

# Alcaloïdes

## Introduction

Les alcaloïdes font partis des métabolites secondaires

## Les métabolites

Les métabolites (végétaux) sont les molécules issus du métabolisme

Deux classes : **métabolites primaires** et métabolites secondaires

*Les métabolites primaires sont caractérisés par leur caractère nécessaire et vital à la survie de la cellule, de l'organisme :*

- les glucides, source d'énergie, paroi cellulaire (cellulose)*
- les lipides, source d'énergie, membranes cellulaires*
- les amino-acides, source primaire de construction des protéines*

## *Les métabolites secondaires*

*Les **métabolites secondaires** ne sont pas par essence nécessaires, vitals pour la cellule, l'organisme.*

*Ces molécules sont en très grand nombre,  
d'une variété structurale extraordinaire*

*Elles marquent de manière originale (identité), une espèce, famille ou genre  
Permettant parfois une taxonomie chimique  
Et souvent impliquées dans une écologie chimique inter-espèces*

*Elles ont de nombreuses applications pharmaceutiques*

***diverses familles de molécules***

- ***Composés aromatiques :***  
***phénoliques, flavonoïdes dérivant  
de la voie biosynthétique de l'acide shikimique ou acétate***
- ***Terpènoïdes et Stéroïdes***
- ***Alcaloïdes***

# ***Alcaloïdes***

## ***Définitions***

***Première définition par **W. Meissner (1879)** :***

***Un alcaloïde est une molécule basique complexe issue du règne végétal***

***nouvelle définition :***

***Pelletier (1982)***

***Les alcaloïdes sont des molécules ayant un cycle contenant un azote et étant de véritables métabolites secondaires.***

***De ces molécules sont exclues les systèmes simples acycliques d'amines et les systèmes oxydés sur l'azote comme les fonctions nitroso- et nitro-.***

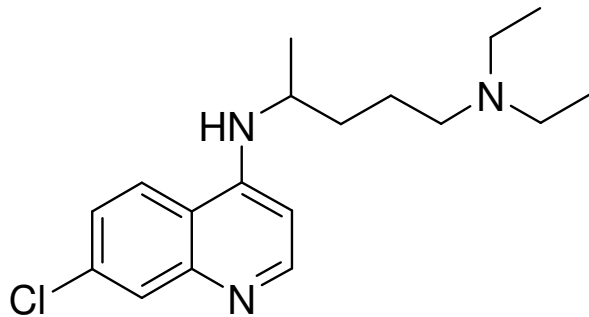
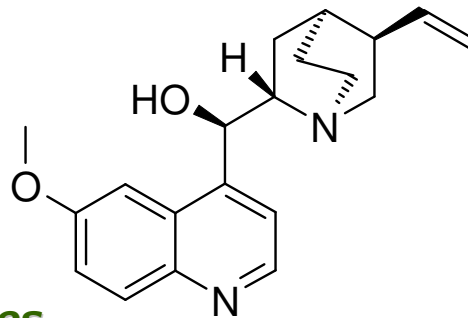
# Intérêt des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont une source importante de molécules d'intérêt pharmaceutique

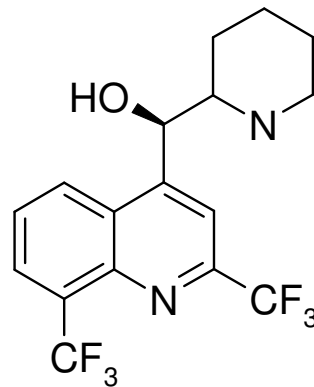
Exemple de la (-)-quinine et du paludisme



Évolutions pharmaceutiques



Chloroquine (Nivaquine®)



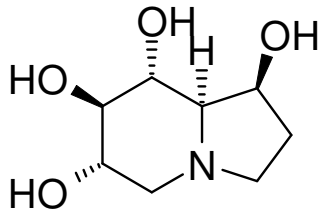
Méfloquine (Lariam®)



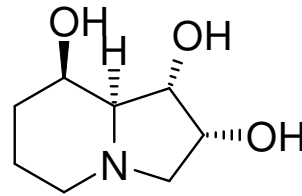


# ***Alcaloïdes polyhydroxylés : antiviraux***

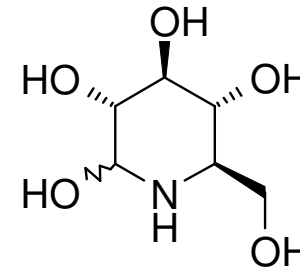
## ***Issus de légumineuses***



***Castanospermine***



***Swainsonine***



***Nojirimycine***



***Variétés structurales***

## Les sources d'alcaloïdes

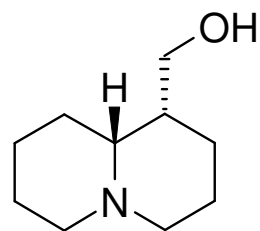
### Végétaux

*Les alcaloïdes sont prévalents dans la famille des **légumineuses** comme le Lupin, celle des **Solenaceae** (tomate, pomme de terre, tabac) mais rarement rencontré dans les **gymnospermes** (conifères), les **cryptogammes** (mousses) ou dans les **monocotylédones** (l'herbe)*

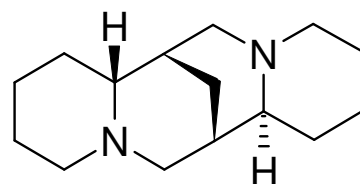
la quinine (*Cinchona officinalis*, nom commun quinquina)  
l'ellipticine de *Ochrosia elliptica* (fleurs)

*majoritairement des plantes à fleurs,  
**répartition non uniforme permettant une chimiotaxonomie***

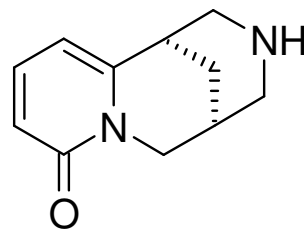
*Quelques exemples de structures ?*



Lupinine



(-) spartéine



(-) cytisine

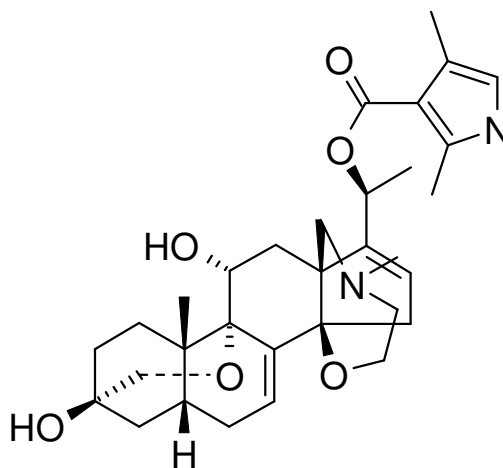
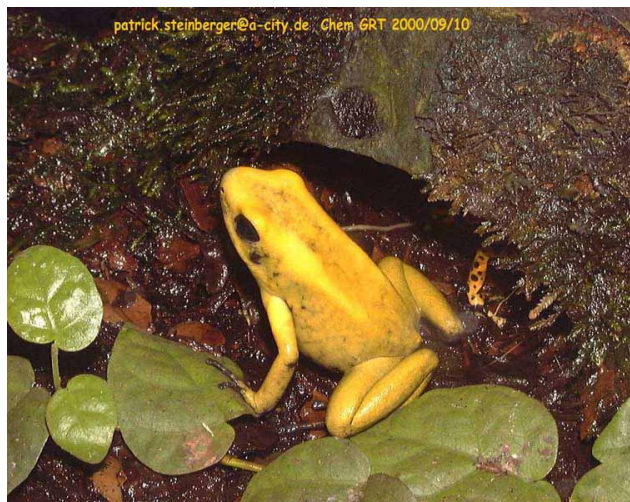


*Catalyseur chiral*

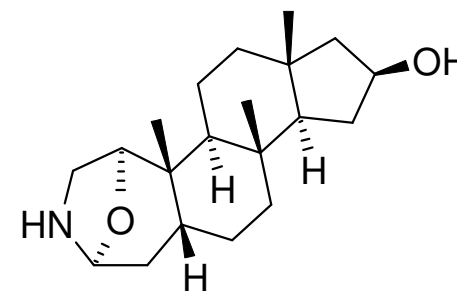


# Autres sources

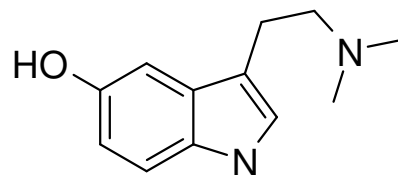
## Quelques batraciens...



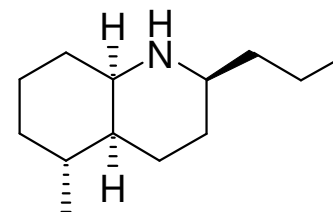
batrachotoxine



samandrine



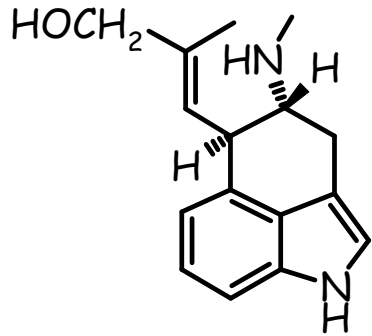
Bufotenine



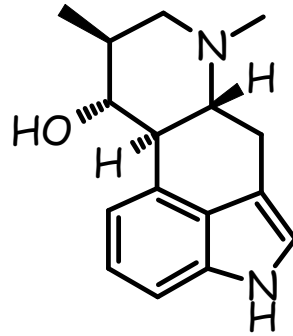
pumiliotoxine C

# Les champignons

*Ergot de seigle (Claviceps purpurea )*

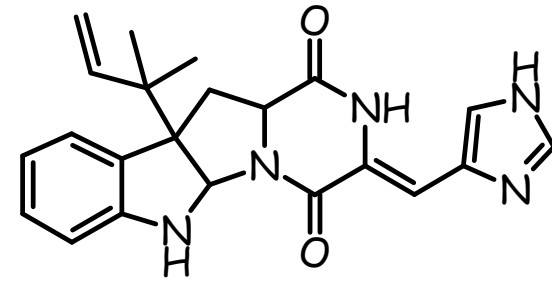


chanoclavine



isofumigaclavine

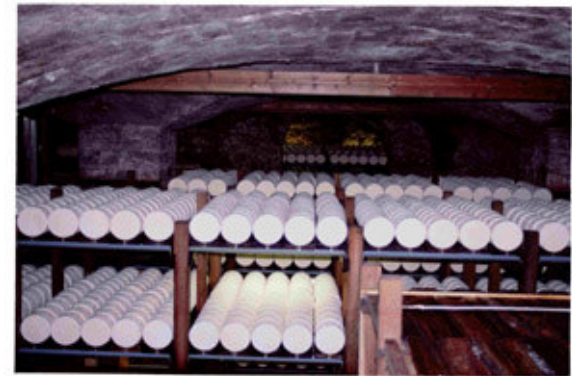
*Penicillium roqueforti*



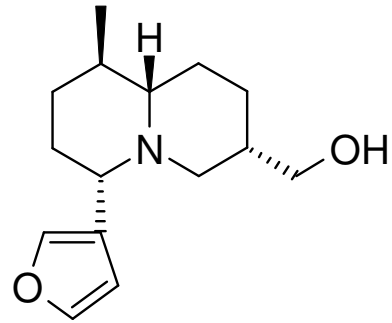
roquefortine



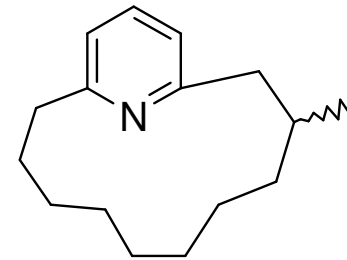
Copyright © 2001 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Dennis Kunkel



*Rares chez les mammifères*



(-) castoramine

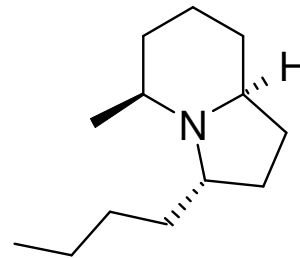
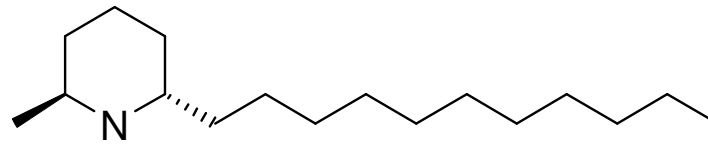


muscopyridine

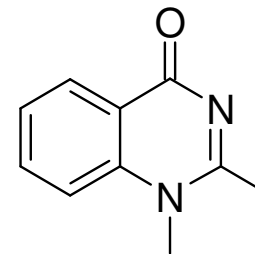
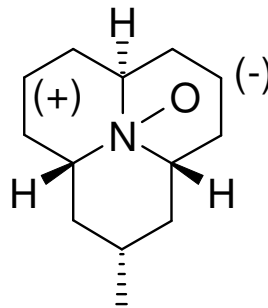


# Chez les insectes

## Les fourmis

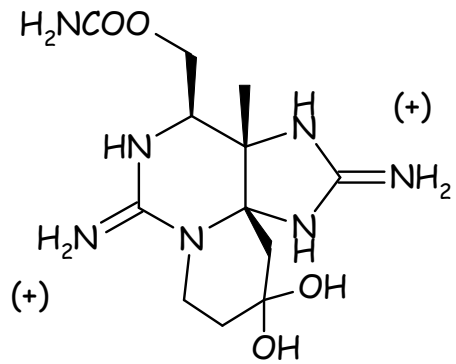


## coccinelles

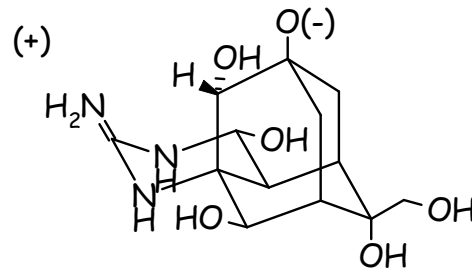


## mille-pattes

# Organismes marins



saxitoxine



tetrodotoxine



Fugu (poisson)

## Dinoflagellés (unicellulaire)



## *Propriétés et Rôles des alcaloïdes*

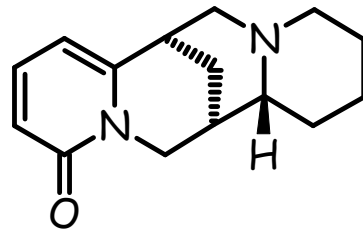
*Les alcaloïdes sont totalement impliqués  
dans une chimie de **communications inter et intra espèce**,  
intégrés dans une **écologie chimique**.*

*Dans les relations inter-espèce, le **goût** (amer) est une première  
approche, puis la **toxicité***

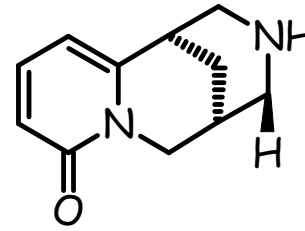
*Le goût repousse, la toxicité affaiblit, tue les herbivores*

*Le genre lupin : 200 espèces, plantes fourragères et ornementales.  
Les lupins "doux" servent à l'alimentation animale, les lupins "amers"  
riches en alcaloïdes sont très toxiques*

*Le lupin se protège des herbivores par la production d'alcaloïdes*



anagrine



Cytisine

*La toxicité de l'anagrine se manifeste par une activité tératogène  
(malformation congénitale des veaux)*

# Stratégies de défense contre les prédateurs

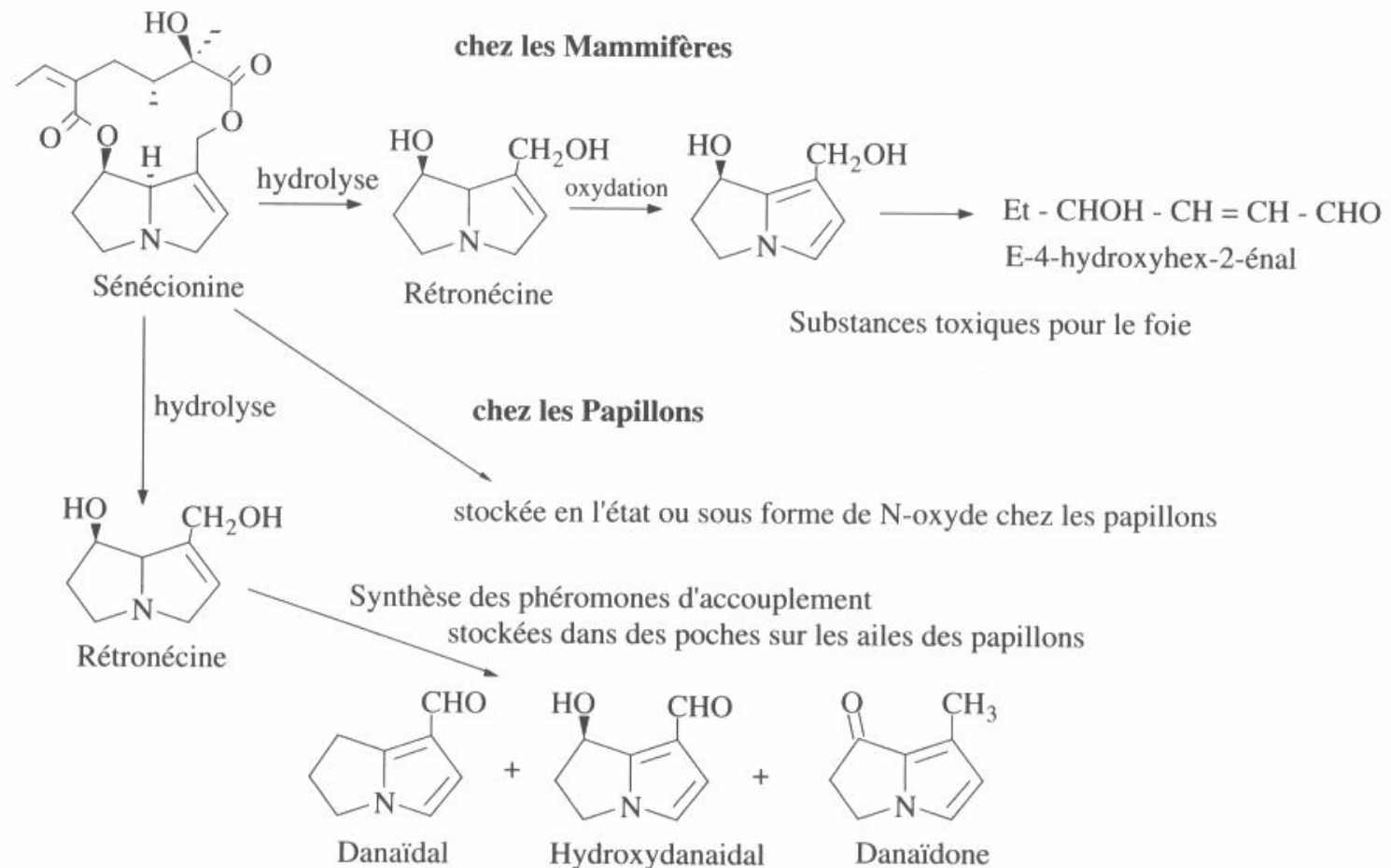
## Variation de teneur en alcaloïdes

*Coffea arabica* contient de la caféine. Celle-ci est plus importante en proportion lorsque la plante est jeune que lorsqu'elle est mature.

*Nicotiana glauca* contient de la nicotine. Lorsque la plante est attaquée par une larve, la teneur en alcaloïdes peut augmenter de 220%.

# Ecologie chimique – interaction inter-espèces

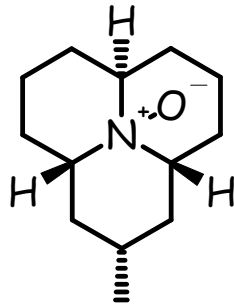
## Exemple de la co-évolution entre papillons et plantes



## Chez les insectes

« le goût et l'odeur » sont importants

### Les coccinelles

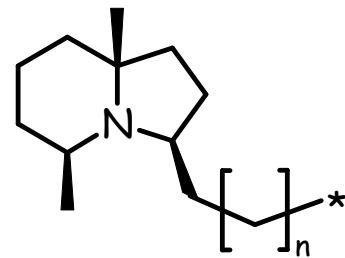
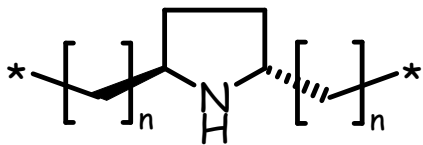
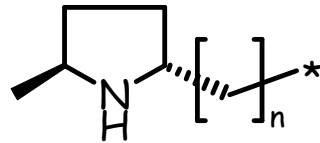
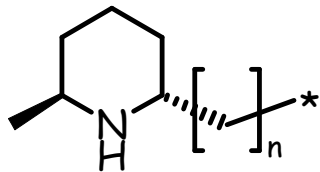


coccinelline

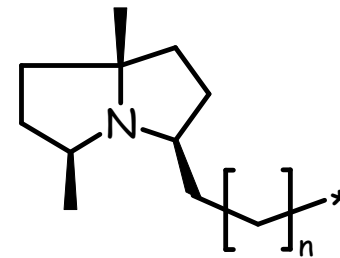
goût amer

## Les fourmis

venins, fortement concentré en acide formique,  
présentant différents alcaloïdes :  
alkyl- et dialkyl- pyrrolidines , pyrrolizidines, pipéridine,  
aux propriétés nombreuses, *nécrotiques*, *hémolytiques*, *antibiotiques*



Pyrrolizidines



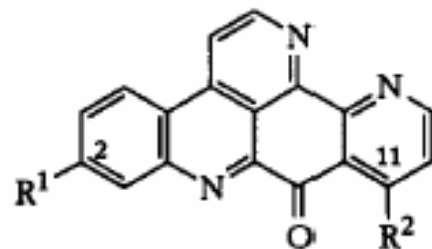
Indolizidines

## Microorganismes marins

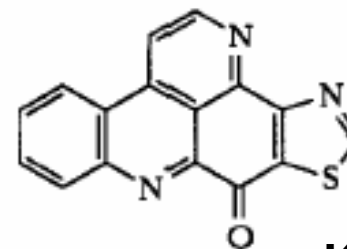


Les Eudistomycines, (environ 50 molécules)  
 $\beta$ -carboline isolées d'ascidie (éponges marines)  
ont des propriétés anti-herpétiques et antimicrobiens.

Les pyridoacridines (environ 15 molécules) comme la cystodamine  
sont de puissant cytotoxiques contre des souches cellulaires leucémiques



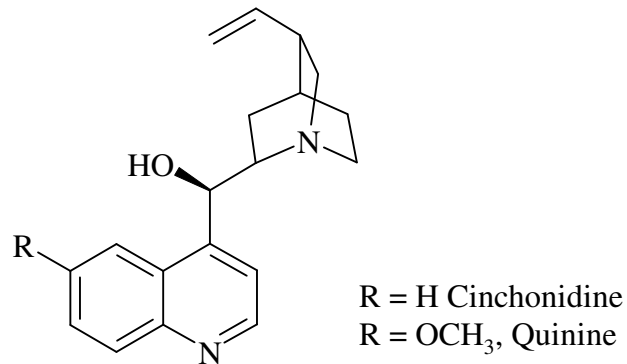
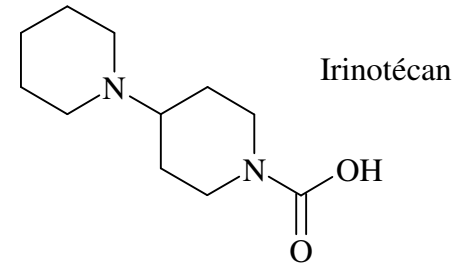
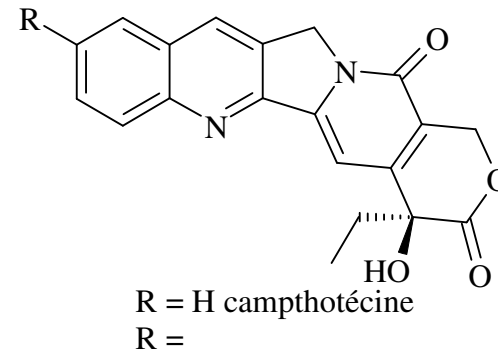
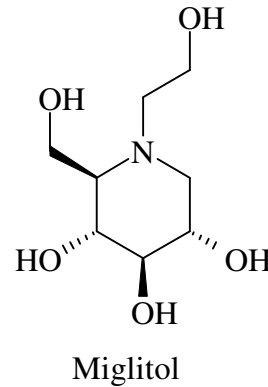
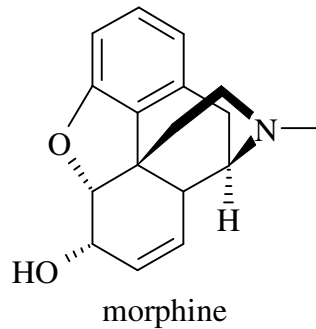
Ascididemin (8)  $R^1 = H$   $R^2 = H$   
2-Bromleptoclidinon (9)  $R^1 = Br$   $R^2 = H$



**Kuanoiamine**

Les alcaloïdes sont une source de molécules bioactives d'intérêts biologiques certains et de médicaments utilisés dans la pharmacopée usuelle.

Parmi les plus connus sont les dérivés de **morphine** connus pour leurs propriétés analgésiques, le **miglitol** (N-hydroxyéthyldeoxyyojyrimicine) est un antidiabétique connu, la **camptothécine** sont des anticancéreux, La **cinchonine** et dérivés de la **quinine** comme anti-malarique



épimère de l'alcool, Cinchonine et Quinidine

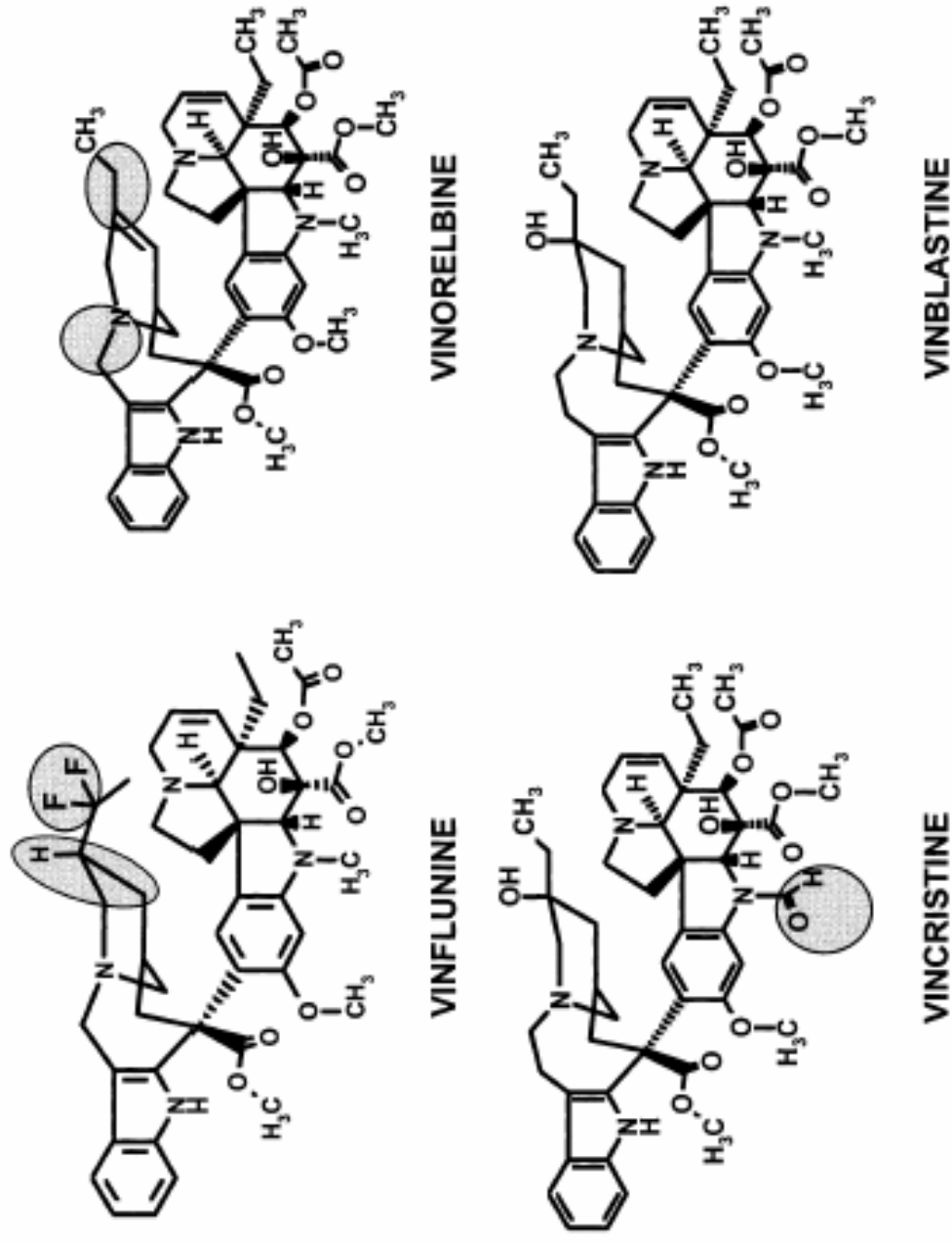


Fig. 1. Chemical structure of vinflunine. The shaded areas indicate the structural differences vis-à-vis vinorelbine structure.

## *Détermination structurale*

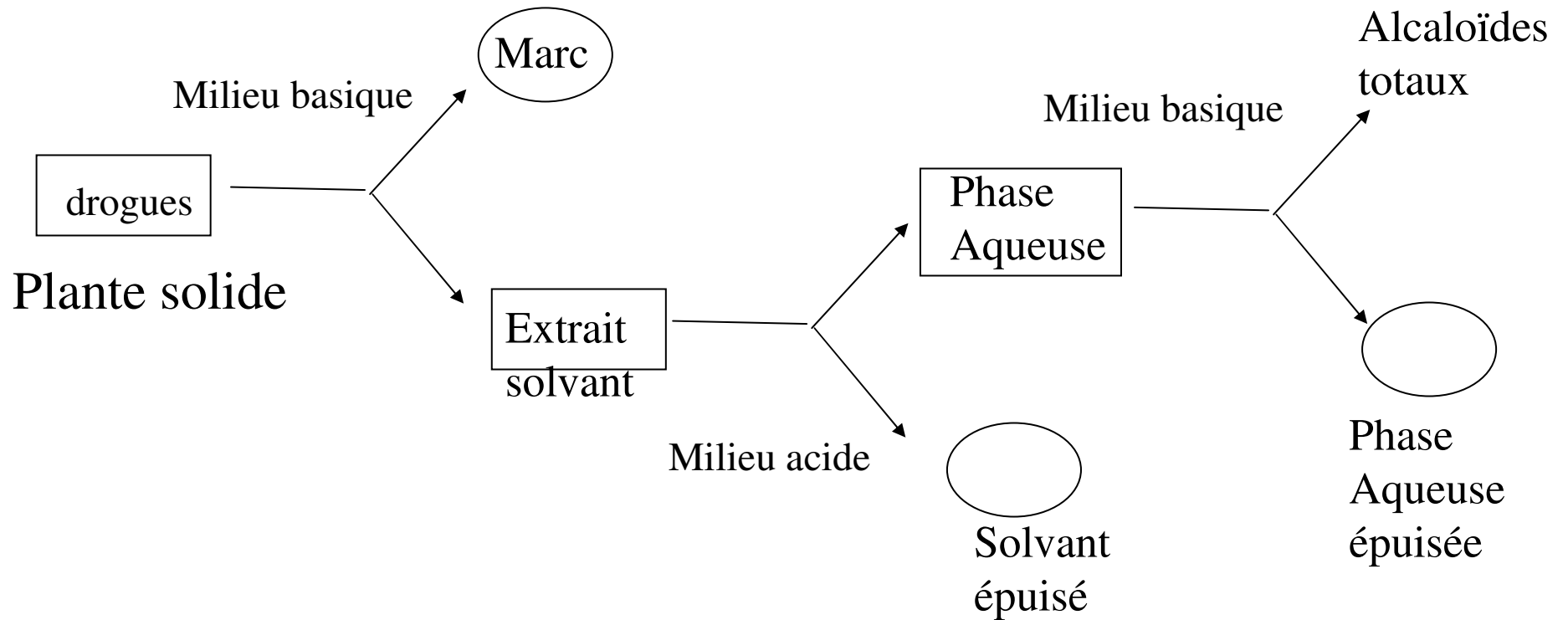
*Usuellement, séparation analytique par HPLC,  
détermination par les méthodes principales  
que sont la RMN,  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , La SM et les RX.*

*« Aux temps anciens », les transformations chimiques étaient nécessaires  
et nécessitaient de grandes quantités de produit.*

*Actuellement, seulement quelques mg de produits sont nécessaires  
à une détermination complète de la structure. Généralement la  
confirmation de cette structure (notamment les configurations absolues),  
en absence de RX provient de la synthèse.*

# Extraction d'un alcaloïde

Basée sur les caractères acide-bases



## *Classification des alcaloïdes*

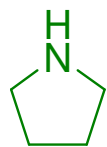
*principalement basées dans un premier temps sur la structure du produit de départ*

*puis plus efficacement basées sur la biosynthèse des alcaloïdes*

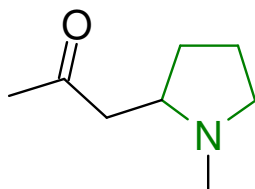
*et donc l'origine du squelette carboné, généralement des acides aminés*

# Classifications par les structures

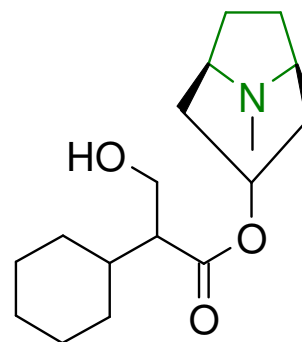
## 1 seul cycle contenant l'azote



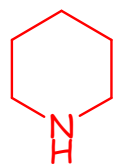
pyrrolidine



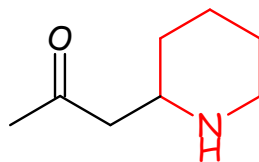
Hygrine



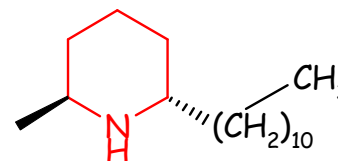
Hyoscyanine



pipéridine

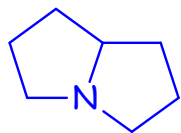


Isopelletierine

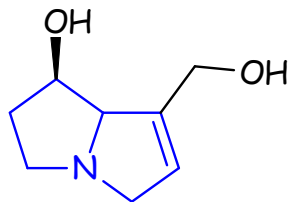


Solenopsine A

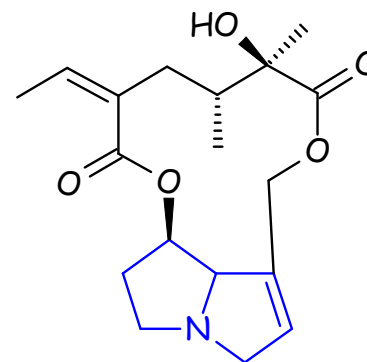
## 2 cycles contenant un azote



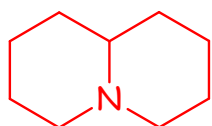
pyrrolizidine



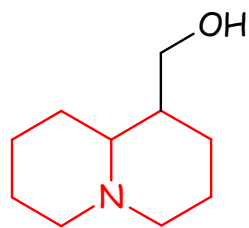
Rétronécine



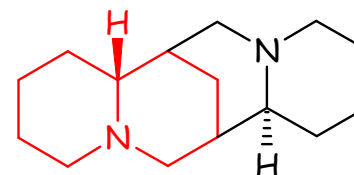
Sénécionine



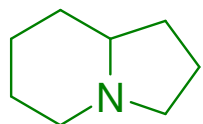
Quinolizidine



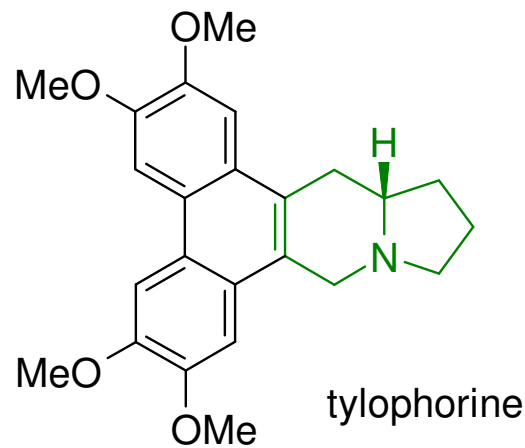
Lupinine



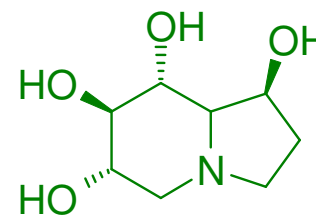
Spartéine



Indolizidine

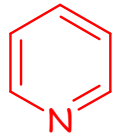


tylophorine

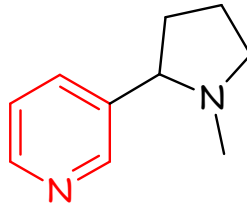


Castanospermine

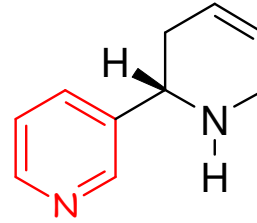
# Hétérocycle-aromatiques



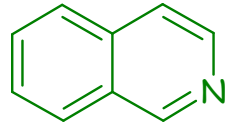
pyridine



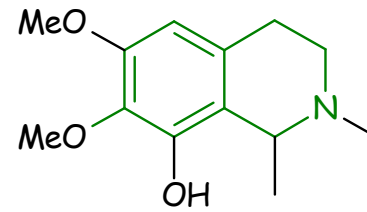
Nicotine



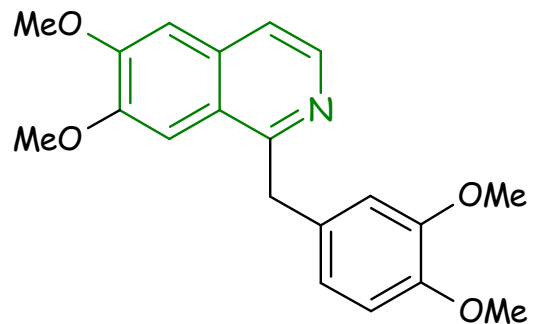
anatabine



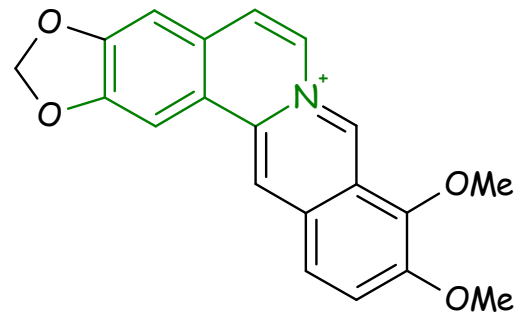
Isoquinoléine



Pellotine

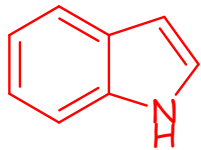


Papavérine

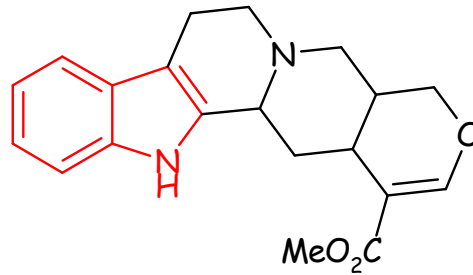


Berbérine

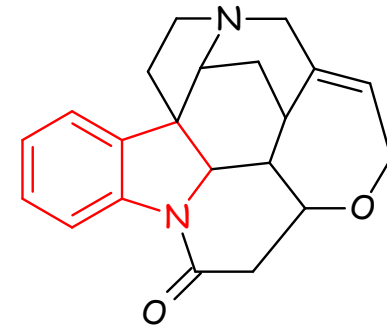
## Hétérocycle-aromatiques - 2



Indole



Ajmalicine

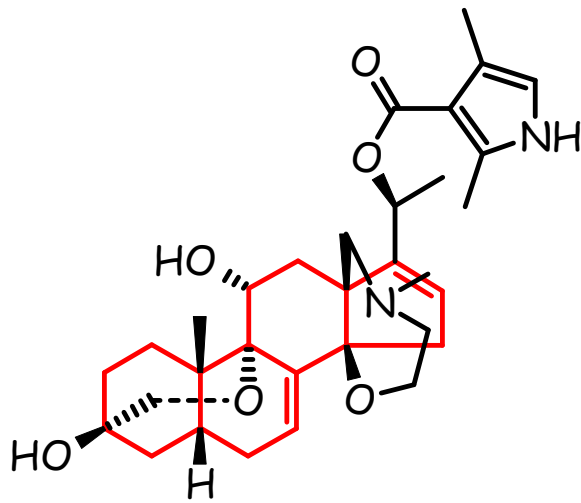


Strychnine

L'ensemble des structures présentées peuvent être issues de certains acides aminés

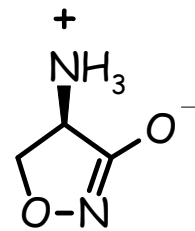
Mais cette classification ne peut tenir compte de l'ensemble des alcaloïdes

Stéroïdes

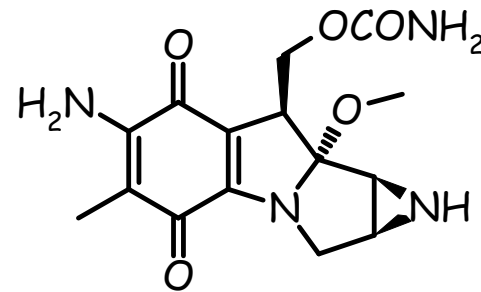


batrachotoxine

Antibiotiques

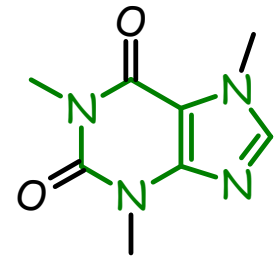


cyclosérine  
(antibiotiques)



mytomycine

Purines



Caféine

Nécessité d'une classification simplificatrice par sous-classes

Les vrais alcaloïdes

dérivant d'acides aminés par biosynthèse.

Les protoalcaloïdes

amines simples où l'azote n'est pas impliqué dans un cycle

Les pseudoalcaloïdes

autres molécules notamment celles présentées précédemment.

Classification par **biosynthèse** : les alcaloïdes issues des acides aminés

Qu'est ce que la **biosynthèse**.

Etude de la transformation des molécules par les plantes

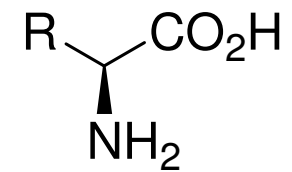
(les organismes) pour la formation des **métabolites primaires** et **secondaires**.

***Les métabolites primaires***

***Les glucides***

***Les lipides***

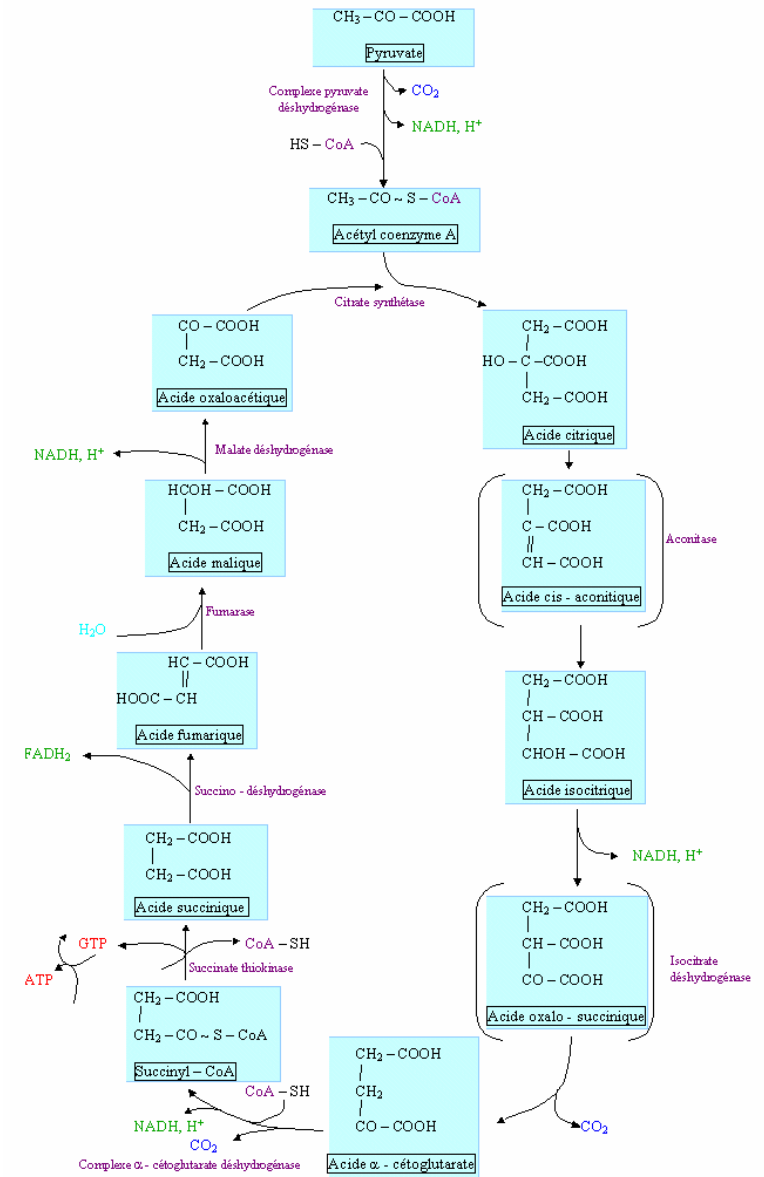
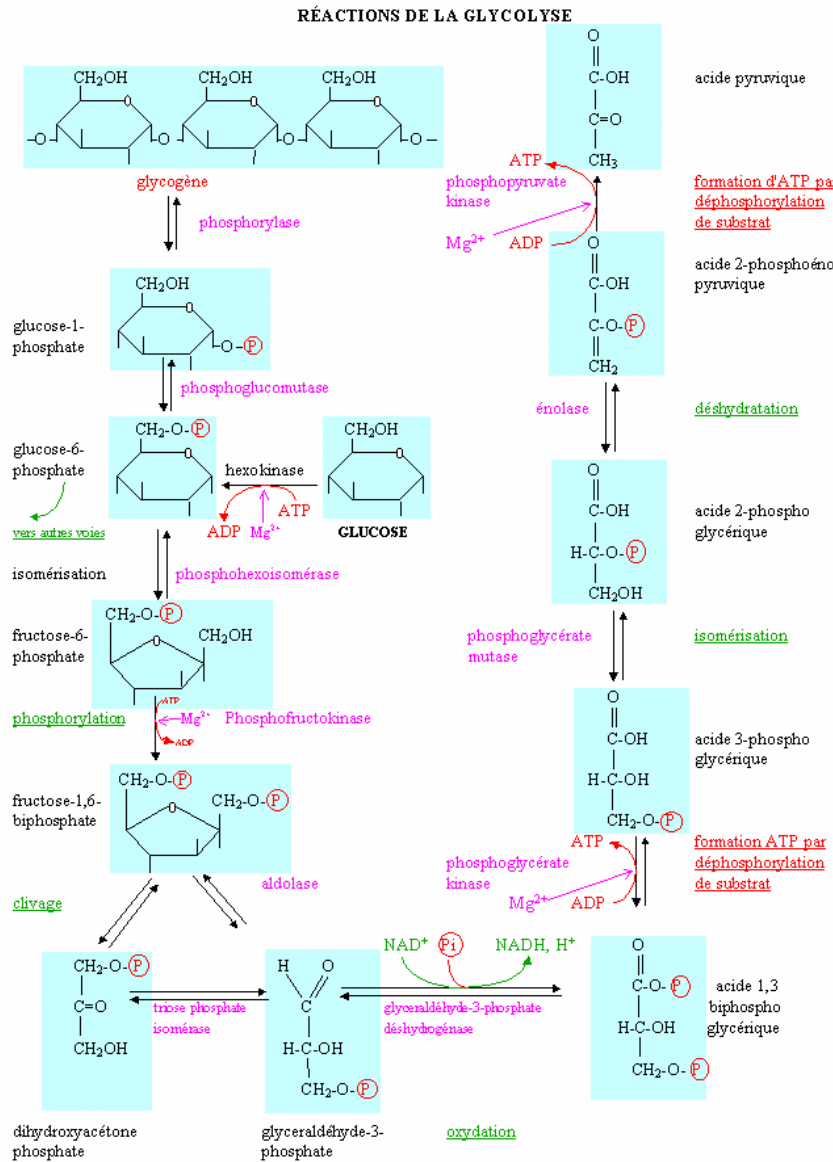
***Les acides aminés***



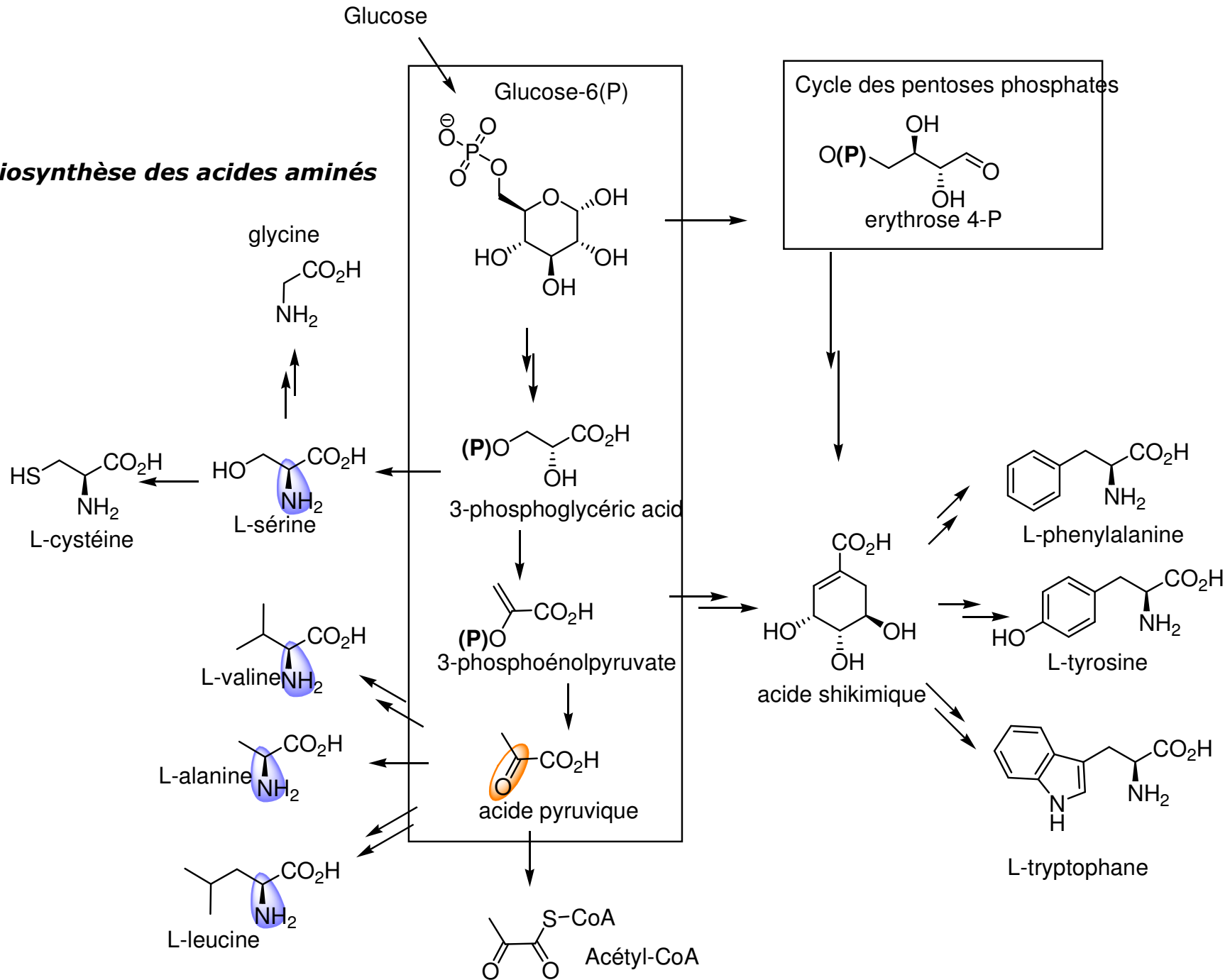
***Série L***

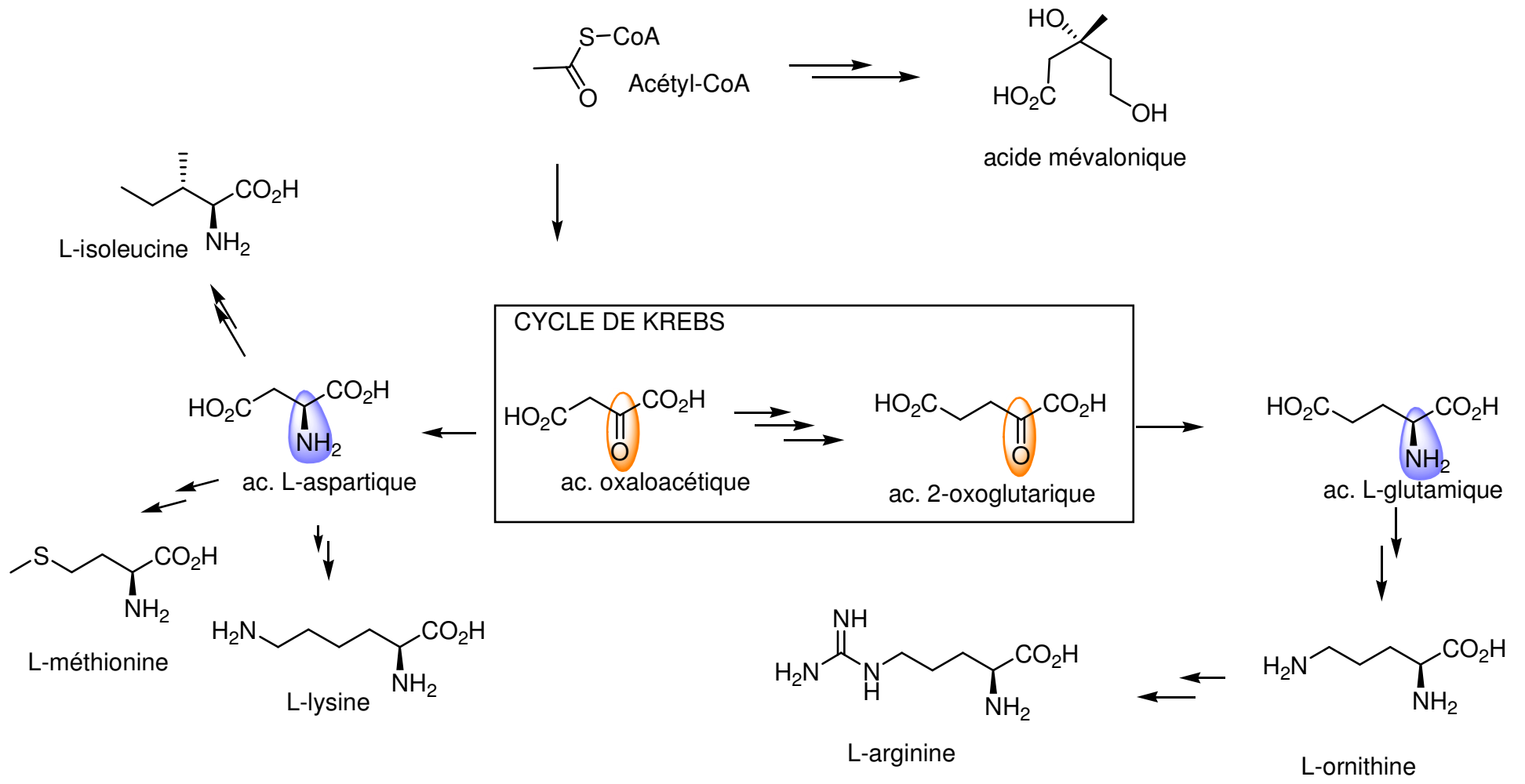
# Biochimie- métabolisme ? Formation des éléments essentiels

LE CYCLE DE KREBS



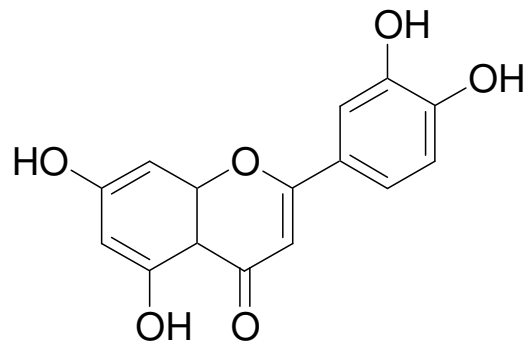
# Biosynthèse des acides aminés





## Les métabolites secondaires

Composés phénoliques

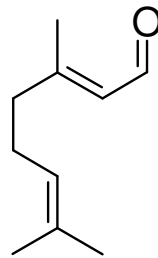


**Exemple de flavonoïdes**

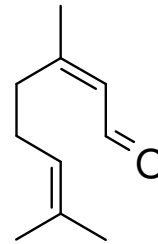
*Issus de l'acide shikimique*

Les alcaloïdes

Les terpénoïdes  
et stéroïdes



géraniol



néral

*Issus de l'acide mévalonique*

# Biosynthèse des alcaloïdes

Ensemble des réactions bio-chimiques catalysée par des enzymes

quelques enzymes et l'analogie chimique que l'on peut trouver :

**oxydoréductases**

réaction de réduction  
réaction d'oxydation

**transférases**

réaction de substitution

**hydrolases**

réactions d'hydrolyse (esters, acétals)

**Lyases**

décarboxylation

**Isomérases**

isomérisation, épimérisation

**Ligases**

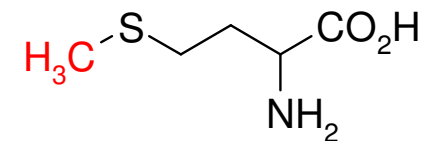
estérification, substitution

## Les synthons

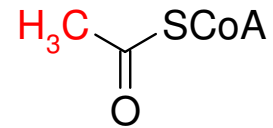
Les synthons sont issus des processus fondamentaux de la photosynthèse : glycolyse, cycle des pentoses phosphates, cycle de Krebs, etc...

Relativement peu de synthons fondamentaux sont utilisés, voici quelques unités de base

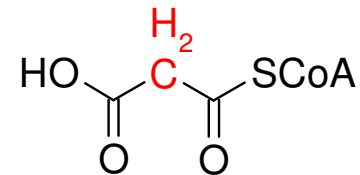
**C1** : le plus simple, dérivé du méthyl de la L-méthionine



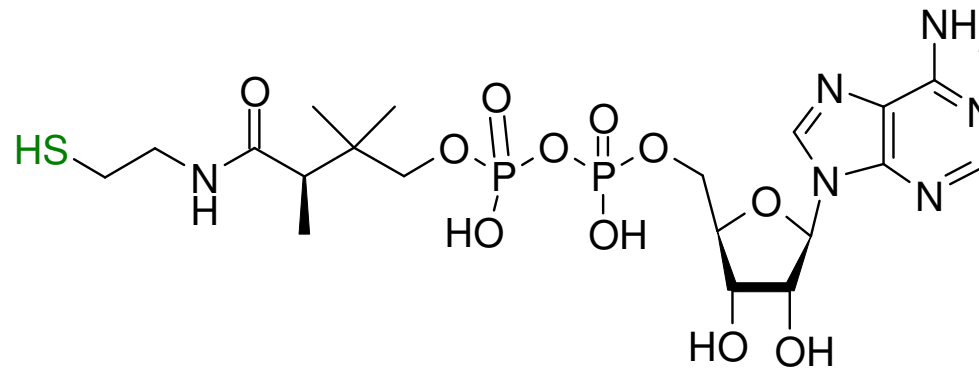
**C2** : 2 unités de carbone apportées par un analogue de l'acide acétique  
l'acétyl Coenzyme A



Ou par le malonylCoA

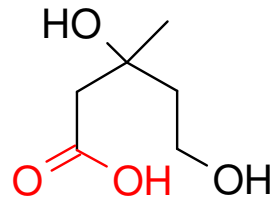
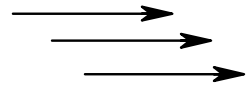
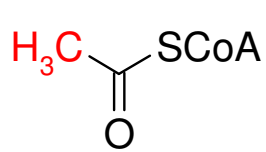


Le Coenzyme A est un nucléoside modifié

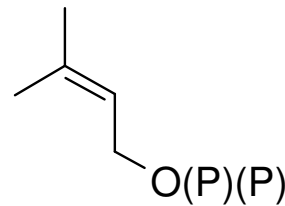
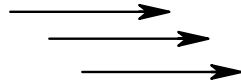


**C5** : l'acide mévalonique (ou mévalonate)

est issu de l'assemblage de 3 acétyl CoA



5 unités carbone sont utilisées

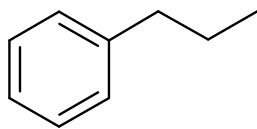
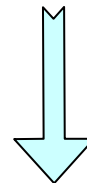
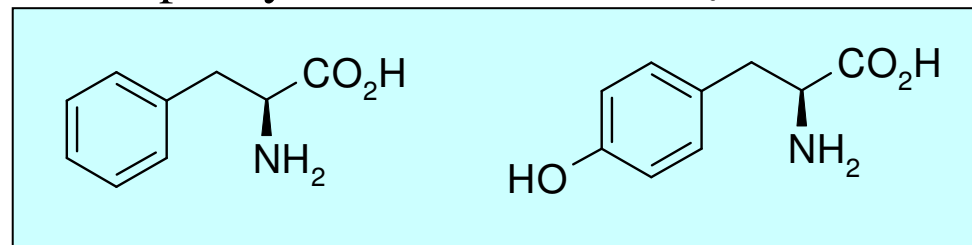


Unité isoprène diméthylallyl diphosphate:  
biosynthèse des terpènes et stéroïdes

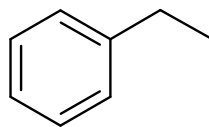
**C6C3, C6C2, C6C1, C6C2N** : benzène et chaîne latérale  
enchainements issus de même sources acides aminés

L-phénylalanine

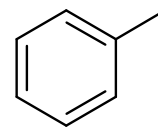
L-Tyrosine



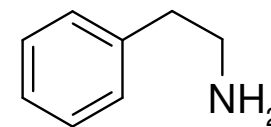
**C6C3**



**C6C2**



**C6C1**

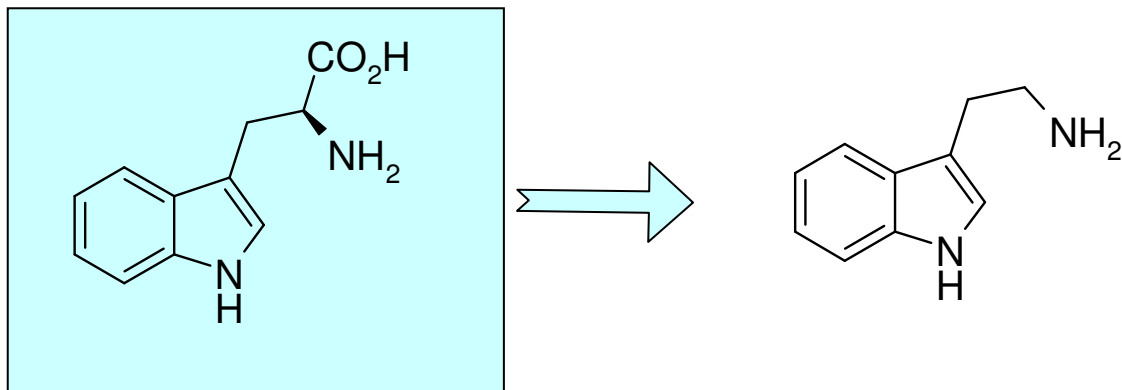


**C6C2N**

**Indole C2N :**

un bicyclic hétéroaromatique, l'indole et une chaîne latérale aminée

Le L-tryptophane

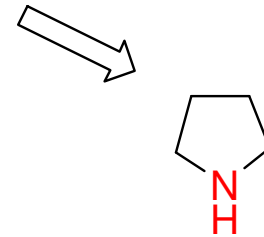
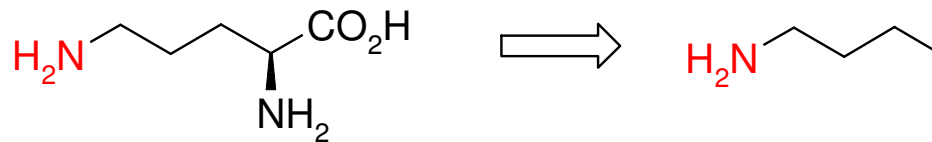


## C4N et C5N

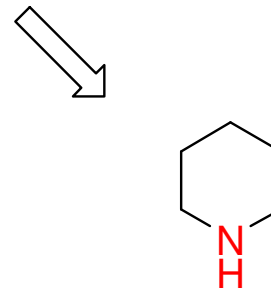
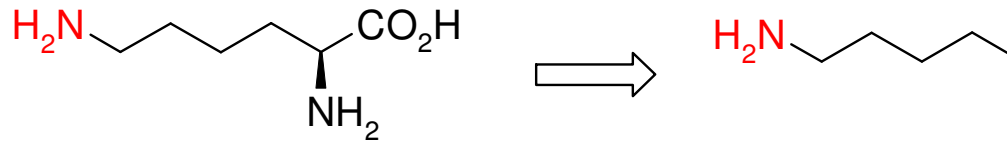
Aliphatiques ou hétérocycles azotés issus

d'un acide aminé à chaîne latérale aminée

C4N : L-ornithine, amino-acide non protéique

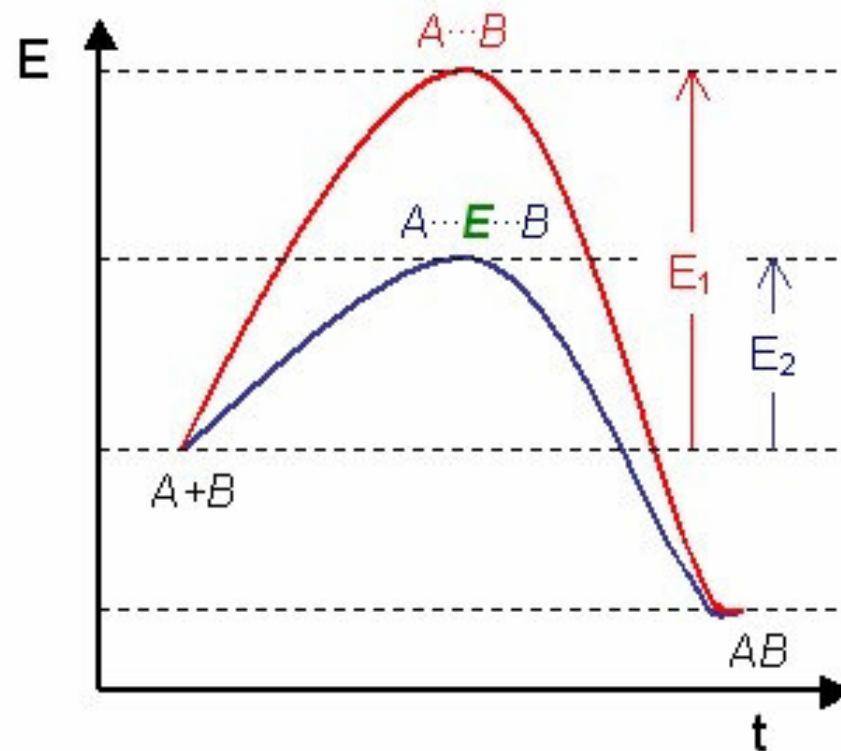


C5N : L-Lysine, amino-acide protéique



Quelques réactions catalysée par les enzymes :

L'enzyme diminue la barrière d'Eie et facilite la réaction



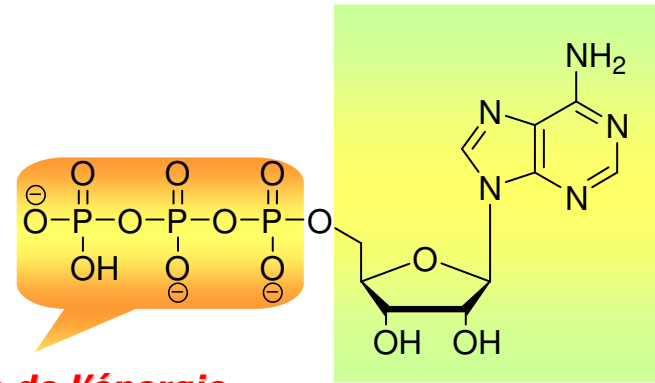
***Une image simplifiée de la réaction... celle-ci peut passer par différents intermédiaire***

## **L'enzyme par son action modifie le substrat**

**Elle a besoin souvent de molécules « secondaires », les co-facteurs apportant**

**de l'énergie : l'ATP**

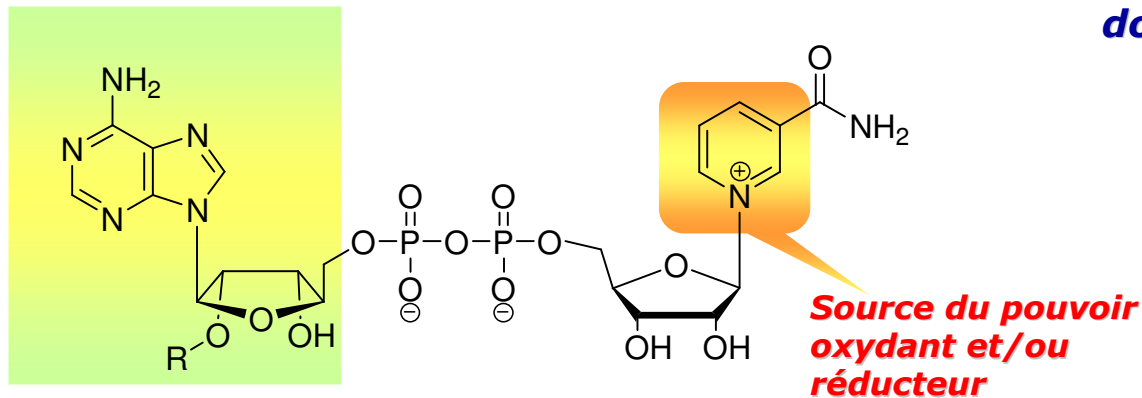
**L'adénosine triphosphate**



**Source de l'énergie**

**d'une action oxydante ou réductrice**

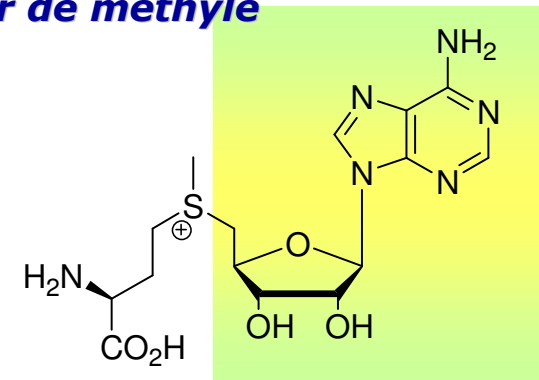
**Le NAD, Nicotinamide Adénine Dinucléotide**



**Source du pouvoir oxydant et/ou réducteur**

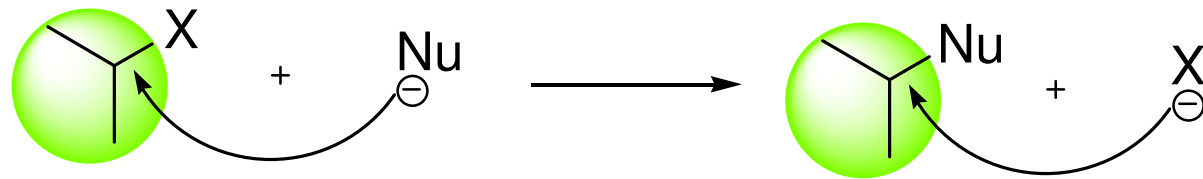
**d'un réactif**

**Le Coenzyme A, La SAM, S-AdénosylMéthionine : donneur de méthyle**



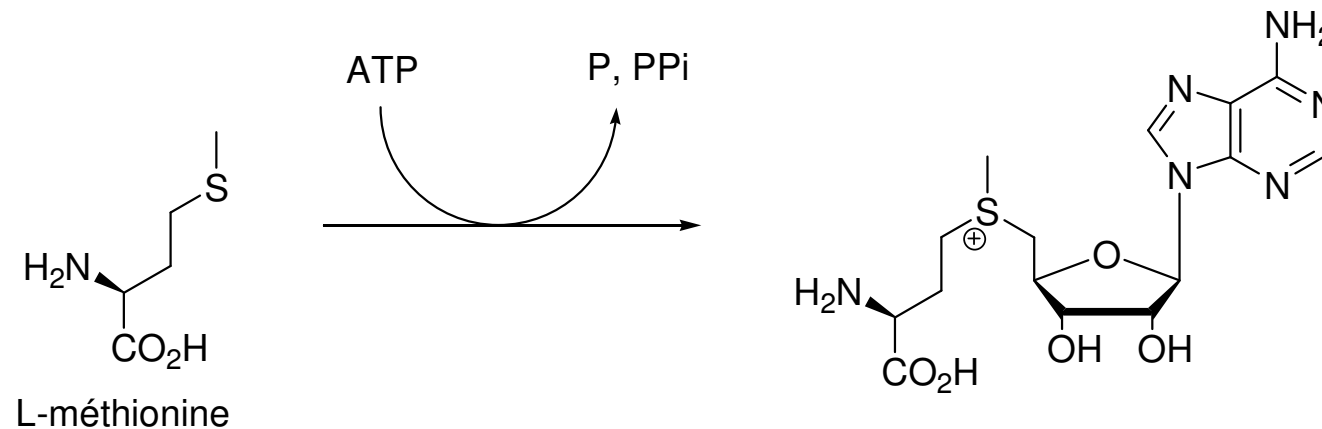
*Les réactions enzymatiques se « résument » à des réactions chimiques « classiques »*

### **Exemples d'alkylations**



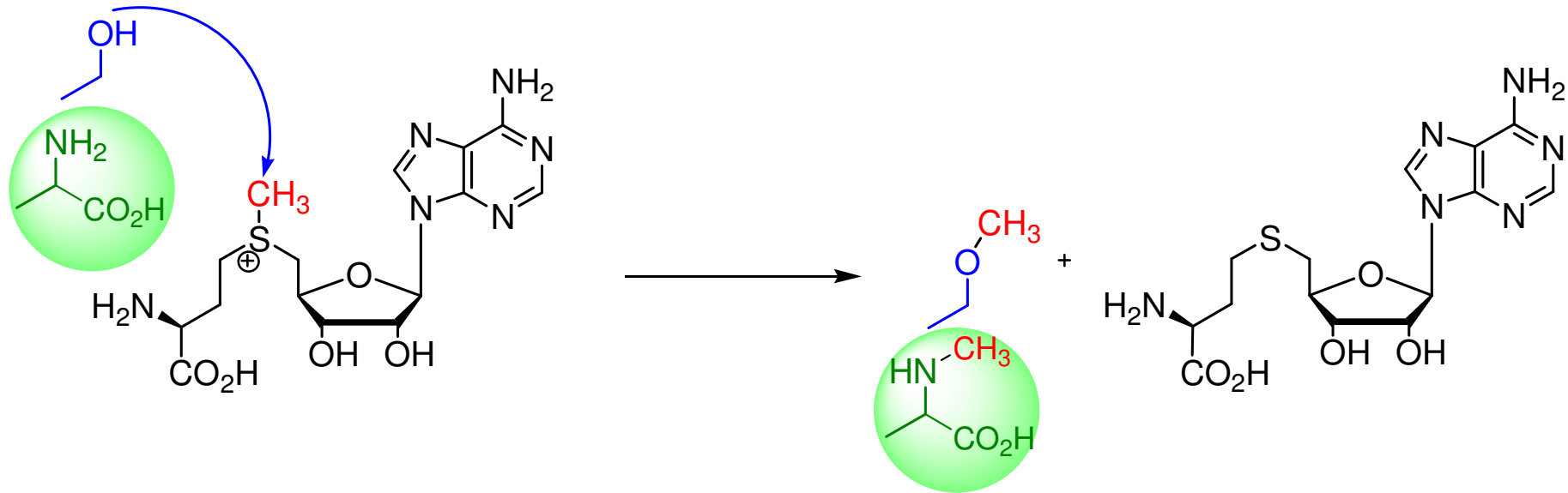
*Vision du chimiste, choisir le bon groupe partant et le bon solvant pour Greffer (transférer) la partie alkyle sur le nucléophile*

*La SAM est la source de fonction méthyl*

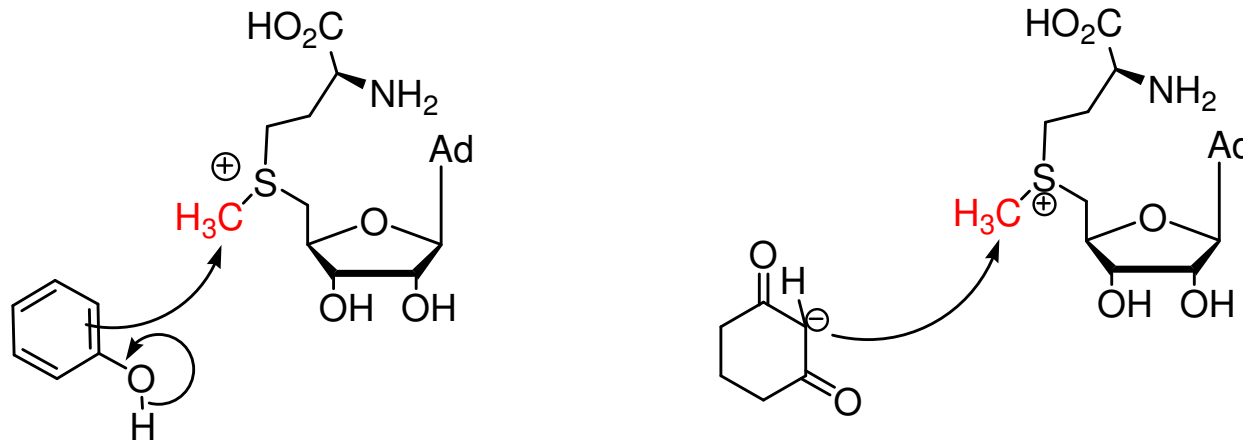


Avec la SAM, la « machinerie » biochimie peut méthyler

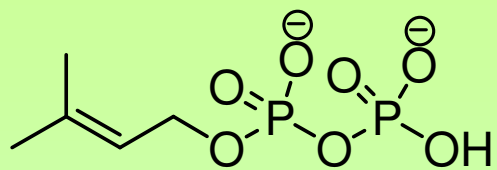
## Permettant des O ou N-alkylations



## Mais aussi des C-alkylations



## Vers des systèmes alkylants plus complexes

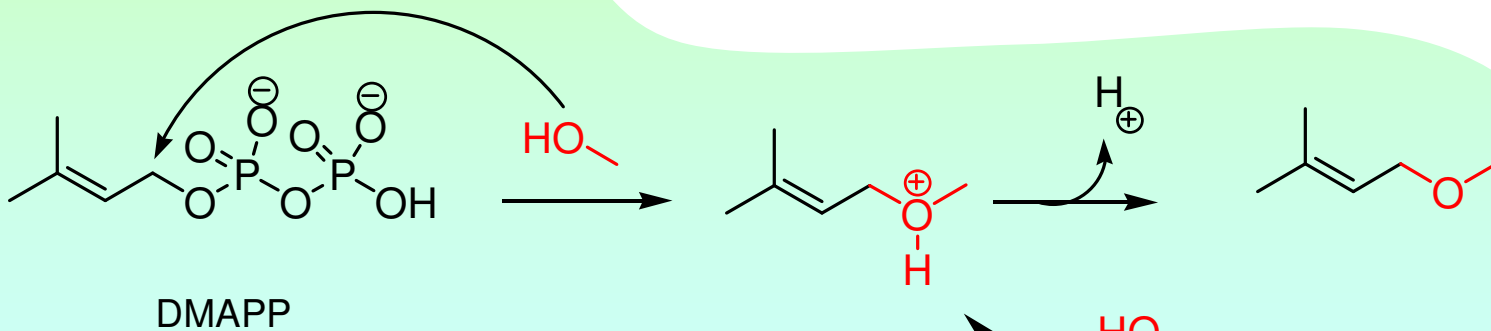


DMAPP



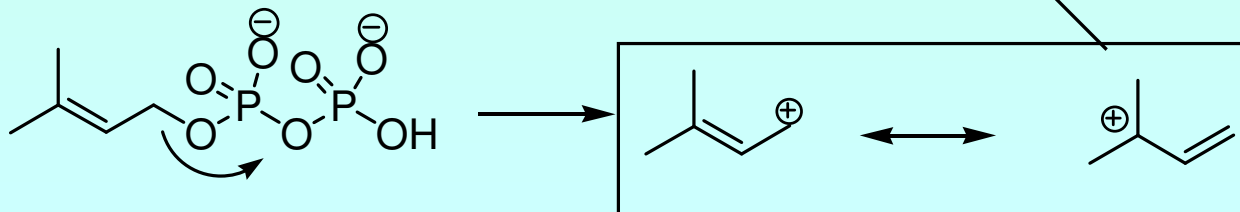
O-Alkylation par  $S_N$

$S_N2$

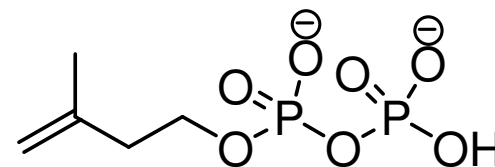


DMAPP

$S_N1$



isomérisation



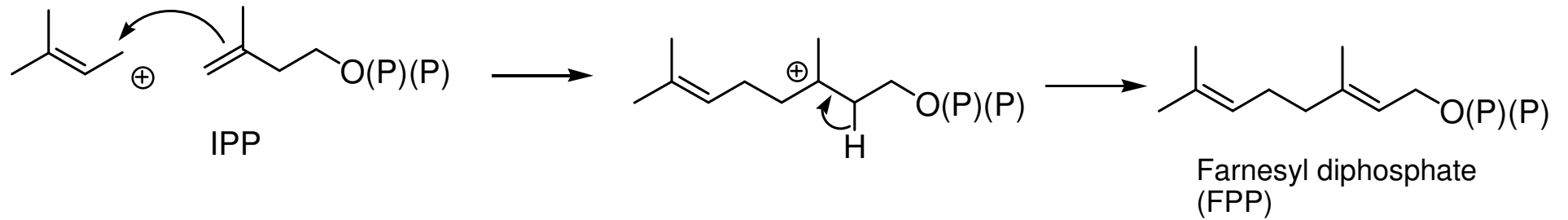
Isopentenylidiphosphate, IPP



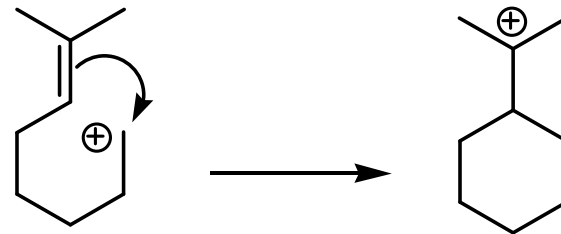
Alkylation par addition électrophile

## Alkylation par addition électrophile

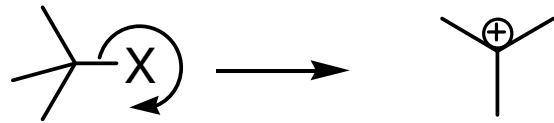
### *intermoléculaire*



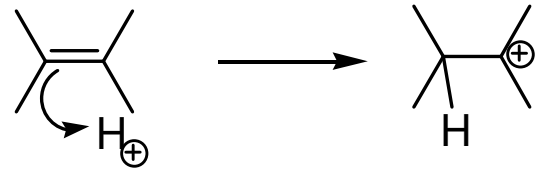
### *intramoléculaire*



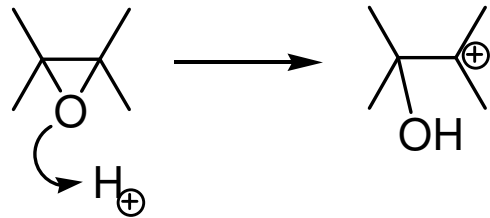
## Formations variées de carbocation



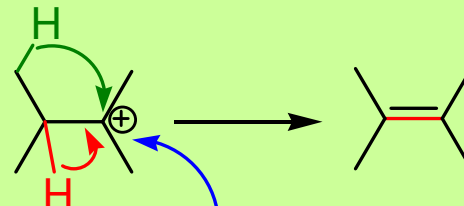
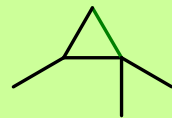
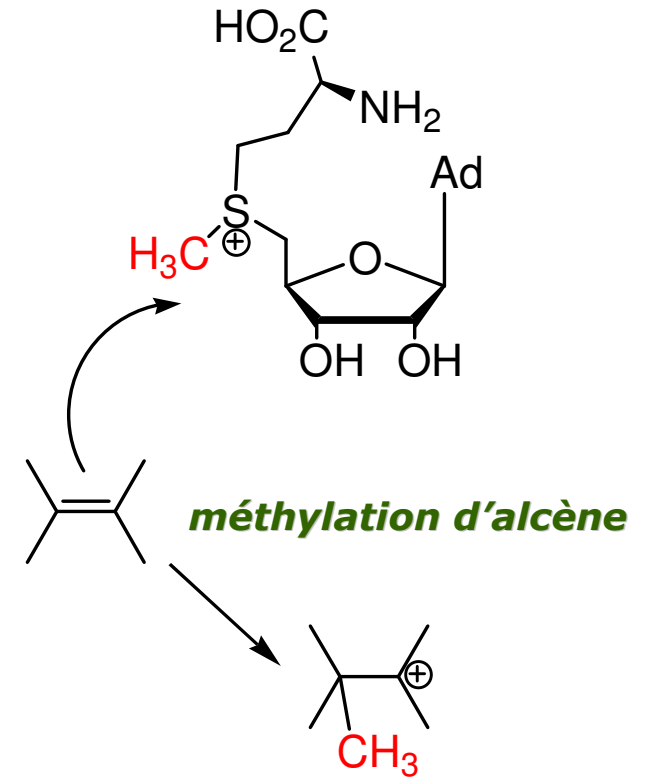
**Groupe partant**



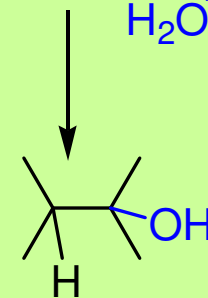
**Protonation d'alcène**



**Protonation d'alcène**

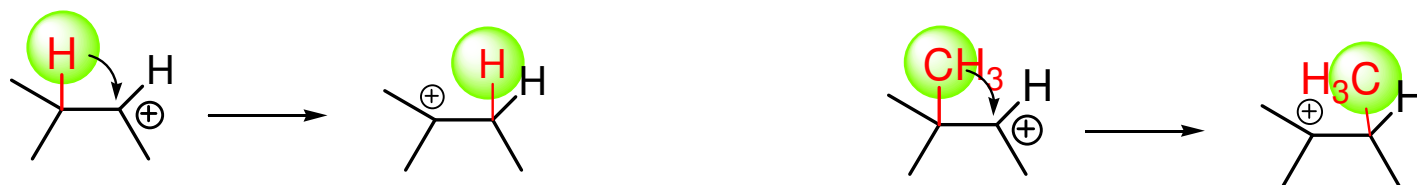


**Elimination du carbocation**

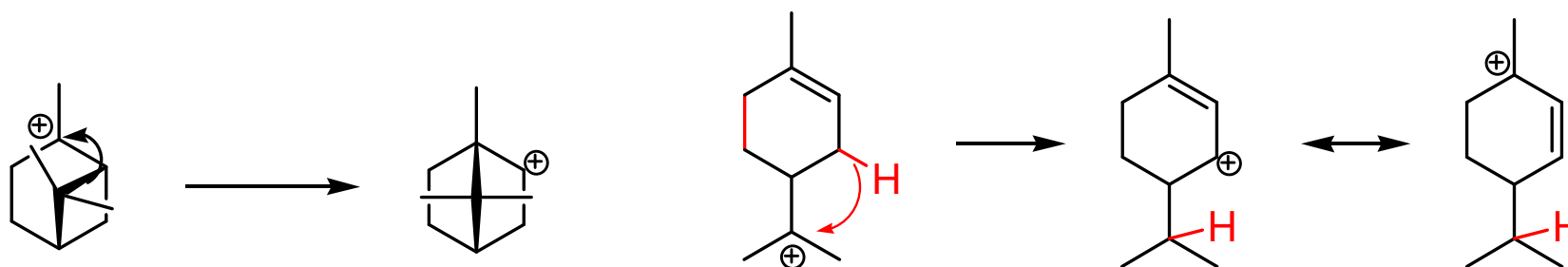


## Augmentons la complexité par les réarrangements de carbocation : Wagner-Meerwein

Migrations de groupes pour former le carbocation le plus stable,

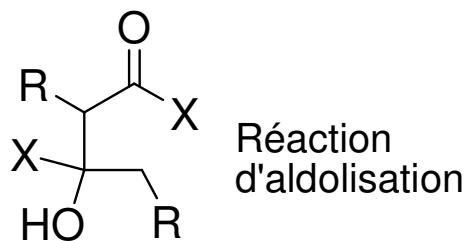
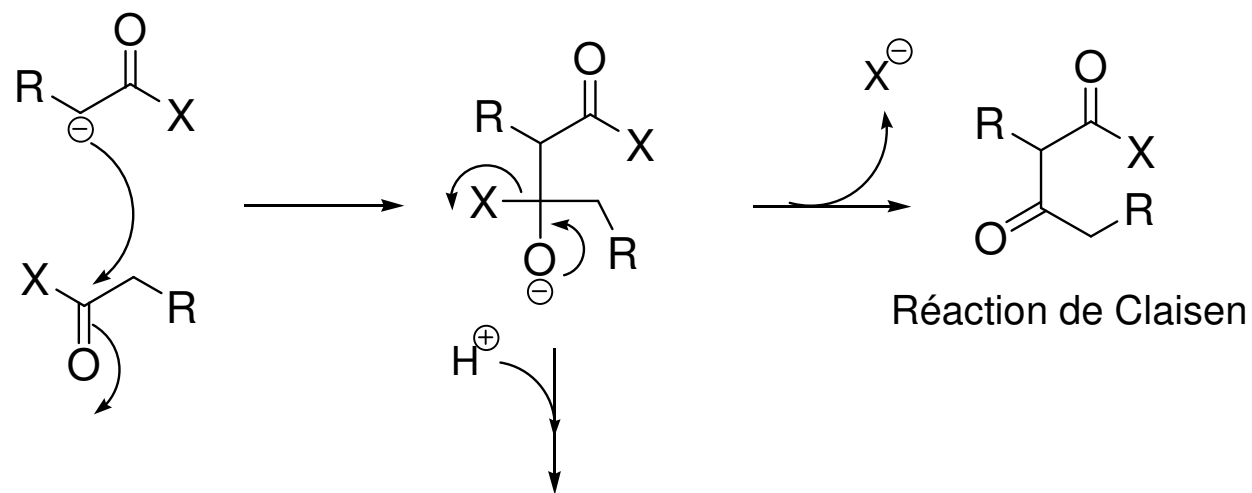
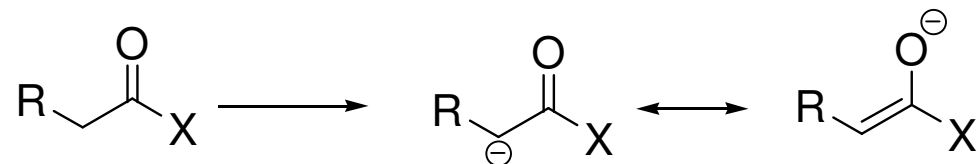


ou pour relâcher une contrainte de cycle

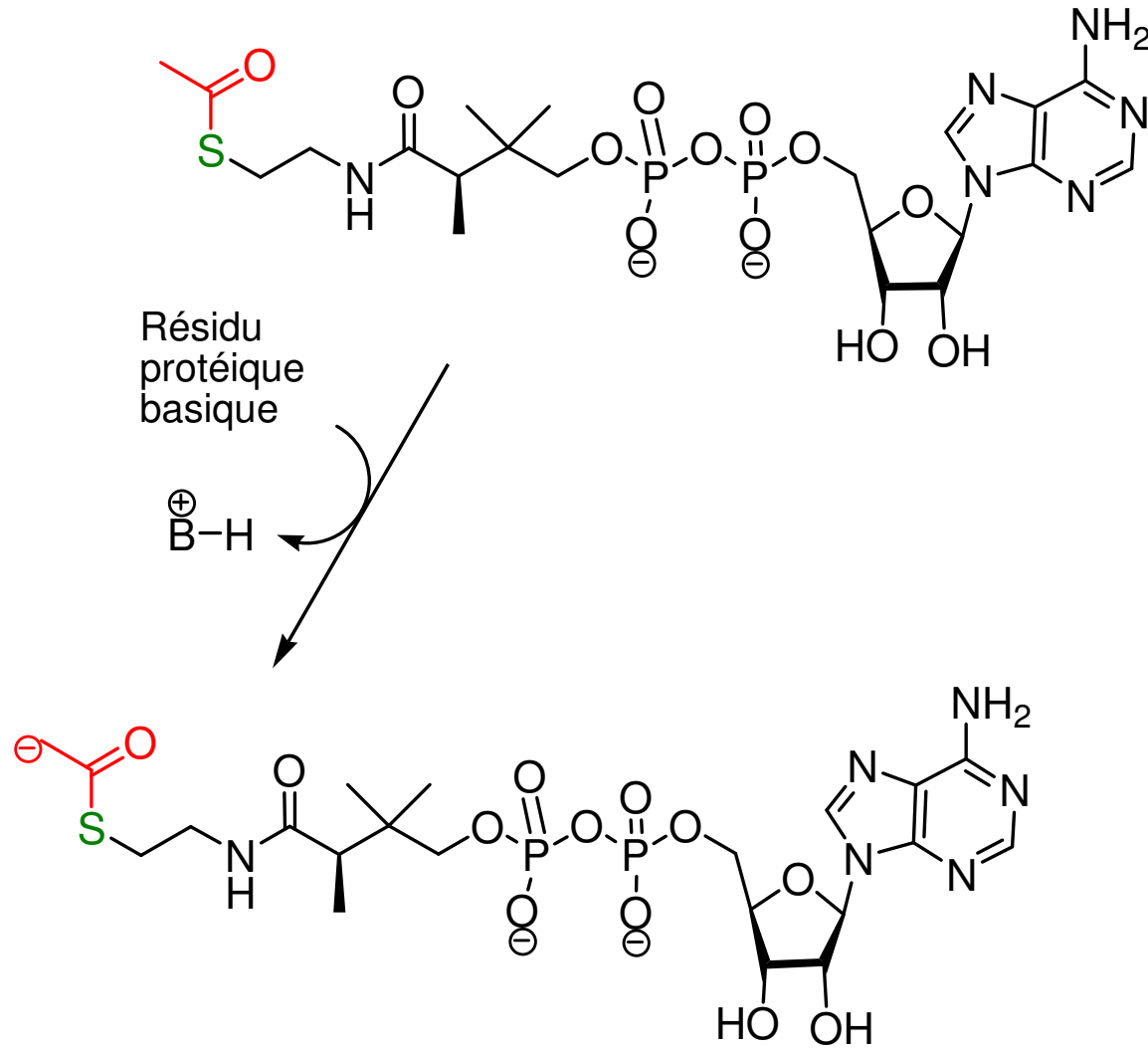


**➡** *Terpènes et stéroïdes*

## Réactions d'aldolisation et de Claisen

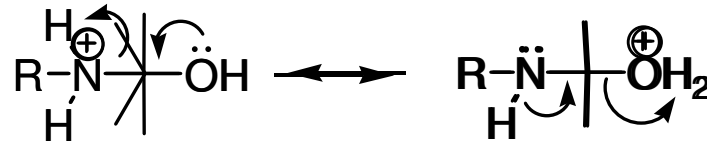
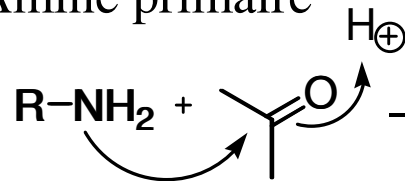


# L'acétyl Co-enzyme A

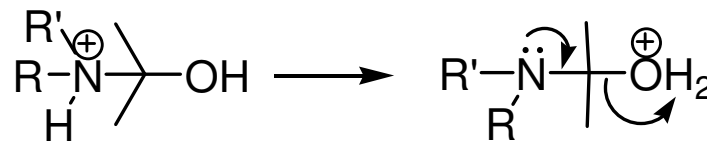
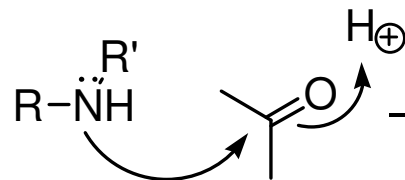


## Formation de Base de Schiff et la réaction de Mannich

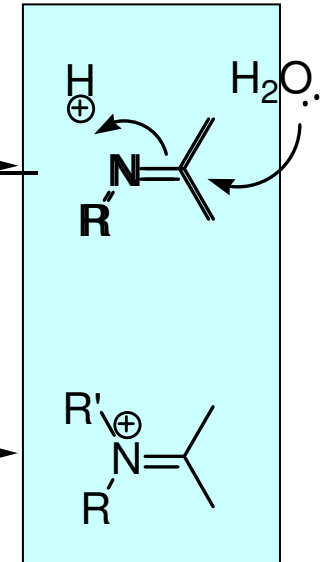
Amine primaire



Amine secondaire



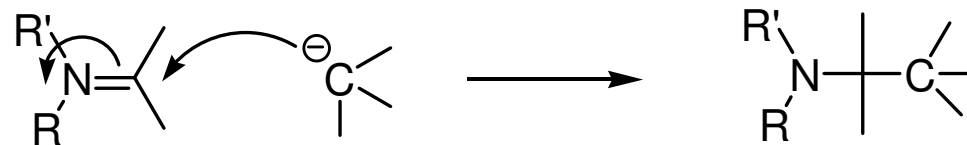
**Hydrolyse**



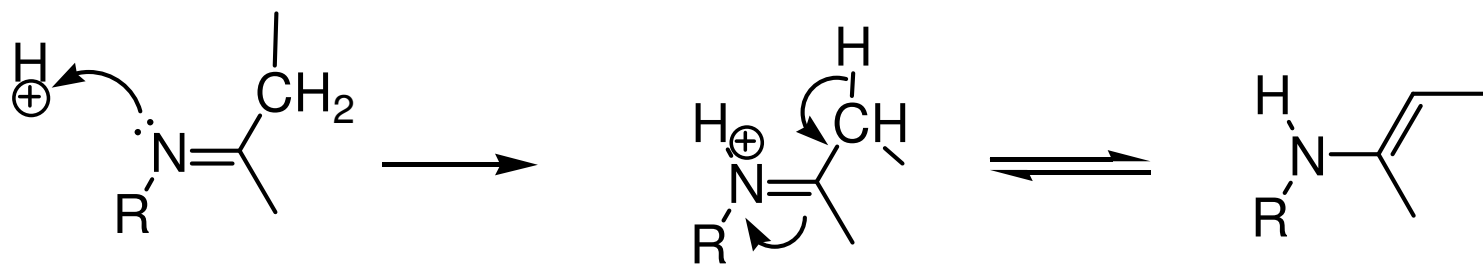
Base de Schiff

Réaction de Mannich :

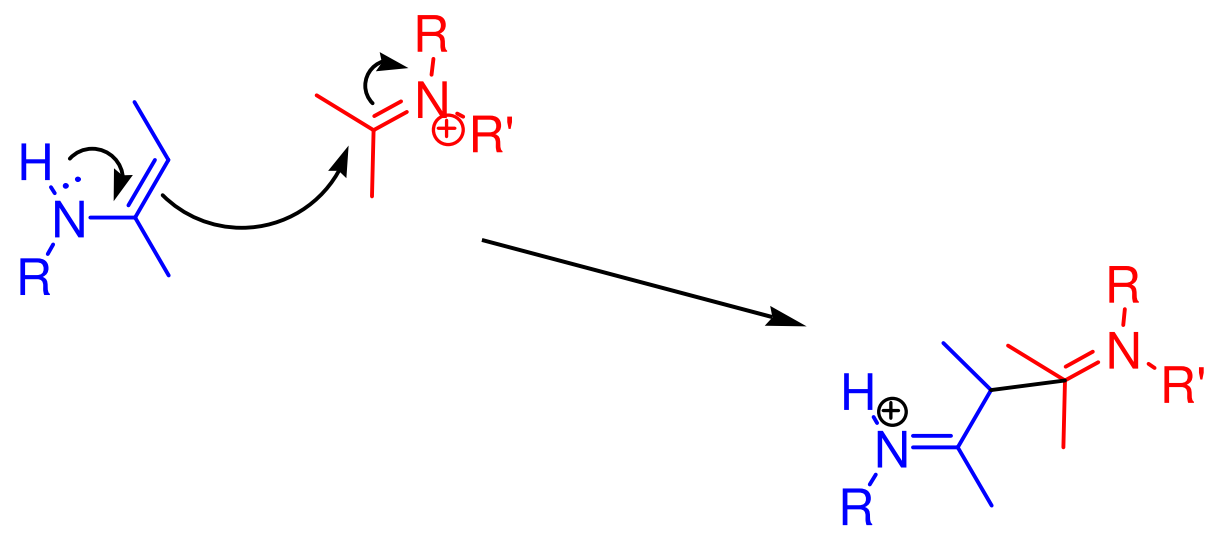
**Addition d'un nucléophile sur une base de Schiff**



**Base de Schiff et Enamine**

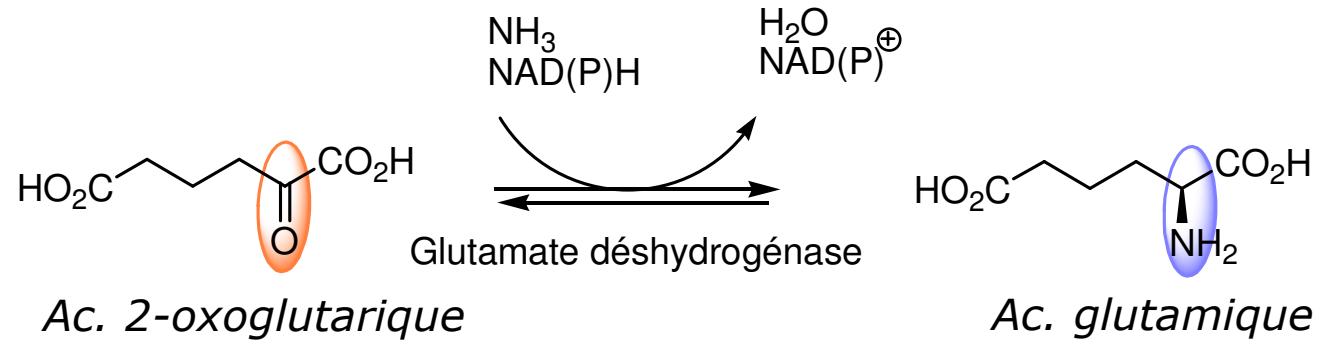


**Condensation de type aldolisation entre deux systèmes imines**

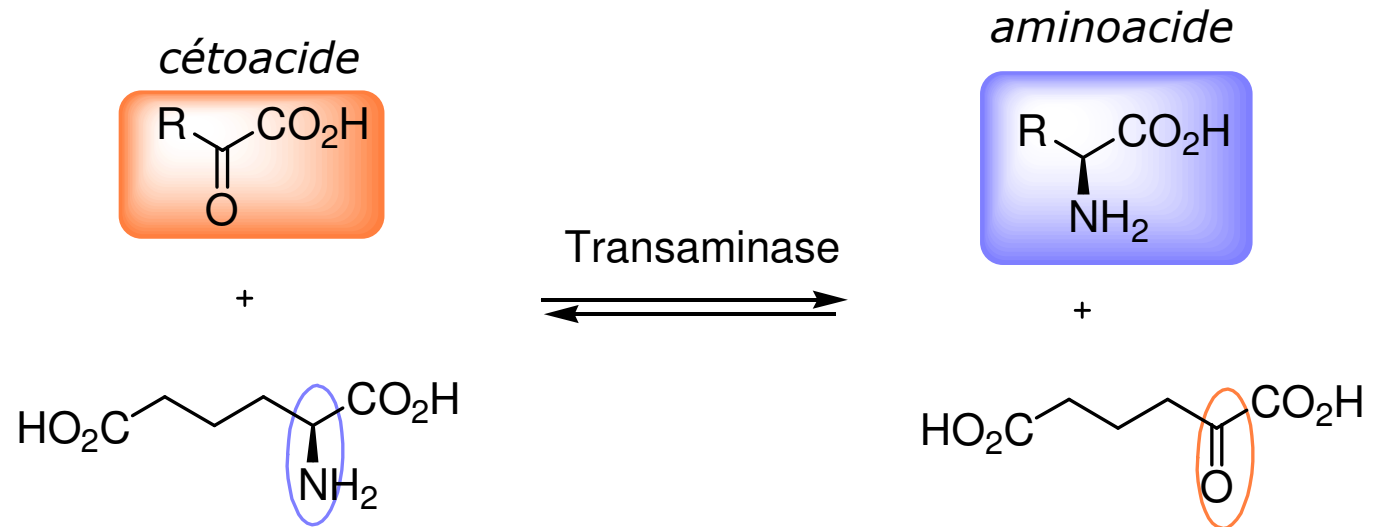


# Transaminations

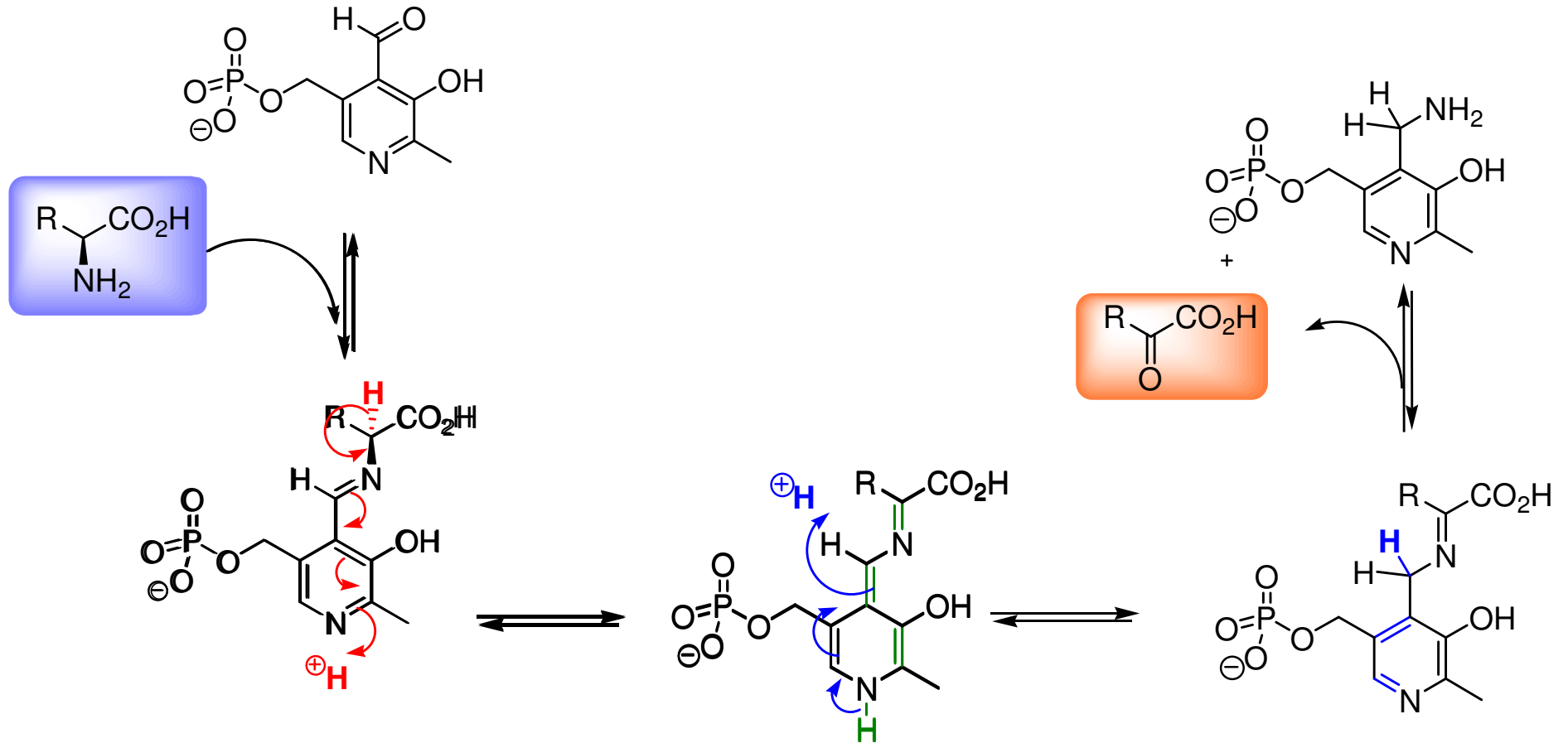
## Amination réductrice



## Transamination

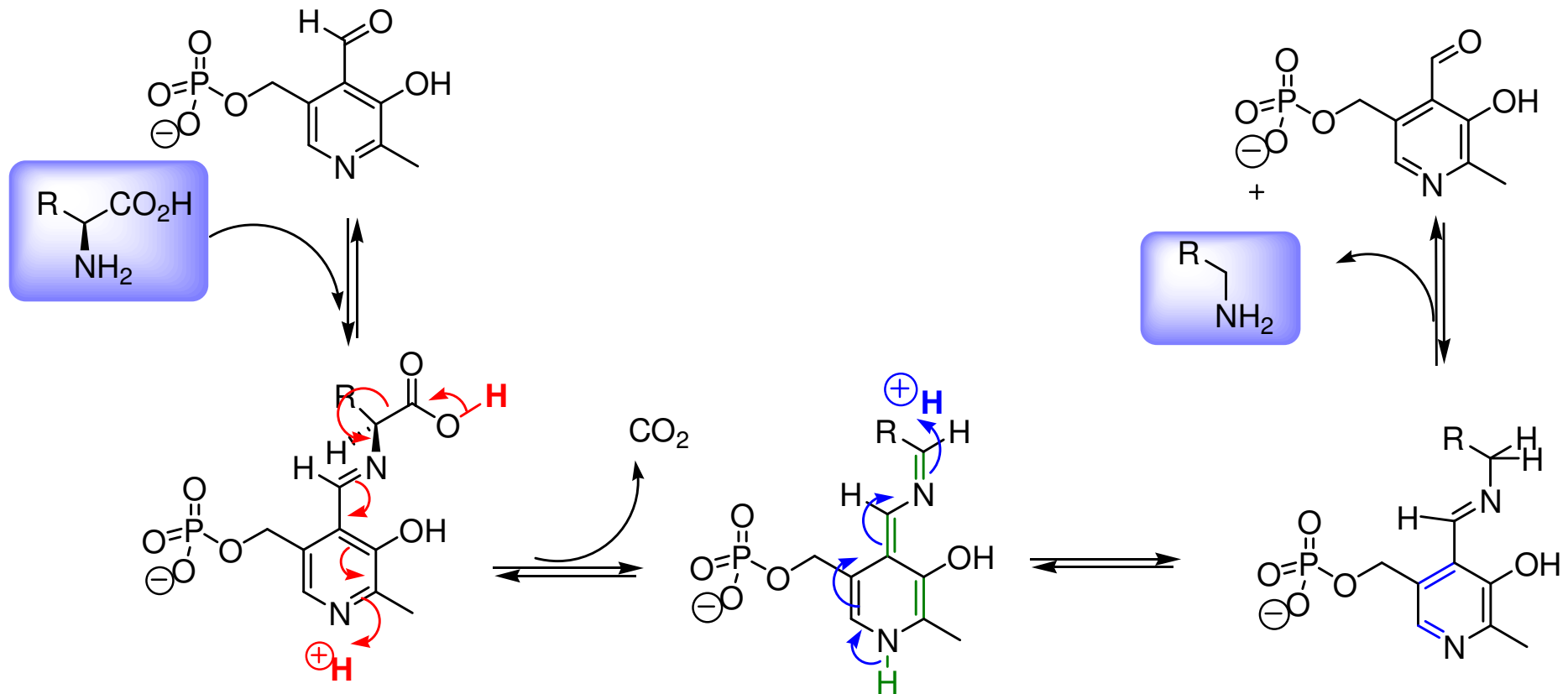


## Le pyrodoxal phosphate (PLP), un co-facteur aux multiples fonctions



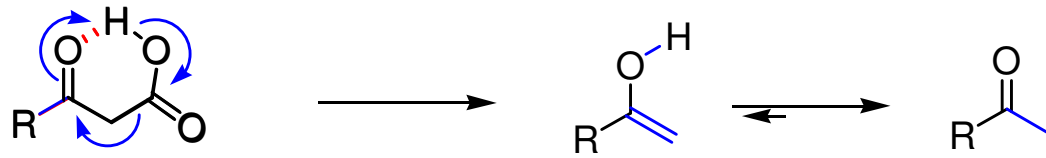
# Décarboxylations

**Le pyrodoxal phosphate (PLP), un co-facteur aux multiples fonctions**

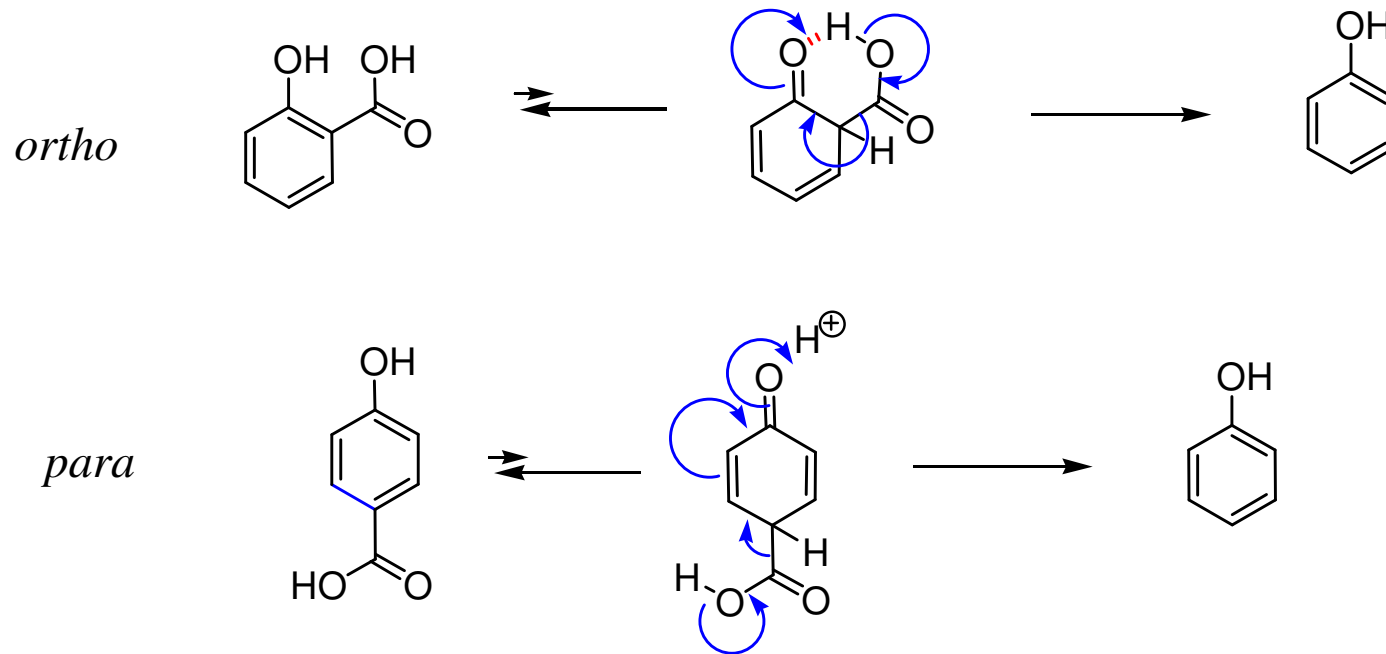


# Décarboxylations

## Les $\beta$ -céto acides



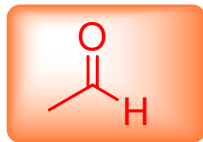
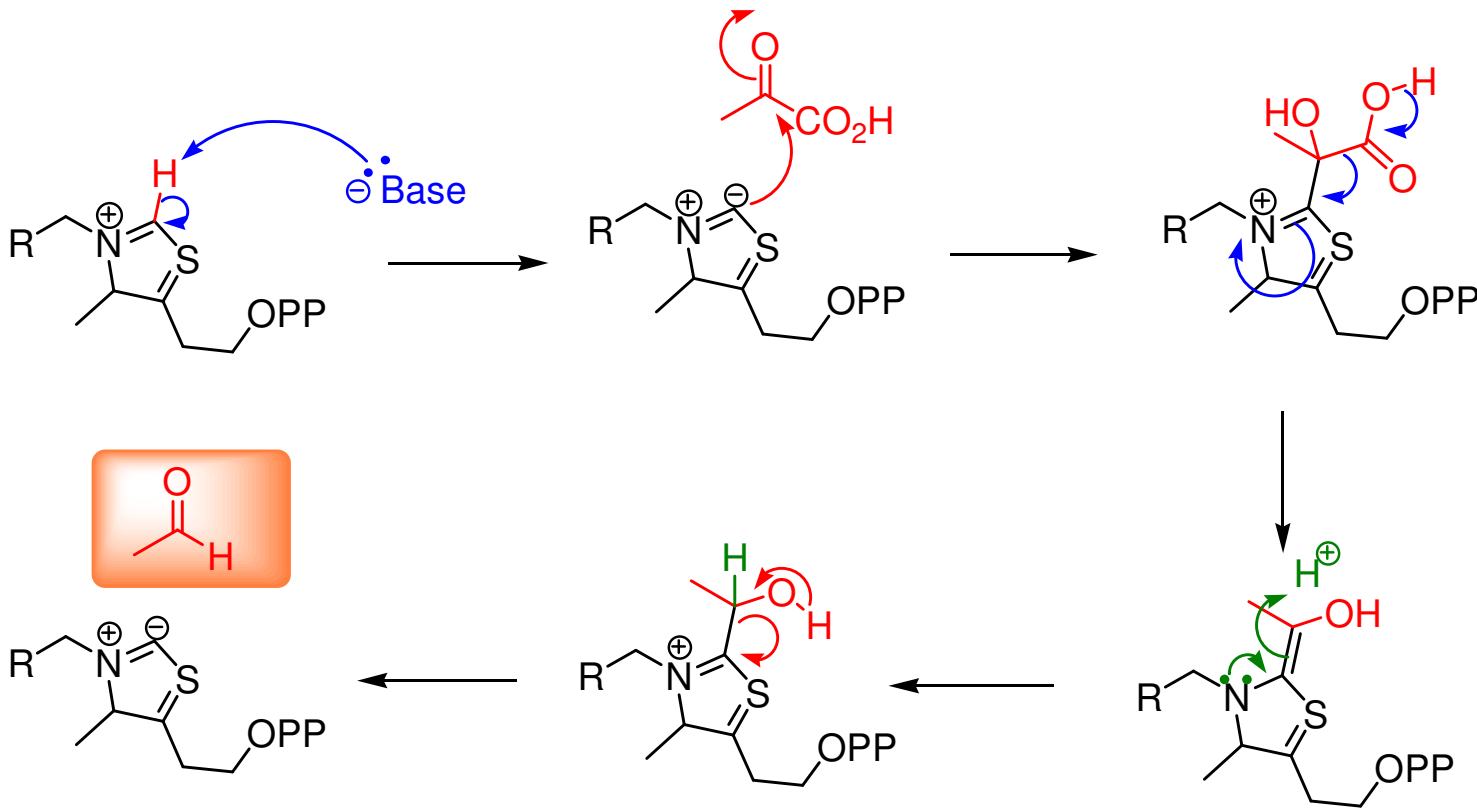
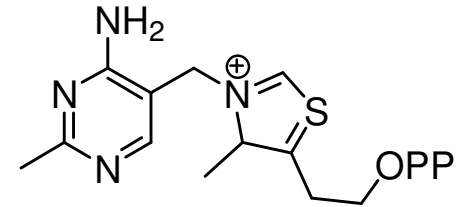
## Acides phénoliques :



# Décarboxylations

## Les $\alpha$ -céto acides

La thiamine diphosphate (TPP)

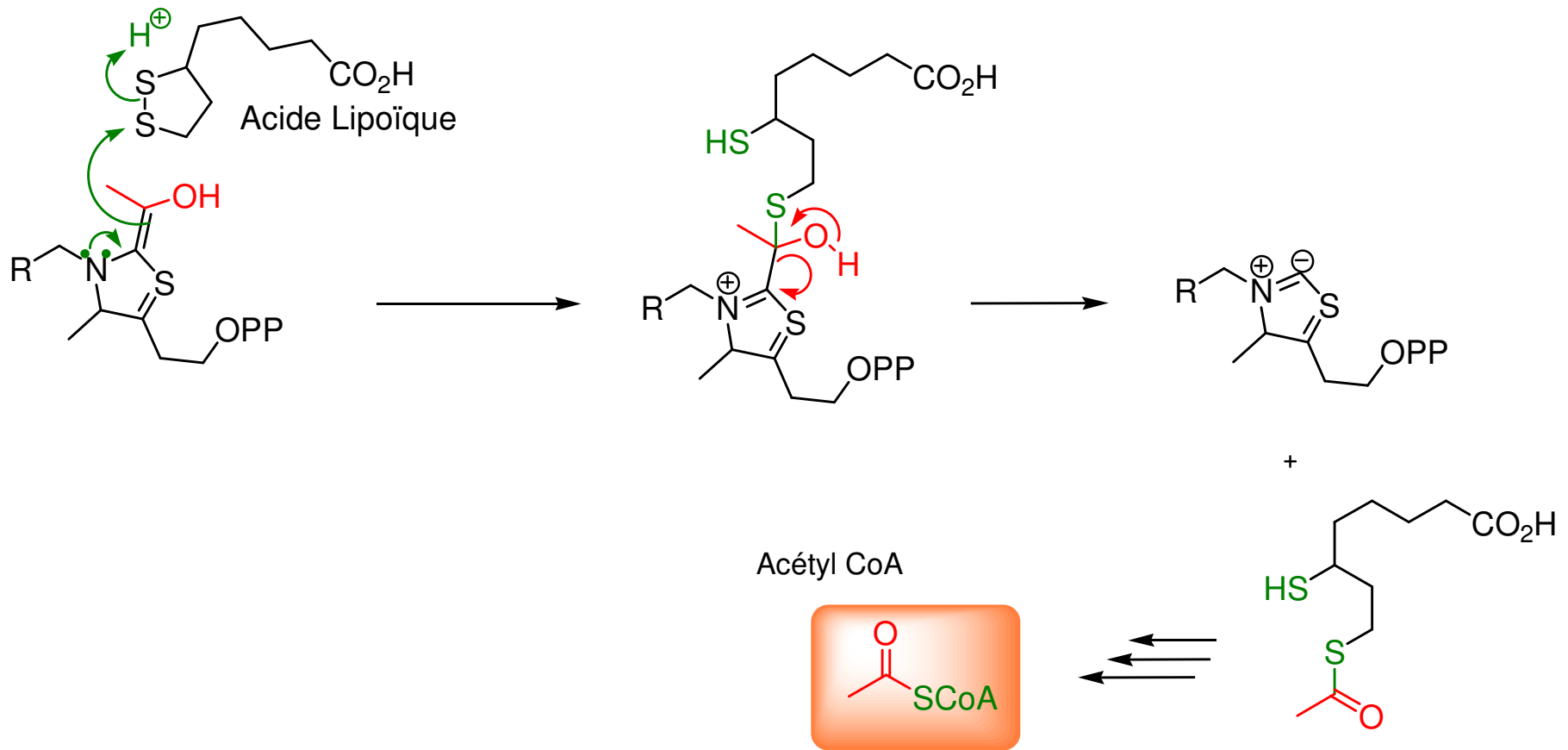
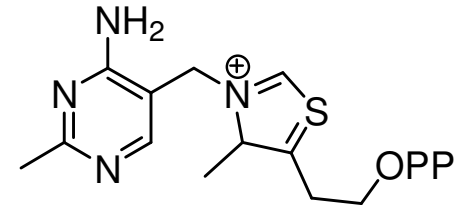


Source d'acétaldéhyde

# Décarboxylations

## Les $\alpha$ -céto acides

La thiamine diphosphate (TPP)

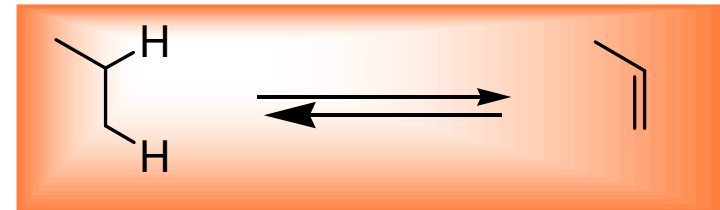
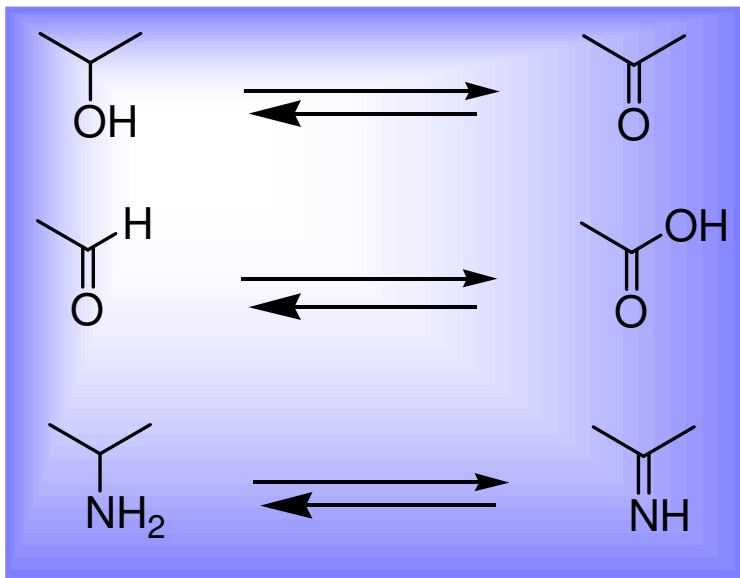


# Oxydations et Réductions

## Hydrogénases et déshydrogénases

Deux Co-facteurs, le NADP (NAD) et le FAD (FMN)

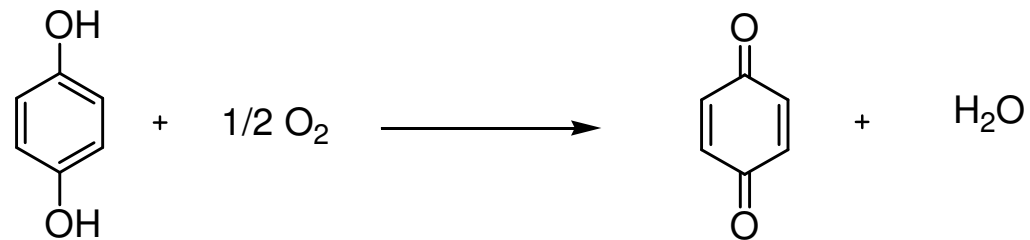
Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP)



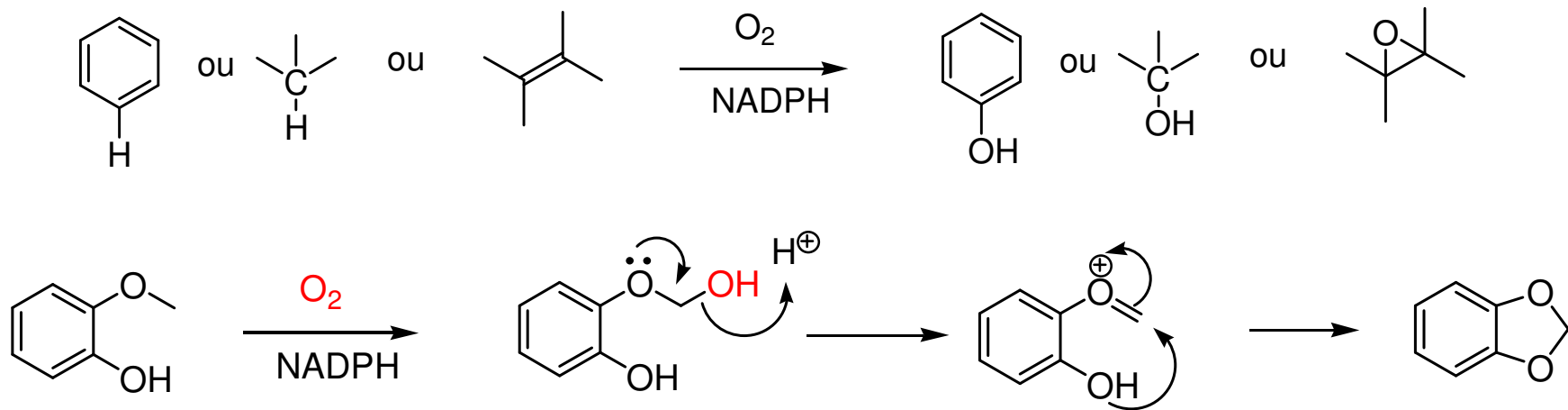
Flavine adénine dinucléotide (FAD)

## Oxydations et Réductions

*Oxydases* : abstraction de 2H et transfert à l'oxygène ou peroxyde d'hydrogène

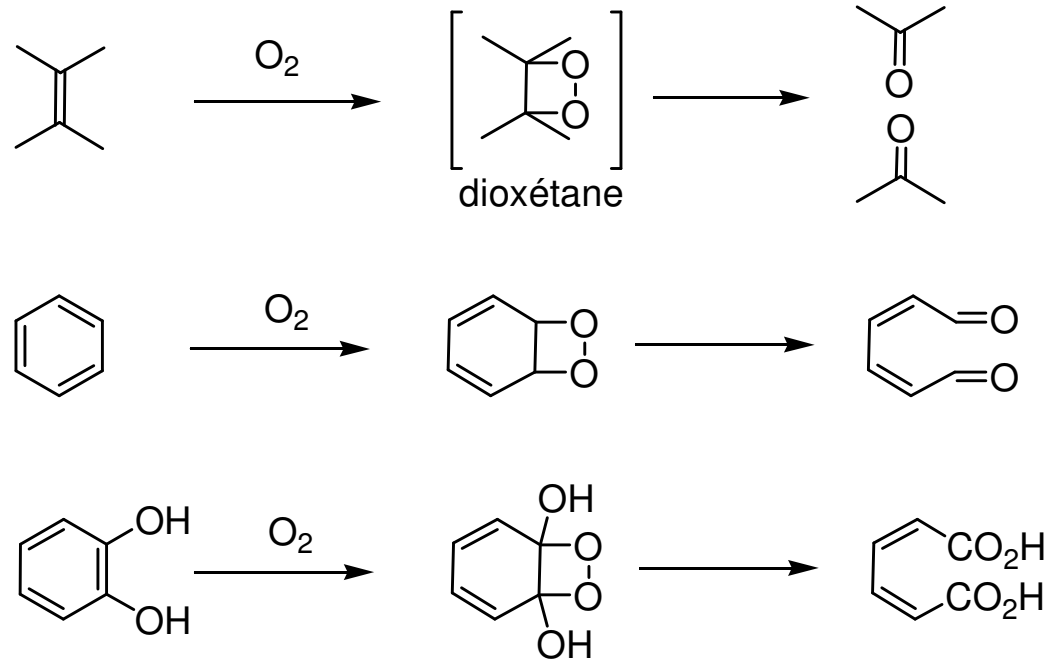


*Monooxygénases* : addition d'un atome d'oxygène à partir de O<sub>2</sub>, le second atome d'oxygène est réduit par un co-facteur NADH, FADH

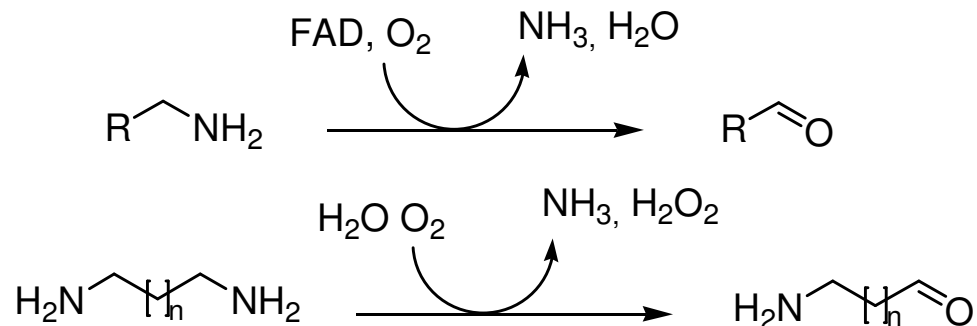


## Oxydations et Réductions

*Di-oxygénases* : addition de 2 atomes d'oxygène à partir de  $O_2$

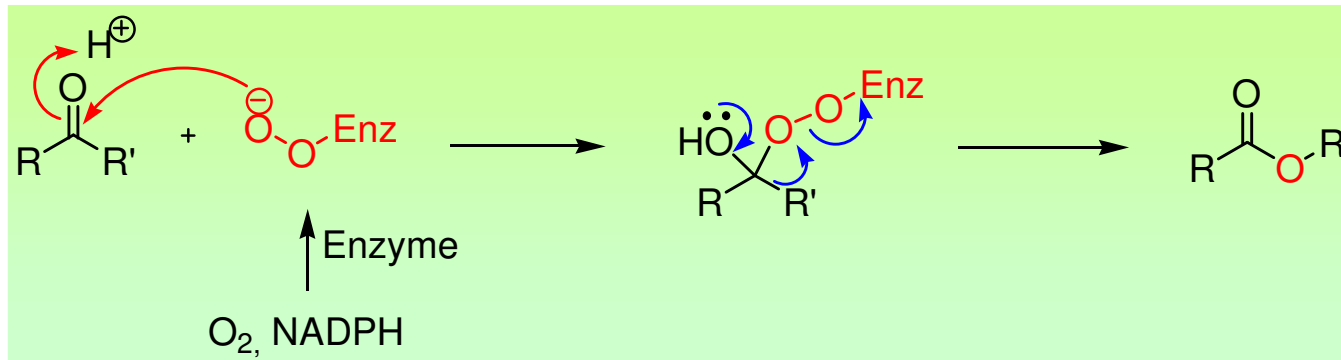
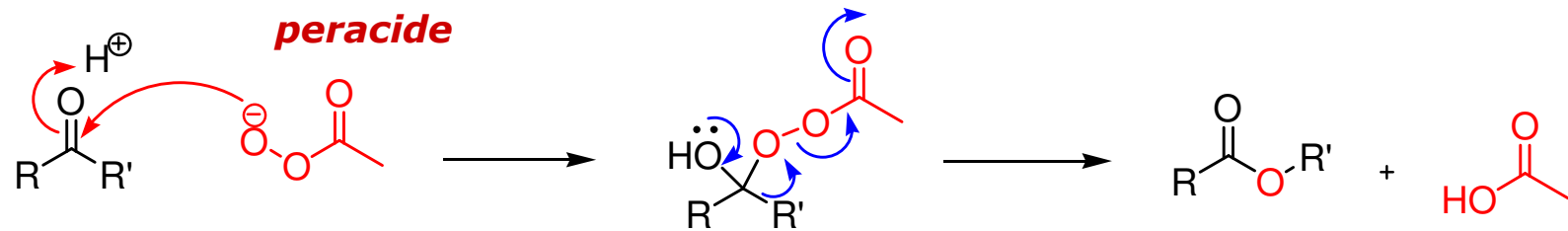


*Amine oxidase* : oxydation d'une amine primaire en aldéhyde



# Oxydations et Réductions

## Oxydation de Bayer-Villiger



# Oxydations et Réductions

## Couplage phénolique oxydatif

