
CHAPITRE II.
PRESENTATION ET SYNTHESE
DE LA CAFEINE

1. Présentation de la caféine et de ces dérivés :

La *caféine*, anciennement appelé *guaranine*, fut découverte en 1819 par un chimiste allemand *Friedrich Runge* [1] et décrit en même année par les chimistes français Pierre Joseph Pelletier et Pierre Jean Robiquet. La caféine est aussi connue sous le nom de ;la théine a fait son apparition en 1827,et ce n'est que quelques années plus tard qu'il fut découvert que ces deux composé n'en formaient en vérité qu'un seul.

La caféine (ou 1, 3,7 -trymethylpurine-2,6-dione) est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines tout comme la théophylline, la théobromine et la para xanthine. Ces trois molécules sont des dérivés de la xanthine, elle-même dérivée de la purine. Une présentation schématique de ces molécules est présentée sur la figure 2.

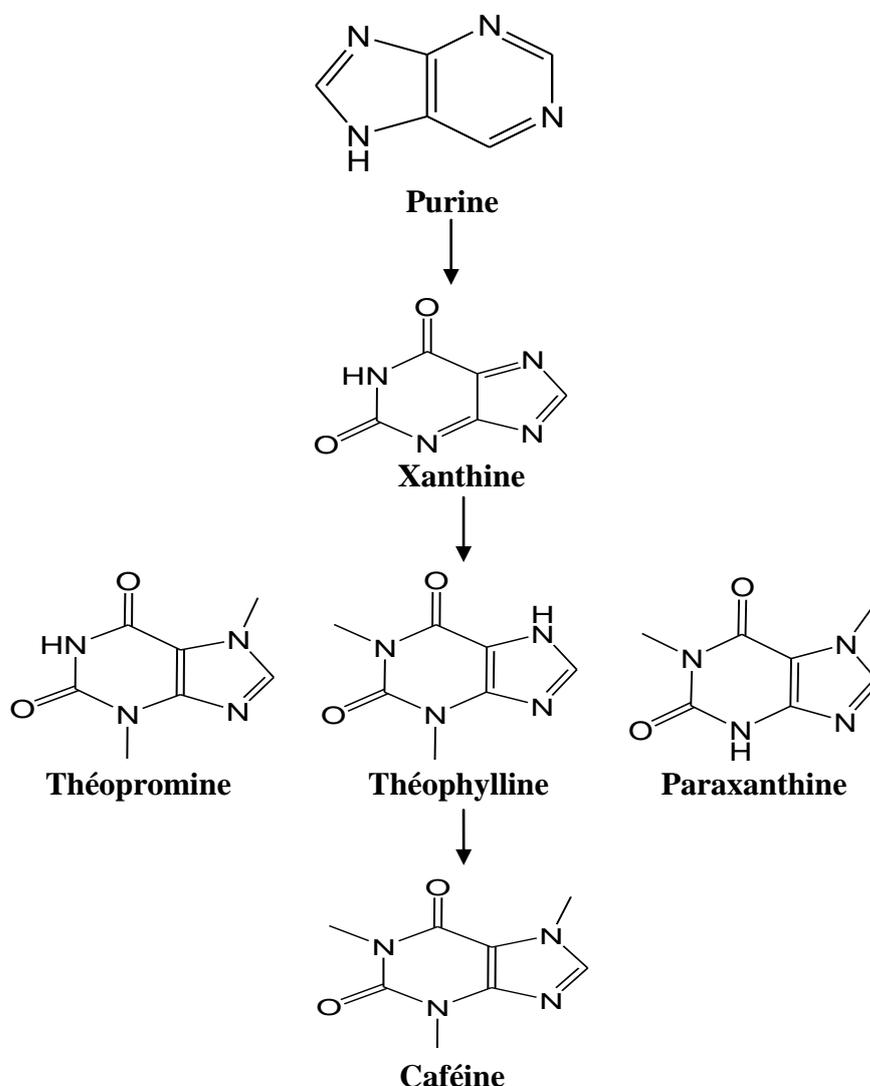


Figure 2 : Présentation de Purine, xanthine, théophylline, paraxanthine et caféine.

La *xanthine* ($C_5H_4N_4O_2$) est une molécule de purine ($C_5H_4N_4$) sur laquelle deux atomes d'oxygène s'ajoutent sur les carbones du cycle hexagonal.

La *théophylline*, la *théobromine* et la *paraxanthine* ($C_7H_8N_4O_2$) sont des isomères de position. Ce sont des molécules de xanthine sur laquelle deux atomes d'hydrogène accrochés aux atomes d'azote sont remplacés par un groupement méthyle.

Sur la molécule de *caféine* ($C_8H_{10}N_4O_2$), les trois atomes d'azote portent un groupement méthyle.

2. Abondance naturelle de la caféine et de ses dérivés :

Les *purines* sont soit d'origine alimentaire soit synthétisées par l'organisme. Elles se trouvent en grandes quantités dans le foie et les reins.

La *xanthinase* présente essentiellement dans les tissus et les fluides organiques.

La *théophylline* est la principale substance active des feuilles de *thé*, elle se trouve également dans les grains de *café* et la graine de guarana.

La *théobromine*, contrairement à ce que suggère son nom, ne contient pas de brome, on la trouve essentiellement dans le *cacao* et donc le *chocolat*.

La *paraxanthine* ne se trouve pas dans les plantes mais uniquement dans les êtres humains.

La présence de caféine a été détectée dans 63 espèces végétales, comme le grain de café, le thé, la noix de cola ou la graine de guarana...etc, où elle joue le rôle de pesticide naturel, en particulier dans les plantules dont le feuillage est en cours de développement et qui n'ont pas encore mis en place de mécanisme de protection; la caféine entraîne la paralysie voire la mort de certains insectes qui se nourrissent de la plante. Comme par exemple le médicament panadol, La Théophylline de marque Cylmin...etc.



Figure 3: La Théophylline de marque Cylmin (comprimé de 100 mg, du Japon).



Figure 4: La plante de guarana.

3. La caféine dans les espèces végétales :

Dans le monde végétal, la caféine est retrouvée dans plusieurs espèces végétales de différentes familles originaires d'Amérique du Sud principalement, mais aussi d'Asie et d'Afrique [2]. La caféine est souvent accompagnée d'autres alcaloïdes, notamment des méthylxanthines comme la théobromine et théophylline. On y trouve :

- **Le caféier, arabica et robusta:** Grain de café séché 0,6-2% pour l'arabica, et 3-4,5% pour le robusta (la torréfaction diminue la teneur en caféine).
- **Le théier :** Feuilles de thé séchées ; on distingue le thé vert et le thé noir car la fermentation influe de manière importante sur leur composition : environ 2,2% de caféine pour le thé vert, et jusqu'à 4% dans le thé noir.
- **Le Cacaotier :** Fève de cacao (le cacao est la poudre obtenue après torréfaction et broyage de l'amande des fèves de cacao fermentées) : de 0,05-0,30% de caféine.
- **Le Guarana :** Amande du grain séché, et c'est la drogue la plus riche en caféine, de 2,0-5,8%.
- **Le Maté :** Feuilles séchées, de 0,3-2,4% de caféine.
- **Noix de Kola :** Graines séchées, environ 1,5-3% de caféine.

4. Teneur en caféine de différents aliments et boissons:

Elle fait partie de la composition de poissons comme bien évidemment le café, le thé, mais aussi le cola ou d'autres boissons énergisantes. La teneur moyenne en caféine dans les aliments et boissons [3] est présentée dans le tableau 1 ci-dessous.

Boisson	Teneur en caféine (mg/l)
Café filtre	700-1100
Café infusé	570
Café percolateur	500-600
Café soluble	350-450
Café expresso	1400-1800
Café décaféiné	13
Thé noir	180-280
Thé vert	110-180
Cappuccino	110
Chocolat noir	60-80
Red Bull	320
Coca-cola	102
Coca-cola Light	137
Pepsi	112
Pepsi Light	108

Tableau 1: Teneur en caféine de différents aliments et boissons.

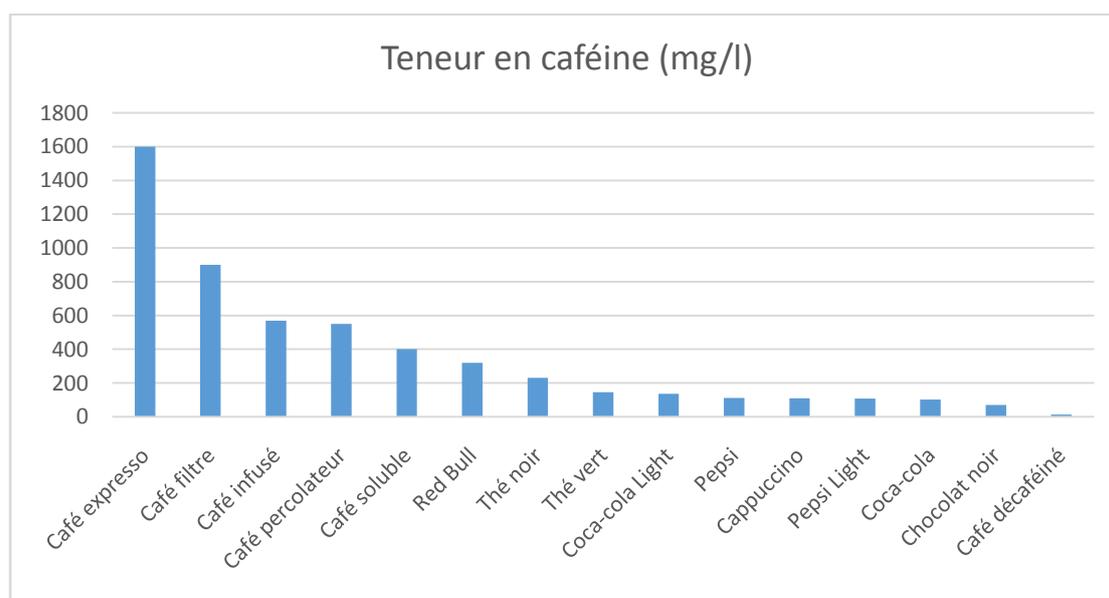


Figure 5 :Diagramme du teneur en caféine des différents aliments et boissons.

La caféine est considérée comme l'une des molécules pharmacologiquement actives, les plus consommées dans le monde [4]. Le café est reconnu comme la principale source de caféine, suivi par le thé. En France, la consommation annuelle de caféine sous forme de café, est estimée à 1.50 g par personne [5,6].

Régions	Sources de caféine	Consommation totale de caféine (t/an)	Consommation par personne (mg/j)
Monde	Café	64 500	38
	Thé	51 500	30
	Autre	4 000	2
	Total	120 000	70
Etats-Unis	Café	10 300	125
	Thé	2 850	35
	Boisson douces	2 850	35
	Cacao	300	4
	Autre	1 000	12
	Total	17 300	211
Canada	Café	1 200	128
	Thé	700	79
	Boisson douces	150	16
	Cacao	30	3
	Autre	120	12
	Total	2 200	238
Angleterre	Café	1 700	84
	Thé	6 500	320
	Autre	800	40
	Total	9 000	444

Tableau 2 : Estimation de la consommation de caféine dans le monde,aux Etats-Unis,au Canada et en Angleterre.

5. Apports maximum quotidiens recommandés:

Pour les *enfants de 12 ans et moins*, il est recommandé un apport quotidien maximal en caféine de 2,5 milligrammes par kilo. Si un enfant pèse 30 kg, son apport quotidien de caféine ne doit pas dépasser 75 mg.

Pour les *femmes*, l'apport maximal recommandé est de 300 mg de caféine par jour, soit un peu plus de deux tasses de café (237 ml).

Pour les *hommes* en bonne santé, le maximum quotidien recommandé est de 400 mg.

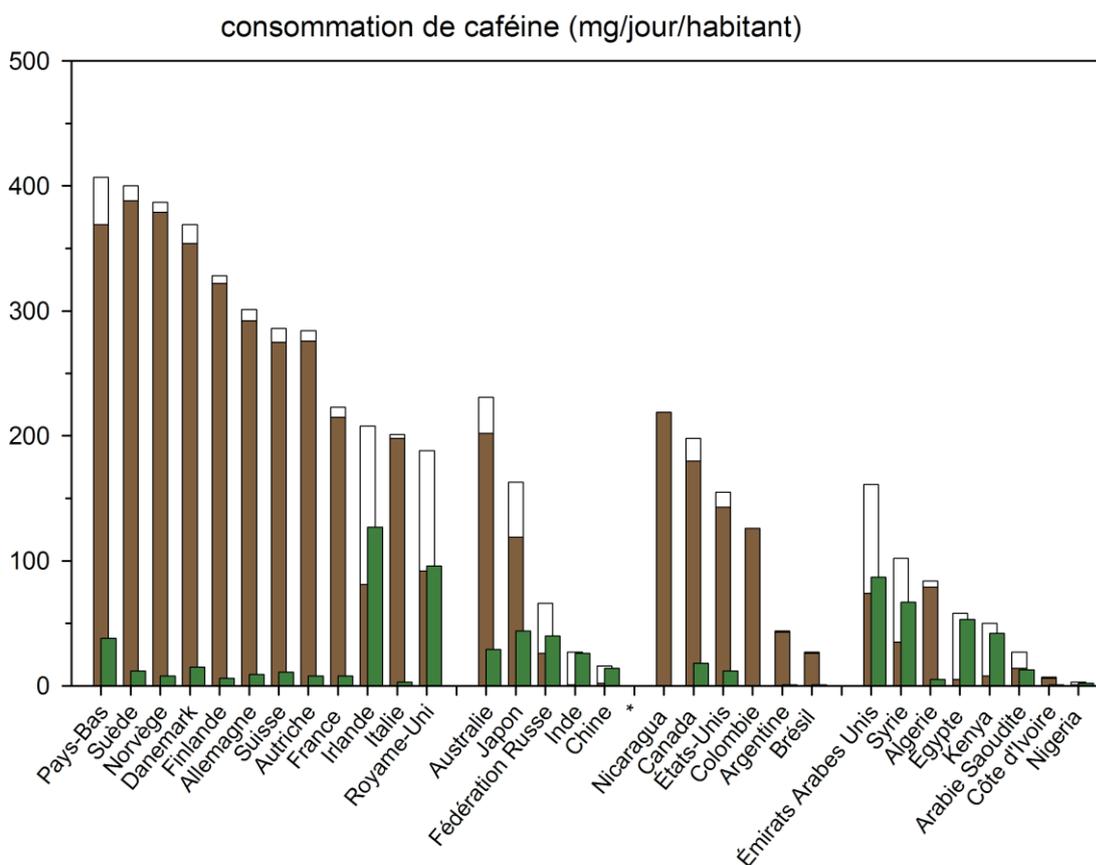


Figure 6 : Quantité de caféine absorbée par jour et par habitant par boisson de café (en brun) ou de thé (en vert) ainsi que la somme des deux (en blanc) pour l'année 1995.

6. Propriétés pharmacologique :

Les *méthylxanthines* sont communément utilisés comme stimulants légers pour leurs effets bronchodilatateurs, notamment dans le traitement de l'asthme.

La *théophylline* agit au niveau des mouvements intracellulaires du calcium. Elle a une action bronchodilatatrice, elle renforce les muscles respiratoires et possède une action cardiaque isotrope positive. En d'autres termes, elle excite le cœur, augmente le débit coronaire, mais accroît la consommation en oxygène myocardique. La théophylline a également une action diurétique provoquée par l'augmentation du débit sanguin rénal et la diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau.

La *lathéobromine* a des effets très différents sur le corps humain, c'est un stimulant doux à effet durable, ayant une action positive sur l'humeur. Alors que la caféine a un

effet fort, immédiat et augmente la tension. La théobromine est utilisée comme diurétique, vasodilatateur et cardiostimulant, de plus elle améliore la digestion.

La *caféine* est un principe actif particulièrement connu pour ses propriétés de stimulant du système nerveux central, du système cardio-vasculaire, elle présente aussi des effets au niveau des systèmes respiratoire et gastro-intestinal. Elle produit notamment une accélération du rythme cardiaque provoquant ainsi une sensation de réveil, elle augmente la diurèse et provoque une dilatation des bronches. De plus, la caféine agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycogénolyse et de la lipolyse.

7. Applications thérapeutiques de la caféine :

L'utilisation de la caféine la plus répandue au niveau thérapeutique, réside dans le traitement de l'apnée du nouveau-né. Il a été démontré que la caféine est plus performante que la théophylline pour traiter ce type d'affection. Par contre, la théophylline est plus souvent utilisée que la caféine dans les traitements de troubles respiratoires tels que l'asthme [7,8].

La caféine est également utilisée en fécondation *in vitro* car elle permet d'augmenter la mobilité des spermatozoïdes, après leur décongélation. Par ailleurs, la caféine entre dans la composition de différentes préparations pharmaceutiques, parfois dites de confort, incluant des stimulants, des analgésiques, des diurétiques, des coupe-faim,...etc. On retrouve aussi de la caféine dans des préparations pour les traitements de l'acné (et autres problèmes de peau), de l'obésité, de certaines allergies, ou encore de l'hyperactivité chez l'enfant [8-10].

La caféine peut inhiber ou potentialiser les effets de quelques médicaments mais aussi protéger l'organisme contre certains de leurs effets toxiques [6]. De même, à fortes doses, cet alcaloïde accroît le pouvoir anti tumoral de certaines substances [8].

8. Autres applications :

Dans le milieu médical, la caféine est également utilisée pour mettre en évidence certains troubles hépatiques [11,12], ainsi que l'hyperthermie maligne. Parallèlement, la caféine demeure une molécule modèle en recherche biomédicale et pharmacologique [8].

De par ses effets stimulants, la caféine a également été utilisée pour améliorer les performances sportives [6,8]. Bien que les études sur ce sujet aient donné des résultats assez contradictoires, la caféine a néanmoins été ajoutée à la liste officielle des produits interdits dans le sport du Comité International Olympique [13].

L'agro-alimentaire est le deuxième domaine d'application de la caféine [10,14]. Son goût amer caractéristique en a fait une des principales substances de référence pour les tests organoleptiques. La caféine est utilisée comme agent de saveur en alimentaire. Si on la retrouve en confiserie et en pâtisserie, c'est essentiellement dans les boissons de type soda (Coca-cola, Pepsi-Cola,...) que cette substance est ajoutée, plus pour ces effets stimulants que pour ses caractéristiques organoleptiques [10,15]. Ainsi, environ 9.5 % de la caféine contenue dans une boisson à base de cola est exogène [8].

9. Utilisations de la caféine:

Quelques exemples de l'expérience avec la consommation de caféine comprennent [16] :

- *Surmontant la privation de sommeil* : la caféine peut augmenter la vigilance et réduire la somnolence.
- *Acuité mentale* : la caféine est cependant d'amplifier la concentration et la mémoire temporaire de travail.
- *Performance matérielle* : la caféine peut augmenter la performance matérielle, réduisant la perception de la douleur musculaire et augmentant l'énergie.
- *Soulageur de mal de tête* : les vaisseaux sanguins dilatent souvent pendant un mal de tête et comme vasoconstricteur, la caféine est vraisemblablement utile pour soulager des maux de tête.

La caféine peut également jouer un rôle préventif dans le développement de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer. Les études ont expliqué que la consommation régulière et modérée de la caféine peut éviter des calculs biliaires.

10. <http://www.rochester.edu/uhs/healthtopics/nutrition/files/Caffeine.pdf> **Toxicité** : [3c,

17]

- Effets neurologiques liés à une consommation excessive : céphalées, insomnies, nervosité, irritabilité, anxiété, tremblements.
- Accoutumance voire dépendance par une consommation régulière importante.
- *Au niveau cardiovasculaire*, elle peut provoquer une tachycardie, des palpitations, une arythmie, de l'hypertension. Pendant l'effort certaines études montrent que la prise de caféine diminue l'apport d'oxygène à destination des muscles. La caféine diminue l'afflux de sang au niveau du muscle cardiaque, c'est pour cela qu'il est *déconseillé chez les patients ayant présenté un infarctus*.
- *Au niveau musculaire*, elle peut également occasionner des myalgies, et même une rhabdomyolyse. Une concentration de lymphocytes plus élevée (+35%) a été constatée chez des footballeurs de haut niveau lorsque la caféine était associée à l'exercice d'où un risque accru de lésions musculaires.
- *Sur le plan digestif*, la caféine stimule les sécrétions gastriques et la motricité intestinale, elle peut conduire à des ulcères gastroduodénaux, des œsophagites érosives et des reflux gastro-œsophagiens (contre-indiquée chez individu présentant déjà ces pathologies). L'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium, magnésium, sodium et chlore favorise les effets contracturants chez le sportif.
- *En consommation chronique*, il peut y avoir un phénomène de tolérance, de dépendance puis de sevrage, avec augmentation du nombre de récepteur et de la sensibilité à l'adénosine.
- *Syndrome de sevrage* : céphalées, vertiges, asthénie, irritabilité, agressivité, idées dépressives.
- Intoxication aiguë : l'ingestion de 10g serait mortelle pour 50% des hommes adultes (DL₅₀ estimée à 150 à 200 mg par kg de poids corporel).

(La DL₅₀ est la Dose Létale médiane, est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance)

11. Synthèse de la caféine :

La structure de la caféine a été élucidée vers la fin du XIX^e siècle par *Hermann Emil Fischer* qui a été également le premier à en réussir la synthèse totale [18]. Fischer sera d'ailleurs récompensé par le Prix Nobel de chimie de 1902 en partie pour ce travail. Le caractère aromatique de la caféine est dû au fait que les atomes d'azote y sont essentiellement plans (dans l'orbitale d'hybridation sp^2). La caféine n'est généralement pas synthétisée car elle est déjà disponible en grande quantité en tant que sous-produit de la décaféination http://fr.wikipedia.org/wiki/Caf%C3%A9ine_-_cite_note-57[19]. On peut cependant la synthétiser à partir de la diméthylurée et de l'acide malonique [20].

La caféine peut être synthétisée par une méthode simple, rapide, efficace et nouvelle. La plupart des intermédiaires ainsi que la caféine ont été produits avec des rendements élevés dans des conditions douces. Les IR et RMN des produits intermédiaires et le produit final assorti avec les spectres de la littérature [21,22].

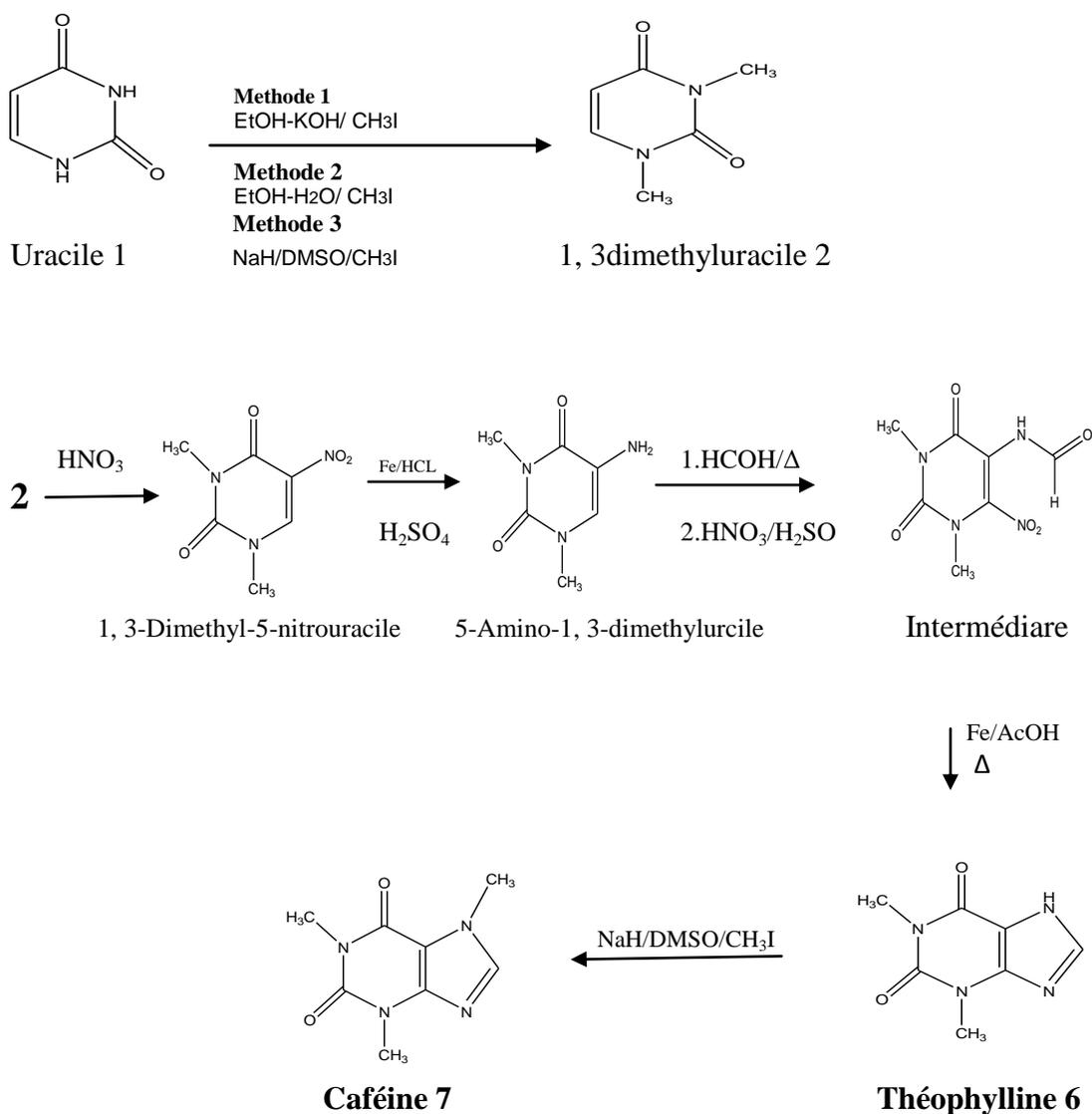


Figure 7 : Synthèse de la caféine

References:

- [1] B. A. Weinberg, B. K. Beale, *The World of Caffeine*, Routledge, **2002**.
- [2] M. Chabaud, *La caféine*, AMPD, Languedoc-Roussillon, Montpellier, **2010**.
- [3] (a) <http://www.danger-sante.org/category/cafeine> ; (b) Center for Science in the Public Interest, November 2014 <http://www.cspinet.org/new/cafchart.htm> ; (c) Jean Jacques Menuet, <http://www.medecinedusportconseils.com/2009/12/06/cafeine-et-sport>.
- [4] S. Denis, Thèse doctorat, biochimie et biologie moléculaire, U. Montpellier, **1996**.
- [5] J. L. Schlienger, A. Levy, *J. Méd. Strasbourg*, 20, 85-87, **1989**.
- [6] G. Debry, *Le café et la santé*, John Libbey Eurotext, p. 200-211, Paris, **1993**.
- [7] B. Stavic, *Food Chem. Toxicol.*, 26, 541-565, **1988**.
- [8] J.E. James, *Caffeine and health*. Academic Press, London, **1991**.
- [9] A.W. Smith, CLARKE R.J., MACRAE R., *Elsevier Applied Science*, 1, 1-41, **1985**.
- [10] M.J. Arnaud, *Prog. Drug Res.*, 31, 273-313, **1987**.
- [11] M. Berode, M. A. Boillat, M. P. Guillemin, M. M. Wu, H. Savolainen, *Pharmacol. Toxicol.* 67, 41-46, **1990**.
- [12] E. Tanaka, A. Ishikawa, S. Misawa, *Pharmacol. Toxicol.* 70, 177-180, **1992**.
- [13] M. Carbó, J. Segura, R. DE LA Torre, *Science & Sports*, 4, 7-13, **1989**.
- [14] I.F.T.E.P.F.S.N., Institute of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety and Nutrition, *Food Technol.*, 37, 87-91, **1983**.
- [15] G. Galasko, I. Furman, E. Alberts, *Food Chem. Toxicol.* 27, 49-51, **1989**.
- [16] <http://www.rochester.edu/uhs/healthtopics/nutrition/files/Caffeine.pdf>
- [17] M. Machado, P. Vinícios, C. Zovico, D. Paulúcio, L. N. Pereira, J. G. Barreto, R. Pereira, *J. Exerc. Sci. Fit.*, 6, 2, **2008**.
- [18] H. J. Théel, *The Nobel Prize in Chemistry*, The Nobel Foundation, **1902**.
- [19] S. Tilling, *Crystalline caffeine*, Bristol University, **2009**, <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/tilling/synthesis.htm>.

[20] T. Wilson et N. J. Temple, *Beverages in Nutrition and Health*, Humana Press, p. 427, **2004**.

[21] C. J. Pouchert, *The Aldrich Library of FT-IR Spectra*, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA, **1985**.

[22] C. J. Pouchert, *The Aldrich Library of FT-NMR Spectra*, 1st Ed.; Jacquelyn, Behnke, Eds.; Aldrich Chemical Co.: Milwaukee, USA, **1993**.