

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

A NOYAU TROPOLON

Pr. Derradji L.

Plan

I. Généralités

1. Définition
2. État naturel et répartition
3. Structure chimique
4. Biogénèse

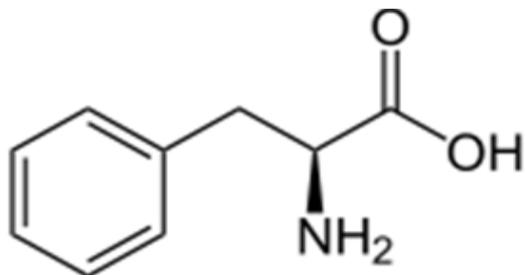
II. Le Colchique

1. La plante
2. La drogue
3. Composition chimique
4. Propriétés physico-chimiques
5. Extraction
6. Essais
7. Propriétés pharmacologiques
8. Emplois

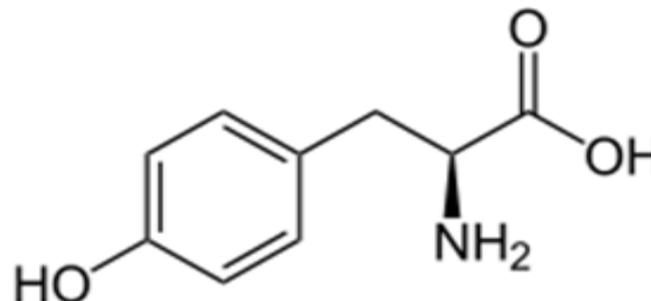
I. Généralités

1. Définition

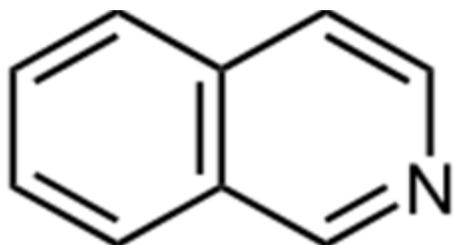
Les alcaloïdes à noyau tropolon sont issus du métabolisme des acides aminés aromatiques. Ce sont des alcaloïdes dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine. Le motif structural de ces alcaloïdes est «l'isoquinoléine» ou plus fréquemment, le 1,2,3,4-Tétrahydroisoquinoléine.



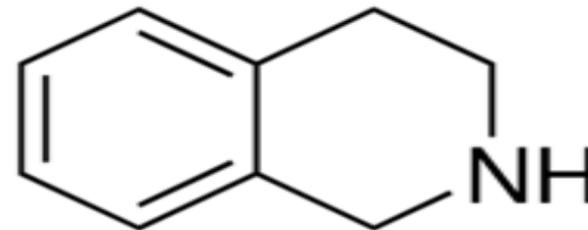
Phénylalanine



Tyrosine



Isoquinoléine



1,2,3,4-Tétrahydro-isoquinoléine

2. État naturel et répartition

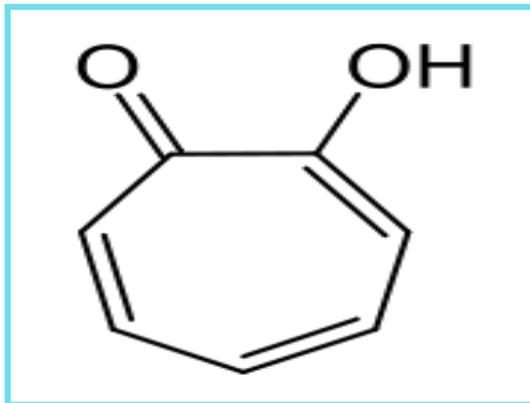
Les alcaloïdes à noyau tropolon sont retrouvés spécifiquement dans la famille des Colchicaceae (Liliaceae)
Colchique : *Colchicum autumnale* L.



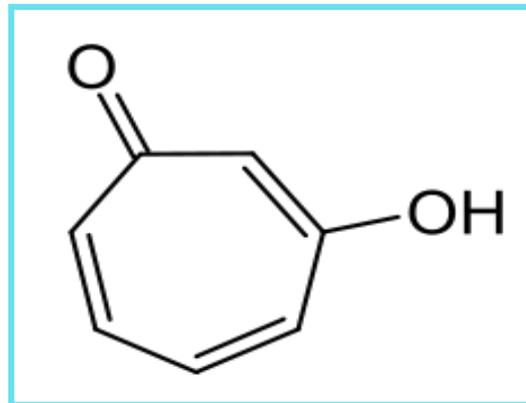
Colchique

3. Structure chimique

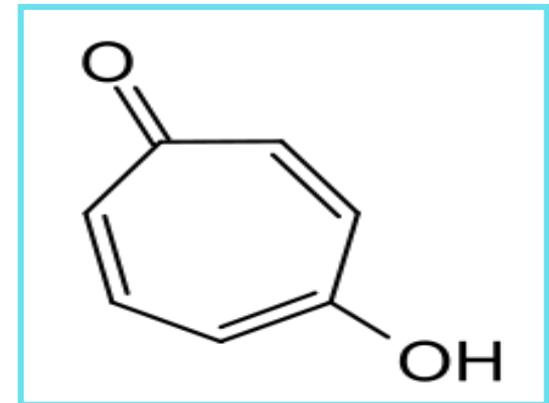
Le noyau tropolone est un composé, porteur d'un groupe hydroxyle structure, tricyclique comportant deux cycles heptagonaux ; leur atome d'azote est extra cyclique.



α -tropolone
1,2-tropolone



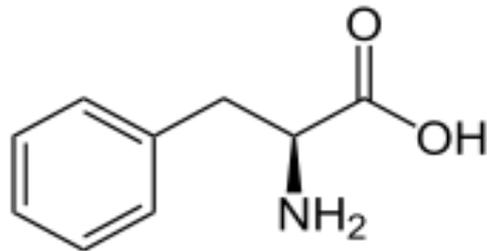
β -tropolone
1,3-tropolone



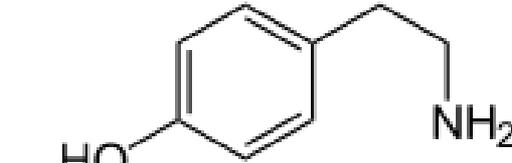
γ -tropolone
1,4-tropolone

La forme d'isomères
la plus stable

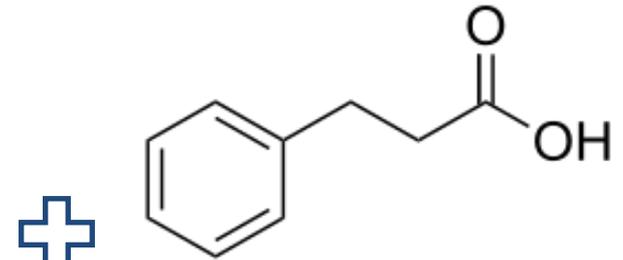
4. Biogenèse



Phénylalanine



Tyramine

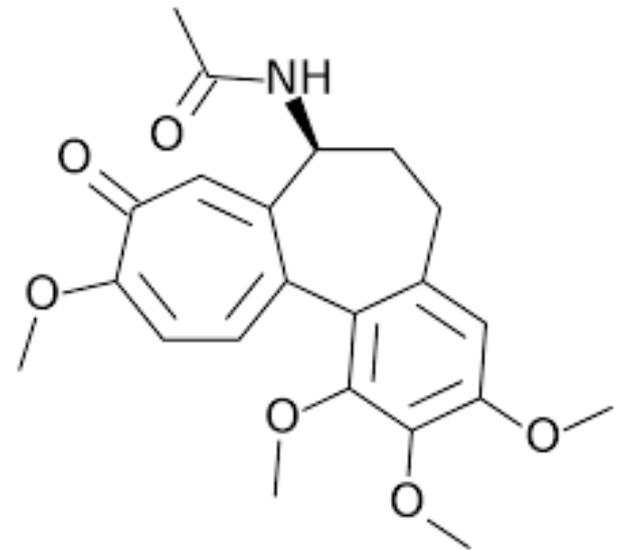


Acide phénylpropanoïque

Élaboration d'un enchaînement C₆C₂-N-C₃C₆

Couplage oxydatif phénolique

Réarrangement



Phényléthyl-isoquinoléine

Alcaloïdes à noyau Tropolone
Ex. Colchicine

II. Le Colchique

1. La plante

Colchique : *Colchicum autumnale* L. Famille des Colchicaceae (Liliaceae)

- ◆ Le colchique d'automne, est une plante herbacée;
- ◆ Nom vernaculaire: safran des pays.
- ◆ Plante herbacée de 10 à 30 centimètres de haut.
- ◆ Vivace par un bulbe tunique.
- ◆ Feuilles, oblongues, linéaires
- ◆ Fruit, une petite capsule trilobulaire rappelant une noix; la pérennité de l'espèce est assurée par un bulbe.



1. La plante

Le colchique se caractérise par un cycle végétatif très particulier :

- En automne ; apparaissent 1 à 3 **fleurs** de couleur rose-mauve, tubulées, de type 3, d'où le nom d'espèce automnale.
- Au printemps suivant se développe une rosette de feuilles allongées, rubanées, à nervures parallèles.
- Au sein de cette rosette, se forme le **fruit**. Il est constitué par une capsule à trois loges renfermant de nombreuses petites graines.
- Un **bulbe** de remplacement se développe contre l'ancien et donne à l'automne une nouvelle hampe florale.



Fleurs



Fruit



Bulbe

2. La drogue

- ❁ Les graines constituent la drogue.
- ❁ La graine de Colchique est petite, globuleuse et particulièrement dure.
- ❁ Son tégument brun rougeâtre est finement ponctué, se développe sur un côté de la graine en formant un strophiole qui renferme de l'amidon.
- ❁ La drogue provient d'Europe centrale et orientale.



Graines de Colchique

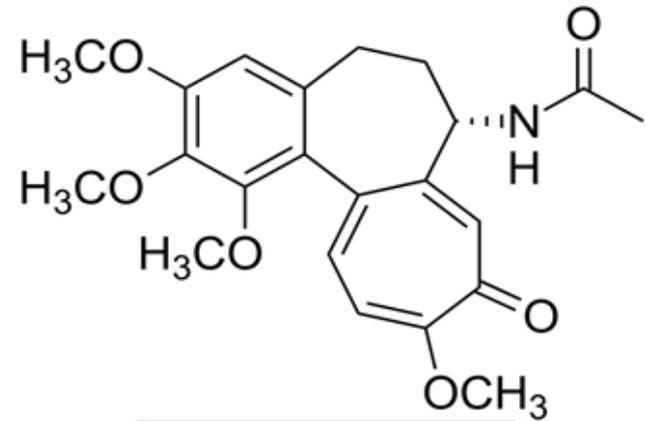
3. Composition chimique

- **Eau** dont la teneur est de 3 à 5%.
- **Matières minérales** dont la teneur est de 4 à 5% .
- Des **substances de réserve** avec un fort pourcentage en lipides (20 à 25%).

- Les **alcaloïdes totaux** ont une teneur très variable, de 0,3 à 1,2 %.
- Ces alcaloïdes sont presque tous des **amides non basiques** ou **faiblement basiques**. Ils ont en commun un noyau troponon.
- Certains d'entre eux existent à **l'état hétérosidique** (**colchicoside**).

3. Composition chimique

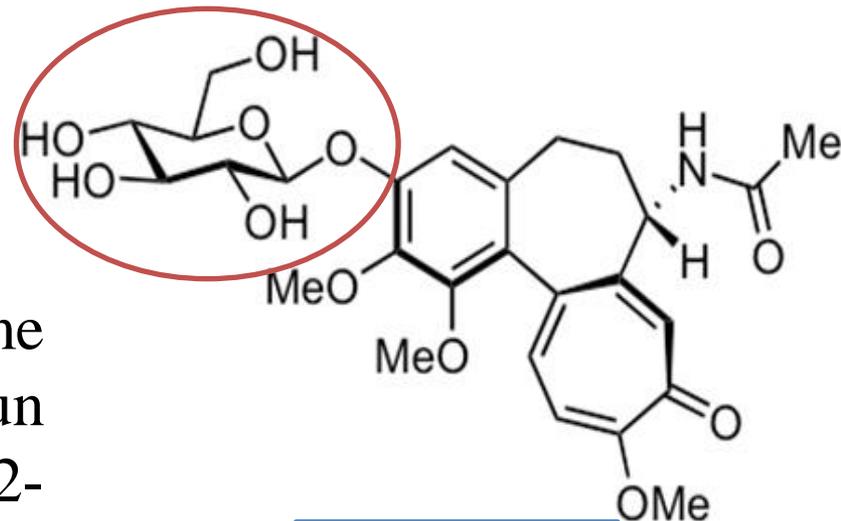
- Le **principal alcaloïde** est la **colchicine** (0,6% en moyenne); sa structure est tricyclique, dérive d'une benzocycloheptano-tropolone; l'azote extranucléaire est impliqué dans une fonction amide a une faible basicité.
- Il existe 4 groupements méthoxylés et un groupement cétonique.



Colchicine

Partie glucosidique

- **Autre alcaloïde** en quantités minime (0,4%), le **colchicoside** qui est un gluco- alcaloïde, ou glucoside de la 2-déméthylcolchicine.



Colchicoside

4. Propriétés physico-chimiques

La colchicine possède une structure amidique qui lui confère une des solubilités particulières:

- Elle est soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'eau (surtout froide)
- Sensible à la lumière, elle est photoisomérisée en luminocolchicines (pharmacologiquement inactives) sous l'influence des lumières ultra-violet.

5. Extraction

- L'extraction de la colchicine, pratiquée habituellement sur la graine, peut aussi concerner les bulbes.
- L'extraction est possible par l'eau ou par une solution hydro-alcoolique.
- La réextraction par l'alcool permet de séparer colchicosides dans (l'eau) et alcaloïdes hétérosidiques (dans le chloroforme).
- La colchicine peut être cristallisée à partir de la phase chloroformique après lavage de celle-ci par une solution alcaline.
- Il faut éviter l'élévation de la température en milieux aqueux, acide ou alcalin , ce qui provoquerait l'hydrolyse.

6. Essais

- **Botaniques** : Consiste à vérifier les caractères macroscopiques de la drogue.
- **Physicochimique** : On peut caractériser la colchicine par chromatographie sur couche mince, ...etc.

7. Propriétés pharmacologiques

■ Action Antiinflammatoires

- Utilisée dans le traitement de crises aiguës d'arthrites cristallines provoquées par des cristaux d'urate de sodium.

■ Action antigoutteuse

- L'action de la colchicine s'exerce lors des accès aigus de goutte : C'est une action essentiellement anti-inflammatoire sans intervention au niveau du métabolisme de l'acide urique ;
- La colchicine diminue la phagocytose des cristaux d'urate, à l'origine de la libération d'enzyme provoquant des lésions tissulaires et l'inflammation.

■ Action anti tumorale

- La colchicine possède une action antiméiotique anciennement connue ; elle bloque la division cellulaire au stade de la métaphase.
- Elle est trop toxique pour être utilisée comme agent anti-tumoral.

7. Propriétés pharmacologiques

■ Toxicité

- La dose toxique est voisine des doses thérapeutiques; l'intoxication aiguë est caractérisée par une atteinte rénale, médullaire (troubles hématologiques), neuromusculaire et une dépression respiratoire par atteinte bulbaire.
- L'intoxication est mortelle dans 30 à 40% des cas.

8. Emplois

Le colchique n'est pratiquement plus utilisé aujourd'hui sous forme galénique ; il sert surtout à l'extraction de la colchicine.

- ◆ **La colchicine** est employé comme **antiinflammatoires** dans le traitement de crises aiguës d'arthrites, **myorelaxant** dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses.
- ◆ **Spécialités pharmaceutiques:** BIOGARAN®, QUALMED®, IREX®, MYOPLEGE®.
- ◆ **La colchicine est contre indiquée** en cas d'**insuffisance rénale grave** et d'**insuffisance hépatique sévère**.
- ◆ **Dérivé apparentés à la colchicine**, le **colchicoside** qui sert à préparer par hémisynthèse, le **thiocolchicoside** à propriétés **décontarcturantes musculaire**, utilisé en rhumatologie.