

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Badji Mokhtar – Annaba,
Faculté de médecine, Département de pharmacie, Laboratoire de
Pharmacognosie

ALCALOÏDES INDOLO-MONOTERPÉNIQUES

Pr. Derradji L.

PLAN

I. Généralités

1. Définition
2. État naturel et réparation
3. Structure chimique et classification
4. Biogenèse
5. Propriétés physico chimiques
6. Extraction, caractérisation et dosage
7. Propriétés pharmacologiques
8. Emplois

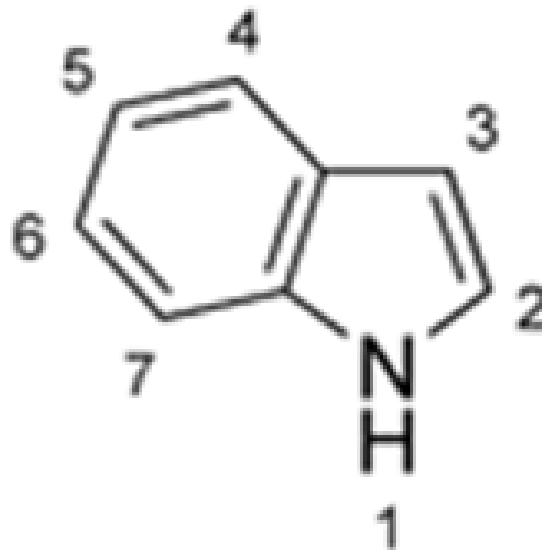
II. Principales drogues à alcaloïdes indolo-monoterpéniques

1. Sarpagandha de l'Inde
2. Pervenche de Madagascar
3. Yohimbe

I. Généralités

1. Définition

- ▣ Les alcaloïdes indolo-monoterpéniques sont des dérivés du noyau indole.
- ▣ Ce sont des composés polycycliques, issus de la tryptamine et d'une unité monoterpénique



Noyau indole

2. État naturel et répartition

■ La distribution de ce très vaste groupe d'alcaloïdes est pratiquement limitée à trois familles:

Loganiaceae



Strychnos

Gelsemium

Rubiaceae



Pausinystalia

Cephaelis

Apocynaceae



Catharanthus

Vinca

Alstonia

Rauwolfia

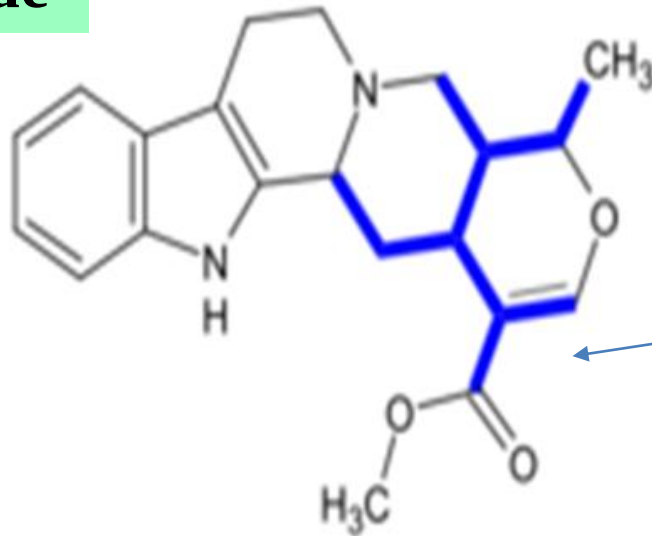
Hunteria

3. Structure chimique et classification

■ Structuralement, Les alcaloïdes indolomonoterpeniques sont composées de deux parties distinctes:

- Une partie **indolique** ou **dihydroindolique**
- Une partie **monoterpénique**

Partie indolique



Partie
monoterpénique

Ajmalicine

3. Structure chimique et classification

La classification selon le nombre d'atomes de carbone dans le fragment monoterpénique:

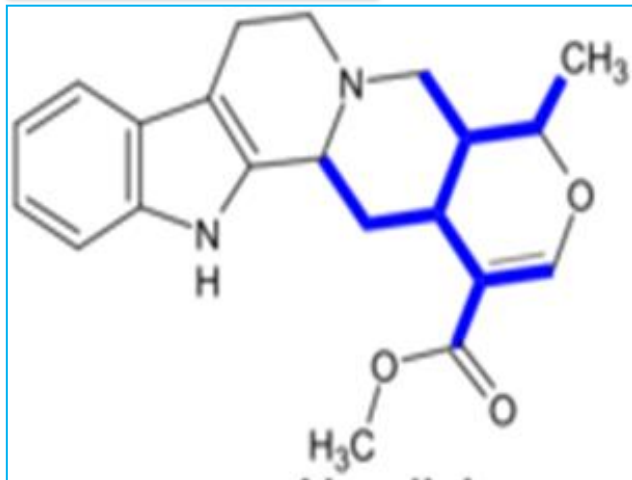
Type	C ₉	C ₁₀
Corynanthe	▶ Ajmaline ■ Aquamycine ■ Strychnine ■ Brucine	▶ Ajmalicine ■ Yohimbine ■ Réserpine ■ Sarpagine ■ Mitragnine
Iboga	▶ Ibogaïne ■ Ibogamine	▶ Voacangine ■ Catharanthine
Aspidosperma	▶ Eburnamine	▶ Tabersonine ■ Vindoline, ■ Vincamine

3. Structure chimique et classification

Classification selon les réarrangements du fragment monoterpénique:

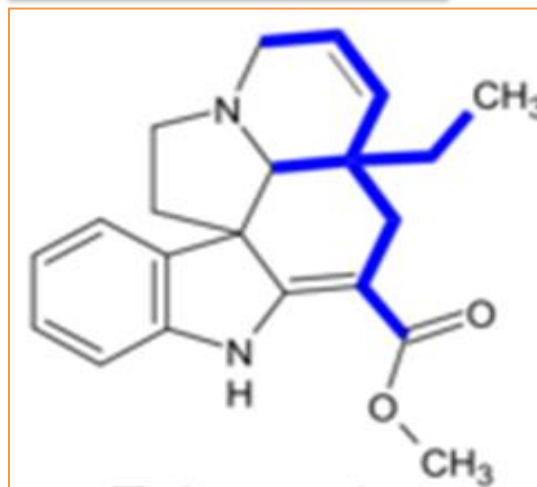
Alcaloïdes de type I

Corynanthe



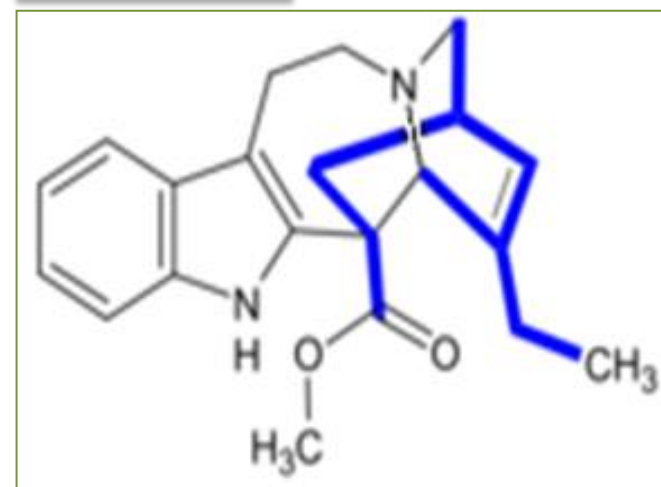
Alcaloïdes de type II

Aspidosperma



Alcaloïdes de type III

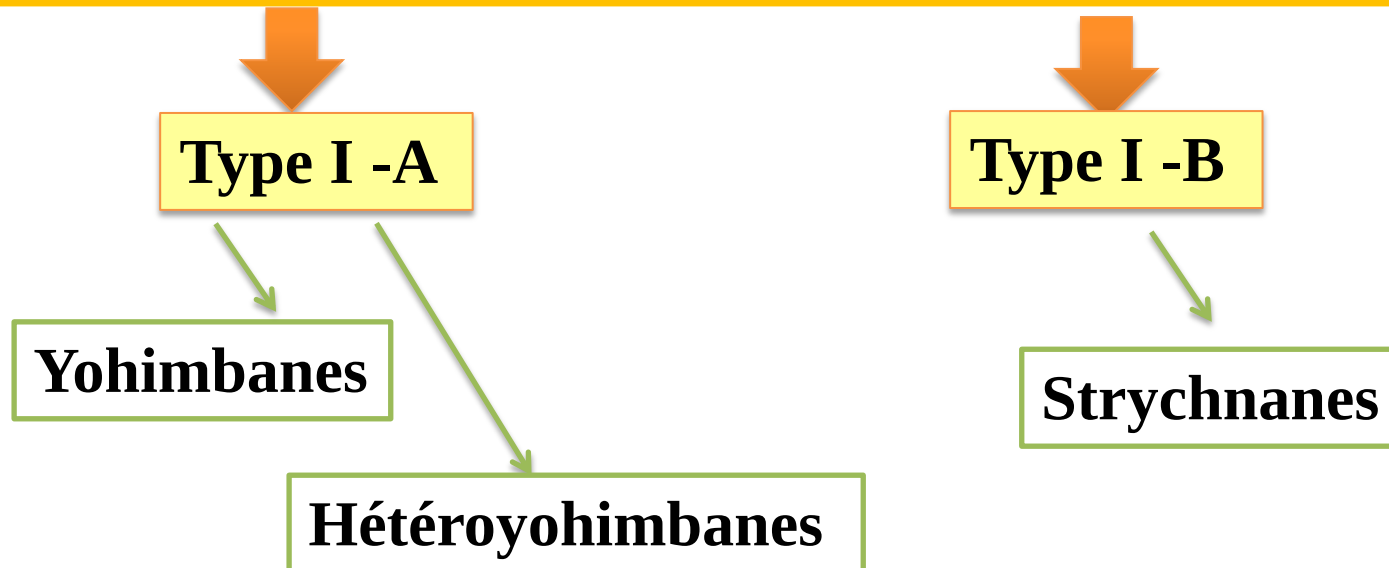
Iboga



3. Structure chimique et classification

3.1. Alcaloïdes de type I

L'unité monoterpénique reste intacte (n'est pas réarrangée).
On distingue deux groupes



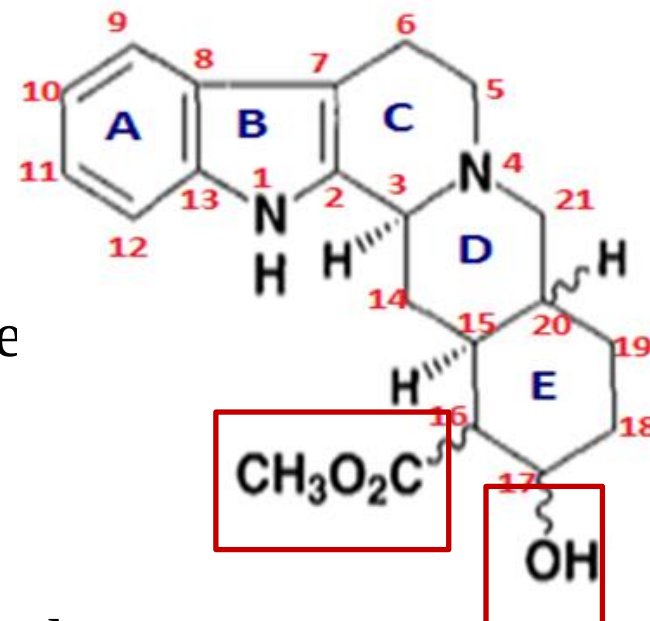
3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

Composés pentacycliques A, B, C, D, E.

- **Les cycles A, B:** constituent le noyau indole
- **Les cycles A, B, C** constituent le noyau tetrahydrocarboline (amine aromatique tricyclique), un groupement carboxyméthoxyl en C16, un hydroxyle en C17



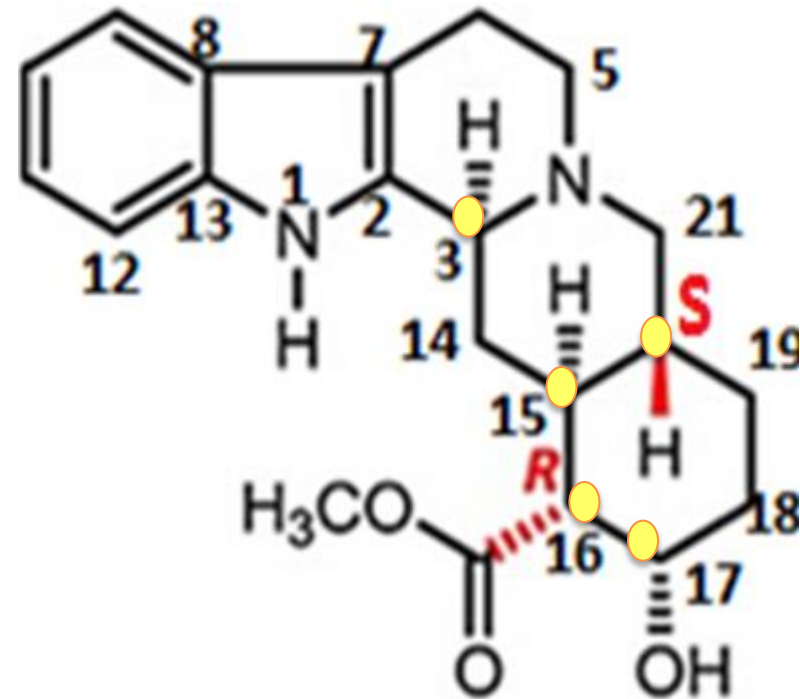
3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

❑ Yohimbine et ses isomères:

La yohimbine a cinq centres asymétriques, (C3R, C15R, C16 R, C17R, C20 S); donc cette molécule présente plusieurs isomères.

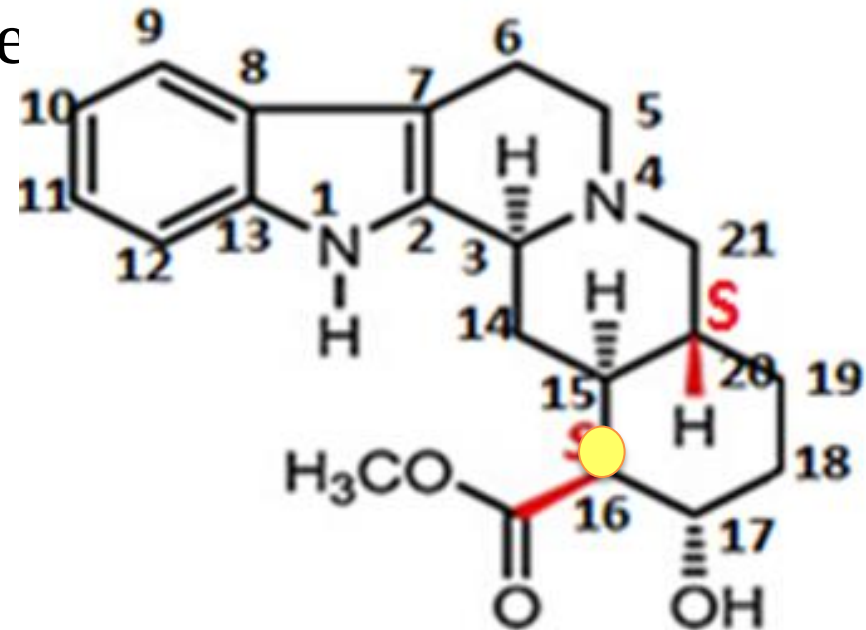


3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

❑ **Corynanthine**: épimère en C₁₆
(elle est différente de yohimbine
par la configuration d'un seul
carbone asymétrique)



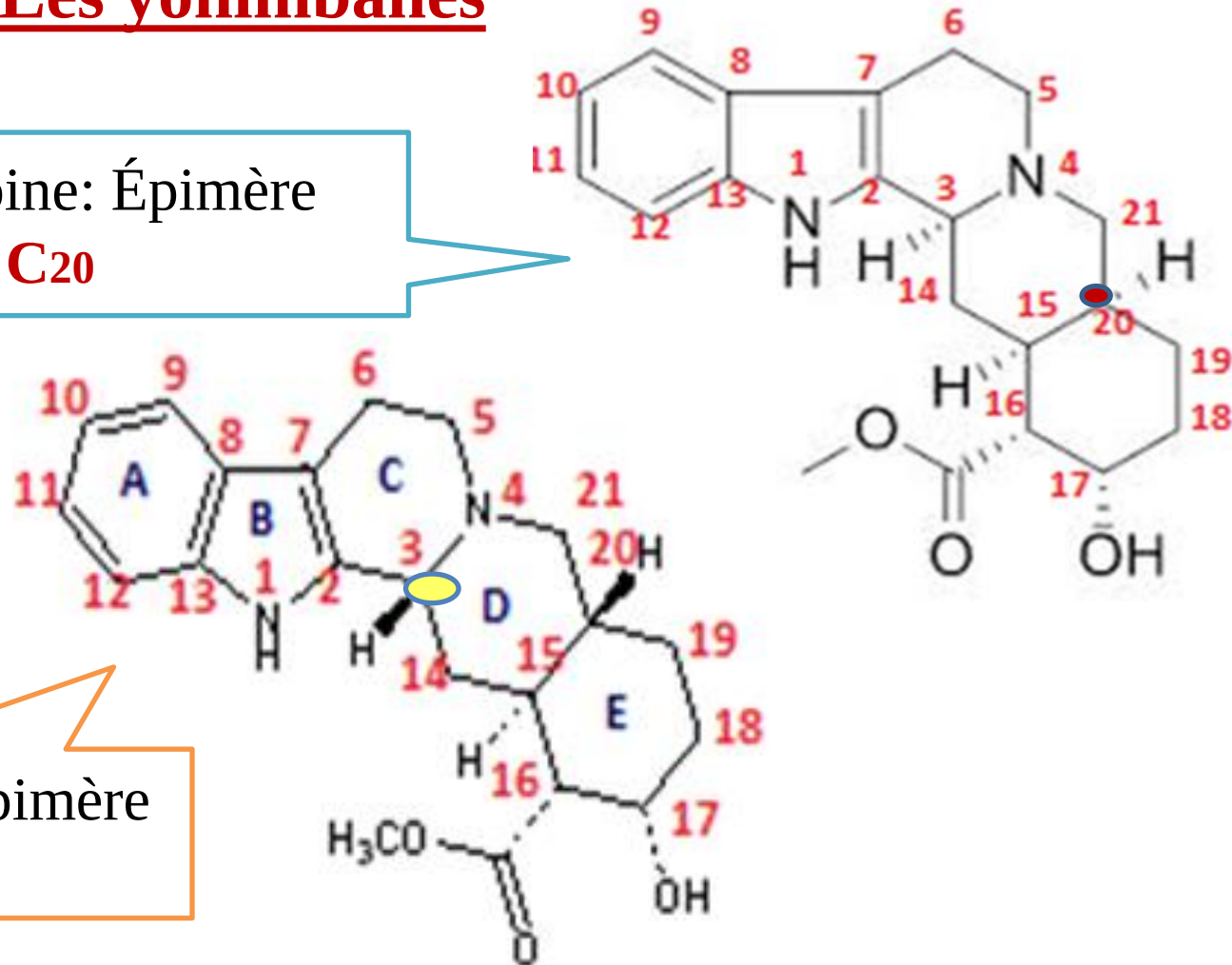
3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

Alloyohimbine: Épimère
en **C20**

Pseudoyohimbine: Épimère
en **C3**



3. Structure chimique et classification

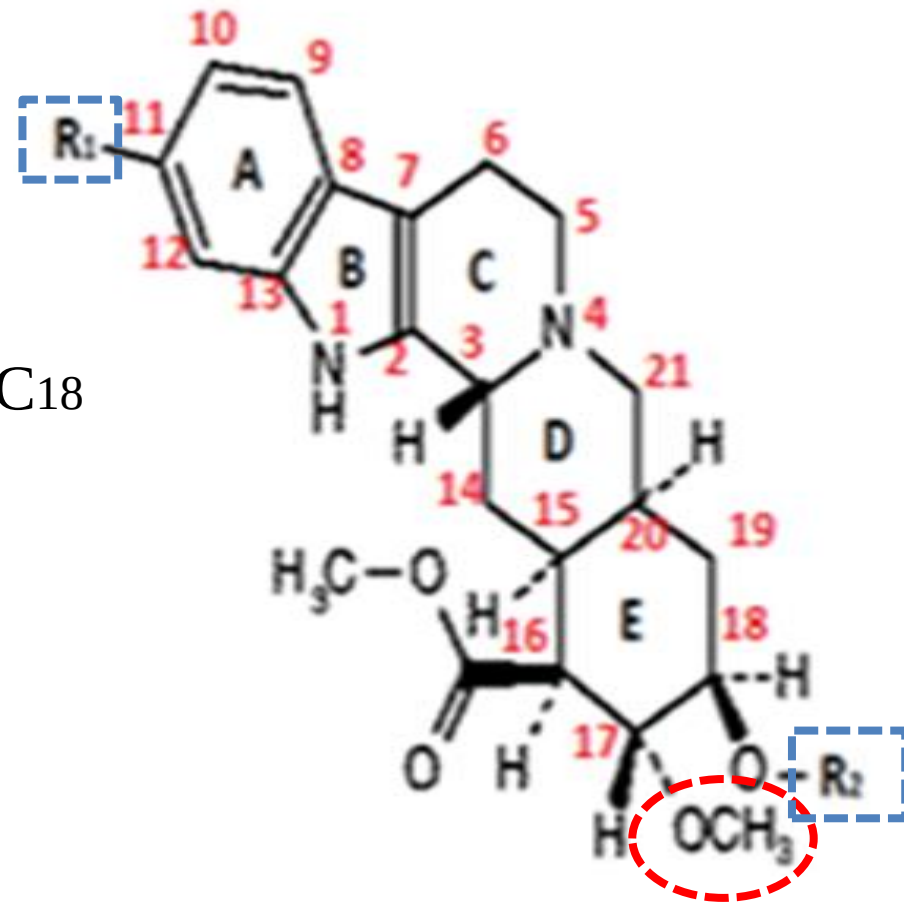
3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

❑ Réserpine et dérivés

- L'hydroxyle en C17 est méthoxylé
- Selon les substituants en C11 et en C18

On distingue plusieurs alcaloïdes de ce groupe:



3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les yohimbanes

❑ Réserpine et dérivés

Alcaloïdes	Substitutions	Carbones
Réserpine	Méthoxyl	C11
	Ester de l'acide triméthoxybenzoïque	C18
Réscinnamine	Méthoxyl	C11
	Ester de l'acide triméthoxycinnamique	C18
Deserpine	Absence	C11
	Ester de l'acide triméthoxybenzoïque	C18

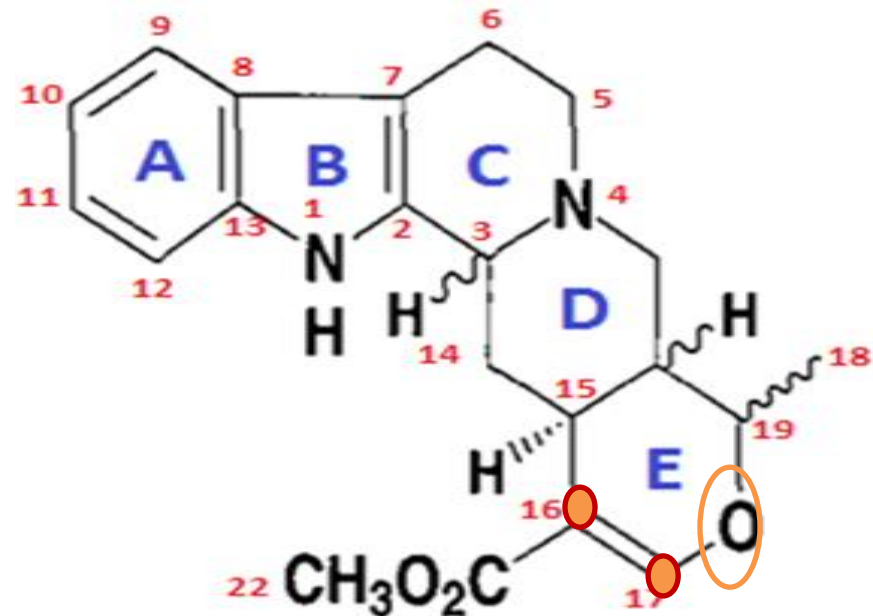
3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les hétéroyohimbanes

Les hétéroyohimbanes sont des composés pentacycliques comme les yohimbanes. Ils présentent:

- Une fonction éther dans le cycle E.
- Une double liaison en C₁₆-C₁₇
- Absence de l'hydroxyle en C₁₇



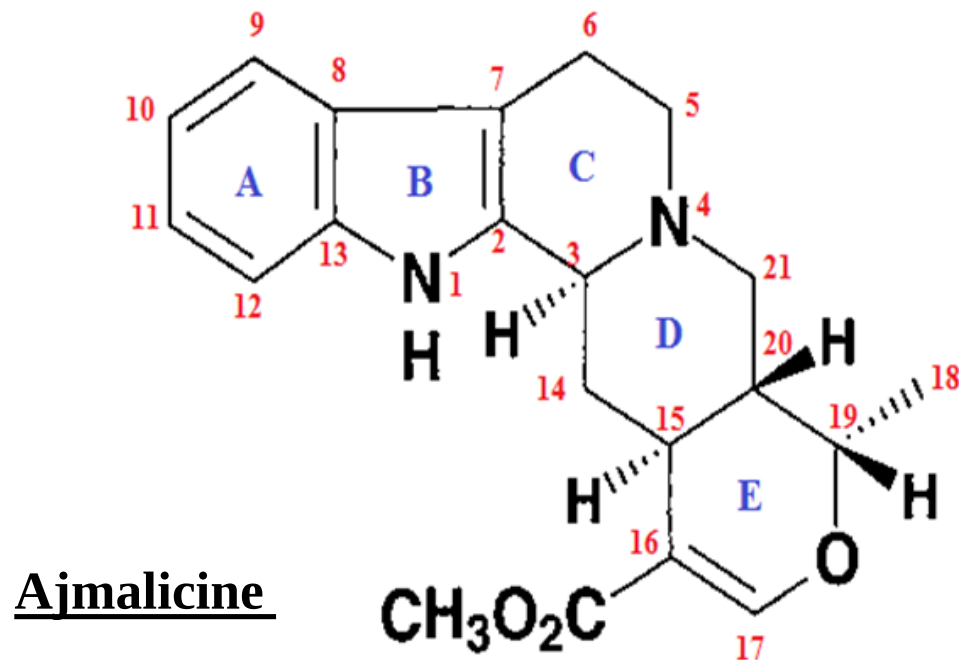
3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-A : Les hétéroyohimbanes

□ Ajmalicine (raubasinne)

- Elle présente les configurations suivantes: $3\alpha\text{H}$, $19\beta\text{H}$, $20\beta\text{H}$



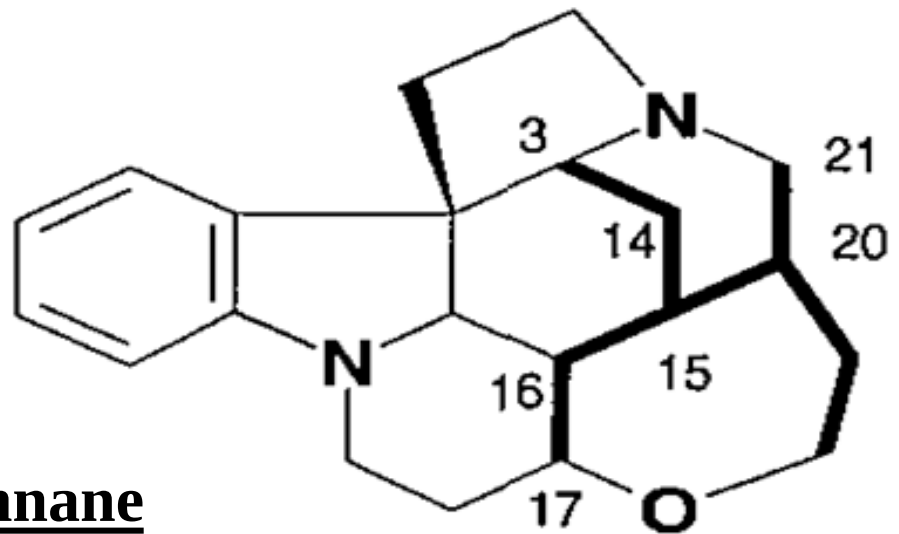


3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-B : Strychnanes

- L'unité monoterpénique reste **intacte**,
 - La liaison C2-C3 est rompue
 - Elle est remplacée par deux nouvelles liaisons:
C2-C16 et C3-C7 (strychnanes);



Strychnane

3. Structure chimique et classification

3.1. Les Alcaloïdes de type I

Type I-B : Strychnanes

□ Dérivés de strychnanes

▪ Strychnine:

Elle possède cinq groupements fonctionnels:

Un noyau aromatique

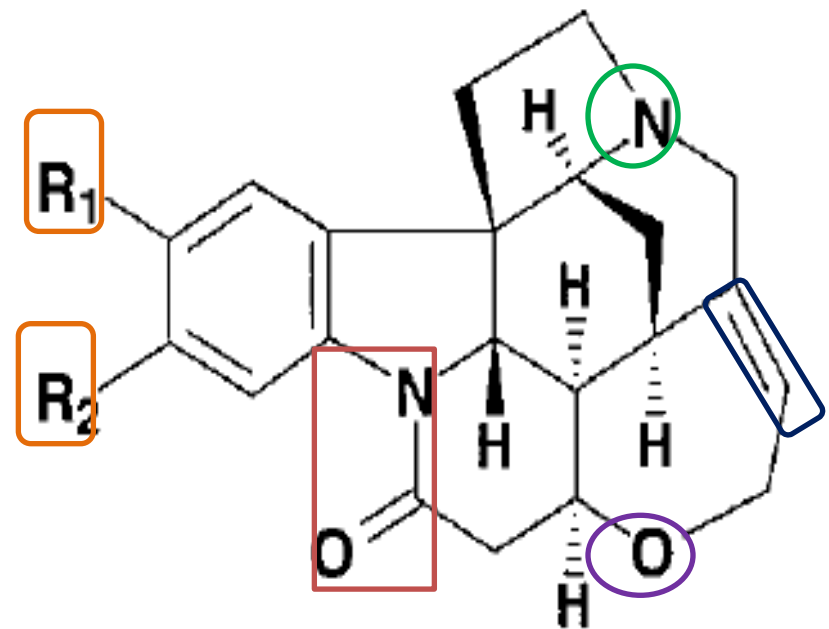
Une liaison amide

Une amine tertiaire

Une fonction éther cyclique

Une double liaison

(Groupement alcène)



$R_1 = R_2 = H$: *strychnine*

$R_1 = R_2 = OCH_3$: *brucine*

3. Structure chimique et classification

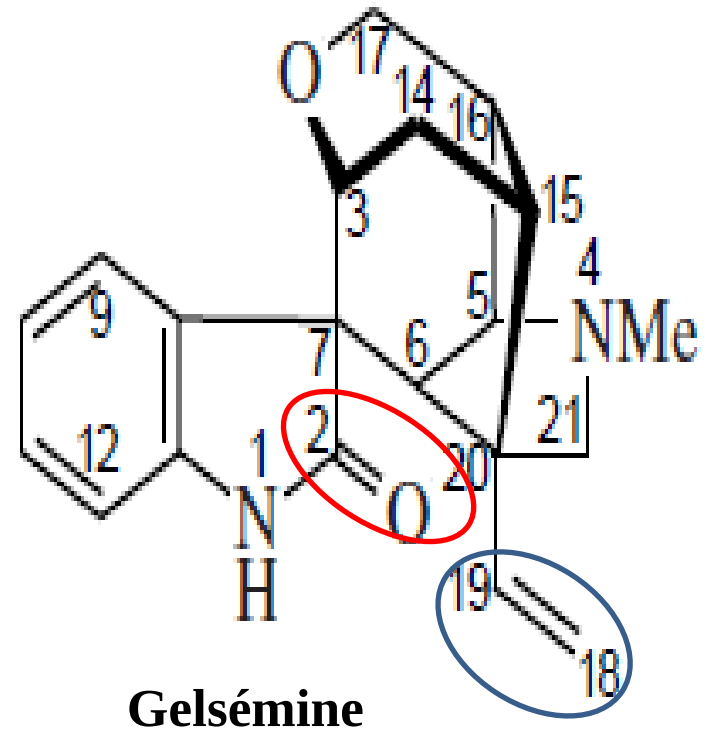
3.2. Alcaloïdes de type I

Type I-B : Strychnanes

□ Dérivés de strychnanes

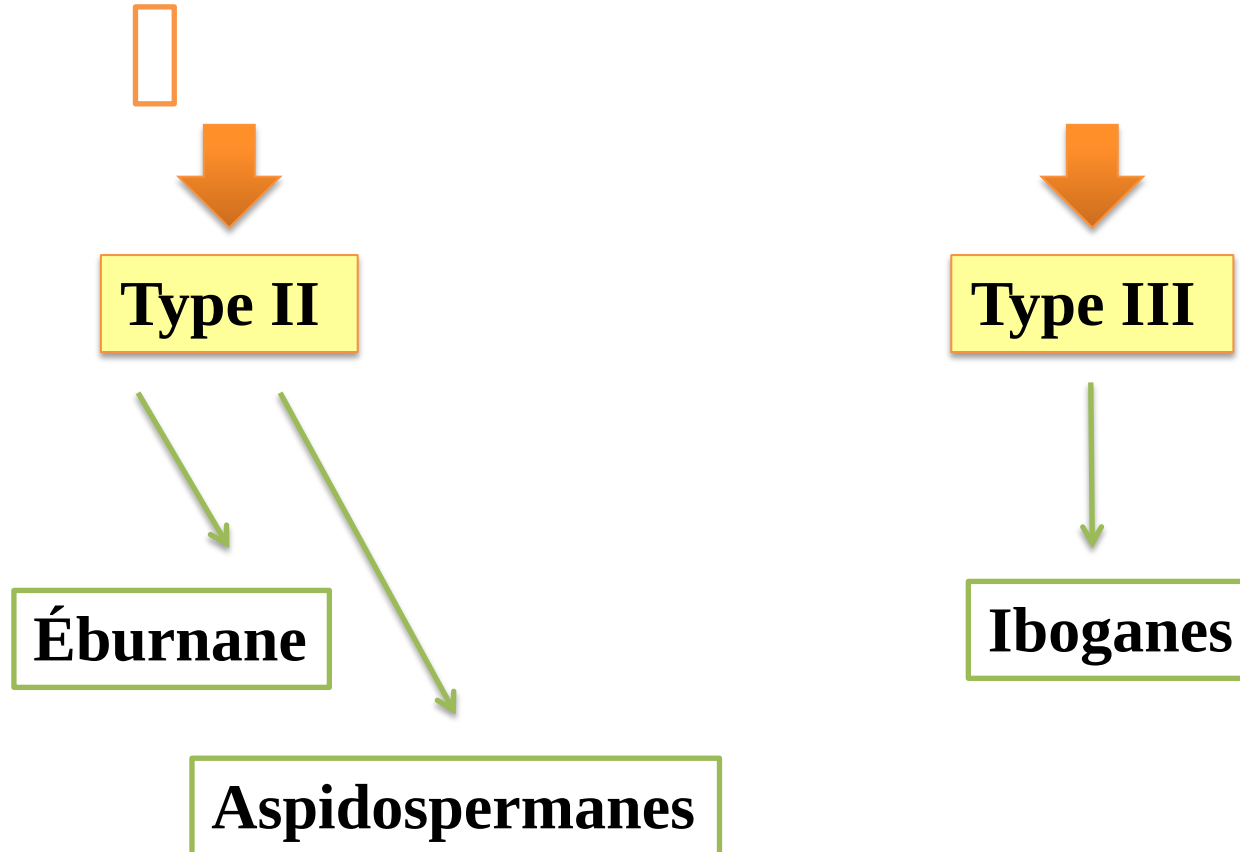
■ Gelsémine :

- La Gelsémine est une oxindole qui possède:
 - les mêmes 05 groupements fonctionnels de la strychnine
- Elle se diffère de ce dernier par:
 - La conformation tridimensionnelle
 - La double liaison qui n'est pas incluse dans l'éther cyclique



3. Structure chimique et classification

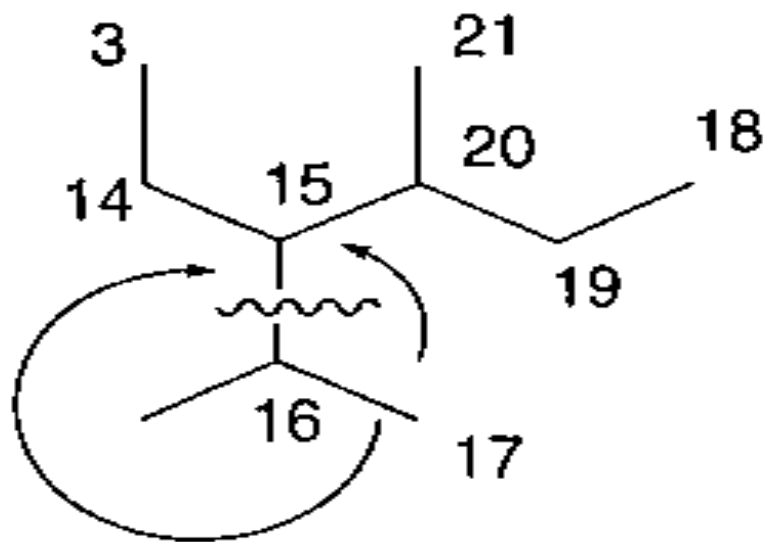
3.2. Alcaloïdes de type II et type III



3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

- L'unité monoterpénique est **réarrangée**.
- La liaison C15-C16 de l'unité monoterpénique ainsi que la liaison la liaison C2-C3 sont **rampues**.

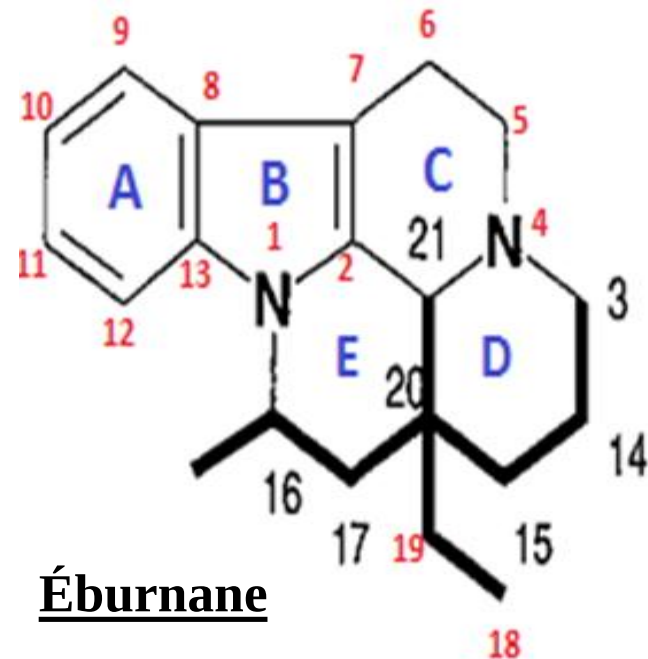


3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

□ Éburnanes (type II)

Pentacyclique, avec un noyau tétrahydrocarboline: A, B, C.
et 2 cycles D, E en position Cis



3. Structure chimique et classification

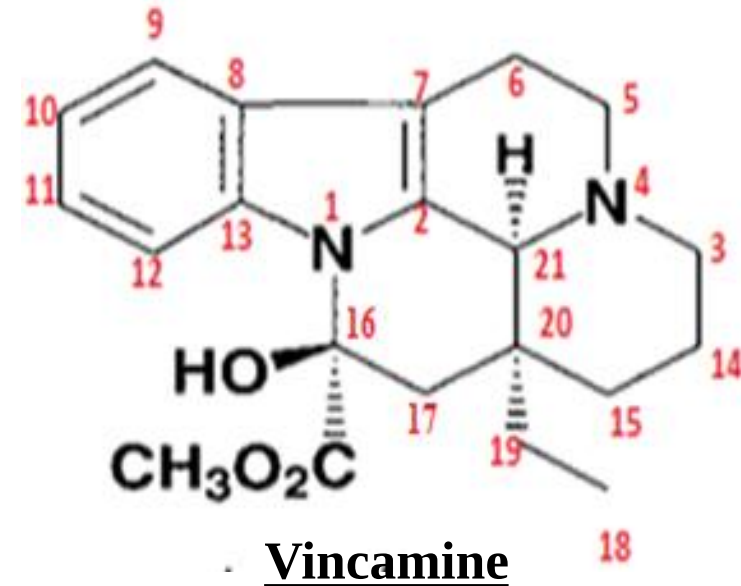
3.2. Alcaloïdes de type II et type III

□ Dérivés d'éburnane

■ Vincamine:

-Substitution en C16:

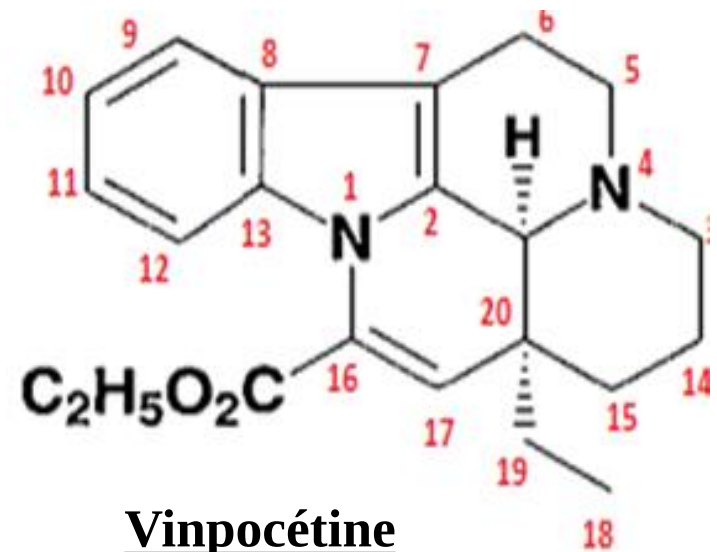
- Groupement OH.
- Groupement carboxyméthoxyl.



■ Vinpocétine:

-Substitution en C16:

- Groupement ester d'éthyl.



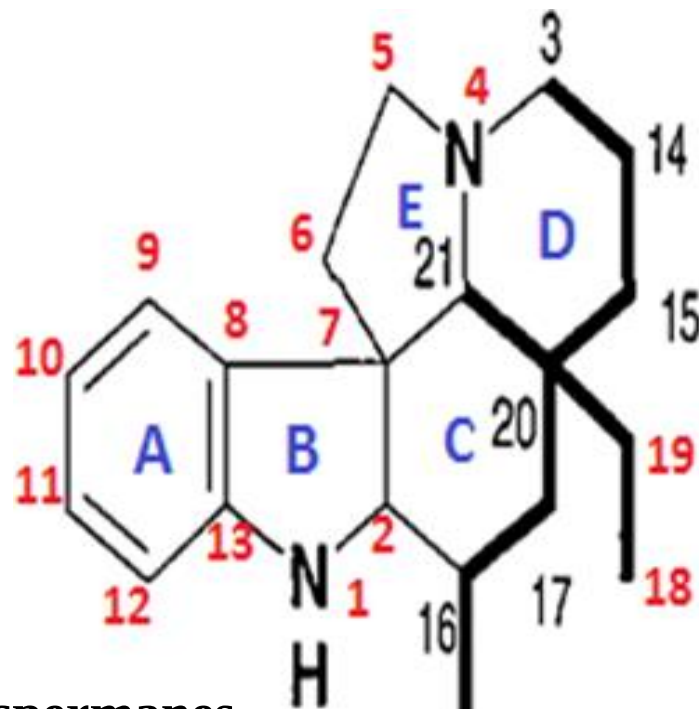
3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

□ **Aspidospermanes (type II)**

C'est une structure pentacyclique, le cycles A, B est un noyau dihydroindole

- Un groupement Méthyl en C16
- Un groupement éthyl en C20



Aspidospermanes

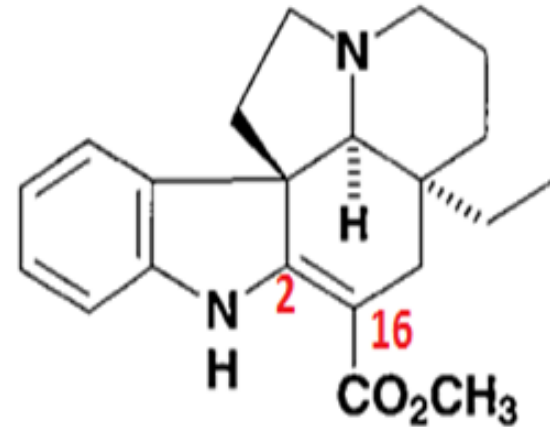
3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

□ Dérivés d'aspidospermanes

■ Vincadifformine:

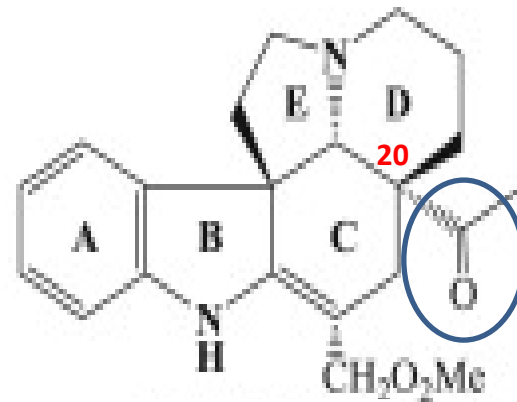
- Double liaison en C2-C16
- Groupement carboxyméthoxyl en C16



Vincadifformine

■ Minovincine:

- Groupement acétyl en C20



Minovincine

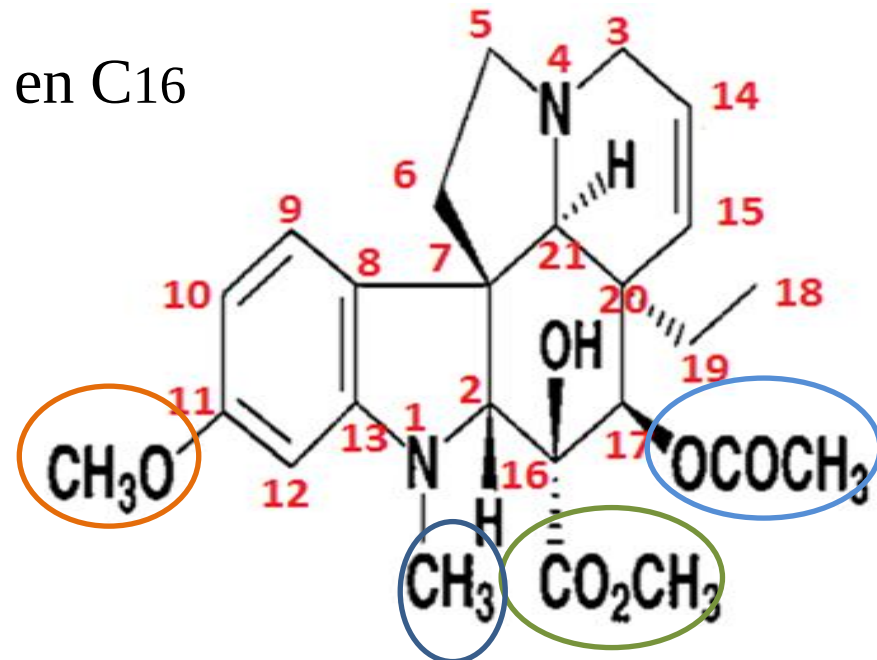
3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

□ Dérivés d'aspidospermanes

■ Vindoline:

- Un méthyl sur l'azote, un méthoxyl en C11
- Une double liaison en C14-C15
- Un groupement carboxyméthoxyl en C16
- Un Groupement Acétyl en C17



Vindoline

3. Structure chimique et classification

3.2. Alcaloïdes de type II et type III

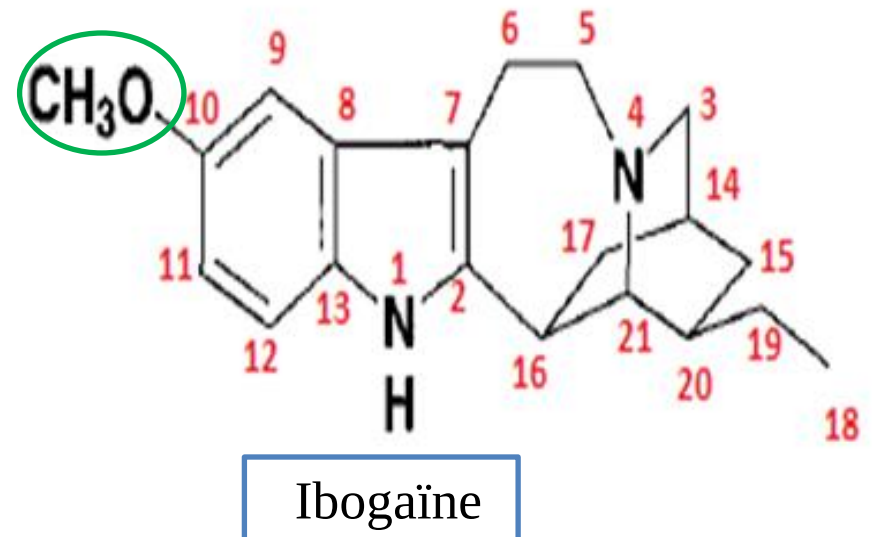
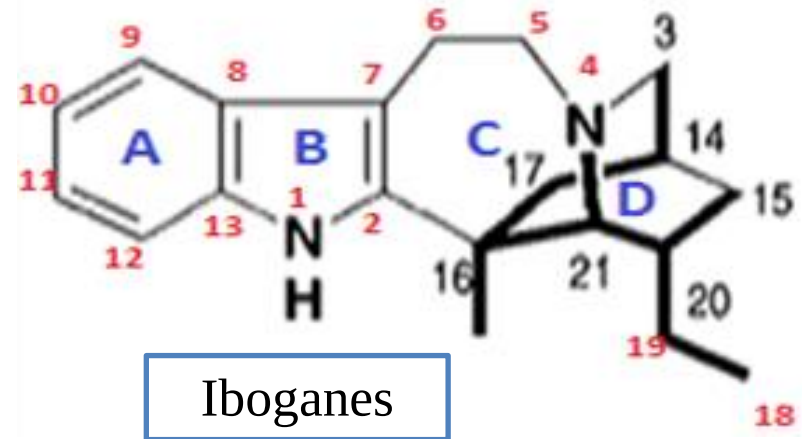
□ Iboganes (Type III)

Tétracyclique, comportant un noyau indolique

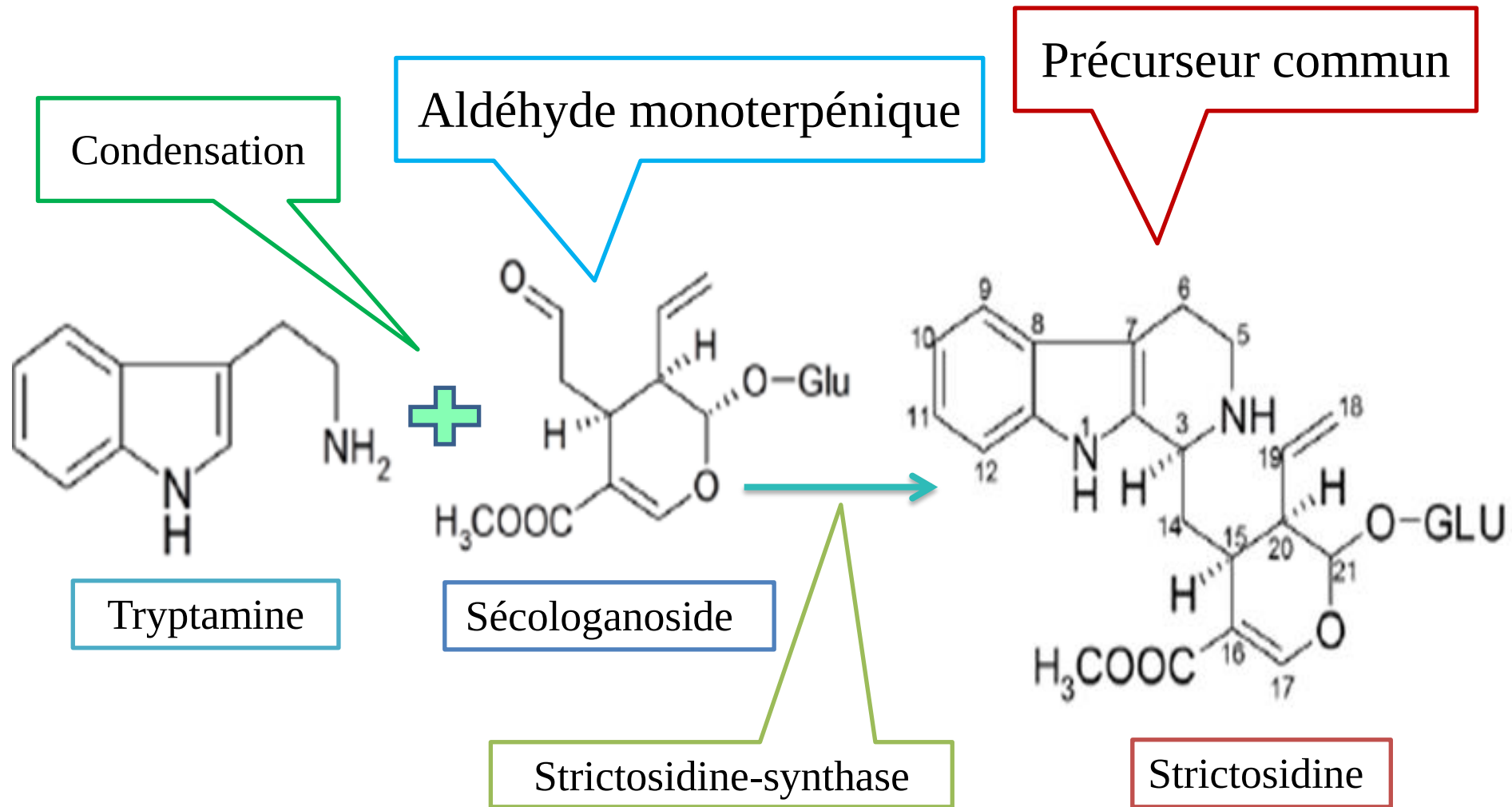
Exemple:

■ Ibogaïne (vincamine)

- C'est un ibogane substitué en C₁₀ par un méthoxyl.

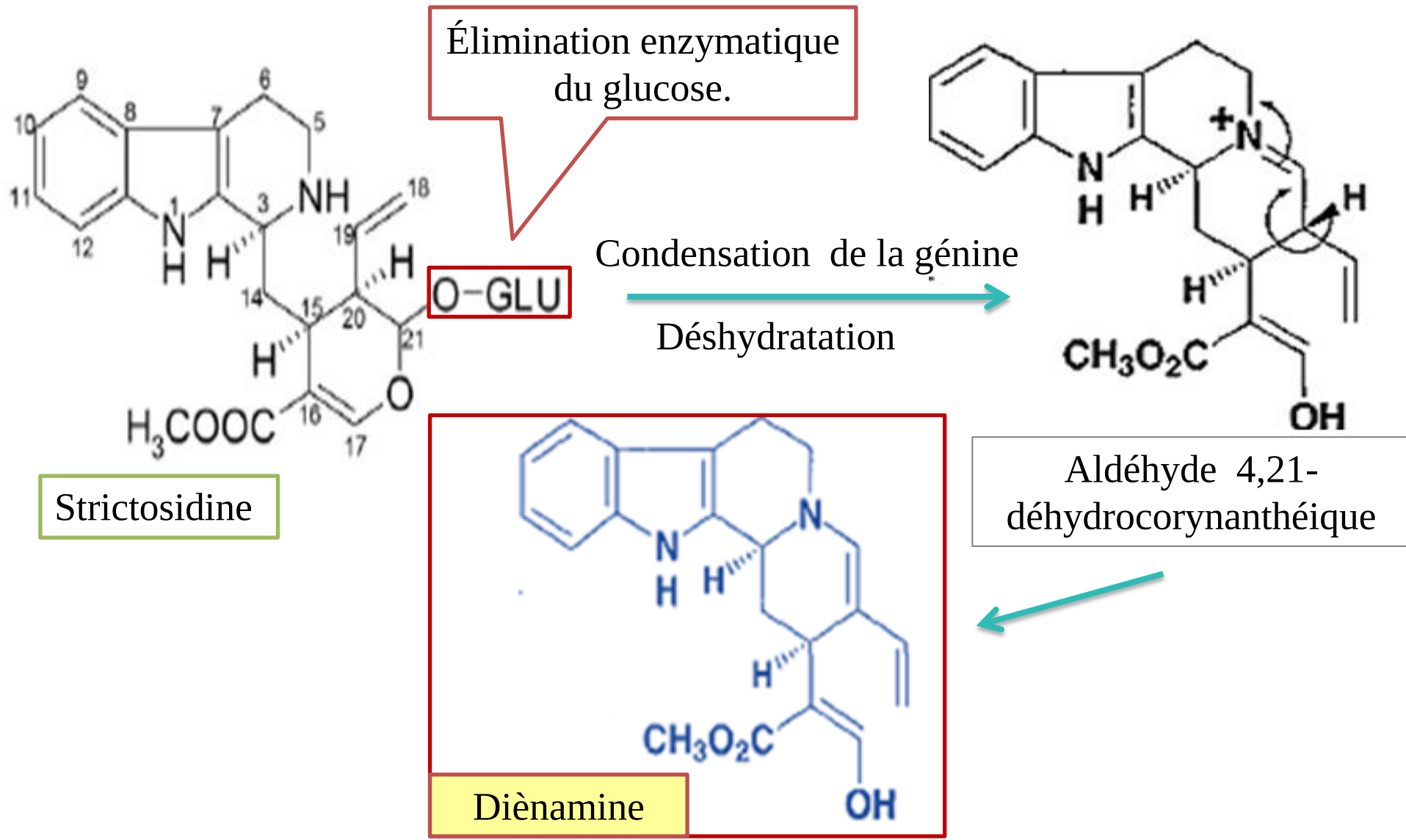


4. Biogénèse



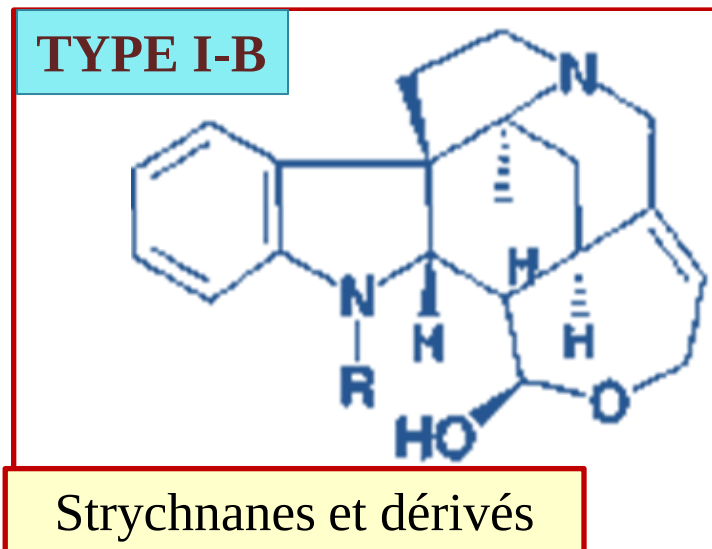
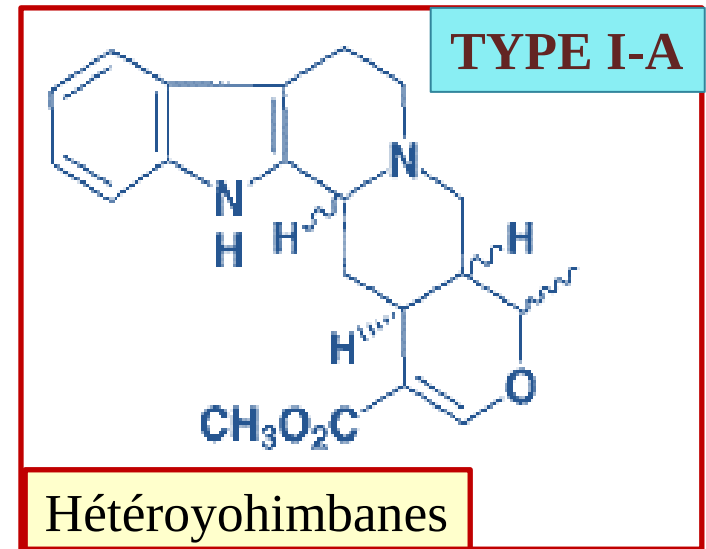
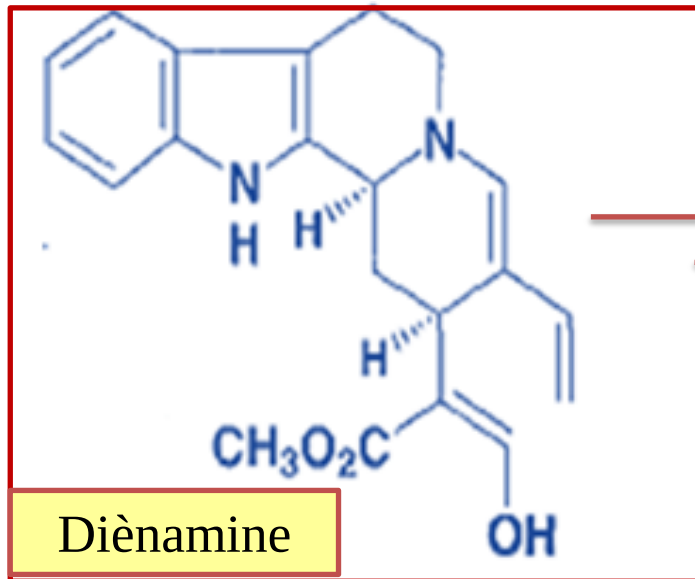
4. Biogénèse

4.1. Biosynthèse des alcaloïdes de type I

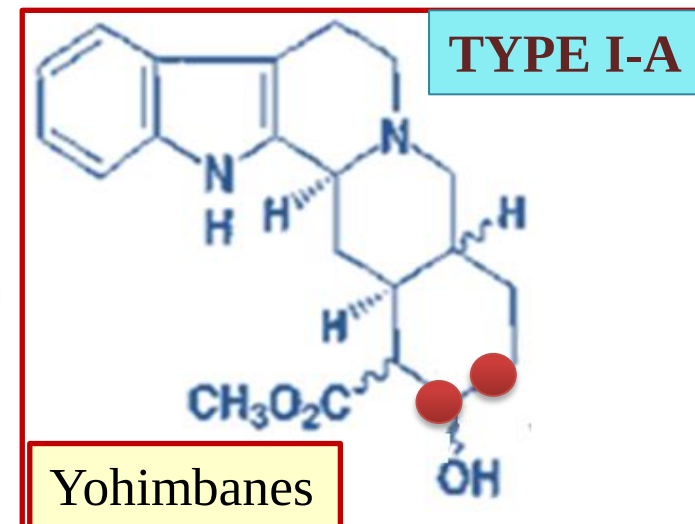


4. Biogénèse

4.1. Biosynthèse des alcaloïdes de type I

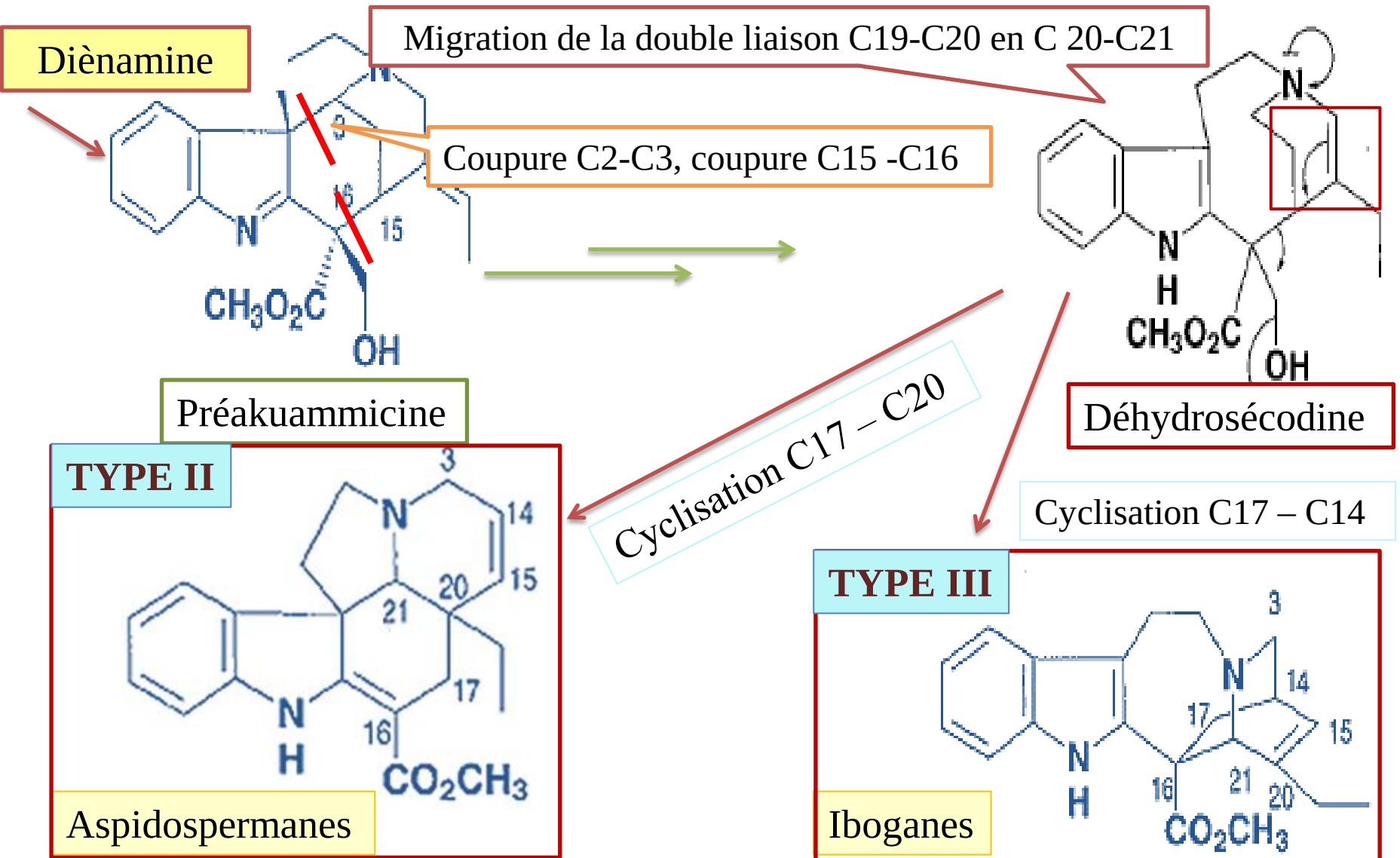


Cyclisation C17-C18



4. Biogénèse

4.2. Biosynthèse des alcaloïdes de type II et type III



5. Propriétés physico-chimiques

- **Résérpine et rescinnamine**: bases très faibles, extractibles en milieu acide par le chloroforme.
- **Ajmalicine et ajmaline**: bases faibles, extractibles en milieu neutre par le chloroforme .
- **Serpentine**: base très forte qui reste soluble dans l'eau en milieu alcalin, très difficile à extraire.

6. Extraction, caractérisation, dosage

6.1. Extraction

Il est possible d'effectuer l'extraction à partir de différents solvants,

ex : le méthanol, le chloroforme, le dichlorométhane.

L'extraction à l'aide Soxhlet est également admise

6. Extraction, caractérisation, dosage

6.1. Caractérisation

❑ Réactions colorimétriques et de fluorescence:

- **Alcaloïdes totaux**

Coloration violette avec le PDMAB sulfurique.

- **Ajmaline et substances voisines**

Coloration rouge instantanée par HNO_3

- **Résérpine**

Fluorescence jaune verdâtre en lumière UV sous l'influence de l'acide acétique et de l'eau oxygénée.

❑ CCM / Révélation par lumière UV:

- **Résérpine** => Fluorescence jaune vert
- **Serpentine** => Bleu-violet intens
- **Ajmaline** => Bleue

6. Extraction, caractérisation, dosage

6.3. Dosage

- ❑ Détermination de la teneur en eau et en cendres.
- ❑ Dosage des alcaloïdes totaux : par une méthode gravimétrique
- ❑ Dosage spécifique des alcaloïdes par spectrophotométrie.
- ❑ HPLC

7. Propriétés pharmacologiques

❑ **Vinblastine et vincristine**

Activité antidiabétique, antimicrobienne, anthelminthique, anti-ulcéreuse

❑ **Réserpine, rescinnamine, déserpine**

Antihypertenseur , neuroleptique sédatif

❑ **Ajmalicine et yohimbine**

Sympatholytiques alpha bloquant, légèrement anxiolytique

❑ **Vincamine**

Vasodilatateur périphérique.

❑ **Ibogaine**

Hypertenseur à faible dose et hypotenseur à forte dose

❑ **Yohimbine**

La yohimbine à dose faible est un hypertenseur et, à des doses plus fortes, un hypotenseur, augmentation du tonus des muscles lisses.

7. Emplois

❑ Anti-hypertenseur

Résérpine (TENSIONORME®)

❑ Anticancéreux

- Vinblastine (VELBE®)
- Vincristine (ONCOVIN®)
- Vindésine (ELDISINE®) (sulfate de, liste I)
- Vinorelbine (NAVELBINE®) (bitartrate de, liste I) IV et *per os*
- Vindesine (JAVLOR®)

❑ Anti-arythmiques

- Ajmaline (GILURYTMAL®)

II. Principales drogues à alcaloïdes indolo-monoterpéniques

1. Sarpagandha de l'Inde, *Rauvolfia serpentina* (L.) *Apocynaceae*

□ La plante

- Arbrisseau à grosse racine pivotante et à tiges grêles. Les feuilles, verticillées.
- Les racines tortueuses, ont une couleur jaunâtre.
- Les fleurs, petites, groupées en cymes. Le fruit est une drupe noire.



□ La drogue

Constituée par les racines



1. Sarpagandha de l'Inde, *Rauvolfia serpentina* (L.) *Apocynaceae*

❑ Composition chimique

❖ Alcaloïdes totaux

La racine renferme 0,5 à 2,5% des alcaloïdes:

❖ Groupe du yohimbane

Résérpine, rescinnamine, déséripidine, yohimbine, corynanthine et isomères.

❖ Groupe de l'hétéroyohimbane

Ajmalicine, ses dérivés méthoxylés et serpentine

1. Sarpagandha de l'Inde, *Rauvolfia serpentina* (L.) *Apocynaceae*

❑ Essais

❖ Essai botanique

Identification des caractères spécifiques:

- suber stratifié,
- amidon à hile étoilé,
- prismes d'oxalate de calcium.

❖ Essais physico-chimiques

- **Qualitatifs:** réactions colorées , CCM
- **Quantitatifs:** dosage des alcaloïdes totaux par une méthode gravimétrique

1. Sarpagandha de l'Inde, *Rauvolfia serpentina* (L.) *Apocynaceae*

□ Emplois

❖ En nature

- ✓ Anciennement utilisée contre les morsures de serpents, les piqûres d'insectes, comme fébrifuge, antidiarrhéique et contre les maladies mentales et l'épilepsie.

❖ Extraction

- ✓ **Résérpine**: anti-hypertenseur TENSIONORME®

Utilisée en association dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux et du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé.

- ✓ **Raubasine** + **almitrine** = DUXIL®

- ✓ **Raubasine** + **dihydroergocristine** = ISKEDYL®

2. Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don f. = *Vinca rosea* L. *Apocynaceae*.

□ La plante

- Les feuilles sont opposées.
- Les fleurs sont de couleur pourpres ou blanches.
- Les fruits sont deux follicules déhiscent.
- La racine est cylindrique, son écorce ocre à brun rougeâtre et le bois est jaune pâle



□ La drogue

La racine séchée et parties aériennes



2. Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don f. = *Vinca rosea* L. *Apocynaceae*.

❑ Composition chimique

La racine séchée de pervenche tropicale contient au minimum 0,4 % de serpentine et d'ajmalicine.

❑ Essais

❖ Essai botanique

vérifier les caractères macroscopiques et microscopiques

❖ Essai physico-chimique

- Réaction de fluorescence; chromatographie
- Dosage des alcaloïdes totaux

2. Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don f. = *Vinca rosea* L. *Apocynaceae*.

❑ Emplois

❖ Emplois de la plante

Usages médicaux traditionnels : remède pour le diabète.

❖ Extraction d'alcaloïdes

- Racine: source industrielle d'ajmalicine
- Parties aériennes : utilisées pour l'extraction des alcaloïdes

3. Yohimbe, *Pausinystalia yohimbe* (K. SchUffi.) Pierre ex Beille; *Rubiaceae*

☐ Plante

Arbre à feuilles persistantes, allongées ou elliptiques, à écorce brun-rouge et à petites fleurs jaunes (30 m de haut).



☐ Drogue

L'écorce du tronc.



3. Yohimbe, *Pausinystalia yohimbe* (K. SChUffi.) Pierre ex Beille; *Rubiaceae*

❑ Composition chimique

- ❖ La majorité des 1 à 6 % d'alcaloïdes indoliques que renferme l'écorce du tronc sont des yohimbanes dont la yohimbine (alcaloïde majoritaire).
- ❖ L'écorce renferme aussi des hétéroyohimbanes comme l'ajmalicine et des dérivés tétracycliques (corynanthéine et structures voisines).

3. Yohimbe, *Pausinystalia yohimbe* (K. SChUffi.) Pierre ex Beille; *Rubiaceae*

□ Essais

❖ Essai botanique

- L'écorce du tronc se présente en fragments cintrés à surface externe brun rouge.

❖ Essai physico-chimique

- L'identification par CCM utilise la yohimbine comme substances de référence.
- Dosage spécifique de la yohimbine par HPLC.

3. Yohimbe, *Pausinystalia yohimbe* (K. SChUffi.) Pierre ex Beille; *Rubiaceae*

□ Emploi

- La yohimbine est utilisée dans le traitement de l'hypotension orthostatique, en particulier celle induite par les antidépresseurs.
- Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévères.