

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE ZIANE ACHOUR - DJELFA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

***COURS DE CHIMIE DES
PRODUITS NATURELS 2***

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE

Niveau

MASTER I

Réalisé par

Dr. Benabdellaziz Imane

Année universitaire 2016/2017

Sommaire

Chapitre I : Les terpènes

1. Définition	2
2. Nomenclature et classification.....	2
3. Biosynthèse de l'unité isoprène.....	3
4. Monoterpènes.....	5
4.1. Définition.....	5
4.2. Structure chimique.....	6
4.2.1. Linéaire.....	6
4.2.2. Monocyclique.....	7
4.2.3. Bicyclique.....	7
5. Diterpènes.....	7
5.1. Définition.....	7
5.2. Biosynthèse et structure chimique.....	7
5.2.1. Cyclisation en tête à queue.....	8
5.2.2. Cyclisation en accordéon.....	9
6. Triterpènes.....	12
6.1. Définition.....	12
6.2. Classification.....	12
6.3. Biosynthèse.....	14
6.4. Règles de numérotation des triterpènes.....	15
7. Tétraterpènes.....	16



Chapitre I

1. Définition

Les **terpènes** (ou les isoprénoïdes, ou les terpénoïdes), représentent le groupe le plus ancien de petits produits moléculaires synthétisés par des usines et sont probablement le groupe le plus répandu des produits naturels. Ce sont des constituants habituels des cellules végétales, impliqués ou non dans des fonctions métaboliques essentielles.

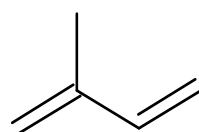
2. Nomenclature et classification

A ce jour, avec plus de **30 000** molécules identifiées, les terpènes constituent l'une des plus polymorphes et des plus grandes familles de composés naturels. Ils sont présents dans tous les organismes vivants. La dénomination des différentes classes de molécules terpéniques repose sur le nombre de motifs isoprènes constituant leur squelette.

Ainsi on rencontre :

- **Monoterpènes** comptent deux unités isoprènes soit **10** atomes de carbone.
- **Sesquiterpènes** contiennent 3 unités isoprènes soit **15** atomes de carbone.
- **Diterpènes** comportent 4 unités isoprènes soit **20** atomes de carbone.
- **Sesterpènes** comptent **25** atomes de carbone.
- **Triterpènes** comportent **30** atomes de carbone.
- **Tétraterpènes** contiennent **40** atomes de carbone.
- Certains groupes de molécules n'obéissent pas à cette règle et, parmi ceux-ci, les **stéroïdes** qui ne comptent que **27** carbones.

Le nombre de répétitions de ce motif isoprénique, mais aussi, les réactions de cyclisation, les réarrangements et les diverses oxydations et réductions que peuvent subir le squelette carboné sont à l'origine de la grande diversité structurale de ces molécules.



Motif isoprénique

3. Biosynthèse de l'unité isoprène

La première étape de biosynthèse est la condensation de l'acétyl-CoA avec l'acétoacétyl-CoA, pour former le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Cette réaction est catalysée par un enzyme, *l'HMG-CoA synthase*.

L'étape suivante consiste en une déacétylation de l'HMG-CoA conduisant au mévalonate (MVA) par l'intermédiaire du mévaldate. Cette catalyse réductive, faisant intervenir le NADPH et *l'HMG-CoA réductase (HMGR)*.

La *mévalonate kinase* (MK), un enzyme dimérique, catalyse ensuite la première des étapes de phosphorylation *ATP-dépendante*. Cet enzyme transforme le mévalonate en mévaloate-5-phosphate.

Puis par l'intermédiaire de la *phosphomévalonate kinase* (PMK), le mévalonate-5-phosphate est à nouveau phosphorylé conduisant au mévalonate 5-diphosphate.

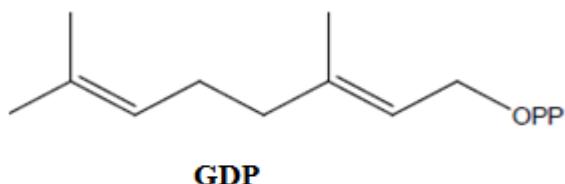
L'ensemble de ces réactions conduit enfin à la formation de l'isopenténydiphosphate (IPP) et du diméthallyl diphosphate (DMAPP), considérés comme étant des unités isoprènes biogénétiques. L'enzyme intervenant dans la production de l'IPP est la *mévalonate-5-diphosphate décarboxylase* (MDD).

Enfin, un α/β métallo-enzyme, l'isopentényl diphosphate *diméthylallyldiphosphate isomérase*, encore appelé *IPP isomérase* localisé dans le cytosol catalyse le réarrangement convertissant L'IPP en DMAPP.

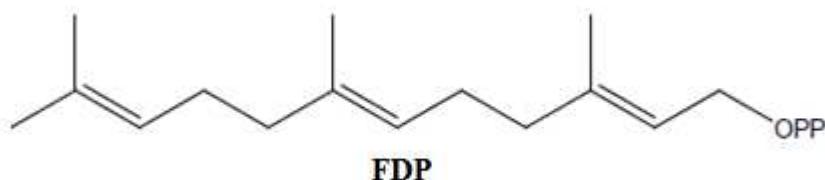
Pour finir, *l'isoprène synthase*, un enzyme en marge de ce processus biosynthétique localisé au niveau des chloroplastes catalyse l'élimination du motif diphosphate du DMAPP en le transformant en isoprène.

Après l'isomérisation de l'IPP en DMAPP, cette dernière molécule est condensée avec une, deux ou trois unités d'IPP, par l'intermédiaire de *prényltransférases* et aboutit respectivement à la formation de :

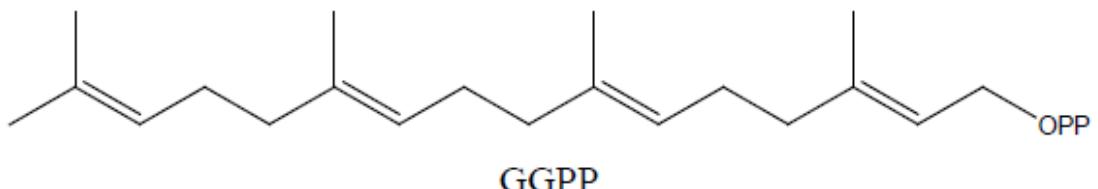
➤ Géranyl diphosphate (GDP) :



➤ Farnésyl diphosphate (FDP) :



➤ Géranylgeranyl diphosphate (GGDP) :



Ces trois *prényl-diphosphates* acycliques subissent de nombreux réarrangements pour conduire aux squelettes carbonés parents de chaque classe de terpénoïdes. Ainsi, le **GDP** permet la formation des monoterpènes. Le **FDP** conduit aux sesquiterpènes et triterpènes et enfin le **GGDP** aux diterpènes et tétraterpènes.

Les transformations catalysées par des *terpénoïdes synthases* font appel à des mécanismes réactionnels électrophiles particuliers. Les grandes variétés de réactions carbocationiques (cyclisation, réarrangement, déplacement par hybridation,...) expliquent la grande diversité des métabolites terpéniques.

4. Monoterpène

4.1. Définition

Les monoterpènes sont une classe de terpènes constitués de deux molécules d'isoprène C_5H_8 et ont pour formule de base $(C_5H_8)_2$. Ils peuvent être linéaires ou contenir des cycles.

Les monoterpènes sont avec les sesquiterpènes, un des éléments principaux des essences végétales aromatiques appelées **huiles essentielles**. On peut trouver des monoterpènes dans plus de **2000** plantes de **60** familles différentes.

4.2. Structure chimique

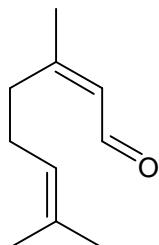
4.2.1. Linéaire

La biosynthèse à partir du **géranyl diphasphate (GDP)** est la suivante :

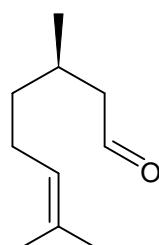
- ✓ L'élimination du groupe diphosphate mène à la formation de monoterpènes acycliques comme **l'ocimène** ou **le myrcène**.

- ✓ L'hydrolyse du groupe phosphaté donne le monoterpènoïde linéaire prototypique : **le géraniol**.

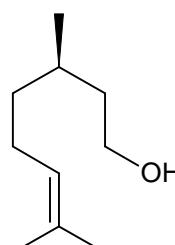
- ✓ D'autres réarrangements et oxydations amènent à des composés comme **citral**, **citronellal**, **citronellol**, **linalol** et bien d'autres.



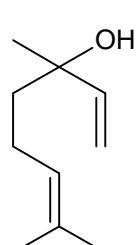
Citral



Citronellal



Citronellol



Linalol

4.2.2. Monocyclique

En plus de ces formes linéaires, l'isopropène peut s'arranger de manière à former des cycles : les plus communs ont un cycle à six carbones. L'exemple classique est celui du **limonène**, composé cyclique formé à partir du **géranyl diphosphate (GDP)**.

4.2.3. Bicyclique

Le géranyl diphosphate peut également engendrer une séquence de deux réactions de cyclisation pour donner des monoterpènes bicycliques, comme le pinène, principal constituant de la résine de pin.

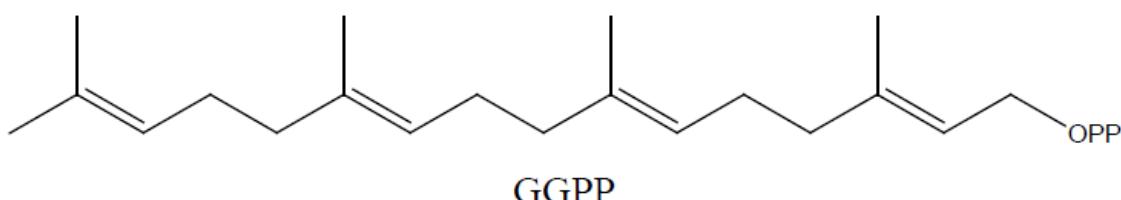
5. Diterpène

5.1. Définition

Les diterpènes constituent un grand groupe de composés en **C-20** issus du métabolisme du **2E,6E,10E-géranylgéranyl diphosphate (GGDP)**. On dénombre plus de **1200** produits diterpéniques répartis en une centaine de squelette. On les rencontre dans certains insectes et divers organismes marins, ils sont surtout répandus chez les végétaux particulièrement dans les espèces des familles Lamiaceae, Asterales et Fabales.

5.2. Biosynthèse et structure chimique

Le précurseur de la synthèse de diterpènes est le **géranylgéranyl diphosphate (GGDP)** encore appelé **géranylgéranylpyrophosphate (GGPP)**.

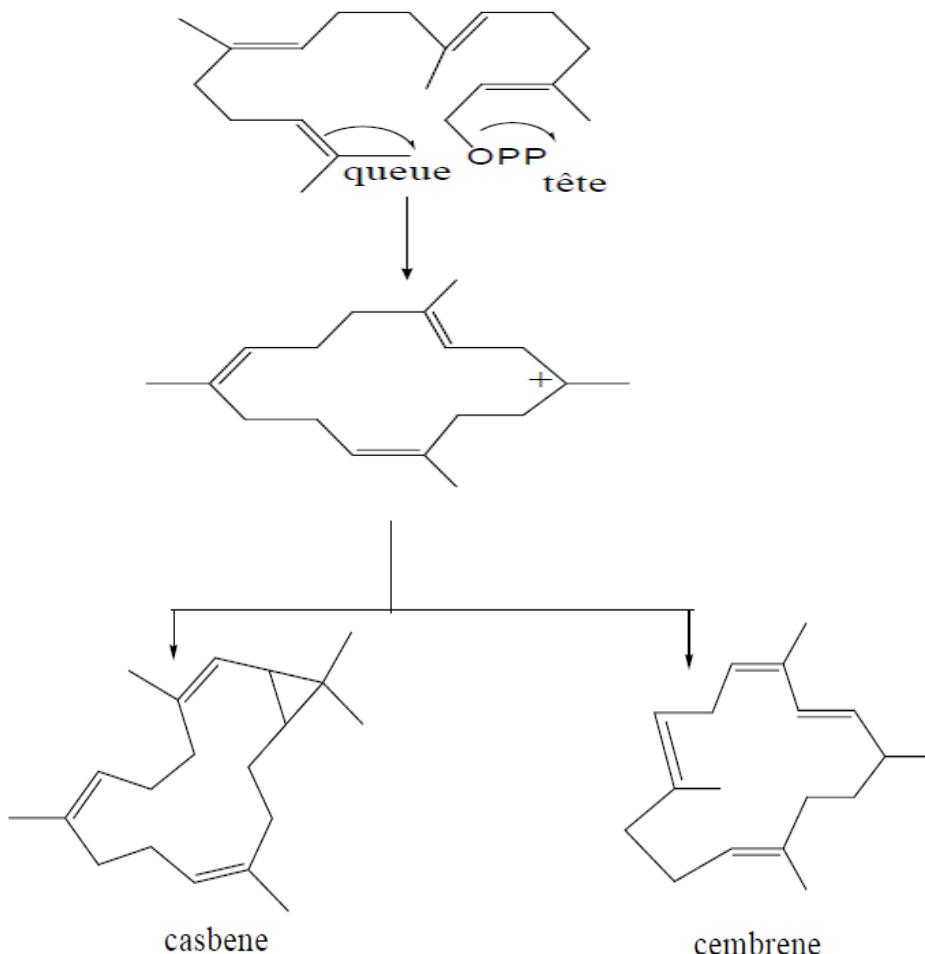


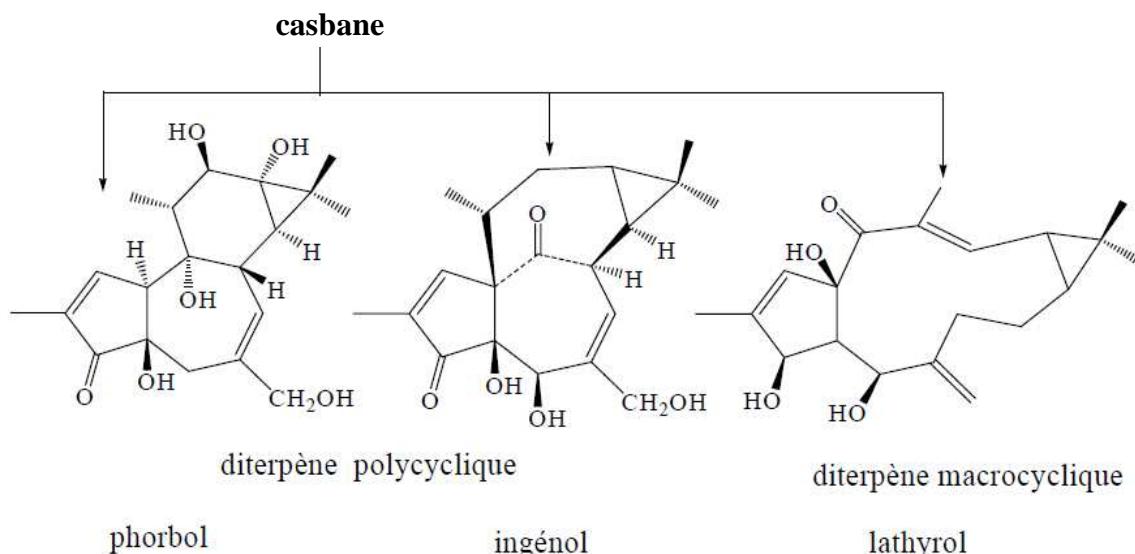
Les composés cycliques sont issus de deux principaux modes de cyclisation :

- **Mode 1 :** Cyclisation en tête à queue conduisant à la formation des diterpènes polycycliques ou à des macrocycliques.
- **Mode 2 :** Cyclisation en accordéon conduisant à la formation des diterpènes tricycliques ou à des diterpènes tétracycliques.

5.2.1. Cyclisation en tête à queue

La cyclisation est induite par le départ du groupe diphosphate, formation d'un carbocation et alkylation d'une double liaison par celui-ci. Ce qui conduit à la formation d'un cation macrocyclique polyinsaturé, très réactif. Il peut être stabilisé par la perte d'un proton et conduire aux diterpènes macrocycliques tels **le casbène**, **le cembrène** ou **le taxadiène** ; mais il peut aussi conduire à la formation d'un squelette polycyclique tels **le tigiane**, **l'ingénane**, **le daphnane**,...etc. suite à des réactions de réarrangements intramoléculaires.



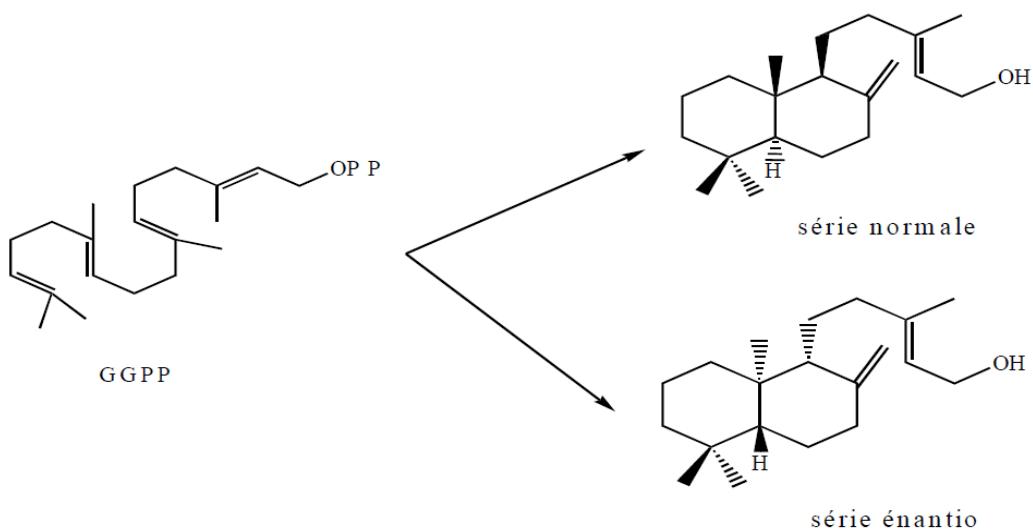


5.2.1. Cyclisation en accordéon

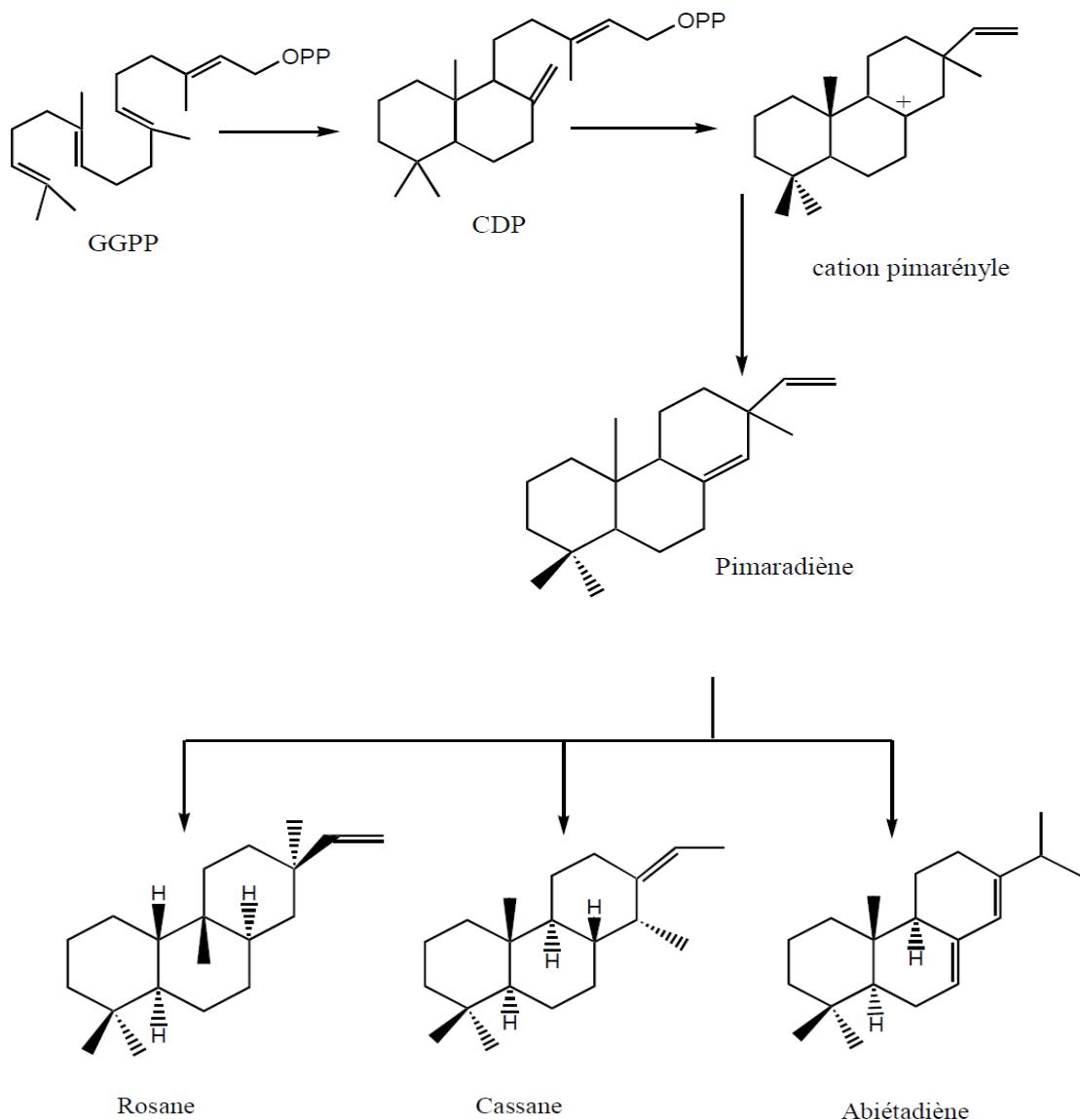
La cyclisation, dans ce cas, est une cyclisation acido-catalysée du **GGPP** similaire à celle qui intervient dans l’élaboration des triterpènes mais sans époxydation préalable conduisant à la formation d’une *trans*-décaline (intermédiaire réactionnel le **copalyldiphosphate CDP**). Cette cyclisation conduit aux diterpènes bicycliques et peut se poursuivre pour aboutir à des diterpènes tricycliques ou à des diterpènes tétracycliques.

Ce mode de cyclisation conduit à la formation de deux séries d'énanthiomères, différent par la configuration des carbones C-5, C-9 et C-10.

- La série est dite normale lorsque la fusion des deux cycles est analogue à celle intervenant lors de la formation des stéroïdes : **abiétane, cassane, rosane**.
 - Elle est dite *ent* (pour énanti) lorsque c'est l'antipode ; les molécules sont alors appelées ***ent*-atisane, *ent*-kaurane, *ent*-abiétane**,....

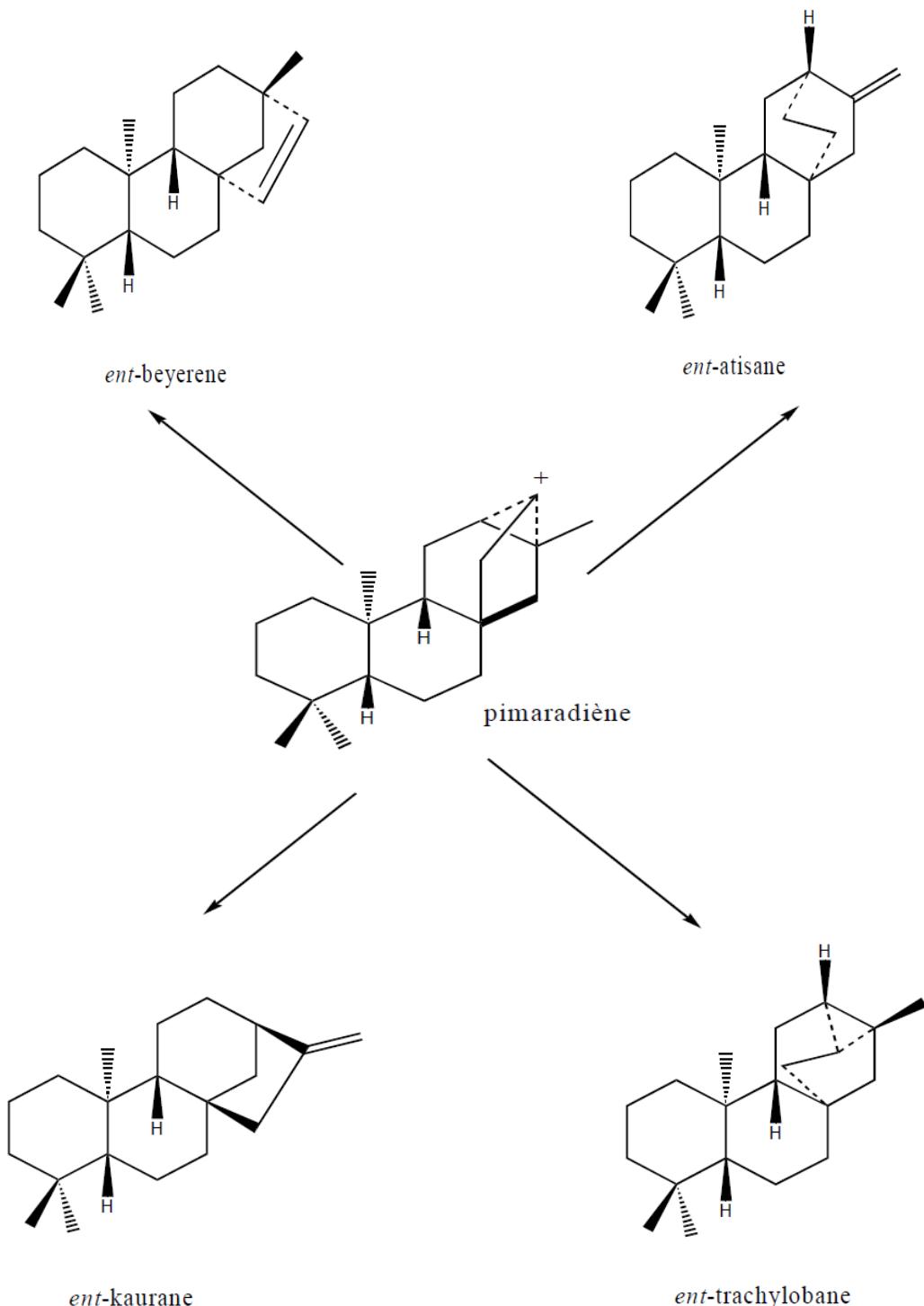


Les diterpènes tricycliques (pimarane, abiétane, cassane, rosane) sont issus de la cyclisation du cation pimarényle.



Ce mode de cyclisation peut aboutir également à la série *ent* en formant les diterpènes tricycliques *ent*-abiétanes et *ent*-pimaranes.

Les diterpènes tétracycliques proviennent de la cyclisation du pimaradiène en passant par un intermédiaire carbocationique.

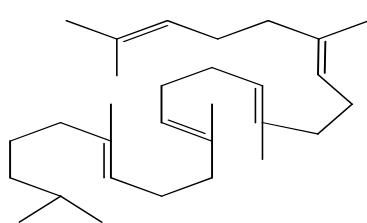


6. Triterpène

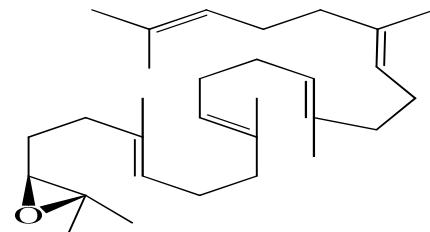
6.1. Définition

Les triterpènes englobent plus de **4000** composés construits sur plus de **40** squelettes hydrocarbonés différents. Ce sont des composés en C-30 issus de la cyclisation du 3S-2,3-époxysqualène, ou plus rarement du squalène lui-même. Ils sont presque toujours hydroxylés en position C-3 du fait de l'ouverture de l'époxyde.

Les triterpènes présentent une très forte unité structurale, les différences majeures sont d'ordre stéréochimiques ayant trait à la conformation adoptée par l'époxysqualène avant la cyclisation initiale. Le cation formé lors de cette cyclisation peut ensuite subir une série de déplacements 1, 2 de protons et de méthyles conduisant aux différents squelettes tétra- et pentacycliques qui caractérisent ce groupe de substances naturelles.



Squalène



2,3-époxydgosqualène

6.2. Classification

Les divers squelettes triterpéniques peuvent être classés en :

- Composés **aliphatiques** comme le squalène, surtout rencontré dans le règne animal et qui se trouve également dans l'insaponifiable d'huiles végétales (Olive, lin, arachide).
- Composés **tricycliques** comme l'onocérane.
- Composés **tétracycliques** tels les stéroïdes et les phytostérols.
- Composés **pentacycliques** très fréquents chez les plantes comme les α et β amyrines.

Cette classification est basée sur la structure du squelette carboné de l'hydrocarbure saturé dont dérivent les triterpènes. On distingue les squelettes de base suivants :

1. **Tricyclique** : ambrane
2. **Tétracyclique** : lanostane.

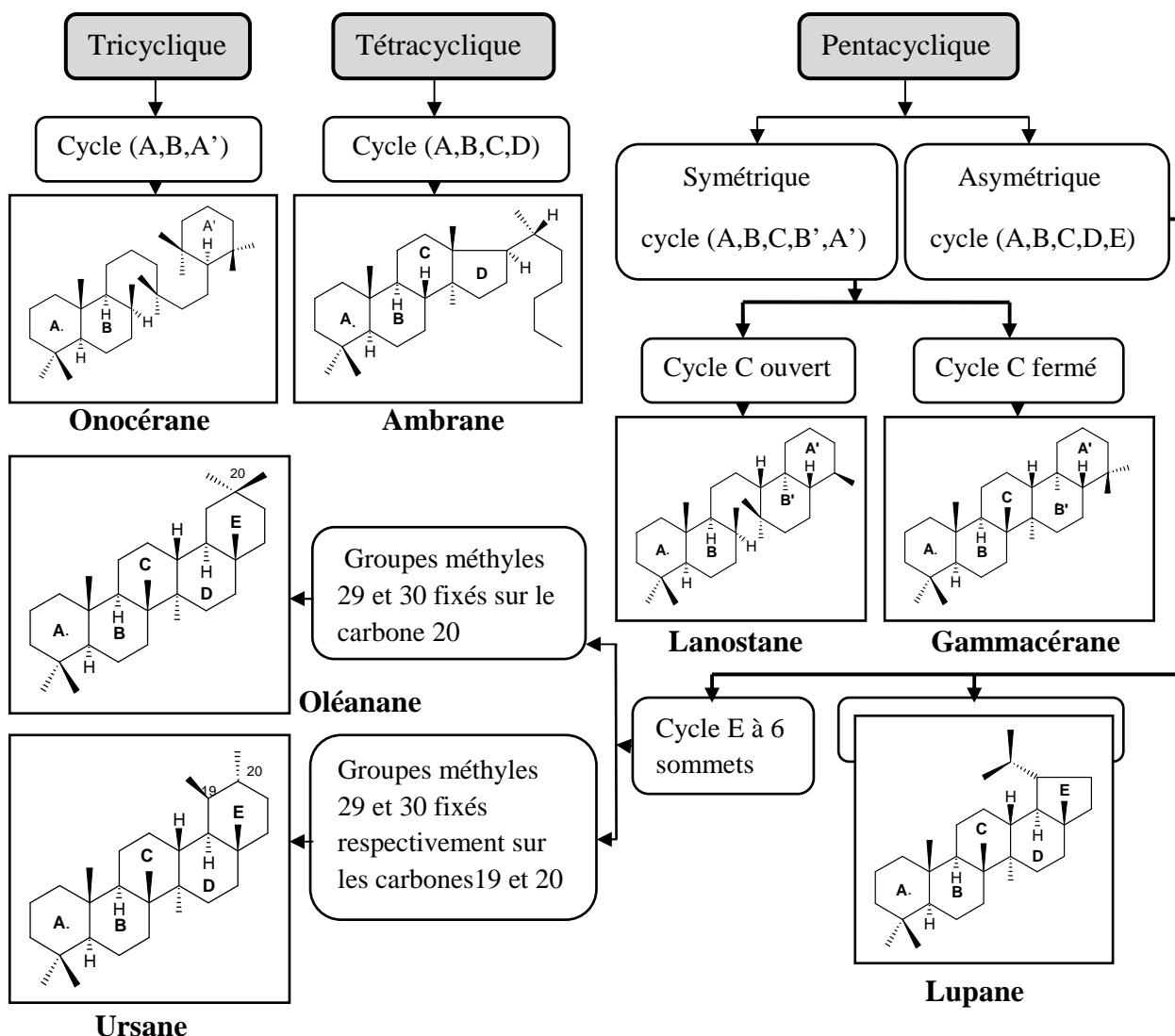
3. Pentacyclique :

a) Symétrique : (cycle A, B, C, B', A')

- A cycle C ouvert.
- A cycle C fermé.

b) asymétrique : (cycle A, B, C, D, E)

- Cycle E à 5 sommets.
- Cycle E à 6 sommets :
 - Groupes méthyles 29 et 30 fixés sur le carbone 20.
 - Groupes méthyles 29 et 30 fixés respectivement sur les carbone 19 et 20.

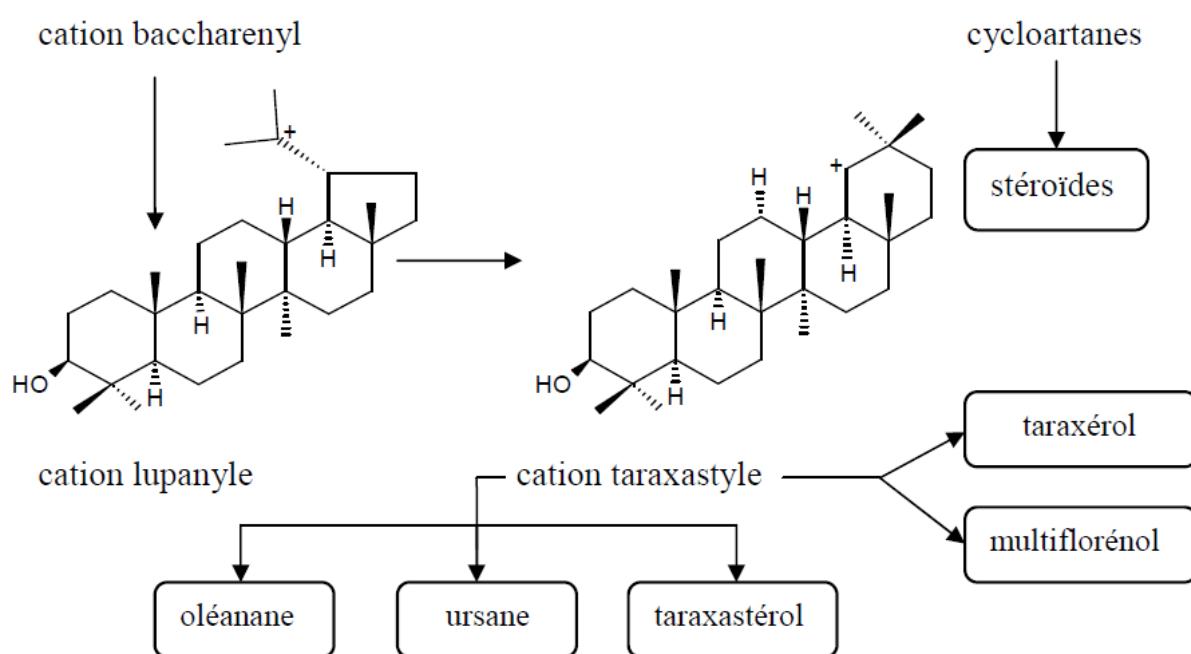
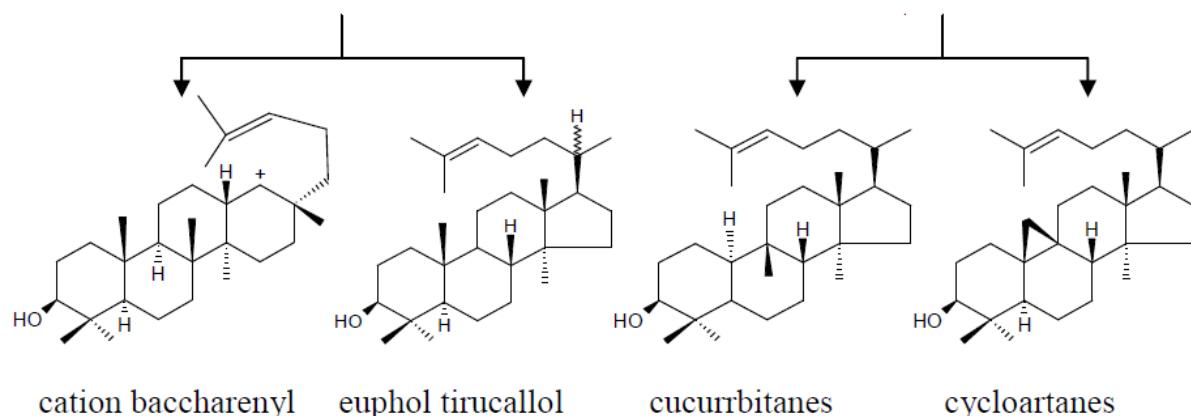


6.3. Biosynthèse

Le couplage queue-à-queue de deux unités en C-15, **farnésylpyrophosphate (FPP)** suivi d'une oxydation permet l'élaboration de l'époxyisqualène, précurseur des triterpènes et des stéroïdes.

L'ouverture de l'époxyde amorce la cyclisation, l'enzyme responsable de cette cyclisation stabilise la conformation du polyisoprène de telle sorte que les impératifs stéréoélectroniques soient respectés. C'est de la conformation initiale de l'époxyisqualène sur la surface de l'enzyme que dépend l'orientation de la biosynthèse vers les triterpènes tétra- et pentacycliques et les stéroïdes.

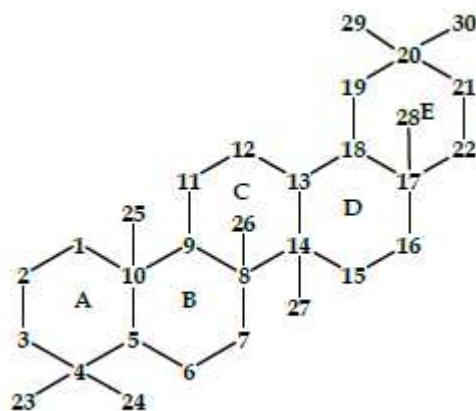
- Si l'époxyisqualène est dans une conformation chaise-bateau-chaise-bateau, la cyclisation conduit à un cation protostanyle précurseur des cycloartanes, des **lanostanes** et des **cucurbitanes**.
- Si l'époxyisqualène adopte la conformation chaise-chaise-chaise-bateau, la cyclisation aboutit à un autre cation appelé dammaranyle. Ce dernier peut évoluer afin de donner naissance aux triterpènes tétracycliques à squelette euphane et tirucallane et le plus souvent il conduit aux triterpènes pentacycliques de type **oléanane**, **ursane**, **lupane**, **multiflorane**, **taraxérane**, **taraxastane**,....etc.



6.4. Règles de numérotation des triterpènes

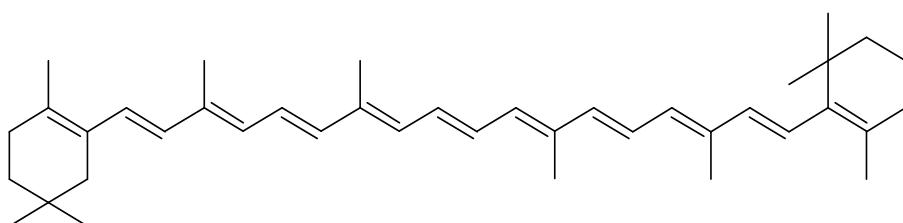
La numérotation des triterpènes commence par le cycle **A** et remonte vers le cycle **E**. Dans le cas des composés comportant un cycle **E** à cinq carbones supportant une chaîne alkyle, la numérotation continue sur le premier carbone de ce radical alkyle.

La numérotation des groupements méthyles se fait ensuite depuis le cycle **A** vers le cycle **E**, puis se poursuit sur le reste de la chaîne alkyle. Pour les carbones gem-diméthylés, le numéro le plus bas est attribué au groupement en position **α** (en arrière).



7. Tétraterpène

Ce sont des composés biologiquement importants présents dans les règnes animal et végétal. La chaîne en **C-40** se forme par l'assemblage de deux géranylgeranyl diphosphate avec des doubles liaisons conjuguées de configuration *trans* dont les extrémités sont des chaînes ouvertes ou des cycles. Des déshydrogénations successives augmentent le nombre général des doubles liaisons et donc le système de conjugaison ce qui entraîne une intensification de la couleur des composés produits.



Carotène

