

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3^{ème} année)

LES COUMARINES

Plan :

I-GENERALITES :

A-Définition.

B-Répartition botanique et localisation.

C-Structure chimique et classification :

D-Biogenèse.

E-Propriétés physico-chimiques, extraction, caractérisation et dosage.

II-DIFFERENTS TYPES :

A- Coumarines simples.

B- Coumarines complexes.

1- Furanocoumarines :

i. Propriétés pharmacologiques.

ii. Emplois :

a) En thérapeutique.

b) Autres applications : produits cosmétiques.

iii. Principales sources.

2 - Pyrannocoumarines :

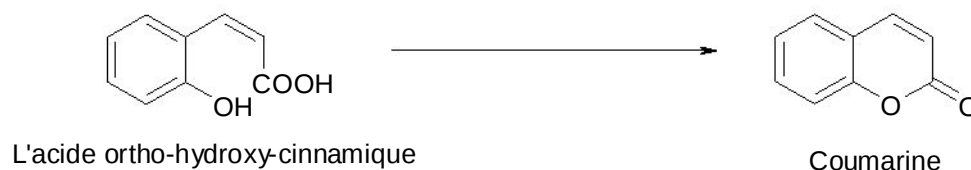
i. Propriétés pharmacologiques.

ii. Principale source.

I-GENERALITES :

A-Définition :

Les coumarines sont des substances naturelles dont la structure comporte le noyau benzo-a pyrone (coumarine) résultant de la lactonisation de l'acide ortho-hydroxy- cis cinnamique.



Les coumarines tirent leur nom de (coumarou) nom vernaculaire de la fève tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae) d'où fut isolée, en 1820, la coumarine.

B-Répartition botanique et localisation :

Elles sont surtout présentes chez les Dicotylédones et abondantes dans certaines familles : Rutaceae, Fabaceae, Apiaceae, Oléaceae, Loganiaceae, Solanaceae, Asteraceae et Hippocastanaceae.

Les coumarines sont formées dans les feuilles et s'accumulent surtout dans les racines et les écorces, ainsi que dans les tissus âgés ou lésés.

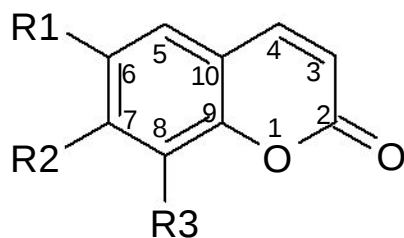
C-Structure chimique et classification :

Ces constituants possèdent une ou plusieurs fonctions phénoliques, étherifiées ou non (à l'exception de la coumarine proprement dite) ; c'est pourquoi on les rattache souvent aux polyphénols. On les divise en :

- v Coumarines simples.
- v Coumarines complexes où un noyau furanne ou pyranne est associé au noyau benzo a pyrone.

1) Coumarines simples :

Les coumarines les plus répandues dans le règne végétal possèdent des substitutions (OH ou OCH₃) en 6 et 7. Exemples :



Les génines :

	R1	R2	R3
Ombelliférone	H	OH	H
Esculétol	OH	OH	H
Scopolétol	OCH ₃	OH	H
Herniarine	H	OCH ₃	H
Fraxétol	OCH ₃	OH	OH

Les hétérosides :

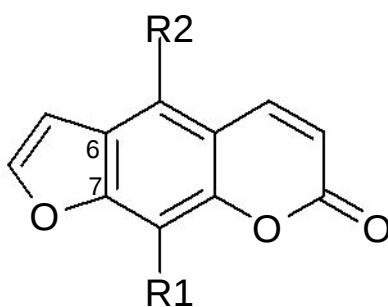
	R1	R2	R3
Esculoside (=Esculine)	O-Glu	OH	H
Cichorioside(=Cichorine)	OH	O-Glu	H
Scopoloside(=Scopoline)	OCH ₃	O-Glu	H
Fraxoside	OCH ₃	O-Glu	OH

2) Coumarines complexes :

On distingue :

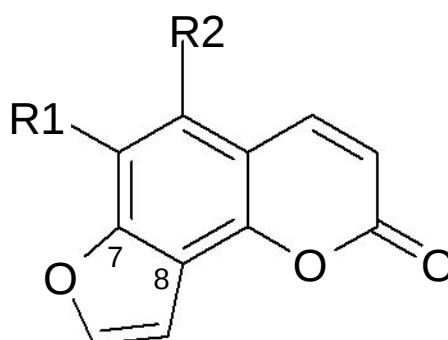
- les furocoumarines (ou furanocoumarines) :

ü 6,7 furocoumarines (linéaire):



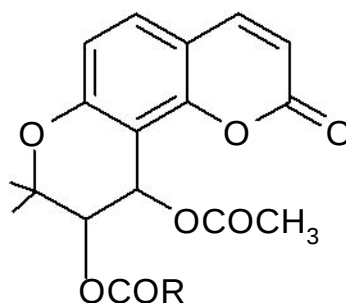
	R1	R2
Psoralène	H	H
Xanthotoxine	OCH ₃	H
Bergaptène	H	OCH ₃
Impératorine	$\text{OCH}_2\text{-CH=C}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H

ü 7,8 furocoumarines (angulaire):

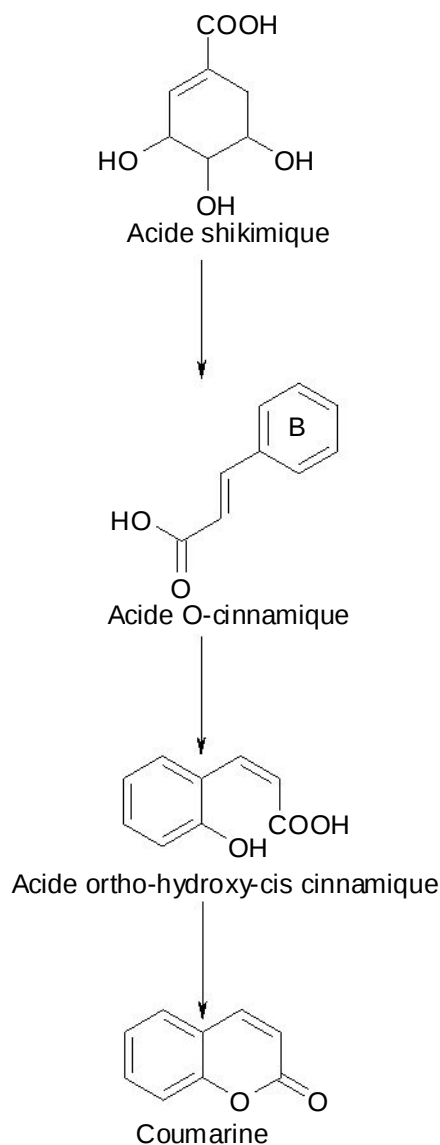


	R1	R2
Angélicine	H	H
Pimpinelline	OCH ₃	OCH ₃

-Les pyranocoumarines :



	R
Samidine	-CH = C - CH_3 $\quad \quad \quad \text{CH}_3$
Visnadine	$\text{-CH - CH}_2\text{ - CH}_3$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$

D-Biogenèse :**E-Propriétés physico-chimiques, extraction, caractérisation et dosage :****1) Propriétés physico-chimiques :**

- Ø Les coumarines sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres.
- Ø Saveur généralement amère ; certaines sont sublimables.
- Ø Les hétérosides sont assez solubles dans l'eau et solubles dans l'alcool.
- Ø Les génines sont solubles dans l'alcool et les solvants organiques.
- Ø Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre U.V. est également caractéristique et sert à leur identification.

- Ø Les propriétés chimiques sont principalement dues à la fonction lactone insaturée, notamment l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.
- Ø Avec les sels de plomb, on obtient des combinaisons insolubles.

2) **Extraction :**

- Ø L'extraction est faite par l'alcool ou les solvants organiques ; on peut les isoler à l'état de complexes plombiques.
- Ø Entraînement à la vapeur d'eau.

3) **Caractérisation :**

- Ø La fluorescence des solutions extractives.
- Ø CCM : examen en lumière UV., la révélation par les alcalis et les réactifs de diazotation.

4) **Dosage :**

- Ø Spectrofluorométrie,
- Ø spectrophotométrie,
- Ø HPLC.

II- Différents types:

A- Les coumarines simples :

1-Coumarine :

Elle très répandue chez divers végétaux auquel elle communique une odeur agréable (de foin coupé) ; flouve odorante, aspérule odorante, mélilot.

Elle est extraite de la fève tonka.

➡ La fève tonka: *Coumarouna odorata*, *Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae.

Cultivé en Amérique de sud,

Droque : les graines.



Composition chimique : 1 à 3 % de coumarine.les graines, sont utilisées pour l'aromatisation des tabacs.

Emploi :

La coumarine a été utilisée pour ses propriétés :

- Ø Anti-œdémateuses,
- Ø Anti-inflammatoire,
- Ø Immunostimulante

Remarque : cytotoxique (hépatonécrose sévère).

2-Ombelliférone :

Présente dans de nombreuses Apiaceae.

Pas d'utilisation importante à signaler, peut être utilisée comme anti-inflammatoire.

3-Esculétol :

Il existe à l'état naturel sous forme d'hétéroside (esculoside).

L'esculoside est très utilisé en thérapeutique pour ses propriétés vitaminique P (augmente la résistance et diminue la perméabilité des capillaires, veinotonique et vasculoprotecteur).

Il est abondant dans :

➡ Marronnier d'inde : *Aesculus hippocastanum* L.,
Hippocastanaceae.

Les écorces du tronc contiennent des dérivés coumariniques représentés par l'esculoside et le fraxoside (2 à 3 %) tandis que la graine renferme des saponosides dont le principal est l'escine.

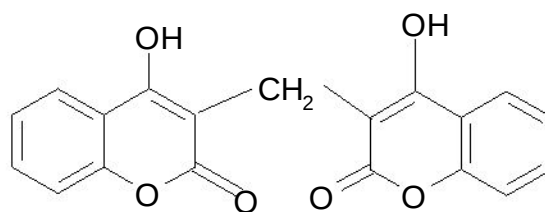
➡ *Bursaria spinosa*., Pittosporaceae.

C'est une plante australienne,

Drogue : les feuilles

Composition chimique : 5% d'esculoside.

Emploi : matière première pour l'extraction de cette molécule (esculoside).

4-Dicoumarol :

Il a été découvert dans le mélilot.

➡ Mélilot: *Melilotus officinalis* (L) Pallas, Fabaceae.

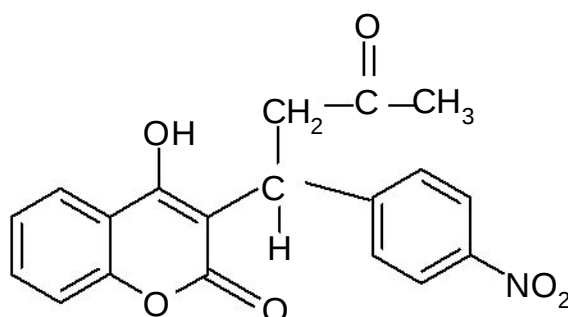


Drogue : les sommités fleuries contiennent un hétéroside donnant par hydrolyse la coumarine ; celle-ci, au cours d'une dessiccation mal menée, se transforme en dicoumarol.

Emploi :

- Ø Le dicoumarol agit par ses propriétés antivitamines K.
- Ø Il a été préparé par synthèse.
- Ø Il a servi de modèle à certaines molécules (préparée par synthèse) à activité anti-vitaminiques K et à propriétés anticoagulantes.

Ex acénocoumarol SINTROM^R.



B- Les coumarines complexes :

1-Furanocoumarines :

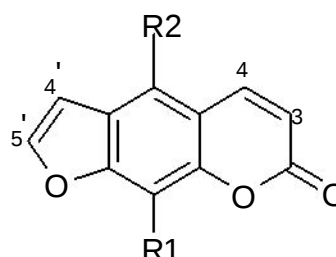
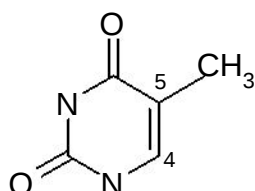
i. Propriétés pharmacologique :

Les Furanocoumarines, surtout linéaires, ont des propriétés **photosensibilisantes**.

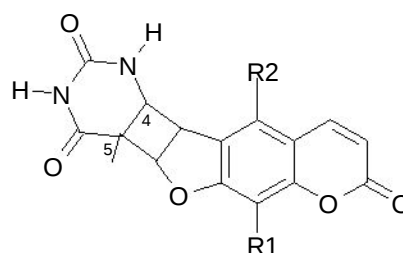
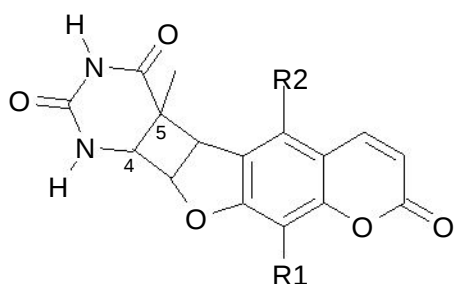
Ces propriétés sont liées à des processus photochimiques induits par les furanocoumarines en présence d'oxygène, sous l'influence du rayonnement UV solaire.

-Ces processus photochimiques entraînent l'oxydation et la polymérisation des catécholamines, conduisant à la formation de **mélanine** et donc à la pigmentation cutanée.

-Ces processus photochimiques entraînent également, malheureusement, la **formation des composés d'addition covalents** entre les furanocoumarines et les bases pyrimidiques de l'ADN (cytosine, uracile, thymine)



ü **Photodimère avec 4'-5'**

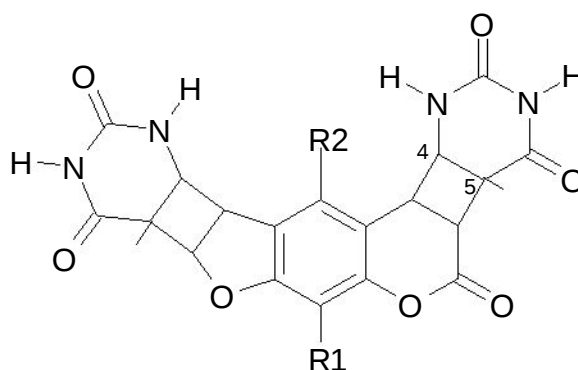


ü Photodimère avec 3 -4



En plus de ces dérivés de monoaddition peuvent se former des composés de diaddition, chacune des doubles liaisons concernées (3-4et 4'-5') s'additionnant sur une base pyrimidique appartenant à chacune des deux chaines de la molécule d'ADN.

ü Photodimère avec 3 -4 et 4'-5'



La formation de ces composés, surtout des composés de diaddition, laisse craindre une certaine action cancérigène de ces substances (forte concentration).

Les furanocoumarines angulaires (angélicine) ne peuvent pas donner des dérivés de diaddition et de ce fait moins dangereux.

ii. Emplois :

Les furanocoumarines sont utilisées pour ses propriétés photosensibilisantes.

a) En thérapeutique :

Les propriétés photodynamisantes du bergaptène et de la xanthotoxine les font utiliser en PUVAthérapie : traitement photochimiothérapique du psoriasis et d'autres affections dermatologiques. Cette technique consiste à administrer, en général par voie orale, la

furanocoumarine, deux ou trois heures après, on procède à une exposition au rayonnement d'une lampe UV émettant dans la zone des UV longs (320-380 nm).

Dans le traitement du vitiligo.

b) Autres applications : produits cosmétiques :

-Les produits naturels tels que l'huile essentielle de bergamote ont longtemps été utilisés comme photodynamisants dans les produits solaires (produit de brunissage).

-Ils augmentent le nombre de mélanocytes et accroissent la production de mélanine par ceux-ci ; c'est à ce titre qu'ils assurent une meilleure protection contre les radiations UV.

iii. Principales sources :

➡ Bergamotier : *Citrus bergamia*, Rutaceae.

Drogue : écorce du fruit.

L'essence de Bergamote contient 5 % de bergaptène, responsable de son action photosensibilisante.

➡ Angélique officinale : *Angelica archangelica* L., Apiaceae.

Drogues : feuille, souche radicante, fruit.

L'essence des fruits renferme du bergaptène et de l'impératorine.



➡ Ammi : *Ammi majus* L., Apiaceae.

Drogue : fruit.

C'est une plante d'Egypte dont le fruit

Composition chimique : des furocoumarines représentées par la xanthotoxine, l'impératorine et le bergaptène.

Les extraits de fruits, à propriétés photosensibilisantes, sont utilisés dans le vitiligo (dyschromie cutanée).

Spécialités : ex. Meladinine^R.



2 Pyrannocoumarines :

i. Propriétés pharmacologique :

La visnadine a été commercialisée pour ses propriétés vasodilatatrices coronariennes et présentée comme ayant une action favorable sur les troubles de la sénescence cérébrale.

ii. Principale source :

➡ Khella: *Ammi visnaga* L., Apiaceae. Khella

La plante :

- Grande herbe annuelle à tige dressée et feuilles très découpées ;
- Les fleurs, disposées en ombelles composées, sont de couleur blanche.
- A la fructification, tous les rayons de l'ombelle se redressent et se courbent.
- Les fruits sont des akènes ovoïdes et très petits.

Cette Ombellifère de la région méditerranéenne (Egypte, Maroc).

Drogue : fruit.

Composition chimique :

Des pyrannocoumarines : samidine et visnadine,

Des furannochromones (furochromones).

