

LES ALCALOIDES

Plan

1. Définition
2. Etat naturel et répartition
3. Structure chimique et classification
4. Biosynthèse
5. Propriétés physico-chimiques
6. Extraction
7. Caractérisation et dosage
8. Propriétés pharmacologiques et emplois
9. Toxicité

1-Définition :

Etymologiquement le terme alcaloïde provient de l'arabe *al kali* القالي (qui a donné « alcali ») et du grec ἔδος (eidos) (forme) – fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ».

Les alcaloïdes sont des substances organiques le plus souvent d'origine végétale, azotées, basiques, donnant **des réactions de précipitation** avec certains réactifs (appelés « **réactifs généraux des alcaloïdes**») et douées à faible dose de propriétés physiologiques marquées. Sur le plan chimique, ils constituent un groupe très hétérogène possédant cependant quelques propriétés physico-chimiques communes. Les noms d'alcaloïdes portent tous une terminaison « **ine** ».



2-Etat naturel et répartition :

- Champignon : rares (Ergot de seigle),
- Bactéries : exceptionnels, pyocyanine de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ptéridophytes : rares (Lycopodiaceae)
- Gymnospermes (*Cephalotaxus*).
- Monocotylédones : assez répandus (Liliaceae)
- Dicotylédones : très répandus (Papavéraceae , Solanaceae , Rubiaceae , Rutaceae , Apocynaceae , Loganiaceae).
- Animaux : Salamandre : samandaridine ; Crapaud : bufoténine ; Castor : castoramine .
- La teneur en alcaloïdes varie dans de larges limites: de quelques ppm comme dans le cas des alcaloïdes antitumoraux de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus* : la teneur atteint à peine 3 g de vinblastine pour une tonne de feuilles) à plus de 15 % pour les écorces de tronc du quinquina (*Cinchona ledgeriana*).

- Dans le végétal, ils existent sous la forme soluble de sel (citrate, tartrate...) ou sous celle d'une combinaison avec les tanins.
- Répartis dans tous les organes :
 - ✚ **Racine** : (Ipeca).
 - ✚ **-Feuille** : (Coca).
 - ✚ **Fruit** : (Pavot).
 - ✚ **Ecorce** : (Quinquina).
 - ✚ **Graines** : (Colchique).
- Stockés dans des vacuoles cellulaires.

3-Structure chimique et classification :

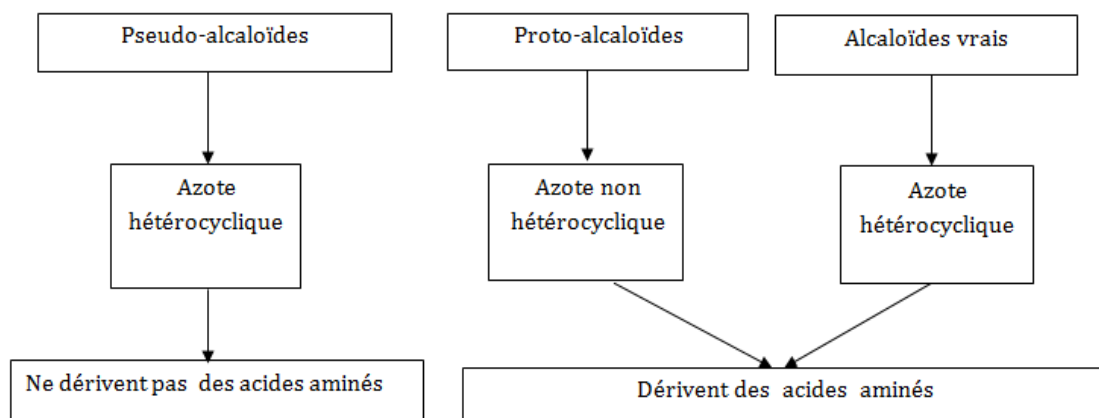
3-1-Structure chimique :

- Toujours azotés, le plus souvent intra-cyclique (il existe des alcaloïdes dont l'azote est extracyclique) , conférant le caractère alcalin à la molécule.
- Bases d'amine (Iaire, IIaire, IIIaire.) .
- Parfois IVaire sous forme d'hydrate de carbone.
- Renferment également le C,H,O, rarement S.

3-2-Classification :

Trois types de classification des alcaloïdes ont été proposées:

1. Leurs activités biologiques et écologiques ;
2. Leurs structures chimiques ;
3. Leurs voies de biosynthèse : selon qu'ils possèdent ou non un **acide aminé** comme précurseur direct, et qu'ils comportent ou non **un atome d'azote dans un hétérocycle**.



Exemples :

Alcaloïdes non hétérocycliques : Azote extra cyclique	Protoalcaloïdes : Dérivent d'un acide aminé	
	Origine biosynthétique	Exemple
	Dérivés de phényléthylamine	L-éphédrine
	Dérivés de la Tyrosine	Mescaline
	Dérivés du phénanthrène	Morphine
	Dérivés du tropolone	Colchicine

Alcaloïdes Hétérocycliques: Azote intra cyclique	Alcaloïdes vrais : Dérivent d'un acide aminé	
	Dérivés du pyrrole ou pyrrolidine	Hygrine
	Dérivés de pyridine ou pipéridine	Coniine
	Dérivés de tropane	Atropine Cocaïne
	Dérivés de quinoléine	Quinine, Quinidine
	Dérivés d'isoquinoléine	Papavérine
	Dérivés de quinolizidine ou norlupinane	L-Spartéine
	Dérivés de l'aporphine	Boldine
	Dérivés du noyau indole ou benzopyrrole	Ergotamine, Ergométrine
	Dérivés du noyau Imidazole	Pilocarpine
	Dérivés de la purine	Caféine

Alcaloïdes Hétérocycliques: Azote intra cyclique	Pseudo alcaloïdes : Dérivent des unités terpéniques ou d'acétates	
	Origine biosynthétique	Exemple
	Alcaloïdes à structure stéroïdique	Solanidine
	Alcaloïdes à structure terpénique	Aconitine

4-Biosynthèse :

Il n'existe pas de processus biogénétique général. Les alcaloïdes sont formés principalement à partir de divers acides aminés : Ex.

- ✚ Phénylalanine (précurseur du noyau isoquinoléine),
- ✚ Tryptophane (précurseur du noyau indole),
- ✚ Ornithine (précurseur de l'éphédrine...),
- ✚ Méthionine intervenant dans les processus de transméthylation, etc...

En plus des acides aminés, interviennent des unités acétates ou terpéniques.

5- Propriétés physico-chimiques des alcaloïdes :

1-Les alcaloïdes ont des masses moléculaires variant 100 à 900.

2- **Basicité** : Les alcaloïdes ont un caractère basique, leur basicité dépend de la disponibilité du doublet de l'azote.

En fonction de la disponibilité du doublet libre



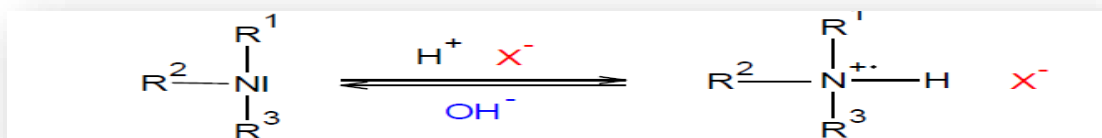
Groupements électroattracteurs la diminue

Groupements électro-donneurs l'exaltent

3-Certains sont amphotères Ex: Théophylline et Théobromine.

4-Solubilité : les Alcaloïdes bases sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires, solubles dans les alcools de titre élevé, les Alcaloïdes sels ont une solubilité inverse.




Leur solubilité varie en fonction du pH:



Alcaloïdes bases	Insolubles ou très peu solubles	Eau
	Solubles	Solvants organiques apolaire ou peu polaires
	Solubles	Alcool de titre élevé
Alcaloïdes sels	Solubles	Eau
	Solubles	Solvants organiques polaire
	Insolubles	Solvants organiques apolaires
	Solubles	Alcool de titre élevé

5-Formation de précipités :

Obtention de précipités avec certains réactifs dits « réactifs généraux des alcaloïdes » en milieu aqueux légèrement acide, dans la pratique on emploie :

REACTION	RESULTAT
Réactif de Mayer: Tetraiodomercurate de potassium	Precipité blanc-jaunâtre 
Réactif de Dragendorff: Tetraiodobismuthate de potassium.	Precipité brun-orangé 
Réactif de Bouchardat: Iodo-ioduré de potassium.	Precipité brun 

-Ils précipitent également avec : sels de métaux lourds (sels de platine, de tungstène...), certains acides (acide picrique), les tanins.

6-Les alcaloïdes non oxygéné : liquides à température ordinaire, entraînés à la vapeur d'eau, odeur forte de pipe.

7- Les alcaloïdes oxygénés : solides cristallisables à T° ordinaire, Incolores et inodores, sauf quelques exceptions: (berberine, de couleur jaune, sanguinarine, de couleur rouge), Saveur désagréable (amère)

8- La plus part sont doués de pouvoir rotatoire: les dérivés naturels sont souvent *lévogyres* et les plus actifs physiologiquement.

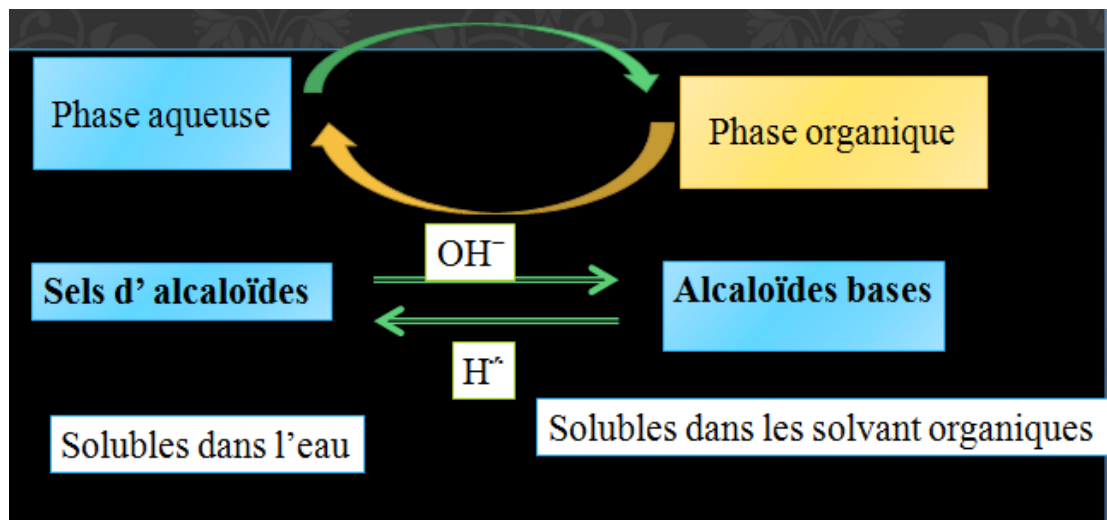
6-Extraction :

L'extraction est basée sur les propriétés de solubilité des alcaloïdes :

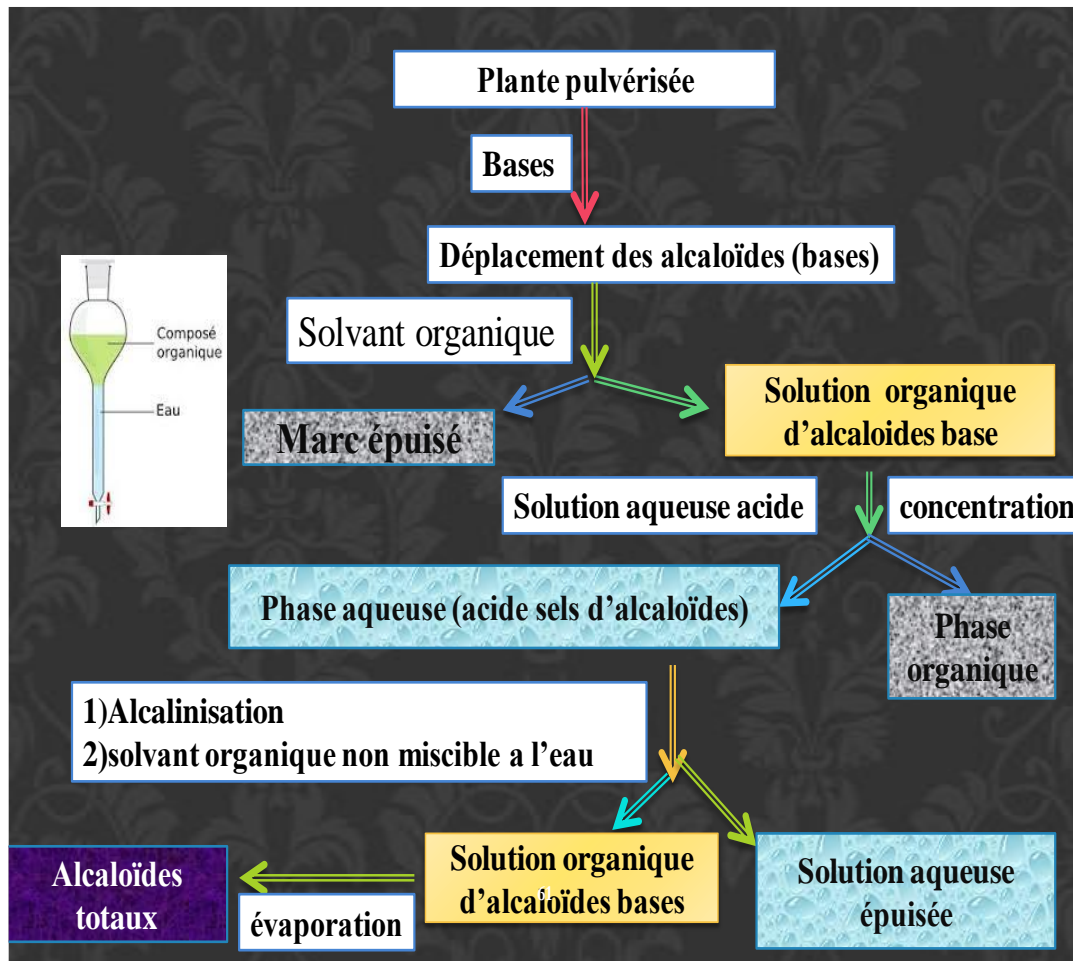
La solubilité des alcaloïdes présente la particularité de varier radicalement en fonction du pH :

	solvants organiques peu polaires (benzène, éther, dichlorométhane)	solvants organiques polaires (alcools)	Eau
milieu basique (alc. BASES) OH^-	+++	+	---
milieu acide (alc. SELS) H^+	---	+/-	+++

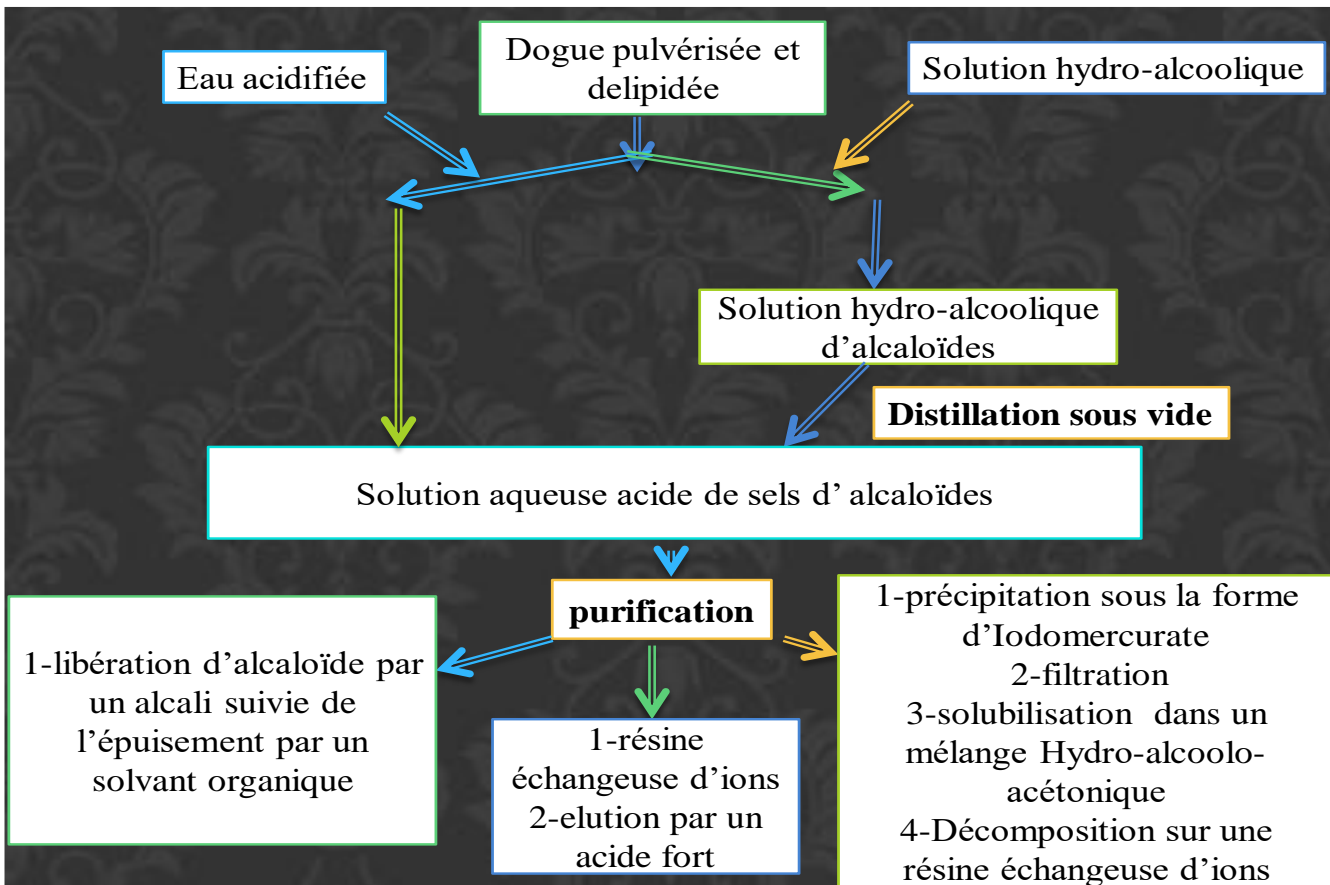
la solubilité des alcaloïdes dépend du pH



6-1-Extraction par un solvant en milieu alcalin :



6-2-extraction en milieu acide :



En résumé, l'extraction des alcaloïdes comporte les étapes suivantes :

- ✚ -Déplacement des alcaloïdes de la drogue à extraire par un agent alcalin fort (chaux / soude), suivie d'une extraction par un solvant non polaire (CH_2Cl_2 , ...).
- ✚ -Soit, déplacement des alcaloïdes de la drogue à extraire par un agent acide (HCl , H_2SO_4 , ...), suivie d'une extraction par un solvant polaire (méthanol, eau).

7-Characterisation et dosages :

7-1-Characterisation:

- ❖ Point de fusion.
- ❖ Pouvoir rotatoire.
- ❖ Spectre U.V, I.R, de R.M.N ,de masse.
- ❖ réactions de précipitation. (voir en haut).
- ❖ réactions de coloration :

- Réaction de Van Urk (p-DiméthylAminoBenzaldehyde en solution sulfurique), alcaloïde à noyau indole de l'ergot de seigle → coloration bleu violacée.



- Réaction de Vitali-Morin (KOH alcoolique 3 %, acide nitrique fumant), les esters de l'acide tropique → coloration bleu violet.



Réaction de Vitali-Morin

- Réactif sulfomolybdique de Froehde ; morphine ; ⇒ coloration **violette**
⇒ ~~bleue~~ ⇒ ~~verte~~ ⇒ se stabilise au **rose**
- HNO₃ concentré ; brucine ⇒ coloration rouge / colchicine ⇒ coloration violette.
- **Réaction au FeCl₃ en milieu chlorhydrique :** (tropolone) ou **perchlorique** (*Rauwolfia*).

❖ Réactions de fluorescence :

Fluorescence de la quinine et de la quinidine: en solution acide oxygénée (H₂SO₄, HNO₃) ont une fluorescence **bleu intense** en UV (365 nm) qui disparaît par addition d'HCl.



❖ **Caractérisation par chromatographie :**

- C. C.M : révélations par réactifs de Dragendorff, iodoplatinate de K.
- H.P.L.C.
- CPG : nicotine,spartéine.

7-2-Dosages des alcaloïdes :

L'évaluation de la teneur des alcaloïdes dans un végétal comporte le dosage :

- ⇒ des alcaloïdes totaux
- ⇒ d'un alcaloïde particulier

➤ **dosages des alcaloïdes totaux :**

-Méthodes gravimétriques ou pondérales —————> pesée du résidu après extraction : -Caféine dans les noix de Kola, les feuilles de thé.

-Colchicine dans les graines du colchique.

-Méthodes volumétriques :

- Acidimétrie directe,
- Acidimétrie en retour : alcaloïdes totaux des solanacées.
- Acidimétrie en milieu non aqueux : on opère en solution dans l'acide acétique anhydre et on titre par l'acide perchlorique en milieu acétique.

-Méthodes colorimétriques : Alcaloïdes de l'ergot de seigle.

➤ **Dosage d'un groupe d' alcaloïdes ou d'alcaloïde purifié:**

- Spectrophotométrie.
- Colorimétrie.
- Fluorimétrie.
- Densitométrie.
- HPLC
- CPG

8-Activités pharmacologiques et emplois :

*substances actives physiologiquement, actions très variables et toxiques à faible doses.

* **SNC** :- Dépresseurs (morphine . scopolamine)

- Stimulants (caféine ..) .

- *SNA :** - Sympathomimétique : (éphédrine .)
- Sympatholytique : (ergotamine – yohimbine)
 - Parasympatholytique :(atropine . hyoscyamine).
 - Parasympathomimétique :(pilocarpine . éserine ..)
 - Anticholinergiques : (atropine, hyoscyamine, scopolamine),
 - Ganglioplégiques : (spartéine, nicotine).

*** Action antipaludique:** (quinine).

***Action antitumorale :** (Vinblastine,Vincristine)

*** Action sur les muscles :** propriétés curarisantes.

Ces différentes activités (et d'autres) conduisent à une utilisation importante des drogues à alcaloïdes :

-Préparations galéniques : (belladone, stramoine, jusquiame noire),

-Matières premières pour l'extraction industrielle des alcaloïdes qu'elles renferment : morphine de la paille de pavot ou de l'opium, scopolamine des *Duboisia*, ajmalicine des racines de *Catharanthus*, vincamine de la feuille de pervenche, quinine des écorces de quinquina.

-Hémi-synthèse : codéine à partir de la morphine, la quinine est convertible en quinidine. la serpentine en ajmalicine,La tabersonine en vincamine.

-Synthèse partielle ou totale des molécules analogues : dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Exemples de médicaments à base d'alcaloïdes

Médicament	Forme	Dosage	Indications
Morphine chlorhydrate	Solution injectable	1%	Analgésique
Sulfata de morphine	Solution injectable	1 mg/ml 50 mg/ml	Analgésique
Dihydroergotamine	Comprimés Solution buvable Solution injectable	3 mg 2 mg/ml 1 mg/ml	Antimigraineux Trt d' hypotension
Atropine	Solution injectable Collyre	0.25 mg/ml 0.3%, 0.5%, 1%	anticholinergique Trt d'inflammation uvéale
Scopolamine bromhydrate	Solution injectable	0.5 mg/2ml	Antispasmodique Trt des râles agoniques
Effergal codéine	Comprimés effervescents		antalgique

Codéine (néocodeon)	Sirop pour adulte		Toux
Vecuronium bromure (Norcuron)	Poudre pour solution injectable	4mg/ml 10mg/ml	Adjuvant de l'anesthésie générale
Colchicine	Comprimés	1mg	Antigoutteux
Papavérine (acticarbine)	Comprimés pelliculés		Antispasmodique
Pseudoéphédrine (Dolirhume)	Comprimés	Pseudoéphédrine (30mg)-paracétamol (500mg)	Trt sensation de nez bouché, fièvre et maux de tête liés au rhume. (décongestionnant nasal)
Méthyl ergométrine (methergin)	Comprimés pelliculés Solution buvable Solution injectable	0.125mg 0.25mg/ml 0.2mg/ml	Ocytotique antihémorragique

9-Toxicité :

Espèce	Famille	Partie toxique	Dose toxique	Alcaloïde majoritaire	Dose létale	Symptômes
Belladone <i>Atropa belladonna</i>	Solanaceae	Toute la plante	2-3 baies/enfant 10-15 baies/adulte	Atropine	10 mg d'atropine >4 mg de scopolamine Chez l'enfant 0.1 mg/Kg	Tachycardie, erythème facial, sécheresse de la bouche, confusion, délire et hallucination, mydriase
Stramoine <i>Datura stramonium</i>	Solanaceae	Toute la plante	1 à 6 fleurs	Atropine		I dem

Colchique <i>Colchicum autumnale</i>	Liliaceae	Toute la plante	5 mg de colchicine chez adulte	Colchicine	5 gr de graines/adulte 1.5 gr de graines/enfant	Irritation digestive, Diarrhée
Grande ciguë <i>Conium maculatum</i>	Apiaceae	Fruit (2% d'Ades) Feuilles et fleurs: empoisonnement rare.		Coniciine	6 gr feuilles fraîches	vertiges, migraine violente douleurs cardiaques faiblesse des jambes, Mydriase, perte de la sensibilité et, parfois, de la vue Convulsions.
Aconit napoléon <i>Aconitum napellus</i>	Ranunculaceae	Racine tubérisée	2 à 4 gr de racine/adulte 0.05mg d'aconitine	Aconitine	0.25 mg/adulte	Fourmillement, dépression cardiaque, arythmie, mydriase