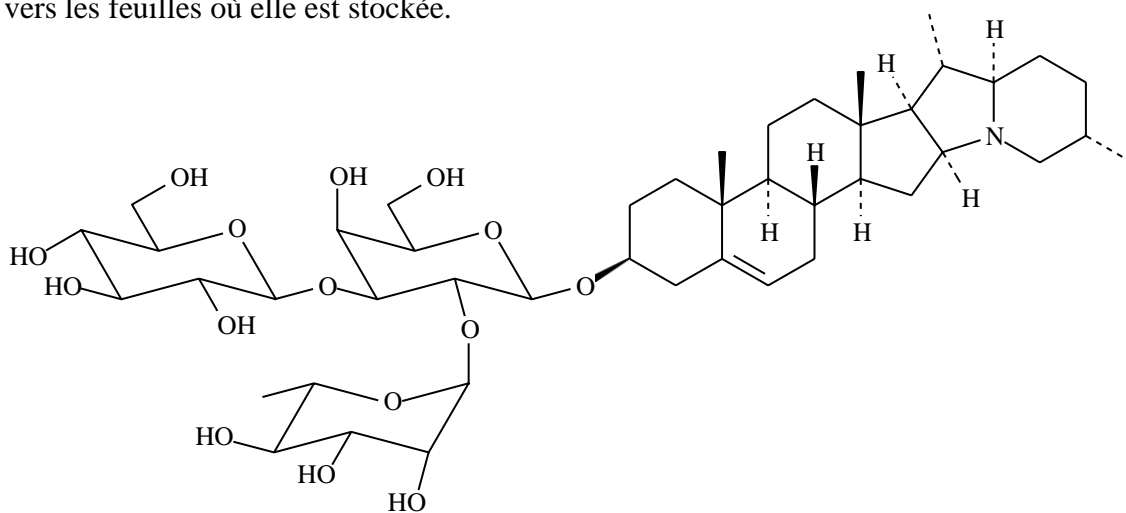

I. LES ALCALOÏDES.....	11
Introduction.....	13
La classification des alcaloïdes.....	15
Structure et activités biologiques de quelques alcaloïdes	17
Alcaloïdes dérivés de l'ornithine.....	17
Alcaloïdes dérivés de la lysine	20
Alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine.....	21
Alcaloïdes dérivés du tryptophane	23
Alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique.....	26
Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique.....	27
Alcaloïdes dérivés de l'histidine	28
Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination.....	28
Conclusion.....	29

I. LES ALCALOÏDES

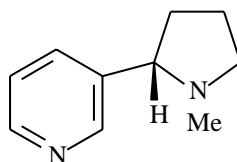
Les alcaloïdes sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Depuis l'identification du premier alcaloïde - à savoir la morphine - à partir de l'opium en 1806 ¹, plus de dix mille alcaloïdes ont été isolés des plantes. Les alcaloïdes sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques animaux comme les fourmis, les grenouilles et les cochenilles. Ce sont des composés relativement stables qui sont stockés dans les plantes en tant que produits de différentes voies biosynthétiques, la plupart du temps à partir des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane.^{1, 6, 7} Quelques structures sont relativement simples, tandis que d'autres sont tout à fait complexes.

Les alcaloïdes peuvent se trouver dans toutes les parties de la plante, mais selon l'espèce de la plante, ils s'accumulent uniquement dans les écorces, dans les racines, dans les feuilles ou dans les fruits. Dans la pomme de terre, les tubercules comestibles ne contiennent pas d'alcaloïdes, tandis que les parties vertes contiennent la solanine toxique (1). La partie dans laquelle les alcaloïdes s'accumulent n'est pas forcément celle où ils sont synthétisés. Dans le tabac par exemple, la nicotine (2) est produite dans les racines mais transférée ensuite vers les feuilles où elle est stockée.



1

Solanine
(*Solanum Tuberosum*)



2
Nicotine
(*Nicotiana Tabacum*)

Le rôle des alcaloïdes dans les plantes est souvent inconnu, et leur importance dans le métabolisme de la plante n'est pas très bien définie. Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. L'existence de plantes ne contenant pas d'alcaloïdes démontre que ces composés ne sont apparemment pas essentiels à leur reproduction. Pourtant, plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes. La nicotine empêche la croissance des larves du tabac. Le composé pur est également appliqué comme insecticide efficace dans des serres. En outre, des alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent aussi une réserve de substances capables de fournir l'azote ou d'autres fragments nécessaires au développement de la plante. Parfois, ils n'ont pas de rôle précis et sont simplement des sous-produits du métabolisme végétal.

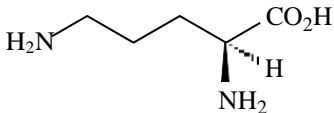
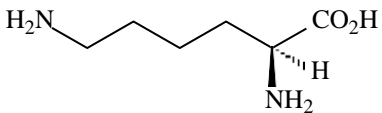
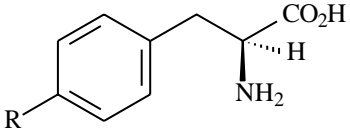
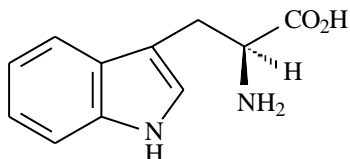
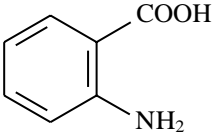
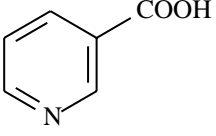
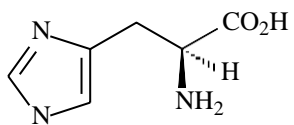
La classification des alcaloïdes

On estime qu'il y a plus de 10 000 alcaloïdes différents déjà isolés (ou détectés) à partir de sources végétales, animales ou de micro-organismes. Proposer une classification pour les alcaloïdes est une tâche difficile, en raison du grand nombre de composés connus et surtout à cause de la diversité structurale.

L'atome d'azote dans les alcaloïdes provient, en général, d'un acide aminé dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la structure finale de l'alcaloïde. Une façon raisonnable est alors de classer les alcaloïdes en groupes, selon leur précurseur biosynthétique. Il existe cependant un grand nombre d'alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur. Dans ces cas-là, l'atome d'azote est incorporé à un stade avancé de la biosynthèse par réactions d'amination sur des intermédiaires aldéhydes ou cétones.

Dans tableau 1 ci-dessous sont décrits quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur acide aminé.

Tableau 1 :

Acide aminé	Type d'alcaloïde
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, pyrrolizidines, tropanes
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, quinolizidines, indolizidines
 <p>R = H , Phénylalanine R = OH , Tyrosine</p>	Alcaloïdes du type éphédrine, isoquinoléines
 <p>Tryptophane</p>	Indoles
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, quinazolines, acridines
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines
 <p>Histidine</p>	Imidazoles
Via aminations	Alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens

Structure et activités biologiques de quelques alcaloïdes

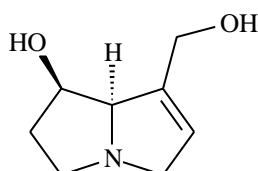
Les alcaloïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain.

Afin de donner un aperçu des différentes structures, nous présenterons ici un bref descriptif de quelques alcaloïdes les plus connus et cliniquement intéressants.

Alcaloïdes dérivés de l'ornithine

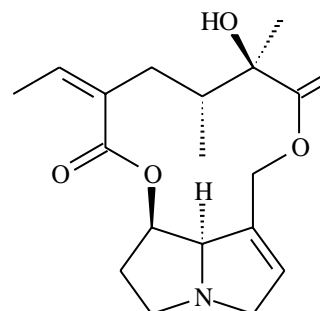
Dans ce groupe, les pyrrolizidines et les tropanes sont les plus importants. Les pyrrolizidines, très répandues dans la nature, sont présentes dans les plantes qui font partie des familles botaniques *Asteracea*, *Boraginaceae*, *Fabaceae* et *Orchidaceae*. Très toxiques (souvent hépatotoxiques), ces 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 (**3**) et la sénécionine (**4**) (isolées de plantes de l'espèce *Senecio* et *Heliotropium*) sont les plus connues



3

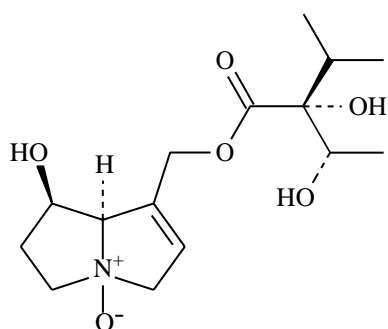
Rétronécine



senécionine (**4**)

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 (**5**), isolée d'*Heliotropium indicum*, qui s'est révélé être un agent antitumoral et antileucémique et fait objet d'une

étude clinique à l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis.



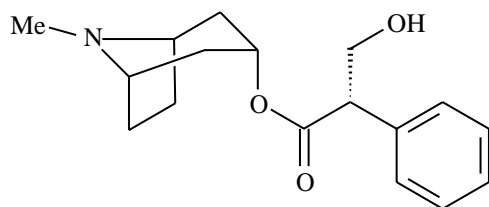
5

Indicine N-oxide

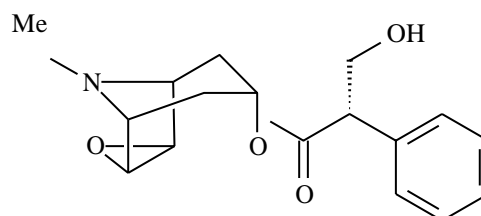
Dans la famille des tropanes, la (-)- hyoscyamine (**6**) et la (-)-hyoscine (ou scopolamine) (**7**) sont parmi les alcaloïdes les plus utilisés dans le domaine médical. Ils sont présents dans les plantes de l'espèce *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* et *Mandragora officinarum*.

L'hyoscyamine n'est pas très stable, et se racémise facilement au cours de l'isolement pour conduire à l'atropine (**8**). Ces alcaloïdes ont des propriétés antispasmodiques dans le système gastrointestinal et également des propriétés antisécrétrices (utiles au cours des

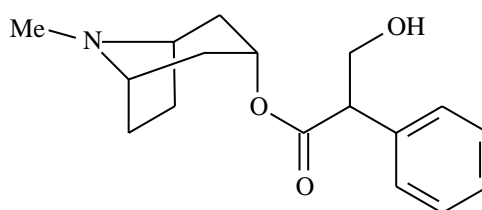
interventions chirurgicales). L'atropine est largement utilisée dans le domaine de l'ophtalmologie en tant qu'agent mydriatique (pour dilater la pupille).



6
(-)-Hyoscyamine

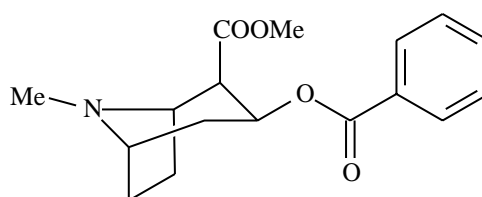


7
(-)-Hyoscyine



8
Atropine

La cocaïne (**9**) est un alcaloïde peu abondant présent dans les plantes de l'espèce *Erythroxylum*. La source la plus importante de ce composé est l'*Erythroxylum coca*, utilisé depuis l'antiquité comme anesthésique local. Elle a été beaucoup utilisée dans le domaine de l'odontologie, mais aujourd'hui, en raison de ses propriétés neurotoxiques elle a été remplacée par d'autres drogues moins toxiques. Au cours des interventions chirurgicales des yeux, de l'appareil auditif, du nez et de la gorge, la cocaïne est encore largement utilisée. Associée à l'héroïne, elle est également efficace pour soulager la douleur chez les patients atteints d'un cancer, en phase terminale.

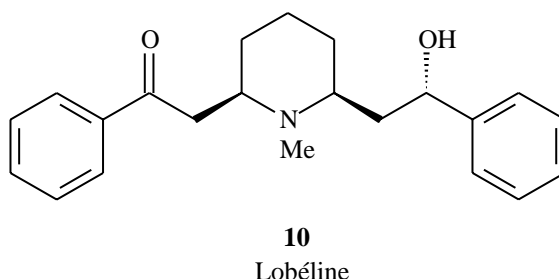


9
Cocaïne

Alcaloïdes dérivés de la lysine

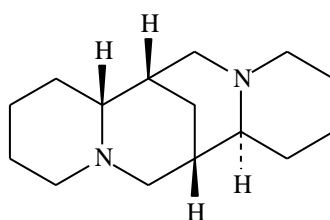
Dans ce groupe nous trouvons les composés pipéridiniques, quinolizidiniques et indolizidiniques.

La lobéline (**10**), extraite de la *Lobelia inflata*, est utilisée dans les préparations pour lutter contre le tabagisme. L'extrait brut de la plante est largement employé dans le traitement de l'asthme et de la bronchite.



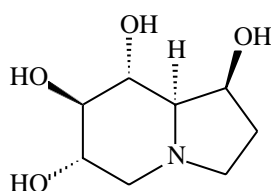
Les quinolizidines se rencontrent principalement dans les plantes appartenant aux familles de *Leguminosae* et *Fabaceae*. Ces alcaloïdes ont une action répulsive contre les herbivores et ils sont également connus pour provoquer des problèmes d'empoisonnement chez l'homme.

La spartéine (**11**), isolée de *Cytisus scoparius*, est très toxique mais le sel de sulfate correspondant est utilisé en médecine comme agent stimulant du rythme cardiaque. Elle est également utilisée pour provoquer la contraction de l'utérus au cours de l'accouchement.

**11**

Sparteine

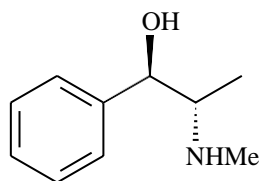
Les alcaloïdes indolizidiniques sont également présents dans les plantes de la famille des *Leguminosae* et *Fabaceae*. Parmi ces composés, les indolizidines polyhydroxylées sont dotées de propriétés biologiques intéressantes. La castanospermine (**12**) (isolée de *Castanospermum australe*) et ses dérivés présentent un intérêt particulier en raison de leur action contre le virus du SIDA (HIV).

**12**

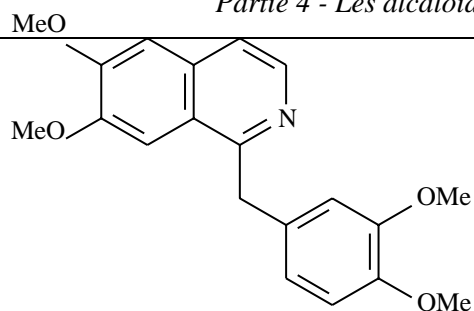
Castanospermine

Alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine

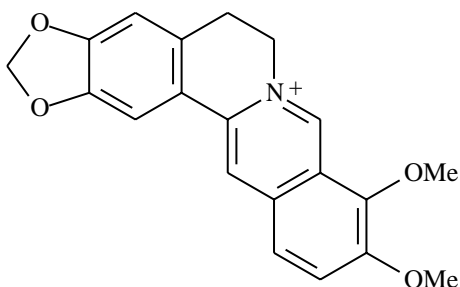
Les principales classes d'alcaloïdes de ce groupe sont des composés monocycliques simples comme l'éphédrine (**13**), les isoquinoléines telles que la papavérine (**14**) et la berbérine (**15**), les benzyltétrahydroisoquinoléines modifiées telles que la morphine (**16**), et aussi les alcaloïdes de la famille des *Amaryllidacées* telles que la galanthamine (**17**).



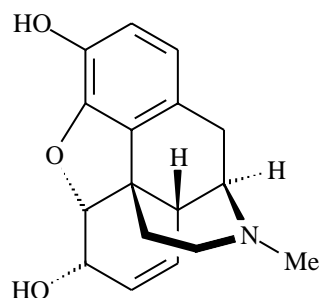
13
Éphédrine



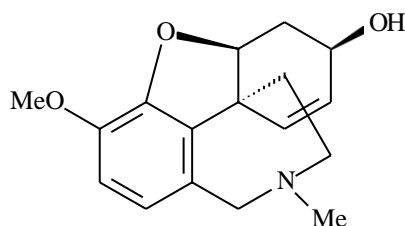
14
Papavérine



15
Berbérine



16
Morphine



17
Galanthamine

L'éphédrine (**13**), isolée d'*Ephedra sinica*, est utilisée avec succès dans le traitement de l'asthme bronchique et également comme médicament analgésique et anti-allergique.

La papavérine (**14**), isolée de *Papaver somniferum*, a une activité vasodilatatrice et des propriétés hypnotiques et analgésiques. La berbérine (**15**), isolée de *Berberis vulgaris*, a des propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes.

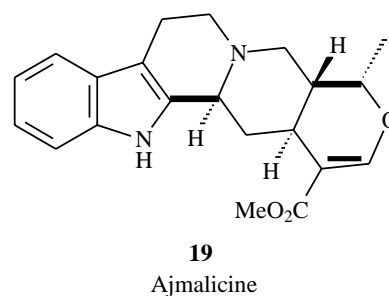
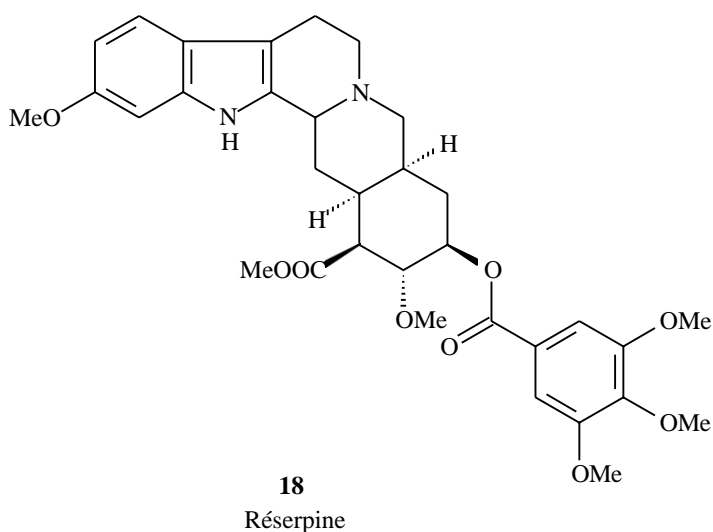
La très renommée morphine (**16**), isolée de la plante de la famille des opiacées, le *Papaver somniferum*, reste encore à ce jour un des analgésiques les plus efficaces utilisés en médecine. Et enfin, la galanthamine (**17**) agit en tant qu'inhibiteur compétitif de la cholinestérase, et de ce fait utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Alcaloïdes dérivés du tryptophane

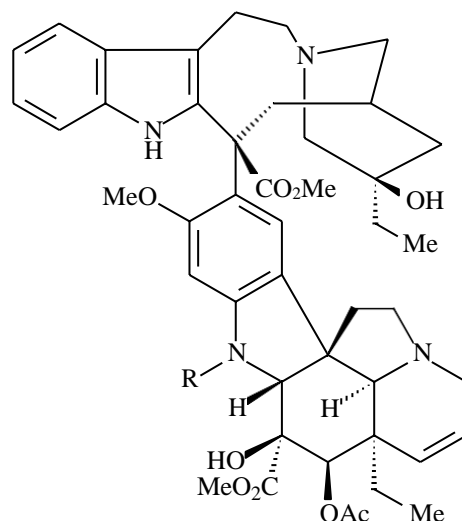
Nous retrouvons ici les alcaloïdes indoliques, quelques structures quinoléiniques, les pyrroloindoles et les alcaloïdes de l'ergot.

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 *Loganiaceae* sont des sources riches en alcaloïdes de ce type.

La réserpine (**18**) et l'ajmalicine (**19**), rencontrées dans les plantes de l'espèce *Rauwolfia*, sont toutes les deux efficaces dans le traitement de l'hypertension.

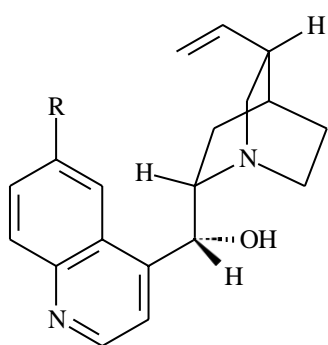


La vinblastine (**20**) et la vincristine (**21**), isolées de *Catharanthus roseus*, sont très populaires dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse. La première est particulièrement active dans le traitement de la maladie de Hodgkin, tandis que la deuxième est active dans les leucémies aiguës de l'enfant, avec un taux de rémission très élevé.

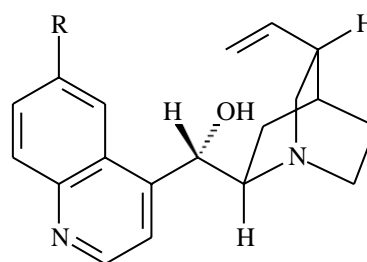


R: Me, Vinblastine (**20**)
R: CHO, Vincristine (**21**)

Certains alcaloïdes quinoléiniques proviennent du réarrangement d'une structure indolique initiale. La quinine (**22**), la cinchonidine (**23**), la quinidine (**24**) et la cinchonine (**25**), isolées des plantes de la famille des *Rubiacees*, sont les exemples les plus classiques. Elles sont toutes actives contre le *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable de la malaria, mais la quinine (**22**) reste la plus efficace. Cette dernière est également utile dans la prévention et dans les traitements de la crampe nocturne de la jambe.

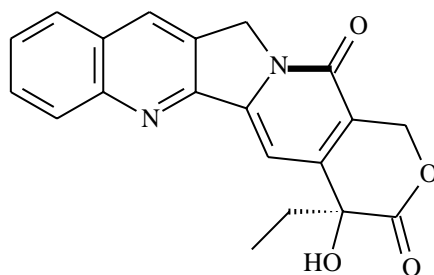


R = OMe, (-)-Quinine (**22**)
R = H, (-)-Cinchonidine (**23**)



R = OMe, (+)-Quinidine (**24**)
R = H, (+)-Cinchonine (**25**)

La camptothécine (**26**), présentant une structure pyrroloquinoléinique, est également issue du réarrangement d'un motif pyridoindole. Ce composé pentacyclique est également très populaire en chimiothérapie anticancéreuse. Nous verrons plus en détail l'histoire de cette molécule au chapitre V.

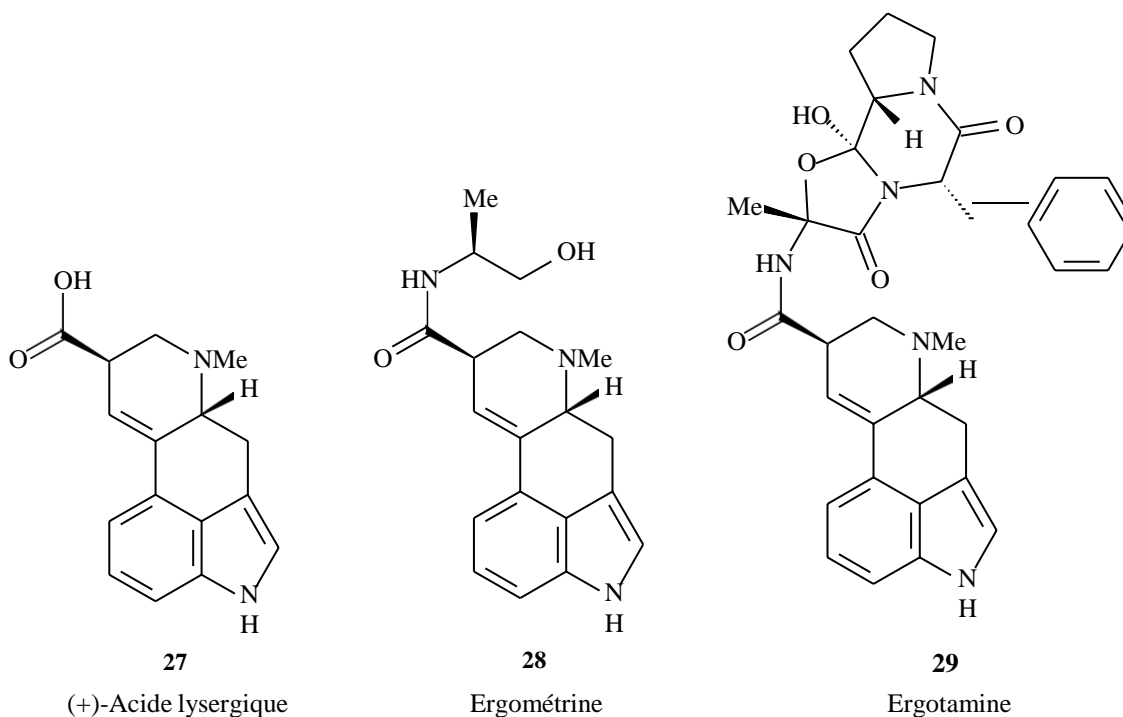


26

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 (**27**) est inactif, mais ses dérivés comme l'ergométrine (**28**) et l'ergotamine (**29**), sont très renommés. En obstétrique, 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.



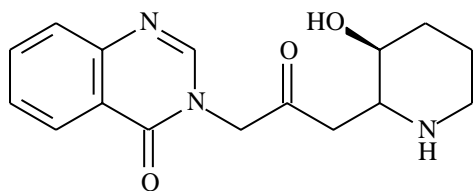
Le diéthylamide de l'acide lysergique (**27**) (le LSD), connu pour ses propriétés hallucinogènes, est utilisée en médecine psychiatrique.

Alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique

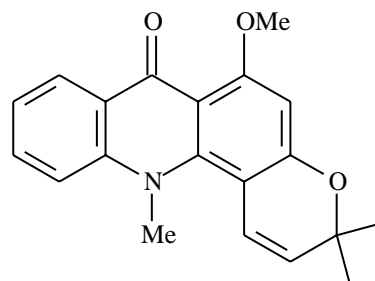
L'acide anthranilique contribue à l'élaboration de quinazolines, de quinoléines et également d'acridines.

Pour donner quelques exemples dans ce groupe, nous pouvons citer la fébrifugine (**30**) isolée de *Dichroa febrifuga*, et l'acronycine (**31**) isolée d'*Acronychia baueri*. La première présente d'excellentes propriétés antipyrétiques et antiparasitaires tandis que la

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



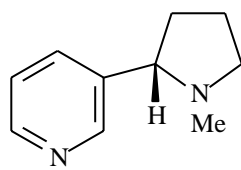
30
Febrifugine



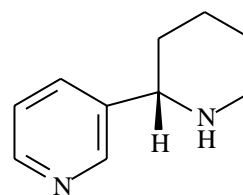
31
Acronycine

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 (**2**) qui présente un motif pyrrolidine, et l'anabasine (**32**) 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.



2
Nicotine

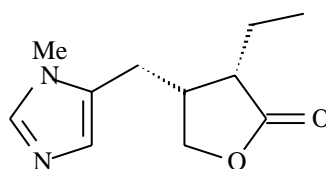


32
Anabasine

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 (**33**), utilisée en ophtalmologie dans le traitement du glaucome.

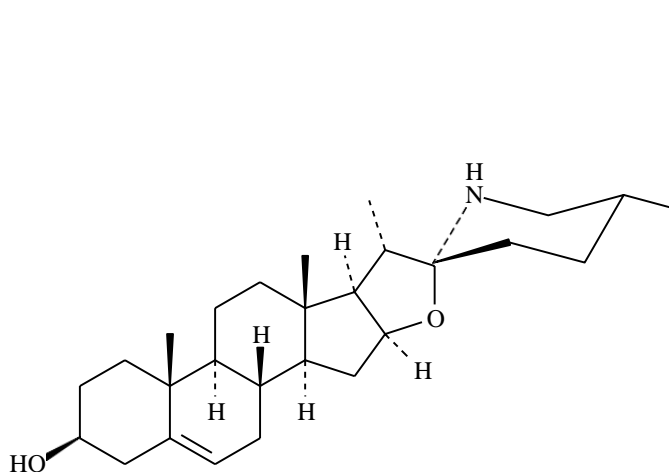


33
Pilocarpine

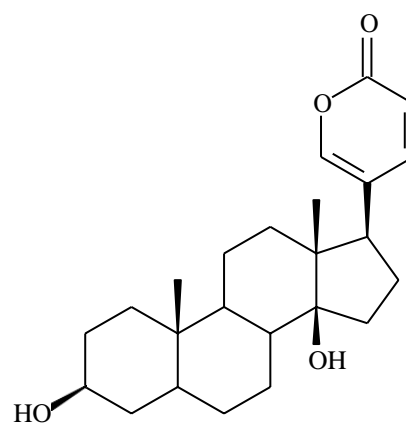
Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination

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. 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.²⁸



34
Solasodine



35
Bufaline

Conclusion

Ce premier chapitre a montré d'une manière générale la grande diversité d'alcaloïdes que nous pouvons trouver dans la nature, mais surtout les propriétés pharmacologiques de quelques alcaloïdes utilisés en médecine au bénéfice des humains.