

Composés issus de la voie des polyacétates
– UE 2 : Pharmacognosie –**Pas d'annexe**

Semaine : n°6 (du 10/10/16 au 14/10/16) Date : 12/10/2016	Heure : de 10h15 à 11h15	Professeur : Pr. HENNEBELLE
Binôme : n°16	Correcteur : n°15	
Remarques du professeur <ul style="list-style-type: none">• 7h de cours : 4h sur les polyacétates + 3h sur les peptides• Polys à trous sur Moodle• Savoir les structures des acides gras		

PLAN DU COURS**I) Introduction****II) Composés linéaires : acides gras et dérivés****A) Lipides simples****1) Glycérides : huile, beurre****A) STRUCTURE****B) ORIGINE DES HUILES ET DES BEURRES****C) CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES****D) OBTENTION****E) NOTION D'INSAPONIFIABLE****F) CONTRÔLES****G) EMPLOIS**

I) Introduction

Rappels de biochimie :

- Les polyacétates = **polymérisation d'unités acétates**.
- Acétate = sel correspondant à l'acide acétique.

Cette petite molécule a 2 atomes de carbones

L'acétyl-coA est la forme activée de l'acide acétique dans l'organisme. Si on veut rajouter un groupement acétyl on doit utiliser cette forme activée

L'acétyl-coA est un moyen de fabriquer des acides gras et donc d'autres molécules qui en découlent par la polymérisation de cette unité à 2 carbones, on aboutit à ce type de molécule, on aura des AG plus ou moins longs.

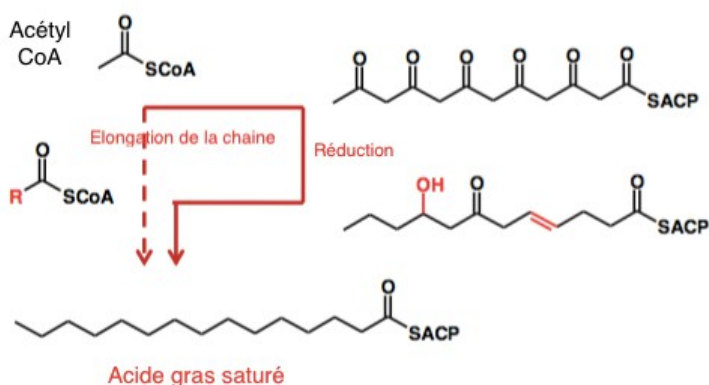
La plupart des acides gras ont un nombre pair d'atomes de carbones pour cette raison car on rajoute toujours les carbones 2 par 2 (acétate = 2 carbones).

Sur la molécule, en fin de chaîne on retrouve toujours l'ACP = *acyl carrier protein* = protéine qui porte la chaîne lors de son extension pour les AG.

Le résultat final est un **AG saturé** (on n'y arrive pas directement)

Les polyacétates sont donc une polymérisation d'unités acétate → si on rajoute un groupement acétyl sur un autre groupement acétyl, on forme pas directement une chaîne saturée mais une suite d'éléments à 2 carbones avec à chaque fois ce groupement C=O (= cétone), on obtient des groupements cétones un carbone sur 2 dans ce précurseur de l'AG.

Pour aboutir à une chaîne saturée, il faut se débarrasser des cétones, on peut produire la double liaison à partir d'un alcool par déshydratation, on réduit les fonctions cétones en alcools puis la double liaison peut être réduite ce qui fait une chaîne saturée. On obtient ainsi des acides gras saturés.



Ces AG permettent la synthèse de médiateurs dans l'organisme : prostaglandines, leucotriènes, thromboxane...

Dans ce cours, on va donc parler des AG et de leur utilisation, ce qui correspondra à la première partie

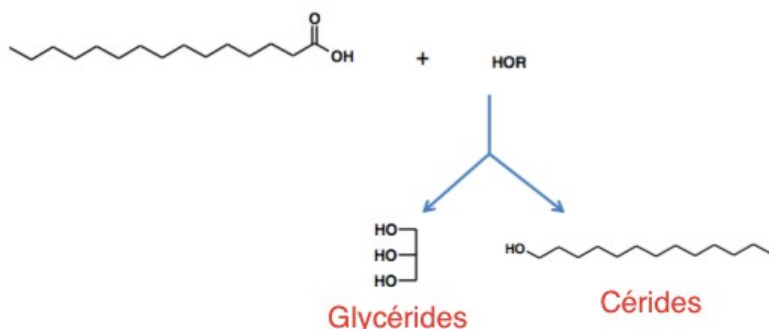
Dans la deuxième partie on verra les molécules à longues chaînes qui contiendront des fonctions cétones, alcools, alcènes mélangés et on verra que si on conserve cet élément précoce de la fabrication des produits on peut fabriquer des molécules phénoliques (partie 3)

II) Composés linéaires : acides gras et dérivés

A) Lipides simples

Les lipides simples sont des produits de conjugaison d'un ou plusieurs AG avec une seule molécule, ça sera des esters d'AG (produit de la réaction d'un acide carboxylique avec un alcool). Cet alcool ça peut être 2 principaux types de molécules : le **glycérol** ou des **alcools gras** (de masse moléculaire élevée, AG avec fonction alcool au bout)

Exemples :



- Conjugaison d'AG + glycérol = glycérides
- AG + alcool gras = cires, cérides (nom + scientifique pour cires)

1) **Glycérides = huile, beurre (à opposer avec les cires)**

A) STRUCTURE

Un beurre c'est l'équivalent d'une huile qui serait solide à température ambiante


Rappel : huile = liquide, beurre = huile solide (chimiquement c'est à peu près la même chose)

Une huile = glycérides d'acides gras. Quelques molécules d'acides gras utiles :

1. AG Saturés = ne comportent **pas de doubles liaisons**

Exemple : Acide stéarique 18C → fonction acide carboxylique

2. AG Insaturés : comportent des doubles liaisons

- Mono-insaturés → exemple : acide **oléique**
 - 18C
 - Une seule double liaison
 - Préciser la position de la double liaison entre la fin de la chaîne et la double liaison, utilisation du préfixe oméga → Ω9 (car 9 carbones de distance entre la fin de la chaîne et la double liaison)
 - Une double liaison mène à des isoméries, peut être cis ou trans. Pour les acides gras, elles sont toujours **cis** c'est à dire que les 2 liaisons sont du même côté que la double liaison 

- Polyinsaturés → *exemples* : molécules végétales, ces 2 molécules sont apparentées, l'une est précurseur de l'autre
 - Acide **α linoléique** : 3 doubles liaisons avec la 1^{ère} à 3 carbones de distance du bout de la chaîne → $\Omega 3$
 - Acide **linoléique** : 2 doubles liaisons avec la 1^{ère} à 6 carbones de distance de l'extrémité de la chaîne → $\Omega 6$

Généralement les doubles liaisons s'alternent à 2 liaisons simples de distance.

Exception: **Acides gras linoléiques conjugués** → les doubles liaisons ne sont séparées que par 1 seule liaison simple.



Attention: L'acide linoléique conjugué \neq acide linoléique

- Polyinsaturés à chaîne longue
 - Acide EPA **eicosapentaénoïque**, c'est un $\Omega 3$
 - *Eicosa* = 20 → 20 atomes de C (les prostaglandines sont des eicosanoïdes → molécules à 20C)
 - *Pentaéne* = 5 → 5 liaisons doubles
 - *Oïque* = acide carboxylique
 - Acide DHA **docosahexaénoïque**, c'est un $\Omega 3$
 - *Docosa* = 22 → 22 atomes de C
 - *Hexaéne* = 6 → 6 doubles liaisons
 - *Oïque* = acide carboxylique
 - Acide **γ -linoléique**, c'est un $\Omega 6$ (très souvent retrouvé en cosmétique)
 - 3 liaisons doubles
 - Utilisé en cosmétique

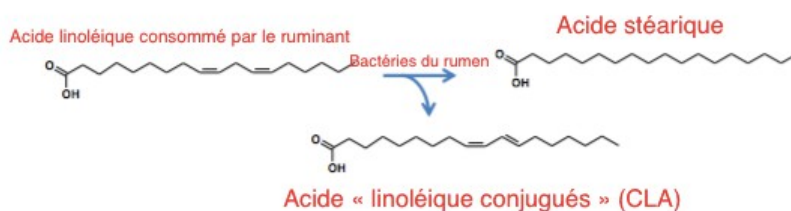
Récapitulatif A CONNAITRE :

Nom	Structure	Nombre de C	Nombre de liaisons doubles	Nombre de C entre la position terminale (ω) et la première liaison double
Acide stéarique		18	0	0
Acide oléique		18	1	9
Acide alpha linoléique (Ln)		18	3	3
Acide linoléique (Lo)		18	2	6
Acides linoléiques conjugués (CLA)		18	2	7
Acide eicosapentaénoïque (EPA)		20	5	3
Acide docosahexaénoïque (DHA)		22	6	3
Acide gamma linoléique		18	3	6

B) ORIGINE DES HUILES ET DES BEURRES

- **Végétale +++**
 - Huile végétale obtenue à partir de fruits de certaines espèces végétales
 - Partie utilisée = pulpe du fruit ou graine
 - Donne des acides gras à chaîne moyenne (max 18C)
 - Saturés ou insaturés selon les acides
- **Animale** (on a mis en évidence l'intérêt de certains AG particuliers, on peut les fabriquer nous même mais en quantité insuffisante par rapport à des besoins en santé)
 - Organismes marins, poissons en particulier → contiennent des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (> 18C), ce seront des oméga 3
 - Vaches : ruminants, une partie de leur matière grasse peut être modifiée → broutent l'herbe qui contient de l'acide linoléique → transformé dans le ruminant en acide stéarique par réduction par des bactéries présentes dans le bol alimentaire → réaction incomplète → génère la production d'isomères de l'acide linoléique : acides linoléiques conjugués

Quand on mange une viande de ruminants : on ingère un peu d'acide linoléique conjugués. Quand on boit du lait c'est pareil. Peut avoir un intérêt particulier en santé.



C) CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES

Une huile végétale n'est pas volatile = huile fixe $\rightarrow \neq$ d'une huile essentielle qui elle est volatile (car pas la même composition chimique)

Pour faire un beurre, il faut que la matière soit solide a température ambiante

Règle : plus il y a de **liaisons doubles** et plus la chaîne est **longue**, plus la molécule est **liquide**

AG saturés + chaînes courtes \rightarrow plus de chance d'être solide

Les glycérides sont des produits solubles dans les solvants apolaires (car c'est gras)

Les glycérides sont des esters et sont donc saponifiables (c'est à dire possibilité d'hydrolyser les ester = saponification)

On peut couper les esters pour libérer les AG correspondants

Les acides gras insaturés possèdent des doubles liaisons qui sont oxydables et donc plus fragiles. Ils sont sensibles à l'O₂, à la lumière, et ils ont tendance à s'isomériser (Z/E).

Une double liaison d'AG est naturellement en cis mais peut s'isomériser (par ex par la lumière) en AG trans. Les trans sont des agents de mauvaise santé notamment sur le plan cardiovasculaire

D) OBTENTION

On part d'une **matière première** (fruit, olive, chair de poisson) :

1) On a des étapes préliminaires.

- **Préparation du fruit** : décorticage, lavage, triage
- On enlève les éléments qu'on ne va pas utiliser, qui pourraient introduire des saletés, des éléments toxiques et autres dans l'huile finale

2) **Cuisson (facultatif) + séchage**

- on chauffe la matière première ce qui permet de détruire les cellules et de libérer plus facilement la matière qui nous intéresse à la fin.
- Si pas de chauffage (pression à froid), huile de meilleure qualité mais moins bon rendement
- C'est pourquoi on chauffe parfois pour obtenir plus de rendement

3) **Pression** :

- On presse les fruits et on filtre, on obtient alors l'**huile brute** « liqueur » et le **tourteau** qui est ce qui reste du fruit après pression

On a là l'essentiel du processus, tout ce qui est en plus dans le schéma sont des variantes ou des compléments à ce que l'on vient de voir.

- Dans le tourteau, il peut rester de l'huile, le fabricant peut décider de presser une 2^e fois le tourteau → meilleur rendement (économique) mais moins bonne qualité. (étape prise en compte dans la qualité → mauvais goût par exemple)

3) BIS

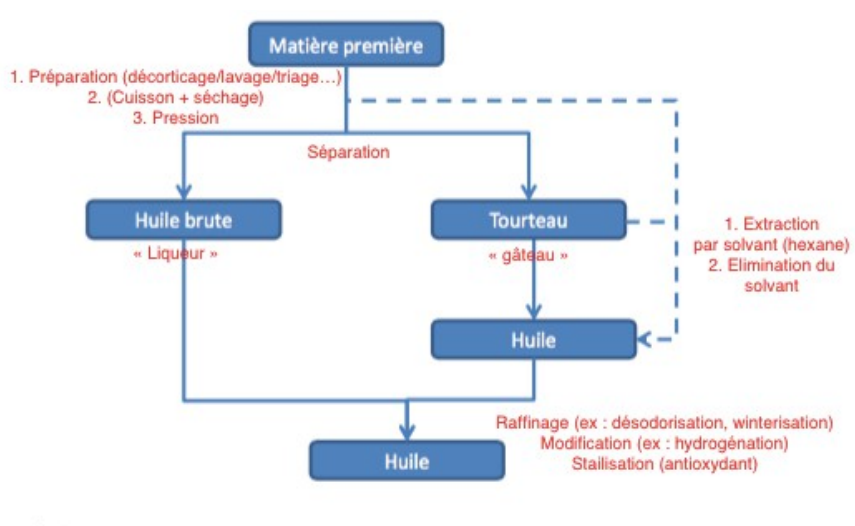
- On peut obtenir une huile sans pression mais par **extraction par un solvant** apolaire (car glycéride soluble dedans) → puis élimination du solvant → vérification qu'il a bien été éliminé
- *Exemple* : huile de colza

4) Puis on peut retravailler l'huile obtenue :

- Raffinage
 - Désodorisation car mauvaise odeur (huile de poisson)
 - Winterisation : procédé de traitement à froid des huiles, on fait précipiter à froid des impuretés. Renforce la qualité.

Ce qui suit est également facultatif mais peut être recommandé par la pharmacopée européenne dans certains cas

- **Modification**
 - Hydrogénation pour modifier les propriétés de l'huile
- **Stabilisation**
 - Antioxydant car l'huile est trop sensible à l'oxydation
 - *Exemple* : l'huile de lin riche en AG poly-insaturés → ajout d'un anti-oxydant



E) NOTION D'INSAPONIFIABLE

= Ce qu'on ne peut pas saponifier dans une huile végétale

Qu'est ce qui ne va pas être saponifié ?

- essentiellement des TG
- + quelque chose d'autre (ce quelque chose d'autre si ça n'est pas un ester ça ne peut pas être saponifié)

On obtient **l'insaponifiable** après une réaction de saponification (il reste 2-3%, souvent moins de matière qui n'a pas réagit, c'est l'insaponifiable)

L'insaponifiable a une composition variable en fonction de la matière première utilisée au départ

Composition de l'huile = TAG (98%) + **hydrocarbures** + **vitamines** liposolubles (A, D, E et K) + **alcools gras** (stérois animaux ou végétaux (phytostérois), alcools aliphatiques, alcools terpéniques ...)

La composition de l'insaponifiable nous donne une information qui peut être spécifique à une espèce donnée. Pour vérifier qu'on a bien la bonne huile et qu'on ne s'est pas fait « arnaqué » sur la nature de notre huile, on peut vérifier l'insaponifiable et on saura tout de suite quelle huile on a.

→ huile de sésame +++

→ Huile de germe de blé riche en vitamine E, en vitamines

Parfois l'intérêt de l'huile se trouve seulement dans l'insaponifiable et non dans la composition d'acides gras.

Il y a donc des cas ou on essaye d'obtenir l'insaponifiable pour l'utiliser en thérapeutique.

F) CONTRÔLE (NOTION DE QUALITE)

On peut faire des tests au départ sur la **matière première**.

- On vérifie la teneur d'huile qu'on peut obtenir et se faire une idée du rendement. Permet d'évaluer la qualité de la matière première végétale
- On a aussi des techniques de RMN qui donne de manière grossière la composition sur un extrait brut

On peut faire des tests sur le **produit fini**. (on évalue sa qualité finale)

Pour déterminer l'identité (vérification qu'on a la bonne matière première):

- On regarde si l'huile dévie la lumière polarisée (pouvoir rotatoire)
- Mesure de l'indice de réfraction
- Analyse de la composition en glycérides et AG, de la teneur en AG → Chromatographie (en phase gazeuse)
- Mesure de l'indice de saponification
- Détermination de l'insaponifiable = mesure de la teneur en insaponifiable qui varie selon l'espèce végétale = mesure de l'indice de saponification

Pour contrôler la qualité et vérifier que l'huile est encore utilisable (savoir si l'huile a correctement été conservée)

- **Mesure de l'indice de peroxyde** : la peroxydation est une réaction d'oxydation des doubles liaisons des AG, on peut mesurer la teneur en groupement peroxydes dans les AG, donne un indice sur leur état d'oxydation
- Mesure de l'indice d'anisidine

- **Mesure de l'indice d'acide** (on a des esters, si l'huile est trop acide les esters se sont hydrolysés, on a libéré le groupement acide carboxylique, plus l'huile est acide plus il y a eu hydrolyse et plus l'huile à souffert)
- Recherche des contaminations éventuelles (pollution pour les huiles de poissons) liées à la source
 - Huiles de poissons qui contiennent des métaux lourds, dioxine
- Vérification de pureté → on regarde si les processus de fabrication ont été correctement fait et que la pureté est satisfaisante.
 - Huile de poissons → on recherche la stéarine
- Rechercher s'il y a fraude sur l'huile = adultération → par exemple si le fournisseur a mélangé une huile de moins bonne qualité à l'huile commandée

G) EMPLOIS

La notion entre principe actif et complément alimentaire est floue pour ce type de produit. Il est possible de revendiquer un statut pharmaceutique.

Les huiles de poissons riches en $\Omega 3$ sont utilisées en thérapeutique.

La pharmacopée distingue 2 catégories d'huiles de poissons en fonction de leur origine et de leur composition chimique :

- Huile de poisson riche en $\Omega 3$ de type 1 → teneur en EPA et DHA égale (EPA légèrement supérieur). On y retrouve les acides eicosapentaénoïques. Issus de :
 - Engraulidae (anchois)
 - Clupeidae (harengs, sardines)
 - Osmeridae (éperlan)
 - Scombridae (maquereaux)
- Riche en $\Omega 3$ de type 2 → teneur en DHA > EPA. On y retrouve les acides docosahexaénoïques. Issus de :
 - Thons (Thunnus)
 - Bonnites (Sarda)

En thérapeutique, on a l'OMACOR® dans lequel on retrouve les acides eicosapentaénoïques et les acides docosahexaénoïques. C'est un médicament à usage cardiovasculaire. Il contient des esters éthyliques d'acides oméga 3.

L'huile est utilisée majoritairement comme **excipient**. La pharmacopée inscrit :

- **Huile de ricin** (présence d'un AG hydroxylé : acide **ricinoléique** +++):
 - Acide oléique avec groupement hydroxyle en +
 - Utilisé comme purgatif délicat → maintenant proscrit
 - Usage externe +++ (cosmétique...)
 - Facilite l'absorption digestive de la ricine (toxine protéique très puissante (le ricin en contient)) Si on mange des graines de ricin directement, on absorbe un AG qui endommage la muqueuse intestinale.
 - En pharmacie, elle sert à la production de CREMOPHOR® qui facilite la dissolution en préparation injectable de grosses molécules insolubles dans l'eau mais elle reste un excipient à effet notoire important = huile de ricin polyoxyéthylée

Par pyrolyse à partir de l'acide ricinoléique on peut obtenir l'acide undécylénique, fongistatique (Mycodécyl*)

- **Huile d'olive** (acide **oléique** +++):
 - Vierge ou raffinée (en pharmacie raffinée pour les préparations injectables, ça peut être un excipient)
 - Usage en thérapeutique car facilite production et sécrétion de la bile (cholérétique et cholagogue)
 - Olivier = *Olea europae* (famille des Oleaceae)

- **L'huile de coco**
 - Riche en acides gras saturés à chaîne moyenne de longueur < 18C (exemple : acide laurique à 12C)
 - Cet acide laurique est une matière première importante pour la fabrication de SDS Sodium-dodécyl-sulfate = principal tensioactif dans les savons et shampoings
 - *Cocos Nucifera* (famille des Arecaceae)