

Table des matières

Chapitre I : LIPIDES	3
I.1. Rôle biologique	3
I.2. Classification	4
I.3. Isolement des lipides	4
I.4. Lipides saponifiables	5
I.4.1. Acides gras (AG)	5
I.4.4. Acides gras <i>cis</i> et <i>trans</i>	9
I.4.5. Acides gras atypiques	10
I.4.6. Propriétés des acides gras	12
I.5. Lipides simples (LS)	14
I.5.1. Glycérides (GL)	14
I.5.2. Cérides	23
I.6. Stérides	24
I.6. Lipides complexes	28
I.6.1. Lipides polaires (phospholipides)	28
I.6.2. Sphingolipides	33
Chapitre II : VITAMINES	40
II.1. Nomenclature. Classification	40
II.2. Vitamines liposolubles	41
II.2.1. Vitamines du groupe A (rétinol)	41
II.2.2. Vitamines du groupe E	47
II.2.3. Vitamines du groupe K	50
II.2.4. Vitamines du groupe D	53
II.2.5. Vitamine F	56
II.3. Vitamines hydrosolubles	57
II.3.1. Vitamine C – acide ascorbique (antiscorbutique)	57
II.3.2. Vitamine P	62
II.3.3. Vitamine U. Méthionine (acide 2-amino-4-(méthylsulfanyl)-butanoïque)	64
II.3.4. Vitamines du groupe B	65
Chapitre III : MOYENS CHIMIQUES DE DEFENSE DES VEGETAUX	102
III.1. Classification	102
III.2. Insecticides, acaricides, zoocides	106
III.2.1. Dérivés du diarylméthane	106

III.2.2. Hexachlorocyclohexane	108
III.2.3. Dérivés des acides phosphoriques, (di)thiophosphorique	108
III.2.4. Dérivés de l'acide carbamique	111
III.2.5. Dérivés du naphthalène, de la coumarine.....	112
III.3. Fongicides.....	113
III. 4. Herbicides.....	115
III. 5. Régulateurs de croissance des végétaux.....	120
III.5.1. Phytohormones.....	120
III.5.2. Régulateurs synthétiques	125

Chapitre I : LIPIDES

Introduction

Les lipides, les protéines et les glucides constituent la principale masse de la substance organique de la cellule vivante. Les lipides constituent une famille de molécules très particulières, c'est la quatrième grande classe de molécule des êtres vivants. Ce sont les graisses et les huiles que vous connaissez. Ils sont présents dans les organismes d'origine diverse : végétale, animale et bactérienne. Les lipides, particulièrement les phospholipides ont été découverts en grande concertation dans différents organes d'animaux et de l'homme : le cerveau, la moelle épinière, le sang, le foie, le cœur et les reins, etc. surtout les tissus nerveux sont constitués en majorité par les lipides (20-25%). Elle n'est pas définie par une structure particulière mais par des propriétés physico-chimiques : les molécules organiques **insolubles dans l'eau (lipos)** mais **solubles dans des solvants organiques peu polaires** (acétone, chloroforme, éther, alcools...) ; ils sont **amphiphiles**. Les lipides sont divisés en deux grande catégories, ceux constitués à partir des **acides gras** et ceux constitués de **cholestérol**.

La chimie et la biochimie des lipides sont très complexes. C'est pourquoi, notre cours va s'accroître sur la classification des lipides, leur isolement et rôle biologique, les problèmes de leur synthèse, la stéréochimie des triglycérides, les méthodes de leur étude, les complexes protéino-lipidiques et les membranes biologiques.

I.1. Rôle biologique

Les lipides représentent environ 20% du poids du corps. Elles entrent dans la composition des membranes biologiques, ce qui veut dire qu'ils peuvent être isolés à partir de tous les types de tissus vivants. Ils prennent part à tous les processus vitaux importants dans les organismes comme la transmission de l'influx nerveux, le transport actif au travers des membranes, le transfert des matières grasses dans le plasma sanguin, la synthèse des protéines, les processus énergétiques, les réactions de défense de l'organisme et d'autres fonctions. Jusqu'à ce jour, leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Toutefois, on peut distinguer 4 fonctions principales des lipides :

1. Les lipides sont les composants de base des membranes biologiques, qui accomplissent au travers d'eux, le transfert de différents composés ;

2. Les lipides sont une réserve énergétique mobilisable : 1g lipides - 9 Kcal;

3. Ils jouent le rôle de défense, de protection dans les parois cellulaires des bactéries et dans la peau des vertébrés. Chez certains animaux, les réserves de triglycérides peuvent aussi servir d'isolant thermique. C'est le cas, par exemple, des baleines ou des phoques.

I.2. Classification

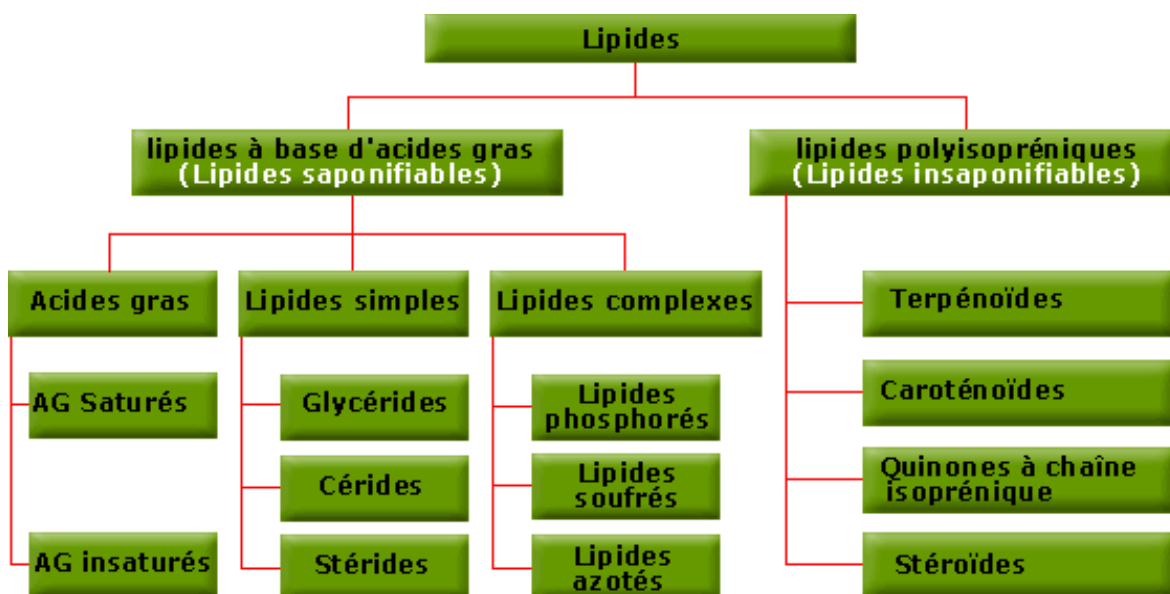


Figure 1 : Classification des lipides

Les lipides saponifiables sont des dérivés naturels bioactifs des acides gras supérieurs (AGS), des alcools et des aldéhydes. Les AGS rentrent dans la composition de tous les groupes de lipides, mais ces acides eux-mêmes, sous la forme libre (non combiné) sont des *lipides simples*. Les *lipides complexes*, dérivés des acides gras de type ester, se subdivisent en 3 principaux groupes :

1. Lipides neutres
2. Lipides polaires ou phospholipides
3. Sphingolipides

I.3. Isolement des lipides

L'isolement des lipides à partir de ressources naturelles est un processus complexe et très difficile, qui comprend les étapes suivantes : l'extraction, le fractionnement en fonction des classes (neutres, polaires), la séparation en fonction des classes sous les formes moléculaires.

La principale partie des lipides dans les cellules de différents organismes existe sous forme de complexes avec les matières protéiques. Ce sont des lipoprotéines. La liaison entre les parties lipidique et protéique est non covalente et est détruite au cours de l'extraction des tissus par différents solvants organiques. L'extrait lipidique total qui contient toute la masse lipidique est fractionné en fonction de la solubilité des différentes classes des lipides dans les solvants organiques. Ainsi, le traitement de l'extrait total lipidique par l'acétone entraîne la dissolution des lipides neutres et la précipitation des phospholipides. Ensuite, on réalise un fractionnement fin à l'aide des méthodes chromatographiques (CCM et CPG). Ces méthodes permettent, par exemple, de séparer individuellement les triglycérides en fonction de leur composition en acides gras saturés et insaturés.

I.4. Lipides saponifiables

I.4.1. Acides gras (AG)

Ce sont des acides (mono)carboxyliques, linéaires, à nombre pair de carbone (4 à 40), saturés ou insaturés (double liaisons). Ils sont rarement en molécule libre, mais souvent engagés dans liaisons éther ou amide. Les plus fréquents sont en C₁₆ et C₁₈. En moins grande quantité, on trouve des acides à 14 et 20 carbones. Les AG à nombre de C impairs existent mais sont rares et très peu abondants.

.

I.4.1.1. Acides gras saturés (AGS)

Il s'agit des plus répandus dans la nature. Ils ont pour formule C_nH_{2n}O₂, n'étant un nombre pair compris entre 4 et 36. Le premier acide gras est l'acide butyrique. Le premier C est le carbone du COOH. Cependant la numérotation par les lettres grecques est la plus usitée : le premier C est le C α qui est celui directement après le COOH. Donc C α = C2, quel que soit la longueur de la chaîne et le dernier carbone CH₃ porte toujours la lettre ω (ω -1, ω -2...).

Exemples des acides les plus représentatifs :

4C Acide butanoïque (*butyrique*): beurre, métabolisme des bactéries

6C Acide hexanoïque (*caproïque*): lait de chèvre

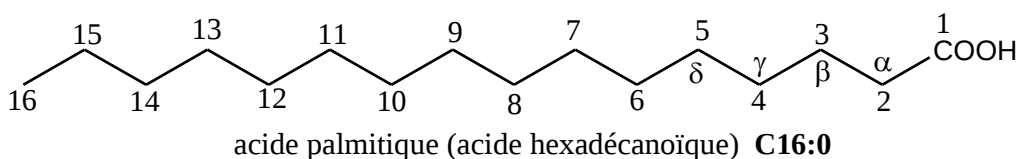
8C Acide octanoïque (*caprylique*), antifongique, bactéricide: noix de coco, huile de palme, lait maternel

12C Acide dodécanoïque (*laurique*), antimicrobien: huiles de coco, de palmiste, lait maternel

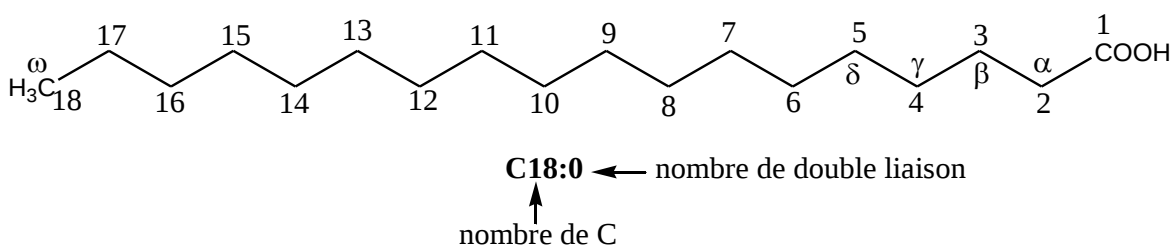
14C Acide hexadécanoïque (*myristique*): lait de vache

16C Acide hexadécanoïque (*palmitique*): huile de palme, viande

Formule: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$



18C Acide octadécanoïque (*stéarique*) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$: viande, beurre de cacao



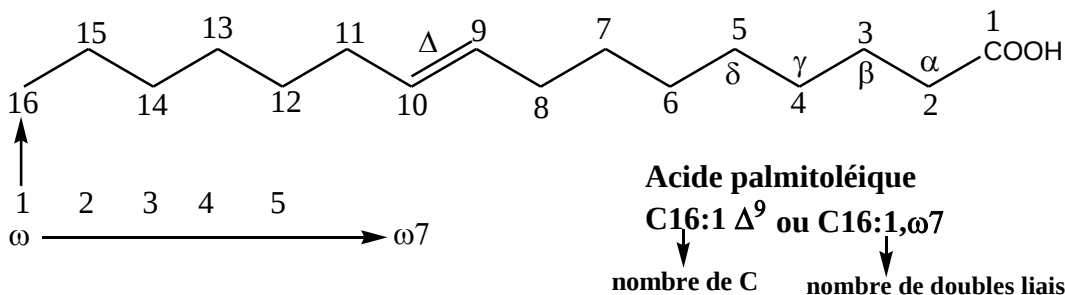
24C Acide tétracosanoïque (*lignocérique*) (C24 :0): lipides du cerveau du tissu nerveux

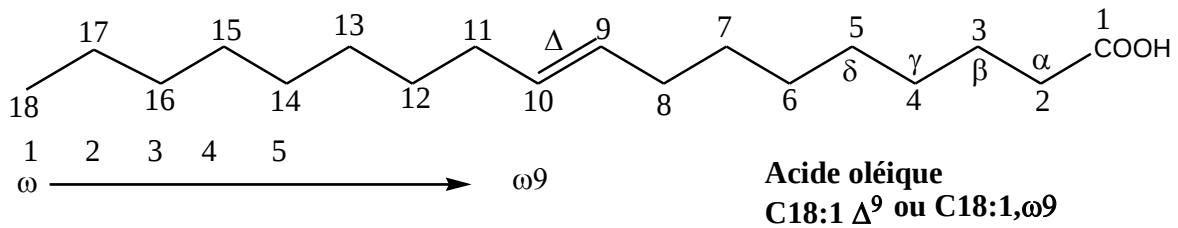
I.4.1.2. Acides gras monoinsaturés (AGMI)

Un acide gras monoinsaturé contient une double liaison $\text{C}=\text{C}$. On pourrait *hydrogéner* cette molécule en transformant la liaison double en liaison simple.

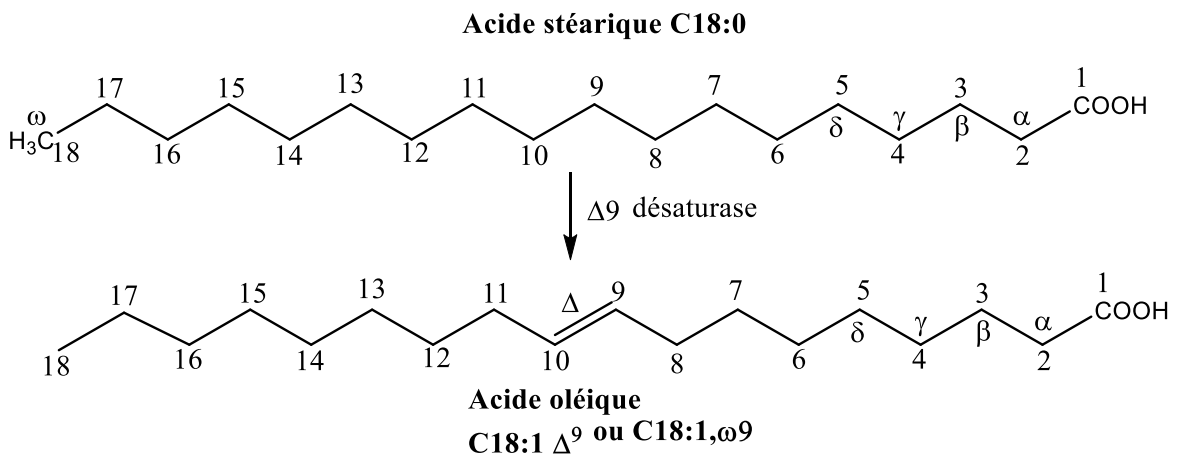
Pour les acides gras insaturés : deux dénominations possibles :

- Soit en partant du carboxyle (premier carbone): le symbole est delta Δ^n
- Soit en partant du méthyl (dernier carbone) : le symbole est oméga ω

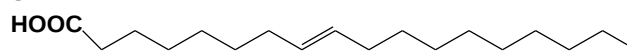




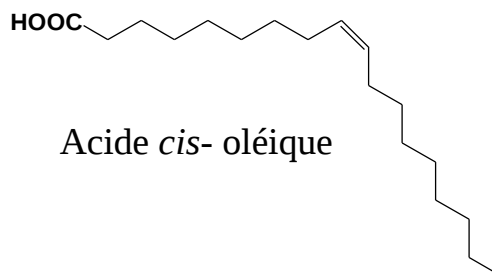
Acide oléique est un AG très abondant dans les graisses végétales et animales (>40%):



Les AG naturels sont des isomères *cis*. Les isomères *trans* sont peu utilisables par l'organisme.



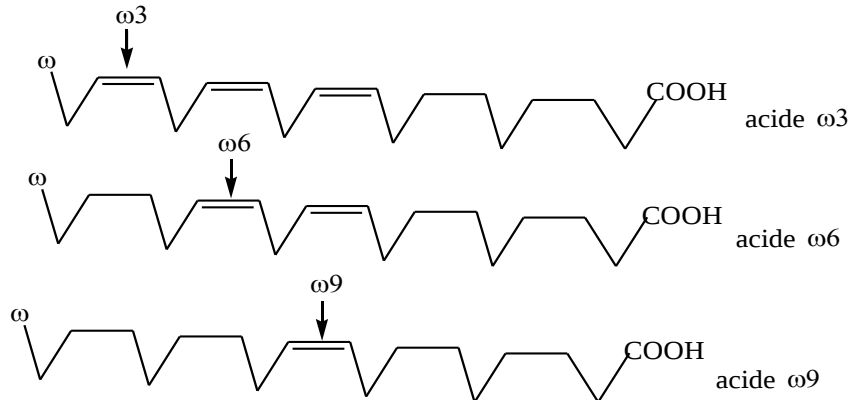
Acide *trans*-oléique



Acide *cis*-oléique

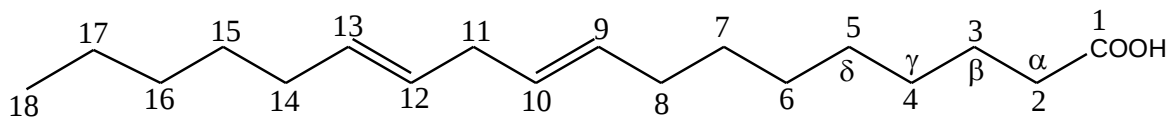
I.4.1.3. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

Un AG polyinsaturé contient plusieurs liaisons doubles. En médecine clinique et en biologie, la désignation des AGI la plus courante est celle qui fait appel au symbole oméga (ω), le dernier carbone CH_3 porte toujours la lettre ω ($\omega -1$, $\omega -2$...). Compte tenu que les distances peuvent être importantes on symbolise la chaîne carbonée par des zigzags.



• **Exemples des acides les plus représentatifs :**

1. Acide linoléique C18 : 2 $\omega 6$ (Acide octadeca-9,12-diénoïque) - un AG indispensable, dont le nom vient de l'huile de lin. C'est un liquide, solidification à -12°C .



Acide linoléique
C18:2 $\Delta^{9,12}$ ou C18:2, $\omega 6$

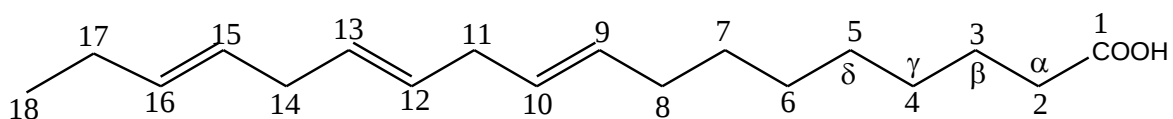
Besoins quotidiens:
10 g/j

- L'huile de *Myrianthus arboreus* (plante oléagineuse sauvage d'Afrique) est composée de $> 90\%$ d'acide linoléique

Rôle biologique d'acide linoléique

- Croissance et développement
- Constituants des phospholipides membranaires
- Fonction épidermique
- Reproduction
- Dans l'organisme, il conduit à l'acide arachidonique par voie enzymatique

2. Acide linolénique (acide octadeca-9,12,15-triénoïque)



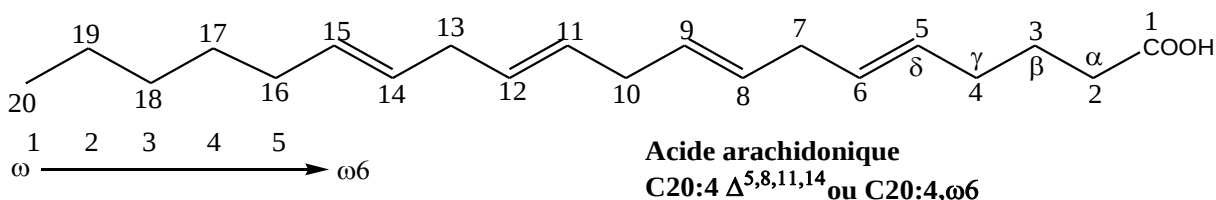
Acide linolénique
C18:3 $\Delta^{9,12,15}$ ou C18:3, $\omega 3$

Besoins quotidiens:
2-4 g/j

- *Rôle biologique*

- Rôle essentiel dans la biogénèse des membranes
- Facilite la croissance et le développement

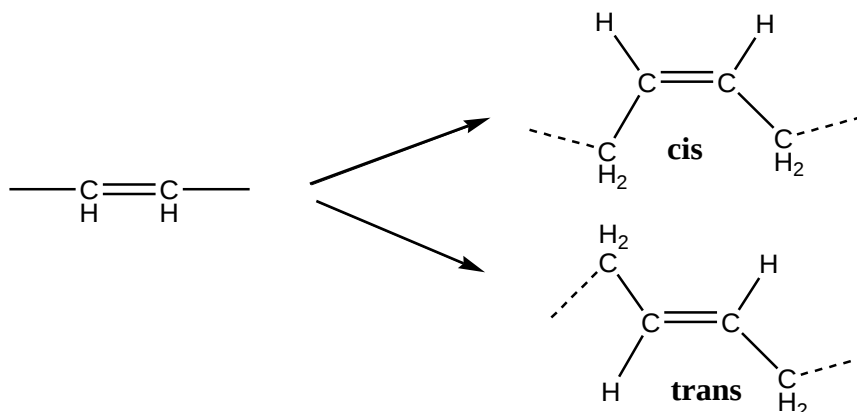
3. Acide arachidonique (acide eicosa-5,8,11,14-tétraénoïque)



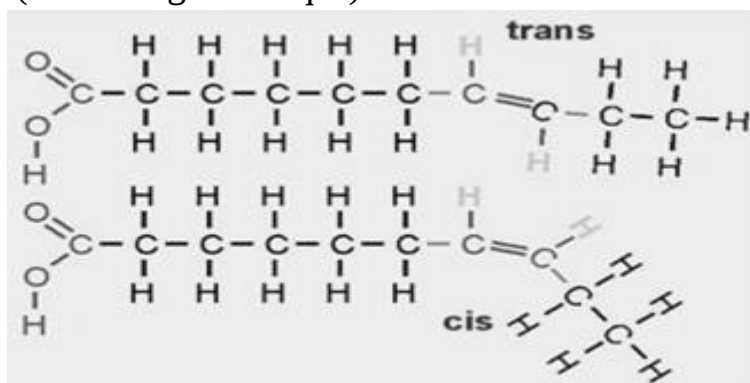
En l'absence d'acide linoléique dans l'alimentation, l'acide arachidonique devient indispensable à l'organisme. Le mélange de ces acides insaturés représente la vitamine F.

I.4.4. Acides gras *cis* et *trans*

La double liaison implique l'existence de deux isomères géométriques - *cis* / *trans* :



Vous voyez la différence ? Dans la conformation *trans*, les deux H sont situés de part et d'autre de la double liaison alors que dans la conformation *cis*, ils sont du même côté (isométrie géométrique).



Notez que les chaînes d'acide gras de conformation *trans* sont plus rectilignes que celles de conformation *cis*.

Les acides gras naturels sont majoritairement en *cis*. Les *trans* ne sont produits que pendant l'hydrogénation en industrie. Cette hydrogénation augmente la stabilité de l'huile (se conserve plus longtemps et résiste mieux à la chaleur) ou lui confère des propriétés recherchées en cuisine (pâtes ou biscuits plus croustillants; gâteaux plus moelleux, etc.). Cependant, lorsque l'hydrogénation n'est pas complète (on laisse une ou plusieurs doubles liaisons), cette opération a pour effet de produire ce qu'on appelle des gras *trans*. Des études ces dernières années ont démontré que la consommation de gras *trans* augmentait encore plus les risques de maladies cardio-vasculaires que la consommation de gras saturés. C'est pourquoi on déconseille fortement la consommation d'aliments contenant des gras *trans*.

I.4.5. Acides gras atypiques

Ce sont des AG à nombre impair de C, présents dans les graisses animales ou dans des lipides microbiens; aussi des AG avec des modifications de la chaîne carbonée portant sur l'insaturation, ou ayant subi des substitutions, des cyclisations. Citons quelques exemples :

- **Instaurations particulières**

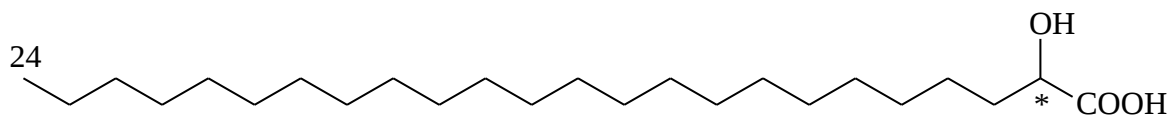
- configuration *trans* : très rare, on la trouve chez les bactéries de la microflore du rumen de l'estomac des ruminants, dans l'acide *trans*-vaccénique, isomère *trans* de l'acide oléique.

- positions "anormales" : l'acide monoinsaturé C22:1(13) (acide érucique) du colza. Un acide, à nombre impair de C (C11:1(10)) : c'est un antifongique contre les teignes, abondant dans la graisse des cheveux de l'adulte et presque absent chez l'enfant. Des doubles liaisons conjuguées existent dans des AG de plantes (C18:3(9, 11, 13)).

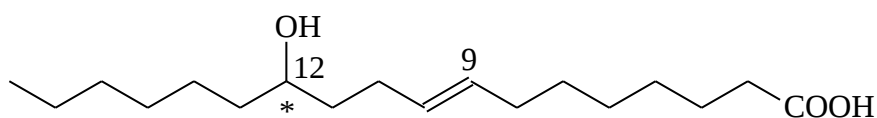
- dérivés acétyléniques très insaturés des végétaux : acide érythrogénique C18 avec une double liaison en C17 et 2 triples liaisons conjuguées en C9, C11. La moisissure *Nocardia* fabrique un acide gras impair C13 avec 2 triples liaisons conjuguées en C10 et C12, 2 doubles liaisons en C7 et C8 et enfin 2 doubles liaisons conjuguées en C3 et C5, dont la C3 est de conformation *trans* : c'est la mycomycine, antibiotique puissant mais thermolabile et explosif à 75°C.

• Substitutions

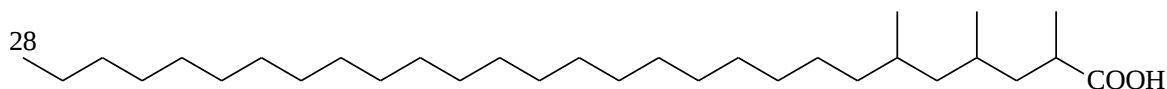
- hydroxylation : ces substitutions sont présentes dans des huiles de certains microbes ou cires végétales et dans les AG du cerveau (acide cérébronique):



La graine de ricin contient l'acide *ricinoléique* (90%):



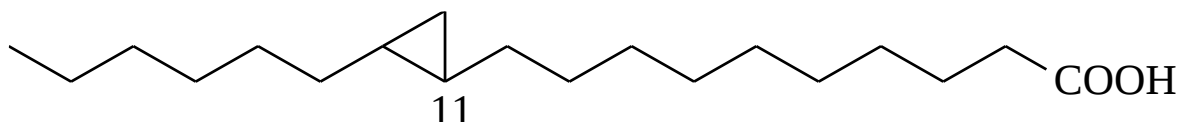
- ramification : très souvent celle-ci a lieu par *méthylation*. La graisse dont le canard enduit ses plumes contient des acides gras en C10 ou C11 tétraméthylés sur les positions 2, 4, 6, 8. Les parois cireuses très résistantes des mycobactéries sont des AG polyméthylés (acide *mycocérosique* du bacille de Koch) :



- dérivés ramifiés et hydroxylés : dans les mycobactéries, on trouve une famille d'AG alkylés en C2 et hydroxylés en C3 qu'on désigne sous le nom d'acides *mycoliques*.

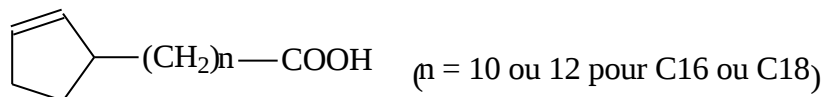
• Cyclisations

- l'acide *lactobacillique*, facteur de croissance est un AG C18 avec un cycle *propanique*:



Dans la famille des acides mycoliques, certains contiennent aussi les cycles de propane : l'acide α -mycolique du bacille de Koch est un acide gras en C52, avec un groupement butyle en C2, un OH en C3 et deux cycles *propane* en position C21-C22 et C33-C34.

- l'huile de graines de *Chaulmoogra* (arbre tropical d'Inde), contient des acides gras cyclopenténiques en C16 ou C18.



Les prostaglandines, médiateurs biologiques, sont des acides gras cyclopenténiques de la famille des icosanoïdes (C20).

I.4.6. Propriétés des acides gras

I.4.6.1. Propriétés physiques :

A. Solubilité

- L'acide butyrique (4C) est soluble dans l'eau, puis la solubilité des AG baisse progressivement avec le nombre de C, et ils sont insolubles à partir de 10°C.
- Ils sont solubles dans les solvants organiques apolaires

B. Point de fusion

- augmente avec le nombre de C.
- diminue quand le nombre de doubles liaisons augmente.
- la méthylation diminue la température de fusion. Ils sont liquides à 20° C si $n < 10$ C et solides si $n \geq 10$ C
- *Température de fusion des certains exemples :*

Acide stéarique 18:0 : 70°C

Acide oléique 18:1 : 13°C

Acide linoléique 18:2 : -5,8°C

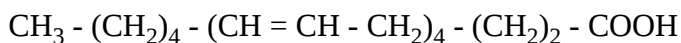
Acide linoléique 18:3 : -11°C

Acide arachidonique 20:2 : -49,5°C

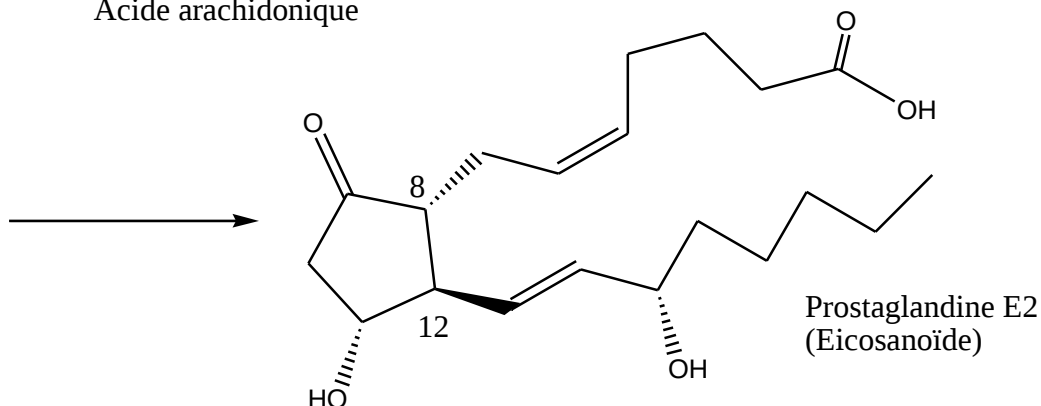
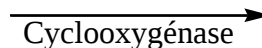
I.4.6.2. Propriétés chimiques :

A. Oxydation des doubles liaisons

- L'oxydation par O₂ de l'air conduit au rancissement des graisses.
- L'oxydation enzymatique intracellulaire de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (cyclisation + oxydation) conduit aux prostaglandines qui sont des médiateurs très actifs, très rapidement dégradés :



Acide arachidonique



Action biologique des prostaglandines. Elles interviennent :

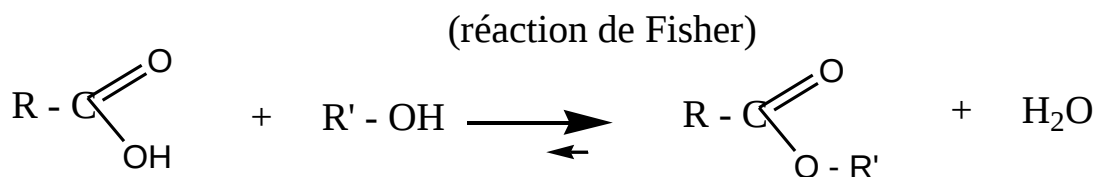
- dans la contraction des muscles lisses (intestin, utérus, vaisseaux) ;
- dans la régulation des métabolismes ;
- dans l'agrégation plaquettaire.

B. Formation de sels de sodium ou potassium

Ce sont des savons à propriétés moussantes, mouillantes et émulsionnantes. Dans l'eau les savons se dissocient en Na^+ et R-COO^- . L'anion a 2 pôles : hydrophile (COO^-) et hydrophobe (R). Ces molécules sont **tensioactives** : elles abaissent la tension superficielle de l'eau.

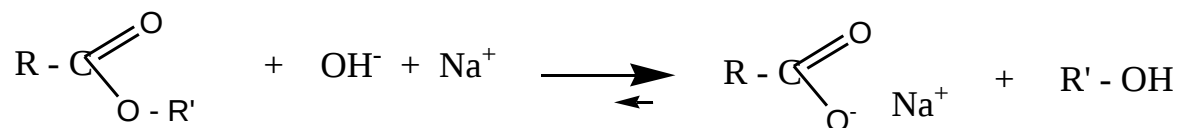
C. Estérification et saponification

L'**estérification** est la condensation d'un alcool et d'un acide carboxylique :



Réaction lente, limitée, athermique

La **saponification** est l'hydrolyse d'un ester en milieu basique, donnant un ion carboxylate et un alcool :



Réaction lente, totale, exothermique

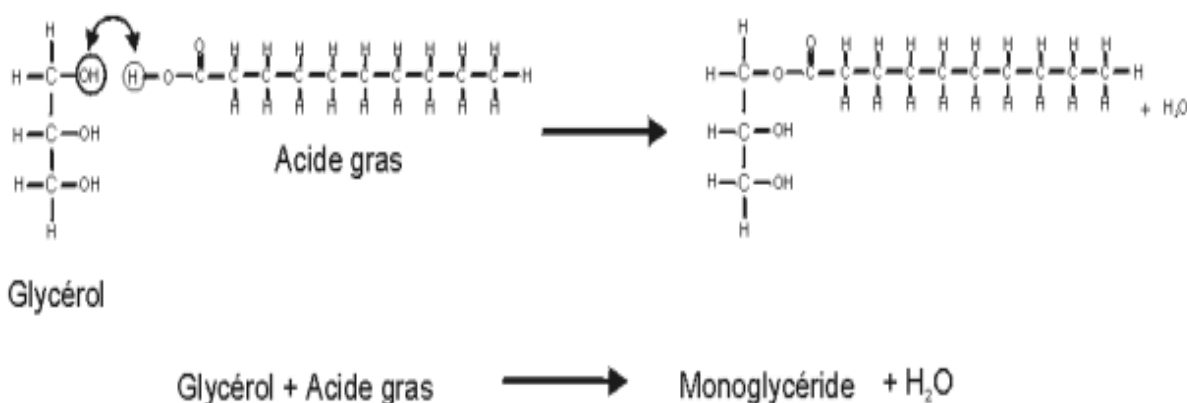
I.5. Lipides simples (LS)

Ce sont des esters d'acides gras et d'alcool. L'alcool définit les types des LS :

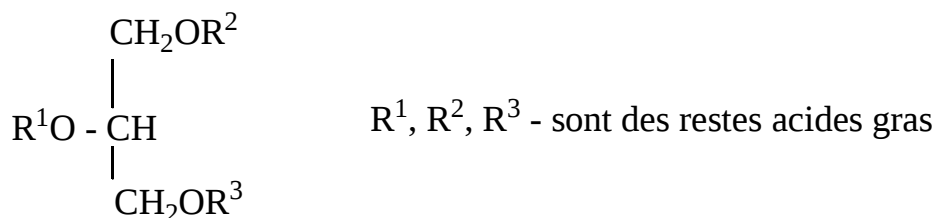
- Glycérol → Glycérides
- Cholestérol → Stérides
- Alcool à masse moléculaire élevée → Cérides

I.5.1. Glycérides (GL)

Comme le glycérol comporte trois groupements OH, il peut donc fixer trois acides gras pour ainsi former un **triglycéride** ou triacylglycérol. La **diglycéride** : un glycérol lié à deux acides gras. La **monoglycéride** : un glycérol lié à un acide gras :



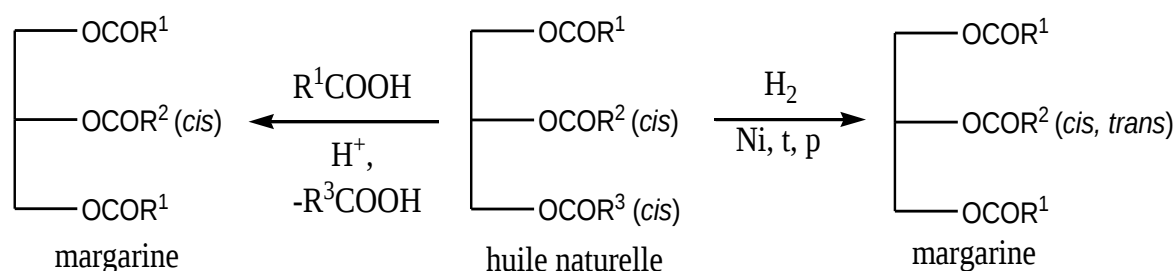
TAG ou triglycérides sont des triesters du glycérol et d'acides carboxyliques aliphatiques (acides gras), de longueur variable, ayant normalement un nombre pair d'atomes de C, les plus fréquents ont 16 ou 18 atomes.



Les TAG peuvent être saturés, mono insaturés ou polyinsaturés. Les TAG d'origine animale sont généralement saturés (il y a quand même beaucoup d'exceptions) alors que les TAG d'origine végétale sont, le plus souvent, mono ou polyinsaturés (là aussi, il y a beaucoup d'exceptions). Les gras saturés sont

généralement solides et ils sont plus stables à la température ambiante alors que les insaturés sont liquides et moins stables. Les derniers s'oxydent par O_2 et se divisent sur les liaisons doubles en formant les aldéhydes et acides avec la masse molaire plus petite (par exemple, l'hexanal et l'acide butyrique), lesquels procurent un goût et une odeur désagréables à l'huile rance. Les grasses liquides sont soumises industriellement à l'hydrogénation catalytique et thermique dans l'objectif de réduire les liaisons doubles, ce qui augmente leur stabilité. On obtient les graisses liquides modifiées et celles solides (margarines), qui peuvent être conservés sans rancissement. L'hydrogénation se produit à 100-150°C et sous pression de H_2 en présence de Ni. Cependant, ce traitement thermique présente 2 aspects négatifs. Premièrement, il réduit le teneur d'un *cis*-acide important, α -linoléique, qui prévient l'athérosclérose, cause principale de la mortalité. Deuxièmement, une partie des *cis*-acides peuvent se transformer en isomères *trans*, lesquels développent une pathologie cardiaque, augmentent le risque de diabète, aggravent l'immunité et l'échange de prostaglandines. Des études ont démontré qu'il y a une corrélation entre la quantité de gras saturés dans la diète et un taux anormalement élevé de cholestérol sanguin. Un taux élevé de cholestérol augmente les risques de maladies cardiovasculaires. Bref, le gras saturé a tendance à faire monter le taux du cholestérol et l'excès du cholestérol favorise les maladies cardiovasculaires.

Pour conserver des propriétés utiles dans les margarines, on substitue la réaction d'hydrogénation des huiles par celle de transestérification au moyen des acides saturés, ce qui permet de sauvegarder l'acide α -linoléique :



$R^1 = \text{alkyle}; R^2, R^3 = \text{alkenyle}$

Acides majoritaires de quelques matières grasses usuelles

Huile/beurre de	Acide linoléique %	Acide oléique %	Acide α -linoléique %	Acide γ -linoléique %	Acide palmitique %	Acide stéarique %
Pépins de raisin	69,6	15,8	0,1	<i>E</i> : 28,8 mg	6,7	2,7
Carthame	74,6	14,35		<i>E</i> : 34,1 <i>K</i> : 7,1	4,29	1,92
Soja	50,95	22,55	6,79	<i>E</i> : 8,18 <i>K</i> : 183,9	10,46	4,4
Lin	15,5	18,8	56,018	22,5 <i>E</i> : 17,5mg	6,05	3,43
Arachide	32,4	44,8	Béhénique 2,8	<i>E</i> : 33,43 ; <i>K</i> : 0,7 μ g	9,5	2,2
Maïs	53,3	27,5	1,16		10,58	1,84
Tournesol	65,7	19,7		<i>E</i> : 41,08 <i>K</i> : 5,4 μ g	5,9	4,5
Colza	19,0	61,74	9,14	<i>E</i> : 45,8 ; <i>K</i> : 71,3 μ g	4,29	2,09
Olive	9,76	71,26	0,76	<i>E</i> : 15,29 <i>K</i> : 60,2 μ g	11,29	1,95
Sésame	41,3	39,3	0,3	<i>E</i> : 1,4 ; <i>K</i> : 13,6 μ g	8,9	4,8
Palme	9,3	36,6	0,2	<i>E</i> : 15,94 ; <i>K</i> : 8 μ g	43,5	11,6
Cacao	2	34			26	34
Avocat	12,53	67,89	0,95	<i>E</i> 16,85	10,9	0,66
karité	1	50	8		7	30
<i>Moringa oléifère</i>	0,8 arachidique 3,9	70 70,28 (Gue)	Béhénique 20:0 – 7,7%	Gadoléique (20:1,w9) 2,1%	6,2 9,76	5,7 8,06 (A)
<i>Myrianthus Arboreus</i>	93,2		0,17		2,16	1,56
<i>Afraegle pediculate</i>	12,06	48,56			17,95	19,52
<i>Afzelia africana</i>	6,66	13,39	42,14		10,53	25,59

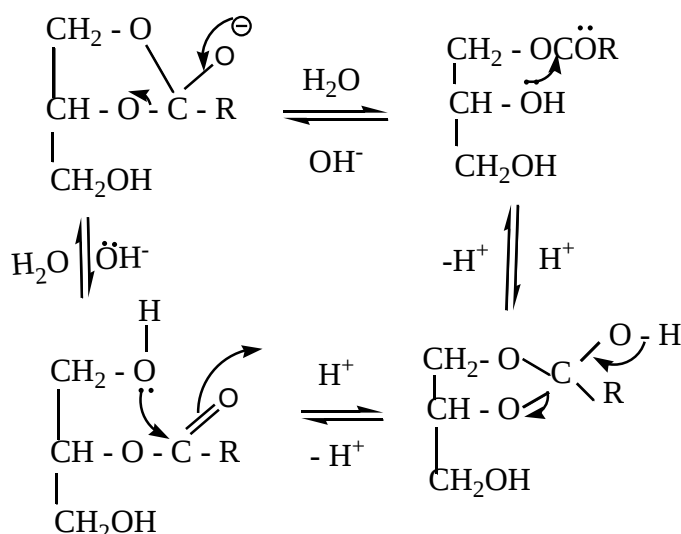
I.5.1.1. Synthèse des glycérides : principaux problèmes de la synthèse

La synthèse des glycérides consiste à acyler la glycérine (ou glycérol). La difficulté dans la synthèse est liée à la présence de 3 fonctions OH voisines dans la glycérine. Premièrement, il est important de protéger les OH au cours

d'orientation de l'introduction successive de différents restes d'acides. Deuxièmement, choisir la méthode appropriée d'acylation, et troisièmement enfin, éviter la migration des restes acyles, qui peut se produire même dans des conditions douces.

D. Migration acylique

La migration acylique s'observe au cours de la synthèse et de l'isolement (chauffage, hydrolyse acide ou basique, chromatographie). Le mécanisme proposé indique la formation d'un *ortho* ester cyclique :



E. Protection des OH de la glycérine

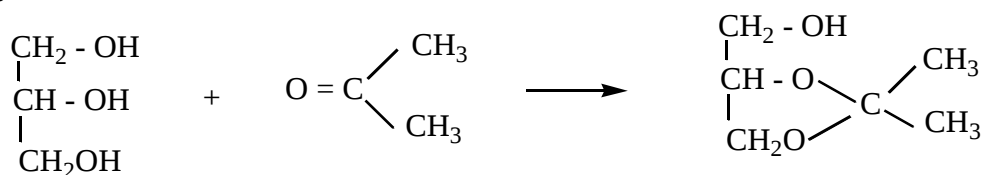
Les TAG naturels ont souvent une structure non symétrique. C'est pourquoi, au cours de la synthèse, apparaît le problème de l'acylation sélective. Ce qui veut dire que la protection des OH doit se réaliser dans des conditions incluant la rupture de la liaison ester et la migration acylique.

➤ Protections acétalique et cétalique

Ces types de protections sont très connus et beaucoup utilisés dans la chimie des lipides. Ils sont très stables en milieu basique et relativement instable en milieu acide.

a) Protection isopropylénique

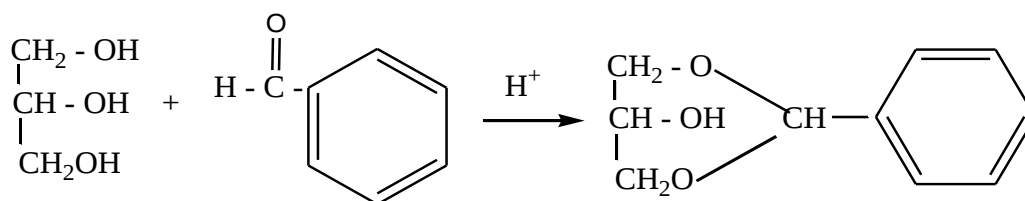
Elle se réalise en faisant agir l'acétone sur le glycérol en présence de catalyseurs acides :



La déprotection se fait par action de solutions aqueuses diluées ou de solutions alcooliques d'acides. Afin d'éviter la migration, on fait l'hydrolyse à l'acide borique dans le 2-méthoxyéthanol, suivie de la destruction de l'ester avec l'acide orthoborique.

b) Protection benzylique

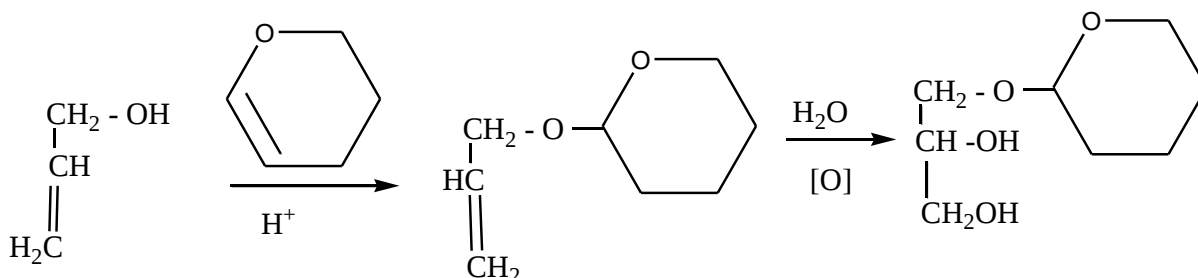
A la différence de l'acétone, le benzaldéhyde réagit avec le glycérol pour former un cycle non dioxolanique, mais plutôt dioxanique.



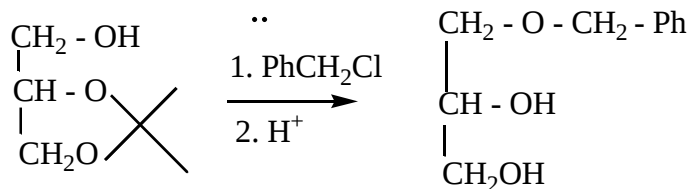
La protection se fait en position 1,3.

c) Protection d'une fonction hydroxyle

Les esters tétrahydropyraniques sont obtenus par action des dérivés alcooliques avec le dihydropyran en présence de catalyseurs acides. Le processus d'introduction de la protection se fait en plusieurs stades.



Les éthers benzyliques de la glycérine s'utilisent pour l'obtention des glycérines 1- et 2-substituées.

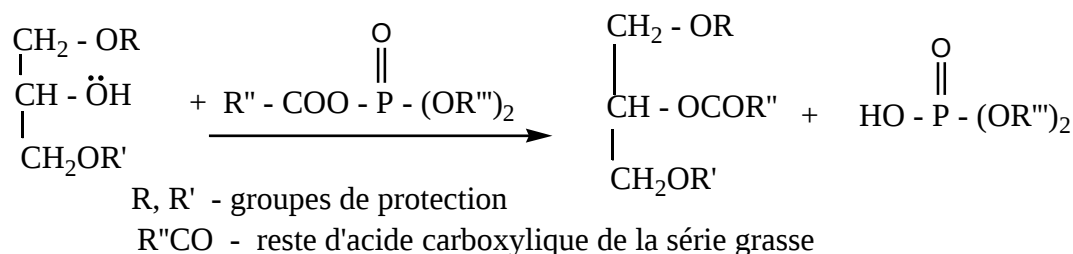


I.4.6.3. Méthodes d'acylation

Les agents d'acylation sont les halogénoanhydrides et anhydrides d'acides gras supérieurs, les acylphosphates, les sels et esters d'acides gras supérieurs. Les plus souvent utilisés sont des halogénoanhydrides car ils sont accessibles et la réaction d'estérification se déroule aisément.

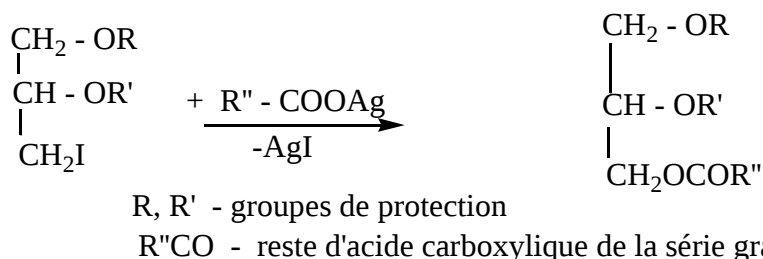
a). Acylation avec les **anhydrides** des acides gras supérieurs se déroule en présence de catalyseurs acides ou alcalins (acide perchlorique, sels d'acides gras). Ici, on est amené à prendre en considération la possibilité des migrations acyliques, mais habituellement, la vitesse d'acylation est plus élevée que la celle de la migration.

b). Acylation avec les **acylphosphates** (anhydrides mixtes des acides carboxylique et phosphorique). Elle est utilisée seulement dans les cas particuliers car les réactifs sont non seulement difficilement accessibles mais peu stables. Cependant leur réaction conduit aux produits purs.



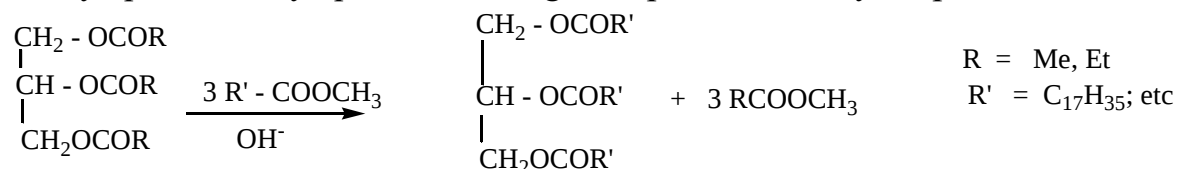
c). Méthode aux sels d'argent

C'est une réaction des iodohydrines de glycérine avec les sels d'argent des acides gras supérieurs dans un solvant aprotique (DMF, DMSO).



d). Méthode de perestérification

C'est la réaction des glycérides d'acides inférieurs avec les esters méthyliques ou éthyliques d'acides gras supérieurs, catalysée par des bases.



En utilisant toutes les méthodes de protection et réactions d'acylation déjà citées, on peut préparer n'importe quels triglycérides avec des restes d'acides gras identiques ou différents.

Grâce au succès dans ce domaine, l'on a pu produire quelques triglycérides naturels à partir des composants glycériques de l'huile de lin (acides α -linolénique (45-70%), linoléique (12-24%), oléique (10-21%) et AGS (6-18%)) et de sorgho, de la graisse de lait, du beurre, des amandes de cacao etc...

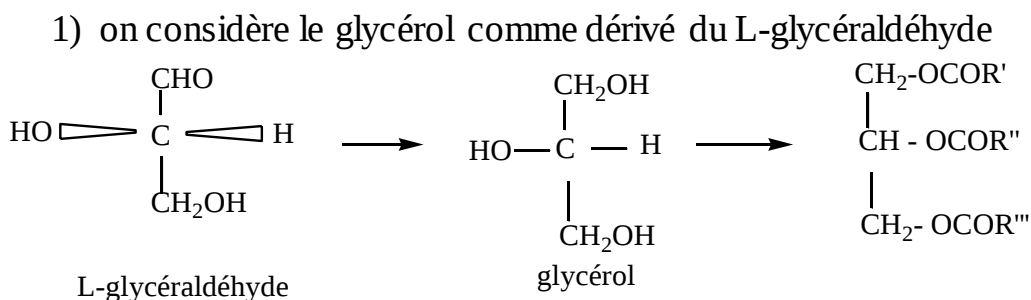
L'obtention des analogues synthétiques des structures naturelles poursuit souvent les objectifs d'élucidation de structures, d'obtention des échantillons du même genre pour l'investigation biochimique. Pour cela, on synthétise non seulement les structures glycériques mais également les produits de destruction (métabolites), ce qui donne la possibilité de suivre l'échange de corps ou d'influencer sur l'échange *in vivo* par l'introduction de métabolites dans l'organisme.

I.5.6.2. Stéréochimie et nomenclature des glycérides

La molécule de la glycérine présente un axe de symétrie et elle est superposable à son image dans un miroir, elle est par conséquent optiquement inactive.

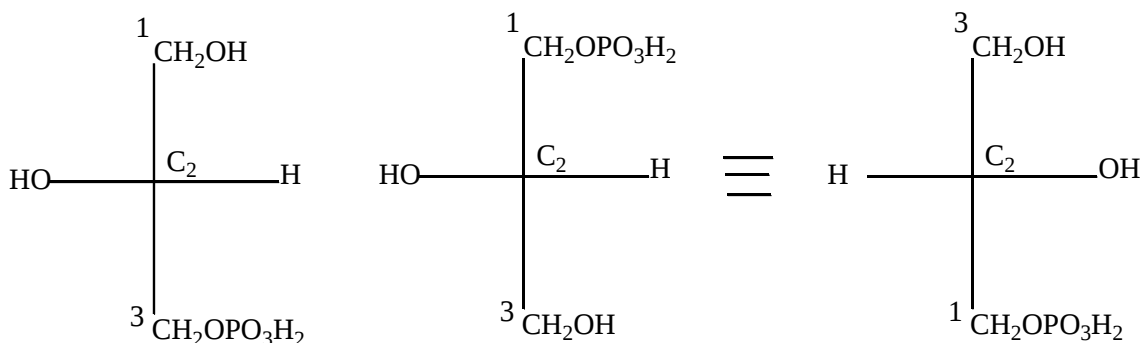
Chez les glycérides substitués asymétriques, les éléments de symétrie disparaissent ; et les molécules présentent une chiralité. Elles peuvent donc exister sous forme d'énantiomères.

Kirchman (1968) a créé pour les triacylglycérols (TAG) une nouvelle nomenclature basée sur le sens spécifique de numérotation, sachant que la configuration des TAG mixtes naturels peut être rattachée à la configuration du L-glycéraldéhyde :



2) on écrit la formule du TAG en projection de Fisher, en mettant OH secondaire à gauche

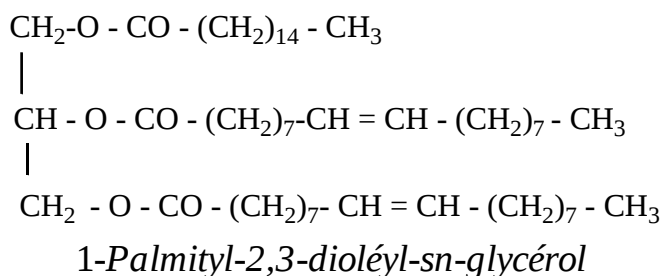
3) on numérote le squelette du glycérol du haut en bas de façon à spécifier la nomenclature *sn*



Les *sn*-glycéro-3-phosphate et *sn*-glycéro-1-phosphate sont des antipodes optiques (énantiomères).

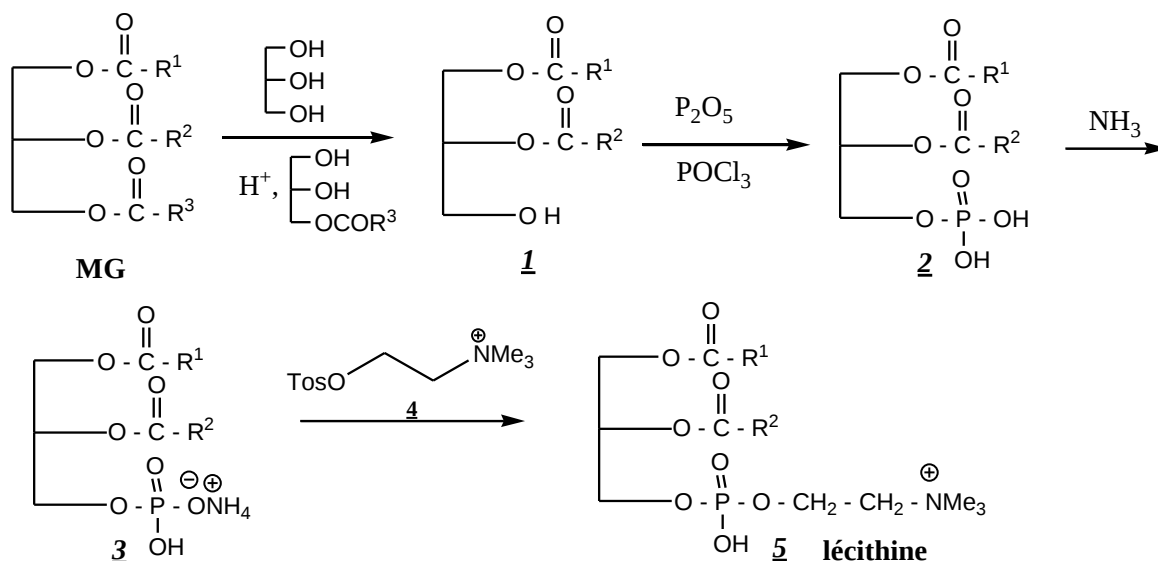
4) On décline les groupements acyle précédés du numéro du carbone du squelette du glycérol sur lequel a eu lieu la liaison ester, suivi de *sn*-glycérol

Exemple:

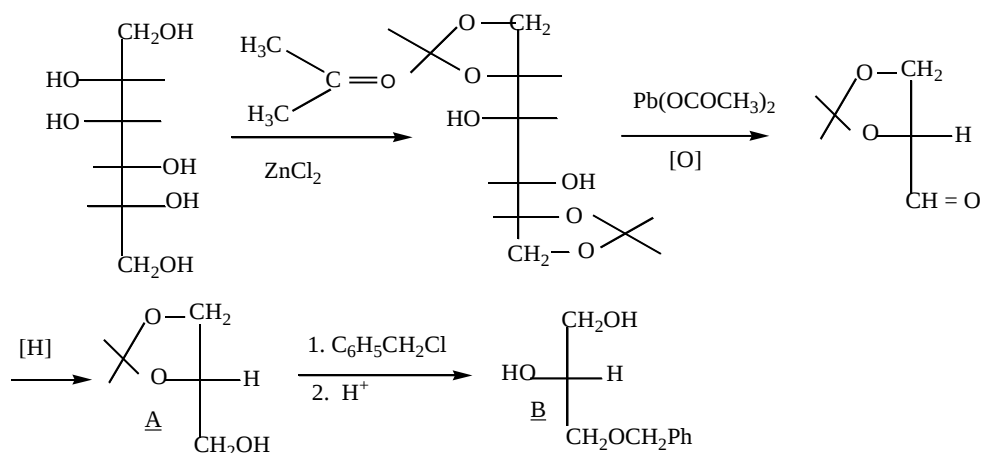


Selon le système « *sn* », tous les phosphoglycérides naturels sont des dérivés de *sn*-glycéro-3-phosphate. Il est donc clair que l'obtention de *sn*-glycérine-1,2-substituée a une grande importance pour la synthèse d'analogues naturels de glycérophosphates.

Les GPL synthétiques sont préparés à partir des MG par action du glycérol à travers des diglycérides intermédiaires (1), lesquels par la suite sont transformés en esters phosphoriques (2) par P₂O₅ ou POCl₃. Les esters 2 sont traités par NH₃ pour former des émulsifiants du cacao et du chocolat (3). La réaction du 3 avec le tosylate de la choline fournit la lécithine (5) – émulsifiant général.



I.5.6.3. Obtention de 1,2-isopropylidène-S_n-glycérine à partir de D-mannite



A partir de 1,2-isopropylidène-*sn*-glycérine (**A**), l'on peut obtenir 3-O-benzyl-*sn*-glycérol (**B**); et 1-O-benzyl-*sn*-glycérol est obtenu par inversion de Walden à partir de 3-O-benzyl-*sn*-glycérol.

- les cires des parois bactériennes sont des acides mycoliques estérifiés par des alcools à longue chaîne (icosanol 20 C) ou des hydroxydes d'osides.



▪ Rôles biologiques

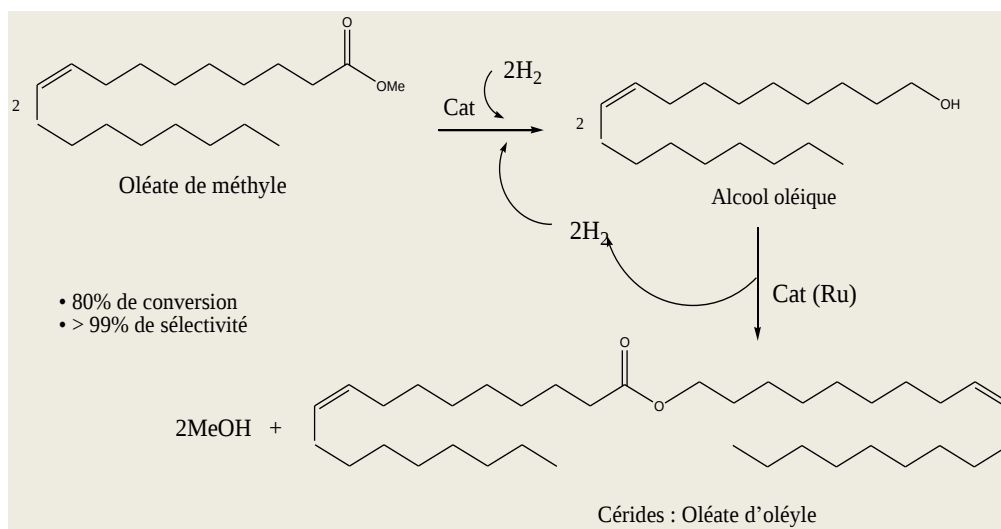
1. "revêtements" de protection des organismes vivants :

- imperméabilise les plumes d'oiseaux aquatiques, la peau et fourrures des animaux marins
- cuticule des feuilles brillantes (houx, carnauba, palmier ...)
- pellicule de fruits contre l'évaporation, développement de moisissures et l'infection par des parasites
- paroi résistante de bacilles

2. constituer des réserves énergétiques du plancton marin.

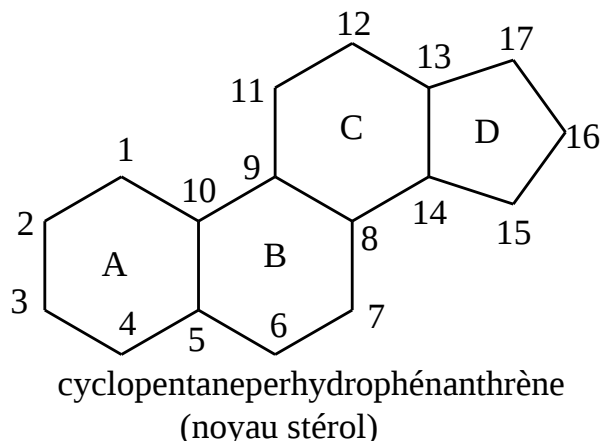
• Synthèse des cérides

Hydrogénation-déshydrogénation « one-pot ». C'est un procédé hautement sélectif et à conversion élevée :

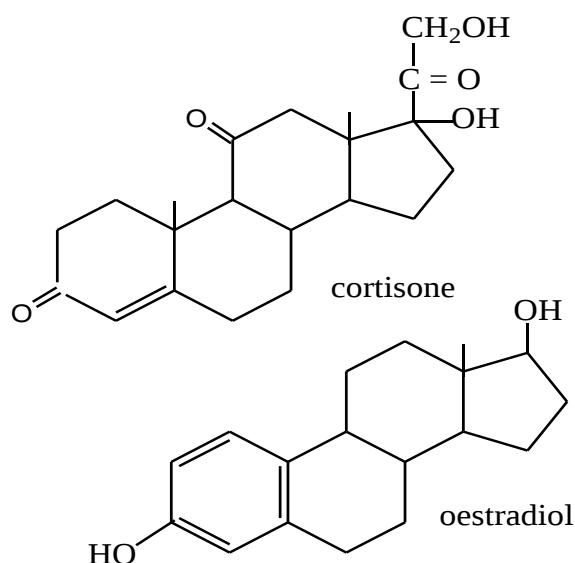
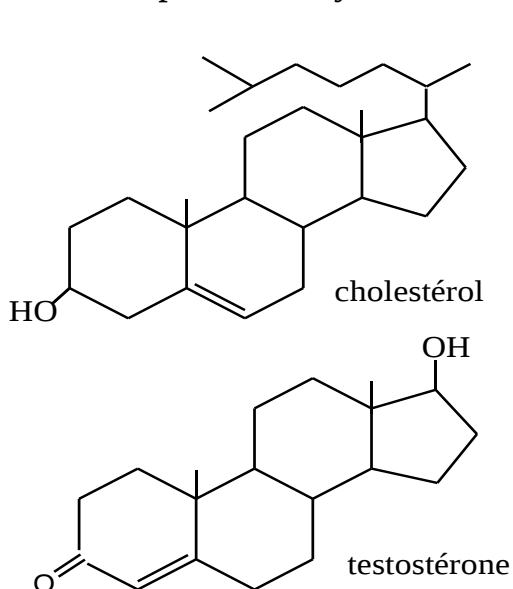


I.6. Stérides

Les lipides sont appelés saponifiables parce que lors l'hydrolyse alcaline ils produisent du savon. Cependant, il existe des lipides qui ne s'hydrolysent pas au cours de libération des acides gras. Ce sont des stéroïdes qui présentent la partie insaponifiable. Les stéroïdes sont très répandus dans la nature. On les trouve souvent en association avec des graisses. Ils peuvent être séparés de la matière grasse par hydrolyse. Tous les stéroïdes ont une structure de base (le **noyau stérol**) formée par un phénanthrène hydrogéné (cycles A, B et C) et de cyclopentane (cycle D):



Les différents groupements chimiques peuvent se fixer sur le noyau stérol formant ainsi différents **stéroïdes** : hormones corticoïdes, acides biliaires, vitamine D et d'autres composés de glycosides cardiaques. Le plus abondant et le plus connu des stéroïdes est le **cholestérol**. Les hormones comme la cortisone, les œstrogènes ou la testostérone sont fabriquées à partir du cholestérol. Notez la différence entre la **testostérone** et l'**œstradiol** (c'est un type d'œstrogène). La testostérone est responsable du développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires masculins. Sans testostérone, un embryon, même génétiquement masculin, développerait des organes génitaux féminins. Les œstrogènes sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires féminins. La différence entre homme et femme ne tient qu'à de toutes petites différences de groupements chimiques sur un noyau stérol. Quasiment tous les dérivés sont substitués par un méthyl en C10 et C13.



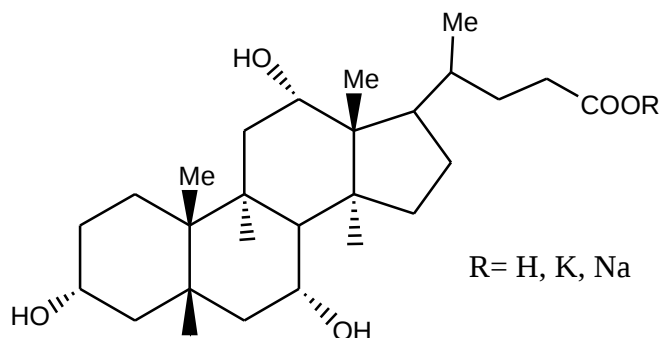
Le **cholestérol**, malgré sa mauvaise réputation, est essentiel à notre santé. Chaque cellule dans le corps des mammifères contient du cholestérol. Le cholestérol non estérifié avec les phospholipides et protéines fournit la perméabilité sélective à la membrane cellulaire et procure un effet régulateur sur l'état de la membrane et sur l'activité des enzymes qui y sont associés. Dans le cytoplasme des esters d'acides gras du cholestérol forment de petites gouttelettes dits vacuoles. Dans le plasma le cholestérol est transporté avec les lipoprotéines. Il présente une source d'acides biliaires et des hormones stéroïdes (sexue et corticoïdes). Le produit d'oxydation du cholestérol - le 7-déshydrocholestérol, sous l'UV est converti en vitamine D₃. Ainsi, la fonction physiologique de cholestérol est très diverse.

Le cholestérol est stocké dans les animaux, mais pas dans les matières grasses végétales.

La plupart de nos cellules fabriquent du cholestérol. Près de 80% du cholestérol de l'organisme est ainsi synthétisé. Le reste provient de l'alimentation. Ce serait évidemment 100% chez un végétarien strict qui ne consommerait aucun produit d'origine animale puisque les végétaux ne contiennent pas de cholestérol. La consommation d'aliments riches en cholestérol et en gras saturés tend à faire augmenter le taux de cholestérol sanguin. Toutes les études démontrent qu'il y a une corrélation élevée entre un taux de cholestérol sanguin élevé et les risques de maladies cardiaques, particulièrement l'**athérosclérose**. L'athérosclérose est caractérisée par la formation de **plaques d'athéromes**, des accumulations de tissus et de lipides dans la paroi des artères. La présence de telles plaques d'athéromes au niveau des **artères coronaires** (les artères irriguant le cœur) augmente énormément les risques d'**infarctus** (crise cardiaque).

Le cholestérol est extrait de la moelle épinière des animaux par extraction à l'acétone. Une quantité du cholestérol est extraite de la laine de mouton et purifié par recristallisation avec de l'acide acétique.

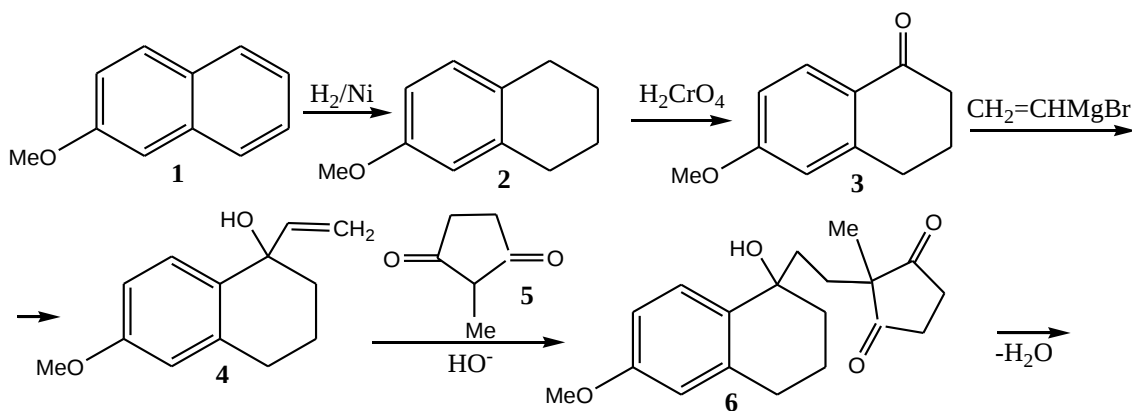
Acide cholique a été obtenu par hydrolyse de la composition des acides biliaires de la bile naturelle solide du foie d'animaux. La bile contient jusqu'à 6% d'acide cholique. L'hydrolysate est acidifié, et les acides biliaires extraits à l'acétate d'éthyle. Acide cholique est isolé par recristallisation avec l'alcool.

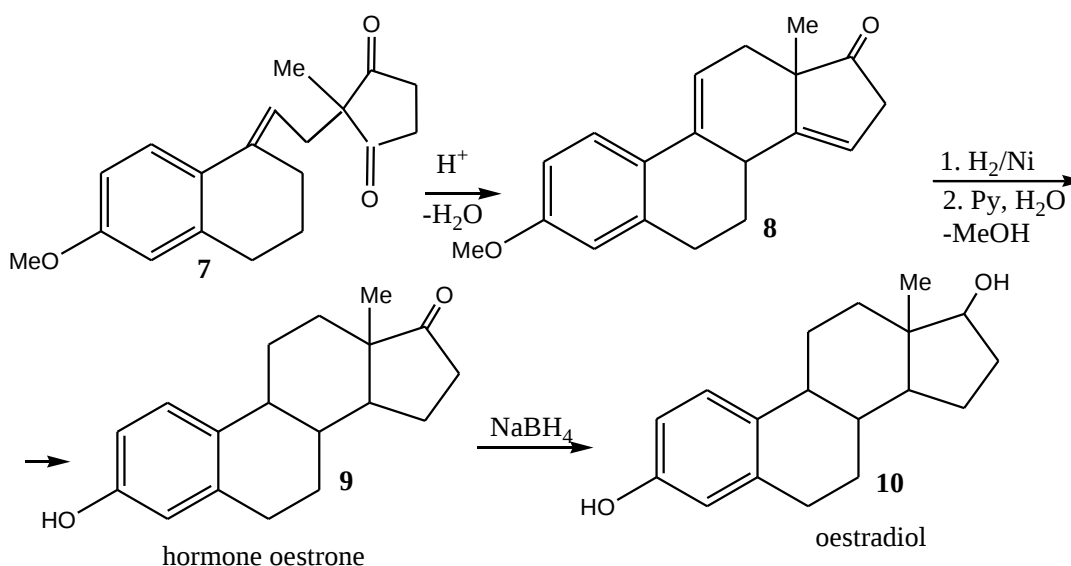


Acide cholique et ses sels

On introduit dans les crèmes cosmétiques l'hormone sexuelle féminine - œstradiol (0,01%). De telles crèmes stimulent la division cellulaire dans la cornée de la peau et augmentent la biosynthèse du collagène et de l'élastine. Ainsi, les propriétés protectrices de la peau sont considérablement stimulées.

L'œstradiol est synthétisé à partir de 2-métoxynaphtalène (1), qui à son tour est hydrogéné pour donner la tétraline (2), lequel est oxydé avec de l'acide chromique (H_2CrO_4) à tétralone (3). Le traitement de ce dernier avec le bromure de vinylmagnésium fournit l'alcool (4). Le 2-méthylpentadi-1,3-one (5) s'attache facilement sur le groupe vinyle de l'alcool 4 (C-H acide) pour former une dione (6), la déshydratation de laquelle en milieu alcalin conduit à un composé (7). Ce dernier est ensuite soumis à une cyclisation acido-catalysée, qui se produit avec l'élimination de molécule d'eau. Le résultat est un noyau condensé à quatre cycles (8). L'hydrogénation de la double liaison dans ce polycycle, suivie de l'hydrolyse du groupement métoxy, conduit à l'œstrone (9) (hormone). L'étape finale de synthèse est la réduction de l'œstrone en œstradiol (10) par les hydrures métalliques ou par le sodium dans l'alcool ou encore par l'hydrogénation catalytique.

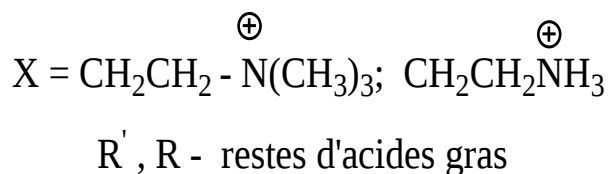
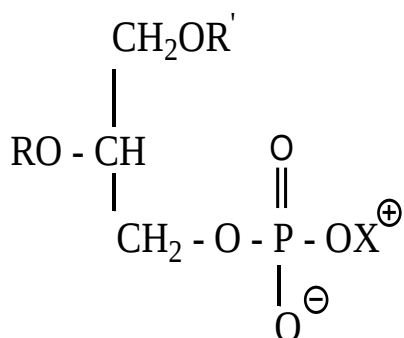




I.6. Lipides complexes

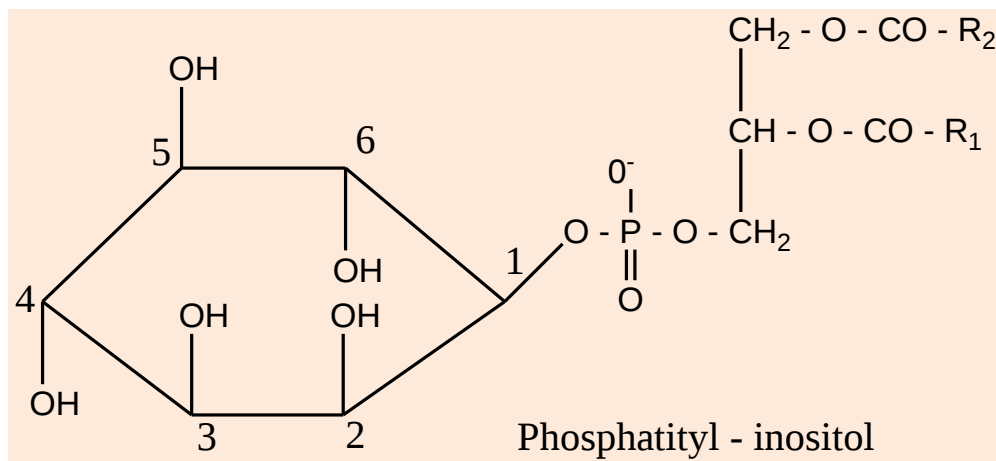
I.6.1. Lipides polaires (phospholipides)

Ils renferment en plus des substituants **R**, **R'** hydrophobes, des restes hydrophiles **X**, tels que l'acide phosphorique et les groupes liés à lui : les bases azotées (choline, éthanolamine), acides aminés (sérine) et polyols (inositol). Les phospholipides diffèrent les uns des autres par la sorte d'acides gras rattachés au glycérol. Généralement, un des deux acides gras est saturé et l'autre ne l'est pas. Ils diffèrent aussi par différents groupements chimiques qui peuvent se rattacher au groupement phosphate.



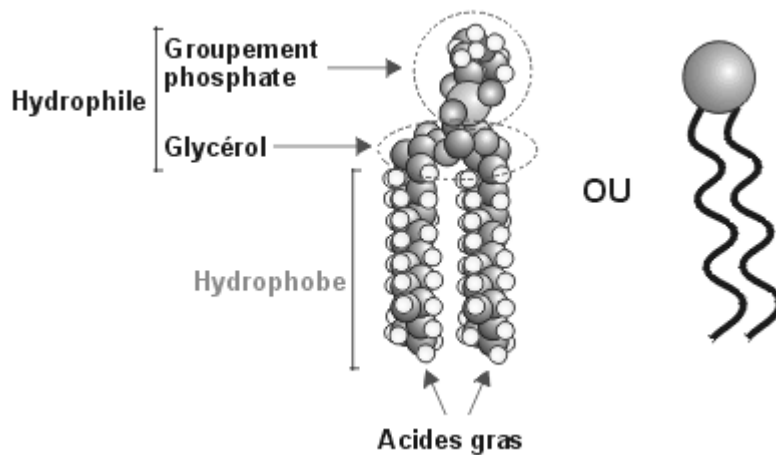
Alcool X-OH	Glycérophospholipides	nom d'usage	Origine
sérine	(3- <i>sn</i> -phosphatidyl)sérine	céphalines	Présence dans le tissu cérébral
éthanolamine	(3- <i>sn</i> -phosphatidyl)éthanolamine	céphalines	
choline	(3- <i>sn</i> -phosphatidyl)choline	lécithines	jaune d'œuf
inositol	1-(3- <i>sn</i> -phosphatidyl)inositol	inositides	
glycérol	1-(3- <i>sn</i> -phosphatidyl)glycérol	cardiolipides	isolés du muscle cardiaque
Phosphatidyl-glycérol	1,3-bis(3- <i>sn</i> -phosphatidyl) glycérol	cardiolipides	

Remarque : L'inositol est un hexa alcool cyclique qui a 9 isomères possibles. Le myoinositol est le plus fréquent dans les lipides.

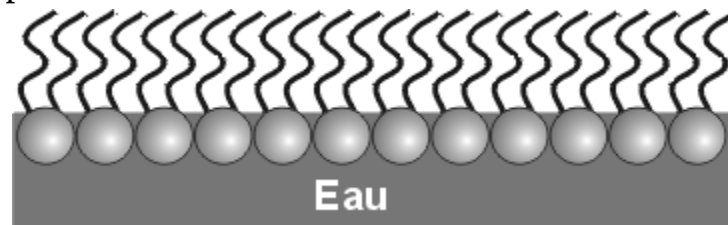


I.6.2.1. Comportement des glycérophospholipides (GPL) face à l'eau

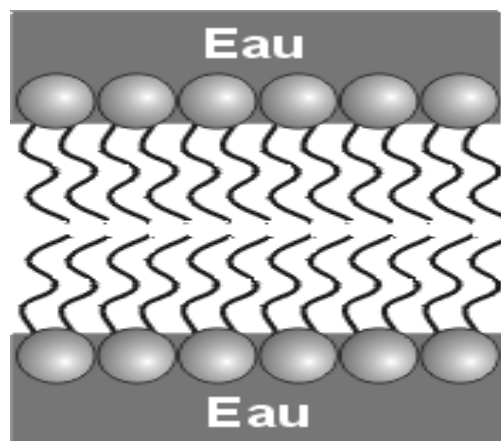
La portion glycérol - phosphate de la molécule est **hydrophile** alors que les AG sont **hydrophobes**. La partie hydrophile est soluble dans l'eau alors que la partie hydrophobe ne l'est pas (elle est soluble dans les lipides). On représente par une boule la portion hydrophile, et par deux "pattes" - les AG hydrophobes.



Placées dans de l'eau, les molécules de phospholipides ont tendance à former une couche monomoléculaire (une molécule d'épaisseur) où seules les portions hydrophiles sont en contact avec l'eau.



Si on "force" les phospholipides à se mélanger à l'eau, ils forment alors **une double couche moléculaire** : les acides gras hydrophobes se font face (ils ont plus d'affinité entre eux qu'avec les molécules d'eau) alors que les portions hydrophiles demeurent en contact avec l'eau. La portion hydrophile de la molécule a plus d'affinité avec l'eau qu'avec les acides gras. Les acides gras hydrophobes ont plus d'affinité entre eux ou avec des lipides qu'avec l'eau. Les phospholipides dans l'eau ont donc tendance à former une double couche moléculaire.



I.6.2.2. Membrane biologique

Chaque cellule du corps humain est séparée de l'environnement par une membrane protectrice. Les organites intracellulaires et le noyau sont isolés les uns des autres, et du plasma intracellulaire par des membranes analogues.

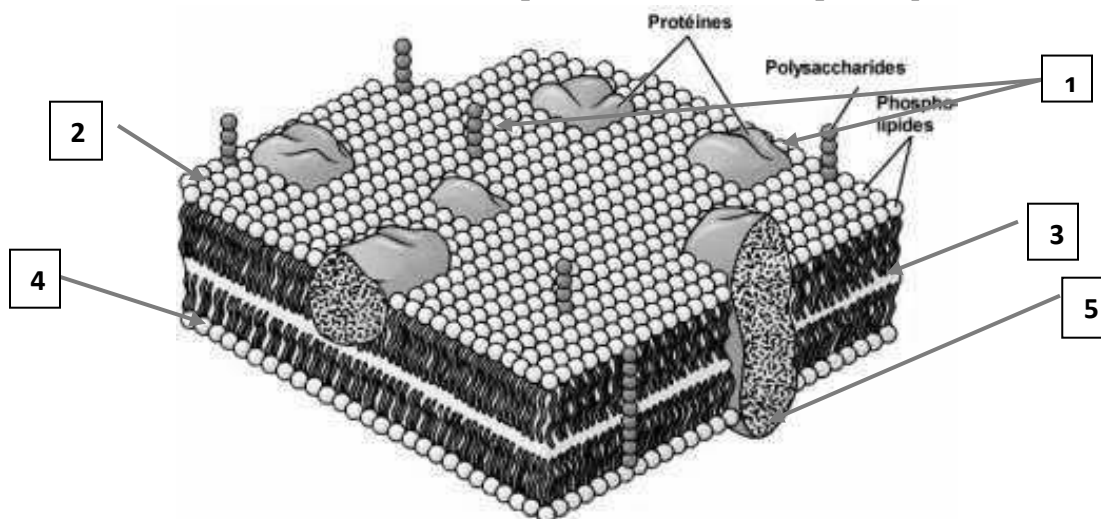
La face externe de la membrane est couverte des chaînes hydrophiles des oligosaccharides, composants des glycoprotéines (1^{ème}). Leur partie protide transperce la membrane (protéines intégrales).

La 2^{ème} couche est hydrophile, composée des têtes polaires et ionisées des glycérophospholipides.

La 3^{ème} couche (le plus grosse) est hydrophobe. Elle est formée des longues chaînes des restes des acides gras des glycérophospholipides. Dans cette couche sont introduits les molécules des protéines et cholestérol.

La structure de la 4^{ème} couche est identique à celle de la 2^{ème} couche.

La 5^{ème} couche intracellulaire présente une literie protéique.



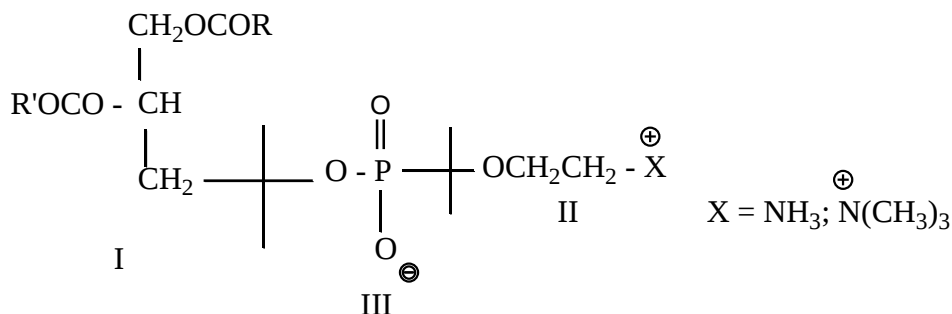
Les membranes sont constituées de 40% de lipides, 52% de protéines et 8% de glucides. En prenant en compte la différence de poids existant entre ces classes de molécules, on compte 50 molécules de lipides par molécule de protéine

1.6.2.3. Synthèse des glycérophosphates

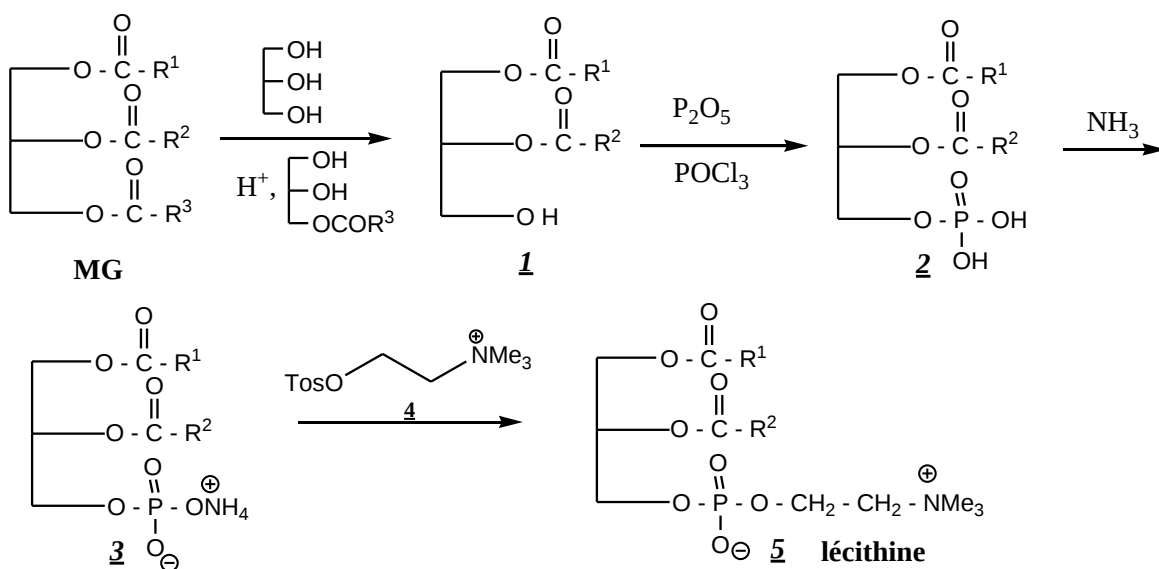
Les 3-phosphoglycérides sont tous des glycérophosphates naturels. Leur structure peut être scindée conditionnellement en 3 parties :

- 1,2- Diacylglycérine (I), le composant apolaire ;
- Choline, sérine ou éthanamines (II), le composant polaire ;

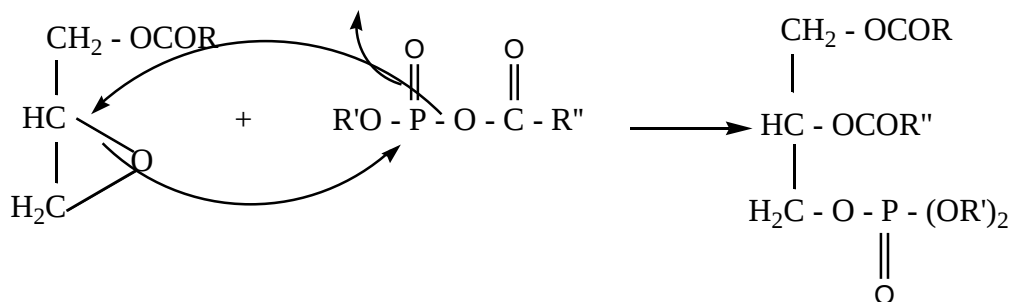
c) L'acide phosphorique (III)



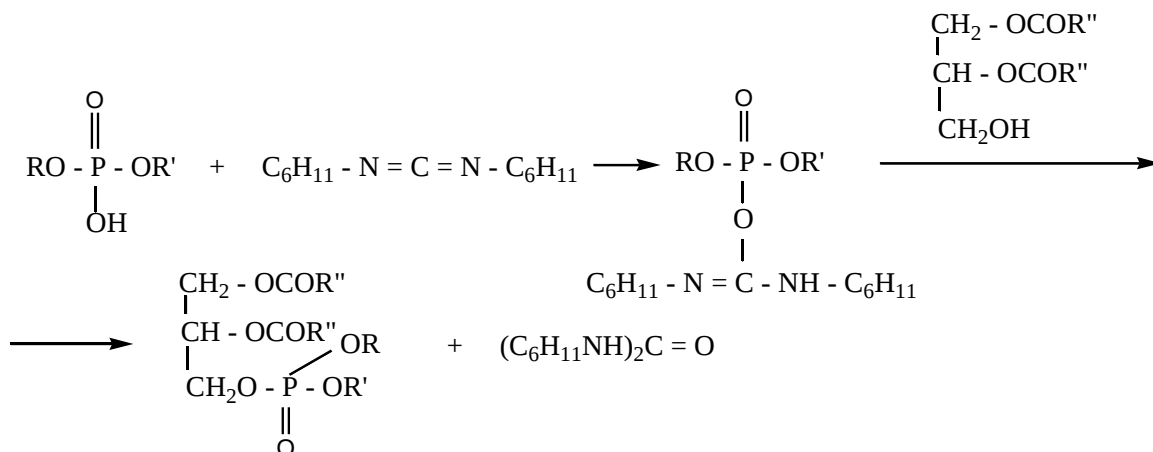
Les GPL ont synthétisé à partir des MG par glycérolyse à travers des diglycérides intermédiaires (1), lesquels par la suite sont transformés en esters phosphoriques (2) par P_2O_5 ou POCl_3 . Les esters 2 sont traités par NH_3 pour former des émulsifiants du cacao et du chocolat (3). La réaction du 3 avec le tosylate de la choline fournit la lécithine (5) – émulsifiant général.



Un exemple de l'introduction de l'acide phosphorique sous forme de phosphates activés :



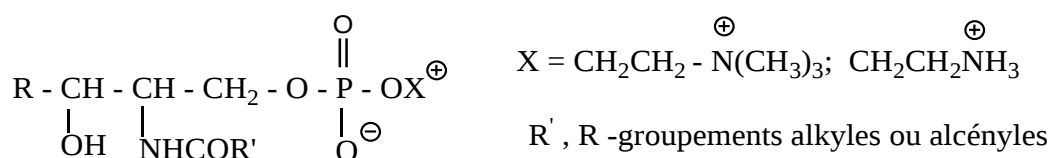
On utilise souvent l'activation des agents de phosphorisation, par exemple à l'aide de condensation avec le dicyclohexylcarbodiimine :



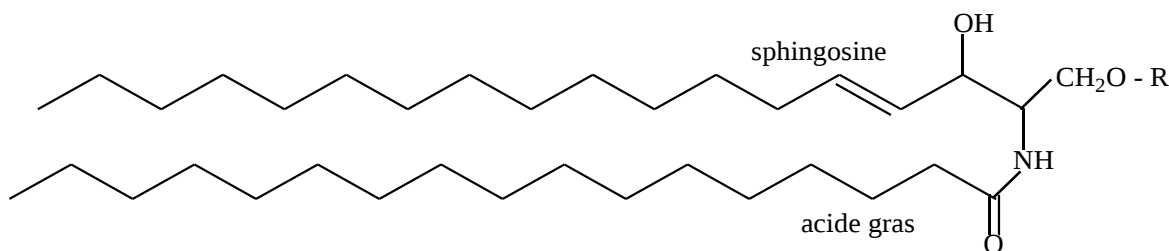
I.6.2. Sphingolipides

Le nom des sphingolipides vient du Sphinx, en raison du caractère étrange de ces lipides au moment de leur découverte.

Ce sont des lipides qui contiennent de longues chaînes aminodioliques (qu'on appelle des bases sphingoïdes) estérifiées par des acides gras. Leur structure est la suivante :



Les **sphingolipides** sont des lipides complexes, dérivés de la molécule sphingosine (**diolamine** à chaîne longue carbonée de type **sphingoïde** : $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{CH}_2\text{OH}$). Ils résultent de l'amidification d'un acide gras sur une sphingosine, c'est-à-dire, de la fixation d'un acide gras sur le groupe amine en donnant une **céramide** qui est la molécule précurseur des lipides de ce groupe. Les sphingolipides sont présents entre autres dans les membranes plasmiques. Ils jouent un rôle important dans la transmission du signal et la reconnaissance des cellules. Sur la fonction alcool primaire de la sphingosine, peuvent s'ajouter différents substituants. La classification des sphingolipides est basée sur la nature du groupement **R** lié à cet hydroxyle :



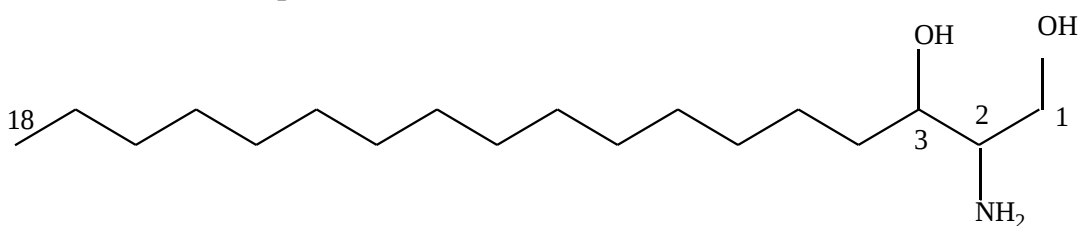
R	Nom
H	céramides
Phosphate	céramides-1-phosphate
Phospho-choline	sphingomyélines
glucide	Glycosphingolipides
acide sialique	Sialoglycosphingolipides ou gangliosides

R	Nom
oside neutre	glycosphingolipides
ose	Cérébrosides
oside acide	glycosphingolipides acides
sulfate	Sulfoglycosphingolipides

I.6.2.1. Bases sphingoïdes (sphinganine)

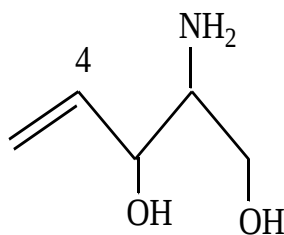
On les obtient par la condensation de l'acide aminé (sérine) (3C) sur l'acide palmitique (16C) et elles ont la structure suivante :

- chaîne carbonée linéaire à 18 carbones
- deux fonctions alcool : primaire sur le C₁ et secondaire sur le C₃
- une fonction amine primaire sur le C₂

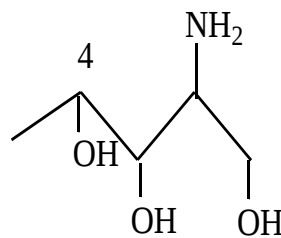


Parmi les dérivés de la sphinganine, les plus abondants sont:

- la **sphingosine** : largement majoritaire chez les animaux, elle entre dans la composition de 90% des sphingolipides. Elle est de conformation *trans* autour de la double liaison C₄-C₅ ;
- la **4-hydroxysphinganine** : elle remplace la sphingosine chez les végétaux (phytosphingosine)



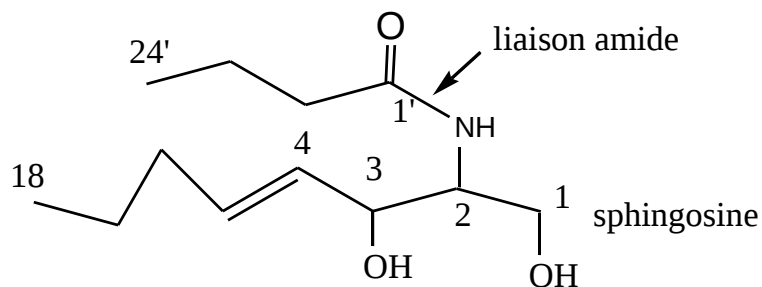
sphingosine



4D - hydroxysphinganine

I.6.2.2. Céramides : sphingoïdes N-acylés

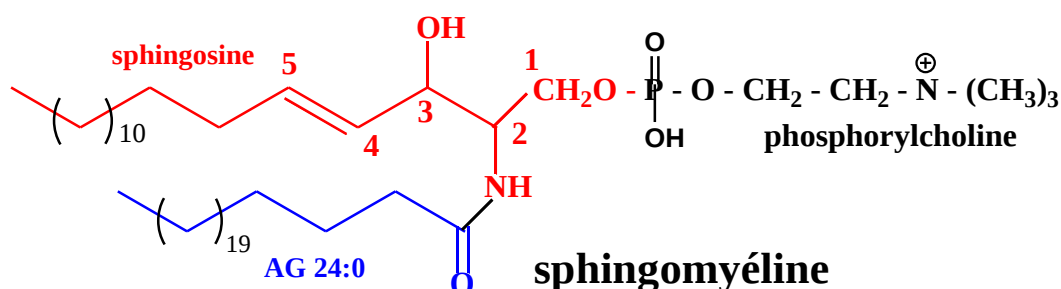
Les céramides sont dérivées des sphingosines par fixation (acylation) d'un acide gras sur le groupe amine. Les acides gras entrant dans la composition de ces molécules, ont un nombre pair de C (de 16 à 24), saturés ou mono insaturés et souvent α -hydroxylés (OH en C₂) :



La plupart des céramides n'existent pas à l'état naturel si ce n'est que comme **précurseurs** de la biosynthèse des sphingolipides par une réaction d'**addition** sur la fonction alcool primaire de la sphingosine. On trouve de telles molécules en abondance dans les membranes cellulaires, où elles entrent notamment dans la constitution des sphingomyélines. Les céramides ne jouent pas qu'un rôle structural dans les membranes biologiques, mais peuvent également revêtir des fonctions de signalisation lipidique.

I.6.2.3. Sphingomyélines

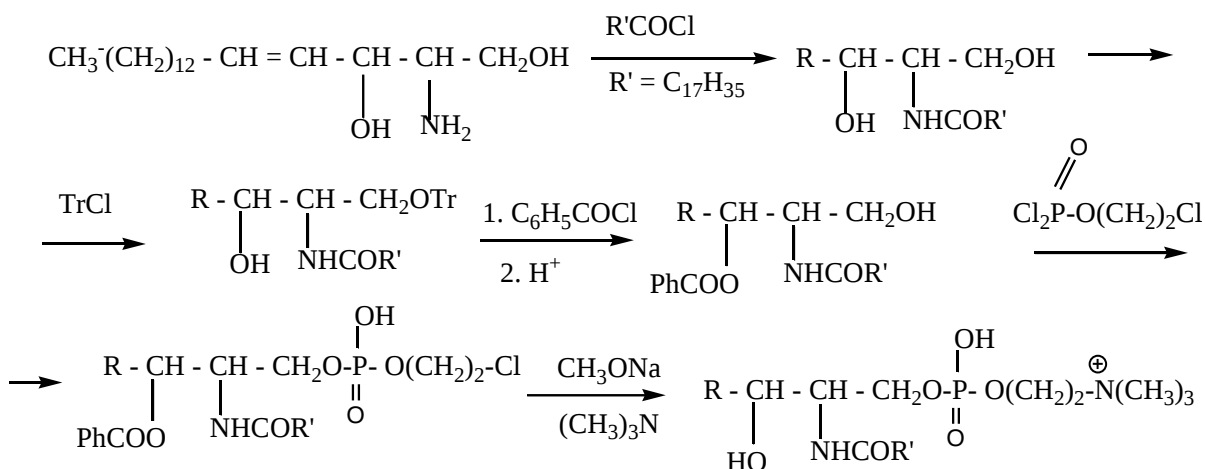
La céramide est liée par sa fonction alcool primaire (C1) à une molécule de phosphorylcholine:



Elles doivent leur nom à leur première mise en évidence dans la gaine des axones (unique prolongement fibreux d'une cellule nerveuse qui lui permet de lier à une autre) myélinisés. L'alcool primaire de la sphingosine est estérifié par la partie phosphate de la phosphocholine. Elles participent à la constitution des structures membranaires, certaines sphingomyélines jouent un rôle dans la transduction (transmission d'un signal extracellulaire au messenger intracellulaire).

Chez l'Homme, les sphingomyélines constituent environ 85 % de tous les sphingolipides et seraient le seul phospholipide qui ne soit pas un phosphoglycéride. Ce sont les constituants fondamentaux de la gaine de myéline des nerfs et sont donc de bons isolants électriques.

L'élucidation de la structure de sphingozine (*trans*-D-érythro-1,3-dihydro-2-amino-octadéc-4-ène) a duré 70 ans, car il est instable. Au cours de la **synthèse** des sphingolipides (sphingomyélines) à partir de sphingozine, l'on résout les mêmes problèmes cités pour la synthèse des phospholipides.



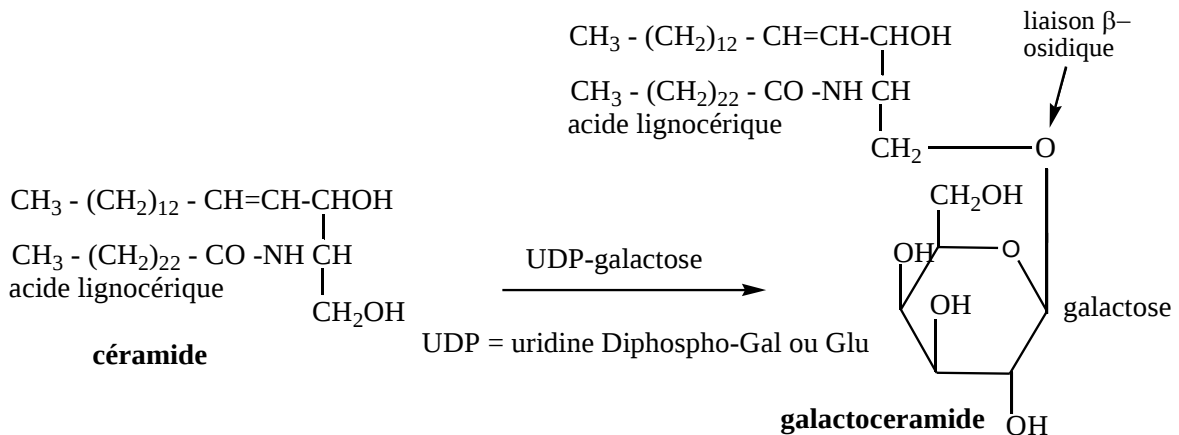
I.6.2.4. Spingoglycolipides

La fonction alcool primaire de la céramide, fixe une partie glucidique d'un ose par liaison β -osidique avec le carbone anomérique. La partie osidique ne dépasse pas en général une dizaine d'unités. Ils sont classés selon le substituant porté par la partie glucidique.

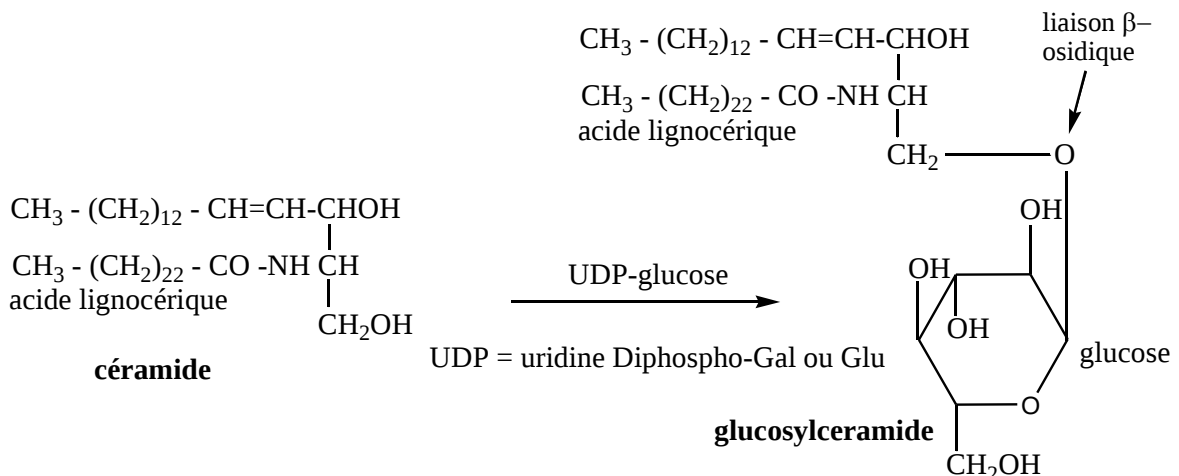
A. Glycosphingolipides neutres

Les **monoglycosylcéramides** : un seul D-ose est lié à la céramide par une liaison 1- β -osidique. La plupart parmi elles, font partie des cérébrosides (lipides du cerveau) dont l'acide gras comprend 24 C.

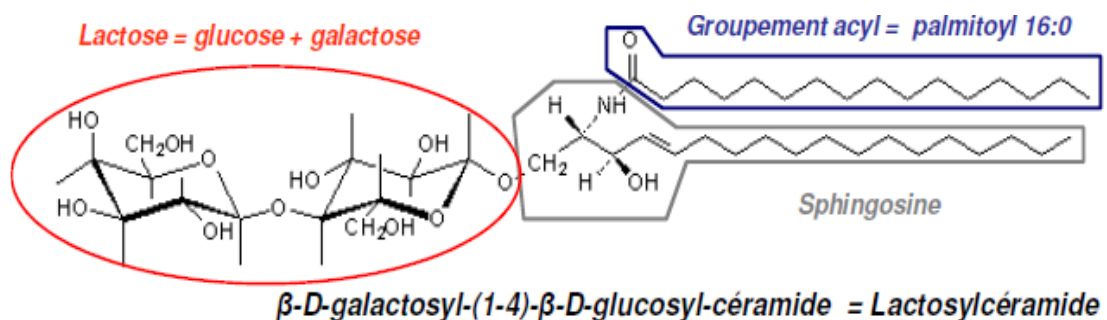
- les **galactosylcéramides** sont les constituants des membranes cellulaires du cerveau.



- les **glucosylcéramides** sont présents dans les autres tissus :



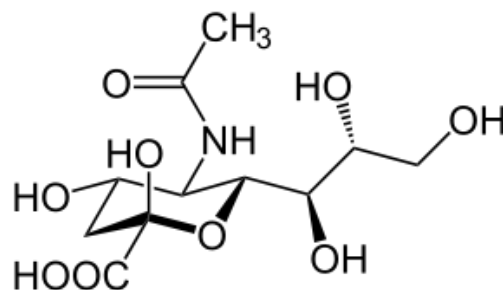
- les **oligoglycosylcéramides (lactosylcéramides)** portent en général un oligoside court, exceptionnellement supérieur à 6 résidus avec du galactose et du glucose. Les membranes des hématies humaines contiennent une céramide de ce type dont la composition détermine les groupes sanguins (fucolipide).



B. Sphingolipides acides

- Les **sialoglycosphingolipides (Gangliosides)** furent identifiés dans les membranes des cellules ganglionnaires du système nerveux d'où leur deuxième nom gangliosides.

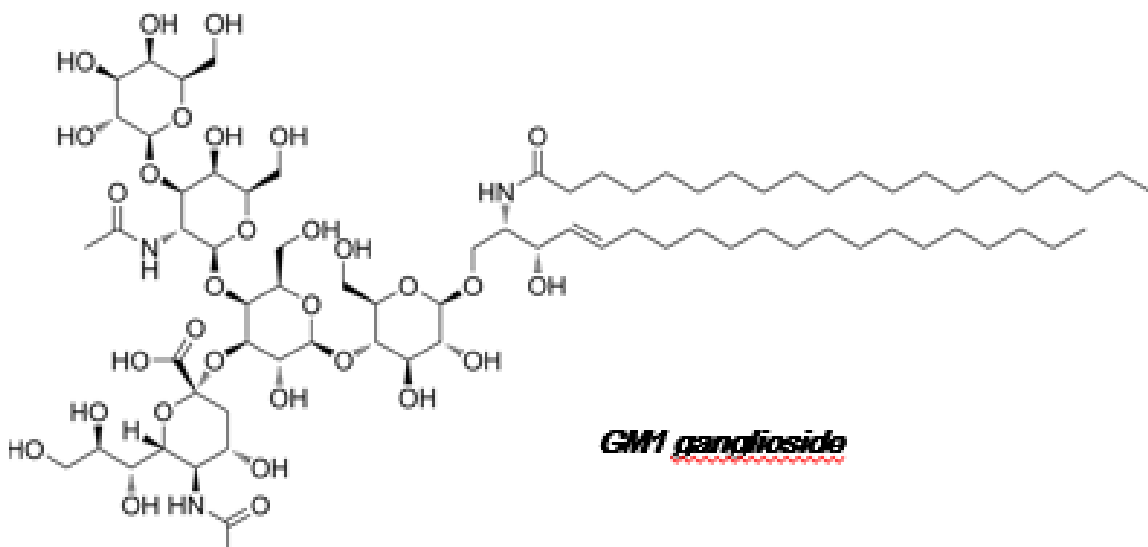
Outre leur participation à la construction de nombreuses membranes cellulaires (cerveau, rate), plusieurs gangliosides sont des sites de fixation pour des virus ou des toxines bactériennes. Le ou les résidus sialyles sont attachés sur l'oligoside du lipide à son extrémité ou sur un ose interne : la liaison se fait entre le C anomérique C-2 de l'acide sialique (acide acétylneuraminique) en configuration α et l'hydroxyle en C-3 de galactose -liaison osidique



Acide sialique

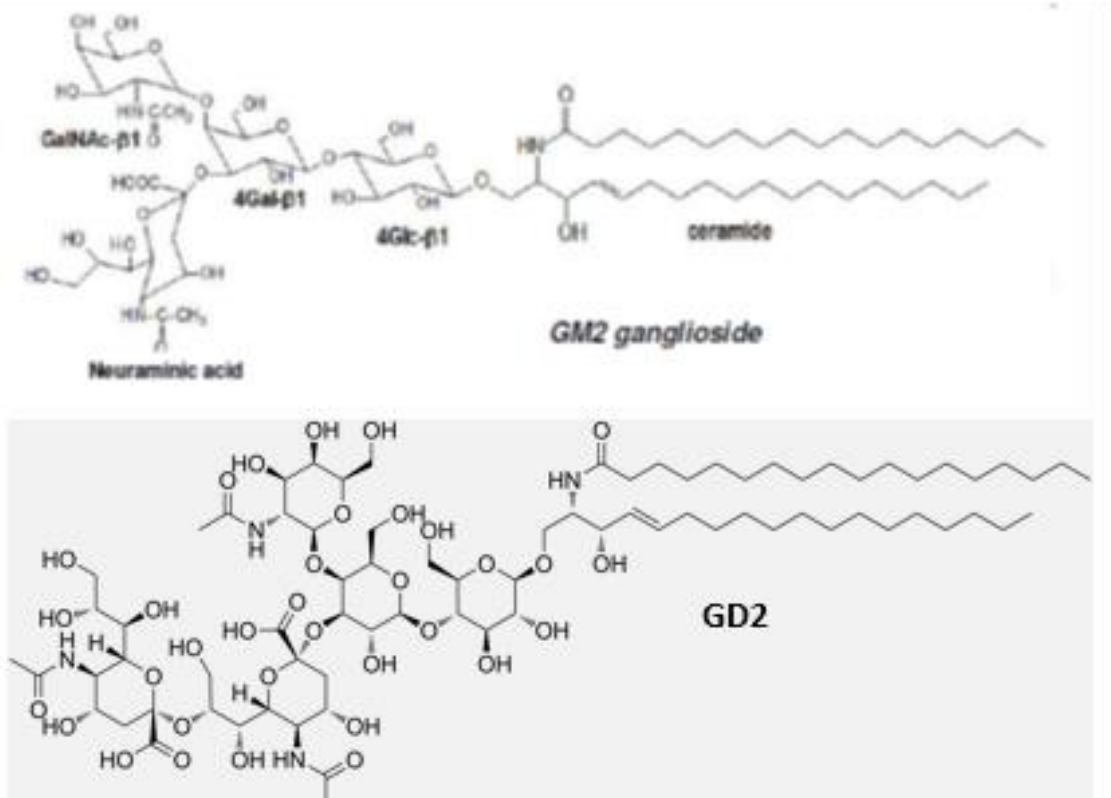
Nomenclature des gangliosides:

GX5-n : X correspond au nombre de résidu d'acide sialique (**M**=mono, **D** = di, **T**=tri), **n** correspond au nombre de résidu monosaccharidiques autres que l'acide sialique. *Exemples :*

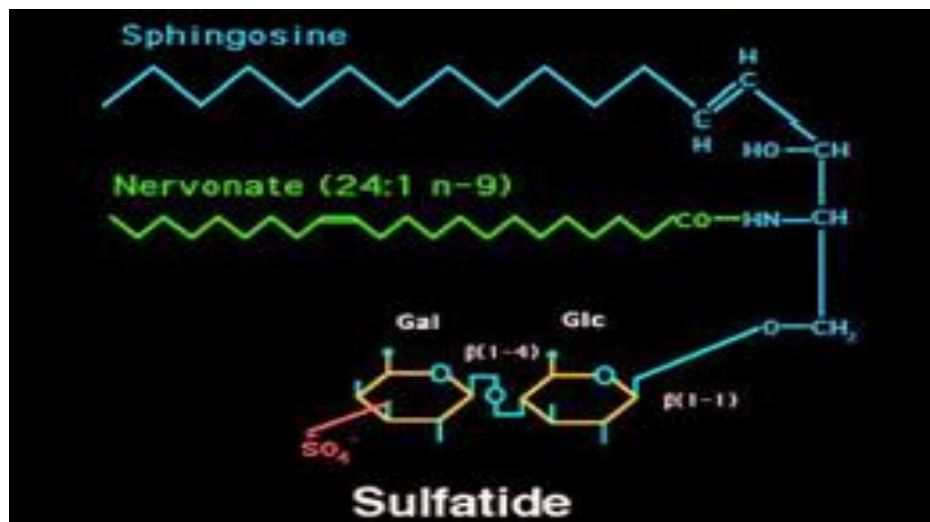


GM1 ganglioside

GM1 a un impact sur la plasticité neuronale et les mécanismes de réparation, ainsi que sur la libération de neurotrophines dans le cerveau.



- Les **sulfoglycosphingolipides** sont des glucides avec un acide sulfurique.
Exemple : Lactosylcéramide sulfate (SNC, reins)



Les 25% des cérébrosides (acide cérébronique sulfurique) du cerveau sont des monoglycosylcéramides dont l'ose est un galactose estérifié en C-3 par l'acide sulfurique. L'acide cérébronique est un acide gras à 24 C et α -hydroxylé. On les trouve aussi dans les plantes et ils font partie des sulfolipides.

Chapitre II : VITAMINES

Introduction

Une **vitamine** est une substance organique, sans valeur énergétique, qui est nécessaire (en dose allant du microgramme à plusieurs milligrammes par jour) au métabolisme des organismes animaux et de l'homme ; sans lesquels le fonctionnement normal d'un organisme humain ou animal est impensable.

L'homme ne peut synthétiser les vitamines en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. L'absence ou l'insuffisance en vitamines provoque respectivement une a- ou hypo-vitaminose qui sont la cause de diverses maladies; un apport excessif de vitamines liposolubles (A et D) provoque une hypervitaminose, très toxique pour l'organisme. Les sources des vitamines sont, en général, des végétaux et aussi des produits d'origine animale.

Dans la nature la biosynthèse des vitamines se fait par les plantes et microorganismes. Certains composés, qui ne se forment pas dans l'organisme et qui ne sont pas des vitamines, mais se transforment en vitamines au cours du métabolisme, sont appelés **provitamines**. Par exemple, le carotène se transforme en vitamine A, certains stéroïdes en vitamine D, l'acide nicotinique en vitamine PP.

II.1. Nomenclature. Classification

Jadis, quand la nature chimique des vitamines était encore inconnue, on les désigna conventionnellement à l'aide des lettres. Plus tard, il s'est trouvé que les premières vitamines découvertes représentaient le mélange de plusieurs produits ; et certains parmi eux, se sont avérés être aussi des vitamines. Pour clarifier la classification, des systèmes d'index ont été apportés. C'est ainsi que sont apparues les vitamines B₁, B₂, etc. Cette classification ne reflète ni propriétés biologiques, ni structures chimiques des vitamines.

Il est habituel de regrouper les vitamines selon leur solubilité et d'opposer les **vitamines liposolubles** aux **vitamines hydrosolubles**. Cette classification correspond à des propriétés différentes. Schématiquement les vitamines liposolubles sont absorbées en même temps que les graisses et seront stockées. Par contre, à l'exception de la vitamine B₁₂, les vitamines hydrosolubles ne sont pas stockées de manière prolongée et les apports excédentaires sont excrétés dans les urines.

Après la découverte des structures chimiques des vitamines, l'on s'est rendu compte qu'elles appartiennent aux différentes classes des composés organiques. C'est ainsi que la nouvelle classification chimique a été acceptée :

1. Vitamines de la série aliphatique (C, B₃, F, B₁₅)
2. Vitamines de la série acyclique (A, D, U, etc.)
3. Vitamines de la série aromatique (K)
4. Vitamines de la série hétérocyclique (E, P, PP, B₆, B₁, B₂, B₁₂)

II.2. Vitamines liposolubles

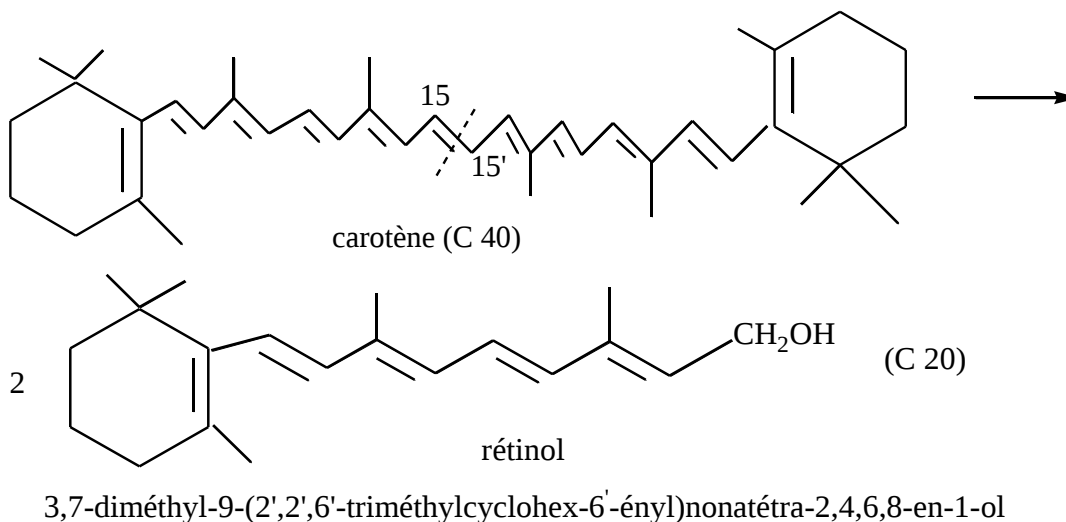
II.2.1. Vitamines du groupe A (rétinol).

La vitamine A a été découverte en 1913 quand des chercheurs ont constaté un arrêt de la croissance de rats dont le seul apport lipidique était du gras de porc alors que leur croissance reprenait normalement si l'on substituait du beurre, au lard, le reste de l'alimentation étant inchangé. Des expériences ultérieures ont montré que le jaune d'œuf et l'huile de foie de morue contenaient le même facteur vital que l'on a appelé vitamine A.

La vitamine A appartient à la famille des rétinoïdes (rétinol, rétinol, acide rétinoïque). C'est un facteur de croissance et de la synthèse de pigments de l'œil. Pour la première fois, la vitamine A a été extraite de la graisse de poisson. Elle a été nommée *rétinol* pour son rôle qu'elle joue dans les réactions chimiques au niveau de photorécepteurs de la rétine.

Les sources naturelles du β -carotène sont tomates, choux, carottes crues, légumes verts (épinards, brocolis), abricots, potirons, melons. Vitamine A : foie, huile de foie de poissons, œufs et laitages.

On trouve la vitamine A dans les aliments d'origine animale sous une forme appelée rétinol. Sous cette forme, elle est prête à être utilisée directement par le corps. On la trouve aussi dans les végétaux sous la forme de β -carotène (provitamine A) dont la molécule est constituée de deux molécules de rétinol réunies au niveau de l'extrémité de leur chaîne carbonée. Pour être utilisable, le β -carotène dans l'organisme doit d'abord être transformé en rétinol par un enzyme de la bordure en brosse pour être transformé en rétinol qui sera ensuite réduit en rétinol dans l'entérocyte:

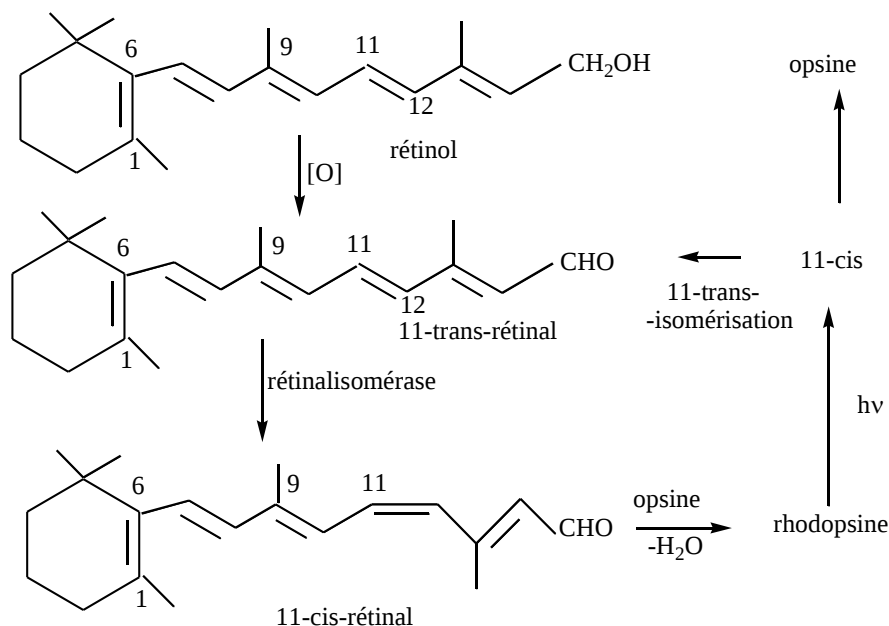


Le rétinol, estérifié par des acides gras, sera absorbé avec les lipides dans les chylomicrons et stocké dans le foie. Le rétinol libre est transporté dans le plasma lié à une protéine de transport spécifique, la Retinol Binding Protein (RBP). Dans les cellules périphériques il se fixe également sur une protéine intracellulaire (CRBP).

II.2.1.1. Rôle physiologique

La vitamine A présente principalement deux fonctions : **maintien de la vision** par la synthèse de la rhodopsine et **régulation de l'expression génétique et de la différenciation cellulaire** (activité commune à l'acide rétinoïque). La rhodopsine, pigment présent au niveau des bâtonnets de la rétine, résulte de l'assemblage de l'opsine (protéine) et d'un isomère du rétinol.

Dans l'organisme le rétinol s'oxyde en aldéhyde 11-*trans*-rétinal, qui sous l'action de la rétinolisomérase (E) se transforme en 11-*cis*-rétinal (néorétinal). Le néorétinal forme avec une protéine appelée opsine, une imine ou base de Schiff : la (Z)-rhodopsine, sensible à la lumière. Cette dernière est l'un des principaux constituants du pourpre rétinien. Au cours de l'absorption de la lumière, la (Z)-rhodopsine peut s'isomériser en 10-12 s pour donner 11-*trans*-rétinal (diastéréoisomère *E*). Ce dernier qui est instable, évolue en 10-9 s environ pour reformer le rétinol, en rejetant l'opsine. Cette cascade de réactions est à l'origine de l'influx nerveux transmis au cerveau par le nerf optique, c'est un début du mécanisme d'excitation de la rétine.



L'activité de régulation génétique s'exerce au niveau du noyau par un mécanisme similaire à celui des corticoïdes (récepteur cytoplasmique puis récepteur nucléaire). La vitamine A participe à la synthèse des hormones stéroïdiennes, aux processus de la spermatogénèse, à la différenciation des cellules de la peau et à leur développement. Elle abaisse le risque de l'évolution des maladies cardiovasculaires, de l'athérosclérose. Par ailleurs la vitamine A intervient dans les phénomènes de glycosylation.

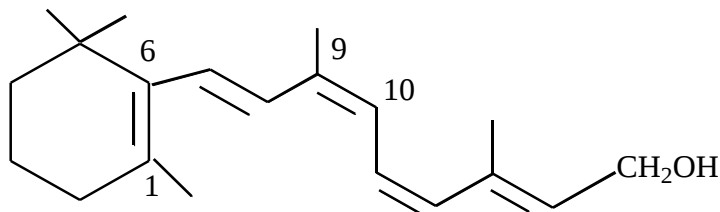
Des dérivés des rétinoïdes ont été synthétisés et développés comme médicaments utilisés en dermatologie, rhumatologie et cancérologie. Des travaux importants sont également en cours sur la relation entre l'ingestion de β -carotène et l'épidémiologie de certains cancers épithéliaux. Outre sa fonction de précurseur de la vitamine A, cette molécule présente est un puissant antioxydant (supérieur à la vitamine A). Il neutralise l'un des radicaux libres les plus toxiques : l'oxygène singulet.

Le premier signe de déficit en rétinol est un retard à l'adaptation à la vision nocturne qui conduit à la perte de vue dans l'obscurité (héméralopie). C'est cette adaptation qui intervient dans la vie courante lorsque l'on vient de croiser la nuit une voiture dont les phares vous ont ébloui. A un stade plus avancé apparaissent des anomalies cytologiques de la conjonctive puis, au maximum xérophtalmie et cécité (tiers monde).

La vitamine A, liposoluble, est stockée dans le foie. Un excès ne sera pas éliminé dans les urines. Cette vitamine devient alors toxique. Une toxicité aiguë est observée surtout chez le nourrisson après des doses uniques importantes

(supérieures à 100 mg soit 300 000 UI) et se traduit par des signes d'hypertension intracrânienne.

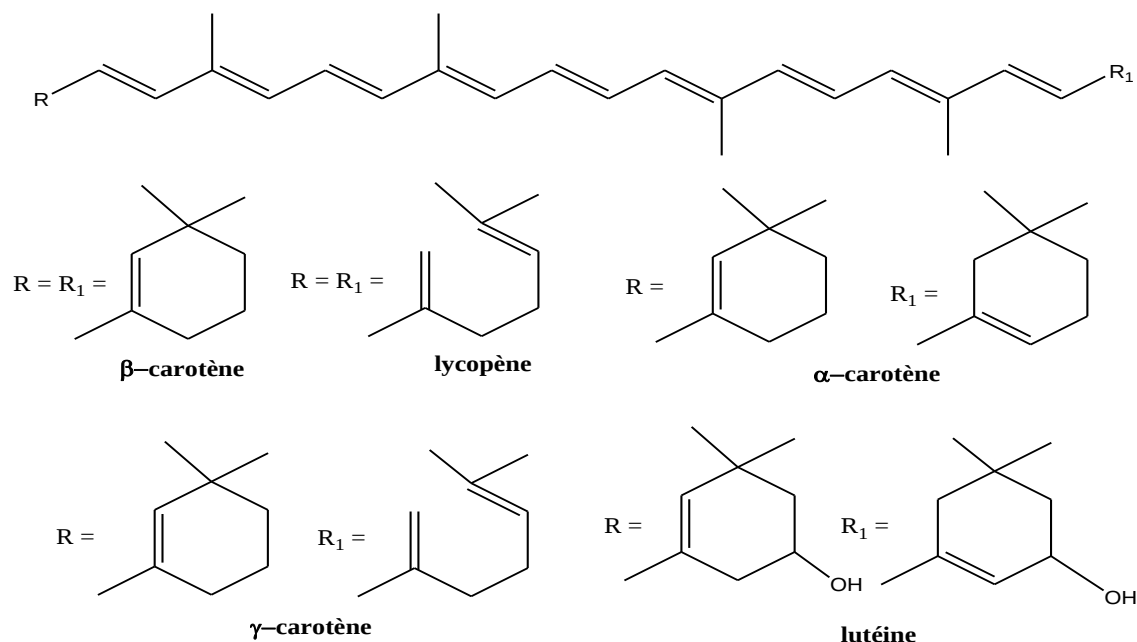
La molécule du rétinol présente une π -diastéréoisomérisation : la configuration au tour de toutes les 4 liaisons est *trans*. Les autres configurations ne possèdent pas d'activité biologique, sauf le diastéréoisomère -9-*cis*-rétinol, qui est moins effectif (22% d'activité) qu'isomère *all-trans* (100%).



9 - *cis*-rétinol

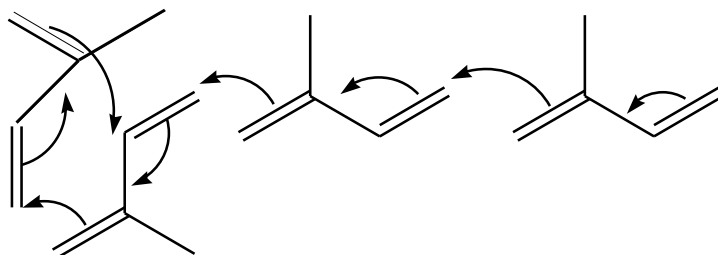
Il existe une différence intéressante entre la vitamine A des poissons de l'eau douce et ceux de l'eau de mer. La grasse de foie des poissons de l'eau douce contient le rétinol (vitamine A₁) et l'hydrorétinol (vitamine A₂), mais celle des poissons de mer contient seulement vitamine A₁.

La structure de la provitamine A (carotène) a été déterminée en 1930. Les caroténoïdes donnent une couleur orange aux carottes et en combinaison avec la capsanthine et la capsorubine, ils sont à la base colorante des poivrons rouges. Les extraits végétaux contiennent habituellement le mélange des α -carotène – 15% et β -carotène – 85%

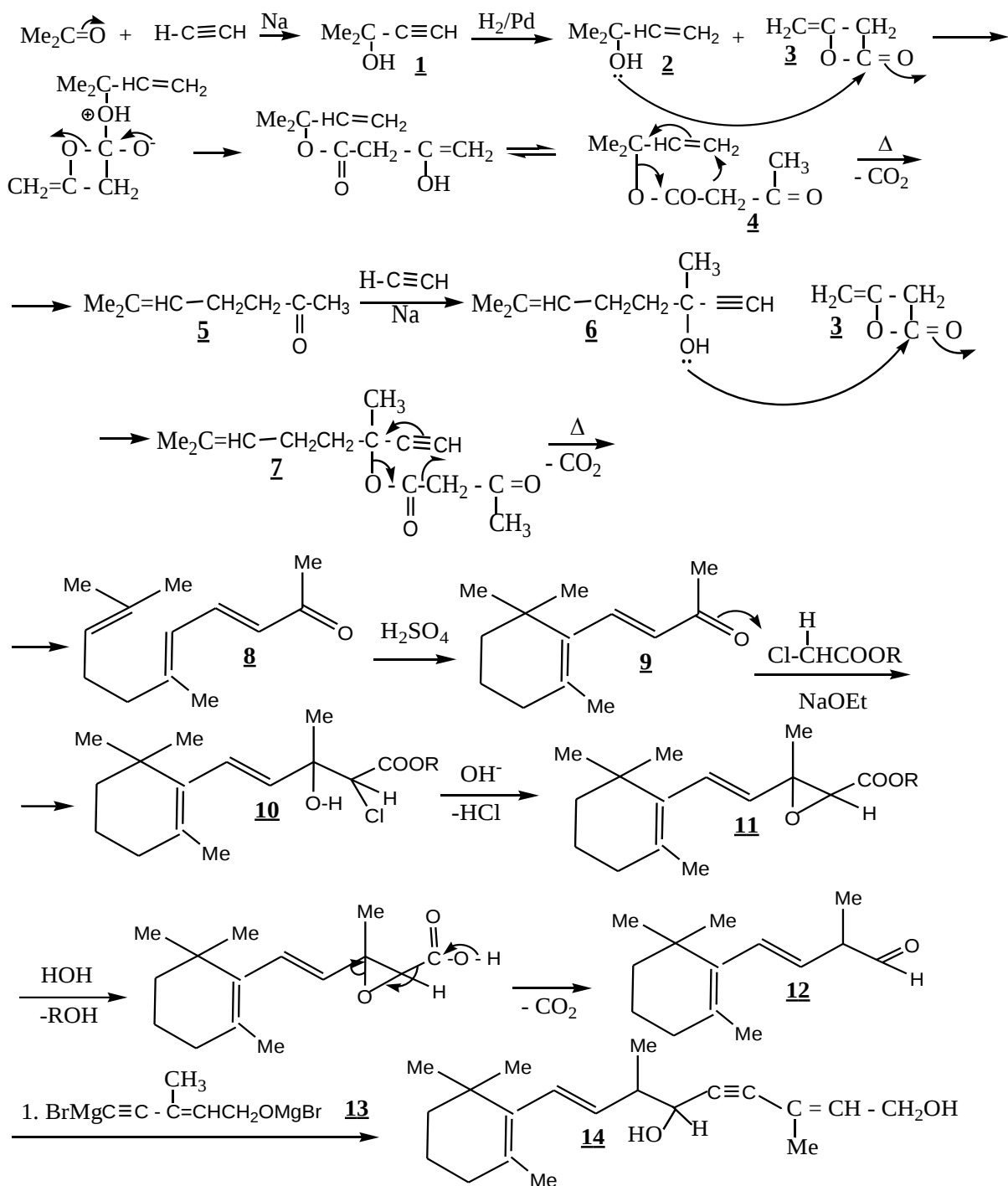


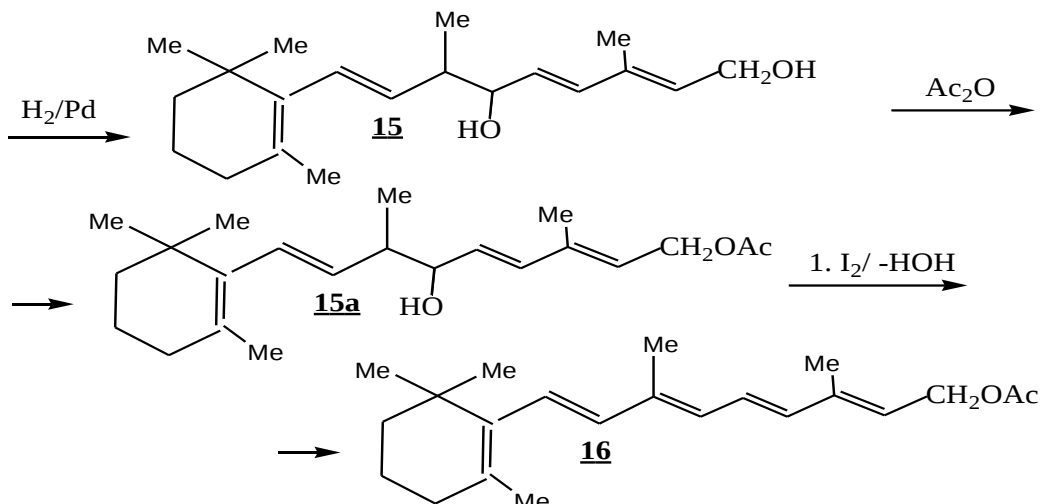
II.2.1.2. Synthèse

La vitamine A appartient au dérivé tétraénique du cyclohexène constitué de quatre fragments de l'isoprène. Donc, elle peut être synthétisée à partir de 4 molécules d'isoprène (hydrocarbure conjugué) en les additionnant selon le type « tête-à-queue » :



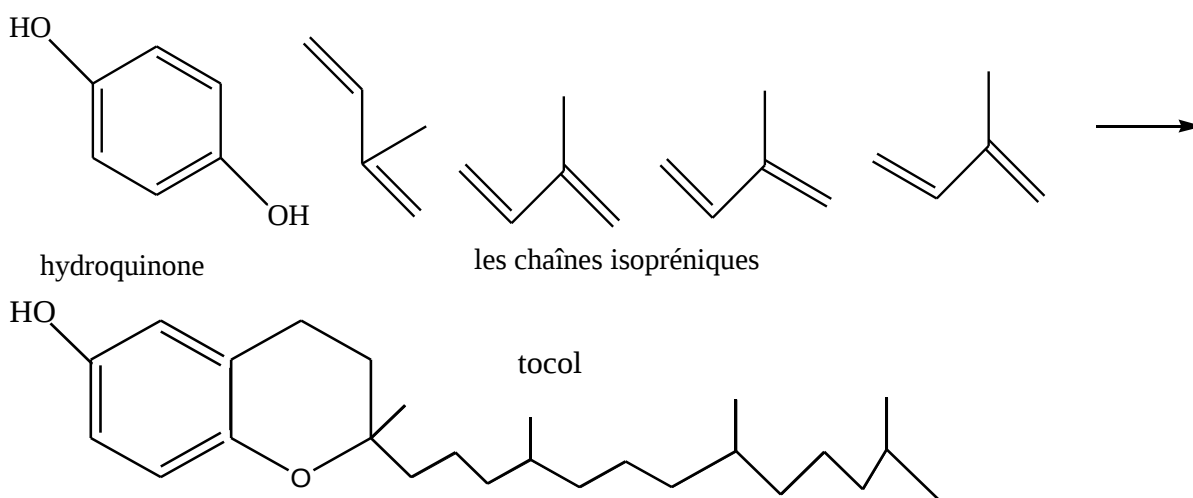
Dans l'industrie, la vitamine A est synthétisée à partir des produits simples en plusieurs étapes. Les réactions d'addition nucléophile de l'acétylène sur l'acétone (étape I) et sur le dérivé acylé (5) sont utilisées pour former des alcools acétyléniques (1, 6). La liaison acétylénique des alcools (1, 14) est réduite jusqu'aux groupes vinyliques (2, 15) par H_2/Pd . La réaction d'acylation des alcools jusqu'aux esters (4, 7) par le dicétène (3) suivie de la transposition thermique des fragments acétoniques de ces esters. Cette transformation est accompagnée par une double décarboxylation. Le cétotriène (8) pseudoionone subit une cyclisation en β -ionone (9) sous l'effet de l'acide sulfurique. En présence d'une base, l'ionone (9) se transforme en chloroanhydride (10) qui subit une déshydrohalogénéation pour donner l'époxyde (11). Au cours du chauffage en milieu basique l'époxyde (11) s'hydrolyse avec l'ouverture du cycle et la décarboxylation pour former l'aldéhyde (12), contenant 14 atomes de carbone. L'étape suivante consiste à synthétiser l'alcool (14) (renfermant 20 atomes de C) en faisant réagir 12 avec l'organomagnésien d'alcool vinylacétylénique (13). Le dérivé acétylénique obtenu (14) est hydrolysé de manière sélective jusqu'au tétraéndiol (15), lequel dans les deux dernières étapes subit une acylation par l'anhydride acétique et une déshydratation par le traitement d'iode pour donner une molécule de la vitamine A avec un système totalement conjugué de *trans*-doubles liaisons sous forme de O-acétate (16) :





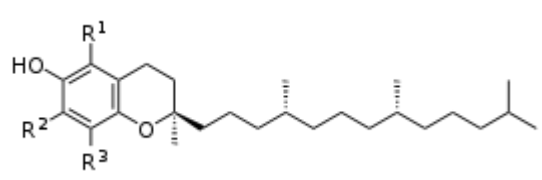
II.2.2. Vitamines du groupe E.

On les appelle des **tocophérols** grâce à leur squelette carbonique du **tocol**, un dérivé d'une série hétérocyclique (**chromane**). Aussi, est-il le dérivé de l'hydroquinone avec la chaîne isoprénique latérale :

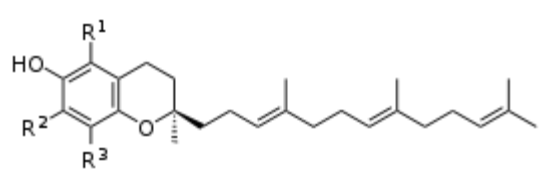


La vitamine E existe sous huit formes naturelles, quatre tocophérols et quatre tocotriénols possédant une chaîne latérale différente. Par ordre d'activité décroissante ce sont le D- α - tocophérol, le D- β -tocophérol, le D- γ -tocophérol, le D- δ -tocophérol. On trouve les tocophérols dans les huiles végétales.

• **Structure et dénomination des quatre tocophérols :**

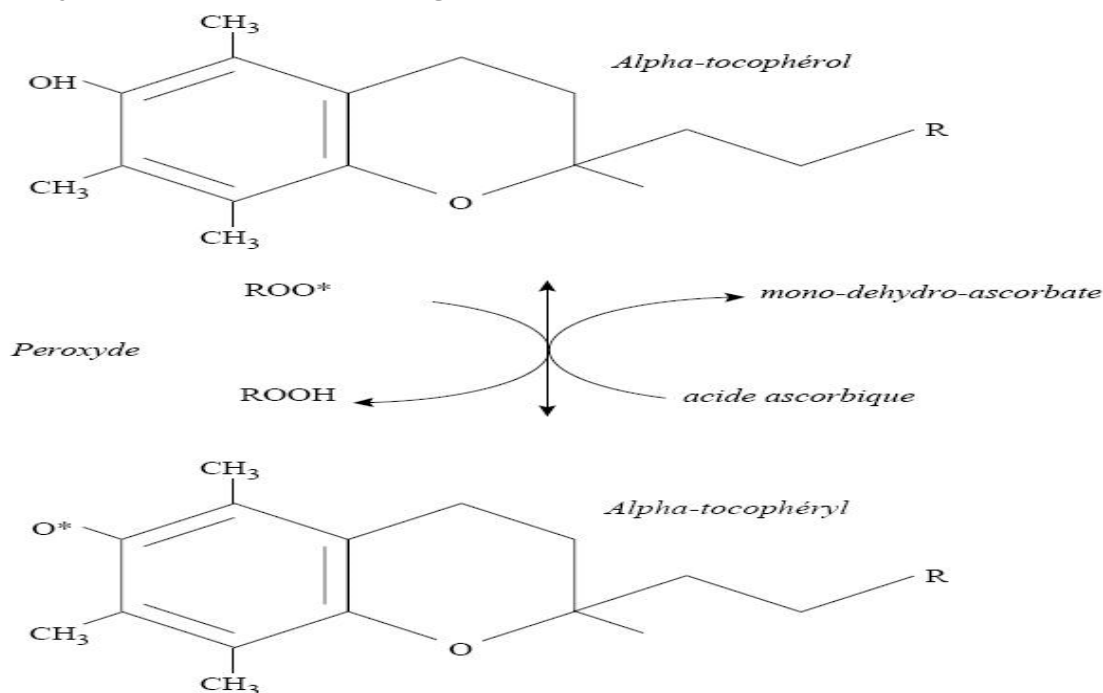
Substituants des tocophérols	R ¹	R ²	R ³	Nom
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	α-tocophérol
	CH ₃	H	CH ₃	β-tocophérol
	H	CH ₃	CH ₃	γ-tocophérol
	H	H	CH ₃	δ-tocophérol

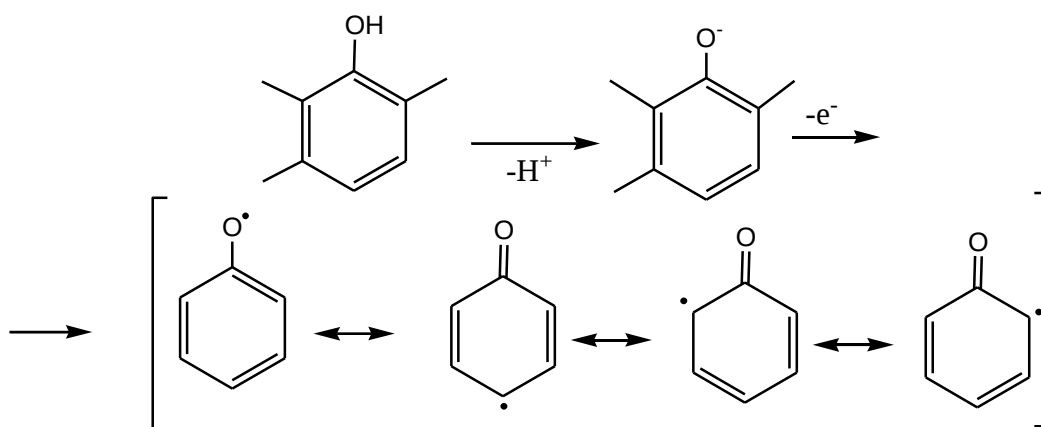
Structure et dénomination des quatre tocotriénols :

Substituants des tocotriénols	R ¹	R ²	R ³	Nom
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	α-tocotriénol
	CH ₃	H	CH ₃	β-tocotriénol
	H	CH ₃	CH ₃	γ-tocotriénol
	H	H	CH ₃	δ-tocotriénol

II.2.2.1. Rôle physiologique

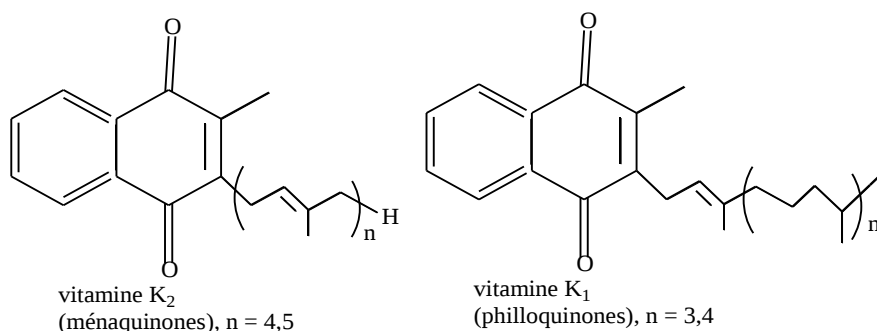
La vitamine E représente une exception car on ne lui connaît pas de fonction de coenzyme. Elle agit comme antioxydant par rapport aux lipides insaturés, en inhibant le processus de leur oxydation par des peroxydes, aussi bien dans les membranes cellulaires qu'au niveau des lipoprotéines plasmatiques. Le mécanisme de l'effet antioxydant, par réaction avec un ion peroxyde, est illustré dans la figure ci-dessous :



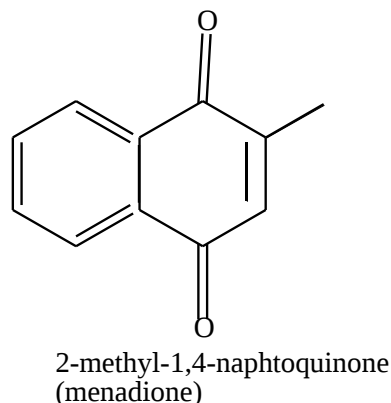
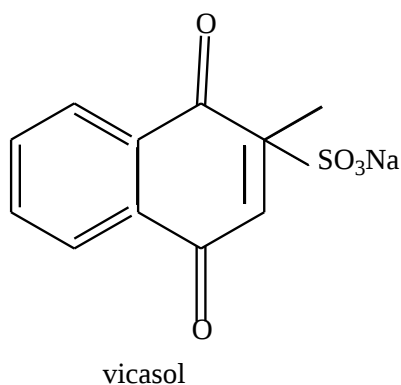


II.2.3. Vitamines du groupe K.

Les vitamines K sont des dérivés de 1,4-naphtoquinone avec la chaîne latérale isoprénique. Elles se présentent sous deux formes : **phyloquinone** (vitamine K₁) obtenue à partir des plantes et **ménaquinone** (vitamine K₂) d'origine bactérienne.



La présence de méthyle en position 2 du cycle quinonique est importante pour l'activité biologique de ces composés. Cela a été prouvé par haute activité des analogues synthétiques : vicasol et **menadione** (vitamine K₃) est d'origine synthétique.



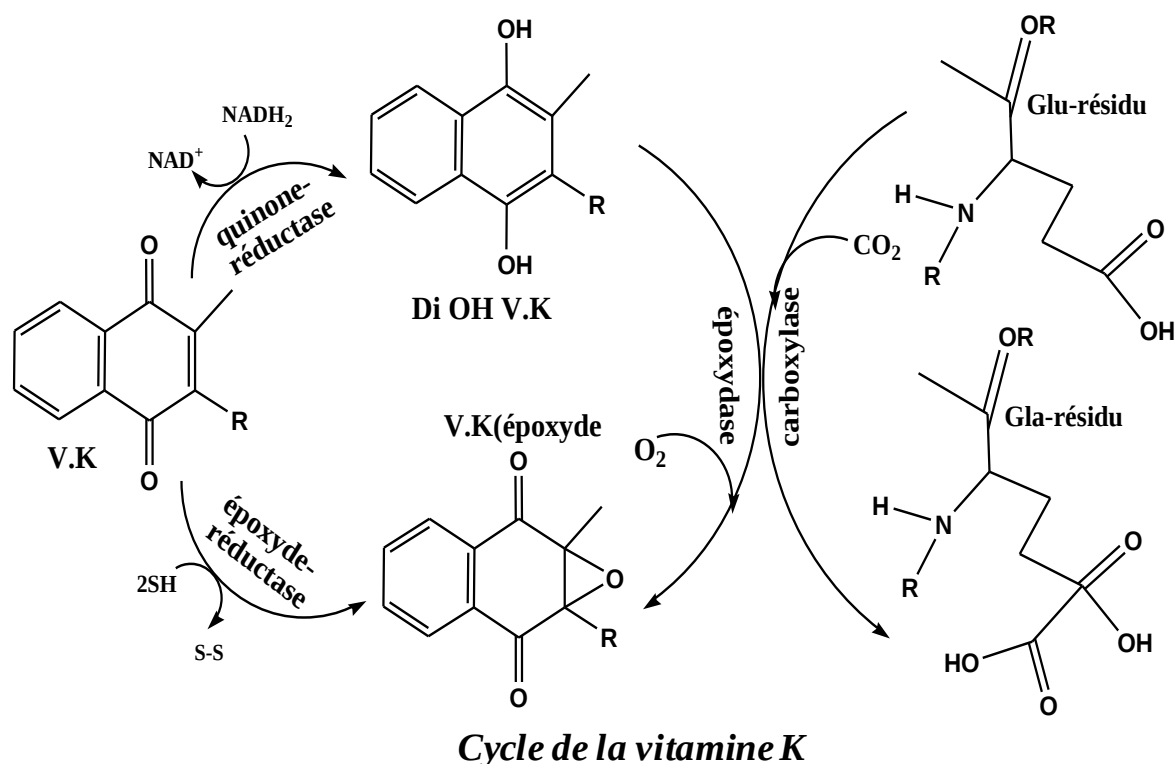
La vitamine se trouve dans les feuilles d'épinard et de la chou fleur. La vitamine K naturelle est un *trans*-isomère à 100%, la vitamine synthétisée est un mélange de deux dont le *trans* est majoritaire.

II.2.3.1. Rôle physiologique

La vitamine K ne participe que dans le processus de coagulation du sang mais aussi dans la synthèse de la principale protéine du tissu des os. Elle est indispensable au maintien de niveaux normaux de certains facteurs de coagulation : facteurs II, VII, IX et X (prothrombine, proconvertine, facteur anti-hémophilique B, facteur Stuart). Ces facteurs sont synthétisés par le foie sous forme inactive. La transformation en dérivés actifs nécessite une étape post-translationnelle: transformation des résidus glutamine en γ -carboxyglutamate par une carboxylase dépendant de la vitamine K. Ces fonctions γ -carboxyglutamate porteurs de deux carboxyles (charges négatives) sont très nombreuses au niveau de la prothrombine et expliquent son interaction avec l'ion Ca^{2+} . D'autres protéines qui lient le Ca subissent la même réaction : l'ostéocalcine, synthétisée par les ostéoblastes, subit la même γ -carboxylation.

On utilise aussi cette vitamine pour la prévention des maladies de foie et du canal digestif.

La V.K joue un rôle important dans le métabolisme des tissus osseux, en maintenant les propriétés de coagulation du sang. Elle est impliquée dans la carboxylation des résidus d'acide glutamique dans les 14 protéines humaines, ce qui leur confère les propriétés fonctionnelles nécessaires. L'activité biologique de l'ostéocalcine dépend de sa carboxylation par γ -glutamylcarboxylase. Ce sont les résidus d'acide γ -carboxyglutamique qui attirent 3 Ca^{2+} et les déposent dans la structure du tissu osseux. L'ostéocalcine entièrement carboxylée a l'affinité la plus élevée pour le tissu osseux et ne va dans la circulation sanguine, contribuant au processus de minéralisation osseuse.

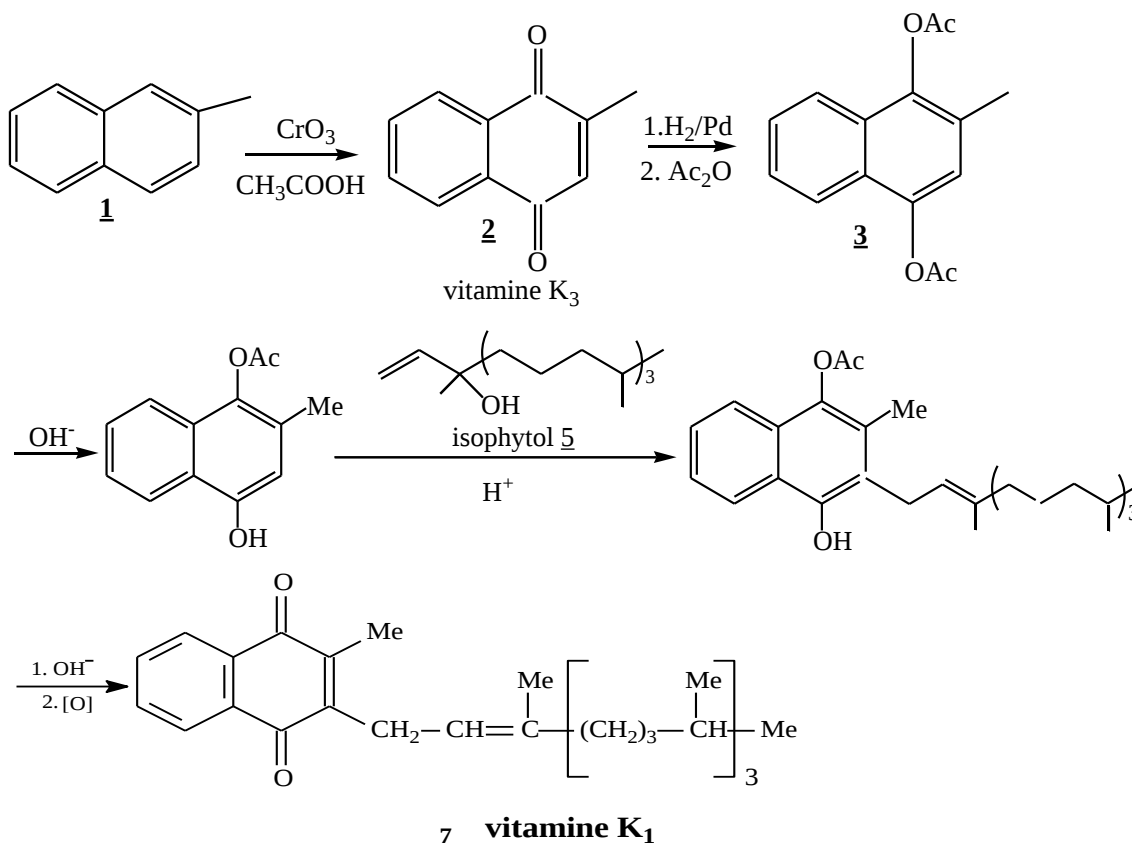


Dans le même temps, le processus de carboxylation et l'activité de la γ -glutamylcarboxylase dépendent de la V.K. La forme réduite de la V.K (Di-OH-V.K) est le cofacteur de l'enzyme de la γ -carboxylation, au cours de laquelle, Di-OH-V.K s'oxyde en V.K-époxyde, en produisant l'énergie nécessaire pour la carboxylation du Glu-résidu en Gla-résidu.

Ainsi, la V.K augmente la formation des formes carboxyliques et diminue la libération d'ostéocalcine dans la circulation sanguine, contribuant ainsi à la minéralisation du squelette

II.2.3.2. Synthèse

La synthèse de la vitamine K se réalise en 20 étapes. On obtient le fragment aromatique clé (4) par oxydation de 2-méthylnaphtalène (1) jusqu'à naphthoquinone (2) (qui aussi manifeste des propriétés vitaminiques, vitamine K₃), qu'on le réduit en diol et l'acyle pour former diacétate (3). Ce dernier par l'hydrolyse partiel fait transformer en dérivé monoacétylé (4) qui ensuite subit une alkylation par un alcool insaturé (isophytol (5)). Le composé obtenu (6) s'hydrolyse et s'oxyde pour donner la vitamine K₁.



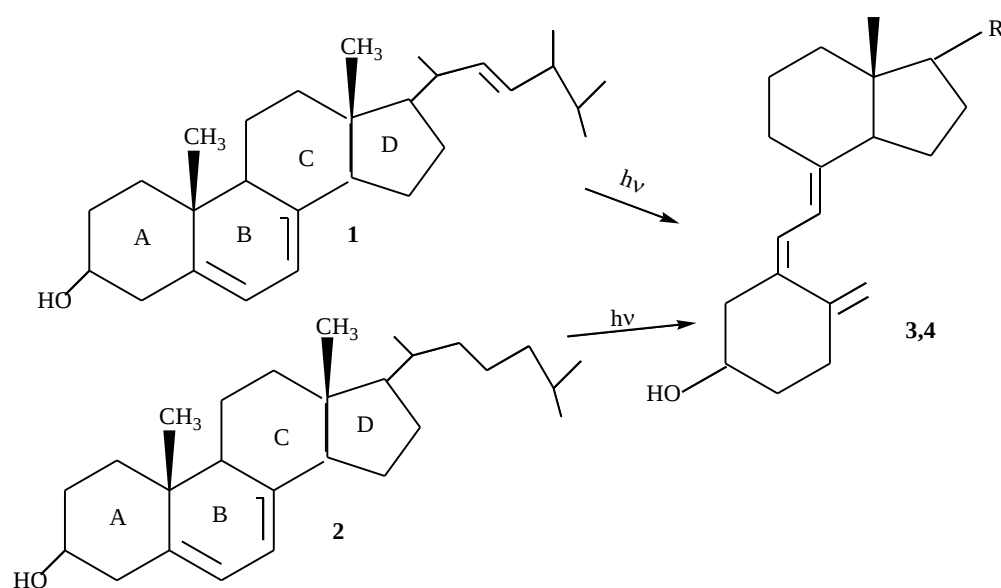
Du fait de l'existence d'une synthèse microbienne dans le tube digestif et d'un stockage hépatique, la carence en vitamine K est rare, sauf dans une circonstance particulière : chez le nouveau-né, initialement stérile et sans stockage. La survenue de la « maladie hémorragique du nouveau-né » est prévenue par l'injection intramusculaire systématique de vitamine K à la naissance. Chez l'adulte, l'association d'une antibiothérapie prolongée et d'une alimentation déplétée ou d'une malabsorption lipidique importante peut également entraîner une carence.

II.2.4. Vitamines du groupe D

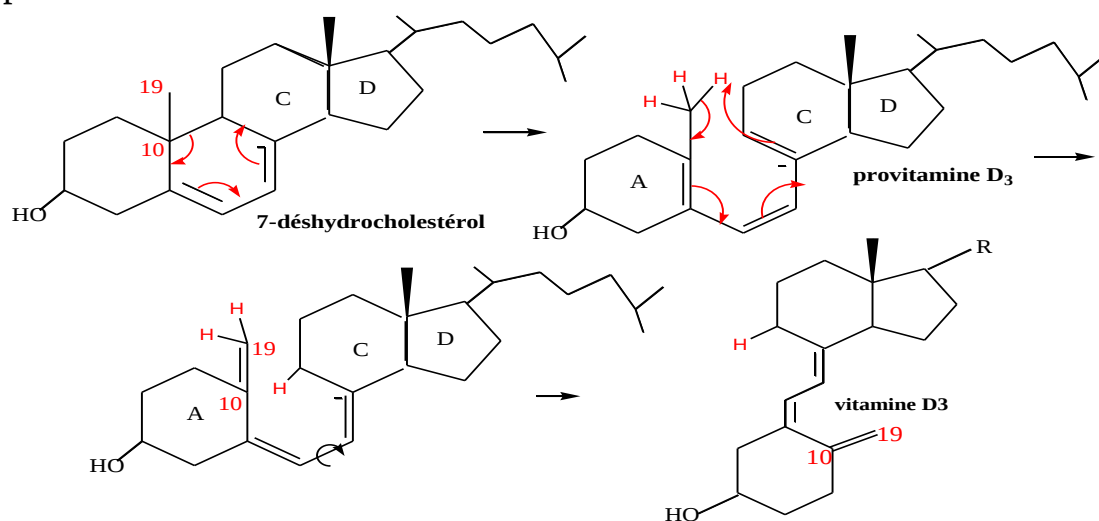
La vitamine D est associée à la prévention du rachitisme et de son équivalent adulte, l'ostéomalacie (un ramollissement des os). On a longtemps soupçonné le rachitisme d'être dû à une carence nutritionnelle, et l'huile de foie de morue était utilisée dans certains pays pour le guérir. Mais ce n'est qu'en 1919 que Sir Edward Mellanby a démontré de manière indiscutable chez des chiens que le rachitisme était bien d'origine nutritionnelle et que l'huile de foie de morue agissait par le biais de la vitamine D qu'elle contient. On a montré ultérieurement que l'effet du rayonnement solaire sur la peau était à l'origine d'une production de vitamine D par l'organisme.

Les vitamines du groupe D est un mélange des dérivés des stérols (insaponifiables des lipides). Elles sont apportées à l'organisme par l'alimentation, mais aussi par l'action des rayons ultraviolets sur la peau. La vitamine D est absorbée en présence de graisses et traverse la barrière intestinale. Lorsqu'elle est produite par l'action du soleil, elle est absorbée directement par les vaisseaux. Elle est ensuite stockée dans le foie principalement, mais aussi dans les muscles et le tissu adipeux.

L'ergostérol (1), stérol des bactéries, se transforme en ergocalciférol (vitamine D₂ (3)) et 7-déshydrocholestérol (2) en cholécalficérol (vitamine D₃ (4)).



L'ouverture controtatoire du cycle B conduit à motif 1,3,5 –hexatriène qui évolue par une migration 1,7 concertée d'un H du méthyle 19 vers la position 9 pour donner les V. D:



II.2.4.1. Rôle physiologique

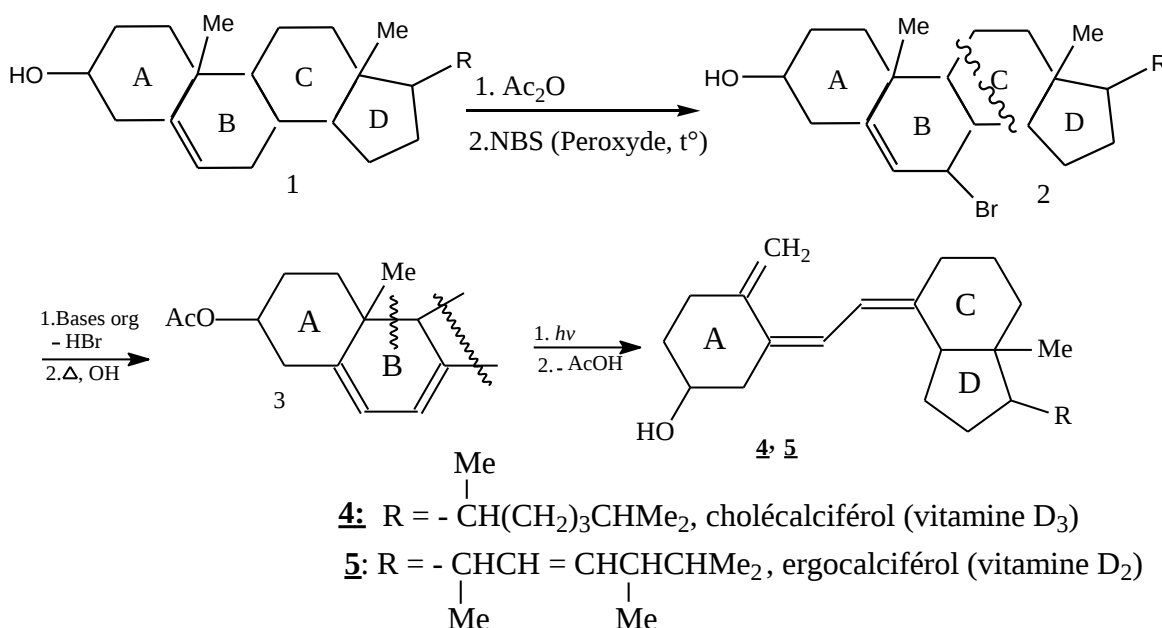
Le mécanisme d'action des vitamines D n'a pas encore été découvert, mais on sait qu'elles régularisent les dépôts du phosphate de calcium dans les os, elle est donc indispensable à la croissance et à la santé des os et des dents. La vitamine D agirait selon un mécanisme similaire à celui des hormones stéroïdiennes: liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire, modification de la synthèse protéique. Ainsi, la vitamine D est une prohormone. La vitamine D₃ subit une hydroxylation en position 25 au niveau des microsomes hépatiques pour former le 25(OH)D₃, forme circulante principale. Une hydroxylation supplémentaire en 1,25(OH)₂D₃, calcitriol, peut être effectuée au niveau des mitochondries du tubule rénal. Cette réaction est sous contrôle hormonal. Le calcitriol se lie au niveau de nombreux tissus à un récepteur de la même catégorie que les récepteurs stéroïdiens. Ce récepteur augmente la transcription de plusieurs protéines dont des protéines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os mais surtout de l'intestin. Il stimule l'absorption digestive du calcium.

Les vitamines D protègent contre le cancer du sein, en freinant la multiplication des cellules malsaines.

Les personnes âgées présentent assez fréquemment des carences, car leur régime alimentaire est pauvre en vitamine D et la capacité de l'épiderme à en fournir est réduite. De plus, la prise de certains médicaments appauvrit encore l'organisme de ses réserves en vitamine D. Les sources naturelles sont les poissons et huiles de foie de poissons, laitages.

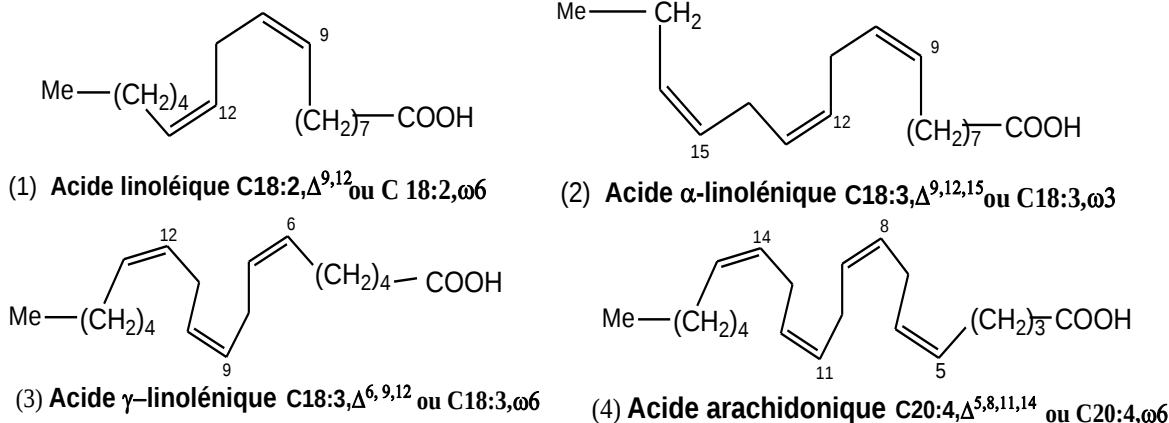
II.2.4.2. Synthèse

On synthétise le cholécalciférol (vitamine D₃) (4) à partir du cholestérol (1) par bromation de sa position allyle C-8 avec le bromosuccinimide, le dérivé bromé obtenu (2) suivi d'une déshydrobromation sous l'effet d'une base organique et on obtient un diène conjugué (3). Sa décyclisation photochimique amène à la vitamine D₃:



II.2.5. Vitamine F

La vitamine F est un mélange de quatre acides monocarboxyliques insaturés, apportés par l'alimentation, dans lesquelles toutes doubles liaisons sont de configuration *cis* :



Les acides gras insaturés sont une source de radicaux libres, mais ils sont indispensables à l'organisme, car ils permettent de brûler les graisses saturées.

La vitamine F lutte contre l'accumulation de cholestérol dans les artères, améliore la santé de la peau, et à doses faibles, aide l'organisme à se débarrasser des graisses superflues (mais trop de vitamine F se traduit par une prise de poids). L'acide *cis*-linoléique protège contre l'athérosclérose – cause principale de la mort en vieillesse.

Les sources naturelles de la vitamine F sont les huiles végétales, amandes, avocats.

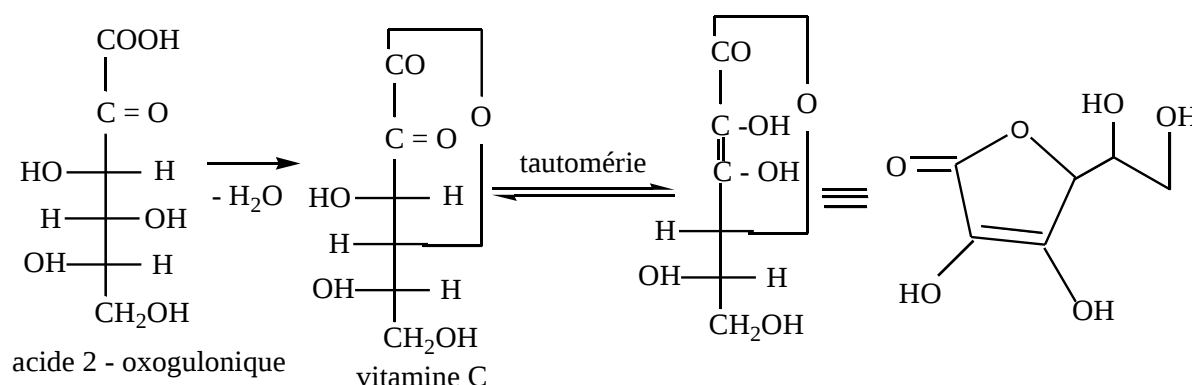
II.3. Vitamines hydrosolubles

II.3.1. Vitamine C – acide ascorbique (antiscorbutique)

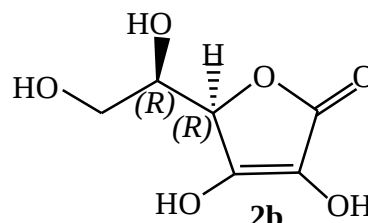
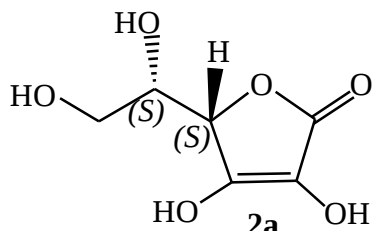
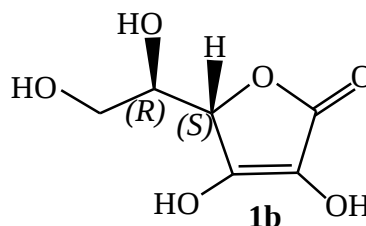
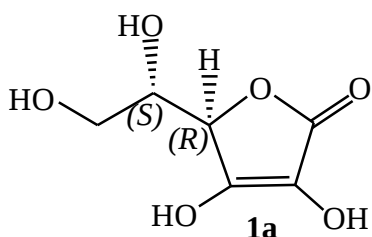
La découverte de la vitamine C est associée au scorbut qui a été rapporté en premier par les navigateurs au long cours. En 1497, Vasco de Gama a décrit le scorbut au sein de l'équipage de son voyage historique; plus de la moitié de l'équipage en est morte. On a progressivement réalisé que le scorbut atteignait les personnes qui ne consommaient pas d'aliments frais. Ce n'est qu'en 1747 que James Lind, en Ecosse, montra que la consommation d'agrumes prévenait ou guérissait le scorbut. Cette découverte amena les capitaines à inclure des aliments frais, notamment des agrumes, dans les rations des équipages. Et le scorbut devint beaucoup plus rare.

Cependant, au XIX^e siècle, le scorbut réapparut chez des nourrissons qui recevaient, au lieu de lait maternel ou de lait de vache frais, du lait concentré, devenu tout récemment disponible. En effet, le processus de conservation par le chauffage, s'il laissait intact le contenu en glucides, lipides et protides, détruisait la vitamine C. On découvrit ensuite que la vitamine C n'était autre que l'acide ascorbique qui avait été identifié dans l'intervalle.

La structure chimique de la vitamine C est proche aux celles de monoglucides. L'acide L-ascorbique est un dérivé de dihydrofurane (γ -lactone de l'acide L-thréo-2,3,4,5,6-pentaoxyhex-2-énoïque).



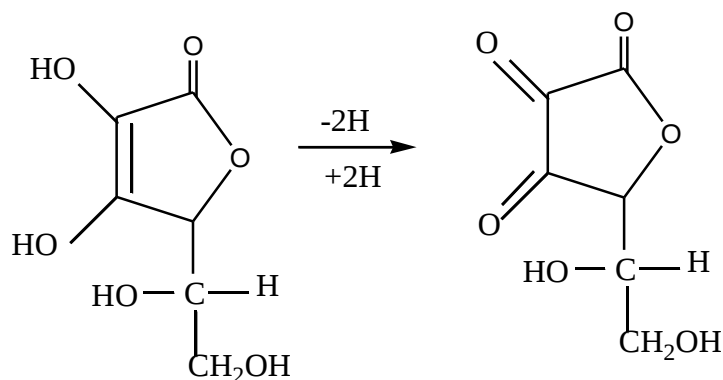
Vitamine C est un L-stéréo-isomère en comparaison avec les glucides naturels, ayant D-configuration. L'acide D-ascorbique est un poison, un seul antagoniste de la vitamine C :



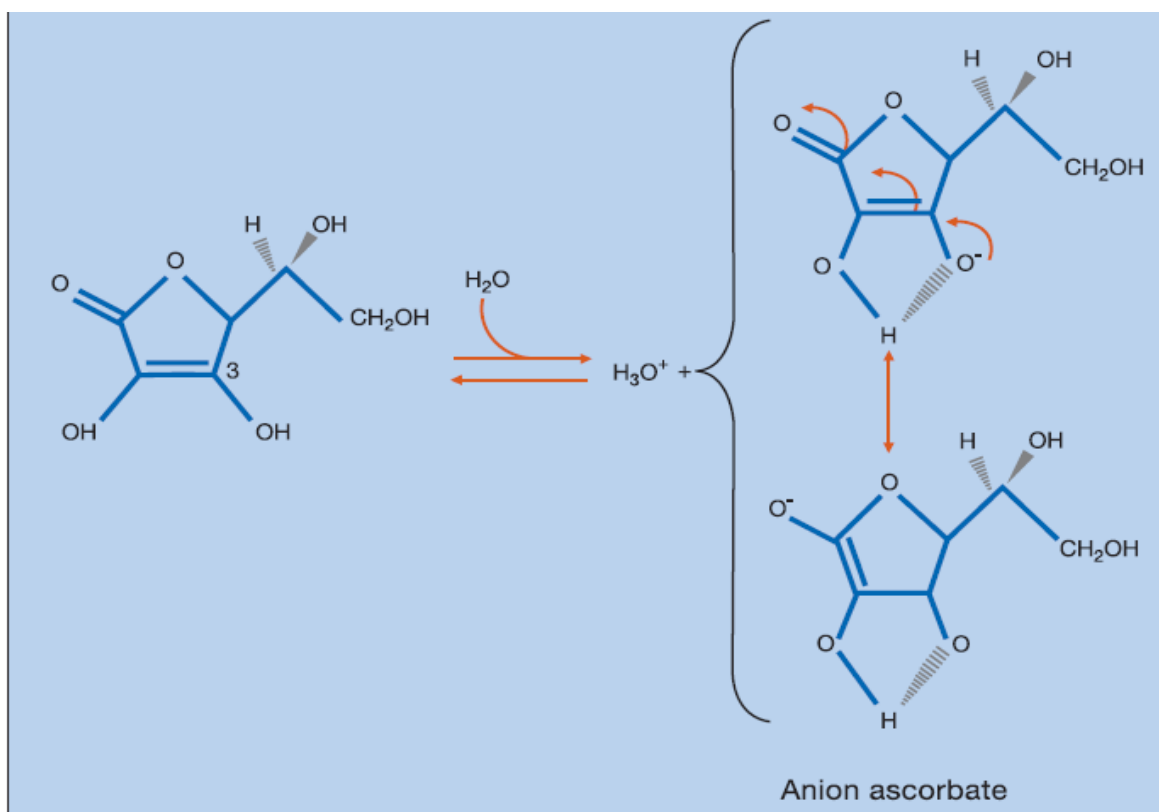
Acide L-ascorbique (vitamine C) (**1a**) ; acide D-ascorbique (**1b**) ; acide L-isoascorbique (**2a**) ; acide D-isoascorbique (**2b**)

II.3.1.1. Rôle physiologique

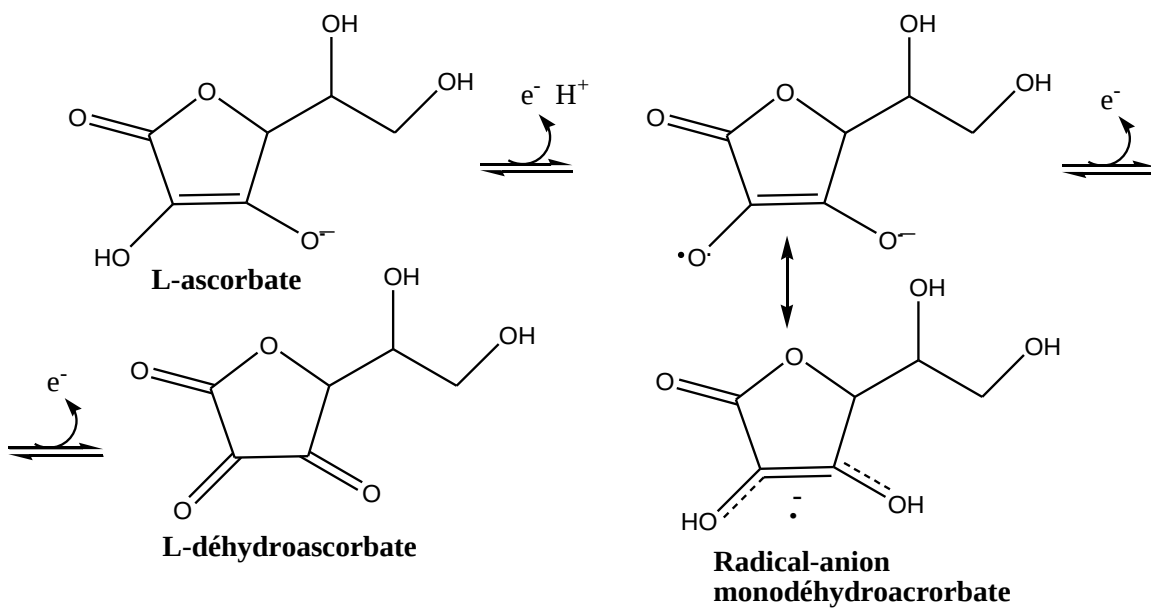
L'acide ascorbique agit comme antioxydant. Il s'agit d'un agent réducteur qui, sous forme oxydée, est transformé en acide déhydroascorbique. L'acide ascorbique est un donneur d'équivalent réduit. L'acide déhydroascorbique ainsi formé peut servir de source de vitamine.



L'ionisation de l'acide ascorbique donne un énolate conjugué avec le C=O lactonique, siège d'une forte mésomérie et au pH physiologique, l'anion ascorbate est la forme qui prédomine :

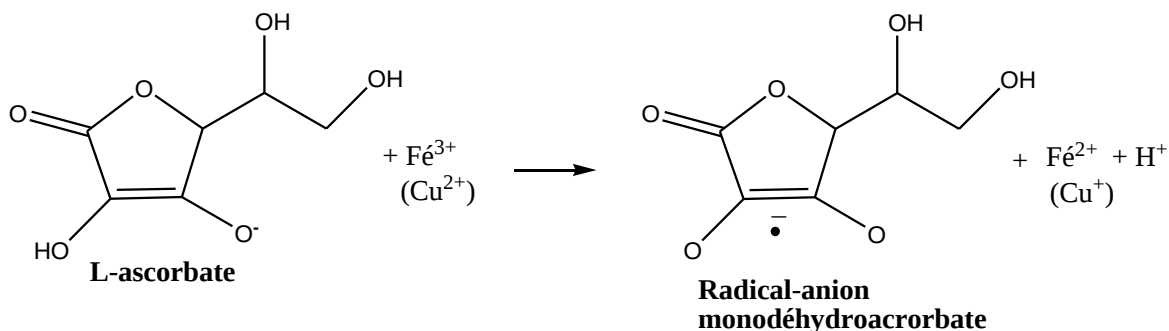


L'ascorbate est un réducteur. Il peut céder un ou deux électrons; par perte d'un e^- ou d'un H^+ , l'ascorbate s'oxyde en radical anion (ascorbyle) stabilisé par la délocalisation du caractère radicalaire. La libération du 2^e électron produit le déhydroascorbate (non acide):



La V.C piège les ROS et protège ainsi ADN, lipides, protéines contre les dégâts que provoquerait leur oxydation ; dans les sites actifs des enzymes spécifiques de biosynthèse.

L'oxydation mono-électronique de l'ascorbate permet de réduire aussi les ions des métaux de transition:



La vitamine C est nécessaire au cours de différentes réactions : hydroxylation de la proline (formation du collagène), dégradation de la tyrosine, synthèse de la noradrénaline (dopamine β -hydroxylase). Elle participe dans plusieurs processus comme transporteur des protons, réducteur fort de certaines enzymes ; participe dans le métabolisme du fer en tant que promoteur de son absorption, accélère l'activité des certaines enzymes, contribue à la coagulation du sang et à la formation protide-collage.

L'avitaminose provoque le scorbut qui est caractérisé par les hémorragies, les chutes des dents et un affaiblissement général et progressif ; dans le cas grave on atteint la mort. On trouve la vitamine C dans les fruits, surtout dans les agrumes, les baies de fruits, les légumes, le lait.

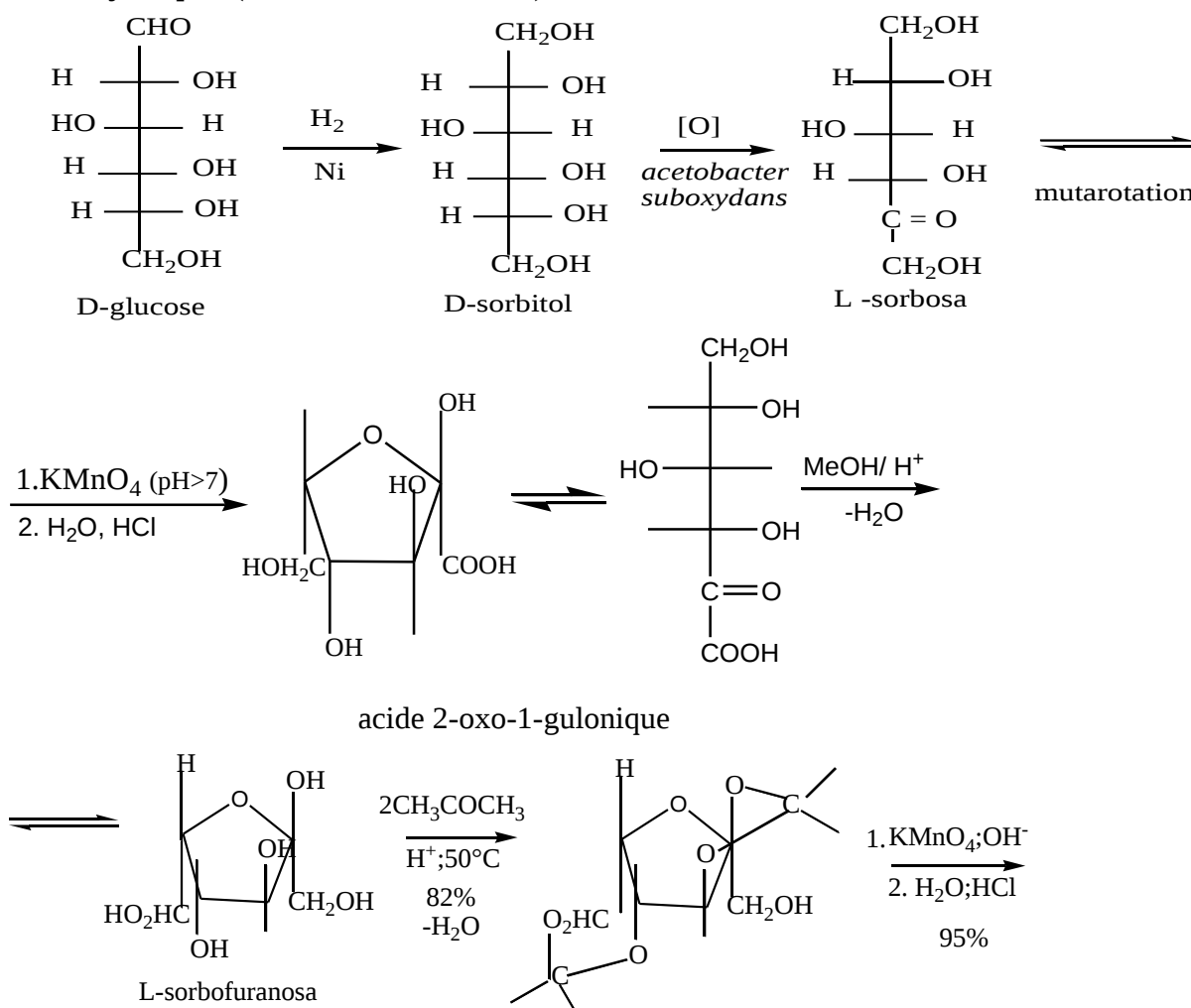
L'épimère d'acide L-ascorbique est l'acide D-isoascorbique (érythorbique) n'est pas naturellement présent dans les aliments. Il est synthétisé pour être utilisé comme antioxydant alimentaire (numéro E315), en particulier dans les aliments transformés (poisson, viande). Sa synthèse est plus simple et meilleur marché que celle de l'acide ascorbique. Contrairement à la V.C, il est inefficace pour prévenir le scorbut.

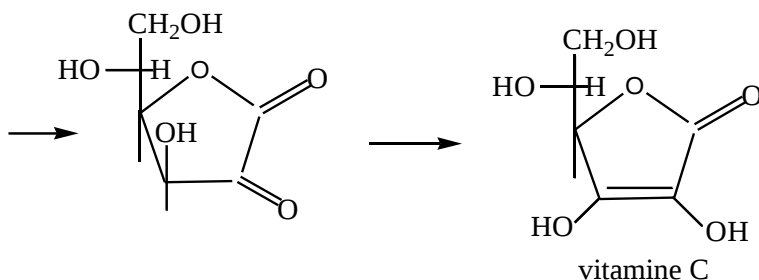
II.3.1.2. Synthèse

La biosynthèse de la vitamine C dans les végétaux et dans les foies des animaux, sauf des hommes, des singes et cobayes, s'effectue à partir D-glucose (1), à travers de la lactone (2) de l'acide D-gluconique et L-glucolactone (3).

La synthèse industrielle de la vitamine C s'effectue à partir de D-glucose avec le rendement 55%. Plusieurs étapes sont nécessaires pour modifier le D-glucose en vitamine C. La synthèse inclut une étape biologique nécessaire pour obtenir le bon stéréo-isomère d'un produit intermédiaire.

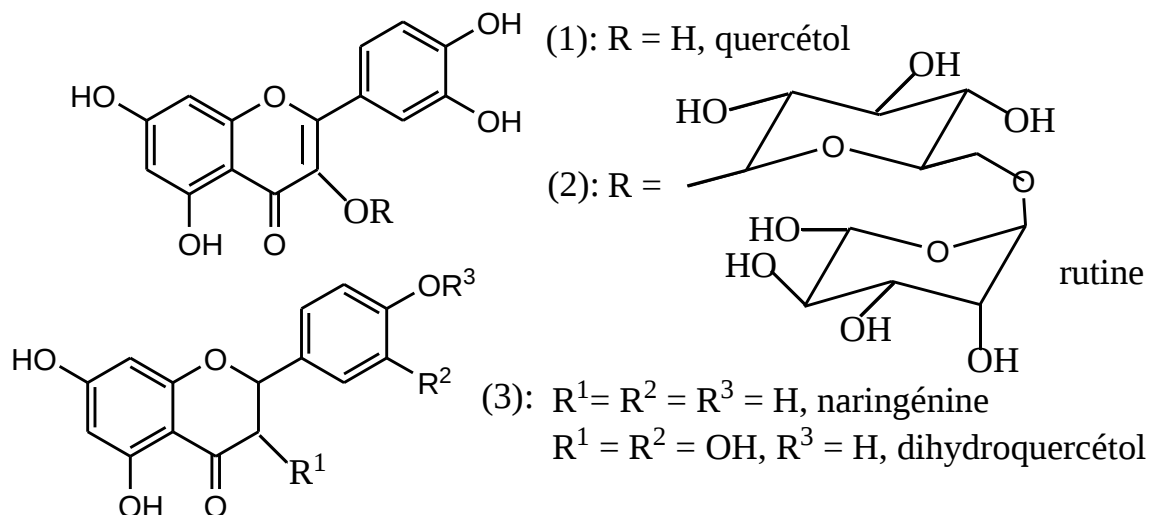
- Etape 1: Hydrogénation du glucose en D-sorbitol à l'aide d'un catalyseur nickel de Raney
- Etape 2: Oxydation par fermentation microbienne du D-sorbitol en L-sorbose
- Etape 3: Protection des groupes hydroxyles par formation d'acétals à l'aide d'acétone et d'acide sulfurique à basse température.
- Etape 4: Oxydation avec du permanganate de potassium en solution alcaline
- Etape 5: Fermeture du cycle par formation d'une γ -lactone par chauffage dans l'eau à 100 °C (rendement de 20 %) ou par estérification et traitement au méthoxyde de sodium dans du méthanol suivie d'une acidification par l'acide chlorhydrique (rendement de 70 %) :





II.3.2. Vitamine P

C'est un mélange des flavonoïdes, dont les sources naturelles sont les agrumes (dans la peau), sarrasin.



II.3.2.1. Rôle physiologique

Ces bioflavonoïdes sont des antioxydantes naturelles, capables de préserver la V.C, l'hormone adrénaline et des produits alimentaires de l'oxydation rapide (rutine).

Ils diminuent la probabilité d'AVC et de cardiopathie ischémique, en réduisant la pression artérielle et en dilatant les vaisseaux coronaires. Ils manifestent l'activité fortifiant des capillaires sanguins.

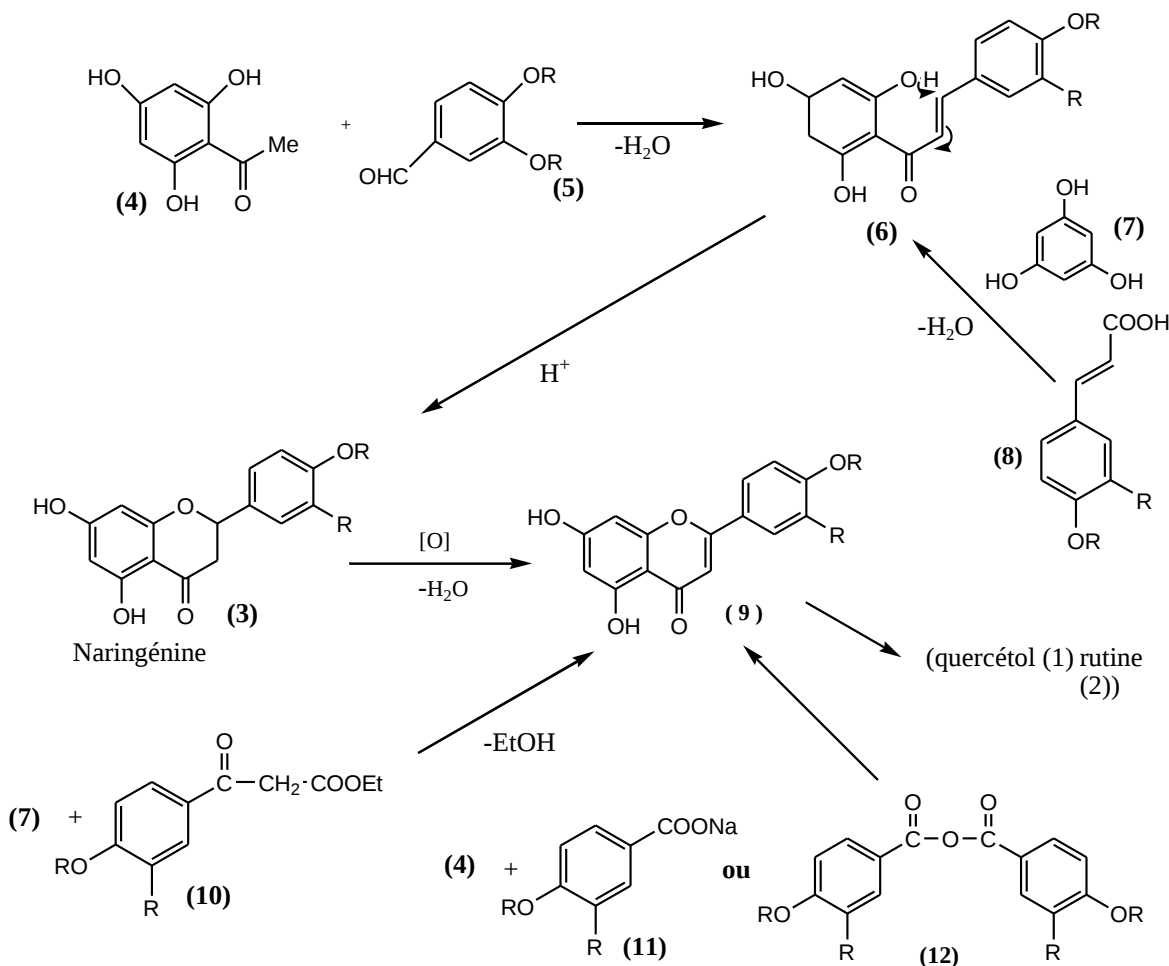
Ils ont un effet antithrombotique, une capacité de réduire le taux de « mauvais » cholestérol en réduisant le risque d'ostéoporose.

Dans les formulations cosmétiques, les bioflavonoïdes fournissent une protection antioxydante ne pas seulement de la peau et des cheveux, mais aussi la protection de la base grasseuse des produits eux-mêmes.

Ils sont très répandus dans le règne végétal souvent sous forme des hétérosides. Ils sont extraits facilement à partir des feuilles du tabac et d'autres plantes par des alcools.

II.3.2.2. Synthèse

Les flavonoïdes sont synthétisés par condensation des acétylphénols substitués (4) avec les aldéhydes (5) jusqu'aux chalcones (6), qui sont obtenus par acylation du phénol (7) avec l'acide 3-arylpropénoïque (8) catalysée avec l'acide de Lewis (transposition de Fries).

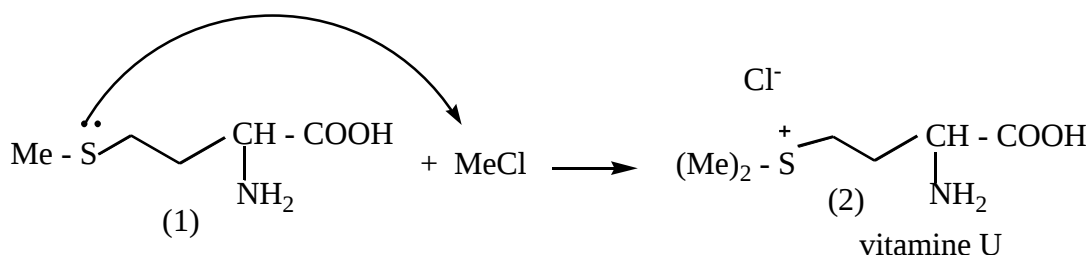


La hétérocyclisation suivante des chalcones (6) amènent aux Flavanones (3). Les derniers subissent la déshydratation oxydative en position allyle (MnO_2 , SeO_2) pour donner α -arylchromones (9), lesquels par une série des réactions se transforment en flavonoïdes (1, 2). Les acétylphénols de type (4)

peuvent transformer en cromones (9) en une étape si l'on chauffe avec les dérivés de l'acide benzoïque (11,12). Une autre méthode d'obtention des chromones (9) est une interaction des phénols (4) avec 3-aryl-3-oxopropionate (10).

II.3.3. Vitamine U. Méthionine (acide 2-amino-4-(méthylsulfanyl)-butanoïque)

Vitamine U est un chlorure de méthylméthioninesulfonium (2). Elle a été découverte par le scientifique américain Chini à la fin des années 40 du dernier siècle. Il a remarqué que le jus de chou contient une substance qui guérit les ulcères d'estomac. Son nom dérive du mot latin « *ulcus* » qui signifie « ulcère ». Le chou, les tomates et le persil sont riches en vitamine U. Cette vitamine joue le rôle du donneur des méthyles dans les processus biologiques, par exemple, dans la synthèse de la choline (vitamine B₄). Elle n'est pas synthétisée par le corps humain. On l'obtient par chlorométhylation de L-méthionine (1) :



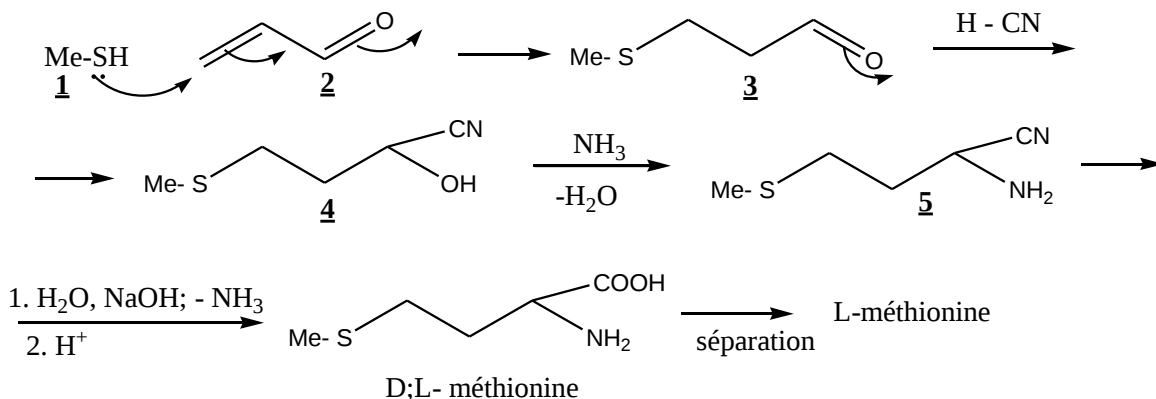
II.3.3.1. Rôle physiologique

La vitamine U aide à guérir les diverses muqueuses du tractus gastro-intestinal (toutes sortes d'érosions et des ulcères). En méthylant l'histamine, elle la transforme en une forme inactive. Ceci contribue à une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, de la douleur. Ce qui est intéressant, vitamine U peut normaliser l'acidité de l'estomac en réduisant l'acidité élevée ou en augmentant l'acidité réduite. Donc nous pouvons dire que la vitamine U est le principal défenseur de notre estomac. Vitamine U a un effet antihistaminique. Elle réduit les symptômes de l'allergie alimentaire, l'asthme, le rhume des foins et d'autres troubles et permet également de traiter les maladies de la peau.

II.3.3.2. Synthèse de la méthionine

Le mélange racémique de méthionine est obtenu par la réaction d'addition du méthanthiol (1) avec l'acroléine (2) pour donner le méthylthiopropional (3), lequel avec HCN forme la cyanhydrine (4) racémique. Le OH de cette dernière

est substitué par le NH_2 , l'aminonitrile géminale (5) obtenu s'hydrolyse en milieu basique en méthionine racémique (6):

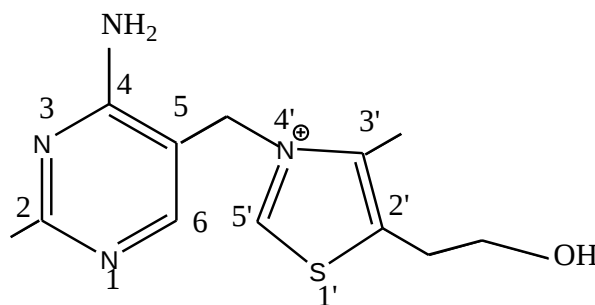


II.3.4. Vitamines du groupe B

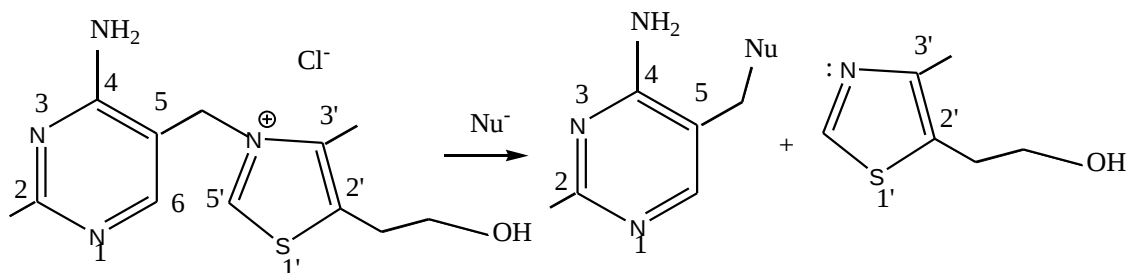
II.3.4.1. Vitamine B₁ (Thiamine)

La vitamine B₁ est découverte par le japonais Suzuki Umetaro, c'est la première vitamine à avoir été isolée par Casimir Funk en 1912, puis a été extraite sous sa forme cristalline en 1926 d'enveloppes des graines de riz. Sa formule chimique a été établie en 1931 par Robert R. Windaus, et sa synthèse réalisée par Andersag en 1936.

La molécule de la vitamine B₁ contient deux noyaux hétérocycliques – pyrimidique et thiazolique, liés par le méthylène. La formule brute de la thiamine est $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$; $T_f = 248^\circ\text{C}$; toxicité : $\text{DL}_{50} = 301\text{mg/kg} \rightarrow$ souris.



D'habitude la vitamine B₁ représente sous forme du sel d'ammonium où l'atome d'azote du thiazole a une charge positive. La thiamine se décompose facilement au cours du chauffage et en présence d'un nucléophile. Cela s'explique par l'électrophilie de méthylène provoqué par N⁺, donc, il est toujours prêt à l'attaque d'un Nu⁻.

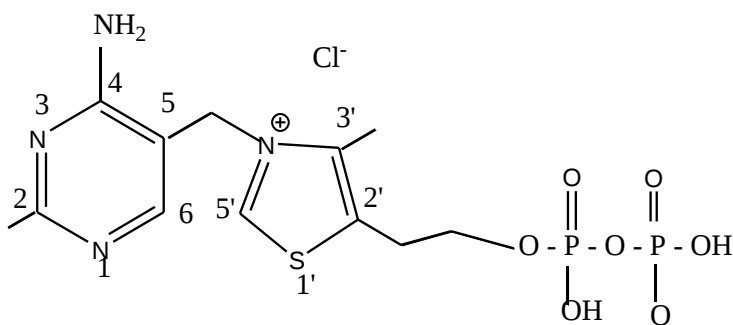


II.3.4.1.1. Rôle physiologique

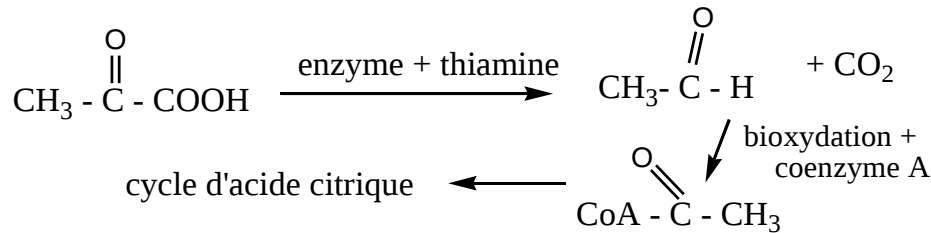
La thiamine joue, au niveau cellulaire un rôle important dans la production d'énergie. Lorsque l'organisme est déficitaire en thiamine, la production biologique d'énergie (à partir du sucre et du glucose) diminue et le sang se charge d'acide lactique. La thiamine joue aussi un rôle dans la transmission de l'influx nerveux. Les réserves en thiamine sont limitées; il faut apporter au moins 1 mg par jour, sinon les réserves s'épuisent en une ou deux semaines. Les besoins sont plus élevés si vous fumez ou buvez régulièrement alcool ou café, ainsi qu'en période de grossesse et d'allaitement. La thiamine est détruite par la chaleur et l'oxydation. Il est conseillé de manger crus ou cuisis à la vapeur, les aliments qui contiennent de la thiamine. La thiamine est aussi appelée "vitamine du moral". Ses effets sur le traitement de la dépression et du stress sont connus. Les autres vitamines du groupe B jouent le rôle de coenzyme et facilitent l'assimilation de la thiamine.

Les plantes peuvent synthétiser la thiamine, les animaux et les hommes ne possèdent pas de cette capacité. La carence de la vitamine B₁ dans les aliments amène à une maladie grave « bériberi », entraîne les troubles nerveux et cardiaques. Un régime de riz blanc cause de bériberi.

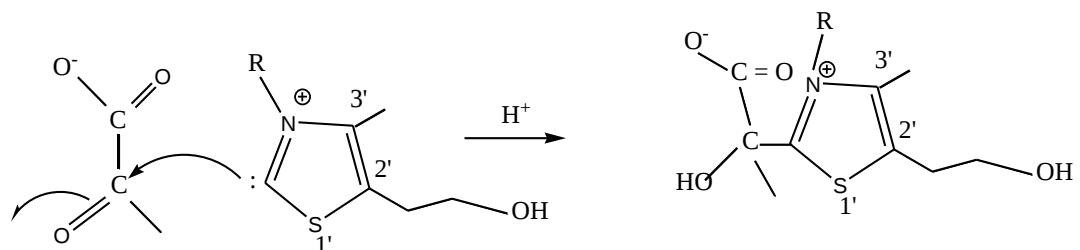
La thiamine est un coenzyme et catalyse des réactions spécifiques du métabolisme. La forme active est le **pyrophosphate de thiamine** qui intervient dans les réactions de décarboxylation oxydative des céto-acides (alpha-cétoglutarate, pyruvate, céto-analogues des acides aminés ramifiés) et de transcétoylation (cycle des pentoses).



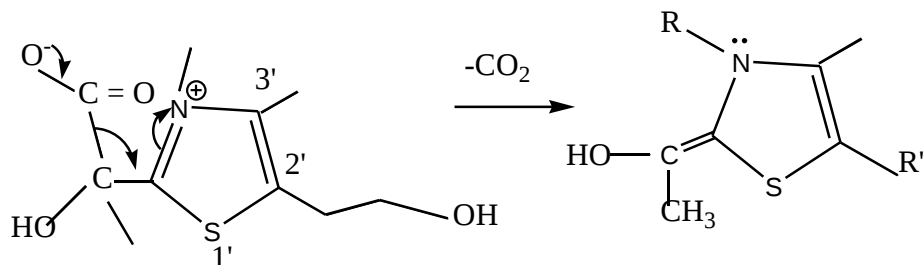
L'une des réactions importantes, où sa participation exigée, est la réaction de décarboxylation de l'acide pyruvique, toxique pour le système nerveux :



On estime que le centre actif du coenzyme est un atome de C entre les atomes de S et N. D'abord cet atome perd son proton et en qualité de Nu⁻ attaque le C de carbonyle de l'acide pyruvique :



L'action importante attractrice de N⁺ facilite la décarboxylation. La réorganisation du cycle de thiazole amène à la formation d'un carboanion stable, puis il est possible le déplacement d'un proton et la libération du produit de décarboxylation :



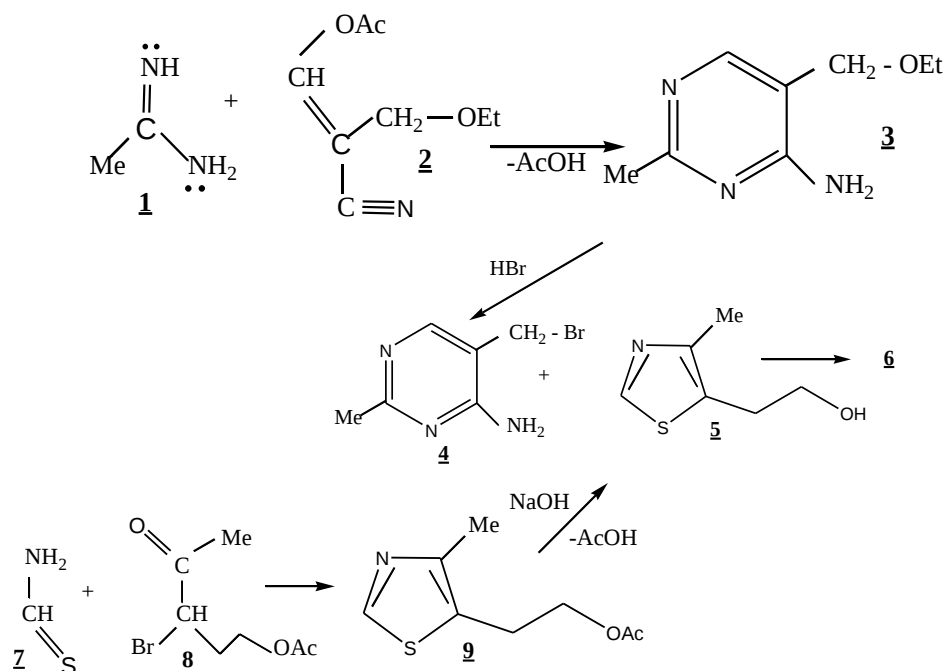
Une carence profonde en thiamine entraîne une limitation des réactions enzymatiques dans lesquelles intervient le TPP avec accumulation en amont des substrats (pyruvate converti ensuite en acide lactique, céto-acides...). Les signes cliniques associent des signes généraux (asthénie, anorexie, vomissements), neurologiques centraux et périphériques. Le bériberi (carence d'apport au cours d'une alimentation essentiellement à base de riz décortiqué) se caractérise par une polynévrite ou une insuffisance cardiaque. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke avec confusion, amnésie, torpeur et signes d'atteinte cérébelleuse et motrice réclame un traitement urgent. Elle se rencontre principalement chez l'alcoolique. Il existe, de manière

exceptionnelle, des maladies héréditaires thiamine-dépendantes dont les leucinoses thiamine sensibles et les acidoses lactiques congénitaux thiamine dépendantes. Une très forte supplémentation en thiamine (de l'ordre de 1 g/jour) corrige les troubles. Les troubles métaboliques de l'acidose lactique sont la conséquence de l'accumulation de pyruvate qui n'est pas décarboxylé. L'administration de glucose en quantité importante est donc un facteur aggravant.

- La V.B1 sous la forme TTP se comporte comme un modulateur des canaux chlorés au niveau du cerveau.
- L'organisme contient 25 g de la V.B1, dont 25% sous forme de Thiamine libre; il n'existe pas de stockage de V.B1. Les organes riches sont le cœur, le rein, le foie et le cerveau. Au cours d'une insuffisance, le cerveau est le dernier à perdre ses réserves.

II.3.4.1.2. Synthèse

On synthétise la thiamine (6) par quaternation dithiazole substitué (5) avec la bromométhylpyrimidine (4). Le dernier est obtenu par cyclisation de l'acétamidine (1) avec le dérivé d'acrylonitrile (2) et par la bromation de l'éthoxyméthylpyridine intermédiaire (3) avec le bromure d'hydrogène. Le syntone thiazolique (5) est synthétisé aussi par cyclocondensation du thioformamide (7) avec le 3-bromo-4-oxo-1-acétoxypentane (8). L'ester obtenu (9) s'hydrolyse en 5.



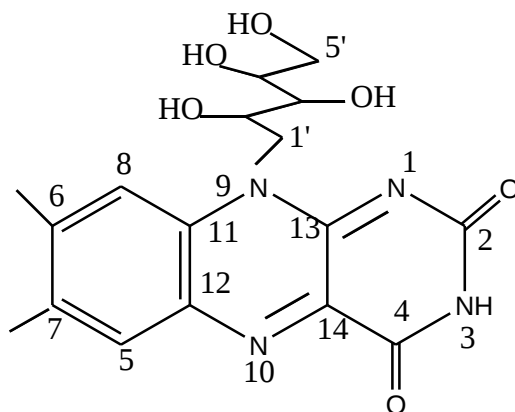
Les sources naturelles de la vitamine B₁ sont les viandes, volailles, poissons, légumes secs, fruits secs, flocons d'avoine, riz brun, lait, pain complet, levure de bière.

Elle préserve la santé du système nerveux, favorise la croissance cellulaire et l'apport d'énergie, améliore la digestion et protège des effets toxiques de l'alcool.

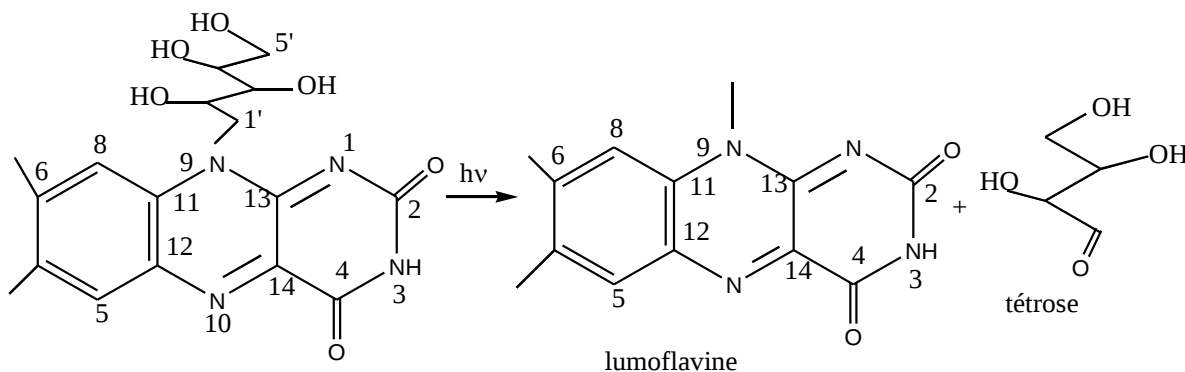
II.3.4.2. Vitamine B₂ (riboflavine)

Les premiers travaux effectués sur les propriétés des vitamines de la levure et d'autres aliments ont montré que les facteurs antinévritiques qu'ils contenaient étaient détruits par un chauffage excessif, alors que le facteur de croissance ne l'était pas. Ce facteur était la riboflavine ultérieurement isolée de la fraction thermostable du petit-lait en 1933 et synthétisée en 1935

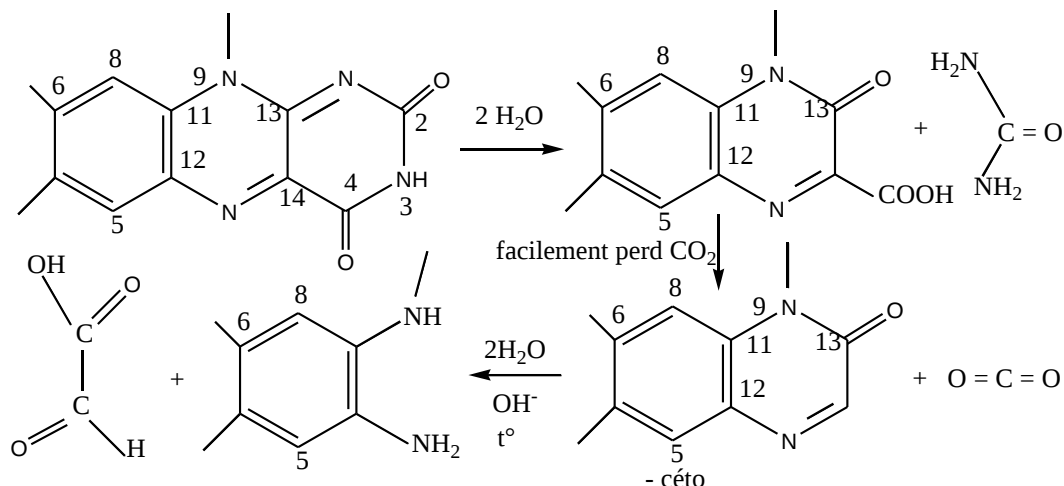
Le système cyclique de la vitamine B₂ s'appelle isoalloxazine de la formule brute : C₁₂H₂₀N₄O₆; T_f = 278°C.



La molécule de riboflavine est instable sous la lumière.

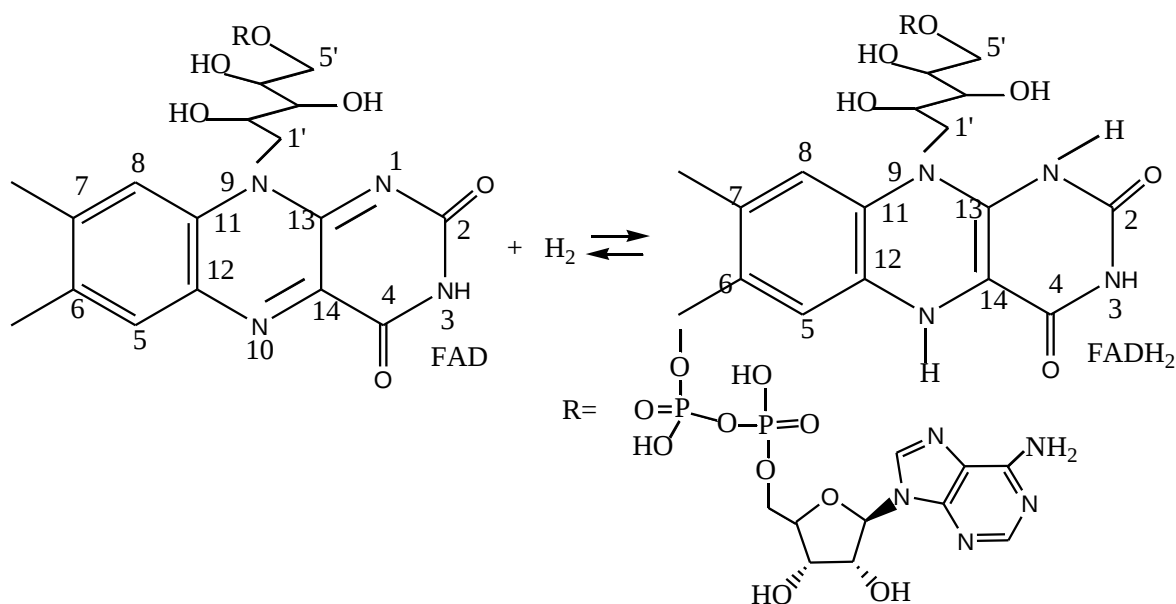


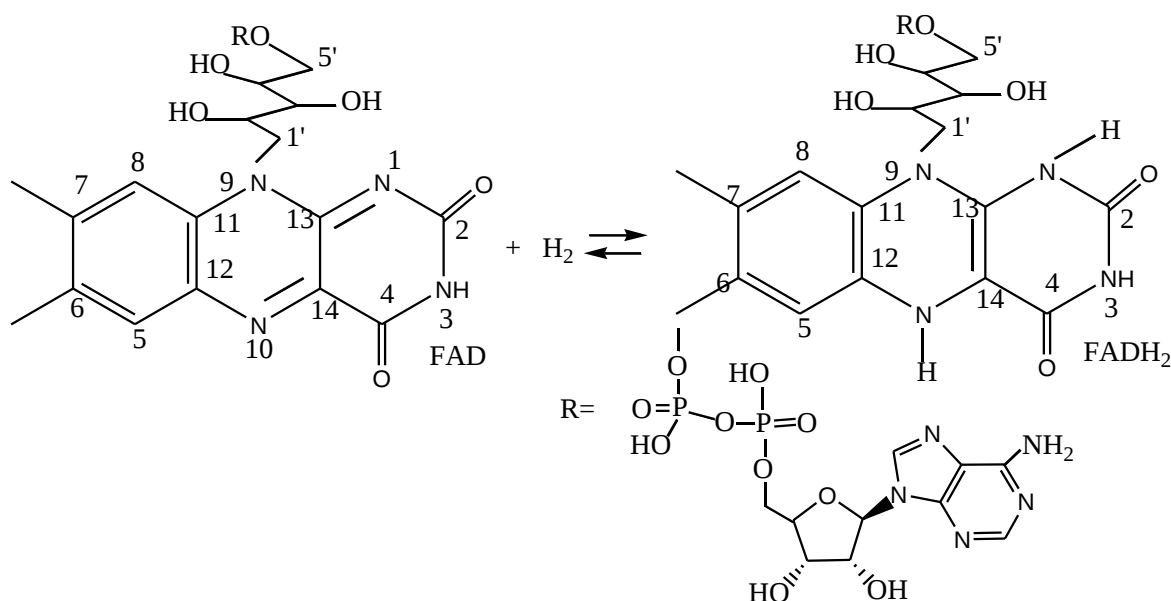
L'hydrolyse de lumoflavine aboutit à l'urée et un acide carboxylique :



II.3.4.2.1. Rôle physiologique

La molécule de riboflavine – 6,7-diméthyl-9-(1'-D-ribose)isalloxazine, est un composant de flavine adénine dinucléotide (FAD) et de la flavine mononucléotide (FMN) qui jouent rôle du transporteur de l' H_2 dans le cycle respiratoire :

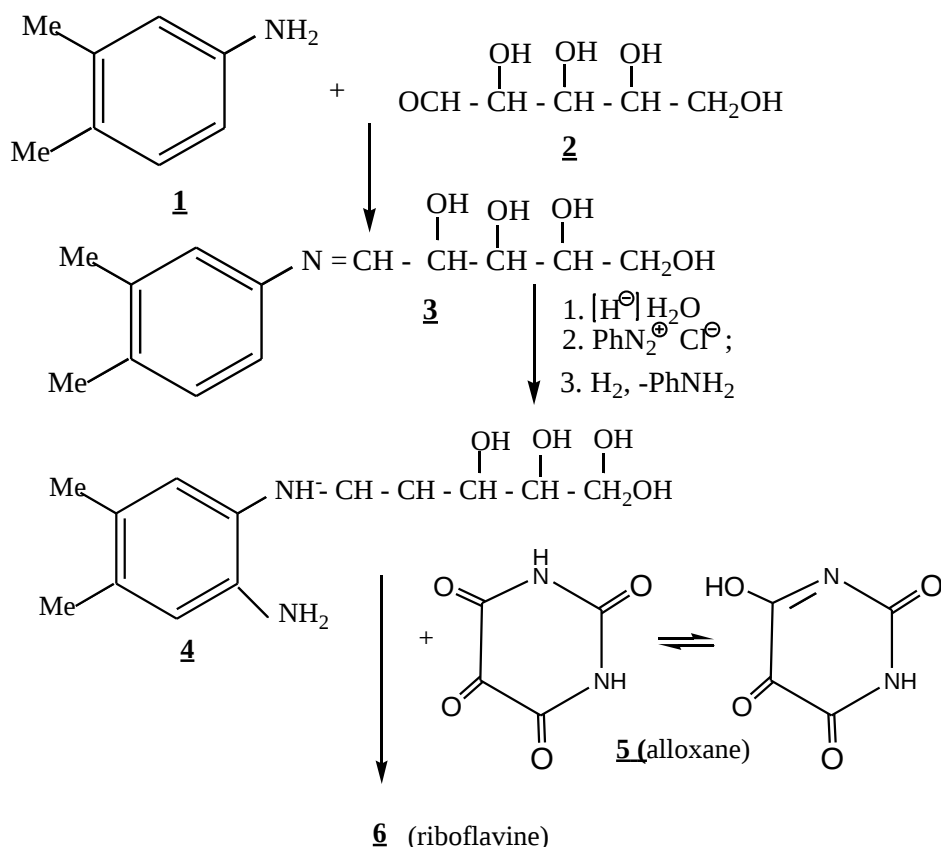




La vitamine B₂ joue un rôle important dans les transformations simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. Elle intervient dans le métabolisme de réparation des muscles. C'est l'une des raisons pourquoi la vitamine B₂ est très important pour le métabolisme normal de l'organisme et car l'organisme ne peut pas la synthétiser, il doit recevoir de l'extérieur. Les symptômes, qui témoignent l'avitaminose, sont des lèvres gercées et dans le cas grave – le trouble de la cornée. Elle est utilisée comme additif alimentaire en tant que colorant alimentaire jaune sous le numéro E101(i). La riboflavine est détruite par l'alcool. Si vous êtes dans une situation de stress, vos besoins en riboflavine (et plus généralement en vitamines du groupe B) sont accrus. C'est également le cas si vous prenez la pilule, si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

II.3.4.2.2. Synthèse

Dans l'industrie la riboflavine (6) est synthétisée par condensation de 3,4-diméthylaniline 1 avec D-ribose 2. L'imine obtenu 3 se réduit et entre dans la réaction d'azocondensation, et après la réduction du groupement azo- on obtient l'aryluramine 4 qui à son tour se condense avec l'alloxane 5 pour former la vitamine B₂ 6:



Les sources naturelles sont le foie, levure, œufs, laitages, poisson, céréales, champignons.

II.3.4.3. Vitamine B₃ ou PP ou niacine (acide nicotinique et nicotinamide)

De la même façon que l'histoire de la thiamine est liée au béri-béri, celle de la niacine est liée à la pellagre. Le béri-béri est une affection de l'Orient liée à la consommation de riz poli, alors que la pellagre est une maladie de l'Ouest liée à la consommation de maïs. Une alimentation médiocre a été mise en cause il y a plus de deux siècles par le physicien espagnol Gaspar Casal. On a d'abord évoqué un déficit protéique, car une alimentation enrichie en protéines permettait de le guérir. Puis on a montré qu'un extrait de foie, quasiment exempt de protéines, amenait également la guérison. En 1926, aux Etats-Unis, J. Goldberger a montré qu'un extrait de levure contenait un facteur de prévention de la pellagre, non protéique, qu'on a donc appelé PP (pellagra-preventing). En 1937, la vitamine PP a été isolée, sa molécule représente l'acide nicotinique – l'acide 3-pyridinecarboxylique, connu encore depuis 1870, et on a découvert

qu'il guérissait une affection canine similaire à la pellagre, la maladie de la langue noire.

Comme la pellagre frappait surtout les populations dont l'aliment de base était le maïs, on a estimé que le maïs était particulièrement pauvre en niacine. On a montré depuis lors que le pain blanc était bien plus pauvre en niacine que le maïs. Mais la niacine du maïs est peu disponible car elle s'y trouve sous forme liée.

La découverte de l'effet préventif de l'acide aminé tryptophane sur la pellagre chez des animaux de laboratoire a encore compliqué les choses jusqu'à ce que l'on découvre que le tryptophane se convertissait en niacine dans l'organisme. Cela expliquait comment une alimentation riche en protéines pouvait guérir la pellagre. Enfin, le fait que la zéine, la protéine du maïs, soit très pauvre en tryptophane achève d'élucider le lien entre maïs et pellagre. On a aussi montré qu'une alimentation riche en leucine, comme un régime à base de sorgho, interférait avec le métabolisme du tryptophane et de la niacine et pouvait donc entraîner une pellagre.

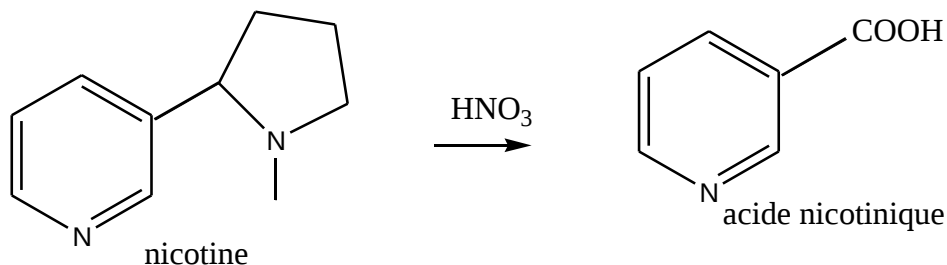
II.3.4.3.1. Rôle physiologique

La vitamine PP joue un rôle crucial dans la production d'énergie, la transmission de l'influx nerveux et la synthèse de certaines hormones (œstrogènes, testostérone, progestérone, cortisone, insuline, thyroxine). La niacine présente une particularité remarquable : elle peut être synthétisée dans l'organisme à partir du tryptophane (environ 60 mg de tryptophane correspond à 1 mg de niacine), à condition que la flore intestinale soit saine et que l'alimentation fournisse par ailleurs suffisamment de vitamines B₂ et B₆ et de protéines. Contrairement à d'autres vitamines B, la vitamine PP peut être stockée dans le foie. Il y a risque de carences en cas de traitement antibiotiques et si l'alimentation comprend trop de sucres raffinés. La vitamine PP ralentit la formation de cholestérol au niveau cellulaire, augmente le taux de " bon " cholestérol et diminue le taux de glycérides (graisses du sang).

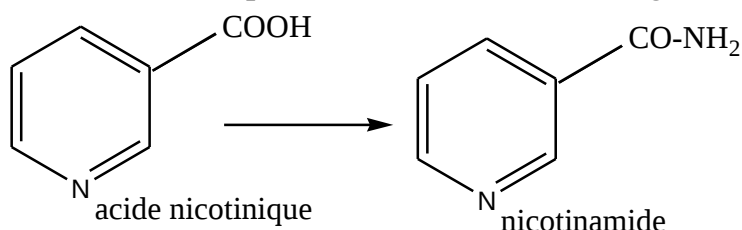
L'avitaminose PP provoque la maladie pellagre. Cette maladie commence par dermatite et la pigmentation anormale de la peau qui s'accompagne par les dysfonctionnements nerveux de l'estomac et par la perte de mémoire, dans le cas grave on atteint la mort. Une carence particulière a été observée en cas d'alimentation très pauvre en viande et comprenant essentiellement du maïs: la pellagre associant dermatite, diarrhée et démence. La raison en est simple :

- le maïs est très pauvre en tryptophane ;
- la nicotinamide présente dans le maïs est complexée et est très mal absorbée.

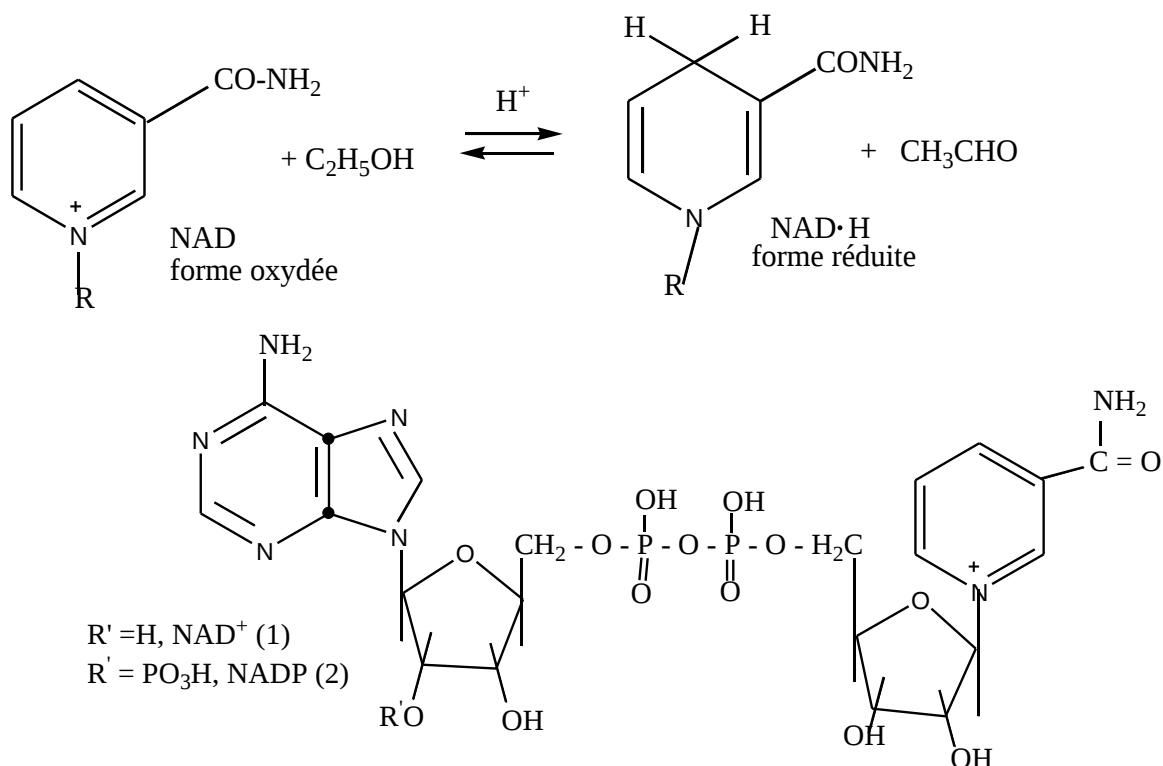
On l'obtient par oxydation de la nicotine, d'où est son nom :



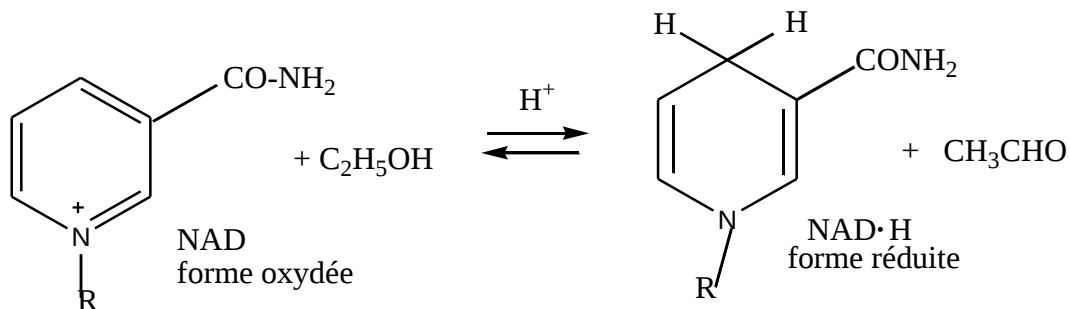
L'acide nicotinique se transforme dans l'organisme en nicotinamide :



La molécule de nicotinamide joue un rôle principal comme un composant actif de molécule de nicotinamide adénine nucléotide (NAD^+) (1) et de nicotinamide adénine-nucléotide phosphate-2 (NADP) (2) qui participent dans le processus oxydoréduction cellulaire avec des enzymes, par exemple, au cours de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (transfert de l' H_2) et aussi dans le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs) :

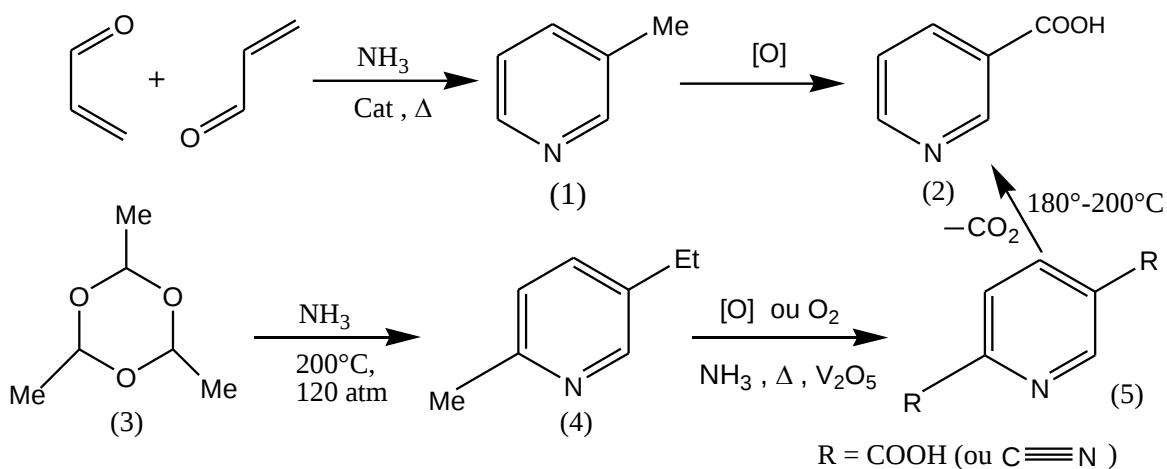


Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (transfert de l' H_2) :



II.3.4.3.2. Synthèse

Il existe plusieurs méthodes de la synthèse industrielle de la niacine. Elles sont basées sur l'oxydation de 3-méthylpyridine 1 ou de 2-méthyl-5-éthylpyridine 3. Ces alkylpyridines sont synthétisés selon réaction de Tschistabine. Au cours la condensation gazeuse du propenal (acroléine) avec l'ammoniac à 350-400°C sur catalyseur (Al_2O_3/SiO_2) se forme 3-picoline 1. Lors de la condensation en phase liquide du paraldéhyde 3 avec l'ammoniac en présence de l'acide sulfurique à 200°C dialkylpyridine 4 se forme.



Ces alkylpyridines (1, 3) ensuite sont oxydés par l'acide azotique en acides pyridinecarboxyliques (4, 5). Dans le cas de l'acide 2,5-dicarboxyliques (5), le dernier se décarboxylise facilement à 180-200°C pour former la niacine (4). Les mêmes alkylpyridines peuvent transformer par l'ammolyse oxydatif en cyanopyridines (5) qui s'hydrolysent à leur tour en acides pyridinecarboxyliques.

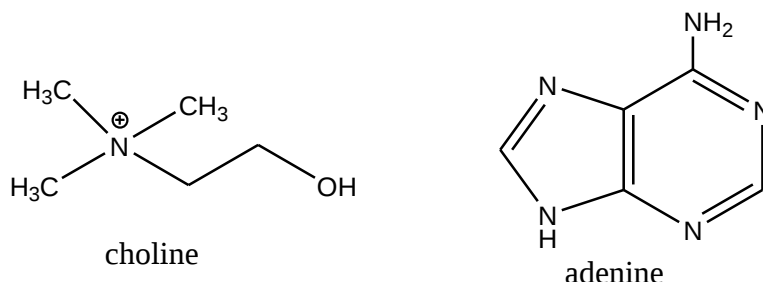
Ses sources naturelles sont le germe de blé, levure de bière, pain complet, foie, viandes blanches, œufs, poisson, dattes, figues, avocat, beurre de cacahuètes.

II.3.4.4. Vitamine B₄ : adénine et choline

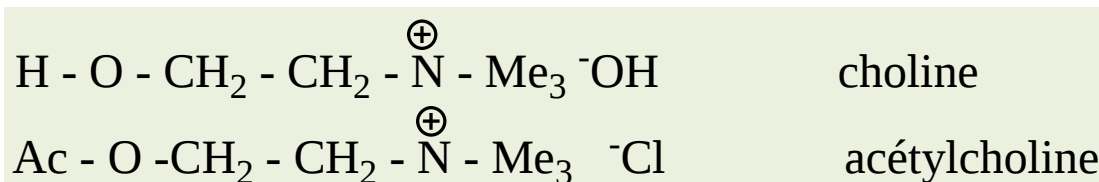
II.3.4.4.1. Rôle physiologique

L'adénine n'est plus réellement considérée comme faisant partie des vitamines B, bien qu'on continue à l'appeler B₄. Mais elle est étroitement liée à ce groupe puisque deux vitamines B, la niacine et la riboflavine se combinent avec l'adénine dans la structure des coenzymes FAD et NAD. Aussi l'**adénine** est-elle une des bases azotées, ou nucléobase, permettant la formation d'ARN and ADN, la base de notre code génétique. Les 4 autres sont la cytosine, la guanine, la thymine et l'uracile. Elle sert également à constituer l'ATP, adénosine triphosphate, un nucléotide participant à la consommation d'énergie de notre organisme.

La **choline** est aussi considérée par certains ouvrages comme étant la **vitamine B₄**. La majorité de la choline alimentaire est présentée sous la forme de phosphatidylcholine, c'est-à-dire de la lécithine.



La consommation de **choline** offre d'immenses bienfaits pour le corps et surtout pour la santé des neurotransmetteurs du cerveau. Le contenu de la choline dans les tissus nerveux est grand parce que dans le corps, un neurotransmetteur important de l'excitation (**acétylcholine**) est directement synthétisé à partir de celui-ci:



Les cellules du système nerveux (neurones) n'ont pas de contact direct les unes avec les autres. Ils sont séparés par des fentes synaptiques, à travers lesquelles le signal ne peut pas passer sans **acétylcholine** (neurotransmetteur). L'action de l'acétylcholine n'est pas limitée à la transmission du signal nerveux. Il ralentit également les contractions cardiaques, dilate les vaisseaux sanguins

périphériques, et diminue la pression artérielle et intraoculaire. C'est pourquoi, il est essentiel de fournir le corps avec des quantités suffisantes de V. B4, ce qui peut être réalisé en ajoutant des sources alimentaires de choline à notre alimentation quotidienne.

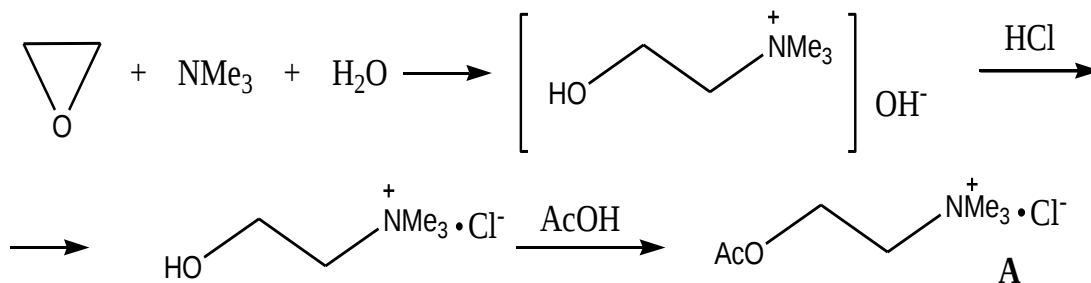
• Carence et excès

L'adénine est très présente dans les aliments aussi les carences sont impossible. On manquerait de beaucoup d'autre nutriments de façon fatale avant de manquer d'adénine. Cependant certains médicaments pourraient provoquer un déficit. Il n'y a pas d'apports quotidiens recommandés pour cette vitamine. Pas d'excès connus ni d'effets nocifs constatés.

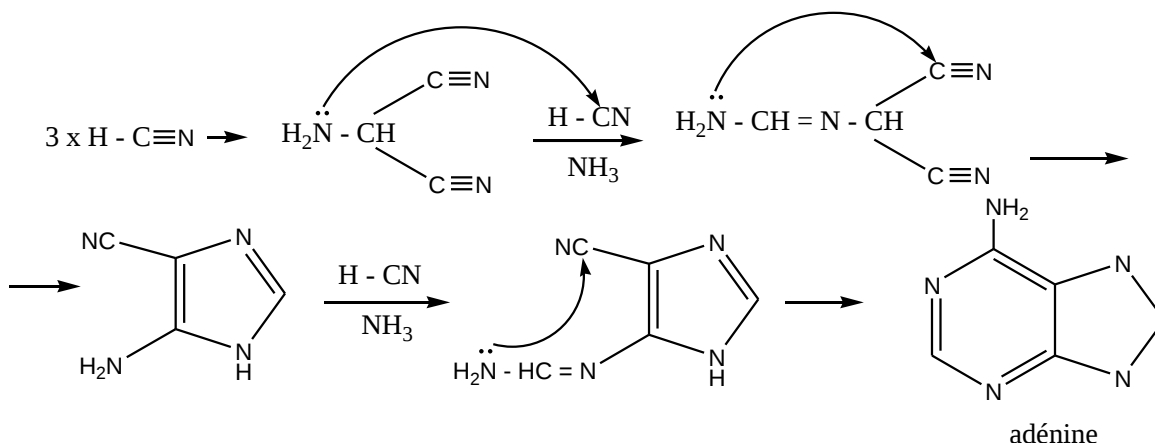
Certains aliments contiennent spécialement plus d'adénine : levure de bière, du pain, du thé et pratiquement tous les aliments en contiennent.

II.3.4.4.2. Synthèse de la choline

Dans l'industrie, la structure naturelle de l'acétylcholine (A) est synthétisée sur la base de l'oxirane, qui lie facilement les agents nucléophiles avec l'ouverture du cycle:



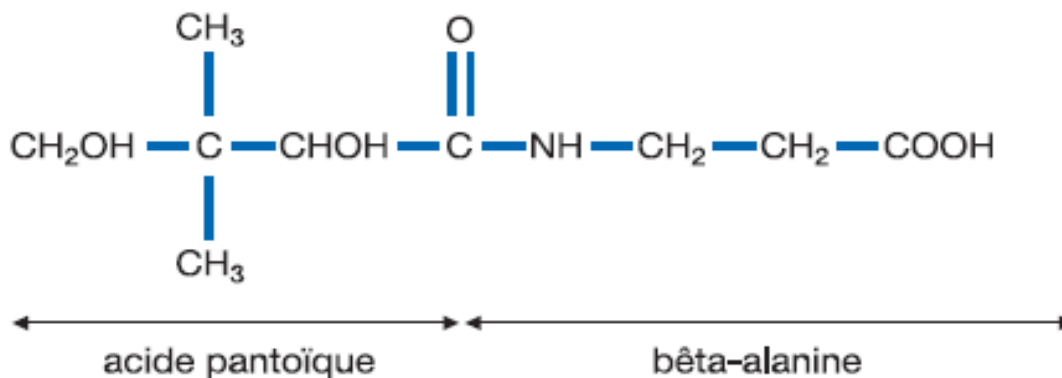
II.3.4.4.3. Synthèse d'adénine



II.3.4.5. Vitamine B₅ – acide pantothénique (panthénol)

Formule brute: C₉H₁₇NO₅; d=1, 27; T_{éb} = 551, 5°C.

La vitamine B₅ est composée des fragments de β-alanine (acide 3-aminopropanoïque) et de l'acide pantoïque, liés par une fonction amide. Seule la forme dextrogyre possède l'activité vitaminique



La racine du mot pantothénique provient de *Pantothén* qui, en grec, signifie « partout » : cette vitamine se trouve en effet dans presque tous les aliments. Cependant, on la trouve en proportions particulièrement concentrées dans les germes et céréales complètes et dans les variétés d'ortie piquante. La gelée royale est le produit naturel connu le plus riche en vitamine B₅. La cuisson ou le stockage des aliments détruisent 20 à 40% de la V.B5. Une absorption quotidienne de 7 mg/jour recouvre une vaste étendue d'apports.

II.3.4.5.1. Rôle physiologique

L'acide pantothénique est un précurseur métabolique de la **coenzyme A** (transporteur de groupes acyles dans des réactions biologiques), essentielle à la synthèse et au métabolisme des protéines, des glucides et des lipides. Dans le sang l'acide pantothénique circule sous forme libre mais l'immense majorité de la V.B5 se trouve à l'intérieur des globules rouges sous forme de **coenzyme A**. L'acide pantothénique est capté par les cellules qui assurent leur propre synthèse de coenzyme A.

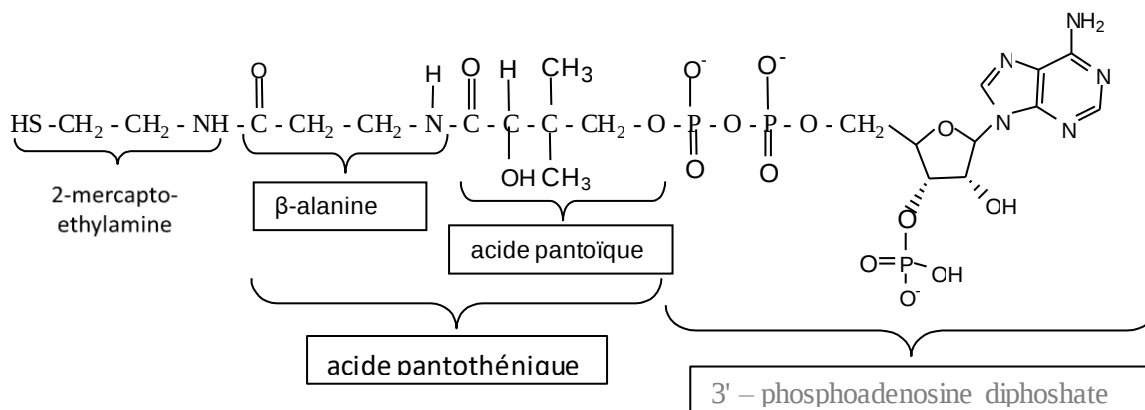
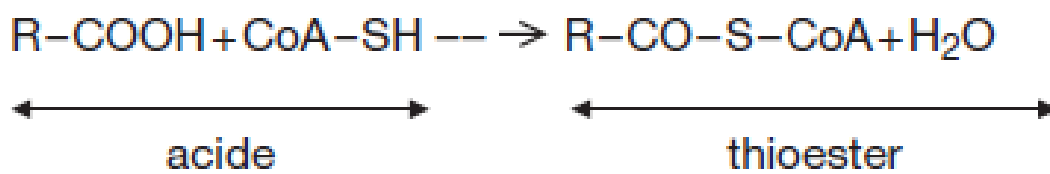


Figure : Structure du coenzyme A

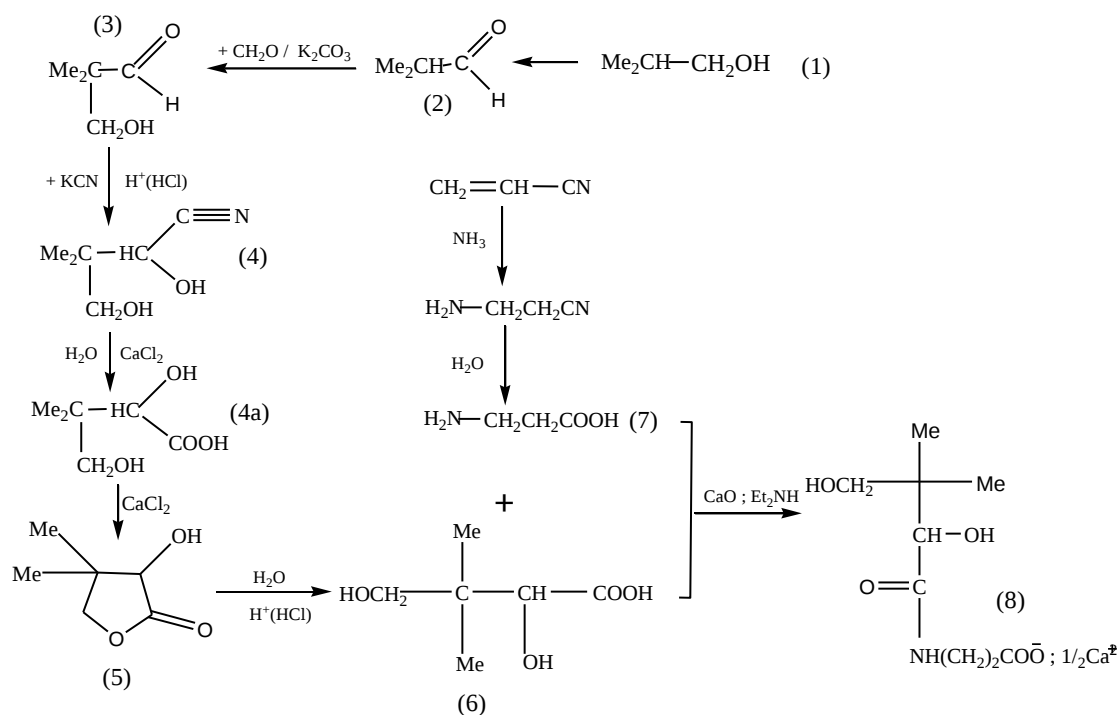
La partie réactive du CoA est la fonction thiol (-SH) de la thioéthanol-amine, et elle est très souvent symbolisée par HS-CoA (ou CoA-SH). Entre les groupes thiols (SH-) et un acide (R-COOH) se forme un thioester:



La vitamine B₅ favorise la croissance et la résistance de la peau et des muqueuses. L'acide pantothénique est essentiel à la synthèse de certaines hormones (cholestérol), des graisses, des anticorps et de l'acétylcholine. Il joue ainsi un rôle dans le développement et le bon fonctionnement du système nerveux central et favorise la production d'énergie.

II.3.4.5.2. Synthèse

La synthèse industrielle de l'acide pantothénique s'effectue par condensation β -alanine (7) avec l'acide 2,4-dihydroxy-3,3-diméthylbutanoïque (6) en présence de CaO et la diméthylamine. L'acide pantoïque (6) est synthétisé par l'oxydation de l'isobutanol (1) en 2-méthylpropanal (2), lequel est hydroxyméthylé sur le groupe activé -CH par formaldéhyde en présence du K₂CO₃. L'aldéhydoalcool (3) se transforme en cyanohydrine (4) sous l'action du KCN. Le cyanohydrine (4) obtenu est facilement cyclisé en pantolactone stable (5) au cours de chauffage avec le CaCl₂. La lactone (5) s'hydrolyse en milieu acide en acide pantoïque (6). La β -alanine (7) est synthétisée par l'ammonisation d'acrylonitrile, suivie de la saponification de l'aminopropionitrile intermédiaire.



La vitamine B₅ est essentielle à la croissance des tissus. Sa carence diminue le taux de sucre dans le sang (sensation de fatigue) et la production d'adrénaline (augmentation du stress). La vitamine B₅ est neutralisée par les antibiotiques, la plupart des somnifères, l'alcool et le stress.

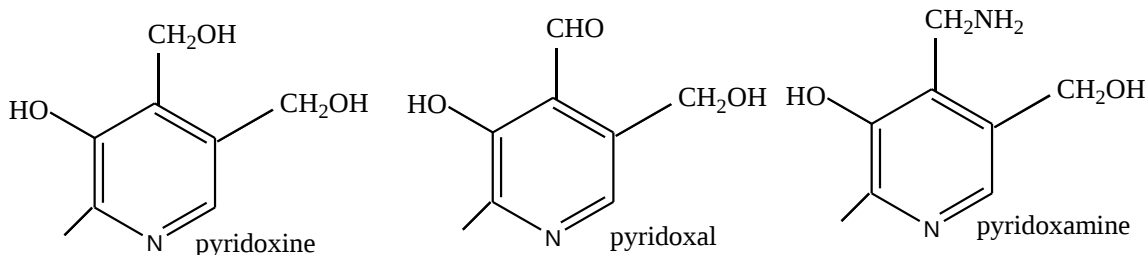
Les sources naturelles sont la gelée royale, germe de blé, pain complet, céréales, abats, viandes, levure de bière, légumes verts, œufs.

II.3.4.6. Vitamine B₆ ou vitamine G (pyridoxine)

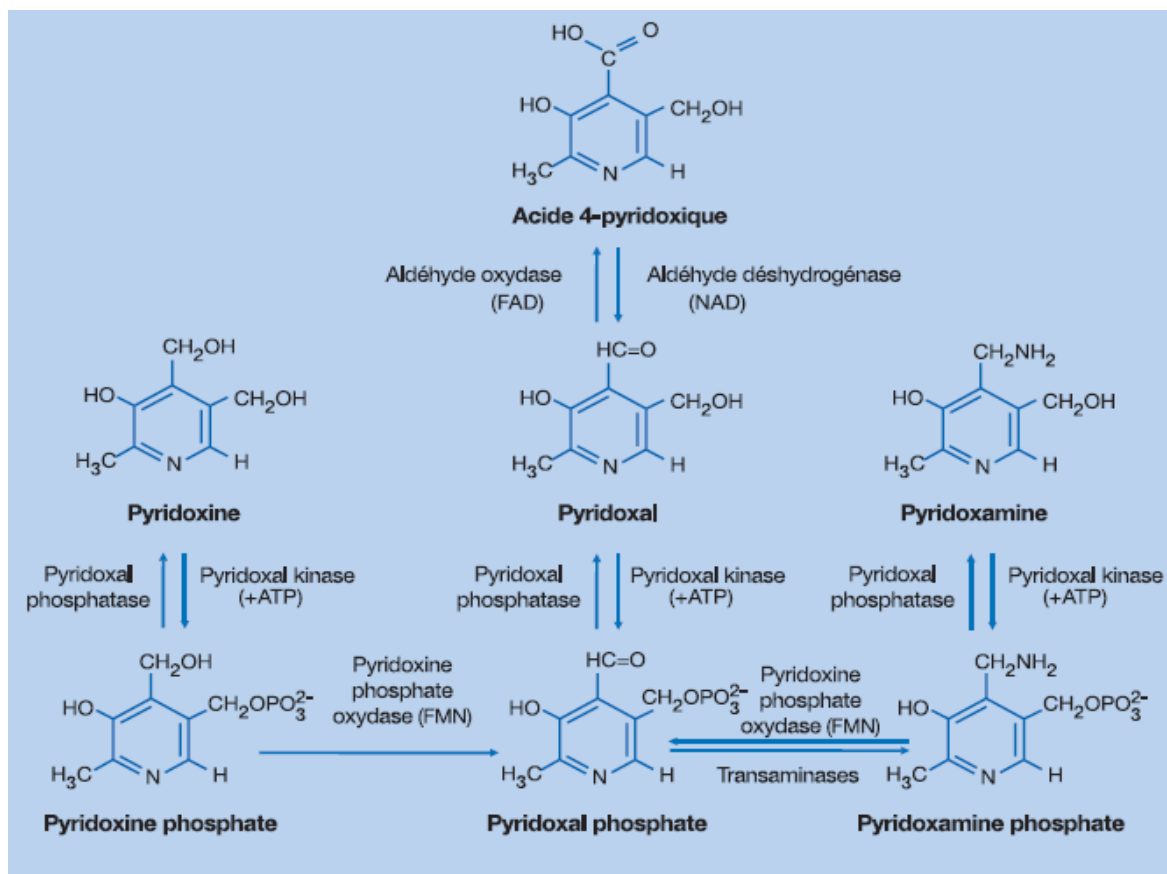
La vitamine B₆ a été découverte un an plus tard après l'identification de la vitamine B₂ (1934). En 1962 on a pu montrer son rôle important dans le fonctionnement de l'organisme humain ; elle assure une bonne communication entre les neurones. La vitamine B₆ est un puissant antioxydant, qui contribue à débarrasser l'organisme des substances toxiques que nous absorbons. Elle intervient aussi dans le métabolisme des acides aminés et permet la synthèse des neuromédiateurs. La vitamine B₆ joue également un rôle important dans la conversion du glycogène en glucose et la fourniture de l'énergie à l'organisme. Enfin, le bon fonctionnement du système immunitaire dépend en partie de la vitamine B₆. Son défaut provoque l'anémie. Elle est détruite par la chaleur, la lumière (précautions de stockage et de consommation), la pasteurisation, le raffinage des céréales et en partie par la cuisson. L'alcool, certains

médicaments et surtout la pilule sont des ennemis de la pyridoxine. Des doses importantes de B₆ peuvent entraîner un déficit en magnésium.

Sa structure moins complexe que les celles de la thiamine et de riboflavine. On désigne aussi comme la vitamine B₆ pyridoxal et pyridoxamine, tous ces composés dans la cellule vivante se transforment facilement entre eux.



Interconversion des différentes formes de la vitamines B₆

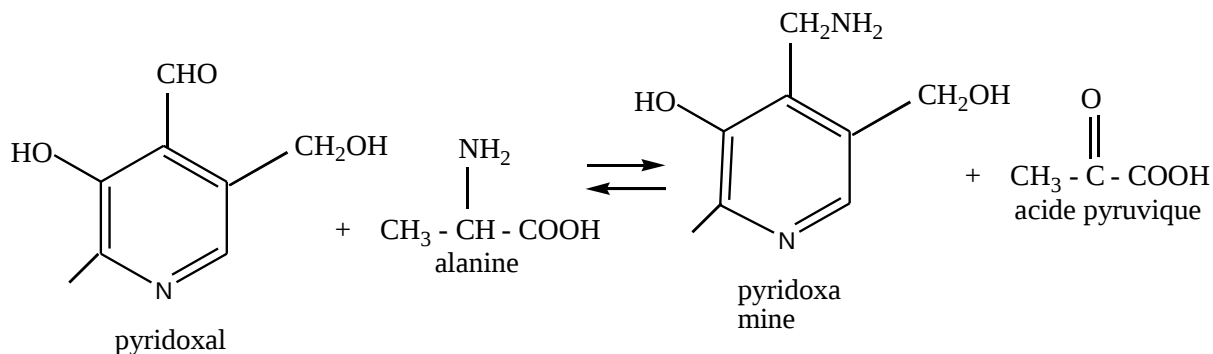


II.3.4.6.1. Rôle physiologique

La pyridoxine est un bon exemple de vitamine fonctionnant comme coenzyme. La forme active est le phosphate de pyridoxal (PLP) synthétisé grâce à la pyridoxalkinase présente dans la plupart des tissus. C'est le cofacteur des décarboxylases et des transaminases. Les pyridoxal et pyridoxamine

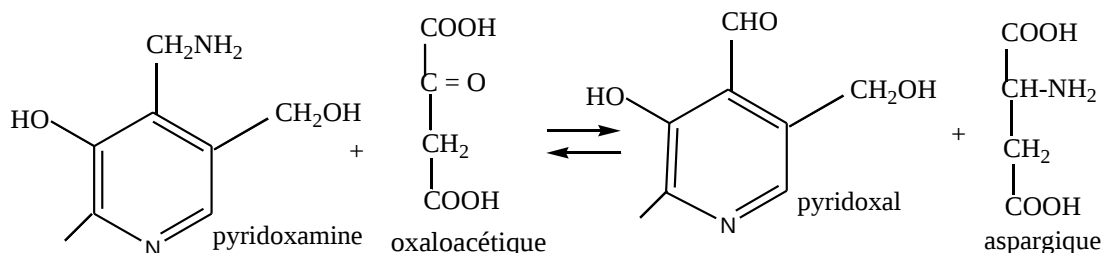
exercent les diverses fonctions importantes dans le processus du métabolisme, dont les plusieurs sont liées directement aux transformations des acides aminés.

Exemple 1 : transformation d'alanine et de l'acide pyruvique :

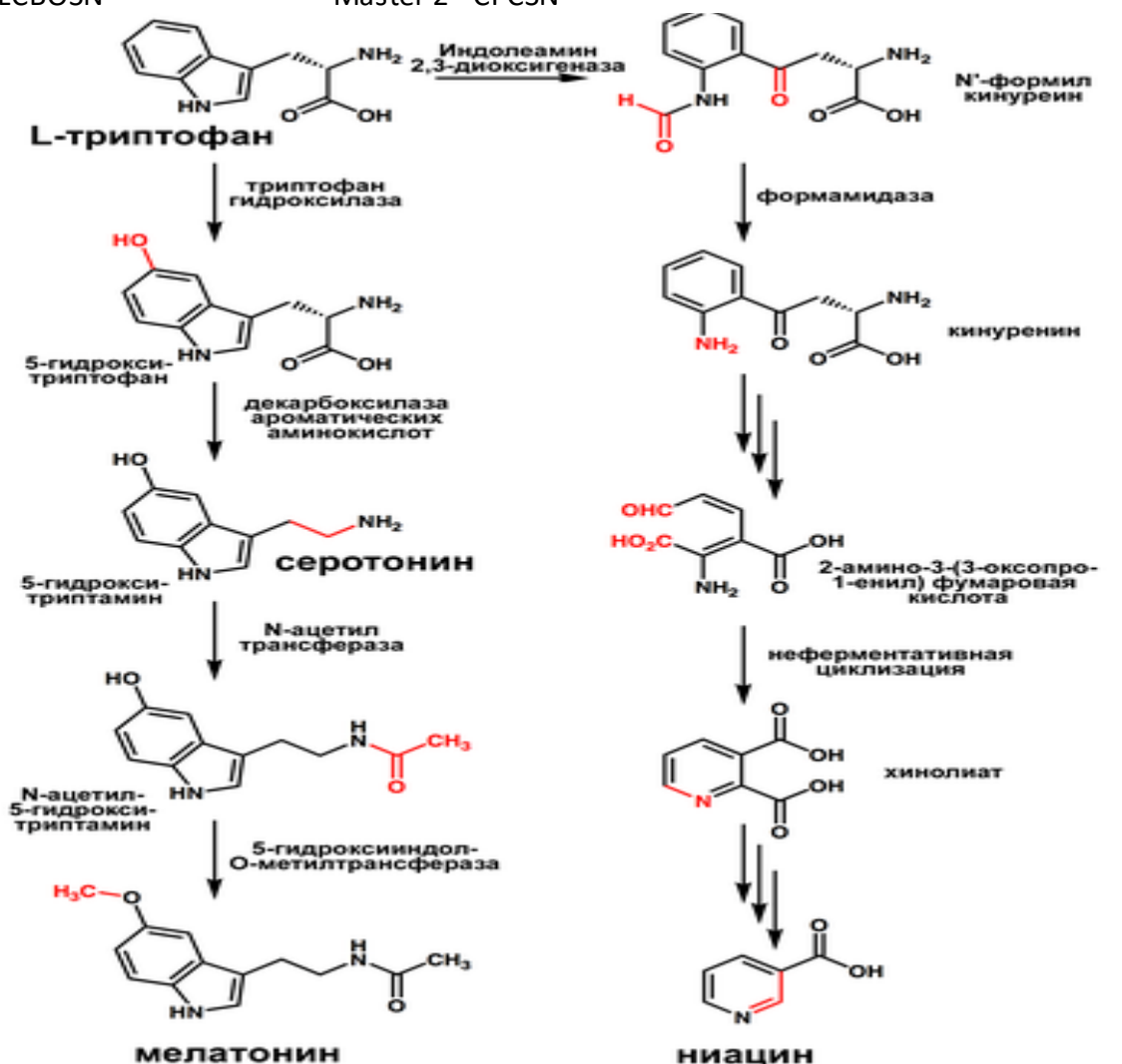


Cette réaction de réamination détermine la capacité des cellules d'obtenir les acides aminés pour la synthèse des protéines à partir des produits intermédiaires du cycle de l'acide citrique et l'inverse.

Exemple 2 : la transformation des acides oxaloacétique (produit de destruction des glucides) et aspartique au cours de la synthèse des protides :



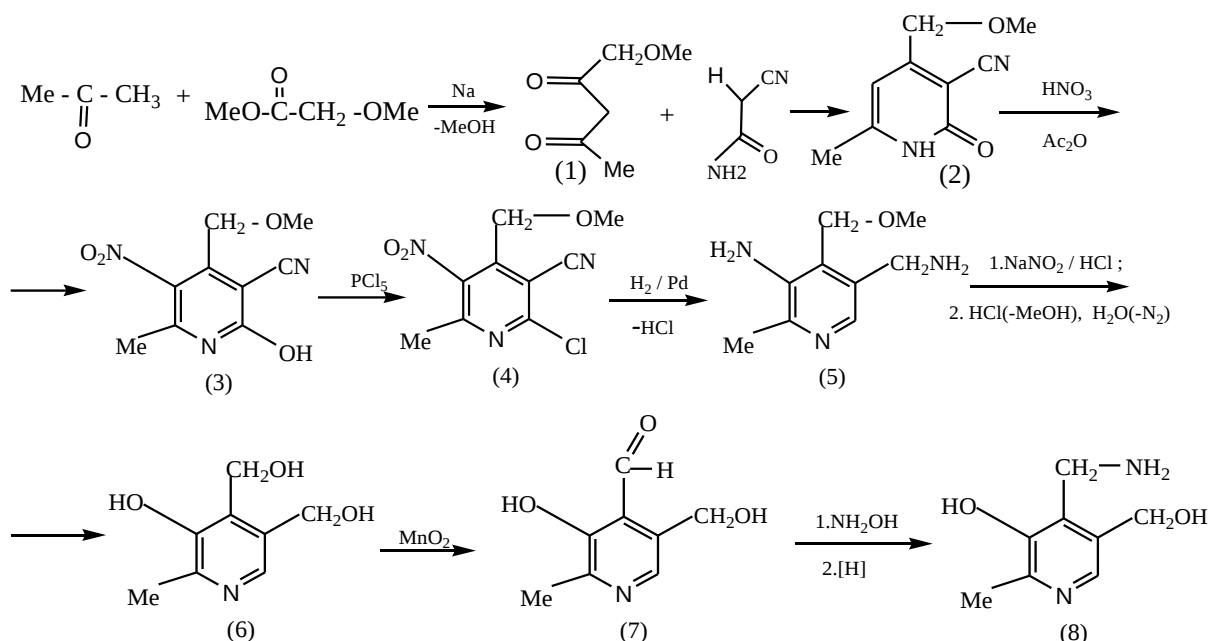
La vitamine B₆ participe aussi à la transformation du tryptophane en vitamine B₃ dans le foie, pour la synthèse d'un milligramme de niacine, environ 60 mg de tryptophane sont nécessaires - c'est l'équivalent en niacine. L'hétérocycle aromatique de tryptophane est clivé et réarrangé avec le groupe amino du tryptophane en un hétérocycle à six atomes de la niacine. Pour cette conversion, la riboflavine (vitamine B₂), et le Fe sont également nécessaires.



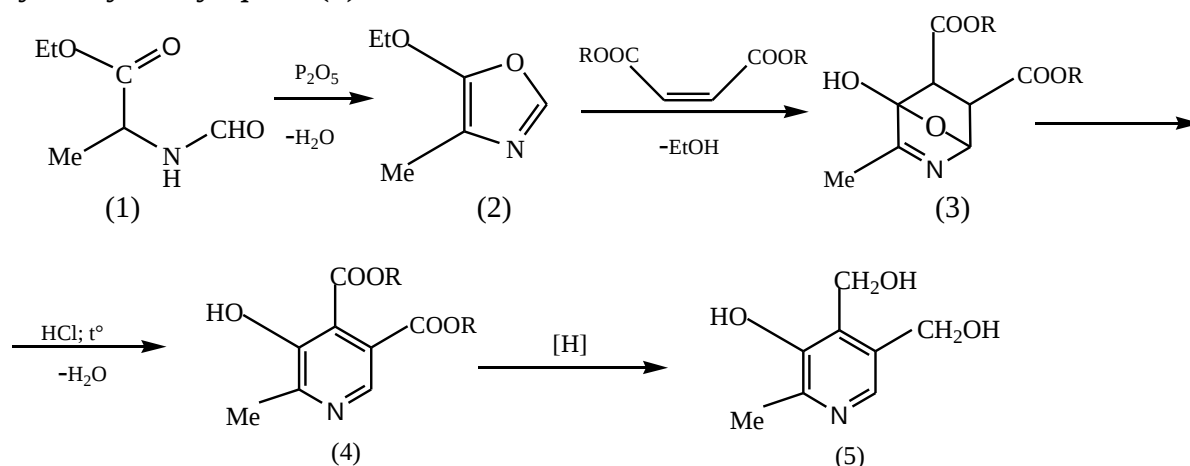
Synthèse de la niacine (mélatonine, sérotonine) à partir du tryptophane

II.3.4.6.2. Synthèse

Une des méthodes industrielles de la synthèse de pyridoxine commence par condensation de l'acétone avec l'ester méthylique de l'acide méthoxyacétique pour obtenir la méthoxyacétylacétone (1). Au cours de la deuxième étape le dernier réagit avec le cyanoacétamide pour former 3-cyanopyridone-2 (2), qui subit une nitration en donnant 5-nitrodérivé (3) stabilisé dans sa forme hydroxylique. L'hydroxypyridine (3) se transforme en 2-chloropyridine (4) sous l'action du chlorure de phosphore. La chloropyridine (4) sous l'action de l'hydrogène sur Pd deshalogène. Avec cela on observe la réduction des groupements nitro- et cyano- en groupements amine pour former l'aminopyridine (5). Puis, les deux groupements amines se transforment (à travers des sels diazonium) en hydroxyliques, le groupement d'ester en C-4 subit la saponification pour donner enfin la pyridoxine (6).



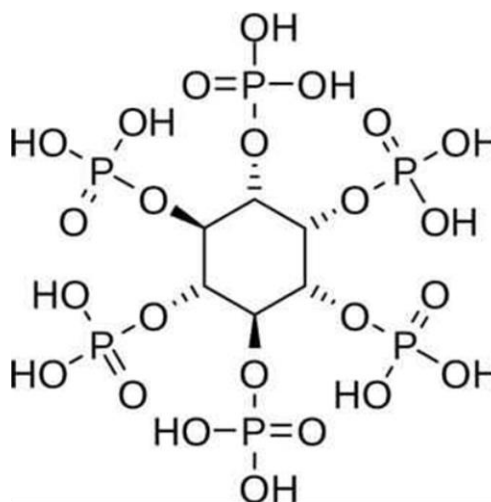
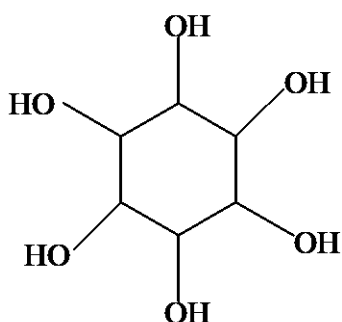
La méthode la plus effective de la synthèse de pyridoxine (6) est basée sur la cyclisation de l'ester N-formyl-D,L-alanine (1) sous l'action de pentaoxyde de phosphore en oxazole (2). La [4+2] cyclocondensation selon Diels-Alder de ce dernier avec l'acide *cis*-1,4-butendionique amène à la formation de l'oxazabicyclohexène (3). Ce bicyclic se dégrade au cours de chauffage à milieu acide et se déshydrate pour former la pyridine substituée (4). Les deux substituants alkoxy-carbonyls se réduisent jusqu'aux groupements hydroxyméthyliques (5):



Ses sources naturelles sont les céréales, germe de blé, levure de bière, choux (pyridoxal), les abats, viandes, volailles (pyridoxine).

II.3.4.7. Vitamine B₇, vitamine I ou J (inositol ; acide phytique)

L'inositol (qui appartient aux vitamines du groupe B) est un *sucre*, présent dans tous les tissus, et en particulier dans le système nerveux (gaine de myéline). Le cerveau et le cœur contiennent les plus hautes concentrations. On l'appelle aussi "vitamine B₇", même si l'inositol est synthétisé également par l'organisme à partir du glucose. L'inositol intervient dans le contrôle de la croissance et du nombre des cellules, et empêche donc une prolifération cellulaire (cancer...). L'inositol est indispensable au bon fonctionnement du cerveau et sa carence entraîne troubles nerveux et de l'humeur.



Dans l'alimentation, l'inositol est associé à un ou plusieurs groupements phosphates. L'association la plus importante est formée par l'acide inositolhexaphosphorique (**IP6**), ou acide phytique. Les taux d'acide phytique sont réduits fortement lors du raffinage (pain blanc, riz blanc...).

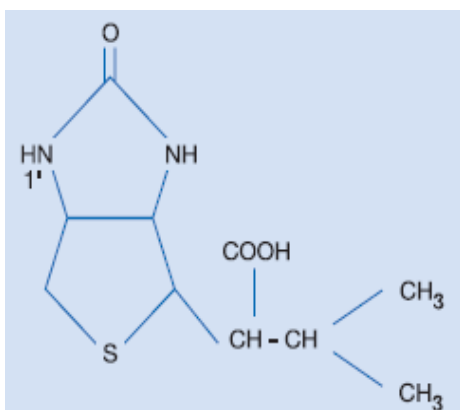
L'acide phosphorique dans l'acide phytique peut fixer des minéraux en formant des sels insolubles (phytates). En particulier en présence de protéines, la présence intestinale de l'acide phytique est prolongée, laissant le temps de former des phytates avec les minéraux présents dans l'alimentation : les minéraux ainsi fixés deviennent inutiles pour l'organisme, leur biodisponibilité intestinale étant fortement réduite.

L'acide phytique (IP6) pur est rapidement absorbé et peut donc complexer moins facilement les minéraux présents. Il pourrait être utilisé pour fixer des minéraux tels que le fer (fixation *sélective* du fer des cellules cancéreuses, empêchant sa prolifération) (le IP6 n'affecterait pas les autres cellules qui exigent le fer (comme les globules rouges)) et l'excès de cuivre (présence indispensable dans l'angiogenèse). L'IP6 n'affecte pas des minéraux tels que Mg et K mais capte d'autres tels que Ca et Zn. L'acide phytique manifeste dans

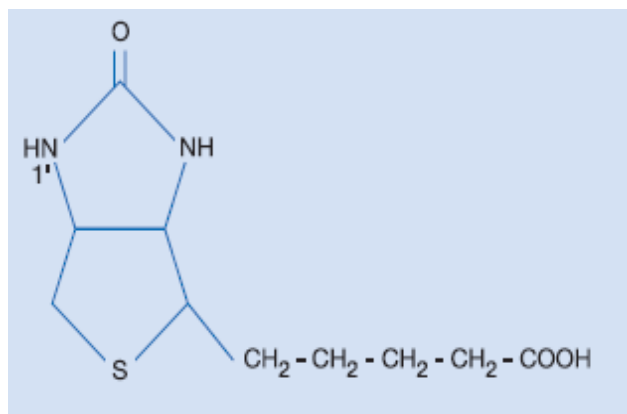
l'organisme des propriétés antioxydants puissantes, il pourrait éviter une stéatose hépatique ainsi que la formation de calculs rénaux. En effet, l'inositol favorise également la fonction saine des reins puisque le IP6, lorsqu'il est expulsé du corps dans les urines, se lie aux atomes de Ca qui composent les calculs rénaux, et donc les élimine en même temps.

II.3.4.8. Vitamine B₈ ou H₁ (biotine)

La carence de la biotine génère des troubles cutanés, c'est pourquoi elle est appelée **V. H**, la peau en allemand est « *Haut* ». La biotine est fondée de la fusion de 2 cycles: imidazolique et tétrahydrothiopénique sur lesquels est branchée une chaîne d'acides valériques déterminant formes α et β .

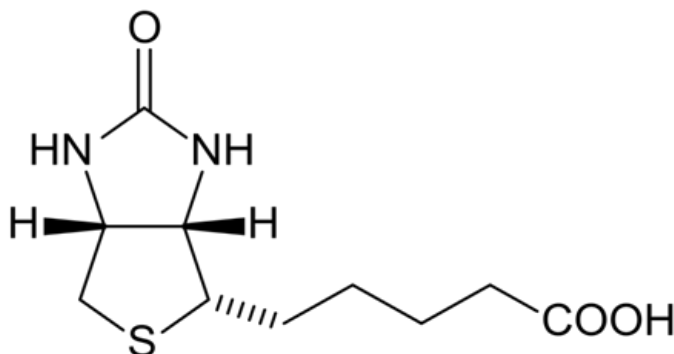


Biotine α , dans le jaune d'œuf



Biotine β , dans le foie

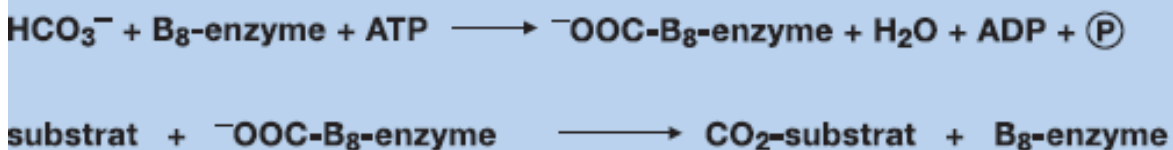
Il en existe 8 isomères de la biotine dont seule la forme dextrogyre possède une activité vitaminique :



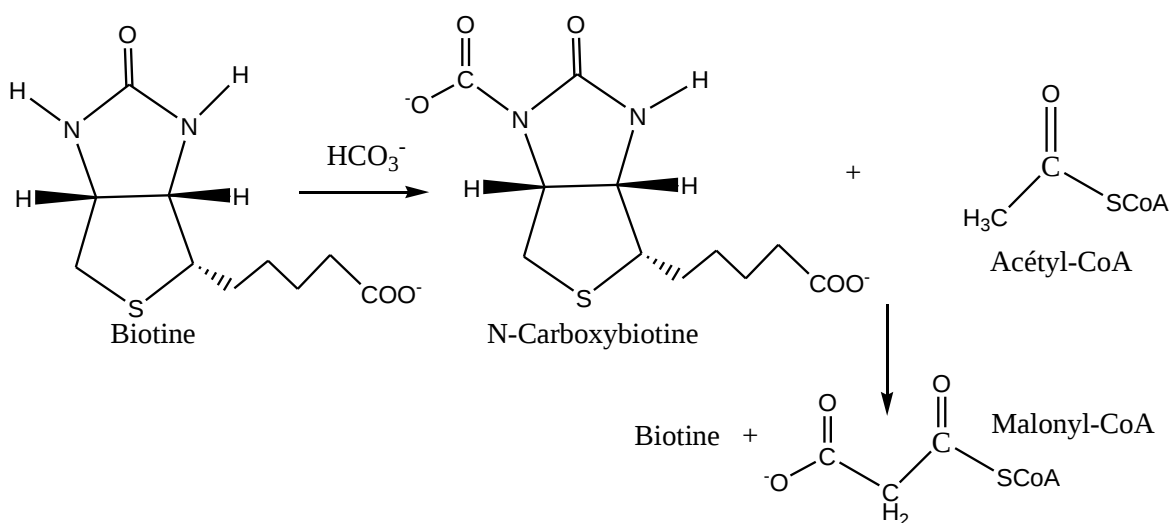
acide 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoïque

II.3.4.8.1. Rôle physiologique

La biotine est le coenzyme des carboxylases qui jouent un rôle fondamental dans l'assimilation des glucides, lipides, protéines et des graisses et des hydrates de carbone, à la synthèse de la V. B₁₂ et B₉. Il s'agit de réactions de carboxylation ou de trans-carboxylation:



EXEMPLE: La biotine participe à la 3ème étape de la synthèse des AG au cours de la carboxylation et transfère le groupe acyle sur l'acétyl-CoA pour former le malonyl-CoA:



La biotine est le coenzyme de plusieurs carboxylases (transfert de groupement CO₂). Elle est fixée sur les résidus lysine des enzymes sous forme de 1-N-carboxybiotine. Malgré la rareté des déficiences, cette vitamine a fait l'objet de nombreuses études pour les raisons suivantes :

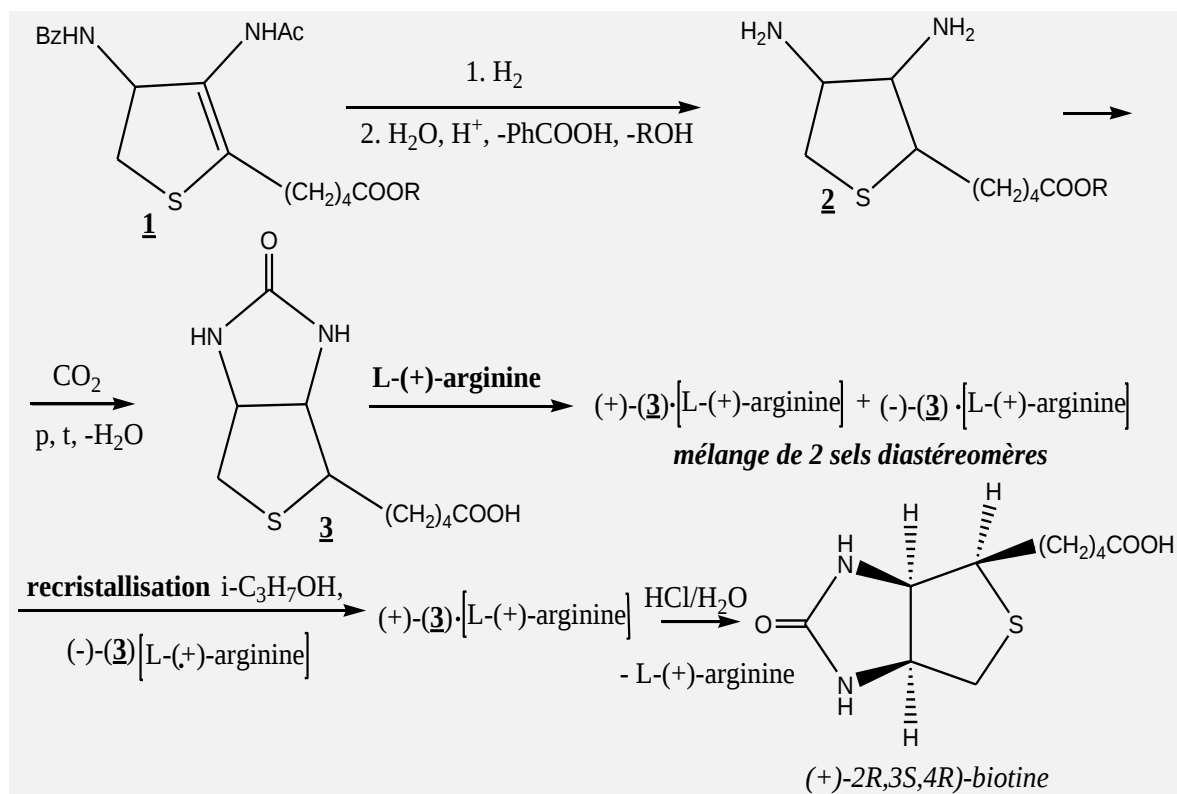
- Elle a fourni un exemple de relation entre alimentation et statut vitaminique : le blanc d'œuf contient une glycoprotéine thermosensible qui complexe la biotine, l'avidine. L'ingestion prolongée d'une grande quantité d'œuf cru a ainsi pu entraîner des carences en biotine.

- Il existe des anomalies du métabolisme qui peuvent être corrigées par administration de biotine. L'une de ces maladies (déficit multiple des carboxylases par déficit en biotinidase) a permis de mieux comprendre un mécanisme de variation de la biodisponibilité des vitamines. Du fait de l'absence de biotinidase, la biotine reste fixée au niveau de radicaux lysine. L'administration par voie orale de biotine à large dose permet de saturer ces sites et de rendre l'excès biodisponible sous forme libre.

La biotine est synthétisée par la flore microbienne digestive; l'élimination est habituellement supérieure aux apports alimentaires. Les très rares cas de déficits avec signes cliniques par carence d'apport ont été observés au décours d'alimentation parentérale prolongée. Il est peut-être possible que les sujets hétérozygotes pour des anomalies à type de déficit en biotinidase soient plus facilement sujets à des déficiences en cas de carence d'apport.

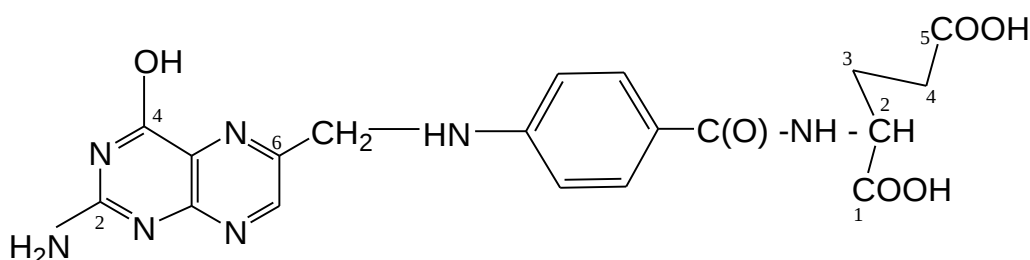
La biotine provient de deux sources : l'alimentation et la flore intestinale. Les sources naturelles sont la levure de bière, lait, riz brun, abats, fruits, noix, chocolat, légumes.

II.3.4.8.2. Synthèse

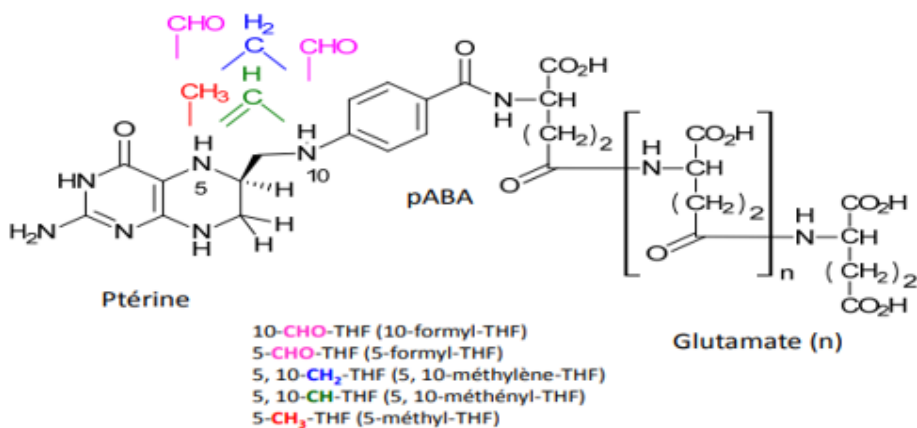


II.3.4.9. Vitamine B₉ (acide folique, folates)

En 1929, Lucy Wills a décrit aux Indes une anémie macrocytaire fréquente chez les femmes enceintes. Cette anémie s'améliorait avec certaines préparations de levure mais ne répondait pas au fer ni aux autres vitamines connues. Cette substance contenue dans la levure a d'abord été appelée facteur de Wills. La détermination de sa structure en 1945. L'acide folique (acide (2S)-2-[[[(4-[[[(2-amino-4-hydroxyptéridin-6-yl) - méthyl]amino}phényl)carbonyl]amino}pentanedioïque) est constitué de 3 fragments: la **ptéridine** trisubstituée et les résidus de l'**acide p-aminobenzoïque** et de l'acide **L(+)-glutamique** :



En 1946, les composés isolés des feuilles d'épinard se sont avérés avoir le même effet de la **vitamine B9**. Ils sont regroupés sous les terme **folates** qui désigne un ensemble de molécules qui ont pour structure de base l'acide folique, constitué de 3 fragments: la **ptéridine** lié à un **acide para-aminobenzoïque (pABA)** sur lequel s'articule une chaîne de **glutamate** dont le nombre de résidus varie de 1 à 14. Cette structure de base est partagée par de nombreuses molécules qui se différencient par le niveau d'oxydation du noyau ptéridine, par la nature de l'unité monocarbonée liée à la partie ptéridine et/ou à la partie pABA, et également par le nombre de résidus constituant la queue polyglutamate :



L'acide folique, la forme oxydée correspond à la vitamine B₉, et c'est elle qui est utilisée en tant que complément alimentaire. Une fois absorbée par l'organisme, elle est réduite en **dihydrofolate** (DHF) et **tétrahydrofolate** (THF). L'acide folique (vitamine B₉ ou B_C) est un complément alimentaire qui abaisse le risque de certaines maladies cardio-vasculaires chez les patients avec le niveau élevé d'homocystéine. Il est essentiel à la synthèse de l'ADN et des acides aminés. Il participe à la formation des globules rouges, joue un rôle positif dans la normalisation de l'activité du système central nerveux (améliore le mémoire).

II.3.4.9.1. Rôle physiologique

L'acide folique est le précurseur métabolique des coenzymes, les dihydrofolate (DHF) et **tétrahydrofolate** (FH₄ ou THF), impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques, purines et pyrimidines, constituant les acides nucléiques (ADN et ARN). Le THF intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine.

Seul le THF peut véhiculer des unités C₁. Les unités C₁ chargées sur le THF varient par leur état d'oxydoréduction. Ainsi le THF peut transporter des groupements méthyle, méthylène, méthényle et formyle. Ces unités sont liées de façon covalente au THF via les atomes d'azote N₅ du noyau ptéridine et / ou N₁₀ du pABA. Ces différentes formes de THF sont interconvertibles.

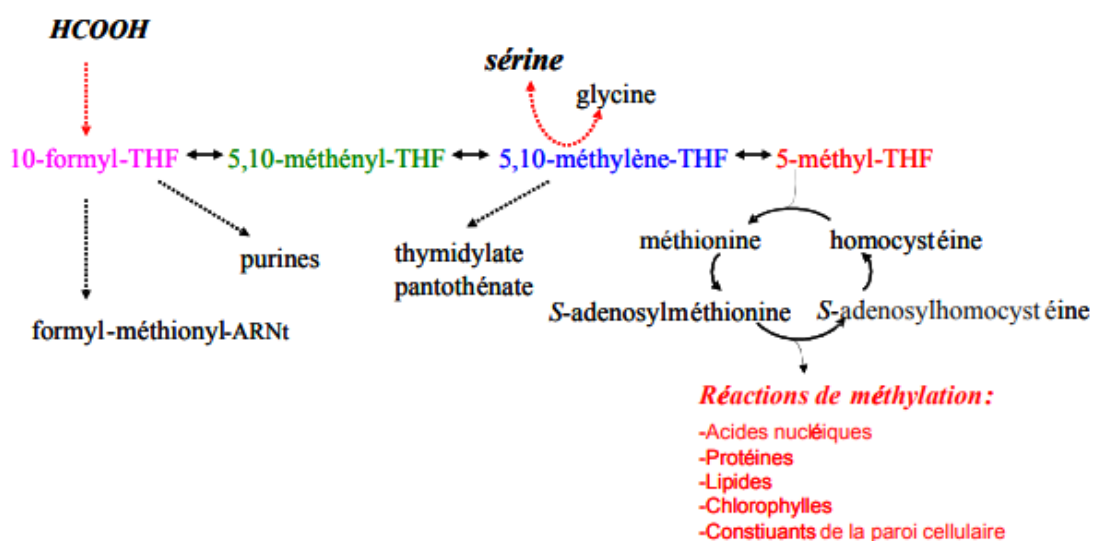
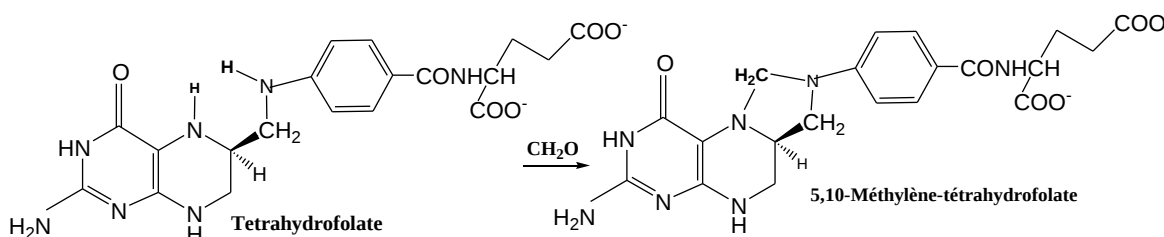
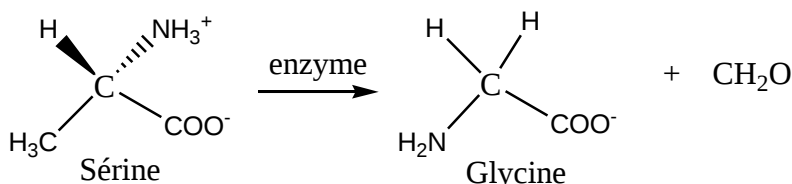


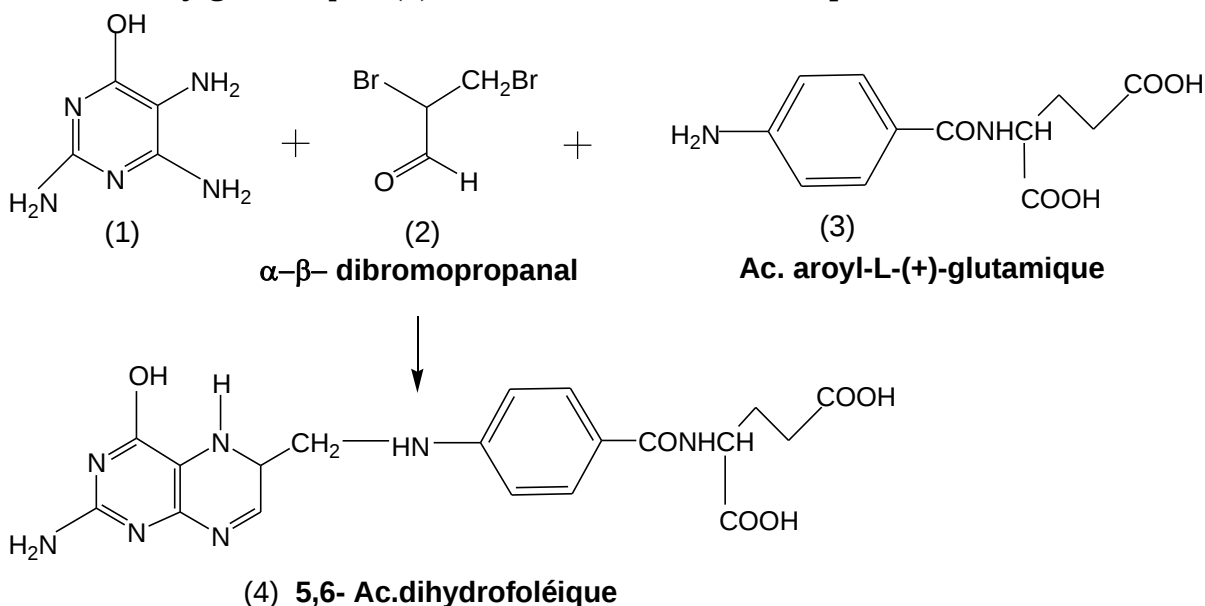
Figure 2 : réactions d'échange entre les dérivés du tétrahydrofolate (THF), et voies métaboliques dans

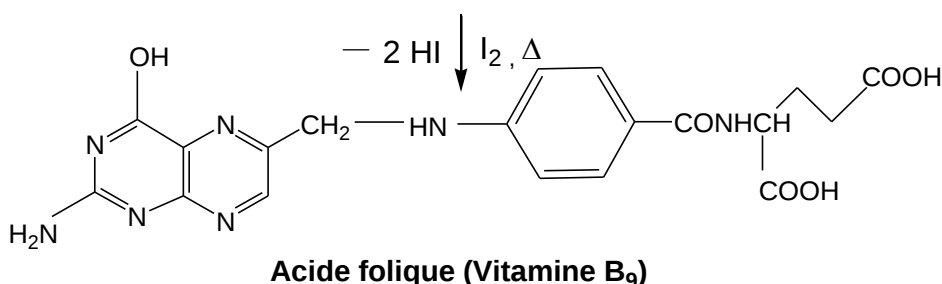
Exemple: Transfert de CH_2O éliminé pendant la transformation de la sérine en glycine:



II.3.4.9.2. Synthèse

La vitamine B_9 comporte trois parties : ptéridine substitué et deux résidus de l'acide *p*-aminobenzoïque et de l'acide L(+)-glutamique. Dans l'industrie on le synthétise selon deux schémas différents. Dans le premier cas les trois composés (1-3) se condensent simultanément (« one-pot »), en formant l'acide 5,6-dihydrofolique (4). Ensuite, le dernier se déshydrate par l'iode en acide folique (5). Au cours de l'autre méthode la diamine (1) d'abord se condense avec l'aldéhyde dibromé (2) en formant le bromométhylénylptéridine intermédiaire. Ensuite le dernier subit une animation par l'acide 4-aminobenzoylglutamique (3) avec la formation du composé 4 :





Ses sources naturelles sont les légumes verts à feuilles, carottes, asperges, avocats, abricots, haricots, blé complet, œufs.

Propriétés :

Agit sur certaines lésions prémaligènes.

Prévient l'anémie. Diminue la douleur.

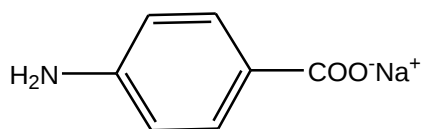
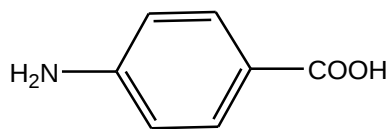
Améliore l'appétit, stimule la sécrétion gastrique.

Améliore la lactation. Favorise la bonne santé de l'épiderme.

Aide le corps à synthétiser les neuromédiateurs, favorise l'équilibre émotionnel.

II.3.4.10. Vitamine B₁₀ ou vitamine H₂

La vitamine B₁₀ est en fait composée de 2 vitamines très proches que certains appellent H₂ et H₃ : ce sont l'acide para-aminobenzoïque et le para-aminobenzoate de sodium. C'est une vitamine hydrosoluble qui joue un rôle important dans la pigmentation de la peau et des cheveux. De plus, elle participe à la synthèse de la vitamine B₉ et aide à l'assimilation de la vitamine B₅.



• Sources naturelles :

La vitamine B₁₀ se trouve dans beaucoup d'aliments dont les principaux sont : levure de bière, germe de blé, yogourt, rognons, gelée royale et la cervelle. Autres aliments : choux, bananes, œufs, pomme de terre, tomates et les haricots.

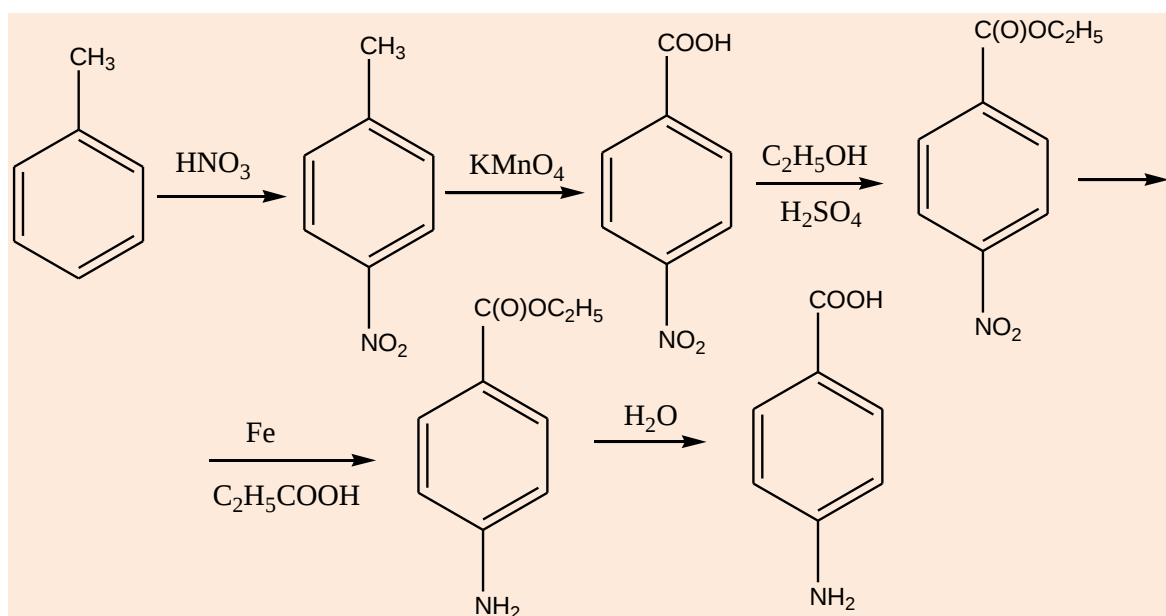
II.3.4.10.1. Rôle biologique

- L'acide p-aminobenzoïque (PABA) a un effet antiallergique, et joue un rôle important dans la synthèse des composés puriques, pyrimidiques et des acides aminés. V.B10 stimule la formation d'interféron dans le corps, une

protéine protectrice qui renforce la résistance à diverses maladies infectieuses. Sous l'action de l'interféron, les cellules du corps humain deviennent immunisées contre les effets pathologiques des virus responsables de la grippe, de l'hépatite et des troubles du système digestif.

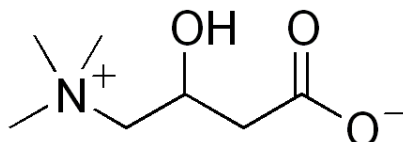
- La V.B10 stimule la fonction de la glande thyroïde, la production de lait chez les femmes qui nourrissent les nourrissons.
- Elle est impliquée dans la biosynthèse de l'acide folique en tant que composant structurel de sa molécule.
- La V.B10 maintient l'état normal de la peau et des cheveux, est largement utilisé dans les lotions et les crèmes solaires. Ceci est dû au fait que la V.B10 s'accumule dans la peau, où sous la lumière du soleil, elle influence la production de mélanine, pigment qui absorbe partiellement les rayons UV. A ce titre, la mélanine protège la peau du rayonnement solaire (cancer). Aussi, est-elle utilisée dans la lutte contre la maladie de vitiligo (coloration inégale).
- PABA stimule la prolifération de micro-organismes bénéfiques qui vivent dans l'intestin humain.
- Les sources de la V.B10: levure, farine de blé, champignons, son de riz, pomme de terre, carottes, épinards, persil, noix, graines de tournesol, foie de bœuf, le jaune d'oeuf, poisson, produits laitiers.

II.3.4.10.2. Synthèse industrielle



II.3.4.11. Vitamine B₁₁ ou vitamine O ou T

La vitamine B₁₁, son nom chimique est **carnitine** parce qu'elle fut découverte en grande quantité dans la viande ou les jus de viande. La carnitine est un composé comprenant une fonction ammonium quaternaire:



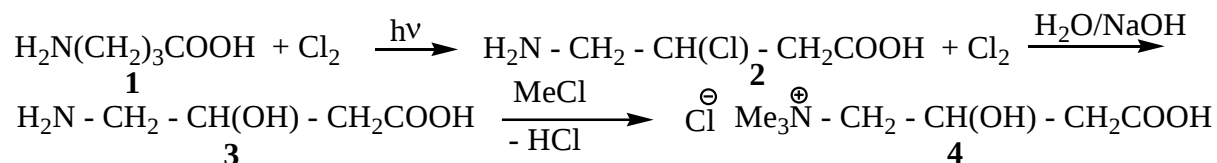
La principale fonction de la carnitine est de faciliter l'utilisation des lipides dans l'organisme. En un mot, la vitamine B₁₁ brûle nos graisses. Elle est préconisée dans les manques d'appétit, les cas de maigreur excessive, ou à l'inverse en cas d'obésité par son action brûle-graisse.

La carence vient d'une alimentation déséquilibrée provoquant un fort amaigrissement, ou son inverse, grande prise de poids rapide, suite à un régime, ou chez les végétariens ou en cas d'anorexie ou d'obésité.

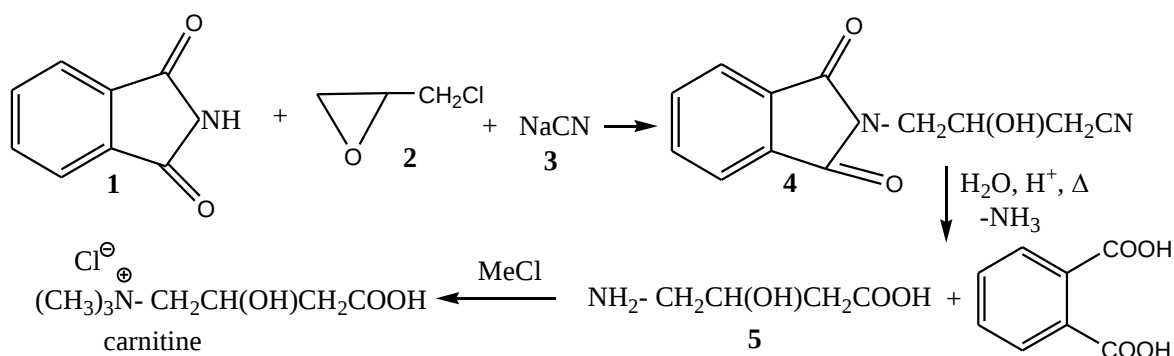
On la trouve dans les viandes rouges (mouton, agneau, bœuf), la levure de bière, le lait entier, le petit lait et autres produits laitiers et fromagers, les œufs, les céréales germées, l'avoine et les huîtres.

Synthèse

La carnitine est synthétisée par chloration photochimique de l'acide 4-aminobutyrique (1) en son 3-chlorodérivé (2), puis l'atome de chlore est substitué par le l'hydroxyle en milieu basique. L'acide aminé ainsi obtenu (3), après clivage d'énantiomères, subit une méthylation totale avec du chlorure de méthyle en présence d'un accepteur HCl.



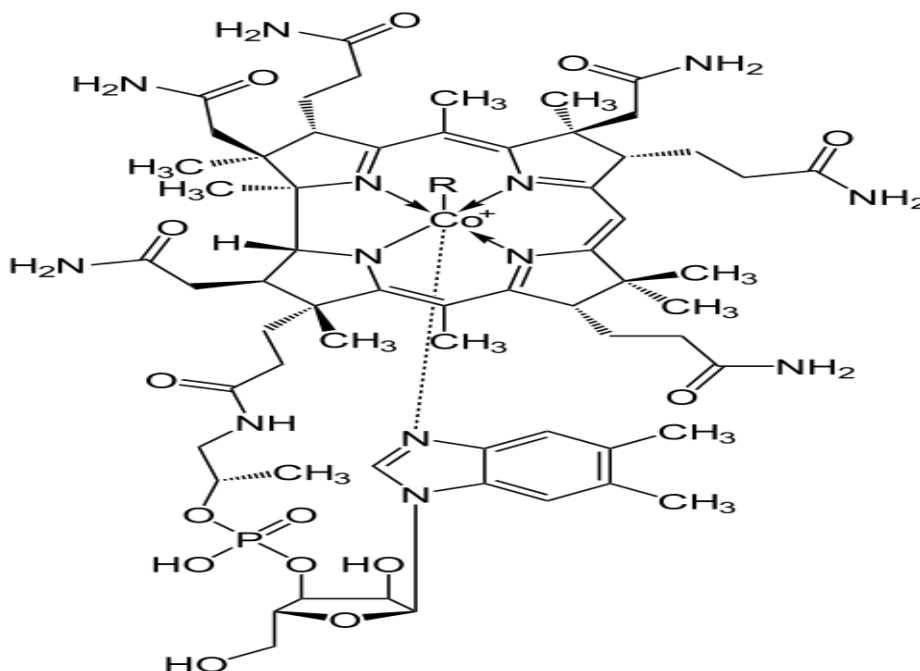
Une méthode originale de la synthèse de la carnitine mis au point à partir de l'imide de l'acide *orto*-phtalique (1), du chlorométhyloxirane (2) et du cyanure de sodium (3). Le 4-phtalimido-3-hydroxybutironitrile formé (4) dans la première étape est facilement hydrolysé en précurseur de la carnitine (5):



II.3.4.12. Vitamine B₁₂ ou vitamine L₂ (Cobalamine)

L'anémie pernicieuse, appelée ainsi parce qu'elle était toujours fatale, était connue bien avant que sa cause ne soit élucidée. En 1926, on a constaté que les malades amélioraient leur état en mangeant du foie cru. On a alors fabriqué des extraits de foie dont l'injection guérissait la maladie. En 1948, les chercheurs ont isolé du foie une substance qu'ils ont appelée **vitamine B12**. Injectée en très faible quantité, elle guérissait l'anémie pernicieuse. La **vitamine B₁₂**, également appelée **cobalamine**.

Les cobalamines ont une structure chimique proche de l'hème mais l'atome central de Fe y est remplacé par un atome de Co, d'où leur nom.



La structure de base comprend 4 parties dont les 3 premières sont communes à toutes les cobalamines:

1. Un noyau tétrapyrrolique
2. Un atome de Co qui possède deux valences libres
3. Un nucléotide relié à l'atome de Co
4. Une partie variable reliée à l'atome de Co et définissant la cobalamine:
R = CN : cyanocobalamine, utilisée en thérapeutique,
R = OH: hydroxycobalamine, forme inactive présente dans le cytoplasme.
- 2 formes actives:
R = méthylcobalamine (cytoplasmes);
R = 5-deoxyadenosylcobalamine (mitochondries).

II.3.4.12.1. Rôle physiologique

La **vitamine B₁₂** est essentielle au fonctionnement normal du cerveau (elle participe à la synthèse de neuromédiateurs), du système nerveux (elle est indispensable au maintien de l'intégrité du système nerveux et tout particulièrement de la gaine de myéline qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement) et à la formation du sang. Elle est nécessaire à la synthèse de l'ADN, au fonctionnement du système nerveux et à la reproduction cellulaire. Elle possède un important pouvoir antioxydant ; la B₁₂ est un anabolisant naturel.

La vitamine B₁₂ est la vitamine antifatigue par excellence : si vous traversez une période d'hyperactivité, de stress physique ou mental important, une cure de cette vitamine peut vous donner le coup de fouet qui vous manque.

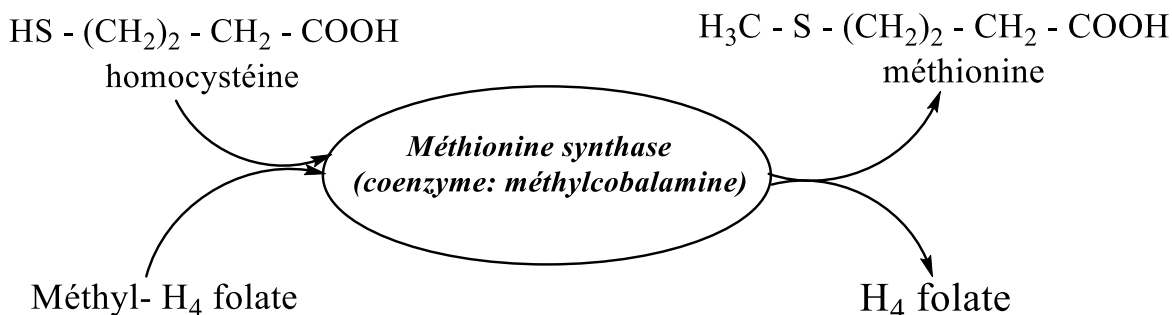
Les cobalamines jouent un rôle spécial dans la prévention des troubles liés à l'âge de l'activité cérébrale. Pour les êtres à sang chaud, cette vitamine est très importante, car elle est pratiquement absente dans les aliments végétaux, et sa carence conduit à une diminution de la digestibilité des protéines.

Participe à la synthèse de la vitamine C, de l'acide pantothénique, de l'acide folique et de la choline.

Co – CH₃ (méthylcobalamine) - coenzyme permettant les 2 réactions combinées suivantes :

- conversion de l'homocystéine en méthionine,
- conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate

Exemple : Inter-relation entre les B9 et B12 lors des transferts de radicaux CH_3



II.3.4.12.2. Synthèse

Auparavant, la vitamine B12 était obtenue uniquement par isolement du foie des bovins. Aujourd'hui, l'industrie microbiologique produit à la fois des préparations alimentaires (pour l'homme) et fourragères de vitamine B12.

Sa production est basée sur une fermentation des déchets acétono-butanoliques des traitements des sucres. A cet effet, des cultures mixtes de bactéries anaérobies, méthanogènes sont utilisées. La fermentation se produit à pH 6,4; à $T = 56^\circ\text{C}$, 2-3 jours, en présence du CoCl_2 et du CH_3OH .

La vitamine B₁₂ est fabriquée industriellement à partir de souches bactériennes cultivées sur un milieu aqueux stérilisé contenant les nutriments nécessaires (carbone, azote, sels minéraux, cobalt, etc.). On l'utilise ensuite pour compléter divers produits d'alimentation, et pour enrichir les substrats de développement de certaines levures alimentaires.

Les sources naturelles de la vitamine B₁₂ se trouvent exclusivement dans les produits d'origine animale: viande (bœuf, foie), laitages, œufs.

II.3.4.13. Vitamine B₁₃

L'acide 2,4-dioxypyrimidine-6-carboxylique (5) (acide orotique) porte le nom de la vitamine B₁₃.

II.3.4.13.1. Historique

- ❖ 1904 - découverte par Bis Caro et Belloni;
- ❖ 1905 – isoler à partir du lait de la vache, et plus tard identifier dans le lait des femmes;
- ❖ 1930 - identification de sa structure par Bachstez;

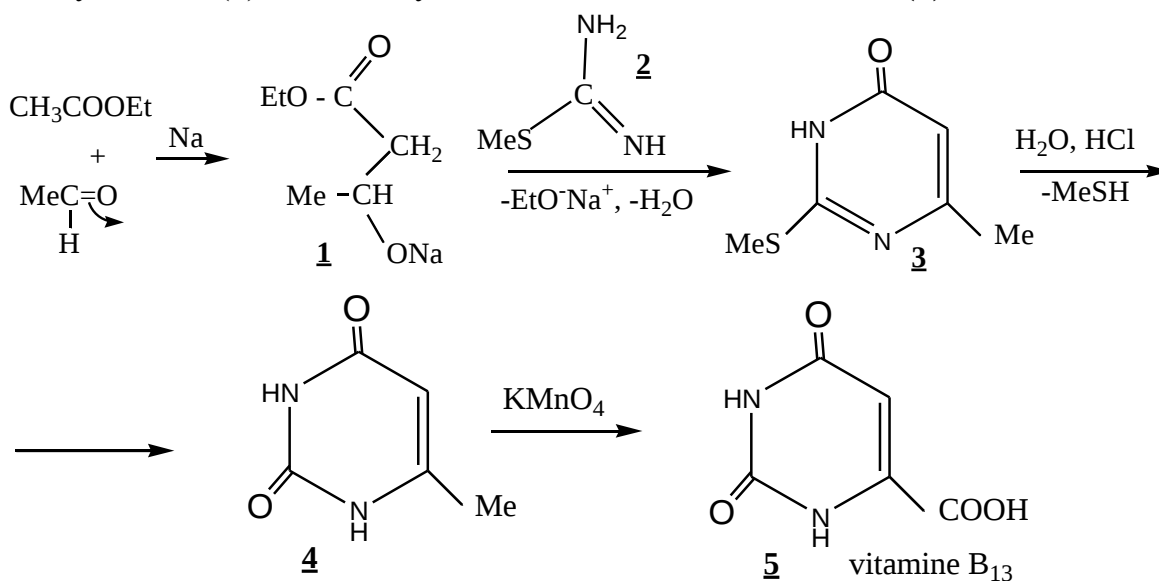
- ❖ 1947-1948 – il a été caractérisé comme un intermédiaire dans la biosynthèse de nucléotides pyrimidiques et comme un constituant de toutes les cellules vivantes par Mitchell et ses collaborateurs;
- ❖ 1948 – découverte du facteur de croissance des rats et des poussins qu'il a été nommé la V. B13.
- ❖ 1953 – détermination de structure de la V. B13 et son identification avec celle de l'acide orotique par Manne et Hauge;
- ❖ Plus tard, découverte de la synthèse de l'acide orotique par la microflore intestinale

II.3.4.13.1. Rôle physiologique

L'acide orotique favorise la prolifération de la flore intestinale. Il a aussi une action antiurates, les dépôts d'acide urique qui peuvent entraîner la formation de calculs rénaux et l'apparition de la goutte. On estime qu'elle et ses sels de Ca activent la synthèse des nucléotides pyrimidiques et des protéines. Elle est utile en qualité des compléments alimentaires pour les malades souffrant de l'insuffisance cardiaque.

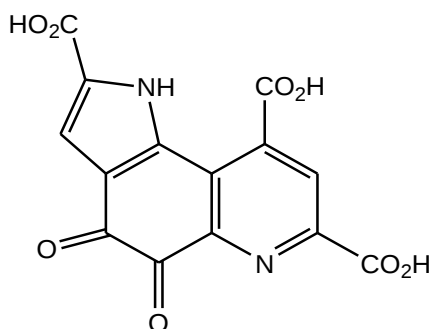
II.3.4.13.2. Synthèse

Le noyau pyrimidinique (3) est synthétisé par cyclocondensation de l'ester de l'acide de 3-sodiumoxybutanoïque (1) avec S-méthylisothiourée (2). Après l'hydrolyse du groupement méthylthiolique dans la pyrimidine, on obtient 6-méthyluracile (4), dont l'oxydation amène à la vitamine B₁₃ (5):



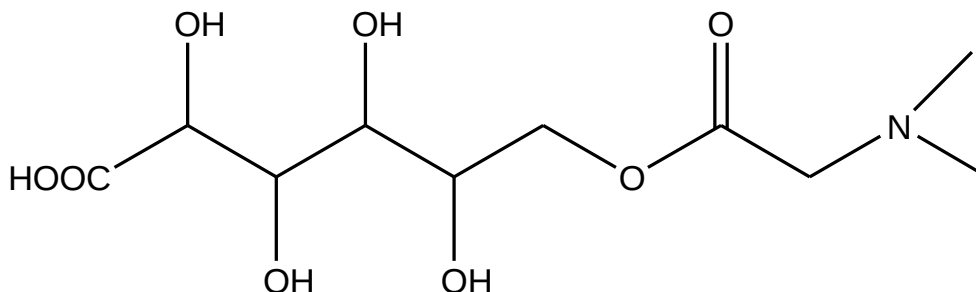
II.3.4.14. Vitamine B₁₄ (methoxanthine)

La vitamine B₁₄ peut à juste titre être considérée comme le plus jeune de la vitamine. Dans les années 70 du XXe siècle, les scientifiques ont connu l'existence d'une quinone pyrrole-quinoléine. Mais plus récemment, la recherche et le développement de biochimistes japonais nourris toutes les raisons de l'appeler comme la vitamine B₁₄. Il y a d'autres noms de cette vitamine - coenzyme PQQ ou methoxantine. Cette substance a été peu étudiée.



- La plus « jeune » vitamine, sa découverte - à la fin du XXe siècle.
- C'est un produit de la fermentation des constituants du raisin par bactéries.
- Elle peut remplacer la fonction d'autres vitamines (acide ascorbique, la riboflavine, le pyridoxal);
- C'est un antioxydant puissant;
- De nombreux aliments naturels contiennent la B₁₄ en petites quantités, ce qui est suffisant pour maintenir ses niveaux normaux dans le corps;
- La plus grande quantité de cette vitamine se trouvent dans légumes, fruits, herbes;
- Elle a des effets bénéfiques sur le cœur, le foie, les vaisseaux sanguins, renforce les systèmes nerveux et immunitaire.

II.3.4.15. Vitamine B₁₅ (acide pangamique). Acide 6-(2-diméthylamino-acétoxy)-2,3,4,5- tétrahydrooxyhexanique



Cette vitamine a une structure de l'acide hexanoïque pentahydroxysubstitué (acide gluconique) dans laquelle l'OH en position 6 estérifié par l'acide N,N-diméthylaminoacétique (diméthylglycine). Elle est isolée par Ernst T. Krebs à partir de graines d'abricot, et plus tard des haricots et du son de riz. La V.B₁₅ est utilisée sous forme des sels de Ca pour la thérapie complexe de l'athérosclérose, d'hépatite, de la cirrhose de foie et l'intoxication alcoolique.

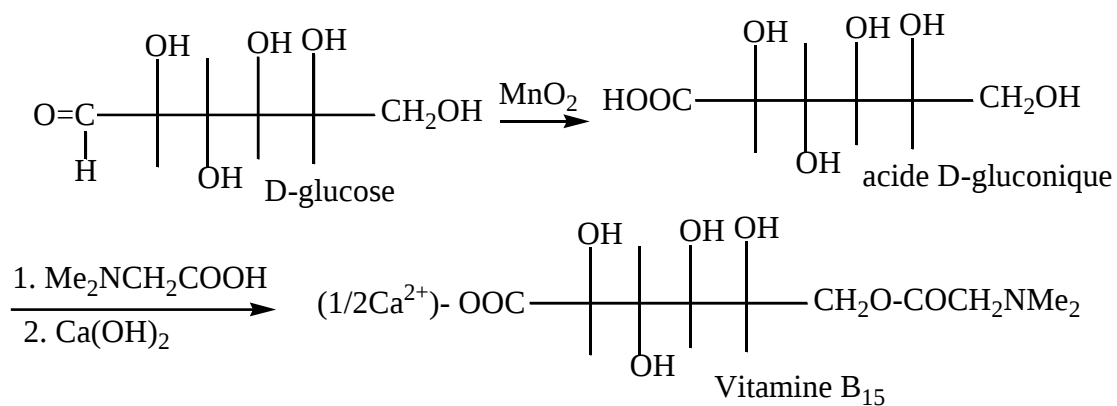
II.3.4.13.1. Rôle physiologique

La V.B₁₅ est un composé à l'important pouvoir antioxydant, elle a une action défatigante et prévient l'accumulation des graisses dans le foie. Elle active la respiration cellulaire, réduit la dépense de glycogène et diminue l'accumulation de l'acide lactique dans les muscles. Elle est donc recommandée à tous les sportifs.

Une carence en vitamine B₁₅ se traduit par une sous-oxygénation de la cellule, ce qui entraîne fatigue, baisse de forme, vieillissement précoce, troubles neurologiques et diminution de la réponse immunitaire.

II.3.4.15.2. Synthèse

On l'obtient par l'oxydation D-glucose par dioxyde de Mn jusqu'à l'acide D-gluconique dans lequel l'OH primaire est estérifié par N,N-diméthylglycine, l'ester obtenu est transformé en sel de calcium par Ca(OH)₂ :



Les sources naturelles de la V.B₁₅ sont le pain complet, levure de bière, riz brun.

Chapitre III : MOYENS CHIMIQUES DE DEFENSE DES VEGETAUX

10-20 millions des composés individuels ont été créés au cours du 19 et 20 siècles. Surtout, avec l'apparition de la chimie de modélisation on peut synthétiser plus de 800 composés organiques dans un laboratoire durant la journée. Les besoins pratiques en moyens chimiques surs et efficaces de défense deviennent plus en plus grands avec la croissance de la population. Selon les données statistiques, les pertes annuelles en récoltes des produits agricoles dans le monde sont le résultat de l'action d'organismes nuisibles. L'utilisation des moyens chimiques de défense (protection) des végétaux permet d'augmenter la productivité, l'efficacité et aussi de conserver la production.

La défense chimique des végétaux est basée sur l'utilisation de divers substances organiques ou inorganiques toxiques pour les microorganismes nuisibles, appelés **pesticides** (en latin *pestis* – contamination, *cide* – tuer).

Les **pesticides**, ou produits phytosanitaires, sont définis comme des substances dont les propriétés chimiques contribuent à la **protection** des plantes cultivées et des produits récoltés contre les attaques de champignons, parasites, insectes, acariens, rongeurs, adventices ou « mauvaises herbes ».

III.1. Classification

Ces produits sont commercialisés sous la forme de formulations pouvant contenir une ou plusieurs substances actives minérales ou organiques, synthétiques ou naturelles, qui agissent de façon globale ou spécifique sur les organismes ou végétaux cibles. Les pesticides regroupent plus de 1000 substances chimiques appartenant à près de 150 familles chimiques différentes. Les pesticides peuvent être classés selon deux modes : **en fonction de leur nature chimique** ou de **leur rôle fonctionnel**:

III.1.1. Classification selon la nature chimique

Elle prend en compte la nature chimique de la substance active majoritaire. Les pesticides sont repartis, entre autres, en 5 groupes principaux :

- les **organochlorés** (DDT, lindane, etc.),
- les **organophosphorés** (chlorophos, carbophos, méthaphos, thiophos, parathion, chlorpyrifos, etc.),
- les **carbamates** (sevine, carbaryl, propoxur, etc.),
- les **thiazines** (atrazine, simazine, etc.) et

- les **urées** (phenouron, etc.)

Cependant, il existe de nombreuses autres familles chimiques, telles les **neonicotinoides** (imidaclopride, thiaclopride), les **pyrethrinoides** (lambda-cyhalothrine, deltaméthrine) et les **carboxamides** (boscalide). Néanmoins, certains pesticides présentant plusieurs fonctions chimiques peuvent ainsi correspondre à plusieurs groupes. Ce système de classification ne permet donc pas de les classer de manière systématique. De plus, les effets engendrés par les pesticides ne dépendent pas uniquement de la présence d'une fonction mais également de la structure et de la conformation de la molécule. Il apparaît plus pertinent, dans notre cas, d'utiliser la classification selon le **rôle fonctionnel**.

III.1.2. Classification selon le rôle fonctionnel

Les pesticides se divisent en 4 groupes :

1. Les composés agissants sur les plantes

- Herbicides (en latin *herbe* – herbe, *cide* – tuer) détruisent les mauvaises herbes ;
- Algicides (en latin *Alga* – algue) contre les mauvais végétaux aqueux ;
- Arboricides (en latin *Arbor* – arbre) contre les mauvais arbres et buissons ;
- Régulateurs de taille des végétaux ; composés qui stimulent la croissance, accélérant et synchronisant la floraison et mûrissage des fruits ;
- Retardateurs, composés qui retardent la croissance en hauteur ;
- Défoliants, arrachent les feuilles ;
- Dessiccateurs, composés qui font sécher les parties des plantes ;
- Antidotes herbicidiques diminuent l'action toxique des herbicides ;
- Gametocides (en grec *gametos* – époux) qui font stérile l'organe masculin des végétaux.

2. Les composés agissants sur les insectes

- Insecticides détruisent les insectes ;
- Acaricides (en grec *acari* – tique, scarabée) tuent des acariens ;
- Aphicides (en latin *aphis* – puceron) détruisent des aphidiens ;
- Ovicides détruisent les œufs des insectes nuisibles.
- Larvicides détruisent la larve des parasites ;
- Antigelmicides (en grec *gelmintos* – vers) ;
-

- Hematicides (en grec *hema* – fil) utiliser dans le traitement des sols, pour tuer les vers parasites souterrains ;
- Moluscides (en latin *molluskus* – mollasse) ou limacides (en latin *limax* – mucus, escargot) ;
- Repellants (en latin *repellens* – rebuter) utilisé pour effaroucher des insectes nuisibles des végétaux ;
- Attractants (en latin *attraxere* – attirer) coopté des insectes dans les pièges ;
- Ferromones (en grec *feromao* - je fais exciter) composés extra hormonale dégageant dans l'atmosphère par certains insectes comme des signaux de la nourriture, d'agrégation, d'accouplement, etc. On les utilise pour attirer les insectes dans des pièges.
- Aphidants (en anglais *phide* - faire nourrir) diminuent l'appétit ou rebutent des insectes de la nourriture ;
- Stérilisateurs (en latin *sterilis* - stérile) agissant sur le système sexuel des insectes interrompre leur reproduction.

3. Les composés agissants sur les microorganismes nuisibles

- Hermicides (en latin *germen* – embryon, garme) tuent tous les sortes des microorganismes ;
- Fongicides (en latin *fongus* – champignon) contre des mauvais champignons et moisissures ;
- Bactéricides détruisent ou arrêtent la reproduction des bactéries pathogènes ;
- Antiseptiques (en grec *sepsis* – pourriture) utiliser pour la protection des matériaux non métalliques (bois, tissus ...) ;
- Protecteurs des fonds de semences contre des maladies bactériennes, contre des champignons et d'autres parasites.

4. Les composés agissants sur les animaux et parasites

- Raticides tuent les rats et souris ;
- Rodenticides (en latin *rodens* – rongeur) détruisent tous les rongeurs ;
- Inchtocides (en grec *Ichtyos* – poisson) tuent les mauvais poissons ;
- Avicides (en latin *avis* – oiseau) contre les oiseaux sauvages ;
- Zoocides (en grec *zoo* – animal) contre les animaux vertébrés et à sang chauds ;
- Anticoagulants diminuent la coagulation de sang.

III.1.3. Classification selon les méthodes d'obtention:

- Synthétiques ;
- Démisynthétiques (obtient à partir des composés naturels par la modification chimique). Par exemple, certains insecticides pipetroïdiques ;
- Naturels (phéromones, vitamines, phytohormones).

III.1.4. Classification selon la construction chimique

- Inorganiques (soufre, sels minéraux, acides);
- Organiques naturels (pipetrines, phytohormones, vitamines ...) ;
- Organiques synthétiques (dérivés aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques).

III.1.5. Classification selon la toxicité à l'égard des organismes concernés

Poisons forts (< 50 mg/Kg) ;

Pesticides **extra dangereux** (50 mg/Kg < 200 mg/Kg);

Pesticides **dangereux** (200 mg/Kg < 1000 mg/Kg) ;

Pesticides **peu dangereux** (> 200 mg/Kg)

La toxicité des diverses substances chimiques augmente brusquement avec l'introduction dans leurs molécules des groupements **toxofomes**. Les toxofomes sont des groupements chimiques comme les halogènes, nitro, rodane (S-C=N), les atomes des métaux lourds (Hg, SN, Cu). La présence du groupe de nitrofurane peut garantir les propriétés antibactériennes ; l'introduction du groupement phosphorique contribue à l'apparition d'activité insecticide.

III.1.5. Classification selon la persistance dans le sol, l'eau, l'atmosphère

Jusqu'à 3, 6, 9 mois, 1 an, 1,5 et plus

III.1.6. Classification selon les possibilités de pénétration dans l'organisme et le caractère d'action

- complète ou sélective, spermatique, systématique, de contact, par semences, meurtrier, défenseur, traiteur des maladies.

III.2. Insecticides, acaricides, zoocides.

III.2.1. Dérivés du diarylméthane

Les représentants importants du groupe biologiquement actif du **diarylméthane** sont des insecticides de l'action de contact – **DDT** (1), **méthoxychlore** (2) et **keltane** (3).

Au nombre des insecticides modernes jusqu'à ce jour, la **DDT** (4,4'-dichlorodiphényltrichlorométhylméthane) occupe la 1^{ère} place tant à l'échelle de production que de l'utilisation.

Le DDT a été synthétisé en 1874 par l'Allemand Zeidler. Paul Hermann Müller, employé de Geigy, découvre ses propriétés neurotoxiques pour les insectes en 1939. En 1948, il reçoit le prix Nobel de médecine pour cette découverte majeure, car elle permettra de lutter contre les maladies transmises par des insectes. Dès 1943 – 1944, l'armée américaine l'utilise pour enrayer une épidémie de typhus à Naples. En 1945, l'Agence internationale pour le développement (AID) lance un programme d'éradication du paludisme avec le DDT dans 48 pays. Les résultats sont spectaculaires : l'épidémie est enrayée en Grèce en une seule année, sur quelques années le nombre de cas est divisé par dix en Afrique du Sud, en Inde on passe de 75 millions de cas de paludisme à seulement 50 000 en quinze ans, et la maladie est pratiquement éradiquée au Sri Lanka.

De nos jours, l'utilisation de la DDT dans bon nombre de pays est strictement **interdite**. En effet, arrivée au niveau de l'organisme humain par des aliments, elle s'accumule dans les tissus adipeux en entraînant un empoisonnement chronique. Cependant, dans la même période, il est abusivement utilisé en agriculture. Plusieurs biologistes tirent la sonnette d'alarme et démontrent le caractère toxique du produit : il s'accumule dans la chaîne alimentaire, il se propage sur de longues distances et il persiste dans l'environnement. En conséquence, l'OMS abandonne son programme d'éradication du paludisme et de la malaria, et en 1972 le DDT est interdit en France et aux Etats-Unis.

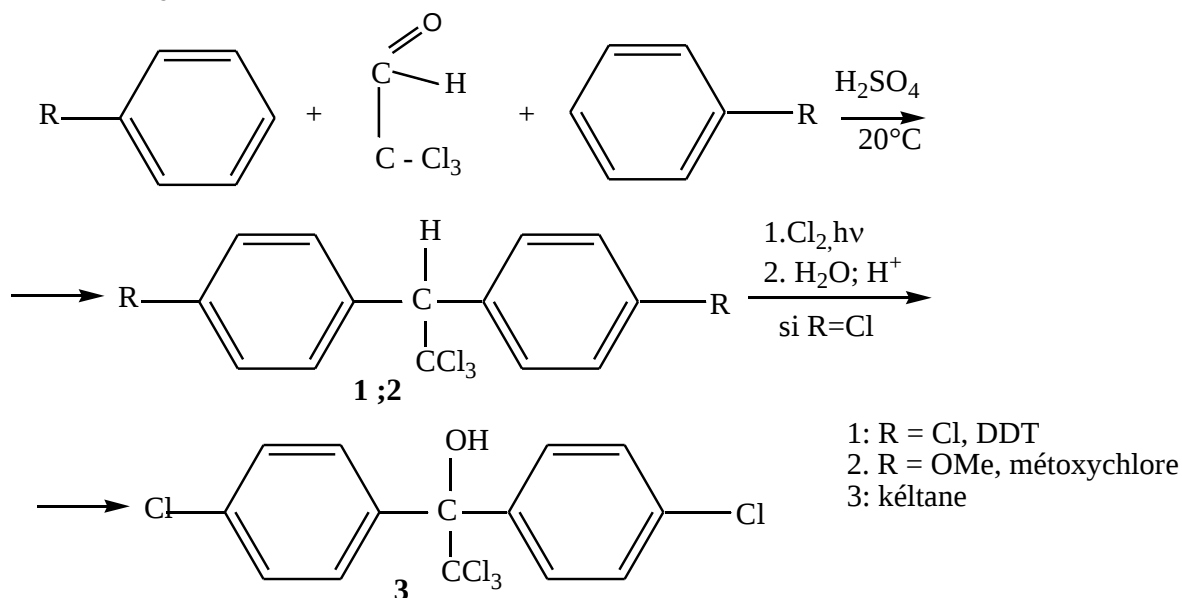
Pourtant, après l'interdiction de la DDT, le nombre des malades de paludisme a commencé à augmenter avec une vitesse rapide. C'est pourquoi, dans les pays chauds on utilise encore la DDT pour tuer les moustiques et des mouches tsé-tsé.

III.2.1.1. Arguments favorables au DDT

Les partisans du DDT dans le domaine de la santé avancent que les quantités réellement nécessaires sont infimes comparées à celles utilisées dans agriculture actuellement. Ainsi, le DDT pulvérisé sur un champ de coton de 400 ha devrait suffire pour protéger une région de la taille de la Guyane. L'interdiction pratique du DDT pendant trente ans a permis à la malaria de se développer de nouveau dans les pays qui n'avaient pas les moyens d'employer des insecticides plus coûteux : celle-ci infecte chaque année entre 300 et 500 millions de personnes, dont elle tue plus de 2,5 millions.

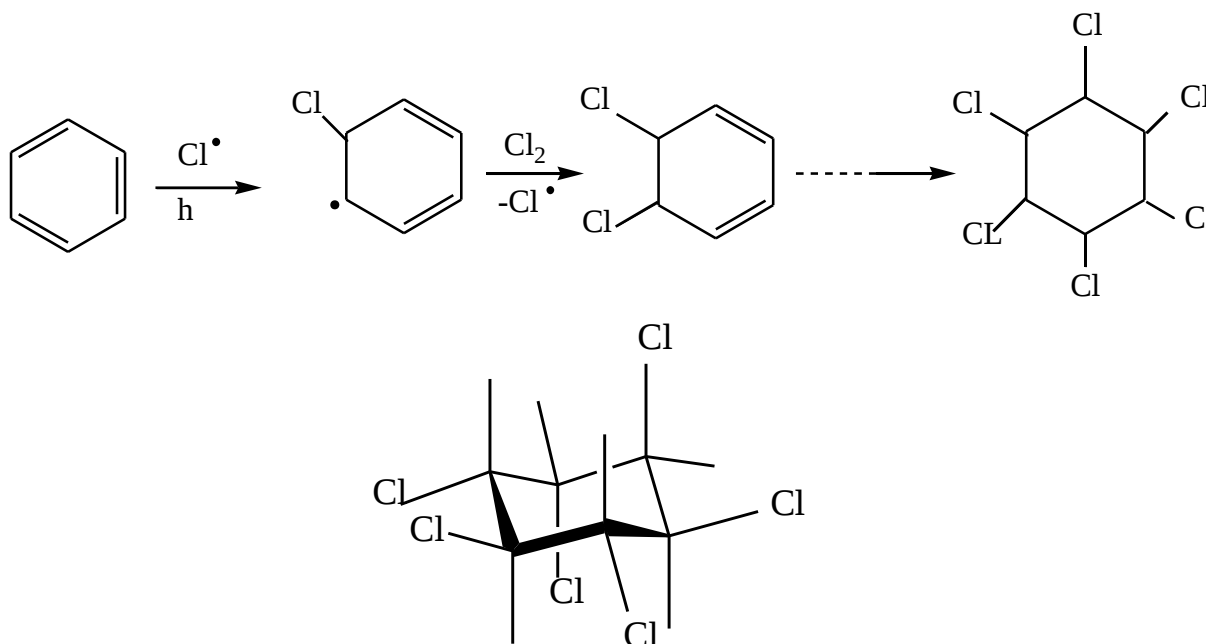
Le danger du paludisme stimule toujours les travaux systématiques pour créer les nouveaux composés insecticides. Ainsi à la place de la DDT, on utilise son analogue – **métoxychlore**, moins toxique. On obtient tous les deux par la condensation acide des deux benzènes substitués avec le trichloroacétaldéhyde. **Keltane** est un acaricide actif contre les tiques des végétaux sur différentes cultures.

III.2.1.2 Synthèse



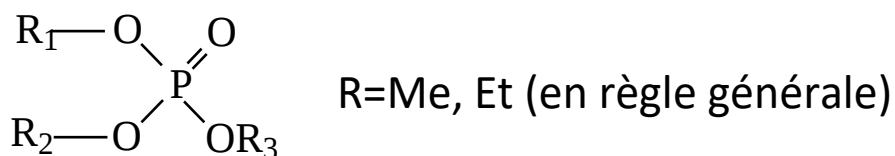
III.2.2. Lindane (hexachlorocyclohexane)

L'hexachlorocyclohexane a 8 isomères géométriques possibles. Parmi eux le **lindane** (isomère 1a, 2a, 3e, 4e, 5e, 6a) qui manifeste une haute activité insecticide. On l'obtient par chloration radicalaire de benzène sous irradiation UV. Avec ceux-là tous les isomères se forment, lindane occupe 16% dans ce mélange.

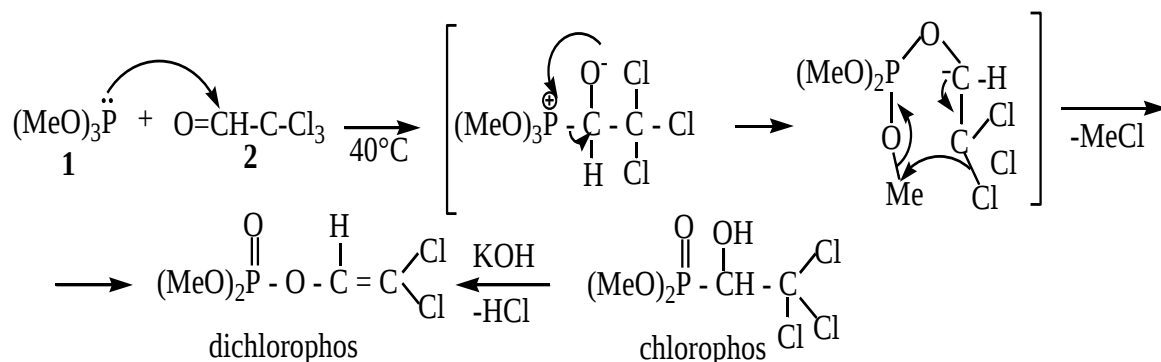


III.2.3. Dérivés des acides phosphoriques, (di)thiophosphorique

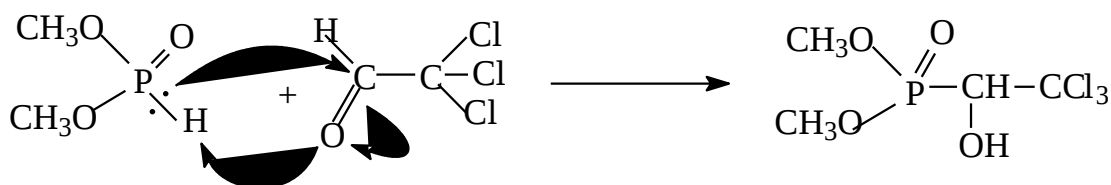
Les substances organiques du phosphore qui sont l'un des groupes importants des pesticides modernes sont des dérivés de l'acide phosphorique, surtout ses esters mixtes.



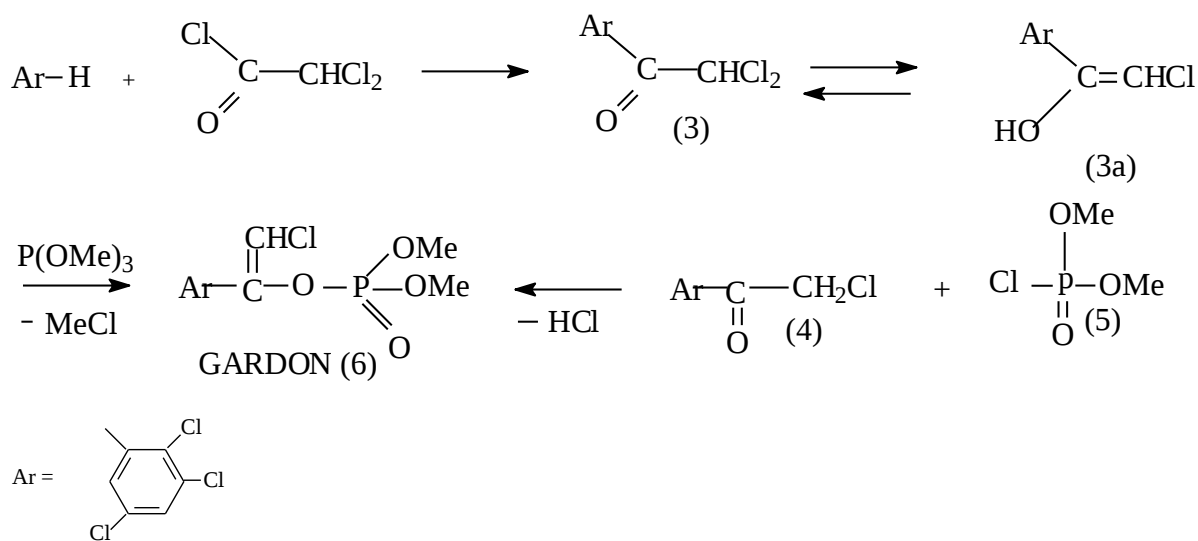
Les plus largement utilisés sont O, O-diaryl-O-vinylphosphate renfermant différents substituants dans le groupe vinyle. L'ester moyen de l'acide phosphorique O-(2,2-dichloroéthényle) -O, O-diméthylphosphate est l'acaricide et insecticide de contact en large spectre d'action. Son nom est le **dichlorophos** (DDMP) qu'on obtient selon la réaction de **Perkow** à partir du triméthylphosphite (1) et trichloroacétaldéhyde (2), encore par la déhydrochloration basique accompagnée par transformation O-P du **chlorophos**:



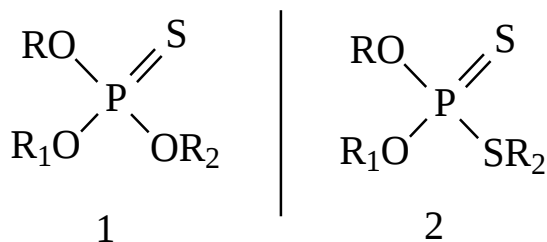
L'insecticide à spectre large utilisé en agriculture, en élevage et en hygiène sanitaire est le dérivé d'acide phosphorique - **chlorophos** (O,O-diméthyl-(1-oxy-2,2,2-trichloroéthyle))phosphonate. Il est obtenu par condensation de diméthylephosphite avec le trichloroacétaldéhyde (chloral)



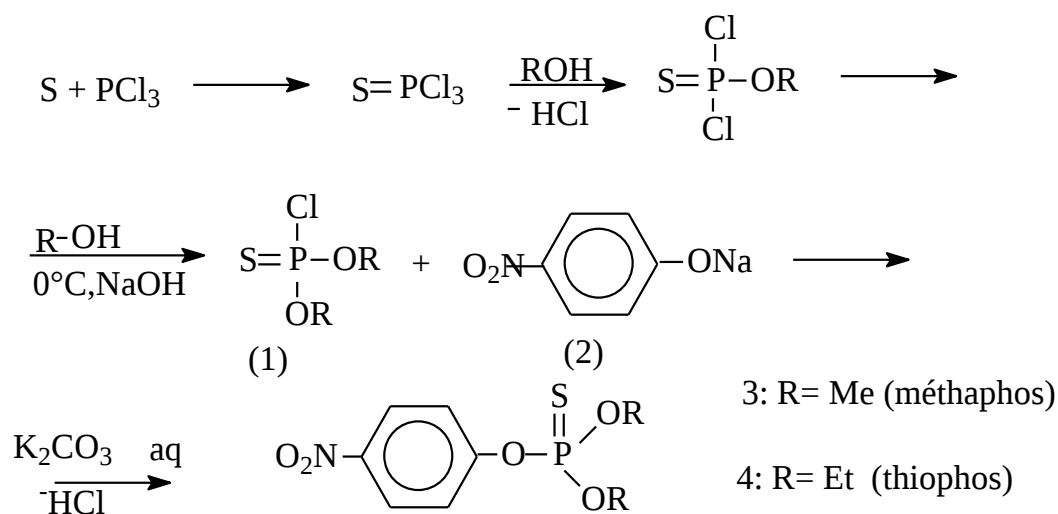
L'analogue structural du chlorophos - O,O-diméthyl-[2-chloro-1-(2',4',5'-trichlorophényl)-vinyl]phosphate encore appelé **gardon** (6) se rapporte aux insecticides à très large spectre d'action. Il est obtenu à partir de l'acétophénone (3), à travers des énoles (3a), par la réaction de Perkow ou à partir de la cétone (4) par l'action du chloroanhydride de l'acide diméthylphosphorique (5).



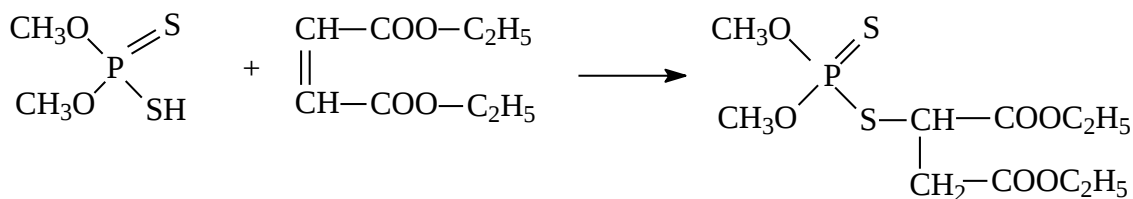
Les dérivés des acides **thio** (1) et **dithio** (2) **phosphoriques** sont en règle générale moins toxiques par rapport à de l'acide phosphorique.



Les esters mixtes des acides thiophosphoriques manifestent des actions insecticides et acaricides fortes si R_1 et R_2 sont des radicaux alkyles inférieurs ($C_1 - C_4$). Les dérivés pour lesquels $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ présentent une haute activité insecticide mais aussi une toxicité létale vis-à-vis des mammifères. Les esters de phénols substitués par l'acide thiophosphorique sont utilisés depuis 50 ans comme des insecticides de large spectre d'action. Les insecticides de contact **méthaphos** (3) et **thiophos** (4) sont utiles pour la protection des cultures légumineuses et de baies. On les obtient par l'interaction de nitrophénolates de sodium (2) avec O,O-dialkylchlorothiophosphate (1) en milieu basique.

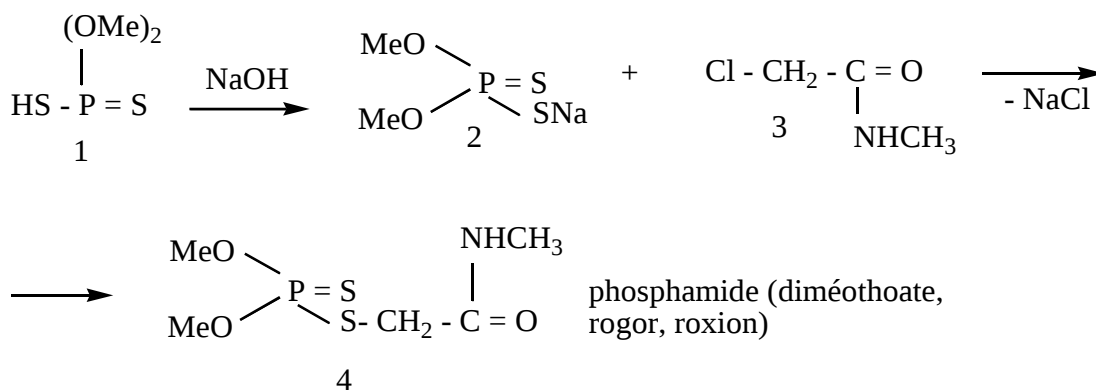


Au nombre des dérivés de l'acide dithiophosphorique en qualité d'insecticides et acaricides à large spectre d'action sont utilisés **carbophos** [(O,O-diméthyl-S-(1,2-dicarbéthoxyéthyl)dithiophosphate]. La principale méthode de préparation de carbophos est l'addition de l'ester O,O-diméthyle de l'acide dithiophosphorique sur l'ester diéthylique de l'acide maléique :



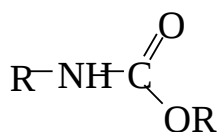
Carbophos

Un des dithiophosphate efficace pour la lutte contre tous les scarabées, pucerons, tiques est le **phosphamide** (4) – O,O-diméthyl-S-(N-méthylcarboylméthyl)dithiophosphate, synthétisé à partir d'un sel (2) de l'acide diméthylthiophosphorique (1) et de N-méthylchloroacétamide (3) :



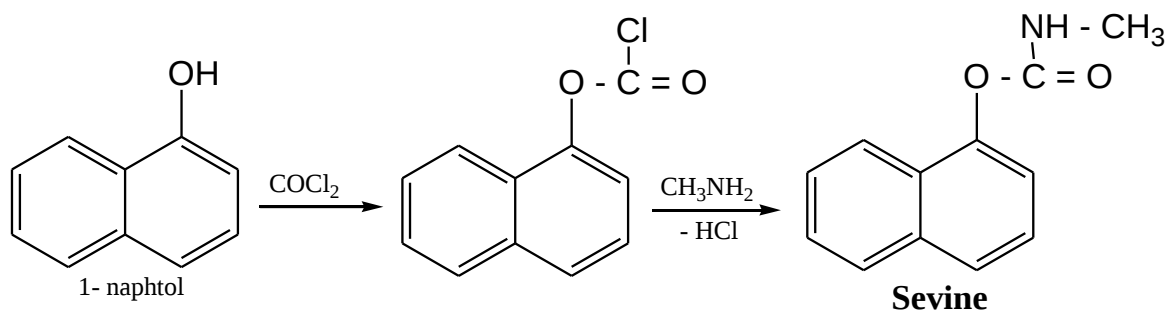
III.2.4. Dérivés de l'acide carbamique

Les dérivés de l'**acide carbamique** sont largement utilisés en qualité de pesticides. Les propriétés insecticides sont manifestées seulement chez les esters des acides N – alkylcarbamiques.



Parmi eux, le plus utilisé est **sevine** (carbamyle) (α -naphtyl-N-méthylcarbamate) qui occupe la 3^{ème} place après la DDT et Chlorophos. Il est intéressant que sevine a la double activité : étant insecticide, il possède aussi une activité de diminuer la germination des plantes fruitières.

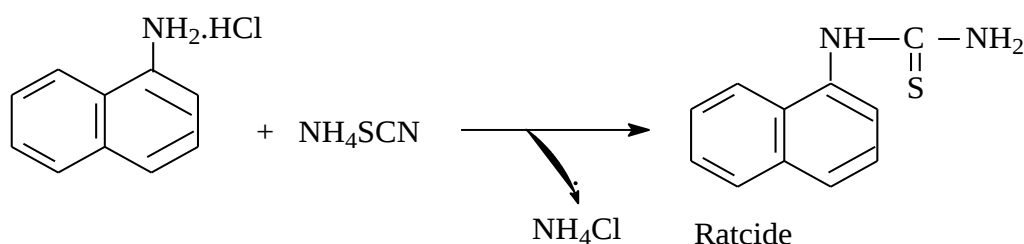
Sa production atteint des dizaines de mille de tonnes par an. Son schéma de synthèse est le suivant :



III.2.5. Dérivés du naphthalène, de la coumarine

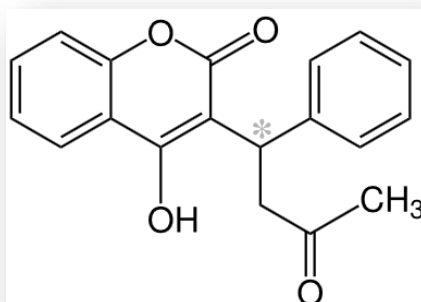
Les substances utilisées comme zoocides notamment contre les rongeurs sont des dérivés de la thiourée - **ratcide** et de la coumarine - **warfarine**.

Ratcide (1-naphtylthiourée) est obtenu par chauffage d'une solution aqueuse dihydrochlorure de α -naphtylamine et l'ammonium de rhodanide (thiocyanate d'ammonium):

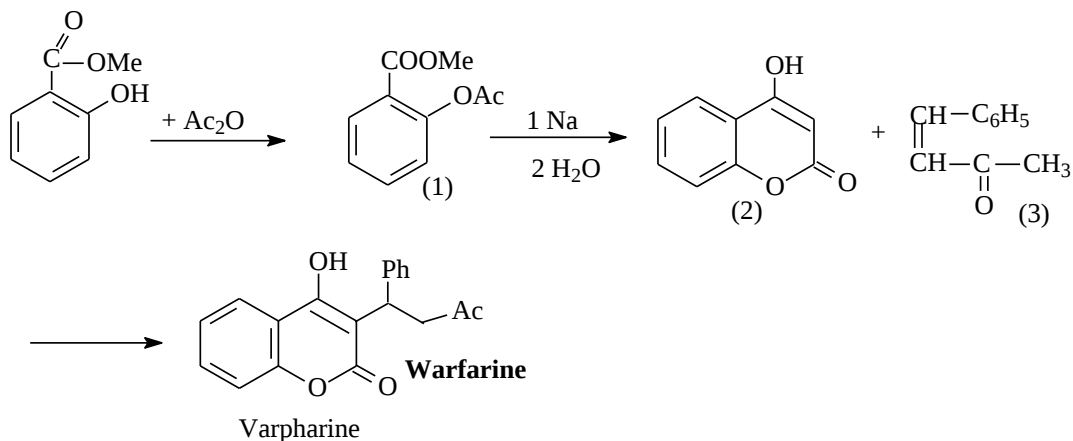


On l'utilise sous forme de nourriture d'appât.

Warfarine (coumaphène) - 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-chromén-2-one ou (*RS*)-4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)coumarine C'est un pesticide, qui présente un effet rodenticide, avec toutefois de possibles phénomènes de résistance aux rodenticides.



Elle est synthétisée avec un bon rendement par condensation de la 4-hydroxycoumarine (2) avec benzylidèneacétone (3) qui se forme au cours de la cyclisation de l'ester méthylique de l'acide acétylsalicylique (1) en présence de sodium métallique :



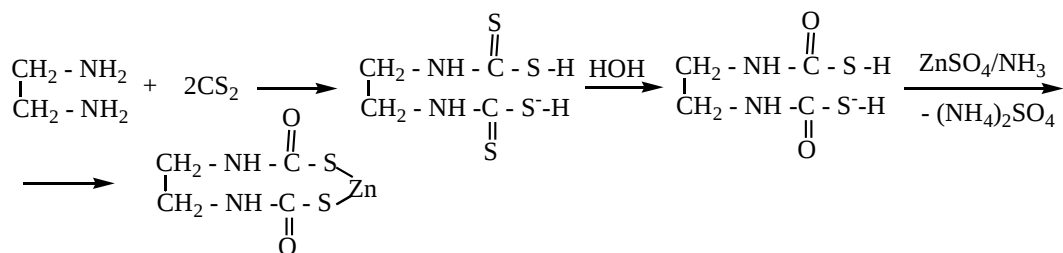
III.3. Fongicides

Les moyens chimiques de lutte contre les maladies des plantes les différents champignons sont appelés **fongicides**. Les fongicides de défense protègent les végétaux de nombreuses infections. Les fongicides médicamenteux provoquent oppression ou bien la mort de l'agent pathogène. Les fongicides de **contact** agissent par contact direct sans pénétrer dans la plante.

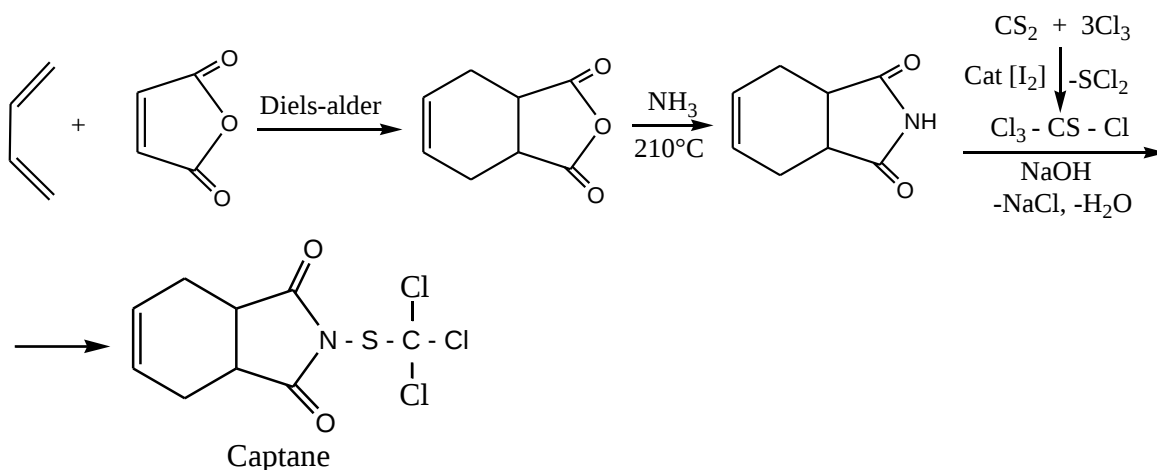
Les fongicides **systématiques** sont absorbés par les plantes et qui les protègent et prévient leur contamination par les agents morbiphiques.

Les sels de zinc, manganèse et ammonium de l'acide éthylène-bis-dithiocarbonique occupent la 1^{ère} place à l'échelle de production et d'utilisation.

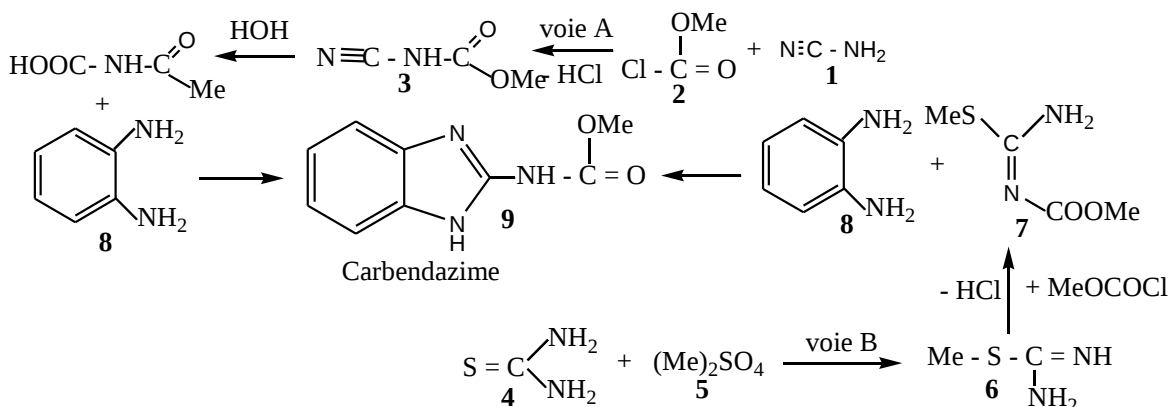
Zynèbe [N,N-éthylènbisdithiocarbamate] de zinc - [N,N-éthylènbis-dithiocarbamate] de zinc est un pesticide, qui présente un effet fongicide, et qui appartient à la famille chimique des carbamates. Il est obtenu à partir d'éthylènediamine, du sulfure de carbone et de sulfate de zinc en présence de l'hydroxyde d'ammonium :

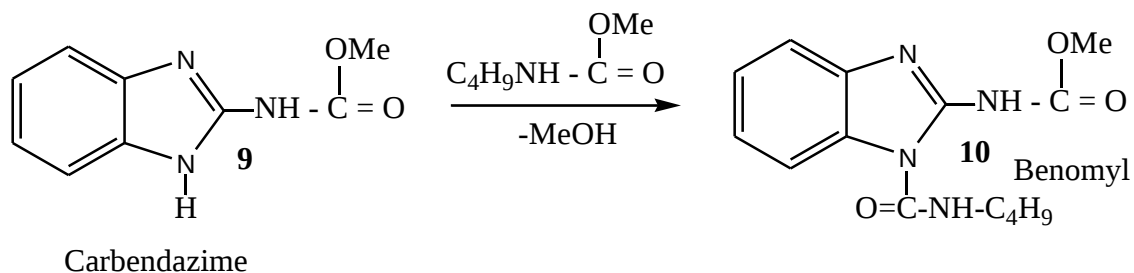


Les dérivés du perchlorométhylmercaptane ($\text{Cl}_3\text{C-S-Cl}$) sont des fongicides forts. Par exemple, **captane** (N-trichlorométhylmercupto-1,2,5,6-tétrahydrophthalimide) est utilisé comme fongicide à large spectre d'action pour la lutte contre différentes pathologies des végétaux agricoles et pour le traitement des graines. La synthèse de **captane** est la suivante :

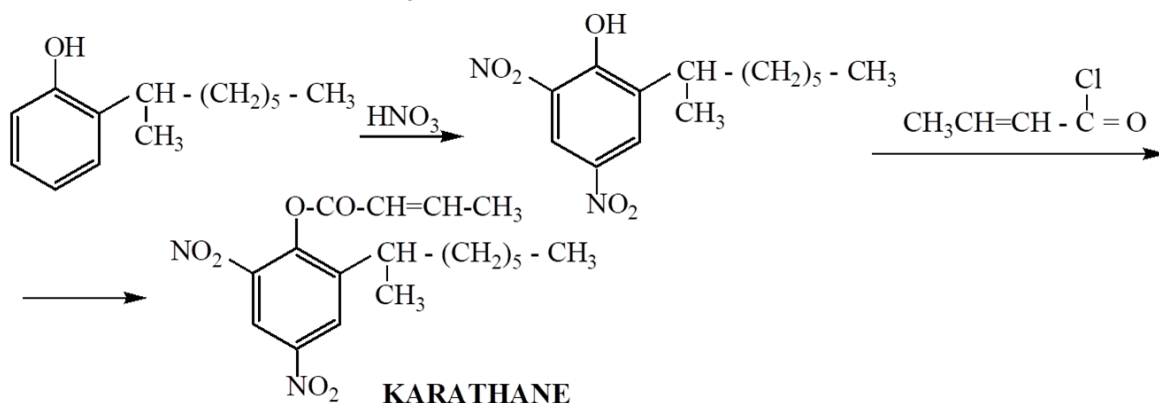


Pour le traitement des graines contre la contamination par champignons **benomyl** (10) et **carbendazime** (9) (BMK) sont largement utilisés. Ces bioacides (insecticides) peuvent être obtenus à partir de cyanoamine (1) et méthylchloroformiate (2) à travers O-méthyl-N-cyanocarbamate (3) (voie A). Ou à partir de thiourée (4) et de diméthylsulfate (5) à travers 5-méthylisothiourée (6) et son N-méthoxy-carbonyl dérivé (7) (voie B). Ces deux carbamates (3) et (7) sont introduits à la cyclocondensation avec le O-phénylidèneamine (8). On a montré que **benomyl** (10) se métabolise en **carbendazime** (9).





Les nitrophénols présentent diverses activités pesticides mais les esters 2,4-dinitro-6-alkylphénols sont largement utilisés pour la lutte contre la rosée farineuse de diverses cultures (pommes, pêches, etc.). Par exemple, **karathane** (2,2-dinitro-6-secoctylphénylcrotonate) qui présente aussi une action acaricide. Son schéma de synthèse est le suivant :

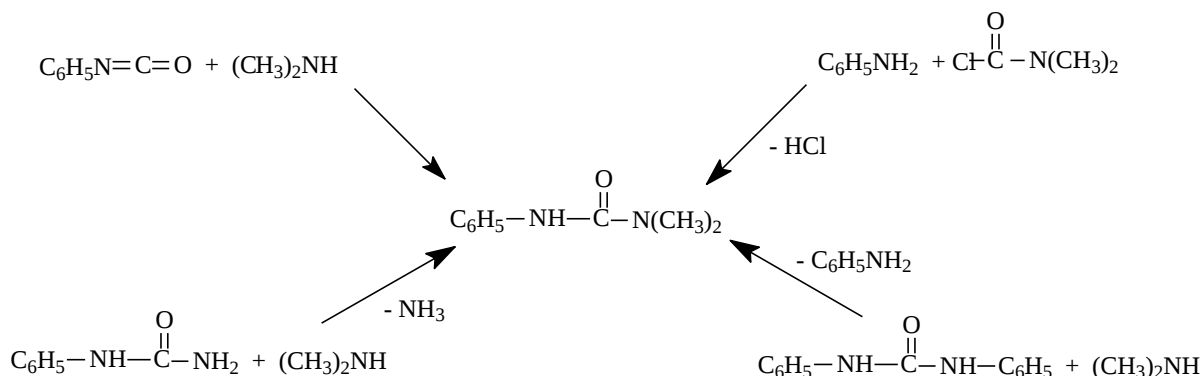


III. 4. Herbicides

Les herbicides sont des substances utilisées pour la destruction des mauvaises herbes. Ils peuvent avoir un spectre d'action **totale** ou **sélective** sans détruire les cultures. Les herbicides à **action locale** ou de **contact** détruisent seulement les organes sur lesquels ils se trouvent. D'autres herbicides qui se répandent dans tout le système vasculaire de la plante en la détruisant totalement se rapportent aux herbicides à action **générale**.

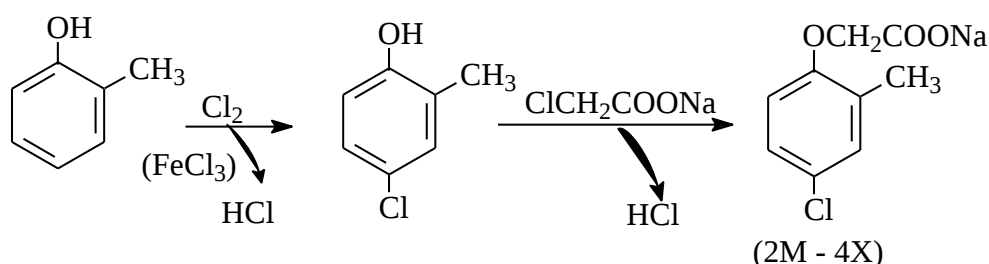
III.4.1. Dérivés de l'urée

La majorité des dérivés de l'urée sont des herbicides actifs. Le **phenoureon** (phénidine) est un herbicide de contact à action totale (générale). Son nom chimique est : N-phényl-N',N'-diméthylurée, on le synthétise de façon suivante :

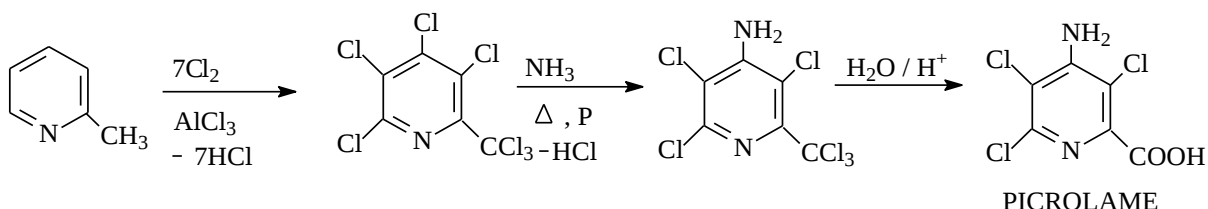


III.4.2. Acides organiques et ses dérivés

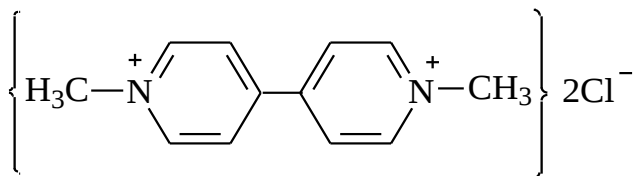
Les acides organiques, leurs sels et d'autres dérivés sont largement utilisés comme des herbicides à action sélective. Pour la lutte contre les mauvaises herbes dicotylédones, l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D). L'acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique (2M-4X), l'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) sont utilisés, surtout leurs sels de sodium et leurs divers esters. On les obtient par la réaction des phénolates de métaux alcalins avec les sels de l'acide acétique monochloré.



Picrolame (fordon) (acide 3,5,6-trichloro-4-aminopicolique) est utilisé depuis très longtemps pour détruire les mauvaises herbes qui résistent à d'autres pesticides. On l'obtient à partir de α -picoline via sa chloration totale suivie de la substitution d'un atome de chlore en position γ par un groupement amine et de la transformation du groupement $-\text{CCl}_3$ en carboxyle :

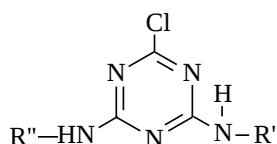


En général, les sels quaternaires de 2,2'- et 4,4'-dipyridyls sont utilisés comme herbicides de l'action générale. Par exemple, **paracvate** (le dichlorométhylate de 4,4'-dipyridyl) :

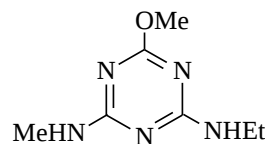


III.4.3. Triazines

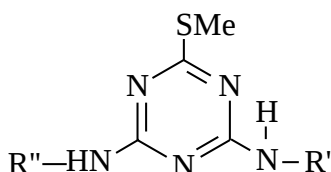
Comme des pesticides, les dérivés de la **triazine** symétrique sont largement utilisés. Par exemple les diamino-sym-triazines renfermant au niveau de l'atome d'azote exacyclique, des radicaux alkyles de structure différente :



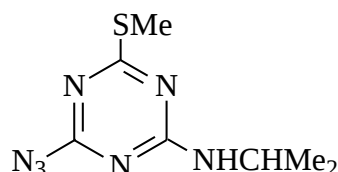
R'=R''=Et : SIMAZINE
R'=R''= CHMe₂: PROPAZINE
R'=Et, R''=CHMe₂: ATZAZINE



TERBOUMETONE



R'=R''=Me : CEMERONE
R'=R''= CHMe₂: PROMETRINE
R'=Me, R''=CHMe₂: DECMETRINE

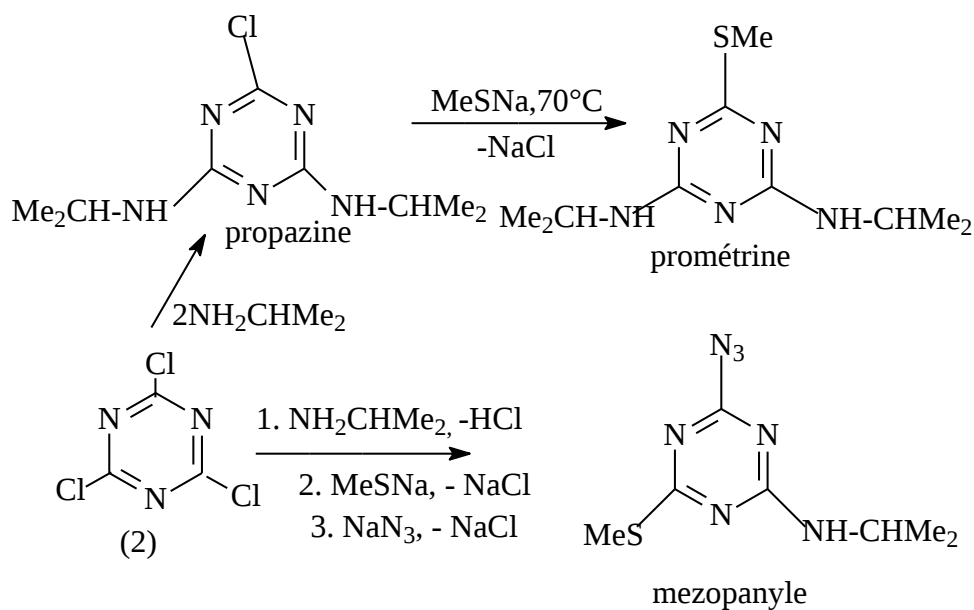
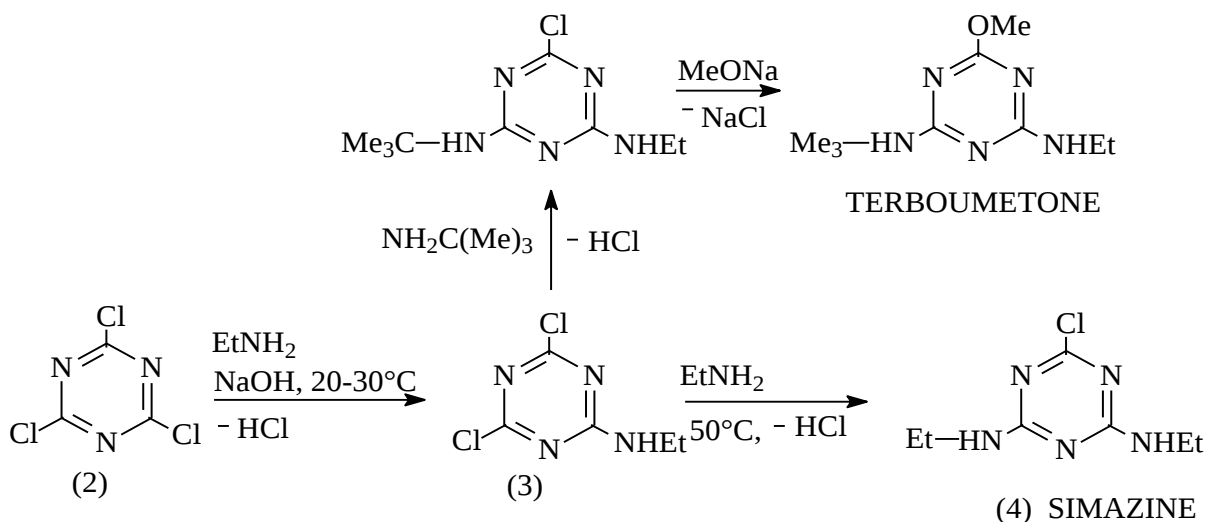
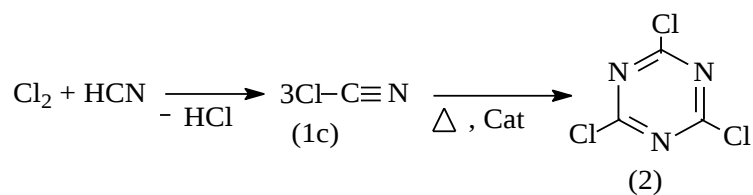
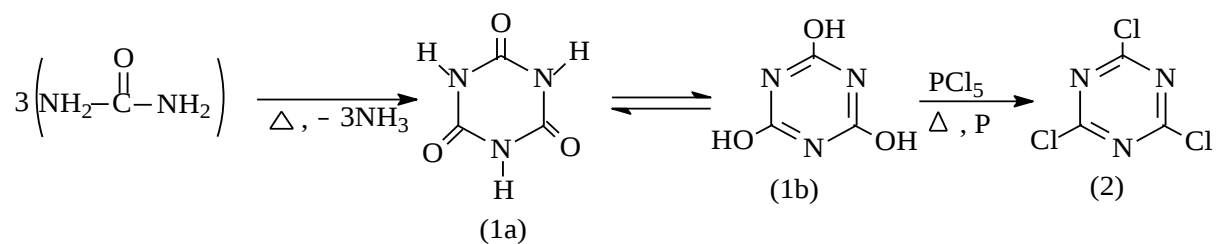


MEZORAMYL

Ce groupe des herbicides exige plus de quantités (1,5Kg/ha) mais possède un large diapason d'action avec une haute sélectivité. Ils sont moins toxiques pour les vertébrés. Leur synthèse est basée sur la substitution nucléophile successive des atomes de chlore dans 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine par l'alkylamines correspondantes, par méthylthiométhylate ou par les azides-anions.

La synthèse de trichlorotriazine peut être réalisée selon 2 voies : pyrolyse de 3 molécules de l'urée dans l'acide cyanurique (forme lactime) (1a) et isocyanurique (forme lactame) (1b). Après, les hydroxyles dans 1b sont substitués par les chlores. La 2^{ème} voie est basée sur l'action du chlore avec l'acide cyanique où le cyanochlorure (1c) se forme puis 3 molécules de

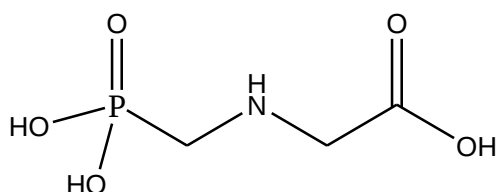
cyanochlorures donnent un cycle trihétéroaromatique (2). L'introduction du premier groupe alkylamine se fait dans les conditions douces (3).



Pour le 2^{ème} groupe il faut chauffer légèrement la masse réactionnelle (4). L'introduction du groupe méthylenthionurée se fait par le thiométhylate.

III.4.4. Glyphosate.

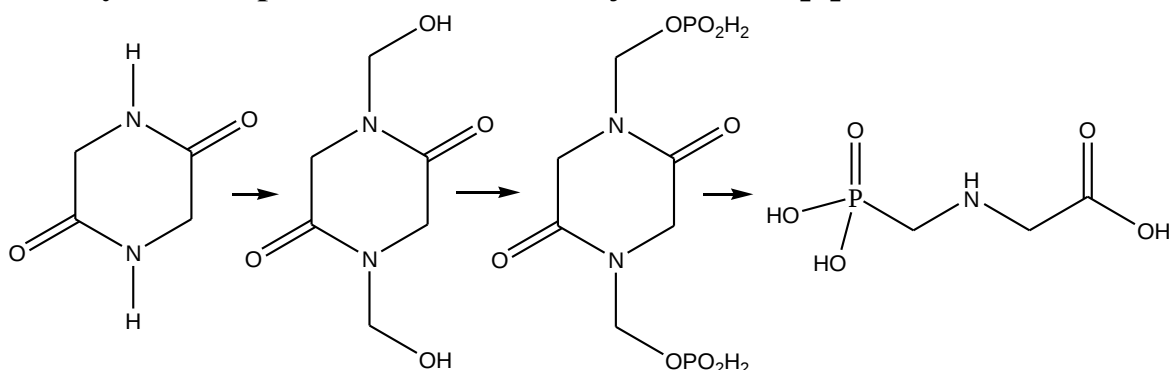
Le glyphosate (*N*-(phosphonométhyl)glycine, $C_3H_8NO_5P$) est aujourd'hui l'herbicide le plus utilisé dans le monde. C'est un désherbant total foliaire systémique, c'est-à-dire non sélectif, absorbé par les feuilles et à action généralisée. Le glyphosate seul est peu efficace, car il n'adhère pas aux feuilles et les pénètre difficilement. On lui adjoint donc au moins un tensioactif.



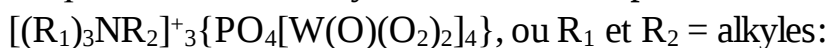
Le glyphosate est classé depuis 2015 comme cancérigène. On lui prête par ailleurs des effets néfastes sur l'environnement, notamment sur certains insectes et de façon indirecte sur les oiseaux qui s'en nourrissent, ainsi que sur la santé des personnes exposées aux pulvérisations (agriculteurs et populations rurales).

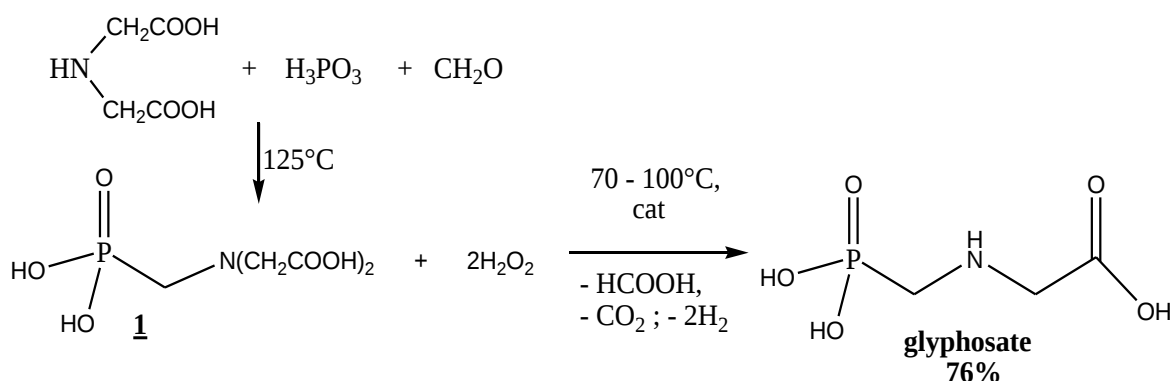
Le glyphosate est une molécule de synthèse, découverte dans les années 1950 par le chimiste suisse Henri Martin

Synthèse à partir de *N,N'*-biméthyl-2,5-dioxopiperazine



Le procédé industriel le plus courant de production de glyphosate est l'oxydation de l'acide *N*-(phosphonométhyl)-imidodiacétique (1) avec de O_2 ou H_2O_2 en présence d'un catalyseur métallo complexé:





Les principaux inconvénients de cette approche sont la nécessité d'utiliser de grandes quantités d'oxydants et d'acides forts non écologiques.

III. 5. Régulateurs de croissance des végétaux

III.5.1. Phytohormones

Les régulateurs de croissance peuvent être classés en **naturels** et **synthétiques**. Les régulateurs naturels sont des phytohormones, composés qui se forment dans la plante et participent à toutes les phases de l'activité vitale de la plante, et interviennent dans la communication entre individus végétaux différents (un arbre stressé peut émettre une hormone informant d'autres arbres qu'une cause de stress est présente).

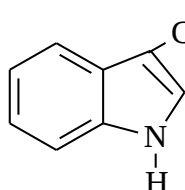
Les régulateurs synthétiques sont des substances qui ressemblent par leurs structures et propriétés aux phytohormones. Les phytohormones peuvent être divisées en 5 groupes : les auxines, les gibbérellines, les cytokinines, l'éthylène et l'acide abscissique (ABA).

III.5.1. 1. Auxines

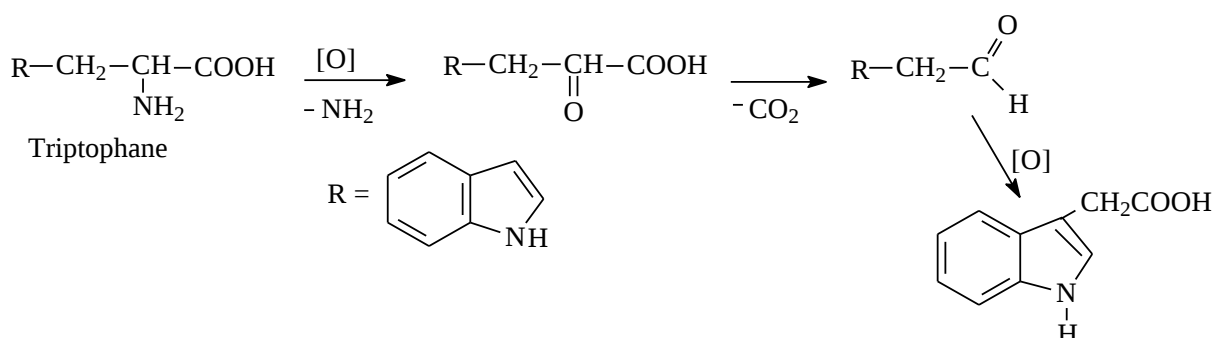
- ❖ Phytohormones, présentes dans tout le règne végétal
- ❖ Rôle majeur - contrôle de la croissance et du développement des plantes. Elles interviennent dès les premiers stades de l'embryogenèse, coordonnent la croissance et facilitent les réponses aux variations de l'environnement.
- ❖ Son action dépend à la fois de sa concentration et du tissu sur lequel elle agit. Par exemple, une même concentration peut inhiber le développement d'un bourgeon alors qu'elle favorisera l'élongation d'une tige. Selon les plantes, une même concentration sur un même organe peut entraîner des conséquences différentes. Par exemple,

- ❖ l'auxine stimule la croissance du limbe des monocotylédones alors qu'elle inhibe celle des dicotylédones.
- ❖ Chez les végétaux supérieurs, l'auxine majoritaire est l'acide indole-3-acétique (AIA), mais d'autres molécules naturelles présentent aussi une activité auxinique. C'est la première hormone végétale découverte, dans les années 1920.

L'auxine est synthétisée principalement dans les jeunes feuilles et est activement transportée vers les autres tissus de la plante est un stimulateur de la division cellulaire au cours de la formation des racines, fruits et graines.



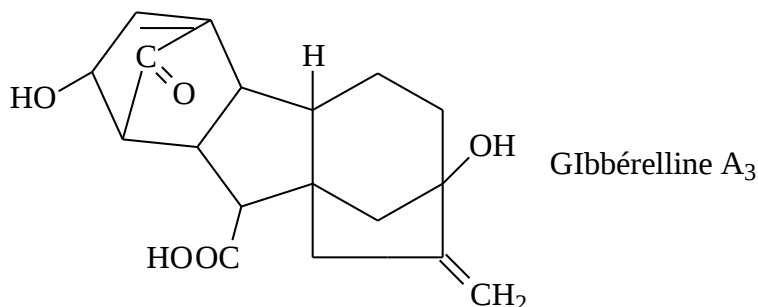
L'acide 3-indolylacétique se forme à l'aide des enzymes dans les plantes au cours de la désamination oxydante de l'acide aminé (tryptophane) via un indole -3-aldéhyde. Le dernier s'oxyde en acide sous l'action d'un enzyme.



III.5.1.2. Gibbérellines

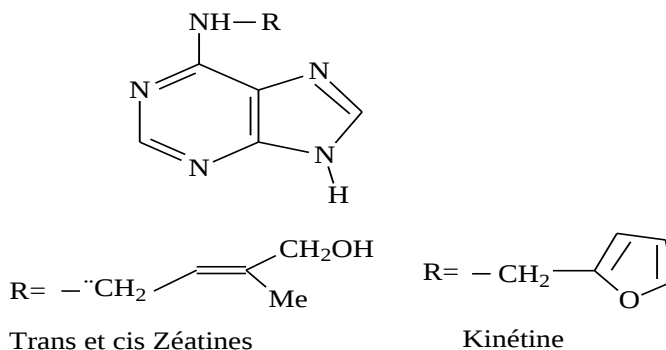
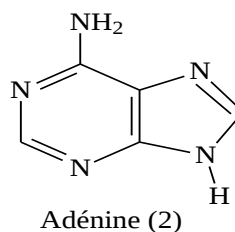
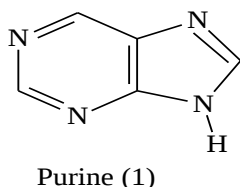
Elles agissent non seulement sur le processus de croissance mais également sur le développement global des plantes. C'est un groupe de composés qui se rapproche aux acides tétracycliques carboxyliques. Il appartient à la classe des diterpènes.

La gibbérelline fut mise en évidence pour la première fois par le phytopathologiste Eiichi Kurosawa en 1926, chez *Gabriella fujikuroi* (Ascomycète parasite du riz qui allonge exagérément les tiges). Entre 1935 et 1938, Teijiro Yabuta (1888-1977) isole et purifie la substance à l'origine de la maladie. En 1954-55 on détermine la structure chimique de l'acide gibbérellique (GA3).



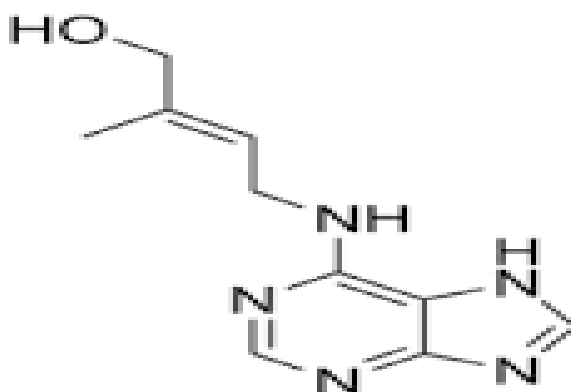
III.5.1.3. Cytokines

Elles sont des dérivés de la purine (1). Tous renferment le groupement amine en position 6. C'est pourquoi on peut les attribuer à des dérivés d'adénine (2).

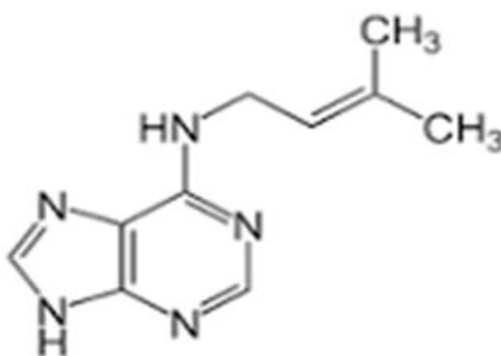


Ils prennent part dans la régulation des processus de croissance et du développement des végétaux et présentent dans toutes les parties des plantes.

La **zéatine** est la plus répandue dans le règne végétal. C'est une hormone végétale naturelle isolée à partir du maïs (*zea mays*) se situant au niveau du phloème. Sa forme ribosylée, la zéatine riboside, se retrouve principalement dans les racines des plantes. La zéatine a deux stéréoisomères Z (cis) et E (trans). La Z-zéatine joue un rôle dans l'arrêt de la dormance des plantes.



L'**isopentényladénine (IPA)** la cytokinine découverte à partir de plantes atteintes par la bactérie *Rhodococcus fascians*.



Les cytokinines ont des propriétés activatrices de la division cellulaire, mais elles sont également impliquées dans la croissance et la différenciation cellulaire.

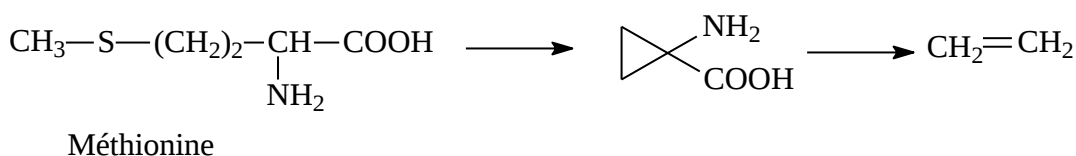
- Activation de la production de chlorophylle
- Activation de l'ouverture des feuilles
- Favorisent la croissance cellulaire
- Favorisent la formation de jeunes pousses
- Favorisent le déchargement de composés sucrés par le phloème
- Retardent la sénescence foliaire
- Impliquées dans les morphogénèses
- Inhibent la photosynthèse des plantes
- Stimulent le métabolisme des cellules de jeunes pousses (qui ne sont pas à leur niveau de métabolisme maximal) en réponse à une augmentation de l'eau et des substances minérales disponibles.
- etc.

III.5.1.4. Ethylène

C'est un phytorégulateur naturel aux actions diverses. Il provoque l'épaississement des tiges, initie la floraison des agrumes, des bananes, des ananas et des pommes. Il est un catalyseur essentiel de la maturation des fruits. Par exemple, un **avocat** ne mûrit pas sur l'arbre mais six à huit jours après la cueillette. On observe alors un pic de production d'éthylène qui déclenche la maturation du fruit. Un fruit dont la maturation est dépendante de l'éthylène est classé comme fruit **climactérique**. La **banane** produit de l'éthylène pour mûrir. Quand on veut redémarrer le murissement, il suffit de diffuser de l'éthylène.

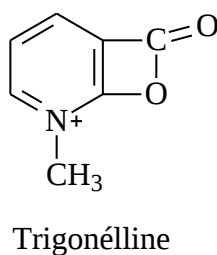
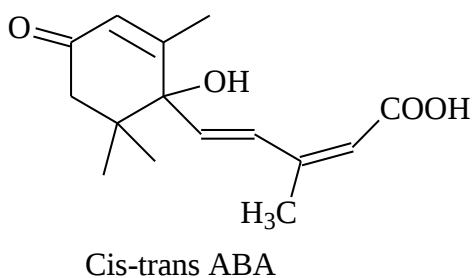
Cette hormone inhibe la floraison sauf chez certaines espèces comme la mangue ou l'ananas, chez lesquels on synchronise la floraison des fruits en apportant de l'éthylène sur l'arbre. L'éthylène peut changer la nature des organes floraux. Chez les espèces monoïques, c'est une hormone féminisante.

Pour la synthèse de l'éthylène, les plantes utilisent les acides α -aminés naturels (la méthionine – l'acide α -amino- γ -méthylthiobutanoïque). Sa transformation en éthylène se produit par le stade de la formation du cyclopropane substitué :



III.5.1.5. Acide abscissique (ABA)

C'est un inhibiteur du processus de croissance. Il appartient aux sesquiterpènes. On suppose que ABA peut se former à partir des caroténoïdes.



Propriétés physiologiques

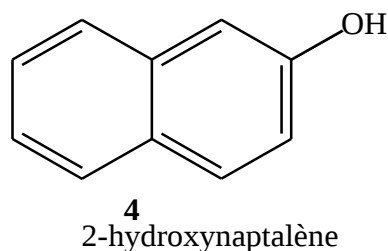
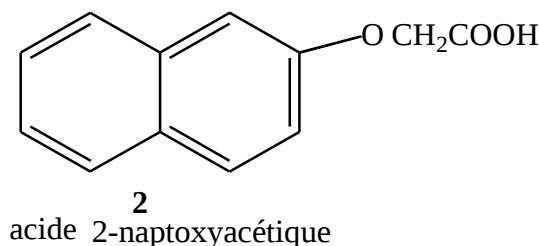
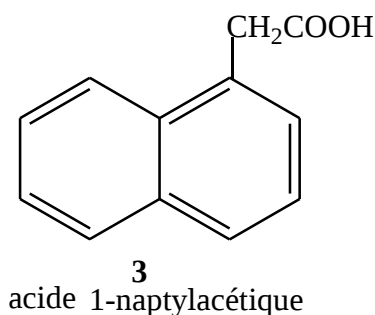
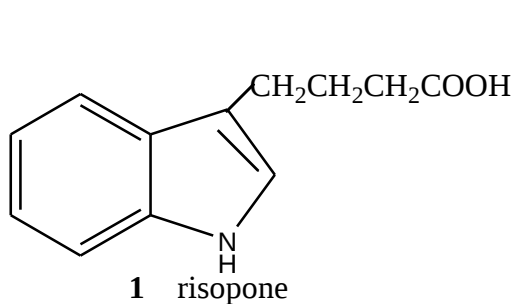
- Dormance et inhibition de germination
- Induction de la sénescence (maturation des graines).
- Prolongation de la dormance.
- Arrêt de croissance de bourgeons ayant démarré et réintroduction de la dormance.
- Inhibition de la germination des graines par modification de la perméabilité des membranes.
- Défense contre différents stress
- Fermeture des stomates permettant une lutte contre la sécheresse, choc osmotique, carence en éléments minéraux, anoxie des racines.

Implication dans les voies de défense contre les agents pathogènes, fermeture des stomates empêchant la pénétration du pathogène déclenchée par un mécanisme de reconnaissance)

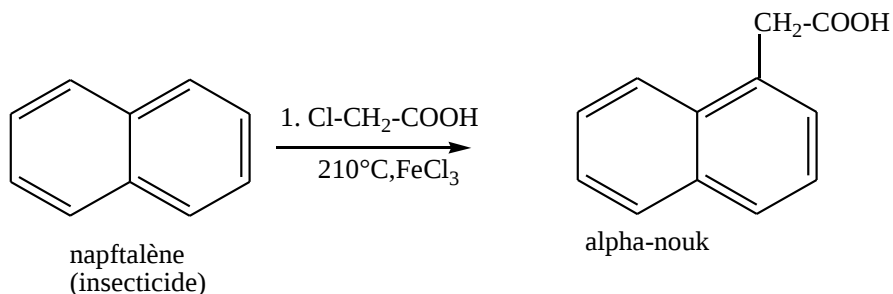
III.5.2. Régulateurs synthétiques

Récemment a été découvert un nouveau régulateur de croissance – la **betaine** [acide N-méthylnicotinique (trigonelline)]. Il est le premier représentant d'un nouveau **type** de régulateur de croissances des végétaux, isolé à partir de cellules végétales et animales.

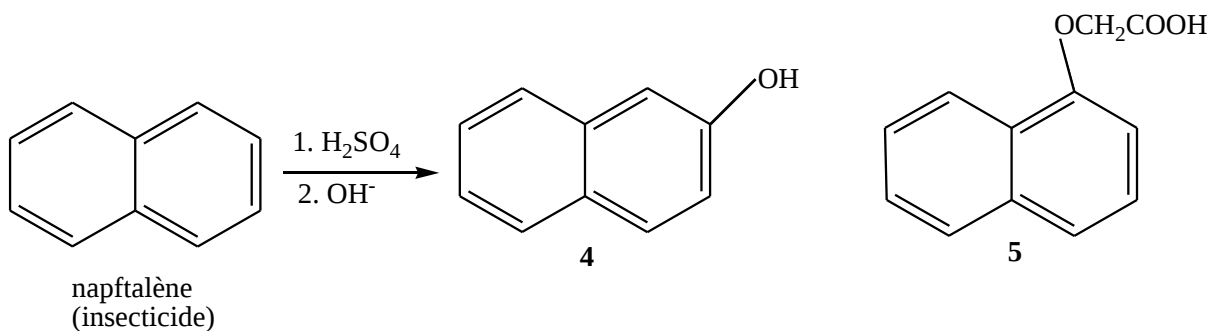
Parmi les **dérivés synthétiques** ayant une activité d'auxine, on peut citer :



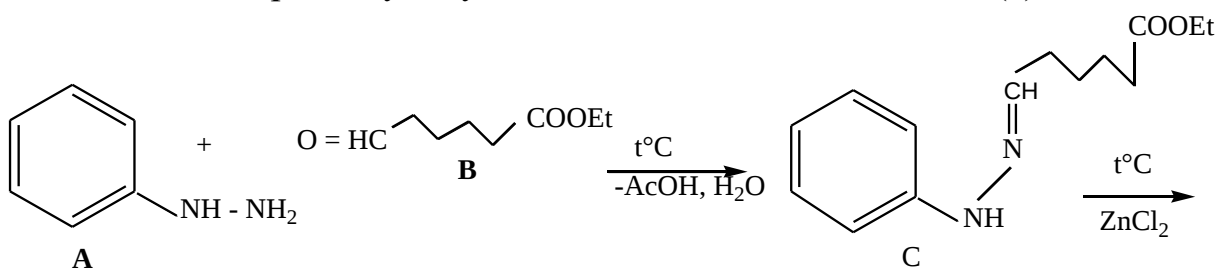
L'acide α -naphtylacétique est un stimulateur de cultures fruitières.

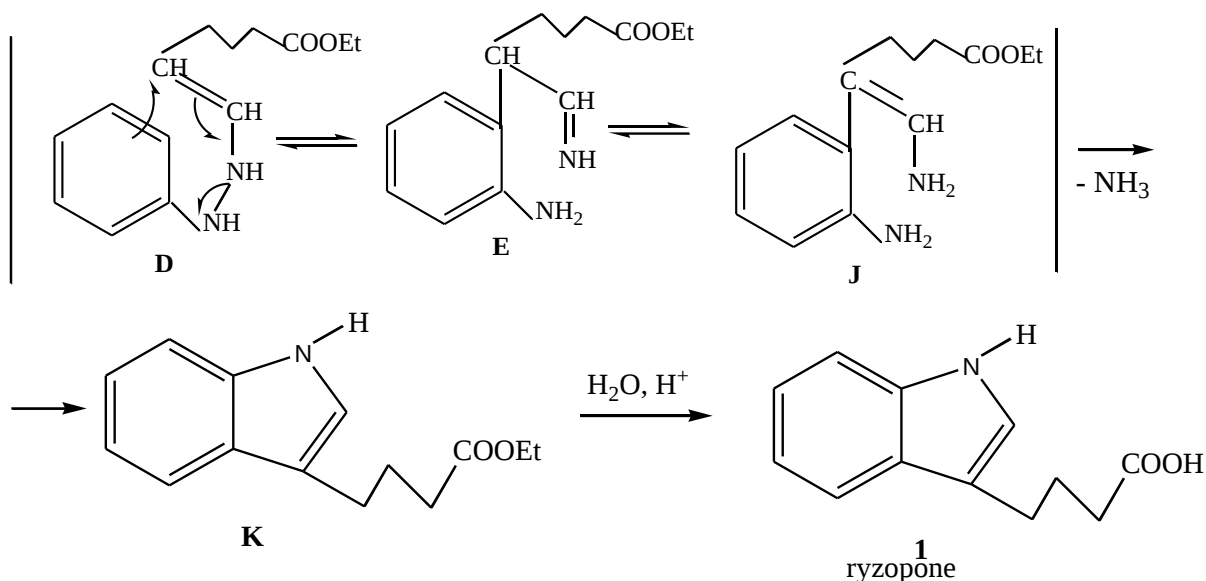


Le β -Hydroxynaphtalène (4) est un insecticide contre les chenilles. Le α -Hydroxynaphtalène ne possède pas d'activité, mais son ester avec l'acide hydroxyacétique (**bétapal**) (5) est devenu un produit industriel important. Le Bétapal accélère le murissement des tomates, poivrons ...

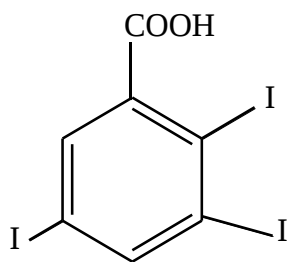


On obtient la rypopone (1) par cyclisation selon Fischer de phénylhydrazone (C), qui à son tour est formé à partir de phénylhydrazine (A) et 6-oxohexanoate (B). La hétérocyclisation se déroule à chaud en présence de chlorure de zinc. Au premier stade, on observe le déplacement prototropique réversible au cours duquel hydrazone (C) se transforme en énamine (D). On suppose que le 2^{ème} stade s'effectue grâce à l'attaque électrophile de l'atome insaturé de C-5 avec l'atome du C du cycle benzénique en position ortho. Cela amène au [3,3]- déplacement sigmatropique simultané (la formation concertée de la nouvelle liaison C – C et la rupture de la liaison N – N, tout cela s'accompagne par la nouvelle répartition des protons. Puis l'imine (E) se transforme à son tautomère (J) qui se cyclise en l'ester (K) après avoir perdu de l'ammoniac. Après l'hydrolyse de ce dernier on obtient l'acide (1).



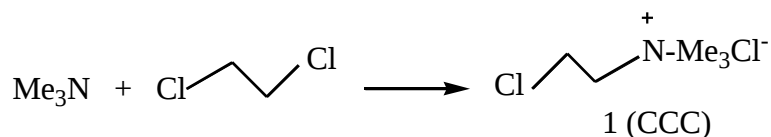


Les anti-auxines sont des substances qui affaiblissent ou arrêtent le fonctionnement des systèmes régulés par l'auxine. A ces types de composés se rapportent l'acide 2,3,5-triiodobenzoïque :

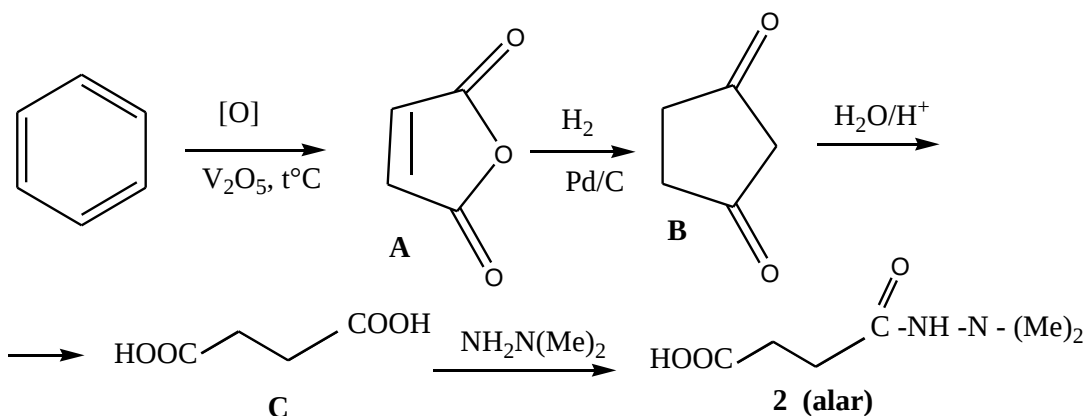


Les retardants sont des composés qui présentent une activité contraire à celle de gibbérelline. Parmi eux l'on peut citer : chlorométhylate de méthyl-(β -chloroéthyl) amine (1) (CCC) et diméthylhydrazine de l'acide ambre – **alar** (2).

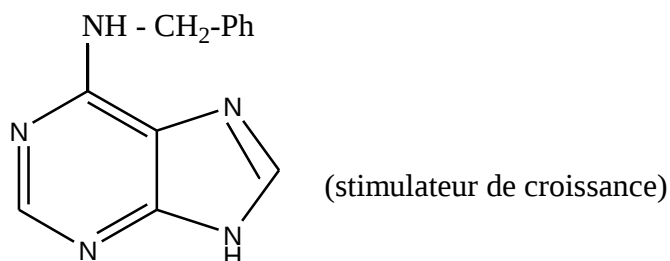
On synthétise la CCC par quaternisation de triméthylamine avec 1,2-dichloroéthane à chaud :



On prépare alar (2) à partir du benzène *via* l'anhydride maléique (A), qu'on le réduit en anhydride d'ambre (B) et le dernier s'hydrolyse à milieu acide en acide d'ambre (C) qui à son tour, réagit avec le dérivé d'hydrazine en donnant alar (2) :



Parmi les **cytokines** synthétiques, c'est le 6-benzylaminopurine (BAP) qui présente un intérêt : elle augmente la stabilité du blé et de la betterave :



Il y a une série des dérivés de thiodiazole qui manifestent une activité pesticidique. L'un des représentant de 1,2,3-thidiazole, le thiazol-5-ylurée (**DROPP**) est un bon défoliant à haute activité. On l'obtient à partir du hydrazone de chloréthanal (A) qui l'entre en cyclisation avec le chlorure de sulfuryle en formant 5-chloro-1,2,3-thiodiazole (B). Puis l'atome de chlore est substitué par NH_2 en traitant avec NH_3 .

