



Colloque

Les Substances Naturelles: la panacée ?



Maison de la Chimie

Le naturel et le « chimique »
Des plantes médicinales...
...aux substances naturelles

Bernard Bodo

bodo@mnhn.fr

Chimie appliquée aux corps organisés
UMR 7245 CNRS/MNHN

27 novembre 2019



Le « naturel » et le « chimique »

Le « naturel » fait-il forcément référence à des produits sains et bons pour la santé et l'environnement ?

Le « chimique » fait-il forcément référence à des produits toxiques et dangereux pour la santé et l'environnement ?

Le mot « chimique » caractérise-t-il seulement une substance de synthèse et non une substance issue de la nature ?

Qu'est qu'une « molécule chimique » ?

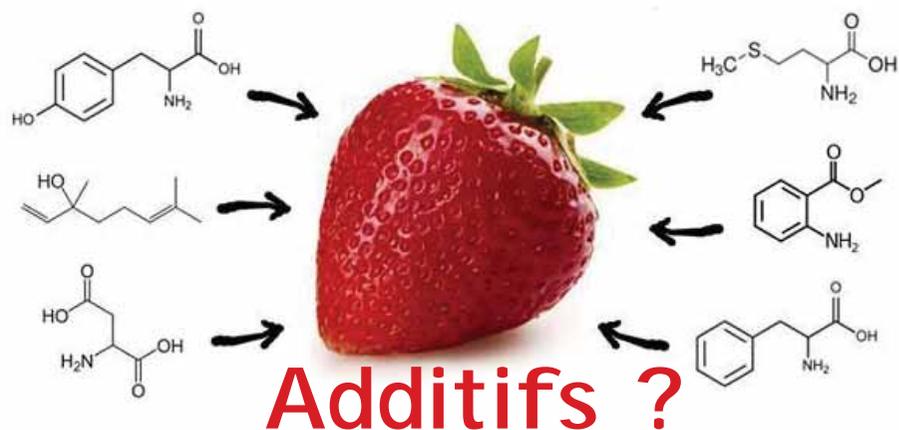
La molécule, l'une des structures de base de la matière est formée par l'assemblage chimique d'atomes.

« Dès le moment où l'on dit qu'une chose est chimique, maintenant, c'est qu'elle est mauvaise. Les gens ne s'aperçoivent pas que la chimie est partout. »

MICHEL SERRES

Le « naturel » et le « chimique »

fraise du jardin

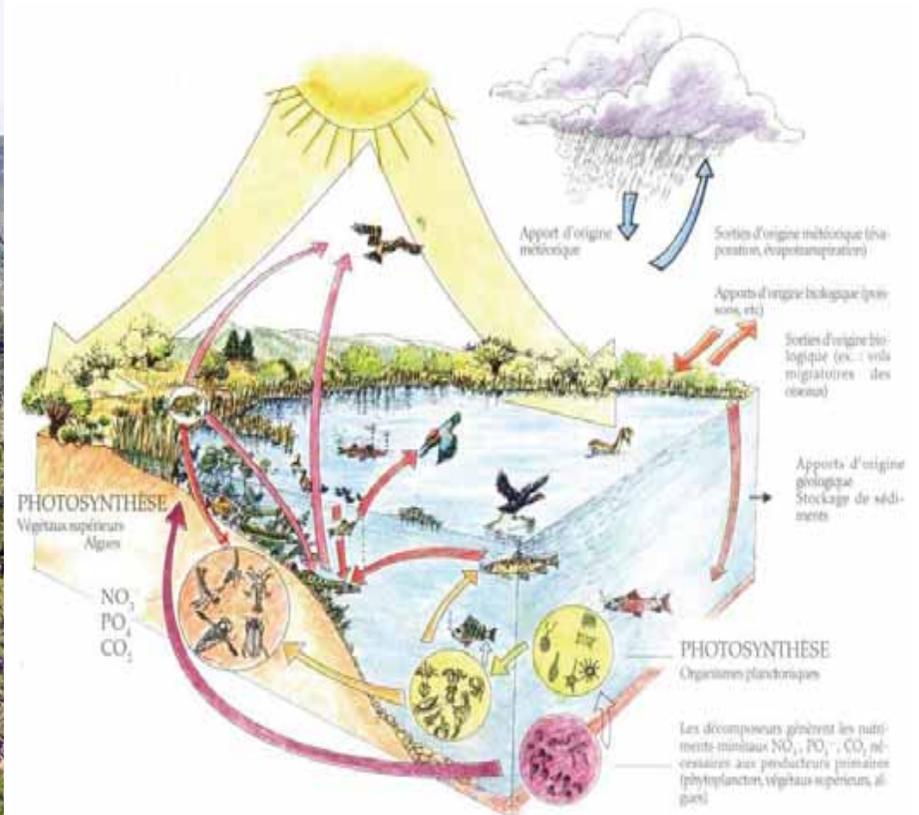


INGREDIENTS: AQUA (90.9%), **SUGARS** (4.9%) (FRUCTOSE (50%), GLUCOSE (41%), SUCROSE (9%)), FIBRE E460 (2.0%), ASH, **FATTY ACIDS** (<1%) (OMEGA-6 FATTY ACID: OCTADECADIENOIC ACID (42%), OMEGA-3 FATTY ACID: OCTADECATRIENOIC ACID (31%), OCTADECANOIC ACID (20%), HEXADECANOIC ACID (6%), OCTADECANOIC ACID (1%), HEXADECANOIC ACID (<1%)), **AMINO ACIDS** (<1%) (ASPARTIC ACID (26%), GLUTAMIC ACID (17%), LEUCINE (6%), ALANINE (6%), LYSINE (5%), GLYCINE (5%), ARGININE (5%), PROLINE (4%), SERINE (4%), TYROSINE (4%), THREONINE (4%), ISOLEUCINE (3%), PHENYLALANINE (3%), VALINE (3%), HISTIDINE (2%), TRYPTOPHAN (1%), CYSTINE (1%), METHIONINE (<1%)), **PRESERVATIVES** (E236, E296) **COLOURS** (E160a, E161b, E161c, E140, E161d, E161e, E161g, E161h) E300, E307, FOLATE, CHOLINE, BETAINE, PHYTOSTEROLS, **FLAVOURS** (2,5-DIMETHYL-4-HYDROXY-2H-FURAN-3-ONE, 2,5-DIMETHYL-4-METHOXY-2H-FURAN-3-ONE, GAMMA-DECALACTONE, GAMMA-DODECALACTONE, 2-FURFURAL, 5-HYDROXY METHYL-FURFURAL, LIMONENE, LINALOOL, (E)-NEROLIDOL, E1510, HEXANOL, OCTANOL, METHYL BUTANOATE, ETHYL BUTANOATE, METHYL HEXANOATE, ETHYL HEXANOATE, HEXYL ETHANOATE, (E)-2-HEXEN-1-YL ETHANOATE, BUTYL ETHANOATE, METHYL OCTANOATE, ETHYL OCTANOATE, OCTYL-2-METHYL BUTANOATE, OCTYL HEXANOATE, DECYL BUTANOATE, DECYL ETHANOATE, METHANETHIOL, ETHYL 3-METHYLBUTANOATE, GERANIOL, E210, FARNESYL ACETATE, MESIFURANE, METHYL ANTHRANILATE, GAMMA-DECALACTONE, METHIONAL, DIMETHOXYMETHANE, 1-BUTOXY-1-ETHOXYETHANE), 2-(4-HYDROXYPHENYL)-ETHYL BETA-D-GLUCOPYRANOSIDE.

Les substances naturelles... ... dans la nature

Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition entre eux pour l'eau, la lumière et les éléments nutritifs.

Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense contre leurs voisins et aussi des moyens pour communiquer : les substances naturelles.



Les substances naturelles...

... et les sociétés humaines

Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition entre eux pour l'eau, la lumière et les éléments nutritifs.

Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense contre leurs voisins et aussi des moyens pour communiquer : les substances naturelles.

Les sociétés humaines ont toujours été fascinées par les substances naturelles, elles les ont extraites :

- *de plantes,*
- *d'animaux,*
- *de micro-organismes*

et les ont utilisées :

- *comme remèdes,*
- *comme poisons de chasse,*
- *comme poisons de guerre,*
- *comme euphorisants,*
- *comme stimulants,*
- *comme cosmétiques...*



Utilisation médicale des plantes

Depuis l'antiquité toutes les civilisations ont utilisé les plantes pour se soigner

➤ En Chine : depuis plus de 3 000 ans des centaines de remèdes à base de plantes sont utilisés. *Sheng Nung Ben Cao* (100 av.JC)



➤ En occident, Egypte, Assyrie, on trouve des descriptions de remèdes utilisant des plantes depuis 5 000 ans.



Tablettes d'argiles
babyloniennes
(2600 av. JC)

*Usage thérapeutique
de l'aloès*

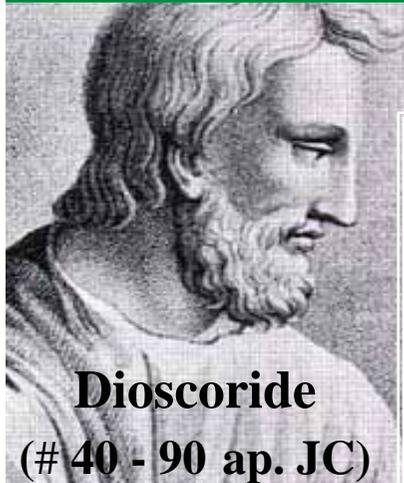


Utilisation médicale des plantes

La Grèce antique

hérite de ces connaissances et contribue à l'utilisation rationnelle des plantes en s'écartant de la magie

Hippocrate (-460 à -370) et Théophraste (-372 à -287)



La Rome antique

Pedionos Dioscoride

Médecin grec

Auteur de
De materia medica

Inventaire de plus de
500 plantes

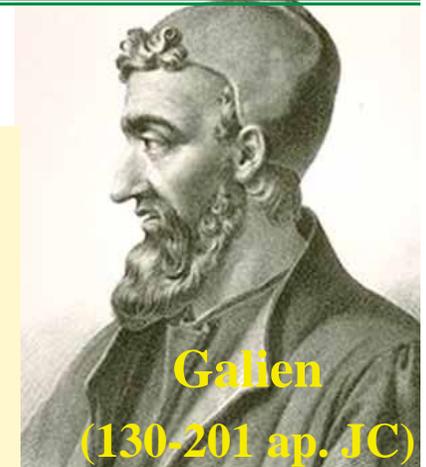
Référence pour
les 15 siècles
Suivants

Claude Galien

Recherchait des
remèdes universels,
certains comportant
des dizaines de
plantes

Le plus célèbre est la
thériaque avec plus de
100 constituants,
dont l'opium

Il garde une influence
jusqu'au 17^{ème} siècle



Utilisation médicale des plantes



Theophrastus Bombastus von Hohenheim

Paracelse
(1493-1541)

Paracelse

Alchimiste et médecin suisse

Précurseur de la pharmacochimie

- Partisan de l'utilisation de métaux et de divers composés chimiques à des fins curatives (iatrochimie).
- Attaché à une thérapeutique utilisant les plantes de façon complémentaire à celle des minéraux
- Adepte de la théorie des signatures
- S'oppose à l'utilisation de la "thériaque"
- Développe le concept de principe actif (quintessence)

«Tout remède est un poison, tout est question de dosage»

De l'alchimie à la chimie

Les alchimistes s'intéressaient aux matières naturelles surtout minérales, mais aussi à celles issues de plantes et d'animaux.

L'empirisme a mis à la disposition des sociétés antiques et modernes des plantes efficaces pour combattre certaines maladies, ainsi qu'un nombre considérable d'assertions erronées concernant de prétendues vertus des plantes.

Aux XVI^e et XVII^e siècles, à Paris, la Sorbonne s'opposait à l'enseignement de la chimie, pas l'université de Montpellier.



Louis XIII

Création en 1626 du Jardin Royal des Plantes Médicinales

Surintendant: Jean Héroard (1er Médecin du roi)

Intendant: Guy de la Brosse (Médecin du roi)



Le Jardin royal Des Plantes médicinales en 1636

Trois enseignements:

- *Anatomie humaine*
- *Botanique*
- *Chimie*

Avec pour chacun:

- *Un professeur*
- *Un démonstrateur*



Gravure de F. Scalberge 1636

Période médicale du Jardin royal des Plantes médicinales

Guy-Crescent Fagon

(1638-1718)

1693: Premier médecin du Roi

- 1671: Démonstrateur de Botanique
- 1672: Professeur de Chimie
- 1693: Intendant du Jardin
- 1699: Surintendant

Il professe:

- *la circulation du sang*
- *les mérites du quinquina*
- *les méfaits du tabac*



Le laboratoire de chimie et le droguier du Roy en 1676

Période médicale du Jardin royal des Plantes médicinales



Simon Boulduc
(1652-1729)

Suppléant de G.-C. Fagon

de 1686 à 1695

Démonstrateur de chimie au Jardin du roi

de 1695 à 1729

Apothicaire, herboriste, chimiste
Spécialiste des médicaments purgatifs

(Gomme gutte, coloquinte concombre sauvage, bryone...)

Préconise l'emploi de solvants appropriés pour l'extraction des principes actifs des plantes

(eau de pluie – esprit de vin rectifié – vinaigre distillé)

...

Considère que les opérations chimiques doivent être complétées par l'étude de l'action physiologique des extraits de plantes

« éprouvés sur différents malades avec les précautions nécessaires »

Isolement des substances naturelles des plantes et des animaux (les corps organisés)

Les apothicaires et chimistes isolent peu à peu des substances définies à partir de plantes et d'animaux.

Peu de substances issues du monde vivant sont alors connues en raison de leur fragilité et des méthodes d'analyses drastiques utilisées.



- 1773: H.-M. Rouelle isole l'urée qu'il nomme: « *principe savonneux de l'urine* ».
- 1775-1785: C.W. Scheele isole de nombreux acides organiques.
- 1797: F. Fourcroy et N. Vauquelin donnent son nom à « l'urée ».



L'émergence de la chimie des substances naturelles est liée à l'essor extraordinaire de la chimie entre la fin du XVIII^e siècle et le début du XIX^e siècle. C'est la naissance de la chimie moderne, portant la marque de Lavoisier.

Substances naturelles connues à la fin du 18^e siècle

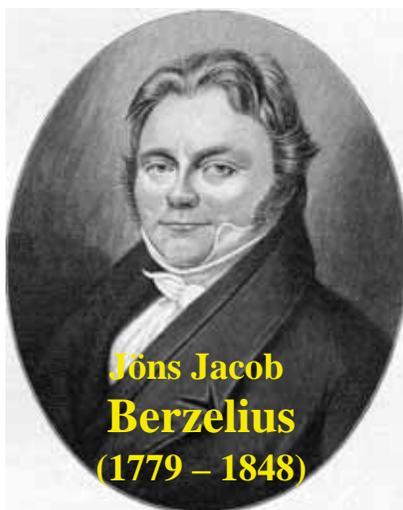
Nom actuel	Nom ancien	Auteur & Année de la découverte
Ac acétique	Esprit de vinaigre	Alchimistes / moyen-âge
Ac benzoïque	Fleur de benjoin	Alchimistes / Scheele (1775)
Ac cyanhydrique	Ac prussique	Bergmann (1775)
Ac formique	Ac des fourmis	Wray (1670) / Gaubius (1771)
Ac gallique	Ac gallique	Scheele (1785)
Ac lactique	Ac du lait	Scheele (1785)
Ac tartrique	Ac du tartre	Scheele (1769)
Glucose	Sucre du miel	Glauber (1660)
Méthane	Gaz des marais	Priestley & Volta (1776)
Saccharose	Sucre de canne	Marggrafe (1747)
Urée	Extrait savonneux de l'urine	H.M. Rouelle, le Cadet (1773)

Analyse élémentaire et analyse immédiate

La chimie organique

Avec Lavoisier, puis Thenard et Gay-Lussac, c'est le début de **l'analyse élémentaire** qui s'applique à déterminer la nature et la proportion des corps simples qui constituent les « principes immédiats » purs isolés d'une plante ou d'un animal.

L'analyse immédiate se développe avec Chevreul qui extrait des « corps organisés » leurs « principes immédiats » : acides gras, créatine, cholestérine, flavones, ...



En 1807 le terme « **chimie organique** » est créé par Berzelius pour définir la chimie des composés produits par et isolés d'organismes vivants (corps organisés).

On considérait qu'ils ne pouvaient être synthétisés à partir de matériaux inorganiques.



Michel-Eugène Chevreul (1786 – 1889)

1803: Entre au Muséum
1810: Nommé aide-naturaliste
1830: Professeur de Chimie organique
(succède à Vauquelin)



De 1813 à 1823 : La chimie des corps gras. Il isole les acides stéarique, oléique, butyrique, caproïque, ...
En 1814, il isole la cholestérine (cholestérol)

La saga du cholestérol 1750 - 1950

De l'isolement
à la
structure
et à la
synthèse

§ V. Préparation.

476. Il suffit de dissoudre dans l'alcool bouillant des calculs biliaires humains de cholestérine préalablement lavée avec de l'eau, de filtrer la solution alcoolique chaude, pour obtenir ensuite, lorsque la liqueur refroidit, la cholestérine cristallisée : il ne s'agit plus que de filtrer, passer de l'alcool froid sur la matière restée sur le filtre, puis de la faire sécher. Si les cristaux étaient colorés, il faudrait les redissoudre de nouveau dans l'alcool bouillant.

ANNALES DE CHIMIE,
OU
RECUEIL DE MÉMOIRES
CONCERNANT LA CHIMIE
ET LES ARTS QUI EN DÉPENDENT.

RECHERCHES CHIMIQUES
Sur plusieurs corps gras, et particu-
lièrement sur leurs combinaisons
avec les alcalis.

CINQUIÈME MÉMOIRE.

Des corps qu'on a appelés adipocire, c'est-
à-dire, de la substance cristallisée des
calculs biliaires humains, du spermacéti
et de la substance grasse des cadavres.

PAR M. CHEVREUL.

Lu à la 1^{re} classe de l'Institut, le 19 septembre 1814.

Paris, chez M. Bachelier, Palais National, ci-devant des Arts, ci-après de la République, ci-devant de la Liberté, ci-après de la République, ci-devant de la Liberté, ci-après de la République.

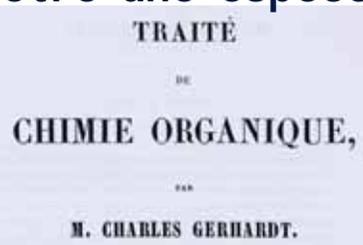
Ann Chim 1814

De la cholestérine au cholestérol

Charles Gerhardt
(1816-1856)



- La formule $C_{52}H_{44}O_2$ me paraît la plus probable
- La cholestérine semble être une espèce d'alcool



Paris 1854

Marcelin Berthelot
(1827-1907)



Je désigne sous le nom d'alcool...

SUR PLUSIEURS ALCOOLS NOUVEAUX.
Combinaisons des acides avec la cholestérine, l'éthyl, le camphre de Borné
et la méconine;
PAR M. BERTHELOT.

Les recherches synthétiques exécutées depuis quelques années établissent des liens généraux de plus en plus précis entre les matières carbonées les plus simples, étudiées de préférence par les chimistes, et cette grande multitude de principes immédiats naturels demeurés jusqu'à ce jour en dehors de toute classification. C'est ainsi que le groupe des alcools et de leurs dérivés, longtemps resté limité à une série particulière, a reçu une extension immense par

1859

Ann. Chim. Phy. (1859) 56: 51

Détermination de la formule brute du cholestérol (1888)

Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins

von

Friedrich Reinitzer,

Assistent am k. k. pflanzenphysiologischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Aus dem pflanzenphys. Institute des Prof. Ad. Weiss
an der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 3. Mai 1888.)



Moleculargewicht des Cholesterins.

Das Moleculargewicht des Cholesterins ist noch nicht mit jener Sicherheit festgestellt, welche zur Gewinnung einer ausreichend festen Grundlage für weitere Arbeiten über die Natur dieses Körpers unbedingt erforderlich wäre. Die gegenwärtig am häufigsten benützte Formel $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}$ wurde nach Gmelin's Angabe (Handbuch d. org. Chemie; Bd. 4, S. 2093) zuerst von Gerhardt mit der Begründung aufgestellt, dass sie mit den Abkömmlingen



Friedrich Reinitzer
(1857–1927)

Université de Prague

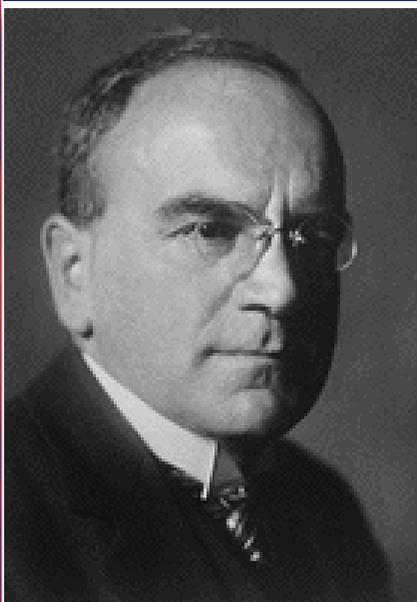
Monatsh. (1888) 9: 421

MONATSHEFTE
FÜR
CHEMIE.

9. BAND
1888

CHEMIE ORGANIQUE

La saga du cholestérol : de la substance à la structure



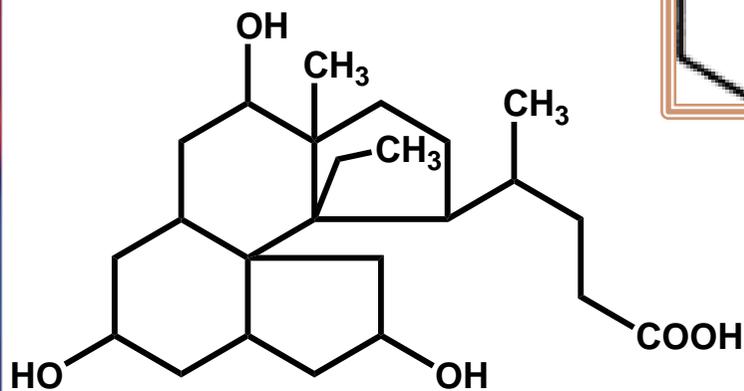
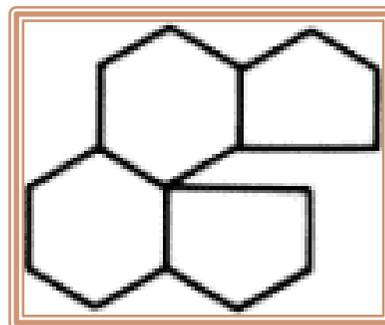
Wieland: Pr Université de Munich
1927: Prix Nobel de Chimie pour la constitution des acides biliaires et vitamine D

Windaus: Pr Université de Göttingen
1928: Prix Nobel de Chimie pour la constitution des stérols

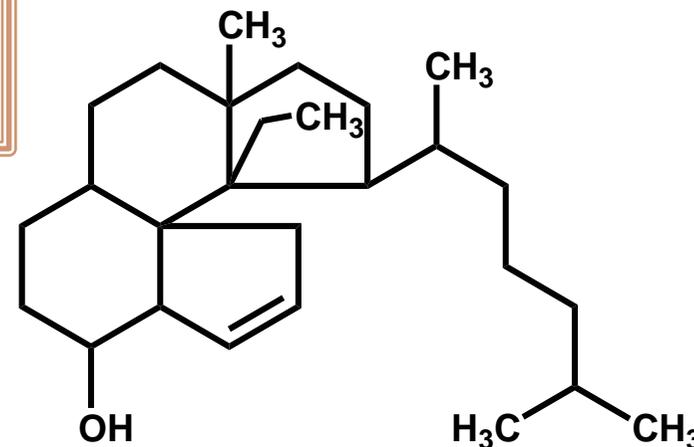


Heinrich Wieland
(1877-1957)

Adolf Windaus
(1876-1959)



acide cholique



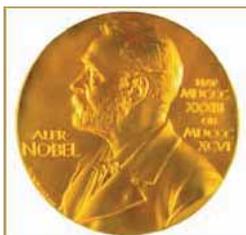
cholestérol

La saga du cholestérol : de la substance à la structure

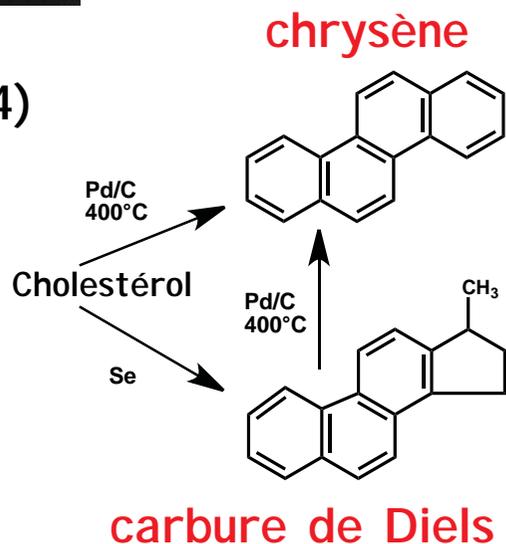


O. DIELS
(1876-1954)
Univ. Kiel

Prix Nobel
de Chimie
1950



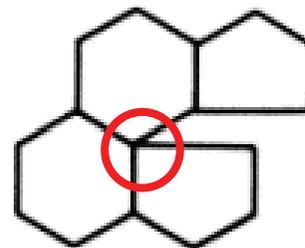
1927: formation
d'hydrocarbures
aromatiques par
déhydrogénation
du cholestérol



Diels, Gädke (1927)
Diels, Gädke, Körding (1927)

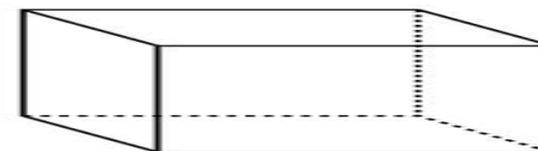
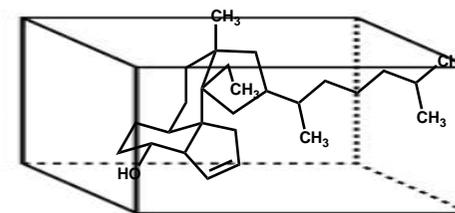


1932: l'analyse
cristallographique
n'est pas en accord
avec la formule
impliquant
un carbone «spiro»



Selon Windaus

Trouvé



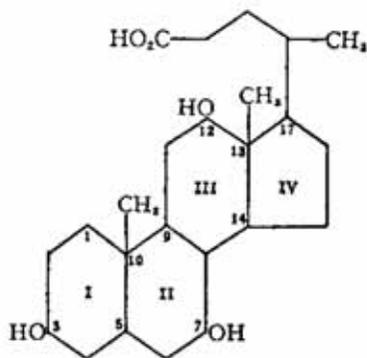
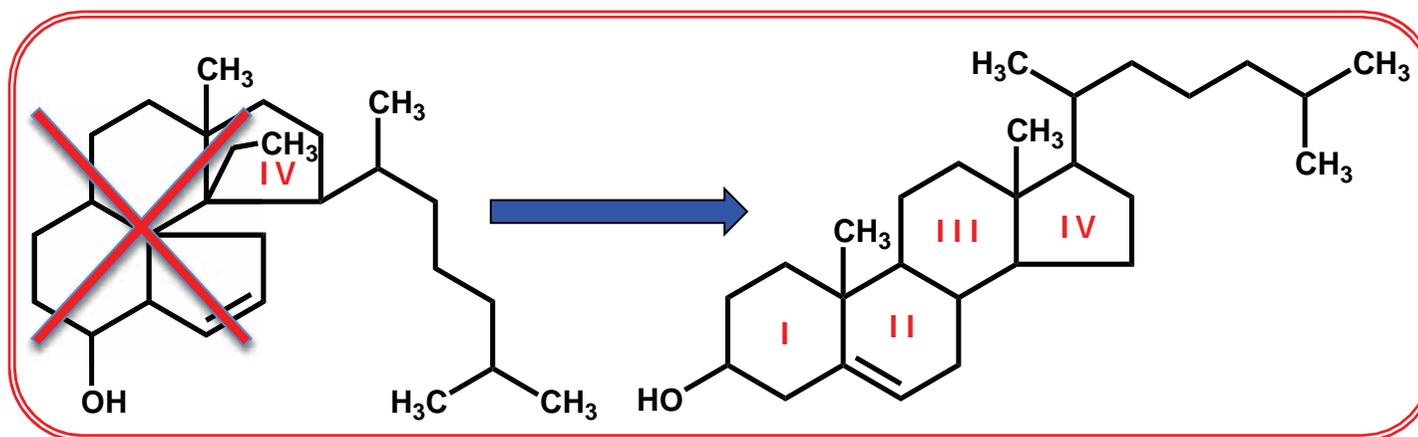
J. D. BERNAL
(1901-1971)
Univ. Cambridge

La saga du cholestérol : de la substance à la structure

... conduisent en 1932 deux chimistes de Londres :
 O. ROSENHEIM (1871-1955) & H. KING (1887-1956)
 à proposer un nouvel agencement des cycles, accepté par
 Windaus et Wieland.



O. ROSENHEIM



acide cholique

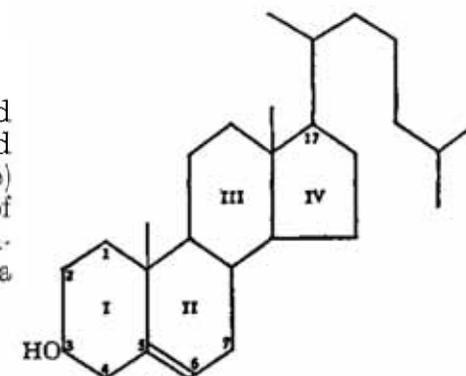
The Ring System of Sterols and Bile Acids

THE constitutional formula tentatively suggested by Butenandt¹ for the hydrocarbon $C_{18}H_{14}$ obtained by him from ketohydroxy-œstrin (follicular hormone) is closely related to the new constitutional formula of sterols and bile acids previously advanced by Rosenheim and King.² The applicability of this formula

BY O. ROSENHEIM AND H. KING

National Institute for Medical Research, Hampstead,
 London, N.W. 3

Rosenheim, King (1932) Chem. Ind. 51, 464.
 Rosenheim, King (1932) Nature 130, 315.
 Rosenheim, King (1934) Ann. Rev. Biochem.3: 87-110



New formula (1932)

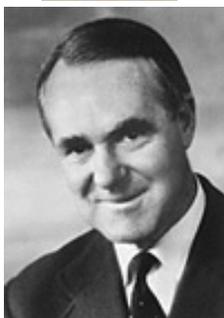
cholestérol

La saga du cholestérol : de la substance à la structure

Puis de très nombreux chimistes ont fait avancer nos connaissances sur la structure du cholestérol et des composés apparentés.



D.H.R. Barton
Prix Nobel 1969



J. Cornforth
Prix Nobel 1975



O. Diels (Prix Nobel 1950)

J.D. Bernal

A. Butenandt (Prix Nobel 1939)

O. Rosenheim

H. King

W. Borsche

L.F. Fieser

E. Dane

J. Mauthner

R. Schönheimer

I.M. Heilbron

L. Ruzicka (Prix Nobel 1939)

D.H.R. Barton

J. Wislicenus

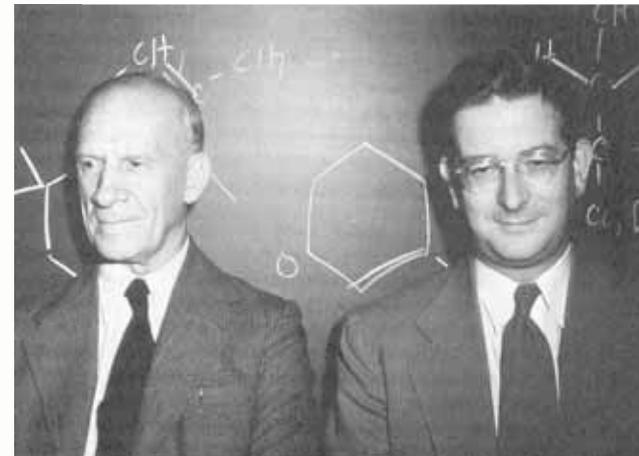
R. Tschesche

C.J. Tanret

R. Willstätter

K. Bloch (Prix Nobel 1964)

...



Sir Robert
Robinson
Prix Nobel
1947

Robert B.
Woodward
Prix Nobel
1965



D. Crowfoot Hodgkin
Prix Nobel 1964



La structure finale du cholestérol :

Synthèse totale : R.B. WOODWARD – 1951

Configuration absolue : J.W. CORNFORTH - 1954



Robert B. Woodward
(1917-1979)

Prix Nobel de Chimie
1965

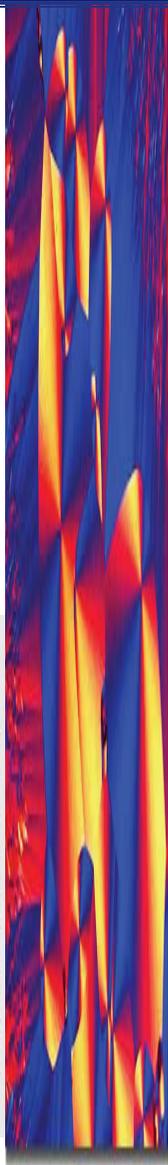


THE TOTAL SYNTHESIS OF CHOLESTEROL

Sir:

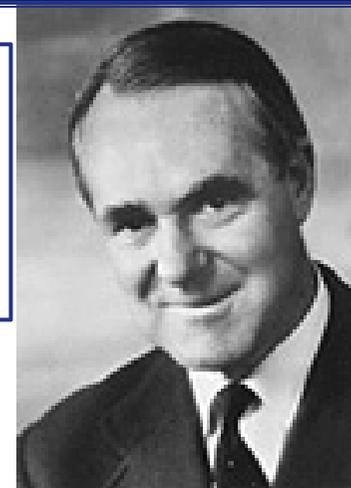
Cholesterol is the characteristic sterol of higher animals. It was isolated from gall stones by Conradi in 1775 and thus was the first member of the steroid family to be discovered. However it was not until 1932 that its correct structure (apart from stereochemical refinements) was proposed, mainly due to the brilliant researches of Windaus dating from 1903, and to those of Wieland dating from 1912. We now wish to record the total synthesis of cholesterol.

Woodward *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1951



John Cornforth
(1917-2013)

Prix Nobel de Chimie
1975



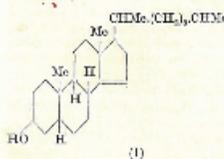
536 NATURE March 20, 1954 Vol. 172

LETTERS TO THE EDITORS

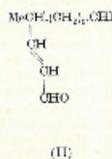
The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. No notice is taken of anonymous communications.

Absolute Configuration of Cholesterol

In the course of more extensive work on degradation of cholesterol, we have made a stereochemical correlation which seems to justify an interim report.



(I)



(II)

Ozonolysis of cholest-14-en-36-ol (I) and pyrolysis¹ of the product at 210–220° in cyclohexane gave, as one fragment, an 26-unsaturated aldehyde (III) which formed a crystalline, levorotatory semicarbazone (III) from (+)-chloranil by the following process:

$$\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CHMe}(\text{CH}_2)_8\text{CHO} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{MeOH}, \text{H}_2\text{NCO}_2\text{NH}_2} \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CHMe}(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{NHCO}_2\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{NaOH}]{\text{NaOH}} \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CHMe}(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{CO}_2\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$$

The aldehyde (II) contains C₁₃ of cholesterol as the sole asymmetric centre, and the spatial relationship of C₁₃ with the other asymmetric centres of cholesterol is known, mainly from the crystallographic analysis of cholesterol iodide². Briefly, if the absolute configuration of the ring system in steroids is represented correctly by the conventional projection (as in (I), for example), then the absolute configuration about C₁₃ is represented by (IV).

On the other hand, (+)-chloranil (V) has been degraded to (+)-methylsuccinic acid in the sense indicated by the dotted lines. The lactone, according to Fiedler's evidence³ obtained from study of 'quasi-neurostrol', belongs to the 2-phenylaldehyde stereochemical family and has the configuration (VI). If this assignment is accepted, it follows that the assignments (V) and (IV) are also true and that the conventional projection of the steroid molecule really represents the absolute configuration. This confirms the conclusions drawn by us⁴ from optical rotation differences and by Masce⁵ from the stereochemical course of asymmetric synthesis.

A detailed account of this work will be published elsewhere.

J. W. CORNFORTH
IRENE YOUNG
G. PORTER

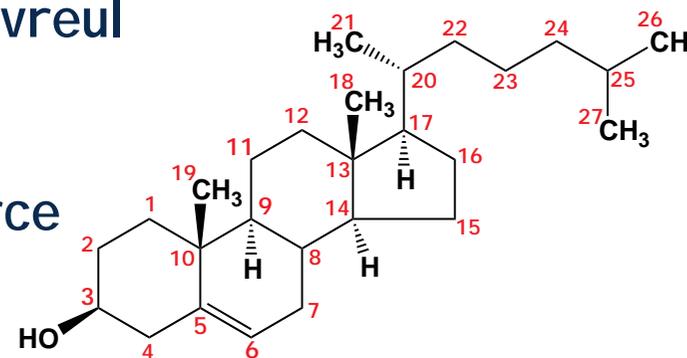
National Institute for Medical Research,
London, W. 2, U.K.

Cornforth *et al.*, *Nature* 1954

Le cholestérol : spectres de RMN ^1H et ^{13}C



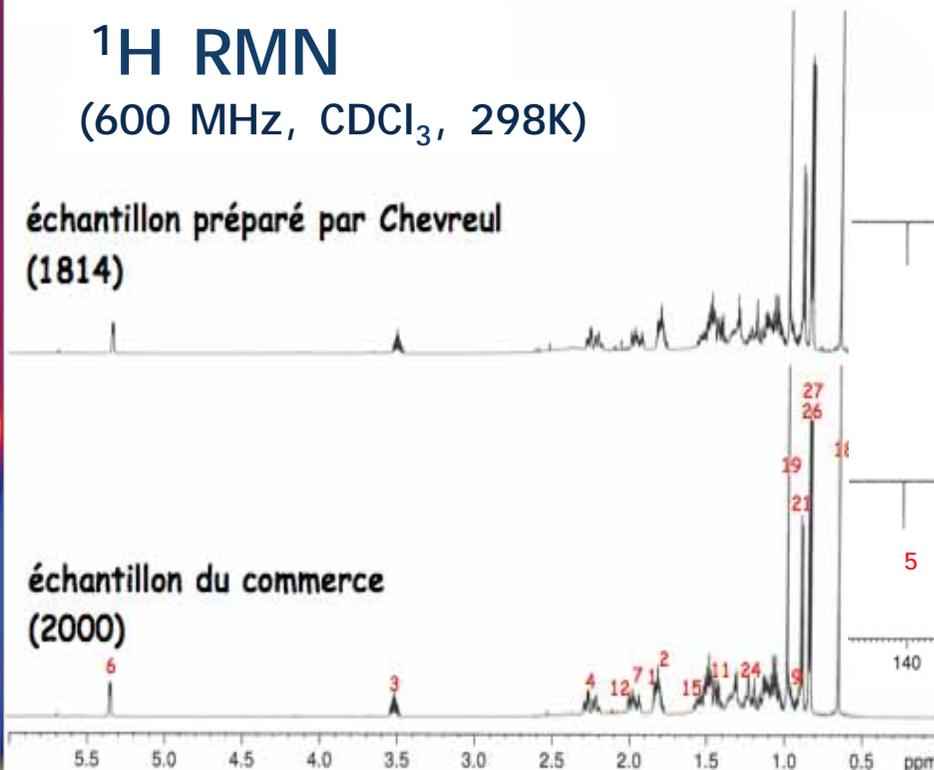
échantillon préparé par Chevreul
(1814)
comparé à un
échantillon RP du commerce
(2000)



^1H RMN

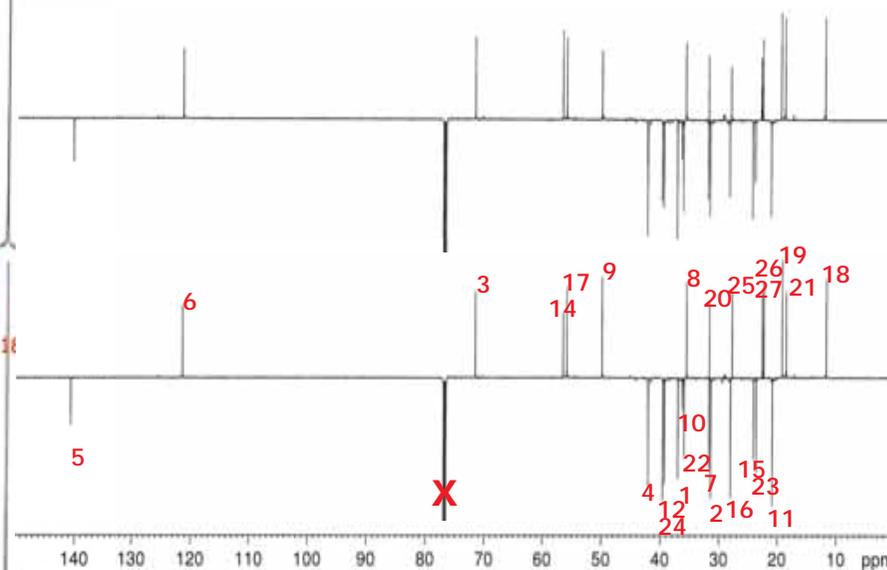
(600 MHz, CDCl_3 , 298K)

échantillon préparé par Chevreul
(1814)



échantillon du commerce
(2000)

^{13}C RMN



Alcaloïdes découverts de 1804 à 1835

Année	Nom	Auteurs
1804 1805	Morphine	- A. Seguin et B. Courtois (publié en 1814) - F. Sertürner
1817	Emétine	P. J. Pelletier & F. Magendie (Structure :1948)
1818	Strychnine	P. J. Pelletier & J. Caventou
1819	Pipérine	H. Ch. Ørsted
1820	Quinine & Cinchonine	P. J. Pelletier & J. Caventou
1820	Caféine	F. Runge
1821	Solanine	P. A. E. Desfosses
1828	Nicotine	- Ch. W. H. Posselt & K. L. Reimann (isolement) - Découverte par N. Vauquelin en 1809
1831	Atropine	- A. Mein - N. Vauquelln (1809) (impure) - Ph. L. Geiger & L. Hesse (1833)
1831	Conicine	Ph. L. Geiger
1832	Codéine	P. J. Robiquet
1833	Aconitine	Ph. L. Geiger & L. Hesse
1833	Colchicine	Ph. Geiger & L. Hesse
1835	Thébaïne	P. J. Pelletier & Thibouméry

Les alcaloïdes

Défense des plantes contre les herbivores



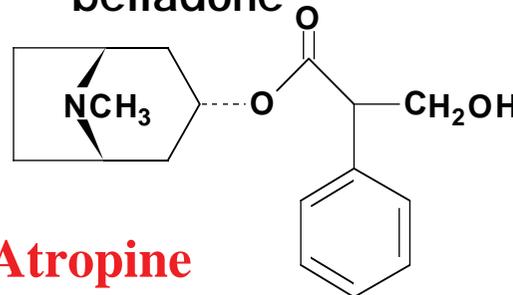
Conium maculatum
grande ciguë



Stimulation, blocage de la transmission nerveuse
Paralysie respiratoire
DL₅₀(iv mice) = 19 mg/kg



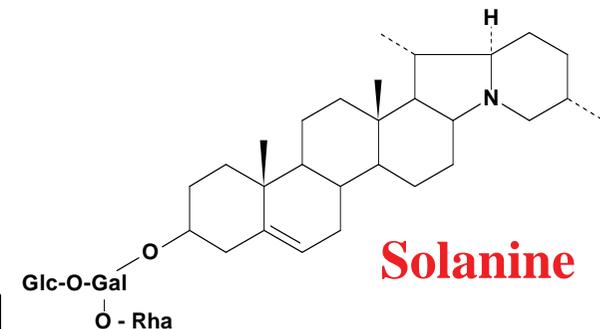
Atropa belladonna
belladone



Toxique par action sur le SN. Intoxication grave à la dose de 10 mg.
Paralysie, coma, mort



Solanum tuberosum
pomme de terre



Maux de tête, diarrhée
douleurs abdominales,
Inoffensif à faible dose
DL₅₀(ip mice) = 32 mg/kg

Quelques médicaments d'origine naturelle

Organisme	Médicament	Isolement du principe actif	Utilisation médicale
Pavot	Morphine	1804 Seguin (F) 1805 Sertürner (A)	traitement de la douleur
Ecorce de saule	Salicine	1825 Fontana (I) 1829 Leroux (F)	traitement de la douleur et des fièvres
Ecorce de quinquina	Quinine	1820 Pelletier et Caventou (F)	antipaludique
Feuille de coca	Cocaïne	1860 Newman (A)	anesthésique
Belladone	Atropine	1831 Mein (A)	dilatateur de la pupille
Digitale	Digitaline	1884 Nativelle (F)	affections cardiaques
Colchique	Colchicine	1884 Houdé (F)	anti-goutte
<i>Penicillium</i>	Pénicilline	1928 Fleming (GB)	infections bactériennes
Pervenche de Madagascar	Vinblastine	1958 Noble (USA)	antitumoral
<i>Tolypocladium</i>	Cyclosporine	1970 Borel (H)	immunosuppresseur
Ecorce d'if	Taxol	1971 Wani (USA)	antitumoral

La quinine et le traitement du paludisme

- Utilisation par les indiens du Pérou *quina-quina* (*quina* = écorce)
- 1820 : isolement par P. E. Pelletier et E. Caventou
- 1854 : formule brute ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) par A. Strecker
- 1850-1905 : nombreuses études sur la structure
- 1856 : essai de synthèse par W. H. Perkin
- 1907 : détermination de structure (P. Rabe)
- 1918 : synthèse à partir de la quinotoxine (P. Rabe et K. Kindler)
- 1930-1940 : synthèse d'analogues antipaludiques (amino-4-quinoléines: chloroquine)
- 1944 : configuration absolue (Prelog)
- 1944 : synthèse de la quinotoxine (R. Woodward)
- 2001 : synthèse totale et stéréosélective (G. Stork)

LE PALUDISME

3 300 000 000 hab. dans les zones infectées
219 000 000 cas cliniques recensés /an
627 000 décès/an (2012) (473 000 à 789 000).

https://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2013/en/



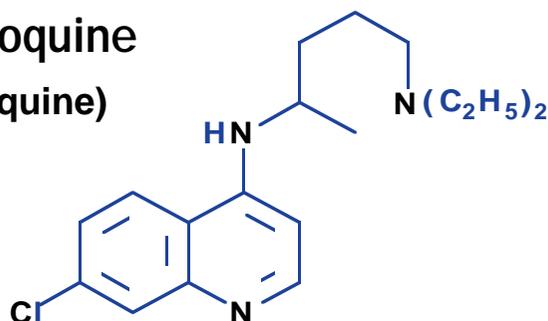
Ecorce séchée



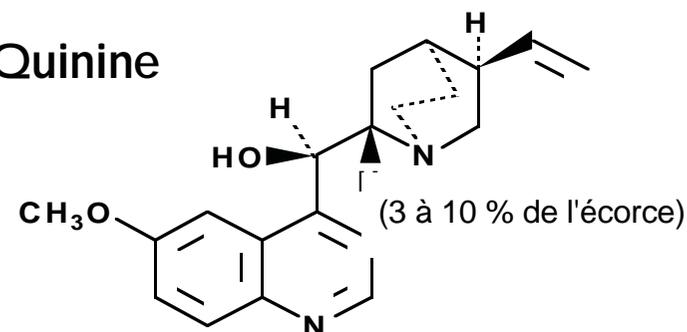
Cinchona ledgeriana

Chloroquine

(Nivaquine)



Quinine



L'artémisinine

ou *qing-hao su* : une deuxième génération d'antipaludiques

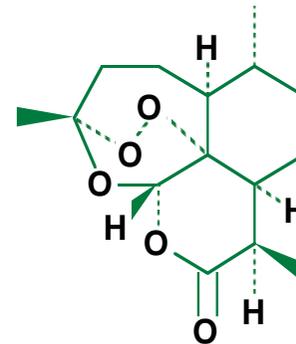
- - 168 : Mention de l'utilisation de la plante (*A. annua*) comme fébrifuge et antipaludique dans la pharmacopée traditionnelle chinoise
- 1972 : Isolement de l'artémisinine à partir des feuilles (Univ. de Shanghai)
- 1972 : Détermination de la structure
- 1992 : Développement de l'artémisinine comme antipaludique (*Action sur les souches de P. falciparum résistantes à la chloroquine, ($10^{-7} M$)*)
- 2011 : Synthèse de l'artémisinine (Sanofi)
 - 1- production de l'acide artémisinique à partir de levures génétiquement modifiées;
 - 2- transformation en artémisinine par catalyse et photo-oxygénation.Ceci permet de compenser le manque d'artémisinine naturelle.



青蒿



***Artemisia annua* (Asteraceae)**
armoïse de Chine (*qing hao*)



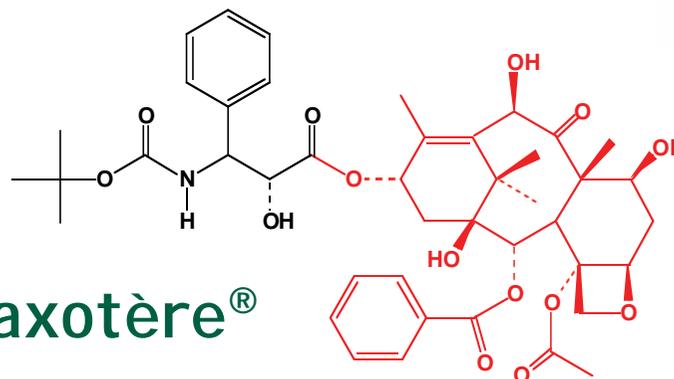
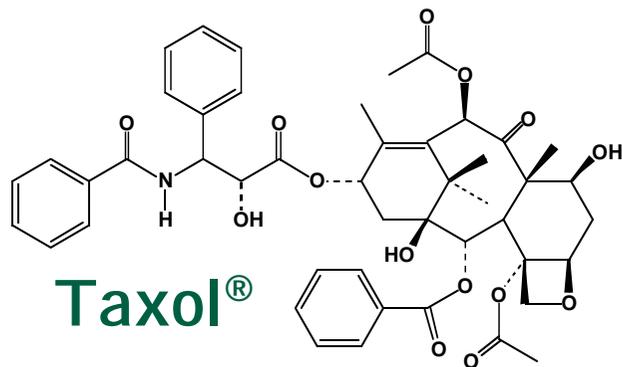
Artémisinine
teneur : 0,01 à 0,5 %
de la plante



Youyou Tu
prix Nobel de médecine
2015

Taxol & Taxotère

anticancéreux naturel ou hémisynthétique



Ecorce d'if

Feuilles d'if

Extraction
0,1 g/kg

Extraction
1 g/kg

Hémisynthèse

Décétylbacchatine-3

DAB3

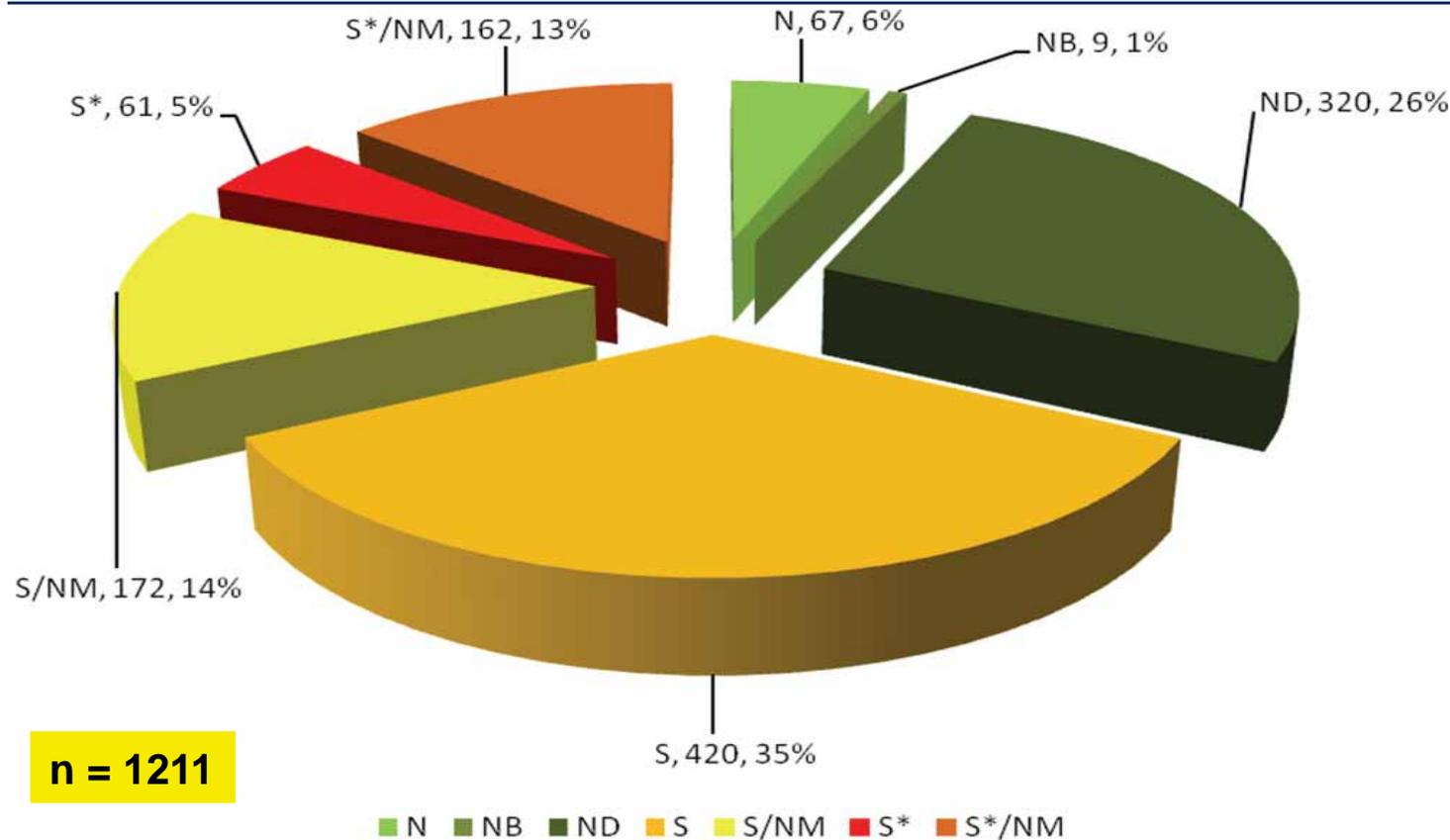
Taxol®
(paclitaxel)



Potier P. et al., Tetrahedron, 1989

Taxotère®
(docetaxel)

Les substances naturelles, (petites molécules) source de nouveaux médicaments 1981-2014



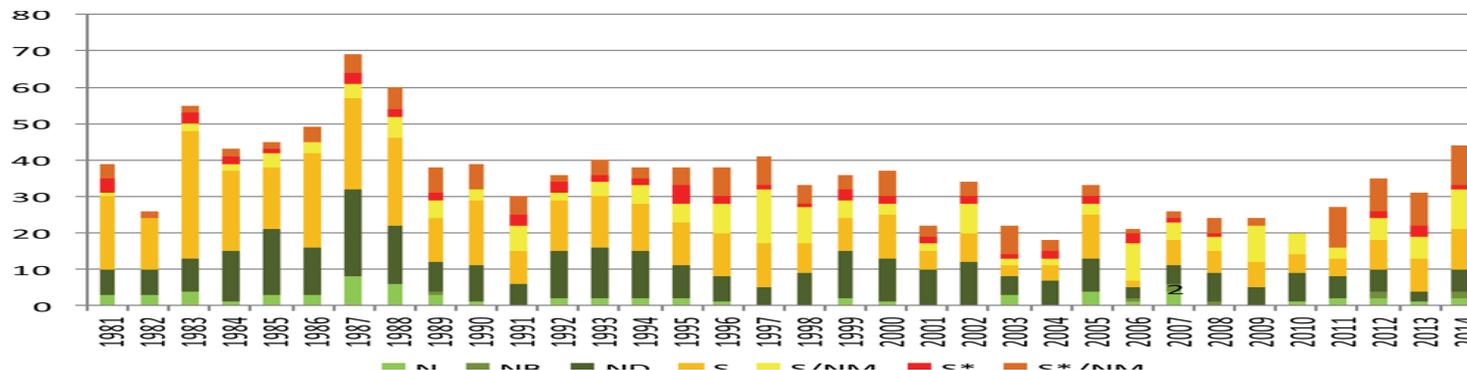
N: Natural Product

**ND: Dérivés de NP
(motif hémisynthétique)**

**S: Totalem
synthétique**

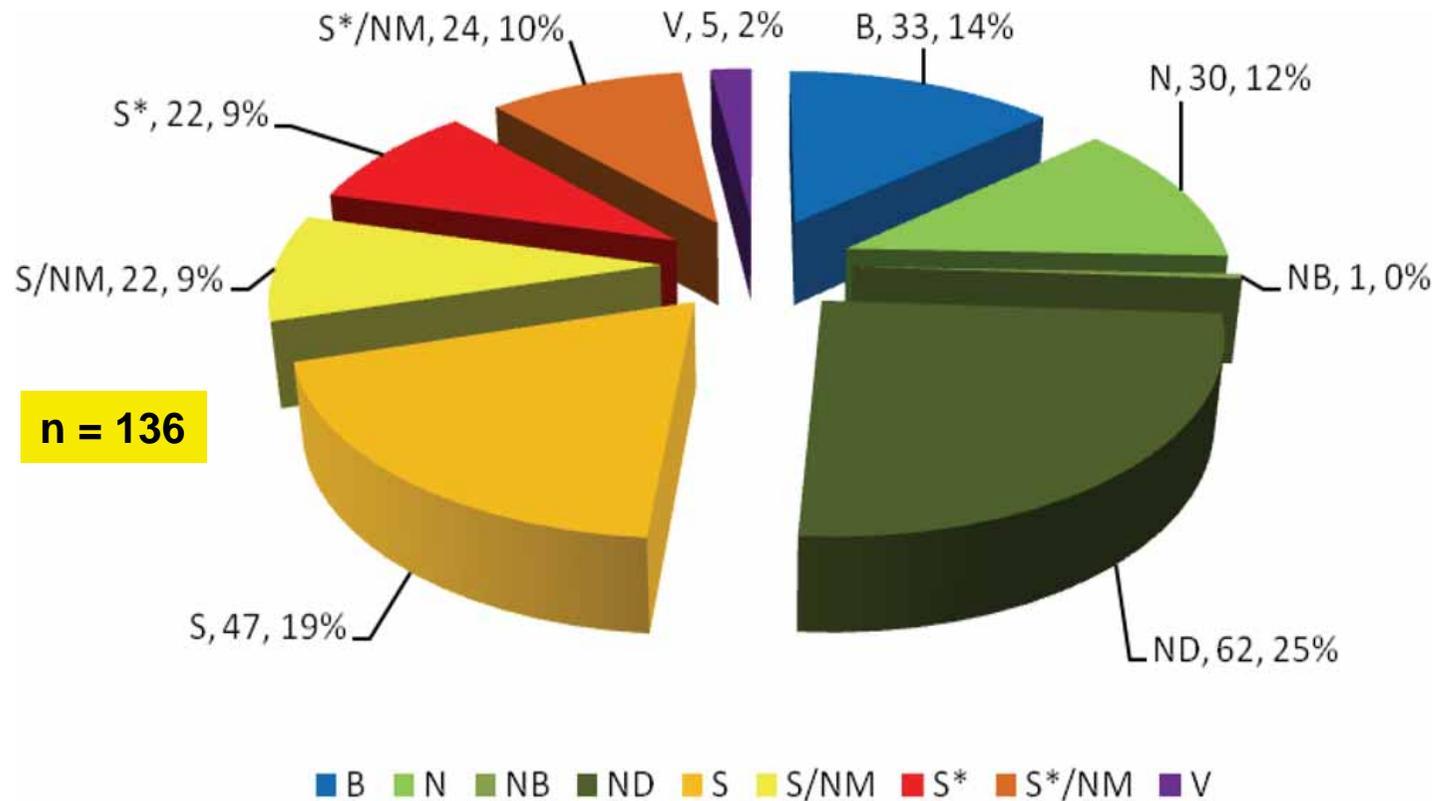
**S* : synthétisé
avec un pharmacophore
issu de NP**

**S*/NM: Synthétique
Mimant un NP**



Newman D.J. & Cragg G.M.,
J. Nat. Prod. 2016

Les substances naturelles, source de nouveaux médicaments anticancéreux 1940-2014



B: Biological

(peptides > 45 aa)

N: Natural Product

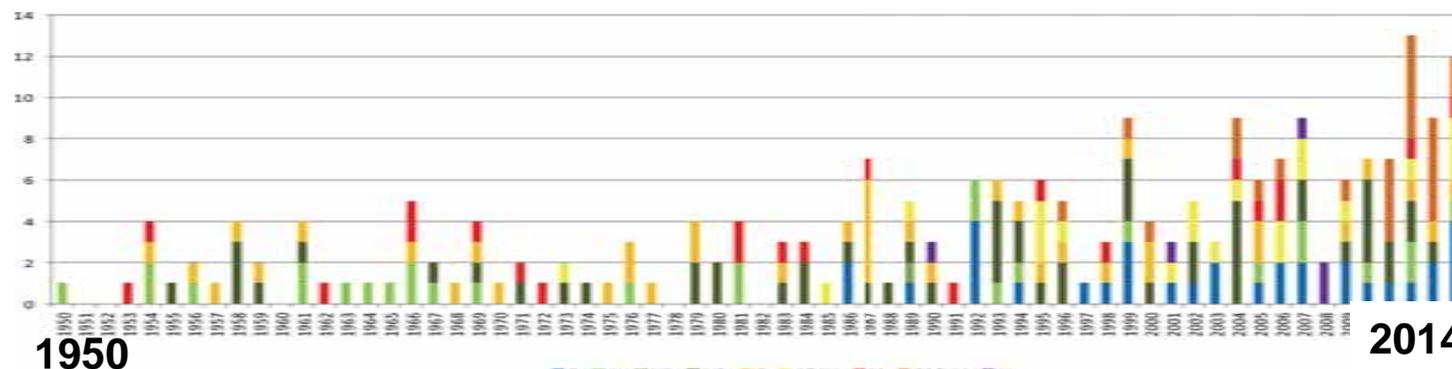
ND: Dérivés de NP
(motif hémisynthétique)

S: Totalement synthétique

S*: synthétisé avec un pharmacophore issu de NP

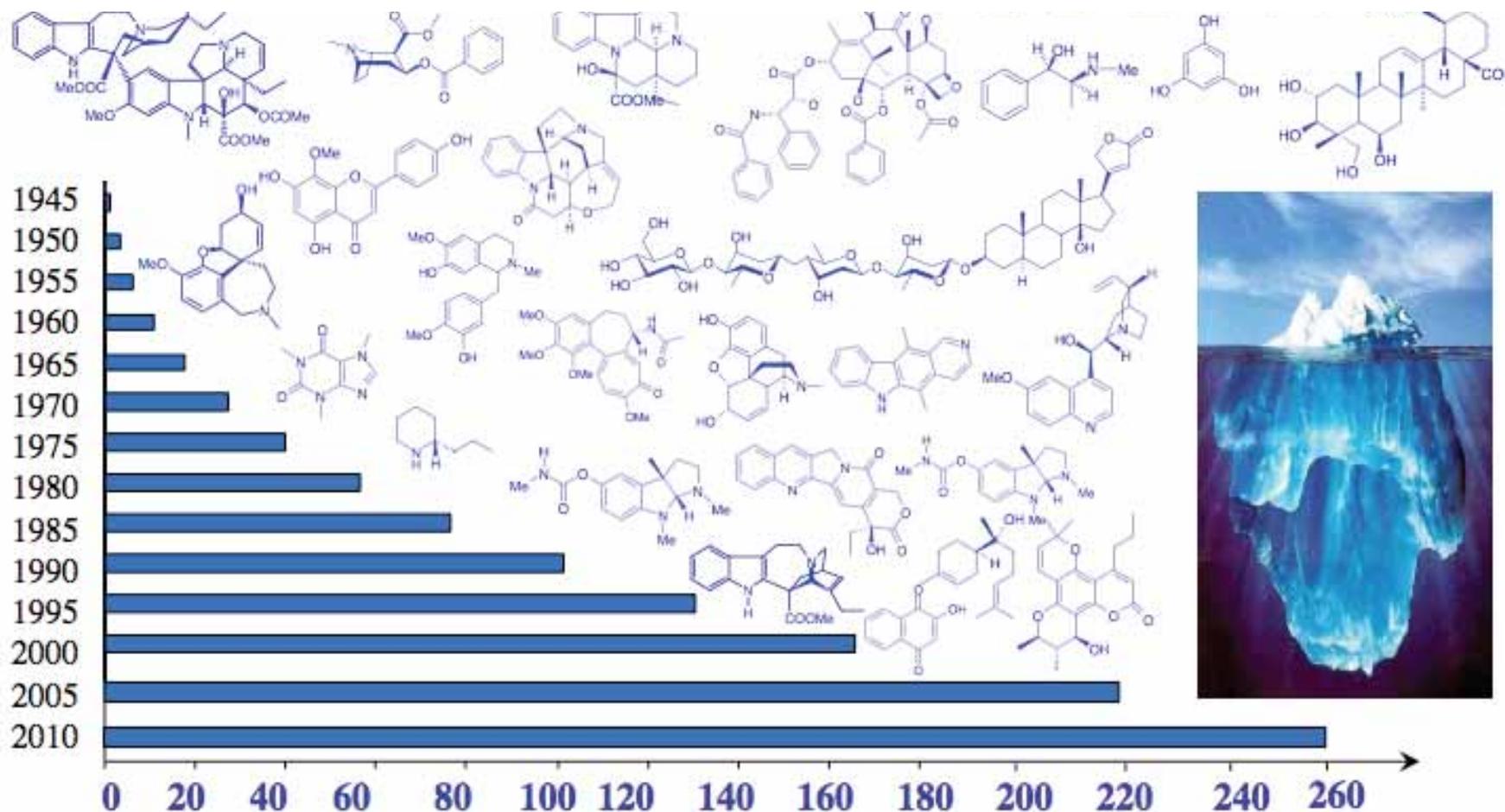
S/NM: Synthétique Mimant un NP-

V : Vaccin



Newman D.J., Cragg G.M.,
J. Nat. Prod. 2016

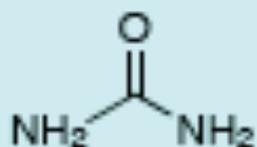
Nombre de nouvelles substances naturelles décrites de 1945 à 2010 (en milliers)



Le terme « **chimie des substances naturelles** » désigne aujourd'hui la branche de la chimie organique dévolue à l'isolement, la structure et la synthèse de molécules élaborées par des organismes vivants

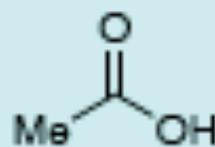
Les substances naturelles et le développement de la chimie organique

Sélection de synthèses totales de substances naturelles
(19ème siècle)



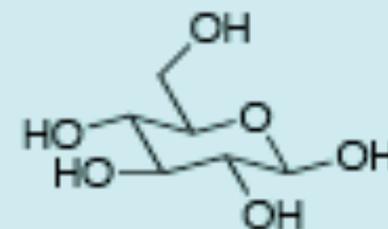
urea

[Wöhler, 1828]^[8]



acetic acid

[Kolbe, 1845]^[9]



glucose

[Fischer, 1890]^[12]



Friedrich Wöhler
(1800-1882)



A.W. Hermann Kolbe
(1818 – 1884).

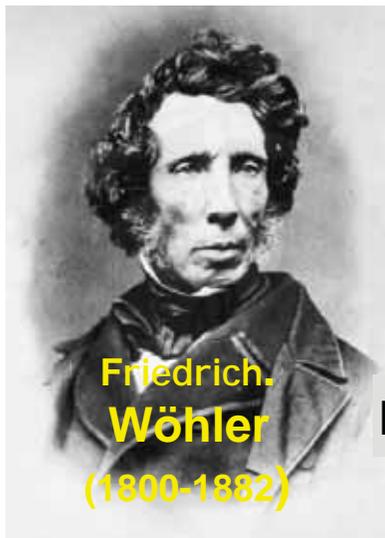


H. Emil Fischer
(1852-1919)

K.C. Nicolaou
Angew. Chem.
Int. Ed. 2000

Le débuts de la synthèse de composés organique

La fin du mythe de la force vitale



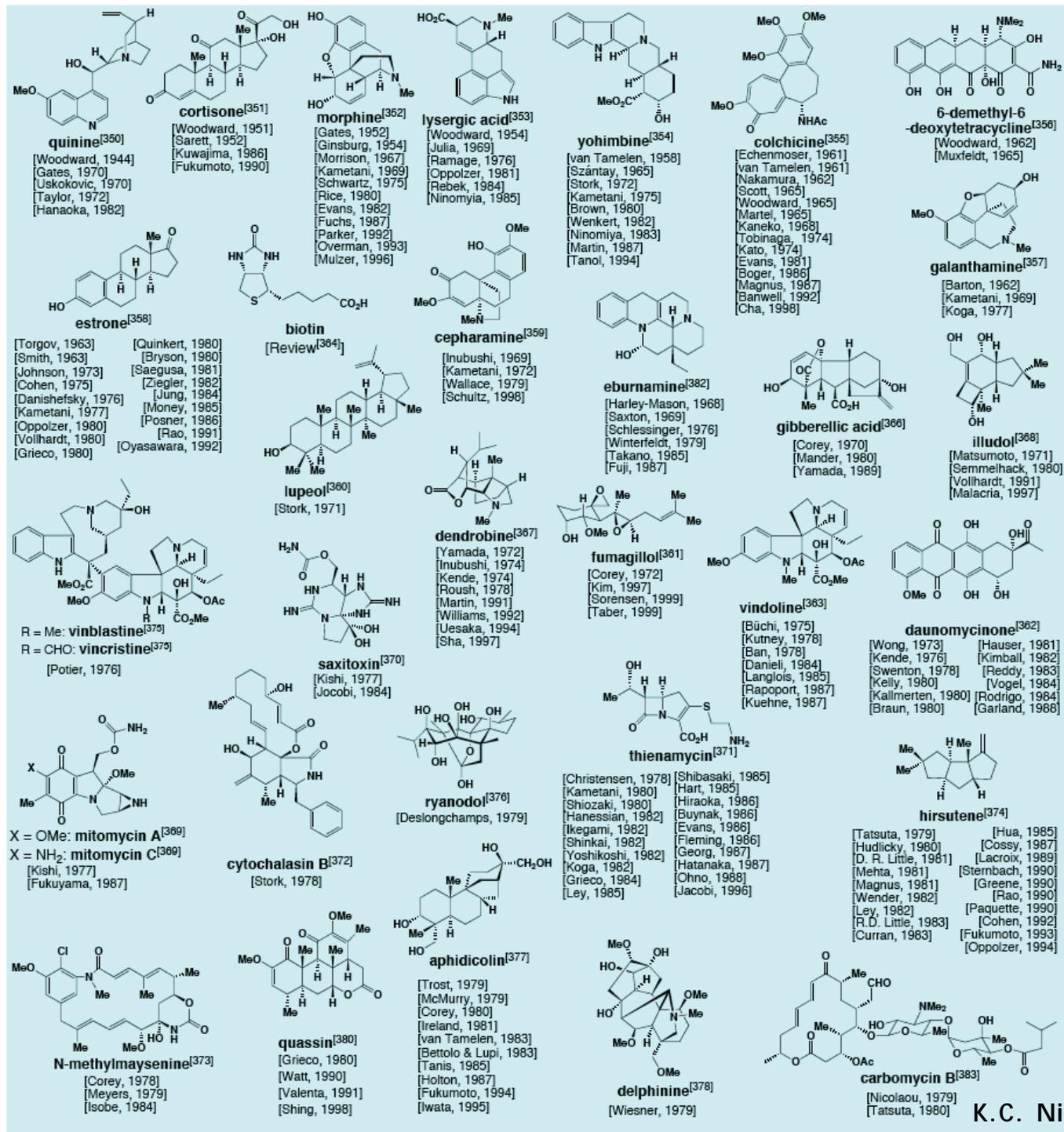
1828 : En voulant faire la synthèse du cyanate d'ammonium à partir d'acide cyanique et d'ammoniaque (composés inorganiques), F. Wöhler réalise celle de l'urée (composé organique).



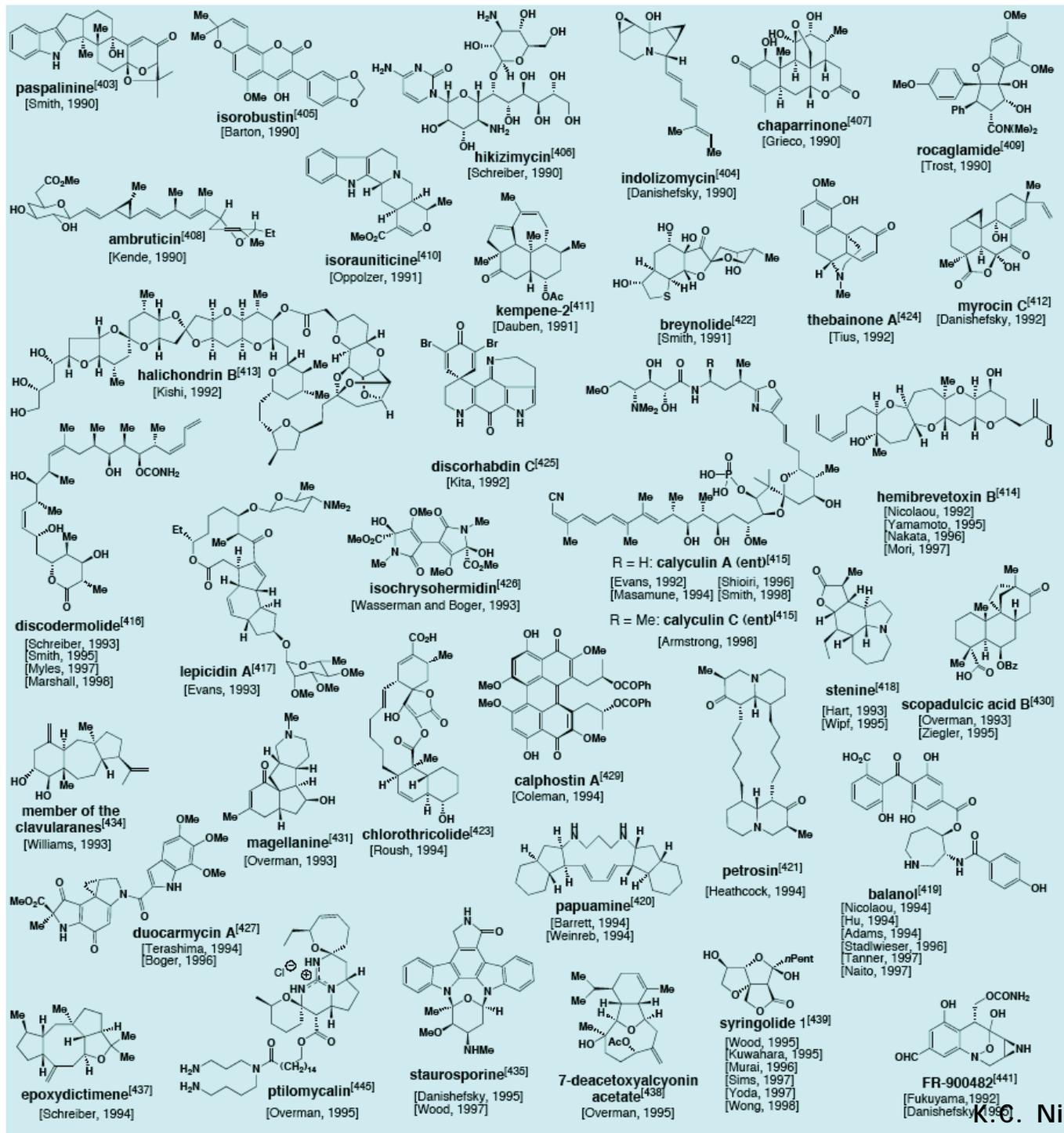
Cette synthèse interroge alors sur la réalité de la « force vitale ».

1845: La synthèse de l'acide acétique par Hermann Kolbe (1818-1884) confirme ce point et met fin au mythe des composés organiques associés à la force vitale.

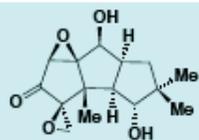




Sélection de synthèses totales de substances naturelles (20ème siècle)

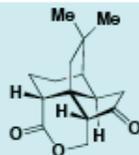


**Sélection
 de synthèses
 totales
 de substances
 naturelles
 (20ème siècle)
 II**



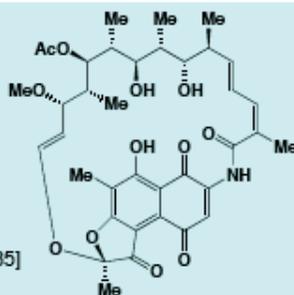
coriolin^[379]

[Danishefsky, 1980]
[Ikegami, 1980]
[Tatsuta, 1980]
[Trost, 1981]
[Mehta, 1982]
[Matsumoto, 1982]
[Magnus, 1983]
[Koreeda, 1983]
[Wender, 1983]
[Schuda, 1984]
[Funk, 1985]
[Little, 1985]
[Demuth, 1986]
[Curran, 1988]
[Weinges, 1993]
[Kuwajima, 1997]



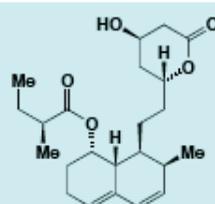
quadrone^[365]

[Danishefsky, 1980]
[Helquist, 1981]
[Burke, 1982]
[Kende, 1982]
[Schlessinger, 1983]
[Vandewalle, 1983]
[Yoshii, 1983]
[Smith, 1984]
[Isoe, 1984]
[Iwata, 1985]
[Wender, 1985]
[Piers, 1985]
[Funk, 1986]
[Magnus, 1987]
[Liu, 1988]
[Little, 1990]



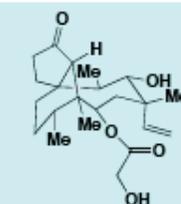
rifamycin S^[387]

[Kishi, 1980]
[Hanessian, 1982]



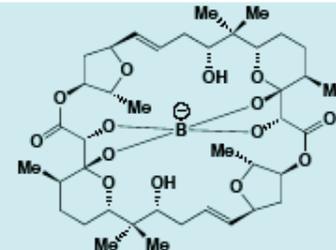
compactin^[389]

[Sih, 1981]
[Hirama, 1982]
[Girotra, 1983]
[Grieco, 1983]
[Heathcock, 1985]
[Keck, 1986]
[Kozikowski, 1987]
[Clive, 1988]
[Danishefsky, 1989]
[Burke, 1991]
[Hagiwara, 1995]



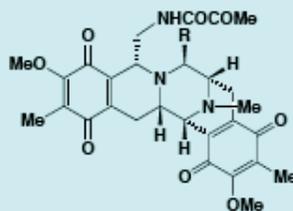
pleuromutilin^[391]

[Gibbons, 1982]
[Boeckman, 1989]



aplasmomycin^[384]

[Corey, 1982]
[White, 1986]
[Nakata & Oishi, 1986]
[Matsumoto, 1987]

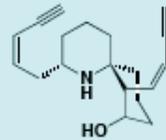


R = H: **saframycin B**^[381]

[Fukuyama, 1982]
[Kubo, 1987]

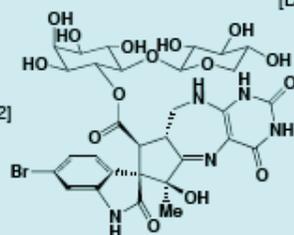
R = CN: **saframycin A**^[381]

[Fukuyama, 1990]
[Myers, 1998]
[Corey, 1999]



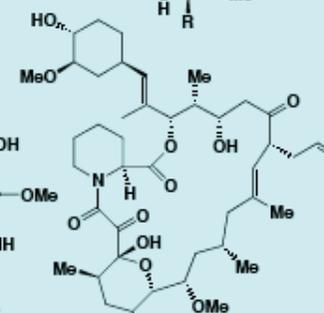
histrionicotoxin^[402]

[Kishi, 1985]
[Stork, 1990]
[Holmes, 1999]



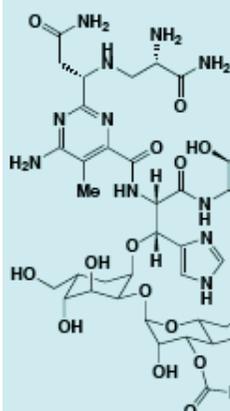
neosurugatoxin^[390]

[Inoue, 1986]



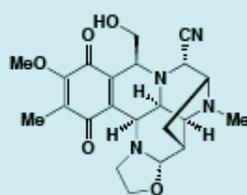
FK506^[401]

[Merck, 1989]
[Schreiber, 1990]
[Danishefsky, 1990]
[Sih, 1990]
[Smith, 1994]
[Ireland, 1996]



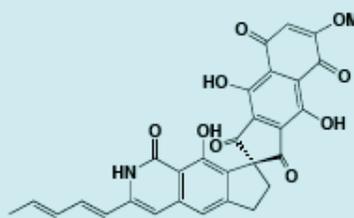
bleomycin A₂^[385]

[Ohno, 1982]
[Hecht, 1982]
[Boger, 1994]



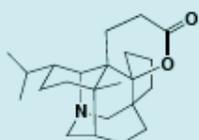
cyanocycline A^[386]

[Evans, 1986]
[Fukuyama, 1987]



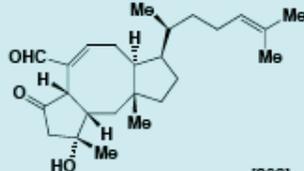
fredericamycin A^[393]

[Kelly, 1986]
[Clive, 1992]
[Julia, 1993]
[Bach, 1994]
[Reddy, 1994]
[Boger, 1995]
[Kita, 1999]



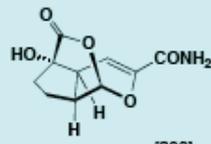
daphnilactone A^[399]

[Heathcock, 1989]



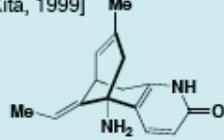
ophiobolin C^[392]

[Kishi, 1989]



echinosporin^[388]

[Smith, 1989]

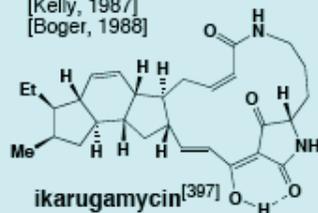


huperzine^[400]

[Kozikowski, 1989]

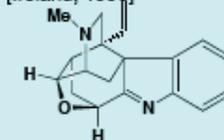
CC-1065^[396]

[Kelly, 1987]
[Boger, 1988]



ikarugamycin^[397]

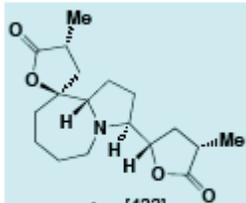
[Boeckman, 1989]
[Paquette, 1989]



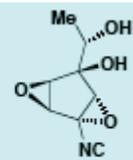
koumine^[398]

[Magnus, 1989]

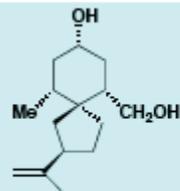




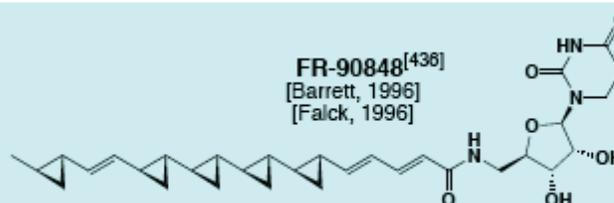
croomine^[433]
[Martin, 1996]



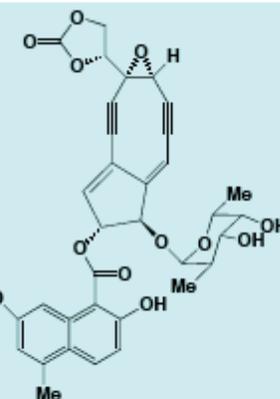
trichoviridin^[428]
[Baldwin, 1996]



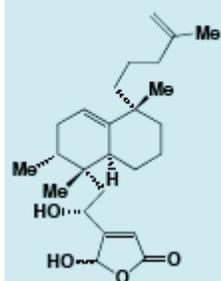
lubiminol^[442]
[Crimmins, 1996]



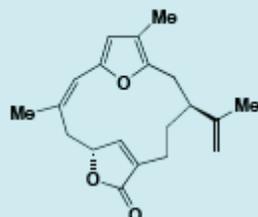
FR-90848^[436]
[Barrett, 1996]
[Falck, 1996]



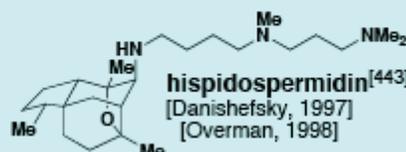
**neocarzinostatin
chromophore**^[447]
[Myers, 1998]



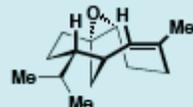
dysidiolide^[451]
[Corey, 1997]
[Robichaud, 1998]
[Danishefsky, 1998]
[Yamada, 1999]



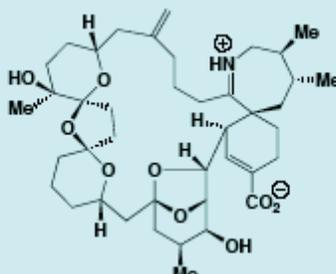
rubifolide^[456]
[Marshall, 1997]



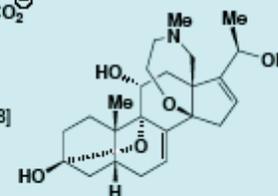
hispidospermidin^[443]
[Danishefsky, 1997]
[Overman, 1998]



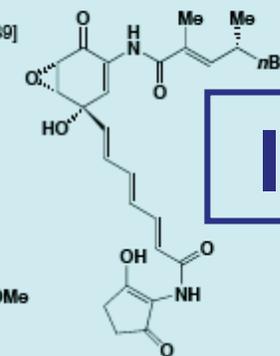
salsolene oxide^[432]
[Paquette, 1997]



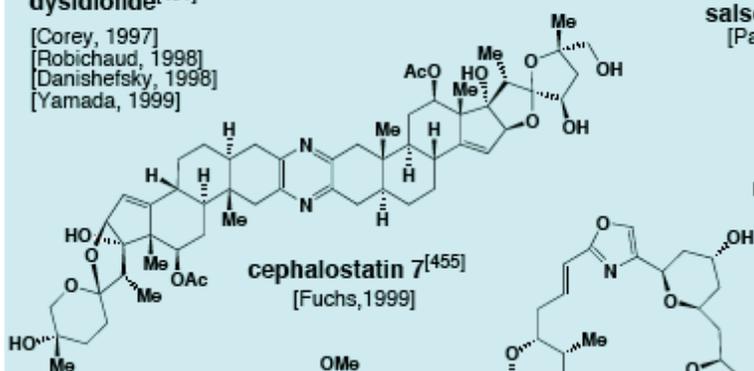
pinnatoxin A (ent)^[458]
[Kishi, 1998]



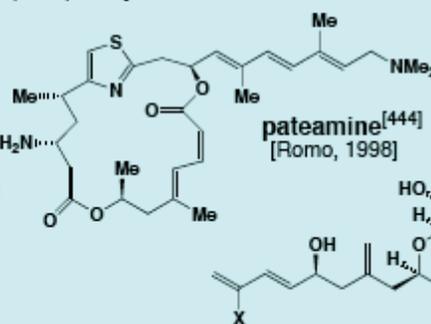
batrachotoxin A^[439]
[Kishi, 1998]



manumycin B^[448]
[Taylor, 1999]



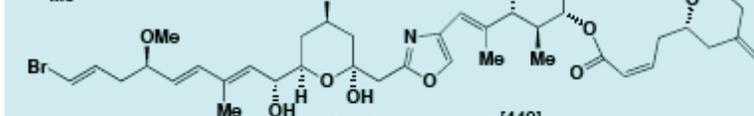
cephalostatin 7^[455]
[Fuchs, 1999]



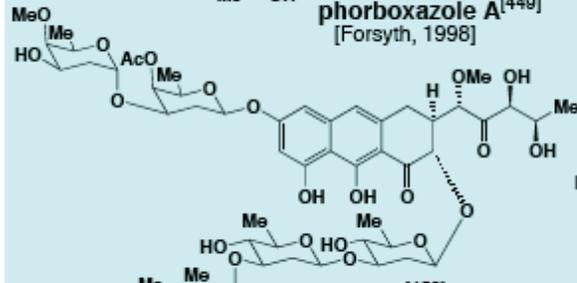
pateamine^[444]
[Romo, 1998]

X = Cl: **spongistatin 1**^[453]
[Kishi, 1998]

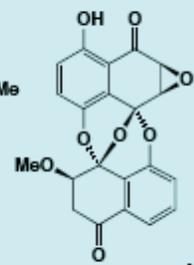
X = H: **spongistatin 2**^[454]
[Evans, 1998]



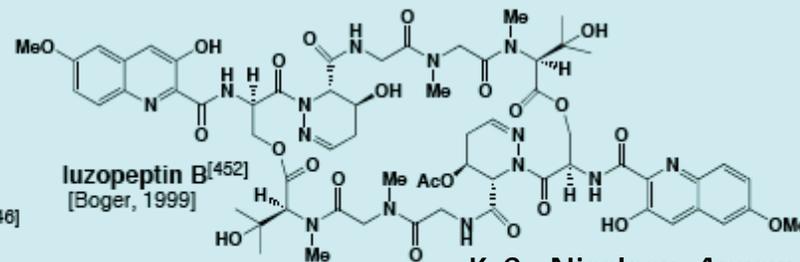
phorboxazole A^[449]
[Forsyth, 1998]



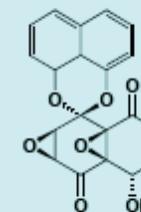
olivomycin A^[450]
[Roush, 1999]



preussomerin^[446]
[Heathcock, 1999]



luzopeptin B^[452]
[Boger, 1999]



diepoxin σ ^[457]
[Wipf, 1999]

IV



Sélection de synthèses totales de substances naturelles du groupe de R. B. Woodward (période 1944 - 1981)



Prix Nobel de chimie 1965

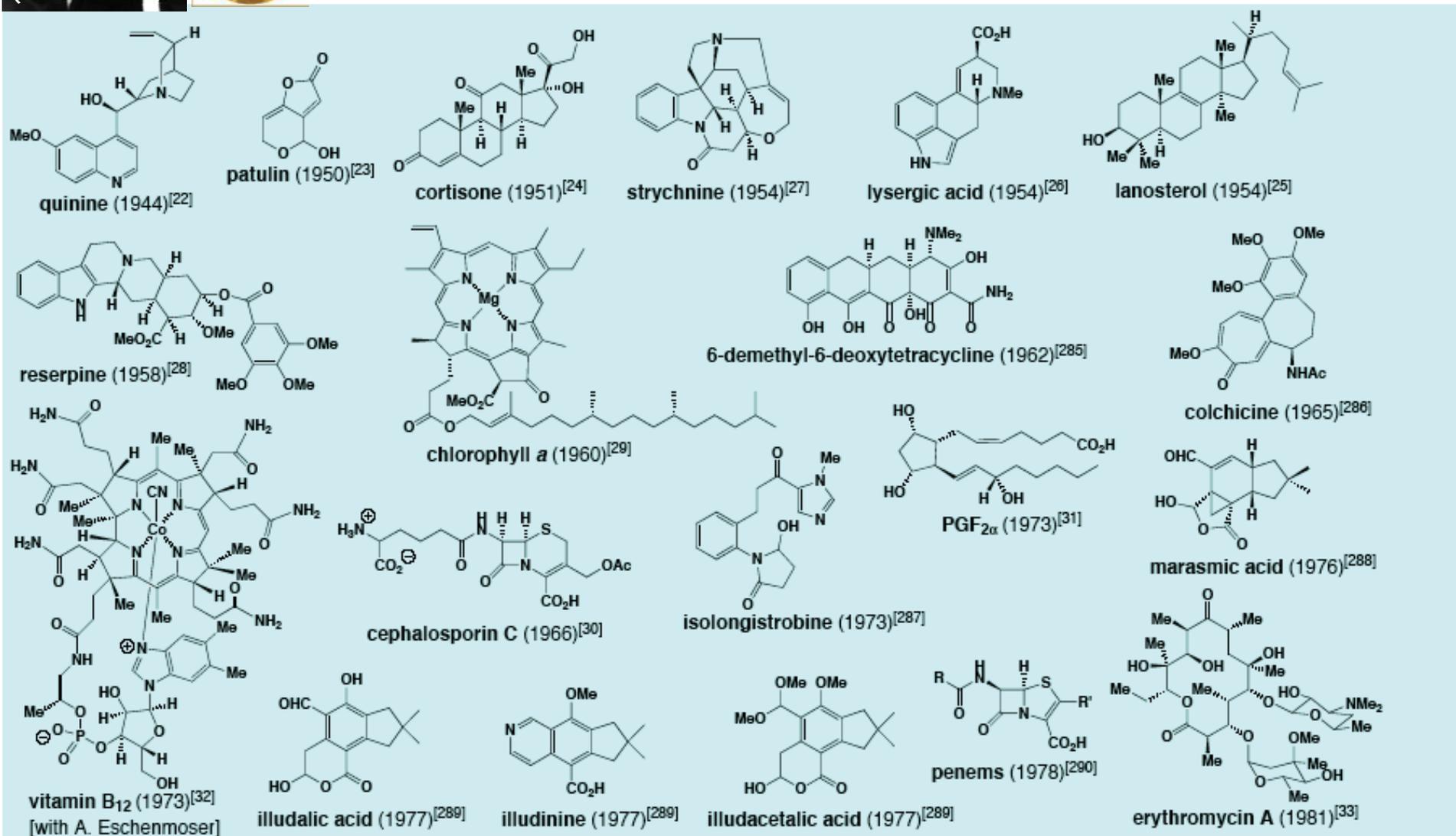
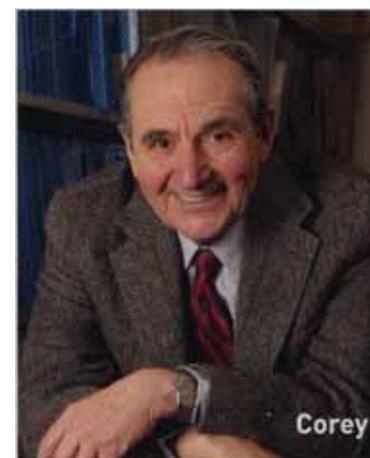
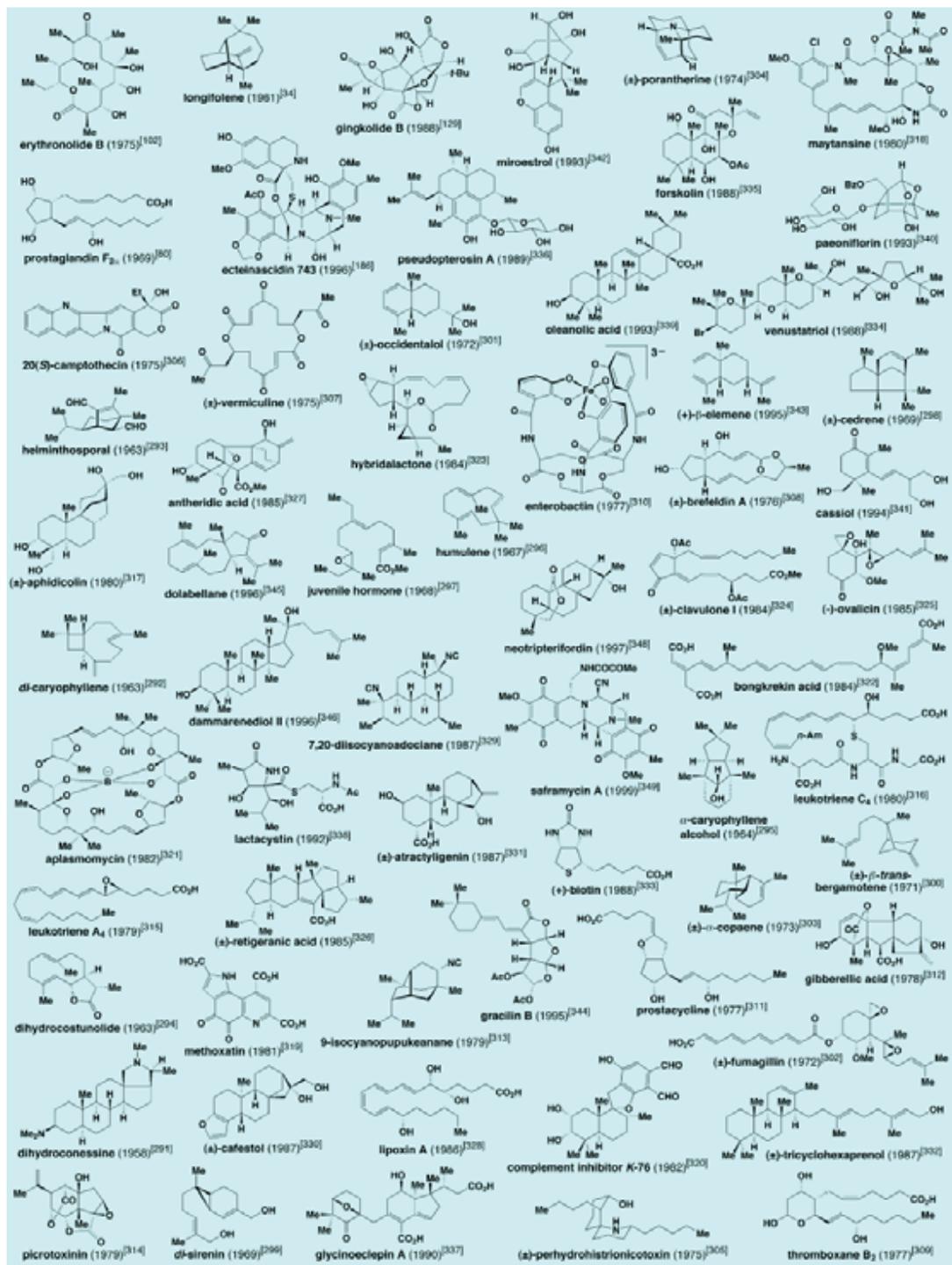


Figure 3. Selected syntheses by the Woodward Group (1944–1981).

Sélection
de
synthèses totales
de
substances naturelles
du groupe de
E. J. Corey
(période 1961 - 1999)



Prix Nobel de chimie 1990

K.C. Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000

L'évolution des méthodes d'isolement et d'analyse structurale des substances naturelles

Avec les avancées rapides au cours du XXe siècle des méthodes :

- d'isolement des substances naturelles. La chromatographie est inventée en 1906 par M. Tswett, réinventée indépendamment par R. Willstätter et remise en lumière en 1931 par E. Lederer.

(CCM, chromatographie liquide, gazeuse, couplage LC/MS, ...)

- d'analyses spectroscopiques (MS, RMN, IR, DC, radiocristallographie, ...)

la plupart des déterminations structurales sont devenues de routine avec des quantités très faibles de substances.

Plantes médicinales et Plantes toxiques

Composés déplaisants produits par les plantes et les micro-organismes parasites ou symbiotiques

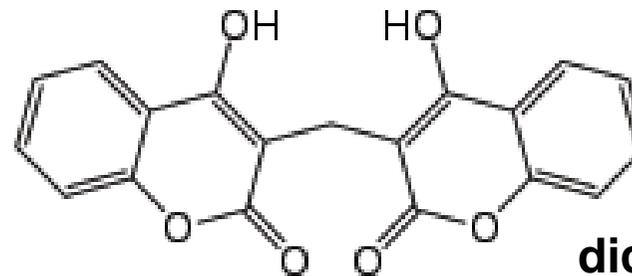
Le mélilot gaté, plante à action hémorragique :

Parfois cultivé comme fourrage, le mélilot peut de provoquer chez les bovins la maladie du «mélilot gâté» quand le foin fermente.

La coumarine se transforme alors en dicoumarol, un anticoagulant, dont l'ingestion peut provoquer des hémorragies.



Melilotus arvensis
mélilot des champs



dicoumarol

Initialement utilisé à forte dose comme raticide (antivitamine K), il cause de graves hémorragies internes.

Plantes à action hémorragique : la fêrule *Ferula communis*

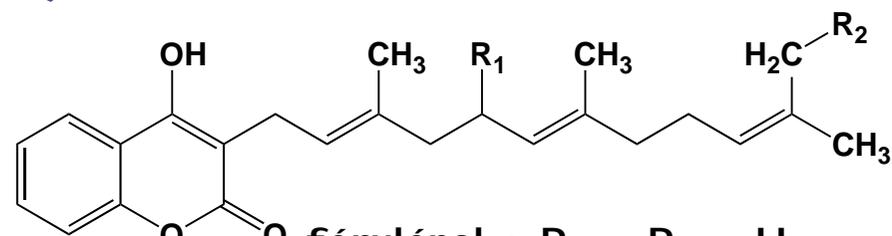


Au Maroc, la fêrule, une Apiaceae, est responsable d'intoxications mortelles chez les ovins. Mais elle est aussi plante médicinale et condiment et à ce titre provoque des accidents.



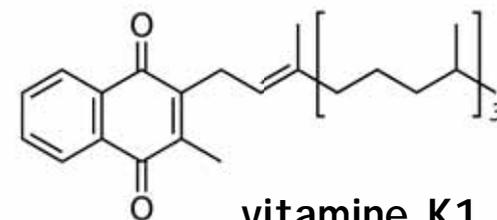
F. communis

Cette toxicité est expliquée par la présence de 3-farnésyl-4-hydroxycoumarines (fêrulénol et dérivés) à action hémorragique mortelle (fêrulose).



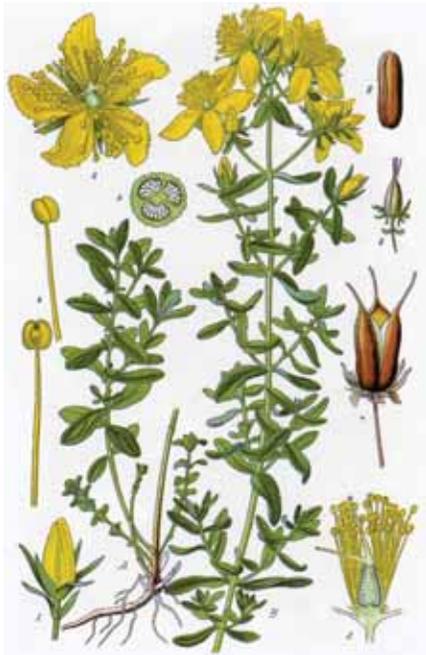
fêrulénol : $R_1 = R_2 = H$
 ϵ -hydroxyfêrulénol : $R_1 = OH$; $R_2 = H$
 ω -hydroxyfêrulénol : $R_1 = H$; $R_2 = OH$

Le traitement consiste à administrer de la vitamine K

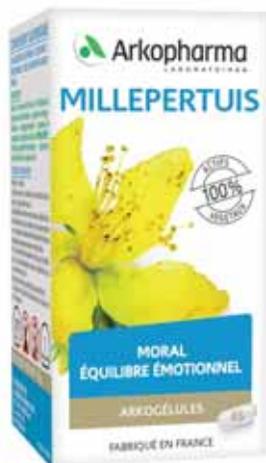


vitamine K1
Lamnaouer D et al. (1991)

Une plante médicinale photosensibilisatrice : le millepertuis

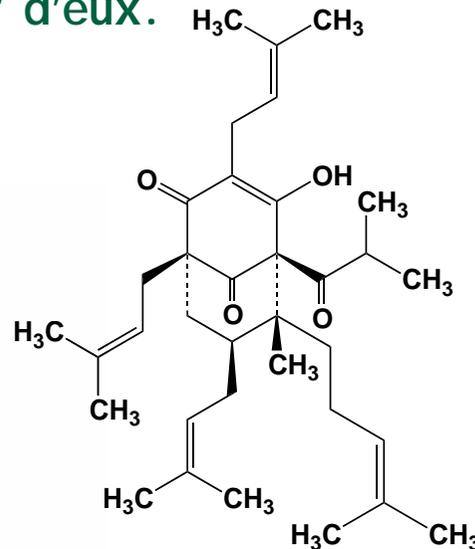


Hypericum perforatum
(millepertuis)

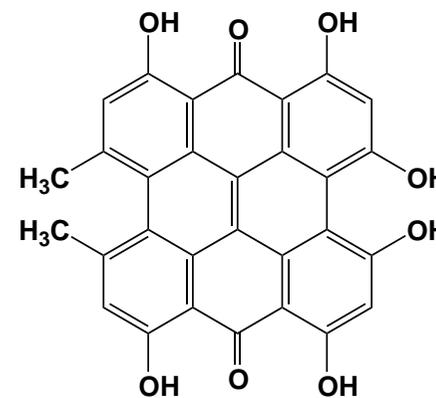


Utilisée en médecine et largement popularisée pour ses effets antidépresseur l'usage du millepertuis remonte plus de 2 400 ans, époque où Dioscoride le préconisait dans ses ordonnances. Cette action est vraisemblablement due à l'hyperforine.

Mais la plante contient une substance avec une forte action de photosensibilisation une anthraquinone, l'hypéricine, qui cause des dermatites et des ulcérations chez les animaux herbivores, insectes et hommes. Certains insectes se protègent en enroulant les feuilles autour d'eux.



Hyperforine



Hypéricine



Glucosides cyanogènes

Produits par un grand nombre
d'espèces végétales cultivées

Principaux produits agricoles et cyanogénèse

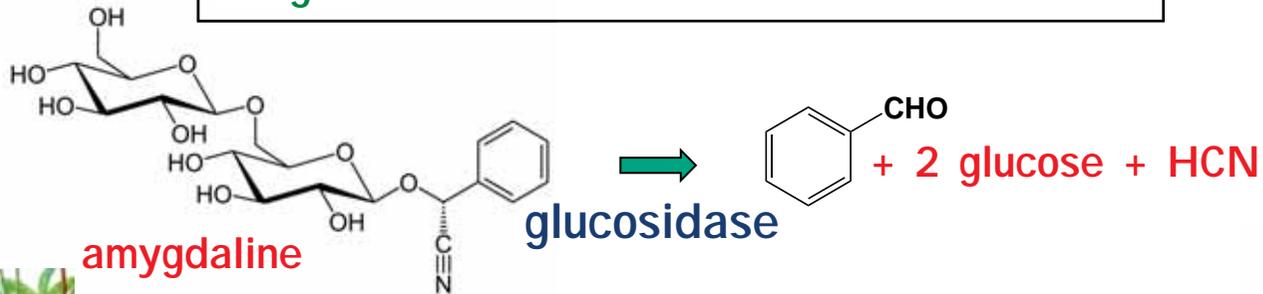
Mais	glucosides nd
Blé	dhurrine, linamarine
Riz	glucosides nd
Manioc	linamarine, lotaustraline
Sorgho	dhurrin



sorgho



riz



amygdaline



manioc

<i>Prunus armeniaca</i> (abricot)	amygdaline 14,4 mg/g
<i>Prunus persica</i> (pêche)	amygdaline
<i>Prunus dulcis</i> (cerise)	amygdaline 3,9 mg/g
<i>Malus pumila</i> (pomme)	prunasine 3 mg/g

Teneur en amygdaline de divers Prunus
Abricot* > Pêche > Amande amère > Prune

* 4 à 6% de la matière sèche, soit 240 à 350 mg d'HCN/100 g



abricot

Plantes alimentaires contaminées par des microchampignons producteurs de toxines



Les aflatoxines mycotoxines d'*Aspergillus flavus*



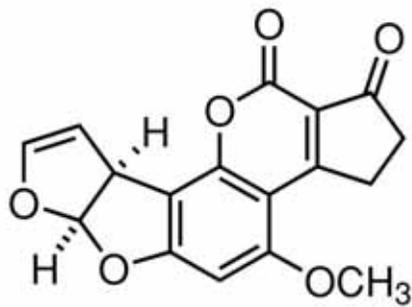
A. flavus : prolifère notamment sur des graines d'arachide, de maïs, de blé, d'oléagineux, ... conservées en atmosphère chaude et humide.

Les aflatoxines (B1, M1, ...) se retrouvent dans les huiles, les tourteaux d'arachide et le lait des vaches alimentées avec des tourteaux contaminés.

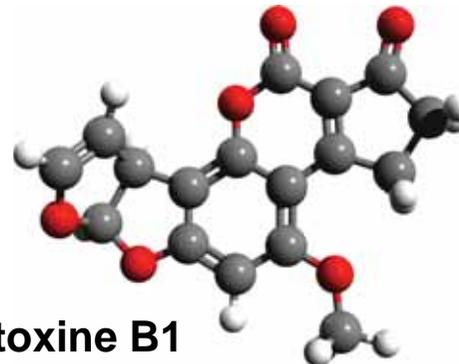
L'intoxication aiguë se traduit par des lésions hépatiques conduisant à la mort et l'intoxication chronique évoluée à terme en hépatome ou carcinome.

Dose limite nocive quotidienne : 253 à 441 ng/kg. (*Législation européenne (1998/2006)*)

Taux maximal d'AFM1 autorisé dans le lait : 50 ng/kg.



Aflatoxine B1

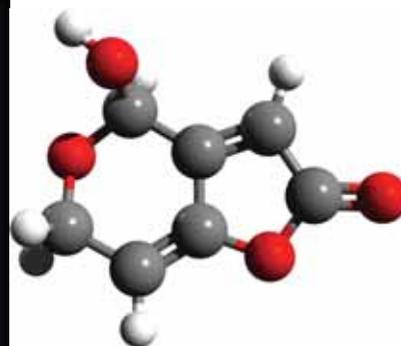
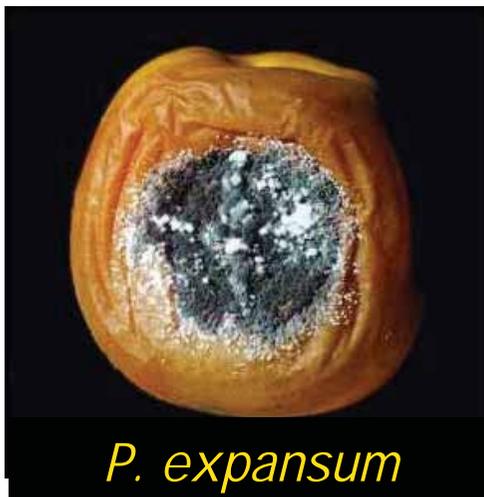


Plantes alimentaires contaminées par des microchampignons producteurs de toxines

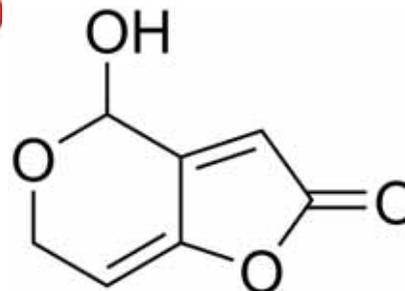
La patuline mycotoxine de divers *Penicillium* :
P. expansum & *P. patulum*

Molécule thermo-stable et difficilement dégradable. Sa destruction altère la qualité organoleptique des aliments.

Présente dans les cidres, les jus et compotes de pommes, pas dans les alcools. Toxique à faible dose sur les animaux à sang chaud et l'homme : elle provoque des nausées, des vomissements et peut causer des dommages aux reins. Une exposition prolongée de faible intensité peut avoir des effets cancérigènes et tératogènes.



patuline

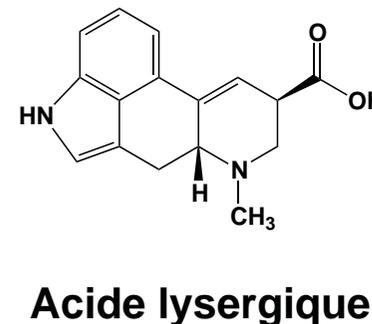
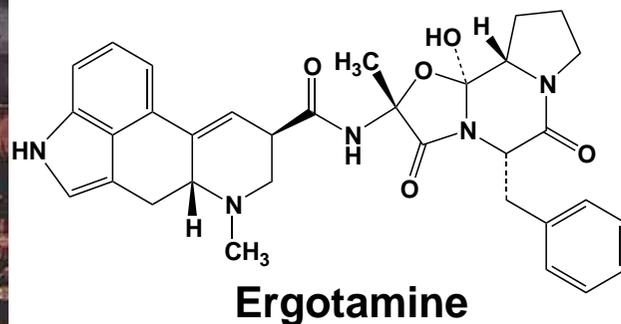
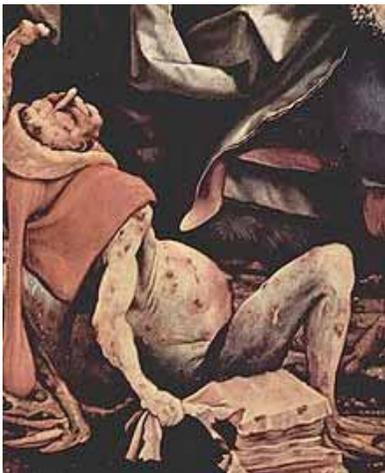


Plantes alimentaires contaminées par des microchampignons producteurs de toxines

L'ergotisme dû à *Claviceps purpurea* microchampignon parasite de céréales : seigle, blé, riz...

Connu depuis l'antiquité, puis le Haut Moyen Âge sous le nom de « mal des ardents » ou « feu de Saint Antoine », il se manifeste par des signes incluant convulsions, tremblements, nausées, maux de tête, délires hallucinatoires et aussi des symptômes caractérisant une forme particulière de gangrène.

Les toxines, ergotamine, acide lysergique, ... se retrouvent alors dans le pain *via* la farine des céréales. Des villages entiers ont été contaminés et l'ergotisme a été responsable de centaines de milliers de morts dans le passé et continue de faire des victimes.

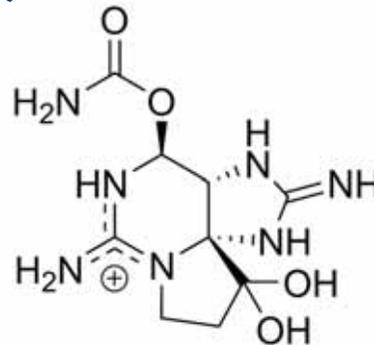


Toxines de micro-algues (Dinoflagellés)

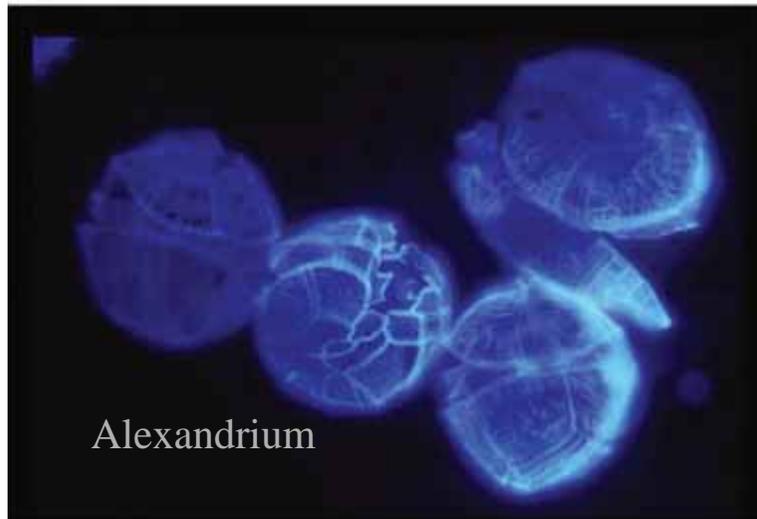
La saxitoxine STX: neurotoxine du Dinoflagellé *Alexandrium*

Les saxitoxines (plus de 218 variants), sont des alcaloïdes neurotoxiques synthétisés par une micro-algue contaminant coquillages et poissons (Paralytic Shellfish Poisons)

Le poison bloque les canaux sodium des cellules et perturbe la transmission neuromusculaire.



Alexandrium qui prolifère pendant les mois chauds est mangée par les huîtres, palourdes, moules. Il est responsable du phénomène de « marée rouge ».



Saxitoxine



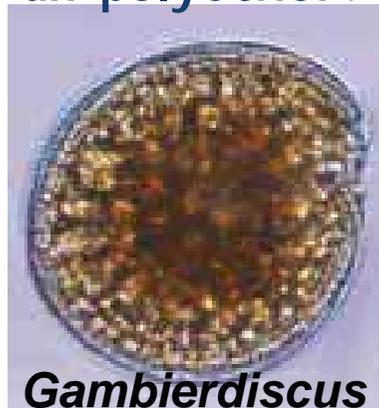
Toxines de micro-algues (Dinoflagellés)

La ciguatéra et les phycotoxines

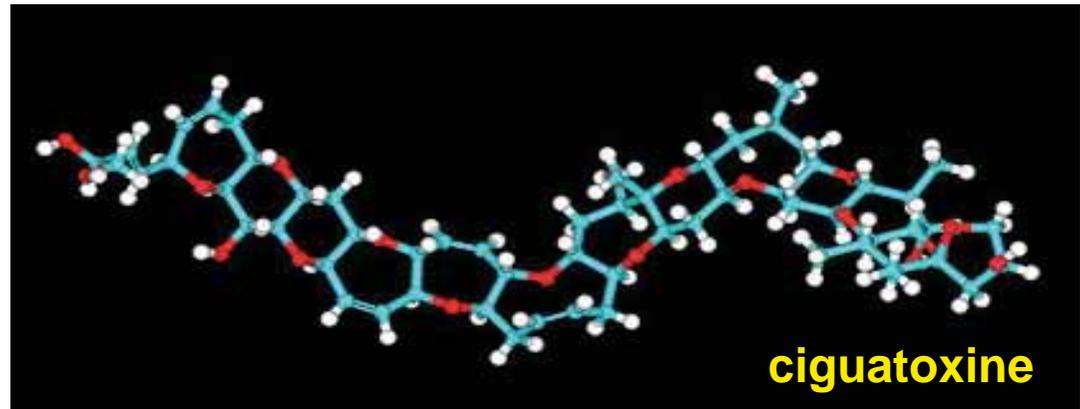
La ciguatéra (la "gratte") est une intoxication alimentaire due à la consommation de poissons de récif, rendus toxiques par la présence d'une micro-algue, *Gambierdiscus toxicus* productrice de **ciguatoxine** un polyéther.



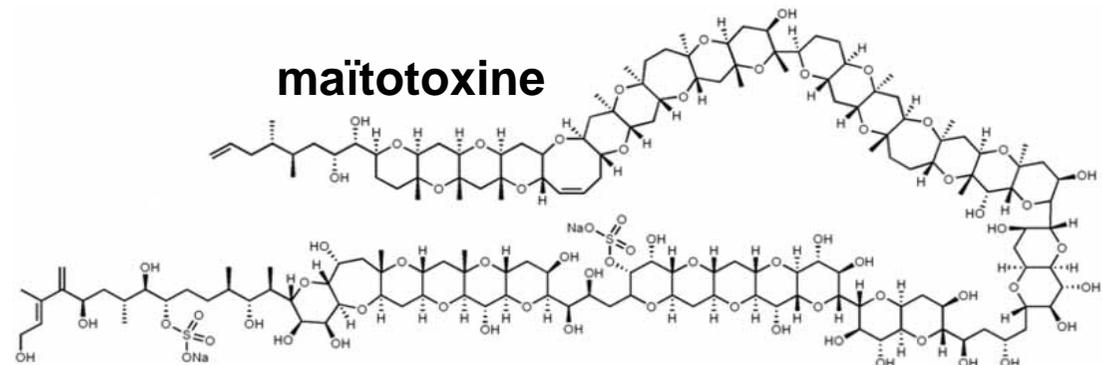
Elle cible le canal Na⁺



Gambierdiscus



La **maitotoxine** produite par *G. toxicus* est aussi de la classe des polyéthers. Phycotoxine extrêmement puissante : DL₅₀ souris = 0,00005 mg/kg. Elle active les canaux Ca⁺⁺

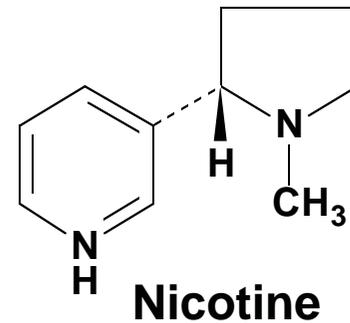


Phytopharmacie

plantes insecticides et insecticides de synthèse

Nicotine et alcaloïdes du tabac

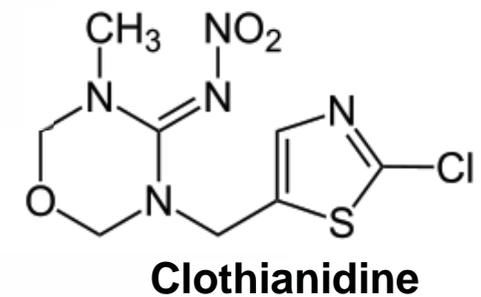
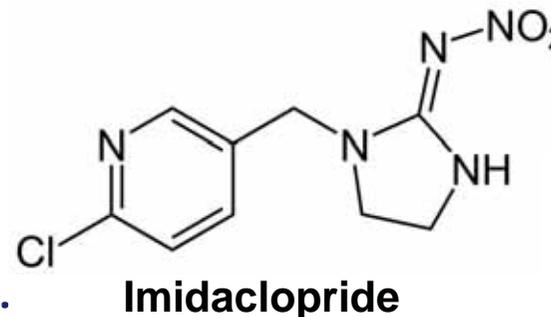
1^{ère} génération d'insecticides issus de plantes: en 1690: propriétés biocides de l'extrait tabac (J.B. La Quintinie).
1828: utilisation de la nicotine pure.
Action sur SNC et syst. cardiovasculaire
DL₅₀(ip mice) # 9,5 mg/kg.



Nicotiana tabacum

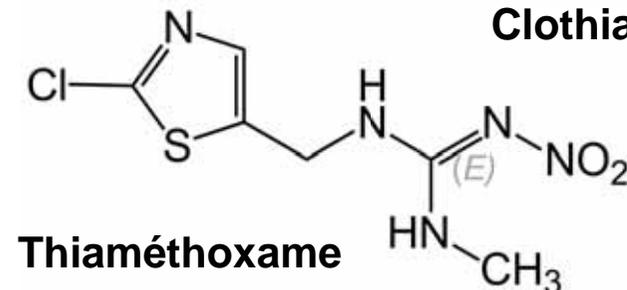
Néonicotinoïdes

- disponibles depuis #1990,
- insecticides les plus utilisés.
- imidaclopride 1^{er} néonicotinoïde.



Mode d'action : affectent le SNC

- ciblent dans le cerveau les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine,
- provoquent la paralysie et la mort.



Insecticides naturels et/ou synthétiques : les pyréthroïdes

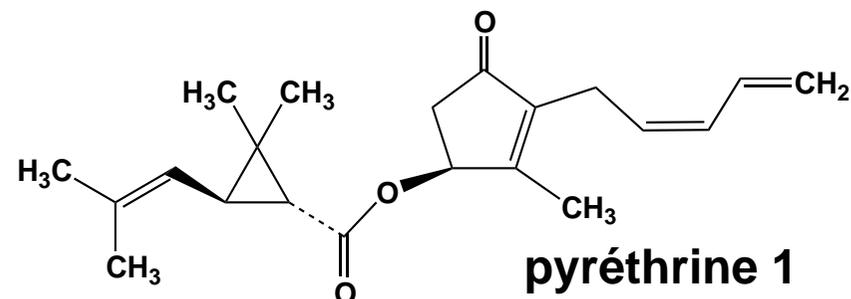
Pyréthrines isolées des fleurs de pyrèthre et de tanaïsie. Ciblent le système nerveux des insectes. Toxicité pour les mammifères LD₅₀: 1,2 g/kg. Allergies chez l'homme. Très instables à la lumière, à l'air et à l'humidité ce qui réduit les risques dus à son utilisation.



Pyrethrum



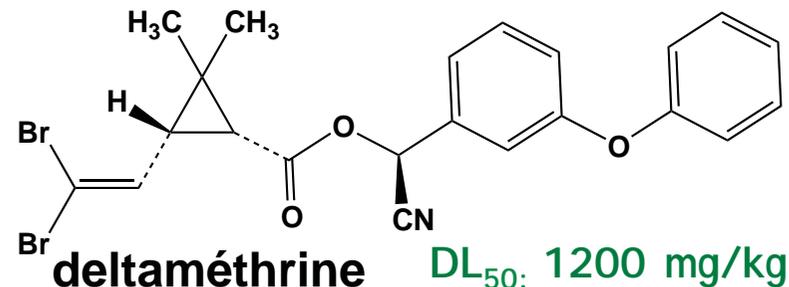
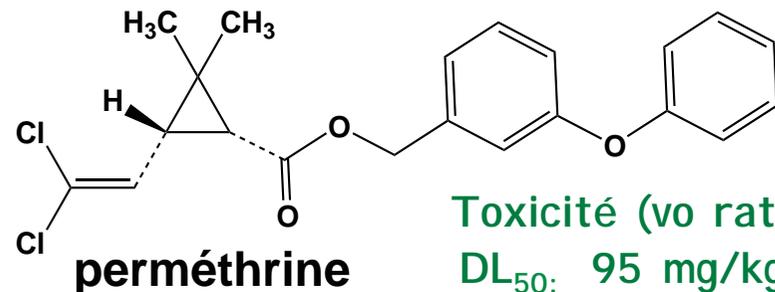
Tanacetum



L'instabilité et le coût des pyréthrines ont conduit à préparer par synthèse des analogues plus stables les *pyréthroïdes* piliers de la lutte phytosanitaire.

- La **perméthrine** est très toxique pour de nombreux animaux (en particulier les chats) et les animaux à sang froid (batraciens, serpents).
- La **deltaméthrine** parmi les plus toxiques et écotoxiques des pyréthroïdes. Même à faible dose elle est toxique pour l'abeille. (DL₅₀ aiguë par contact: 0,067 µg/abeille)

Pyréthroïdes de synthèse



Des insecticides naturels pas si inoffensifs : les roténoïdes

Les indiens d'Amazonie utilisaient pour la pêche (nivrées), les lianes de la Fabaceae : *L. nicou*.



Elle renferme des roténoïdes, toxiques pour les animaux à sang froid (poissons, insectes, ...). La roténone ont a été utilisés comme insecticide en agriculture biologique.

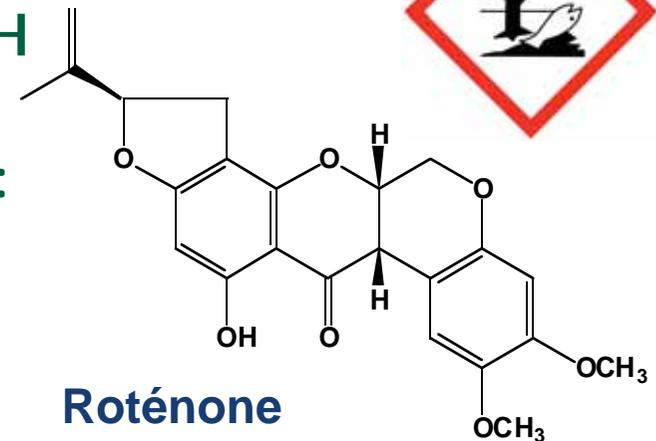


Lonchocarpus nicou

La roténone agit sur le complexe I de la chaîne de respiration mitochondriale (NADH déshydrogénase).

Sa toxicité pour l'homme a été démontrée: elle favorise la maladie de Parkinson, peut être toxique pour l'embryon durant la grossesse.

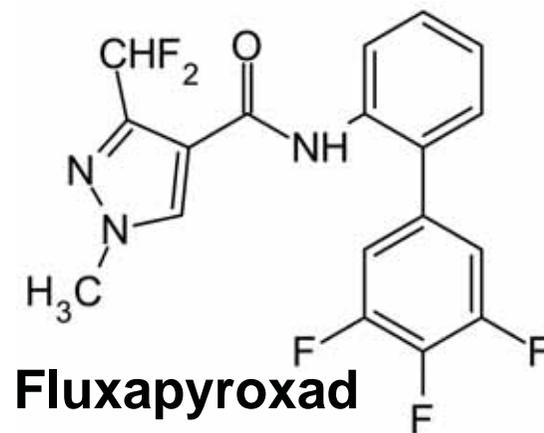
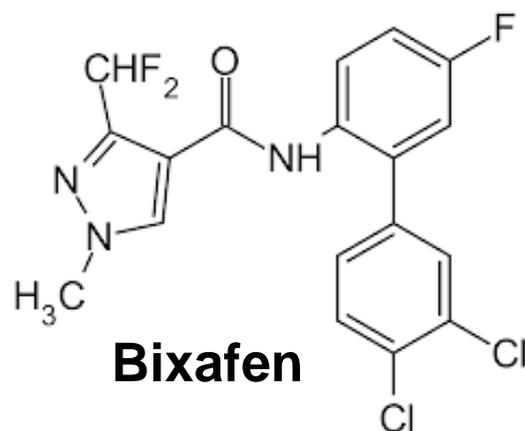
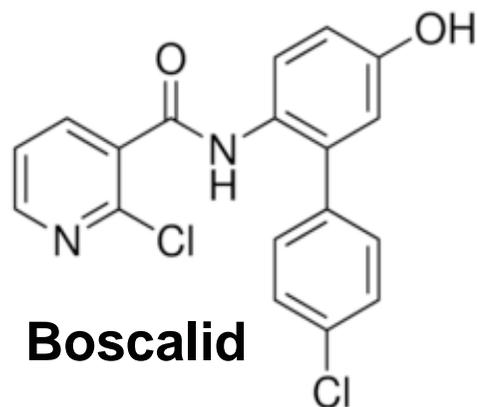
Son utilisation est interdite depuis 2009.



Pesticides bloquant la chaîne respiratoire mitochondriale

SDHI

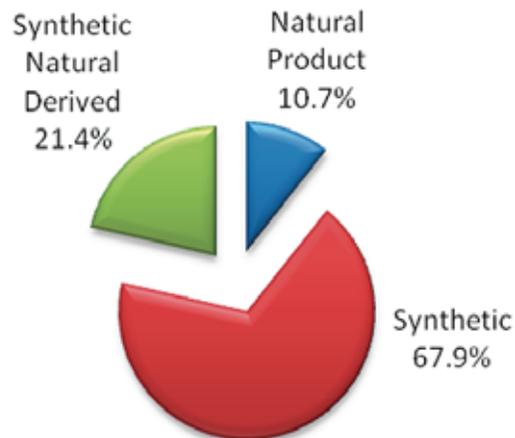
Les SDHI sont une famille de fongicides de synthèse agissant sur le complexe II de la chaîne de respiration mitochondriale, comme inhibiteurs de la succinate déshydrogénase tels :



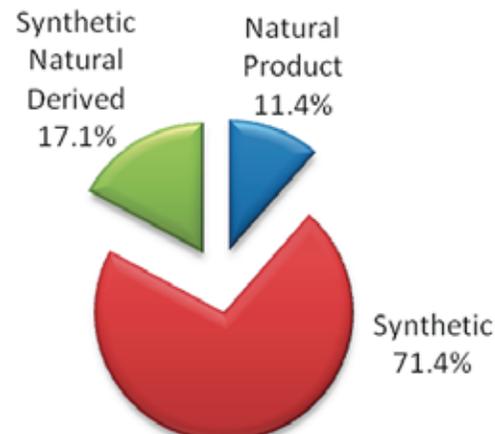
Ils sont connus pour leur toxicité sur les vers de terres, pollinisateurs (abeilles), poissons, grenouilles. Ils sont un danger potentiel pour l'être humain et l'ensemble de la biodiversité. Le fluxapyroxad est fortement toxique pour les invertébrés aquatiques et les petits mammifères.

Origine de nouveaux pesticides de 1997 à 2010 :

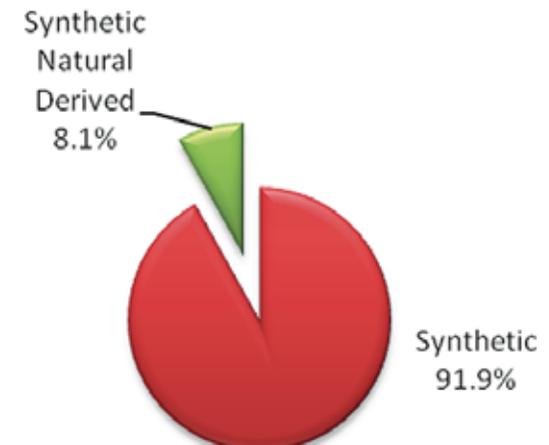
naturelle ● dérivée de produits naturels ● synthétique ●



Insecticide



Fongicide

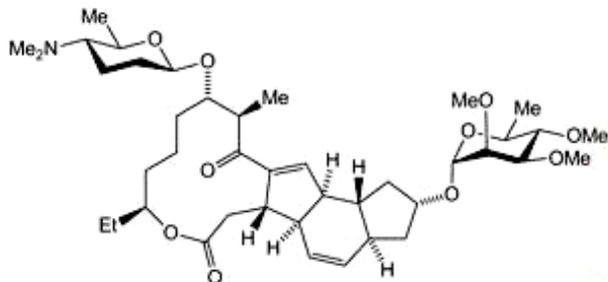


Herbicide

Nouveaux enregistrements par source d'actifs pour les pesticides conventionnels

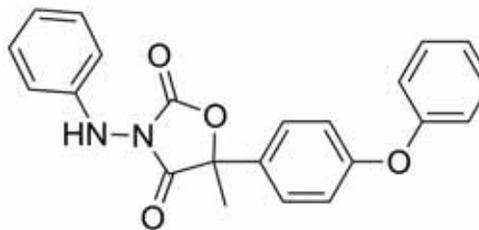
N
Spinosyn A

Bactérie
Saccharopolyspora



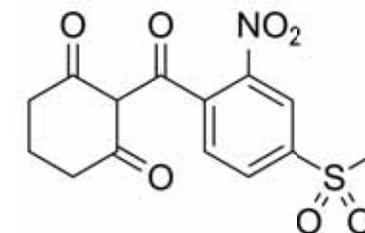
NPD

Famoxadone
Cf Strobilurine
Strobilurus



NPD

Mesotrione
Cf Leptospermone
Plante



En guise de conclusion

Le naturel comme le synthétique sont de nature chimique.
La chimie est le langage naturel du vivant.

« Qu'est-ce que c'est que la nature ? Sinon un chef-d'œuvre de biochimie ! »
MICHEL SERRES

Mais « naturel » n'est pas synonyme d'innocuité et
« synthétique » de toxicité.

Dans tous les cas la vigilance s'impose.

Le nombre alarmant d'espèces en voie de disparition et notre compréhension insuffisante des interactions chimiques dans les écosystèmes nous confrontent à de nouvelles difficultés et à des problèmes appelant des réponses urgentes.



Pierre Potier (1934-2006)

« La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique »

*merci
de votre attention*

