine ne sont que quelques exemples emblématiques d'alcaloïdes exploités en clinique. Leur utilisation remonte à l'Antiquité dans la médecine traditionnelle, avant que leurs structures chimiques ne soient élucidées et que leurs modes d'action ne soient rationalisés.

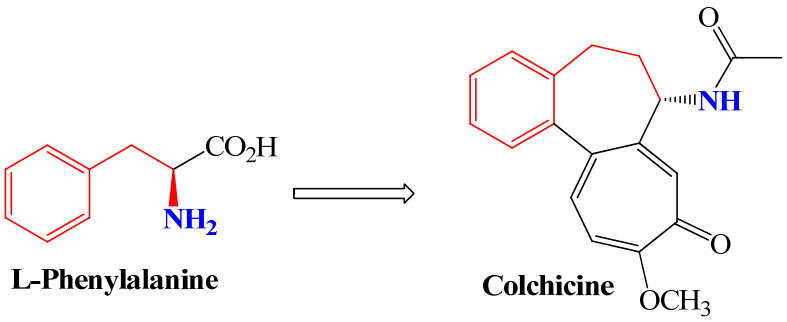
Aujourd'hui, les alcaloïdes continuent de susciter un intérêt considérable en recherche pharmaceutique en raison de leur remarquable polyvalence pharmacologique et de leur diversité structurelle quasi illimitée. Ils représentent une source inépuisable d'inspiration pour la conception rationnelle de nouveaux médicaments innovants par hémisynthèse ou synthèse totale.

- On distingue généralement.
  - **Les alcaloïdes vrais** : sont des alcaloïdes de point de vue biosynthétique dérive d'acides aminées et qui présentent au moins un hétérocycle : comme exemple on peut citer la strychnine dérivés de du tryptophane.



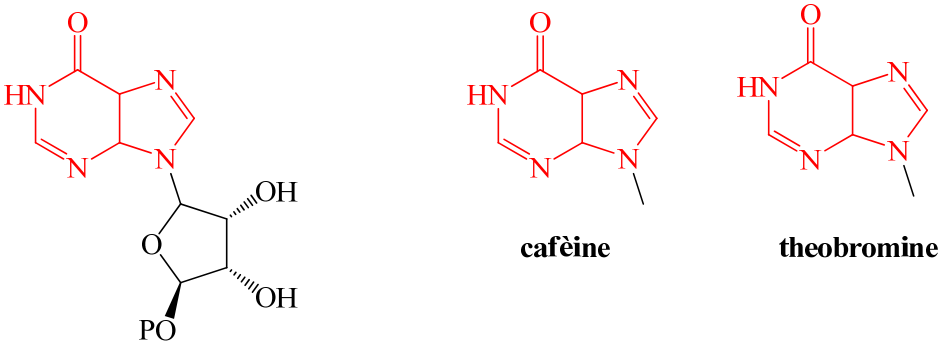
L-Tryptophan **Strychnine**

- **Les proto-alcaloïdes** : ils dérivent d'acide aminés mais pour lesquels l'azote est en dehors des structure cyclique (exemple la colchicine).



L-Phenylalanine **Colchicine**

- **Les pseudo-alcaloïdes :** ils ne dérivent pas d'acide aminé. Comme exemple la caféine.



Inosine monophosphate (IMP) **cafèine** **theobromine**

Il existe une très grande diversité de sous famille d'alcaloïdes, qui ont été classés en fonction de leurs origines biosynthétiques et de la nature des hétérocycles azotés. Certains alcaloïdes complexes associent des noyaux azotés dérivés d'acides aminés, à des résidus terpènes.

II. Classification des alcaloïdes

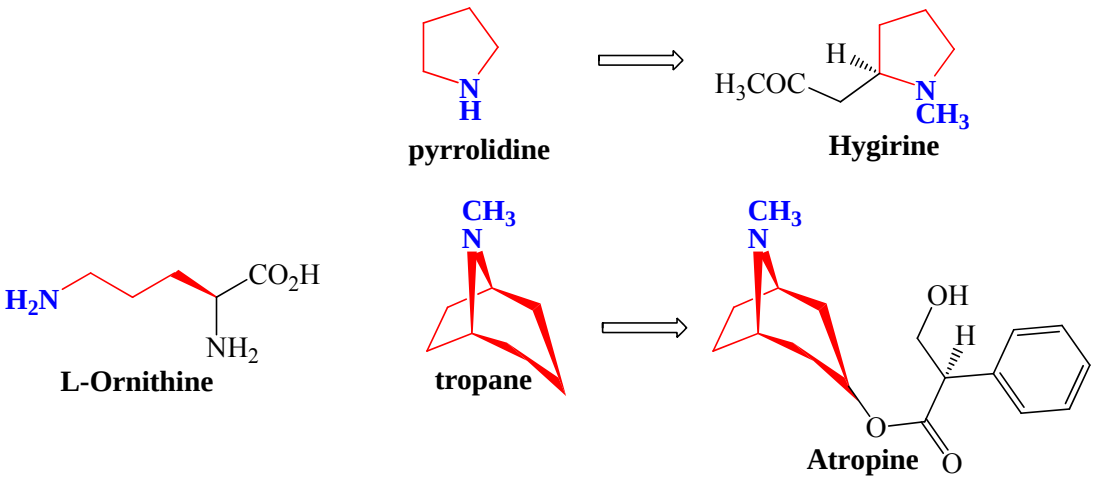
Les alcaloïdes sont classés selon le noyau hétérocyclique qui les compose ainsi on a :

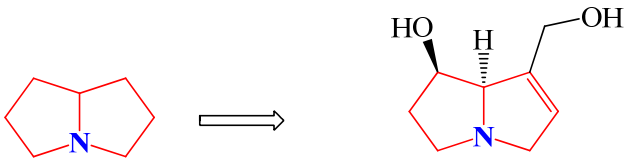
- Groupe des azolidines ou pyrrolidines :
- Groupe des azines
- Groupe des tropanes :
- Groupe des quinoléines :
- Groupe des isoquinoléines :
- Groupe des phényléthylamines
- Groupe des indoles :
- Groupe des purines :
- Groupe des terpénoïdes :
- Groupe des bétaïnes
- Groupe des pyrazoles

III. Biosynthèse des alcaloïdes

1. les alcaloïdes dérivés de la L-Ornithine :

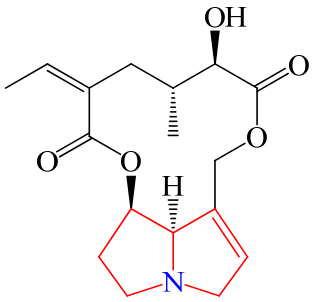
Elle est responsable de la formation des alcaloïdes à squelette Pyrrolidinique Pyrrolizidinique et Tropanique.





Pyrrolizidine **Retronecine**

Dans ce groupe, les pyrrolizidines et les tropanes sont les plus importants. Les pyrrolizidines, très répandues dans la nature, sont présentes dans les plantes qui font partie des familles botaniques Asteracea, Boraginaceae, Fabaceae et Orchidaceae. Très toxiques (souvent hépatotoxiques), ces alcaloïdes ont déjà provoqué des empoisonnements de masse chez les humains et les animaux au milieu du siècle dernier. Parmi les pyrrolizidines naturelles, la rétronécine et la senécionine (isolées de l'espèce *Heliotropium indicium*) sont les plus connues.

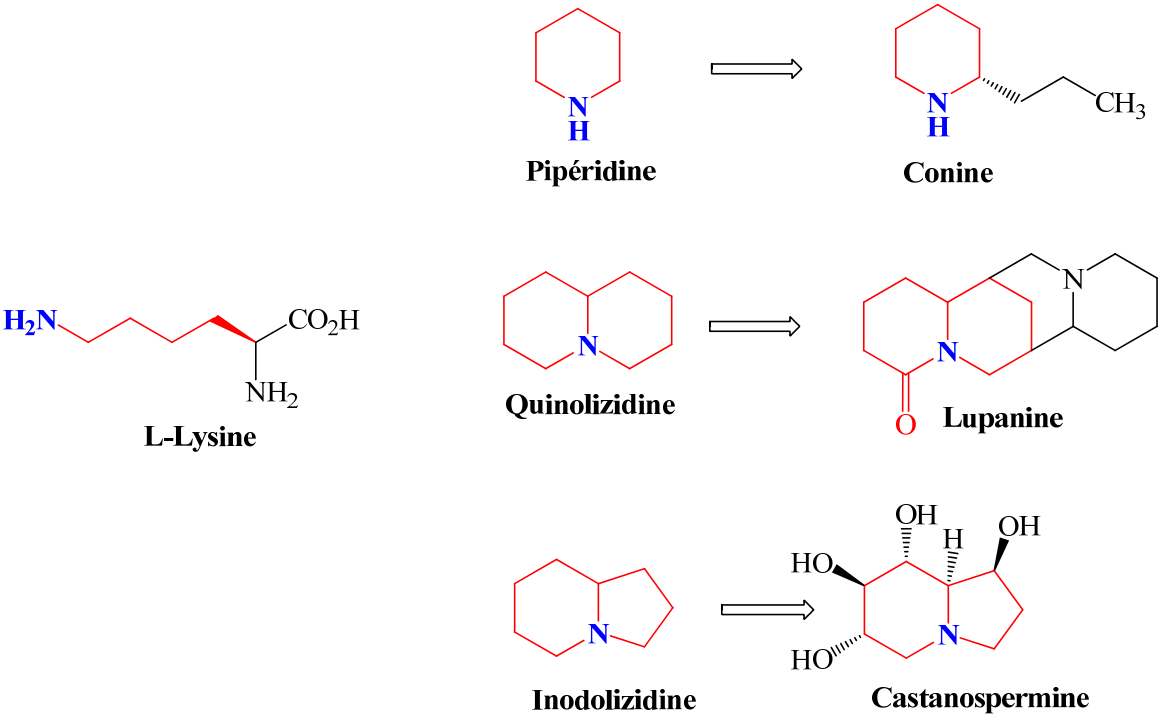


Senécionine

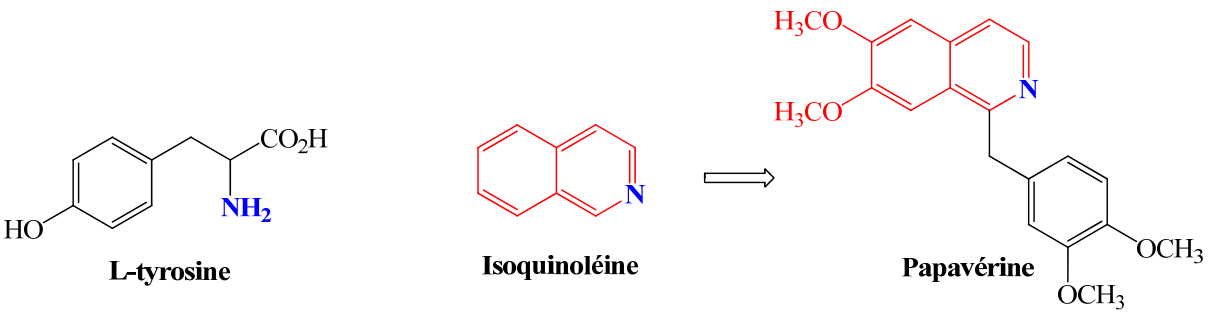
Dans la famille des tropanes, la scopolamine et l'atropine sont parmi les alcaloïdes les plus utilisés dans le domaine médical. Ils sont présents dans les plantes de l'espèce *Atropa belladonna.*

2. **Les alcaloïdes dérivés la L-Lysine. :** Acide aminé précurseur des alcaloïdes à noyaux Pipéridine, Quinolozidine et Indolizine

Les quinolizidines se rencontrent principalement dans les plantes appartenant aux familles de Leguminosae et Fabaceae. Ces alcaloïdes ont une action répulsive contre les herbivores et ils sont également connus pour provoquer des problèmes d'empoisonnement chez l'homme. Les alcaloïdes indolizidiniques sont également présents dans les plantes de la famille des Leguminosae et Fabaceae. Parmi ces composés, les indolizidines polyhydroxylées sont dotées de propriétés biologiques intéressantes. La castanospermine (isolée de *Castanospermum australe*) et ses dérivés présentent un intérêt particulier en raison de leur action contre le virus du SIDA (HIV).

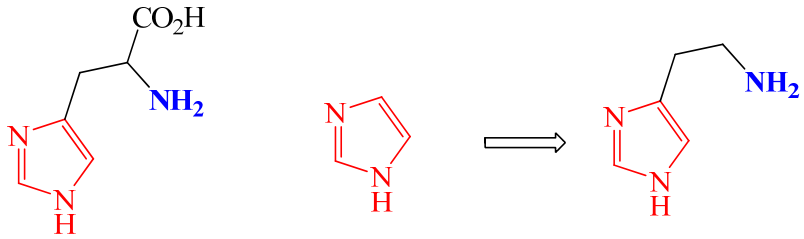


3. **Les alcaloïdes dérivés La L-Tyrosine** : acide aminé responsable de la formation alcaloïdes de type Isoquinoléique



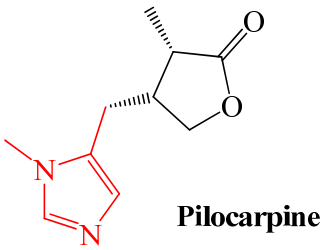
Les principales classes d'alcaloïdes de ce groupe sont des composés monocycliques simples comme l'éphédrine, les isoquinoléines telles que la papavérine. les benzyltétrahydroisoquinoléines modifiées telles que la morphine, et aussi les alcaloïdes de la famille des Amaryllidacées telles que l'ergotamine. La papavérine, isolée de *Papaver somniferum*, a une activité vasodilatatrice et des propriétés hypnotiques et analgésiques.

4. **Les alcaloïdes dérivés La L-Histidine** : précurseur des alcaloïdes à squelette Imidazolique



L-Histidine **Imidazole** **Histamine**

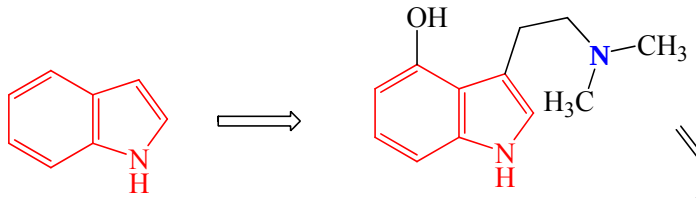
L'histidine comporte un motif imidazole et il est donc probable que cet aminoacide soit le précurseur des imidazoles naturels. Mais peu d'évidences confirment de façon définitive cette hypothèse. Un composé de ce groupe, important dans le domaine médical, est la pilocarpine.



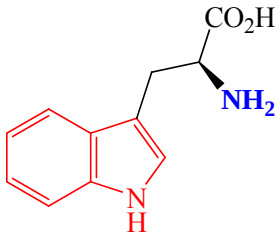
Pilocarpine

5. **Les alcaloïdes dérivés le L-Tryptophane** :

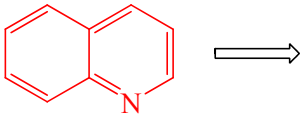
Il entre dans la biosynthèse des alcaloïdes à noyau Quinoléique, Indolique et Ergolinique. Nous retrouvons ici les alcaloïdes indoliques, quelques structures quinoléiniques, les pyrroloindoles et les alcaloïdes de l'ergot. Parmi les indoles, ceux qui présentent une structure terpénoïde sont les plus répandus et également les plus complexes d'un point de vue structural. Les plantes des familles botaniques Rubiaceae, Apocynaceae et Logoniceae sont des sources riches en alcaloïdes de ce type. La réserpine et l'ajmalicine, rencontrées dans les plantes de l'espèce Rauwolfia, sont toutes les deux efficaces dans le traitement de l'hypertension. La vinblastine et la vincristine isolées de *Catharanthus roseus*, sont très populaires dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse. La première est particulièrement active dans le traitement de la maladie de Hodgkin, tandis que la deuxième est active dans les leucémies aiguës de l'enfant, avec un taux de rémission très élevé.



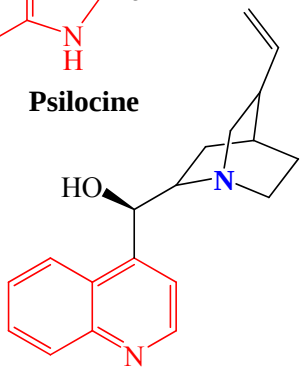
Indole **Psilocine**



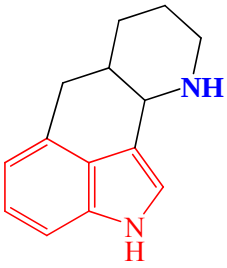
L-Tryptophane



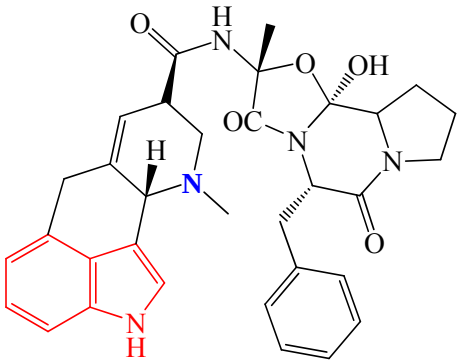
Quinoléine



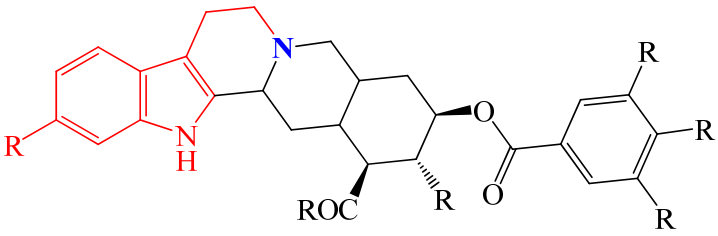
Cinchonidine



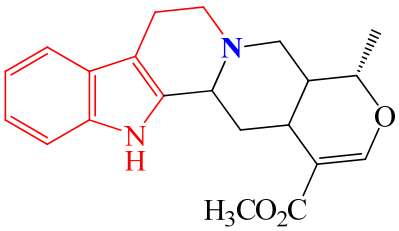
Ergoline



Ergotamine

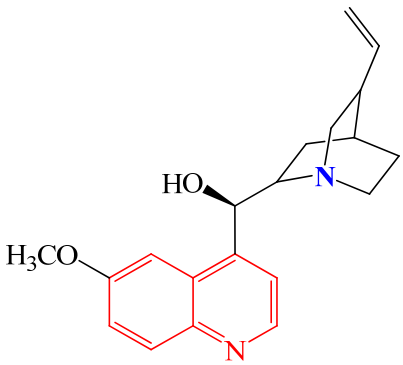


R=OCH$_3$ **Réserpine**

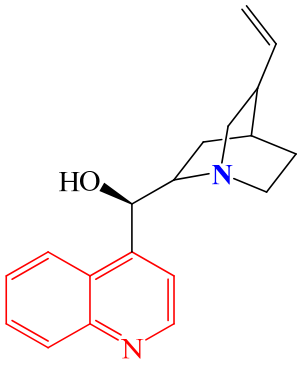


Ajmalacine

Certains alcaloïdes quinoléiniques proviennent du réarrangement d'une structure indolique initiale. La quinine, la cinchonidine, isolées des plantes de la famille des Rubiacées, sont les exemples les plus classiques. Elles sont toutes actives contre le *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable de la malaria, mais la quinine reste la plus efficace. Cette dernière est également utile dans la prévention et dans les traitements de la crampe nocturne de la jambe.

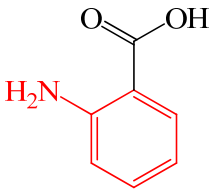


Quinine



Cinchonidine

6. Les alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique.

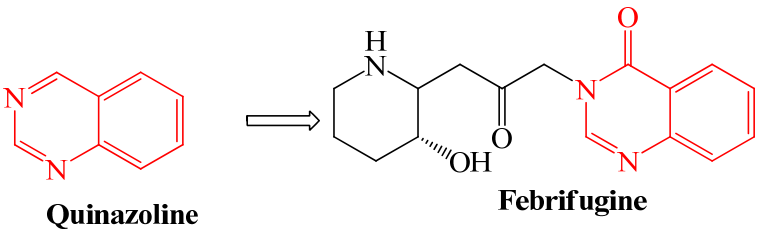


Acide Anthranilique

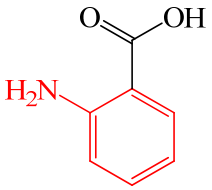
L'acide anthranilique contribue à l'élaboration de quinazolines, de quinoléines et également d'acridines. Pour donner quelques exemples dans ce groupe, nous pouvons citer la fébrifugine isolée de *Dichroa febrifuga*, et l'acronycine isolée d'*Acronychia baueri*. La première présente d'excellentes propriétés antipyrétiques et antiparasitaires (23, 24) tandis que

la deuxième présente une activité antitumorale remarquable sur différents modèles de tumeurs humaines du poumon, du colon et des ovaires.

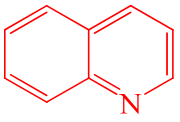
Par ailleurs on peut comme exemple la dictamnine, un alcaloïde furoquinoline isolé de l'écorce de racine de *Dictamnus dasycarpus* Turcz. (Rutaceae) qui aurait une large gamme d'activités pharmacologiques. La dictamnine est considérée comme un puissant mutagène et un alcaloïde photo-toxique avec l'ADN comme cible cellulaire



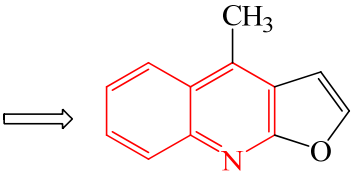
Quinazoline **Febrifugine**



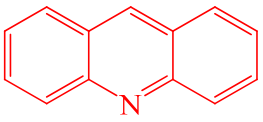
Acide Anthranilique



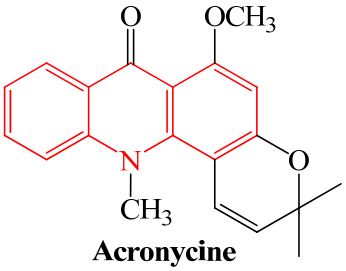
Quinoléine



Dictamnine



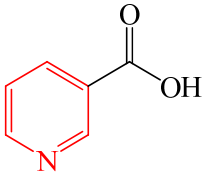
Acridine



Acronycine

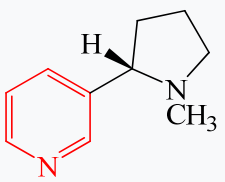
.

7. Les Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique

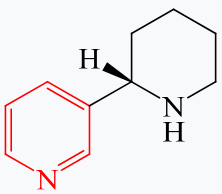


Acide nicotinique

Les composés de cette série comportent une structure pyridine centrale et se trouvent principalement dans les feuilles du tabac. Les représentants majeurs sont la nicotine qui présente un motif pyrrolidine, et l'anabasine qui présente un motif pipéridine. On trouve quelques utilisations bénéfiques de la nicotine en tant que stimulant respiratoire ou encore comme agent aidant le processus de sevrage tabagique. Des études plus récentes ont montré que la nicotine pouvait améliorer la mémoire, en stimulant la transmission d'impulsions nerveuses. Cela peut d'ailleurs expliquer la faible incidence de la maladie d'Alzheimer chez les fumeurs (5,6).



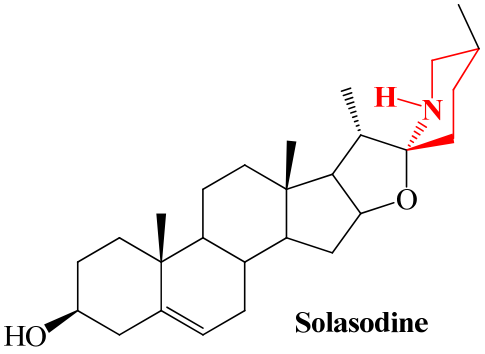
nicotine



Anabassine

8. Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination

Les alcaloïdes terpéniques et les alcaloïdes stéroïdiens entrent dans cette catégorie. La solasodine (**34**) isolée de *Solanum laciniatum*, et la bufaline (**35**) isolée d'une grenouille, sont intéressants d'un point de vue pharmacologique, en raison de leurs propriétés anticancéreuses.

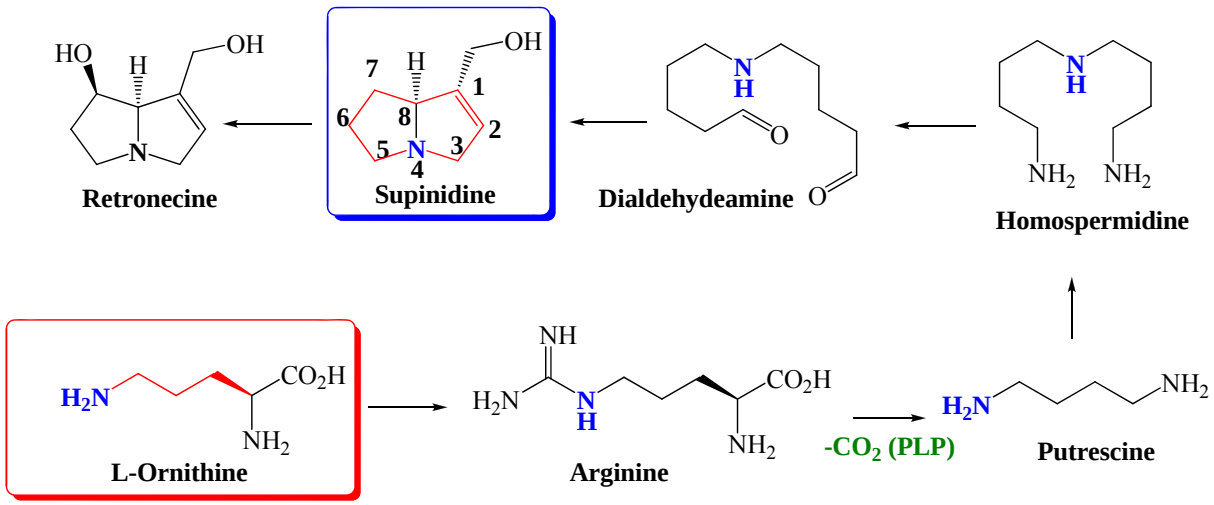


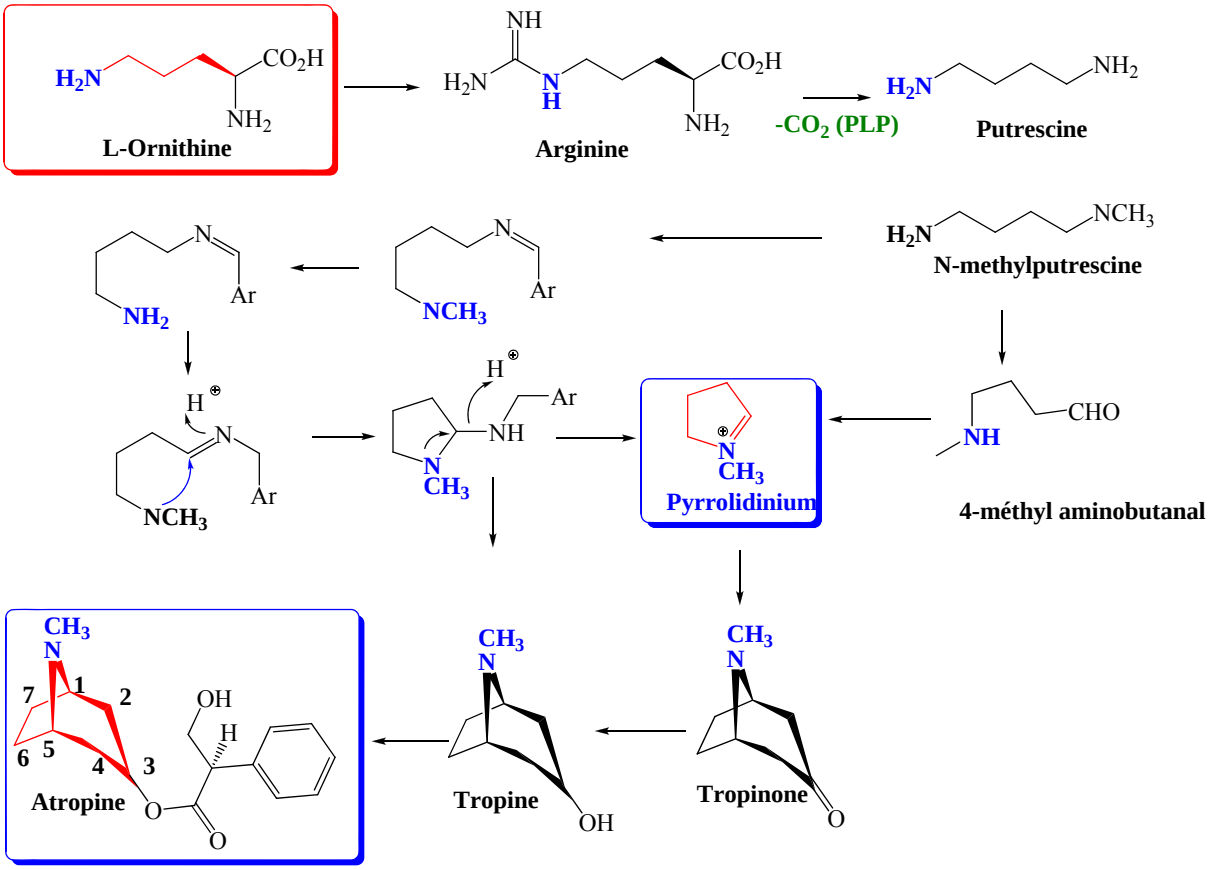
Solasodine

IV. Schémas Biosynthétiques

1. Les composés dérivés de la L-Orthinine

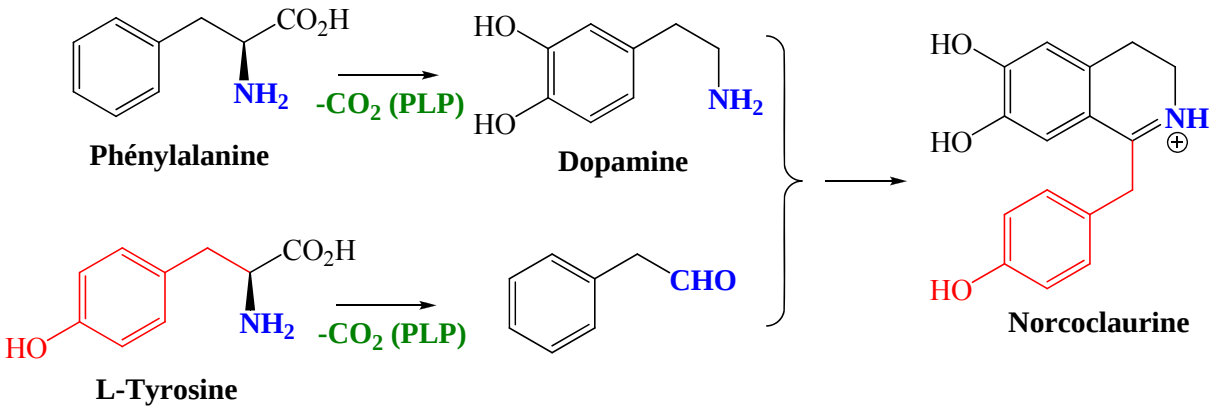
La formation d'un dialdéhyde-amine suite à une décarboxylation de la L-Orthinine conduit à conduit d'une part à la supinidine, précurseur des composés à noyau pyrrolizidine et d'autre part à la putrescine composé résultant de la décarboxylation d'argénine, en donnant cation pyrrolidinium, ce dernier se présente comme précurseur des composés à noyaux pyrrolidinique et tropanique.

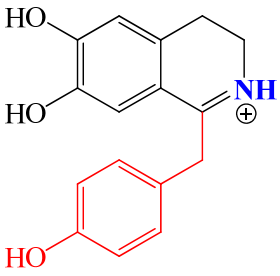




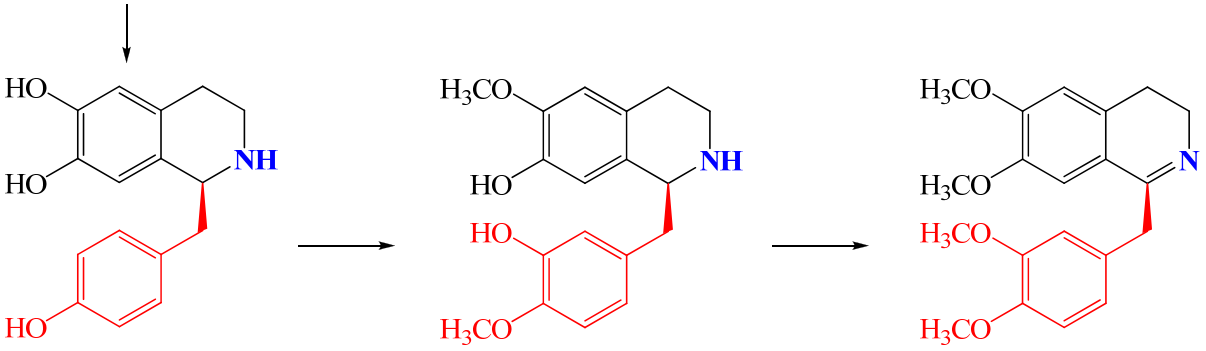
2. Les composés dérivés de la L-Tyrosine.

Le produit issu de la décarboxylation de la tyrosine via le phosphate pyridoxal (PLP), suivie de déamination oxydative, condensé à la dopamine selon une réaction de type Pictet-Spengler conduit à la formation d'un cation isoquilinium la norccoluarine considéré comme le précurseur d'un grand nombre des composés isoquinoléiques,

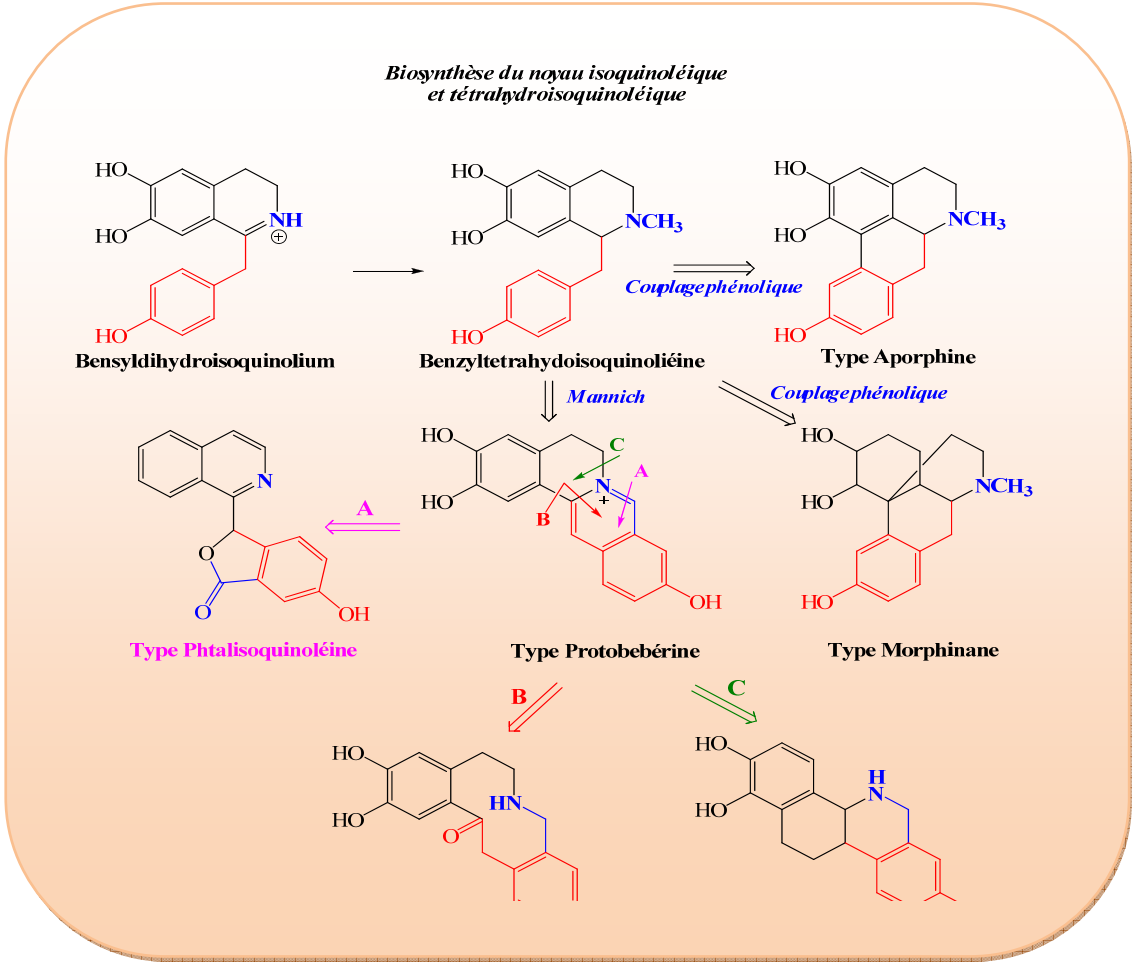




Norcoclaurine



Coclaurine **Norréticuline** **Papavérine**

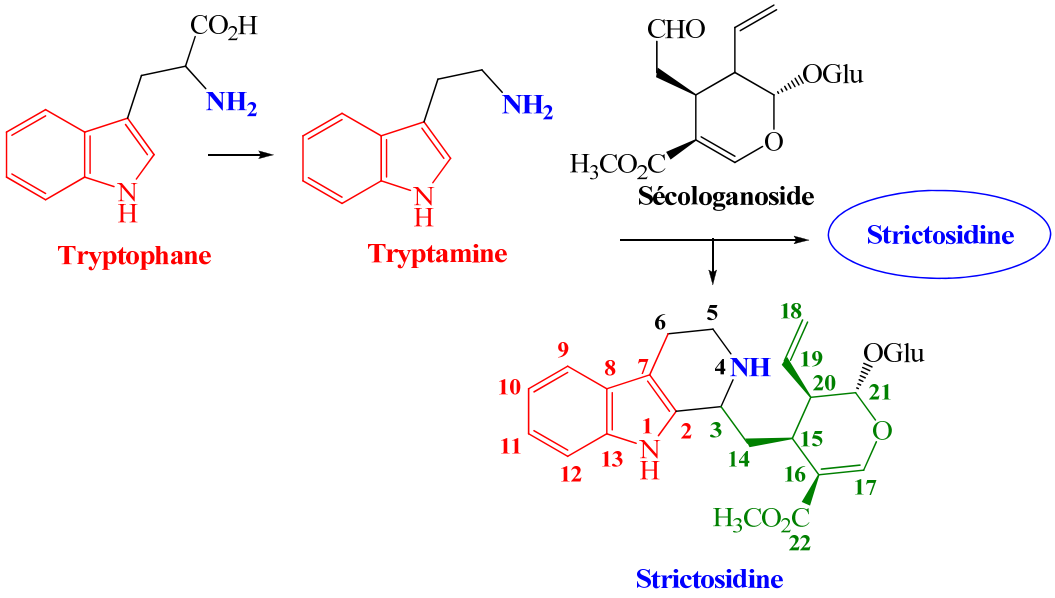


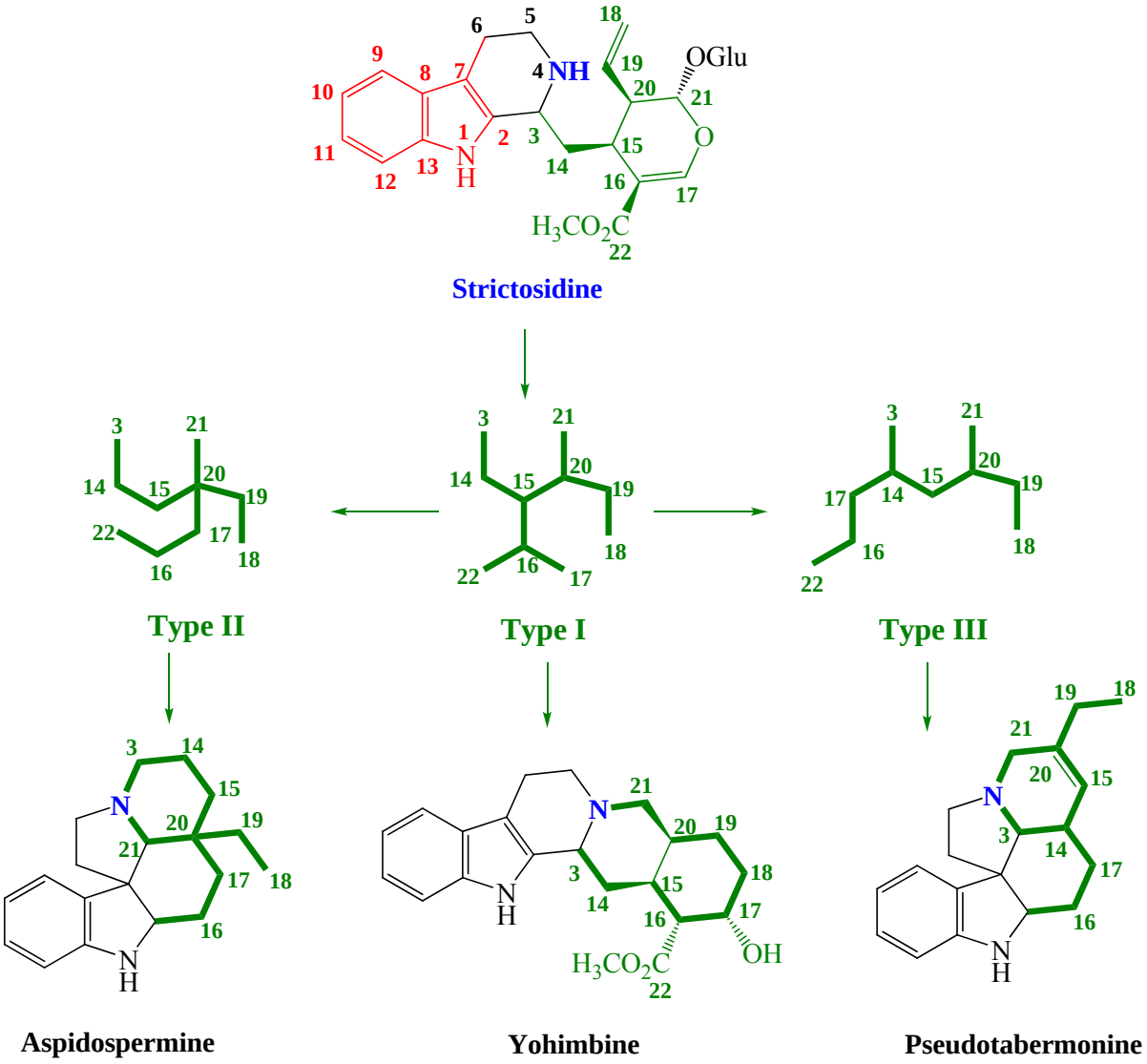
- A partir des aminoacides précurseur par :
  - ✓ Décarboxylation conduisant qu squelette **Dopamine**
  - ✓ Désamination conduisant au noyau **2-Phénylacétaldehyde**
- *Via* les benzyltétrahydroisoquinoléines par :
  - ✓ Couplage oxydatif conduisant aux squelettes **Aporphine** et **Morphinanne.**
  - ✓ Cyclisation de type Mannich permet l'obtention des alcaloïdes à squelette **Protoberbérine.**

3. Les composés des dérivés du Tryptophane.

Malgré leur très grande diversité structurale, les alcaloïdes indolo-monoterpéniques possèdent une origine biosynthétique commune.

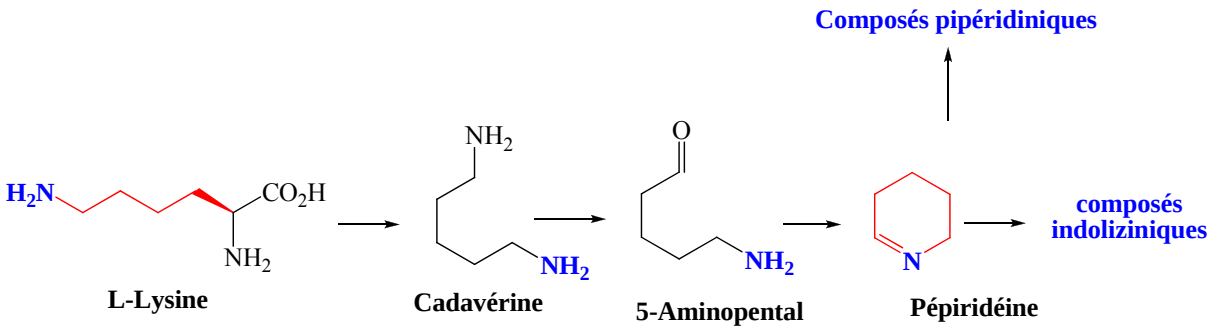
Le point de départ de leur formation est la condensation d'un iridoïde, le sécologanoside, avec une tryptamine. La stricitosidine ainsi formée subit divers réarrangements conduisant à trois groupes biogénétiques I, II, III qui se différencient par l'enchainement carboné du motif terpénique.

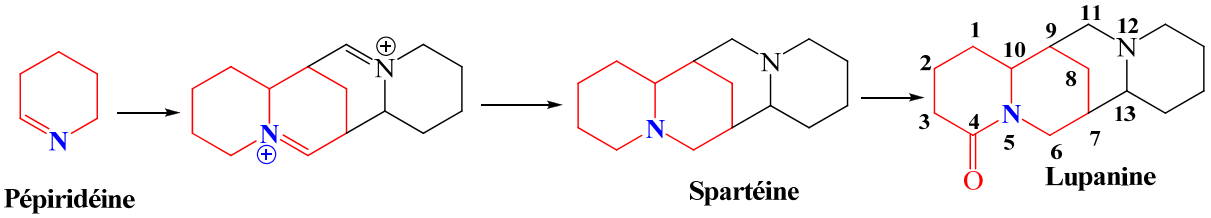




4. Les composé dérivés la L-Lysine :

La décarboxylation d' la L-lysine suivit d'un oxydation de la fonction amine en aldéhyde, une cyclisation intramoléculaire conduit à la formation d'un pépridine partiellement insaturée la pépiridéine précurseur des noyaux pépiridinique, indolizinique et quinolizidinique.





V. Propriétés physico-chimiques des alcaloïdes.

- Les alcaloïdes sont des composés de masse moléculaire variant de 100 à 900
- Leurs saveur est amère.
- Ils ont un caractère basique, leur basicité dépend de la disponibilité du doublet de l'azote.
- Les alcaloïdes non oxygénés et de faible masse sont des liquides entrainables à la vapeur d'eau à forte odeur
- Les alcaloïdes oxygénés et de masse élevée sont généralement des solides cristallins
- La plupart sont doués de pouvoir rotatoire, les dérivés naturels sont souvent des lévogyres et les plus actifs physiologiquement.

1. Réactions de précipitations

Les alcaloïdes précipitent sous l'action de certains réactifs appelés « les réactifs généraux d'alcaloïdes »

Cette réaction est fondée sur la capacité des alcaloïdes à se combiner aux métaux lourds (bismuth, mercure, ….) en milieu aqueux légèrement acide, il en existe plusieurs types.

- Réactif de Valser-Mayer (tétra-iodomercurate de potassium) : précipité blanc jaunâtre
- Réactif de Dragendorff (tétra-iodobismuthate de potassium) : précipité rouge orangé
- Réactif de Bouchardat (iodoiodurée de potassium) : précipité brun
- Réactif de Bertrand (réactif silicotungestique) : précipité blanc jaunâtre

Extraction des alcaloïdes

2. Extraction des alcaloïdes

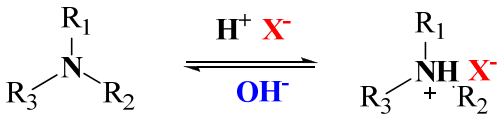
L'extraction est basée sur la différence de solubilité des alcaloïdes en milieu acide et en milieu alcalin, il faudra préalablement pulvérisée la drogue pour la rendre perméable aux liquides d'extraction et procédé à une dilapidation en milieu neutre.

Trois procédés d'extraction :

- Extraction par des solvants organiques apolaires en milieu alcalin.
- Extraction par des solvants organiques polaires.
- Extraction par l'eau acide.

3. Solubilité.

Les alcaloïdes sont des composé à caractères basique, ils forment des sels avec les acides, Leur solubilité varie en fonction du *pH*



	Alcaloïdes bases	Alcaloïdes sels
Solvant organique apolaire (éther chloroforme, dichlorométhane)	Très solubles	insolubles
Solvant polaire	Solubles (à titre élevé)	Peu solubles
Eau	Insoluble	Très solubles
Stabilité en solution	Instable, sensibles à la chaleur, lumières et aire	Stables

Extraction par des solvants organiques apolaires en milieu alcalin

Drogue pulvérisée
Humecté la poudre végétale par NH4OH (48h)

Extraction solvant apolaire ↓ **$CHCl_3$, CH_2Cl_2, ect…**

Solution extractive organique
Base + impuretés

Phase organique (Lipides, Résines, Chlorophylle,…) ↓ **Acide dilué (H_2SO_4 2%)**

Phase aqueuse (Alcaloïdes sous forme de sels)

Phase aqueuse (sucres, sels minéraux et organique) ↓ **Alcalinisation (NH4OH, pH basique)**
Solvant organique ($CHCl_3$, CH_2Cl_2)

Phase organique alcaloïdes sous forme de base

↓ **Lavage (H_2O, Neutralisation)**
Séchage ($MgSO_4$)
Évaporation

Alcaloïdes Totaux

Extraction par des solvants organiques polaires

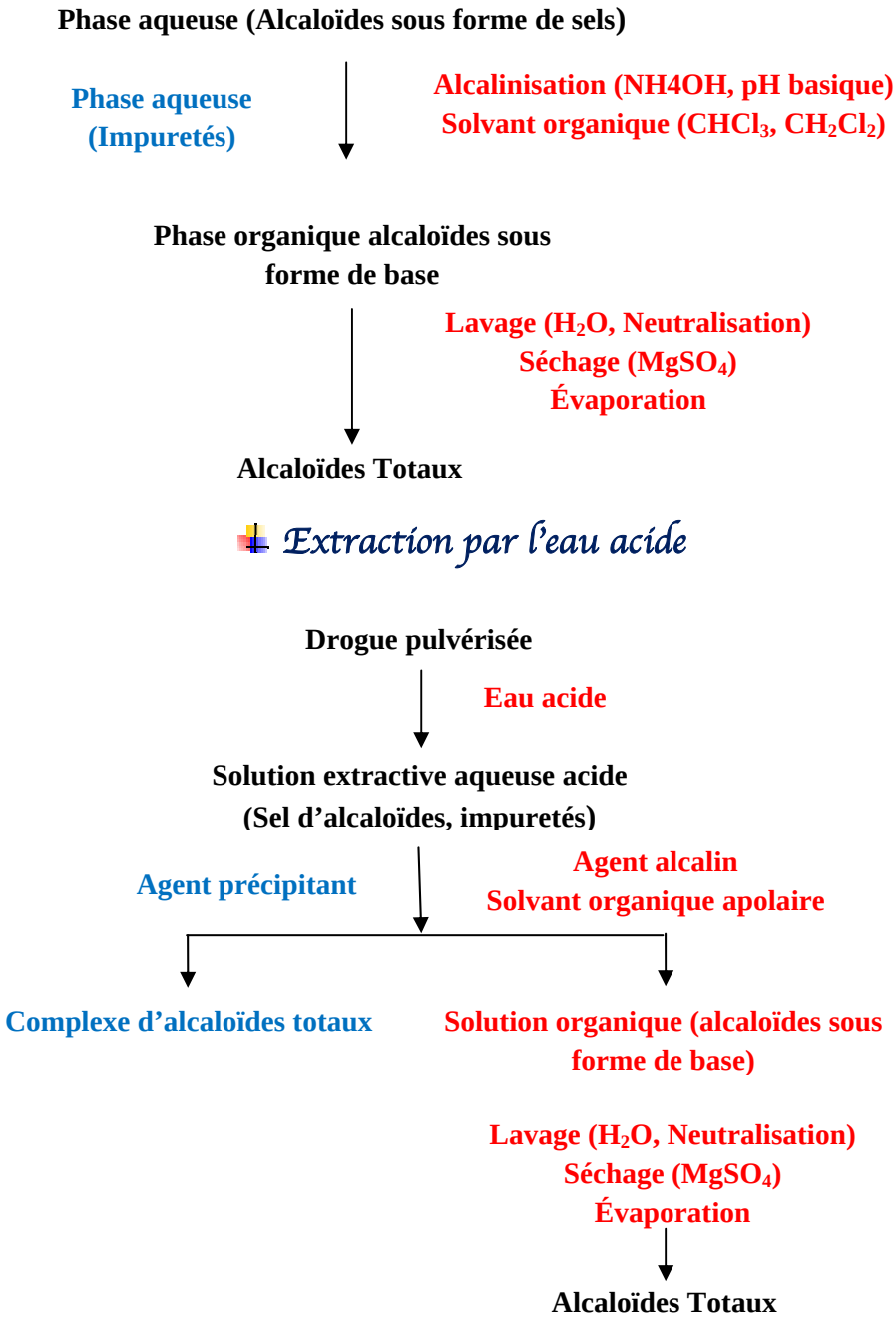
Drogue pulvérisée

Extraction ↓ **Acide (Ac.citrique, Ac.tartrique**
Solvant polaire (méthanol, éthanol,…)

Solution extractive organique
Base + impuretés

Phase organique (Impuretés) ↓ **Evaporation**
Dissolution dans l'eau acide
Lavage par solvant organique apolaire

Phase aqueuse (Alcaloïdes sous forme de sels)



4. Caractérisation des alcaloïdes

La caractérisation des alcaloïdes s'effectue en premier lieu sur un extrait aqueux d'acide de la drogue par les réactions de précipitations (Dragendorff, Mayer, etc.…). Les précipités obtenus, donnent une idée de la teneur de la drogue en alcaloïdes. En deuxième lieu une caractérisation dite spécifique sera procédée sur les alcaloïdes totaux (secs) par des réactions de coloration spécifiques à un type chimique d'alcaloïdes.

- Les alcaloïdes indoliques sont mis une évidence par le sulfate de cérium en donnant une coloration jaune, par contre les alcaloïdes dihydro-indolique donnent une coloration rouge.
- Les alcaloïdes tropaniques sont détectés en milieu acide par une coloration violacé avec les chlorures ferriques
- Les alcaloïdes quinoléiques sont mis en évidence suite à l'action de *p*-dimethyl-aminobenzaldehyde sur les alcaloïdes à noyaux quinoléique en donnant une coloration bleu violacée.

VI. Structure et intérêt biologique de quelques alcaloïdes.

Les alcaloïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain. Afin de donner un aperçu des différentes structures, nous présenterons ici un bref descriptif de quelques alcaloïdes les plus connus et cliniquement intéressants.

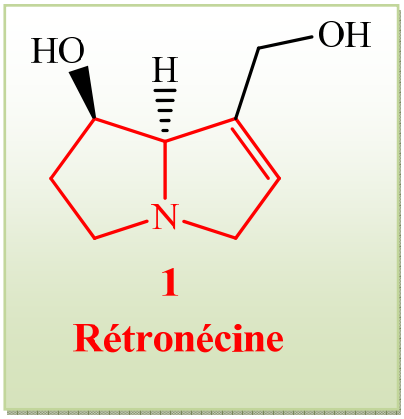
1. Les alcaloïdes dérivés de la L-Ornithine

Dans ce groupe, les pyrrolizidines et les tropannes sont les plus importants. Les pyrrolizidines, très répandues dans la nature, sont présentes dans les plantes qui font partiedes familles botaniques *Asteracea, Boraginaceae, Fabaceae et Orchidaceae*. Très toxiques (souvent hépatotoxiques), ces alcaloïdes ont déjà provoqué des empoisonnements de masse chez les humains et les animaux au milieu du siècle dernier. Parmi les pyrrolizidines naturelles, la **rétronécine 1** et la **senécionine 2** (isolées de plantes de l'espèce *Senecio vulgaris* et *Heliotropium bacciferum*) sont les plus connues.

Les pyrrolizidines peuvent être isolées sous la forme de base tertiaire ou sous la forme de *N*-oxide. Mais c'est majoritairement sous cette seconde forme qu'elles sont présentes dans les plantes. On peut citer comme exemple l'indicine *N*-oxide **3**, isolée d'*Heliotropium indicum*, qui s'est révélé être un agent anti-tumoral et anti-leucémique.



Senecio vulgari

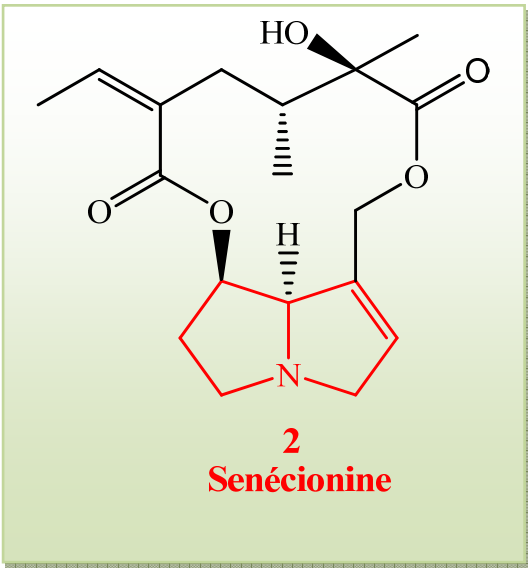


1

Rétronécine



Heliotropium bacciferum



2

Senécionine

1. a. La Sénécionine

➢ La Sénécionine est une molécule naturelle appartenant à la classe des pyrrolizidines alcaloïdes. Elle est présente dans de nombreuses espèces végétales de la vaste famille des Astéracées, également connue sous le nom de Composées. Cette famille botanique regroupe environ 25 000 espèces à travers le monde, parmi lesquelles on retrouve des plantes ornementales comme les marguerites, mais aussi des végétaux comestibles comme la laitue ou le tournesol. Bien que présente naturellement dans ces plantes. La Sénécionine a suscité un vif intérêt scientifique en raison de ses propriétés biologiques remarquables. Au cours des dernières années, de nombreuses études ont été menées afin d'explorer le potentiel thérapeutique de cette molécule naturelle. Les recherches ont mis en évidence un large éventail d'activités biologiques associées à la Sénécionine. chez l'humain.

❖ Activité Antioxydant

La Sénécionine agit comme un bouclier protecteur en piégeant ces radicaux libres avant qu'ils ne causent des dommages oxydatifs aux cellules. De plus, elle stimule l'activité d'enzymes antioxydantes naturellement présentes dans l'organisme, comme la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase. Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans la neutralisation des radicaux libres et le maintien de l'équilibre oxydatif au sein des cellules.

❖ Traitement du diabète

Des études ont mis en évidence les effets bénéfiques de la Sénécionine sur la régulation de la glycémie. En effet, cette molécule favorise une meilleure utilisation du glucose par les cellules, améliorant ainsi le contrôle des taux de sucre dans le sang. De plus, elle contribue à réduire l'insulino-résistance, un état pathologique où les cellules deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline. Au niveau du pancréas, organe responsable de la production d'insuline, la Sénécionine exerce également des effets protecteurs. Les cellules bêta-pancréatiques, qui sécrètent l'insuline, sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif et à l'apoptose (mort cellulaire programmée). La Sénécionine , grâce à ses propriétés antioxydantes, préserve l'intégrité de ces cellules en les protégeant contre les dommages oxydatifs et en inhibant leur apoptose prématurée.

❖ Acitivité Anti-inflammatoire

Les recherches ont démontré que la Sénécionine est capable d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires, ces molécules de signalisation impliquées dans le déclenchement et l'entretien de la réponse inflammatoire. Parmi les cytokines affectées, on retrouve notamment le TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha) et l'IL-1β (Interleukine 1 bêta), deux acteurs clés de l'inflammation. En bloquant la production de ces cytokines, la Sénécionine contribue à réduire l'intensité de la réaction inflammatoire et ses effets néfastes sur les tissus. Cette capacité a été démontrée dans des modèles animaux où l'administration de Sénécionine a permis de diminuer significativement l'inflammation induite expérimentalement.

❖ Activité Antimicrobienne

La Sénécionine possède des propriétés remarquables qui lui permettent de lutter contre divers microorganismes pathogènes. Cette substance naturelle a démontré son efficacité

antimicrobienne en inhibant la prolifération de plusieurs bactéries et champignons. Parmi les microbes sensibles à la Sénécionine figurent le redoutable *Staphylococcus aureus*, responsable de nombreuses infections, ainsi que l'Escherichia coli, une bactérie couramment impliquée dans les troubles gastro-intestinaux. De plus, cette molécule s'avère également active contre la levure opportuniste *Candida albicans*, à l'origine de candidoses diverses. Grâce à son large spectre antimicrobien, la Sénécionine pourrait représenter une piste prometteuse dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques naturels.

❖ Activité Anti-cancereuse

La Sénécionine s'est avérée efficace contre plusieurs types de cellules cancéreuses, parmi lesquels on retrouve les cellules du cancer du sein, du poumon, de la prostate et du côlon. Face à ces cellules malignes, la sénécionine déclenche un processus appelé apoptose, aussi connu sous le nom de "mort cellulaire programmée". L'apoptose est un mécanisme naturel par lequel les cellules endommagées ou devenues indésirables sont éliminées de l'organisme. Cependant, dans le cas des cellules cancéreuses, ce processus est souvent défaillant, leur permettant ainsi de se multiplier de façon incontrôlée. La sénécionine a la capacité de réactiver ce processus apoptotique au sein des cellules cancéreuses, entraînant ainsi leur autodestruction. De plus, la sénécionine inhibe la croissance des tumeurs en bloquant la prolifération des cellules cancéreuses. Grâce à ces propriétés cytotoxiques ciblées, la sénécionine pourrait représenter une piste prometteuse dans le développement de nouveaux traitements anticancéreux plus efficaces et mieux tolérés.

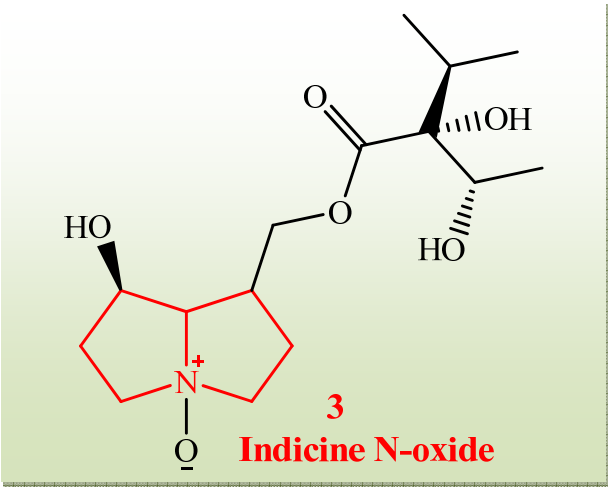
❖ Activité Hépato-protectrice

Les études ont démontré que la Sénécionine exerce des effets hépatoprotecteurs, c'est-à-dire qu'elle contribue à préserver l'intégrité et le bon fonctionnement du foie. Face à l'exposition à des toxines ou à des médicaments hépatotoxiques, la Sénécionine agit comme un bouclier protecteur en limitant les dommages cellulaires au niveau du foie. Un des signes d'atteinte hépatique est l'augmentation des taux sanguins d'enzymes spécifiques au foie, telles que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST). L'administration de Sénécionine permet de réduire les niveaux élevés de ces enzymes, indiquant une diminution des lésions hépatiques. De plus, la Sénécionine possède des propriétés anti-fibrotiques qui contribuent à prévenir et à limiter le développement de la fibrose hépatique. Cette pathologie, caractérisée par l'accumulation excessive de tissu cicatriciel au sein du foie, peut conduire à des dysfonctionnements hépatiques graves si elle n'est pas prise en charge.

Parmi ses propriétés les plus notables, on peut citer ses effets antioxydants, anti-inflammatoires, neuro-protecteurs, anticancéreux et hépato-protecteurs. Cette molécule polyvalente semble donc posséder des vertus thérapeutiques prometteuses pour diverses pathologies. Cependant, malgré ces résultats encourageants, des investigations complémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action précis de la Sénécionine et évaluer son innocuité avant toute utilisation clinique potentielle.



Heliotropium indicum

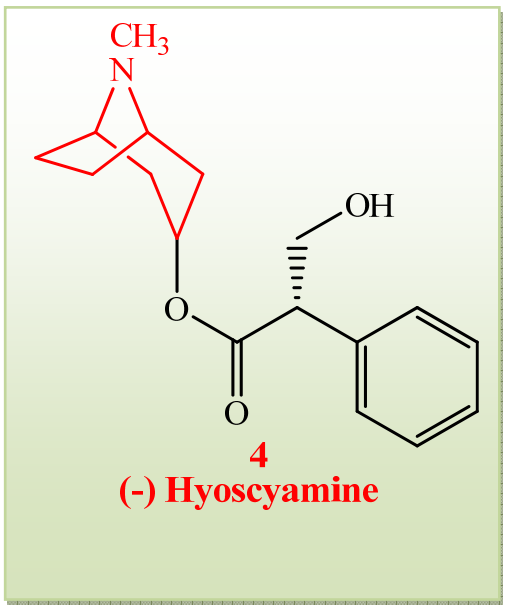


3
Indicine N-oxide

Dans la famille des tropannes, la (-) hyoscyamine **4** et la (-) hyoscine (ou scopolamine) **5** sont parmi les alcaloïdes les plus utilisés dans le domaine médical. Ils sont présents dans les plantes de l'espèce *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* et *Mandragora officinarum*. L'hyoscyamine n'est pas très stable, et se racémise facilement au cours de l'isolement pour conduire à l'atropine **6**.



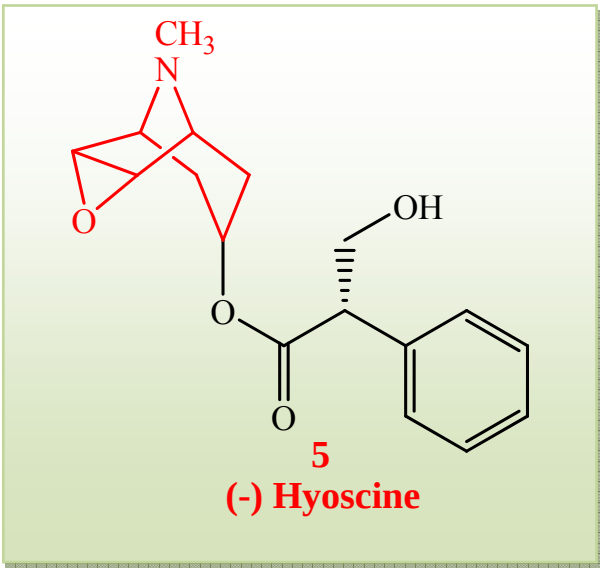
Atropa belladonna



4
(-) Hyoscyamine



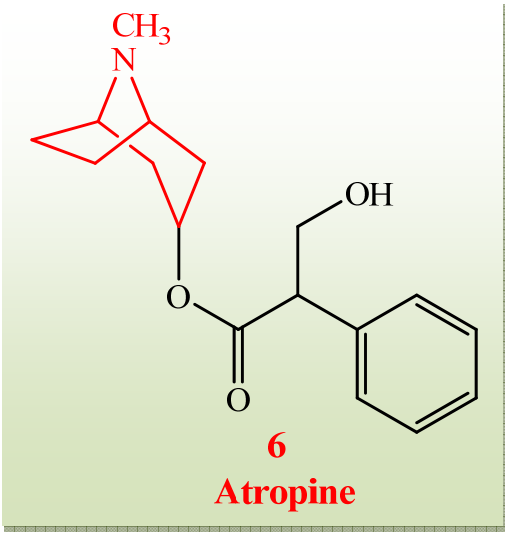
Mandragora officinarum



5
(-) Hyoscine



Hyoscyamus niger



6
Atropine

1. b. L'Atropine

➢ L'Atropine, un alcaloïde tropanique extrait de diverses solanacées telles que la belladone (***Atropa belladonna***) et la datura (***Datura stramonium***), revêt un intérêt thérapeutique majeur en médecine. Ses propriétés pharmacologiques singulières, résultant de son antagonisme des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, en font un agent médicamenteux polyvalent aux indications cliniques diversifiées. certains troubles de la réfraction.

Cette molécule alcaloïdique offre un éventail d'applications médicales étendues, que nous proposons d'explorer ci-après. En pratique anesthésiologique, l'atropine est couramment utilisée en prémédication pour ses effets anti-muscariniques périphériques inhibant les sécrétions bronchiques et salivaires excessives. De plus, son action vagolytique contrecarre la bradycardie réflexe induite par certains agents anesthésiques. Dans le domaine

ophtalmologique, ses propriétés mydriatiques et cycloplégiques sont mises à profit pour faciliter l'examen du fond d'œil et le traitement de l'acuité visuelle

Au niveau cardiovasculaire, l'atropine trouve une application en cas d'intoxication par inhibiteurs des cholinestérases organophosphorés, où elle permet de contrer les effets muscariniques létaux. Son utilisation est également décrite dans la prise en charge des bradyarythmies sinusales symptomatiques réfractaires, en recourant à ses propriétés chronotropes positives.

Enfin, les propriétés anti-sécrétrices de l'atropine sont exploitées dans le traitement symptomatique des hypersécrétions gastro-intestinales, bronchiques ou encore sudorales.

❖ Application en Ophtalmologie

L'atropine trouve son application la plus répandue dans le domaine de l'ophtalmologie, où ses propriétés mydriatiques et cycloplégiques sont largement exploitées. Cet alcaloïde tropanique exerce en effet un antagonisme compétitif aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine au niveau des structures oculaires.

Au niveau de l'iris, l'atropine induit une mydriase pupillaire en provoquant une paralysie des fibres musculaires circulaires de la pupille innervées par le nerf oculomoteur. Cette mydriase favorise un examen approfondi du fond d'oeil lors de la réalisation d'une ophthalmoscopie. Parallèlement, l'atropine engendre une cycloplégie, c'est-à-dire une paralysie du muscle ciliaire contrôlant le cristallin et son accommodation. Cette propriété cycloplégique supprime les réflexes d'accommodation, permettant une réfraction statique précise de l'œil nécessaire au diagnostic de troubles réfractifs.

❖ Application en Neurologie

En neurologie, l'atropine peut être utilisée pour traiter certains symptômes de maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson. Son action anticholinergique peut aider à réduire les tremblements et certains troubles moteurs.

❖ Application en Anesthésie

L'atropine occupe une place de choix dans l'arsenal pharmacologique anesthésique en raison de ses propriétés anti-cholinergiques périphériques. Elle s'avère indispensable dans la prémédication anesthésique pour contrecarrer certains effets indésirables potentiellement délétères. Tout d'abord, son action vagolytique par blocage des récepteurs muscariniques permet de prévenir les bradycardies réflexes induites par certains agents anesthésiques. En effet, de nombreux

anesthésiques halogénés et agents intraveineux exercent un effet dépresseur sur les centres vagaux bulbaires, engendrant une stimulation réflexe du tonus parasympathique et donc une bradycardie. L'administration préalable d'atropine inhibe cette réponse vagale et prévient ainsi l'apparition de bradyarythmies indésirables. Par ailleurs, l'atropine est couramment utilisée pour réduire les sécrétions bronchiques et salivaires excessives résultant de l'effet stimulant des agents anesthésiques sur les glandes exocrines.

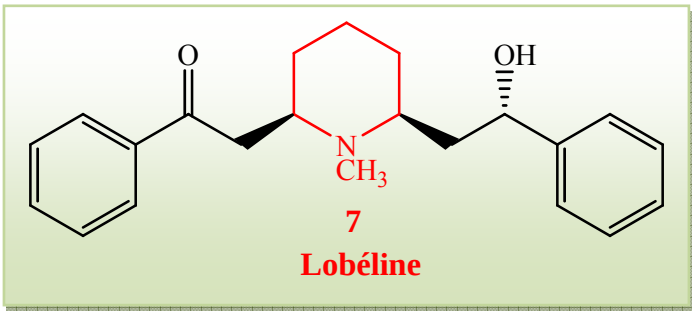
Ses propriétés anti-sialagogue et anti-diarrhéique permettent de limiter ces sécrétions qui peuvent compromettre la perméabilité des voies aériennes.

Ces alcaloïdes ont des propriétés antispasmodiques dans le système gastro-intestinal et également des propriétés anti-sécrétrices (utiles au cours des interventions chirurgicales). L'atropine est largement utilisée dans le domaine de l'ophtalmologie en tant qu'agent mydriatique (pour dilater la pupille).

2. Les alcaloïdes dérivés de la L-Lysine.

Dans ce groupe nous trouvons les composés pipéridiniques, quinolizidiniques et indolizidiniques. La lobéline **7,** extraite de la *Lobelia inflata*, est utilisée dans les préparations pour lutter contre le tabagisme et connu aussi comme analeptique respiratoire (excite la réactivité des centres bulbo-protubérantiels au CO_2). L'extrait brut de la plante est largement employé dans le traitement de l'asthme et de la bronchite.





7

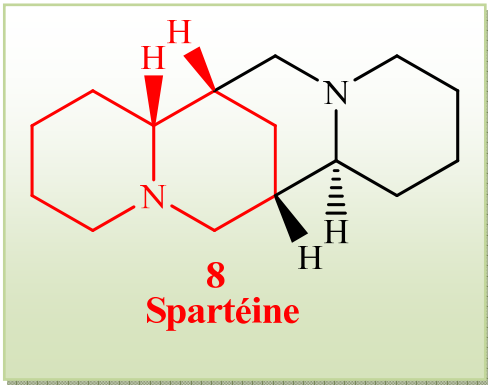
Lobéline

Lobelia inflata

Les quinolizidines se rencontrent principalement dans les plantes appartenant aux familles de *Leguminosae* et *Fabaceae*. Ces alcaloïdes ont une action répulsive contre les herbivores et ils sont également connus pour provoquer des problèmes d'empoisonnement chez l'homme. La spartéine **8**, isolée de *Cytisus scoparius*, est très toxique mais le sel de sulfate correspondant est utilisé en médecine comme agent stimulant du rythme cardiaque.



Cytisus scoparius



8
Spartéine

Ainsi on peut mentionner le Genêt d'Espagne (*Spartium junceum*) et le Cytise, *Cytisus laburnum* à fleurs jaunes, contenant de la cytisine, un alcaloïde cardio et neurotoxique, pouvant théoriquement être à l'origine d'une symptomatologie voisine de l'intoxication nicotinique, des troubles digestifs (vomissements, nausées), tachycardie et convulsions.

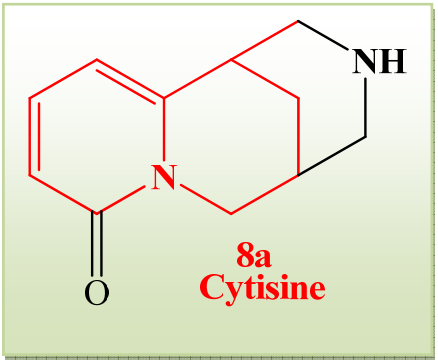
2. a. La Cytisine

➢ La Cytisine est un alcaloïde naturellement biosynthétisé par diverses espèces végétales de la famille des Fabaceae, en particulier les genêts du genre Cytisus, comme *Cytisus laburnum* communément appelé "faux-ébénier". Cette molécule alcaloïdique suscite un intérêt particulier en raison de son profil pharmacologique singulier.

Chimiquement apparentée à la nicotine, la cytisine est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Son affinité de liaison sélective pour les sous-types α4β2 de ces récepteurs neuronaux explique ses propriétés pharmacologiques clés. En effet, cette interaction agoniste partielle induit un double effet de stimulation-désensibilisation des récepteurs nicotiniques.



Cytisus laburnum



8a
Cytisine

❖ Application en Cardiologie

Au niveau du système de conduction cardiaque, l'atropine exerce des effets chronotropes et dromotropes positifs en inhibant le tonus vagal. Cette levée du frein cholinergique sur le nœud sinusal et les voies de conduction permet d'accélérer la fréquence cardiaque et d'améliorer la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. De plus, en bloquant l'effet inhibiteur de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M2 des cardiomyocytes, l'atropine augmente la contractilité myocardique par un mécanisme inotrope positif. Cette propriété inotrope positive contribue à optimiser le débit cardiaque. Ainsi, l'atropine représente un traitement de premier recours dans la prise en charge des bradycardies sinusales symptomatiques sévères, particulièrement en cas de dysfonction du nœud sinusal ou de blocs auriculo-ventriculaires de haut degré, où son action chronotrope majore le rythme cardiaque insuffisant.

❖ Traitement de la maladie de Parkinson

Les études menées ont mis en évidence la remarquable capacité de cette molécule à préserver l'intégrité des neurones dopaminergiques face aux lésions, suggérant ainsi un potentiel thérapeutique bénéfique dans le traitement des pathologies neurodégénératives. L'exploration des mécanismes d'action sous-jacents et de l'efficacité clinique de la cytisine pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge des troubles impliquant une dégénérescence des voies dopaminergiques, tels que la maladie de Parkinson.

❖ Traitement de la toxicomanie

La cytisine est connue pour son potentiel dans le traitement de la toxicomanie, en particulier pour les dépendances aux opioïdes et à la cocaïne. Elle agit en modulant les récepteurs de la dopamine, ce qui pourrait aider à réduire les symptômes de sevrage et à prévenir les rechutes.

❖ Traitement des troubles neurologiques

La cytisine a démontré des propriétés neuro-protectrices remarquables, en préservant l'intégrité des neurones face aux lésions oxydatives et en modulant les réponses neuro-inflammatoires délétères. Ces observations suscitent un intérêt grandissant pour l'évaluation de la cytisine comme agent thérapeutique potentiel dans la prise en charge de troubles neuro-dégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington et la sclérose en plaques. L'exploration approfondie des mécanismes d'action sous-jacents et des essais

cliniques rigoureux permettront de déterminer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule pour le traitement de ces pathologies aux conséquences débilitantes.

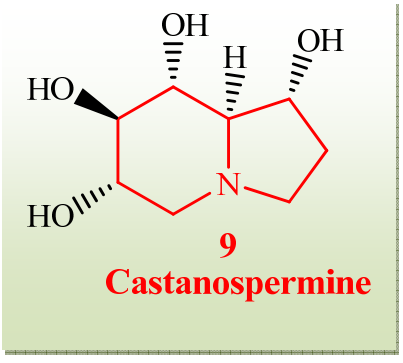
Les alcaloïdes indolizidiniques sont également présents dans les plantes de la famille des *Leguminosae* et *Fabaceae*. Parmi ces composés, les indolizidines polyhydroxylées sont dotées de propriétés biologiques intéressantes. La castanospermine **9** (isolée de *Castanospermum australe*) et ses dérivés présentent un intérêt particulier en raison de leur action contre le virus du SIDA (HIV).

2. b. La Castanospermine

- La Castanospermine est un alcaloïde indolizidine naturellement présent dans les graines de Castanospermum australe, une espèce d'arbre légumineuse endémique de l'Australie orientale. Cette molécule a suscité un vif intérêt dans la communauté scientifique en raison de son profil pharmacologique singulier. Les propriétés inhibitrices de la castanospermine vis-à-vis des glucosidases et de son potentiel en tant qu'agent pharmacologique font l'objet d'investigations approfondies. Cette substance constitue une plateforme moléculaire prometteuse pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les troubles métaboliques et les pathologies impliquant des dysfonctionnements des voies de glycosylation. L'étude approfondie de la castanospermine contribue à enrichir notre compréhension des mécanismes biochimiques sous-jacents et ouvre de nouvelles perspectives dans la découverte de molécules bioactives d'origine naturelle.



Castanospermum australe



9
Castanospermine

❖ Traitement du cancer

Les propriétés anticancéreuses de la castanospermine, un alcaloïde indolizidine. Cette molécule exerce une activité inhibitrice puissante sur les glucosidases I et II, des enzymes clés impliquées dans les premières étapes de la N-glycosylation des protéines. Cette perturbation des voies de glycosylation induit un stress du réticulum endoplasmique et déclenche ultimement l'apoptose des cellules cancéreuses. Les études précliniques ont démontré l'efficacité de la castanospermine à inhiber la croissance tumorale in vitro et in vivo, ainsi qu'à sensibiliser les cellules cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques conventionnels. Ces résultats prometteurs ont conduit à l'exploration approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents et au développement d'analogues semi-synthétiques plus puissants et sélectifs, dans le but d'optimiser le potentiel thérapeutique de cette classe de molécules pour le traitement du cancer.

❖ Traitement des maladies virales

La castanospermine, a démontré un potentiel thérapeutique prometteur dans le traitement des maladies virales. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition compétitive des glucosidases I et II, des enzymes impliquées dans la maturation de la gaine glycoprotéique des virions lors du bourgeonnement et du relargage des particules virales. Cette perturbation des voies de glycosylation des glycoprotéines virales entrave ainsi la réplication et la propagation du virus dans les cellules hôtes. Les études in vitro et in vivo ont mis en évidence l'activité antivirale de la castanospermine contre divers pathogènes, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) et les virus influenza. Ces résultats prometteurs ont conduit au développement d'analogues semi-synthétiques plus puissants et sélectifs, visant à optimiser le profil pharmacocinétique et à réduire la toxicité de cette classe de molécules pour une application clinique potentielle dans le traitement des infections virales.

❖ Traitement des maladies neurodégénératives

Les recherches récentes ont exploré le potentiel thérapeutique prometteur de la castanospermine, dans le domaine des maladies neuro-dégénératives. Son mode d'action consiste en l'inhibition compétitive des glucosidases I et II, des enzymes cruciales impliquées dans les premières étapes de la N-glycosylation des protéines. Cette modulation des processus de glycosylation pourrait s'avérer bénéfique dans la prévention de l'agrégation aberrante des protéines mal conformées, un mécanisme pathologique clé dans les troubles neuro-

dégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Les études in vitro et in vivo ont démontré la capacité de la castanospermine à réduire la formation d'oligomères toxiques, à prévenir le stress oxydatif et à promouvoir la survie neuronale.

❖ Traitement des maladies inflammatoires

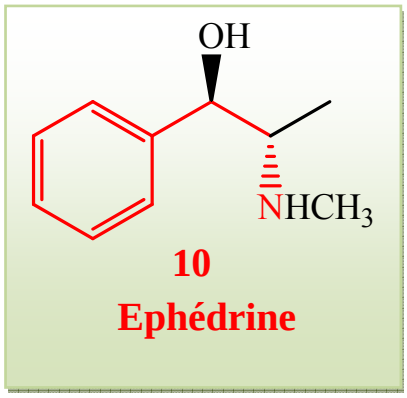
Les propriétés anti-inflammatoires de la castanospermine, ont suscité un intérêt croissant dans le domaine de la recherche biomédicale. Son mécanisme d'action implique l'inhibition des glucosidases I et II, des enzymes clés dans les voies de glycosylation des protéines. Cette modulation des processus de N-glycosylation perturbe la maturation et le repliement des glycoprotéines impliquées dans la cascade inflammatoire, telles que les cytokines, les molécules d'adhésion et les récepteurs membranaires. Les études précliniques ont démontré l'efficacité de la castanospermine à atténuer les réponses inflammatoires exacerbées dans des modèles in vitro et in vivo de pathologies auto-immunes et inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

3. Les alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine.

Les principales classes d'alcaloïdes de ce groupe sont des composés monocycliques simples comme l'éphédrine **10**, les isoquinoléines telles que la papavérine **11** et la berbérine **12**, les benzyltétrahydroisoquinoléines modifiées telles que la morphine **13**, et aussi les alcaloïdes de la famille des *Amaryllidacées* telles que la galanthamine **14** isolée d'*Ephedra alata*. L'éphédrine **10**, isolée d'*Ephedra sinica*, est utilisée avec succès dans le traitement de l'asthme bronchique et également comme médicament analgésique et anti-allergique.

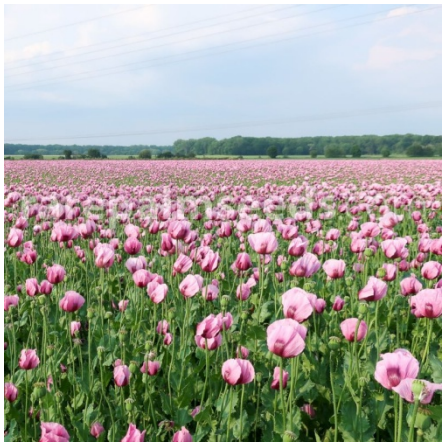


Ephedra sinica

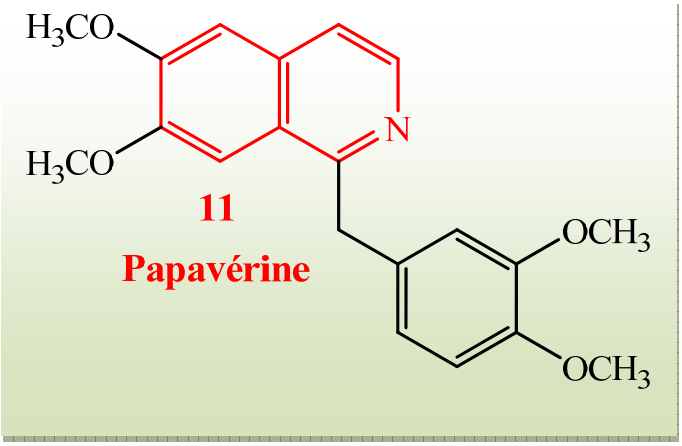


10
Ephédrine

La papavérine **11**, isolée de *Papaver somniferum*, a une activité vasodilatatrice et des propriétés hypnotiques et analgésiques.



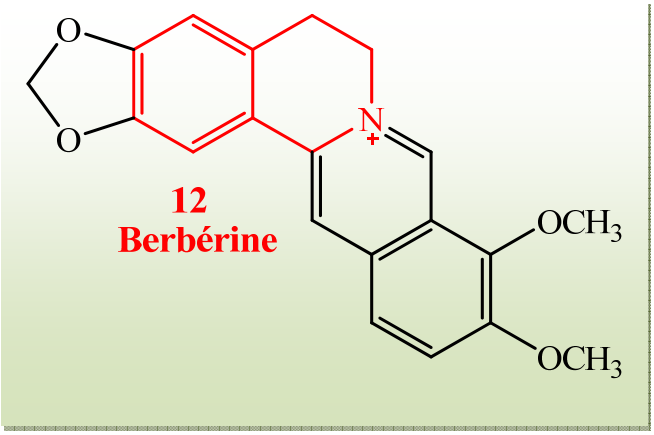
Papaver somniferum



La berbérine **12**, isolée de *Berberis vulgaris*, a des propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes.



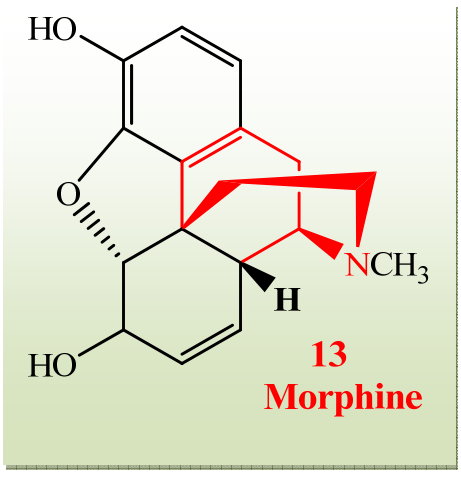
Berberis vulgaris



La très renommée morphine **13**, isolée de la plante de la famille des opiacées, le *Papaver somniferum*, reste encore à ce jour un des analgésiques les plus efficaces utilisés en médecine.



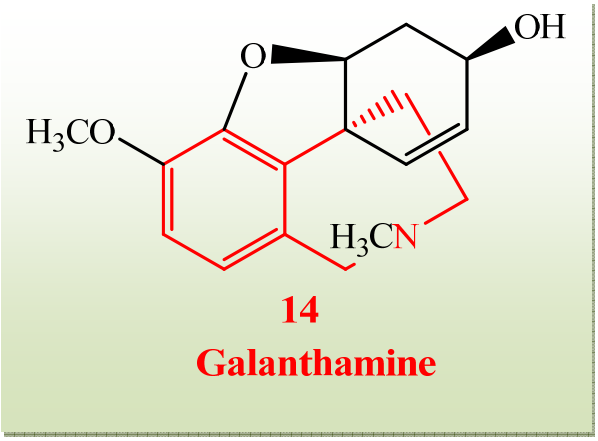
Papaver somniferum



Et enfin, la galanthamine **14** agit en tant qu'inhibiteur compétitif de la cholinesterase, et de ce fait utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.



Ephedra alata



14

Galanthamine

3. a. La Galanthamine

La galanthamine, un alcaloïde iso-quinoléique d'origine naturelle, fait l'objet d'investigations approfondies en raison de son potentiel thérapeutique prometteur. Cette molécule, isolée principalement à partir d'espèces végétales appartenant aux genres **Galanthus**, **Narcissus** et **Leucojum**, présente des propriétés pharmacologiques uniques, en particulier ses effets sur le système nerveux central. Ses propriétés inhibitrices réversibles de l'acétylcholinestérase et sa capacité de modulation allostérique des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine en font un agent d'intérêt majeur dans le domaine des neurosciences médicales. Les études précliniques et cliniques ont démontré l'efficacité de la galanthamine dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de cette pathologie neuro-dégénérative invalidante.

❖ Traitement de la Maladie d'Alzheimer

La galanthamine, un alcaloïde isoquinoléique d'origine végétale, a obtenu l'approbation réglementaire pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, une pathologie neuro-dégénérative caractérisée par un déficit cholinergique progressif. Son mécanisme d'action réside principalement dans l'inhibition réversible de l'acétylcholinestérase, une enzyme clé impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine, le principal neurotransmetteur du système cholinergique. En bloquant la dégradation de l'acétylcholine, la galanthamine permet d'augmenter les concentrations synaptiques de ce neuromédiateur et d'optimiser la neurotransmission cholinergique déficiente observée dans la

maladie d'Alzheimer. Les essais cliniques ont démontré l'efficacité de la galanthamine à ralentir le déclin cognitif et fonctionnel chez les patients atteints de cette pathologie, en améliorant temporairement les performances mnésiques, l'attention et les capacités de raisonnement

❖ Potentiel dans le Traitement des Troubles Neuromusculaires

Les investigations récentes ont exploré les effets potentiellement bénéfiques de la galanthamine dans le traitement des troubles neuromusculaires. Cette molécule, connue principalement pour son rôle d'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, semble exercer une influence positive sur la transmission neuromusculaire par l'augmentation de la biodisponibilité de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Les études précliniques ont démontré que l'administration de galanthamine améliore la force musculaire et réduit la fatigabilité dans des modèles animaux de myasthénie grave, une pathologie neuromusculaire caractérisée par une défaillance de la neurotransmission cholinergique. De plus, les essais cliniques préliminaires ont révélé des résultats prometteurs chez les patients atteints de syndromes myasthéniques, avec une augmentation de l'endurance musculaire et une amélioration des scores fonctionnels après un traitement par galanthamine.

❖ Amélioration des Fonctions Cognitives

La galanthamine, approuvée pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, exerce ses effets bénéfiques via un double mécanisme d'action impliquant l'inhibition réversible de l'acétylcholinestérase et la modulation allostérique positive des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Les études cliniques ont démontré que l'administration de galanthamine entraîne une amélioration significative des fonctions cognitives telles que la mémoire épisodique, l'attention soutenue et les capacités de raisonnement chez les patients atteints de troubles neurocognitifs légers à modérés. Ces résultats prometteurs soulèvent des perspectives intéressantes quant à l'utilisation potentielle de cette molécule dans le traitement adjuvant de diverses pathologies neurologiques associées à un déclin cognitif, comme les stades précoces de la démence ou les déficits post-lésionnels.

4. Alcaloïdes dérivés du Tryptophane.

Nous retrouvons ici les alcaloïdes indoliques, quelques structures quinoléiniques, les pyrroloindoles et les alcaloïdes de l’ergot. Parmi les indoles, ceux qui présentent une structure terpénoïde sont les plus répandus et également les plus complexes d’un point de vue

structural. Les plantes des familles botaniques *Rubiaceae*, *Apocynaceae* et *Logoniceae* sont des sources riches en alcaloïdes de ce type.

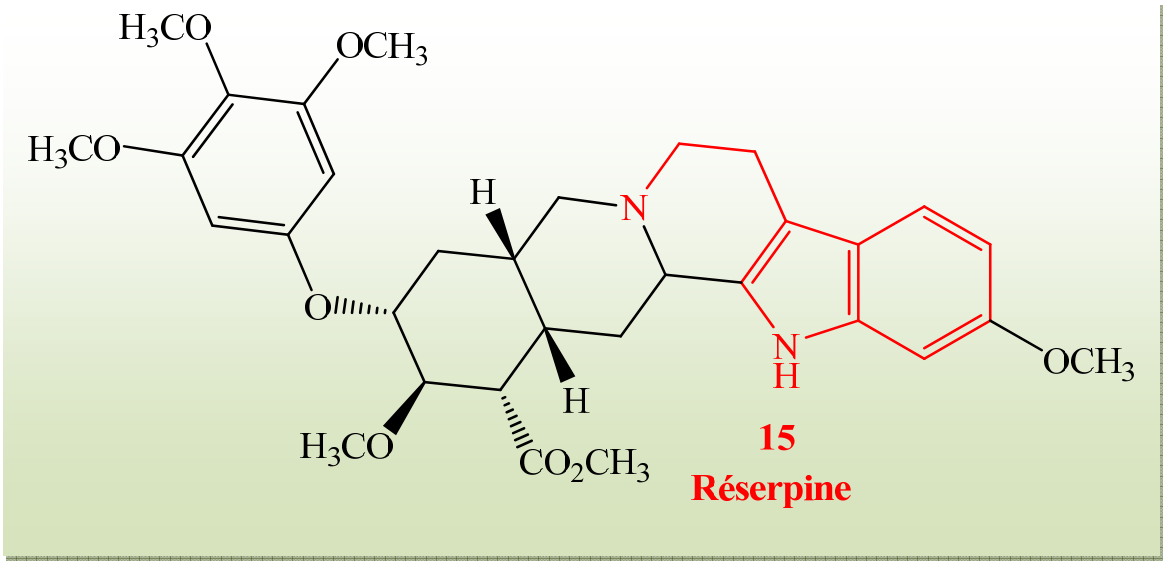
La réserpine **15** et l'ajmalicine **16**, rencontrées dans les plantes de l'espèce *Rauwolfia* à savoir *Rauwolfia serpentina* et *Rauwolfia vomitoria*, sont toutes les deux efficaces dans le traitement de l'hypertension.



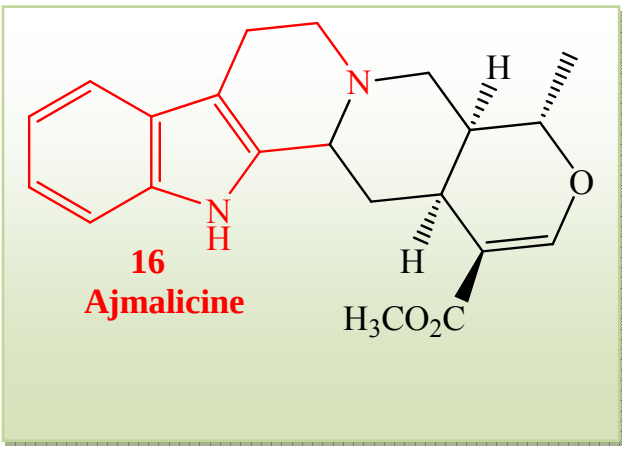
Rauwolfia serpentina



Rauwolfia vomitoria



15
Réserpine



16
Ajmalicine

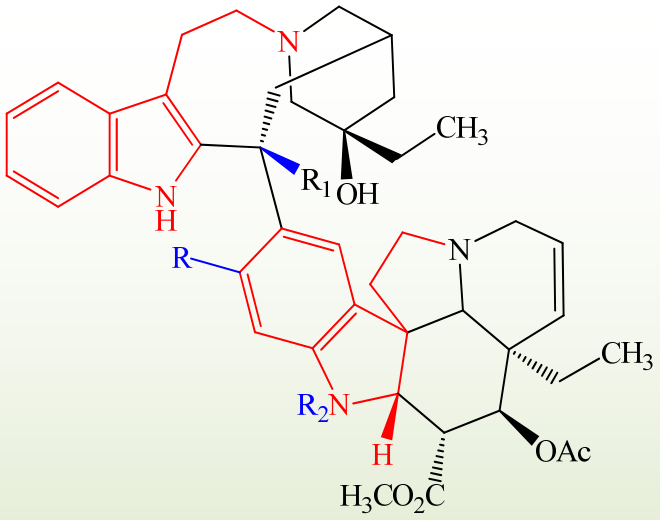
La vinblastine **17** et la vincristine **18**, isolées de *Catharanthus roseus*, sont très populaires dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse. La première est particulièrement active dans le traitement de la maladie de Hodgkin, tandis que la deuxième est active dans les leucémies aiguës de l'enfant, avec un taux de rémission très élevé.

4. a. La Vinblastine

➢ La vinblastine, un alcaloïde bis-indole naturellement présent dans la pervenche de Madagascar (***Catharanthus roseus***), fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique en oncologie. Cet agent pharmacologique, découvert dans les années 1950, appartient à la classe des inhibiteurs de la dynamique des microtubules. Son mécanisme d'action repose sur la liaison spécifique à la β-tubuline, un composant structural clé des microtubules, entraînant ainsi une déstabilisation de ces polymères essentiels au maintien de l'architecture cellulaire et aux processus de division cellulaire.



Catharanthus roseus



17

Vinblastine

R= OCH_3, R_1 = CO_2CH_3, R_2= CH_3

18

Vincristine

R= OCH_3, R_1 = CO_2CH_3, R_2= CHO

Cette perturbation de la dynamique des microtubules induit un arrêt du cycle cellulaire en métaphase et déclenche ultimement l'apoptose des cellules tumorales en prolifération. Depuis son introduction en clinique, la vinblastine a démontré une efficacité notable dans le traitement de diverses néoplasies malignes hématologiques telles que les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, ainsi que de tumeurs solides comme les cancers du testicule, du sein et du poumon à petites cellules. Bien que son utilisation soit limitée par sa toxicité dose-dépendante, la vinblastine demeure un agent chimio-thérapeutique de premier ordre et constitue un modèle moléculaire précieux pour le développement de nouvelles thérapies ciblant les voies de signalisation régulées par les microtubules.

❖ Traitement du Cancer du Poumon

La vinblastine, un alcaloïde bis-indole d'origine naturelle, occupe une place prépondérante dans les schémas thérapeutiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé. Son mécanisme d'action unique, basé sur l'inhibition de la dynamique des microtubules, en fait un agent chimiothérapeutique de choix pour cibler les cellules tumorales pulmonaires hautement prolifératives. Les protocoles cliniques standards préconisent l'utilisation de la vinblastine en association avec d'autres agents cytotoxiques dans le cadre de chimiothérapies combinées pour le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques. Cette stratégie de poly-chimiothérapie vise à optimiser l'efficacité antinéoplasique en exploitant les mécanismes d'action complémentaires des différents agents chimio-thérapeutiques tout en minimisant l'émergence de résistances. Les essais cliniques pivots ont démontré une amélioration significative de la survie globale et de la qualité de vie des patients atteints de CBNPC de stade III ou IV lors de l'administration de schémas thérapeutiques incluant la vinblastine en combinaison avec des molécules telles que le cisplatine, le gemcitabine ou le docétaxel. Malgré les avancées récentes dans le domaine des thérapies ciblées, la vinblastine demeure une composante essentielle des régimes de chimiothérapie conventionnelle pour la prise en charge des cancers bronchopulmonaires à un stade métastatique.

❖ Traitement du Lymphome de Hodgkin

La vinblastine, est un composant essentiel du schéma thérapeutique de référence pour le traitement des lymphomes hodgkiniens à un stade avancé. Cette molécule, inhibitrice de la dynamique des microtubules, exerce une puissante activité cytotoxique en perturbant le processus de division cellulaire et en induisant l'apoptose des cellules lymphomateuses en

prolifération. Les études cliniques pivot menées dans les années 1960-1970 ont établi l'efficacité de l'association vinblastine, bléomycine, doxorubicine et dacarbazine (ABVD) comme protocole de polychimiothérapie standard pour la prise en charge des lymphomes hodgkiniens de stade III et IV. Ce régime thérapeutique combinant des agents cytotoxiques aux mécanismes d'action complémentaires a permis d'optimiser les taux de rémission complète et d'améliorer significativement les taux de survie globale des patients atteints de cette hémopathie maligne à un stade avancé. Malgré l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques ciblées, le schéma ABVD reste le traitement de première intention pour les lymphomes hodgkiniens disséminés, soulignant ainsi le rôle prépondérant de la vinblastine dans la prise en charge de cette pathologie hématologique sévère.

❖ Traitement du Sarcome des Tissus Mous

Au-delà de ses indications thérapeutiques établies dans les cancers hématologiques et certaines tumeurs solides, la vinblastine occupe également une place dans la prise en charge systémique des sarcomes des tissus mous. Cette classe hétérogène de néoplasies malignes mésenchymateuses, regroupant diverses entités histologiques rares, représente un défi clinique de par leur chimiorésistance intrinsèque. L'inhibiteur de la dynamique des microtubules qu'est la vinblastine a démontré une activité cytotoxique notable dans le traitement de certains sous-types histologiques de sarcome des tissus mous, notamment les léiomyosarcomes, les liposarcomes et les sarcomes des gaines des nerfs périphériques. Son mécanisme d'action unique, perturbant les processus mitotiques au sein des cellules sarcomateuses hautement prolifératives, en fait un agent chimiothérapeutique fréquemment incorporé aux schémas de polychimiothérapie pour la prise en charge des stades avancés et métastatiques de ces pathologies rares. Bien que son efficacité demeure modeste en monothérapie, la vinblastine constitue une composante essentielle des protocoles combinant plusieurs agents cytotoxiques afin d'optimiser les taux de réponse et la survie des patients atteints de sarcome des tissus mous disséminé.

❖ Traitement des Tumeurs Cérébrales

La vinblastine, peut être envisagée comme une option thérapeutique dans la prise en charge des tumeurs cérébrales malignes réfractaires aux traitements conventionnels. Son mécanisme d'action unique, basé sur l'inhibition de la dynamique des microtubules, lui confère des propriétés cytotoxiques prometteuses pour cibler les cellules tumorales cérébrales hautement prolifératives. Lorsque les approches chirurgicales et radiothérapeutiques sont

techniquement contre-indiquées ou se sont avérées inefficaces, la vinblastine peut être incorporée aux schémas de chimiothérapie systémique, généralement en association avec d'autres agents alkylants ou antimétabolites. Son utilisation est particulièrement pertinente dans le traitement des glioblastomes multiformes récurrents ou des tumeurs cérébrales de haut grade chez les patients pédiatriques. Malgré sa pénétration limitée au niveau de la barrière hémato-encéphalique, la vinblastine a démontré une activité antinéoplasique modeste mais significative en complément des traitements locorégionaux standards. Son profil de toxicité, bien que non négligeable, demeure acceptable dans cette indication palliative pour les tumeurs cérébrales avancées et réfractaires aux thérapies conventionnelles.

❖ Traitement du Cancer du Sein

La vinblastine, constitue une option thérapeutique pertinente dans la prise en charge systémique du cancer du sein. Cet agent pharmacologique, appartenant à la classe des inhibiteurs de la dynamique des microtubules, exerce son effet cytotoxique en se liant à la β-tubuline et en déstabilisant les microtubules, des composants essentiels à la division cellulaire. Cette perturbation des processus de mitose induit un arrêt du cycle cellulaire et déclenche l'apoptose des cellules tumorales mammaires en prolifération. Bien que les schémas thérapeutiques pour le traitement du cancer du sein aient évolué ces dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées, la vinblastine demeure une option de chimiothérapie conventionnelle dans certaines situations cliniques particulières. Son utilisation est notamment préconisée dans les cas de carcinomes mammaires localement avancés ou métastatiques réfractaires aux traitements standards, ainsi que dans les schémas de polychimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante pour les tumeurs de haut grade ou présentant des caractéristiques moléculaires défavorables. La vinblastine est généralement administrée en combinaison avec d'autres agents cytotoxiques afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en réduisant les risques d'émergence de résistances

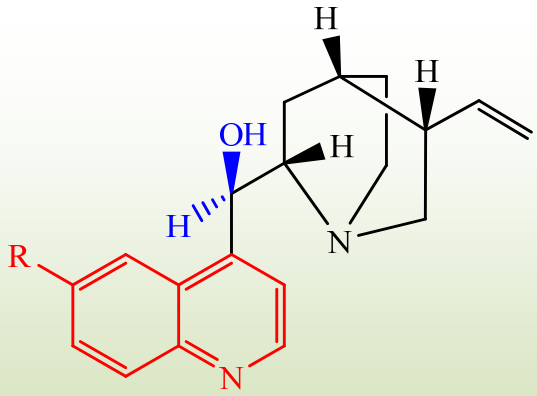
Certains alcaloïdes quinoléiniques proviennent du réarrangement d'une structure indolique initiale. La quinine **19**, la cinchonidine **20**, isolées de *Cinchona officinalis* (Quinquina), la quinidine (**21**) et la cinchonine (**22**), isolées C*inchona pubescens*, des espèces végétales appartenant à la famille des *Rubiacées*, sont les exemples les plus classiques.



Cinchona officinalis

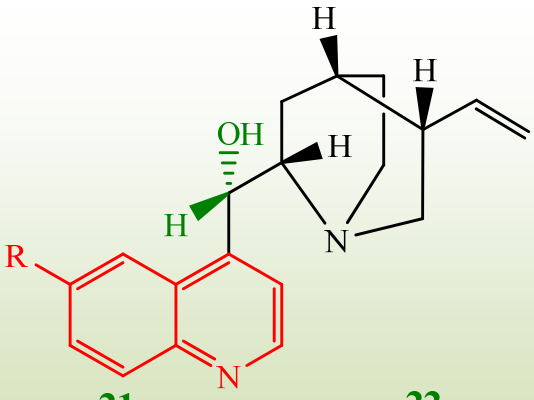


Cinchona pubescens



19 **20**

R= OCH_3- Quinine **R= H- Cinchonidine**



21 **22**

R= OCH_3- Quinidine **R= H- Cinchonine**

Elles sont toutes actives contre le *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable de la malaria, mais la quinine **19** reste la plus efficace. Cette dernière est également utile dans la prévention et dans les traitements de la crampe nocturne de la jambe.

4. b. La Quinidine

➢ La quinidine, un alcaloïde naturel extrait de l'écorce de Cinchona, constitue un agent thérapeutique crucial dans la gestion des troubles du rythme cardiaque. Découverte au XVIIIe siècle, cette molécule a fait l'objet d'études approfondies portant sur ses applications cliniques, en particulier dans le domaine de la cardiologie.

❖ Traitement de la Tachycardie Ventriculaire

L'emploi de la quinidine est préconisé dans la prise en charge de diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire et la tachycardie ventriculaire. Cette dernière, particulièrement sévère, présente un risque accru de complications potentiellement fatales, soulignant l'importance cruciale de la quinidine. De plus, son utilisation est envisagée

dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et en prophylaxie de l'angine de poitrine.

❖ Prévention des Crise d'Angine de Poitrine

L'emploi de la quinidine est préconisé dans la prise en charge de diverses arythmies, notamment la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire et la tachycardie ventriculaire. Cette dernière, particulièrement sévère, présente un risque accru de complications potentiellement fatales, soulignant l'importance cruciale de la quinidine. De plus, son utilisation est envisagée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et en prophylaxie de l'angine de poitrine.

❖ Traitement de l'Insuffisance Cardiaque

Bien que d'autres agents antiarythmiques plus récents soient disponibles, la quinidine conserve une place de choix dans l'arsenal thérapeutique cardiologique. Son utilisation demeure indiquée dans les situations où les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels, sous réserve d'un suivi rigoureux et d'une adaptation posologique personnalisée.

❖ Traitement de la Malaria

La Quinidine a également est appliqué comme traitement de la malaria, une maladie infectieuse causée par des parasites transmis par les moustiques. Cependant, d'autres médicaments sont maintenant plus couramment utilisés pour le traitement de la malaria en raison de la disponibilité de médicaments plus efficaces et moins toxiques.

4. c. La Cinchonidine

- La cinchonidine, un alcaloïde indolique extrait de l'écorce de Cinchona, revêt un intérêt clinique non négligeable en raison de ses propriétés pharmacologiques distinctes.

❖ Traitement du Paludisme

La cinchonidine, un alcaloïde analogue de la quinine, constitue un antipaludique naturel efficace de par son action schizonticide rapide sur les différentes espèces plasmodiales responsables du paludisme, contribuant ainsi à la lutte contre cette endémie parasitaire.

❖ Effets Anti-Inflammatoires

Des études suggèrent que la cinchonidine pourrait exercer des effets anti-inflammatoires bénéfiques dans la prise en charge de diverses pathologies à composante inflammatoire telles que l'arthrite.

❖ Propriétés Antiparasitaires

Au-delà de son usage antipaludéen, les propriétés antiparasitaires de la cinchonidine offrent des perspectives d'application thérapeutique pour d'autres infections parasitaires.

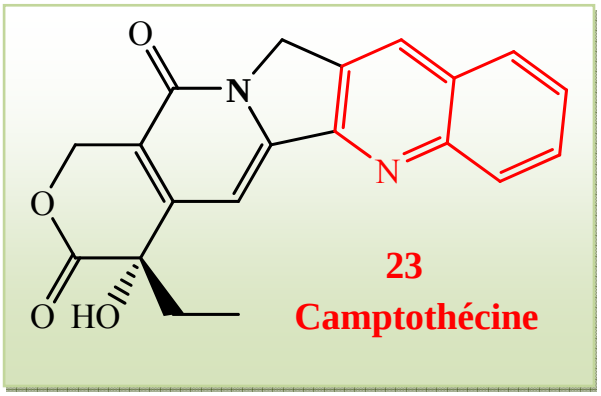
❖ Effets Neuroprotecteurs

Des recherches préliminaires ont mis en évidence un potentiel neuroprotecteur de la cinchonidine, ouvrant la voie à l'exploration de cette molécule dans le cadre de stratégies thérapeutiques innovantes en neurologie, particulièrement les maladies neuro-dégénérative.

La camptothécine **23** isolée de *Camptotheca acuminata*, présentant une structure pyrroloquinoléinique, est également issue du réarrangement d'un motif pyridoindole. Ce composé pentacyclique est également très populaire en chimiothérapie anticancéreuse.



Camptotheca acuminata



23
Camptothécine

Nous devons mentionner ici les alcaloïdes de l'ergot, produits principalement par des champignons parasites (*Claviceps*) et qui possèdent un large spectre d'activité pharmacologique.

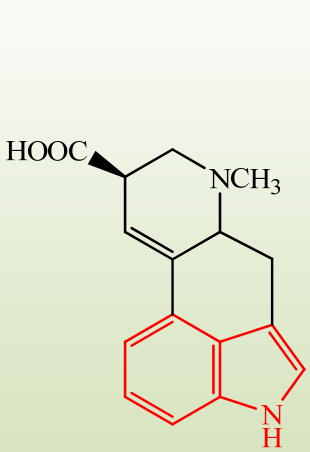
Toutefois, leurs nombreuses vertus médicales s'accompagnent souvent d'effets secondaires dangereux. L'acide lysergique **24** est inactif, mais ses dérives comme l'ergométrine **25** et l'ergotamine **26** isolés de *Claviceps pupurea* connus sous l'appellation l'ergot de seigle, sont très renommés. En obstétrie, ils sont employés depuis fort longtemps pour leur action sur le muscle utérin. Par leur action vasoconstrictrice, ils agissent sur le rythme cardiaque, la circulation sanguine (traitement de l'hypertension), le système nerveux et le cerveau.

4. d. L'Ergotamine

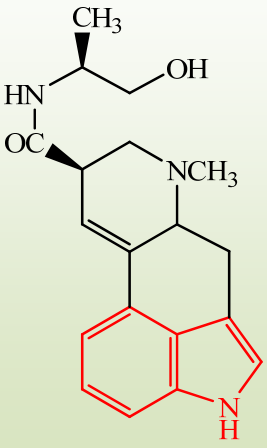
- L'ergotamine, un alcaloïde ergolique biosynthétisé par le champignon phytopathogène *Claviceps purpurea* parasite du seigle, trouve son application traditionnelle dans la prise en charge des céphalées de type migraineux et des céphalées sévères de par son activité agoniste partielle sur les récepteurs 5-HT1B/1D.

Claviceps purpurea

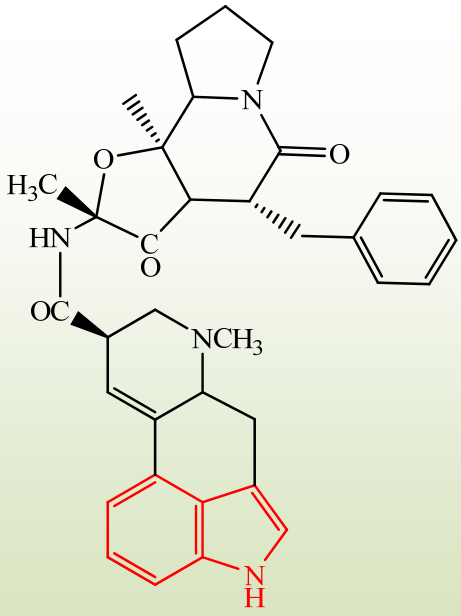




24
Acide Lysergique



25
Ergométrine



26
Ergotamine

❖ Effets Vaso-constricteurs

L'ergotamine est un vasoconstricteur puissant, ce qui signifie qu'elle peut réduire la taille des vaisseaux sanguins. Cette propriété en fait un candidat pour le traitement des hémorragies post-partum et des hémorragies gastro-intestinales.

❖ Traitement de la Migraine

L'ergotamine est l'un des traitements les plus couramment utilisés pour les crises de migraine aiguës. Elle agit en réduisant la dilatation des vaisseaux sanguins dans le cerveau, ce qui peut aider à soulager la douleur associée à la migraine.

❖ Traitement des Maux de Tête

L'ergotamine est également utilisée pour traiter d'autres types de maux de tête, tels que les céphalées en grappe et les céphalées de tension.

❖ Applications en Neurologie

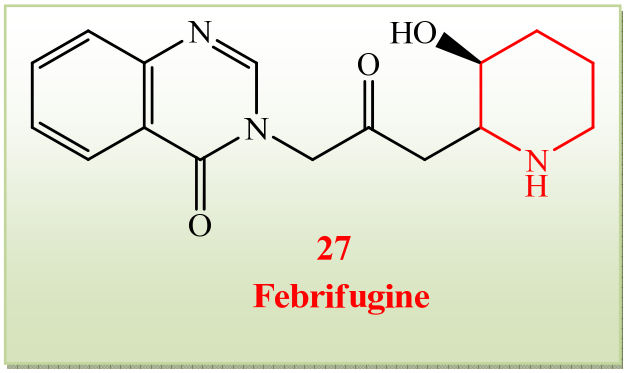
Des études suggèrent que l'ergotamine pourrait avoir des applications en neurologie, telles que le traitement de la maladie de Parkinson et de la maladie de Huntington.

5. Alcaloïdes dérivés d' l'Acide Anthranilique.

L'acide anthranilique contribue à l'élaboration de quinazolines, de quinoléines et également d'acridines. Pour donner quelques exemples dans ce groupe, nous pouvons citer la fébrifugine **27** isolée de *Dichroa febrifuga*, possédant d'excellentes propriétés antipyrétiques et antiparasitaires. Par ailleurs l'acronycine **28** isolée d'*Acronychia baueri* présente une activité anti-tumorale remarquable sur différents modèles de tumeurs humaines du poumon, du colon et des ovaires.



Dichroa febrifuga

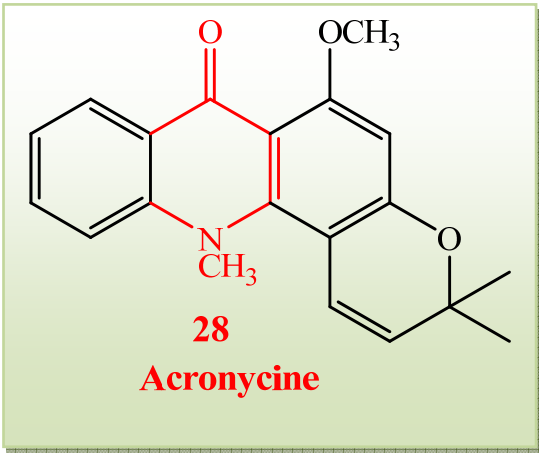


27

Febrifugine



Acronychia baueri



5. a. L'Acronycine

➢ L'acronycine, un alcaloïde pyridone isolé de diverses espèces végétales de la famille des Rutacées, notamment *Acronychia baueri*, suscite un vif intérêt en recherche médicale. Ses propriétés pharmacologiques singulières, incluant des activités anti-tumorales, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et neuro-protectrices, en font un candidat prometteur pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques novatrices dans des domaines aussi variés que l'oncologie, la microbiologie, l'inflammation et la neurologie.

❖ Activité Anticancéreuse

L'Acronycine a montré des propriétés anticancéreuses prometteuses en inhibant la croissance des cellules cancéreuses. Des études précliniques suggèrent son potentiel dans le traitement de divers types de cancer, y compris le cancer du sein, du poumon et du côlon.

❖ Effets Antimicrobiens

Des recherches indiquent que l'acronycine possède des propriétés antimicrobiennes, ce qui en fait un candidat potentiel pour le développement de nouveaux agents antibactériens et antifongiques.

❖ Activité Anti-inflammatoire

L'Acronycine a montré des effets anti-inflammatoires en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette propriété pourrait être bénéfique dans le traitement des maladies inflammatoires telles que l'arthrite et la colite.

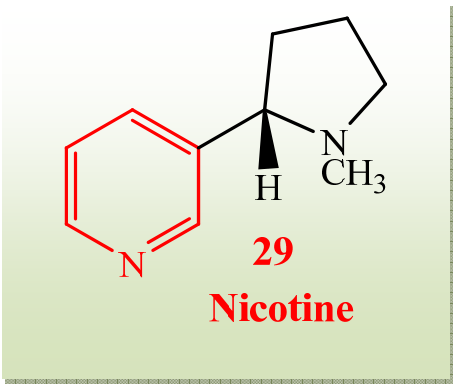
6. Alcaloïdes dérivés de l'Acide Nicotinique.

Les composés de cette série comportent une structure pyridine centrale et se trouvent principalement dans les feuilles du tabac. Les représentants majeurs sont la nicotine **29** issue de N*icotiana tabacum* qui présente un motif pyrrolidine, et l'anabasine **30** isolée de *Nicotiana rustica* qui présente un motif pipéridine.

On trouve quelques utilisations bénéfiques de la nicotine en tant que stimulant respiratoire ou encore comme agent aidant le processus de sevrage tabagique. Des études plus récentes ont montré que la nicotine pouvait améliorer la mémoire, en stimulant la transmission d'impulsions nerveuses.

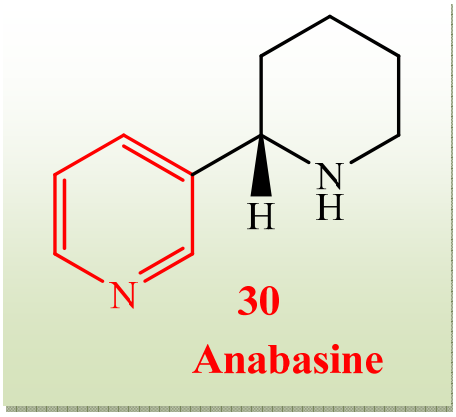


Nicotiana tabacum





Nicotiana rustica



6. a. L'Anabasine

➢ L'anabasine, un alcaloïde pyridine naturellement présent dans certaines Solanacées telles que Nicotiana glauca, retient l'attention de par son profil pharmacologique unique et son potentiel thérapeutique dans divers champs d'application médicale.

❖ Recherche sur les Maladies Neurologiques

Des études récentes ont exploré le potentiel de l'Anabasine dans le traitement des maladies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer. Ses interactions avec les récepteurs nicotiniques en font un candidat prometteur pour de futures thérapies.

❖ Effets sur le Système Nerveux Central

L'Anabasine a montré des effets sur le système nerveux central, ce qui ouvre des perspectives pour son utilisation dans le traitement des troubles neurologiques et des maladies dégénératives.

❖ Applications en Neurologie Clinique

En neurologie clinique, l'Anabasine pourrait être étudié pour son potentiel dans la modulation des voies neuronales et son impact sur les processus cognitifs, offrant ainsi de nouvelles pistes de recherche pour des traitements novateurs.

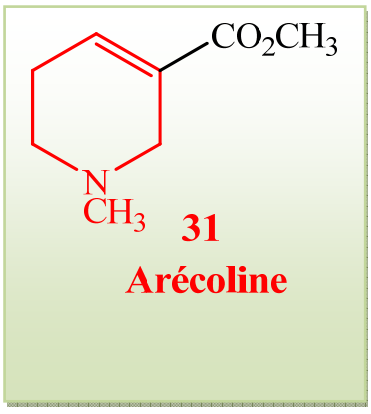
❖ Développement de Thérapies Innovantes

L'exploration des applications de l'Anabasine en médecine ouvre la voie à de nouvelles thérapies et approches médicales, mettant en lumière son rôle potentiel dans la gestion des troubles neurologiques et des maladies du système nerveux.

On peut citer également Arécoline **31** l'alcaloïde majoritaire de l'*Areca catechu*, considérée comme un parasympathomimétique (agoniste des récepteurs muscariniques puis nicotiniques) elle est aussi testée comme protecteur des neuro-dégénérescences type Alzheimer.



Areca catechu



31

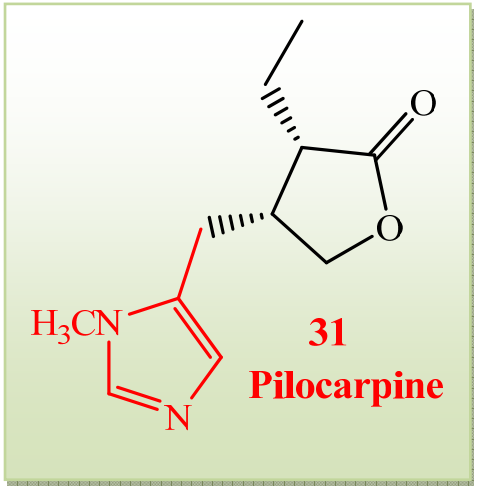
Arécoline

7. Alcaloïdes dérivés de l'Histidine.

L'histidine comporte un motif imidazole et il est donc probable que cet aminoacide soit le précurseur des imidazoles naturels. Mais peu d'évidences confirment de façon définitive, cette hypothèse. Un composé de ce groupe, important dans le domaine médical, est la pilocarpine **32** isolé des feuilles de *Pilocarpus pinnatifolius* et utilisée en ophtalmologie dans le traitement du glaucome.



Pilocarpus pinnatifolius



31
Pilocarpine

7. a. La Pilocarpine

➢ La pilocarpine est un alcaloïde imidazolique parasympathomimétique exploité en thérapeutique, notamment en ophtalmologie pour le traitement du glaucome à angle ouvert et en neurologie dans la prise en charge des troubles dyskinétiques.

❖ **Traitement du Glaucome**

La pilocarpine, un alcaloïde parasympathomimétique, trouve son application majeure dans le traitement du glaucome à angle ouvert. Son mode d'action repose sur une réduction de la pression intraoculaire par contraction des muscles ciliaires facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse.

❖ **Traitement de la Xérostomie**

L'utilisation de la pilocarpine dans la xérostomie, un syndrome sec buccal fréquemment induit par une medication ou une radiothérapie, vise à stimuler la production salivaire pour pallier les symptômes de sécheresse buccale.

❖ Traitement de la Sécheresse Buccale

La pilocarpine est également utilisée pour traiter la sécheresse buccale, une condition courante chez les patients atteints de sclérose en plaques, de diabète et de certains cancers. Elle stimule la production de salive, ce qui aide à soulager les symptômes de la sécheresse buccale.

❖ Traitement de la Radiodermite

Des études ont mis en évidence les effets bénéfiques de la pilocarpine dans la radiodermite, une complication cutanée de la radiothérapie, de par ses propriétés anti-inflammatoires et pro-cicatrisantes.

❖ Effets Anti-cholinergiques

Le profil anticholinergique de la pilocarpine suscite un intérêt dans le traitement de pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer par modulation de la transmission cholinergique.

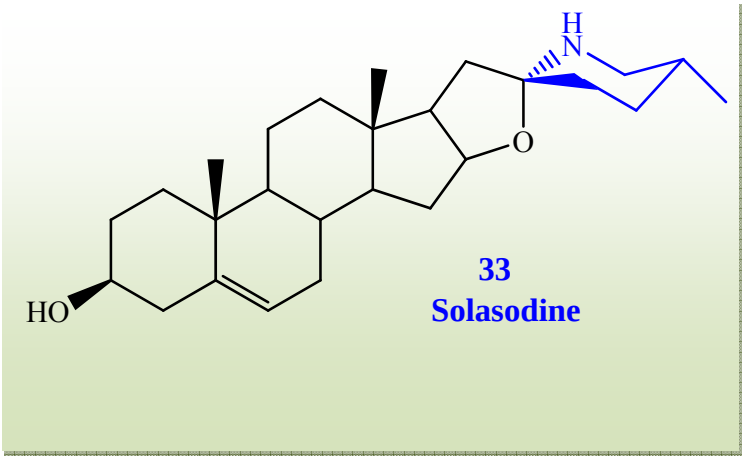
8. Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination.

Les alcaloïdes terpéniques et les alcaloïdes stéroïdiens entrent dans cette catégorie. La solasodine **32** isolée de *Solanum laciniatum*, et la bufaline **33** isolée du venin *Phyllobates terribilis* une grenouille chinoise et présent aussi dans certaines plantes telle *Annona glabra* du genre Annona, sont intéressants d'un point de vue pharmacologique, en raison de leurs propriétés anticancéreuses.

Tandis que la solasodine est utilisée dans le traitement de certains cancers de la peau, la bufaline est active contre la leucémie, les tumeurs hépatiques et le cancer de la prostate.



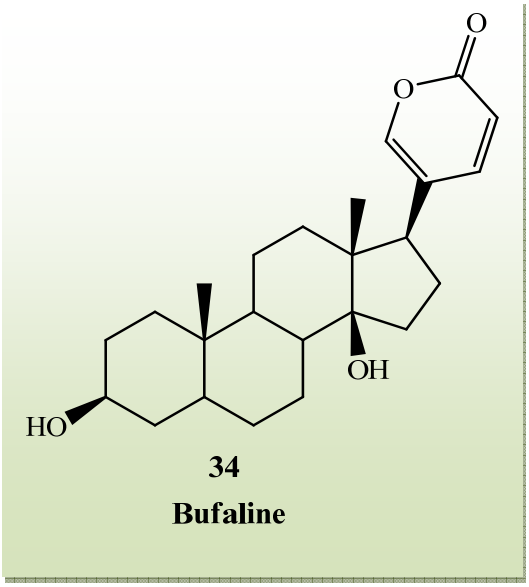
Solanum laciniatum



33
Solasodine



Annona glabra



34
Bufaline



Phyllobates terribilis

8. a. LaSalosidine

➢ La solasodine est un alcaloïde stéroïdique naturel de type spirosolane présent dans diverses espèces végétales de la famille des Solanacées, telles que *Solanum laciniatum*. Cette molécule suscite un intérêt croissant de par ses propriétés pharmacologiques prometteuses.

❖ **Propriétés Anticancéreuses**

La Solasodine a suscité un intérêt croissant en raison de ses propriétés anticancéreuses. Des études ont montré son potentiel dans l'inhibition de la croissance

tumorale, l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses et la suppression de la métastase dans divers types de cancer.

❖ Effets Anti-inflammatoires

Des propriétés anti-inflammatoires remarquables ont également été mises en évidence pour la solasodine, en faisant un candidat prometteur dans le traitement des pathologies à composante inflammatoire telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

❖ Propriétés Antimicrobiennes

L'activité antimicrobienne de la solasodine a été démontrée, avec une efficacité contre divers agents pathogènes bactériens, fongiques et parasitaires, élargissant son spectre d'applications thérapeutiques potentielles.

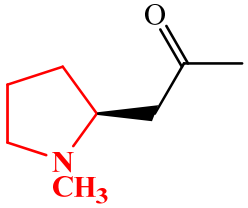
❖ Applications en Dermatologie

En dermatologie, la solasodine a révélé des effets bénéfiques dans la prise en charge de certaines affections cutanées comme les verrues et les lésions précancéreuses. Ses propriétés de régénération cellulaire cutanée en font un ingrédient d'intérêt pour l'industrie cosmétique

VII. Synthèse des alcaloïdes

1. Synthèse des alcaloïdes dérivant de la L-Ornithine

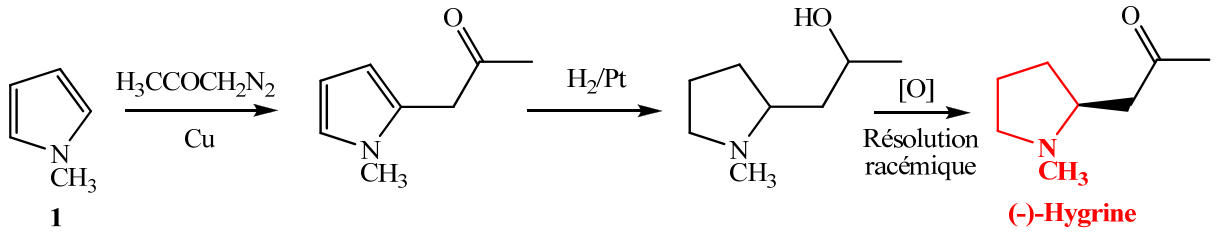
a. Synthèse de la (-)-Hygérine.



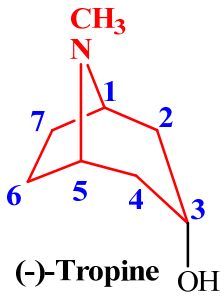
(-)-Hygrine

La synthèse de l'hygérine est effectuée à partir du N-méthylpyrrole **1**. Il subit d'abord une substitution électrophile par la diazocétone, en présence de cuivre, puis le composé formée est réduit par hydrogénation en présence de platine en un alcool dérivé de la N-

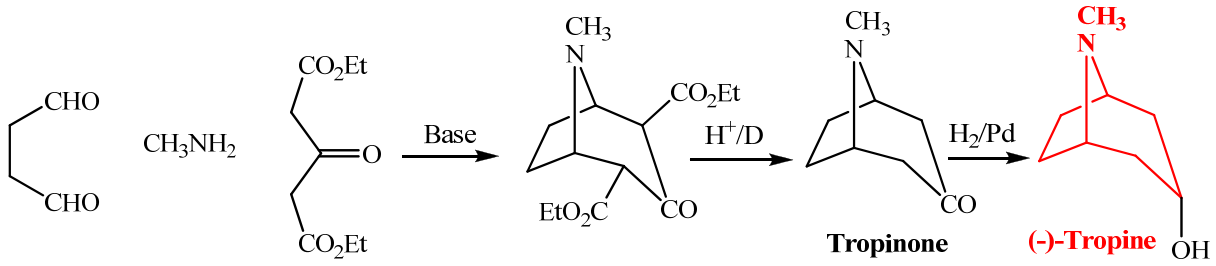
méthylpyrrolidine. Une oxydation douce conduit à un mélange racémique de l'hygérine, dont la résolution racémique est très facile.



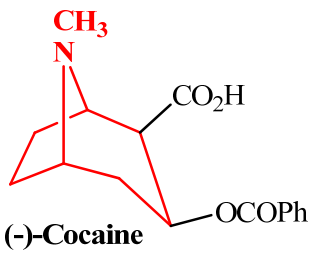
b. Synthèse du La (-)-Tropine



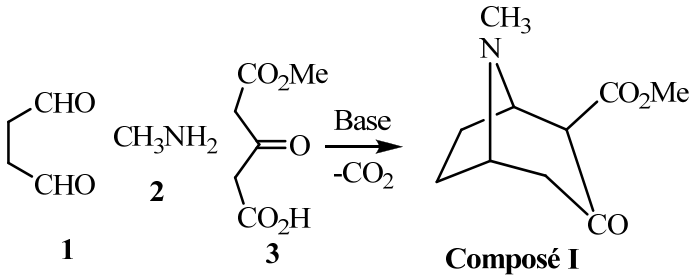
La synthèse de la tropanone ou tropinone consiste à effectuer une double réaction de Mannich entre le succin-aldéhyde ou ses dérives, la méthylamine et l'acide acétone dicarboxylique. Plusieurs réducteurs permettent d'orienter la réaction vers la formation prioritaire du tropanol par rapport au pseudo-tropanol.



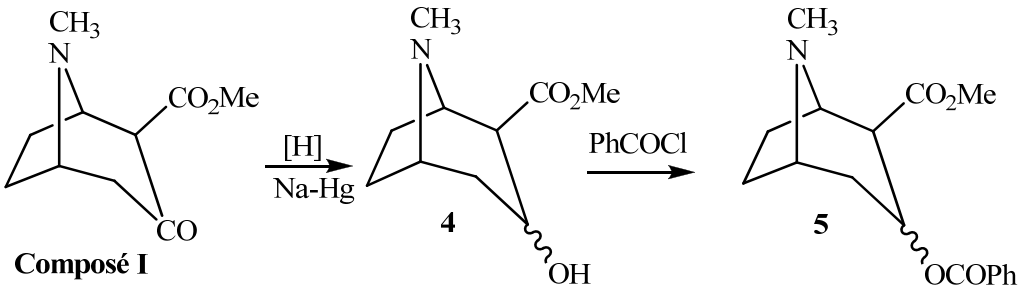
c. Synthèse de la cocaïne.



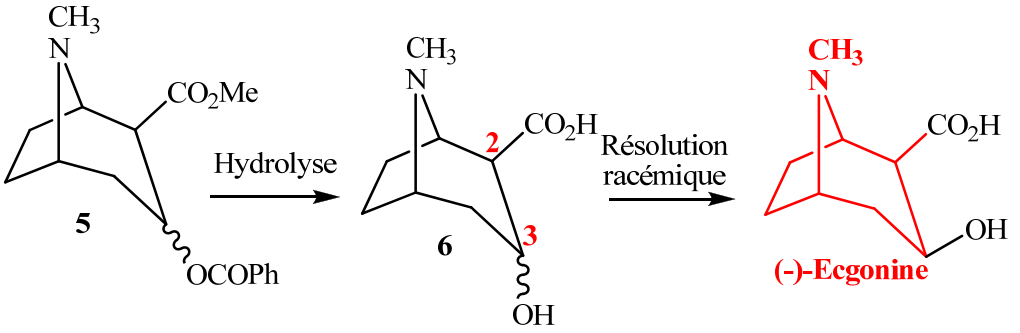
La 2-méthoxycarbonyltropinone **composé I** obtenue à partir de la condensation d'un mono-ester-méthylique de l'acide acétone-di-carboxylique, d'un 1,2-dialdéhyde et de la méthylamine.



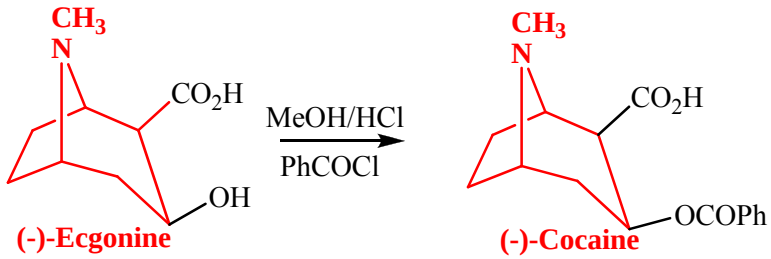
La réduction par l'amalgame de sodium conduit à un mélange racémique **4** dont la résolution racémique peut s'effectué sous de forme de benzoates. Le racémate correspondant au dérivé de l'**ecgnonine 5.**



Le produit **5** est ensuite hydrolysé, ce qui fournit le racémate de l'acide 3-hydroxy-tropane-2-carboxylique **6**.



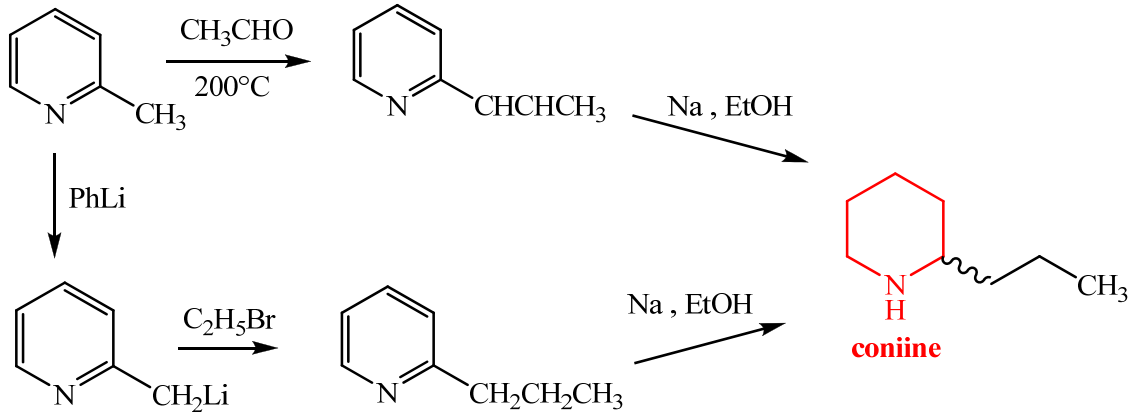
Une fois la **(-)-ecgnonine** est isolé cette dernière est successivement estérifiée par le méthanol en présence d'acide chlorhydrique, puis benzoylée par le chlorure de benzoyle, conduisant à la **(-)-cocaine.**



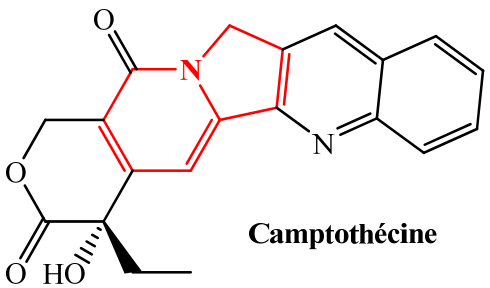
2. Synthèse des alcaloïdes dérivant de la L-Lysine.

a. Synthèse de la coniine

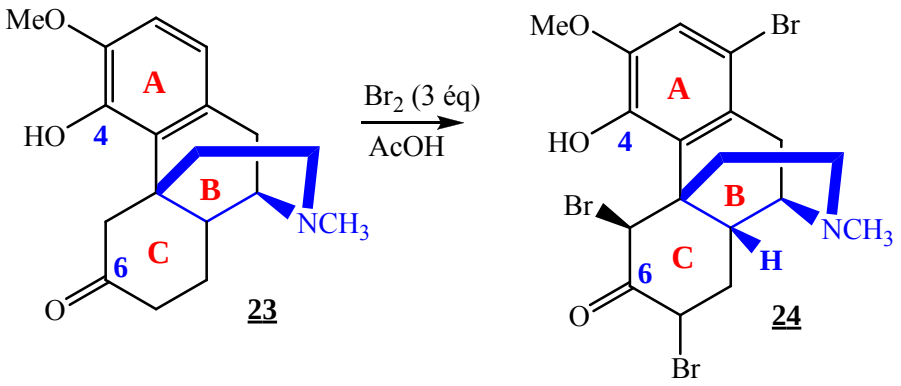
La synthèse débute par la lithiation de la 2-méthylpyridine par le phényl-lithium. Elle est suivie par l'addition de bromure d'éthyle, avant la réduction du cycle pyridinique. Parmi les synthèses les plus connu, c'est la synthèse dite de **Landeburg** qui est historique (1866) d'ailleurs c'est la première synthèse d'un alcaloïde. Elle consiste à condenser la 2-méthylepyridine avec l'éthanal à 200°C et à réduire le composé éthylénique obtenu par l'hydrogène libéré par l'action du sodium sur l'éthanol. La coniine est résolue par cristallisation fractionnée des sels formée avec l'acide tartriques.



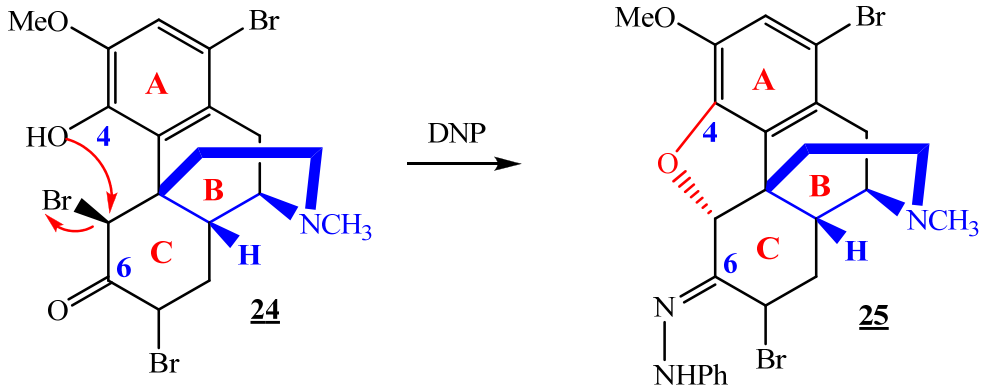
b. Synthèse de la Camptothécine.



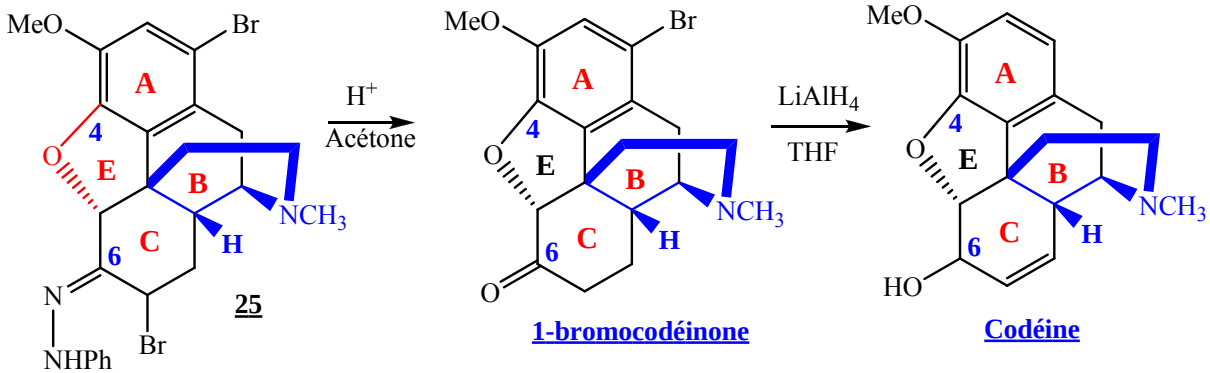
Camptothécine



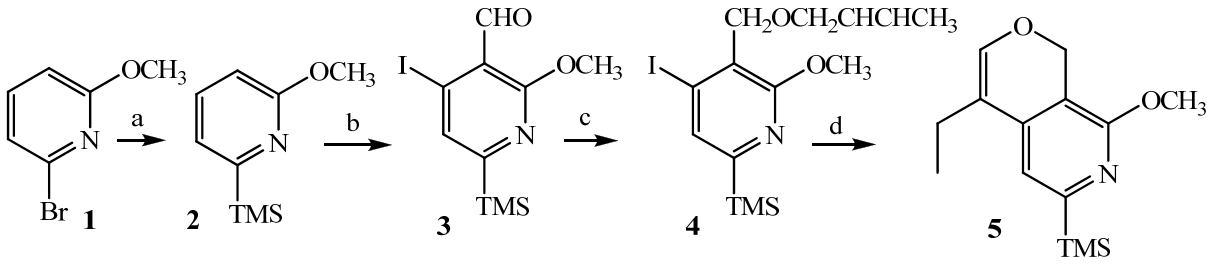
Par action de la DNP, trois réaction sont effectué formation d'une dinitrophénylhydrazone de la cétone du **cycle C**, débromohydratation en α,β- de la fonction imine de l'hydrazone avec conservation de la bonne configuration du C-14, création du **cycle E** avec une liaison C-O équatoriale par rapport au **cycle C (25)**.



La régénération de la fonction cétone en position 6 nécessite une trasamination douce avec l'acétone en présence d'acide ce qui conduit à la **1-bromocodéinone**. Le retrait du brome sur un cycle aromatique en position 1 par l'hydrure de lithium aluminium est spécifique à ce composé. **La codéine** est ainsi formée.

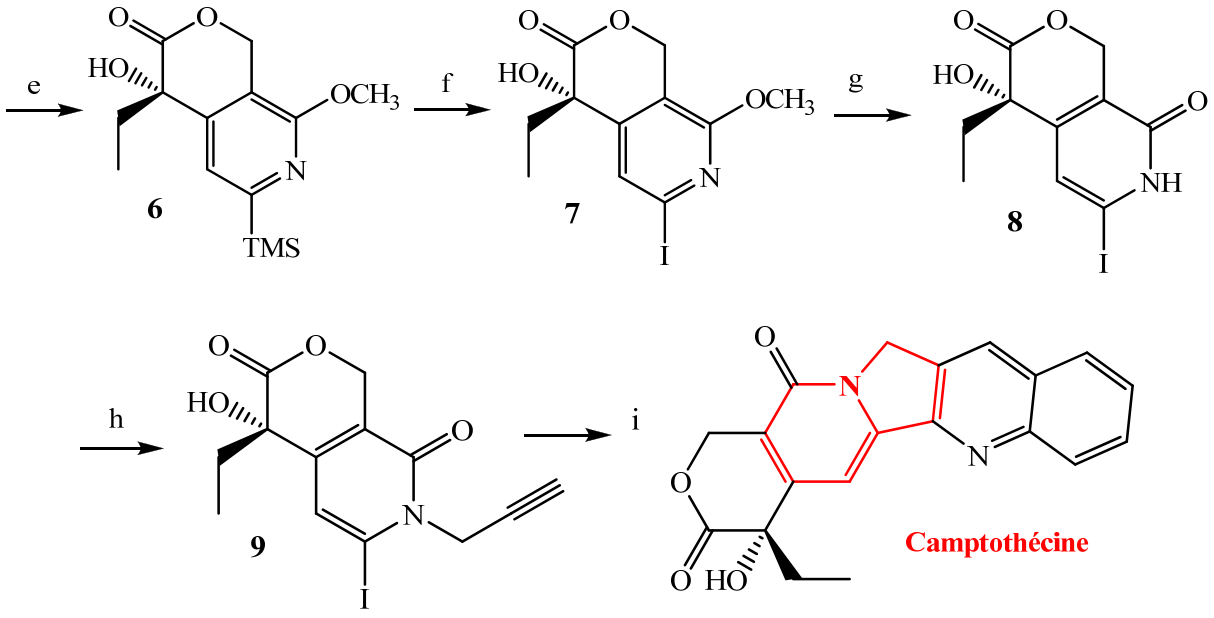


La pyridone bicyclique **9** a été préparée à partir de la bromopyridine **1**. L'élaboration du motif lactone a été effectuée par une dihydroxylation asymétrique sur l'éther vinylique cyclique **5**.



a) n-BuLi, TMSCl , THF
b) t-BuLi, $Me_2NCH_2CH_2NMeCHO$, THF; n-BuLi, I_2, THF
c) $MeCHCHCH_2OH$, Et_3SiH, TFA, DCM
d) Bu_4NBr, K_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, DMF

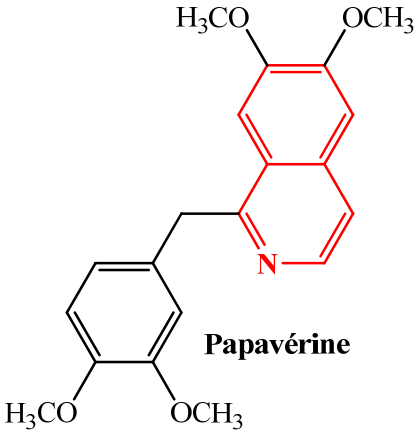
En utilisant les conditions de Sharpless et en présence du $(DHQD)_2Pyr$ comme ligand. Après oxydation de l'hydroxylactol, l'intermédiaire **6** a été formé avec un très bon rendement et un excès énantiomérique de 94%. Après une étape d'iododésilylation suivie d'une déméthylation, la pyridone **8** formée a été alkylée avec le bromure de propargyle pour donner le composé **9**, après 3 étapes. Ce dernier a alors été combiné avec le phényl isonitrile et soumis à une irradiation en présence d'hexaméthyl étain, pour donner la **amptothécine**.



e) $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, $MeSO_2NH_2$, $(DHQD)_2$-PYR, OsO_4, t-BuOH, I_2, $CaCO_3$, MeOH, H_2O
f) ICl, CCl_4, DCM
g) TMSCl, NaI, MeCN, H_2O ou HI, AcOEt
h) NaH, DME, DMF, LiBr, Bromure de propargyle, PhMe
i) PhNC, $Me_3SnSnMe_3$, PhH

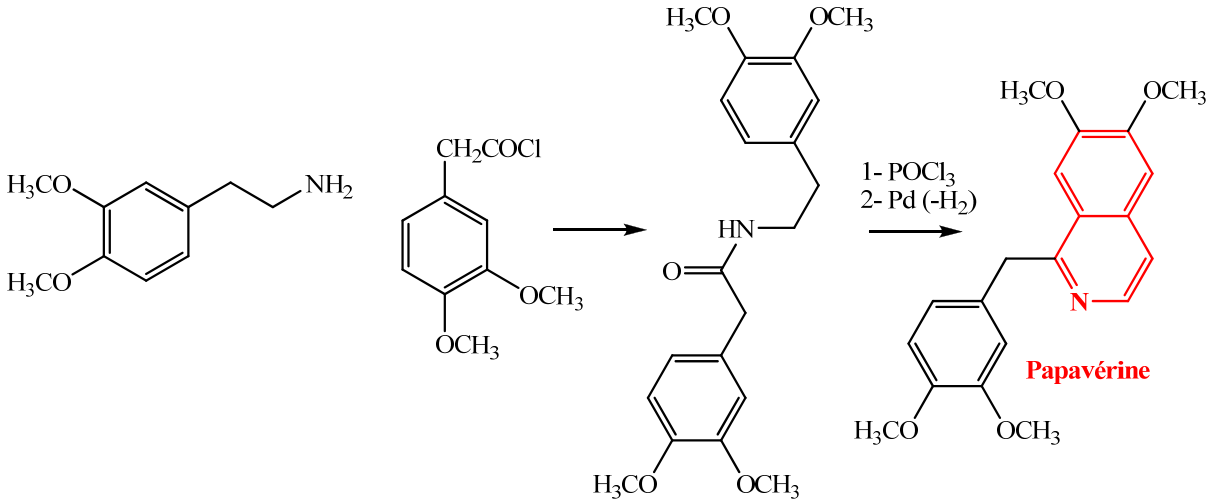
3. Synthèse des alcaloïdes dérivant de L-tyrosine.

a. Synthèse de la papavérine.

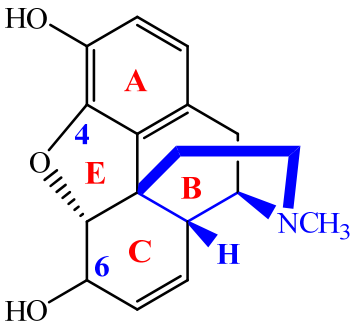


Papavérine

La synthèse de la papavérine se fait en trois étapes. Le chlorure de l'acide 3,4-diméthoxybenzoique réagit sur la 2-(3,4-diméthoxyphényl) éthylamine. L'amide qui en résulte est cyclisé en un dérivé de 3,4-dihydroisoquinoléine, lequel est aromatisé par déshydrogénation catalysée par le palladium en papavérine.

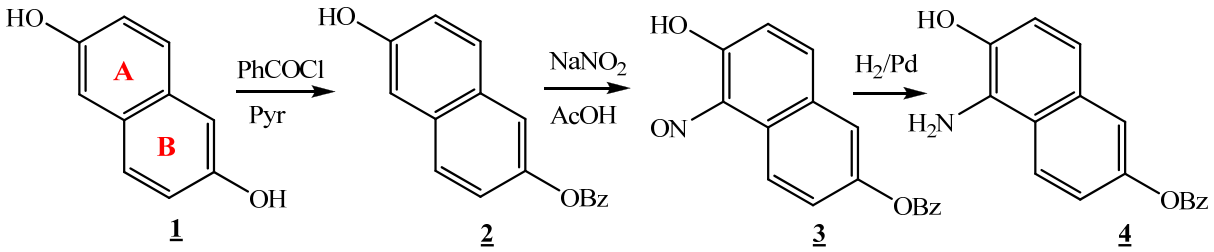


b. Synthèse de la morphine



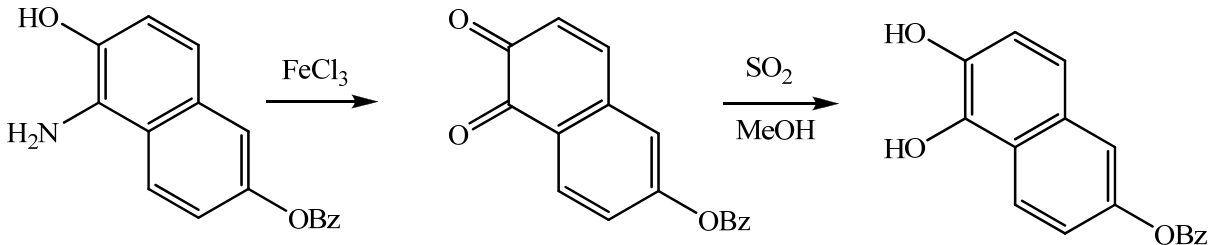
Morphine

La synthèse de la morphine débute par une monobenzoylation du 2,6-dihydroxynaphtalène **(1)** par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine **(2).** Une nitrosation par l'acide nitreux fournit le **composé 3** qui est réduit en amine **(4)** par hydrogénation en présence de Pd/C.



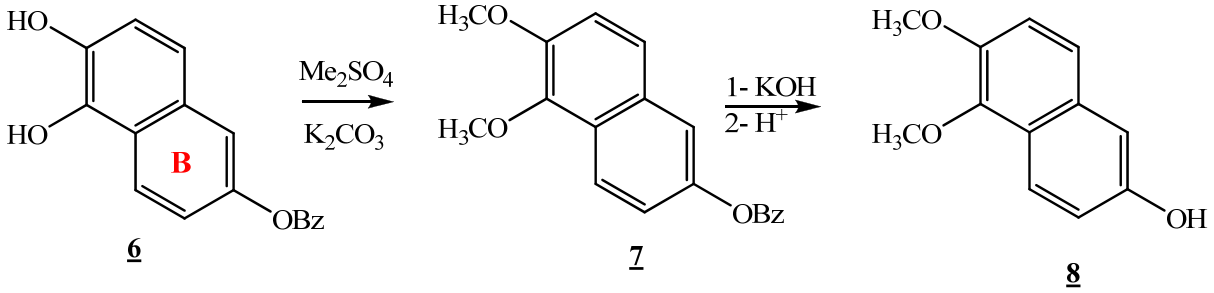
1 **2** **3** **4**

L'oxydation par le chlorure ferrique de l'amine **(4)** la transforme en un dérivé d'orthoquinone **(5).** La réduction douce de ce composé par l'anhydride sulfureux dans le méthanol conduit au dérivé dihydroxylé **(6).**



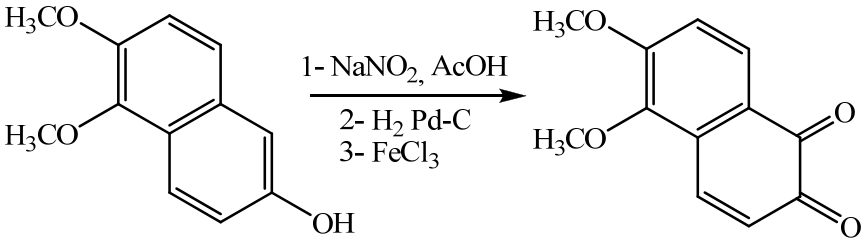
4 **5** **6**

Afin d'effectuer des réactions sur le **cycle B** portant le groupe benzoyloxy, les deux groupes phénoliques en position 3 et 4 sont méthylés par le sulfate de méthyle en présence de carbonate de potassium pour les protéger **(7).** Cela permet de déprotéger le groupe hydroxy benzoylé par actions successives de la potasse puis de l'acide chlorhydrique **(8).**



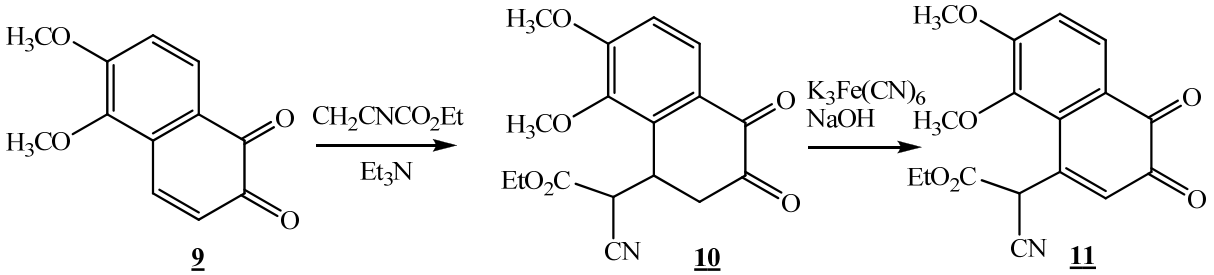
6 **7** **8**

Les réactions déjà utilisées pour passer du **composé 2** au **composé 5** sont renouvelées ce qui forme un nouveau dérivé orthoquinonique **(9).**



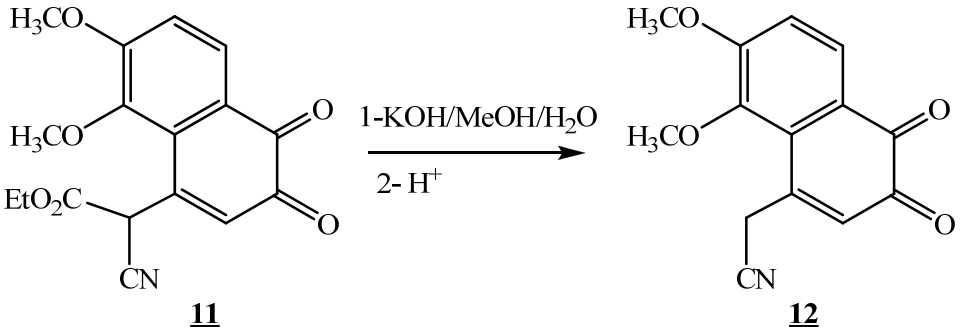
8 **9**

Le carbanion qui résulte de l'action de la triéhtylamine sur le cyanoacétate s'additionne selon la réaction de Michaël pour former le **composé 10**, qui est oxydé par le ferricyanure de potassium en présence de la soude **(11).**



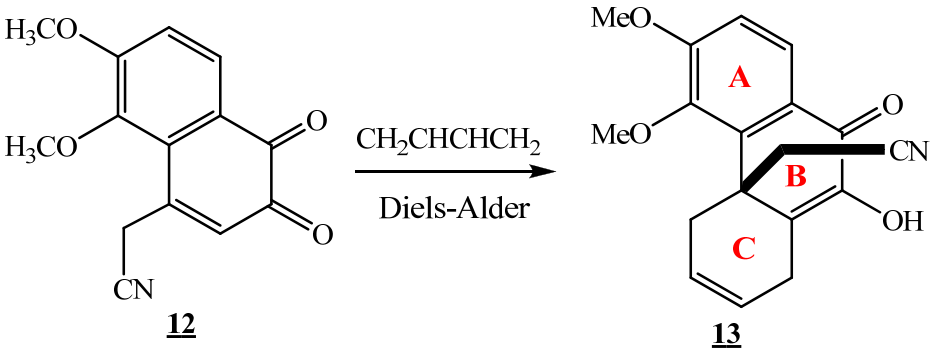
9 **10** **11**

Le groupe éthoxycarbonyle est retiré par saponification par la potasse, suivie de l'acidification en acide et d décarboxylation **(12).**

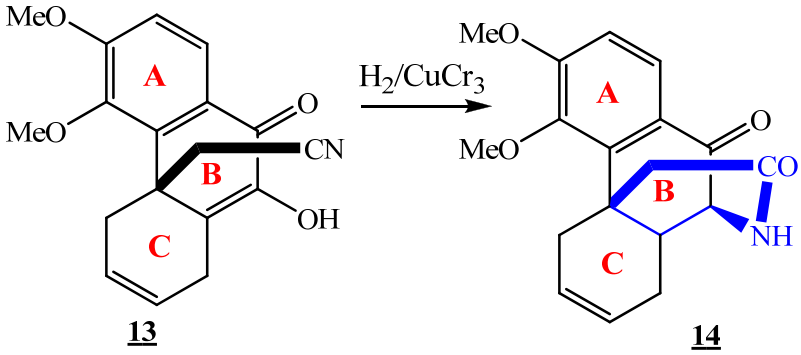


11 **12**

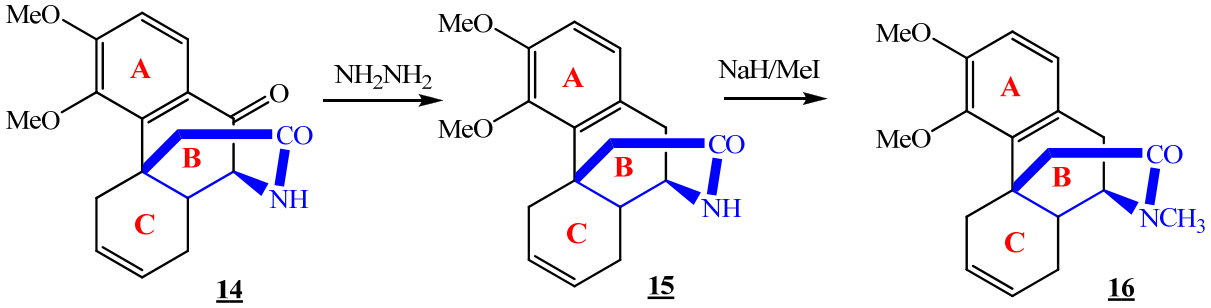
Cette réaction est facilitée par la présence de la fonction nitrile et des groupes cétonique cycliques. Par une réaction de Diels-Alder, avec le butadiène, **le composé 12** se comporte comme un dièmophile et l'adduit **(13)** tricyclique est obtenu, avec une forme énolique stable.



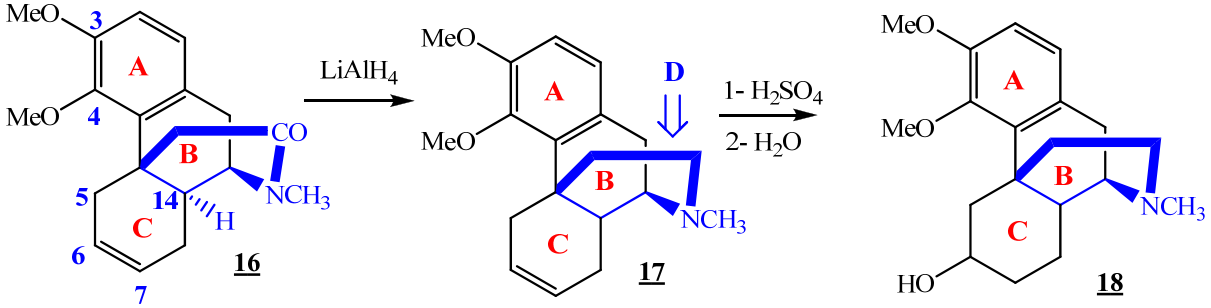
L'hydrogénation en présence de chromite de cuivre établit lactamique ponté qui est en *trans* en C-13 par rapport à l'hydrogène porté par C-14 **(14).**



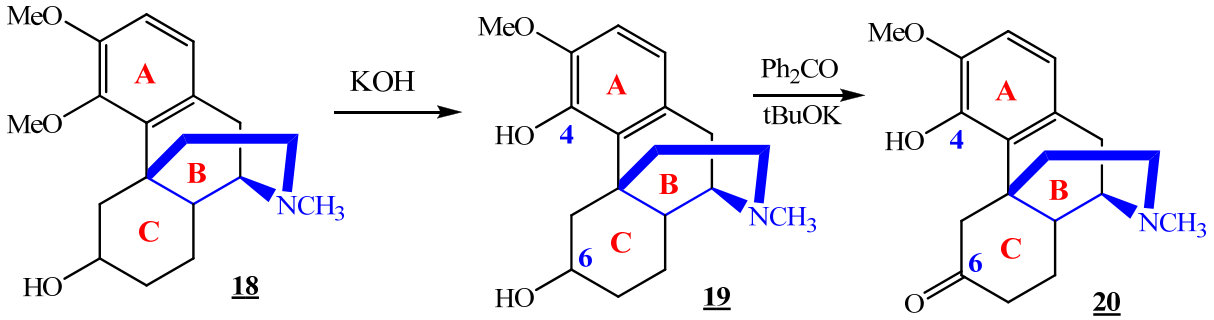
La réduction par la réaction de *wolff-Kischner* de la fonction cétonique du **cycle B** conduit au **composé 15**. La N-méthylation de l'amide cyclique résulte de la sodation par l'hydrure de sodium suivie de l'addition d'iodure de méthyle **(16).**



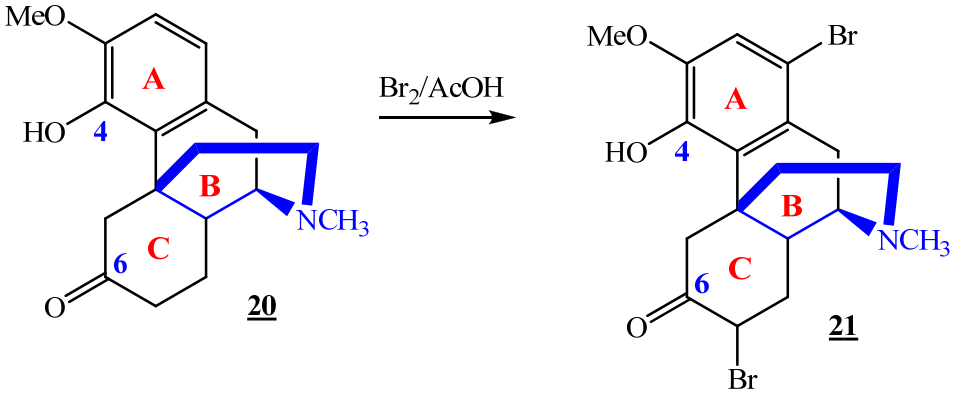
L'hydrure de lithium aluminium réduit la fonction amide du **cycle ponté D (17),** l'hydratation de la liaison éthylénique de cycle C est réalisée par l'addition de l'acide sulfurique en donnant l'alcool **(18).**



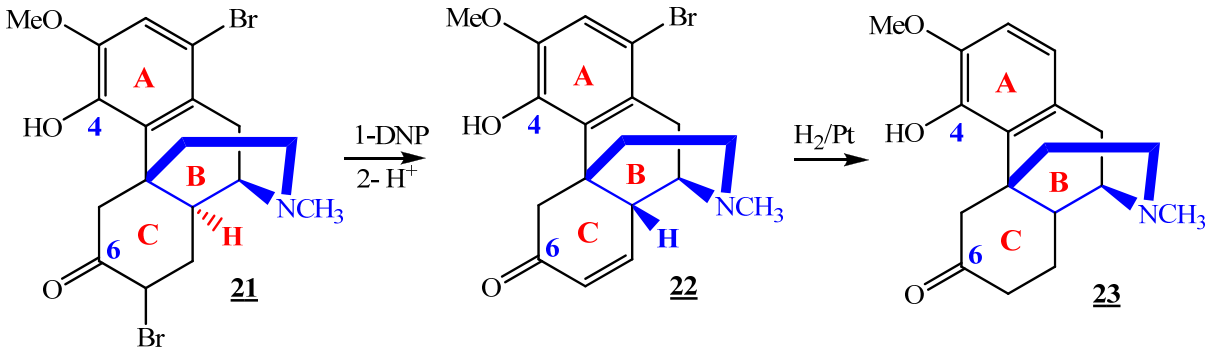
Le chauffage en présence de potasse diméthyle le groupe méthoxy en position 4 du **cycle A** (**19).** L'oxydation de l'alcool secondaire du **cycle C** en cétone selon la méthode d'*Oppenauer* avec la benzophénone et *t*-butylate de potassium **(20)** permet par addition de brome dans l'acide acétique, l'introduction d'un atome de brome en α de cette fonction.



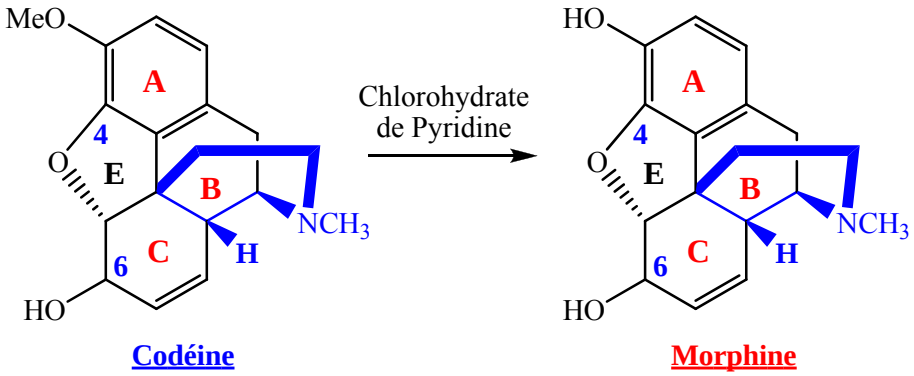
Une seconde réaction de bromation à eu lieu simultanément par substitution électronique aromatique sur le **cycle A (21)**.



L'action de dinitropénylhydrazine **(DNP)** permet à la fois la débromohydradation en position 6 du **cycle C** et l'inversion de la configuration du carbone 14. L'hydrolyse acide permet la régénération de la fonction cétone 6 **(22). Le composé 22** est d'abord débromé en position 1 par hydrogénation en présence de platine **(23)** avant de subir une triple bromation en position 1,5 et 7 par le brome dans l'acide acétique **(24).**



Le chlorohydrate de pyridine permet la démthylation du groupe méthoxy restant, ce qui conduit à **la morphine.**

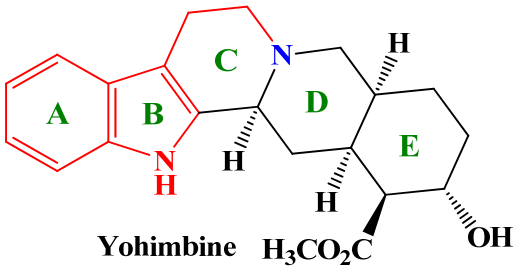


Codéine **Morphine**

4. Synthèse des alcaloïdes dérivant du L-Tryptophane.

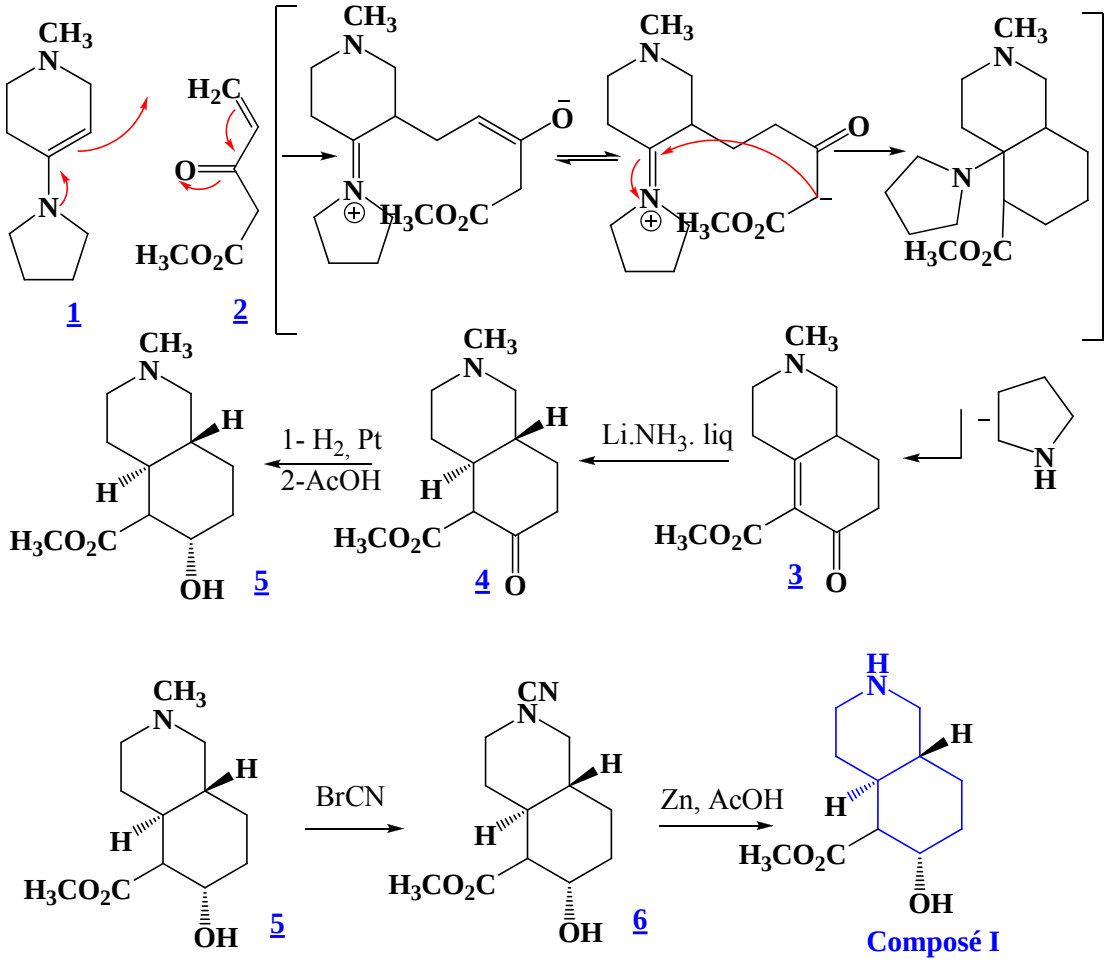
a. Synthèse des alcaloïdes à noyaux indoliques

- **Synthèse de la Yohimbine.**

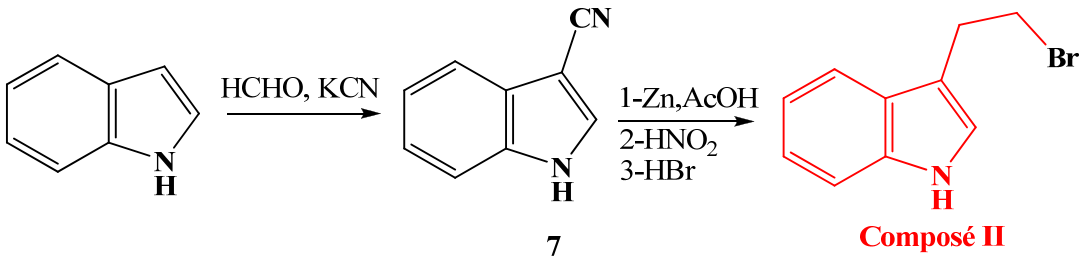


Yohimbine H_3CO_2C

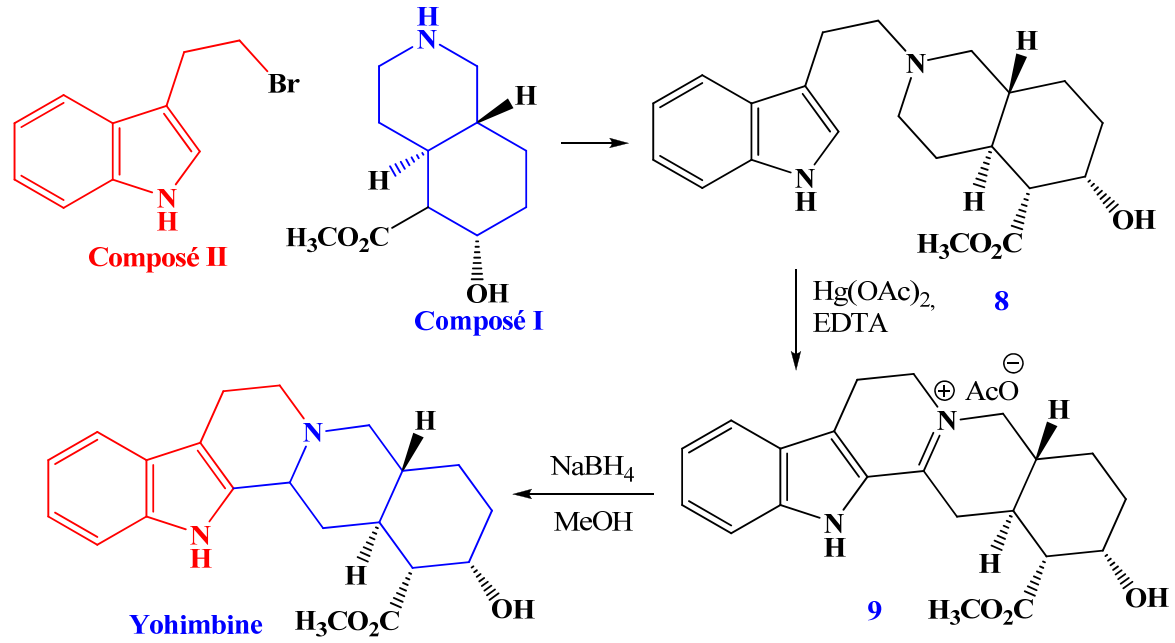
La yohimbine a une structure chimique pentacyclique, elle possède 5 carbones asymétriques en position 3, 15, 16,17 et 20. Les synthèses de la sont nombreuse. Parmi les plus connus c'est la synthèse de Stork-Darling, elle est constitué de trois parties. La première partie correspond à la préparation du **composé I**, à l'origine des futurs **cycles D** et **E** de la yohimbine. La deuxième partie concerne la formation du **composé II** le 3-(2-bromo)éthylindole, **cycles A** et **B**. la troisième est le couplage du composé 1 et 2 et la création du **cycle C**. la pyrrolidine énamine **1**, réagit avec l'ester méthylique de l'acide 3-oxo-pent-4-ènoique **2**, ce qui conduit par chauffage au composé **3**. La réduction de la liaison éthylénique **4** puis de la fonction cétonique en alcool **5** est suivie d'une réaction de ***Von Braun***, *via* le composé **6** avec obtention du système bicyclique trans du **composé I.**



L'action du formaldéhyde et du cyanure de potassium sur l'indole produit le 3-cyanométhylindole **7**. La réduction du groupe cyano en amine, suivie des réactions successives de l'acide nitreux et l'acide bromhydrique conduit au **composé II.**



La liaison entre le **composé I** et **composé II** résulte d'une réaction de N- alkylation d'***Hofmann*** **8**. L'addition d'acétate mercurique (mercuratrion de l'indole en position 2) en présence d'EDTA permet la formation du **cycle C.** la réduction du groupe iminium à la jonction des cycles C et D est réalisé par le borohydrure de sodium, ce qui fournit la yohimbine.

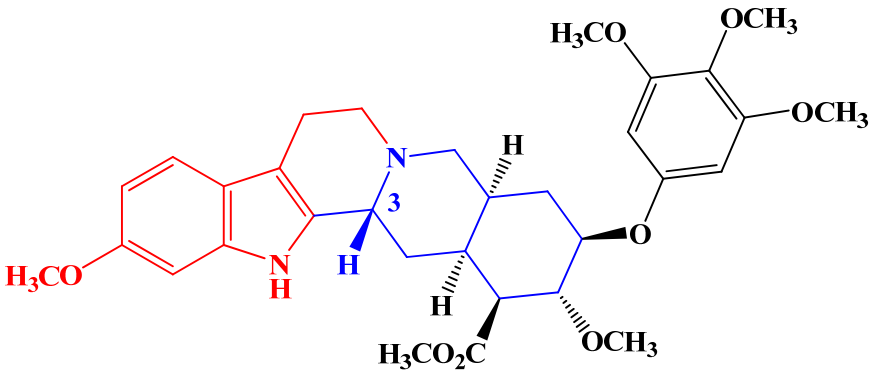


La yohimbine a des propriétés aphrodisiaques. C'est aussi un hypertenseur est un stimulant cardiaque. C'est un α-bloquant.

Les effets de la réserpine sur le système nerveux central sont dus à une diminution de la concentration en catécholamine et sérotonine dans le cerveau. Cela conduit à un effet sédatif et tranquillisant, c'est aussi un puissant hypotenseur. L'action de la réserpine peut se manifester encore quatre à cinq jours après son administration. La réserpine stimule la production de prolactine à l'inverse des alcaloïdes de l'ergot du seigle.

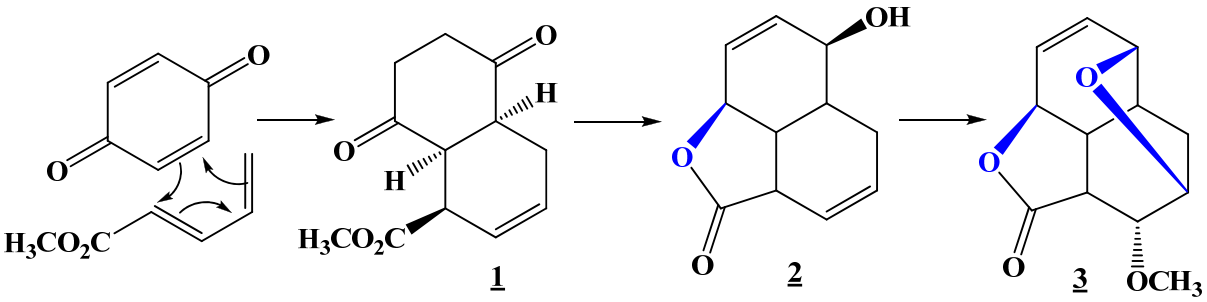
L'abus de réserpine peut conduire à divers troubles tels que, diarrhées, forte salivation, bradycardie, acidité gastrique et surtout la dépression. Il a été remarque que les femmes traitées par la réserpine étaient plus souvent atteintes de cancers de sein.

➢ **Synthèse de la Réserpine**



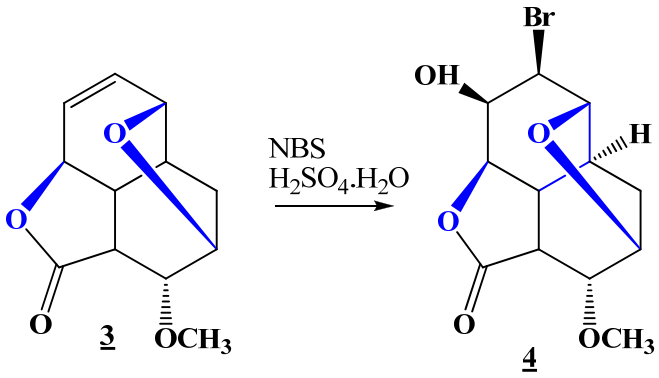
Réserpine

La synthèse de la réserpine est réalisée par Woodward. Elle débute par la formation d'un adduit **1** entre la paraquinone et l'ester méthylique de l'acide 2,4-pentadiènoique. La réduction du **composé 1** par l'isopropylate d'aluminium est suivie de la cyclisation lactonique des fonctions alcool et ester **(2)**. La bromation de la liaison éthylénique suivie de l'addition de méthylate de sodium conduit, d'une part, à, la formation d'un pont oxygène et, d'autre part, à la substitution d'un atome de brome par un groupe méthoxyle **(3).**



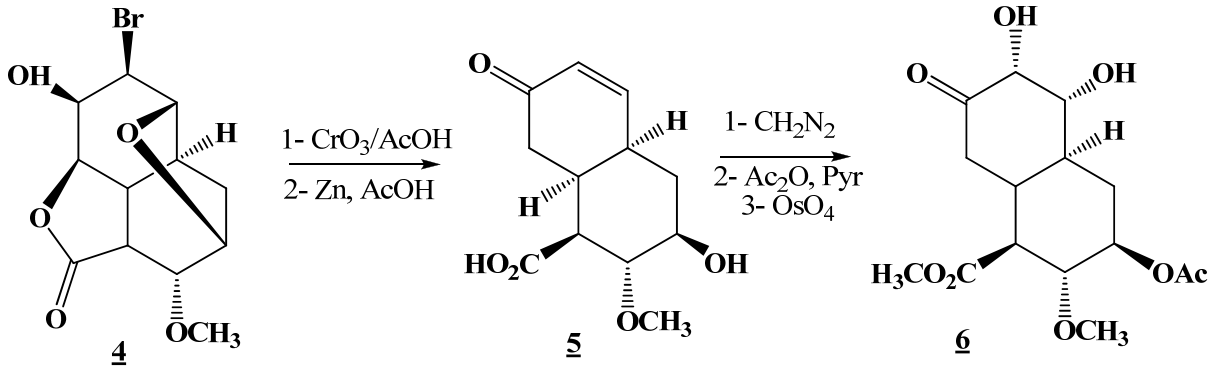
Le **composé 3** est un composé important pour la stéréochimie de la réserpine puisqu'il incorpore à ce stade de la synthèse, cinq des six centres chiraux de la réserpine.

L'action de l'acide N-bromosuccinimide, puis celle de l'acide sulfurique dilué fournissent un bromohydrine selon la réaction stéréospécifique **(4).**



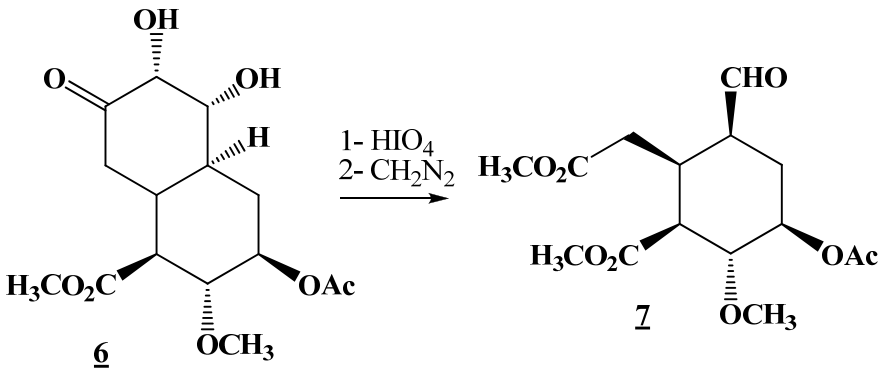
3 4

La fonction alcool est oxydée en cétone par l'anhydride chromique tandis que l'action du zinc et de l'acide acétique provoque la rupture du pont oxygéné avec la formation d'un groupe hydroxyle. Par hydrogénation, il y a débromohydratation, et ouverture de la lactone avec libération d'une fonction acide et d'une fonction alcool **(5).** L'acide est méthylé par le diazométhane. Le groupe hydroxyle est acétylé par l'anhydride acétique et cis-dihydroxylation de la liaison éthylénique est effectuée par le tétraoxyde d'Osmium **(6).**



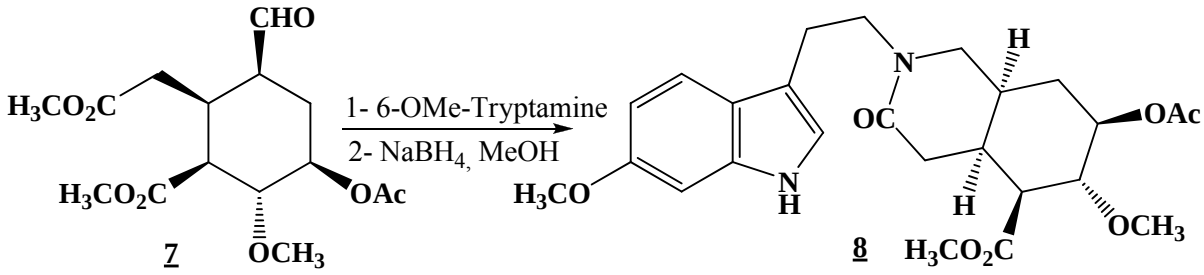
4 5 6

L'acide périodique oxyde le cycle qui porte les groupes hydroxyles, avec ouverture en produisant un acide un acide et un aldéhyde. L'action du diazotméthane transforme l'acide en ester méthylique **(7).**

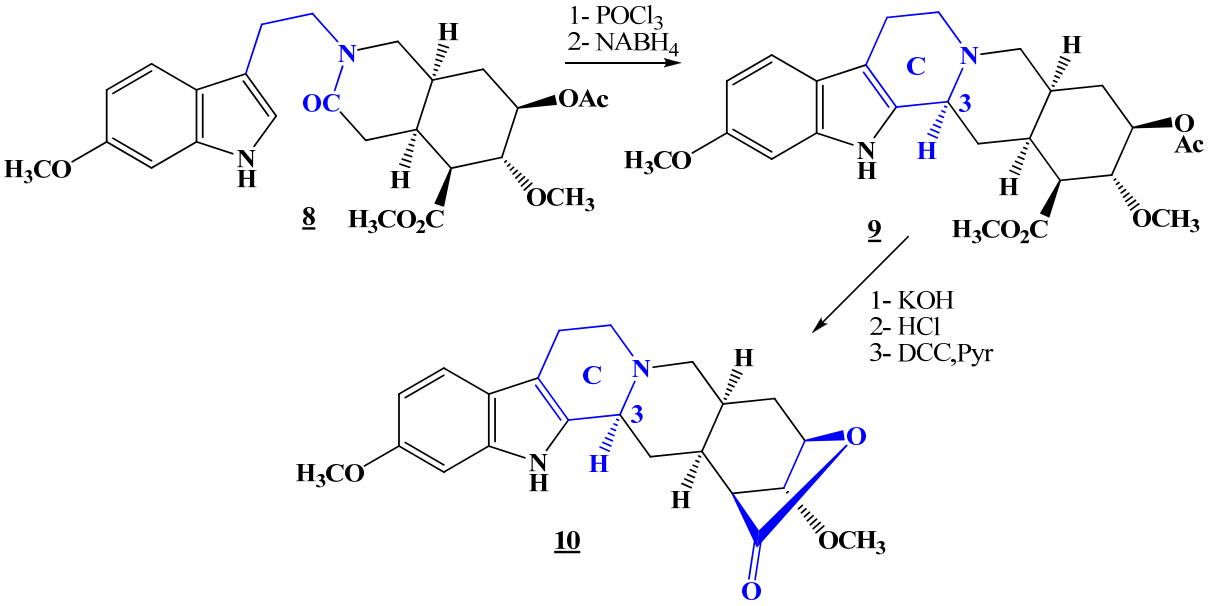


6 7

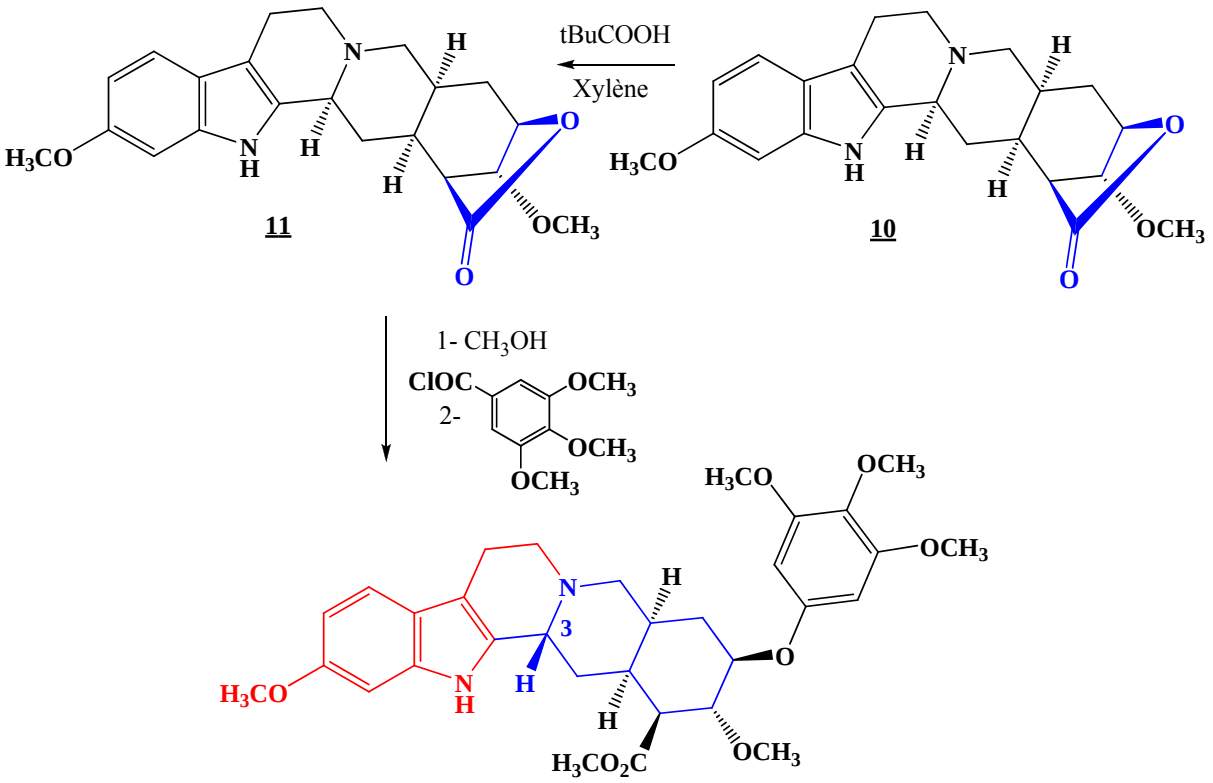
L'addition de la 6-méthoxytryptamine forme une imine qui est réduite en amine secondaire par le borohydrdure de sodium. Cette amine permet de créer le **cycle D** de la réserpine par attaque nucléophile de la fonction ester précédemment formée **(8).**



Le **cycle C** de la réserpine est obtenue par l'action de l'oxychlorure de phosphore. Cette réaction conduit d'abord à un sel d'iminium cyclique, lequel est réduit par le brohydrure de sodium en **composé 9** dont la configuration du carbone **3** en **α** en raison de sa plus grand stabilité par rapport à configuration inverse **3β**. L'obtention de la configuration **3β** se base sur le fait de rendre la position **3α-H** thermodynamiquement moins stabel et ceci par la formation d'une lactone ponté au dessus du **cycle E**. dans ce but, les esters du **composé 9** sont saponifiées par la potasse, libérant après acidification, une fonction acide et une fonction alcool qui en présence de dicyclohéxyldiimide (DCC) conduisent à la lactone **10**.

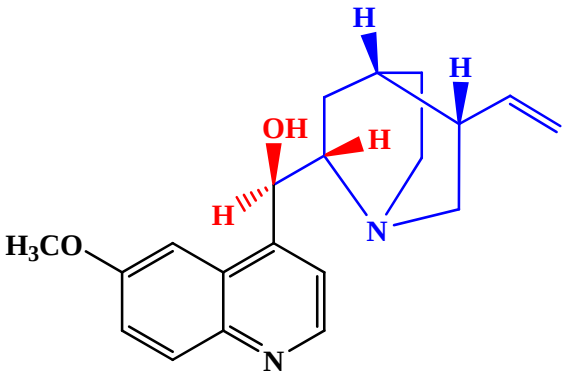


Le chauffage et la présence d'un catalyseur, un acide très faible comme l'acide pivalique, ont pour résultat un changement de configuration **3α-H** en **3β-H (11).** L'ouverture de la lactone par méthanolyse, suivie de la réaction de chlorure de 3, 4,5-triméthoxybenzoyle permette l'accès à la **Réserpine**.



b. Synthèse des alcaloïdes à noyaux quinoléique.

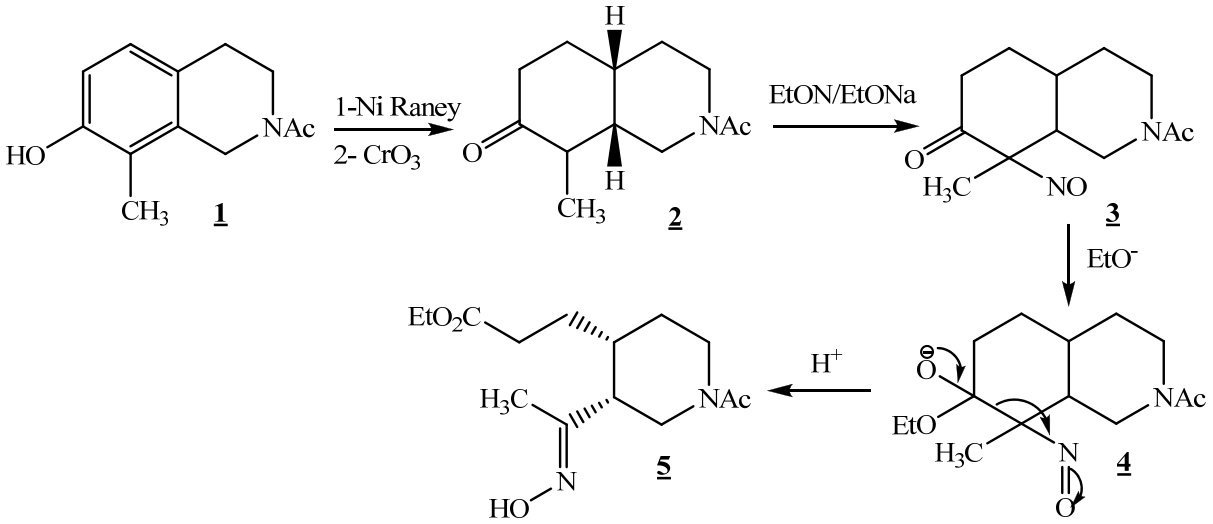
- **Synthèse de la quinine**



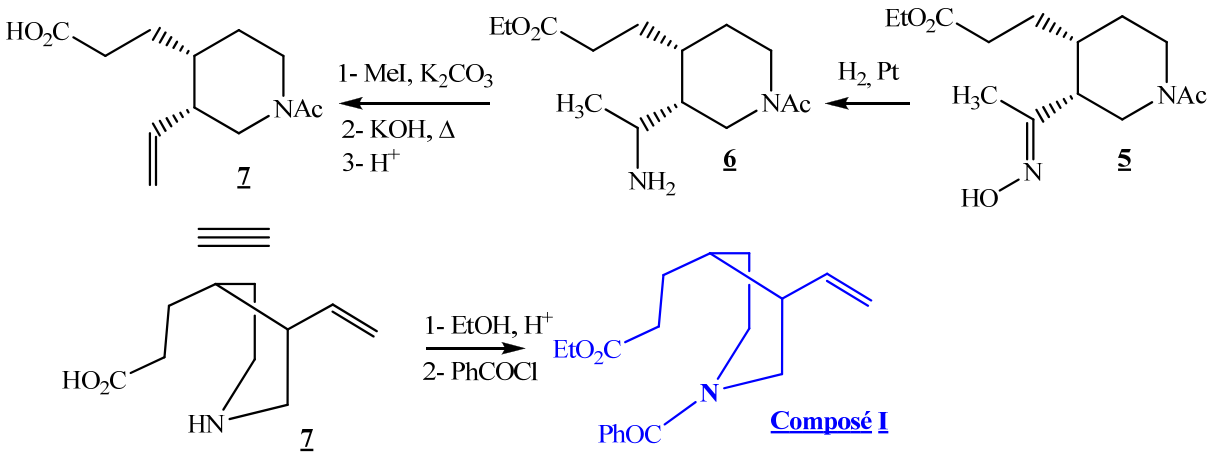
(-)- Quinine

Dans cette synthèse la pipéridine 3,4-disubstituée **composé I** est d'abord synthétisée avant d'être liée à l'ester de l'acide à l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxyquinoléine-4-carboxylique, **composé II**.

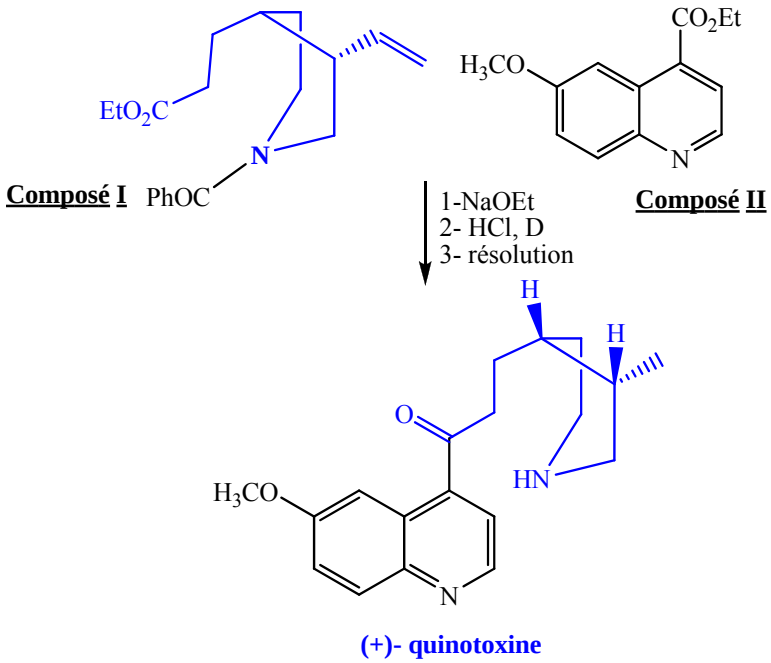
La synthèse du **composé I** s'effectue à partir de la 2-acétyl-7-hydroxy-8methyl-1, 2, 3,4-tétrahydoisoquinoléine **(1).** Elle est réduite par hydrogénation en présence de nickel de Raney. La fonction alcoolique qui en résulte est oxydée en cétone par l'anhydride chromique **(2).** Les isomères *cis* et *trans* sont séparés. L'isomère cis est traité par le nitrite d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, ce qui produit un dérivé nitroso **(3)** qui, sous l'action de l'éthylate de sodium fournit un anion fournit un anion éthoxyalcoolate **(4)**, ce qui provoque l'ouverture de **cycle A** et la création de deux fonctions, un ester éthylique et une oxime **(5).**



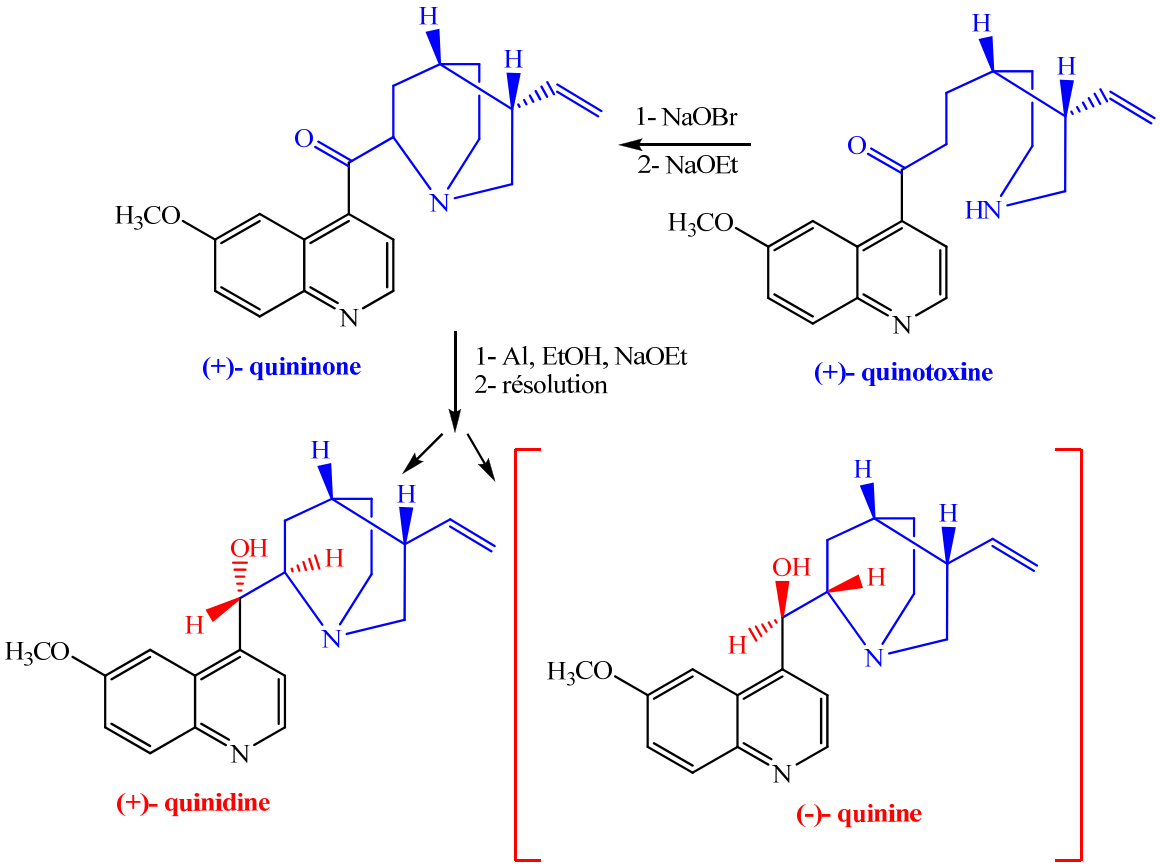
La réduction de l'oxime par hydrogénation catalytique fournit l'amine **6**. Le groupe amino est transformé en sel quaternaire par l'iodure de méthyle avant d'être traité par la potasse selon la réaction d'*Hofmann* pour former un groupe vinyle **(7).** Son estérification et sa N-benzoylation donne accès au **composé I**.



Le **composé I** est condensé, selon la réaction de Claisen, avec l'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-quinoléine-4-carboxylique, **composé II**, en présence d'éthylate de sodium ce qui fournit un β-cétoester. Sous l'action de l'acide chlorhydrique et du chauffage, les groupes benzoyle et éthoxycarbonyles sont retirés, et la **quinotoxine** est obtenue. La résolution du racémique (*via* son dibenzoyltartrate) permet d'obtenir l'isomère **(+)-quinotoxine**.



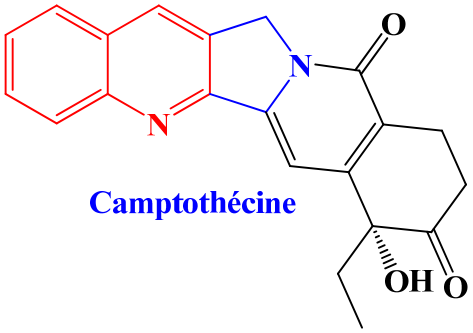
Une bromamine résulte de l'addition de d'hypobromite de sodium et l'addition de la soude fournit la **(+)-quininone**, dont la fonction cétonique alors réduite soit par l'aluminium dans l'éthylate de sodium et l'éthanol, soit par l'isopropylate de sodium dans le toluène en **quinine**. La résolution racémique permet d'isoler la **(-)-quinine** et la **(+)-quinidine**.



La quinine est un anesthésique local à longue durée d'action, et aussi active conte plusieurs espèces de parasites protozoaires appelés *Plasmodia* à l'origine de la malaria.

Toute variation de la structure chimique de la quinine diminue l'activité à l'exception du retrait des groupes méthoxy et vinyle

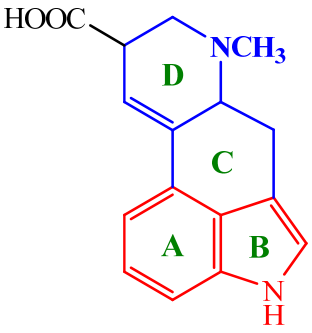
➢ Synthèse de la Camptothecine



La camptothécine est un alcaloïdes isolé de *Camptothéca acuminata* appartenant à la famille des Nyssacées, c'est un alcaloïdes connus pour ses propriètes anti-leucémique et anti-tumoraux.

c. Synthèse des alcaloïdes à noyau Ergoline

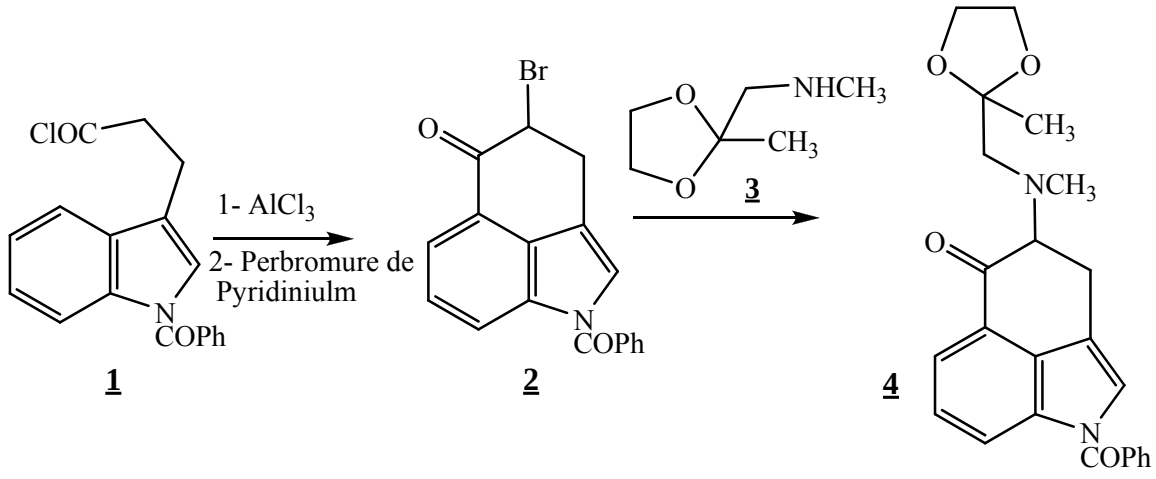
➢ Synthèse de l'acide lysergique



Acide Lysergique

Le chlorure de l'acide 1-benzoyl-2,3-dihydroindole-3-propionique **(1)**, une fois formé est converti en une cétone cyclique par une réaction de *Friedel* et *Crafts* en présence de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone.

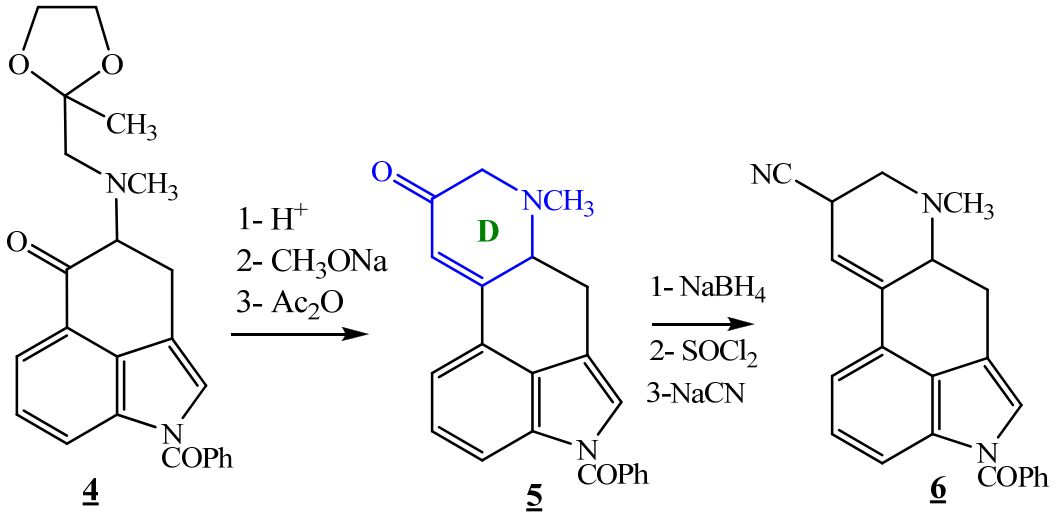
L'action du perbromure de pyridinium conduit à la cétone a-bromée **(2).** L'addition de la méthylaminocétone protégée **(3),** fournit le composé **(4).**



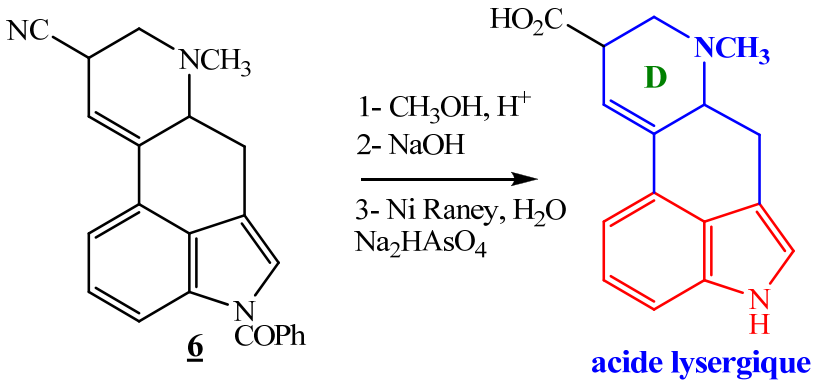
1 **2** **4**

L'hydrolyse acide déprotège la fonction cétonique, qui en présence du méthanoate de sodium, une réaction d'aldolisation permet la formation du **cycle D**. la déshydratation de

l'aldol par l'anhydride acétique fournit la cétone α,β-insaturée **(5).** La réduction de la fonction cétonique en alcool par le bromohydrure de sodium est suivie de la substitution du groupe hydroxy par le chlore en présence de chlorure de thionyl Le nitrile **(6)** est obtenu par l'addition de cyanure de sodium au dérivé chloré. En présence de chlorure d'hydrogène et de méthanol, le nitrile **(6)** est transformé en ester méthylique.



L'acide correspondant résulte des actions successives de la soude et d'un acide minéral. L'aromatisation du dihydroindole a été est obtenue via une action combiné en tre le nickel de *Raney* et de l'hydorgénoarséniate de sodium a conduit à l'acide lysergique.



Les propriétés biologiques de l'ergot de seigle sont depuis plus de 3000 ans car elles sont décrites, pour leur usage en obstétrique. Les alcaloïdes de l'ergot du seigle ont des activités sur les systèmes musculaire, vasculaire et nerveux. Ils ont aussi une action sur le processus biologique contrôlés par le système hypothalamus hypophyse

L'ergot a été utilisé depuis plusieurs siècles comme un puissant contractant des muscles dont l'action vasoconstrictrice est faible. Il agit sur les hémorragies lors des accouchements difficiles.

VIII. CONCLUSION

Les alcaloïdes constituent une classe fascinante de composés naturels aux propriétés et applications remarquables. Présents dans de nombreuses espèces végétales, ces molécules ont été exploitées par l'Homme depuis des siècles, que ce soit à des fins médicinales, récréatives ou comme insecticides naturels.

Cet ouvrage a permis d'explorer en profondeur la chimie et la biosynthèse des principales familles d'alcaloïdes, en abordant leur structure, leurs propriétés physico-chimiques, leur mode d'action biologique ainsi que leurs principales voies de synthèse. Les défis analytiques liés à leur caractérisation et quantification ont également été détaillés.

Les alcaloïdes demeurent des cibles privilégiées en chimie médicinale, que ce soit pour le développement de nouveaux médicaments ou comme sources d'inspiration pour la conception de molécules bioactives originales. Leur étude approfondie reste cruciale pour optimiser leur utilisation thérapeutique et limiter leurs éventuels effets secondaires indésirables.

Les perspectives offertes par la compréhension des mécanismes de biosynthèse des alcaloïdes au sein des organismes vivants sont également prometteuses, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies d'ingénierie métabolique pour la production durable de ces molécules complexes.

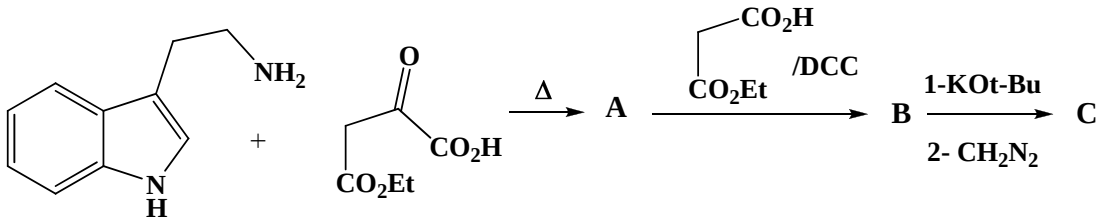
En définitive, ce vaste domaine de recherche multidisciplinaire reste riche en défis scientifiques à relever, tant sur le plan fondamental qu'appliqué. Les alcaloïdes font partie intégrante de notre patrimoine naturel et culturel, témoignant de la formidable créativité de la nature à l'échelle moléculaire

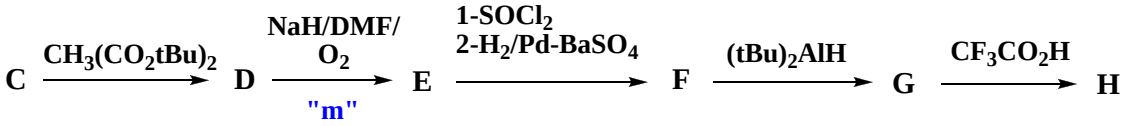
EXERCICES

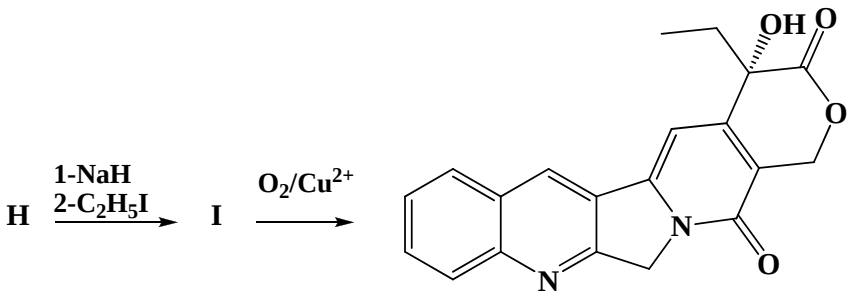
IX. EXERCICES.

1. Synthèse de la Comptothécine.

❖ Compléter la séquences réactionnel ci-dessous en précisant le mécanisme « m ».

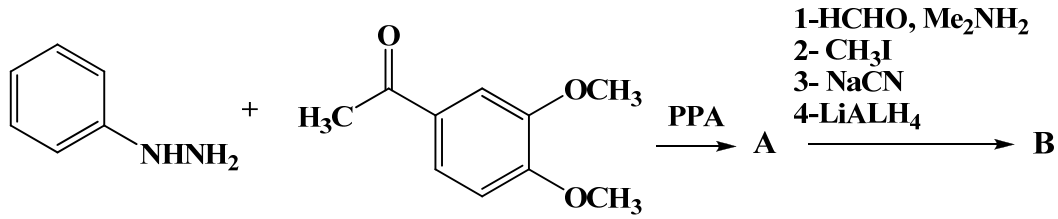


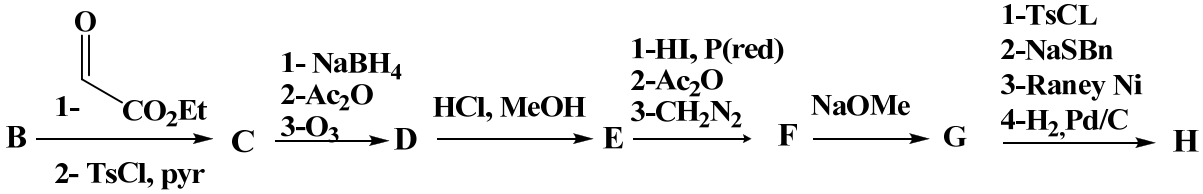


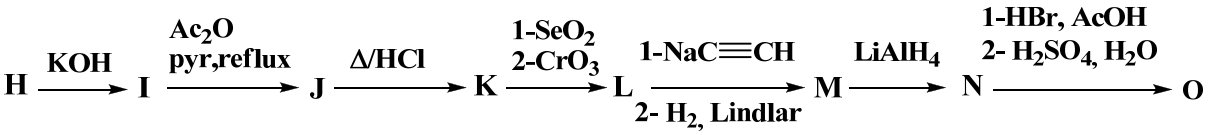


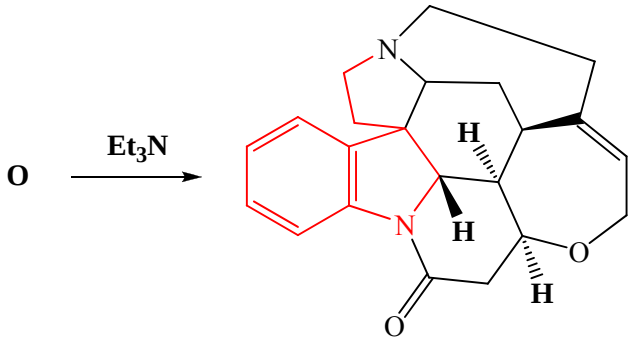
Camptothécine

2. Synthèse de la Strychnine





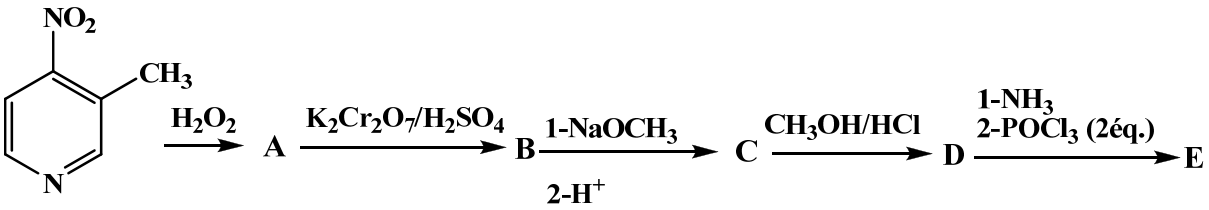


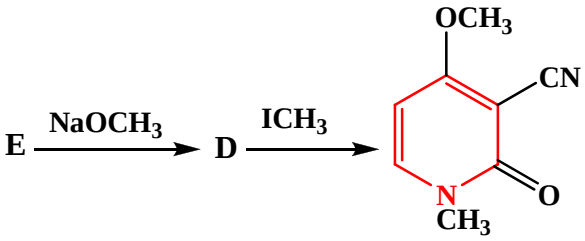


Strychnine

3. Synthèse de la Ricinine

❖ Compléter le schéma réactionnel suivant

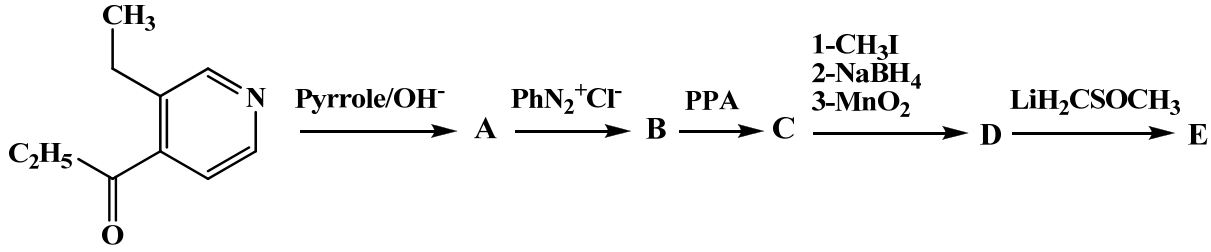


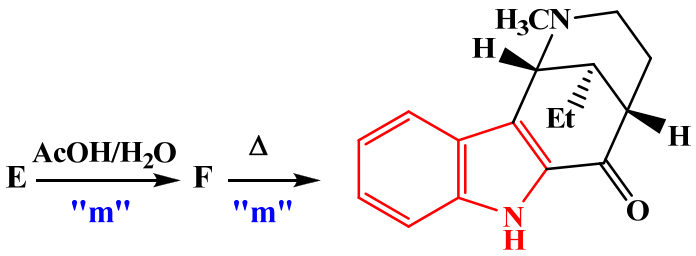


La Ricinine

4. Synthèse de la Dasycarpidone

❖ Donner les structures du schéma synthétique de la Dasycarpidone en précisant les mécanismes **« m ».**

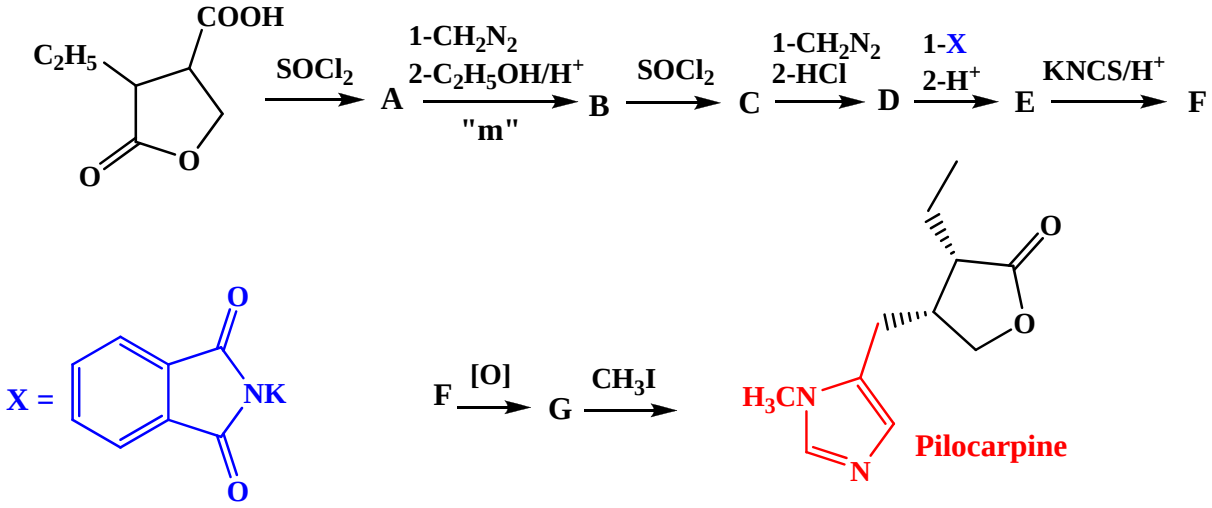




La Dasycarpidone

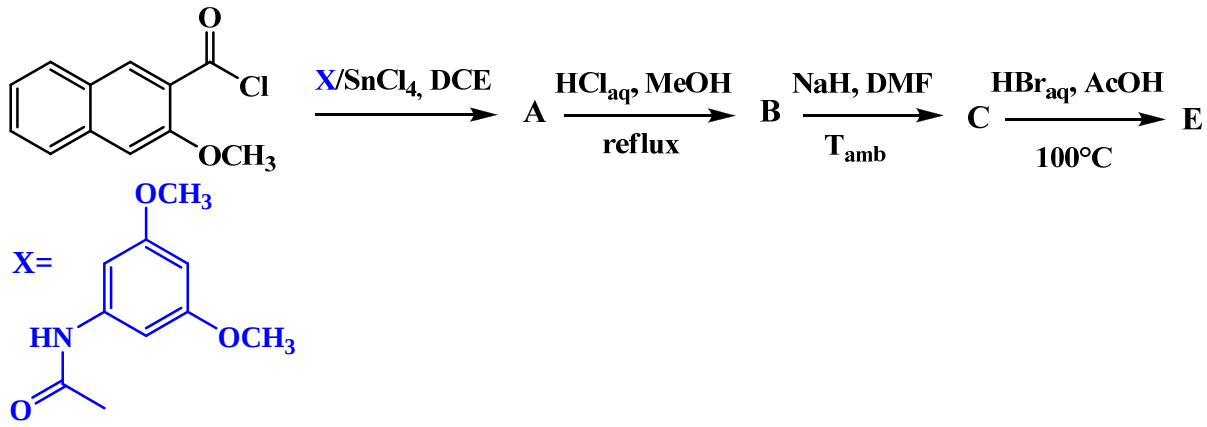
5. **Synthèse** de la Pilocarpine

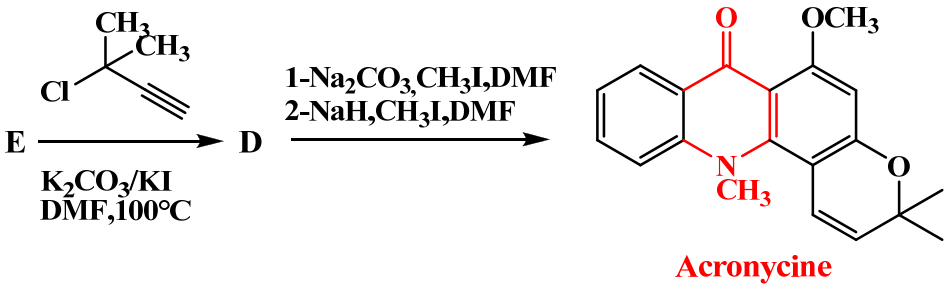
❖ Donner les structures des composé lors de la synthèse de la pilocarpine en précisant le mécanisme réactionnel « **m** ».



6. **Synthèse de l'Acronycine.**

❖ Donner les structures des composés lors de la synthèse de l'Acronycine.




CH3
CH3
Cl
E
K2CO3/KI
DMF,100°C
D
1-Na2CO3,CH3I,DMF
2-NaH,CH3I,DMF
O
OCH3
N
CH3
O

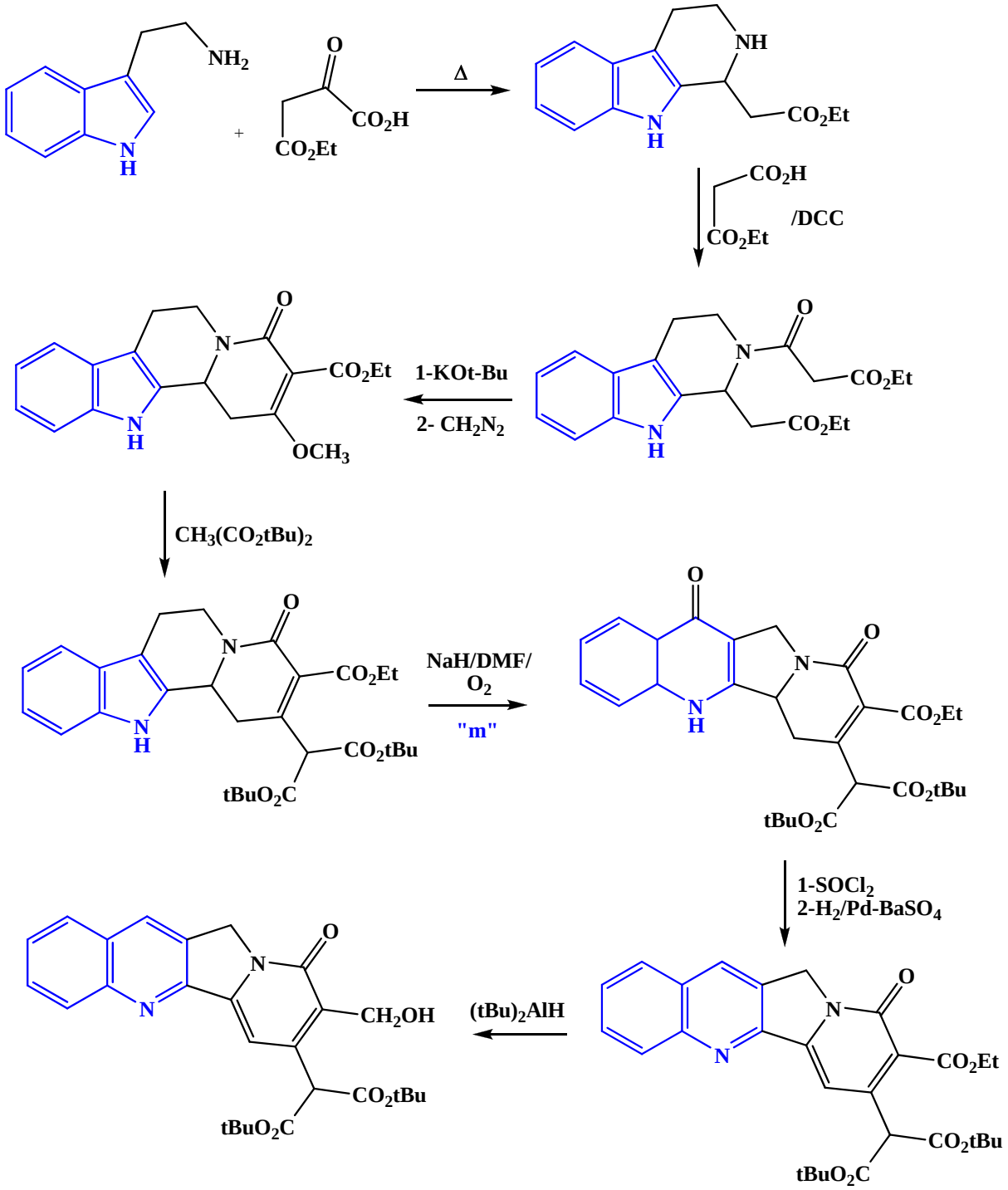
Acronycine

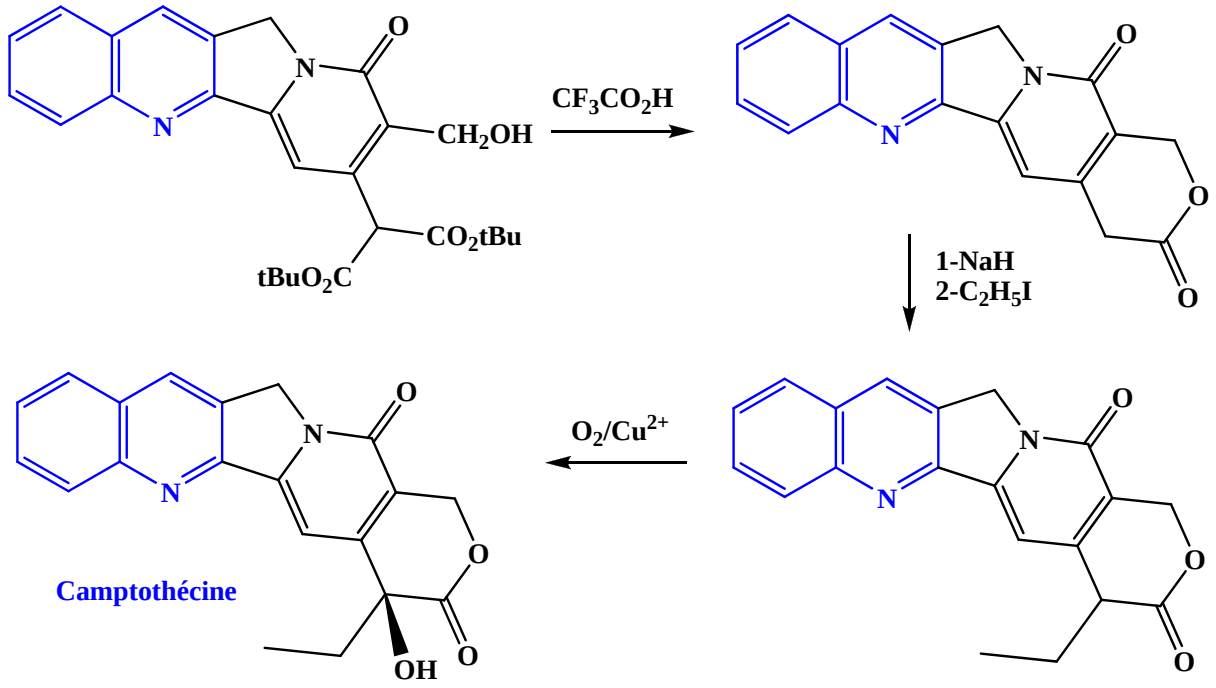
SOLUTION DES EXERCICES

X. SOLUTION DES EXERCICES.

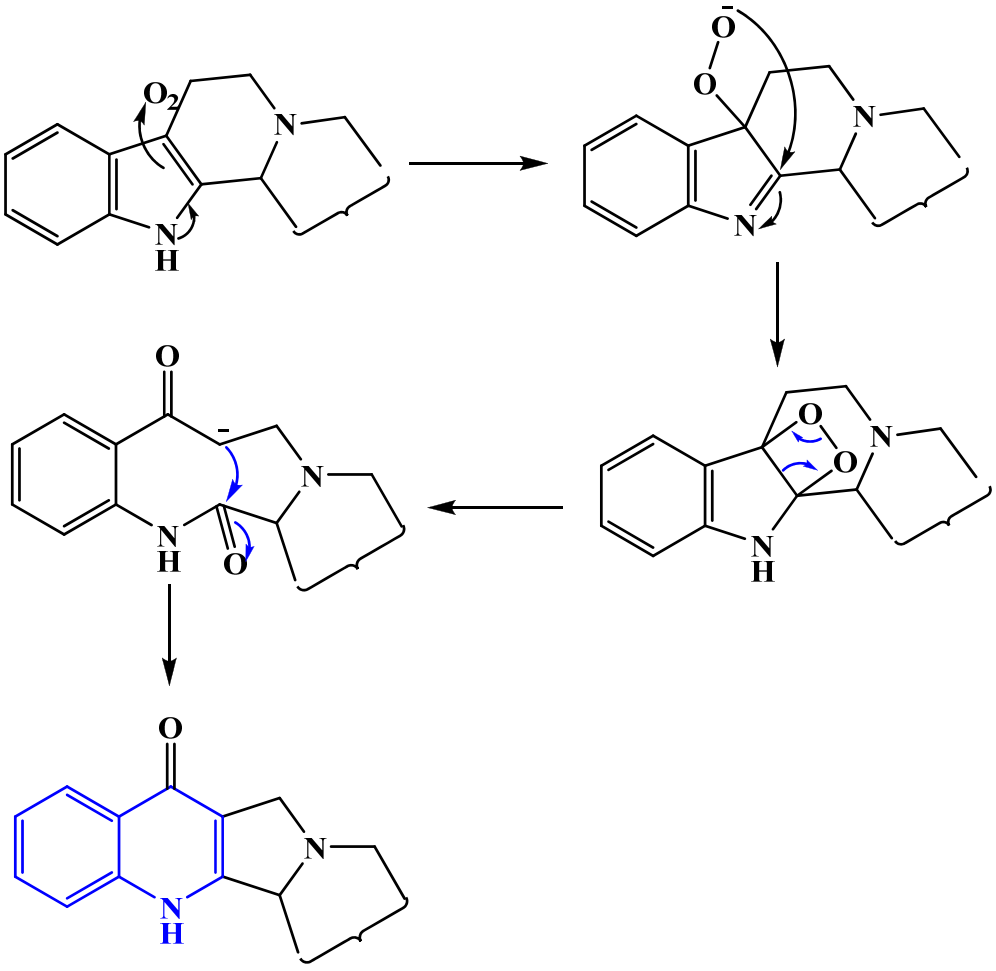
Solution 1

Synthèse de la Camptothécine



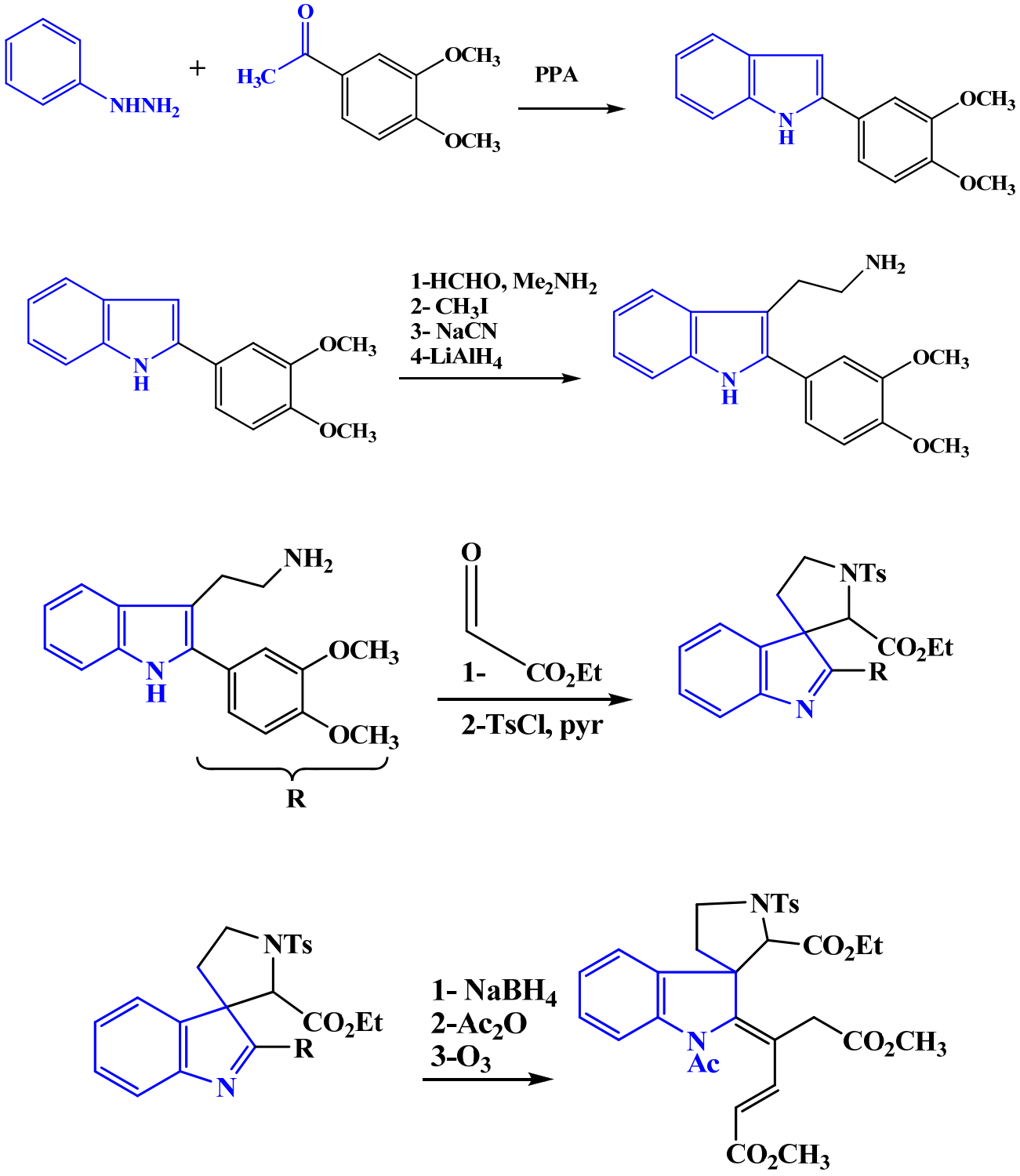

CF3CO2H
CH2OH
CO2tBu
tBuO2C
1-NaH
2-C2H5I
O2/Cu2+
Camptothécine
OH

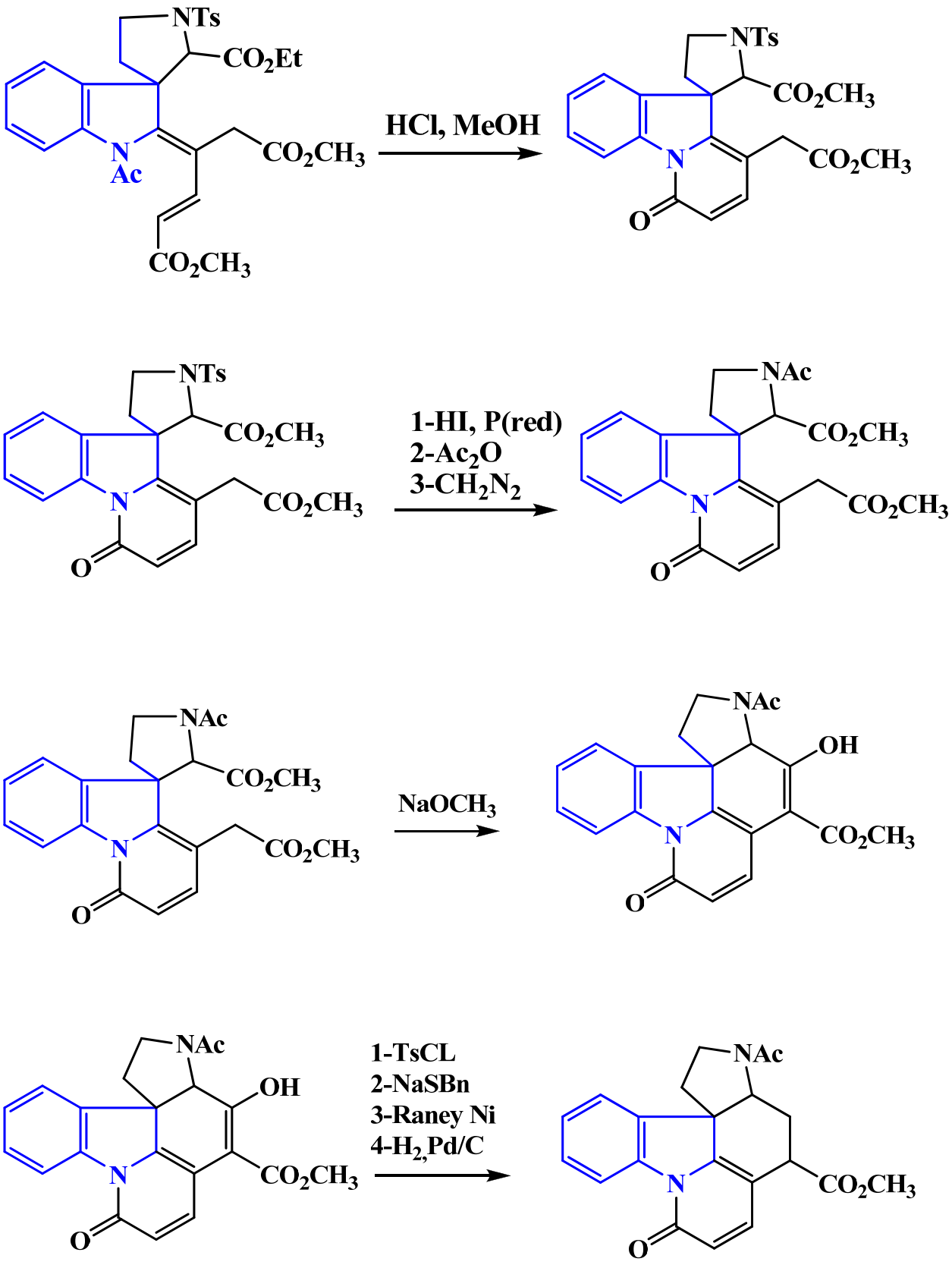
Mécanisme « m »

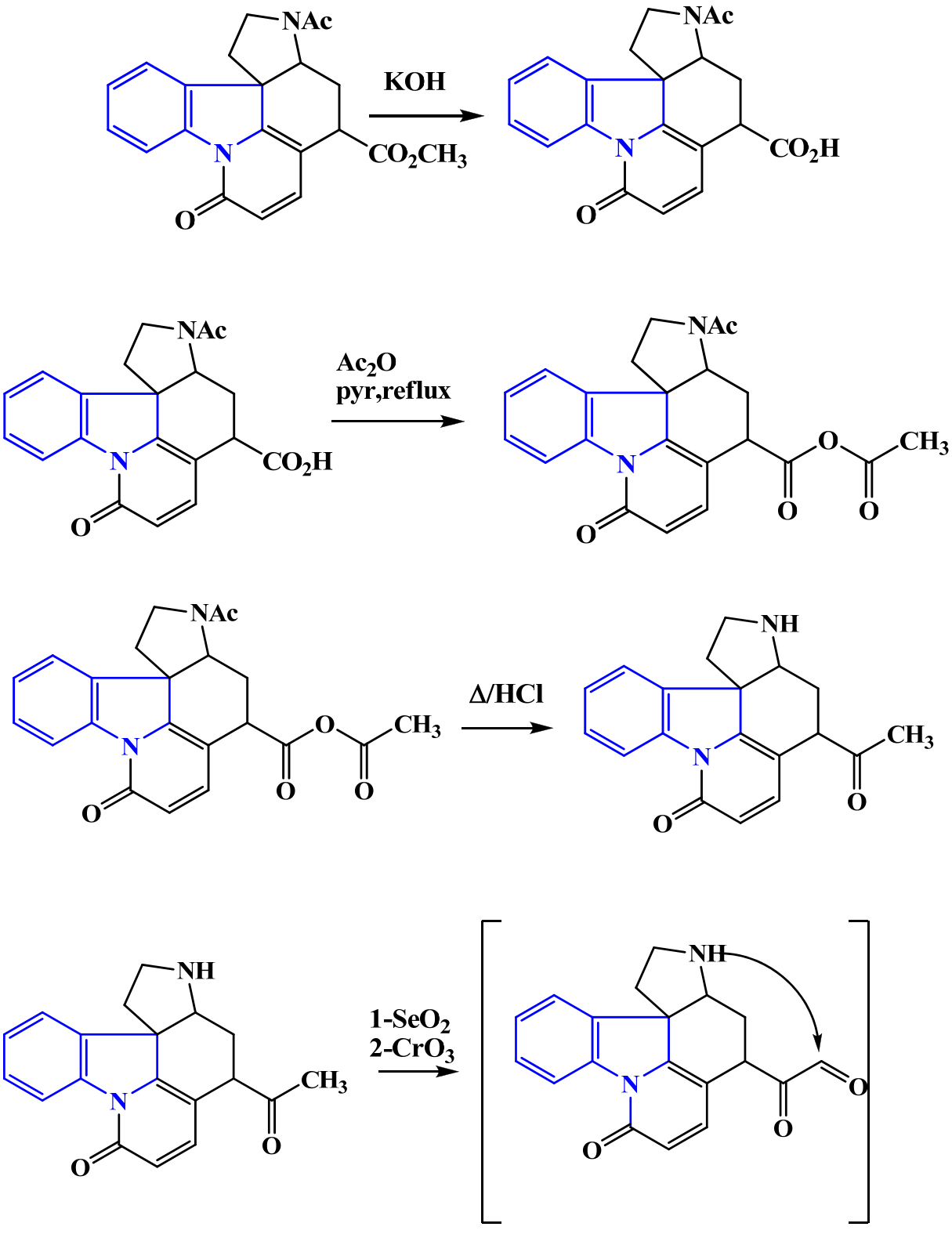

O2
N
H

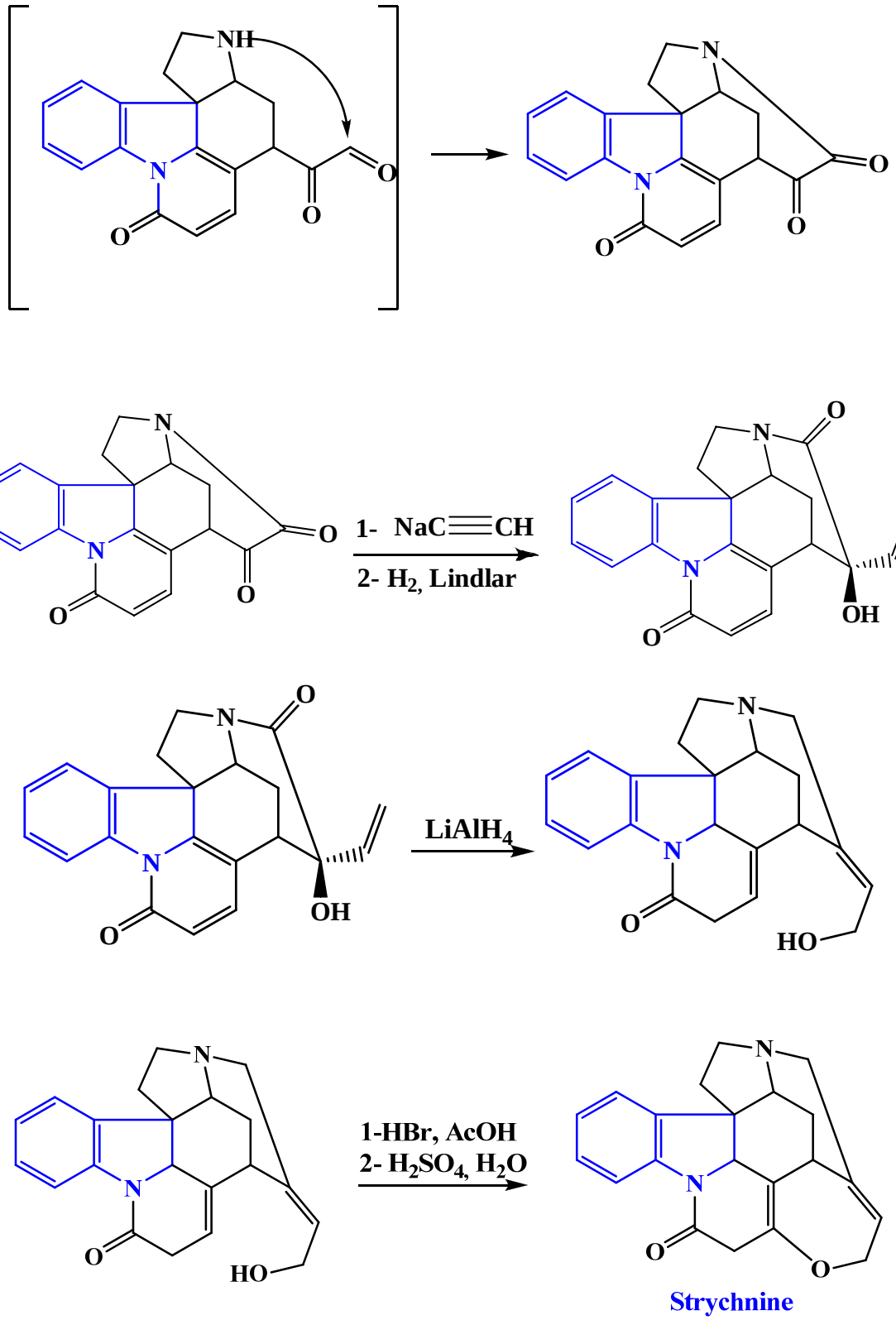
Solution 1

Synthèse de la Strychnine



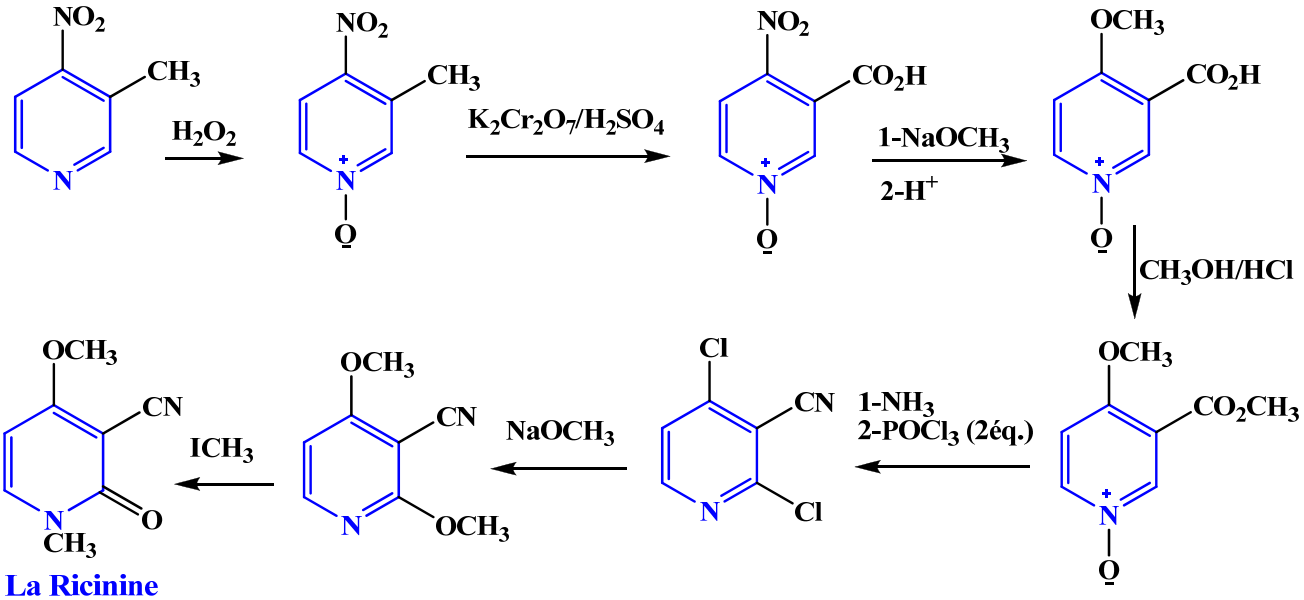

NTs
CO2Et
N
Ac
CO2CH3
CO2CH3
HCl, MeOH
NTs
CO2CH3
N
CO2CH3
O
NTs
CO2CH3
N
CO2CH3
O
1-HI, P(red)
2-Ac2O
3-CH2N2
NAc
CO2CH3
N
CO2CH3
O
NAc
CO2CH3
N
CO2CH3
O
NaOCH3
NAc
OH
N
CO2CH3
O
NAc
OH
N
CO2CH3
O
1-TsCL
2-NaSBn
3-Raney Ni
4-H2,Pd/C
NAc
N
CO2CH3
O


NAc
KOH
CO2CH3
CO2H
Ac2O
pyr,reflux
CH3
Δ/HCl
NH
1-SeO2
2-CrO3
N
O


NH
N
O
O
O
N
O
O
O
N
O
O
1- NaC≡CH
2- H2, Lindlar
N
O
OH
O
N
O
OH
LiAlH4
N
N
O
HO
N
N
O
HO
1-HBr, AcOH
2- H2SO4, H2O
N
N
O
O
Strychnine

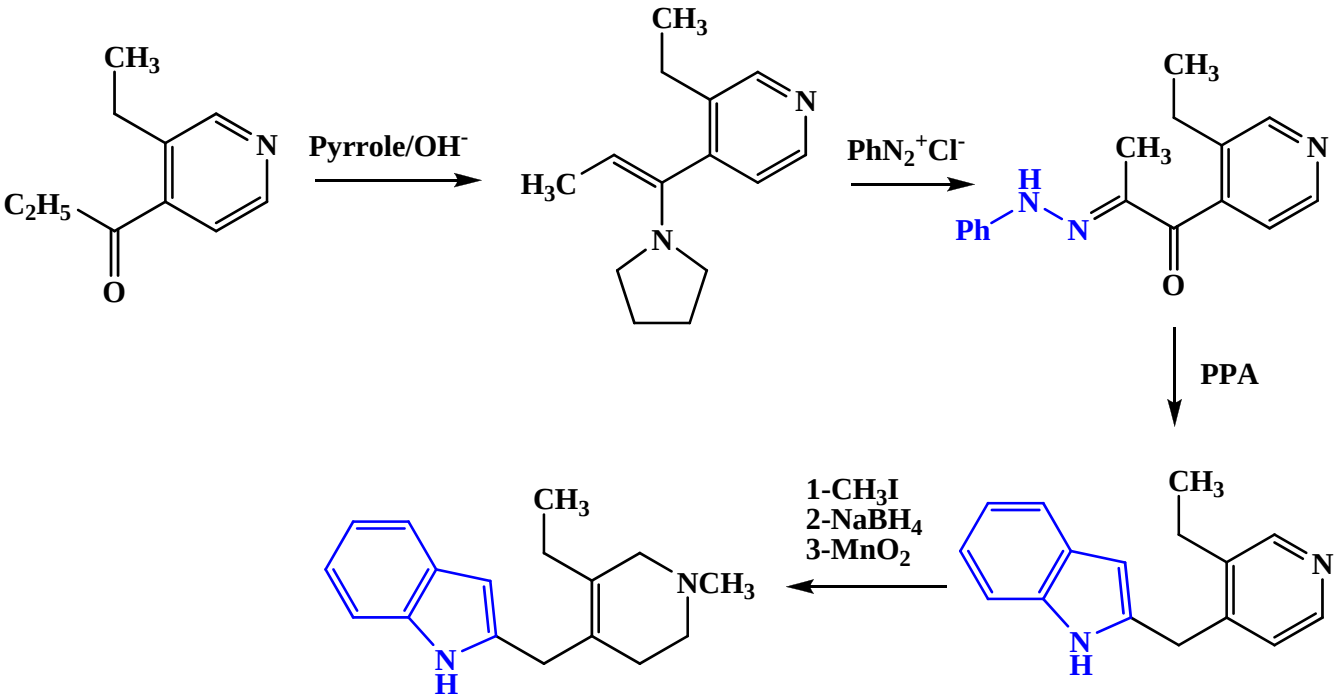
Solution 3

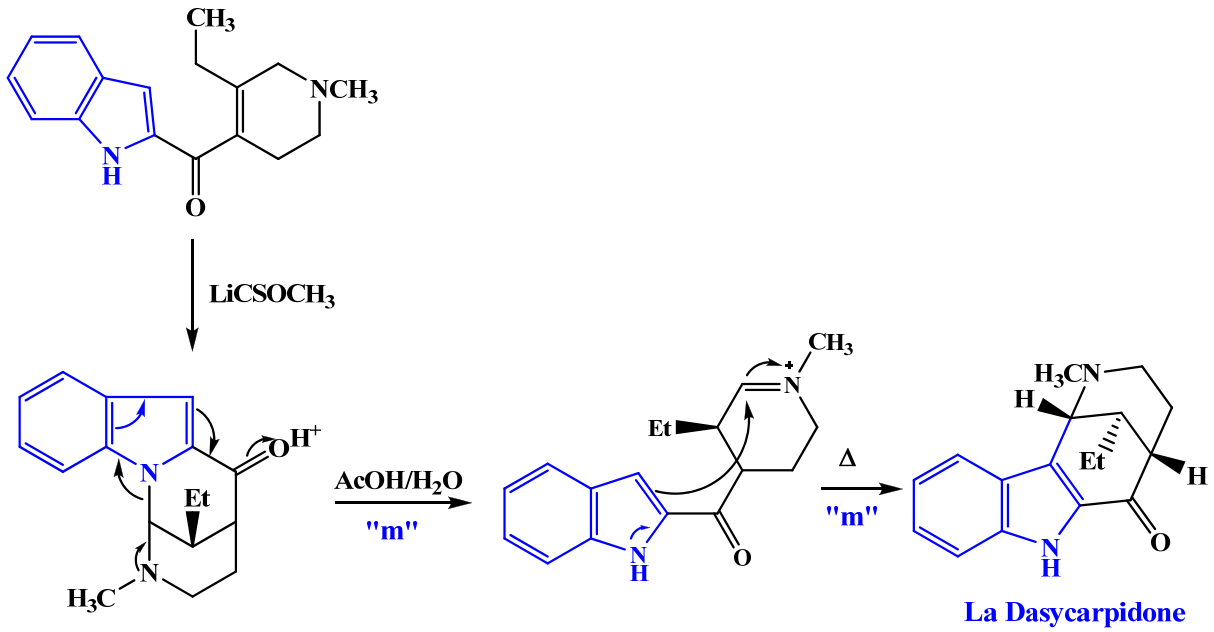
Synthèse de la Ricinine



Solution 4

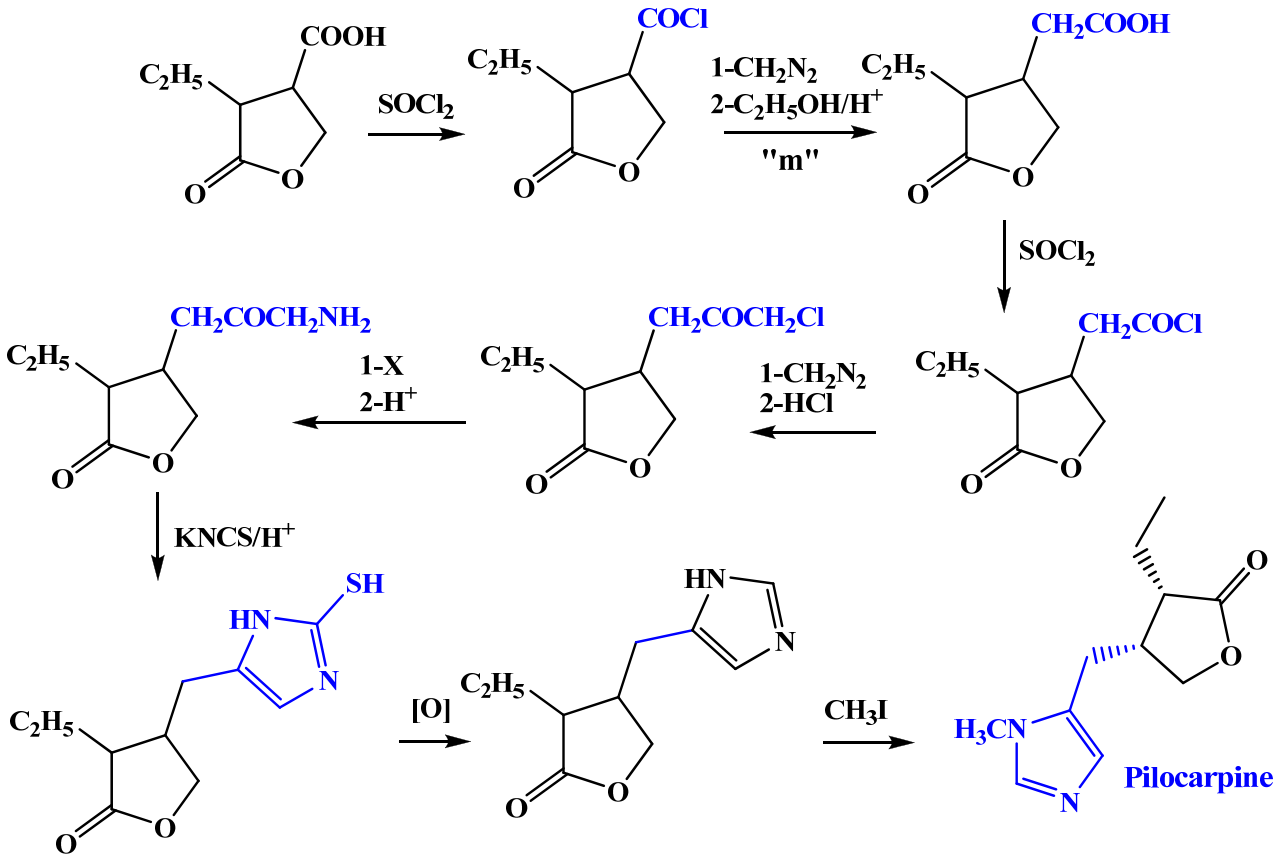
Synthèse de la Dasycarpidone





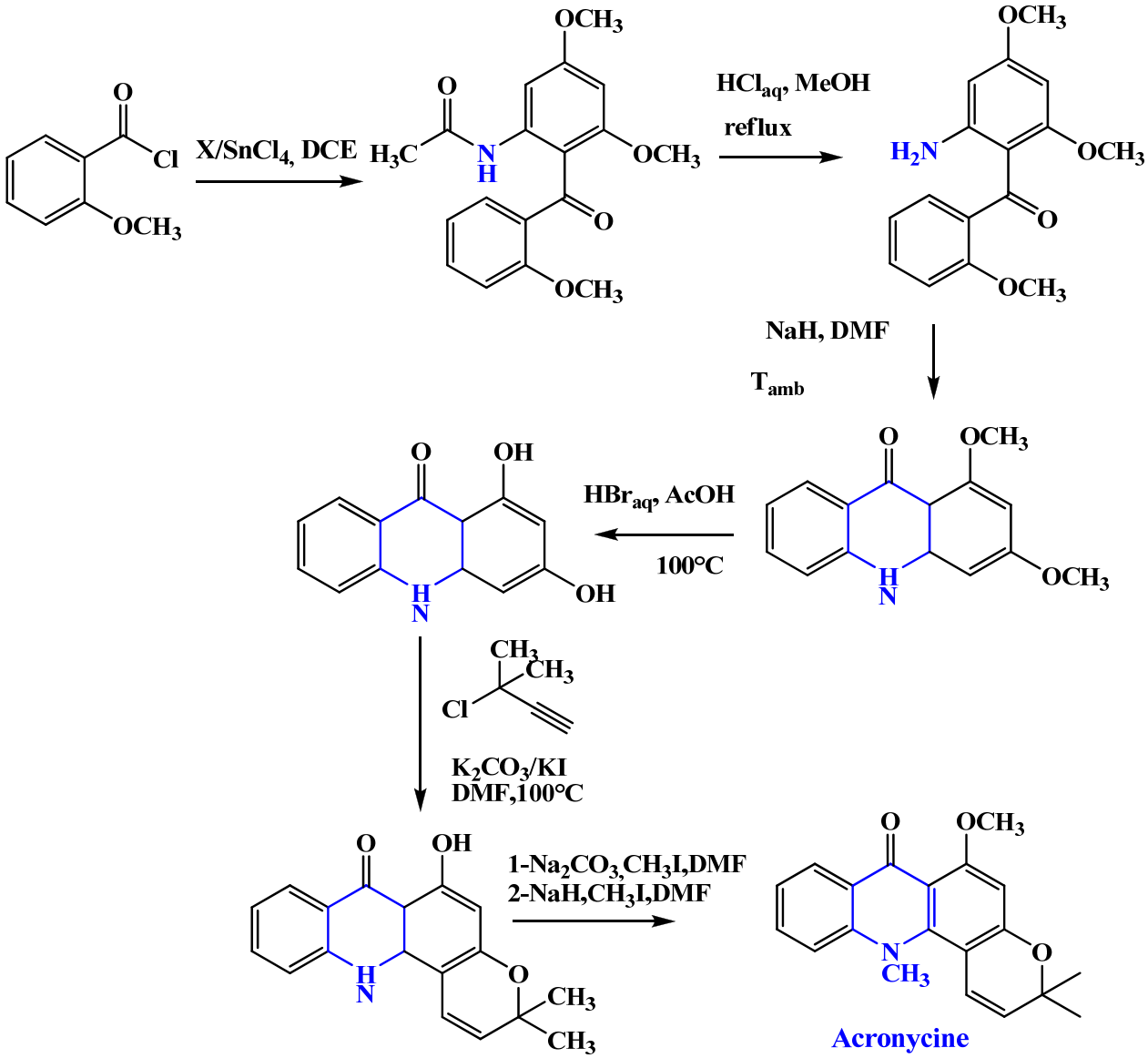
Solution 5

Synthèse de la Pilocarpine



Solution 6

Synthèse de l'Acronycine



XI. SOURCES bibliographiques

- R. Milcent. « Chimie Organique Hétérocyclique : structures Fondamentales, Chimie et Biochimie des Pricipaux Composés Naturels» , Eds, EDP Sciences, Les Ulis (France), 2003.
- J.A. Joule & K. Mills. «Chimie des Hétérocycles ». Eds De Boeck, Louvain-la-Neuve (France), 2014.
- K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe. "Naturel Products Chemistry". Vol. 2. 1st ed. Kodansha Ltd, Tokyo (Japan), 1975.
- S. D. Saker & L. Nahar, "Chemistry for Pharmacy Students: General, Organic and Natural Products Chemistry". Eds. John Wiley & Sons Ltd Chischester, West Sussex, England, 2007.