

Université Constantine 1. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

Département de Biochimie.

Support de cours Licence Biochimie

Génie Biochimiques : Valorisation des substances Végétales.

Prof. MERGHEM R

CHAPITRE 4 :

LES ALCALOÏDES

- 1/ Nature des alcaloïdes**
- 2/ Etat naturel, localisation**
- 3/ Rôle des alcaloïdes**
- 4/ Propriétés physicochimiques**
- 5/ Plantes riches en alcaloïdes**
- 6/ Définition et classification des alcaloïdes**
- 7/ Biosynthèse**
- 8/ Méthodes d'études des alcaloïdes**

Introduction

Les alcaloïdes constituent un autre groupe, plus vaste, de substances dites secondaires. En raison de leurs propriétés toxiques ou médicamenteuses, ils ont toujours présenté, pour les pharmaciens et les industries pharmaceutiques un intérêt exceptionnel. (Découverte du sel de l'opium par Derosne 1803; de la quinine par Pelletier et Caventou en 1821; hémisynthèse de la vincamine par LeMen et Levy en 1975; hémisynthèse du taxol par Potier en 1992 ...). On connaît, à l'heure actuelle plus de 5500 alcaloïdes et leur liste s'allonge continuellement.

1/ Nature des alcaloïdes

Tous les alcaloïdes contiennent de l'azote "N", le plus souvent inclus dans un hétérocycle.

La plupart, de ces composés ont une réaction alcaline; à l'état naturel, ils sont généralement salifiés par des acides organiques (tartrates, malates) ou combinés à des tanins.

La majorité d'entre eux ont des propriétés pharmacologiques.

Les alcaloïdes qui ne possèdent pas d'azote intra cyclique, sont de structure plus simple, proche des amines et sont appelés proto-alcaloïdes. Les alcaloïdes vrais, sont classés suivant la nature de leur cycle.

2/ Etat naturel, localisation.

Très peu représentés chez les Thallophytes, les fougères et les conifères, les alcaloïdes se rencontrent surtout chez plus de 20% des plantes à fleurs, mais leur répartition est irrégulière.

Les Monocotylédones, à l'exception des Liliacées, sont pauvres en alcaloïdes.

Chez les Dicotylédones, on les rencontre surtout chez les Caryophyllales, les Ranunculales, les Magnoliales et les Rosales.

Localisation:

C'est parfois la plante entière qui contient des alcaloïdes mais le plus souvent, les organes en voie de croissance ou en formation en renferment le plus.

Les feuilles en sont fréquemment pourvues en particulier chez le tabac (*Nicotina tabacum*), le cocaier (*Erythroxillum coca* Lam.) et le théier (Théacées); dans les graines de café (Caféier Fam. Rubiacées); dans les fruits (le Pavot : *Papavéracées*). Le latex qui s'écoule des incisions faites aux capsules des pavots et qui desséché forme l'Opium.

Les alcaloïdes se forment dans les écorces chez les quinquinas (*Cinchona pubescens* Vahl.) et les grenadiers (*Punica granatum* L.). Le plus souvent, c'est dans les vacuoles que l'on trouve les alcaloïdes en solution dans le liquide vacuolaire.

Teneurs :

La teneur d'une plante en alcaloïdes dépend de divers facteurs. Elle est souvent dûe au caractère variétal, n'étant pas la même dans diverses espèces de même genre. Elle est susceptible de fluctuations liées aux conditions de croissance par exemple l'exposition au soleil ou à l'ombre; elle est également fonction de l'âge de la plante.

Les alcaloïdes en effet s'accumulent dans les organes, mais ils peuvent également disparaître plus ou moins complètement au cours de leur développement.

La teneur varie assez largement d'une plantes à l'autre, elle de quelques ppm chez *Catharanthus* (la pervenche de Madagascar) à plus de 10% chez les quinquinas.

3/ Rôle des alcaloïdes :

Le rôle biologique des alcaloïdes réside essentiellement dans leur amertume et leur toxicité, ils pourraient jouer un rôle de protection vis à vis des prédateurs et des herbivores.

Indépendamment du rôle biologique des métabolites secondaires, un certain nombre de fonctions ont été proposés plus particulièrement pour les alcaloïdes.

- Ils pourraient être des produits d'excrétion du métabolisme azoté, les alcaloïdes jouant chez les plantes le rôle de l'urée ou de l'acide urique chez les animaux.
- Ils pourraient également servir de réserves d'azote.

On retiendra également leur toxicité bien que cela n'empêche pas l'adaptation de certains animaux: aussi la Belladone, toxique pour l'homme, peut être broutée par un lapin, celui-ci possédant un enzyme hydrolysant la molécule de l'hyoscyamine en acide tropique et tropanol non toxiques.

4/ Propriétés physiques et chimiques des alcaloïdes:

Les alcaloïdes ne constituent pas un groupe homogène de corps comparables à celui des protéines, glucides, lipides; ce sont des composés complexes, aux formules compliquées.

Tous les alcaloïdes renferment de l'azote N, de l'hydrogène H₂ et du Carbone C. La plupart contiennent de l'O₂, comme la morphine: C₁₇ H₁₉NO₃, la codéine C₁₈H₂₁NO₃, l'atropine C₁₇H₂₃NO₃, la cocaïne C₁₇H₂₁NO₄, la quinine C₂₀H₂₄N₂O₂.

Ce sont généralement des solides cristallisables, peu solubles dans l'eau, solubles dans le chloroforme, l'éther, l'alcool, le toluène, et l'éther de pétrole. La présence d'azote les rapproche des amines, et leur réaction générale plus ou moins accusée est une réaction alcaline, c'est justement ce qui rappelle leur nom "alcaloïde".

Leur solution bleuit la teinture rouge de tournesol, ils précipitent par les tanins et l'acide picrique.

Ils montrent des colorations particulières en présence de divers réactifs: exemple, l'acide sulfovanidique colore en rouge l'atropine, en orange la quinine, en vert la colchicine, en brun la morphine.

5/ Plantes riches en alcaloïdes :

On ne connaît pas d'alcaloïdes chez les algues ni les mousses. Ce sont les angiospermes, et parmi elles les plantes des pays chauds qui en sont les mieux pourvues. Quelques exemples de famille riches en alcaloïdes, avec les principaux alcaloïdes qu'elles renferment.

Tableau 1 : Principales plantes riches en alcaloïdes.

Renonculacées	Aconitine, aconine de l' <i>Aconitum napellus</i>
Papavéracées	Alcaloïdes de l'opium de <i>Papaver somniferum</i>
Légumineuses	Esérine, fève de Calabar (<i>Physostigma venenosum</i>)
Solanacées	Atropine, hyoscyamine, de <i>Atropa</i> , <i>Datura</i> , <i>Hyoscyamus</i> , Nicotine de <i>Nicotina tabacum</i> Solamine de <i>Solanum tuberosum</i> L.
Rubiacées	Quinine, quinidine: Quinquenas. Caféine des graines de <i>Coffea</i>
Piperacées	Pipérine du Poivrier (<i>Piper nigrum</i>)
Erythroxylacées	Cocaïne, isococaïne, hygrine, truxilline (feuille de Coca). <i>Erythroxyllum</i>
Cactacées	Hordénine, de <i>Hordeum vulgare</i>

6/ Définition et classification des alcaloïdes:

Un alcaloïde est un composé d'origine naturelle (le plus souvent végétale), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et doué, à faible dose, de propriétés pharmacologiques. L'appartenance aux alcaloïdes est confirmé par les réactions communes de précipitation avec les réactifs généraux des alcaloïdes (ex: réactif de Dragendorff). On distingue :

Les pseudo-alcaloïdes: Ne possèdent pas d'azote intra cyclique et l'incorporation de l'azote dans la structure se fait en phase finale.

Les proto-alcaloïdes: L'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique. Ils sont Elaborés à partir d'acides aminés, exemples.

Les alcaloïdes vrais que l'on classe suivant la nature de leur cycle. L'atome d'azote est inclus dans un hétérocycle. Biosynthétiquement formés à partir d'acides aminés ils possèdent une activité pharmacologique marquée.

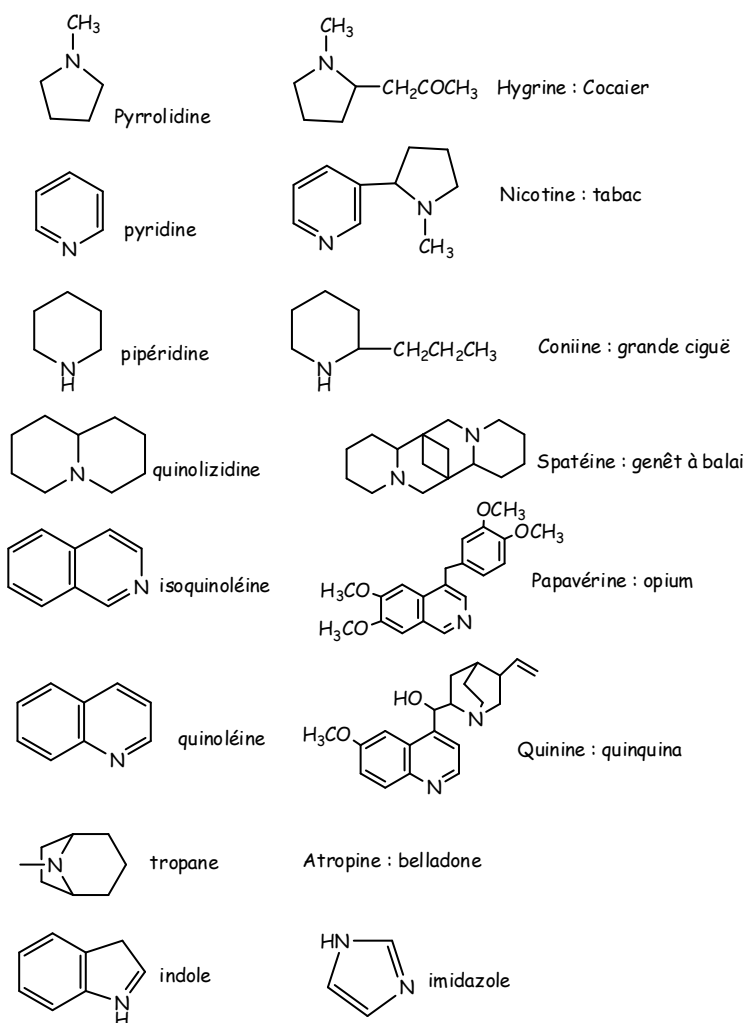


Figure 1 : exemples d'alcaloïdes. Principaux types structuraux.

7/ Biosynthèse

1- Synthèse d'un pseudo alcaloïde :

Exceptionnellement, il semble que l'azote ne soit incorporé qu'en dernier sur le squelette polycarboné. La coniine dont le squelette carboné résultant de la condensation de 4 unités acétiques (4 malonyl CoA), n'acquiert qu'ensuite son hétéro atome.

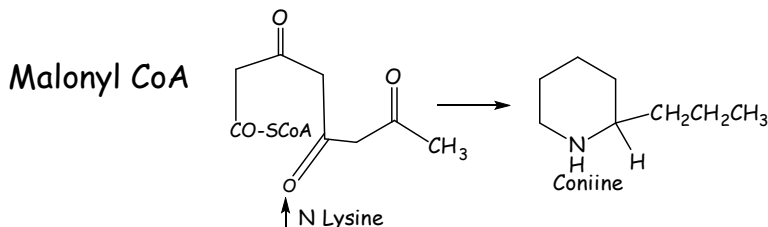


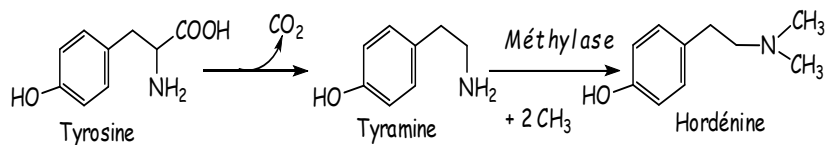
Figure 2 : synthèse de la coniine.

2- Les protoalcaloïdes :

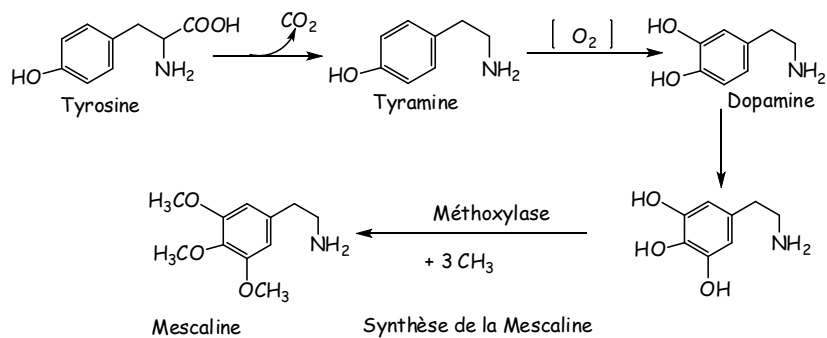
Nous allons voir la synthèse de l'hordénine, alcaloïde de l'orge puis la mescaline du Cactus et enfin l'éphédrine principe actif de l'Ephédra.

a) Synthèse de l'hordénine (Fig 3) :

L'enchaînement des réactions à partir de la tyrosine est particulièrement simple. Les groupements méthyl sont généralement fournis par la méthionine.

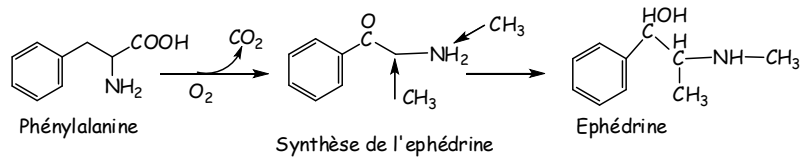


b) Synthèse de la mescaline (Fig 4) : Le point de départ est la tyrosine.



c) Synthèse de l'éphédrine (Fig 5) :

La phénylalanine en est le précurseur.



3- Les alcaloïdes provenant d'un ou de plusieurs acides aminés:

- Acides aminés et corps apparentés: précurseurs des alcaloïdes.

Principaux acides aminés qui sont le point de départ de la synthèse des alcaloïdes:

- L'ornithine, et les acides aminés diaminés : lysine et arginine.
- La phénylalanine, tyrosine, tryptophane (acides aminés aromatiques), l'acide aspartique, la proline et l'acide glutamique.

Nous donnerons deux exemples:

- Synthèse de la nicotine.
- Synthèse de la papavérine et de la morphine

a) Synthèse de la nicotine.

La condensation de l'acide nicotinique et de la N-méthyl pyrrolidine (provenant de l'ornithine) produit la nicotine. L'acide nicotinique, provient de l'addition du glycérol à l'acide aspartique selon le mécanisme suivant alors que le N méthyl pyrrolidine provient de l'ornithine.

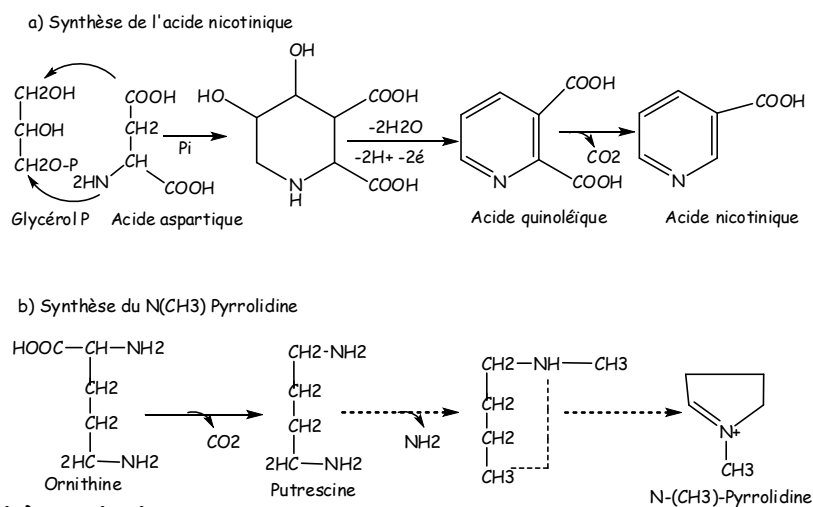
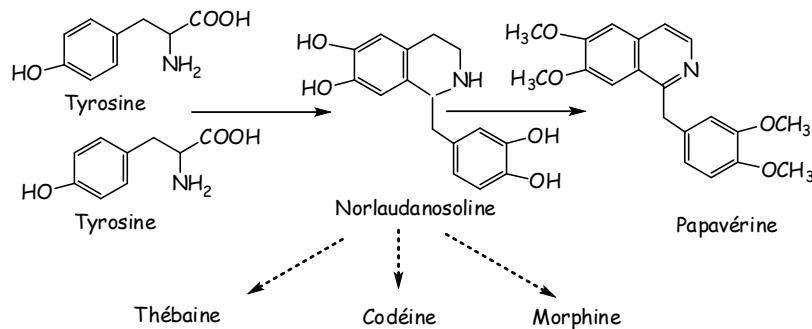


Figure 6: synthèse de la nicotine

b) Synthèse de la papavérine et la morphine (Figure 66)

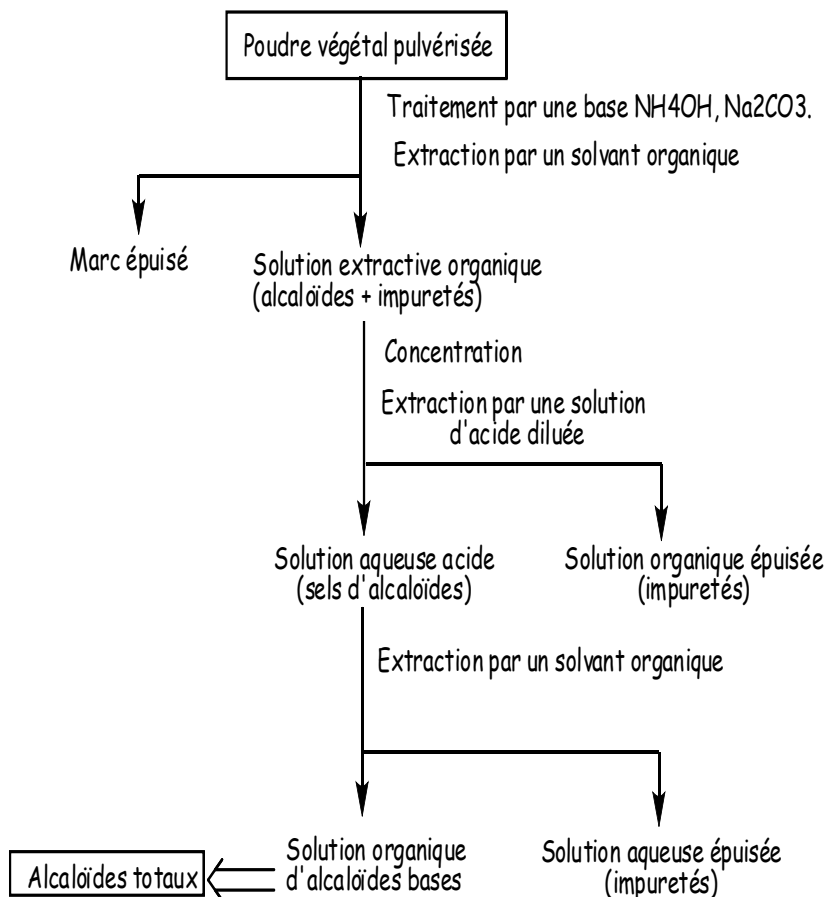
La condensation de la dopamine et de l'acide 3-4 dihydroxyphenyl pyruvique, composés provenant tous deux de la tyrosine, conduit à la formation de la Norlaudanosoline qui méthyliée par la méthionine conduit à la papavérine, ou à la codéine qui se transforme en réticuline à l'origine de la morphine.



8/ Méthodes d'études des alcaloïdes

Le principe d'extraction est fondé sur la solubilité différentielle des bases et des sels dans l'eau d'une part, dans les solvants organiques d'autre part.

Extraction par un solvant organique en milieu alcalin



Purification et caractérisation

La purification des alcaloïdes fait appel à différentes techniques: méthodes chromatographiques classiques préparatives, sur silice, sur alumine, CLHP, CPG.

La caractérisation des alcaloïdes est réalisée sur des extraits purifiés ou sur des molécules pures, et fait appel à des réactions générales et spécifiques.

. Réactifs généraux: sur CCM: Réactif de Dragendorff, Réactif de Mayer.

. Réactifs spécifiques: coloration caractéristique à certains alcaloïdes:

- Alcaloïdes tropanes (atropine, scopolamine, cocaïne, ...) Réactif de Vitali-Morin
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle:
p-diméthylaminobenzaldéhyde -(pMAB)
- Bases puriques (caféine): test au muroxide.

Dosage

- Techniques spectrométriques et colorimétriques
- Densitométrie après CCM
- Chromatographie liquide haute performance et en phase gazeuse.