

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

**UNIVERSITE ZIANE ACHOUR - DJELFA
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET INFORMATIQUE**

DEPARTEMENT DE CHIMIE

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

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE

Niveau

MASTER I

Réalisé par

Dr. Benabdelaziz Imane

Année universitaire 2016/2017

Sommaire

Chapitre I : Les triterpènes

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 II : Les stéroïdes

1. Définition.....	18
2. Classification.....	18
3. Structure chimique et numérotation.....	18
4. Stéréochimie.....	19
5. Biosynthèse des stéroïdes.....	21
6. Stérol.....	21
6.1. Structure chimique et numérotation.....	21

6.2. Classification.....	22
7. Acide biliaire.....	23
8. Hormone stéroïde.....	23
9. Vitamine D.....	25

Chapitre III : Métabolites de l'acide shikimique

1. Composés phénoliques.....	27
2. Biogénèse des composés phénoliques.....	27
2.1. Voie de l'acide shikimique.....	27
2.2. Voie de l'acétate.....	28
2.3. Voie mixte de l'acide shikimique et l'acétate.....	28
3. Acide shikimique.....	29
4. Biosynthèse de l'acide shikimique et ses métabolites.....	29
4.1. Acide shikimique.....	29
4.2. Acide chorismique.....	30
4.3. Acide 4-hydroxyphénylpyruvique.....	30
4.4. Acide cinnamique.....	31
5. Biosynthèse des shikimates de type ArC_n ($n = 0, 1$ et 3).....	32
5.1. Acides phénols (shikimates de type ArC_1 et ArC_3).....	32
5.1.1. Définition des acides phénols.....	32
5.1.2. Structures chimiques et classification.....	32
5.2. Phénols simples (shikimates de type ArC_0).....	33
5.2.1. Définition des phénols simples.....	33
5.2.2. Structures chimiques et classification.....	33
5.3. Biogénèse des acides phénols et des phénols simples.....	34
5.4. Coumarines (shikimates de type ArC_3).....	35
5.4.1. Définition des coumarines.....	35
5.4.2. Structures chimiques et classification.....	35
5.4.3. Biogénèse des coumarines.....	36
5.5. Lignanes (shikimates de type ArC_3).....	37
5.5.1. Définition des lignanes.....	37
5.5.2. Structures chimiques et classification.....	37
5.5.3. Biogénèse des lignanes.....	38

5.6. Stilbènes (shikimates de type ArC ₃).....	39
5.6.1. Définition des stilbènes.....	39
5.6.2. Structures chimiques et classification.....	40
5.6.3. Biogénèse des stilbènes.....	40

Chapitre IV : Les flavonoïdes

1. Définition des flavonoïdes.....	42
2. Numérotation du squelette flavonoïdique.....	42
3. Structures chimiques et classification.....	42
3.1. Flavone et flavonol.....	42
3.2. Flavanone et dihydroflavonol.....	43
3.3. Flavane, flavan-3-ol et flavan-3,4-diol.....	44
3.4. Isoflavone.....	44
3.5. Chalcone.....	44
3.6. Aurone.....	45
4. Biogénèse des flavonoïdes.....	45
5. Substitution du squelette flavonoïdique.....	46
5.1. <i>O</i> -substitution.....	46
5.1.1. Hydroxylation.....	46
5.1.2. <i>O</i> -méthylation.....	47
5.1.3. <i>O</i> -glycosylation.....	47
5.2. <i>C</i> -substitution.....	48
5.2.1. <i>C</i> -méthylation.....	48
5.2.1. <i>C</i> -glycosylation.....	48



Chapitre **I**

1. Définition

Les **terpènes** (ou les isoprénoïdes, ou les terpénoïdes), représentent le groupe le plus ancien de petits produits moléculaires synthétisés à partir de résines 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.

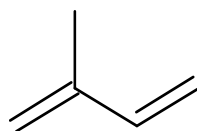
2. Nomenclature et classification

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 une 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), une enzyme dimérique, catalyse ensuite la première des étapes de phosphorylation *ATP-dépendante*. Cette enzyme transforme le mévalonate en mévalonate-5-phosphate.

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

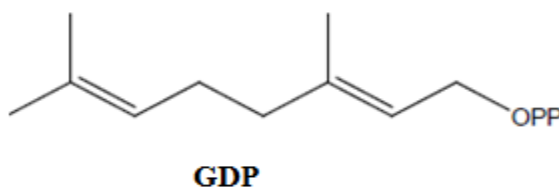
L'ensemble de ces réactions conduit enfin à la formation de l'isopentényldiphosphate (IPP) et du diméthylallyl diphosphate (DMAPP), considérés comme étant des unités isoprènes biogénétiques. L'enzyme intervenant dans la production de l'IPP est la *mévalonate-5-diphosphate décarboxylase* (MDD).

Enfin, l' 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.

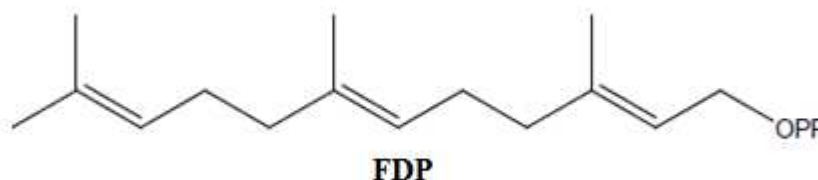
Pour finir, *l'isoprène synthase*, une enzyme en marge de ce processus biosynthétique localisé au niveau des chloroplastes catalyse l'élimination du motif diphosphate du DMAPP en le transformant en isoprène.

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 :

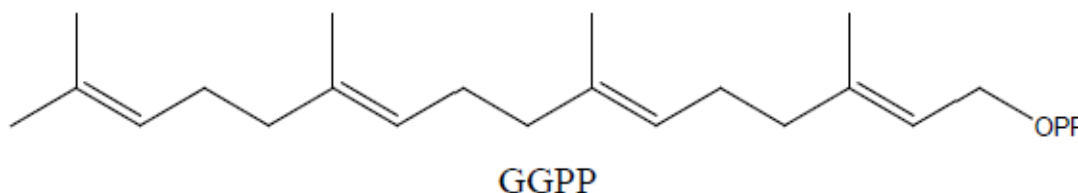
➤ **Géranyl diphosphate (GDP) :**



➤ **Farnésyl diphosphate (FDP) :**



➤ **Géranylgéranyl 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 regroupées dans **60** familles différentes.

4.2. Structure chimique

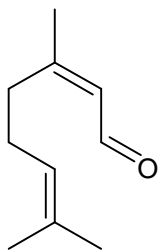
4.2.1. Linéaire

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

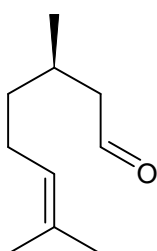
- ✓ L'élimination du groupe diphosphate mène à la formation de monoterpènes acycliques comme l'**ocimène** ou le **myrcène**.

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

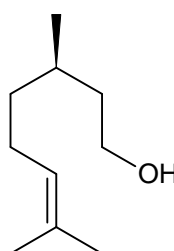
- ✓ D'autres réarrangements et oxydations amènent à des composés comme **citral**, **citronellal**, **citronellol**, **linalol** et bien d'autres.



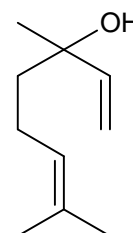
Citral



Citronellal



Citronellol



Linalol

4.2.2. Monocyclique

En plus de ces formes linéaires, l'isoprène 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.

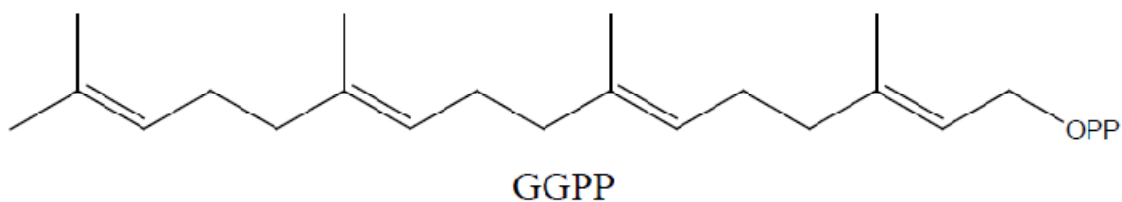
5. Diterpène

5.1. Définition

Les diterpènes constituent un grand groupe de composés en **C-20** issus du métabolisme du **2E,6E,10E-géranylgeranyl 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 Lamiales, Asteraceae et Fabaceae.

5.2. Biosynthèse et structure chimique

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

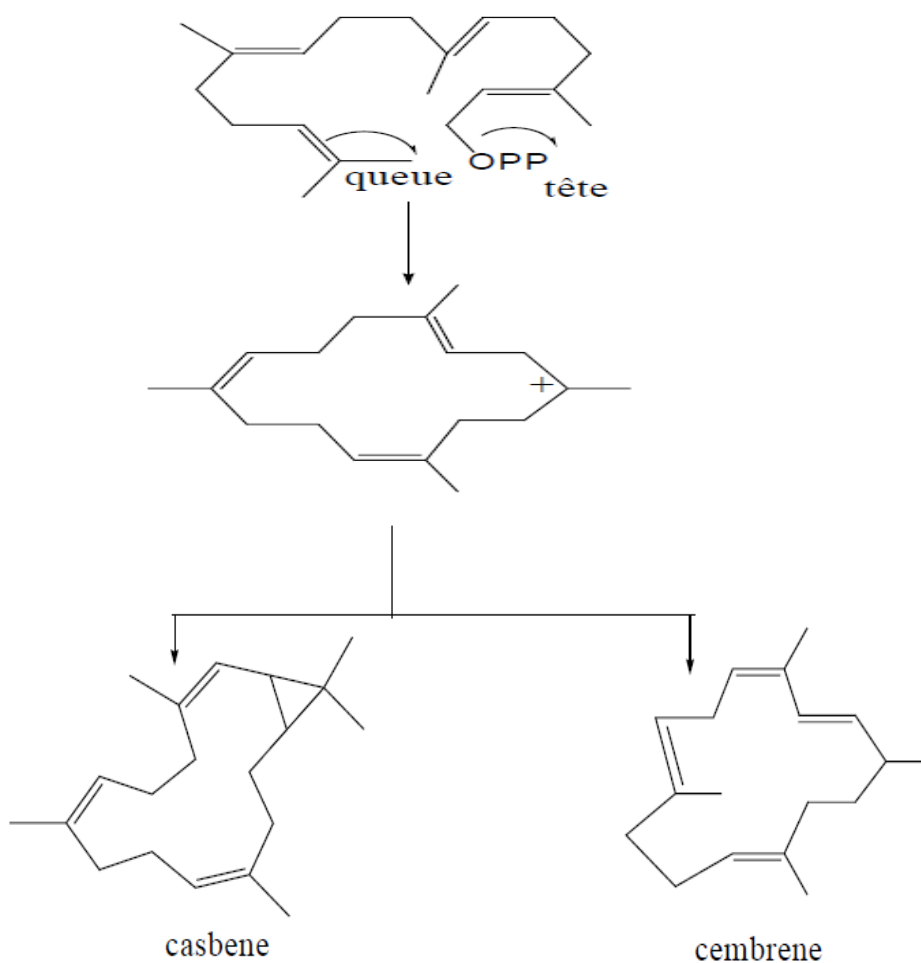


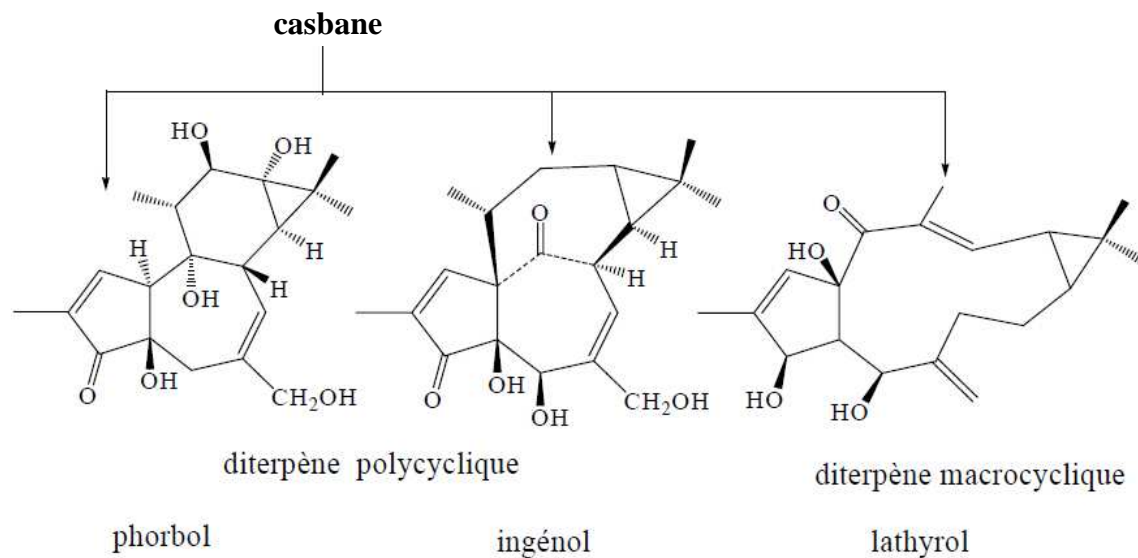
Les composés cycliques sont issus de deux principaux modes de cyclisation :

- **Mode 1** : Cyclisation en tête à queue conduisant à la formation des diterpènes polycycliques ou macrocycliques.
- **Mode 2** : Cyclisation en accordéon aboutissant 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 mener à un squelette polycyclique tels **le tigliane**, **l'ingénane**, **le daphnane**,...etc, suite à des réactions de réarrangements intramoléculaires.



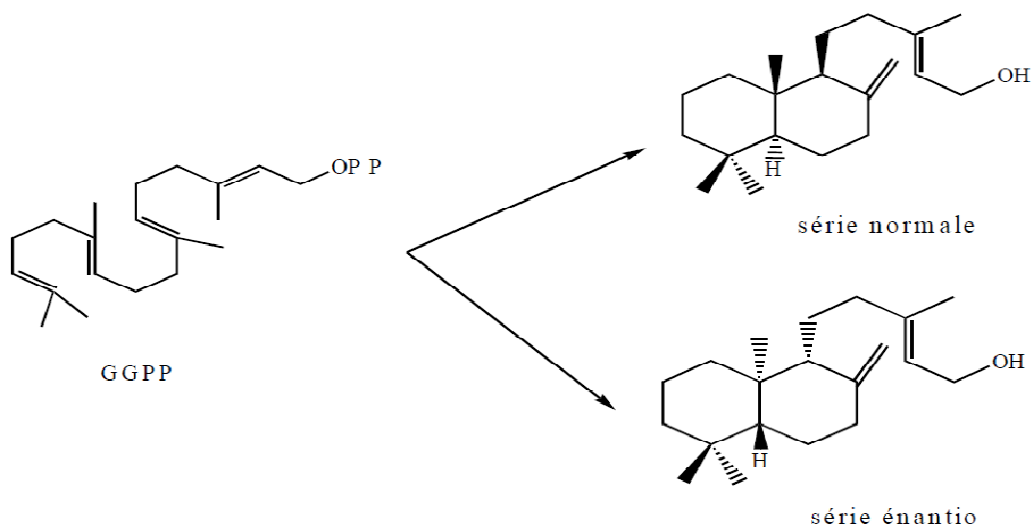


5.2.1. Cyclisation en accordéon

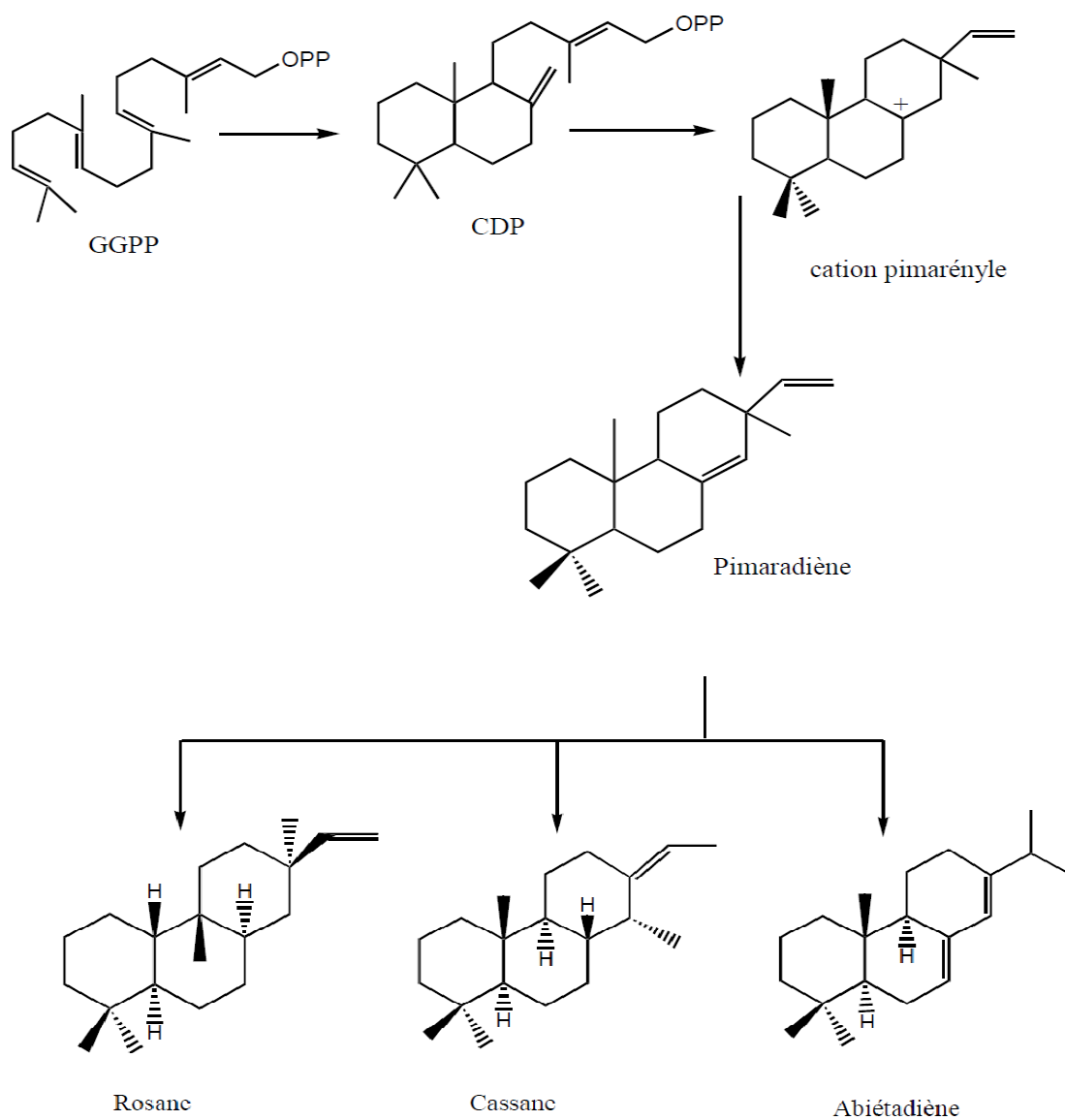
La cyclisation, dans ce cas, est une cyclisation acido-catalysée du **GGPP** similaire à celle qui intervient dans l'élaboration des triterpènes mais sans époxydation préalable conduisant à la formation d'une *trans*-décalone (intermédiaire réactionnel connu sous le nom **copalyl diphosphate CDP**). Cette cyclisation permet la biosynthèse des 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'énantiomères, différant 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** et **rosane**.
- Elle est dite *ent* (pour énantio) lorsque c'est l'antipode; les molécules sont alors appelées *ent-atisane*, *ent-kaurane*, *ent-abiétane*,....

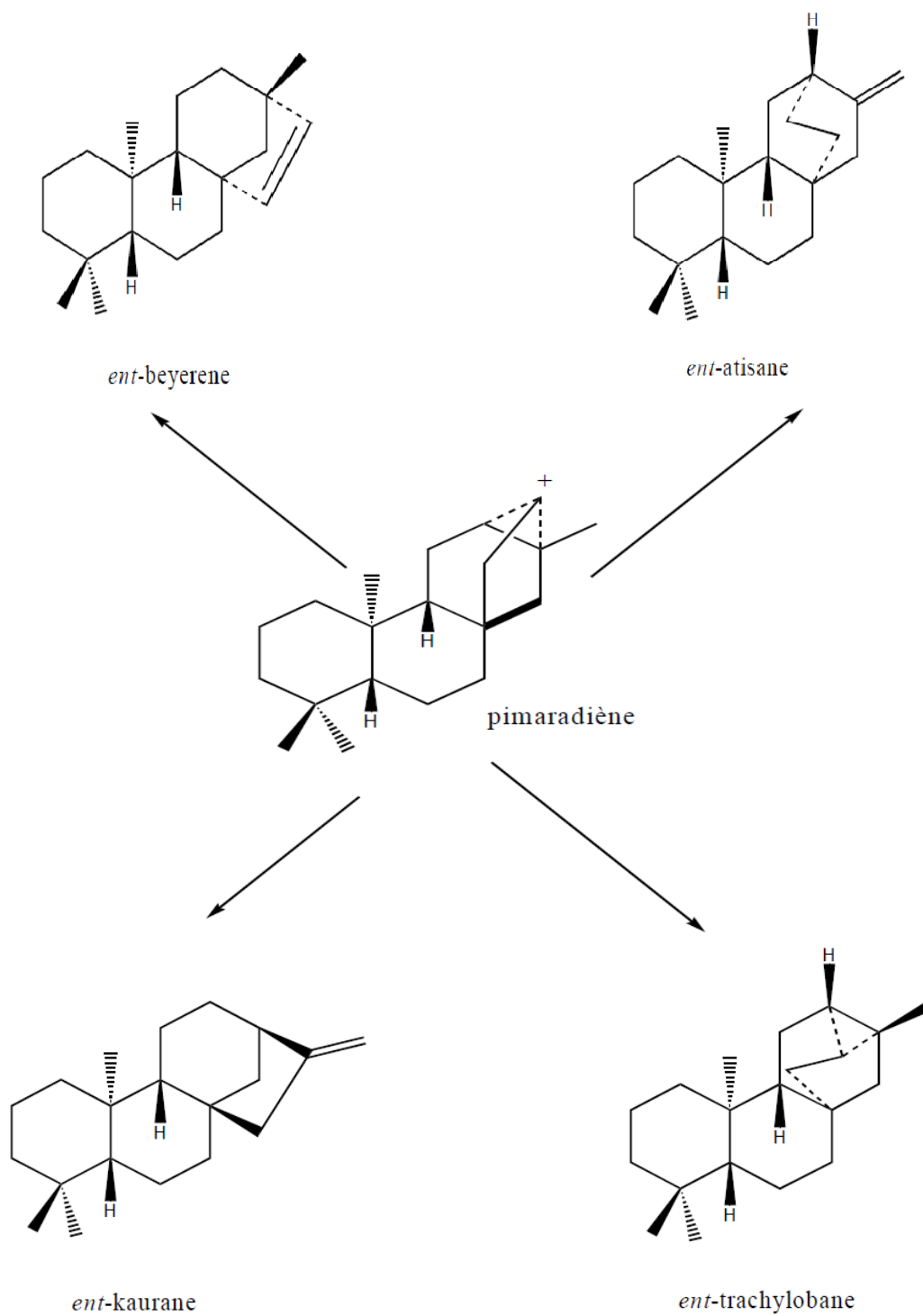


Les diterpènes tricycliques (pimarane, abiétane, cassane, rosane) sont issus de la cyclisation du cation pimarényle.



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.

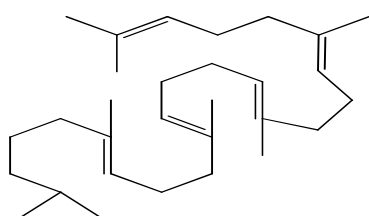


6. Triterpène

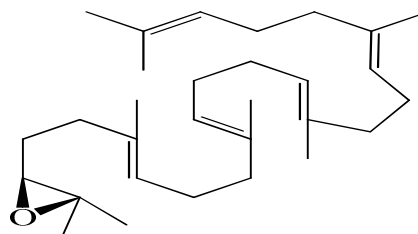
6.1. Définition

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-époxy-squalène, 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'époxy-squalène 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-époxydosqualène

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.

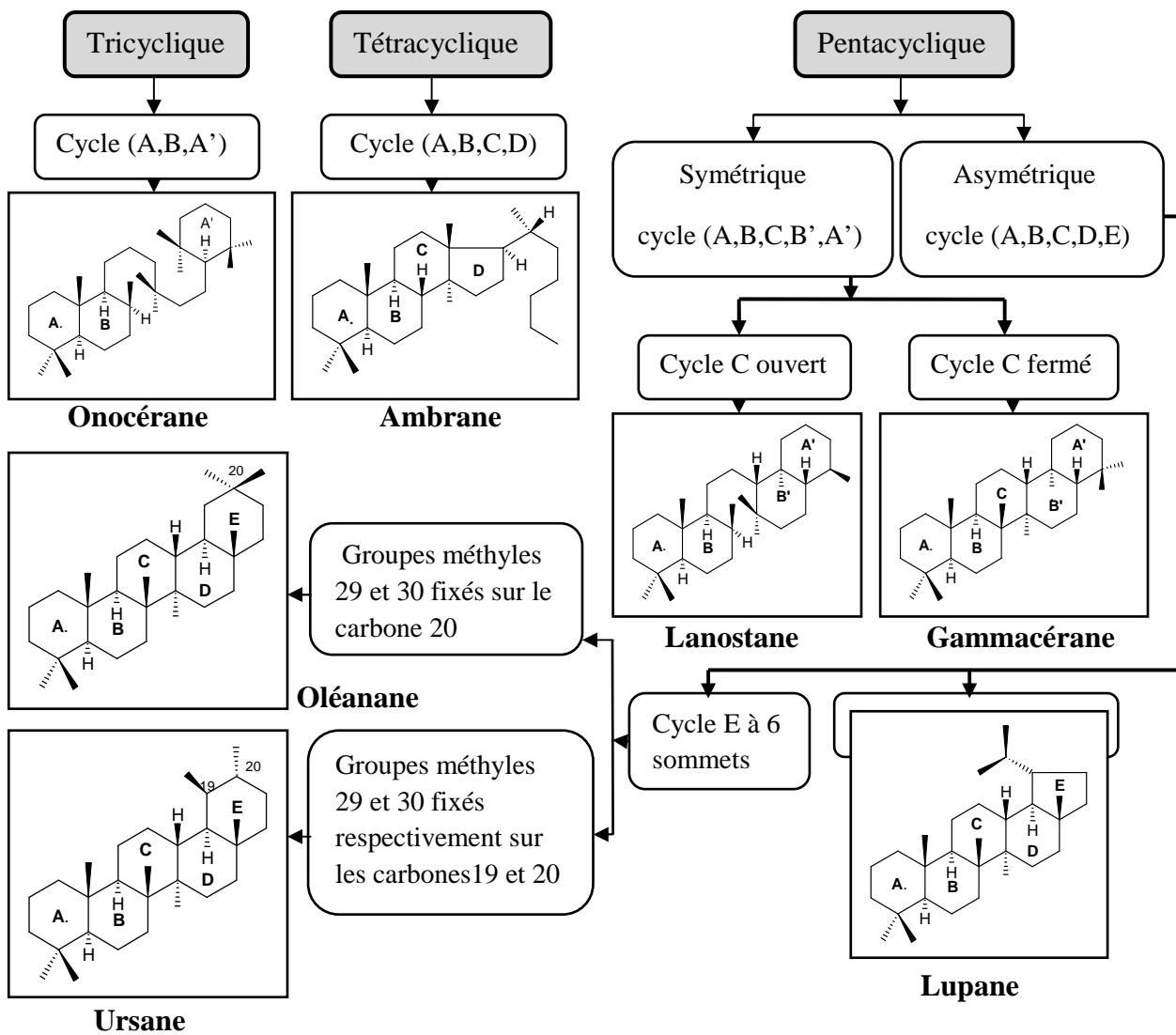
3. Pentacyclique :

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 carbones 19 et 20.

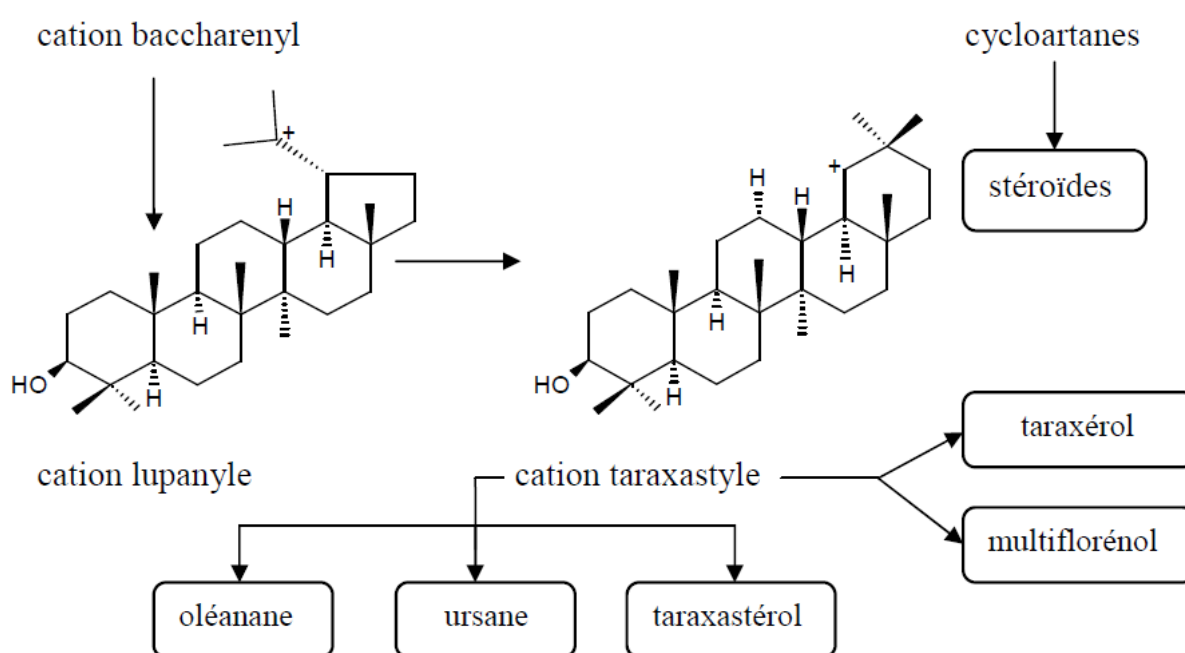
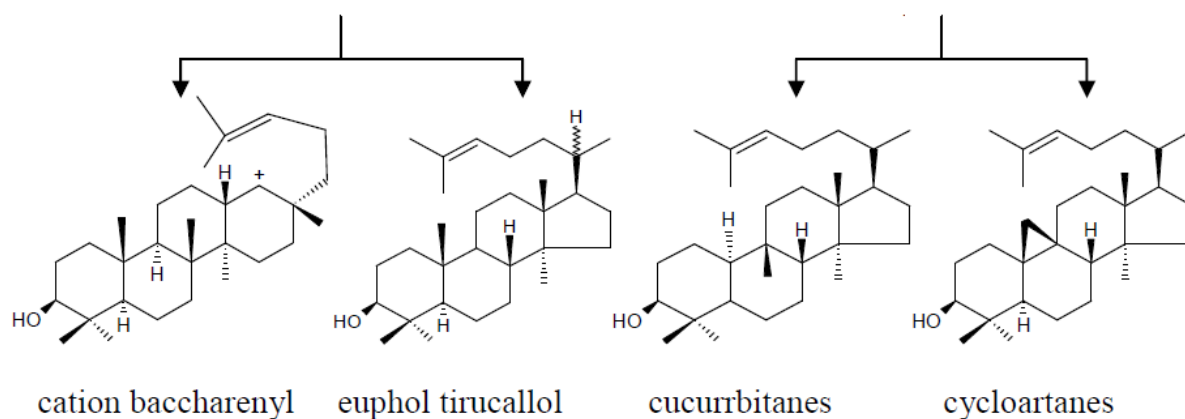


6.3. Biosynthèse

Le couplage queue-à-queue de deux unités en C-15, **farnésylpyrophosphate (FPP)** suivi d'une oxydation permet l'élaboration de l'époxyqualène, 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'époxyqualène sur la surface de l'enzyme que dépend l'orientation de la biosynthèse vers les triterpènes tétra- et pentacycliques et les stéroïdes.

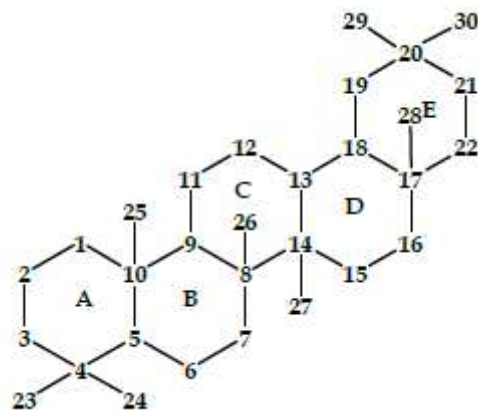
- Si l'époxyqualène est dans une conformation chaise-bateau-chaise-bateau, la cyclisation conduit à un cation protostanyle précurseur des cycloartanes, des **lanostanes** et des **cucurbitanes**.
- Si l'époxyqualène adopte la conformation chaise-chaise-chaise-bateau, la cyclisation aboutit à un autre 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.

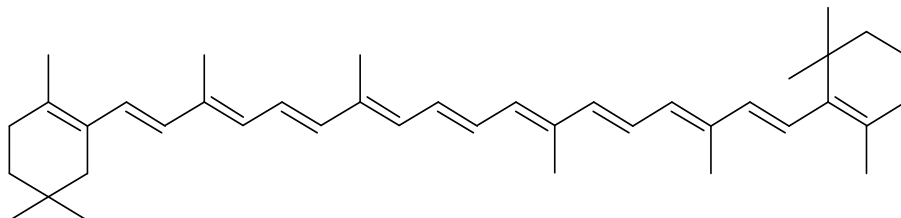
La numérotation des groupements méthyles se fait ensuite depuis le cycle **A** vers le cycle **E**, puis se poursuit sur le reste de la chaîne alkyle. Pour les carbones gem-diméthylés, le numéro le plus bas est attribué au groupement en position α (en arrière).



Exemple :

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 géranylgeranyls 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

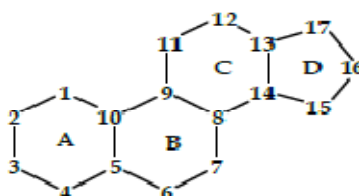


Chapitre **II**

1. Définition des stéroïdes

La plupart des stéroïdes sont construits sur un noyau à quatre cycles : noyau stérane. Il existe toujours des atomes de carbone extra cycliques sur le noyau stérane :

- Deux groupements méthyliques CH_3 sont liés aux carbones **10** et **13**.
- Un long bras ramifié est fixé sur le carbone **17**.



Noyau stérane

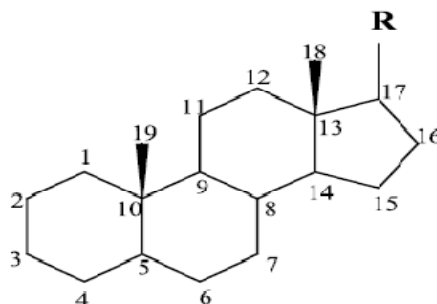
2. Classification

Les stéroïdes naturels sont répartis en quatre séries :

- Les stérols.
- Les acides biliaires.
- Les hormones stéroïdes.
- Les vitamines D.

3. Structure chimique et numérotation

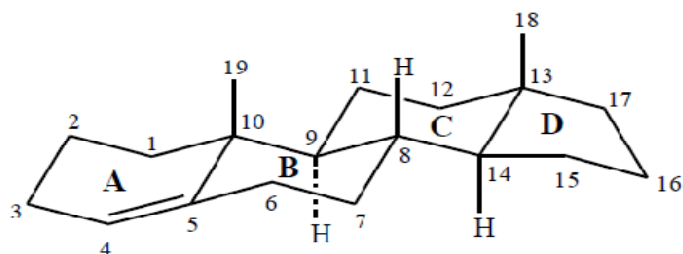
La numérotation des atomes de carbone du squelette stéroïdique est comme suit : le carbone en haut du cycle **A** porte le N°1, les atomes des deux cycles **A** et **B** sont numérotés successivement en tournant dans le sens (1 à 10); on passe ensuite aux atomes du cycle **C** (11 à 14) puis **D** (15 à 17). Les radicaux méthyles liés aux carbones **13** et **10** sont désignés par les nombres **18** et **19**. Enfin, une chaîne alkyle en carbone **17**.



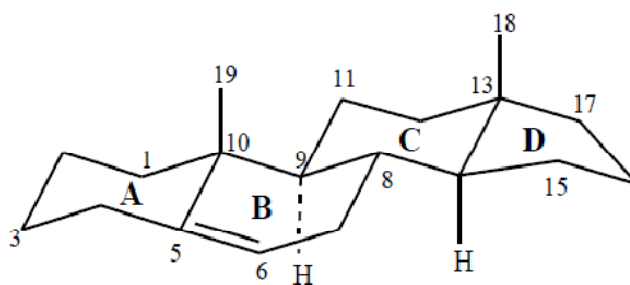
(R = diverses chaînes latérales)

Les deux cycles **A** et **B** des stéroïdes peuvent avoir aussi des insaturations au niveau des carbones **C-4**, **C-5** et **C-7**.

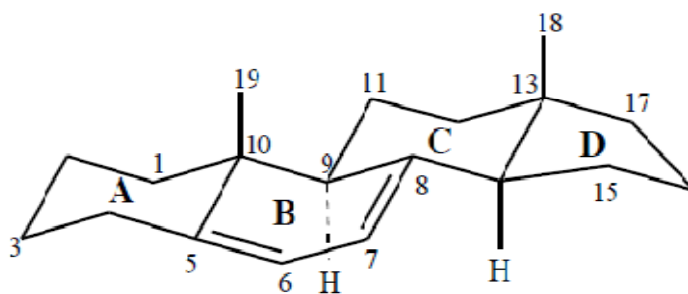
Le symbole $\Delta^{x,y}$ est très utilisé dans les stéroïdes pour présenter l'insaturation au niveau du squelette stéroïdique.



Insaturation au niveau des carbones C-4 et C-5 ($\Delta^{4,5}$)



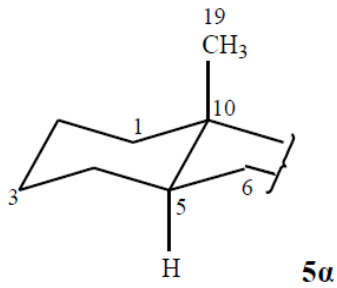
Insaturation au niveau des carbones C-5 et C-6 ($\Delta^{5,6}$)



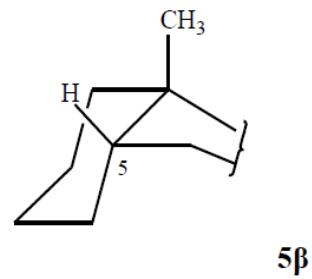
Insaturations au niveau des carbones C-5/C-6 et C-7/C-8 ($\Delta^{5,6}$ et $\Delta^{7,8}$)

4. Stéréochimie

La relation entre la stéréochimie et l'activité biologique est assez marquée dans le champ stéroïdique. La stéréochimie des stéroïdes au niveau des carbones **C-5** et **C-14** est représentée par les deux lettres grecques α et β . α présentant la face inférieure de cycle et β la face supérieure, ceci par rapport aux méthyles angulaires axiaux de conformation β .



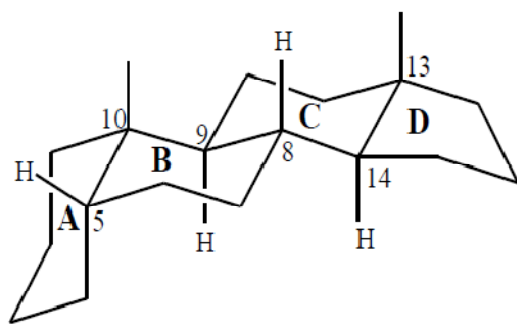
Jonction *trans*



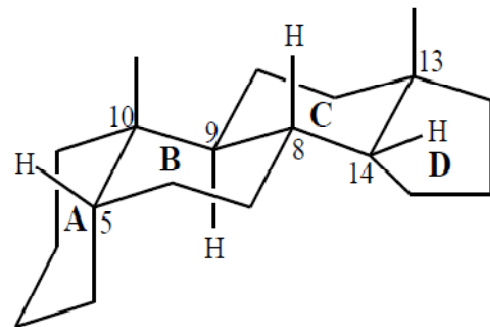
Jonction *cis*

Dans le cas des stéroïdes naturels, la chaîne latérale est le plus souvent β orientée et la jonction entre les cycles **B** et **C**, est toujours de type *trans*.

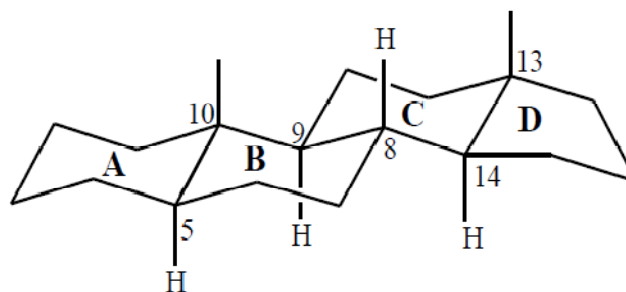
Toutefois, les stéroïdes à jonction *cis* peuvent être préparés synthétiquement, la jonction entre les cycles **C** et **D** est souvent de type *trans*, cependant il y a quelques exceptions pour les hétérosides cardiotoniques.



A/B *cis*, C/D *trans*



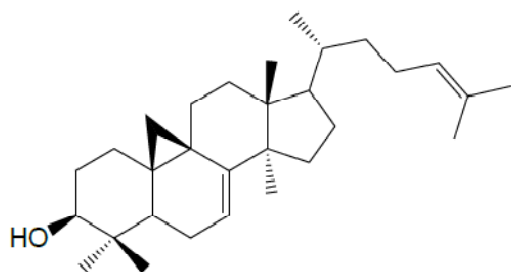
A/B *cis*, C/D *cis*



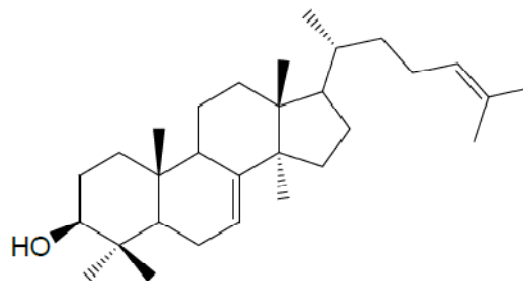
A/B *trans*, C/D *trans*

5. Biosynthèse des stéroïdes

Chez les plantes, le mécanisme de biosynthèse des stéroïdes passe par le **cycloarténol** et plutôt par le **lanostérol** chez les animaux; mais tous subissent ou non deux fois l'action de l'enzyme.



Cycloarténol

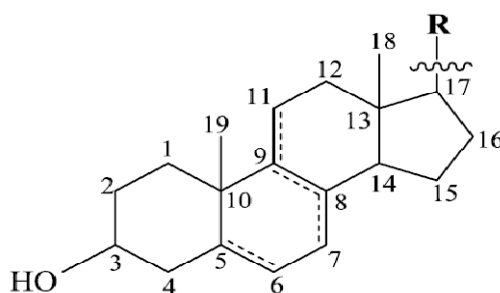


Lanostérol

6. Stérol

6.1. Structure chimique et numérotation

La majorité des stéroïdes sont des alcools, on les appelle stérols, formant ainsi tout un groupe d'alcools solides. Ils sont des composés tétracycliques comportant le plus souvent 27, 28 ou 29 atomes de carbone. Le noyau stérane possède le plus souvent une double liaison fréquemment en **C-5/C-6**, mais que l'on peut rencontrer en **C-7/C-8**, beaucoup plus rarement en **C-8/C-9**, en **C-8/C-14** ou en **C-9/C-11**.

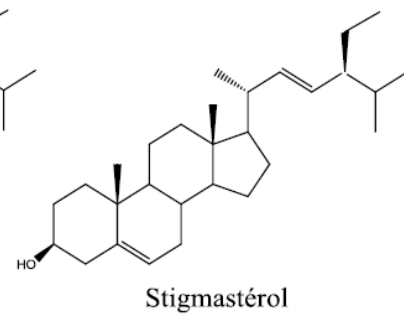
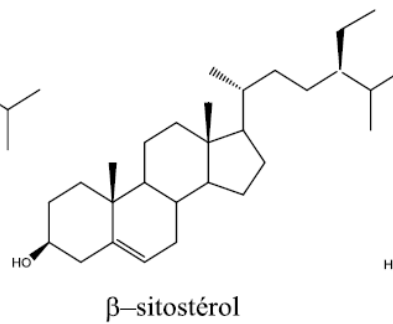
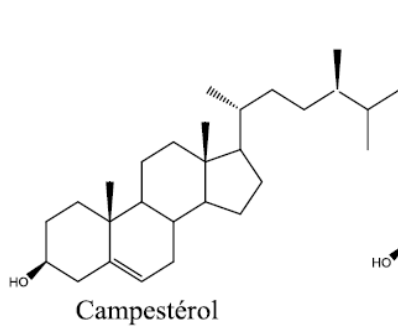
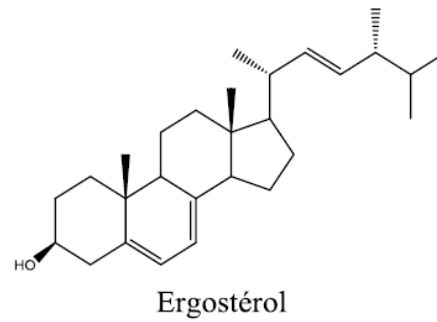
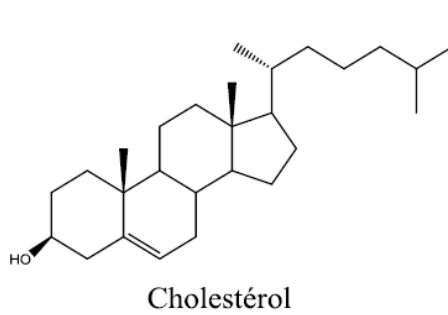


Les groupes méthyle **18** et **19**, la fonction alcool en **3** et la chaîne latérale en **17** sont en configuration β . La chaîne latérale qui peut être saturée où comportée une ou deux doubles liaisons possède 8, 9 ou 10 atomes de carbone.

6.2. Classification

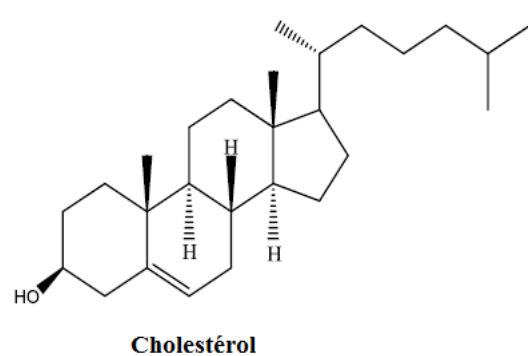
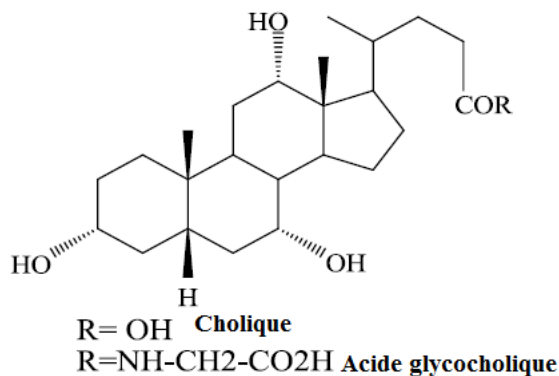
Les stérols sont retrouvés chez beaucoup de microorganismes. Il n'existe, à vrai dire, aucune classification spéciale des stérols. Selon l'origine biologique, ils peuvent être regroupés en familles : stérols fongiques, stérols animaux, stérols végétaux et stérols algues.

- **Zoostérols** : dont les stérols chez les animaux. Les membranes animales contiennent un stérol prépondérant : **le cholestérol**.
- **Mycostérols** : (stérols chez les champignons inférieurs). Les stérols fongiques ont été très étudiés dans la levure. Le stérol majeur est **l'ergostérol** dont la particularité est la présence de deux liaisons alcènes conjuguées.
- **Phytostérols** : (stérols chez les plantes supérieures). Les végétaux contiennent un mélange complexe de stérols composé essentiellement de **sitostérol**, de **campestérol** et de **stigmastérol**. Ces trois stérols diffèrent des stérols décrits précédemment par la présence d'une insaturation en position **22** (cas du stigmastérol) et la longueur de la chaîne alkyle greffée sur le carbone **C-24** (un seul carbone dans le cas du campestérol, deux pour le sitostérol et le stigmastérol). Cependant, de nombreux autres stérols végétaux sont connus, notamment des intermédiaires biosynthétiques.
- **Stérols chez les algues** : Les stérols sont retrouvés chez beaucoup de microorganismes comme les microalgues ou les protozoaires.



7. Acide biliaire

Les acides biliaires proviennent de la dégradation du cholestérol au niveau du foie et sont sécrétés par la bile, d'où leur nom. Le plus important est l'acide cholique, qu'on retrouve sous forme d'acide glycocholique, dont le rôle est l'émulsification des graisses au cours de la digestion.

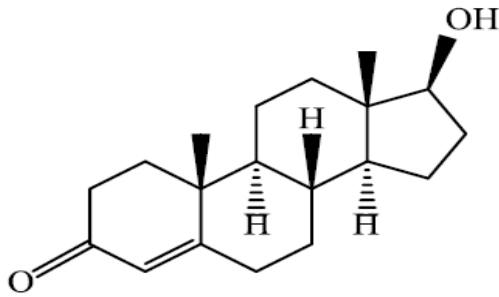


8. Hormone stéroïde

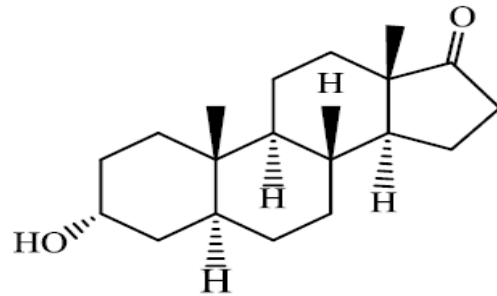
Les hormones sont des molécules émises par une glande. Elles ont des structures différentes : acides aminés, polypeptides ou stéroïdes. Ces derniers sont des régulateurs de l'activité biologique (caractères sexuels secondaires et physiologie de la reproduction).

Les hormones sont biosynthétisées à partir du cholestérol. Leurs structures n'ont été élucidées que depuis une cinquantaine d'années en raison de leurs très faibles proportions dans l'organisme, elles sont de deux types.

- **Les androgènes** : ce sont des hormones mâles comme la testostérone et l'androstérone.

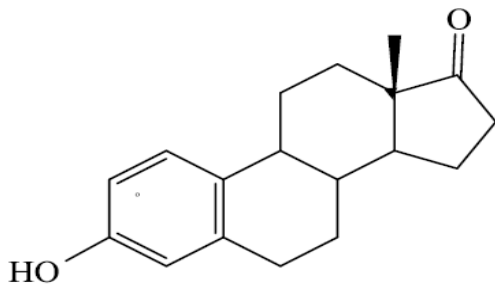


Testostérone

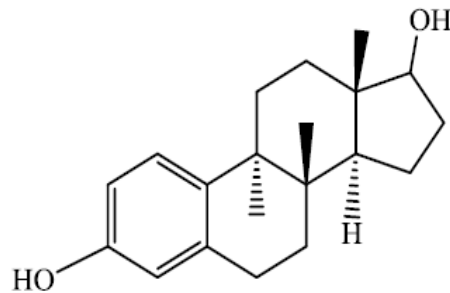


Androstérone

- **Les oestrogènes** : ce sont des hormones femelles comme l'oestrone et l'oestradiol dont la présence dans les urines dénote la grossesse.

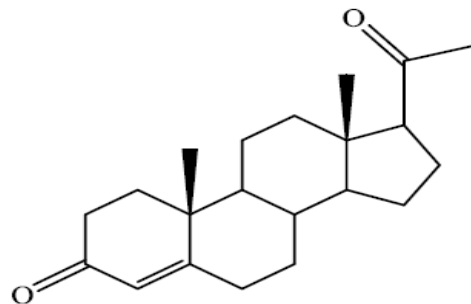


Oestrone



Oestradiol

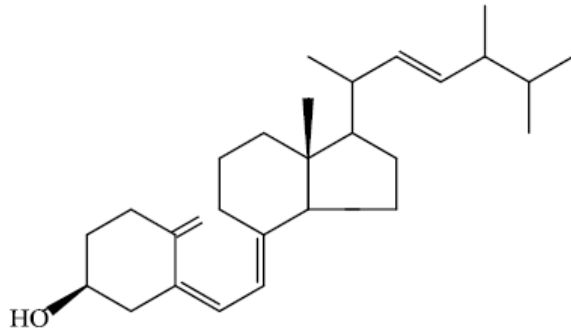
- **Les progestatifs** : sont plus communément connus sous le nom d'hormones de grossesse comme progestérone. Associées aux oestrogènes, elles régulent l'évolution de la grossesse.



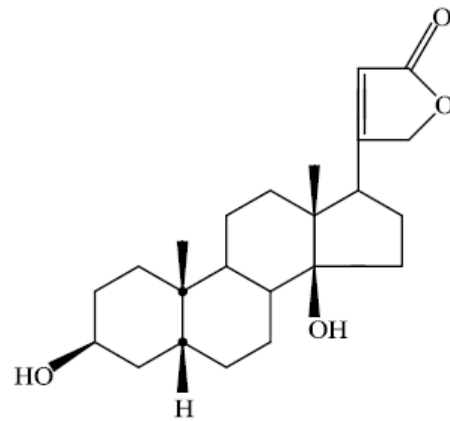
Progesterone

8. Vitamine D

La **vitamine D** joue un grand rôle dans le métabolisme des ions calcium. On peut citer un stéroïde particulier, la **digitoxigénine** qui est présente dans certaines plantes sous forme de glycosides (combinaison avec un sucre). Ce composé a la particularité d'avoir des jonctions *cis* pour **A/B** et pour **C/D**; elle sert à préparer la digitaline, qui est un médicament pour les affections cardiaques.



Vitamine D



Digitoxigénine



Chapitre III

1. Composés phénoliques

Les polyphénols, également dénommés composés phénoliques, forment un très vaste ensemble de substances naturelles aux structures extrêmement variées. L'élément structural de base qui les caractérise, est la présence d'au moins d'un noyau benzénique auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles libres ou engagés dans une autre fonction chimique (éther, ester ou encore hétéroside). A l'heure actuelle, plus de 10000 composés naturels satisfaisant à ces critères ont été isolés et identifiés. Selon leurs caractéristiques structurales, ils se répartissent en différentes familles : anthocyanes, coumarines, lignanes, flavonoïdes, tanins, quinones, acides phénoliques, xanthones, stilbènes..... etc. Ces structures sont des monomères, des polymères ou des composés complexes dont la masse moléculaire peut atteindre 9000 uma. Ces métabolites secondaires sont synthétisés par les plantes pendant leur développement, mais aussi comme réponse aux conditions de stress tels que les infections, les blessures, les radiations UVetc.

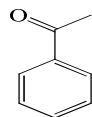
2. Biogénèse des composés phénoliques

Les composés phénoliques des végétaux sont issus de deux grandes voies de biogénèse:

2.1. Voie de l'acide shikimique

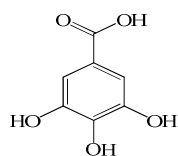
La voie la plus courante est celle *via* le shikimate (l'acide shikimique). Elle transforme les oses aux amino-acides aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis, par désamination de ces derniers, aux acides cinnamiques et à leurs dérivés : acétophénone, acides phénols, coumarines, lignanes, lignines.... etc.

Acétophénone



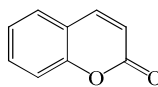
Phényléthanone

Acide phénol



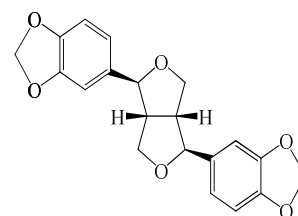
Acide gallique

Coumarine



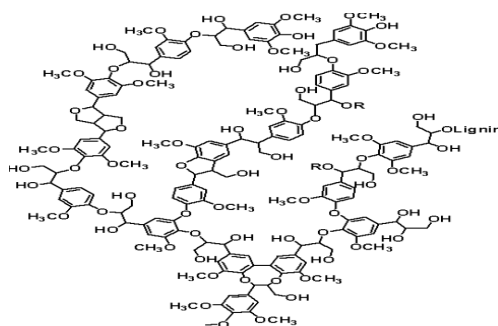
Coumarine

Lignane



(+)-Sesamine

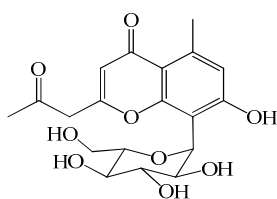
Lignine



2.2. Voie de l'acétate

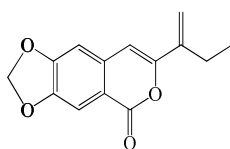
L'autre voie part de l'acétate et conduit à des poly- β -cétosters de longueurs variables (les polyacétates) qui engendrent par cyclisation (réaction de Claisen ou condensation aldolique), des composés souvent polycycliques : chromones, isocoumarines, depsides, depsidones, quinones.... etc.

Chromone



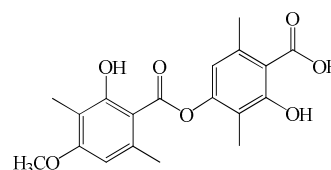
Aloésine

Isocoumarine



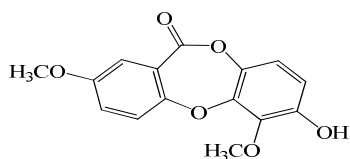
Xyridine B

Depside



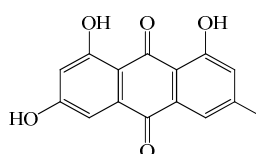
Acide barbatique

Depsidone



Brevipside

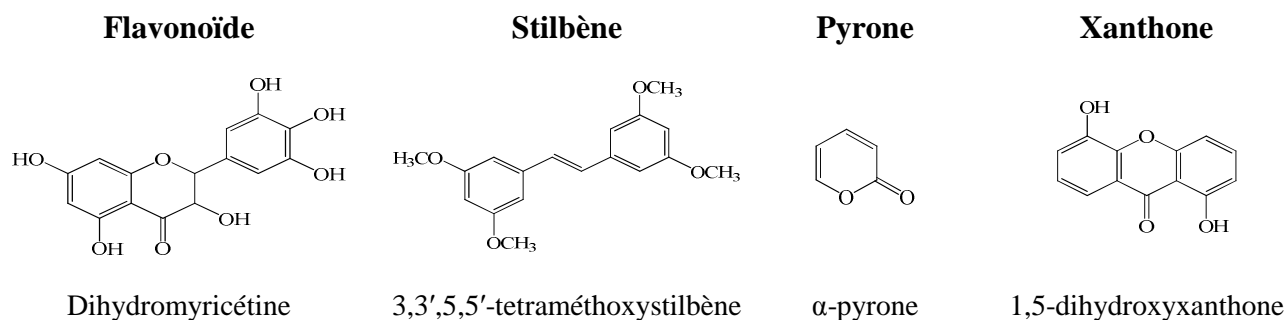
Quinone



Emodol

2.3. Voie mixte de l'acide shikimique et l'acétate

La pluralité structurale des composés phénoliques est due à cette double origine biosynthétique, et encore accrue par la possibilité très fréquente d'une participation simultanée du shikimate et de l'acétate à l'élaboration de composés d'origine mixte : flavonoïdes, stilbènes, pyrones, xanthones... etc.



3. Acide shikimique

L'acide shikimique, plus connu sous sa forme anionique **les shikimates**, est un intermédiaire biochimique important présent dans les plantes et les micro-organismes. Il doit son nom à la fleur japonaise Shikimi *Illicium anisatum* d'où il a été isolé pour la première fois.

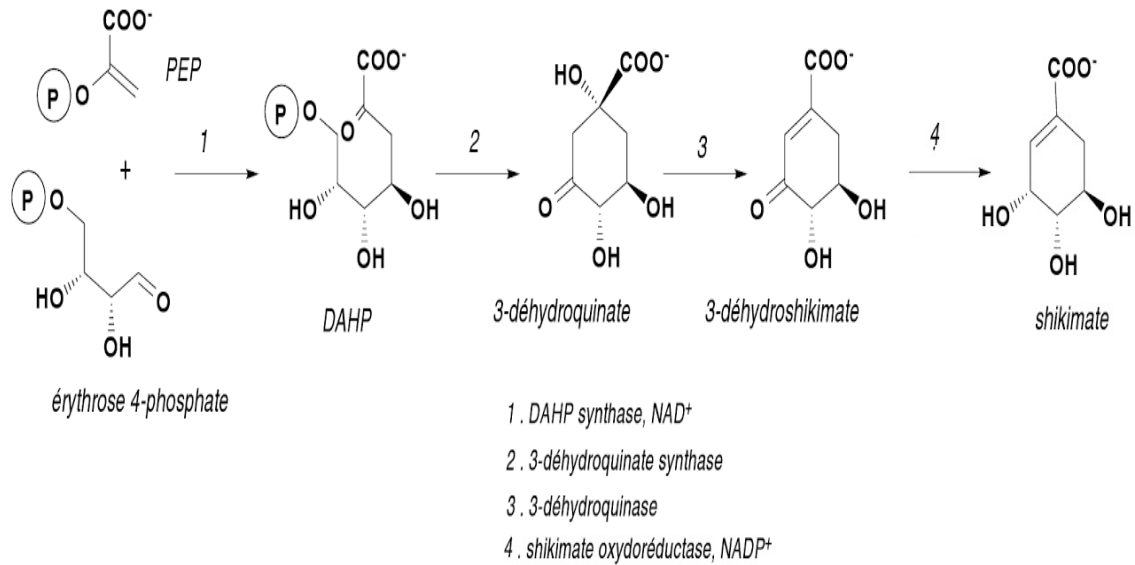
4. Biosynthèse de l'acide shikimique et ses métabolites

4.1. Acide shikimique

La première réaction de la biosynthèse de l'acide shikimique est la condensation du **phosphoénol pyruvate (PEP)** avec l'**érythrose-4-phosphate** pour former un composé en C₇, le **3-désoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate (DAHP)**.

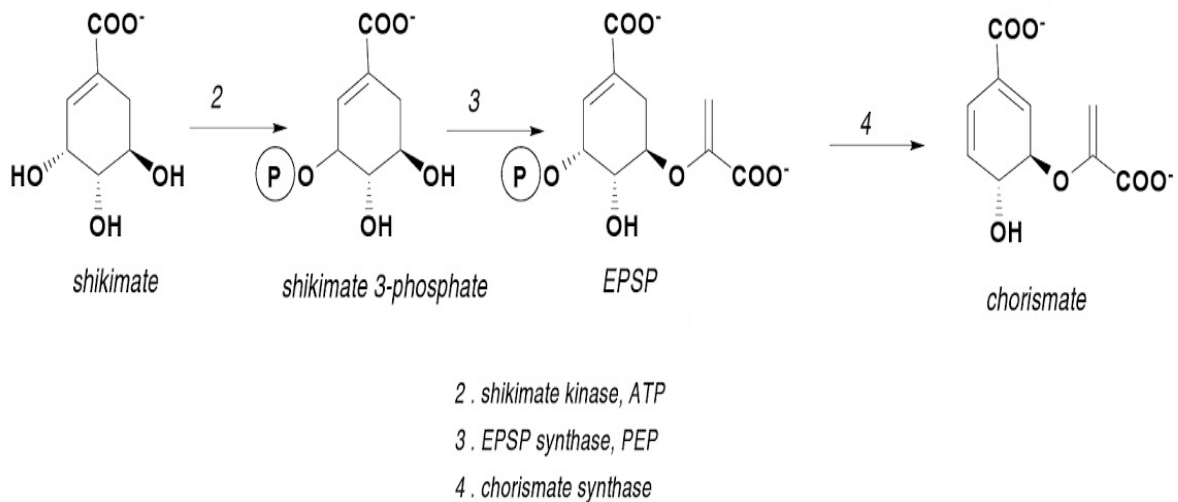
La cyclisation du DAHP en **3-déhydroquinone** est une réaction complexe qui met en jeu une condensation aldolique intramoléculaire intervenant après l'élimination du phosphate.

La déshydratation du 3-déhydroquinone est catalysée par une enzyme qui induit une élimination d'eau stéréospécifique *cis* pour former le **3-déhydroshikimate**. La réduction de ce dernier conduit au **shikimate**.



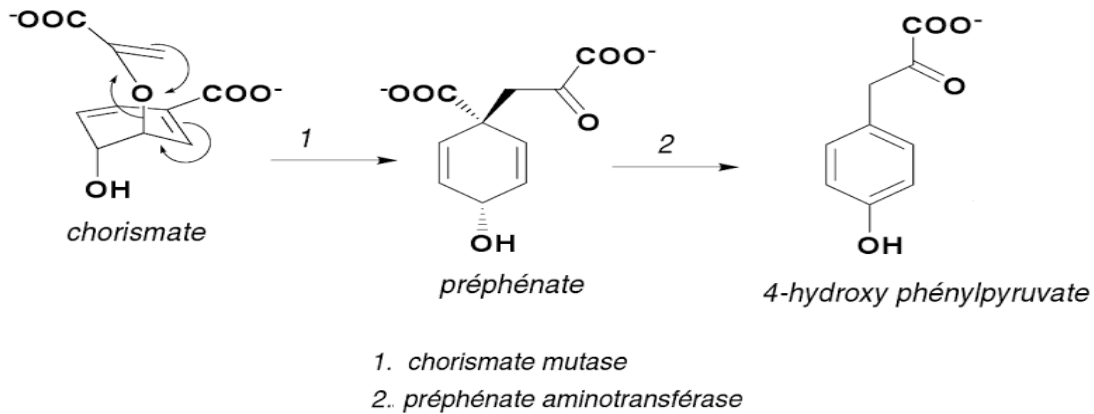
4.2. Acide chorismique

Après la phosphorylation du shikimate au **shikimate-3-phosphate**, la condensation de ce dernier avec une nouvelle molécule de **PEP** forme un éther d'énol, le **5-énolpyruvyl shikimate-3-phosphate (EPSP)**. Ce dernier conduit via une *trans* 1,4-élimination inhabituelle, au **chorismate**, qui est la forme anionique de l'**acide chorismique**.



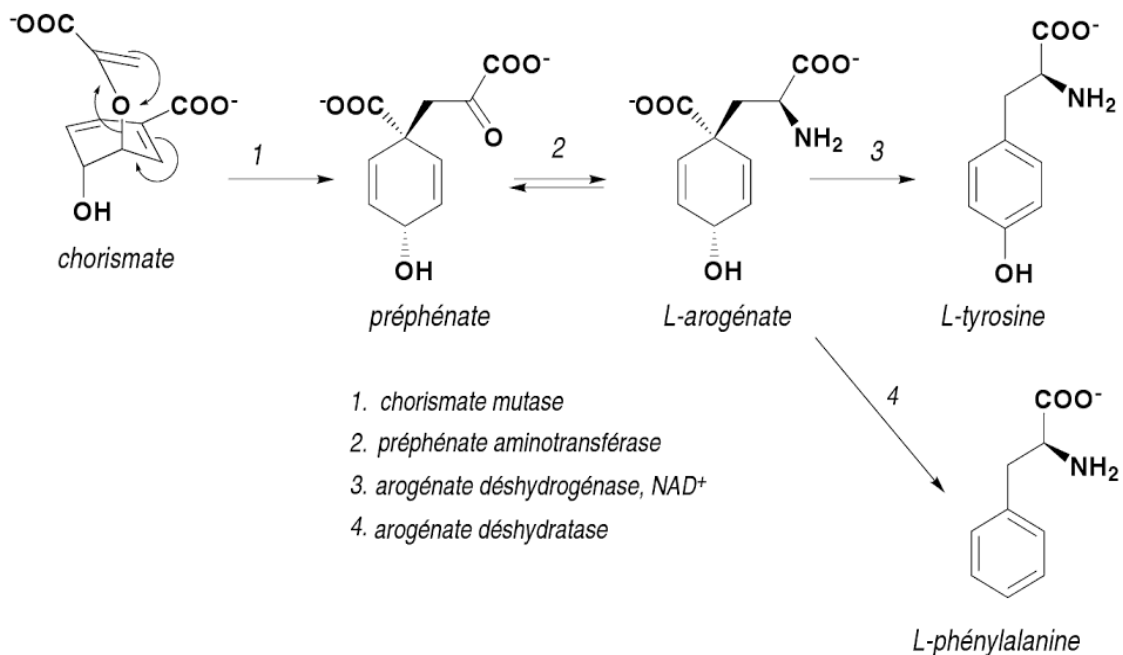
4.3. Acide 4-hydroxy phénylpyruvique

Le réarrangement péricyclique de type Claisen conduit au **préphénate** la décarboxylation de cette dernière forme le **4-hydroxy phénylpyruvate**.

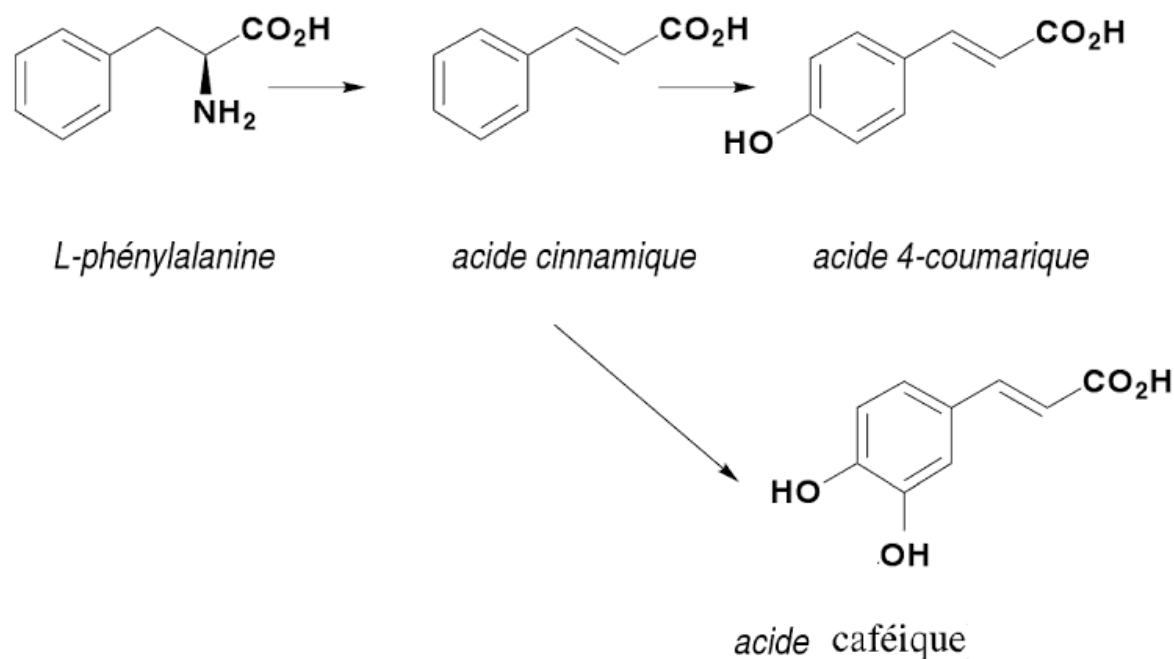


4.4. Acide cinnamique

Une autre voie de formation des acides aminés aromatiques est également connue, dans laquelle l'acide aminé formé est le **L-arogénate** est dans un deuxième temps, décarboxylé et aromatisé en **L-phénylalanine** ou en **L-tyrosine**.



L'élimination stéréospécifique d'ammoniac à partir de la **phénylalanine** conduit à l'acide **E-cinnamique** (*trans* cinnamique). La réaction est catalysée par la **phényl-ammonialyase**. Dans la majorité des cas, les acides cinnamiques 4-monohydroxylés et 4,5-dihydroxylés (**acide 4-coumarique** et **acide caféique**) sont issus de l'hydroxylation de l'acide cinnamique.



5. Biosynthèse des shikimates de type ArC_n ($n = 0, 1$ et 3)

La structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux sont les caractères dominants de la classification des composés phénoliques dont on peut distinguer les principaux groupes suivants:

5.1. Acides phénols (shikimates de type ArC_1 et ArC_3)

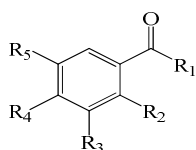
5.1.1. Définition des acides phénols

Le terme acide phénol peut s'appliquer à tous les composés aromatiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ces composés se séparent en deux grands groupes dérivant de l'acide benzoïque ou de l'acide cinnamique : les acides hydroxybenzoïques (ArC_1) et les acides hydroxycinnamiques (ArC_3).

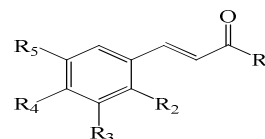
5.1.2. Structures chimiques et classification

Les acides phénols hydroxybenzoïques (ArC_1) sont très communs aussi bien sous forme libre que combinée à l'état d'ester ou d'hétéroside. On rencontre également les aldéhydes correspondant à ces acides dont la vanilline est le plus répandu.

Acides hydroxybenzoïques



Acides hydroxycinnamiques



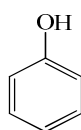
	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	
Benzoïque	OH	H	H	H	H	Cinnamique
Salicylique	OH	OH	H	H	H	<i>O</i> -coumarique
<i>p</i> -hydroxy benzoïque	OH	H	H	OH	H	<i>p</i> -coumarique
Gentisique	OH	OH	H	H	OH	-
Protocatéchique	OH	H	OH	OH	H	Caféique
Vanillique	OH	H	OCH ₃	OH	H	Férulique
Gallique	OH	H	OH	OH	OH	-
Syringique	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	Sinapique

Concernant les acides hydroxycinnamiques (**ArC₃**), ces derniers ont une distribution très large dans le règne végétal. Ils peuvent également être estérifiés, amidifiés ou combinés avec des sucres. Ainsi, ils estérifient fréquemment les hydroxyles de nombreux métabolites secondaires : hétérosides flavonoïdiques, anthocyanosides, alcanols, saponosides et plus rarement alcaloïdes.

5.2. Phénols simples (shikimates de type **ArC₀**)

5.2.1. Définition des phénols simples

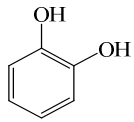
Les phénols simples sont une série de composés qui renferment un ou plusieurs groupements hydroxyles liés à un noyau aromatique dont l'acide phénique ou phénol est le représentant le plus simple.



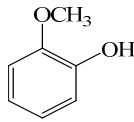
Acide phénique

5.2.2. Structures chimiques et classification

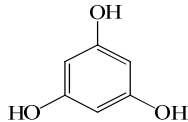
Les phénols simples comme le catéchol, le guaïacol et le phloroglucinol sont plutôt rares dans la nature à l'exception de l'hydroquinone qui existe dans plusieurs familles botaniques comme Ericaceae et Rosaceae, le plus souvent à l'état de glucoside du diphenol à l'instar de l'arbutoside ou son monométhyléther.



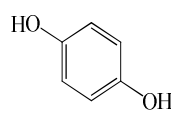
Catéchol



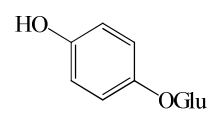
Guaiacol



Phloroglucinol



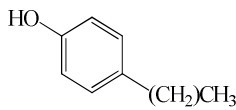
Hydroquinone



Arbutoside

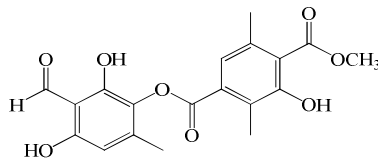
En dehors de quelques rares cas, ces phénols peuvent être sous forme d'alkylphénols, de depsides, d'alcénylphénols ... etc.

Alkylphénol



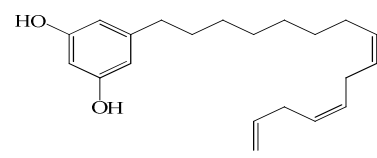
4-*n*-nonylphénol

Depside



Atranorine

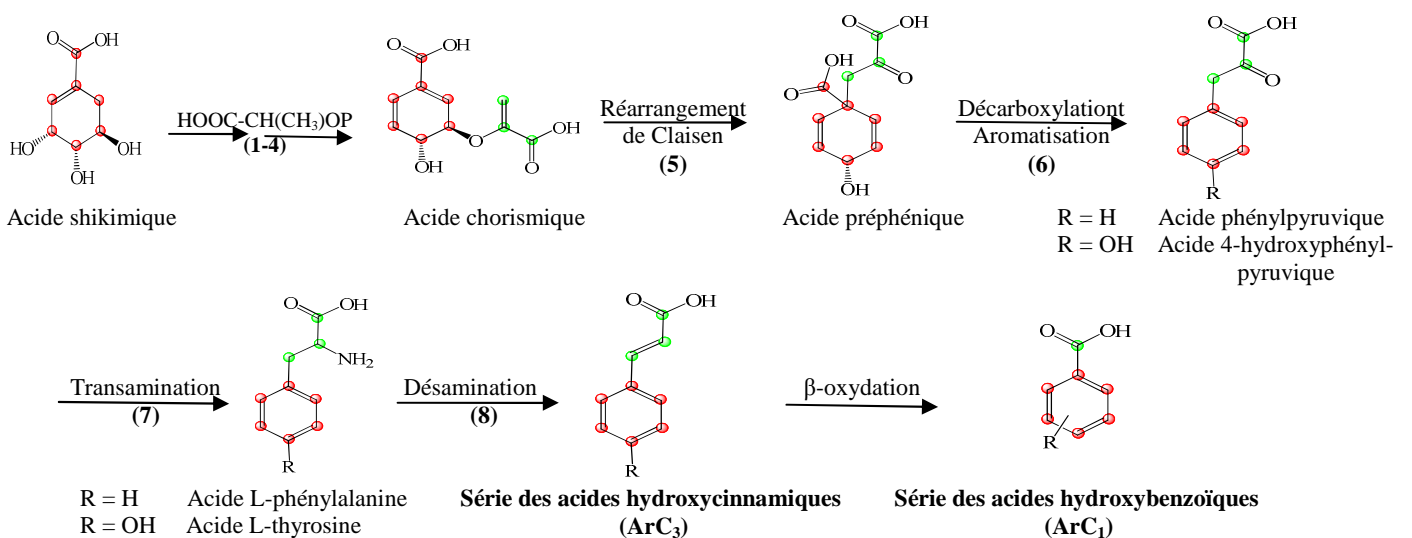
Alcénylphénol

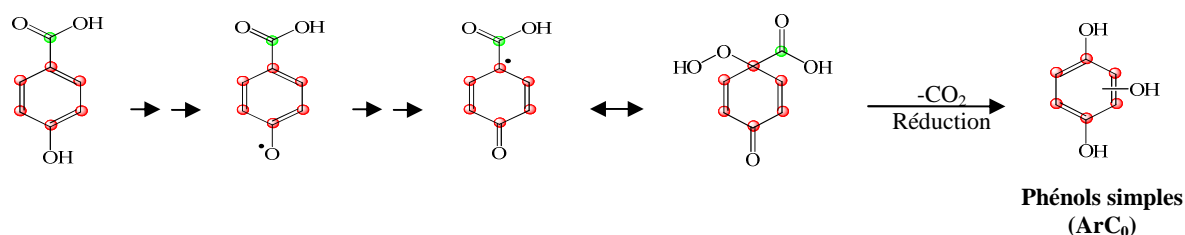


8Z,11Z,14-pentadécatriénylrésorcinol

5.3. Biogénèse des acides phénols et des phénols simples

La voie de l'acide shikimique conduit à la formation du précurseur immédiat des acides phénols par désamination de la phénylalanine. La séquence biosynthétique qui suit, dénommée séquence des phénylpropanoïdes, permet la formation des acides hydroxycinnamiques (**ArC₃**), puis une β -oxydation aboutissant à la série des acides hydroxybenzoïques (**ArC₁**). Une décarboxylation de ces derniers suivie par une réduction mène à la naissance des phénols simples (**ArC₀**).





- (1-4) *Shikimique oxydoréductase* (5) *Chorismique mutase*
Shikimate kinase, ATP (6) *Chorismique mutase-préphénique-déshydratase*
EPSP synthase, PEP (7) *Prénylpyruvique aminotransférase*
Chorismique synthase (8) *Prénylalanine ammonyalyase*

Biogénèse des acides phénols et des phénols simples

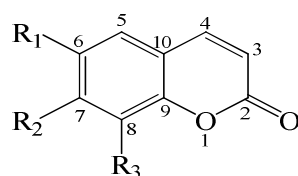
5.4. Coumarines (shikimates de type ArC₃)

5.4.1. Définition des coumarines

Les coumarines sont des 2*H*-1-benzopyran-2-ones que l'on peut considérer initialement comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-*Z*-cinnamiques. Plus d'un millier de coumarines ont été décrites et les plus simples d'entre elles sont largement distribuées dans le règne végétal. Certaines familles d'Angiospermes élaborent des structures très variées comme les familles Asteraceae et surtout Apiaceae chez lesquelles on rencontre les molécules les plus complexes.

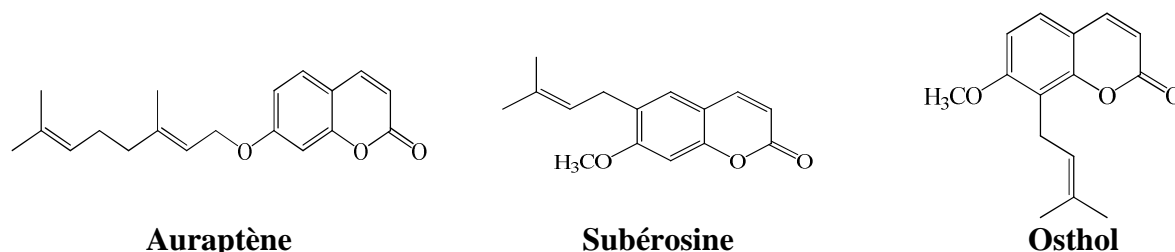
5.4.2. Structures chimiques et classification

Les structures des coumarines sont très diverses dont les substituants du cycle benzénique peuvent être des hydroxyles (plus fréquent en C-7), méthoxyles, alkyles, alcoxyles, glucosyles... etc.

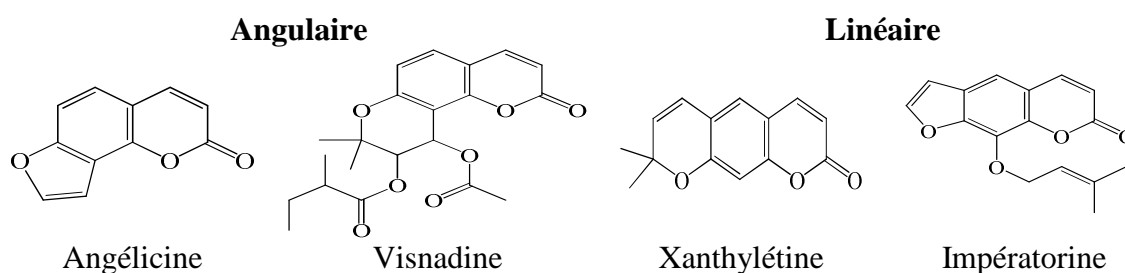


	R ₁	R ₂	R ₃
Ombelliférone	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH ₃	OH	H
Herniarine	H	OCH ₃	H
Fraxétol	OCH ₃	OH	OH
Esculine	O-Glu	OH	H
Cichorine	OH	O-Glu	H
Fraxoside	OCH ₃	O-Glu	OH

Ainsi, un élément structural commun dans beaucoup de coumarines est le groupement prényle (*O*-prénylation) habituellement lié en C-6 ou encore en C-8 de l'ombelliférone ou de l'herniarine. Plus exceptionnellement, il peut y avoir fixation d'un reste pentacarboné sur le carbone en position C-7.

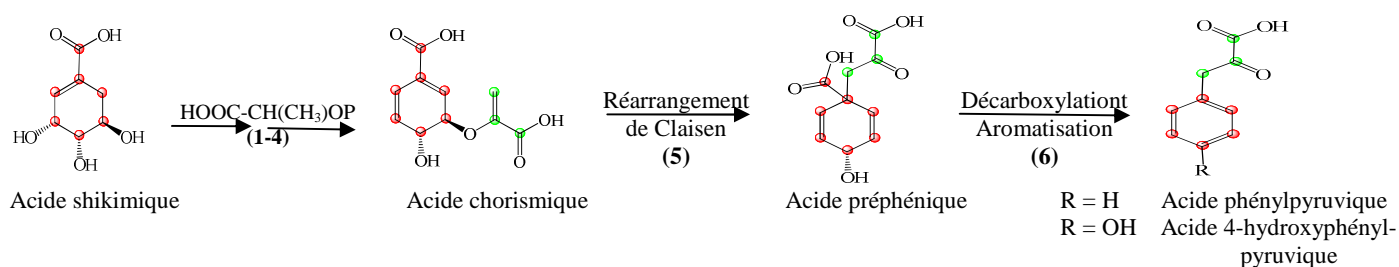


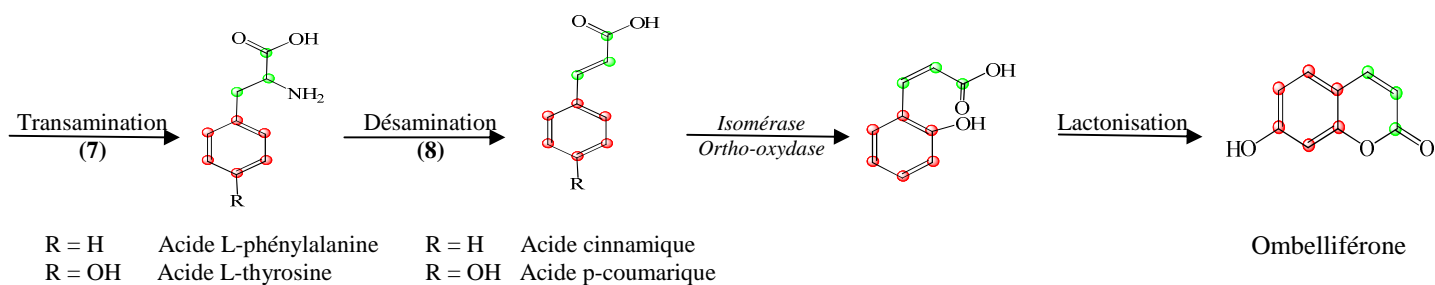
Cette prénylation est également à l'origine des coumarines polycycliques, furano- et pyrano-coumarines.



5.4.3. Biogénèse des coumarines

Les coumarines sont issues du métabolisme de la phénylalanine *via* un acide cinnamique, l'acide 4-coumarique. La spécificité du processus est l'hydroxylation en C-2 (*ortho* du chaînon tricarboné) ; suivie d'une isomérisation photocatalysée de la double liaison (*E*→*Z*) et d'une réaction spontanée de lactonisation. La formation des di- et trihydroxycoumarines et de leurs éthers implique préférentiellement l'hydroxylation de l'ombelliférone et non la lactonisation des acides cinnamiques correspondants (caféique, sinapique).





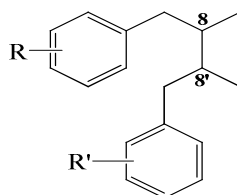
- (1-4) *Shikimique oxydoréductase* (5) *Chorismique mutase*
 Shikimate kinase, ATP (6) *Chorismique mutase-préphénique-déshydratase*
 EPSP synthase, PEP (7) *Prénylpyruvique aminotransférase*
 Chorismique synthase (8) *Prénylalanine ammonia-lyase*

Biogénèse des coumarines

5.5. Lignanes (shikimates de type ArC₃)

5.5.1. Définition des lignanes

Lignane est le terme générique d'un vaste groupe de produits naturels dont le squelette résulte de l'établissement d'une liaison entre les carbone β des chaînes latérales (liaison 8-8') de deux unités dérivant de 1-phénylpropane.



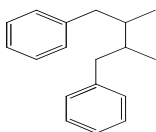
Structure générale des lignanes

Il existe également d'autres types de condensations de ces unités phénylpropaniques à l'instar des liaisons 8-3', 8-1', 3-3', 8-4'.....etc, dont les structures qui en découlent sont nommées néolignanes. Lorsque les unités liées par un atome d'oxygène d'éther, et non par une liaison C-C, le composé est appelé oxynéolignane.

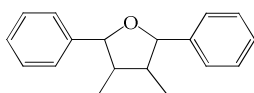
5.5.2. Structures chimiques et classification

Cette diversité de couplage mène à une large variété de squelettes où l'on distingue habituellement six groupes structuraux fondamentaux. Les plus simples sont des dibenzylbutanes (liaison 8-8'), qui par cyclisation peuvent engendrer trois types de lignanes monofuraniques, et des butyrolactones. Une cyclisation qui implique un ou deux carbones

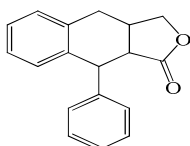
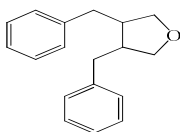
aromatiques conduit aux dérivés suivants : arylnaphtalènes et dibenzocyclooctanes. Une double cyclisation 7-O-7' et 9-O-9' aboutit aux lignanes furanofuraniques.

Dibenzylbutane

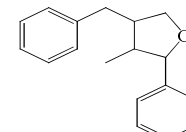
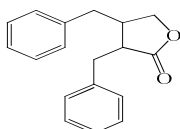
Liaison 8-8'

Monofuranique

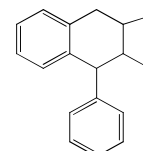
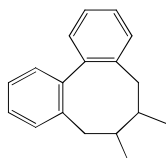
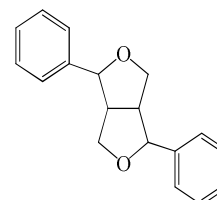
Liaison 7-O-7'

Arylnaphtalène**Monofuranique**

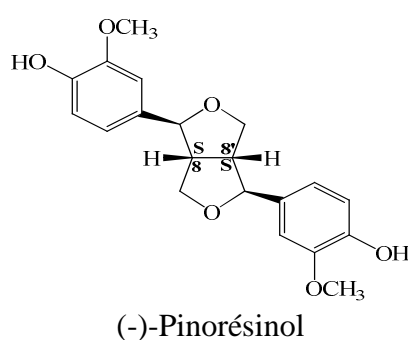
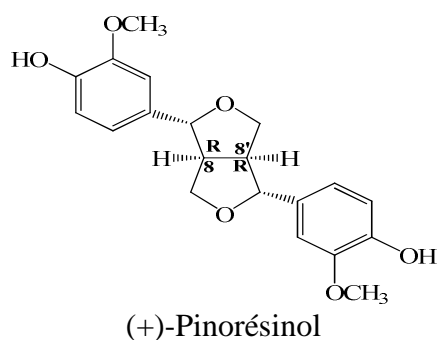
Liaison 9-O-9'

Butyrolactone

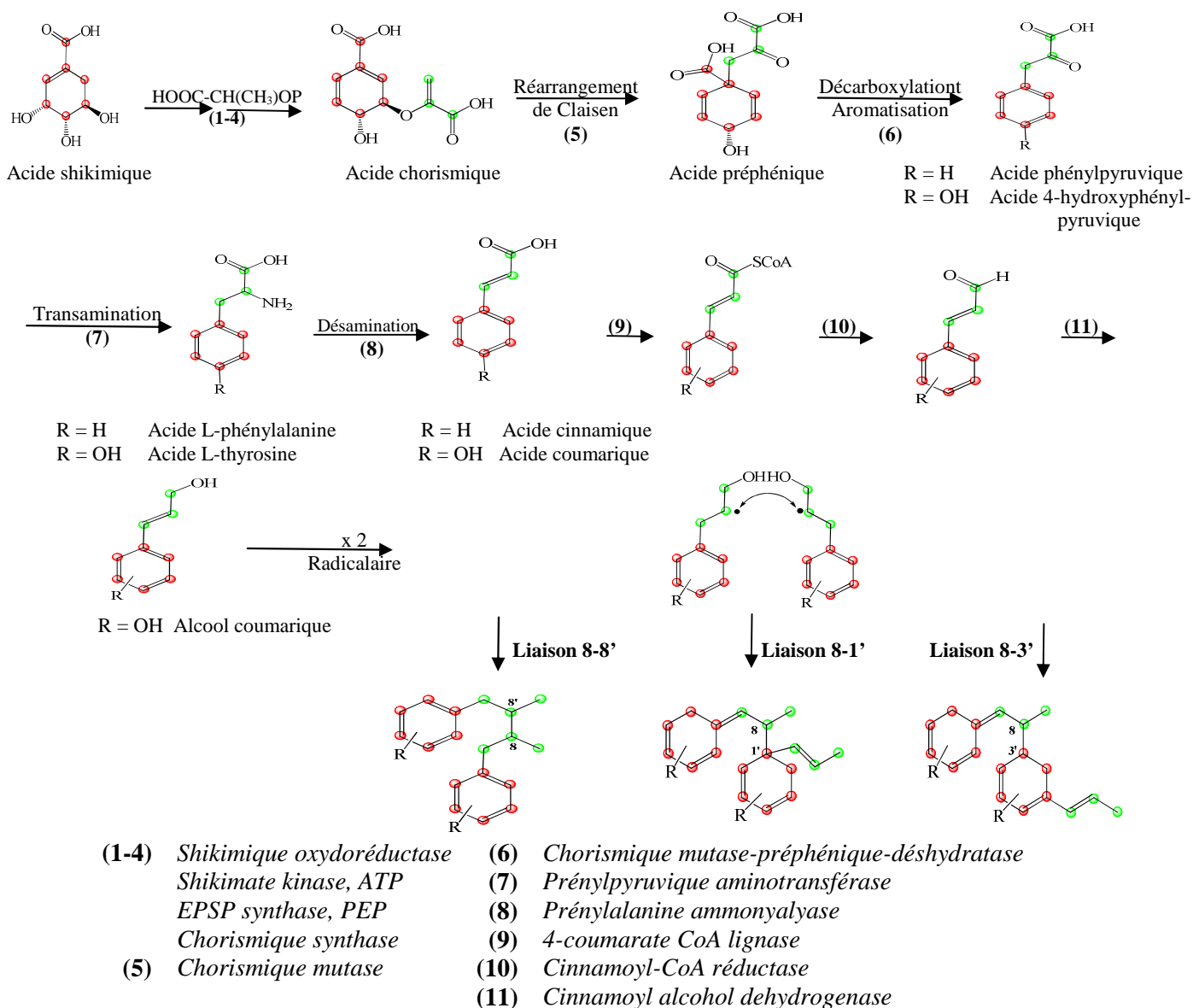
Liaison 7-O-9'

Arylnaphtalène**Dibenzocyclooctane****Furanofuranique****Principaux types de lignanes**

Mais cette diversité ne se limite pas au type de couplage uniquement car il peut y avoir beaucoup de conformations stéréochimiques d'un seul squelette permettant la formation de plusieurs stéréoisomères.

**5.5.3. Biogénèse des lignanes**

Les diverses structures des lignanes sont élaborées par dimérisation oxydante de deux unités d'alcools coumariques appelées unité monolignols. Cette dimérisation implique une radicalisation oxydative des monolignols suivie d'un couplage radicalaire combinatoire entre les carbonnes C-8 des chaînes latérales propényles formant les liaisons les plus fréquentes 8-8', 8-1' et 8-3'.

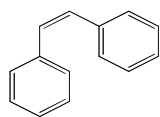
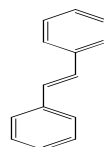


Biogénèse des lignanes

5.6. Stilbènes (shikimates de type ArC₃)

5.6.1. Définition des stilbènes

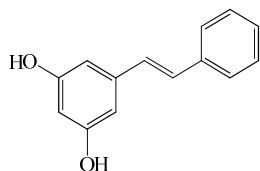
Il est d'usage de regrouper sous ce nom les composés phénoliques qui possèdent deux noyaux benzéniques séparés par un pont éthane ou éthène où il peut y avoir deux formes *cis* et *trans*. Cette dernière étant la forme la plus stable et bioactive est retrouvée en général plus abondamment dans les différentes espèces végétales productrices de stilbènes.

Forme *cis*Forme *trans*

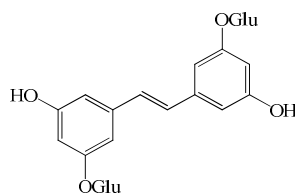
Structures générales des stilbènes

5.6.2. Structures chimiques et classification

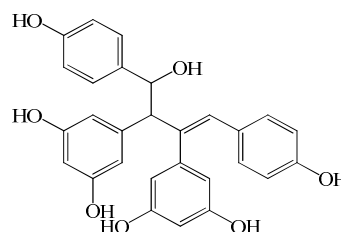
Les stilbènes possèdent de nombreux dérivés présents dans une large variété de plantes. Ces dérivés peuvent être libres (méthylés, hydroxylés, prénylés ...etc), hétérosidiques (dont la glycosylation est une des transformations la plus observée) et parfois polymériques. Ainsi, ils ont la capacité de subir une isomérisation de leurs doubles liaisons *cis*→*trans* ou *trans*→*cis*.



Pinosylvine



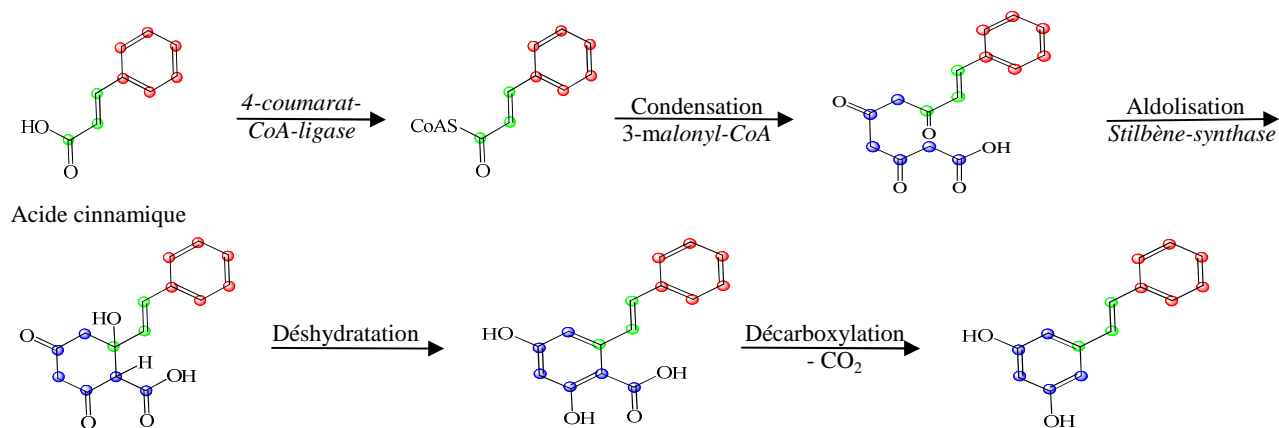
Mulberroside A



Amurensine A

5.6.3. Biogénèse des stilbènes

C'est une classe de composés polyphénoliques issue d'une voie biogénétique mixte (cinnamates et triacétates). Après cyclisation par aldolisation, le dernier carboxyle du triacétate se trouvant en β d'un hydroxyle phénolique disparaît systématiquement.



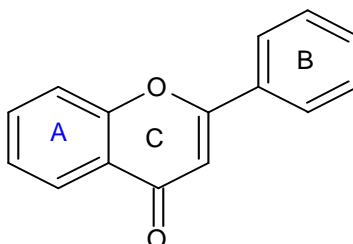
Biogénèse des stilbènes



Chapitre IV

1. Définition des flavonoïdes

Les flavonoïdes forment le groupe le plus répandu de métabolites secondaires des plantes dont l'on aurait à l'heure actuelle recensé près de 9000 représentants différents et leur nombre ne cesse d'accroître. Ils se caractérisent par un enchaînement Ar-C3-Ar d'une structure générale en 15 atomes de carbone possédant deux cycles benzéniques nommés cycle A et cycle B ; cependant le cycle central C est formé par le chaînon propyle C3.



L'enchaînement Ar-C3-Ar

2. Numérotation du squelette flavonoïdique

3. Structures chimiques et classification

Les flavonoïdes se divisent en plusieurs sous-classes qui se distinguent par une diversité structurale selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central lequel peut être ouvert et recyclisé en un motif furanique (dihydrofuranone). Les plus importants sont donnés ci-après.

3.1. Flavone et flavonol

Le **cycle A** de ces deux types de molécules est substitué par deux hydroxyles phénoliques en **C-5** et en **C-7**. Ces hydroxyles peuvent être libres ou estérifiés. D'autre part,

le cycle **B** est substitué en **C-4'**, di-substitué en **C-3'** et **C-4'** ou tri-substitué en **C-3'**, **C-4'** et **C-5'** par des groupements OH ou méthoxyles (OCH₃).

Les flavonols se distinguent des flavones par la présence d'un groupement OH en position **C-3** du cycle C.

Structures de base des flavones et flavonols

3.2. Flavanone et dihydroflavonol

Ces composés se caractérisent par l'absence de la double liaison entre les carbones **C-2** et **C-3**. Les variations structurales sont ici de même nature que celles décrites pour les flavones et les flavonols.

Les dihydroflavonols se distinguent des flavanones par la présence d'un groupement OH en position **C-3** du cycle C.

Structures de base des flavanones et dihydroflavonols

3.3. Flavane, flavan-3-ol et flavan-3,4-diol

Ces molécules se caractérisent par l'absence de la double liaison entre les carbones **C-2** et **C-3** et la disparition du groupe carboxyle en **C-4**. Les flavan-3-ols sont toujours hydroxylés en **C-3**. Alors que les flavan-3,4-diols sont caractérisés par la présence de deux groupements hydroxyles en positions **C-3** et **C-4** du cycle C.

Structures de base des flavanes, flavan-3-ols et flavan-3,4-diols

3.4. Isoflavone

Les isoflavones constituent une spécifique branche des flavonoides, qui diffèrent des autres par la position du **cycle B** lié au carbone **C-3** du cycle C.

Structure de base des isoflavones

3.5. Chalcone

Les chalcones représentent une des classes majeures des produits naturels appartenant à la famille des flavonoides. Chimiquement, elles sont constituées par deux unités aromatiques, reliées par une chaîne tri-carbonée ouverte, cétonique et α , β insaturée.

Structure de base des chalcones

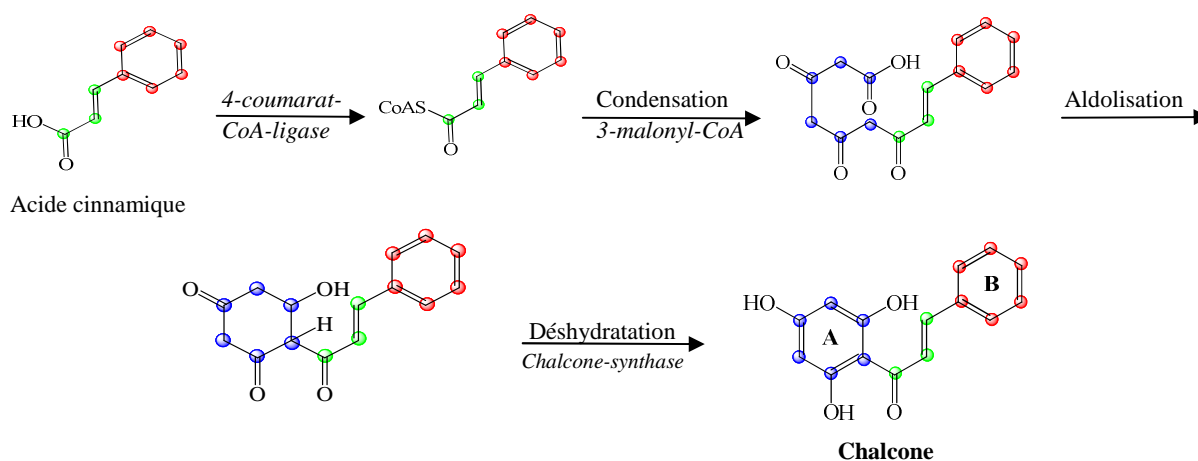
3.6. Aurone

Les aurones sont caractérisées par une structure de 2-benzylidène-coumaran-3-one, renfermant plusieurs fonctions hydroxyles sur leurs cycles aromatiques.

Structure de base des aurones

4. Biogénèse des flavonoïdes

L'origine des flavonoïdes est inscrite en filigrane dans leur structure où elle apparaît bien dans celle des chalcones : condensation d'un triacétate, l'origine du **cycle A** (unité benzoyle), et d'un acide cinnamique, l'origine du **cycle B** (unité cinnamoyle). La cyclisation de ces deux unités engendre le cycle pyranique central **C**.



Biogénèse de la chalcone

Ainsi, les différentes classes des flavonoïdes sont issues de la chalcone qui subit ultérieurement des réactions catalysées par plusieurs types d'enzymes.

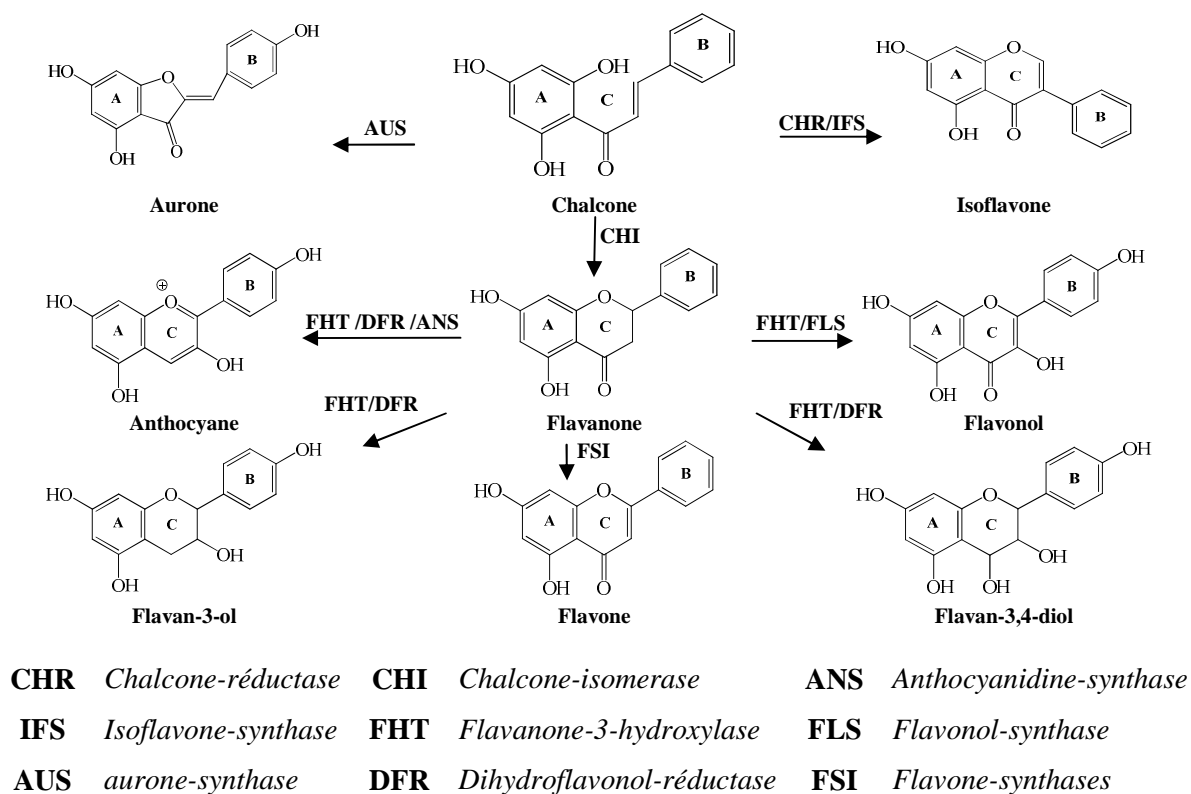


Schéma récapitulatif de biogénèse des différentes classes de flavonoïdes

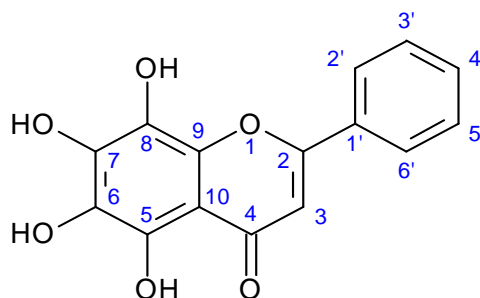
5. Substitution du squelette flavonoïdique

Il existe différents processus de substitution du squelette flavonique, à l'origine de la grande diversité des structures flavoniques. Elles se regroupent en sous classes. Les composés variés de chaque sous classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les trois cycles A, B et C.

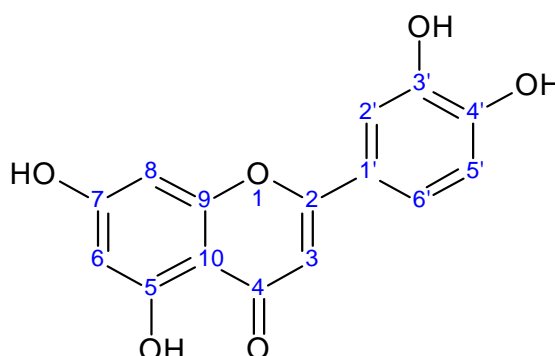
5. 1. O-substitution

5. 1. 1. Hydroxylation

Cycle A : La plupart des flavones et flavonols sont substitués par deux hydroxyles en C-5 et C-7, qui sont considérés comme originaux et existent avant la constitution du noyau chalcone. D'autres substitutions sont possibles avec des fréquences variables d'hydroxyles en C-6 et C-8.

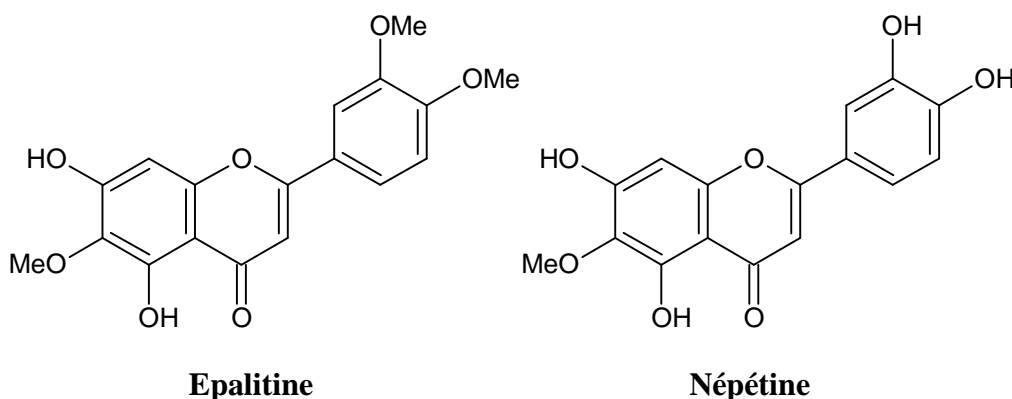


Cycle B : Ce cycle est substitué en **C-4'** avant la formation du squelette chalcone ou disubstitué en **C-3'** et **C-4'**. Il est moins fréquemment trisubstitué en **C-3'**, **C-4'** et **C-5'**. Les autres positions **C-2'** et **C-6'** ne sont qu'exceptionnellement substituées.



5. 1. 2. O-méthylation

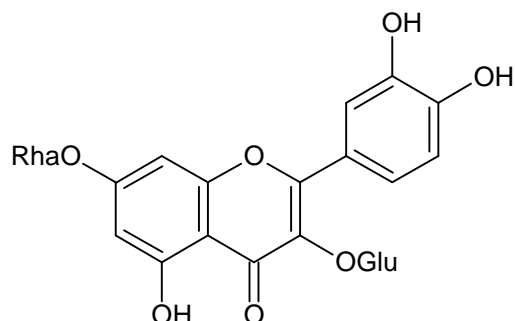
La méthylation fait partie de la biosynthèse de plusieurs flavonoïdes. Elle joue un rôle important dans la couleur de ces derniers.



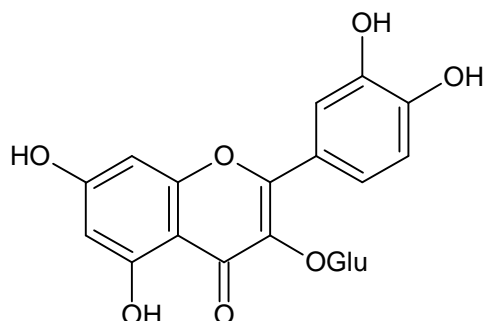
5. 1. 3. O-glycosylation

La liaison s'effectue entre un hydroxyle phénolique et un autre d'un sucre. Un deuxième sucre peut se rattacher à la structure flavonique à partir d'un autre OH phénolique ou un OH alcoolique du sucre déjà fixé.

La *O*-glycosylation se fait préférentiellement avec l'hydroxyle en **C-7** chez les flavones et les flavanones, en **C-3** chez les flavonols. Parfois, elle se fait sur les deux hydroxyles de la même molécule.



3-*O*-glucosyl-7-*O*-rhamnosyl quercétine

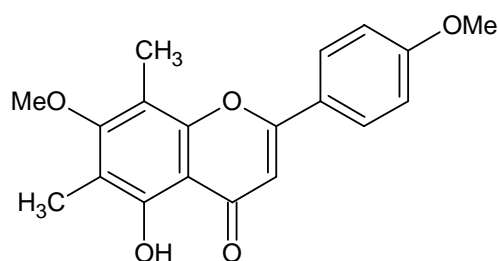


3-*O*-glucosyl quercétine

5. 2. C-substitution

5. 2. 1. C-méthylation

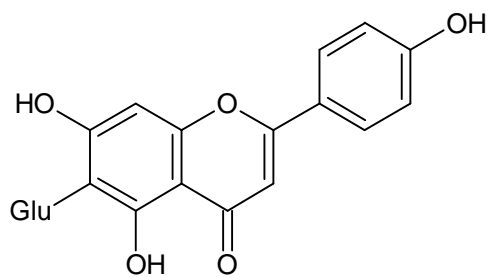
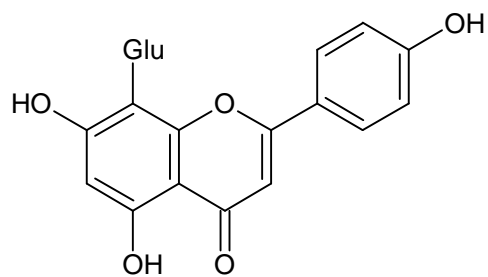
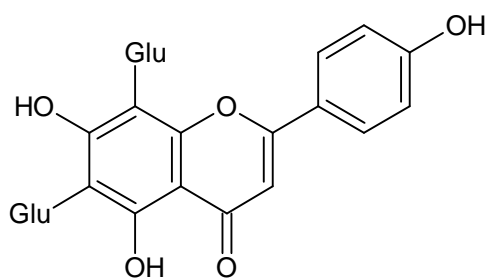
Le groupement méthyle est directement lié au cycle benzénique par une liaison carbone-carbone.



Eucalyptine

5. 2. 2. C-glycosylation

Le sucre est directement lié au cycle benzénique par une liaison carbone-carbone très résistante aux acides, contrairement aux *O*-glycosides. Dans cette glycosylation, la liaison s'établit entre le carbone du sucre et celui en position 6 et/ou 8 du flavonoïde, le plus souvent une flavone. Dans certains composés, les deux modes de glycosylation coexistent.

**Apigénine 6-C-glucoside****Apigénine 8-C-glucoside****Apigénine 6,8-C-glucoside**