



LES SUBSTANCES NATURELLES : LE MAGASIN DU BON DIEU

L'homme s'intéresse aux plantes puis à la chimie

Les plantes nous fournissent tout ce dont on a besoin pour vivre. L'alimentation d'abord, mais bien d'autres choses encore.

Depuis que l'homme a domestiqué le feu, il brûle des plantes pour se chauffer et améliore son alimentation en faisant cuire sa nourriture. Aujourd'hui, les plantes nous fournissent aussi des parfums pour les célébrations de toutes natures, des médicaments, des cosmétiques pour entretenir notre apparence, des épices pour agrémenter la vie, etc.

Figure 1

Les plantes, substances naturelles



L'humanité au cours de tant de siècles de ses pratiques a accumulé une quantité considérable de connaissances sur les plantes. Elle a – différemment dans chaque partie du monde – appris à reconnaître celles qui soignent, celles qui ont une odeur agréable, celles qui ont bon goût etc. Ces connaissances ont été transmises de génération en génération.

À l'époque moderne, on s'intéresse à ces connaissances pour pouvoir en tirer de nouveaux produits qui viendront enrichir notre vie quotidienne et nos activités commerciales. Des scientifiques se rendent dans les pays lointains, souvent des pays tropicaux car la nature y est particulièrement riche. À partir des informations recueillies sur place, ils sélectionnent les plantes les plus prometteuses. Ces scientifiques font ainsi ce que l'on appelle l'**ethnobotanique**. La *figure 2* rappelle que dans cette démarche, avant de travailler sur les plantes, il faut travailler avec les personnes. On puise dans la biodiversité végétale, les ingrédients utiles grâce aux connaissances traditionnelles.

L'ethnobotanique ce n'est pas uniquement la rencontre avec des guérisseurs chamans, c'est aussi toute une démarche d'études de laboratoire. Le travail des chimistes intervient ensuite dans l'identification, pour chaque plante, de la molécule qui lui donne sa propriété. Éventuellement, on la produira ensuite en quantité importante pour les usages commerciaux.

Figure 2

Ethnobotanique. Des chercheurs vont dans les pays tropicaux et se font expliquer quelles plantes sont intéressantes pour eux. Ils recueillent des échantillons pour les tester dans leur laboratoire (cf. « Chimie, dermo-cosmétique et beauté », EDP Sciences, 2017, p. 67).





Première étape du chimiste : identifier le « principe » actif

Identifier la molécule du principe actif

On sait que tout n'est que molécule : une propriété particulière de la plante vient donc d'une molécule qu'elle contient. C'est ce que l'on appelle son « principe actif ». Le chimiste sait séparer la plante en différentes parties – feuilles, écorce, graine, gousse, etc. – et observer celles qui possèdent la propriété recherchée.

Figure 3

Laboratoire de chimie d'autrefois avant l'informatique. Les différentes parties de la plante sont observées et séparées en composants moléculaires (cf. « La chimie et les sens », EDP Sciences, 2018, p. 97).



Ensuite, le chimiste applique les techniques éprouvées en laboratoire – on chauffe, on dissout, on cristallise, etc. Au bout d'un travail très long parfois marqué d'échecs, on isole en laboratoire (Fig. 3) la molécule responsable de la propriété intéressante de la plante : le « principe actif » a été isolé !

En répétant l'opération, on peut accumuler des quantités suffisantes de la molécule clef (le principe actif) pour pouvoir l'utiliser. On la conditionne et on la vend. C'est comme cela que sont produits beaucoup de médicaments ou de parfums, de cosmétiques ou d'arômes. La figure 4 donne une série de médicaments faits par cette voie. Il s'agit souvent de médicaments anciens. Ils illustrent la variété des plantes exploitées.



Origine végétale des médicaments

Exemple des alcaloïdes

– Extrait de l'opium du pavot

en 1806 : Morphine

en 1832 : Codéïne Cofefan® (éther méthylique de la morphine, formule en 1881, hémiΣ en 1886)

– Extrait des écorces du quinquina

Quinine : utilisée contre les fièvres (Σ en 1824) : **Quinimax®** antipaludéen

Quinidine : utilisée contre les palpitations : **Serecor®** antiaritmique

– Extrait de la pervenche de Madagascar

Vinca-alcaloïdes : anticancéreux : Vinblastine **Velbe®**, Vinorelbine **Navelbine®**

– Extrait de l'ergot de seigle : Ergotamine **Séglor®** antimigraineux

– Extrait de la belladone : 1833 : **Atropine** : antispasmodique, anti-bradycardies

Figure 4

Des médicaments à l'origine végétale.

Quelques exemples :

• La vanille

Les gousses de l'arbuste « vanille » fournissent un arôme qui a beaucoup de succès. Cela a été découvert au Mexique en 1520 par les Espagnols. On chauffe les gousses, et on les sèche pour développer l'arôme. Le principe actif est « la vanilline », une molécule représentée sur la *figure 5*. On sait extraire cette molécule, ce qui donne une poudre concentrée qui peut être conditionnée et se prête au transport et à la conservation. L'arôme « vanille » est devenu le plus utilisé au monde et se vend à 8 000 tonnes par an.

• L'afrodamodiale

La plante *Aframomum Angustifolium* (ou maniguette), que l'on trouve à Madagascar d'où elle est originaire et dans les régions sud-africaines. Elle a été sélectionnée par une démarche ethnobotanique (*Fig. 6*) à partir de sa réputation d'être bonne pour les soins de la peau. Son produit actif se trouve principalement dans ses fruits (le « longoza ») ou dans ses graines. L'afrodamodiale, son nom commercial, est aujourd'hui à la base d'une ligne de cosmétiques « anti-âge ».



Attention : formule chimique !

On présente dans ce chapitre un certain nombre de molécules par leur « **formule chimique** ». Ce n'est pas pour que le lecteur les retienne, ni même pour qu'il les comprenne en détail. C'est pour qu'il en réalise la diversité et la complexité.

La « **formule chimique** », telle que présentée sur la *figure 5* donne une représentation de la position des atomes de la molécule (ici la vanilline).

Mais elle est simplifiée : d'abord elle ne précise pas la nature de tous les atomes ; ceux qui sont « évidents » comme les atomes de carbone ou d'hydrogène du squelette de la molécule ne sont pas nommés. Ensuite, la formule présentée étant plane, ne donne aucune indication sur la géométrie dans l'espace – la stéréochimie (quels atomes sont au-dessus ou au-dessous du plan principal). Elle n'est qu'une première approche de la molécule.

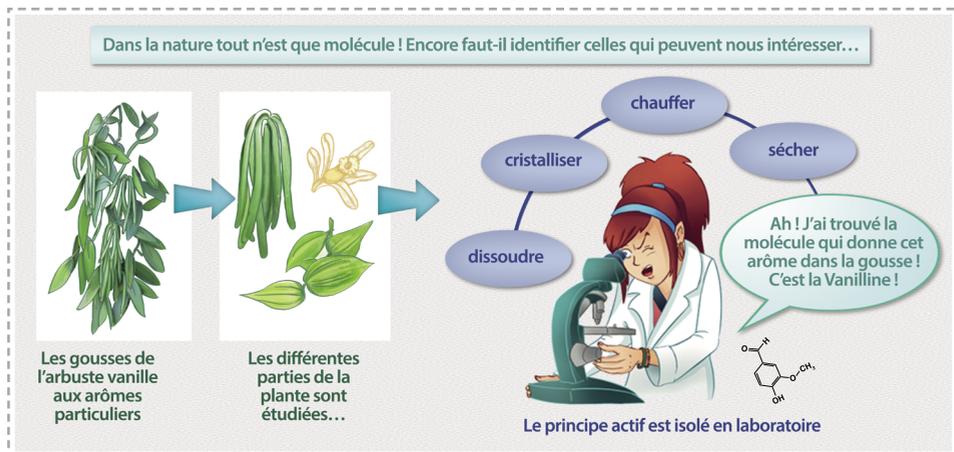


Figure 5

La vanilline. Cette molécule est présente dans la « gousse de vanille » de la plante du même nom. Elle fournit l'arôme le plus utilisé au monde.

La formule de la vanilline peut être qualifiée de « relativement simple ». On verra plus loin des formules autrement complexes (la vinorelbine ou le taxotère). Le défi est, pour les chimistes, de réussir à fabriquer ces molécules en laboratoire (voir Encart « Quelques difficultés de la synthèse organique »).

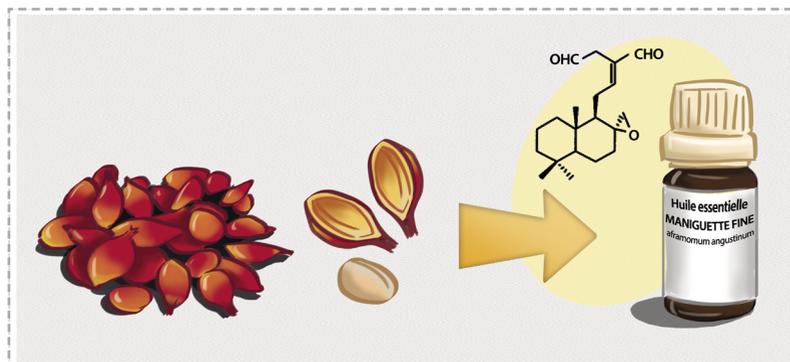


Figure 6

L'aframomum angustinum. Du principe actif à la graine et à un cosmétique « anti-âge ».



Figure 7

Patrice André avec des locaux dans un pays étranger : « Avant de travailler sur des plantes, on travaille d'abord avec d'autres personnes ». La recherche des traditions est une véritable enquête ethnobotanique, une aventure digne d'Indiana Jones !

Les molécules de la mer

Bien évidemment, ce sont les plantes terrestres qui ont été étudiées en priorité. Cependant, le milieu marin présente une végétation tout à fait originale, souvent étrangère à la photosynthèse. Il est susceptible d'offrir de nouvelles molécules, de nouvelles opportunités pour les produits qui nous intéressent.

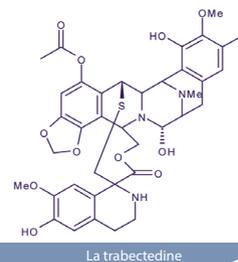


Figure 8

Valorisation d'un produit issu d'organismes marins : la trabectedine.

Pourtant il a été relativement peu exploré et réserve probablement de belles surprises. Exemple de la saxitonine, puissant anesthésique, les composants des éponges. Extraction de toxines – vidarabine, zico-tinoïde, trabectedine.



Identification de la structure moléculaire

Souvent le principe actif de la plante est très dilué, difficile à extraire en quantité suffisante, éventuellement instable et ne peut pas supporter le transport. Il est inutilisable sans transformation. L'étape suivante pour le chimiste est alors d'identifier sa structure moléculaire pour voir s'il peut le fabriquer en laboratoire.

La chimie organique, née au xix^{e} siècle, a fait depuis des progrès gigantesques. Elle est ainsi capable de déterminer la structure moléculaire complète de nombreuses molécules. Ceci est appliqué aux principes actifs des plantes. Ce travail n'est pas facile, vu la complexité de ces molécules. Le développement des instruments modernes dans les laboratoires (spectrométrie de masse, RMN par exemple) permet maintenant de le pratiquer de façon courante. Mais on a des surprises : si les principes actifs de l'aframodiale, par exemple (Fig. 6), reste raisonnablement gérables, que dire de celui de la pervenche de Madagascar ? (Fig. 9) (voir Encart « Attention : formule chimique ! »).



Figure 9

Fleurs de la pervenche de Madagascar. On en extrait de nombreuses molécules d'intérêt, dont la vinorelbine, commercialisée comme médicament anticancéreux sous le nom de Navelbine.

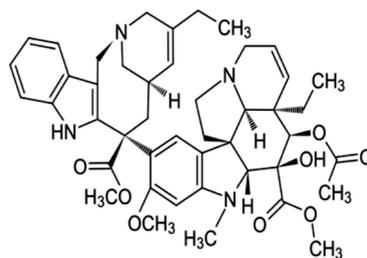


Figure 10

Structure de la vinorelbine – Principe actif de la navelbine.



Pourquoi des formules chimiques ?

Les molécules sont en nombre absolument considérable – pratiquement infini – et il faut bien les désigner d'une façon ou d'une autre.

La « formule chimique » schématise l'arrangement entre les atomes sous forme d'un dessin – un diagramme qui reproduit les liaisons chimiques. Ceci est indispensable pour prévoir les propriétés chimiques, la façon dont elles vont réagir avec les autres produits qui seront à leur contact – donc les difficultés de leur conservation. C'est aussi indispensable pour définir des méthodes de synthèse de ces molécules si on a besoin de se les procurer.

Ces formules ne sont pas là pour être apprises en détail, mais pour faire sentir la complexité de la chimie du vivant, donner un sentiment sur l'infinie variété que la nature a créée et que les chimistes ont su découvrir.

Synthèse du principe actif et idées nouvelles. Le chimiste devient industriel

La synthèse organique

La connaissance de la structure moléculaire complète du principe actif permet – en principe – d'en réaliser la synthèse. Mais, fabriquer des molécules organiques est un travail souvent considérable (voir Encart « Quelques difficultés de la synthèse organique »).

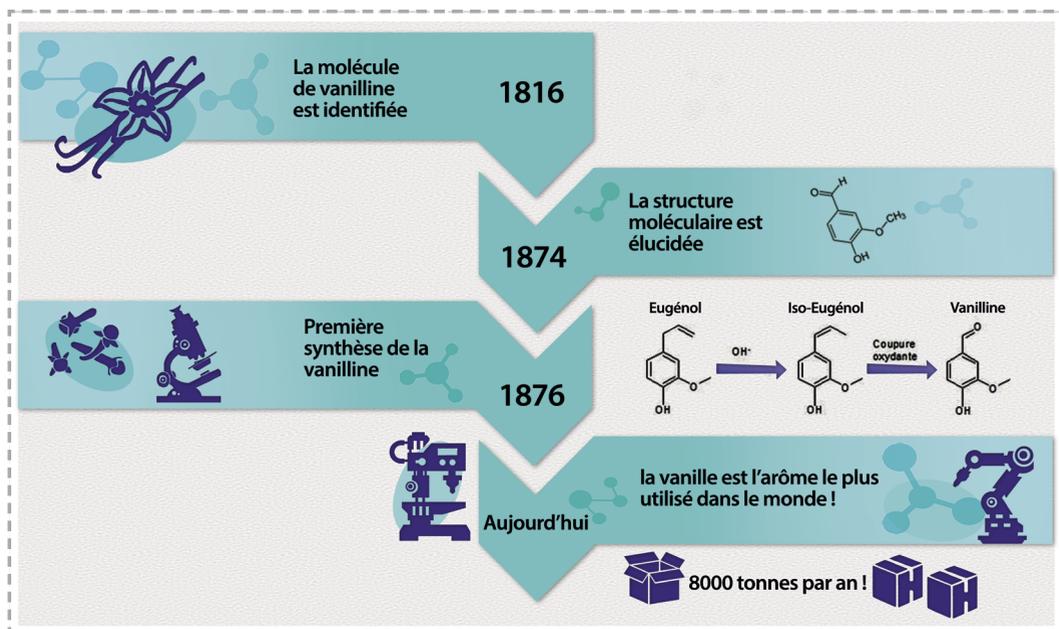
Dans certains cas, il peut suffire d'apporter de légères modifications chimiques au principe actif pour en accroître l'efficacité ou la stabilité. C'est par exemple le cas de l'acide acétylsalicylique, rendu célèbre sous le nom d'aspirine (voir Encart « L'histoire de l'aspirine, le plus vieux des "médicaments modernes" »).



Un autre exemple est donné par la vanilline, évoquée plus haut et à l'origine de l'arôme de la vanille. La molécule a été identifiée en 1816, sa structure a été élucidée en 1874 et elle a été synthétisée pour la première fois en 1876 (Fig. 11). Cette synthèse était faite à partir de l'eugénol, extrait des clous de girofle. La vanille est aujourd'hui l'arôme le plus utilisé au monde ; les besoins s'élevaient à 8 000 tonnes par an alors que l'extraction directe n'en fournit que 2 000. La synthèse du « principe actif » a permis de répondre à la demande.

Figure 11

Schéma de la synthèse de la vanilline.



La méthode « intellectuellement » la plus générale serait de recréer l'arrangement atomique, atome par atome, jusqu'à réaliser l'édifice final. Cette approche, dite « synthèse totale » se révèle très complexe. La liaison d'un atome supplémentaire sur une structure peut en général se faire sur plusieurs sites – mais il n'y en a qu'un seul qui soit convenable pour copier la molécule originale. Comment s'orienter vers le bon choix ? Ce que la nature a fait, le chimiste ne peut le faire que par de nombreuses opérations – un travail difficile, souvent voué à l'échec et coûteux.



Quelques difficultés de la synthèse organique

Mettre les atomes les uns à côté des autres comme dans un jeu de construction n'est pas une bonne représentation de la synthèse chimique. La formule simple de la molécule n'en est pas une image suffisamment réelle. Il existe des complications : par exemple les isomères, qui sont des molécules de mêmes formules simples mais qui présentent des différences dans les arrangements atomiques. Plus subtilement, il existe des « stéréoisomères » qui ont des structures analogues sauf en ce qui concerne l'organisation dans l'espace de certaines liaisons.

Et pourtant, l'atome que l'on va vouloir fixer devra l'être sur un site bien déterminé du squelette moléculaire en construction – ce n'est souvent pas celui sur lequel il irait « de lui-même » se fixer.

La démarche utilisée par les chimistes est de bloquer/débloquer certains sites. On « bloque » tous les sites non désirés pour obliger le nouvel atome à se mettre correctement. Mais ensuite, dans un deuxième temps, on débloque tous les autres sites pour restaurer le squelette sur lequel on travaille. Puis on recommence avec un nouvel atome ! Pour « simplifier » les choses, il faut réaliser que les structures moléculaires sont des édifices à trois dimensions : il ne suffit pas de fixer un atome sur le bon partenaire, il faut aussi qu'il ait la bonne orientation. La synthèse d'une molécule un peu complexe peut demander des dizaines d'étapes et beaucoup d'astuces pour savoir comment bloquer/débloquer un site et beaucoup de temps !

La synthèse totale a été marquée par le prix Nobel 1990 attribué à E.J. Corey.

L'hémisynthèse

Pour simplifier ce travail réellement titanesque, les chimistes ont développé une méthode qui gagne beaucoup d'étapes (quand elle est possible) : c'est l'**hémisynthèse**. Le produit de départ est une molécule déjà issue d'une substance naturelle apparentée à celle que l'on recherche – donc, dans laquelle une bonne partie du travail de synthèse est déjà faite. Le chimiste traite alors les modifications à apporter à la structure de départ – par exemple l'addition d'un groupe fonctionnel sur un site.

Revenons, à titre d'exemple sur la navelbine, évoquée plus haut. La fleur de cette plante est traditionnellement connue pour apaiser certaines douleurs. Le principe actif, élucidé par plusieurs années de travail est présenté sur la *figure 10*. Cette structure compliquée serait obtenue par une liaison entre deux molécules plus simples toutes deux présentes dans la plante d'origine. Ce travail a été fait : on a pu extraire ces deux molécules et les lier l'une à l'autre en laboratoire. Le produit



est aujourd'hui commercialisé sous le nom de « Navelbine » et constitue un médicament anticancéreux très utilisé.

Figure 12

Le chimiste permet le développement de capacités industrielles pour produire médicaments ou parfums, arômes etc. destinés à être commercialisés.



Le taxotère

La synthèse du taxotère (Fig. 14) donne un autre exemple d'hémisynthèse.

Le produit recherché est le taxotère (Fig. 13). Le point de départ vers sa synthèse est la 10-désacétylbaccatine III (DAB) trouvée dans les feuilles de l'if à 1 g/kg, et qui donne par addition d'un groupe d'atomes relativement simple le taxol ou, par une voie légèrement différente, une autre molécule, le taxotère. Aujourd'hui, il est utilisé en chimiothérapie anti-cancéreuse ; c'est un médicament très recherché. C'est la simplicité et le coût modéré apporté par l'hémisynthèse qui a permis ce succès – dû à des équipes françaises (CNRS). Le gain est spectaculaire car le taxol

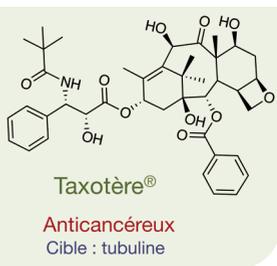


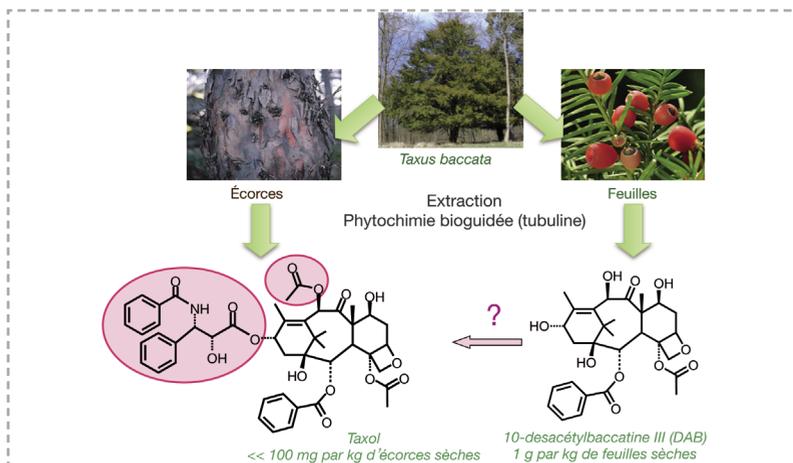
Figure 13

Structure du taxotère.

(lui-même anti-cancéreux) ne se trouve que dans les écorces de l'if et à une concentration très faible (environ 100 mg/kg d'écorce) et nécessite l'abattage des arbres.

Figure 14

La synthèse du taxotère.



L'histoire de l'aspirine, le plus vieux des « médicaments modernes »

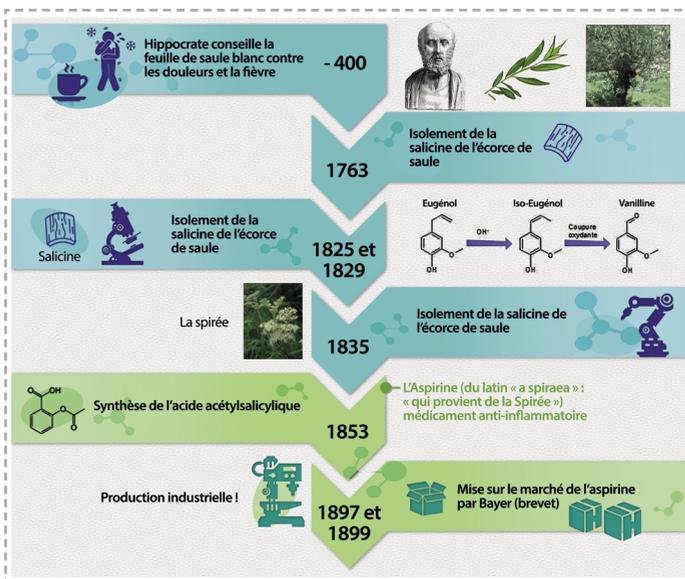


Figure 15

Saule blanc et reine-des-prés à l'origine de l'aspirine.

Hippocrate – le père grec de tous les médecins, qui vivait au IV^e siècle avant J.-C. disait « La nature est le premier médecin et ce n'est qu'en favorisant ses effets que l'on obtient quelques succès ». Si de nos jours l'aspirine utilisée est obtenue par synthèse chimique, ses principes actifs proviennent donc de la flore commune – la reine-des-prés et le saule blanc.

L'Aspirine en quelques dates

–400 : Hippocrate conseille la tisane de feuilles de saule blanc pour soulager douleurs et fièvres.
 1763 : utilisation de l'écorce de saule recommandée par Edward Stone pour soigner les fièvres.
 1825 et 1829 : isolement de la salicine de l'écorce de saule par Francesco Fontana et Henri Leroux.
 1835 : préparation de l'acide salicylique à partir de la spirée par Karl Jakob Löwig.

L'Aspirine, médicament anti-inflammatoire

1853 : synthèse de l'acide acétylsalicylique par Charles Frédéric Gerhard.
 1897 : production industrielle de l'acide acétylsalicylique par la firme Bayer (Félix Hoffmann).
 1899 : mise sur le marché de l'aspirine par Bayer (Brevet). Le nom « Aspirin » provient du latin « a spiraea » signifiant « qui provient de la spirée ».



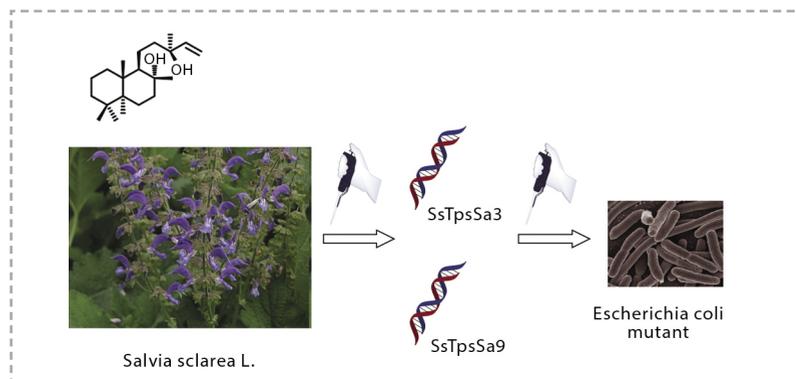
Et pour le futur ? Vers les techniques biotechnologiques ?

La nature est le grand modèle pour les chimistes qui veulent retrouver en laboratoire les molécules des plantes. Elle utilise des mécanismes complexes – gènes, enzymes, microorganismes – pour réaliser toutes les molécules qu'elle présente et qui nous fascinent. Copier ces mécanismes – ou d'abord « s'en inspirer » – est une voie très étudiée à l'heure actuelle par les chimistes. On espère qu'elle permettra d'obtenir de nouvelles molécules par des voies beaucoup plus aisées que nos approches actuelles de constructions purement chimiques.

Un exemple : la fabrication d'un parfum célèbre tiré de l'ambre. Le principe actif de ce parfum est l'ambrox. Une molécule de formule et de structure proches de l'ambrox est la molécule sclaréol, que l'on trouve dans « la sauge sclarée ». On a pu identifier dans le génome de la sauge, le gène qui permet la synthèse de la sclarée. Les techniques du génie génétique ont permis d'extraire ce gène, puis de le transférer dans un microorganisme (*Escherichia Coli*) qui le produit ainsi « naturellement ». Une toute nouvelle voie pour fabriquer des molécules – une voie étonnante qu'il est probablement trop tôt toutefois pour qualifier de « voie d'avenir ». « **Attention aux OGM !** » ou « **Merci les OGM !** » ?

Figure 16

Formule du sclaréol
et schéma de sa synthèse
par voie génétique
(cf. « La chimie et les sens »,
EDP Sciences, 2018, p.97).



La synthèse chimique est remplacée par une manipulation de micro-organismes – comme celle que l'on pourrait trouver chez les fabricants de bière. Est-ce que cela se développera ? Cela dépend du prix de fabrication et de la force des opposants à l'utilisation des OGM !

La progression du nombre de médicaments ne va sûrement pas se ralentir. Au début du xx^e siècle, il existait une centaine de médicaments issus de substances naturelles et environ 20 médicaments de synthèse. Aujourd'hui, ce sont plus de 100 molécules de synthèse. L'exploration de la biodiversité est ralentie par ses difficultés intrinsèques ; les méthodes en développement seront les bienvenues !

Conclusion

La chimie pour explorer la biodiversité.

Pourquoi les molécules rencontrées dans ce chapitre sont-elles toutes compliquées ? Leur structure peut aller de modérément (l'afrodial) à très compliquée (la navelbine).

Est-ce obligatoire quand il s'agit de médicament, de parfum, arôme ou cosmétique ? La réponse est « oui », car elles proviennent toutes de substances naturelles – en l'occurrence de plantes – où elles jouent un rôle – pour le maintien de la vie. Les molécules de base du vivant – les protéines, l'ADN, etc. – sont toutes très compliquées au point de vue chimique. C'est normal : la vie est un miracle de la nature et repose sur des mécanismes complexes. Les molécules – nos médicaments, parfums, cosmétiques et aromes – qui interagissent avec elles ont donc également besoin de cette complexité chimique.

La vie d'aujourd'hui nous fait rechercher ces molécules compliquées, actives pour nos besoins. Le chimiste, on l'a vu est à l'initiative : il isole les molécules actives qui se trouvent dans les plantes, les identifie, en détermine la structure moléculaire, définit des procédés permettant de les fabriquer.





Sa tâche est double : mettre les produits à disposition pour les proposer aux utilisateurs. Mais aussi, initier des procédés de fabrication économiques. Pour cela, les chimistes inventent sans relâche de nouvelles méthodes. Actuellement, ce sont vers les procédés inspirés de la nature et étudiés par les biologistes, qu'ils se tournent. Cette approche va apporter beaucoup de nouveautés et de progrès réels aussi peut-on espérer, compte tenu du rythme auquel la connaissance des mécanismes biologiques progresse.