

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur

UNIVERSITE MENTOURI – CONSTANTINE
INSTITUT DE CHIMIE

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTORAT D'ETAT

en Chimie Organique
Option Phytochimie

Par

Kamel MEDJROUBI

Thème

**Etude des lactones sesquiterpéniques d'espèces algériennes du genre
Centaurea : Déterminations structurales et activités biologiques**

Soutenue le avril 1999

Devant la commission d'examen :

M.	S. BENAYACHE	Prof	U. Mentouri	Président
Mme	F. BENAYACHE	Prof	U. Mentouri	Rapporteur
Mme	B. KOLLI	Prof	USTHB	Examineur
M.	M. HAMDI	Prof	USTHB	Examineur
Melle	Z. KABOUCHE	M.C	U. Mentouri	Examineur
M.	N. AOUF	M.C	U. d'Annaba	Examineur

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur

UNIVERSITE MENTOURI – CONSTANTINE
INSTITUT DE CHIMIE

THESE

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTORAT D'ETAT

en Chimie Organique
Option Phytochimie

Par

Kamel MEDJROUBI

Thème

**Etude des lactones sesquiterpéniques d'espèces algériennes du genre
Centaurea : Déterminations structurales et activités biologiques**

Soutenue le avril 1999

Devant la commission d'examen :

M.	S. BENAYACHE	Prof	U. Mentouri	Président
Mme	F. BENAYACHE	Prof	U. Mentouri	Rapporteur
Mme	B. KOLLI	Prof	USTHB	Examineur
M.	M. HAMDI	Prof	USTHB	Examineur
Melle	Z. KABOUCHE	M.C	U. Mentouri	Examineur
M.	N. AOUF	M.C	U. d'Annaba	Examineur

À mon père et à ma mère

À ma femme et à ma fille

À mon frère et à mes sœurs

Qu'ils soient remerciés pour leurs encouragements

Remerciements

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie Université Mentouri-Constantine. Que Le professeur Madame F. Benayache sa directrice, veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa bienveillance constante et sa grande indulgence à mon égard, et pour m'avoir autorisé à mener à bien ce travail, puis à le présenter.

Je remercie Monsieur S. Benayache professeur à l'institut de Chimie de l'université Mentouri pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence du jury et pour le soutien amical qu'il apporte à chacun par son optimisme et sa gentillesse.

Je remercie Madame B. Kolli professeur à l'U.S.T.H.B et Mademoiselle Z. Kabouche maître de Conférence à l'institut de Chimie de l'Université Mentouri, d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie Messieurs M. Hamedi professeur à l'U.S.T.H.B et N. Louf maître de Conférence à l'Université d'Annaba, d'avoir accepté de juger ce travail.

J'exprime ma sincère reconnaissance aux professeurs M. Koch, F. Tillequin et E. Seguin de l'Université Paris V pour leur chaleureux accueil durant mes deux mois de stage.

Mes remerciements vont tout particulièrement au professeur J. Bermejo de l'institut Antonio Gonzalez (Ténérife-Espagne) qui m'a accueilli en stage pendant deux mois dans son laboratoire. Je lui exprime ma reconnaissance pour les conseils qu'il m'a prodigués.

Qu'il me soit permis de citer le professeur T. Sévenet, Directeur du Groupement D'étude et de recherche au C.N.R.S (Paris) qui a effectué pour nous les tests biologiques.

Que mes amis nombreux pour les citer, trouvent ici l'expression de mes remerciements pour leurs aides et encouragements lors de la préparation de cette thèse.

Enfin, je remercie Monsieur L. Djarri pour ces conseils précieux en informatique.

Note : Les références bibliographiques sont à la fin de chaque chapitre y compris l'introduction.

Sommaire

INTRODUCTION	1
Références bibliographiques	2
I. LES LACTONES SESQUITERPENIQUES	4
I. 1. STRUCTURE.....	4
I. 2. SYNTHÈSE TOTALES DES LACTONES SESQUITERPÈNIQUES.....	6
I. 3. PRÉSENTATION DES MÉTHODES D'ÉTUDES DES LACTONES SESQUITERPÈNIQUES.....	7
I.3.1. Méthode de détection.....	7
I.3.2. Méthode d'extraction.....	8
I.3.3. Méthode de séparation.....	8
I.3.4. Méthode de purification.....	10
I.3.5. Méthode d'identification par voie physique.....	10
I. 4. INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES LACTONES SESQUITERPÈNIQUES.....	10
Références bibliographiques	13
II. LES LACTONES SESQUITERPÈNIQUES DU GENRE <i>CENTAUREA</i>	18
II. 1. LES GERMACRANOLIDES DU GENRE <i>Centaurea</i>	23
II. 2. LES ÉLÉMANOLIDES DU GENRE <i>Centaurea</i>	27
II. 3. LES EUDESMANOLIDES DU GENRE <i>Centaurea</i>	31
II. 4. LES GUAIANOLIDES DU GENRE <i>Centaurea</i>	33
II. 5. LES HÉLIANGOLIDES DU GENRE <i>Centaurea</i>	43
II. 6. INTÉRÊTS BIOLOGIQUES DU GENRE <i>Centaurea</i> ET DE SES LACTONES.....	81
Références bibliographiques	84
III. ÉTUDE DE <i>CENTAUREA MUSIMOMUM</i> ET <i>CENTAUREA GRANATA L</i>	92
III. 1. PLACE DANS LA SYSTÉMATIQUE.....	92
III. 2. DESCRIPTION DE L'ESPÈCE <i>MUSIMOMUM</i>	92
III. 3. DESCRIPTION DE L'ESPÈCE <i>GRANATA L</i>	93
III. 4. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	93
III. 4. 1. <i>Centaurea musimomum</i>	93
III. 4. 2. <i>Centaurea granata L</i>	93

III. 5. ANALYSE CHIMIQUE.....	95
III. 5. 1 . Extraction de <i>Centaurea musimomum</i>	95
III. 5. 1. 1. Tests biologiques.....	97
III. 5. 2 . Extraction de <i>Centaurea granata L</i>	97
III. 5. 2. 1. Tests biologiques.....	98
III. 5. 3 . Séparation chromatographiques.....	99
III. 5. 3. 1. <i>Centaurea musimomum</i>	99
III. 5. 3. 2. <i>Centaurea granata L</i>	106
IV. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES PRODUITS ISOLÉS	109
IV. 1. <i>CENTAUREA MUSIMOMUM</i>	109
IV. 1. 1. Identification du produit F ₃	109
IV. 1. 2. Identification du produit F ₈	120
IV. 1. 3. Identification du produit 26 ₂	134
IV. 1. 4. Identification du produit 36.....	139
IV. 1. 5. Identification du produit 19.....	143
IV. 1. 6. Identification du produit 108 ₁	148
IV. 1. 7. Identification du produit 51 ₁	153
IV. 1. 8. Identification du produit 51 ₂₁	160
IV. 1. 9. Identification du produit 51 ₂₂	164
IV. 1. 10. Identification du produit 51 ₂₃	168
IV. 1. 11. Identification des produits 81 ₁ et 81 ₂	169
IV. 1. 12. Identification des produits 108 ₃₁ et 108 ₃₂	179
IV. 1. 13. Identification des produits 108 ₂₁ et 108 ₂₂	189
IV. 2. <i>CENTAUREA GRANATA L</i>	191
IV. 2. 1. Identification du produit G ₅	191
IV. 2. 2. Identification du produit G ₂	203
IV. 2. 3. Identification du produit G ₃	208
Références bibliographiques	213
V. CONCLUSION	216
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	218
ANNEXE.....	222

Introduction

Les lactones sesquiterpéniques constituent un groupe important de substances naturelles, plus de 3000 structures sont connues [1]. Ces molécules réputées pour leur réactivité biologique, proviennent dans la majeure partie des cas de plantes répertoriées dans les anciens traités de matière médicale sous le nom évocateur de «principes amers».

Les lactones sesquiterpéniques ont une distribution botanique assez étendue. Métabolisées chez les Champignons et les Bryophytes on les trouve dans les Umbelliferae [2], les Magnoliaceae, les Hepaticae, les Acanthaceae, les Anacardiaceae, les Apiaceae, les Euphorbiaceae, les Lauraceae, les Ménispermaceae, les Rutaceae, les winteraceae [3, 4] et très majoritairement, dans les Asteraceae [5]. Dans ces dernières, elles sont fréquemment localisées dans les poils sécréteurs situés au niveau des feuilles, des tiges et des bractées de l'inflorescence. Assez souvent présentes dans les parties aériennes, elles sont rares dans les racines.

Le genre *Centaurea*, tribu Cyanareae, famille Compositae, a fait l'objet de nombreuses études phytochimiques. Ces travaux ont conduit à l'isolement de produits acétyléniques [6], de composés phénoliques [7-10] et de lactones sesquiterpéniques [11-16] qui sont les principaux métabolites secondaires de ces espèces [17,18].

Les lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea* sont du type guaiane et germacrane, cependant des élémanolides et des eudesmanolides y ont été isolés [19,20], on note également la séparation récente et pour la première fois de huit héliangolides [21].

Ce travail est axé sur quatre points essentiels :

- Une bibliographie approfondie sur les lactones sesquiterpéniques issues du genre *Centaurea* permettant ainsi la réalisation d'un répertoire regroupant les différentes structures connues et éventuellement leurs propriétés en matière d'activité biologique.
- La séparation, la purification et la détermination structurale des lactones sesquiterpéniques d'espèces algériennes notamment *Centaurea granata* L. et *Centaurea musimum* L., une espèce endémique annuelle.
- La mise en évidence ou éventuellement établissement des relations structures existantes dans les deux espèces étudiées – réactivités biologiques.
- Mise en évidence de molécules originales.

Références bibliographiques.

1. Bruneton, J., *Pharmacognosie et Phytochimie des plantes Médicinales*, 1993, Technique et Documentation - Lavoisier.
2. Ilolub, M. and Budesinski, M., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 2015.
3. Rodriguez, E., Towers, G.H.N. and Mitchell, J.C., *Phytochemistry*, 1976, **15**, 1573.
4. Biechi, C., Rubiolo, P., *Journal of Chromatography A*, 1996, **727**, 211.
5. Seaman, F.C., in *The Botanical Review – Sesquiterpene lactones as Taxonomic Characters in Asteraceae*, 1982, **48**, 121, Botanical Garden, New York.
6. Bohlman, F., Burkhardt, T., Zdero, C., *Naturally occurring Acetylenes*, 1973, 452, Academic Press, London.
7. Benchrait, S., *Thèse de Magister*, Université de Constantine, 1989.
8. Akkal, S., *Thèse de Magister*, Université de Constantine, 1992.
9. Atmani, G., *Thèse de Magister*, Université de Constantine, 1995.
10. Gonzalez Callado, I., Macias, F.A., Massanet, G.M. and Rodriguez Luis, F., *J. Nat. Prod. Rep*, 1985, **48**, 819.
11. Christensen, L.P. and Lam, J., *Phytochemistry*, 1991, **30**, 2663.
12. Wang, Y., Hamburger, M., Cheng, C-H.K., Costall, B., Naylor, R.G., Jenner, P., Hostettmann, K., *Helv. Chem. Acta*, 1991, **74**, 117.
13. Massiot, G., Morfaux, A.M., Le Men-Olivier, L., Bouquant, J., Madaci, A., Mahmoud, A., Chopova, M. and Aclinou, P., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 258.
14. Fraga, B.M., *J. Nat. Prod. Rep*, 1987, **4**, 473.
15. Öksüs, S., Halfon, B. and Terem, B., *Planta Med*, 1988, **54**, 89.
16. Ulubelen, A., Öksüs, S. and Meriçli, A.H., *Phytochemistry*, 1988, **27**, 3964.
17. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Massanet, G.M., *Rev. Latinoamer. Quim*, 1977, **8**, 176.
18. Youssef, D., Frahm, A.W., *Planta Med*, 1993, **59**, A603.
19. Connolly, J.D., Hill, R.A., *Dictionary of Terpenoids*, 1991, Chapman and Hall, London.
20. Fraga, B.M., *Nat. Prod. Rep*, 1992, 217, 557, *ibid.* 1993, 397, 1994, 553, 1995, 303.
21. Cardona, L., Garcia, B., Munoz, M.C., Navarro, F.I. and Pedro, J.R., *Liebig's Ann. Recueil*, 1997, 527.

CHAPITRE I

I. Les lactones sesquiterpéniques.

I. 1. Structure.

Les structures des lactones sesquiterpéniques sont variées mais se rattachent toutes au produit de cyclisation, cyclodécadiénylique, du 2 E, 6 E-farnésylpyrophosphate [1]. Bien que les preuves expérimentales soient rares, il est admis que les principaux squelettes dérivent, via les germacranolides, de la cyclisation du cation cyclodécadiénylique (figure 1).

Logiquement, la structure du produit de cyclisation dépend de la conformation initiale adoptée par le macrocycle et de la position des doubles liaisons qui permettent des cyclisations intramoléculaires électrophiles variées : L'enzyme impliquée dans la réaction doit agir comme une matrice pour le précurseur, elle doit conditionner la stéréospécificité du processus [2, 3]. Certains des schémas biosynthétiques proposés sont rendus plausibles par l'existence de synthèses biomimétiques.

La nomenclature consiste à ajouter le suffixe-olide au nom du squelette sesquiterpénique, indiquant ainsi le caractère lactonique [4]. Dans le cas particulier des germacranolides, la configuration des doubles liaisons détermine quatre sous-groupes : germacranolides (trans, trans) et (cis,cis), héliangolides (1(10)-trans, 4(5)-cis), mélampolides (1(10)-cis, 4(5)-trans).

Les variations structurales secondaires sont nombreuses et portent :

- Sur la lactone qui peut être cis-12, 6, cis-12, 8, trans-12, 6 et, c'est le cas le plus fréquent, trans-12, 8. En règle générale elle est du type α -méthylène- γ -lactone et dans tous les cas connus sauf dans les molécules issues des Bryophytes, le proton en 7 est α .
- Sur les groupes méthyles, souvent fonctionnalisés (alcools, acides carboxyliques) ;
- Sur les insaturations, qui peuvent être réduites ou oxydées (époxydes, hydroxyles, halogènes). Les fonctions hydroxyles sont fréquemment estérifiées [5, 6].

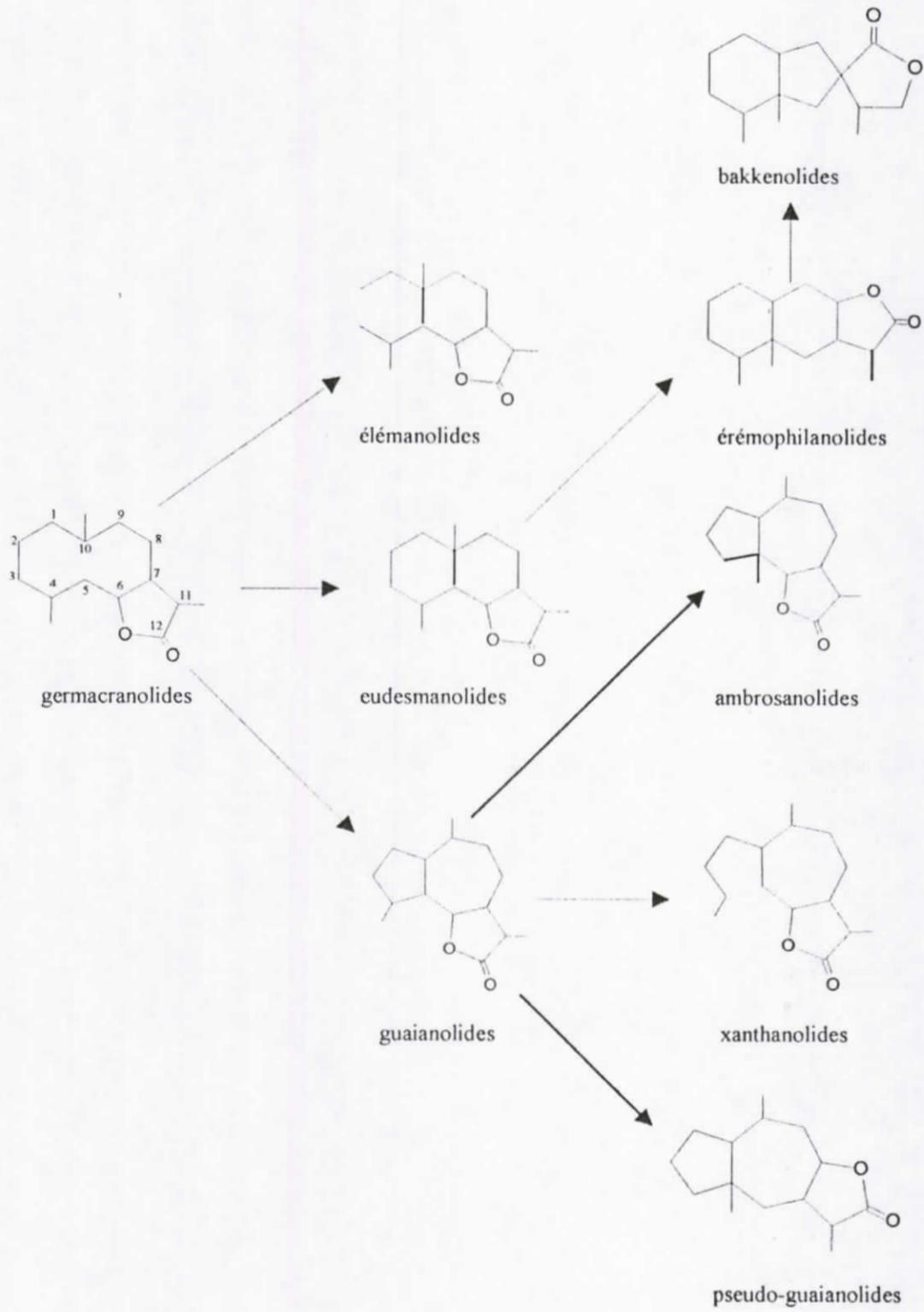
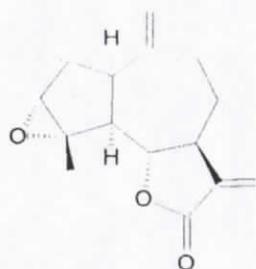


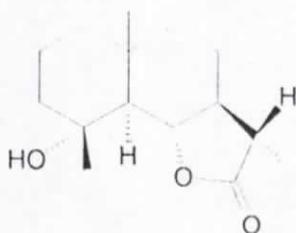
Figure 1. Exemples de squelettes de lactones sesquiterpéniques

I. 2. Synthèses totales des lactones sesquiterpéniques.

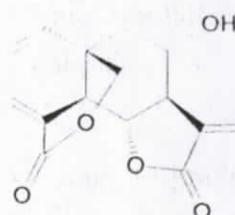
Ce n'est que ces dernières années que les lactones sesquiterpéniques ont fait l'objet de réelles études synthétiques. En effet, si les travaux antérieurs ont été consacrés à la synthèse de squelettes typiques ou analogues simples [7] actuellement des travaux de synthèses totales de ces produits utilisant des réactifs sélectifs et stéréospécifiques sont mis au point [8-18]. Ainsi, des réarrangements solvolytiques et des réactions de fragmentations appropriées des eudesmanolides constituent des approches synthétiques efficaces des lactones sesquiterpéniques [19]. On peut signaler à titre d'exemples : La synthèse du guaianolide "estafiatine" (1) [20, 21] qui est un constituant d'*Artemisia mexicana* [22] dont l'extrait fut utilisé comme anthelminthique au Mexique [23], l'eudesmanolide "colartine" (2) [18, 24] isolé d'*Artemisia tripartita ssp rupicola* [25] pour son activité cytotoxique à l'égard de la leucémie lymphocytaire P-388 [24] et l'élémanolide "vernolépine" (3) [26] isolé de *Vernonia guineensis Benth* [27] pour son activité antitumorale in vitro et in vivo [28, 29]. On note également l'utilisation des micro-organismes pour la biotransformation des lactones sesquiterpéniques [30-33], où l'on cite la transformation du 7 α -hydroxyfrullanoïde (4) par le champignon *Asper gillus niger* en 7 α -hydroxy-11,13-dihydrofrullanolide (5) et en 13-acétyl-7 α -hydroxyfrullanolide (6) [16].



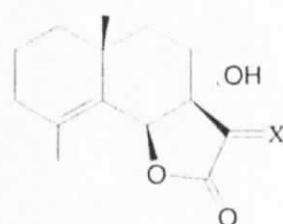
(1) Estafiatine



(2) Colartine



(3) Vernolépine



(4) 7 α -hydroxyfrullanolide ; X = CH₂

(5) 7 α -hydroxy-11, 13-dihydrofrullanolide ; X = α -H, β -Me

(6) 13-acétyl-7 α -hydroxyfrullanolide ; X = α -H, β -CH₂COCH₃

I. 3. Présentation des méthodes d'études des lactones sesquiterpéniques.

I. 3. 1. Méthode de détection.

Après la cueillette en période de floraison, les différentes parties de la plante sont séparées (feuilles, fleurs, tiges). Le test le plus banal est le goût amer du matériel végétal. Ce test est suivi par des extractions au méthanol réalisées sur des échantillons de 5g de matière sèche environ. Après évaporation du solvant on enregistre des spectres IR. La région 1700-1800 cm^{-1} caractérise les bandes d'absorption des groupes γ -lactoniques saturés (1780 cm^{-1}), insaturés (1755 cm^{-1}). Cependant dans cette région, des bandes caractéristiques d'autres groupes analogues s'y trouvent éventuellement, acétate (1740 cm^{-1}), esters saturés (1735 cm^{-1}) et esters α , β insaturés (1720 cm^{-1}). On remarque alors que cette détection n'est pas absolue et qu'un spectre d'absorption IR prometteur peut mener à un résultat négatif.

La présence de lactones sesquiterpéniques dans un échantillon n'est réellement détectée qu'après un long travail de séparation chromatographique mené avec patience, qui sera établie par spectroscopie R.M.N.

I. 3. 2. Méthode d'extraction.

Si les résultats de détection IR sont prometteurs, on procède à une extraction sur une quantité maximale des différentes parties de la plante par un solvant polaire (méthanol ou éthanol). Après concentration et addition de quelques ml d'eau à la solution, on élimine les produits tels que les cires, les graisses et les produits de décomposition de la chlorophylle par précipitation avec l'acétate de plomb [34].

La solution hydroalcoolique est reprise par extraction au chloroforme. L'extrait obtenu contient en principe des produits sesquiterpéniques et des quantités peu importantes d'autres produits le plus souvent phénoliques.

I. 3. 3. Méthodes de séparation.

Les lactones sesquiterpéniques ont des polarités similaires. En effet, leur séparation en produits purs est souvent complexe et consomme énormément de temps et de solvant.

On utilise surtout pour les séparer la chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant des systèmes d'élution variables selon la convenance (Tableau 1), la chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice en utilisant divers systèmes d'élution (tableau 2), la chromatographie liquide haute performance semi-préparative et préparative [35].

*Tableau 1 : Systèmes couramment utilisés pour séparer les lactones
Sesquiterpéniques sur colonne.*

<i>Phases mobiles</i>	<i>Proportions</i>
hexane- Et ₂ O	20 : 1, 6 : 1, 3 : 1
pétrole- CHCl ₃	4 : 1, 3 : 2, 3 : 7, 1 : 9
Et ₂ O- pétrole	1 : 20, 1 : 10, 1 : 3, 1 : 1, 2 : 3
C ₆ H ₆ - CH ₂ Cl ₂	1 : 1
Et ₂ O-Toluène-CH ₂ Cl ₂	1 : 5 : 5
Et ₂ O- Toluène - CH ₂ Cl ₂	1 : 1 : 1
Et ₂ O- MeOH	99 : 1, 19 : 1, 9 : 1, 5 : 1
hexane-CHCl ₃ -EtOAc	1 : 1 : 1, 1 : 1 : 2
CH ₂ Cl ₂ - iso-PrOH	99 : 1, 98 : 2, 97 : 3, 19 : 1, 9 : 1, 3 : 1
hexane- EtOAc	9 : 1, 4 : 1, 2 : 1, 1 : 1, 2 : 3, 1 : 3
CHCl ₃ -Me ₂ CO	9 : 1, 5 : 1, 3 : 1, 3 : 2, 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3
CHCl ₃ -MeOH	99.5 : 0.5, 99 : 1, 98 : 2, 95 : 5

*Tableau 2 : Systèmes couramment utilisés pour séparer les lactones
Sesquiterpéniques sur couche mince.*

<i>Phases mobiles</i>	<i>Proportions</i>
hexane-CHCl ₃ -EtOAc	1 : 1 : 1
hexane-CHCl ₃ -EtOAc	1 : 1 : 2
Toluène-CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	4 : 5 : 1
CHCl ₃ -MeOH	97 : 3
CHCl ₃ -MeOH	85 : 15
CHCl ₃ -MeOH	95 : 5
CHCl ₃ -MeOH	9 : 1
Toluène-CHCl ₃ -isopropanol	7 : 3 : 0.5
Et ₂ O-MeOH	97 : 3
Et ₂ O-MeOH	9 : 1
Toluène-CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	6 : 6 : 1
Toluène-CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	4 : 1 : 1
C ₆ H ₆ -CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O-MeOH	20 : 20 : 20 : 3
C ₆ H ₆ -CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O-MeOH	15 : 15 : 15 : 1
C ₆ H ₆ -CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	9 : 2 : 2
CHCl ₃ - Me ₂ CO-HCO ₂ H	95 : 5 : 1
Et ₂ O-pétrole- HCO ₂ H	86 : 20 : 1
Et ₂ O-pétrole- HCO ₂ H	85 : 15 : 1
EtOAc-hexane	7 : 3
EtOAc-hexane	1 : 1
Me ₂ CO-CHCl ₃	7 : 3

Les réactifs les plus fréquemment utilisés pour révéler les lactones sesquiterpéniques sont l'acide sulfurique, l'anisaldéhyde et la vanilline [36-39].

I. 3. 4. Méthodes de purification.

Les produits isolés sont purifiés par chromatographie répétée, notamment sur séphadex LH20, distillation sous vide, recristallisation.

I. 3. 5. Méthodes d'identification par voie physique.

Actuellement, étant donnée l'avance prise par la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ; cette technique permet assez rapidement, l'identification des lactones sesquiterpéniques.

L'usage de la spectrométrie de masse reste néanmoins limité. En effet, les lactones sesquiterpéniques de part leur structure sont fragiles et polymérisent à haute température ce qui en général ne permet pas d'observer le pic moléculaire. Pour cela on fait appel, à une autre technique d'introduction plus douce de spectrométrie de masse, la désorption en ionisation chimique (D.I.C), cette méthode permet entre autre de visualiser le pic moléculaire [40].

Comme dans le cas de la plupart des lactones sesquiterpéniques, l'apport de la spectrométrie de masse est relativement limité et permet essentiellement la reconnaissance d'éventuels groupements esters présents sur le squelette sesquiterpénique.

La méthode de diffraction RX, peut être d'un grand apport quant à l'élucidation des structures et de la stéréochimie des centres chiraux dans les composés cristallins.

I. 4. Intérêt thérapeutique des lactones sesquiterpéniques.

Une grande partie de substances connues pour leurs effets cytotoxiques est liée à des systèmes électrophiles ou nucléophiles [41-43]. L'attaque par ces systèmes à des positions spécifiques dans les protéines ou dans les enzymes peut changer des configurations et détruire l'activité liée à ces centres [44].

Le système le plus répandu dans les produits naturels est le groupe carbonyle α, β insaturé [45, 46], cette insaturation étant surtout exocyclique. A côté de cet élément structural de base, les molécules actives possèdent des groupes fonctionnels réactifs : époxydes ou esters.

Tous ces composés agissent par alkylation des centres nucléophiles des molécules biologiques [47]. A juste titre, le groupe α -méthylène- γ -lactone est très réactif vis à vis des thiols et des amines sur lequel ils s'additionnent selon un processus de type Michael bloquant ainsi de nombreuses enzymes nécessaires aux fonctions métaboliques vitales [48], le même mécanisme peut être invoqué pour les cyclopentanones α, β insaturées (Figure 2).

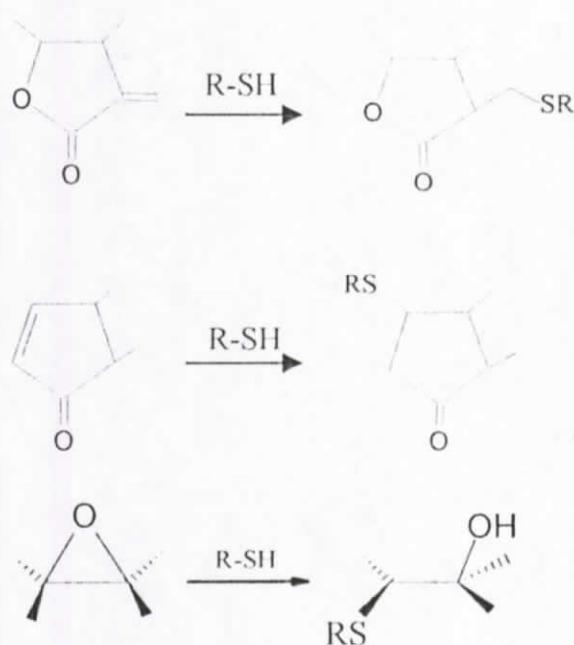
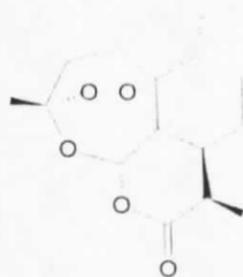


Figure 2 : Propriétés alkylantes des lactones sesquiterpéniques

Présent dans plusieurs lactones sesquiterpéniques naturelles, le groupe α -méthylène- γ -lactone est l'un des facteurs qui détermine leurs activités allélopathiques en particulier [49-51] et biologiques en générale [52].

De nombreuses lactones sesquiterpéniques sont antibactériennes [53, 54] surtout à l'encontre des germes à Gram positif. On notera que certaines structures sont antiparasitaires [55], antifongiques [56], anti-inflammatoires [57, 58], antitumorales [59, 60], antiulcéreuses [61-63] et cytotoxiques [64, 65]. Une grande attention a été donnée aux propriétés inhibitrices et cytotoxiques des lactones sesquiterpéniques [66, 67], notamment l'artémisinine (7) qui est un excellent antimalarique [68]. Cette molécule est en effet, active sur diverses espèces de Plasmodium aussi bien in vitro que in vivo. Le mécanisme d'action est probablement lié à la structure péroxydique qui facilite la génération de radicaux nocifs à l'égard du parasite dont les structures membranaires sont rapidement altérées [69].

Dans la littérature, beaucoup de travaux de synthèse de dérivés et d'analogues de cette molécule sont signalés. Leur activité a été prouvée et a conduit à des essais cliniques en République Populaire de Chine et en Birmanie sur plusieurs milliers de personnes avec des résultats satisfaisants [70]. Ainsi l'arthémether, un dérivé de l'artémisinine est commercialisé depuis 1993 par Rhône-Poulenc-Rorer pour le secteur hospitalier.



(7) artémisinine

La famille des composées comprend 25000 espèces, plus de 200 d'entre elles sont allergéniques [71]. Des travaux menés par Mitchell et al ont montré que sur les 1350 lactones sesquiterpéniques testées, environ la moitié sont des allergènes forts [72-75]. Cette activité dépend probablement des facteurs structuraux qui conditionnent l'activité cytostatique [76-78]

Références bibliographiques.

1. Geissman, T.A., in *Terpenoids : Structure, Biogenesis and Distribution, Recent Advances in Phytochemistry* (runeckles, V., ed), 1973, **6**, 65.
2. Herz, W., *Chemistry in Botanical classification : Nobel Symposia 25* (Bendz, G. and Santesson, J., eds.), 1973, 153. Academic press, new Symposia 25 (Bendz, G. and Santesson, J., eds.), 1973, 153. Academic Press, New York.
3. Geissman, T.A. and Crout, D.H.G., *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper, San Francisco, 1969.
4. Irwin, M.A., *Ph.D. Dissertation*, , University of california, Los Angeles, 1973.
5. Yoshioka, H., Mabry, T.J. and Timmermann, B.N., *Sesquiterpene lactones : Chemistry, NMR and Plant Distribution*, University of Tokyo Press, Tokyo, 1973.
6. Siuda, J.F. and De Bernardis, J.F., *Lloydia*, 1973, **36**, 107.
7. Fischer, N.H., Mabry, T.J., Kagan, H.B., *Tetrahedron*, 1968, **24**, 4091.
8. Ando, M. and Yoshimura, H., *J.Org.Chem*, 1993, **58**, 4127.
9. Ando, M., Tajima, K. and Takase, K., *J.Org.Chem*, 1983, **48**, 1210.
10. Bharel, S., Gulati, A., Abdin, M.Z., Srivastava, P.S., Jain, S.K., *Fitoterapia*, 1996, **LXVII**, 387.
11. Schmid, G., Hofheinz, W., *J.Am.Chem.Soc*, 1983, **105**, 624.
12. Avery, M.A., Jennings-White, C., Chong, W.K.M., *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**, 4629.
13. Imakura, Y., Hachiya, K., Ikemota, J., Vamashita, S., Kihara, M., Kobayashi, S., Singer, T., Milhous, W.K., Lee, K.H., *Heterocycles*, 1990, **31**, 1011.
14. Ando, M., isogai, K., Azami, H., Hirata, N., Yamazaki, H. and yanagi, Y., *J.Nat.Prod*, 1992, **55**, 1620.
15. Garcia, Y., Garcia-Granados, A., Martinez, A., Parra, A., Rivas, F., *J.Nat.Prod*, 1995, **58**, 1498.
16. Rahman, A.U., Choudhary, M.I., Ata, A., Alam, M., Farooq, A., Perveen, S., shekhani, M.S., *J.Nat.Prod*, 1994, **57**, 1251.

17. Ando, M., Akahane, A. and Takase, K., *Bul.Chem.Soc.Jap*, 1978, **51**, 283.
18. Yamakuwa, K., Nishitani, K. and Azusawa, K., *Heterocycles*, 1977, **8**, 103.
19. Gonzalez, A.G., Galindo, A., Mansilla, H. and Palenzuela, J.A., *Tetrahedron Lett*, 1983, **24**, 969.
20. Edgar, M.T., Greence, A.E. and Crabbé, P., *J.Org.Chem*, 1979, **44**, 159.
21. Demaynck, M., Devreese, A.A., declercq, P.J. and vandewalle, M., *Tetrahedron Lett*, 1982, **23**, 2501.
22. Ando, M., Ibayashi, K., Minami, N., Nakamura, T., Isogai, K. and Yoshimura, H., *J.Nat.Prod*, 1994, **57**, 433.
23. Sanchez-viesca, F. and Komo, J., *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1285.
24. Irwin, M.A. and Geissman, T.A., *Phytochemistry*, 1969, **8**, 2411.
25. Ando, M., Isogai, K., Azami, H., Hirata, N. and Yanagi, Y., *J.Nat.Prod*, 1991, **54**, 1017.
26. Barrero, A.F., Oltra, J.E. and Barragan, A., *Tetrahedron Lett*, 1995, **36**, 311.
27. Toubina, R., Mompon, B., Man ho, C. and Toubiana, M., *Phytochemistry*, 1975, **14**, 775.
28. Vlietinck, A.J., Hostettmann, R., in *Biologically Active Natural Products*, 1987, 42, Led, P.J.Eds, Clarendon Pres, Oxford.
29. Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D., Karim, A., *J.Org.chem*, 1969, **34**, 3903.
30. Garcia-Granados, A., Martinez, A., Rivas, F., Onorato, M.E. and Arias, J.M., *J.Nat.Prod*, 1990, **53**, 436.
31. Garcia-Granados, A., Martinez, A., Ortiz, A., Onorato, M.E. and Arias, J.M., *J.Nat.Prod*, 1990, **53**, 441.
32. Amate, Y., Breton, J.L., Garcia-Granados, A., Martinez, A., Onorato, M.E. and Steenz de Buruaga, A., *Tetrahedron*, 1990, **46**, 6939.
33. Garcia-Granados, A., Martinez, A., Parra, A., Rivas, F., Onorato, M.E. and Arias, J.M., *Tetrahedron*, 1993, **49**, 1091.
34. Geppert, B., Drożdż, B., Kielczewski, M., Holub, M., *Acta soc. Bot. Pol*, 1983, **52**, 23.
35. Bicchi, C., Rubiolo, P., *Journal Of Chromatography A*, 1996, **727**, 211.
36. Pyysalo, H., Seppa, E-L. and Widen, K-G., *Journal Of Chromatography*, 1980, **190**, 466.

7. Picman, A.K., Panfil, I. and Towers, G.H.N., *Journal Of Chromatography*, 1981, **212**, 379.
8. Drożdż, B. and Bloszyk, E., *Planta Med*, 1978, **33**, 379.
9. Picman, A.K., Ranieri, R.L., Towers, G.H.N. and Lam, J., *Journal Of Chromatography*, 1980, **189**, 187.
0. Maclafferty, *Interpretation of mass spectra*, 3^{ème} édition, 1980.
1. Smith, C.H., Larner, J., Thomas, A.M. and Kupchan, S.M., *Boichim.Biophys.acta*, 1972, **276**, 94.
2. Kupchan, S.M., in *Recent advances in Phytochemistry*, 1975, **9**, Plenum Press, New York.
3. Mitchell, J.C., in *Recent advances in Phytochemistry*, 1975, **9**, 119, Plenum Press, New York.
4. Macias, F.A., Galindo, J.C. and Massanet, G.M., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 1969.
5. Kupchan, S.M., Eakin, M.A. and Thomas, A.M., *J.Med.Chem*, 1971, **14**, 1147.
6. Waston, W.H., Reinecke, M.G. and Hitt, J.C., *Rev.Latinoamer.Quim*, 1975, **6**, 1.
7. Hanson, R.L., Lardy, H.A. and Kupchan, S.M., *Science*, 1970, **168**, 368.
8. Beekman, A.C., Woerdenbag, H.J., Uden, W.V., Pras, N., Konings, A.W.T., Wikström, H.V. and Schmidt, T.J., *J.Nat.Prod*, 1997, **60**, 252.
9. Fischer, N.H., *The Science of Allelopathy*, 1986, chap.12, John Wiley.
0. Fischer, N.H., Weidenhamer, J.D., Riopel, J.L., Quijano, L. and Menelaou, M.A., *Phytochemistry*, 1990, **29**, 2479.
1. Fischer, N.H., Weidenhamer, J.D. and Bradow, J.M., *J.Chem.Ecol*, 1989, **15**, 1785.
2. Hoffmann, H.M.R. and rabe, J., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl*, 1985, **24**, 94.
3. Gören, N., Woerdenbag, H.J. and Johansson, C.B., *Planta Med*, 1996, **62**, 419.
4. Al Magboul, A.Z.I., Bashir, A.K., Khalid, S.A., Farouk, A., *Fitoterapia*, 1997, **LXVIII**, 83.
5. Gören, N., Tahtasakal, E., Cordell, G.A. and Proksch, P., *Planta Med*, 1993, **59**, A597.
6. Gören, N., Jakupovic, J. and Tapul, S., *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1467.
7. Abad, A.J., Bermejo, P., Valverde, S. and Villar, A., *Planta Med*, 1994, **60**, 228.

58. Grippo, A., Wyrick, S.D., Hsiung Lee, K., Shrewsbury, R.P. and Hall, I.H., *Planta Med*, 1991, **57**, 309.
59. Abdelsattar, E., Galal, A.M. and Mossa, G.S., *J.Nat.Prod*, 1996, **59**, 403.
60. Robles, M., Areguillin, M., West, J. and Rodriguez, E., *Planta Med*, 1995, **61**, 199.
61. Giordano, O.S., Guerreiro, E., Psetchanker, M.J., *J.Nat.Prod*, 1990, **53**, 803.
62. Miller, T., *Am.J.Physiol*, 1983, **243**, 601.
63. Tarnawski, A., Hollander, D., *Gastroenterology*, 1985, **89**, 366.
64. Woerdenbag, H.J., Merfort, I., Pabreiter, C.M., Schmidt, T.J., Willuhn, G., Uden, W.V., Pras, N., Kampinya, H.H. and Konings, A.W.T., *Planta Med*, 1994, **60**, 434.
65. Tellez, J.M., Ortega, A., Maldonado, E., Wong, L., Vidales, G., Tello, J., Calzada, L., Salazar, L., Taboada, J., *Advances in Contraceptive Delivery Systems*, 1995, **11**, 59.
66. Ysrael, M.C. and Croft, K.D., *Planta Med*, 1990, **56**, 268.
67. François, G., Koffi N'Guessan, M., Dochez, C., Werg, M. and Triest, L., *Planta Med*, 1993, **59**, A677.
68. Woerdenbag, H.J., Iugt, C.B. and Pras, N., *Pharm.Weekbl.Sci.Ed*, 1990, **12**, 169.
69. Zaman, S.S. and Sharma, R.P., *Heterocycles*, 1991, **32**, 1593.
70. François, G., Dochez, C., Jaziri, M. and Laurent, A., *Planta Med*, 1993, **59**, A677.
71. Menz, J., Winkelmann, R.K., *Contact Dermatitis*, 1987, **16**, 169.
72. Mitchell, J.C., Fritig, B., Singh, B., *J.Invest Dermatol*, 1970, **54**, 233.
73. Mitchell, J.C., Geissman, T.A., Dupuis, G., *J.Invest Dermatol*, 1971, **56**, 98.
74. Paulsen, E., *Contact Dermatitis*, 1992, **26**, 76.
75. Warshaw, E.M. and Zug, K.A., *Contact Dermatitis*, 1996, **7**, 1.
76. Mitchell, J.C., Dupuis, G., *Br.J.Dermatol*, 1971, **84**, 139.
77. Dupuis, G., Mitchell, J.C., Towers, G.H., *Can.J.Biochem*, 1974, **52**, 575.
78. Hausen, B.M., Schmale, H.W., *Contact Dermatitis*, 1985, **13**, 329.

CHAPITRE II

II. Les lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea*.

Le genre *Centaurea* compte environ 700 espèces et est très répandu aussi bien sur le territoire algérien qu'en Europe méridionale, le bassin méditerranéen, l'Ouest de l'Asie et le continent américain [1]. Le tableau 3 renferme 116 espèces, leur origine géographique et les lactones sesquiterpéniques correspondantes (Tableau 3 p.46).

Plusieurs problèmes ont été rencontrés lors de la réalisation de la taxinomie du genre *Centaurea* L. (Compositae). Ces problèmes existent du fait que la taxinomie se base sur des traits morphologiques variables alors que des formations hybrides entre les espèces sont très probables. Ceci pose d'énormes problèmes de détermination, d'où de nombreuses contradictions sont apparues dans les principales études systématiques du genre *Centaurea* [2-5]. Le genre *Centaurea* L. a été subdivisé par Cassini (1817) en 32 sections [6]. Cette subdivision a été en partie adoptée par De candolle en 1837 [7] et Hoffman 1894 [8] qui ont scindé le genre en 41 sections. Beaucoup plus tard, Wagenitz (1975) [9, 10] et Dostal (1976) [11] excluaient du genre *Centaurea* L. les genres : *Acroptilon* Cass., *Callicephalus* C.A. Mayer., *Amberboa* (Pers.) Less., *Rhaponticum* Hill., *Mantisalca* Cass., *Oligochaeta* (DC.) C. Koch., *Grossheimia* Sosn. et Takht., *Cheirolepis* Boiss. et *Tomenthea* DC. Par ailleurs, Wagenitz et Hoffman considéraient le sous-genre *Psephellus* (Cass.) Schmalh comme une section, alors que Dostal (1973) [12] et Cassini le distinguaient en tant que genre indépendant, par contre les auteurs de la Flore de l'ex URSS (1961) [13] le divisaient en trois sections : *Leucophyllae* (Sosn.) Sosn., *Hypoleucae* (Sosn.) Sosn. et *Psephellus* Sosn.

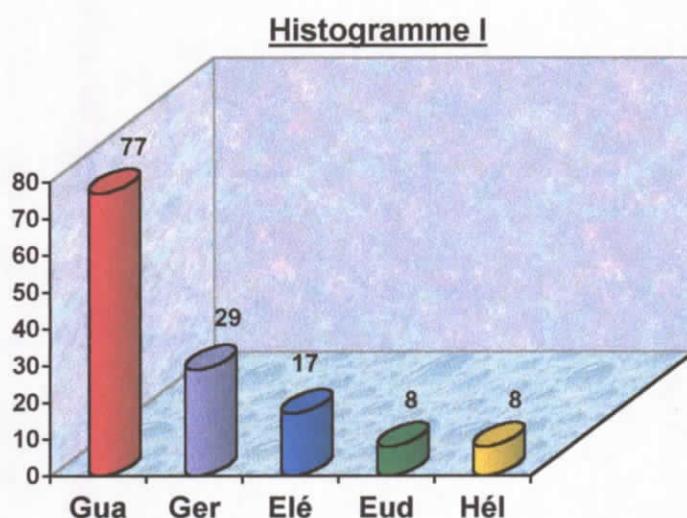
Dans la "nouvelle Flore d'Algérie" Quezel et Santa ont différencié du genre *Centaurea* Les genres : *Serratula*, *Crupina*, *Rhaponticum*, *Stephanochilus* et *Volutaria* et ont reporté et décrit 45 espèces du genre *Centaurea* sur le sol algérien [14]. On note Actuellement que *Cheirolophus* Cass. qui renferme 22 espèces est considéré comme genre indépendant [15-16].

Les différences qui ont été discernées par Wagenitz (1955) [17] dans la structure des grains de pollen ainsi que celles constaté par Dittrich (1966) [18] dans la structure des fruits se sont avérées un grand outil pour les taxinomistes.

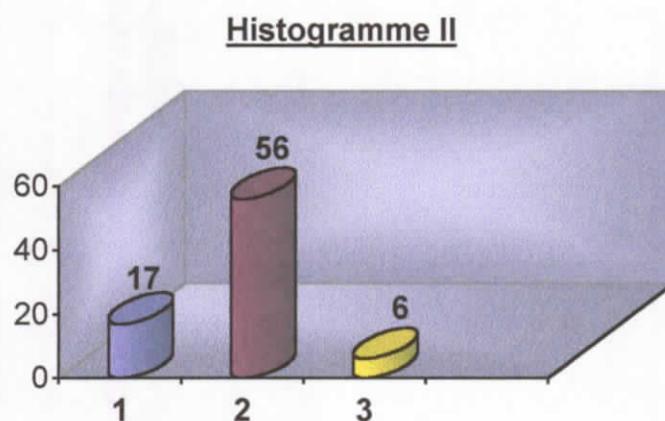
Tous ces exemples montrent que la délimitation du genre varie considérablement suivant les auteurs et que l'élaboration d'un système phylogénétique naturel pour le genre *Centaurea* reste toujours un problème ouvert.

Il semblerait néanmoins que les composés chimiques en l'occurrence, les lactones sesquiterpéniques constituent un trait chimio-taxinomique dans la famille des composées [19, 20]. Cet apport résulte des investigations phytochimiques qui ont été menées à l'intérieur du genre *Centaurea* et des genres apparentés [3, 4, 81]. On peut citer à titre d'exemples, la présence de la cnicine (2) dans 28 espèces ou sous-espèces du sous-genre *Acrolophus* (cass.) Dobrocz et la présence de la cynaropicrine (55) dans 13 espèces du genre *Centaurea* ainsi que celle des composés (55), (57- 58), (91 - 93) et (100) qui sont considérés comme des marqueurs chimio-taxinomiques des espèces de la section *Psephellus* (tableau 3).

Une étude bibliographique que nous avons menée sur le genre *Centaurea* du point de vu composition en lactones sesquiterpéniques a permis d'établir un certain nombre de relations. Ainsi sur les 116 espèces étudiées, nous avons dénombré 139 lactones sesquiterpéniques dont 77 guaianolides, 29 germacranolides, 17 élémanolides, 8 eudesmanolides et récemment 8 héliangolides. Ces données résumées dans l'histogramme I sont reportées dans le tableau 3.



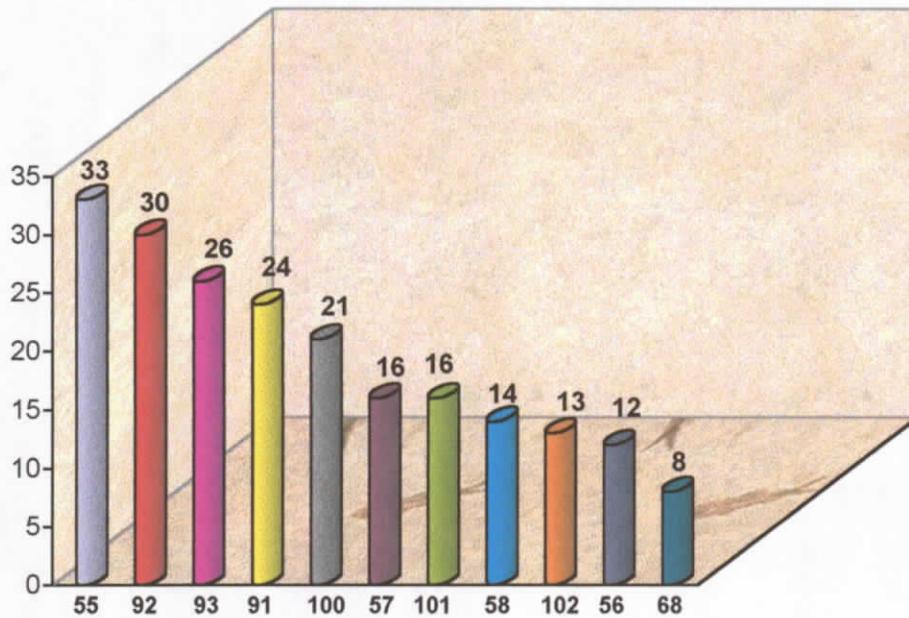
Cette étude, montre par ailleurs que les lactones du type germacranolide les plus rencontrées sont : le salonitenolide (1), la cnicine (2) et l'acétoxycnicine (3). L'abondance relative de ces structures dans les 116 espèces étudiées est résumée dans l'histogramme II où l'on relève la présence de la cnicine dans 56 espèces.



- (1) salonitenolide
- (2) cnicine
- (3) 1'-acétoxycnicine

Dans l'ensemble des études concernant les espèces que nous avons passées en revue, les lactones du type guaianolides les plus prédominantes sont : la cynaropicrine (55), la janérine (92), l'acroptiline (93), la répine (91), la centaurepense (100), la linichlorine B (57), la chlorojanérine (101), le 15-déoxyrépine (58), la cébelline D (102), la déacylcynaropicrine (56) et l'aguérine B (68).

Histogramme III

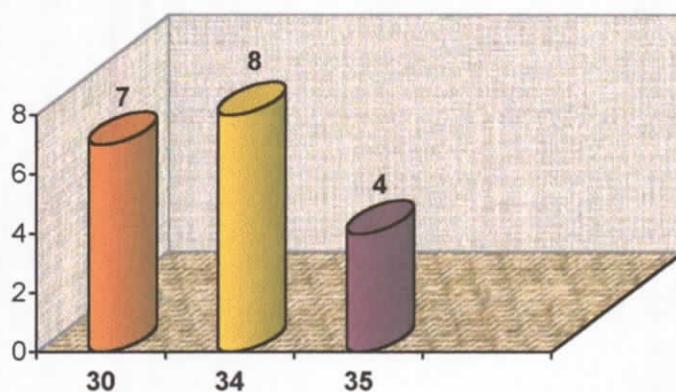


- (55) : cynaropicrine
- (92) : janérine
- (93) : acroptiline
- (91) : répine
- (100) : centaurepentine
- (57) : linichlorine B
- (101) : chlorojanérine
- (58) : 15-déoxyrépine
- (102) : cébelline D
- (56) : déacylcynaropicrine
- (68) : aguérine B

L'histogramme III montre la prédominance de la cynaropicrine dans le genre *Centaurea*, elle est en effet, présente dans 33 des 116 espèces dont nous avons les résultats des études phytochimiques et montre également la répartition des autres lactones dans ces espèces.

Pour les lactones du type élémanolide les plus fréquemment trouvées sont : la mélitensine (30), la 11,13-dehydromélitensine (34) et le 15-hydroxy-8 α -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide (35). L'histogramme IV résume l'abondance relative de ces structures dans les espèces étudiées.

Histogramme IV



(30) mélitensine

(34) 11,13-dehydromélitensine

(35) 15-hydroxy-8 α -(1,2-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide

Cette étude bibliographique que nous avons menée sur les lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea*, ainsi qu'une étude phytochimique que nous avons réalisé au préalable [96] montrent l'influence de l'environnement (sol, climat, etc....) sur la biogenèse des métabolites secondaires des plantes.

Dans des études faites par Geppert et al [2] sur *Centaurea calcitrapa* et *Centaurea oriophora* L., il a été prouvé que la enicine, un germacranolide portant une chaîne ester en C₍₈₎ était prédominante dans ces espèces lorsqu'elles proviennent des régions exposées à des températures élevées, est remplacée par le salonitenolide, un germacranolide hydroxylé en C₍₈₎, dans ces mêmes espèces récoltées de régions plus froides. Ceci est probablement dû à une étape enzymatique supplémentaire liée à la température dans le métabolisme secondaire. Pour notre part, l'étude de *Centaurea pullata* espèce récoltée à Constantine au mois de juin, a permis l'isolation de deux lactones sesquiterpéniques nouvelles [87, 96], notamment la dihydro-11, 13 enicine dont le squelette sesquiterpénique est un germacranolide. La même espèce récoltée à grenade en Espagne a donné le 11, 13-dehydromélitensine dont le squelette sesquiterpénique est un élémanolide. Il devient alors important de signaler que la synthèse organique prévoit le passage d'un élémanolide à un germacranolide par simple réarrangement de Cope [23]. Ceci résume la relation composition en lactones sesquiterpéniques-climat, des espèces du genre *Centaurea*. Concernant la relation avec la composition du sol on peut citer les travaux sur *Centaurea salonitana* vis prélevée dans deux régions différentes de Grèce où l'investigation faite sur l'espèce prélevée de la région d'Iasmos a donné le salonitenolide (1) alors que celle de la région de Gravia a fourni des guaianolides en l'occurrence la 15-désoxyrépine (58), le salograviolide A (63), le kandavanolide (64), l'aguérine A (65) et le salograviolide B (75) [49, 63]. Cette étude a permis de constater que les espèces du genre *Centaurea* présentent une grande variabilité structurale tant du côté du squelette sesquiterpénique, que du côté des substituants. On peut néanmoins affirmer que les germacranolides et les guaianolides sont les plus prédominants.

II. 1. Les germacranolides du genre *Centaurea*.

Les lactones sesquiterpéniques du type germacranolide ont comme squelette de base un cycle à dix atomes de carbone (Figure 3). Celles isolées du genre *Centaurea* (Tableau 3) ont une masse moléculaire comprise entre (264-420 u.m.a)

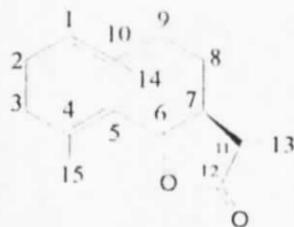
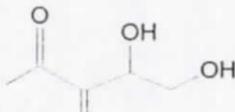
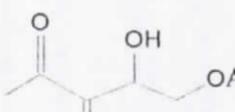


Figure 3

La plupart d'entre elles contiennent deux doubles liaisons une, entre $C_{(1)}$ et $C_{(10)}$ et l'autre entre $C_{(4)}$ et $C_{(5)}$ de configuration E, E. Ces doubles liaisons peuvent être remplacées par des fonctions époxydes avec les stéréochimies $\beta C-1$, $\beta C-5$. Ces cas sont rencontrés dans les structures **23** à **29**.

La double liaison exocyclique en $C_{(11)}$ peut être réduite en $11\alpha-H$, $13\beta-Me$ ou $11\beta-H$, $13\alpha-Me$. Dans la plupart des composés inventoriés dans le cadre de ce travail (Tableau 3) le carbone $C_{(4)}$ porte le groupement CH_2OH . On peut cependant citer le cas des produits (**7**), (**20**) et (**21**) où le carbone $C_{(4)}$ porte le groupement CH_2OAc à l'état natif. D'après notre étude concernant ce type de structures issues du genre *Centaurea*, la lactonisation se fait toujours en $C_{(6)}$ à l'exception des structures **19** à **22** où elle se fait en $C_{(8)}$. Que ces lactones soient fermées en $C_{(6)}$ ou en $C_{(8)}$, les carbones $C_{(8)}$ ou $C_{(6)}$ sont souvent substitués par des groupes esters ou hydroxyles de stéréochimie α . Ces groupes esters sont très diversifiés et peuvent avoir des masses de 83 à 157 u.m.a et sont reportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Groupes d'esters existant en C₍₆₎ ou en C₍₈₎ dans les germacranolides du genre *Centaurea*.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 (1',2'-OH-Et)Acr	C ₅ H ₇ O ₃	115
 (1'-OAc-2'-OH-Et)Acr	C ₇ H ₉ O ₄	157
 4'-OH Mac	C ₄ H ₅ O ₂	85
 4'-OAc Mac	C ₆ H ₇ O ₃	127
 (1'-OH-Et)Acr	C ₅ H ₇ O ₂	99

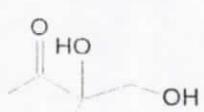
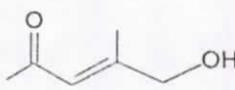
(1',2'-OH-Et)Acr = (1',2'-dihydroxyethyl)acrylate

(1'-OAc-2'-OH-Et)Acr = (1'-acetoxy-2'-hydroxyethyl)acrylate

4'-OH Mac = 4'-hydroxymethacrylate ; 4'-OAc Mac = 4'-acetoxymethacrylate

(1'-OH-Et)Acr = (1'-hydroxyethyl)acrylate

Tableau 4 suite

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 iVal	C ₅ H ₉ O	85
 2',4'-OH iBut	C ₄ H ₇ O ₃	103
 4'-OH Sen	C ₅ H ₇ O ₂	99
 4',5'-OH Tigl	C ₅ H ₇ O ₃	115
 Sen	C ₅ H ₇ O	83

iVal = isovalerate

2', 4'-OH iBut = 2', 4'-dihydroxyisobutyrate

4'-OH Sen = 4'-hydroxysenecioate ; 4',5'-OH Tigl = 4',5'-dihydroxytiglate

Sen = senecioate

Les hydrogènes H-6 et H-7 ont toujours une stéréochimie β et α respectivement. En général, les carbones $C_{(9)}$ et $C_{(3)}$ ne sont pas substitués à l'exception des composés (25) et (26) où le carbone $C_{(9)}$ porte un groupe α -hydroxyle, des composés (16), (17) et (28) où ce groupe est β sur le même atome de carbone $C_{(9)}$ et la lactone (18) où ce groupe hydroxyle est en $C_{(3)}$ avec une stéréochimie α .

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton, certains noyaux donnent des signaux caractéristiques, notamment les protons éthyléniques H-1 et H-5 apparaissent dans la zone 4,6 à 5,8 ppm. Le Tableau 5 résume les données relatives à quelques-uns de ces noyaux.

Tableau 5 : Noyaux et déplacements chimiques caractéristiques des germacranolides

<i>Type de proton</i>	<i>Déplacements chimiques (ppm)</i>
H-1	[4,94 – 5,76]
H-5	[4,65 – 5,49]
H-6 β	[4,31 – 5,12]
H-8 β α (OR)	[4,57 – 5,25]
α (OH)	[4,08 – 4,38]
H-15 (CH ₂ OH)	[3,90 – 4,32]
H-15' (CH ₂ OH)	[4,08 – 4,25]
H-13 (C = C)	[6,28 – 6,40]
H-13' (C = C)	[5,66 – 6,36]
H-14 (CH ₃)	[1,37 – 1,83]

II. 2. Les élémanolides du genre *Centaurea*.

Les lactones sesquiterpéniques du type élémanolide ont comme squelette de base un monocycle comme le montre la figure 4. Celles isolées du genre *Centaurea* (Tableau 3) ont une masse moléculaire comprise entre (262-390 u.m.a).

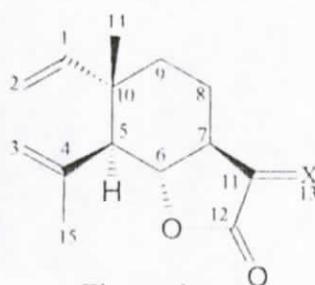


Figure 4

L'ossature principale est caractérisée par la stéréochimie α de la liaison $C_{(1)} - C_{(10)}$, β de la liaison $C_{(4)} - C_{(5)}$, α de l'hydrogène porté par le carbone $C_{(5)}$ et β du méthyle porté par le carbone $C_{(10)}$.

Tous les élémanolides du genre *Centaurea* contiennent une double liaison entre $C_{(1)}$ et $C_{(2)}$ et une autre entre $C_{(3)}$ et $C_{(4)}$ et en général une double liaison exocyclique en $C_{(11)}$ qui peut être réduite en 11β -H, 13α -Me ou 11β -OH, 13α -Me comme dans le composé (42).

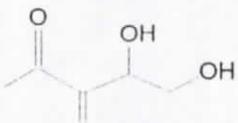
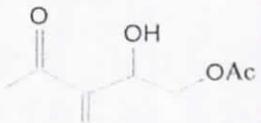
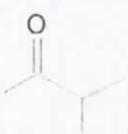
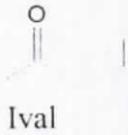
Le carbone $C_{(4)}$ porte le groupement CH_2OH excepté dans les composés (43-45) où il porte le groupement CHO . La lactonisation se fait normalement en $C_{(6)}$ à l'exception du composé (46) où elle se fait en $C_{(8)}$. Quel que soit le carbone de lactonisation, les carbones $C_{(6)}$ ou $C_{(8)}$ portent des groupes d'esters ou hydroxyles avec une stéréochimie α . Le tableau 6 résume les structures de ces substituants.

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire certains signaux peuvent orienter quant à la fermeture du cycle lactonique. En effet, sur le spectre R.M.N- 1H d'une lactone fermée en $C_{(6)}$; le proton lactonique donne un triplet caractéristique dans la zone 3,93 à 4,32 ppm. Ce signal peut être affecté par la présence d'un hydrogène β en $C_{(11)}$ et donné lieu à un couplage w [23].

En R.M.N- ^{13}C , une lactone fermée en $C_{(8)}$ et non substituée en $C_{(9)}$ donne un signal dans la zone 40 à 42 ppm attribuable au carbone $C_{(9)}$ [21]. Ce noyau résonnerait dans la zone 49 à 50 ppm dans le cas d'une fermeture en $C_{(6)}$ [22].

Le tableau 7 donne les déplacements chimiques de quelques noyaux relatifs aux signaux caractéristiques des élémanolides du genre *Centaurea*.

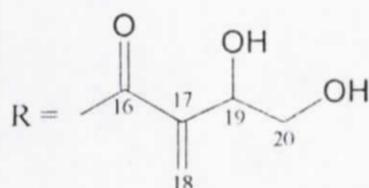
Tableau 6. Groupes d'esters existant en C₍₆₎ ou en C₍₈₎ dans les élémanolides du genre *Centaurea*.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 4'-OH Mac	C ₄ H ₇ O ₂	87
 (1',2'-OH-Et)Acr	C ₅ H ₇ O ₃	115
 (1'-OAc-2'-OH-Et)Acr	C ₇ H ₉ O ₄	157
 iBut	C ₄ H ₇ O	71
 Mac	C ₄ H ₅ O	69
 Ac	C ₂ H ₃ O	43
 Ival	C ₅ H ₉ O	85

iBut = isobutyrate ; Mac = methacrylate ;

Tableau 7 : Noyaux et déplacements chimiques caractéristiques des élémanolides.

Type de proton	δ (ppm)	Type de proton	δ (ppm)
H-1	[5,66 – 5,86]	H-15 (CH ₂ OH)	[4,08 – 4,11]
H-2	[4,93 – 5,07]	H-15' (CH ₂ OH)	[3,95 – 4,01]
H-2'	[4,83 – 5,03]	H-15 (CHO)	[9,44 – 9,45]
H-3 en C ₍₁₅₎ (CH ₂ OH)	[5,36 – 5,45]	H-14 β (CH ₃)	[1,01 – 1,19]
H-3' en C ₍₁₅₎ (CH ₂ OH)	[4,98 – 5,02]	H-18 (C=C)	[6,36 – 6,40]
H-3 en C ₍₁₅₎ (CHO)	6,25	H-18' (C=C)	[6,05 – 6,07]
H-3' en C ₍₁₅₎ (CHO)	[6,23 – 6,24]	H-19 en C ₍₁₉₎ (OH)	[4,62 – 4,73]
H-6 β	[3,93 – 4,32] t	H-20 en C ₍₂₀₎ (OH)	[3,83 – 3,85]
H-6 β	[4,14 – 4,37] dd	H-20' en C ₍₂₀₎ (OH)	[3,59 – 3,60]
H-8 β ; α (OR)	[5,20 – 5,30]	H-20 en C ₍₂₀₎	4,32
H-8 β ; α (OH)	[4,00 – 4,12]	(OAc)	4,19
		H-20' en C ₍₂₀₎ (OAc)	
H-13	[6,13 – 6,17]		
H-13'	[5,33 – 5,98]		



II. 3. Les eudesmanolides du genre *Centaurea*.

Les eudesmanolides ont comme squelette de base deux cycles hexagonaux (Figure 5). Ceux isolés du genre *Centaurea* ont une masse moléculaire comprise entre (248-450 u.m.a) (Tableau 3).

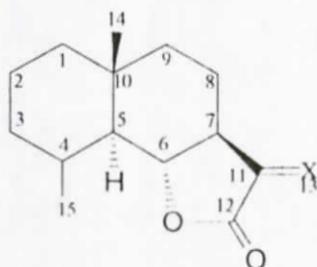
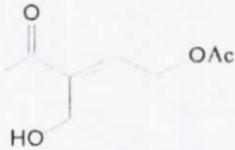


Figure 5

Ils se distinguent par la stéréochimie α de l'hydrogène H-5 et par la stéréochimie β du méthyle porté par le carbone $C_{(10)}$. Le déplacement chimique de ce méthyle est caractéristique par sa valeur qui n'excède pas 1 ppm. A notre connaissance, les eudesmanolides du genre *Centaurea* décrits jusqu'à présent ont leur groupe lactonique fermé en $C_{(6)}$. Si le carbone $C_{(8)}$ porte des groupes esters (Tableau 8) ou des hydroxyles leur stéréochimie est α . Vu le nombre restreint d'eudesmanolides décrits d'après cette étude, seuls deux groupements en position $C_{(8)}$ ont été mis en évidence. Il s'agit d'un hydroxyle et d'un ester de masse 157 u.m.a et dont la structure est donnée au tableau 8.

Tableau 8 : Groupes d'esters existant en C₍₄₎ ou en C₍₈₎ dans les eudesmanolides du genre *Centaurea*.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
	C ₃ H ₅ O ₂	73
 (4'-OAc-5'-OH) Tigl	C ₇ H ₉ O ₄	157

(4'-OAc-5'-OH) Tigl = 4'-acetoxy-5'-hydroxytiglate

La double liaison exocyclique en C₍₁₁₎ peut être réduite en 11 β -H, 13 α -Me ou 11 α -H, 13 β -Me. Le carbone C₍₄₎ peut porter différents groupements fonctionnels (α (OH), α (CHO), β (CHO) ...) comme dans les composés (50, 51) ou une double liaison ($\Delta^{3,4}$ ou $\Delta^{4,15}$) comme dans les composés (47-49). On signale cependant en plus d'un α -hydroxyle en C₍₄₎, la présence d'un peroxyde en C₍₁₅₎ comme dans le composé (52) et un C₍₁₅₎ estérifié comme dans les composés (53, 54) (Tableau 8).

On notera également que le carbone C₍₁₎ peut être substitué. La stéréochimie des hydrogènes H-6 et H-7 est toujours β et α respectivement. En R.M.N-¹H l'hydrogène H-6 donne un signal souvent sous forme d'un triplet [23]. Cela est considéré comme une particularité des eudesmanolides. Le Tableau 9 donne les déplacements chimiques de quelques noyaux relatifs aux signaux caractéristiques des eudesmanolides du genre *Centaurea*.

Tableau 9 : Noyaux et déplacements chimiques caractéristiques des eudesmanolides.

Type de proton	Déplacements chimiques (ppm)
H-6 β	[3,79 – 4,21] t
H-8 β α (OH)	[3,93 – 3,95] dt
α (OR)	5,27 dt
H-13 (C = C)	6,13 d
H-13' (C = C)	5,59 d
H-14 β (CH ₃)	[0,86 – 0,98] s

II. 4. Les guaianolides du genre *Centaurea*.

Les lactones du type guaianolide ont comme squelette de base un cycle pentagonal et un autre heptagonal (Figure 6). Celles isolées du genre *Centaurea* ont une masse moléculaire comprise entre (246-472 u.m.a) (Tableau 3).



Figure 6

Les guaianolides du genre *Centaurea* se distinguent par la stéréochimie α des protons H-1, H-5 et H-7 et la stéréochimie β des protons H-6 et H-8 dans le cas d'une substitution en C₍₈₎ et une fermeture du cycle lactonique en C₍₆₎. Afin de formuler une analyse structurale des guaianolides du genre *Centaurea*, nous les avons repartis en cinq catégories.

Dans la catégorie I, nous avons placé les molécules qui en plus de ces préférences structurales ont deux doubles liaisons exocycliques C₍₄₎ – C₍₁₅₎ et C₍₁₀₎ – C₍₁₄₎ ou une double liaison C₍₄₎ – C₍₁₅₎ et un époxyde C₍₁₀₎ – C₍₁₄₎ (figure 7).

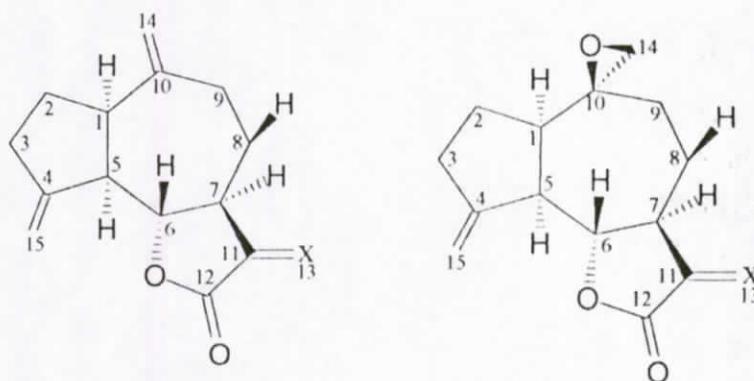


Figure 7

Cette étude donne trente six molécules (55-90) où la différence repose sur :

- La substitution en $C_{(3)}$ qui peut être β -OH ou β -OAc exception faite du composé (81) où $C_{(3)}$ porte un α -OH et du composé (86) isolé de *Centaurea scaparia* où ce carbone porte un 4'-OH Tigl.
- La substitution sur $C_{(2)}$ qui peut être un α -OH ou α -OR (59, 60, 62, 76-78).
- La substitution en $C_{(9)}$ (β -OH) et qui ne concerne que le composé (63).
- La substitution en $C_{(11)}$ qui peut être, un méthylène, 11β -H, 13α -Me ; 11α -H, 13β -Me ; 11α -OH, 13β -CH₂OH ; 11α -OH, 13β -CH₂OAc. Ces deux dernières substitutions sont présentes dans les lactones (72-74). On note en outre la présence à cette position d'un méthyloxétane dans les composés (69-71).
- La substitution en $C_{(8)}$ qui est en fait la plus diversifiée, elle va de l'hydroxyle jusqu'à atteindre des chaînes à sept atomes de carbone. Ces substituants sont reportés dans le tableau 10. En 1986 un guaianolide glucosylé en $C_{(8)}$ a été isolé de *Centaurea chilensis* Hooker et de *Centaurea chilensis* Arnold (Tableau 3) [137].

La catégorie II concerne neuf lactones (91-99) qui ont la particularité de présenter une double liaison exocyclique en $C_{(11)}$, un β -OH en $C_{(3)}$ et une fonction époxyde en $C_{(4)}$ de stéréochimie β - $C_{(15)}$, soit les guaianolides ayant comme squelette de base celui représenté sur la figure 8.

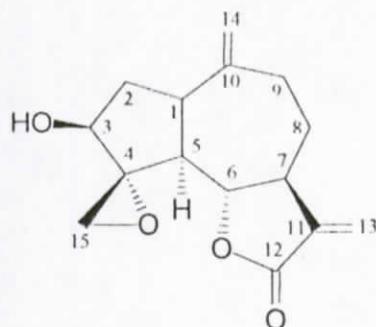


Figure 8

La diversité structurale de ces lactones réside dans les substitutions des atomes $C_{(1)}$ où un composé α -OH a été décrit (94) ; $C_{(2)}$ où deux composés α -OH ont été isolés (98-99) et $C_{(8)}$ en général diversifié. Ces substituants sont reportés dans le tableau 10.

La catégorie III renferme vingt trois lactones (100-122). Ces molécules ont toute une substitution α -OH, β - CH_2R en $C_{(4)}$ où R varie d'une structure à l'autre (R = Cl, OH, OAc, p-hydroxy benzoate, OOH). Ces guaianolides ont comme squelette de base celui représenté sur la figure 9.

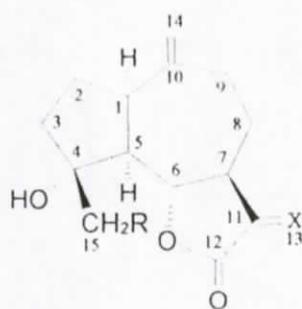


Figure 9

Les molécules relatives à ce groupe se distinguent par la présence d'un β -OH en position $C_{(3)}$ excepté dans les composés (120) et (121) où l'on a un groupement β -OAc, une double liaison exocyclique en $C_{(11)}$ excepté dans le composé (122) où l'on a un α -isopropyle. Un $C_{(8)}$ diversement substitué (Tableau 10) et une substitution α -OH en $C_{(2)}$ dans le composé (103).

La catégorie IV comprend six lactones (**123-128**) caractérisées par une fonction oxo en $C_{(3)}$ et un α -Me en $C_{(4)}$. Le squelette de base relatif à ces molécules est représenté sur la figure 10.

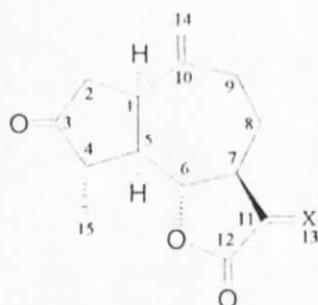


Figure 10

Ces structures se distinguent par la substitution en $C_{(11)}$ qui peut être une double liaison exocyclique (**126-127**) ; 13α -Me, 11β -H (**125**) ; 13β -Me, 11α -H (**128**) ; 11α -OH, 13β -CH₂OH (**123**) ; 11α -OH et 13β -CH₂OAc (**124**) et par une substitution diversifiée en $C_{(8)}$ (Tableau10).

La catégorie IV concerne les trois structures (**129-131**) et se distingue par la présence d'un α -Me en $C_{(4)}$ et d'un β -OH en $C_{(3)}$. Ces structures ont comme squelette de base celui représenté sur la figure 11.

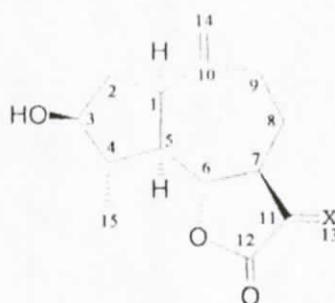
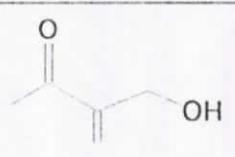
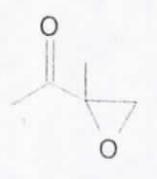
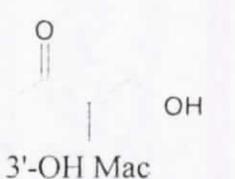
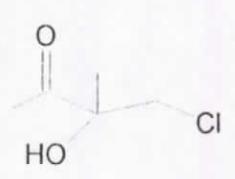


Figure 11

Les molécules de cette catégorie présentent des substitutions en $C_{(8)}$ sous forme de α -OH et α -4'-OH Mac. En $C_{(11)}$ on a soit une double liaison exocyclique soit un méthyle en position α ou β .

Tableau 10 : Groupes d'esters existant en $C_{(8)}$ dans les guaïanolide du genre *Centaurea*.

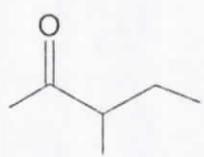
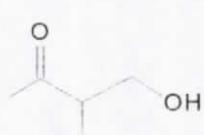
Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 <p>4'-OH Mac</p>	$C_4H_5O_2$	85
 <p>E-Mac</p>	$C_4H_5O_2$	85
 <p>3'-OH Mac</p>	$C_4H_5O_2$	85
 <p>(2'-OH-4'-Cl)iBut</p>	$C_4H_6O_2Cl$	121

4'-OH Mac = 4'-hydroxymethacrylate ; E-Mac = epoxy-methacrylate ;

3'-OH Mac = 3'-hydroxymethacrylate ;

(2'-OH-4'-Cl)iBut = (2'-hydroxy-4'-chloro)isobutyrate

Tableau 10 suite.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 2'-MeBut	C ₅ H ₉ O	85
 iBut	C ₄ H ₇ O	71
 4'-OH Mac	C ₄ H ₇ O ₂	87
 4'-OH Tigl	C ₅ H ₇ O ₂	99

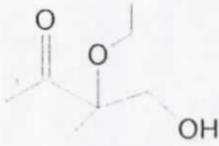
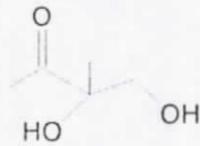
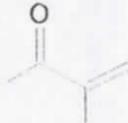
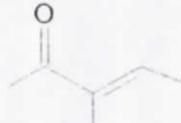
2'-MeBut = 2'-methylbutyrate

iBut = isobutyrate

4'-OH Mac = 4'-hydroxymethacrylate

4'-OH Tigl = 4'-hydroxytiglate

Tableau 10 suite.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
	$C_6H_{11}O_3$	131
(2'-OEt-4'-OH) iBut		
	$C_4H_7O_3$	103
2', 4'-OH iBut		
	C_4H_5O	69
Mac		
	C_5H_7O	83
Tigl		

(2'-OEt-4'-OH) iBut = (2'-ethoxy-4'-hydroxy)isobutyrate ;

2', 4'-OH iBut = 2', 4'-dihydroxyisobutyrate ; Mac = methacrylate ; Tigl = tiglate

Tableau 10 suite.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 <p>4'-OAc Tigl</p>	C ₇ H ₉ O ₃	141
 <p>p-HyBz</p>	C ₇ H ₇ O ₂	123

p-HyBz = p-hydroxybenzoate.

4'-OAc Tigl = 4'-acetoxytiglate

Outre cette étude concernant la diversité structurale des guaianolides du genre *Centaurea*, des travaux en chromatographie ont montré qu'il est possible de se faire une opinion sur la structure des guaianolides dans un extrait ou après séparation [24] avant la mise en œuvre des méthodes de mesures physiques d'analyse. Les échantillons déposés sur plaques de gel de silice, élués, vaporisés par H₂SO₄ concentré et chauffés à 100°C pendant environ trois minutes présentent des taches de couleur en relation avec les structures.

En effet, la couleur verte indique la présence en C₍₄₎ du groupe chlorométhylène et en C₍₃₎ le groupement hydroxyle. La couleur bleue foncée indique la présence d'une double liaison exocyclique en C₍₄₎, elle devient noire après chauffage prolongé si le carbone C₍₂₎ est substitué. La couleur verte intense indique la présence du groupe OH en C₍₃₎ et un époxyde en C₍₄₎, cette couleur vire au marron après chauffage prolongé. La couleur jaune claire indique la présence de la fonction cétone en C₍₃₎. La couleur grise indique la présence du groupe acétate en C₍₁₅₎. Toutes ces remarques ont été confirmées par les analyses spectroscopiques [25].

Etant donné la fragilité des lactones sesquiterpéniques, la meilleure technique pour les séparer reste la chromatographie liquide. Concernant les guaianolides du genre *Centaurea*, les systèmes les plus utilisés et les plus performants en chromatographie sur colonne et chromatographie sur couches minces de gel de silice sont reportés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Systèmes couramment utilisés pour la séparation des guaianolides du genre *Centaurea*.

<i>Phases mobiles</i>	<i>Proportions</i>
Chloroforme-acétone	20 : 1
Chloroforme-acétone	6 : 1
Chloroforme-acétone	1 : 1
CH ₂ Cl ₂ -iso-PrOH	15 : 1
CH ₂ Cl ₂ -iso-PrOH	8 : 1
Chloroforme-hexane-acétone-acétate d'éthyle	5 : 3 : 1 : 1
Chloroforme-hexane-acétone-acétate d'éthyle	1 : 1 : 1 : 6
Chloroforme-hexane-acétate d'éthyle	4 : 5 : 2
Chloroforme-hexane-acétate d'éthyle	1 : 1 : 1
Chloroforme-hexane-acétate d'éthyle	2 : 3 : 1
Chloroforme-hexane-acétone	1 : 3 : 1
Chloroforme-hexane-acétone	1 : 1 : 1
Chloroforme-hexane-acétone	1 : 1 : 2
Hexane-acétate d'éthyle	1 : 1
Hexane-acétate d'éthyle	1 : 2

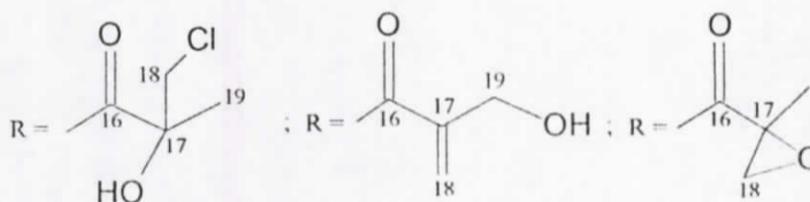
La détermination de la structure des guaianolides débute par l'attribution de signaux caractéristiques en R.M.N-¹H notamment le proton H-3 où C₍₃₎ est souvent β-oxygéné, les protons H-6, H-8, H-14, H-14' et surtout le couplage entre H-1 et H-5 que l'on peut aisément observer sur le spectre cosy homonucléaire. Le Tableau 12 résume les signaux et les déplacements chimiques des noyaux caractéristiques des guaianolides.

**Tableau 12 : Noyaux et déplacements chimiques caractéristiques
des guaianolides.**

Type de proton	Déplacements chimiques (ppm)
H-3 α en C ₍₃₎ β -OH	[3,82 – 4,52]
H-3 α en C ₍₃₎ β -OAc	[5,04 – 5,60]
H-3 β en C ₍₃₎ α -OH	4,62
H-6 β	[3,82 – 4,90]
H-8 β en C ₍₈₎ α -OH	[3,71 – 4,24]
H-8 β en C ₍₈₎ α -OR	[4,87 – 5,45]
H-13 en C ₍₁₁₎ (C = C)	[6,03 – 6,39] d
H-13' en C ₍₁₁₎ (C = C)	[5,52 – 6,34] d
H-14 en C ₍₁₀₎ (C = C)	[4,95 – 5,49] s
H-14' en C ₍₁₀₎ (C = C)	[4,19 – 5,21] s
H-14 en C ₍₁₀₎ époxyde	2,74
H-14' en C ₍₁₀₎ époxyde	2,67
H-15 en C ₍₄₎ (C = C)	[5,14 – 5,62]
H-15' en C ₍₄₎ (C = C)	[5,02 – 5,47]
H-15 en C ₍₄₎ (CH ₂ OH)	[3,78 – 4,32] d J (10 -12 Hz)
H-15' en C ₍₄₎ (CH ₂ OH)	[3,77 – 4,15] d J (10 -12 Hz)
H-15 en C ₍₄₎ (CH ₂ Cl)	[3,33 – 4,34] d J (10 -12 Hz)
H-15' en C ₍₄₎ (CH ₂ Cl)	[3,08 – 3,96] d J (10 -12 Hz)
H-15 en C ₍₄₎ époxyde	[3,08 – 4,32] d J (4 - 6 Hz)
H-15' en C ₍₄₎ époxyde	[2,82 – 3,94] d J (4 - 6 Hz)
H-18 en C ₍₁₇₎ (C = C)	[6,12 – 6,35] s
H-18' en C ₍₁₇₎ (C = C)	[5,58 – 5,98] s
H-18 en C ₍₁₇₎ (CH ₂ Cl)	[3,18 – 3,87] d J (10 -12 Hz)
H-18' en C ₍₁₇₎ (CH ₂ Cl)	[2,82 – 3,64] d J (10 -12 Hz)

Tableau 12 suite.

Type de proton	Déplacements chimiques (ppm)
H-18 en C ₍₁₇₎ (époxyde)	[3,13 – 3,84] d J (4 - 6 Hz)
H-18' en C ₍₁₇₎ (époxyde)	[2,80 – 3,63] d J (4 - 6 Hz)
H-19 en C ₍₁₉₎ (OH)	[3,82 – 4,39]
H-19' en C ₍₁₉₎ (OH)	[3,61 – 4,39]



II. 5. Les héliangolides du genre *Centaurea*.

Ce sont des germacranolides avec une double liaison trans (E) entre C₍₁₎ et C₍₁₀₎ et l'autre cis (Z) entre C₍₄₎ et C₍₅₎ (figure10). Les héliangolides isolés du genre *Centaurea* ont une masse moléculaire comprise entre 306 et 462 u.m.a.

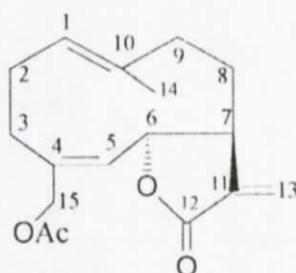
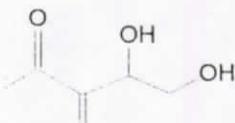
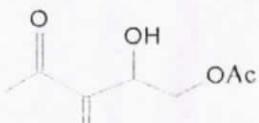


Figure 10

Les huit structures répertoriées sont toutes fermées en $C_{(6)}$, présentent une stéréochimie $\beta H-6$, $\alpha H-7$, $\beta H-8$, le substituant CH_2OAc en $C_{(4)}$ et une double liaison exocyclique en $C_{(11)}$. La double liaison entre $C_{(4)} - C_{(5)}$ est permanente pour toutes par contre celle entre $C_{(1)}$ et $C_{(10)}$ peut être transformée en 1β , 10α époxyde comme dans le composé (132) ou substituée soit par un β -OH comme dans le cas des composés (136, 138) ou un β -OOH dans le cas des composés (137, 139) avec une double liaison exocyclique en $C_{(10)}$. Toutes ces structures sont substituées en $C_{(8)}$. Ces substituants sont soit un hydroxyle, soit un (1',2'-OH-Et)Acr, soit un (1'-OAc-2'-OH-Et)Acr. Le tableau 13 donne les structures de ces substituants.

Tableau 13 : Groupes d'esters existant en $C_{(8)}$ dans les héliangolides du genre *Centaurea*.

Structure de la chaîne	Formule brute	Masse
 (1',2'-OH-Et)Acr	$C_5H_7O_3$	115
 (1'-OAc-2'-OH-Et)Acr	$C_7H_9O_4$	157

(1',2'-OH-Et)Acr = (1',2'-dihydroxyethyl)acrylate

(1'-OAc-2'-OH-Et)Acr = (1'-acetoxy-2'-hydroxyethyl)acrylate

L'établissement de la structure des héliangolides débute par l'attribution de signaux caractéristiques sur le spectre R.M.N-¹H, comme celui de H-5 et H-6. Le tableau 14 donne quelques déplacements chimiques de protons particuliers.

Tableau 14 : Noyaux et déplacements chimiques caractéristiques des héliangolides.

<i>Type de proton</i>	<i>Déplacements chimiques (ppm)</i>
H-5	[5,46 – 5,52]
H-6 β	[5,08 – 5,28]
H-13 (C = C)	[6,33 – 6,52]
H-13' (C = C)	[5,71 – 5,95]

Tableau 3 : Les lactones sesquiterpéniques isolés du genre *Centaurea*.

Espèces	Origines	Structures	Références
1. <i>Centaurea acaulis</i>	Constantine (Algérie)	64	[84]
2. <i>Centaurea adjarica</i> <i>Alb.</i>	Poznan (Pologne)	55, 61, 62, 91 92, 93, 94, 96, 100 101, 102, 103, 115	[77]
3. <i>Centaurea aegyptica</i>		55, 91, 92, 93, 101 102	[72]
4a. <i>Centaurea africana</i> <i>Lam.</i>		2	[4]
4b. <i>Centaurea africana</i>		2, 55	[42]
5. <i>Centaurea aggregata</i> Fish. et May.	Erevan (Arménie)	2	[3]
6a. <i>Centaurea alba</i> L. subsp. <i>caliacrae</i> (Pordan) Dostal syn. <i>C. caliacrae</i>	Werna (Bulgarie)	1	[2]
6b. <i>Centaurea alba</i> L. subsp. <i>deusta</i> (Ten) Nyman syn. <i>C. deusta</i> Ten.	Pisa (Italie)	1	[2]
6c. <i>Centaurea alba</i> L.	Barcelogne (Espagne)	1, 2, 3, 12	[55]
7. <i>Centaurea amara</i> L.	Cuenca (Espagne)	6, 9, 30, 34	[104]
8. <i>Centaurea americana</i> <i>Nutt.</i>		5	[4, 42]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origine	Structures	Références
9a. <i>Centaurea aplolepa</i> Moretii subsp. aplolepa.	Pisa (Italie)	2	[3]
9b. <i>Centaurea aplolepa</i> Moretii subsp. lunensis (Fiori) Dostal.	Grenova (Italie)	2	[3]
10. <i>Centaurea arbutifolia</i> Svent.	Las Palmas (Espagne)	14, 15, 40, 41, 65	[102]
11a. <i>Centaurea arenaria</i> Bieb.	Bebreczen (Hongrie)	2	[3]
11b. <i>Centaurea arenaria</i> Bieb.	Odessa (Russie)	2	[3]
11c. <i>Centaurea arenaria</i> Bieb.	Muhlhausen (Allemagne)	2	[3]
12a. <i>Centaurea aspera</i> L. subsp. aspera.	Paris (France)	2	[2]
12b. <i>Centaurea aspera</i> Var. stenophylla.	Saler (Espagne)	16, 30, 34	[111]
12c. <i>Centaurea aspera</i> L. subinermis DC.	Valence (Espagne)	16, 17, 30, 34, 46 53 54	[60]
13a. <i>Centaurea attica</i> Nyman subsp. ossaea (Halacsy) Dostal.	Mt.Ossa (Grèce)	2	[3]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
13b. <i>Centaurea attica</i> Nyman subsp. drakiensis (Frey, Sint.) Dostal syn. <i>C.drakiensis</i> (Frey, Sint.)	Protaria Volos (Grèce)	2	[3]
14. <i>Centaurea balsamifera</i>		29	[103]
15. <i>Centaurea balsamita</i> Lam.		24, 28, 29	[39]
16a. <i>Centaurea behen</i> L. syn. <i>C. alata</i> Lam.	Téhéran (Iran)	54, 56, 68, 123, 126	[4, 115]
16b. <i>Centaurea behen</i> L.	(Turquie)	123	[53]
17a. <i>Centaurea bella</i> Trauv. subg Hyalinella (Tzvel.) Tzvel.	Giessen (Allemagne)	91, 92, 93	[2]
17b. <i>Centaurea bella</i> Trauv. subg Hyalinella (Tzvel.) Tzvel.	Poznan (Pologne)	59, 60, 61, 62, 91, 92 93, 94, 100, 101, 102 103, 104, 105	[85]
17c. <i>Centaurea bella</i> subg Hyalinella (Tzvel.)	Poznan (Pologne)	55, 76, 78, 92 102	[52]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
17d. <i>Centaurea bella</i> Trauv. subg <i>Microlophus</i> (cass.) Dostal	Poznan (Pologne)	7, 55, 59, 60, 61, 62 77, 89, 91, 92, 93, 94 96, 100, 101, 102 103, 104, 105, 114 115	[77]
18. <i>Centaurea benedictus</i>		2	[112]
19. <i>Centaurea bruguierana</i>	Riyadh (Arabie saoudite)	2, 39	[86]
20a. <i>Centaurea calcitrapa</i> L.	Cluj (Roumanie)	1	[2]
20b. <i>Centaurea calcitrapa</i> L.	Burgas (Bulgarie)	2	[2]
20c. <i>Centaurea calcitrapa</i> L.	Valence (Espagne)	1, 2, 3, 12, 13, 30, 35	[86]
20d. <i>Centaurea calcitrapa</i> L.	Poznan (Pologne)	2	[29]
20f. <i>Centaurea calcitrapa</i> L.	Constantine (Algérie)	2	[87]
21. <i>Centaurea calvescens</i> <i>Panic.</i>	Frankfurt (Allemagne)	2	[3]
22a. <i>Centaurea canariensis</i> Brouss. Var. <i>subexpinnata</i> Bruch.		82, 83, 84, 85	[109]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
22b. <i>Centaurea canariensis</i> Willd.	Tenerife (Espagne)	55, 56, 65, 68	[37, 43]
22c. <i>Centaurea canariensis</i> Brouss. Var. subexpinnata Bruch		55, 56, 70, 71, 80, 81	[75]
23. <i>Centaurea carniolica</i> Host.		55	[88]
24. <i>Centaurea carthalinia</i> (Sosn.) Sosn. syn Psephellus carthalinicus Sosn.	Tigru-Mures (Roumanie)	55, 57, 58, 91, 92, 93 100	[4, 5]
25. <i>Centaurea castellana</i> Boiss.	Guadalajara (Espagne)	19, 34, 42	[70]
26a. <i>Centaurea chilensis</i>		37, 38	[89]
26b. <i>Centaurea chilensis</i> Hooker.	Portillo (Chili)	90	[137]
26c. <i>Centaurea chilensis</i> Arnold.	Portillo (Chili)	90	[137]
27a. <i>Centaurea cineraria</i> L. subsp. cineraria	Triesta (Italie)	2	[3]
27b. <i>Centaurea cineraria</i> L. Var. Circae Somm.	Pisa (Italie)	2	[3]
27c. <i>Centaurea cineraria</i> L. subsp. Umbrosa	Palerme (Italie)	2, 3, 35	[69]
28a. <i>Centaurea clementi</i> Boiss. ex DC.		56	[4]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
28b. <i>Centaurea clementi</i>		55, 56, 69	[68]
29. <i>Centaurea colchica</i> (Sosn.) syn. <i>Psephellus colchicus</i> . <i>P. dealbatus</i> Var. <i>Humilior</i> Alb.	Keil (Allemagne)	57, 58, 91, 92, 93 100	[5]
30. <i>Centaurea collina</i> L. subsp. <i>collina</i>	(Italie)	56, 58, 79, 80	[73]
31. <i>Centaurea conifera</i> <i>leusa conifera</i> (L.) DC.	Castellon (Espagne)	100, 101, 110	[55]
32. <i>Centaurea coronopifolia</i> Lam.	Ankara (Turquie)	24, 25, 26, 27	[69]
33. <i>Centaurea crithmifolia</i> Vis.	Trieste (Italie)	1	[2]
34. <i>Centaurea cuneifolia</i> Sbith. SM. subsp. <i>pallida</i> . (Friv.) Hayek.	Meteora (Grèce)	2	[3]
35. <i>Centaurea dealbata</i> Willd. syn. <i>Psephellus dealbatus</i> (Willd)	Pallanza (Italie)	55, 57, 58, 91, 92 93, 100	[4, 5]
36. <i>Centaurea debeauxii</i> Gren. et Gordon subsp. <i>thuillieri</i> Dostal.	Paris (France)	55	[2, 4]
37. <i>Centaurea declinata</i> MB. syn. <i>Psephellus declinatus</i> (MB.) C. Koch.	Minsk (Russie)	55, 57, 58	[4, 5]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
38. <i>Centaurea diffusa</i> Lam. Var. Brevispina Boiss. Syn. Bovina Velen.	Kavalla (Grèce)	2	[3, 28]
39a. <i>Centaurea eriophora</i> L.	Dijon (France)	2	[2]
39b. <i>Centaurea eriophora</i> L.	Poznan (Pologne)	1	[2]
40. <i>Centaurea exarta</i> Boiss. ex Cosson.	Madrid (Espagne)	2	[3, 4]
41. <i>Centaurea exurgens</i> Sosn. syn. Psephellus daghestanicus Sosn.	Samöens (France)	57, 58, 91, 92, 93 100	[5]
42. <i>Centaurea friderici</i> Vis.	Trieste (Italie)	1	[2]
43. <i>Centaurea glastifolia</i> L. syn. Chartolepisglastifolia (L.) cass.	Ardahan (Turquie)	68, 95, 100, 109, 110 111, 112, 113, 114 115, 116, 117	[56]
44. <i>Centaurea glomerata</i>		1, 5, 12	[90]
45. <i>Centaurea granata</i> L.	El-kala (Algérie)	50	[91]
46a. <i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Form. subsp. grisebachii	Joannia (Grèce)	2	[3]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
46b. <i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Form. subsp. confusa (Halacsy) Dostal syn. C.confusa Halacsy.	Thesaloniki (Grèce)	2	[3]
47. <i>Centaurea hermannii</i> F. Hermann	Istanbul (Turquie)	55, 92, 101, 105, 109 117, 118, 120	[83]
48. <i>Centaurea hypoleuca</i> DC.	Cluj (Roumanie)	55, 57, 58	[5]
49. <i>Centaurea hyrcanica</i> Bornm.		91, 93	[38, 45]
50. <i>Centaurea hyssopifolia</i> Vahl.	Valdemoro (Espagne)	52, 68, 93, 100, 106 107, 108	[40, 41]
51. <i>Centaurea iberica</i> (Trev.)		2	[29]
52. <i>Centaurea imperialis</i>		55, 91, 92, 93, 101 102	[80]
53. <i>Centaurea incana</i> Desf.	Batna (Algérie)	91, 92, 93, 95, 115 116	[71]
54. <i>Centaurea janeri</i> Graells.	Salamanca (Espagne)	55, 91, 92, 93, 101 102	[78]
55. <i>Centaurea kandavanensis</i>	Kandavan (Iran)	63, 64	[80]
56. <i>Centaurea karabaghensis</i> (Sosn.) Sosn. syn. Psephellus karabaghensis Sosn.	Erewan (Arménie)	57, 58, 91, 92, 93 100	[5]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	structures	Références
57. <i>Centaurea kartschiana</i> Scop.	Trieste (Italie)	2	[3]
58. <i>Centaurea kotschyi</i> Boiss.	Ankara (Turquie)	55, 56, 57, 66	[66]
59. <i>Centaurea leucophaea</i> Jordan subsp. leucophaea.	Pisa (Italie)	2	[3]
60. <i>Centaurea leucophylla</i> MB. syn. Psephellus leucophyllus (MB.) CAM : B. section.	Cluj (Roumanie)	55, 57, 58	[4, 5]
61a. <i>Centaurea linifolia</i> L.		55, 56, 57, 68, 93, 100 106, 107, 108	[4, 37]
61b. <i>Centaurea linifolia</i> Vahl.	Zaragoza (Espagne)	52, 57, 68, 93, 100 106, 107, 108, 109 121	[100]
62. <i>Centaurea lipii</i> L.		126, 128, 129, 130	[104]
63. <i>Centaurea macrecephala</i>		126	[107]
64. <i>Centaurea maculosa</i>		2	[92]
65. <i>Centaurea mantoudii</i> Georg.	Mantoudii (Grèce)	2	[3]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	références
66. <i>Centaurea marshalliana</i> Spreng subg. <i>Hyalinella</i> (Tzvel.) Tzvel.	Poznan (Pologne)	91, 93, 101, 102	[77]
67. <i>Centaurea melitensis</i> L.		30, 31, 33	[47, 48]
68. <i>Centaurea micranthos</i> S.G.		2	[30]
69. <i>Centaurea muricata</i> DC.		55, 130, 131	[106]
70. <i>Centaurea musimomum</i>	Constantine (Algérie)	55, 57, 68, 91, 92, 95 100, 101, 109, 110 123, 124	[93]
71a. <i>Centaurea napifolia</i> L.	El-kala (Algérie)	2	[84]
71b. <i>Centaurea napifolia</i> L.	Palerme (Italie)	2, 3, 30, 34, 35, 36	[51]
72. <i>Centaurea nicaensis</i> ALL.	Sicile (Italie)	2, 4, 6, 8, 9, 32	[65]
73. <i>Centaurea nigra</i>	Salamanca (Espagne)	91, 92, 93, 100	[79]
74. <i>Centaurea ornata</i> Will.	Salamanca (Espagne)	47, 49, 66, 127	[94]

Tableau 3suite.

Espèces	Origines	Structures	références
75. <i>Centaurea orphanidea</i> Heldr. Sart. ex Boiss.	Mt. Pateras (Grèce)	2	[3]
76. <i>Centaurea ovina</i> (Pall.)		2	[29]
77. <i>Centaurea pabatii</i> Wagenitz.	Khusestan (Iran)	65, 67, 80	[76]
78. <i>Centaurea pallescens</i> Del.	Alexandrie (Egypt)	2	[113]
79. <i>Centanrea pallidior</i> Halacsy subsp. pallidior syn. <i>C. affinis</i> subsp. pallidior (Halacsy) Hayek.	Mt. Vardouisa (Grèce)	2	[3]
80. <i>Centaurea paniculata</i> L.	Bordeaux (France)	1	[2]
81. <i>Centaurea paui</i> Lascos ex Willk	Castellon (Espagne)	1, 2, 3, 11, 12, 34 43 44, 45, 51, 132 133, 134, 135, 136 137, 138, 139	[95]
82. <i>Centaurea pelia</i> DC.	Volos (Grèce)	2	[3]
83a. <i>Centaurea phaeopappoides</i> Bordz subg. Seridia (Juss.) Czer.	Poznan (Pologne)	55, 92, 101	[77]

Tableau 3 suite

Espèces	Origines	Structures	références
83b. <i>Centaurea phaeopappoides</i> Bordz.		92	[4]
84. <i>Centaurea picris</i>		91, 93	[106]
85. <i>Centaurea pontica</i> Pordan et E.I Nyarady.	Bucarest (Roumanie)	1	[2]
86. <i>Centaurea ptosimopappoides</i> Wagenits.	Karsanti-Adana (Turquie)	55, 100	[110]
87a. <i>Centaurea pullata</i> L.	Grenada (Espagne)	34	[79]
87b. <i>Centaurea pullata</i> L.	Constantine (Algérie)	8, 10	[87, 96]
88a. <i>Centaurea repens</i> L.	California (U.S.A)	55, 62, 68, 91, 92, 99	[108]
88b. <i>Centaurea repens</i> L.		100	[98]
88c. <i>Centaurea repens</i> L.	(Argentine)	55, 92, 101, 109	[114]
89. <i>Centaurea rhenana</i> Boreau subsp. savranica (klokow) Dostal syn. C.savranica (Klokow) Dostal.	Ajos-Ilias (Grèce)	2	[3]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
90. <i>Centaurea rocheliana</i> (Heuffel) Dostal syn C.jacea subsp. banatica Hayek.	(Slovaquie)	2	[2]
91. <i>Centaurea rothmalerana</i> (Arènes) Dostal.	Serra da Estrela (Portugal)	2	[99]
92a. <i>Centaurea salonitana</i> Vis.	(Bulgarie)	1, 22	[61, 62]
92b. <i>Centaurea salonitana</i> Vis.	Isamos (Grèce)	1	[33, 34, 35, 63]
92c. <i>Centaurea salonitana</i> Vis.	Gravia (Grèce)	58, 63, 64, 65, 75	[49, 63]
93a. <i>Centaurea scabiosa</i> L.		21	[36]
93b. <i>Centaurea scabiosa</i> Sieb.	(Egypt)	55, 56, 92, 101, 102 106, 119, 122	[50, 57, 58, 59]
94. <i>Centaurea scaparia</i> syn phaeopappus scaparia Sieb.	Sinaï (Egypt)	56, 61, 86, 87, 88, 96 97, 100, 102, 106	[116]
95. <i>Centaurea serdis</i> L.		19, 20, 22	[26, 35]
96. <i>Centaurea sinaica</i>		55, 91, 92, 93, 101 102	[82]

Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
97a. <i>Centaurea solstitialis</i> ssp. Schouwii.	(Turquie)	124	[53]
97b. <i>Centaurea solstitialis</i>		24, 72, 74	[46]
97c. <i>Centaurea solstitialis</i>		55, 91, 92, 93, 101, 102	[79]
97d. <i>Centaurea solstitialis</i> ssp. Schouwii.	Palerme (Italie)	124	[54]
97e. <i>Centaurea solstitialis</i> L.	(Argentine)	55, 56, 57, 58, 91, 93 95, 97, 100, 115	[114]
97f. <i>Centaurea solstitialis</i>		55, 72, 73, 74	[117]
98. <i>Centaurea somchetica</i> (Sosn.) Sosn. syn. <i>Psephellus</i> <i>somcheticus</i> Sosn <i>P. dealbatus</i> Var. <i>Simplicicaulis</i> Bordz.	Vacratot (Hongrie)	57, 58, 91, 92, 93, 102	[5]
99. <i>Centaurea sonchifolia</i> L.	Murcia (Espagne)	19, 20	[70]
100a. <i>Centaurea sphaerocephala</i> L.	Coimbra (Portugal)	2	[2]
100b. <i>Centaurea sphaerocephala</i> ssp.	Palerme (Italie)	2, 3, 23, 34, 35, 36	[64]
100c. <i>Centaurea sphaerocephala</i> subsp. <i>Lusitanica</i> (Boiss et Reuter) Nyman.	Poznan (Pologne)	2, 18	[77]
101. <i>Centaurea spinosa</i> L. subsp. <i>spinosa</i> .	Saunion (Grèce)	2	[3]

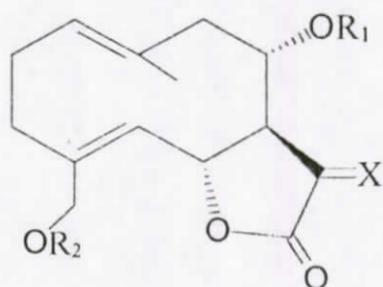
Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
102. <i>Centaurea squarrosa</i>		2	[31, 32]
103. <i>Centaurea stoebe</i> L.		2	[27]
104a. <i>Centaurea sulphurea</i> Willd.	Anvers (Belgique)	2	[2]
104b. <i>Centaurea sulphurea</i> Willd.	Grenada (Espagne)	2	[70]
105. <i>Centaurea sventenii</i>		70	[37]
106. <i>Centaurea tagananensis</i> Svent.	Tenerife (Espagne)	4, 30, 55, 56	[4, 70]
107. <i>Centaurea taochia</i> (Sosn.) Sosn. syn. <i>Psephellus</i> <i>taochicus</i> Sosn.	Vacratot (Hongrie)	57, 58, 91, 92, 93 100	[5]
108. <i>Centaurea thracica</i> (Janka) Hayek subg. <i>Odontolophopsis</i> Tzvel.	Poznan (Pologne)	55, 92, 101	[4, 77]
109. <i>Centaurea transiens</i> <i>Halacsy</i> .	Olimpos (Grèce)	2	[3]
110. <i>Centaurea tymphaza</i> Hausskn subsp. <i>tymphaea</i> .	Klinon- Ambelia (Grèce)	2	[3]

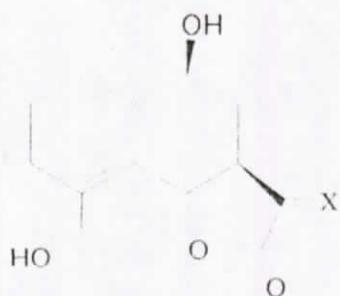
Tableau 3 suite.

Espèces	Origines	Structures	Références
111. <i>Centaurea uniflora</i> Turra.	Lillaz (Italie)	47, 48, 92, 96, 98	[74]
112. <i>Centaurea vallesiaca</i> (DC.) Jordan.	Trieste (Italie)	2	[2]
113. <i>Centaurea webbiana</i> Sch. Bip.		125	[44]
114. <i>Centaurea weldeniana</i> Reichenb.	Trieste (Italie)	1	[2]
115. <i>Centaurea zangezuri</i> (Sosn.) Sosn. syn. <i>Psephellus</i> <i>zangezuri</i> Sosn.	Bruxelles (Belgique)	55, 57, 58, 91, 92, 93 100	[4, 5]
116. <i>Centaurea zuccainiana</i> DC.		2	[3]

Structures des lactones sesquiterpéniques (1) à (139)

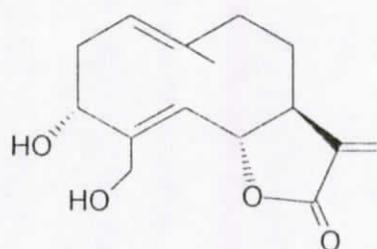


- 1 Salonitenolide ; $R_1 = R_2 = H$, $X = CH_2$
- 2 Cnicine ; $R_1 = (1',2'\text{-OH-Et})\text{Acr}$, $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 3 1'-acétoyncicine ; $R_1 = (1'\text{-OAc-}2'\text{-OH-Et})\text{Acr}$, $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 4 Onopordopicrine ; $R_1 = 4'\text{-OH Mac}$, $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 5 11, 13-dihydroonopordopicrine ; $R_1 = 4'\text{-OH Mac}$, $R_2 = H$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$
- 6 Amarine ; $R_1 = 4'\text{-OAc Mac}$, $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 7 Cébeline M ; $R_1 = H$, $R_2 = \text{Ac}$, $X = \alpha\text{-H, } \beta\text{-Me}$
- 8 11 β , 13-dihydrocnicine ; $R_1 = (1',2'\text{-OH-Et})\text{Acr}$, $R_2 = H$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$
- 9 Dihydroamarine ; $R_1 = 4'\text{-OAc Mac}$, $R_2 = H$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$
- 10 11 β , 13-dihydro19-désoyncicine ; $R_1 = (1'\text{-OH-Et})\text{Acr}$, $R_2 = H$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$
- 11 8-O-(4'-acetoxy-5'-hydroxyangeloyl) salonitenolide ; $R_1 = (4'\text{-OAc-}5'\text{-OH})\text{Tigl}$
 $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 12 11 β , 13-dihydrosalonitenolide ; $R_1 = R_2 = H$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$
- 13 11 α , 13- dihydrosalonitenolide ; $R_1 = R_2 = H$, $X = \alpha\text{-H, } \beta\text{-Me}$
- 14 Arbutifoline ; $R_1 = i\text{Val}$, $R_2 = H$, $X = CH_2$
- 15 11,13-dihydroarbutifoline ; $R_1 = i\text{Val}$, $X = \beta\text{-H, } \alpha\text{-Me}$

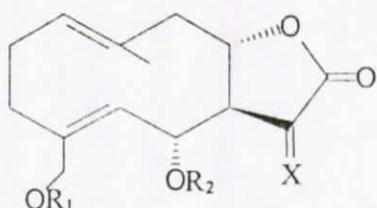


16 Sténophylloïde ; X = CH₂

17 Dihydrosténophylloïde ; X = β-H, α-Me



18 3α,15-dihydrocostunolide

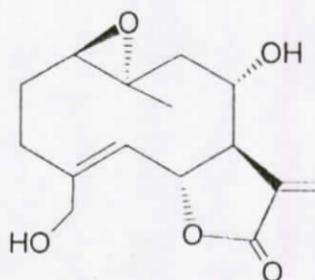


19 Artémisifoline ; R₁ = R₂ = H, X = CH₂

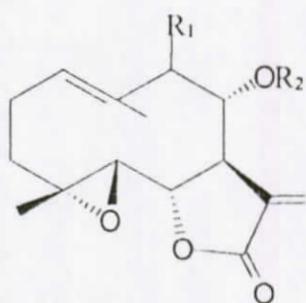
20 Acéthylartémisifoline ; R₁ = Ac, R₂ = H, X = CH₂

21 Scabiolide ; R₁ = Ac, R₂ = 2',4'-OH iBut, X = CH₂

22 Salontolide ; R₁ = R₂ = H, X = α-H, β-Me



23 (1R*, 6S*, 7R*, 8S*, 10S*)-8,15-dihydroxy-1(10)-epoxy-germacr-4-ene-6,12-olide ;



24 Stizolicine ; R₁ = H, R₂ = 4',5'-OH Tigl

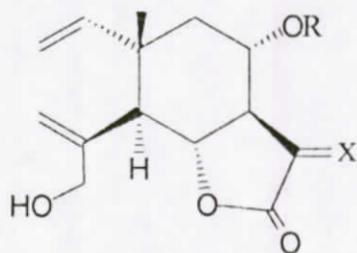
25 8 α , 4'-hydroxysenecioloxy-9 α -hydroxyparthenolide ; R₁ = α -OH, R₂ = 4'-OH Sen

26 8 α , senecioloxy-9 α -hydroxyparthenolide ; R₁ = α -OH, R₂ = Sen

27 8 α , 4'-hydroxysenecioloxyparthenolide R₁ = H, R₂ = 4'-OH Sen

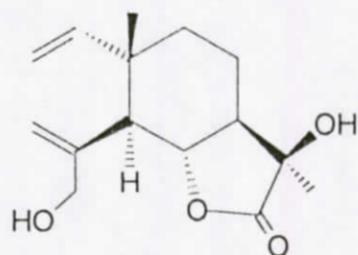
28 Balzamine ; R₁ = β -OH, R₂ = Sen

29 Stizoline ; R₁ = H, R₂ = H

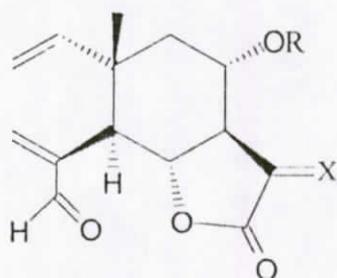


30 Mélitensine ; R = H, X = β -H, α -Me

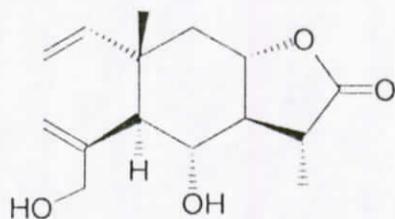
- 31 β -hydroxyisomaslanmélitensine ; R = 4'-OH iBut, X = β -H, α -Me
- 32 5R, 6R, 7R, 8S, 11S-15-hydroxy-8-(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3-dien-6,12-olide ; R = (1',2'-OH-Et)Acr, X = β -H, α -Me
- 33 β -hydroxyisomaslane 11,13-dehydromélitensine ; R = 4'-OH iBut, X = CH₂
- 34 11,13-dehydromélitensine ; R = H, X = CH₂
- 35 15-hydroxy-8 α -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide ; R = (1',2'-OH-Et)Acr, X = CH₂
- 36 (5R*, 6R*, 7R*, 8S*, 10S*)-15-hydroxy-8-(2'-[α -hydroxy, β -acetoxyethyl]-acryloxy)-elema-1,3dien-6,12-olide ; R = (1'-OAc-2'-OH-Et)Acr, X = CH₂
- 37 2'-méthylpropanoate 11,13-dehydromélitensine ; R = iBut, X = CH₂
- 38 2'-méthyl-2'-propenoate 11,13- dehydromélitensine ; R = Mac, X = CH₂
- 39 8 α -acétate 11,13- dehydromélitensine ; R = Ac, X = CH₂
- 40 Isoarbutifoline ; R = iVal, X = CH₂
- 41 11,13-dihydroisoarbutifoline ; R = iVal, X = β -H, α -Me



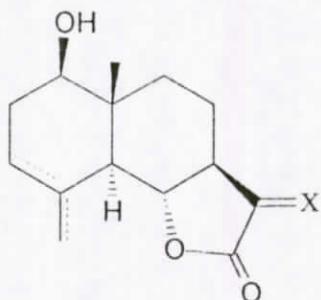
- 42 11 β ,15-dihydroxysanssurealactone



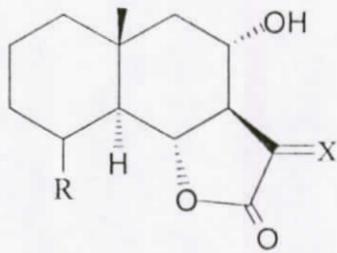
- 43** 8 α -hydroxy-15-oxo-5,7 α H, 6 β H, 11 β H-elema-1,3-dien-6, 12-olide ;
R = H, X = β -H, α -Me
- 44** 8 α -hydroxy-15-oxo-5,7 α H, 6 β H, -elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide ;
R = H, X = CH₂
- 45** 8 α -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-15-oxo-5-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide ;
R = (1',2'-OH-Et)Acr, X = CH₂



- 46** Isomélitensine ;

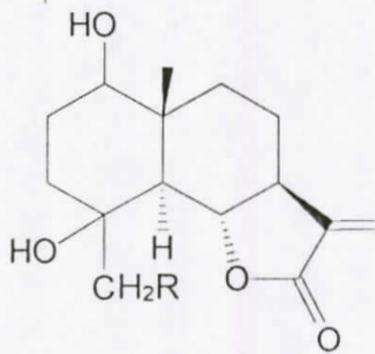


- 47** Santamarine ; $\Delta^{3,4}$, X = CH₂
- 48** Reynosine ; $\Delta^{4,15}$, X = CH₂
- 49** 11-epi-dihydroreynosine ; $\Delta^{4,15}$, X = α -H, β -Me

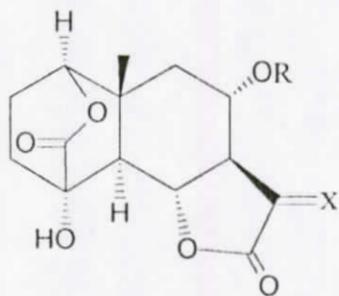
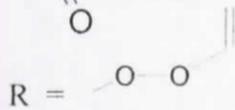


50 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydroonopordaldéhyde ; R = α -CHO, X = β H, α -Me

51 Stoebenolide ; R = β -CHO, X = CH₂



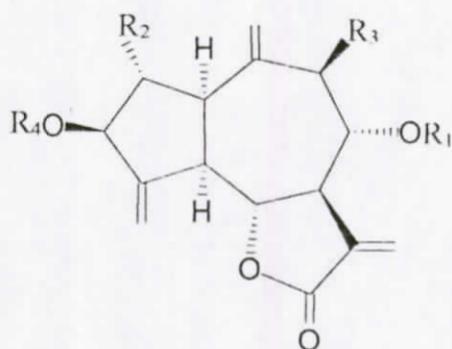
52 Vahlénine ;



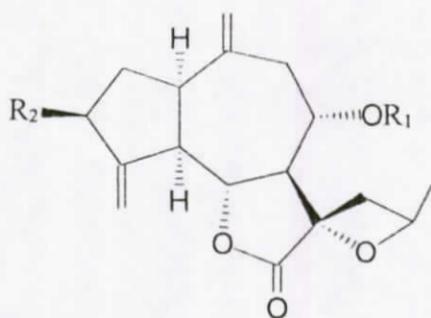
53 15-carboxy-4 α , 8 α -dihydroxy-eudesma-6 β H, 7 α H, 11 β H-6, 12-olide ;

R = H, X = β H, α -Me

54 15-carboxy-4 α -hydroxy-8 α -(4'acétoxy-5'-hydroxy)-angeloxy-eudesma-6 β , 7 α H, 11(13)-ene-6, 12-olide ; R = (4'-OAc-5'-OH) Tigl, X = CH₂



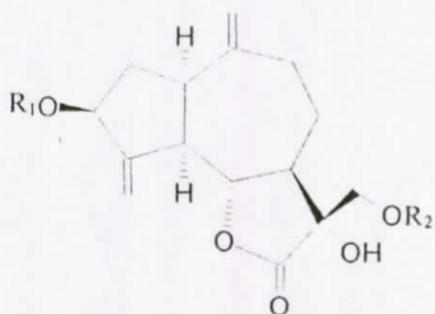
- 55 Cynaropicrine ; $R_1 = 4\text{'-OH Mac}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 56 Déacylcynaropicrine ; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 57 Linichlorine B ; $R_1 = (2\text{'-OH-4'-Cl})i\text{But}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 58 15-déoxyrépine ; $R_1 = E\text{-Mac}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 59 Cébilline A ; $R_2 = O\text{-2MeBut}$, $R_1 = R_3 = R_4 = H$
- 60 Cébilline B ; $R_2 = Oi\text{But}$, $R_1 = R_3 = R_4 = H$
- 61 Cébilline F ; $R_1 = 4\text{'-OH Tigl}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 62 Répdiolide ; $R_1 = \text{Mac}$, $R_2 = O\text{H}$, $R_3 = R_4 = H$
- 63 Salograviolide A ; $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = O\text{H}$, $R_4 = \text{Ac}$
- 64 Kandavanolide ; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = \text{Ac}$
- 65 Aguérine A ; $R_1 = i\text{But}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 66 $R_1 = 2',4\text{'-OH } i\text{But}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 67 8-O-[(S)-3-hydroxy-2méthylpropionate]deacylcynaropicrine ; $R_1 = 4\text{'-OH } i\text{But}$
 $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 68 Aguérine B ; $R_1 = \text{Mac}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$



69 Clémenteine ; $R_1 = 4\text{'-OH Mac}$, $R_2 = \text{OH}$

70 Subexpinnatine B ; $R_1 = 4\text{'-OH Mac}$, $R_2 = \text{H}$

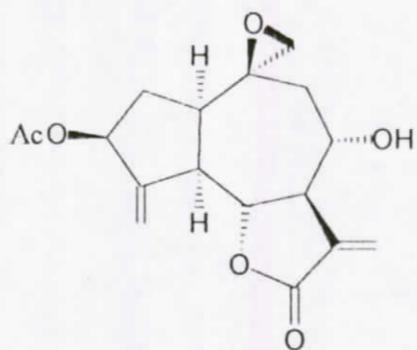
71 Subexpinnatine C ; $R_1 = R_2 = \text{H}$



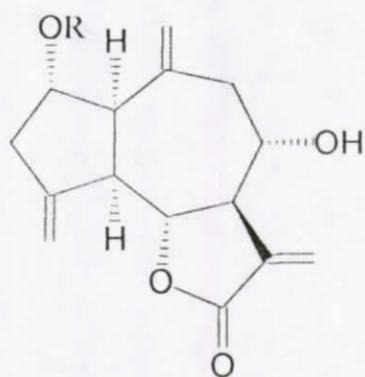
72 Solstitialine A ; $R_1 = R_2 = \text{H}$

73 3-acétate solstitialine A ; $R_1 = \text{Ac}$, $R_2 = \text{H}$

74 13- acétate solstitialine A ; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ac}$

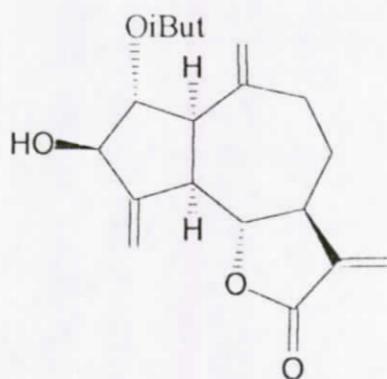


75 Salograviolide B

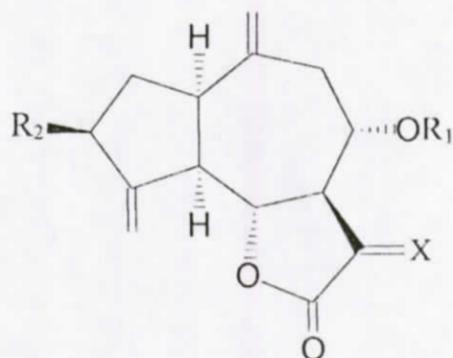


76 Cébelline N ; R = iBut

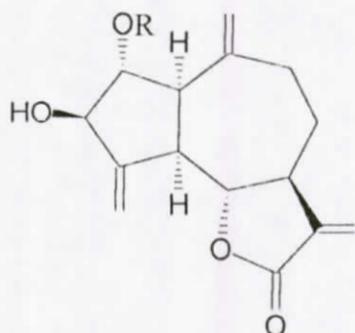
77 Cébelline K ; R = 2-MeBut



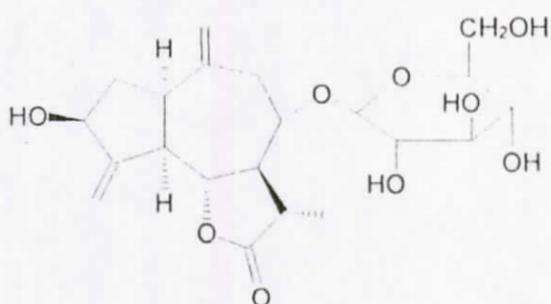
78 Cébilline O



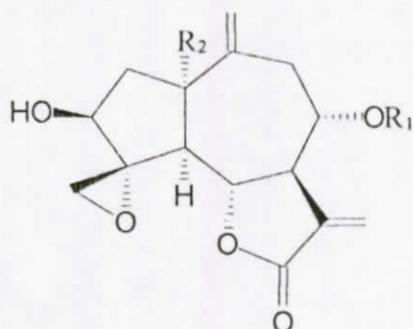
- 79 3 β -hydroxy-8 α -epoxymethylacryloyloxy-4(15),10(14)-dien-(1 α H),(5 α H)-11 β H-guai-6,12-olide ; R₁ = E-Mac, R₂ = OH, X = β -H, α -Me
- 80 11,13-dihydrod acylecynaropicrine ; R₁ = H, R₂ = OH, X = β -H, α -Me
- 81 3-epi-11,13- dihydrod acylecynaropicrine ; R₁ = H, R₂ = β -H, α -OH
X = β -H, α -Me
- 82 8 α -hydroxydehydrocostuslactone ; R₁ = R₂ = H, X = CH₂
- 83 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydrocostuslactone ; R₁ = R₂ = H, X = β -H, α -Me
- 84 8 α -m thacryloyloxydehydrocostuslactone ; R₁ = Mac, R₂ = H, X = CH₂
- 85 3-d oxycynaropicrine ; R₁ = 4'-OH Mac, R₂ = H, X = CH₂
- 86 3 β , 8 α -O-Di(4-hydroxytigloyl)-1 α H, 5 α H, 6 β H, 7 α H-guai-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olide ; R₁ = 4'-OH Tigl, R₂ = O-4'-OH Tigl, X = CH₂
- 87 8 α -hydroxy-11 α ,13-dihydrozaluzanine C ; R₁ = H, R₂ = OH, X = α -H, β -Me
- 88 3 β -hydroxy-8 α -tigloyloxy-1 α H, 5 α H, 6 β H, 7 α H-guai-4(15), 10(14), 11(13)-trien-6, 12-olide ; R₁ = Tigl, R₂ = OH, X = CH₂



89 Cébelline L; R = 2-MeBu



90 11βH, 13-dihydrodésacylcynaropicrine-8-β-D-glucoside.



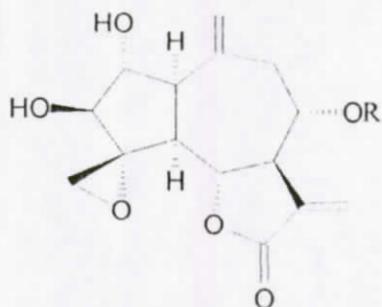
91 Répine; R₁ = E-Mac, R₂ = H

92 Janérine; R₁ = 4'-OH Mac, R₂ = H

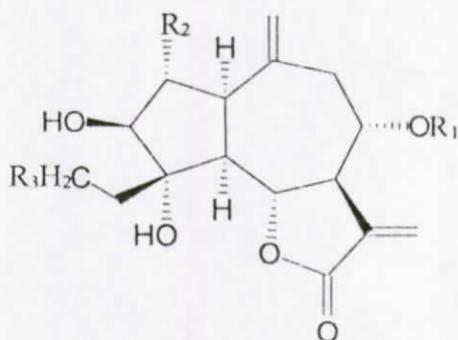
93 Acroptiline (Chlorohyssopifoline C); R₁ = (2'-OH-4'-Cl) iBut, R₂ = H

94 Cébilline I; R₁ = Mac, R₂ = OH

- 95 Désoxyrépine ; $R_1 = \text{Mac}$, $R_2 = \text{H}$
96 $8\alpha,4'$ -hydroxytiglate-8-désacyloxy-subluteolide ; $R_1 = 4'\text{-OH Tigl}$, $R_2 = \text{H}$
97 Désacylrépine ; $R_1 = R_2 = \text{H}$

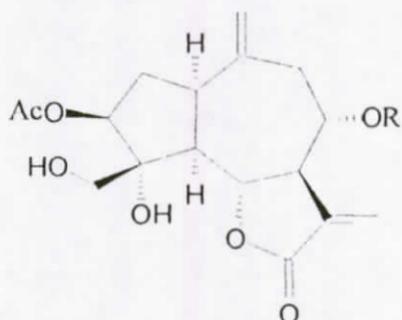


- 98 8α -Tigloyloxy- $2\alpha, 3\beta$ -dihydroxy- 4α -époxydehydrocostuslactone ; $R = \text{Tigl}$
99 Epoxyrépdiolide ; $R = \text{Mac}$

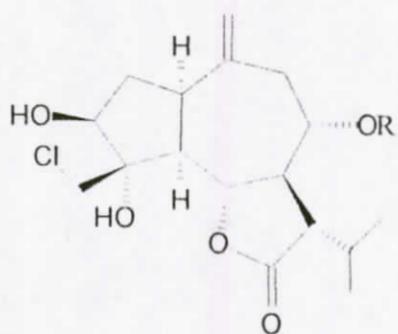


- 100 Centaurépensine ; $R_1 = (2'\text{-}\beta\text{-OH-}4'\text{-Cl})\text{iBut}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Cl}$
101 Chlorojanérine ; $R_1 = 4'\text{-OH Mac}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Cl}$
102 Cébeline D ; $R_1 = 4'\text{-OH Tigl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Cl}$
103 Cébeline E ; $R_1 = \text{Mac}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{Cl}$
104 Cébeline G ; $R_1 = 4'\text{-OH Mac}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OAc}$
105 Cébeline H ; $R_1 = 3'\text{-OH Mac}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OAc}$

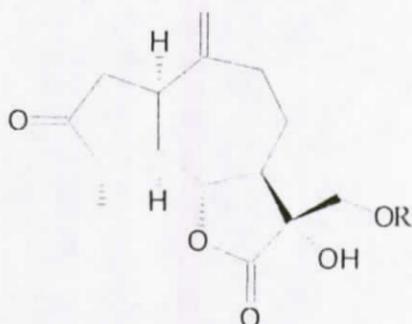
- 106** Chlorohyssopifoline B ; $R_1 = R_2 = H, R_3 = Cl$
- 107** Chlorohyssopifoline D ; $R_1 = (2'-OEt-4'-OH) iBut, R_2 = H, R_3 = Cl$
- 108** Chlorohyssopifoline E ; $R_1 = 2',4'-OH iBut, R_2 = H, R_3 = Cl$
- 109** 19-désoxy-15-chlorojanérine (Linichlorine A) ; $R_1 = Mac, R_2 = H, R_3 = Cl$
- 110** Epicentaurépensine ; $R_1 = (2'-\alpha-OH-4'-Cl) iBut, R_2 = H, R_3 = Cl$
- 111** 19-désoxypicrolide ; $R_1 = Mac, R_2 = H, R_3 = O-p-HyBz$
- 112** 15-déschloro-15-hydroxyépisolstioline ; $R_1 = E-Mac, R_2 = H, R_3 = OH$
- 113** Epicébelline J ; $R_1 = (2'-\alpha-OH-4'-Cl) iBut, R_2 = H, R_3 = OH$
- 114** Cébeline J ; $R_1 = (2'-\beta-OH-4'-Cl) iBut, R_2 = H, R_3 = OH$
- 115** Episolstioline ; $R_1 = E-Mac, R_2 = H, R_3 = Cl$
- 116** Répdiolidetriol (ptero cauline) ; $R_1 = Mac, R_2 = H, R_3 = OH$
- 117** 15-déschloro-15-hydroperoxychlorojanérine ; $R_1 = 4'-OH Mac$
 $R_2 = H, R_3 = OOH$
- 118** 15-déschloro-15-hydroperoxychlorohyssopifoline B ; $R_1 = R_2 = H, R_3 = OOH$
- 119** Chloroscoparine ; $R_1 = (4'-OH-5'-OAc) Tigl, R_2 = H, R_3 = Cl$



- 120** 15-déschloro-3 β -acétyl-15-hydroxychlorojanérine ; $R = 4'-OH Mac$
- 121** Linichlorine C ; $(2'-OH-4'-Cl) iBut$

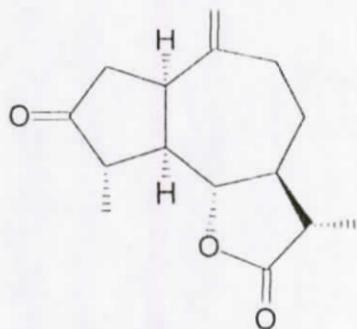


122 Diaine ; R = 4'-OH Mac

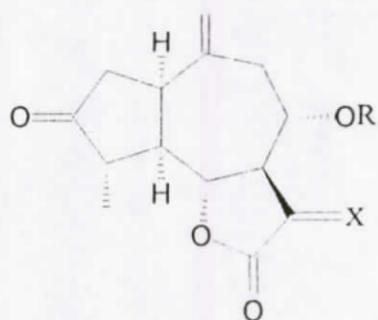


123 4 β , 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A ; R = H

124 4 β , 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacetate ; R = Ac



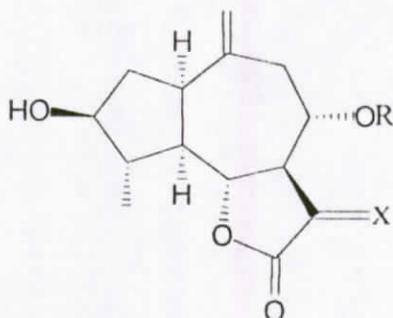
125 Dihydroestafiatone



126 Grossheimine ; R = H, X = Cl₂

127 α, β -dihydroxyisobutyrategrossheimine ; R = 2',4'-OH iBut, X = CH₂

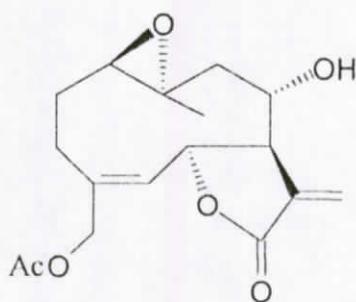
128 Amberbeine ; R = H, X = α -H, β -Me



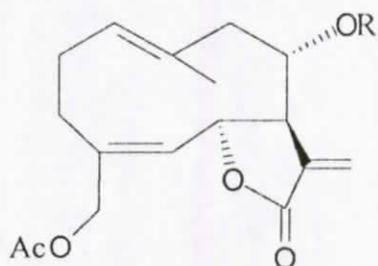
129 Lippidiol ; R = H, X = α -H, β -Me

130 Isolippidiol ; R = H, X = β -H, α -Me

131 Muricatine ; R = 4'-OH Mac, X = CH₂



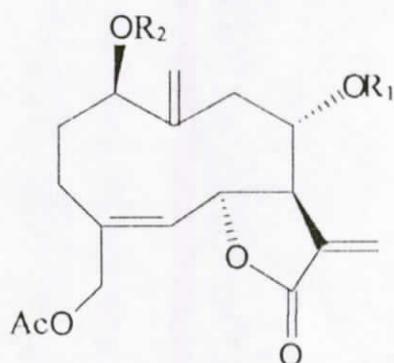
132 15-acétoxy-1 β , 10 α -époxy-8 α -hydroxy-7 α H, 6 β H-germacr-4E, 11(13)-dien-6,12-olide



133 15-acétoxy-8 α -hydroxy-7 α H, 6 β -germacr-4E, 1(10), 11(13)-trien-6, 12-olide ;
R = H

134 15-acétoxy-8 α -(1', 2'-dihydroxy-éthyl)-acryloxy-7 α H, 6 β -germacr-4E, 1(10), 11(13)-trien-6, 12-olide ; R = (1', 2'-OH-Et) Acr

135 15-acétoxy-8 α -(1'-acétoxy-2'-hydroxy-éthyl)-acryloxy-7 α H, 6 β -germacr-4E, 1(10), 11(13)-trien-6, 12-olide ; R = (1'-OAc-2'-OH-Et) Acr



136 15-acétoxy-8 α -(3', 4'-dihydroxy-2'-méthylènebutanoyloxy)-1 β -hydroxy-7 α H, 6 β H-germacr-4E, 10(14), 11(13)-trien-6,12-olide ; R₁ = (1', 2'-OH-Et) Acr, R₂ = H

137 15-acétoxy-8 α -(3', 4'-dihydroxy-2'-méthylènebutanoyloxy)-1 β -hydroperoxy-7 α H, 6 β H-germacr-4E, 10(14), 11(13)-trien-6,12-olide ; R₁ = (1', 2'-OH-Et) Acr, R₂ = OH

138 15-acétoxy-1 β , 8 α -dihydroxy-7 α H, 6 β H-germacr-4E, 10(14), 11(13)-trien-6,12-olide ; R₁ = R₂ = H

139 15-acétoxy-1 β -hydroperoxy-8 α -hydroxy-7 α H, 6 β H-germacr-4E, 10(14), 11(13)-trien-6,12-olide ; R₁ = H, R₂ = OH

Cette étude bibliographique sur les lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea* nous a permis de dresser un tableau reliant la masse moléculaire et par conséquent la formule brute aux structures existantes. Ainsi une masse moléculaire obtenue par SM/IE ou SM/DIC de 246 est conforme à une formule brute de $C_{15}H_{18}O_3$ et correspond au guaianolide (82).

Ce tableau peut être utilisé comme un guide de base lors de l'établissement de structures de molécules isolées. En effet, connaissant d'après la masse moléculaire, les structures probables décrites, l'enregistrement d'un simple spectre R.M.N- 1H oriente vers une structure connue ou une étude structurale plus approfondie en cas d'originalité pour le genre ou d'originalité absolue. Le tableau 15 résume l'ensemble de ces données.

Tableau 15 : Relation masses – lactones sesquiterpéniques

Formule brute	Masse moléculaire	Structures
$C_{15}H_{18}O_3$	246	82
$C_{15}H_{20}O_3$	248	47, 48, 83, 125
$C_{15}H_{22}O_3$	250	49
$C_{15}H_{18}O_4$	262	44, 55, 126
$C_{15}H_{20}O_4$	264	1, 16, 18, 19, 29, 34, 43, 51 80, 81, 87, 128
$C_{15}H_{22}O_4$	266	12, 13, 17, 22, 30, 42, 46, 50 129, 130
$C_{15}H_{18}O_5$	278	97
$C_{15}H_{20}O_5$	280	23, 72, 123
$C_{17}H_{22}O_4$	290	71
$C_{15}H_{20}O_6$	296	53
$C_{17}H_{20}O_5$	304	64
$C_{17}H_{22}O_5$	306	20, 39, 133

Tableau 15 suite.

Formule brute	Masse moléculaire	Structures
$C_{17}H_{24}O_5$	308	7
$C_{15}H_{20}O_7$	312	118
$C_{15}H_{19}O_5Cl$	314	106
$C_{19}H_{22}O_4$	314	84
$C_{17}H_{20}O_6$	320	63, 85
$C_{17}H_{22}O_6$	322	73, 74, 124, 132, 138
$C_{19}H_{22}O_5$	330	68, 85
$C_{19}H_{24}O_5$	332	38, 65, 76, 78
$C_{19}H_{26}O_5$	334	37
$C_{17}H_{22}O_7$	338	139
$C_{18}H_{26}O_6$	338	52
$C_{20}H_{24}O_5$	344	88
$C_{19}H_{22}O_6$	346	55, 58, 62, 95
$C_{20}H_{26}O_5$	346	77, 89
$C_{19}H_{24}O_6$	348	4, 60, 67, 79, 131
$C_{20}H_{28}O_5$	348	14, 40
$C_{19}H_{26}O_6$	350	5, 33
$C_{20}H_{30}O_5$	350	15, 41
$C_{19}H_{28}O_6$	352	31
$C_{20}H_{24}O_6$	360	61
$C_{19}H_{22}O_7$	362	91, 92, 94, 99
$C_{20}H_{26}O_6$	362	26, 27, 28, 59
$C_{19}H_{24}O_7$	364	35, 66, 116, 127
$C_{20}H_{28}O_6$	364	10
$C_{20}H_{28}O_7$	380	8
$C_{19}H_{23}O_6Cl$	382	57, 109

Tableau 15 suite.

Formule brute	Masse moléculaire	Structures
$C_{19}H_{26}O_7$	366	32
$C_{21}H_{26}O_6$	374	70
$C_{20}H_{24}O_7$	376	45, 96, 98
$C_{20}H_{26}O_7$	378	2, 24, 25
$C_{19}H_{24}O_8$	380	112
$C_{21}H_{26}O_7$	390	6, 36, 69
$C_{21}H_{28}O_7$	392	9
$C_{19}H_{24}O_9$	396	117
$C_{19}H_{23}O_7Cl$	398	93, 101, 103, 115
$C_{21}H_{28}O_8$	408	21
$C_{20}H_{25}O_7Cl$	412	102
$C_{19}H_{25}O_8Cl$	416	108, 113, 114
$C_{19}H_{24}O_6Cl_2$	418	100, 110
$C_{22}H_{28}O_8$	420	3, 11, 134
$C_{21}H_{26}O_9$	422	104, 105, 120
$C_{22}H_{28}O_9$	436	136
$C_{22}H_{31}O_7Cl$	442	122
$C_{21}H_{29}O_8Cl$	444	107
$C_{22}H_{26}O_{10}$	450	54
$C_{22}H_{28}O_{10}$	452	137
$C_{22}H_{27}O_8Cl$	454	119
$C_{21}H_{27}O_9Cl$	458	121
$C_{25}H_{30}O_8$	458	86
$C_{24}H_{30}O_9$	462	135
$C_{25}H_{28}O_9$	472	111
$C_{31}H_{40}O_{14}$	636	90

II. 6. Intérêts biologiques du genre *Centaurea* et de ses lactones.

Les espèces du genre *Centaurea* sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour leurs activités stimulantes, toniques [118,119], antidiabétiques [120-122], diurétiques [123] et antirhumatismales [124,125]. On note, également, des effets hypoglycémians à forte dose, des parties aériennes de *Centaurea ornata* Will sur les rats ainsi que des effets antispasmodiques et analgésiques de l'extrait de cette plante [126].

Dans le cadre de ce travail les extraits chloroformes de deux centaurées algériennes, *furfuracea* et *maroccana* ont été testés sur *Plasmodium falsiparum* pour rechercher une activité sur le Paludisme, sur cellules KB pour rechercher une activité cytotoxique.

En parasitologie, une activité significative de l'extrait de *Centaurea furfuracea* ($IC_{50} = 7,94\mu\text{g/ml}$) et une activité voisine de *Centaurea maroccana* ($IC_{50} = 10\mu\text{g/ml}$) ont été observées. En cytotoxicologie, sur cellules KB, on enregistre des inhibitions de l'ordre de 90% à $10\mu\text{g/ml}$ et de 26% à $1\mu\text{g/ml}$ pour *Centaurea furfuracea* et un taux d'inhibition de 65% à $10\mu\text{g/ml}$ et de 0% à $1\mu\text{g/ml}$ pour *Centaurea maroccana*.

On peut citer encore l'activité cytotoxique sur cellule KB (ATCC CCL17) du composé onopordopicrine isolé de *Centaurea sonchifolia* L, ainsi qu'une activité antibactérienne à l'égard de *Staphylococcus aureus*, mais aucune activité antifongique à $250\mu\text{g/disque}$ n'a été observée à l'égard des microorganismes suivants : *Candida albicans* (souche A-26), *Trichophyton mentagraphytes* (souche A-23) et *Saccharomyces cerevisiae* (souche M25) [127].

En examinant les valeurs de l'activité cytotoxique sur cellules Hela de quelques lactones sesquiterpéniques isolées du genre *Centaurea* qui sont regroupées dans le Tableau 16 on remarque que les chlorohyssopifolines A, B, C, D, la cynaropicrine et la déacyl-cynaropicrine ont une activité cytostatique importante avec un $ID_{50} \leq 5\mu\text{g/ml}$, cette caractéristique confère à ses molécules des activités antitumorales potentielles [128, 129].

L'examen des structures de lactones sesquiterpéniques qui ont été testées permet de dégager des relations "structure-réactivité".

Tableau 16 : Activité cytostatique sur les cellules HeLa.

Structures	Sources	ID ₅₀ (µg/ml)	α-méthylène- γ- lactone	Chaîne latérale sur le cycle cyclopentyle	Chaîne latérale sur le cycle
(100)	<i>C.hissopifolia</i> Vahl et <i>C.</i> <i>linifolia</i> Vahl	0,35	+	Cl	Cl
(106)	<i>C.hissopifolia</i> Vahl et <i>C.</i> <i>linifolia</i> Vahl	0,5	+	Cl	-
(93)	<i>C.hissopifolia</i> Vahl et <i>C.</i> <i>linifolia</i> Vahl	0,25	+	époxyde	Cl
(107)	<i>C.hissopifolia</i> Vahl et <i>C.</i> <i>linifolia</i> Vahl	0,5	+	Cl	-
(108)	<i>C.hissopifolia</i> Vahl et <i>C.</i> <i>linifolia</i> Vahl	2	+	Cl	-
(55)	<i>C.canariensis</i>	5	+	méthylène	-
(56)	<i>C.canariensis</i>	5	+	méthylène	-
(2)	<i>C. calcitrapa</i> L.	0,1	+	méthylène	-
(30)	<i>C.melitensis</i> L.	100	-	-	-
(125)	<i>C.webbiana</i> Sch	75	-	-	-

- La présence du groupe α-méthylène-γ- lactone est indispensable. Les lactones sesquiterpéniques qui n'en possèdent pas sont 10 à 100 fois moins actives.
- L'action inhibitrice croît avec la présence d'un atome de chlore sur le cycle cyclopentyle ; les lactones sesquiterpéniques qui n'en possèdent pas sont 10 à 20 fois moins actives.
- Il semblerait que la présence d'un deuxième atome de chlore dans la molécule intensifie cette action inhibitrice. En effet, la chlorohyssopifoline A est environ une fois et demi plus active que son équivalente monochlorée.

- L'activité inhibitrice importante que présente la chlorohyssopifoline C suggère que la possibilité de conversion des chlorohyssopifolines A, B, D et E en leurs dérivés époxydes respectifs, puisse contribuer à l'augmentation de leur action cytostatique.

Enfin, il a été constaté chez les chevaux ayant consommé *Centaurea solstitialis L.* pendant une durée variant de un à trois mois, un désordre neurodégénératif comparable à celui de la maladie de Parkinson avec les mêmes symptômes et une pathologie semblable [130].

Les neurotoxines que renferment cette plante sont des outils potentiels permettant de comprendre l'étiologie de la maladie de Parkinson chez l'homme [131]. Les constituants majoritaires de *Centaurea solstitialis L.* qui sont : le solstitialis 13-acétate, la cynaropicrine, la répine et la janérine sont dotés d'une activité cytotoxique à l'égard des cellules nerveuses cultivées chez les rats [132-136].

Tous ces tests biologiques effectués nous donne une idée sur l'intérêt thérapeutique des lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea*.

Références bibliographiques.

1. Mabberley, D.J., *The Plant Book*, Combridge University Press, 1987, 110.
2. Geppert, B., Drożdż, B., Kielczewki, M., Holub, M., *Acta soc. Bot. Pol.*, 1983, **52**, 23.
3. Nowak, G., Drożdż, B., Georgiadis, T., *Acta soc. Bot. Pol.*, 1984, **53**, 199.
4. Nowak, G., Drożdż, B., Kroszczyński, W., Holub, M., *Acta soc. Bot. Pol.*, 1986, **55**, 17.
5. Nowak, G., Drożdż, B., Holub, M., Lagodzinska, A., *Acta soc. Bot. Pol.*, 1986, **55**, 629.
6. Cassini, A., *Dictionnaire des sciences naturelles*, F.G. Levrault (ed), Paris, 1817.
7. De Candolle, A.P., *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*, Fortin, Masson (eds), Paris, 1837, **6**.
8. Hoffmann, O., *Compositae Indie naturalichen Pflanzen familien*, Engler, A. and Prantl, K.(eds), Leipzig, 1894.
9. *Flora of Turquie*, University Press, Edinburgh, 1975, **5**.
10. *Flora Iranica*, Academische Druk Und Verlaganstalt, Graz, 1980.
11. *Flora Europaea*, Cambridge University Press, Cambridge, 1976, **4**.
12. Dostal, J., *Acta Bot.Acad.Sci.Hungar.*, 1973, **19**, 73.
13. *Flora USSR*, Isdatielstvo Nauka, Moskwa, 1961, **28**.
14. Quezel, P., Santa, S., *Nouvelle Flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*, tome II.
15. Holub, M., *Preslia*, 1973, **45**, 142.
16. Kunkel, G., *Flora Vegetacion Del Archipiélago Canario*, Tratado Florístico, Dicotiledoneas, Edirra, S.A., Las Palmas, 1992.
17. Wagenitz, G., *Flora*, 1955, **142**, 213.
18. Dittrich, M., *Gattungen.Bot.Syst.*, 1966, **88**, 70.
19. Hegnauer, R., *Chemotaksonomie, der Pflanzen*, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1964.
20. Herout, V., Sorm, F., *Sesquiterpenoids in the Compositae*, Harbone, J. and Swain, T (eds), AcademicPress, London-New York, 1969.
21. Blay, G., Fernandez, I., Garcia, B. and Pedro, J.R., *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5925.
22. Cardona, M.L., , Garcia, B. and Pedro, J.R. and Sinisterra, J.F., *Phytochemistry*, 1989, **28**, 1264.

23. Yoshioka, H., Mabry, T.J. and Timmermann, B.N., *Sesquiterpene lactones : Chemistry, NMR and Plant Distribution*, University of Tokyo, Tokyo, 1973.
24. Nowak, G., *J. Chromatographia*, 1990, **505**, 417.
25. Nowak, G., *J. Chromatographia*, 1993, **35**, 325.
26. Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.L., *Phytochemistry*, 1973, **12**, 2997.
27. Suchy, M., Herout, V., *Collcechosl. Chem. Commun*, 1962, **27**, 1510.
28. Drożdż, B., *Diss. Pharmac. Pharmacol*, 1966, **18**, 281.
29. Drożdż, B., *Diss. Pharmac. Pharmacol*, 1967, **19**, 223.
30. Drożdż, B., *Diss. Pharmac. Pharmacol*, 1968, **20**, 93.
31. Tarasow, W.A., Kasymow, Z., Sibiakin, G.P., *Chim. Prir. Sojed*, 1973, **3**, 437.
32. Samek, Z., Holub, M., Herout, V., *Tetrahedron Lett*, 1969, 2931.
33. Suchy, M., Samek, Z., Herout, V., Sorm, F., *Collcechosl. Chem. Commun*, 1967, **32**, 2016.
34. Yoshioka, H., Renold, W., Mabry, T.J., *Chem. Commun*, 1970, 148.
35. Suchy, M., Herout, V., Sorm, F., *Collcechosl. Chem. Commun*, 1965, **30**, 2863.
36. Suchy, M., Samek, Z., Herout, V., Sorm, F., *Collcechosl. Chem. Commun*, 1968, **33**, 2238.
37. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Cabrera, L., Massanet, G.M., Mansilla, H., Galindo, A., *Phytochemistry*, 1978, **17**, 955.
38. Jewstratowa, R.I., Szejezenkow, I., Rybalko, K.S., *Chim. Prir. Sojed*, 1973, **2**, 161.
39. Rybalko, K.S., Muchametzanow, M.N., Szejezenkow, I., Konowalowa, O.A., *Chim. Prir. Sojed*, 1976, **4**, 467.
40. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Breton, J.L., Triana, J., *Tetrahedron Lett*, 1972, 2017.
41. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Breton, J.L., Massanet, G.M., Triana, J., *Phytochemistry*, 1974, **13**, 1193.
42. Ohino, N., Hirai, H., Yoshioka, H., Dominguez, X.A., Mabry, T.J., *Phytochemistry*, 1973, **12**, 221.
43. Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N., Feria, M., *Planta Med*, 1978, **33**, 356.
44. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Rodriguez, R.M., *Anal. Quim*, 1972, **68**, 333.

45. Jewstratowa, R.I., Muchametzanow, M.N., Szejezenkow, I., Szretera, I., Pakaen, D.A., *Chim. Prir.Sojed*, 1969, **3**, 186.
46. Thiessen, W.E., Hope, H., Zarghami, N., Heinz, D.E., Devel, P., Hahn, E.A., *chem. Ind*, 1969, **14**, 460.
47. Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.I., *Anal. Quim*, 1970, **70**, 158.
48. Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.I., *Phytochemistry*, 1975, **14**, 2039.
49. Daniewski, W., Nowak, G., Pankowska, E., Giadis, T., Routsis, E., rychlewska, U. and Szczepanska, B., *Phytochemistry*, 1993, **34**, 445.
50. Youssef, D. and Frahm, A.W., *Planta Med*, 1993, **59**, A603.
51. Bruno, M., Fazio, C., Piapaternostro, M., Diaz, J.G. and Herz, W., *Planta Med*, 1995, **61**, 374.
52. Daniewski, W. and Nowak, G., *Phytochemistry*, 1993, **32**, 204.
53. Öksüz, S., Clark, R. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1993, **33**, 1267.
54. Bruno, M., Diaz, J.G. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1991, **30**, 4165.
55. Fernandez, I., Pedro, J.R. and Palo, E., *Phytochemistry*, 1995, **38**, 655.
56. Öksüz, S. and Topçu, G., *Phytochemistry*, 1994, **37**, 487.
57. Youssef, D., Frahm, A.W., *Planta Med*, 1994, **60**, 267.
58. Youssef, D., Frahm, A.W., *Planta Med*, 1994, **60**, 572.
59. Youssef, D., Frahm, A.W., *Phytochemistry*, 1996, **41**, 1107.
60. Luzcadona, M., Fernandez, I., Pedro, J.R. and Perez, B., *Phytochemistry*, 1991, **30**, 2331.
61. Suchy, M. and Herout, V., *Czech. Chem. Commun*, 1962, **27**, 510.
62. Suchy, M. and Herout, V. and Sorm, F., *Coll. Czech. Chem. Commun*, 1965, **30**, 2863.
63. Daniewski, W., Nowak, G., Routsis, E., Rychlewska, U., Szczepanska, B. and Piotrski, B., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 2891.
64. Bruno, M., Fazio, C., Passananti, S., Nostro, M.P., Diaz, J.G. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1994, **35**, 1371.
65. Bruno, M., Nostro, M.P., Gedris, T.E. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1996, **41**, 335.
66. Öksüs, S. and Putun, E., *Phytochemistry*, 1983, **22**, 2615.
67. Massanet, G.M., Collado, I.G., Macias, F.A., Bohlmann, F. and Jakupovic, J., *Tetrahedron Lett*, 1983, **24**, 1641.

68. Bruno, M. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1988, **27**, 1873.
69. Öksüs, S. and Ayyildiz, H., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 535.
70. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Zaragoza, T. and Estevezrosas, F., *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2071.
71. Massiot, G., Morfaux, A.M., Le Men-Olivier, L., Bouquant, J., Madaci, A., Mahamoud, A., Chopova, M. and Aclinou, P., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 258.
72. El Dahmy, S., Bohlmann, F., Sarg, T.M., Ateya, A. and Ferrag, N., *Planta Med*, 1985, 176.
73. Fernandez, I., Garcia, B., Grancha, F. and Pedro, J.R., *Phytochemistry*, 1989, **28**, 2405.
74. Appendino, G., Gariboldi, P. and Belliardo, F., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 2163.
75. Collado, G., Macias, F.A., Massanet, G.M. and Rodriguez Luis, F., *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2107.
76. Marco, J.A., Sanz, J., Sancenon, F., susanna, A., Rustaiyan, A. and Saberi, M., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 3527.
77. Nowak, G., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 2363.
78. Gonzalez, A.G., Bermejo, J. and Massanet, G.M., *Rev. Latinoam. Quim*, 1977, **8**, 176.
79. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Cabrera, J. and Massanet, G.M., *Anal. Quim*, 1974, **70**, 74.
80. Rustaiyan, A., Sharif, Z., Tajorodi, A., Ziesche, J ; and Bohlmann, F., *Planta Med*, 1984, 193.
81. Starg, T.M., El-Domiaty, M. and El-Dahmy, S., *Sci. Pharmac*, 1987, **55**, 107.
82. Starg, T.M., El-Dahmy, S., El-Domiaty, M. and Ateya, A., *Act. Pharm. Hung*, 1988, **58**, 129.
83. Öksüz, S., Serin, S., Topçu, G., *Phytochemistry*, 1994, **35**, 435.
84. Bentamene, A., *Thèse de Magister*, Université de Constantine, 1997.
85. Nowak, G., Drożdż, B., Holub, M., Budesinsky, M., S'Man, D., *Acta soc.Bot. Pol*, 1986, **55**, 277.
86. Harraz, F.M., Kassem, F.F. and El-Shaer, N., *Alex. J. Pharm. Sci*, 1994, **8(3)**, 219.
87. Medjroubi, K., *Thèse de Magister*, Université de Constantine, 1991.
88. Geppert, B., *Ph.D. Dissertation*, Medical Academy of Poznan, Poland, 1979.

89. Negrete, R.E., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B.K., Breitmaier, E., Eckhardt, G., *J. ethnopharmacol*, 1993, **40**, 149.
90. El-Masry, S., Darwish, F.A., Abou Donia, A., Abou Karm, M.A., Grenz, M., *Phytochemistry*, 1985, **24**, 999.
91. Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Kaabeche, M., Tillequin, F. and Seguin, E., *Phytochemistry*, 1998, **49**(8), 2425.
92. Landau, I., Mullersharer, H., Ward, P.I., *J. chem. Ecol*, 1994, **20**, 929.
93. Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Khalfallah, N. and Aclinou, P., *Phytochemistry*, 1997, **45**, 1449.
94. Navarro, J.J., Caballero, M.C., Moran, J.R., Medarde, M., Grande, M. and Anaya, I., *J. Nat. Prod*, 1990, **53**, 573.
95. Cardona, L., Garcia, B., Munoz, M.C., Navarro, F.I. and Pedro, J.R., *Leibigs Ann. Recueil*, 1997, 527.
96. Benayache, F., Benayache, S., Medjroubi, K., Massiot, G., Aclinou, P., Drozd, B. and Nowak, G., *Phytochemistry*, 1992, **12**, 4359.
97. Harlev-Mason, J., Hewson, A.T., Kennard, O. and Patterson, R.C., *Chem. Commun*, 1972, 460.
98. Santos, S.M.B.P., Britopalma, F.M.S., Grande, M., *Fitoterapia*, 1995, **LXVI**, 285.
99. Rustaiyan, A., Shirin, A., *Planta Med*, 1984, **50**, 363.
100. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Amaro, J.M., Massanet, G.M., Galindo, A. and Cabrera, I., *Can. J. Chem*, 1978, **56**, 491.
101. Gonzalez, A.G., Bermejo, J. and Zaragoza, T., *Anal. Quim*, 1980, **76**, 296.
102. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Taledo, F. and Rosa Daza, L., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 1895.
103. Murkhametzhanov, M.N., Scheichenko, V., Bankovskii, I.A., Rybalko, K.S. and Bori, K., *Khim. Prir. Soedin*, 1969, **5**, 567.
104. Gonzalez, A.G., Marrero, B.G., Breton, J.L., *Anal. Quim*, 1976, **66**, 799.
105. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Massanet, G.M. and Perez, J., *Anal. Quim*, 1973, **69**, 1333.
106. Fvsiratova, R.I., Scheichenko, V.I. and Rybalko, K.S., *Khim. Prir. Soedin*, 1973, **9**, 161.
107. Rybalko, K.S., Bankovskii, A.I. and Kibalciez, P.N., *Anal. Quim*, 1964, **34**, 1358.

108. Stevens, K.L., *Phytochemistry*, 1982, **21**, 1093.
109. Bohlmann, F. and Gupta, R.K., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 2773.
110. Öksüz, S. and Serin, S., *Phytochemistry*, 1997, **46**, 545.
111. Picher, M.T., Seoane, E. and Tortajada, A., *Phytochemistry*, 1984, **23**, 1995.
112. Drożdż, B., Diss. Pharm. Pharmacol, 1967, **18**, 281.
113. Youssef, E.A., Omar, A.A., Sarg, T.M. and Slatkin, D.J., *Planta Med*, 1987, **5**, 503.
114. Jakupovic, J., Jia, Y., Pathak, V.P., Bohlmann, F. and King, R.M., *Planta Med*, 1986, 399.
115. Rustaiyan, A., Niknejad, A., Zdero, C. and Bohlmann, F., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 2427.
116. Helal, A.M., Nakamura, N., Meselhy, M.R., El-Fishawy, A.M., Hahori, M. and Mahran, G.H., *Phytochemistry*, 1997, **45**, 551.
117. Hambarder, M., Wang, Y., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.I., Jenner, P. and Hostettman, K., *Planta Med*, 1991, **57**, A8.
118. Ibn-El bitar, *Mofradat Al-Adwiah wa Al-Agzia*, Al- Zharra Press, Cairo, 1980, 148.
119. Wat, J.M. and Breyer-Brandwijk, M.G., *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Easter Africa*, Livingtone, Edinburgh, 1962, 210.
120. Monya, M. and Racz, G., *Plant Medicin et Phytotherapie*, 1974, **8**, 126.
121. Masso, J.L., Bertran, M.N. and Adzet, T., *Plant Medicin et Phytotherapie*, 1979, **13**, 41.
122. Kaij-A-Kamb, M., Amoros, M. and Girrel, L., *Pharma.acta.Helvetia*, 1992, **67**, 178.
123. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Caberar, J., Galido, A. and Massanet, G.M., *Annals de Quimica*, 1977, **73**, 86.
124. Negrette, R.E., Latorre, I., Backhouse, N. and Delpote, C., *Plant Medicin et Phytotherapie*, 1988, **53**, 503.
125. Pascual, Teresa, J., Caballero, E., Anaya, J., Caballero, M.C., Gonzalez, M.S., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 1365.
126. Lonergan, G., Routsis, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Matsoukas, J., Larsen, L.K. and Caplan, F.R., *J.Nat.Prod*, 1992, **55**, 225.
127. Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G. and Estévez, E., *Planta Med*, 1980, **40**, 179.

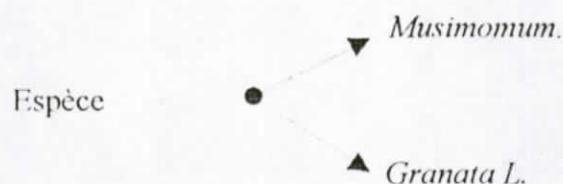
128. Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N. and Feria, M., *Planta Med*, 1978, **33**, 356.
129. Cordy, D.R., in : *Effects of Poisonous Plants on Livestock*, Academic Press, New York, 1978, 327.
130. Hamburger, M., Wolfender, J.L. and Hostettmann, K., *Planta Med*, 1992, **58**, A685.
131. Wang, Y., Hamburger, M., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.J., Jenner, P., Hostettmann, K., *Helv.Chim.Acta*, 1991, **74**, 117.
132. Cheng, C.H.K, Costall, B., Hamburger, M., Hostettmann, K., Naylor, R.J., Xang, Y., Jenner, P., *Neuropharmacology*, 1992, **31**, 271.
133. Stevens, K.L., Riopelle, R.J. and Wong, R.Y., *J.Nat.Prod*, 1990, **53**, 218.
134. Akbar, S., Malone, M.H., Fries, D.S., Stevens, K.L. and Merrill, G.B., *The Pharmacologist*, 1992, **34**, 152.
135. Cassady, J.M., Abrahamson, D., Cowall, P., Chang, C.J., Mclaughlin, J.L. and Aynehchi, Y., *J.Nat.Prod*, 1979, **42**, 427.
136. Akbar, S., Fries, D.S., Malone, M.H., *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, **49**, 91.
137. Negrette, R.F., Latorre, I., Backhouse, N., Pesa, R., Delporte, C., *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1988, **XXII**, 1.

CHAPITRE III

III. Etude de *Centaurea musimomum* et *Centaurea granata* L.

III. 1. Place dans la systématique.

Embranchement : Angiospermes.
Classe : Dicotyledones.
Ordre : Asterales.
Famille : Compositac.
Sous-famille : Cynarées.
Genre : *Centaurea*.



III. 2. Description de l'espèce *musimomum*.

C'est une plante annuelle, canescente et dichotome. Feuilles linéaires-oblongues. Capitules globuleux, gros, terminaux ou subsessiles dans les dichotomies. Fleurs jaunes. Bractées à appendice constitué par une épine dorée, vulnérante, de 1 cm de long environ et comportant 5-8 spinules latérales disposées à angle droit. Akènes de 3-4 mm, à aigrette noire et plus longue qu'eux.

Elle est particulièrement répandue dans les forêts et dans les pâturages arides. On la surnomme " Bellala " en Algérie orientale [14] p.84

III. 3. Description de l'espèce *granata* L.

Cette plante est répandue dans les forêts et dans les pâturages rocaillieux. Plante à tiges grêles et aranéeuses. Capitules solitaires sur de longs rameaux, non involuqués par des feuilles bractéales. Bractées de l'involucre à appendice à marge amplement scarieuse et à laciniures latérales égalant souvent l'épine médiane. Akènes à aigrette généralement très courte [14] p84.

III. 4. Matériel et méthodes.

III. 4. 1. *Centaurea musimomum*.

Les parties aériennes de *Centaurea musimomum* ont été récoltées au mois de juin 1992 dans la région de Souk-Ahras. Un échantillon botanique (n°6/1992/CCM09) a été déposé dans l'herbier du laboratoire de phytochimie à l'unité de Recherche de Chimie, Université de Constantine.

Les analyses ont porté sur le matériel foliaire et floral, séparément dans un premier temps, puis en mélange vu la similitude de la composition des deux extraits. La masse du matériel végétal travaillé après séchage à l'abri des rayons solaires est de 298g de feuilles et de 808g de fleurs.

III. 4. 2. *Centaurea granata* L.

Les parties aériennes de *Centaurea granata* L. ont été cueillies en mai 1988, en période de la floraison, à El-Kala (extrême est de l'Algérie). Un échantillon botanique (n°5/1988/CCG10) a été déposé dans l'herbier du laboratoire de phytochimie à l'unité de Recherche de Chimie, Université de Constantine.

Les analyses ont porté uniquement sur le matériel floral dont le poids après séchage à l'air libre est de 175g.

Depuis une dizaine d'année, les plantes médicinales algériennes font l'objet d'études phytochimiques systématiques dans notre laboratoire. Cette étude est réservée exclusivement au genre *Centaurea* et notamment les espèces *musimomum* et *granata*. La localisation géographique des espèces récoltées est donnée sur la figure 11.

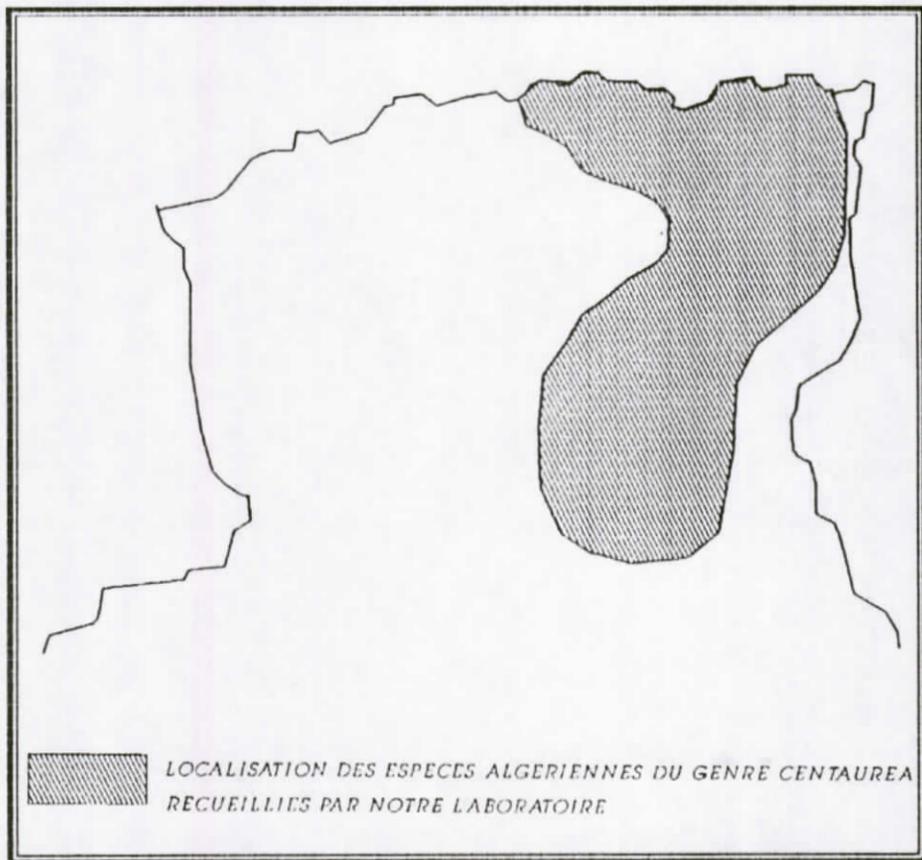


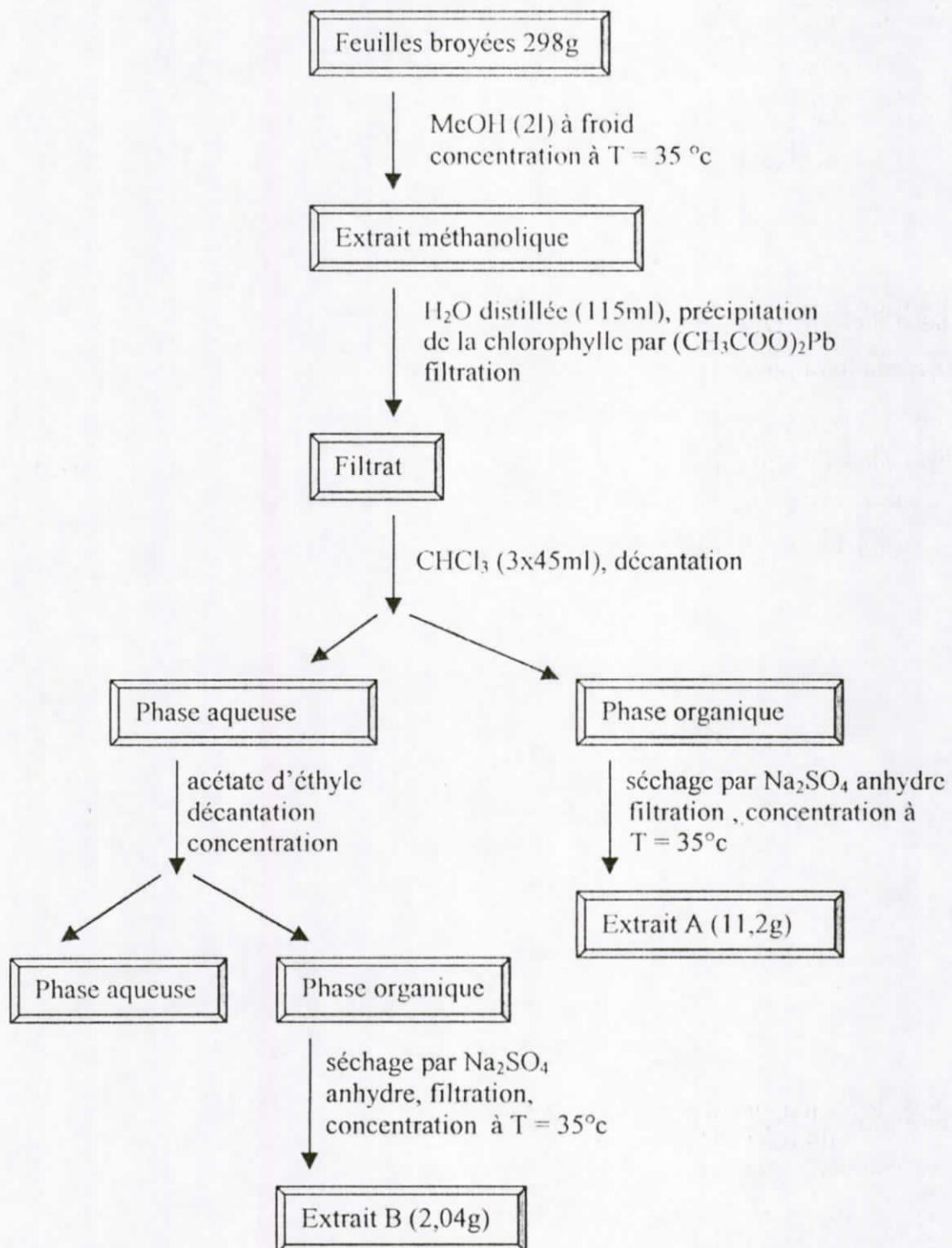
Figure 11

III. 5. Analyse chimique.

III. 5. 1. Extraction de *Centaurea musimomum*.

Les feuilles réduites en poudre sont mises à macérer 3x24h à froid dans du méthanol. Après concentration, la solution obtenue est diluée à l'eau, l'élimination de la chlorophylle se fait par précipitation par l'acétate de plomb. Après trois minutes de centrifugation, le mélange est filtré et le filtrat est épuisé successivement par le chloroforme (extrait A) et l'acétate d'éthyle (extrait B) (tableau 17).

Tableau 17 : Récapitulatif de l'extraction de *Centaurea musimomum*.



Le même mode d'extraction nous a permis d'obtenir à partir de 808g de fleurs 6g d'extrait brut pour la phase chloroformique et 1,78g d'extrait brut pour la phase acétate. Nous avons étudié uniquement l'extrait chloroformique vu la similitude de sa composition avec l'extrait acétate.

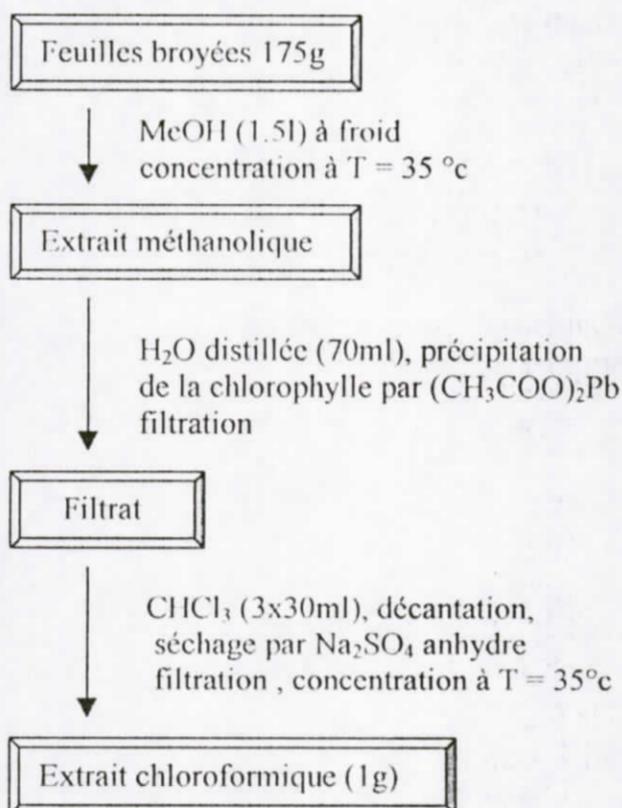
III. 5. 1. 1. Tests biologiques.

L'extrait chloroformique de *Centaurea musimomum* a été testé sur *Plasmodium falsiparum* pour rechercher une activité sur le paludisme et sur cellules KB pour rechercher une activité cytotoxique. En effet, en parasitologie cet extrait présente une activité significative avec un IC_{50} de l'ordre de $3,16\mu\text{g/ml}$ En cytotoxicologie, une activité cytotoxique est mise en évidence par ces propriétés inhibitrices sur cellules KB où une inhibition de croissance de 89% à $10\mu\text{g/ml}$ et de 26% à $1\mu\text{g/ml}$ a été enregistrée.

III. 5. 2. Extraction de *Centaurea granata* L.

175g de poudre de fleurs de la plante sèche sont mises à macérer $3 \times 24\text{h}$ à froid dans du méthanol. Après concentration, l'extrait méthanolique est dilué à l'eau, l'élimination de la chlorophylle se fait par précipitation avec l'acétate de plomb. Après trois minutes de centrifugation, la phase aqueuse résiduelle a été traitée par le chloroforme. (Tableau 18).

Tableau 18 : Récapitulatif de l'extraction de *Centaurea granata L.*



III. 5. 2. 1. Tests biologiques.

Les tests parasitologiques effectués sur l'extrait chloroformique de *Centaurea granata L* ont montré que cet extrait a une activité nulle sur *Plasmodium falsiparum* avec un CI_{50} de l'ordre de 112,22 μ g/ml et une activité cytotoxique moins importante que *Centaurea musimomum* sur cellules KB puisqu'il présente seulement une inhibition de croissance de l'ordre de 26% à 10 μ g/ml.

Ces résultats révèlent probablement l'absence de groupes réactifs dans les lactones sesquiterpéniques de cette plante, ou éventuellement leur existence dans celles présentes à l'état de trace.

III. 5. 3. Séparation chromatographique.

III. 5. 3. 1. *Centaurea musimomum*.

Environ 6,2g de l'extrait A sont déposés sur une colonne de gel silice (Type 60, 200-400 mesh, Merck), préparée dans le chloroforme. L'élution a été faite à l'aide d'un mélange chloroforme – acétone avec des polarités croissantes et un fractionnement tous les 25 ml. Le suivi de la composition est effectué par chromatographie sur couche mince de gel de silice sur support aluminium. Les plaques sont visualisées sous lumière U.V (254 et 366 nm) puis révélées par le réactif anysaldéhyde et chauffage à 100°C pendant 3 min.

Les onze fractions sont constituées suivant le chromatogramme obtenu. Le Tableau 19 rassemble les résultats de cette colonne.

Tableau 19 : Récapitulatif de séparation chromatographique de Centaurea musimomum, extrait chloroforme feuilles.

Fractions	Eluant	Poids(mg)
F ₁	chloroforme – acétone 9 : 1	70,6
F ₂		764
F ₃	chloroforme – acétone 5 : 1	535,8
F ₄		523,7
F ₅	chloroforme – acétone 3 : 1	263,2
F ₆		203
F ₇	chloroforme – acétone 1 : 1	647,6
F ₈		1386,2
F ₉		269
F ₁₀		311,2
F ₁₁	acétone pur	1225,4

Seules les fractions 2 (500 mg), 3 (400mg) et 8 (360mg) ont été étudiées, les autres fractions sont des mélanges complexes.

La fraction 3 a été rechromatographiée sur colonne de gel de silice (Type 60, 200-400 mesh, Merck) avec le mélange éther de pétrole – Et₂O – Me₂CO comme éluant avec des polarités croissantes et a donné le produit F₁ (148,2 mg), ce même produit a été isolé de la fraction F₂ (215 mg).

La fraction 8 a été rechromatographiée sur colonne de gel de silice (Type 60, 200-400 mesh, Merck) avec le mélange chloroforme – éther de pétrole – acétate d'éthyle (1 : 1 : 1) comme éluant et a donné le produit F₈ (33,2mg).

Vu la complexité des huit fractions restantes et que nous n'avons pas investiguées, nous avons jugé qu'il serait judicieux de reprendre la séparation sur colonne en utilisant un autre système d'éluant. Ainsi et vu la similitude des extraits chloroformiques des fleurs (6g) et des feuilles (les 5g restants), nous les avons mélangés et procéder à la séparation, en chromatographiant 7,68g sur colonne de gel de silice (Type 60, 70 – 230 mesh, Merck), préparée dans l'hexane. L'éluant a été fait par l'hexane avec des pourcentages croissants d'acétate d'éthyle. Nous avons réalisé des fractions de 250 ml, le suivi de ces fractions est effectué par chromatographie sur couche mince de gel de silice, les plaques sont visualisées sous lumière U.V (254 et 366 nm) puis révélées par l'acide sulfurique et chauffage à 100°C pendant 3 min.

Les fractions sont réunies suivant leur chromatogramme sur couche mince. Le Tableau 20 rassemble les résultats de cette colonne.

Tableau 20 : Récapitulatif de séparation chromatographique de *Centaurea musimum*, extrait chloroforme ; feuilles + fleurs

Fractions	Eluant	Observations
F ₁₋₅	n-hexane	solvants
F ₆₋₉	n-hexane – AcOEt 9 :1	Graisses et cires
F ₁₀₋₁₈	n-hexane – AcOEt 4 :1	Mélange complexe
F ₁₉₋₂₂		Deux spots
F ₂₃₋₂₅		Mélange complexe
F ₂₆₋₃₅		Mélange
F ₃₆₋₃₈		Mélange
F ₃₉₋₄₁	n-hexane – AcOEt 7 :3	Mélange
F ₄₂₋₅₀		Produit pur 42 cristallise Dans le mélange n-hexane-AcOEt poids 900mg
F ₅₁₋₅₇		Quatre spots
F ₅₈₋₅₉		Mélange complexe
F ₆₀₋₈₀		Produit pur 60 cristallise dans le mélange n-hexane AcOEt poids 506mg
F ₈₁₋₁₀₇	AcOEt pur	Mélange complexe
F ₁₀₈₋₁₃₀		Mélange complexe
F ₁₃₁		Mélange complexe

La plaque analytique de la fraction 19-22 et après révélation par H₂SO₄ montre deux spots. L'un d'eux est de couleur vert clair révèle la présence d'une lactone du type guaianolide avec le groupe chlorométhylène en C₍₄₎ et l'autre de couleur rouge clair.

La purification de cette lactone a été faite par chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice 60 F₂₅₄ avec le mélange n-hexane – AcOEt (1:2) comme éluant, donnant ainsi le produit 19 (8,6mg).

La plaque analytique de la fraction 26-35 de poids 58,6 mg après élution et révélation par H₂SO₄ donne quatre spots assez proches. La séparation de ces produits faite par chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice 60 F₂₅₄ avec le système de solvants précédant comme éluant a donné deux lactones :

- la lactone 26₁ (8,8 mg) donne un spot de couleur vert clair indiquant la présence du groupe chlorométhylène en C₍₄₎ d'un guaianolide.
- la lactone 26₂ (9,5 mg) donne un spot de couleur bleu foncé indiquant un guaianolide portant le groupe méthylène en C₍₄₎.

La fraction 36-38 a donné le produit 36 (8,4 mg) dont la couleur du spot après révélation à l'acide sulfurique et chauffage est vert foncé suggérant une structure de guaianolide époxydé en C₍₄₎. La fraction 39-41 purifiée par chromatographie préparative répétée sur couche mince de gel de silice 60 F₂₅₄ avec le mélange n-hexane – AcOEt (1 : 2) comme éluant a donné le produit 39. Révélé à l'acide sulfurique, ce composé donne une coloration vert foncé indiquant un guaianolide portant un groupe époxyde en C₍₄₎.

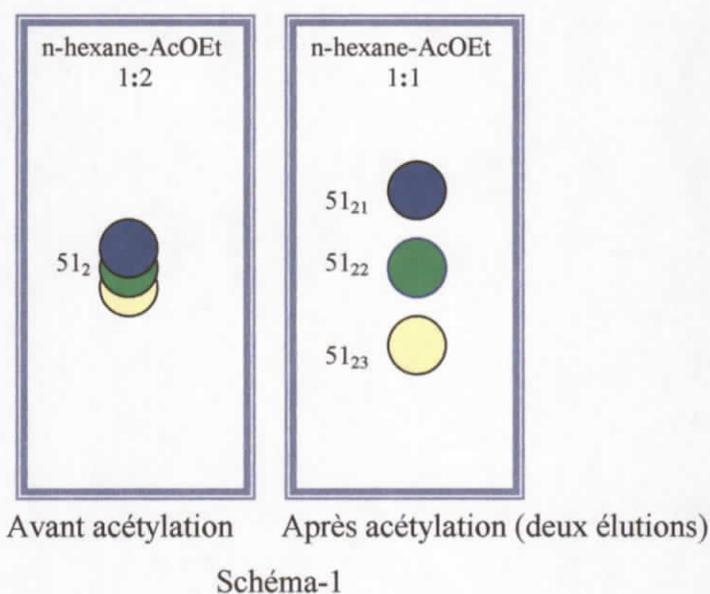
Comme indiqué dans le tableau 20, la fraction 42-50 a donné le composé 42 à l'état pur dont la plaque analytique après révélation et chauffage montre un spot de couleur jaune clair en faveur de la présence d'un guaianolide portant une fonction cétone en C₍₄₎. Ce composé cristallise aisément dans le mélange n-hexane – acétate d'éthyle pour donner d'excellents monocristaux.

La fraction 51-57 dont la plaque analytique montre la présence de quatre produits donne après séparation toujours sur plaques préparatives de gel de silice avec le même système de solvants d'élution que précédemment le produit 51₁ (22,2 mg) qui cristallise aisément dans le chloroforme et le mélange 51₂. Le composé 51₁ donne un spot de couleur vert clair laisse attendre une structure guaianolide avec le groupement chlorométhylène en C₍₄₎.

Nous verrons plus loin lors de la discussion structurale que ce composé contient en fait un de ses diastéréoisomères en quantité moindre, notamment celui présentant la configuration inverse du centre asymétrique en $C_{(17)}$.

Vu la complexité du mélange 51_2 (3 spots très rapprochés, schéma -1), nous l'avons acétylé en le soumettant sous agitation magnétique pendant une nuit à température ambiante à un mélange pyridine-acide acétique anhydre (1:1).

Après évaporation sous vide, nous avons pu séparer (schéma-1) sur plaques préparatives en utilisant le mélange n-hexane – AcOEt (1:1) comme éluant trois produits dont la couleur des spots (schéma-1) prévoit un guaianolide portant un groupe méthylène en $C_{(4)}$ en l'occurrence le produit 51_{21} (1,8 mg), un guaianolide portant le groupe époxyde en $C_{(4)}$ soit le produit 51_{22} (4,2 mg) et un guaianolide portant la fonction cétone en $C_{(3)}$ notamment le produit 51_{23} (7,4 mg).



La fraction 60-80 donne le composé 60 pur (506 mg) qui cristallise dans le mélange n-hexane – acétate d'éthyle.

La fraction 81-107 de masse 391,3mg a été rechromatographiée sur colonne de gel de silice 60 F₂₅₄ avec le mélange n-hexane –AcOEt (1:2) comme éluant et a donné le produit 81.

La plaque analytique de 81, montre un spot bleu foncé avec un contour jaune clair, montrant ainsi la présence de deux guaïanolides de même polarité, l'un portant un groupe méthylène en C₍₄₎, l'autre une fonction cétone en C₍₃₎ (schéma-2). La séparation de ces deux produits n'a été possible qu'après acétylation suivant la méthode décrite précédemment. Ainsi après séparation et purification les composés 81₁(26,2mg) et 81₂ (42,3mg) ont été isolés (schéma-3).



Schéma-2

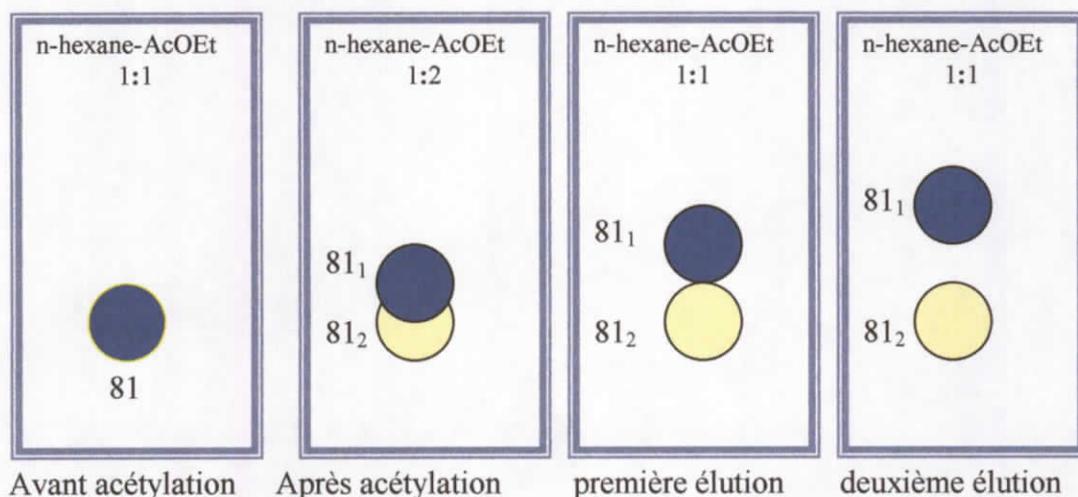


Schéma-3

La fraction 108-130 a été rechromatographiée sur plaques préparatives sur couche mince de gel de silice avec comme éluant le mélange n-hexane – AcOEt (1:2) après deux éluations successives, le guaianolide chlorométhylé en C₍₄₎ 108₁ (6 mg) a été isolé à l'état pur (schéma-4). A côté de cette lactone les mélanges 108₂ (18,1 mg) et 108₃ (30 mg) ont été récupérés et acétylés. Le mélange 108₂ donne les produits 108₂₁ (4,5 mg) et le 108₂₂ (2,7 mg) qui sont des guaianolides chlorométhylé en C₍₄₎ et carbonylé en C₍₃₎ respectivement (schéma-4).

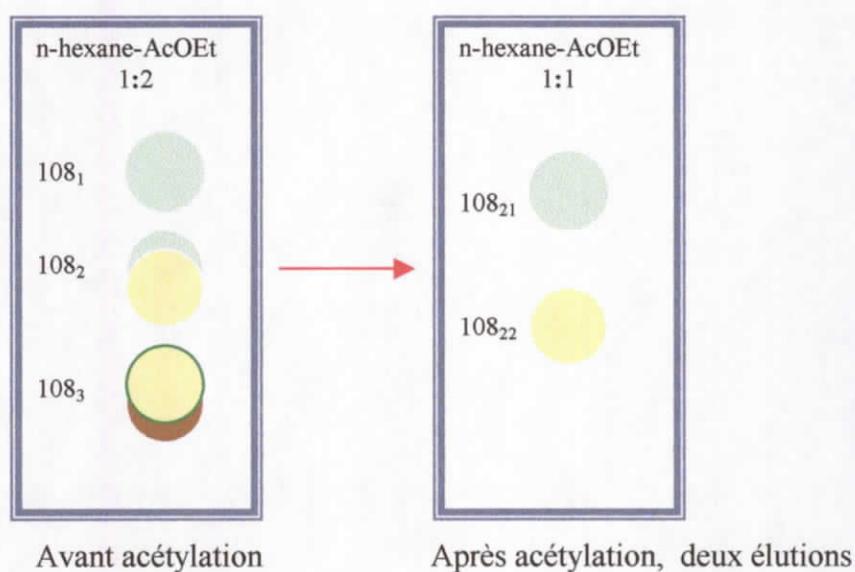


Schéma-4

Le mélange 108₃ donne le guaianolide epoxydé en C₍₄₎, 108₃₁ (12,6 mg) le guaianolide carbonylé en C₍₃₎, 108₃₂(12,6 mg) et un mélange complexe 108₃₃ (1,6 mg) (shcéma-5).

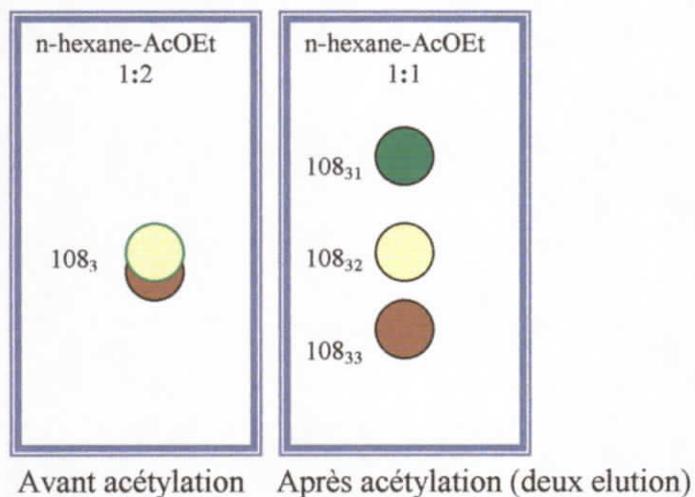


Schéma-5

Ce travail chromatographique de l'extrait chloroforme de *C. musimomum* a ainsi mené à la purification de 9 composés natifs et 9 composés acétylés.

III. 5. 3. 2. *Centaurea granata* L.

L'extrait chloroformique (1g) a été chromatographié sur colonne de gel de silice (Type 60, 230-400 mesh, Merck), montée dans le chloroforme. L'éluion a été faite par le chloroforme dans un premier temps puis avec les mélanges chloroforme – n-hexane – acétate d'éthyle (1 : 1 : 1) et (1 : 1 : 2) et terminée par l'acétone pure.

Les fractions sont réunies suivant leur chromatogramme sur couche mince. Le tableau 21 rassemble les résultats de cette colonne.

Tableau 21 : Récapitulatif de séparation chromatographique de *Centaurea granata L.*, extrait chloroforme.

Fractions	Eluant
G ₁	Chloroforme
G ₂	
G ₃	
G ₄	
G ₅	CHCl ₃ – hexane – AcOEt 1 :1 :1
G ₆	
G ₇	CHCl ₃ – hexane – AcOEt 1 :1 :2
G ₈	acétone pur

Dans les fractions G₂ et G₃ nous avons obtenu les flavonoïdes G₂ (1,6mg) et G₃ (1,4mg). La fraction G₅ a donné le composé G₅ (1,5 mg). Soit au total trois composés purs directement issus de la colonne.

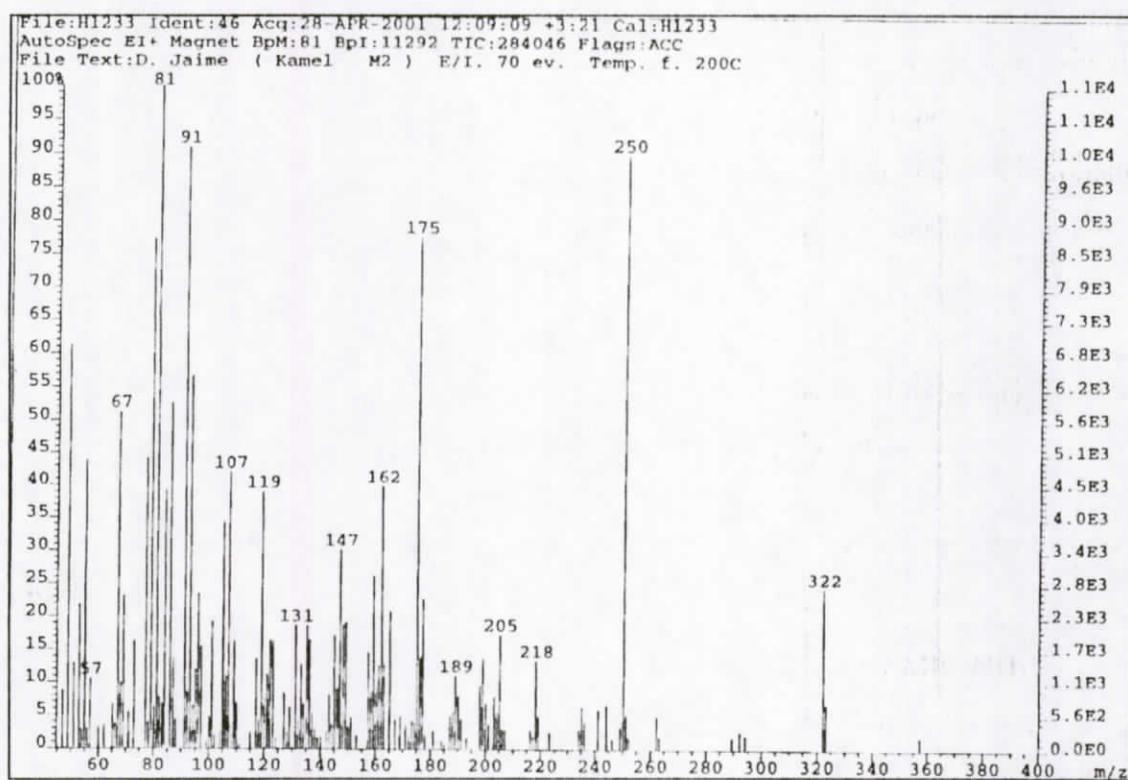
CHAPITRE IV
RESULTATS
ET
DISCUSSIONS

IV. Identification structurale des produits isolés.

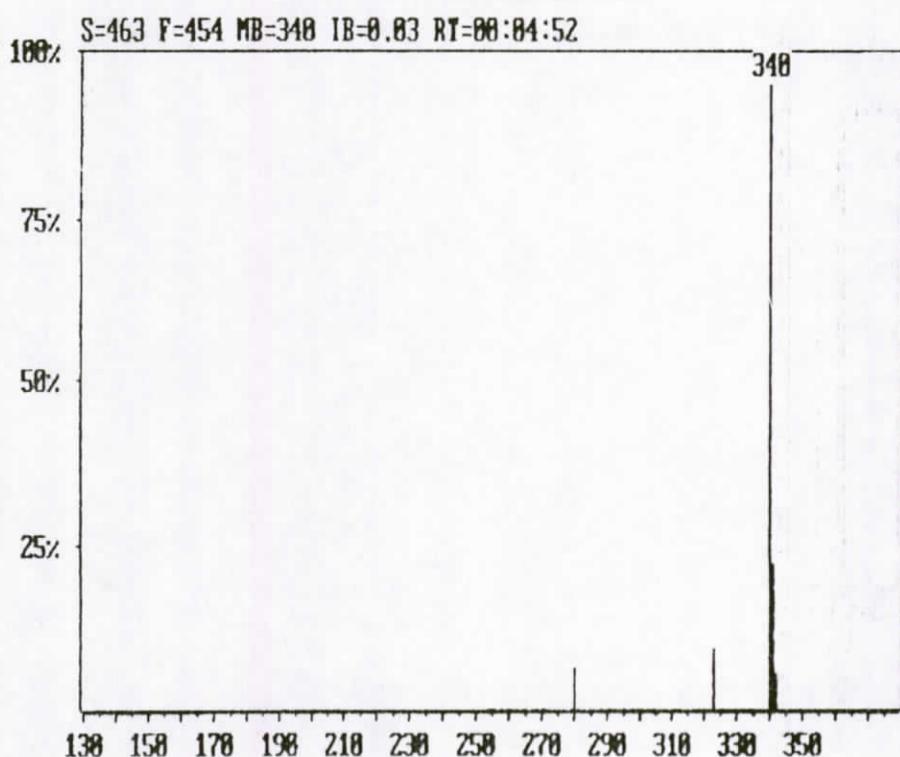
IV. 1. *Centaurea musimomum*.

IV. 1. 1. Identification du produit F₃.

Les spectres de masse à haute résolution SMIE (spectre n°1) et SMIC/NH₃ (spectre n°2) montrent respectivement un pic moléculaire à $m/z = 322,1631$ et un pic quasi-moléculaire à $m/z = 340$ $[\text{MNH}_4]^+$ correspondants à la formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$; soit une molécule à sept insaturations.



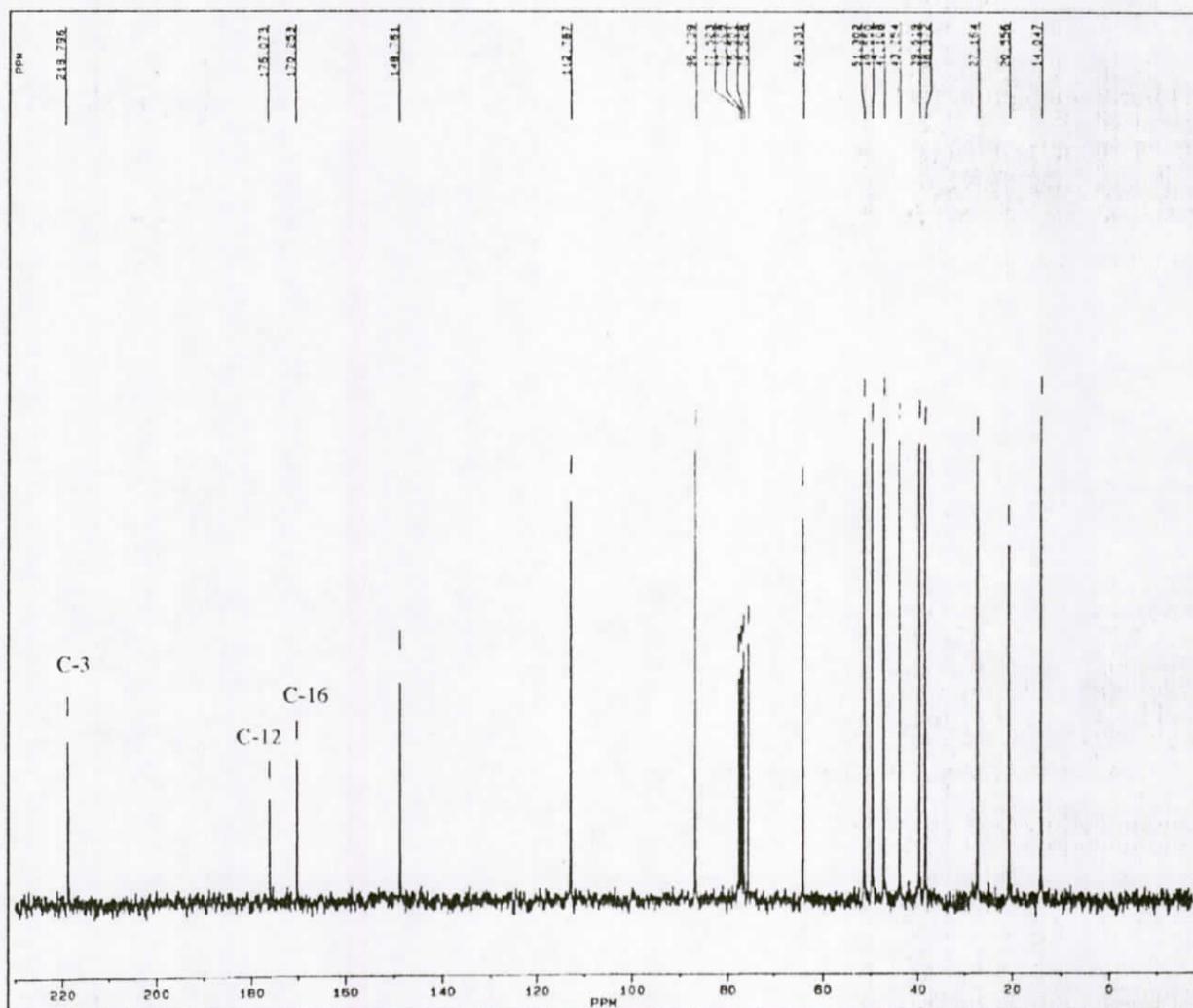
Spectre n° 1 : SMHR du produit F₃



Spectre n° 2 : SMDIC/NH₃

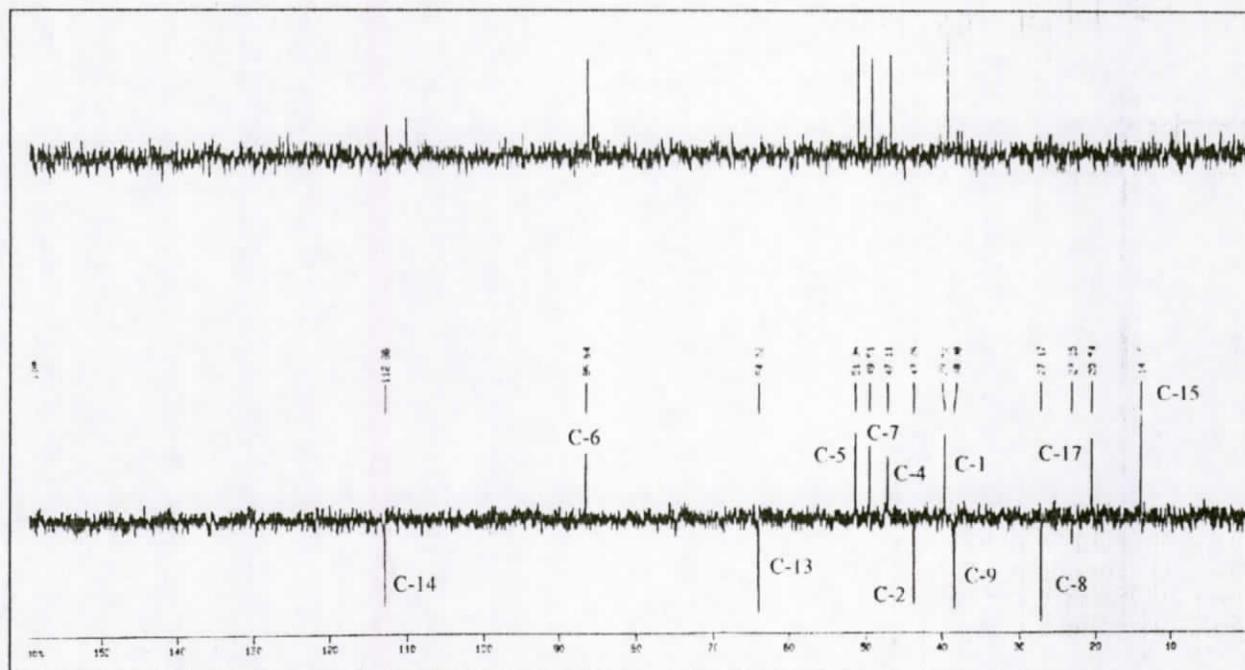
Le spectre IR montre des bandes d'absorption relatives aux vibrations de valence d'une fonction hydroxyle à 3410 cm^{-1} , une fonction carbonyle d'une lactone α, β saturée à 1770 cm^{-1} , une fonction carbonyle d'une cyclopentanone à 1730 cm^{-1} , une fonction acétate à 1720 et 1240 cm^{-1} et une double liaison carbone-carbone à 1640 cm^{-1} .

Le spectre R.M.N-¹³C (spectre n°3), confirment la présence des trois carbonyles : $\delta = 219$ (cétone), $\delta = 176$ (lactone avec liaison C₍₁₁₎-C₍₁₃₎ saturée) et $\delta = 170$ (ester).



Spectre n° 3 : R.M.N-¹³C du produit F₃

Les spectres relatifs aux séquences DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer) (135 et 90) (spectre n°4) montrent la présence de : deux méthyles, cinq méthylènes dont un oxygéné et un éthylénique (double liaison exocyclique), cinq méthynes type sp³ dont un oxygéné ($\delta = 86,8$) et confirment la présence de cinq carbones quaternaires dont un hybridé sp³ oxygéné ($\delta = 75,6$). Un décompte des insaturations montre que l'on a utilisé cinq des sept attendues.

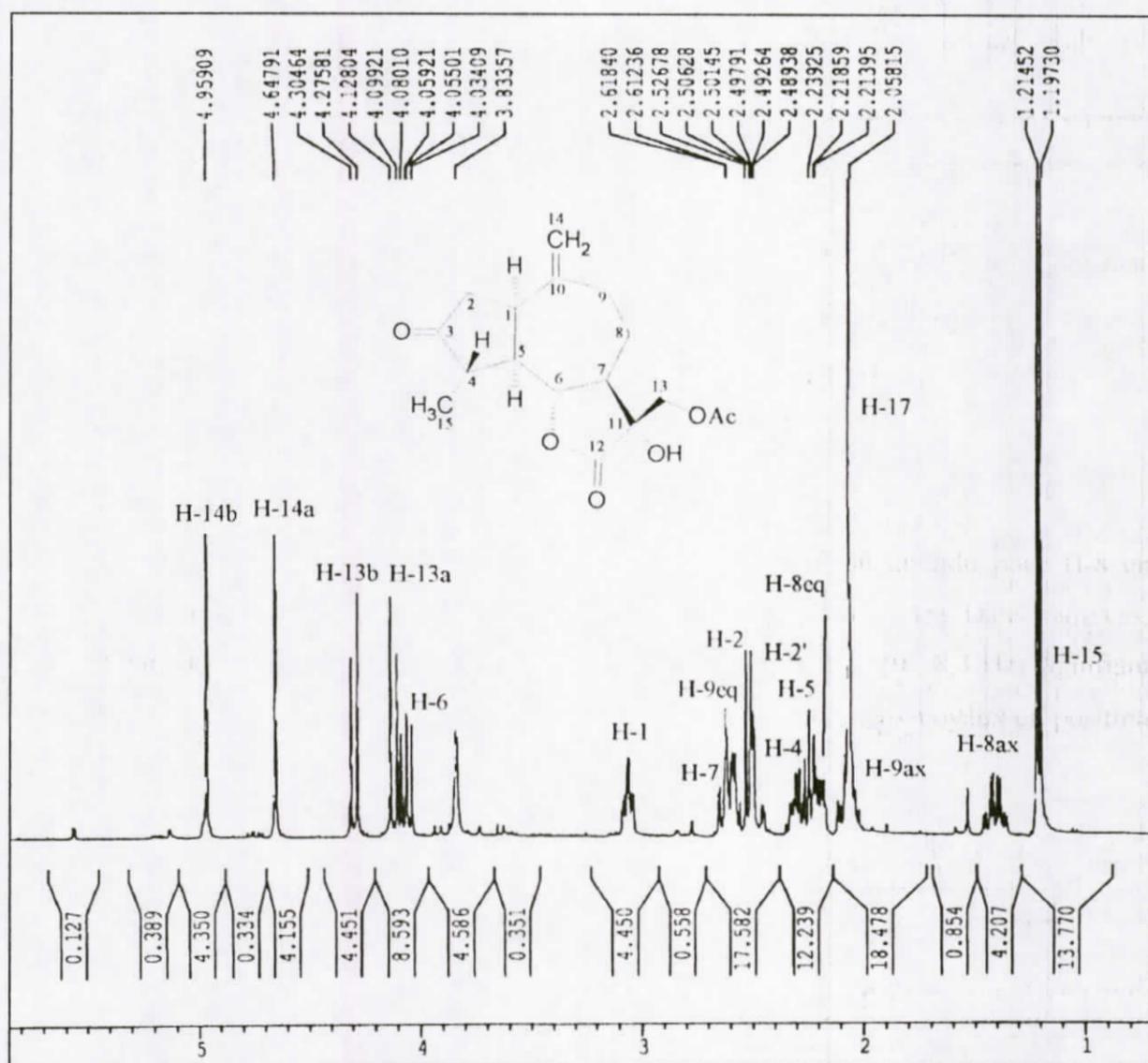


Spectre n° 4 : DEPT 135 et 90 du produit F₃

L'examen des déplacements chimiques sur le spectre R.M.N.¹³C montre qu'à l'exception des trois carbones engagés dans les fonctions carbonyles et les deux carbones engagés dans la double liaison exocyclique, tous les carbones sont saturés. De ces données, les deux insaturations restantes ne peuvent être engagées que dans un squelette sesquiterpénique à deux cycles. Par analogie à la bibliographie et nous confirmerons ceci plus loin, cette molécule ne peut être qu'un guaianolide ou un eudesmanolide. Une première approche structurale vers le type guaianolide est donnée par la présence de la cyclopentanone dans cette molécule et par la coloration jaune claire sur la plaque analytique après révélation à l'acide sulfurique et chauffage, plaçant ainsi la fonction cétone en C₍₃₎ [1-5].

D'après les données de la R.M.N.¹³C et du spectre d'absorption infrarouge montrant le groupement acétate, le groupement CH₂ - O, la double liaison exocyclique et un méthyle, il apparaît clairement que les trois méthylènes sp³ non oxygénés ne peuvent être que les carbones C₍₂₎, C₍₉₎ et C₍₈₎ ou C₍₂₎, C₍₉₎ et C₍₆₎. Ainsi se pose le problème de fermeture comme attendu pour les lactones sesquiterpéniques.

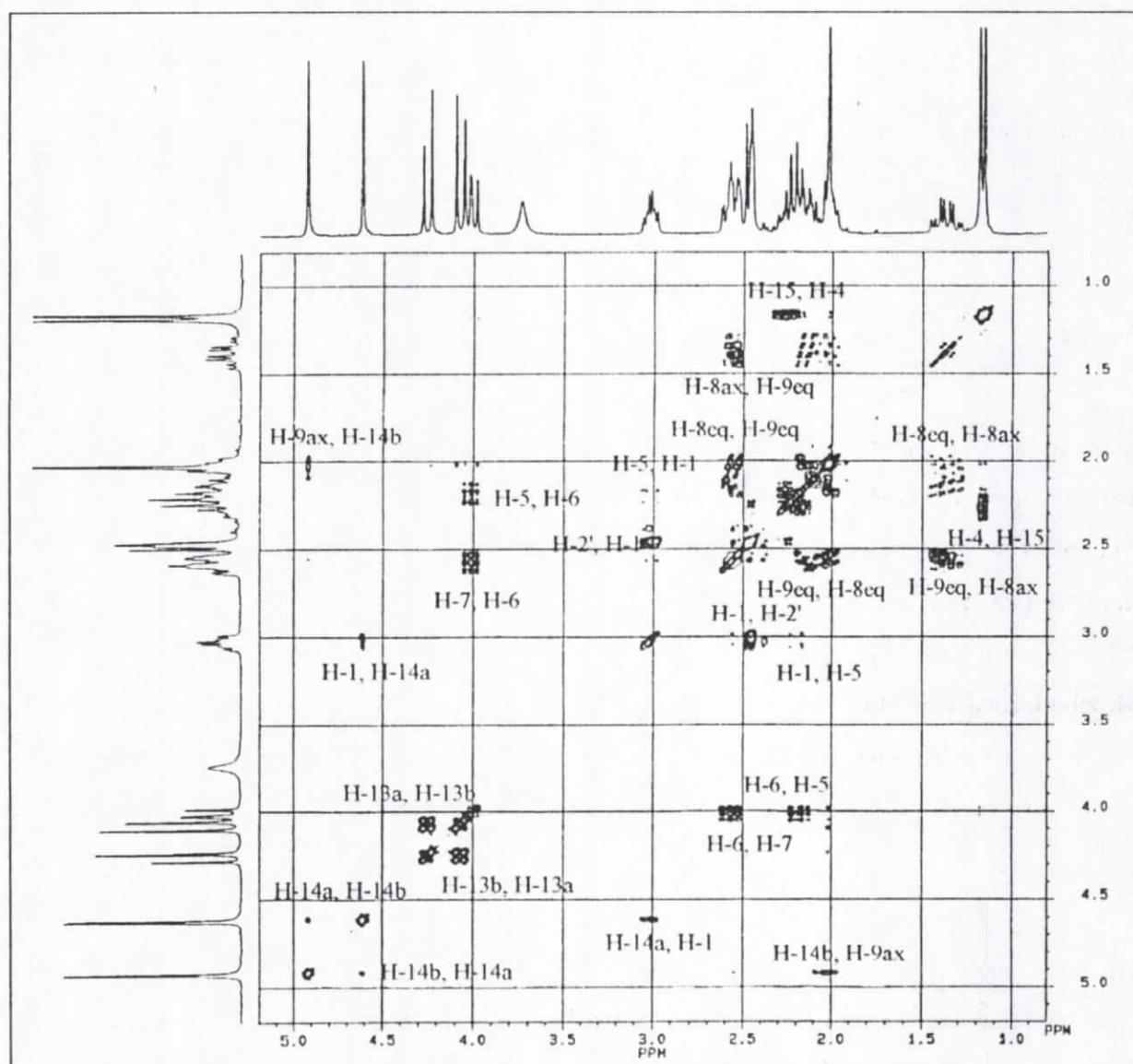
En admettant que cette lactone est fermée en C₍₈₎, le signal attendu pour H-8 en R.M.N-¹H (spectre n°5) serait sous forme d'un ddd dans la zone [3.71– 5.45]. Dans notre cas, le signal enregistré dans cette zone apparaît sous forme d'un dd (J = 10 ; 8,3 Hz) signifiant que le proton porté par le carbone de la fermeture n'est couplé qu'à deux noyaux en position axiale par rapport à lui.



Spectre n° 5 : R.M.N-¹H du produit F₃, H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β

Ceci est en faveur d'une fermeture en C₍₆₎, de plus et sachant que H-7 admet une stéréochimie α [6-7], H-6 est donc β et H-5 doit être α . L'orientation de ces trois noyaux est d'ailleurs généralement observée pour les guaïanolides du genre *Centaurea*. Cette fermeture en C₍₆₎ est appuyée par le quadruplet de doublet à $\delta = 1,40$ ($J = 12,7 ; 4,9$ Hz) caractéristique d'un H-8 axial relatif à un guaïanolide non substitué en C₍₈₎ et C₍₉₎ [8-14].

Après l'attribution de H-5, H-6, H-7 et H-8ax, il devient aisé d'attribuer les signaux de H-8eq, H-9ax et H-9eq grâce au spectre de corrélation homonucléaire ($\delta^1\text{H} - \delta^1\text{H}$) (spectre n°6).

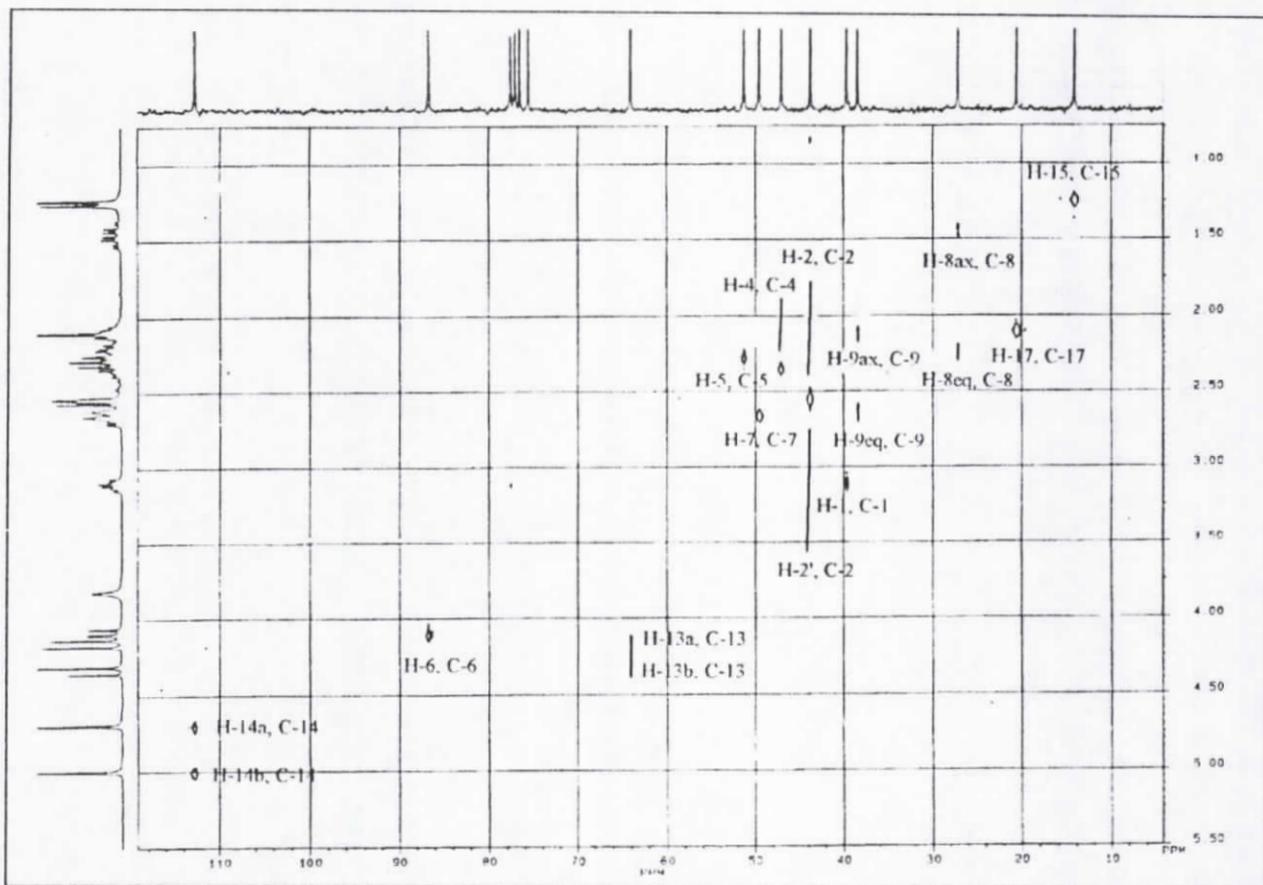


Spectre n°6 : Cosy¹H-¹H du produit F₃

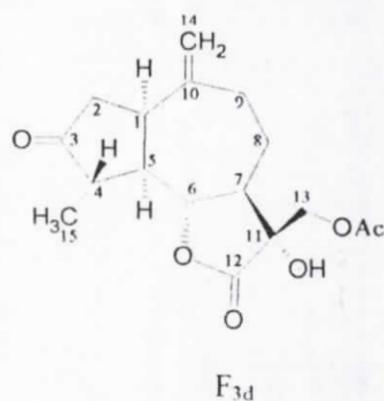
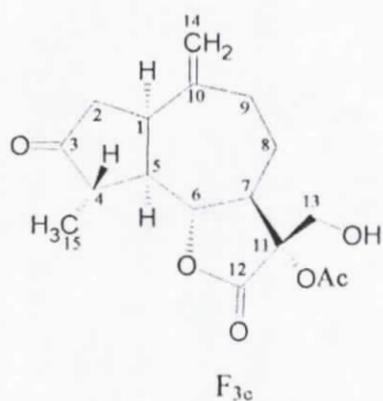
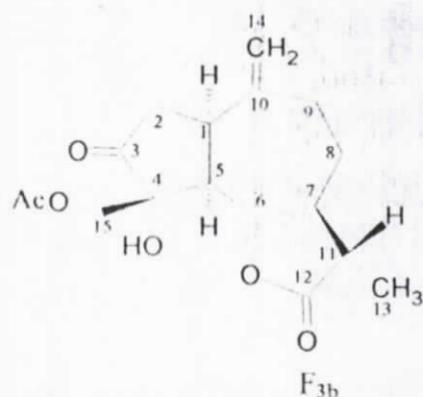
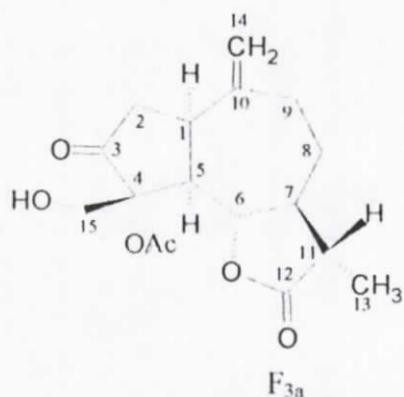
Un examen approfondi de ce spectre montre une corrélation entre H-9ax et un des deux protons du groupement méthylène de la double liaison exocyclique, ce qui place cette double liaison exocyclique en C₍₁₀₎.

Le spectre R.M.N-¹H montre un système AB à δ (4,11 et 4,29, $J = 11,5$ Hz), attribuable aux groupements -CH₂OAc ou -CH₂OH que l'on placerait soit en C₍₄₎ soit en C₍₁₁₎, il en découle qu'un groupement OH ou OAc serait porté par le même carbone que le groupement -CH₂OAc ou -CH₂OH, vu la présence d'un carbone quaternaire oxygéné dans cette structure. Le doublet à $\delta = 1,20$ est attribuable à un groupement méthyle que l'on peut placer soit en C₍₁₁₎ soit en C₍₄₎.

L'orientation α du proton H-1 est déduite des valeurs des constantes de couplage avec les protons voisins ($J_{1, 2\alpha} = 7,8$; $J_{1, 2\beta} = 3,4$ et $J_{1, 5\alpha} = 8,3$) [15]. L'attribution de tous les protons de cette structure a mené à l'attribution des dix sept atomes de carbone grâce au spectre de corrélation hétéronucléaire cosy¹H-¹³C (spectre n°7). Cette analyse spectroscopique mène à quatre structures probables pour ce composé.

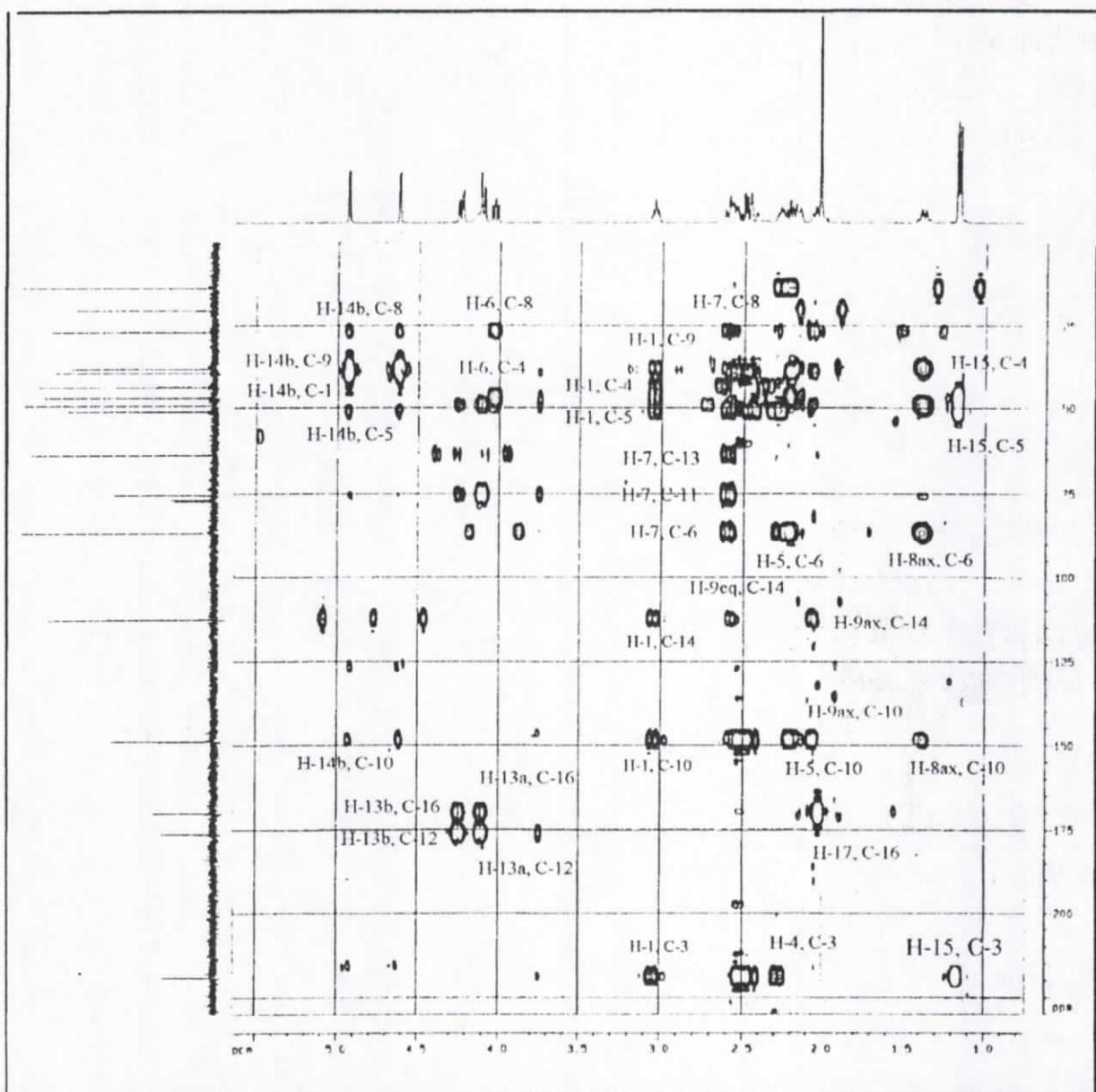


Spectre n°7 : $\text{Cosy}^1\text{H}-^{13}\text{C}$ du produit F_3



Dans les structures F_{3a} et F_{3b} l'orientation β -C₍₁₅₎ repose sur la valeur relativement petite du déplacement chimique de H-6 (4,05 ppm) montrant ainsi l'absence d'interaction diaxiale entre H-6 et le groupement hydroxyle ou acétate [16, 17]. L'orientation α -C₍₁₃₎ est déduite de la valeur de la constante de couplage entre les protons H-11 et H-7 (10 Hz).

De même dans les structures F_{3c} et F_{3d}, l'orientation β -C₍₁₃₎ résulte et pour les mêmes raisons de la valeur du déplacement chimique de H-6, celle α -C₍₁₅₎ est déduite de la constante de couplage entre les noyaux H-5 et H-4 (10 Hz) et du couplage w (1,5 Hz) observé entre H-2 β et H-4. Afin de lever ces ambiguïtés nous avons procédé à une expérience HMBC (heteronuclear multiple bond correlation) à 500 MHz avec une constante de couplage optimisée à 8 Hz. Le spectre obtenu (spectre n° 8) montre clairement :



Spectre n° 8 : HMBC du produit F₃

1- une corrélation entre les protons du groupement CH₃ du squelette sesquiterpénique et le carbone de la fonction cétone d'une part et le carbone C₍₅₎ d'autre part. Cette corrélation montre que le carbone C₍₁₅₎ est sous forme de CH₃ et confirme la position de la fonction cétone en C₍₃₎, ce qui élimine les représentations F_{3a} et F_{3b}. Cette hypothèse est appuyée par la corrélation entre les protons du groupement CH₂ - O - et le carbone du C = O lactonique.

2- Une corrélation nette entre les protons du groupement $\text{CH}_2 - \text{O} -$ et le carbone du carbonyle de l'acétate.

Ces deux observations favorisent la structure F_{3d} dont les données spectroscopiques de R.M.N- ^1H , cosy $^1\text{H}-^1\text{H}$ et HMBC sont résumées dans le tableau 22 et les données des spectres R.M.N- ^{13}C , DEPT, Cosy $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ sont rassemblées dans le tableau 23.

Parallèlement à cette investigation, une étude par diffraction de RX a été menée et a donné un résultat en accord avec cette structure (schéma-6) dont les paramètres d'analyse sont résumés dans le tableau 24. Après l'établissement de cette structure, notre étude bibliographique a permis de constater que ce composé a été isolé de *Centaurea behen* [18].

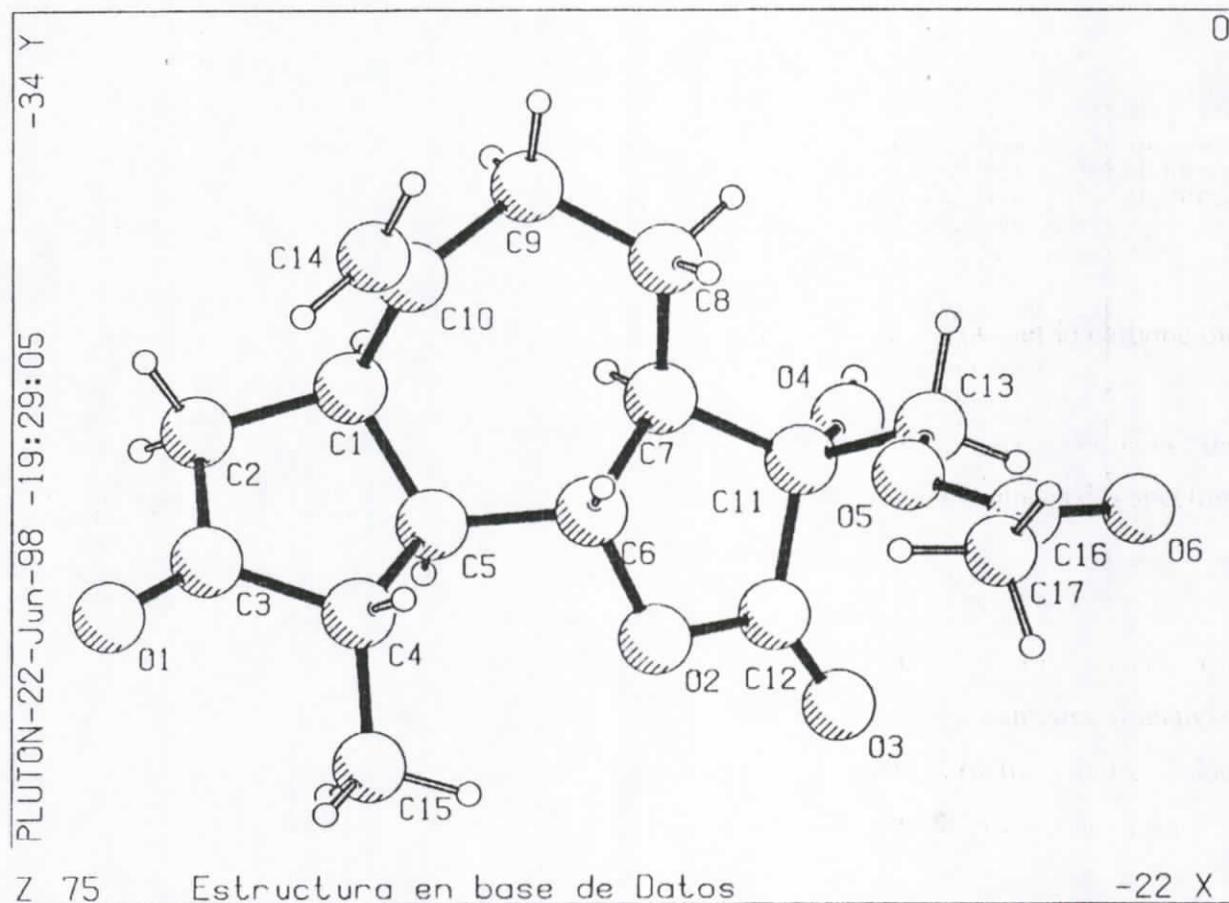


Schéma -6

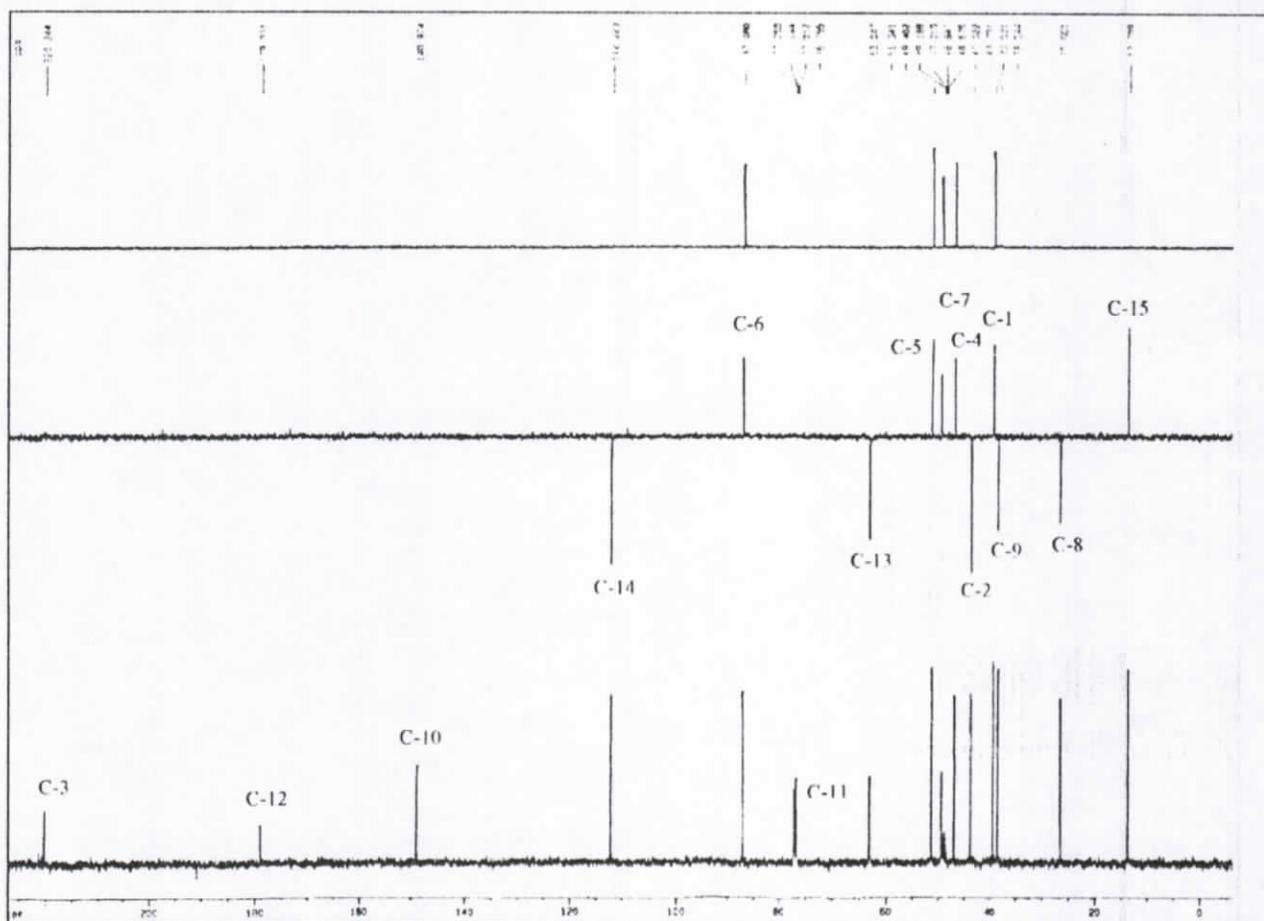
Tableau 24 : Données cristallographiques du produit F₃.

Formule empirique	C ₁₇ H ₂₂ O ₆
Poids	322,35
Température	293(2) K
Longueur d'onde	0,71069 Å
Système du cristal, groupe d'espace	Monoclinique, P ₂₁ 21 21
Dimensions de la cellule de l'unité	a = 9,2270 (10) Å alpha = 90° b = 11,932 (2) Å bêta = 90° c = 14,697 (3) Å gamma = 90°
Volume	1618,1(5) Å ³
Z, densité calculée	4, 1,323 Mg/m ³
Coefficient d'absorption	0,100 mm ⁻¹

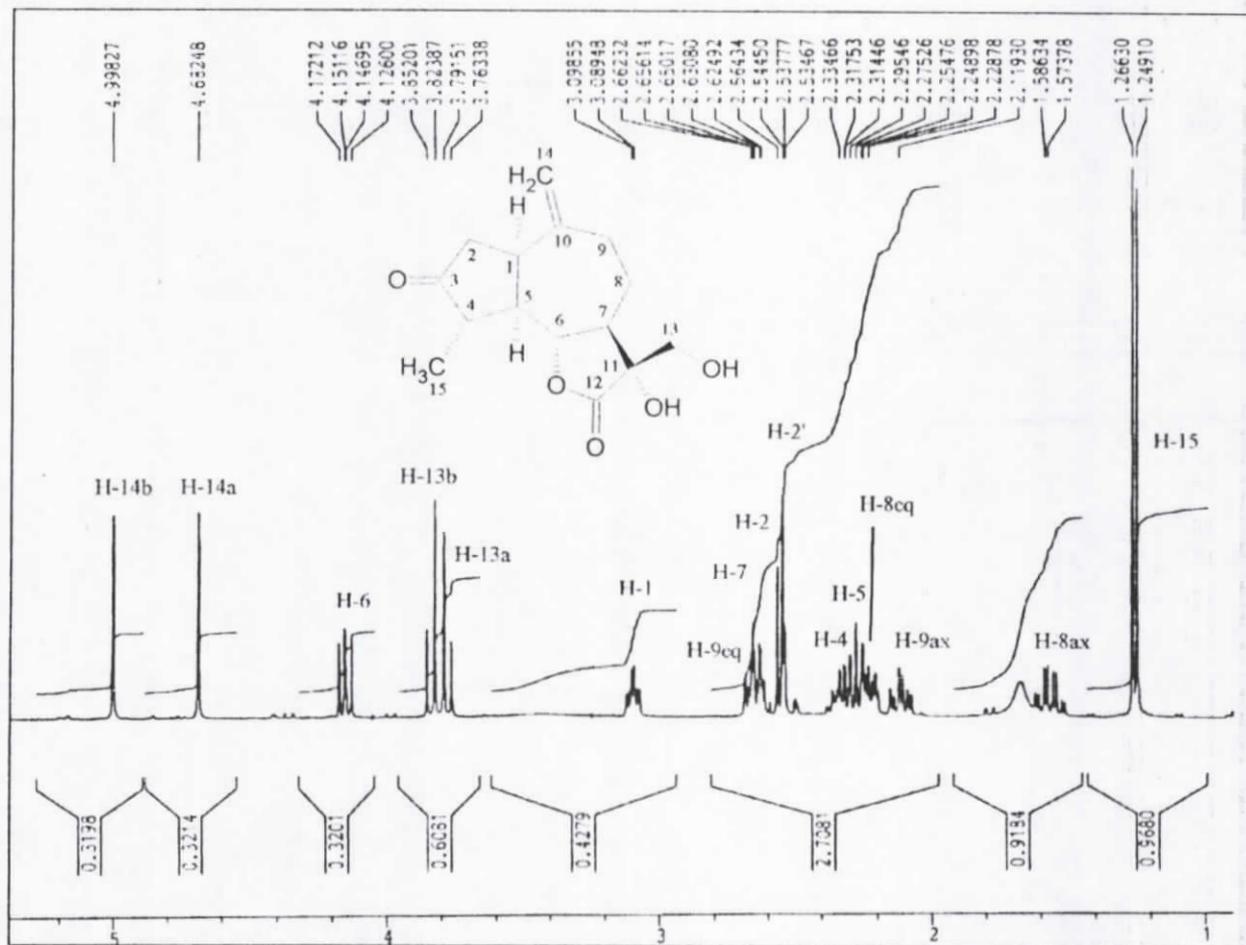
Les détails concernant cette étude cristallographique sont donnés en annexe page 222.

IV. 1. 2. Identification du produit F₈.

Les spectres R.M.N-¹³C, DEPT (spectre n°9) et R.M.N-¹H (spectre n°10) montrent la disparition des signaux relatifs aux groupements C = O et CH₃ de l'acétate par rapport aux spectres du composé F₃.

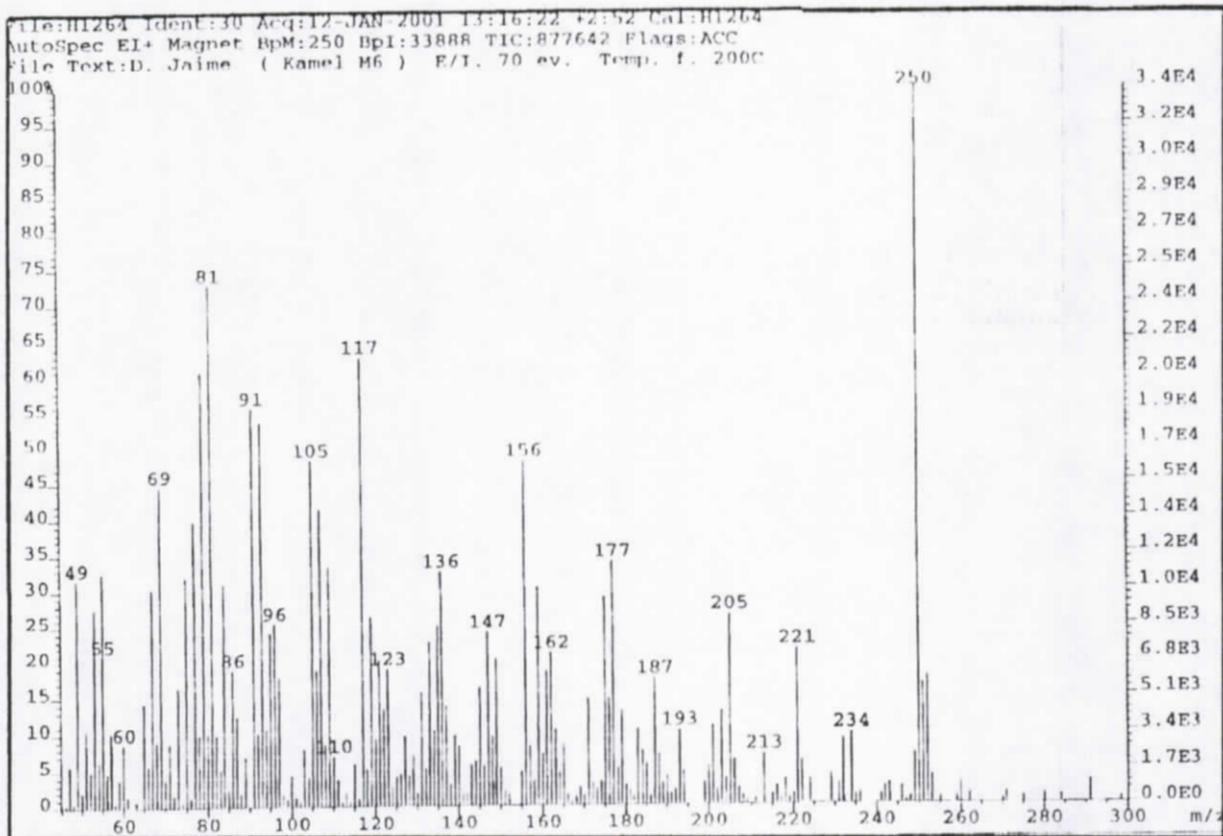


Spectre n° 9 : R.M.N- ^{13}C et DEPT 135 et 90 du produit F₈

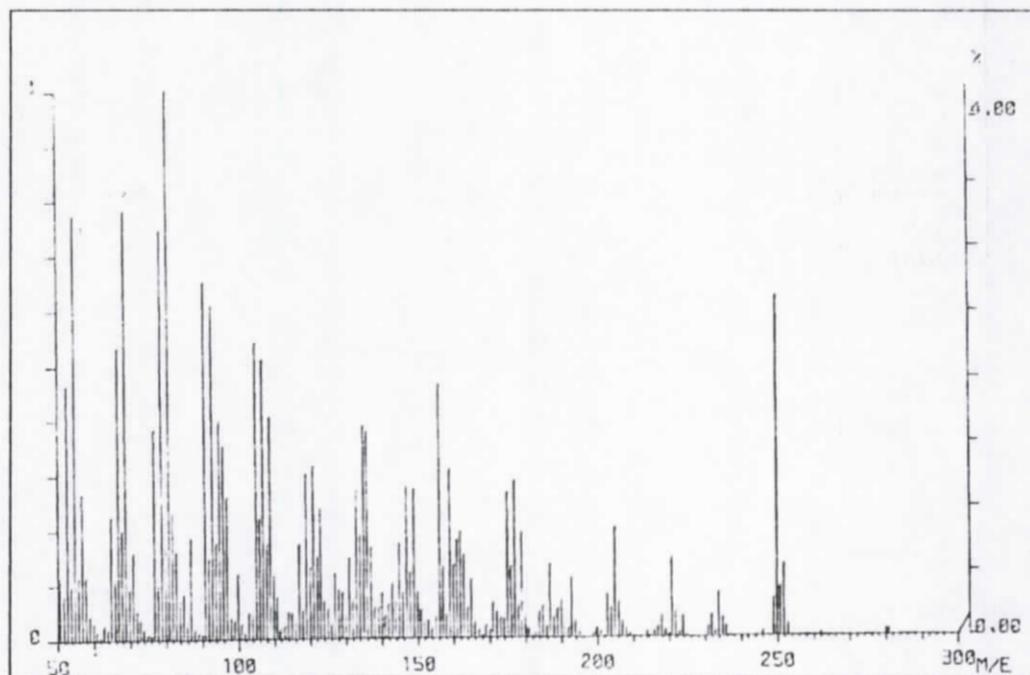


Spectre n°10 : R.M.N-¹H du produit F₈, H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β

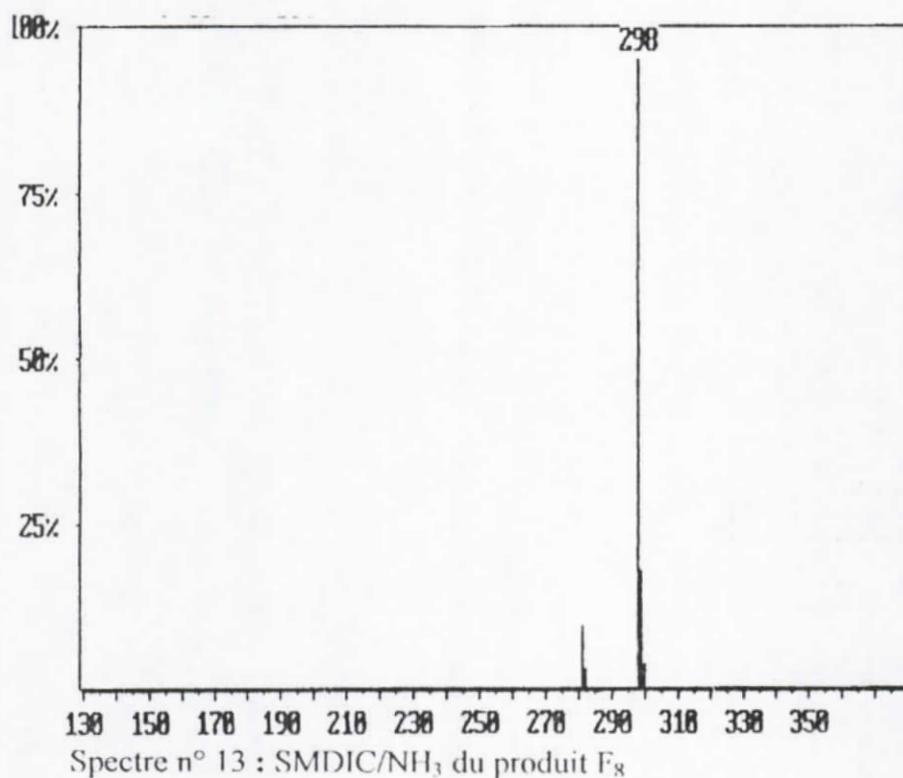
Les spectres de SMHR (spectre n°11) SMIE (spectre n°12) et SMIC/NH₃ (spectre n°13) mènent à une masse moléculaire de 280 correspondant à une formule brute de C₁₅H₂₀O₅.



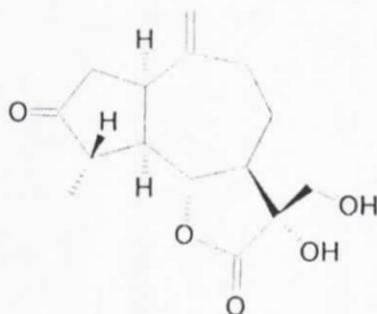
Spectre n° 11 : SMHR du produit F₈



Spectre n° 12 : SMIE du produit F₈

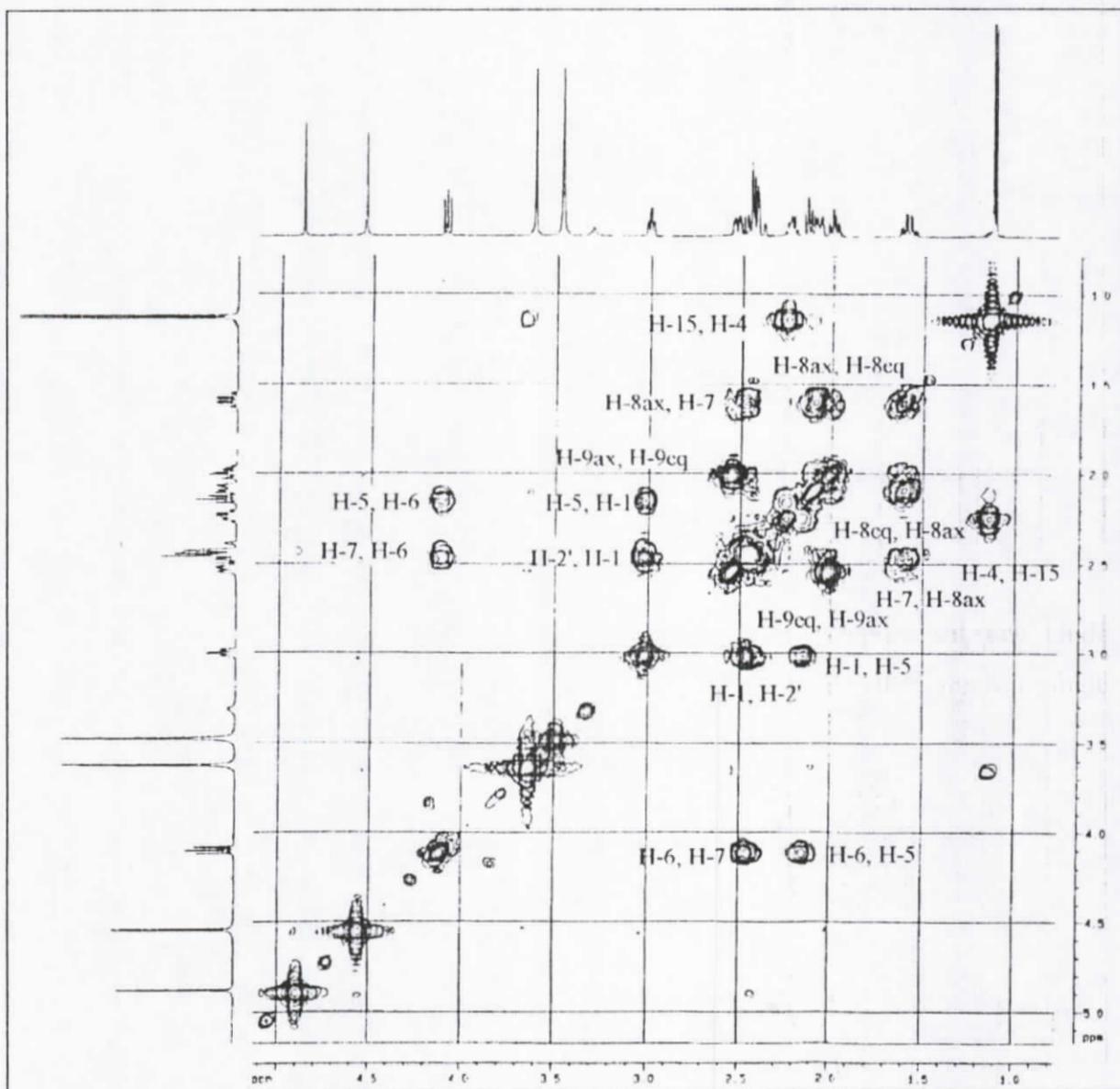


Aucun changement notable comparativement à F₁ à part un léger déplacement chimique vers les champs forts des protons H-15a et H-15b n'a été observé sur l'ensemble des spectres enregistrés. Ce qui nous a conduit à la structure F₈.

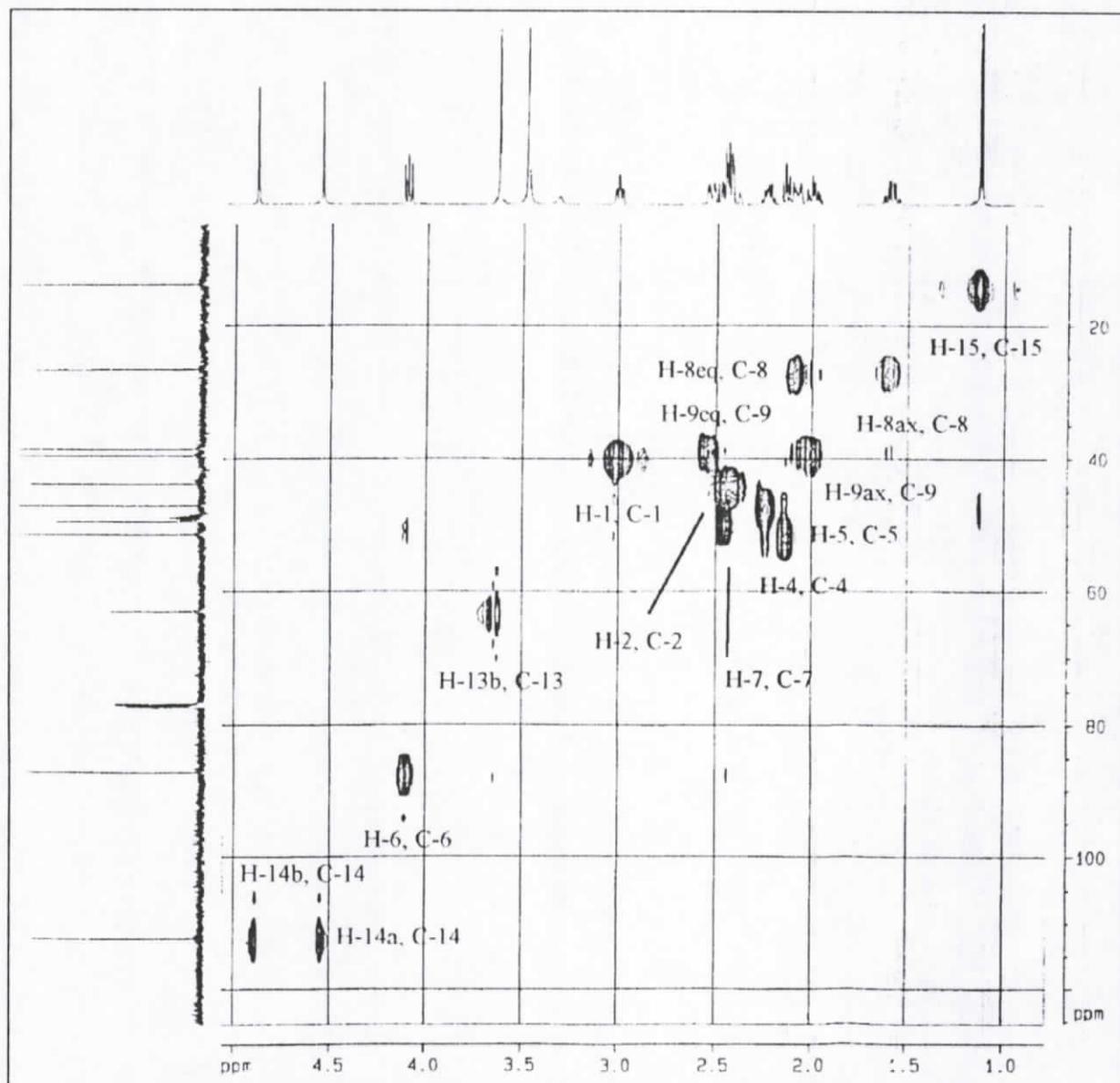


Structure du composé F₈ : 4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A

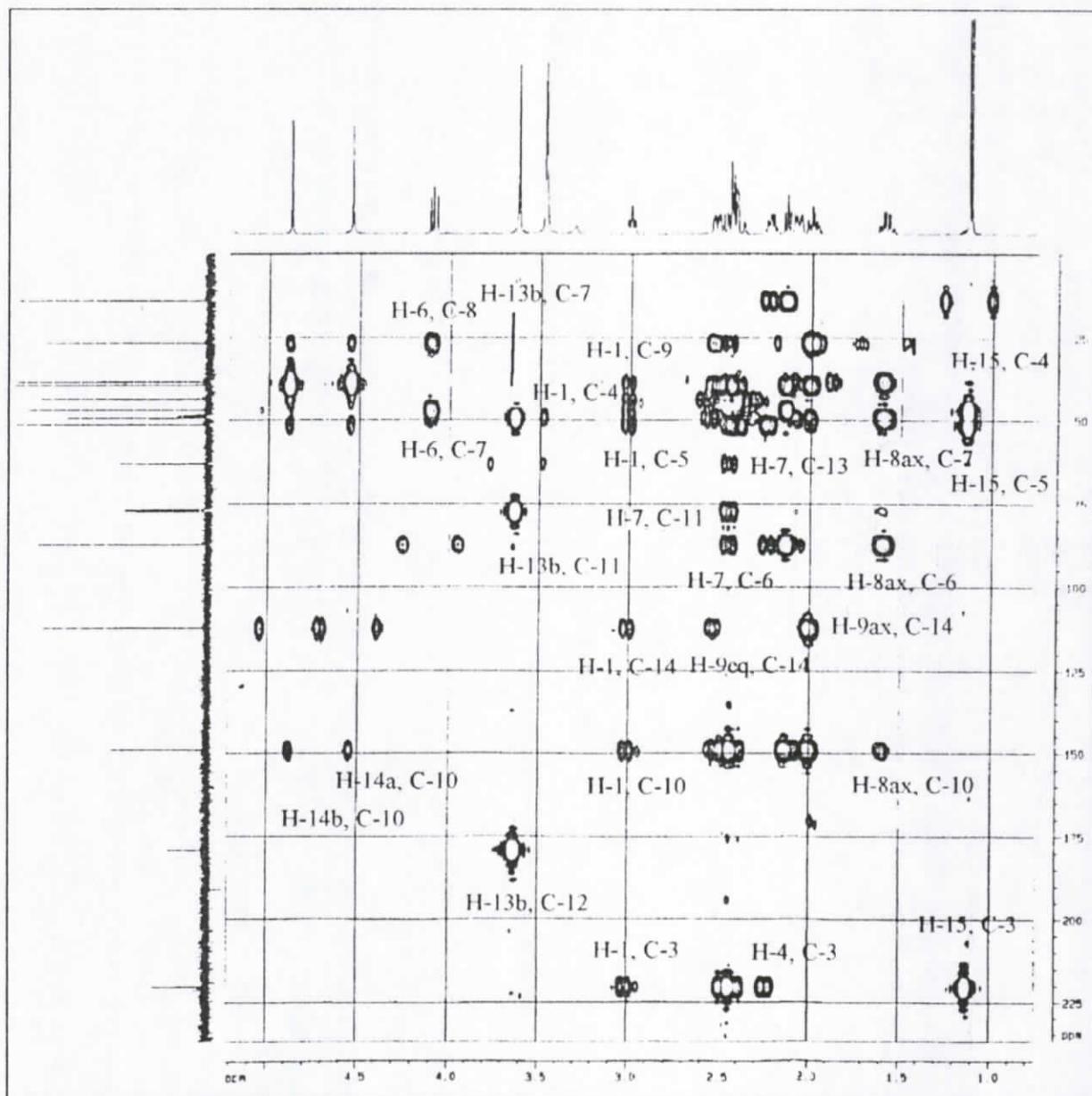
L'attribution des différents signaux aux différents noyaux, repose sur une étude approfondie des spectres R.M.N 2D, cosy¹H-¹H (spectre n°14) HSQC (heteonuclear single quantum coherence) (spectre n°15) et HMBC (spectre n°16).



Spectre n° 14 : Cosy¹H-¹H du produit F₈



Spectre n° 15 : HSQC du produit F₈



Spectre n° 16 : HMBC du produit F₈

Les données spectroscopiques de R.M.N-¹H, cosy¹H-¹H, HMBC et R.M.N-¹³C, DEPT, HSQC sont résumées dans les tableaux 25 et 26 respectivement.

Ce produit entrevu lors d'une étude sur *Centaurea behen* [15] n'a jamais été isolé à l'état natif et constitue un résultat original pour ce travail. Parallèlement à cette étude spectroscopique, une étude structurale par diffraction de RX a été réalisée et a confirmé notre résultat (schéma-7).

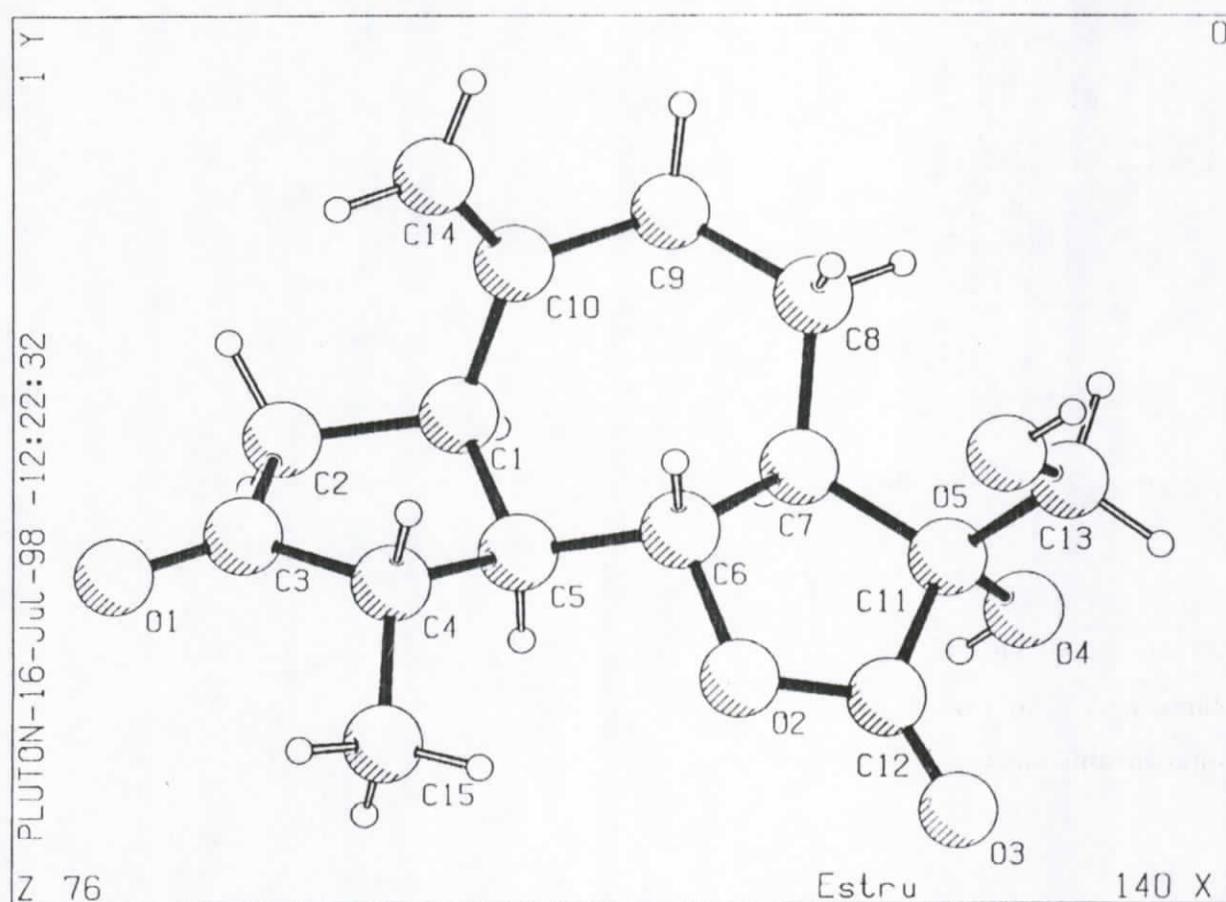


Schéma-7

Tableau 22 : R.M.N-¹H, cosy ¹H-¹H (400MHz, CDCl₃) et HMBC (500MHz, CDCl₃) de F₃

H	δ (ppm)	J (Hz)	Cosy ¹ H- ¹ H	HMBC
1α	3,08 ddd	8,3 ; 7,8 ; 3,4	2β, 5α, 14a	2, 3, 4, 5, 9, 10, 14
2α	2,54 dd	19 ; 7,8		1, 3, 5, 10
2β	2,49 ddd	19 ; 3,4 ; 1,5	1α	1, 3, 5, 10
4β	2,30 ddq	10 ; 6,8 ; 1,5	15	3, 5, 6, 15
5α	2,20 t	8,3	1α, 6β	1, 4, 6, 10, 15
6β	4,05 dd	10,04 ; 8,3	5α, 7α	4, 8
7α	2,61 m		6β	5, 6, 8, 11, 13
8ax	1,40 dq	12,7 ; 4,9	8eq, 9eq	6, 7, 9, 10, 11
8eq	2,19 m		8ax, 9eq	
9ax	2,09 m		14b	7, 9, 10, 14
9eq	2,57 m		8ax, 8eq	10, 14
13a	4,11 d	11,5	13b	7, 11, 12, 16
13b	4,29 d	11,5	13a	7, 11, 12, 16
14a	4,64 s		14b	1, 5, 8, 9, 10
14b	4,95 s		14a	1, 5, 8, 9, 10
15	1,20 d	6,8	4β	3, 4, 5
17	2,05 s			16

Cosy ¹H-¹H : Corrélation avec H

HMBC : Corrélation avec C

Tableau 23 : R.M.N-¹³C, DEPT et cosy ¹H-¹³C (400MHz, CDCl₃) de F₃

C	δ (ppm)	DEPT	Cosy ¹ H - ¹³ C
1	39,6	CH	1α
2	43,7	CH ₂	2α
3	218,8	C	
4	47,1	CH	4β
5	51,3	CH	5α
6	86,7	CH	6β
7	49,5	CH	7α
8	27,1	CH ₂	8ax, 8eq,
9	38,4	CH ₂	9ax, 9eq
10	148,7	C	
11	75,5	C	
12	176,1	C	
13	64	CH ₂	13a, 13b
14	112,8	CH ₂	14a, 14b
15	14	CH ₃	15
16	170,2	C	
17	20,5	CH ₃	17

Tableau 25 : R.M.N-¹H (400MHz, CDCl₃), cosy ¹H-¹H et HMBC (500MHz, CDCl₃) de F₈

H	δ (ppm)	J (Hz)	Cosy ¹ H- ¹ H	HMBC
1α	3,09 ddd	8,4 ; 7,8 ; 3,6	2β, 5α	2, 3, 4, 5, 9, 10, 14
2α	2,56 dd	19 ; 7,8		3, 10
2β	2,52 ddd	19 ; 3,6 ; 1,2	1α	3, 10
4β	2,32 ddq	10,4 ; 6,8 ; 1,2	15	3, 5, 6, 15
5α	2,28 t	8,4	1α, 6β	1, 4, 6, 10, 15
6β	4,15 dd	10,1 ; 8,4	5α, 7α	7, 8
7α	2,63 m		6β, 8ax	5, 6, 8, 9, 11, 13
8ax	1,56 dq	12,7 ; 5	7α, 8eq	6, 7, 9, 10
8eq	2,22 m		8ax	7, 10
9ax	2,11 dt	12,7 ; 5	9eq	1, 7, 8, 10, 14
9eq	2,65 m		9ax	1, 8, 10, 14
13a	3,77 d	11,2		7
13b	3,83 d	11,2		7, 11, 12
14a	4,68 s			1, 5, 8, 9, 10
14b	4,99 s			1, 5, 8, 9, 10
15	1,26 d	6,8	4β	3, 4, 5

Cosy ¹H-¹H : Corrélation avec H

HMBC : Corrélation avec C

Tableau 26 : R.M.N- ^{13}C , DEPT et cosy ^1H - ^{13}C (500MHz, CDCl_3) de F_8

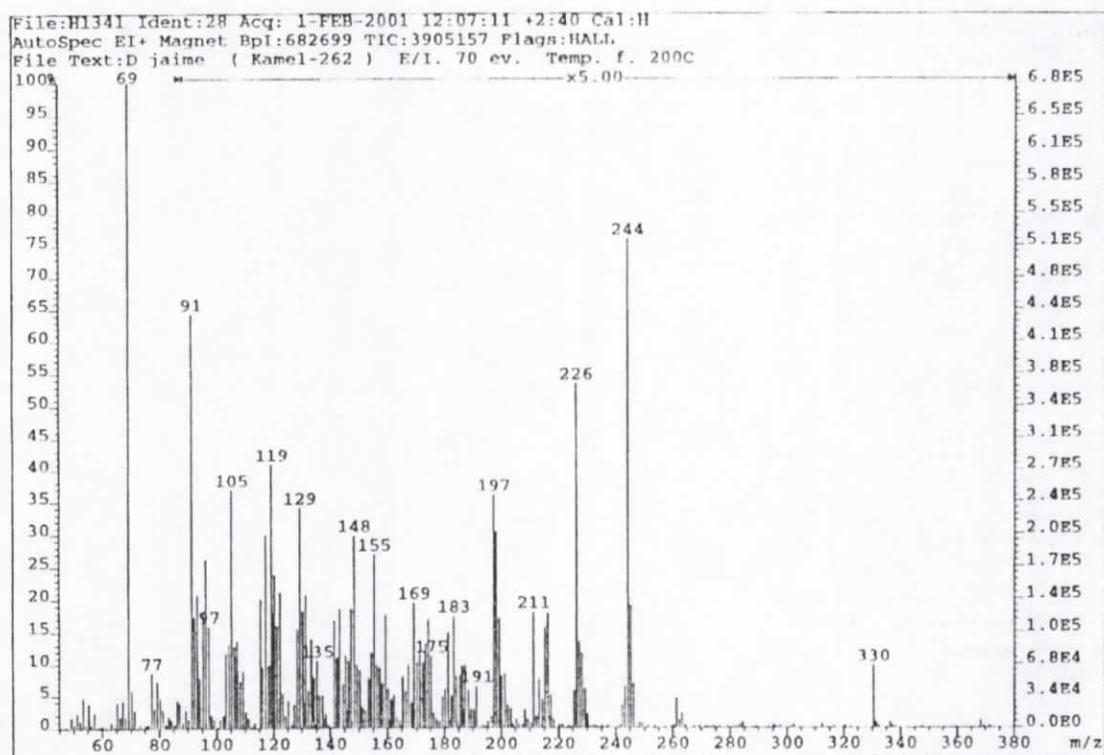
C	δ (ppm)	DEPT	Cosy ^1H - ^{13}C
1	39,6	CH	1 α
2	43,8	CH ₂	2 α , 2 β
3	219,7	C	
4	47,1	CH	4 β
5	51,4	CH	5 α
6	87,2	CH	6 β
7	49,3	CH	7 α
8	26,8	CH ₂	8ax, 8eq,
9	38,6	CH ₂	9ax, 9eq
10	148,9	C	
11	77,2	C	
12	178,8	C	
13	63,1	CH ₂	13a, 13b
14	112,5	CH ₂	14a, 14b
15	13,9	CH ₃	15

L'enregistrement des spectres de R.M.N-¹H, R.M.N-¹³C et la co-chromatographie des échantillons issus de la deuxième colonne et purifiés par chromatographie sur plaques préparatives a montré que parmi les neuf composés natifs certains sont identiques notamment : 19 = 26₁ ; 36₂ = 39 ce qui mène à sept produits natifs. Concernant les produits isolés après acétylation nous avons : 81₂ = 108₂₂ = 108₃₂ = 51₂₃ ce qui mène à six produits acétylés.

Par ailleurs, cette étude montre que 42 = F₃ et 60 = F₈ parmi les produits natifs. Soit sept produits natifs dont F₃ et F₈ et six produits acétylés dont F₃ et F₈ acétylés et qui sont les quatre produits identiques énoncés plus haut.

IV. 1. 3. Identification du produit 26₂.

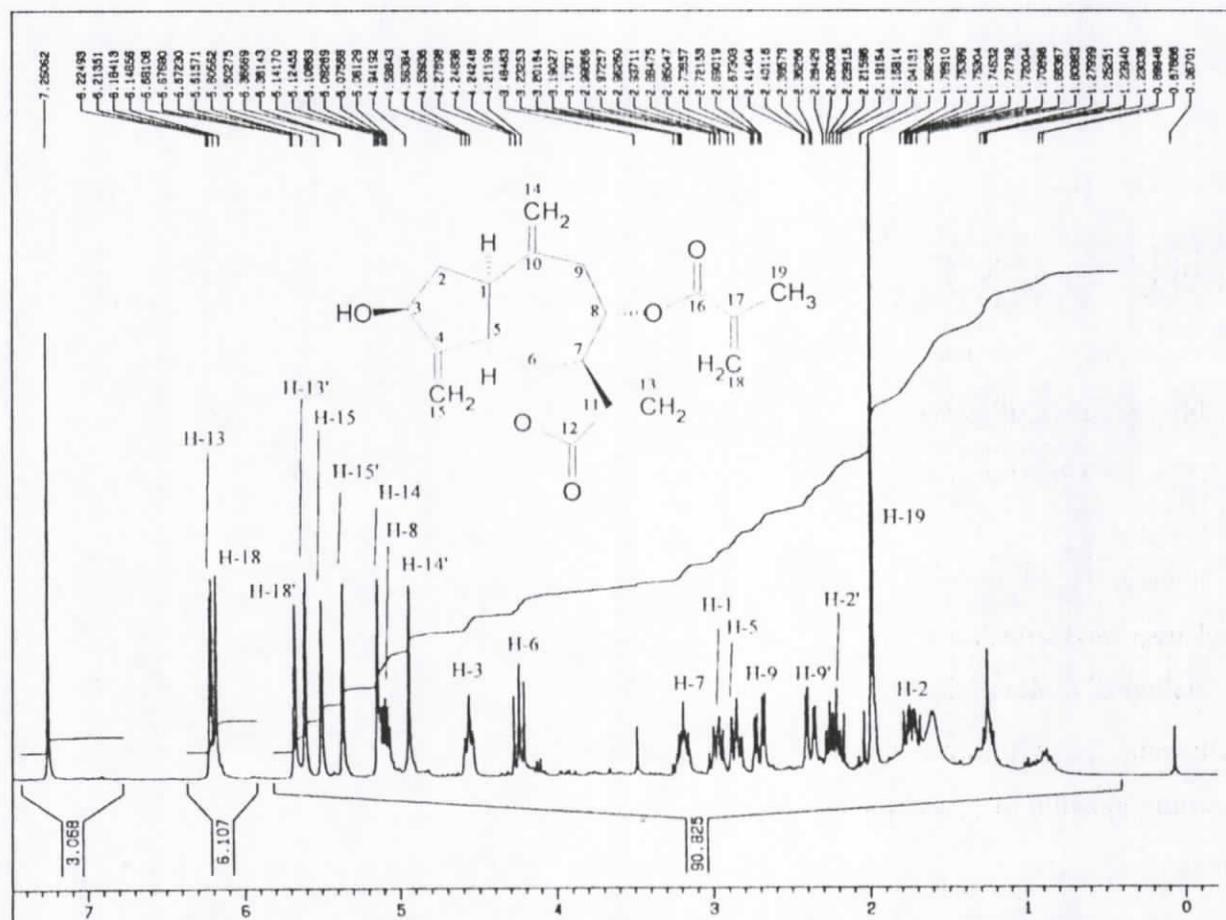
Le spectre SMHR (spectre n°17) de ce produit issu de la fraction 26-35 donne une masse exacte à 330,145004 correspondant à la formule moléculaire C₁₉H₂₂O₅.



Spectre n° 17 : SMHR du produit 26₂

Soit une molécule comportant 9 insaturations. Sur ce même spectre l'ion à $m/z = 244$ correspond au départ d'une chaîne latérale renfermant quatre atomes de carbone, soit au départ avec transfert de H de la molécule d'acide méthacrylique. L'existence de cette chaîne sur le squelette sesquiterpénique est confirmée par la présence du pic à $m/z = 69$ comme pic de base [17], montrant ainsi la formation de l'ion $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{O}^+$ provenant de la rupture en α de CO de cet ester. Toujours sur ce spectre l'ion à $m/z = 226$, oriente vers la présence d'un hydroxyle sur ce squelette sesquiterpénique ($226 = 244 - \text{H}_2\text{O}$). Suite à cette étude par spectrométrie de masse il apparaît que cette molécule n'admet que deux substituants qui sont un hydroxyle et un groupement méthacrylate. Le spectre R.M.N-¹³C et les spectres relatifs aux expériences DEPT 135 et 90 (spectre n°18)

Ces informations additionnées à celle obtenues par R.M.N-¹H (spectre n°19) où les signaux du groupement méthacrylate sont clairs (singulet à $\delta = 1,99$; CH₃ et deux singulets à $\delta = 6,18$ et $5,68$; CH₂) donnent trois doubles liaisons exocycliques sur le squelette sesquiterpénique qui ne peuvent être qu'en C₍₆₎, C₍₁₀₎ et C₍₁₁₎ vu qu'il ne reste plus que quinze atomes de carbone, ce qui oriente vers une structure guaianolide.

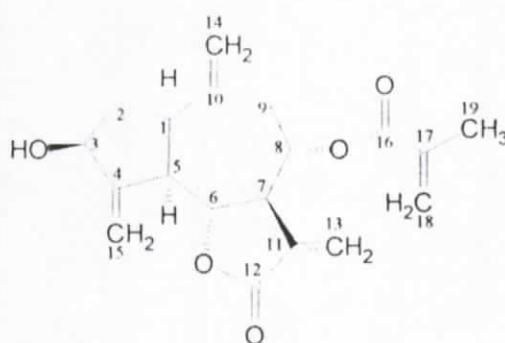


Spectre n° 19 : R.M.N-¹H du produit 26₂ ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

L'examen simultané des spectres R.M.N-¹H et R.M.N-¹³C montre que ce guaianolide est fermé en C₍₆₎. En effet, le signal à $\delta = 4,24$ sur le spectre R.M.N-¹H, caractéristique du proton porté par le carbone de lactonisation ($\delta = 78,5$) ne peut être attribué qu'à H-6, compte tenu de sa multiplicité, dd, J = 10,3 ; 9,2 Hz et de sa stéréochimie β , déduite des valeurs des constantes de couplage.

Le signal sous forme de ddd à $\delta = 5,09$ ($J = 9,4 ; 5 ; 4$ Hz) est attribuable à H-8. Cette attribution repose sur la valeur des deux constantes de couplage 5 et 4 Hz calculées dans ce signal et retrouvées dans les signaux à $\delta = 2,70$; dd, $J = 14,5 ; 5$ Hz et à $\delta = 2,38$; dd, $J = 14,5 ; 4$ Hz caractéristiques des interactions de couplages indirectes entre les noyaux H-8 β -H-9 α et H-8 β -H-9 β respectivement et de la valeur assez importante de la troisième constante de couplage (9,4Hz) prévoyant ainsi un proton vicinal axial, en l'occurrence le H-7 α . La valeur du déplacement chimique de H-8 β ($\delta = 5,09$) est en accord avec la localisation du groupement méthacrylate en C₍₈₎ ($\delta = 74,1$). La fonction hydroxyle ne peut être placée en C₍₂₎, vu la simplicité du signal à $\delta = 4,56$ (t, $J = 7,4$ Hz) qui doit être porté par le même atome de carbone que cette fonction. Cette analyse conduit à placer l'hydroxyle en C₍₃₎ dont le déplacement chimique est de 73,8 ppm. La valeur relativement grande du déplacement chimique de H-2 β ($\delta = 2,22$) repéré par la valeur de sa constante de couplage avec H-1 α (7,6 Hz) par rapport à celui de H-2 α ($\delta = 1,73$) est en faveur d'une orientation β -OH en C₍₃₎ [19]. Cette hypothèse est consolidée par le déplacement chimique relativement élevé du H-6 ($\delta = 4,24$) [20].

L'ensemble de ces données spectroscopiques résumées dans le tableau 27 à permis d'établir la structure du composé 26₂. Ce composé est connu dans la littérature sous le nom de aguérine B [15, 19-22].



Structure du composé 26₂ : Aguérine B

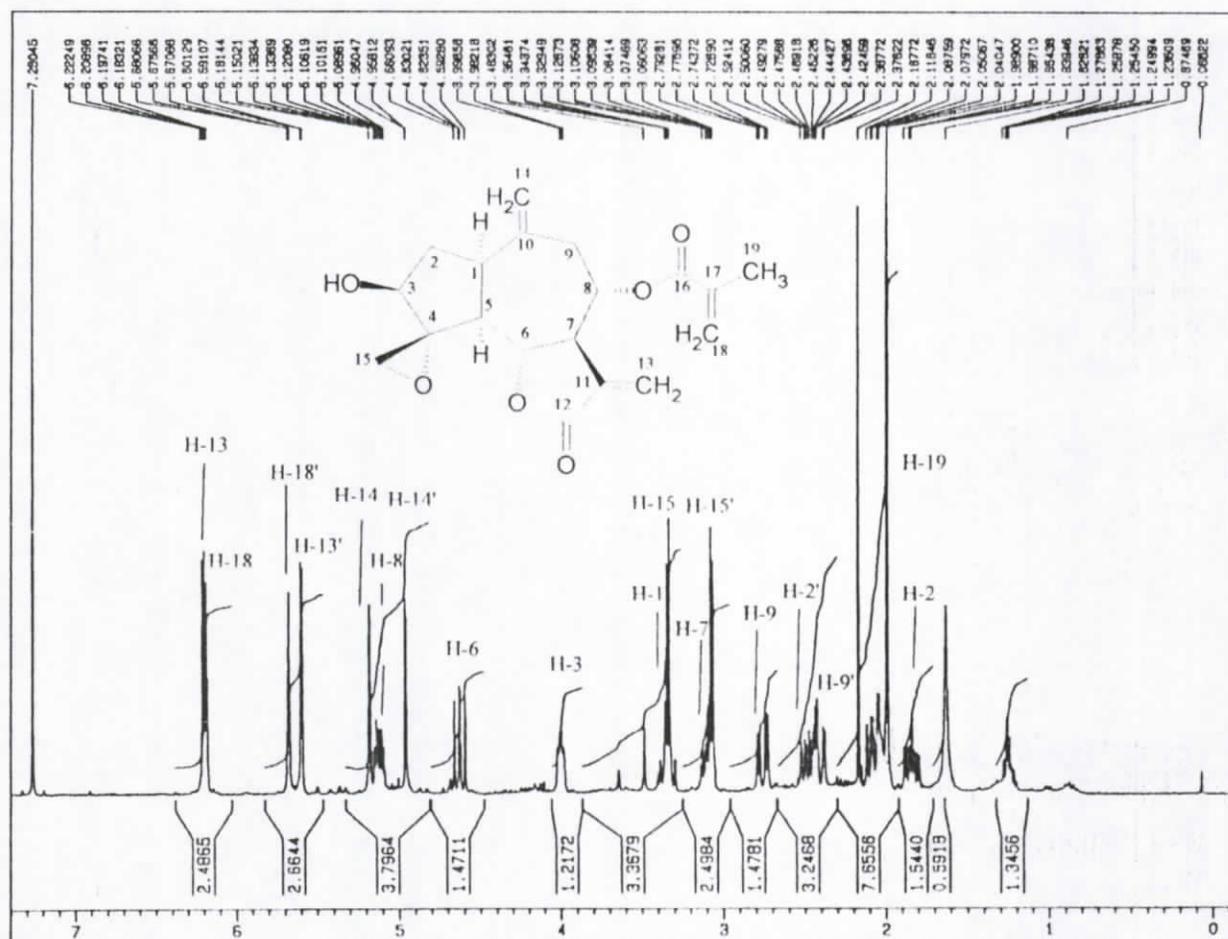
Tableau 27 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 26₂.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	2,96 ddd	1	CH	45,3
2α	1,73 ddd	2	CH ₂	39,1
2β	2,22 ddd	3	CH	73,8
3α	4,56 t	4	C	152,3
5α	2,89 t	5	CH	51,3
6β	4,24 dd	6	CH	78,5
7α	3,20 m	7	CH	47,7
8β	5,09 ddd	8	CH	74,1
9α	2,70 dd	9	CH ₂	37,1
9β	2,38 dd	10	C	141,8
13	6,22 d	11	C	137,4
13'	5,60 d	12	C	169,1
14	5,14 s	13	CH ₂	122,6
14'	4,94 s	14	CH ₂	118,1
15	5,50 s	15	CH ₂	113,6
15'	5,36 s	16	C	166,3
18	6,18 s	17	C	136
18'	5,68 s	18	CH ₂	126,6
19	1,99 s	19	CH ₃	18,2

J (Hz) : 1α, 2α = 10,6 ; 1α, 2β = 7,6 ; 1α, 5α = 10,3 ; 2α, 2β = 13,3 ; 3α, 2α = 7,4
 3α, 2β = 7,4 ; 6β, 5α = 10,3 ; 6β, 7α = 9,2 ; 7α, 8β = 9,4 ; 9α, 8β = 5 ;
 9β, 8β = 4 ; 9α, 9β = 14,5 ; 13, 7α = 3,4 ; 13', 7α = 3

IV. 1. 4. Identification du produit 36.

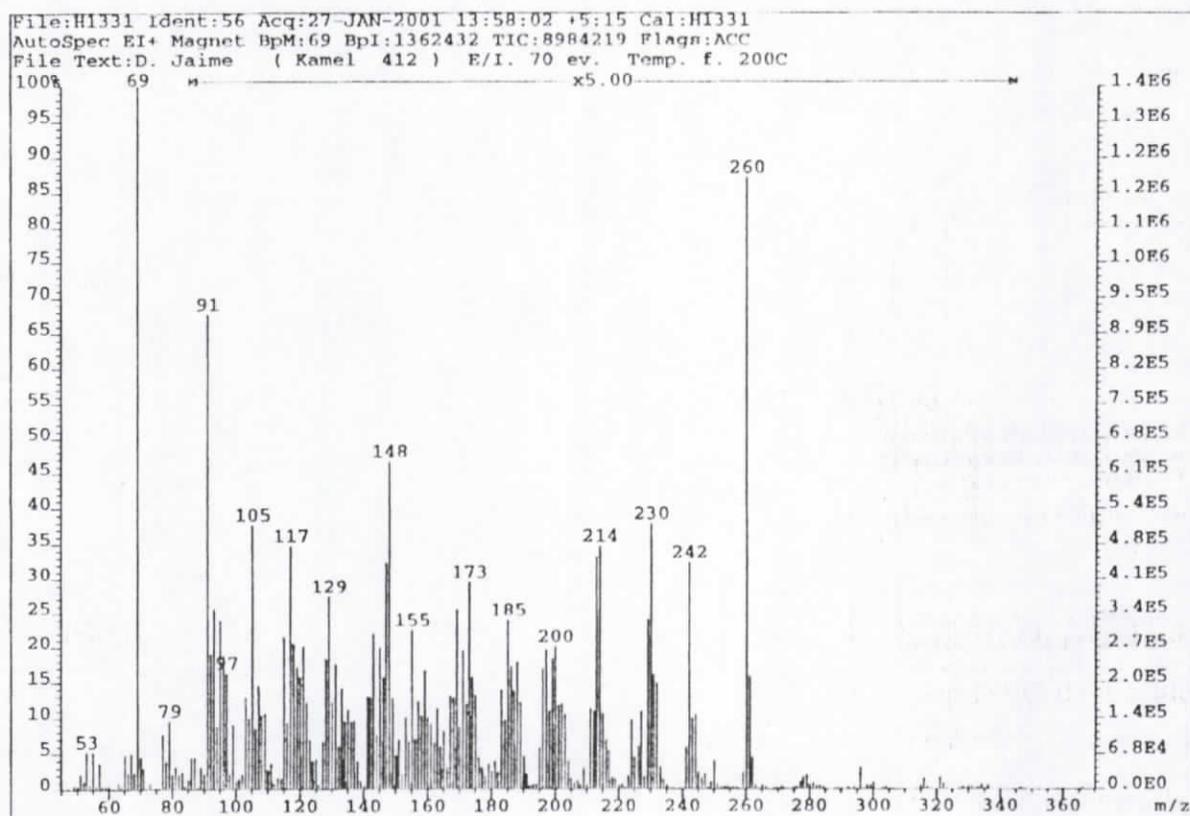
Le produit 36 est issu de la fraction 36-38. La comparaison du spectre R.M.N.¹H (spectre n°20) de ce produit avec celui du produit 26₂ montre que la chaîne latérale, la distribution des protons du cycle à 7 carbones et le cycle γ -lactonique sont les mêmes.



Spectre n° 20 : R.M.N.¹H du produit 36 ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

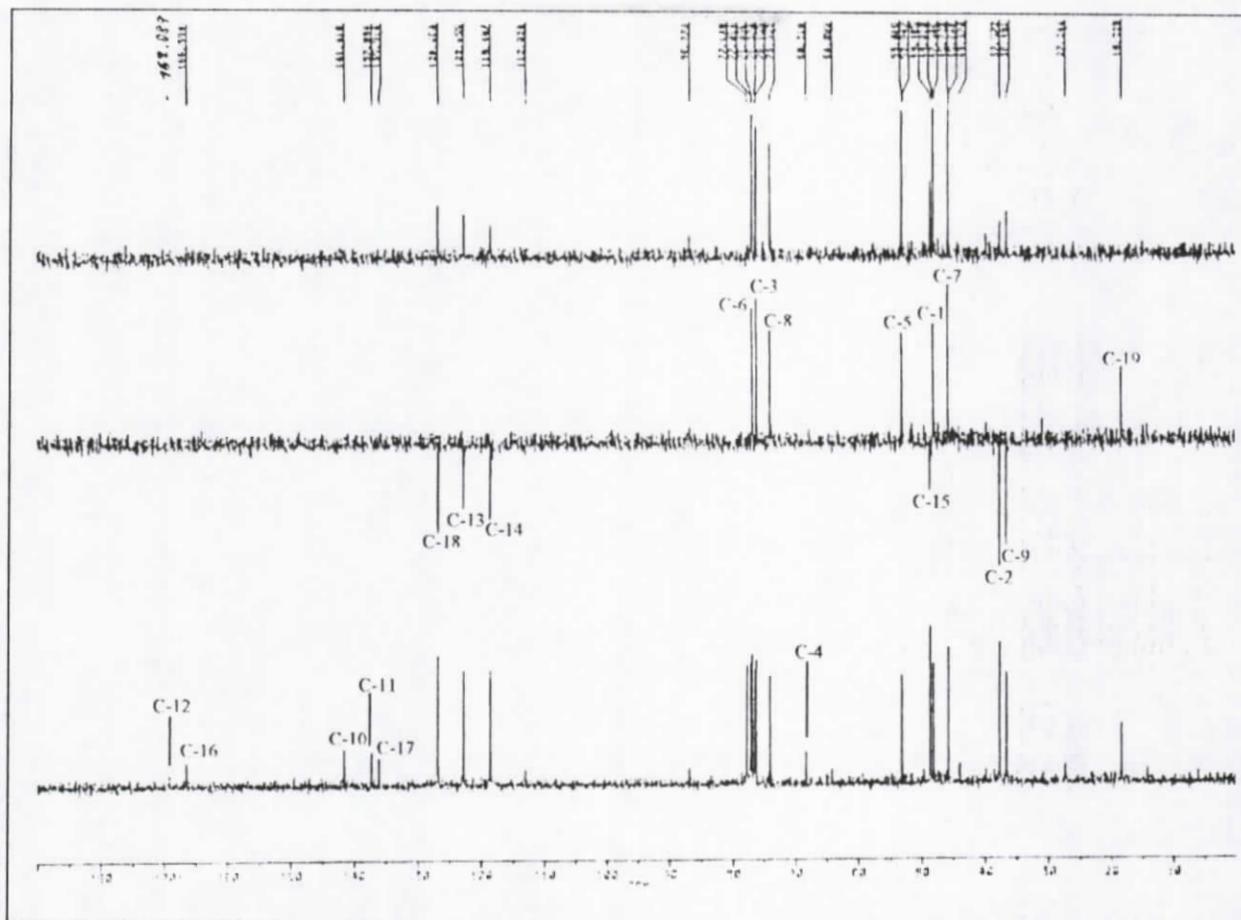
La différence réside autour du cycle à 5 carbones. En effet, on remarque la disparition dans la région vinylique des deux singlets situés à $\delta = 5,50$ et $\delta = 5,36$ dus aux protons du méthylène exocyclique CH₂-15 dans l'aguerine B et l'apparition d'un système AB à $\delta = 3,33$ et $\delta = 3,08$ avec une constante de couplage $J = 4,3$ Hz caractérisant un groupement CH₂ en C₍₄₎.

Par ailleurs la SMHR (spectre n° 21) donne une formule brute de $C_{15}H_{16}O_4$ pour l'ion $m/z = 260,1013$ sachant que cet ion résulte d'un réarrangement avec perte de l'acide méthylacrylique dont la présence est appuyée par le pic de base à $m/z = 69,0339$, on en déduit que cet ion renferme un oxygène de plus par rapport à celui obtenu pour l'aguerine B. Autrement dit nous avons une fonction époxyde en $C_{(4)} - C_{(15)}$ [23].



Spectre n° 21 : SMHR du produit 36

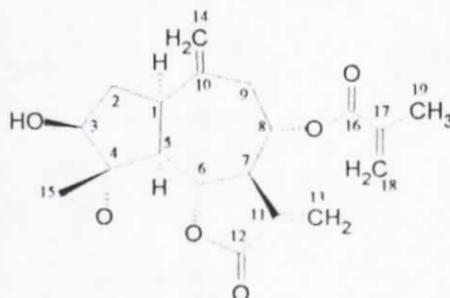
Ces observations sont justifiées par les déplacements chimiques des protons H-15 et H-15' et des carbones $C_{(15)}$ ($\delta = 48,5$) et $C_{(4)}$ ($\delta = 68,2$) du spectre R.M.N- ^{13}C (spectre n°22).



Spectre n° 22 : R.M.N-¹³C et DEPT 135 et 90 du produit 36

La stéréochimie β-C₍₁₅₎ peut être interprétée par le blindage de H-3 par rapport à l'aguérine B (4 ppm contre 4,56). Ce blindage est dû à l'effet du cycle oxirane.

Cette analyse résumée dans le tableau 28 suffit à établir la structure de ce composé 36 connu sous le nom de 17,18-désoxyrépine [7, 21, 23, 24].



Structure du composé 36 :17,18-désoxyrépine

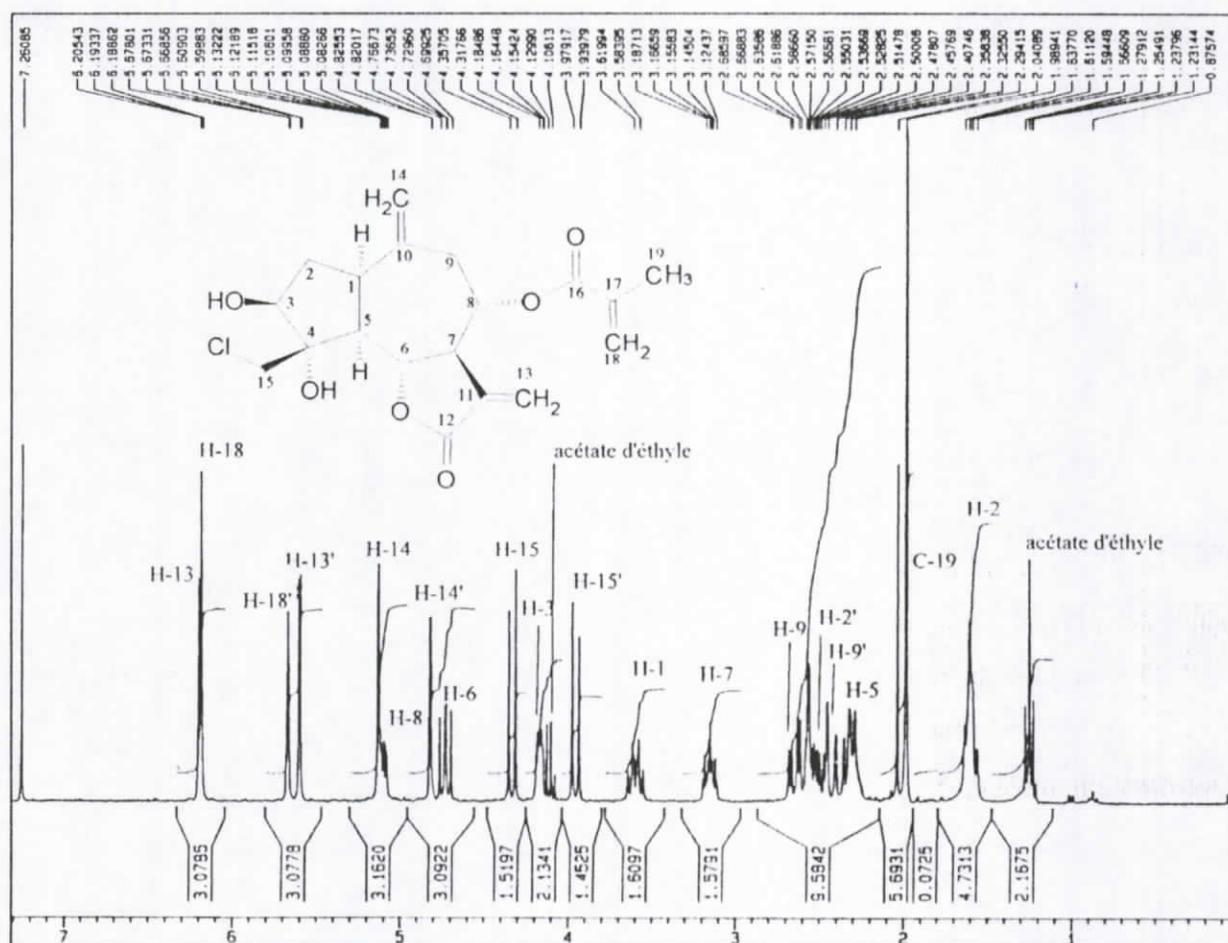
Tableau 28 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 36.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,33 m	1	CH	47,9
2α	1,85 ddd	2	CH ₂	37,6
2β	2,43 ddd	3	CH	76,1
3α	4,0 m	4	C	68,2
5α	2,05 dd	5	CH	53
6β	4,62 dd	6	CH	77
7α	3,1 m	7	CH	45,7
8β	5,13 ddd	8	CH	73,9
9α	2,76 dd	9	CH ₂	36,5
9β	2,40 dd	10	C	141,4
13	6,2 d	11	C	137,1
13'	5,59 d	12	C	169,1
14	5,18 s	13	CH ₂	122,6
14'	4,95 s	14	CH ₂	118,5
15	3,33 d	15	CH ₂	48,5
15'	3,08 d	16	C	166,4
18	6,19 s	17	C	135,9
18'	5,67 s	18	CH ₂	126,7
19	1,99 s	19	CH ₃	18,2

J (Hz) : 1α, 2α = 10 ; 2α, 2β = 14,4 ; 2β, 3α = 7 ; 5α, 6β = 11,2 ; 6β, 7α = 9,2
 7α, 8β = 9,5 ; 8β, 9α = 3,4 ; 8β, 9β = 5 ; 9α, 9β = 14,6 ; 13', 7α = 3 ;
 13, 7α = 4 ; 15, 15' = 4,3

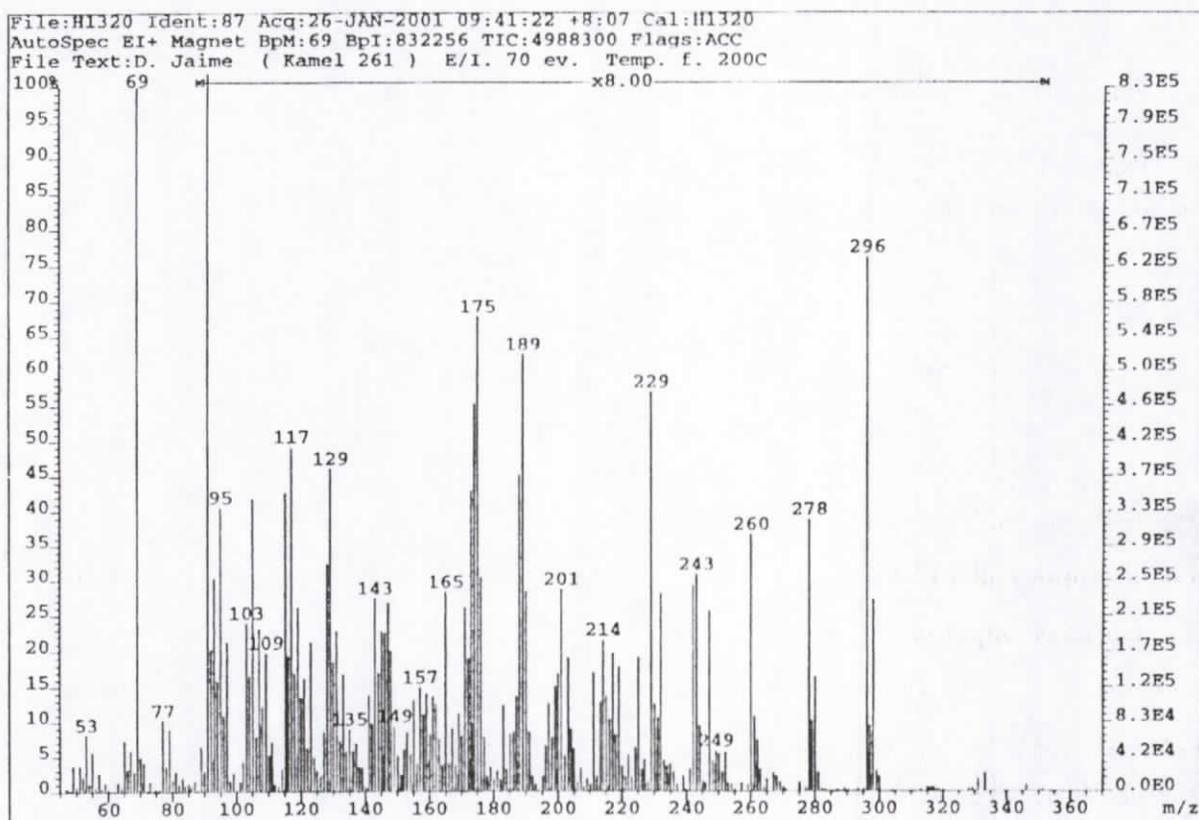
IV. 1. 5. Identification du produit 19.

La comparaison du spectre R.M.N-¹H (spectre n°23) de ce produit avec celui de l'aguérine B montre que la chaîne latérale, la distribution des protons du cycle heptagonal et le cycle γ -lactonique sont les mêmes. La différence réside dans la distribution des protons du cycle pentagonal. En effet, on remarque la disparition dans la région vinylique des deux singulets situés à 5,36 et 5,50 ppm relatifs aux protons du méthylène exocyclique en C₁₁, dans l'aguérine B et l'apparition d'un système AB à 3,95 ppm (d, J = 11,8 Hz) et 4,33 ppm (d, J = 11,8 Hz) attribuable aux protons d'un groupement CH₂ dont les déplacements chimiques sont caractéristiques d'un système chlorhydrine.



Spectre n° 23 : R.M.N-¹H du produit 19 ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

L'examen du spectre SMIE (spectre n°24) et notamment le fragment à $m/z = 296, 298$ (3:1) montre d'une part le départ rapide d'une molécule d'acide méthylacrylique dont la présence sous forme de substituant dans cette molécule est confirmée par le pic de base à $m/z = 69$, d'autre part la présence d'un atome de chlore dans cette molécule et par conséquent dans l'ion $m/z = 296, 298$, qui d'ailleurs se réarrange en perdant une molécule d'eau pour donner l'ion $m/z = 278, 280$ (3:1) confirmant ainsi la présence d'un groupement hydroxyle dans cet ion.

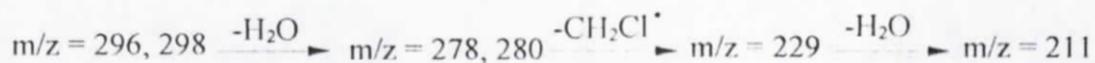


Spectre n° 24 : SMHR du produit 19

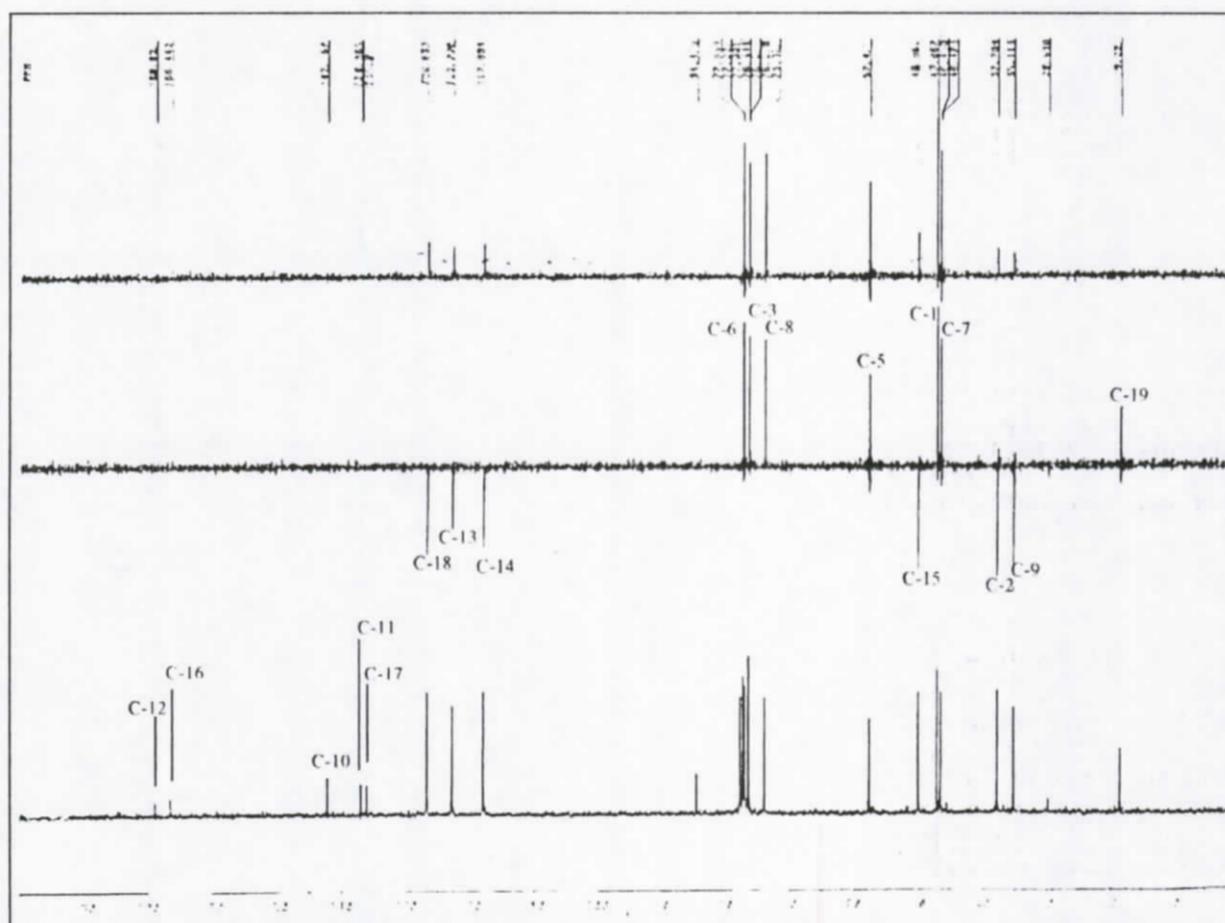
Cet ion subit une rupture inductive avec perte d'un radical $\text{CH}_2\text{Cl}^\bullet$ ($m/z = 229$) montrant ainsi la présence de ce groupement dans cette molécule.

De cette étude on en déduit que l'atome $\text{C}_{(15)}$ est sous forme d'un CH_2Cl . En faisant référence à la structure de l'aguérine B, on s'aperçoit que l'ion $m/z = 296, 298$ de cette molécule renferme en plus d'un atome de chlore, une entité de 17 u.m.a soit un groupement hydroxyle par rapport à son homologue dans l'aguérine B ($m/z = 244$).

Cette constatation suppose la présence d'un deuxième groupement hydroxyle dans ce produit. La présence de ces deux groupements hydroxyles est d'ailleurs confirmée par les trois fragmentations :



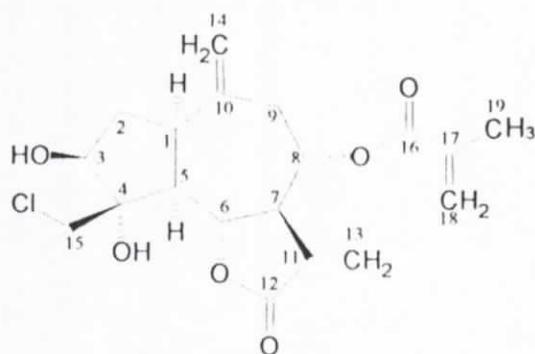
Etant donné que les signaux du groupement CH_2Cl apparaissent sous forme d'un système AB dans le spectre R.M.N- 1H , cela suppose que ce deuxième hydroxyle est en $C_{(4)}$. Ceci est conforme au déplacement chimique du carbone $C_{(4)}$ ($\delta = 84, 5$) (spectre ^{13}C n°25).



Spectre n° 25 : R.M.N- ^{13}C et DEPT 135 et 90 du produit 19

L'orientation α -OH en $C_{(4)}$, repose sur le déplacement chimique de H-6 qui serait plus grand à cause des interactions diaxiales qui se produiraient dans le cas d'une orientation β -OH [16].

L'ensemble des résultats de cette analyse structurale résumé dans le tableau 29 a permis de mettre en évidence la structure du 19-désoxy-15-chlorojanérine (linichlorine A) [17, 21, 25-27]

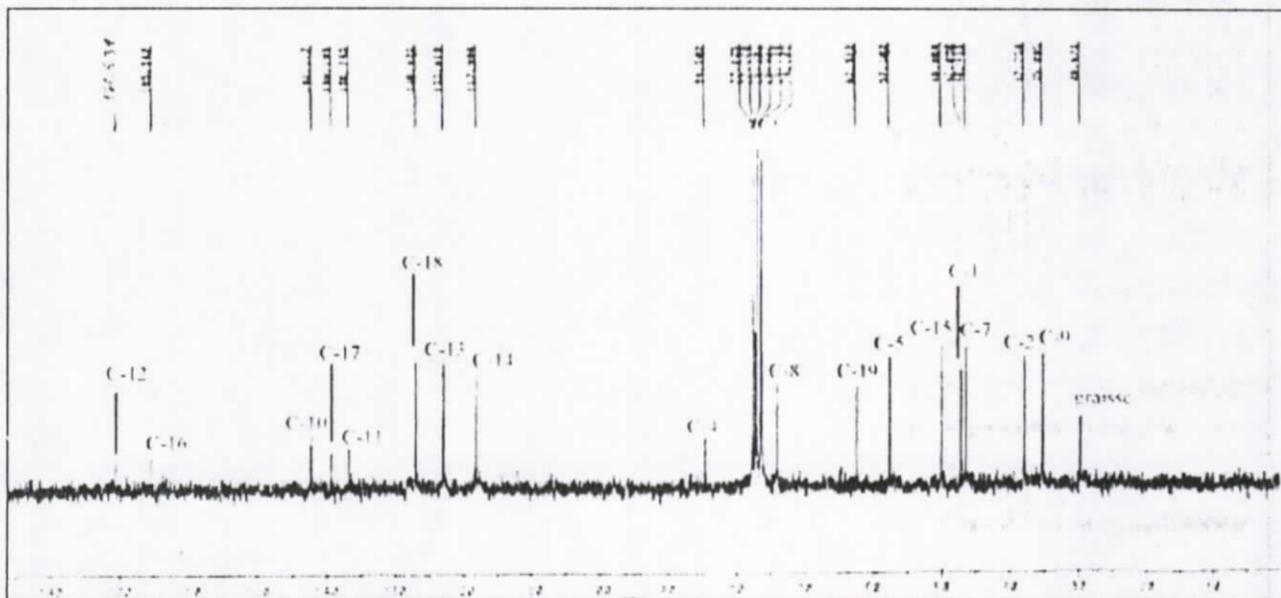


Structure du composé 19 : 19-désoxy-15-chlorojanérine

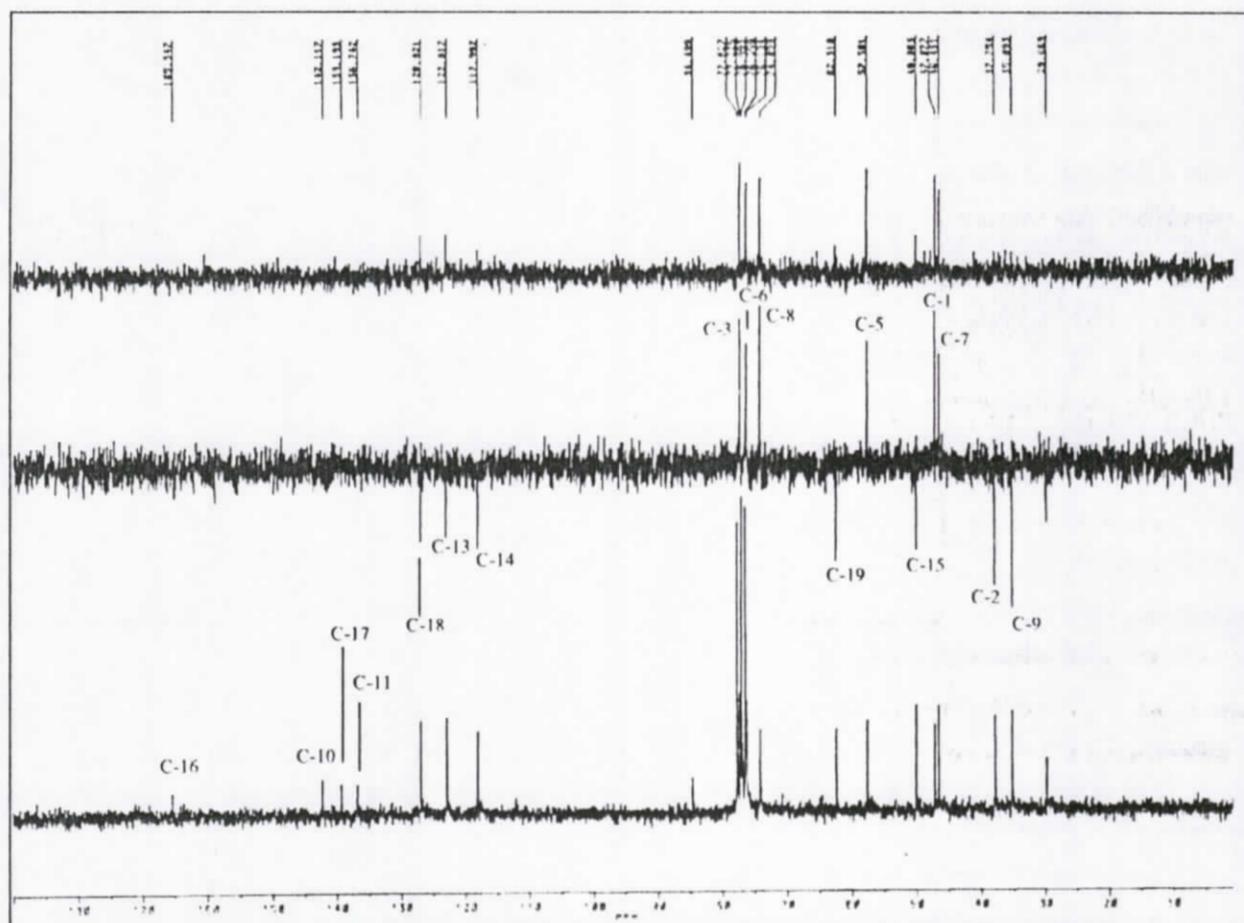
Tableau 29 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 19.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,62 ddd	1	CH	47,1
2α	1,60 dd	2	CH ₂	37,7
2β	2,52 m	3	CH	77,2
3α	4,17 br d	4	C	84,5
5α	2,32 dd	5	CH	57,4
6β	4,73 dd	6	CH	76,3
7α	3,15 dddd	7	CH	46,5
8β	5,10 ddd	8	CH	73,8
9α	2,65 dd	9	CH ₂	35,1
9β	2,43 d	10	C	142,6
13	6,20 d	11	C	136,9
13'	5,60 d	12	C	168,8
14	5,13 s	13	CH ₂	122,2
14'	4,82 s	14	CH ₂	117,9
15	4,33 d	15	CH ₂	48,9
15'	3,95d	16	C	166,4
18	6,18 s	17	C	135,8
18'	5,67 s	18	CH ₂	126,6
19	1,99 s	19	CH ₃	18,2

J (Hz) : 1α, 2α = 8,5 ; 1α, 2β = 11 ; 1α, 5α = 9,2 ; 2α, 2β = 15 ; 2β, 3α = 6,6 ;
 5α, 6β = 11,1 ; 6β, 7α = 7α, 8β = 9,4 ; 7α, 13' = 3 ; 7α, 13 = 3,6
 8β, 9α = 5,3 ; 8β, 9β = 1,8 ; 9α, 9β = 15 ; 15, 15' = 11,8

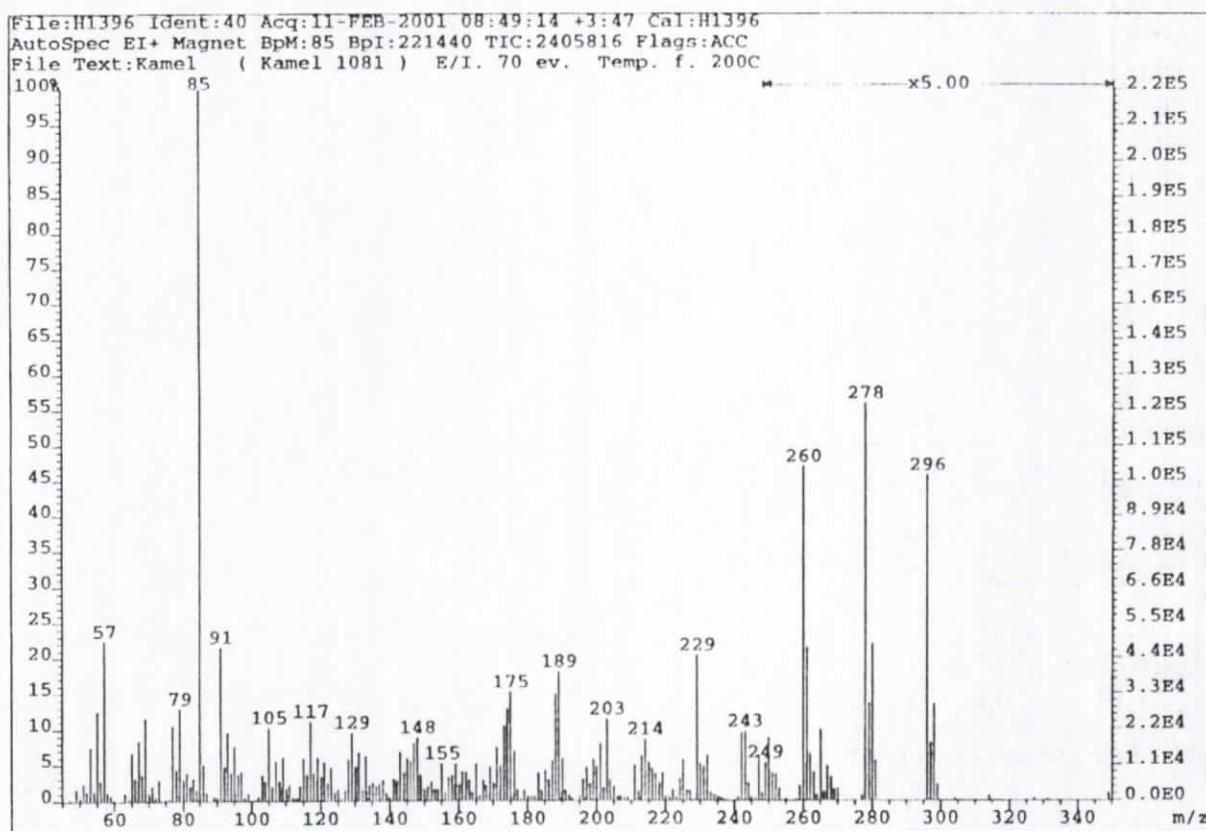


Spectre n° 27 : R.M.N-¹³C du produit 108₁



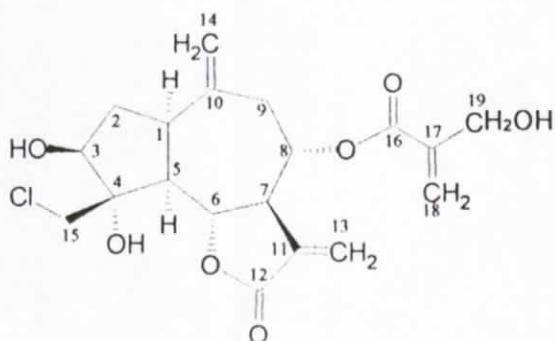
Spectre n° 28 : R.M.N-¹³C et DEPT 135 et 90 du produit 108₁

La présence de cette chaîne latérale hydroxylée est confirmée par le pic de base du spectre SMIE (spectre n°29) à $m/z = 85$ caractéristique de l'acide hydroxyméthylacrylique. Ce spectre montre également la formation de l'ion $m/z = 296, 298$ (3 : 1) résultant du départ de cet acide et confirme par les fragmentations : perte de H_2O ($m/z = 278, 280$) ; perte de HCl ($m/z = 260$) ; perte de CH_2Cl ($m/z = 229$), suivi d'un départ de H_2O ($m/z = 211$) etc....que cette molécule admet le même squelette sesquiterpénique que la 19-désoxy-15-chlorojanérine.



Spectre n° 29 : SMHR du produit 108₁

L'ensemble de cette analyse structurale résumé dans le tableau 30 mène à la structure de la chlorojanérine [17, 21].



Structure du composé 108₁ : Chlorojanérine

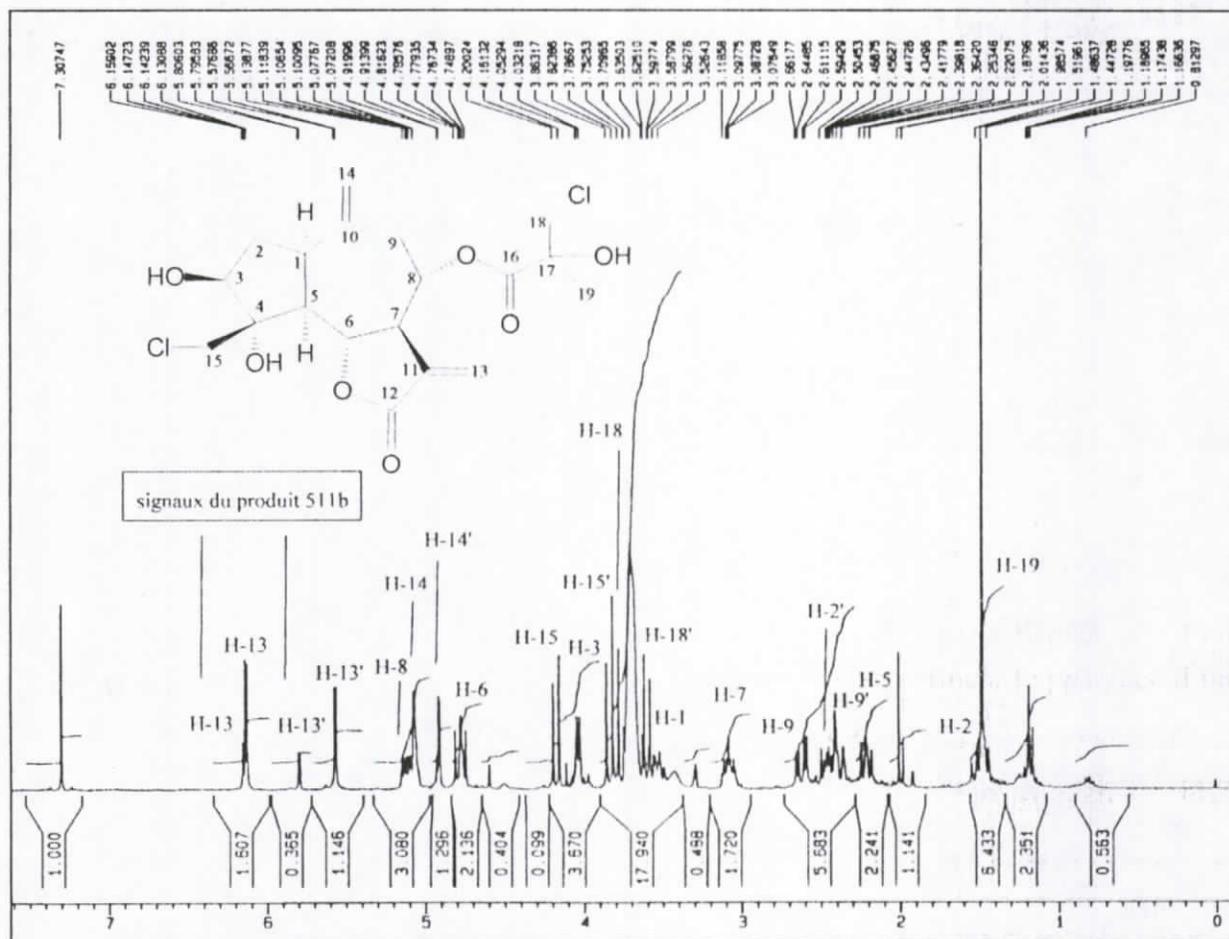
Tableau 30 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 108₁.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,61 ddd	1	CH	47,1
2α	1,61 dd	2	CH ₂	37,7
2β	2,54 m	3	CH	77,2
3α	4,17 br d	4	C	84,5
5α	2,33 t	5	CH	57,5
6β	4,73 dd	6	CH	76,3
7α	3,16 dddd	7	CH	46,4
8β	5,18 m	8	CH	74,1
9α	2,66 dd	9	CH ₂	35,1
9β	2,45 d	10	C	142,2
13	6,21 d	11	C	136,7
13'	5,61 d	12	C	170,5
14	5,14 s	13	CH ₂	122,8
14'	4,83 s	14	CH ₂	117,9
15	4,34 d	15	CH ₂	49,9
15'	3,96d	16	C	165,3
18	6,34 s	17	C	139,2
18'	5,95 s	18	CH ₂	126,8
19	4,38 br s	19	CH ₂	62,3

J (Hz) : 1α, 2α = 8,5 ; 1α, 2β = 11,1 ; 1α, 5α = 9 ; 2α, 2β = 15 ; 2β, 3α = 6,7 ;
 5α, 6β = 9 ; 6β, 7α = 11,2 ; 7α, 8β = 9,4 ; 7α, 13' = 3 ; 7α, 13 = 3,4 ;
 8β, 9α = 5 ; 8β, 9β = 1,7 ; 9α, 9β = 15,2 ; 15, 15' = 11,8

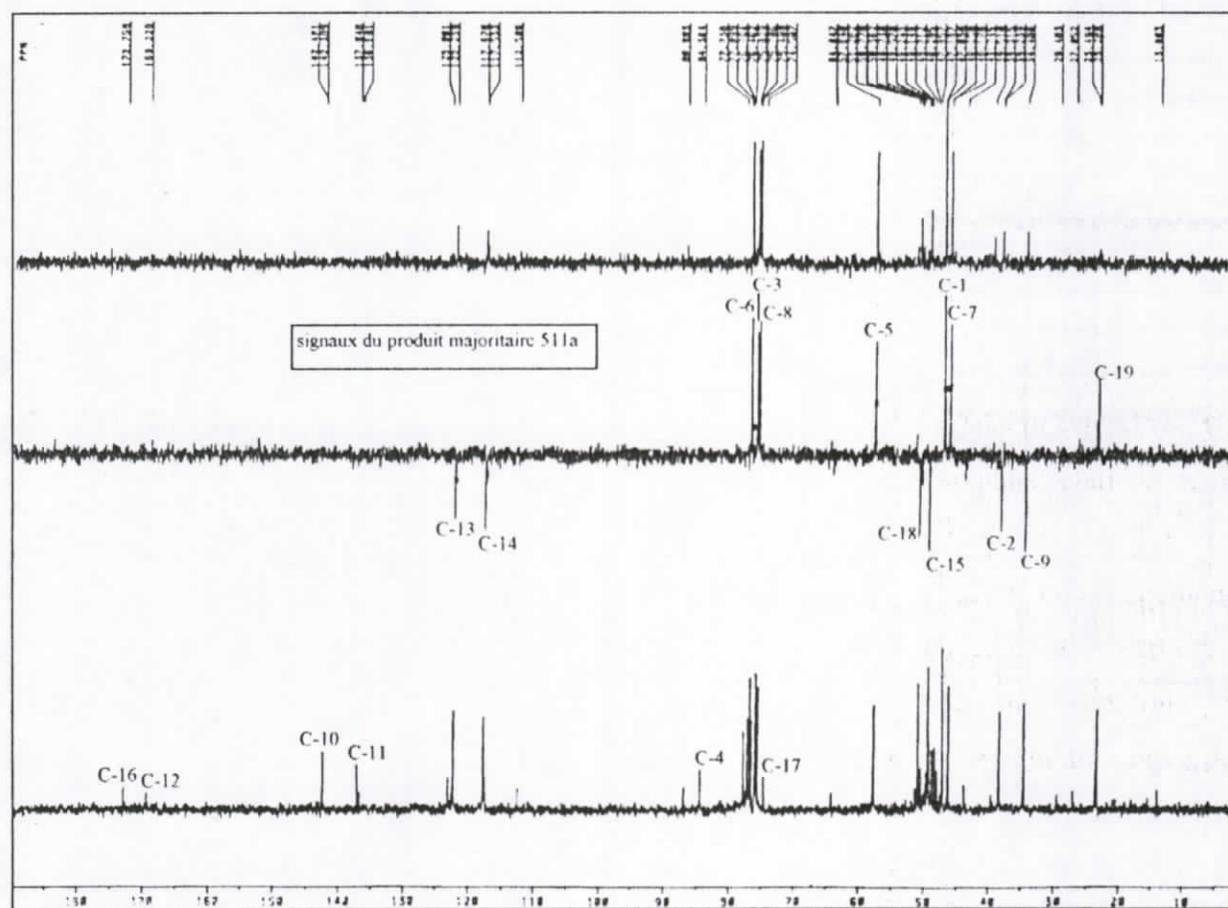
IV. 1. 7. Identification du produit 51₁.

Issu de la fraction 51-57, ce produit cristallisé dans le chloroforme a l'apparence d'un composé pur. L'enregistrement de son spectre R.M.N-¹H (spectre n° 30) montre deux systèmes AB de même intensité dont les déplacements chimiques ($\delta = 4,18$ et $3,84$, $J = 11,7$ Hz et $\delta = 3,80$ et $3,60$, $J = 11,2$ Hz) rappellent deux groupements CH₂Cl.



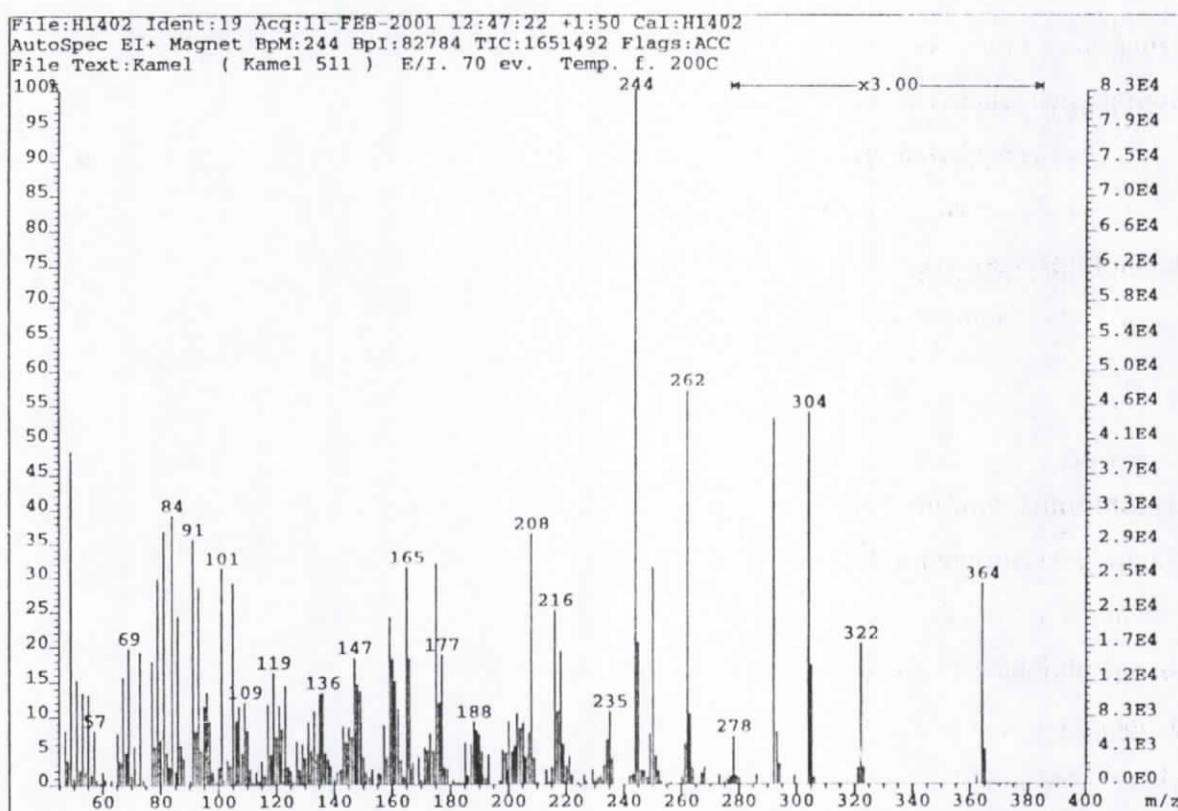
Spectre n° 30 : R.M.N-¹H du mélange 51₁ ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

La présence de ces deux groupements est confirmée par les spectres R.M.N-¹³C, DEPT 135 et DEPT 90 (spectre n°31) qui montrent en particulier deux signaux relatifs à deux CH₂ chlorés ($\delta = 49,1$ et $\delta = 51,2$) et la présence de quatre autres CH₂ dont deux de type sp³ non oxygénés et deux éthyléniques ; six groupements CH dont trois oxygénés, un groupement CH₃ et six carbones quaternaires dont deux carbonyles, deux éthyléniques et deux carbones oxygénés. Un décompte rapide de l'ensemble de ces atomes donne une formule renfermant : dix neuf atomes de carbone, deux atomes de chlore, sept atomes d'oxygène et un minimum de vingt et un atomes d'hydrogène.



Spectre n° 31 : R.M.N-¹³C et DEPT 135 et 90 du mélange 51₁

Une étude approfondie du spectre R.M.N-¹H montre une parfaite similitude des signaux relatifs au squelette sesquiterpénique avec ceux de la chlorojanérine et permet de mettre en évidence la présence de vingt quatre atomes d'hydrogène. Par conséquent la différence entre ces deux molécules réside dans la structure de la chaîne latérale qui doit comporter entre autre un atome de chlore. Le spectre SMHR (spectre n°32) en mode EI⁺ donne un pic à m/z = 364,149 correspondant à l'ion [C₁₉H₂₄O₇]⁺, d'après l'analyse précédente, cet ion dérive de l'ion moléculaire après perte d'une molécule de chlore.



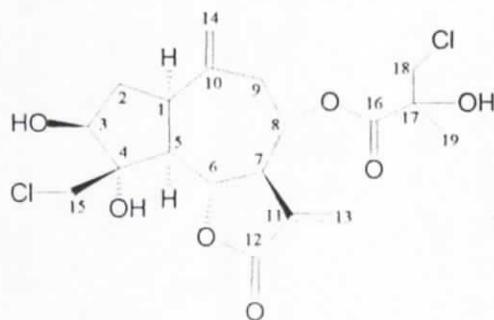
Spectre n° 32 : SMHR du mélange 51₁

Cet ion se réarrange avec perte de cétène (m/z = 322) suivi de la perte d'une molécule d'eau (m/z = 304) et la perte d'un CH₂O (m/z = 292). Ce spectre montre également un ion abondant à m/z = 262 correspondant aux deux réarrangements successifs avec perte de Cl₂ et du reste de la chaîne latérale sous forme de molécules neutres.

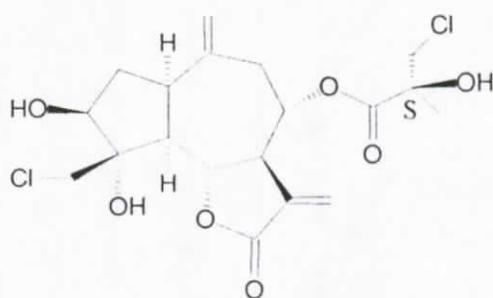
L'ion $m/z = 262$ subit à son tour un réarrangement avec perte de H_2O donnant l'ion $m/z = 244$ rappelant ainsi l'aguérine B après perte de l'acide méthylacrylique.

D'après ces résultats, la chaîne latérale comprend outre la fonction ester, un carbone quaternaire ($\delta = 74,6$) substitué par un hydroxyle, un méthyle et un groupement chlorure.

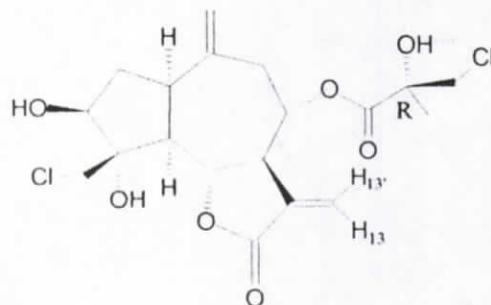
Ce qui mène à la structure suivante :



Un retour au spectre R.M.N- 1H montre une subdivision des signaux relatifs aux protons H-13 et H-13' sans toutefois altérer l'intégration, cela suppose la présence d'une inversion de configuration au voisinage de ces protons en l'occurrence la configuration du carbone asymétrique $C_{(17)}$ de la chaîne latérale [25]. En effet, ce carbone est présent dans les deux configurations (R) et (S), ce qui nous met en fait en présence de deux produits diastéréoisomères avec des proportions différentes soit les deux produits 51_{1a} et 51_{1b} . La proportion de l'un par rapport à l'autre peut être évaluée par dosage R.M.N- 1H , dès lors ces deux composés pouvant être représentés comme suit, sont connus sous le nom de : centaurepensine 51_{1a} et épicientaurepensine 51_{1b} .



51_{1a} : centaurepensine



51_{1b} : épicientaurepensine

Ces molécules sont représentées du moins concernant la chaîne latérale dans leur conformation la plus stable, autrement dit le groupement CH_3 éclipse le carbonyle pour assurer une meilleure hyperconjugaison et la liaison π est éloignée de l'orbitale p de l'oxygène pour éviter les interactions $p-\pi$. Cette représentation met en évidence des effets stériques et anisotropiques susceptibles d'influencer les protons H-8, H-14', H-9 β et notamment H-13 et H-13' [28, 29]. Il est clair sur ces représentations que H-13' dans 51_{1b} subit beaucoup plus ces effets que ne l'ait son homologue dans la centaurepensine 51_{1a} de ce fait le signal de H-13' le plus déblindé représente le composé 51_{1b} soit l'épicentaurepensine, un calcul rapide par dosage R.M.N-¹H montre que ce mélange est d'environ 70% centaurepensine 51_{1a} et 30% épicentaurepensine 51_{1b}. Par ailleurs on peut noter quelques interférences dues à ces arrangements spatiaux notamment en ce qui concerne les déplacements chimiques de C₍₁₄₎, C₍₁₉₎, C₍₁₁₎ et C₍₁₈₎.

L'ensemble de ces données spectroscopiques est résumé dans les tableaux 31 et 32.

Tableau 31 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃+MeOH-d₄) et ¹³C
(50MHz, CDCl₃+MeOH-d₄) du produit 51_{1a}.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,58 m	1	CH	47,1
2α	1,50 m	2	CH ₂	38,2
2β	2,46 ddd	3	CH	75,7
3α	4,04 d	4	C	84,4
5α	2,22 t	5	CH	57,6
6β	4,78 dd	6	CH	76,8
7α	3,10 dddd	7	CH	46,1
8β	5,10 ddd	8	CH	75,5
9α	2,62 dd	9	CH ₂	34,5
9β	2,39 d	10	C	142,4
13	6,13 d	11	C	137
13'	5,57 d	12	C	169,2
14	5,07 s	13	CH ₂	122,2
14'	4,91 s	14	CH ₂	117,7
15	4,18 d	15	CH ₂	49,1
15'	3,84 d	16	C	172,7
18	3,80 d	17	C	74,6
18'	3,60 d	18	CH ₂	51,2
19	1,48 s	19	CH ₃	23,3

J (Hz) : 2β, 1α = 10,7 ; 2β, 2α = 14,5 ; 2β, 3α = 6,4 ; 5α, 6β = 11 ; 6β, 7α = 9,4
 8β, 7α = 9,6 ; 8β, 9α = 5 ; 8β, 9β = 1,6 ; 9α, 9β = 15,2 ; 7α, 13' = 3
 7α, 13 = 3,4 ; 15, 15' = 11,7 ; 18, 18' = 11,2

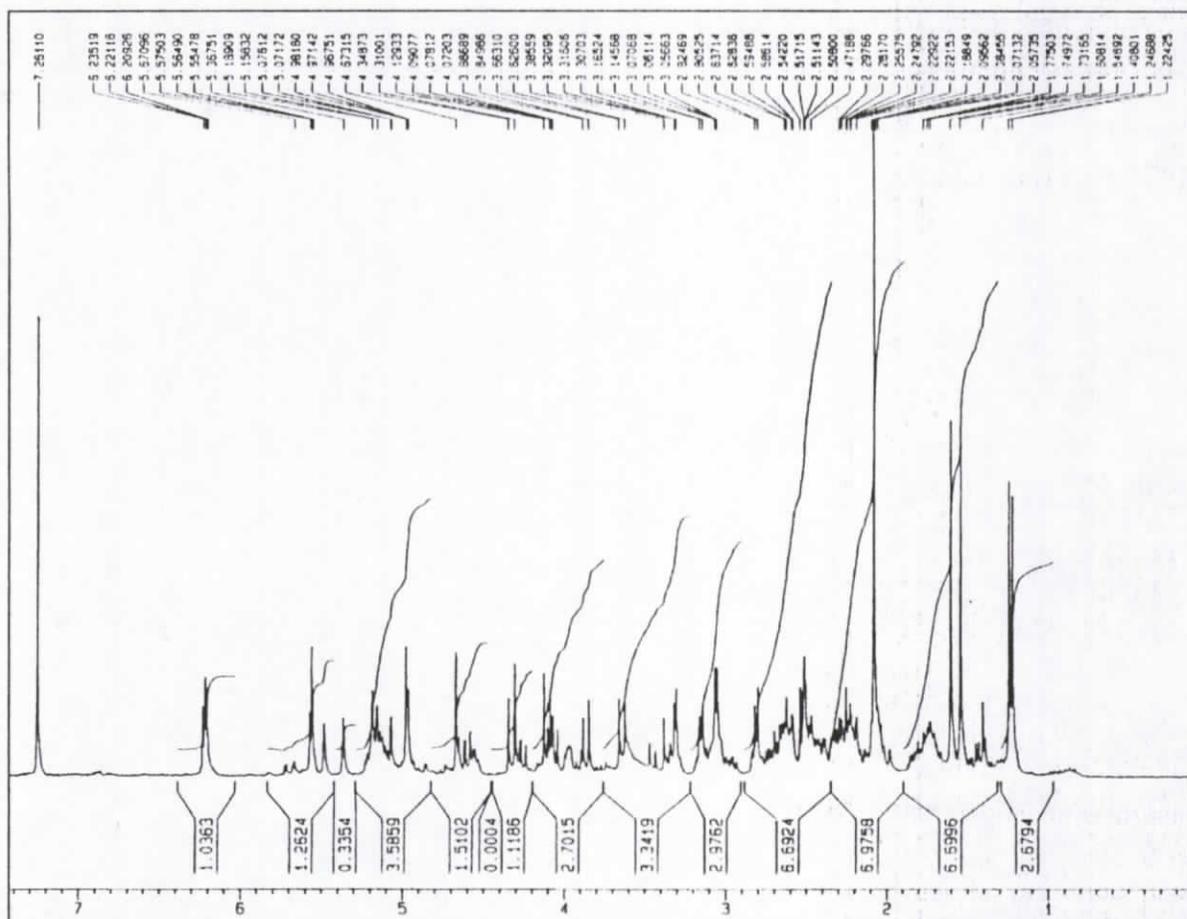
Tableau32 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃+MeOH-d₄) et ¹³C
(50MHz, CDCl₃+MeOH-d₄) du produit 51_{1b}.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,58 m	1	CH	47,0
2α	1,50 m	2	CH ₂	38,3
2β	2,46ddd	3	CH	75,8
3α	4,04 d	4	C	84,4
5α	2,22 t	5	CH	57,6
6β	4,78 dd	6	CH	76,8
7α	3,10 dddd	7	CH	46,2
8β	5,10 ddd	8	CH	75,5
9α	2,62 dd	9	CH ₂	34,5
9β	2,39 d	10	C	142,5
13	6,15 d	11	C	136,7
13'	5,80 d	12	C	169,2
14	5,07 s	13	CH ₂	122,2
14'	4,91 s	14	CH ₂	117,5
15	4,18 d	15	CH ₂	49,1
15'	3,84 d	16	C	172,7
18	3,80 d	17	C	74,6
18'	3,60 d	18	CH ₂	50,7
19	1,48 s	19	CH ₃	23,5

J (Hz) : 2β, 1α = 10,7 ; 2β, 2α = 14,5 ; 2β, 3α = 6,4 ; 5α, 6β = 11 ; 6β, 7α = 9,4
 8β, 7α = 9,6 ; 8β, 9α = 5 ; 8β, 9β = 1,6 ; 9α, 9β = 15,2 ; 7α, 13' = 3
 7α, 13 = 3,5 ; 15, 15' = 11,7 ; 18, 18' = 11,2

IV. 1. 8. Identification du produit 51₂₁.

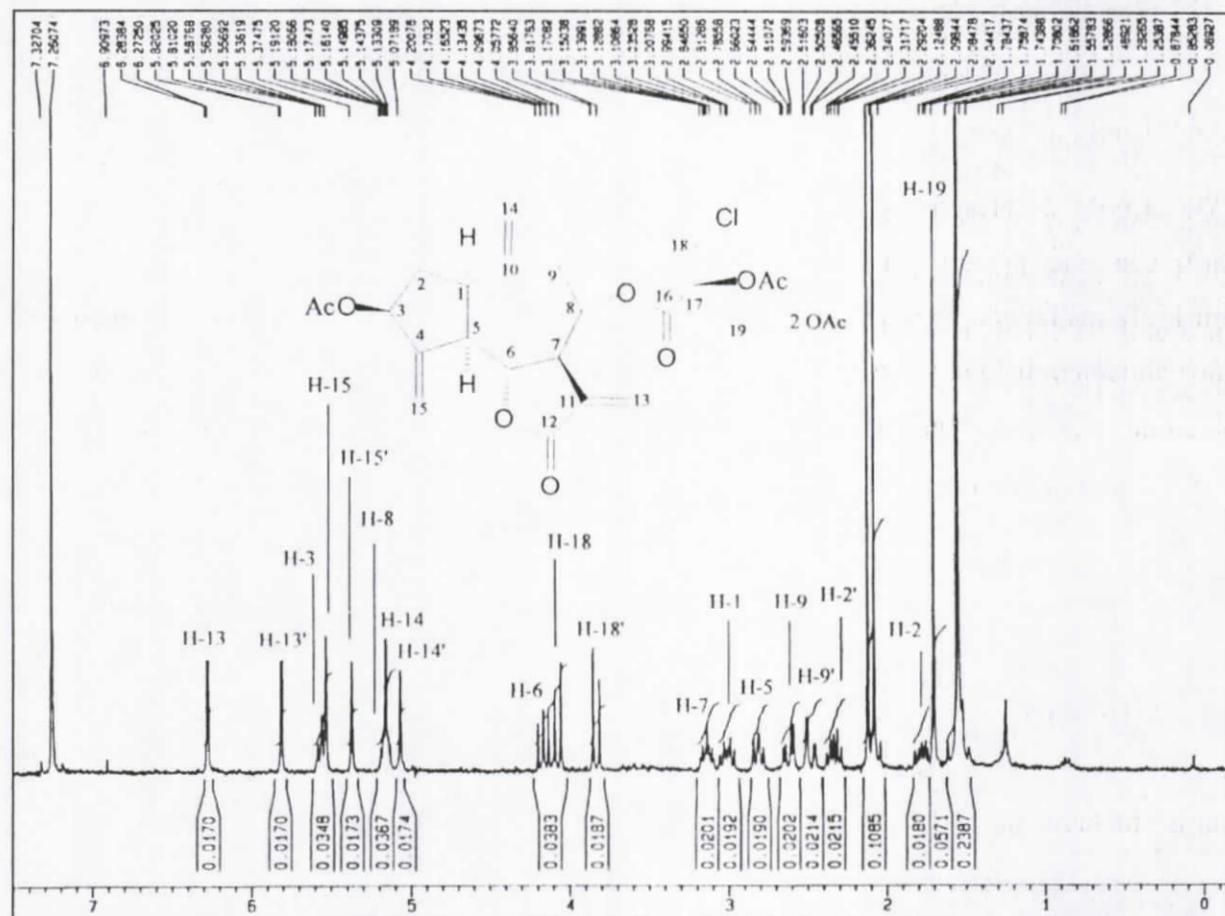
Ce composé est issu de la fraction 51-57 qui a donné les deux épimères précédents 51_{1a} et 51_{1b}, et le mélange de trois produits 51₂ (spectre R.M.N-¹H n°33) que nous avons acétylé afin d'assurer une meilleure séparation.



Spectre n° 33 : R.M.N-¹H du mélange 51₂

Ce premier produit acétylé mais pur donne le spectre R.M.N-¹H n° 34 ; dont les signaux rappellent le squelette sesquiterpénique de l'aguérine B dont l'hydroxyle est acétylé, notamment les deux doublets à $\delta = 5,81$ et $\delta = 6,28$ relatifs aux protons H-13 et H-13', les deux singulets à $\delta = 5,07$ et $\delta = 5,14$ relatifs aux protons H-14 et H-14', les deux singulets à $\delta = 5,37$ et $\delta = 5,53$ relatifs aux protons H-15 et H-15', le dd à $\delta = 4,16$ relatif à H-6, le triplet à $\delta = 5,57$ relatif à H-3, déblindé par rapport à son homologue dans l'aguérine B à cause du groupement acétyle, le multiplet à $\delta = 5,16$ relatif à H-8 ainsi que les signaux bien résolus d'ailleurs des autres noyaux.

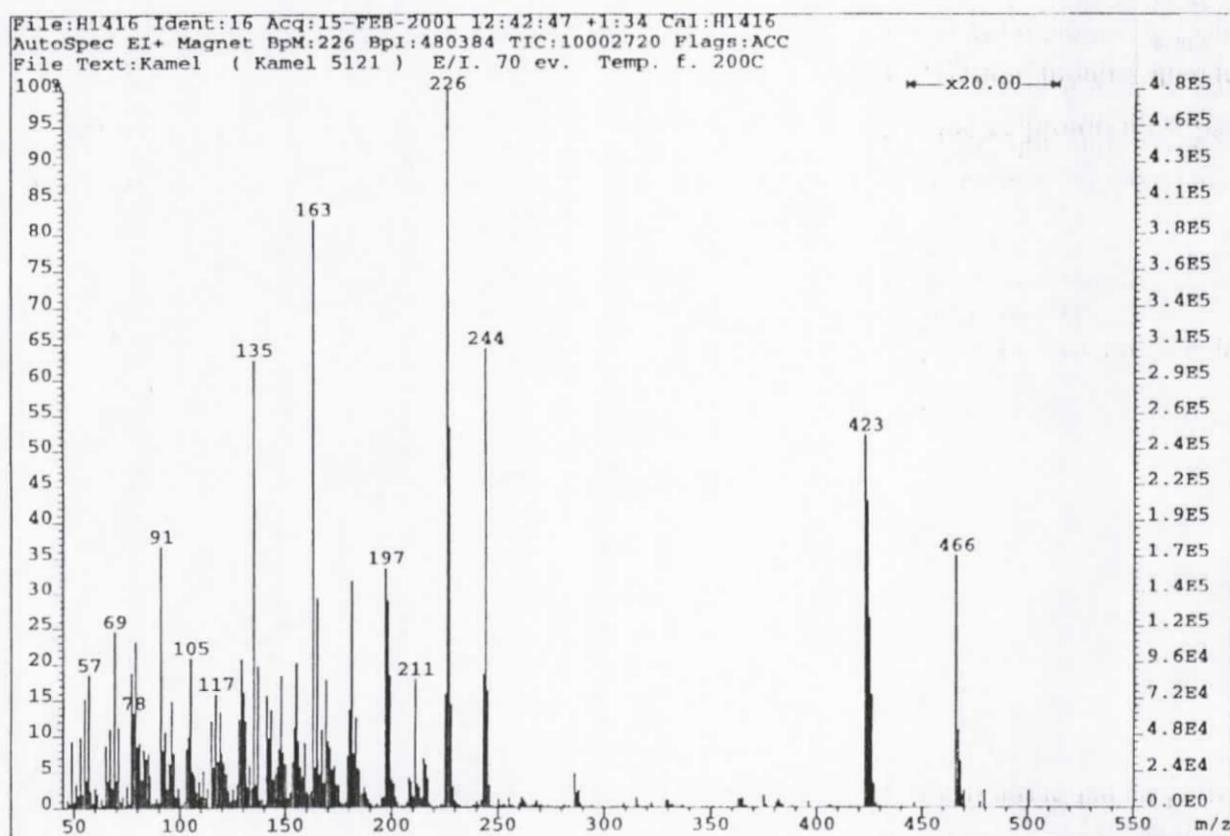
Les signaux relatifs à la chaîne latérale, montrent la présence d'un système AB à $\delta = 3,84$ et $\delta = 4,07$; $J = 11,7$ Hz relatif à un groupement CH_2 , un singulet à $\delta = 1,70$ relatif à un CH_3 et un méthyle d'un groupement acétyle confirmant la présence au préalable d'un hydroxyle.



Spectre n° 34 : R.M.N- ^1H du produit 51 $_{21}$; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

Le spectre SMHR (spectre n°35) montre une masse exacte à 466,136971 correspondant à une formule brute de $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{Cl}$ et confortant ainsi la présence d'un groupement CH_2Cl dans cette molécule. Parmi les fragmentations attendues de l'ion moléculaire, la perte de CH_2CO ($m/z = 424$) est suivie par le départ de la chaîne latérale sous forme de molécule neutre ($m/z = 244$). Cet ion rappelle celui du squelette sesquiterpénique de l'aguérine B ; dont le réarrangement avec perte d'une molécule d'eau est attendu ($m/z = 226$).

La rupture en α de CO de la chaîne latérale ($m/z = 163, 165$) est suivie par la perte d'un CO ($m/z = 135, 137$). Ces deux fragments comportent bien un atome de chlore.



Spectre n° 35 : SMHR du produit 51₂₁

Un retour au spectre R.M.N-¹H du mélange 51₂ avant acétylation montre que le déplacement chimique de H-13' est de 5,57 ppm, cette valeur indique que ce proton n'est pas affecté par les effets stériques causés par les substituants en C₍₁₇₎, ce qui suppose une orientation β -OH en C₍₁₇₎ dans cette molécule [28].

L'ensemble de cette analyse résumé dans le tableau 33 mène à la structure de la linichlorine B diacétate [30].



Structure du composé 51₂₁ : Linichlorine B diacétate

Tableau33 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) du produit 51₂₁.

H	δ (ppm)	H	δ (ppm)
1α	3,01 ddd	13	6,28 d
2α	1,76 ddd	13'	5,81 d
2β	2,32 ddd	14	5,14 s
3α	5,57 t	14'	5,07 s
5α	2,81 t	15	5,53 s
6β	4,16 dd	15'	5,37 s
7α	3,14 dddd	18	4,07 d
8β	5,16 m	18'	3,84 d
9α	2,62 dd	19	1,70 s
9β	2,48 dd	OAc	2,12 s
		OAc	2,08 s

J(Hz) : 1α, 2α = 12,3 ; 1α, 2β = 7,5 ; 1α, 5α = 8,2 ;

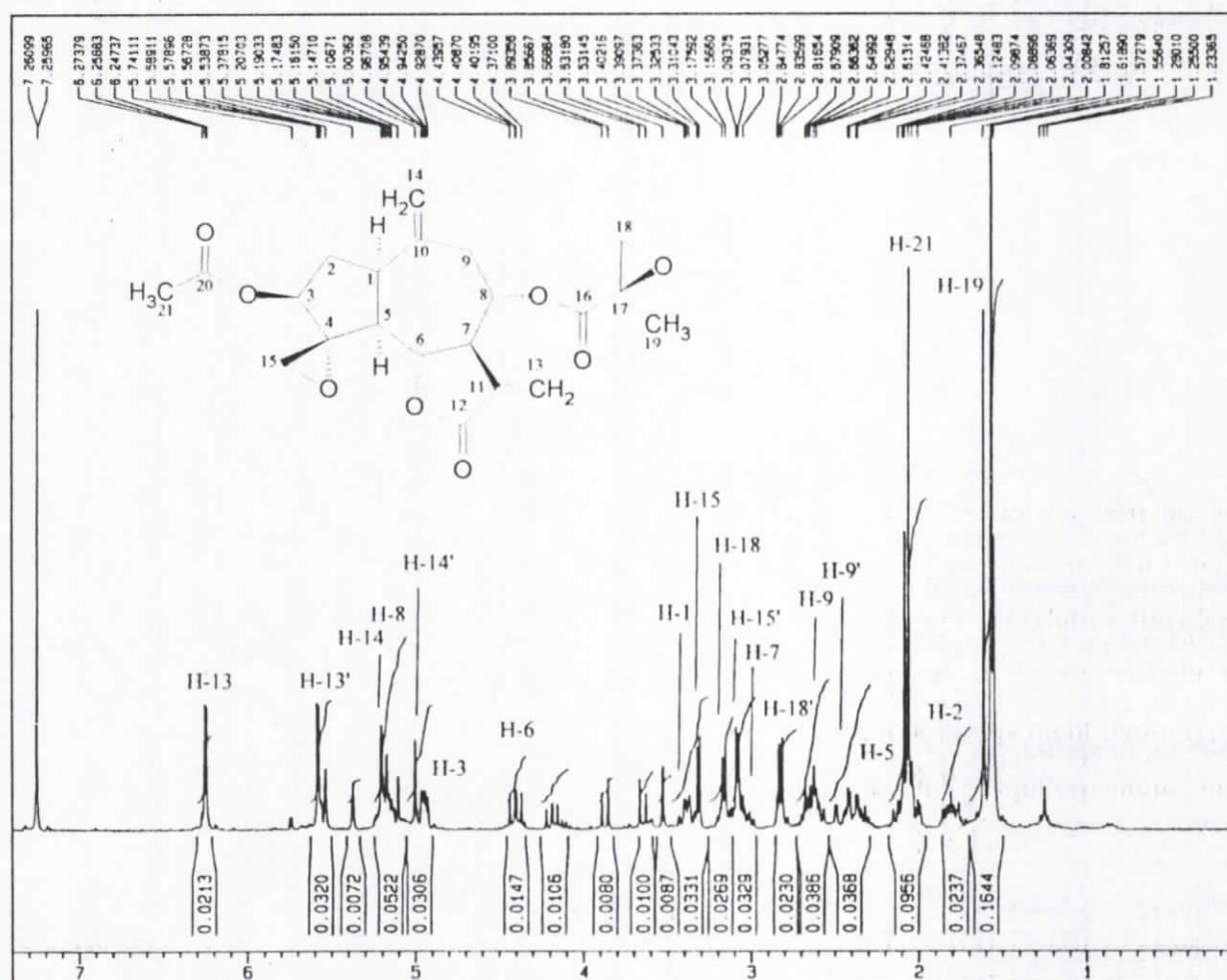
2α, 2β = 13,5 ; 3α, 2α = 3α, 2β = 7,5 ; 5α, 6β = 10,1 ;

6β, 7α = 9 ; 8β, 7α = 8,9 ; 8β, 9β = 3,3 ; 8β, 9α = 5 ;

9α, 9β = 15 ; 7α, 13 = 3,4 ; 7α, 13' = 3 ; 18, 18' = 11,7

IV. 1. 9. Identification du produit 51₂₂.

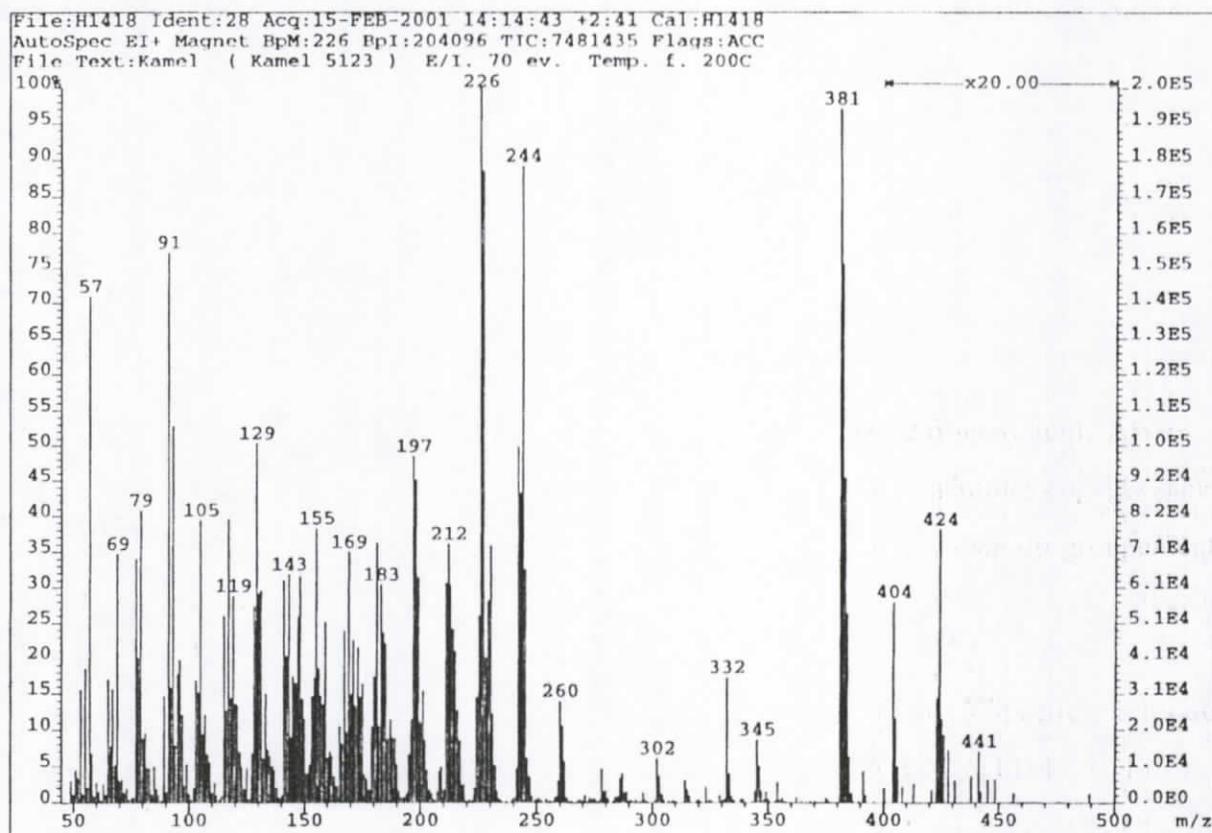
D'après l'étude précédente, il représente 24,1% du mélange 51₂ et est issu de la fraction 51-57. Après acétylation sa séparation du composé 51₂₁ n'est pas parfaite. En effet, on retrouve sur le spectre R.M.N-¹H (spectre n°36) de ce composé après acétylation tous les signaux relatifs au produit 51₂₁. En faisant abstraction de ces signaux et d'un signal dû à groupement acétate ($\delta = 2,06$), ce qui d'ailleurs laisse attendre un seul groupement hydroxyle dans ce composé, les signaux restants rappellent ceux du squelette sesquiterpénique du composé 36, soit la 17,18-désoxyrépine.



Spectre n° 36 : R.M.N-¹H du produit 51₂₂ ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ; H-9 = H-9 α ;
H-9' = H-9 β

Les signaux relatifs à la chaîne latérale se présentent sous forme d'un système AB à $\delta = 2,82$ et $\delta = 3,16$ ($J = 5,8$ Hz), rappelant un système de deux noyaux géminés engagés dans un époxyde et un singulet à $\delta = 1,57$ relatif à un groupement méthyle voisin du groupement époxyde. Ces données prévoient la repine monoacétate [31].

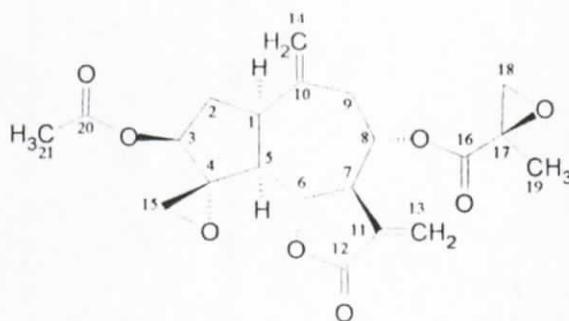
Le spectre SMIE⁺ (spectre n°37) est en fait la superposition de deux spectres, celui du composé 51₂₁ reconnaissable aux pics à $m/z = 424, 426$ $[M - CH_2CO]^+$, 244 $[M - CH_2CO - CH_3COOC(CH_3)(CH_2Cl)COOH]^+$, 266 $[244 - H_2O]^+$, 382, 384 $[M - CH_2CO - CH_2CO]^+$



Spectre n° 37 : SMHR du produit 51₂₂

381, 383 $[M - CH_2CO - CH_3CO]^+$, 345 $[M - CH_2CO - CH_3CO - HCl]^+$ et celui du composé recherché, soit le 51₂₂ dont les fragmentations $m/z = 404 [M]^+$, 332 $[M - CH_2CO - CH_2CO]^+$, 302 $[M - \text{acide epoxymethylacrylique}]^+$, 260 $[M - \text{acide epoxymethylacrylique} - CH_2CO]^+$, 242 $[M - \text{acide epoxymethylacrylique} - CH_2CO - H_2O]^+$, 230 $[M - \text{acide epoxymethylacrylique} - CH_2CO - CH_2O]^+$ et 57 [rupture inductive α CO relative à la chaîne latérale]⁺ sont compatibles avec ceux prévus pour la répine.

L'ensemble de ces résultats résumé dans le tableau 34 est bien conforme à la structure de la répine monoacétylée [24].



Structure du composé 51₂₂ : répine monoacétate

Tableau34 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) du produit 51₂₂.

H	δ (ppm)
1α	3,38 m
2α	1,81 m
2β	-
3α	4,95 dd
5α	2,06
6β	4,40 dd
7α	3,05 m
8β	5,15 m
9α	2,66 dd
9β	2,39 dd
13	6,25 d
13'	5,58 d
14	5,20 s
14'	5,00 s
15	3,31 d
15'	3,08 d
18	3,16 d
18'	2,82 d
19	1,57 s
21	2,06 s

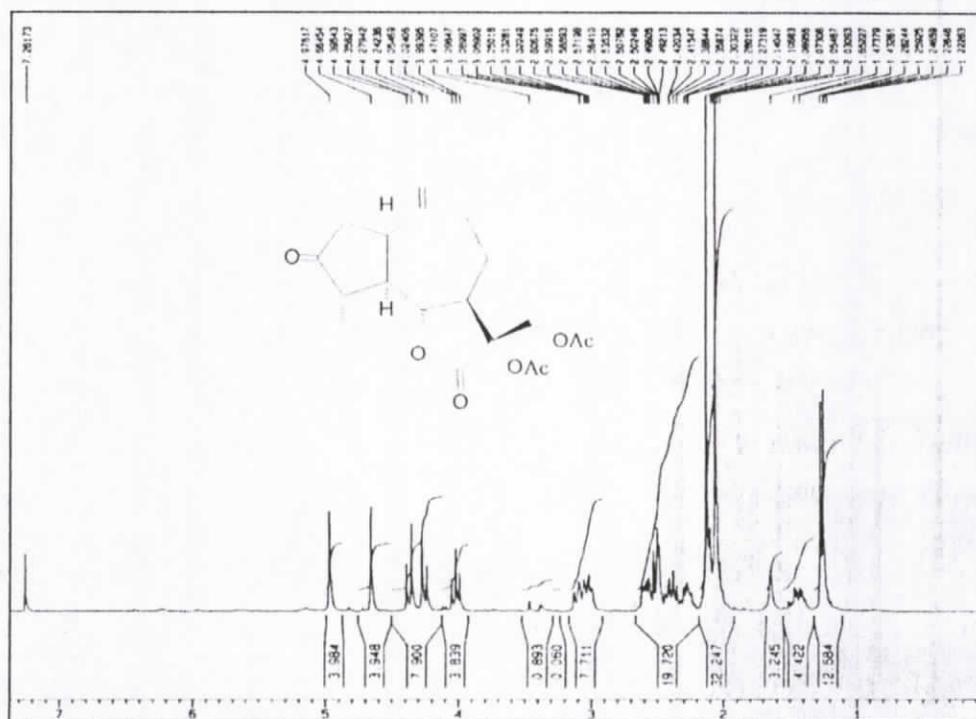
J(Hz) : 3α, 2α = 4,1 ; 3α, 2β = 7,1 ; 6β, 5α = 11,2 ;

6β, 7α = 9 ; 8β, 9α = 4,6 ; 8β, 9β = 3,2 ; 9α, 9β = 15 ;

7α, 13 = 3,4 ; 7α, 13' = 3 ; 15, 15' = 4,3 ; 18, 18' = 5,8

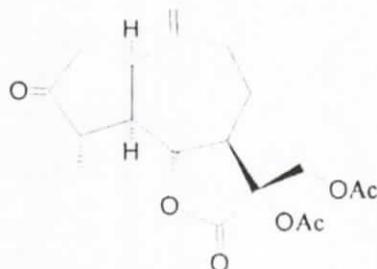
IV. 1. 10. Identification du produit 51₂₃.

Comme signalé plus haut, ce composé issu de la fraction 51-57 a subi une acétylation dans le mélange 51₂. Après une excellente purification son spectre R.M.N-¹H (spectre n°38) montre un signal relatif au groupement méthyle de la fonction acétate ($\delta = 2,14$) et un léger déblindage des noyaux du groupement méthylène en C₍₁₁₎ dû à l'effet du groupement acétate en C₍₁₁₎ par rapport au produit natif F₃.



Spectre n° 38 : R.M.N-¹H du produit 51₂₃

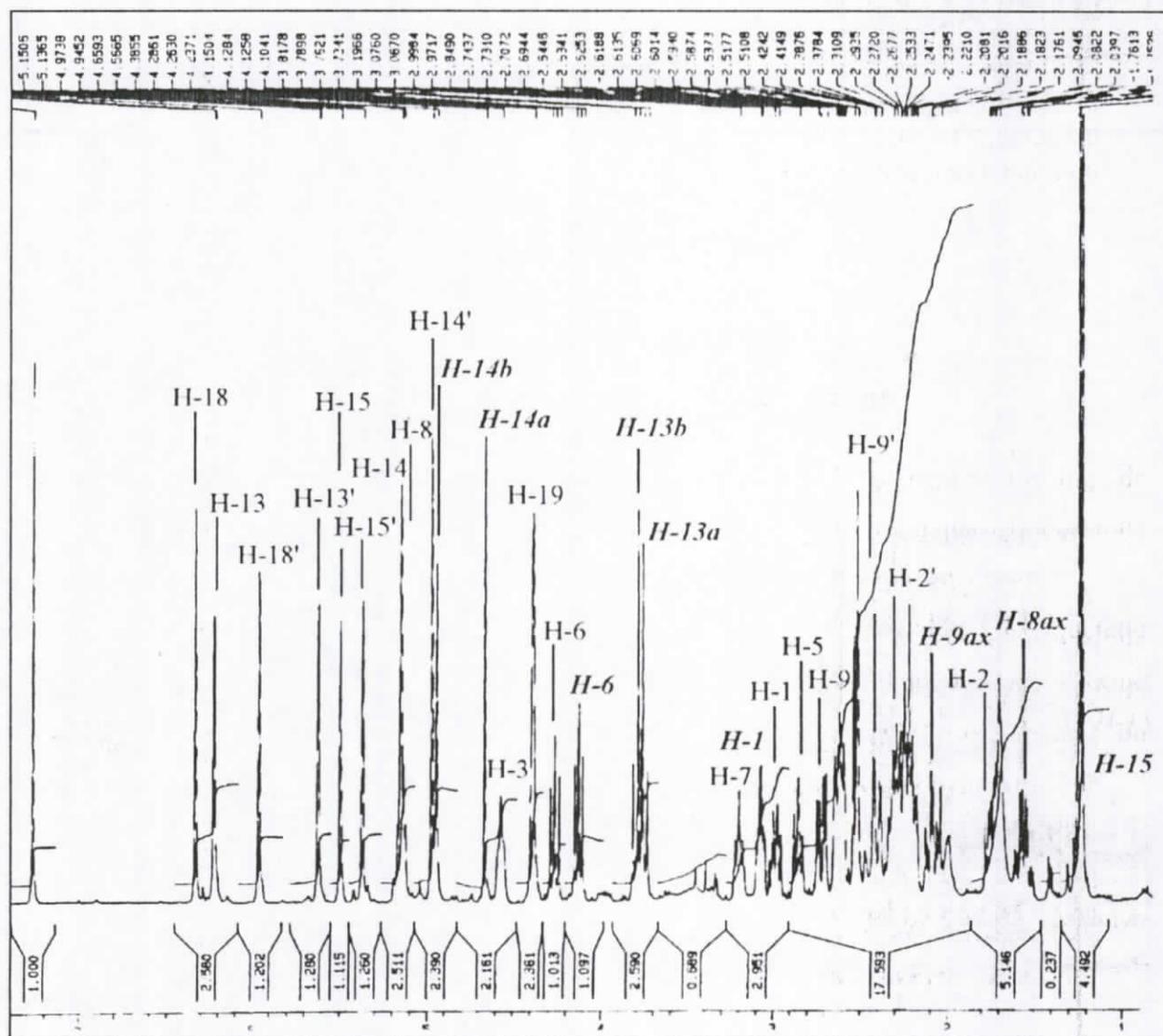
Un retour au spectre du mélange 51₂ permet en fait de retrouver les signaux relatifs à ce composé et d'estimer les proportions de ce composé par rapport aux deux autres. On trouve en effet que ce composé représente 51,7% du mélange 51₂, alors que les deux autres sont en proportions égales.



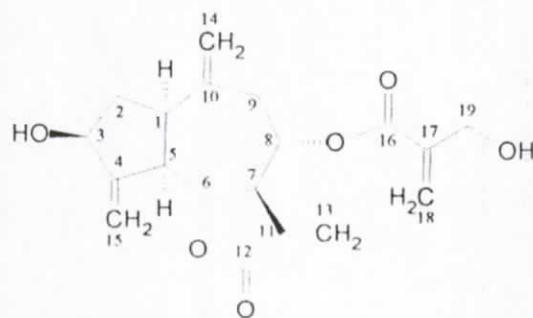
Structure du composé 51₂₃ : 4 β , 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A diacétate

IV. 1. 11. Identification des produits 81₁ et 81₂.

Comme signalé dans le chapitre III p.104, la fraction 81-107 a mené à un mélange de deux produits purs en proportion égale dont la séparation à l'état natif a été quasi-impossible. L'examen du spectre R.M.N-¹H (spectre n°39) de ce mélange a permis de reconnaître les signaux du produit F₈ décrit précédemment. Les signaux restants rappellent le squelette sesquiterpénique de l'aguérine B et la présence d'une chaîne latérale sous forme d'hydroxyméthacrylate reconnaissable aux deux singulets ($\delta = 5,97$ et $\delta = 6,34$) du groupement méthylène et un singulet large à $\delta = 4,39$ relatif à un méthylène hydroxylé [15].

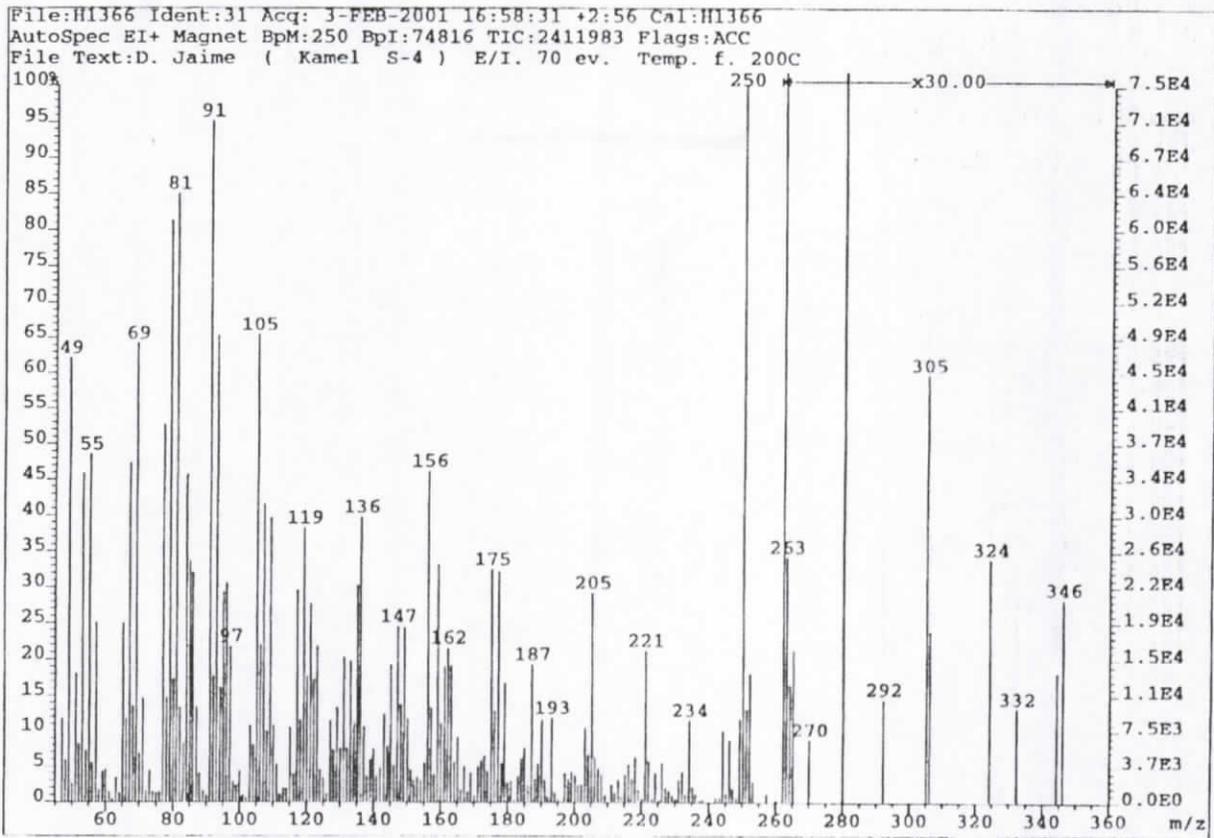


Spectre n° 39 : R.M.N-¹H des produits 81₁ et 81₂ ; Les attributions de quelques signaux du produit 81₂ sont en gras italique



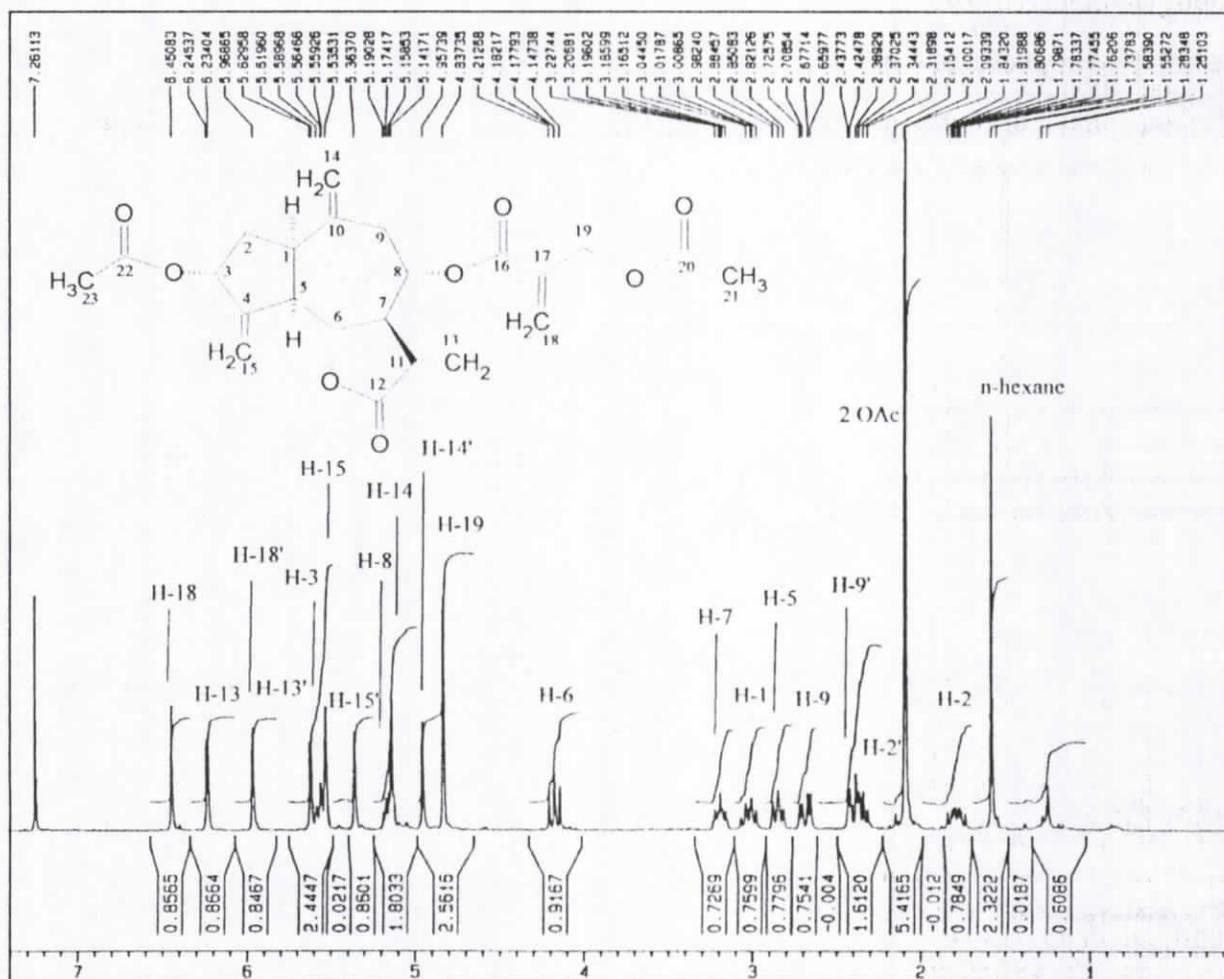
Cynaropicrine

Le spectre SMHR (spectre n°41) du mélange donne les masses exactes des deux composés l'une à 280,128510 correspondant à une formule brute de $C_{15}H_{20}O_5$ confirmant ainsi la structure de F_8 , reconnaissable aux fragmentations : $m/z = 262 [M - H_2O]^{**}$; 250 $[M - CH_2O]^{**}$; 244 $[M - 2H_2O]^{**}$ et l'autre à 346,135017 correspondant à une formule brute $C_{19}H_{22}O_6$ dont les fragmentations essentielles à $[M - \text{acide hydroxy-méthylacrylique}]^{**}$; 226 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique} - H_2O]^{**}$; 85 [rupture α CO sur la chaîne latérale]⁺; 57 [rupture α CO sur la chaîne latérale - CO]⁺ sont en accord avec celles attendues pour la cynaropicrine.



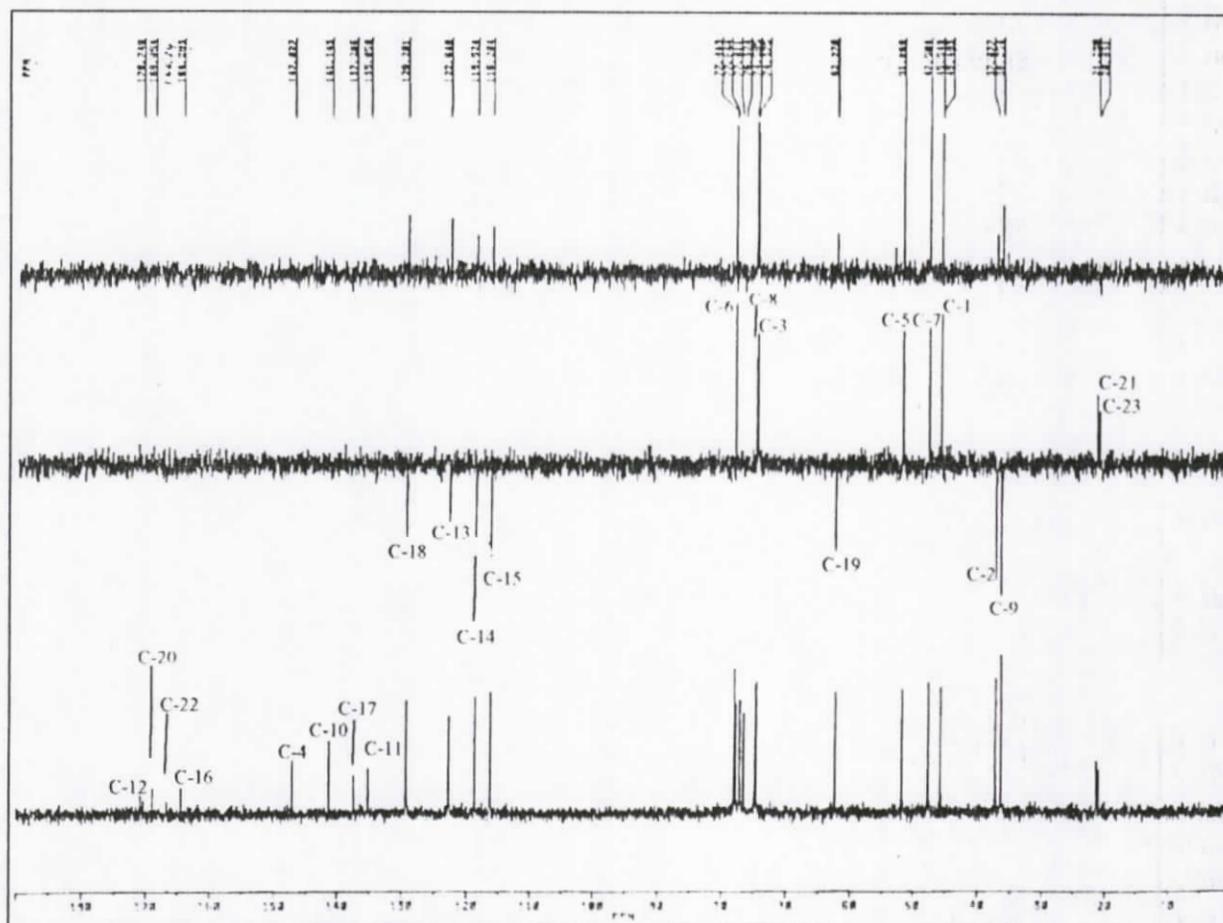
Spectre n° 41 : SMHR des produits 81₁ et 81₂

Afin de confirmer cette étude, nous avons procédé à l'acétylation de ce mélange. La séparation est alors aisée. Concernant le produit 81₁ acétylé son spectre R.M.N-¹H (spectre n° 42) montre deux groupements méthyles d'acétate ($\delta = 2,09$ et $2,10$) en plus des signaux attendus pour la cynaropicrine [15].



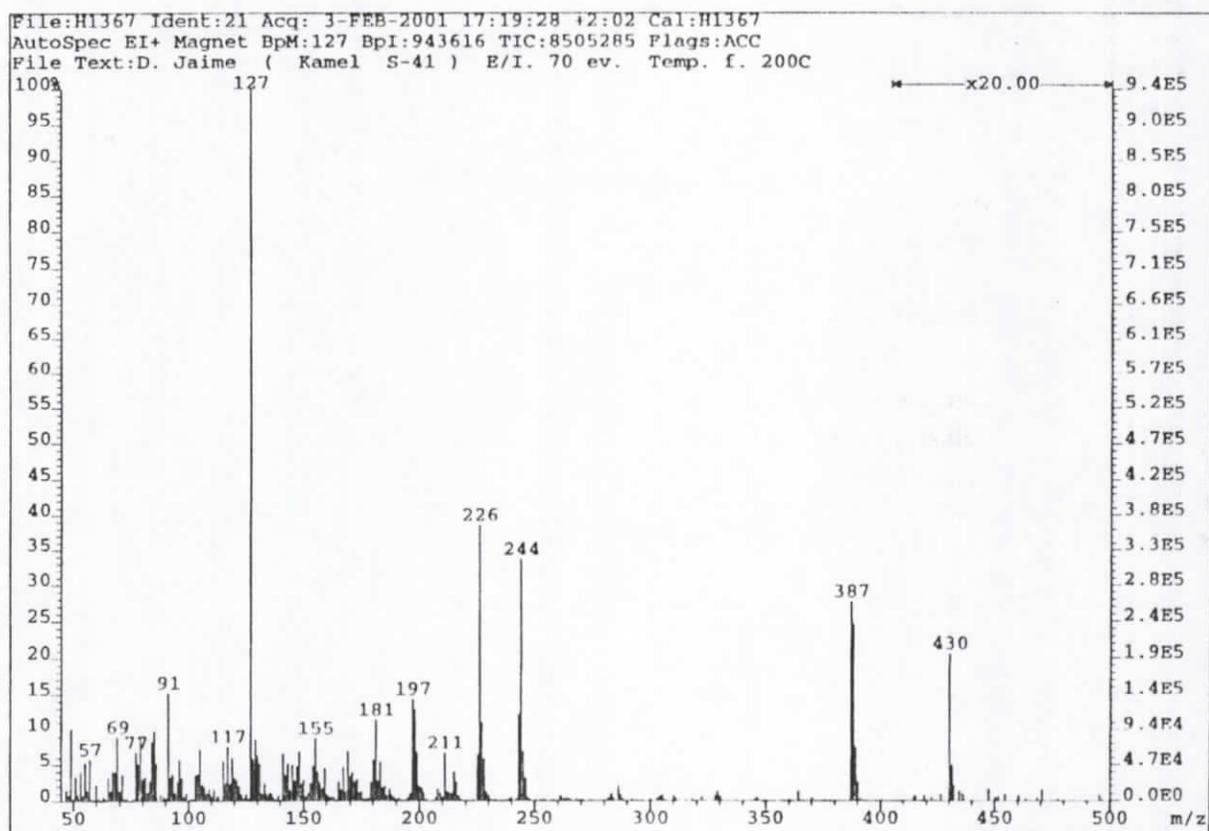
Spectre n° 42 : R.M.N.¹H du produit 81_I acétylé ; H-2 = H-2 α ; H-2' = H-2 β ;
H-9 = H-9 α ; H-9' = H-9 β

Les données de la R.M.N.¹³C et des séquences DEPT 135 et 90 (spectre n°43) montrent bien l'apparition de deux groupements carbonyles ($\delta = 166,3$ et $168,8$) et deux groupements méthyles ($\delta = 20,8$ et $21,2$) relatifs à l'apport de deux groupements acétates dans cette structure. Ces données sont résumées dans le tableau 36.

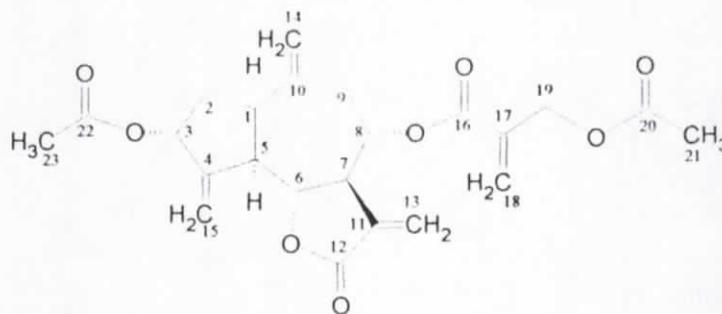


Spectre n° 43 : R.M.N-¹³C et DEPT 135 et 90 du produit 81₁ acétylé

Le spectre SMHR IE⁺ (spectre n°44) donne une masse exacte à 430,161102 correspondant à une formule brute de C₂₃H₂₆O₈ et des fragmentations à m/z = 388 [M - CH₂CO]⁺; 387 [M - CH₃CO]⁺; 244 [M - CH₂CO - acide hydroxyméthylcrylique monoacétate]⁺; 226 [M - CH₂CO - acide hydroxyméthylcrylique monoacétate - H₂O]⁺; 127 [rupture en α CO relative à la chaîne latérale]⁺, conformes aux ions attendus pour la cynaropicrine diacétate.

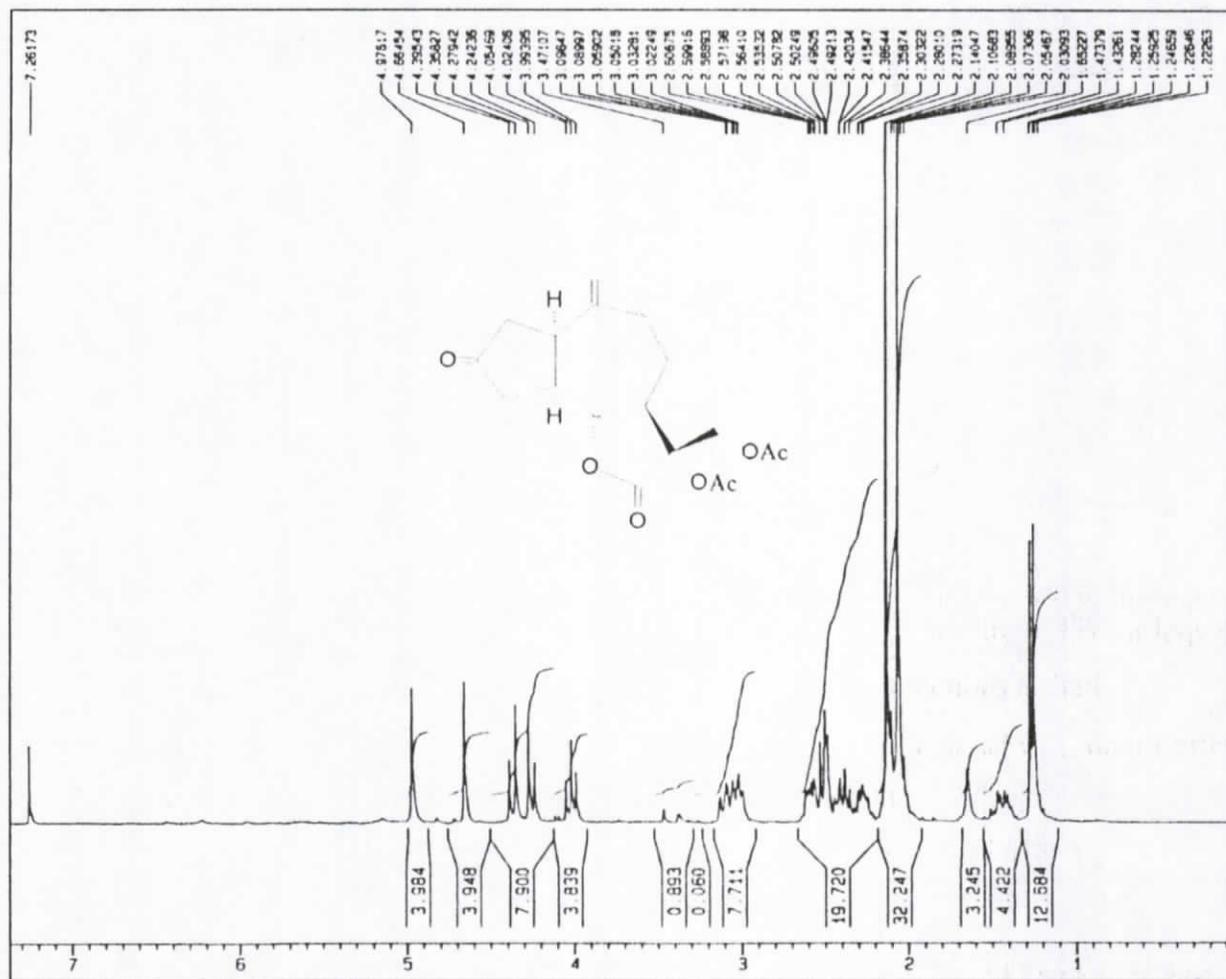


Spectre n° 44 : SMHR du produit 81₁ acétylé



Structure du composé 81₁ acétylé : Cynaropicrine diacétate

Le composé 81₂ après acétylation donne le spectre R.M.N-¹H (spectre n°45) sur lequel on voit aisément les signaux relatifs aux groupements méthyles des fonctions acétates (δ = 2,07 et 2,14) et un déblindage des noyaux du groupement méthylène en C₍₁₁₎ dû à l'effet des groupements acétates en C₍₁₁₎ et C₍₁₃₎ par rapport au produit natif F₈.



Spectre n° 45 : R.M.N-¹H du produit 81₂

Tableau35 : R.M.N-¹H (400 MHz, CDCl₃) et ¹³C (100 MHz, , CDCl₃) du produit 81₁

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	2,98 m	1	CH	45,3
2α	1,74 m	2	CH ₂	39,03
2β	2,24 m	3	CH	73,7
3α	4,56 m	4	C	152,1
5α	2,85 t	5	CH	51,5
6β	4,27 dd	6	CH	78,4
7α	3,20 m	7	CH	47,6
8β	5,14 m	8	CH	74,3
9α	2,72 dd	9	CH ₂	37,02
9β	2,40 dd	10	C	141,7
13	6,24 d	11	C	137,3
13'	5,63 d	12	C	169,03
14	5,15 s	13	CH ₂	122,7
14'	4,94 s	14	CH ₂	118,2
15	5,49 s	15	CH ₂	113,7
15'	5,37 s	16	C	165,3
18	6,34 s	17	C	139,2
18'	5,97 s	18	CH ₂	126,7
19	4,39 s	19	CH ₂	62,2

J (Hz) : 6β, 5α = 10,3 ; 6β, 7α = 9,2 ; 9α, 8β = 5,1 ; 9β, 8β = 3,7 ; 9α, 9β = 14,6 ;
13, 7α = 3,4 ; 13', 7α = 3.

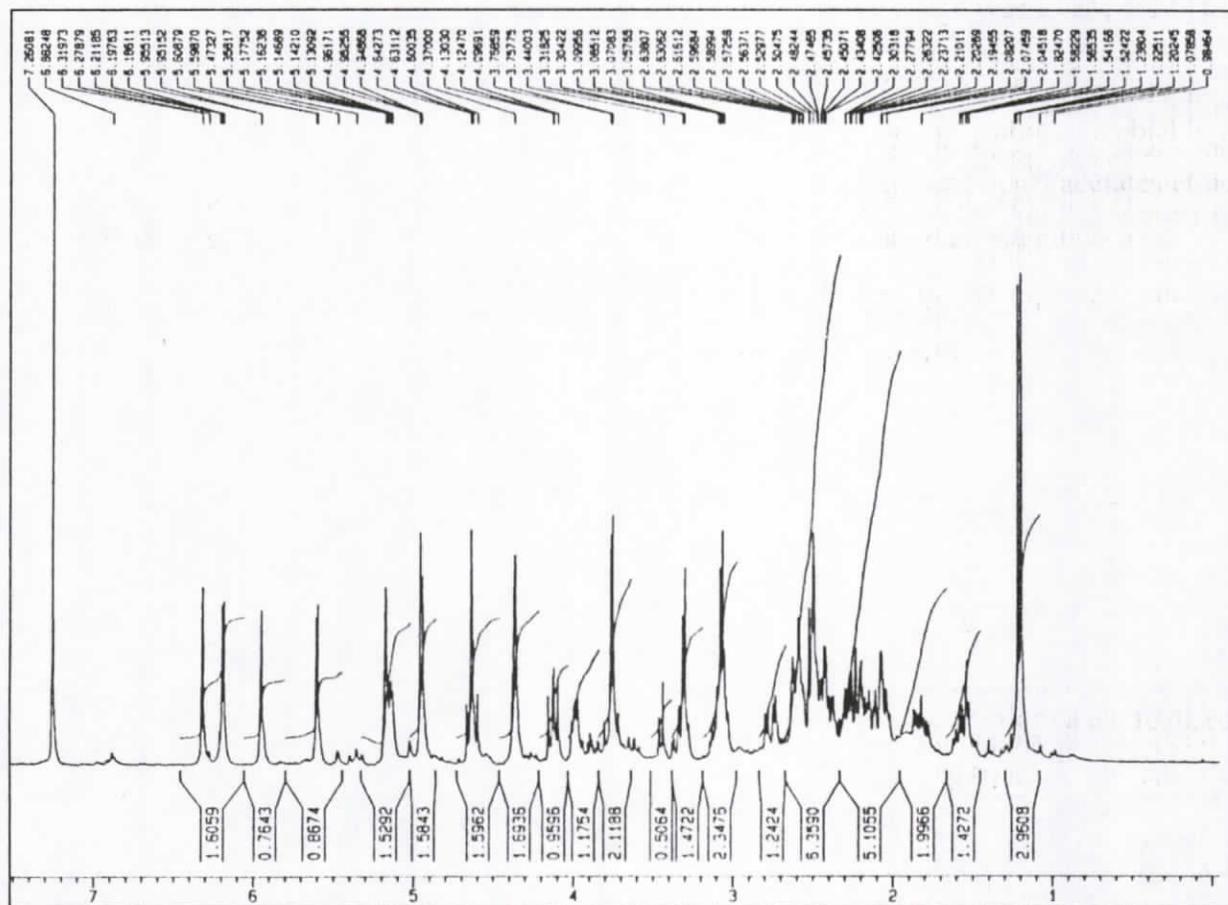
Tableau 36 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 81₁ acétylé

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,01 ddd	1	CH	45,5
2α	1,79 ddd	2	CH ₂	37,07
2β	2,37 ddd	3	CH	74,4
3α	5,57 t	4	C	147
5α	2,85 t	5	CH	51,7
6β	4,18 dd	6	CH	77,8
7α	3,18 ddd	7	CH	45,5
8β	5,17 m	8	CH	74,6
9α	2,69 dd	9	CH ₂	36,2
9β	2,40 dd	10	C	141,1
13	6,23 d	11	C	135
13'	5,62 d	12	C	170,7
14	5,13 s	13	CH ₂	122,6
14'	4,95 s	14	CH ₂	118,6
15	5,53 s	15	CH ₂	116,2
15'	5,36 s	16	C	164,3
18	6,45s	17	C	137,3
18'	5,96 s	18	CH ₂	129,2
19	4,83 s	19	CH ₂	62,3
OAc	2,09 s	20	C	168,8
OAc	2,10 s	OAc	CH ₃	21,2
		22	C	166,3
		OAc	CH ₃	20,8

J (Hz) : 1α, 2α = 10,7 ; 1α, 2β = 7,9 ; 1α, 5α = 10,4 ; 2α, 2β = 13,3 ; 2α, 3α = 7,2
 2β, 3α = 7,2 ; 6β, 5α = 10,4 ; 6β, 7α = 9,1 ; 7α, 8β = 9,5 ; 13, 7α = 3,4 ;
 13', 7α = 3 ; 9α, 8β = 5,2 ; 9β, 8β = 3,9 ; 9α, 9β = 14,6

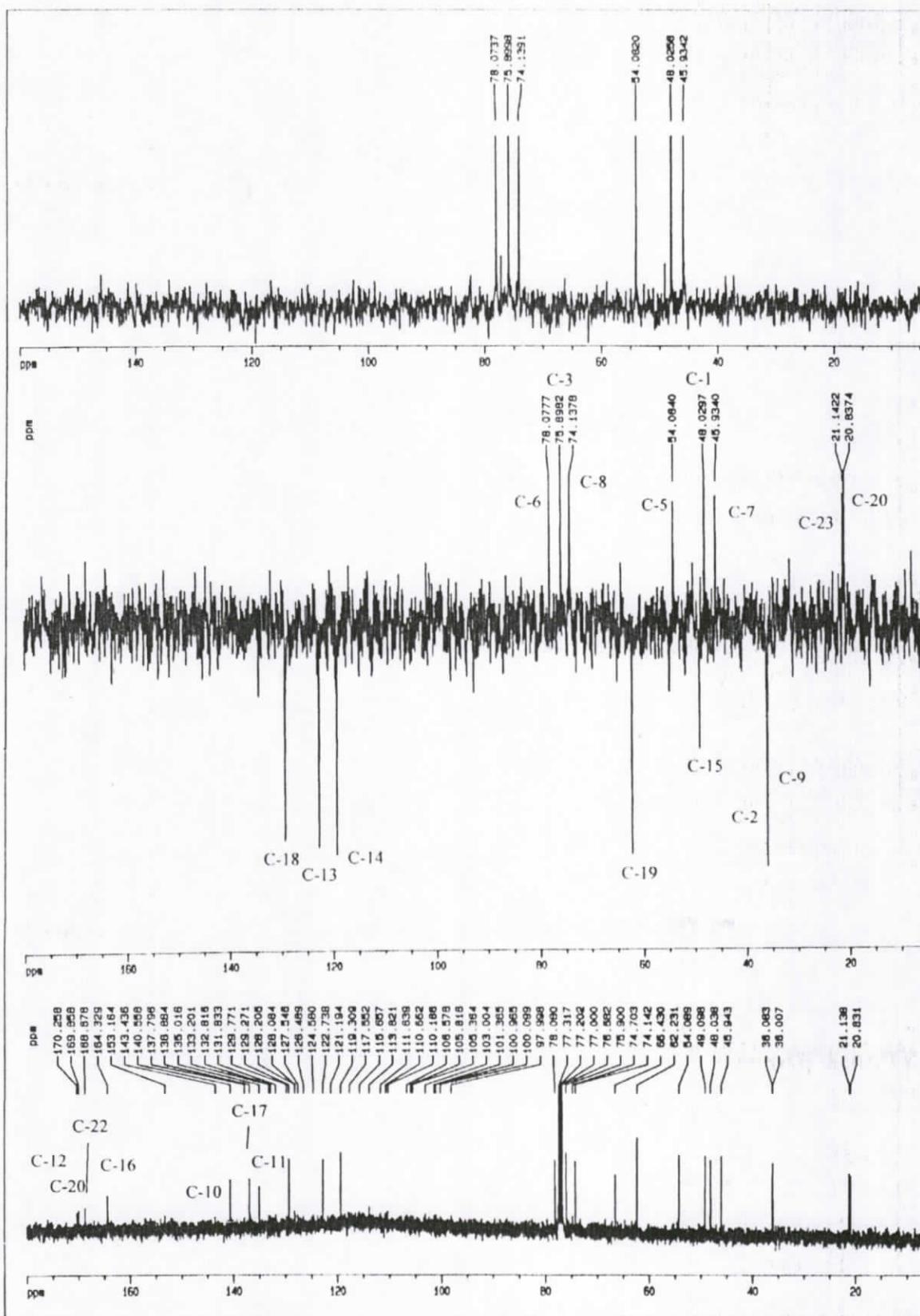
IV. 1. 12. Identification des produits 108₃₁ et 108₃₂.

Ces composés formaient avant acétylation le mélange 108₃. L'acétylation a été réalisée suite aux difficultés rencontrées lors de la séparation et suite à la complexité du spectre R.M.N-¹H dont l'étude directe n'est pas évidente (spectre n°46).



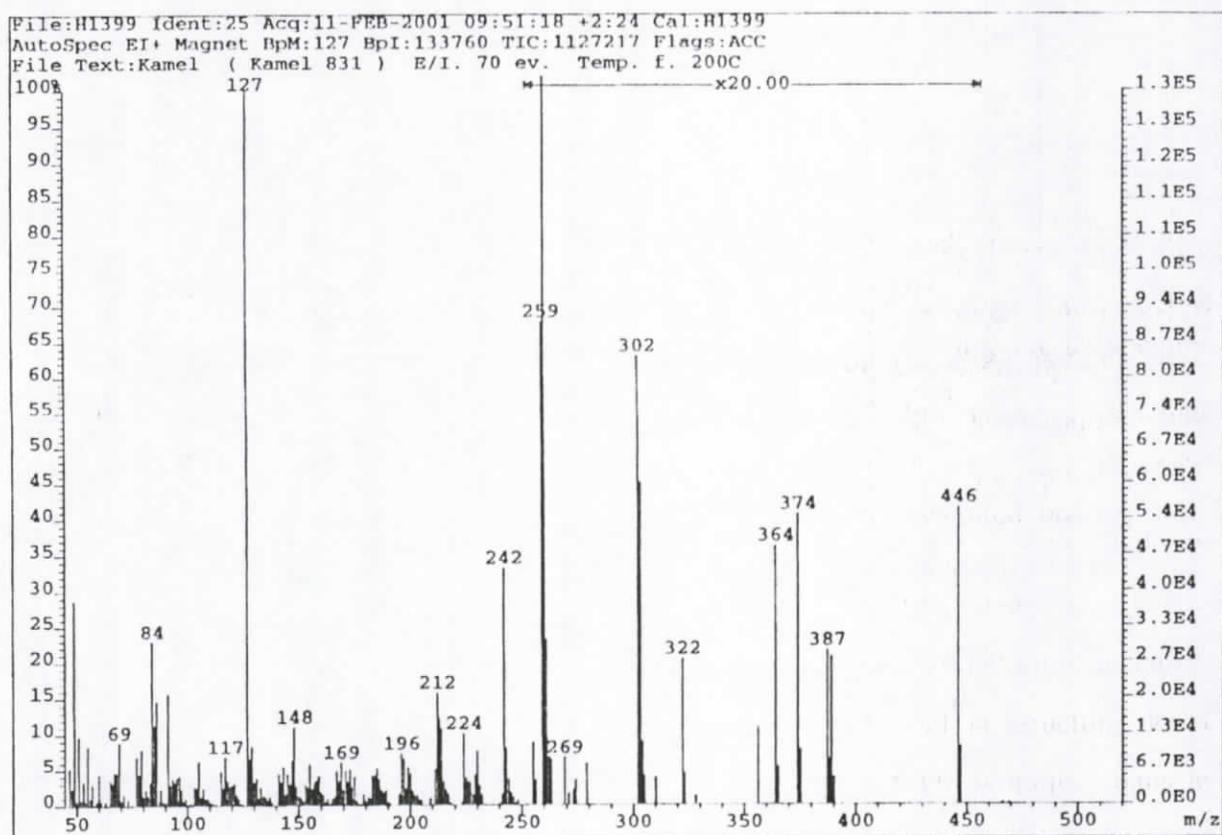
Spectre n° 46 : R.M.N-¹H du mélange 108₃

Le spectre R.M.N-¹H de 108₃₁ acétylé (spectre n°47) présente une allure semblable à celle du 17,18-desoxyrepine, exception faite des signaux des deux groupements acétates et de la chaîne latérale dont l'identification est aisée grâce à la présence des deux singulets à $\delta = 5,97$ et $6,45$ d'intensité 1H, du singulet large à $\delta = 4,83$ d'intensité 2H rappelant ainsi la présence de l'ester hydroxyméthacrylate monoacétate comme substituant.

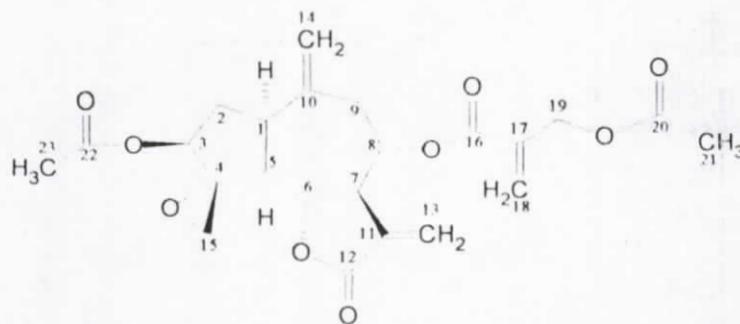


Spectre n° 48 : R.M.N-¹³C et DEPT 135 et 90 du produit 108₃₁

Le spectre SMHR (spectre n°49) donne une masse exacte à $m/z = 446,156120$ correspondant à une formule brute $C_{23}H_{26}O_9$ et des fragmentations à $m/z = 387$ $[M - OCOCH_3]^+$ par une rupture inductive ; 302 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate}]^{**}$; 260 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate} - CH_2CO]^{**}$; 259 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate} - CH_3CO]^+$; 242 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate} - CH_2CO - H_2O]^{**}$; 224 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate} - CH_2CO - 2H_2O]^{**}$; 212 $[M - \text{acide hydroxyméthylacrylique monoacétate} - CH_2CO - H_2O - CH_2O]^{**}$; 127 $[AcOCH_2C(=CH_2)CO]^+$ confirmant la structure de la janérine diacétate dont nous avons rassemblé les caractéristiques spectroscopiques dans le tableau 37.

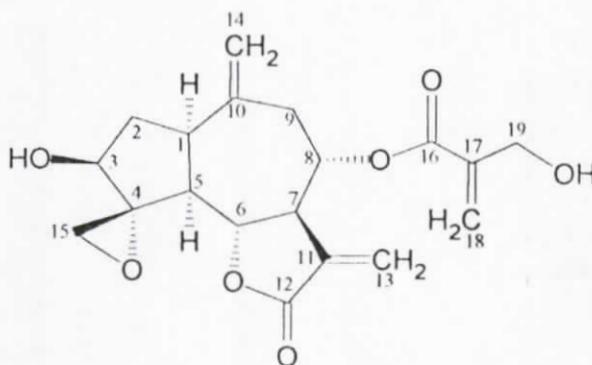


Spectre n°49 : SMHR du produit 108₃₁



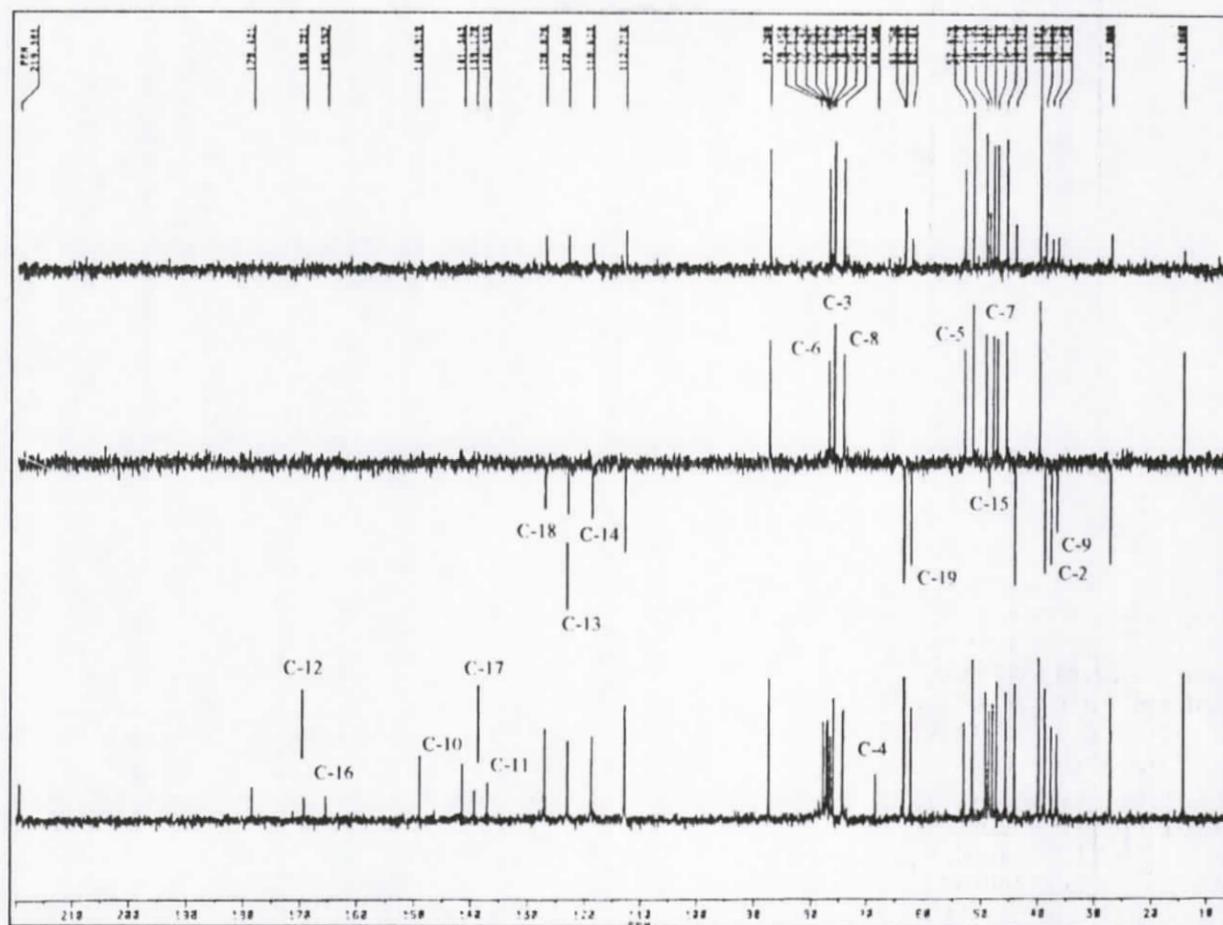
Janérine diacétate

Un réexamen du spectre R.M.N-¹H du mélange 108₃ (spectre n° 46) montre qu'aucun des deux produits ne comportaient de groupement acétyle à l'état natif, ainsi le composé 108₃₁ est en fait la janérine dont les caractéristiques spectroscopiques sont résumées dans le tableau 38.

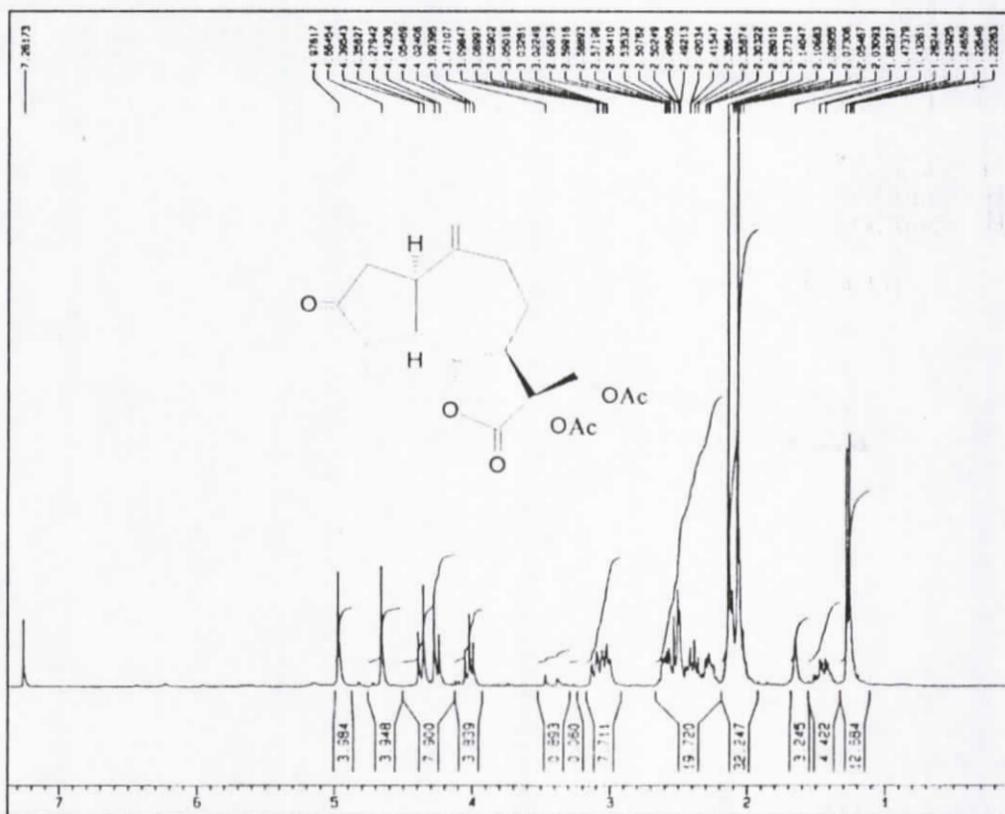


Structure du composé 108₃₁ : Janérine

La soustraction des spectres de la janérine des spectres R.M.N-¹H (spectre n°46), R.M.N-¹³C et séquences DEPT (spectre n° 50) du mélange, laisse sans ambiguïté les spectres relatifs au composé F₈. Autrement dit le composé 108₃₂ n'est autre que le 4β, 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A. Ceci est confirmé par le spectre R.M.N-¹H (spectre n° 51) de 108₃₂ acétylé qui est en tout point identique à celui de 81₂ soit le 4β,15-dihydro-3-dehydro solstitialine A diacétate.

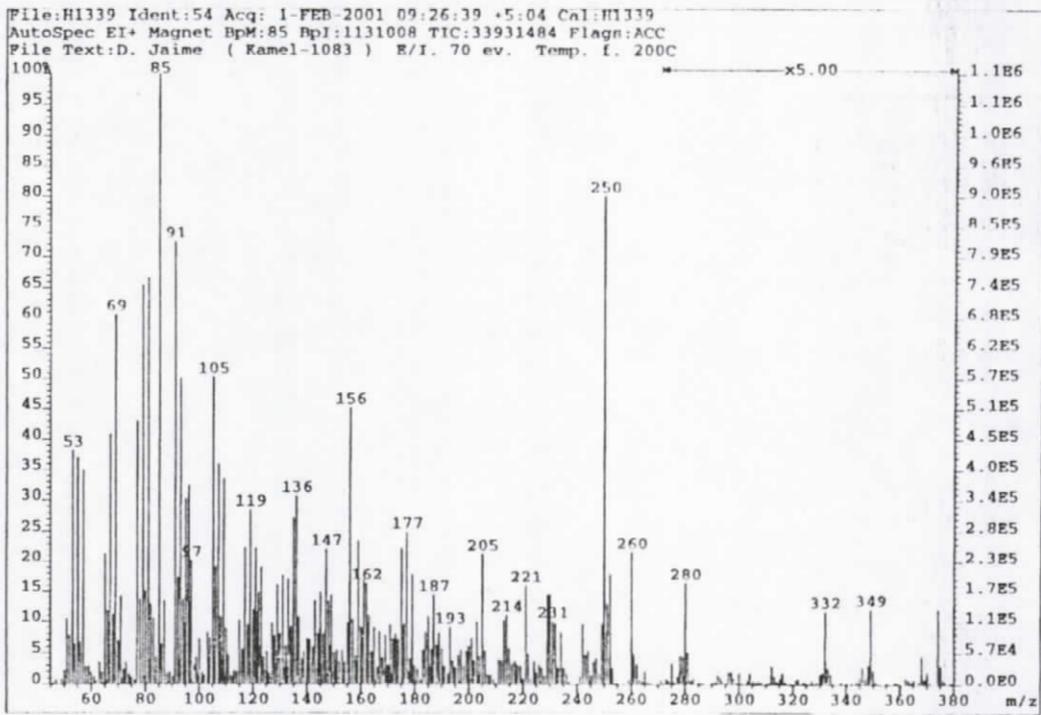


Spectre n° 50 : R.M.N- ^{13}C et DEPT 135 et 90 du mélange 108₃



Spectre n° 51 : R.M.N-¹H du produit 108₃₂

Sur le spectre SMHRIE⁺ (spectre n° 52) du mélange on peut aisément relever les ions relatifs à F₈ notamment $m/z = 280 [M]^+; 250 [M - CH_2O]^+; 232 [M - CH_2O - H_2O]^+$ et ceux issus des fragmentations de la janérine notamment $m/z = 332 [M - CH_2CO]^+; 260 [M - \text{acide hydroxyméthylacrylique}]^+; 242 [M - \text{acide hydroxy méthylacrylique} - H_2O]^+; 230 [M - \text{acide hydroxyméthylacrylique} - CH_2O]^+; 85 [OHCH_2C(=CH_2)CO]^+$.



Spectre n° 52 : SMHR du mélange 108₃

Tableau 37 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 108₃₁ acétylé.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,37 m	1	CH	48
2α	1,82 ddd	2	CH ₂	36,1
2β	2,60 ddd	3	CH	75,9
3α	4,95 m	4	C	66,4
5α	2,07 m	5	CH	54,1
6β	4,42 dd	6	CH	78,1
7α	3,12 m	7	CH	45,9
8β	5,2 m	8	CH	74,1
9α	2,68 dd	9	CH ₂	36
9β	2,45 dd	10	C	140,5
13	6,22 d	11	C	135
13'	5,62 d	12	C	170,7
14	5,20 s	13	CH ₂	122,7
14'	4,97 s	14	CH ₂	119,3
15	3,33 d	15	CH ₂	49,1
15'	3,08 d	16	C	164,3
18	6,45 s	17	C	136,9
18'	5,97 s	18	CH ₂	129,3
19	4,83 s	19	CH ₂	62,2
OAc	2,07 s	20	C	169,8
OAc	2,09 s	OAc	CH ₃	20,8
		22	C	168,7
		OAc	CH ₃	21,1

J (Hz) : 2α, 1α = 10,3 ; 2α, 2β = 14,8 ; 2α, 3α = 4,3 ; 2β, 1α = 9,2 ; 2β, 3α = 7,7
 6β, 5α = 11,3 ; 6β, 7α = 9,1 ; 8β, 7α = 9,4 ; 9α, 8β = 5 ; 9α, 9β = 14,9
 9β, 8β = 3,2 ; 7α, 13' = 3 ; 7α, 13 = 3,4 ; 15, 15' = 4,5

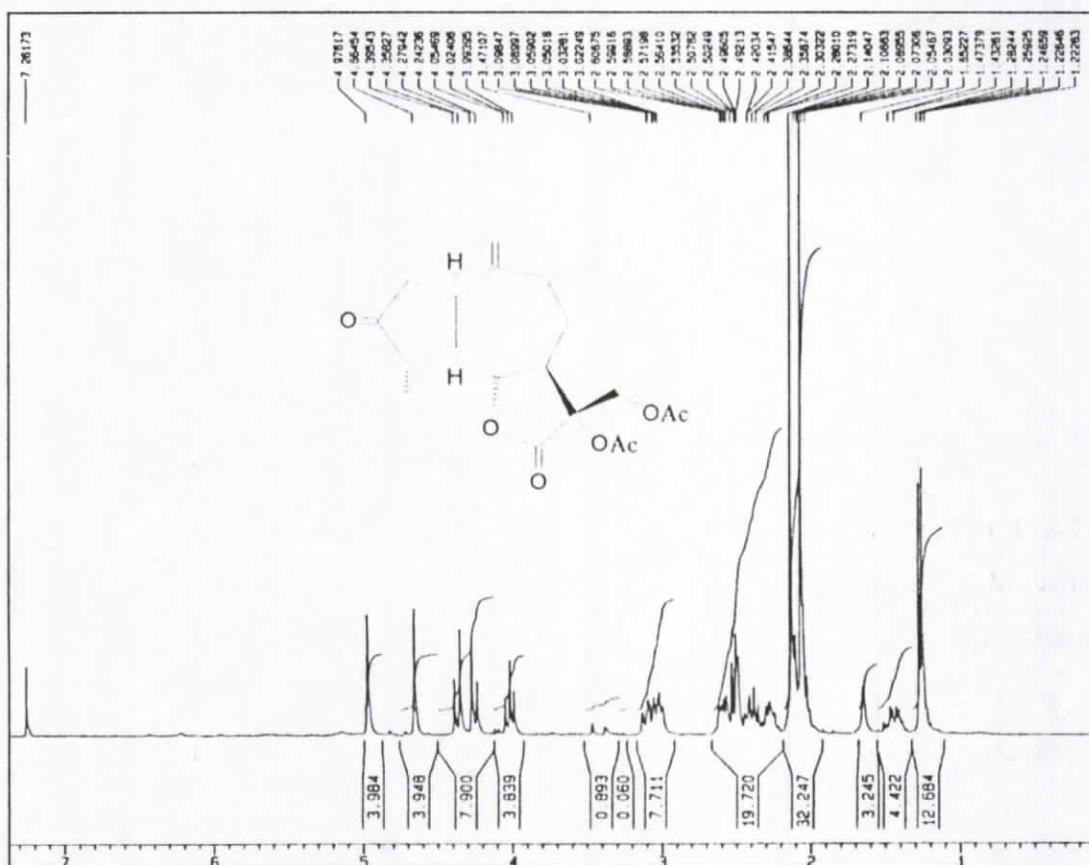
Tableau 38 : R.M.N-¹H (300MHz, CDCl₃) et ¹³C (50MHz, CDCl₃) du produit 108₃₁.

H	δ (ppm)	C	DEPT	δ (ppm)
1α	3,3	1	CH	47,9
2α	1,82 m	2	CH ₂	37,5
2β	2,45ddd	3	CH	75,9
3α	3,98 m	4	C	68,3
5α	2,04 dd	5	CH	52,9
6β	4,62 dd	6	CH	76,8
7α	3,08	7	CH	45,5
8β	5,15 m	8	CH	74,2
9α	2,78 dd	9	CH ₂	36,4
9β	2,37 dd	10	C	141,3
13	6,18 d	11	C	136,9
13'	5,59 d	12	C	169,2
14	5,18 s	13	CH ₂	122,9
14'	4,94 s	14	CH ₂	118,6
15	3,31 d	15	CH ₂	48,5
15'	3,08 d	16	C	165,3
18	6,32 s	17	C	139,2
18'	5,95 s	18	CH ₂	126,9
19	4,37 s	19	CH ₂	62,1

J(Hz) : 1α, 2β = 9 ; 2α, 2β = 14,2 ; 2β, 3α = 6,7 ; 5α, 1α = 8,8 ; 5α, 6β = 11 ;
 6β, 7α = 9,2 ; 9α, 8β = 6 ; 9β, 8β = 4,6 ; 9α, 9β = ; 7α, 13 = 3,4 ; 7α, 13' = 3 ;
 15, 15' = 4,3

IV. 1. 13. Identification des produits 108₂₁ et 108₂₂.

Ces deux produits constituent le mélange 108₂ issu de la fraction 108-130, après acétylation et séparation le composé 108₂₂ acétylé présente un spectre R.M.N-¹H (spectre n°53) en tout point équivalent à celui de 108₃₂ soit le 4β,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A diacétate. Le composé 108₂₁ qui n'a subi qu'une acétylation partielle n'a pu être identifié à cause de réactions secondaires dues probablement au mode opératoire d'acétylation.



Spectre n° 53 : R.M.N-¹H du produit 108₂₂

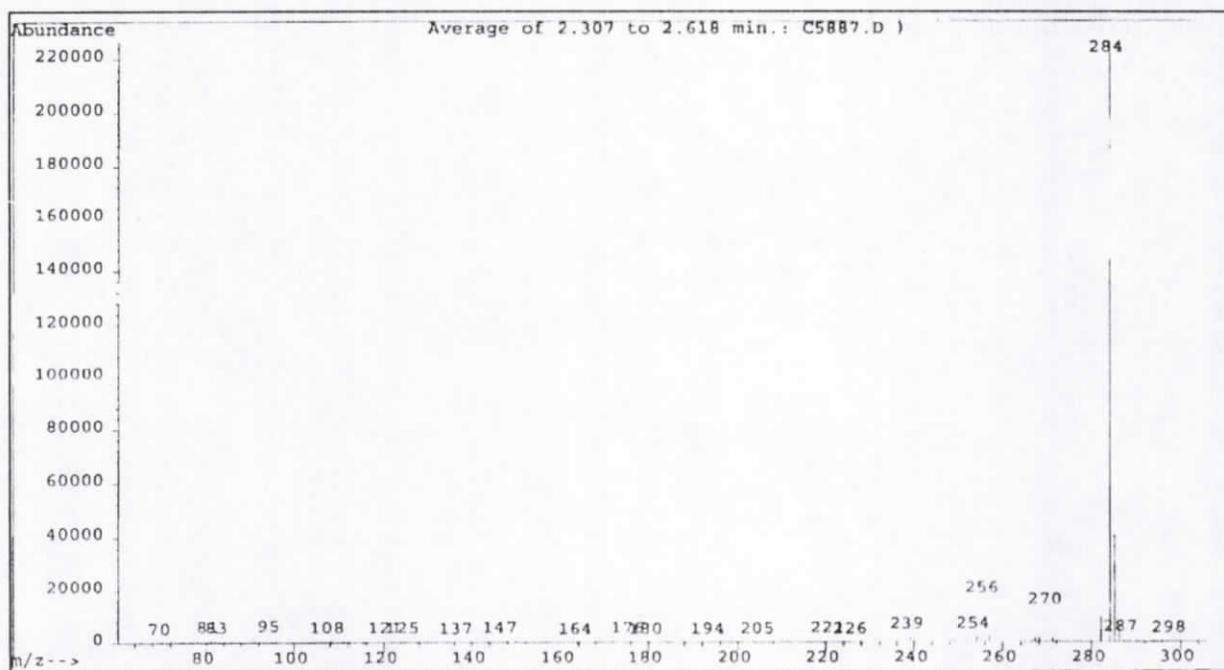
Cette étude phytochimique et structurale, originale de *Centaurea musimomum* qui est une espèce endémique a permis la mise au point de la structure de sept lactones sesquiterpéniques natives dont une nouvelle : le 4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A, le 4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacétate, l'aguérine B, le 17,18-désoxyrépine, le 19-désoxy-15-chlorojanérine, la chlorojanérine, la centaurepensine et son épimère l'épicentaurepensine et cinq acétylés : la linichlorine B, la répine, la cynaropicrine, la janérine et le 4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication parue [32] et deux autres soumises concernant une révision de structure du composé nouveau et son étude par diffraction de RX.

Nous avons vu dans le chapitre III p.97 que l'extrait chloroforme de *Centaurea musimomum* est doté d'activités cytotoxique et antiparasitaire. Ceci est probablement dû à sa composante en lactones sesquiterpéniques. En effet, il est connu que la répine, la janérine, la cynaropicrine et la centaurepensine sont douées d'activité cytotoxique [33]. Pour notre part nous avons testé le composé F₃ qui est le 4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacétate sur cellules L1210, le résultat a donné un IC₅₀ > 100 montrant ainsi l'absence d'activité cytotoxique.

IV. 2. *Centaurea granata* L.

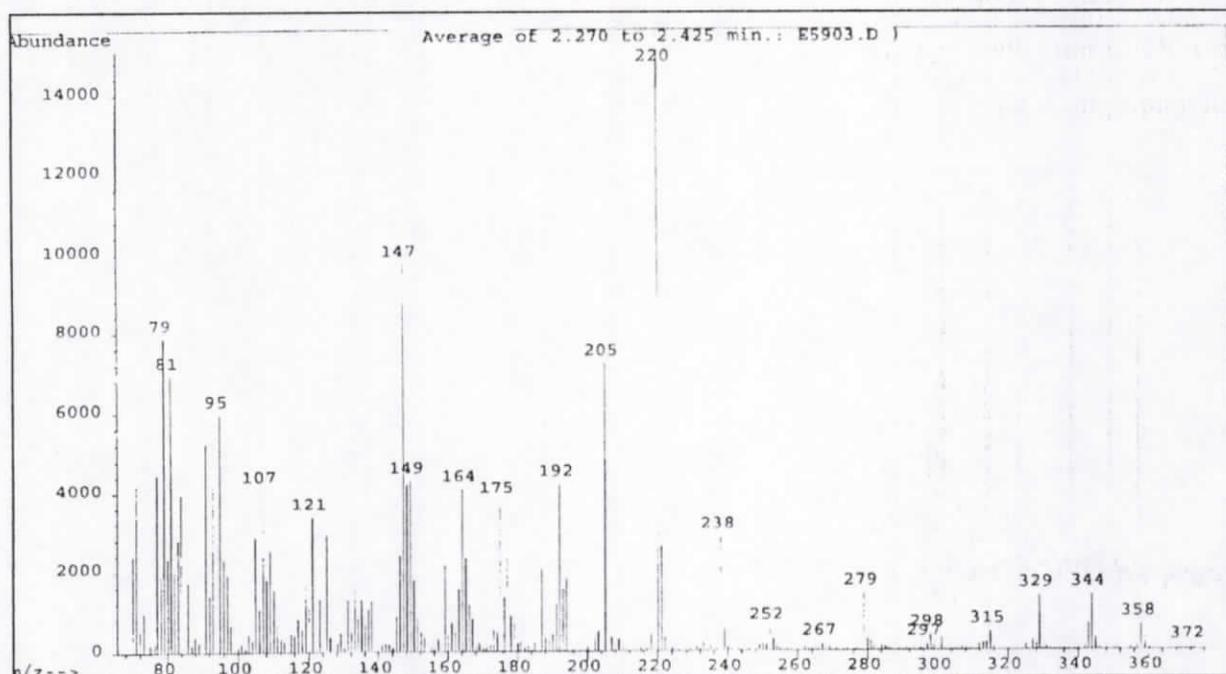
IV. 2. 1. Identification du produit G₅.

Le spectre SMDIC/NH₃ (spectre n° 54) de ce composé montre un pic quasi-moléculaire à $m/z = 284$ $[\text{MNH}_4]^+$.



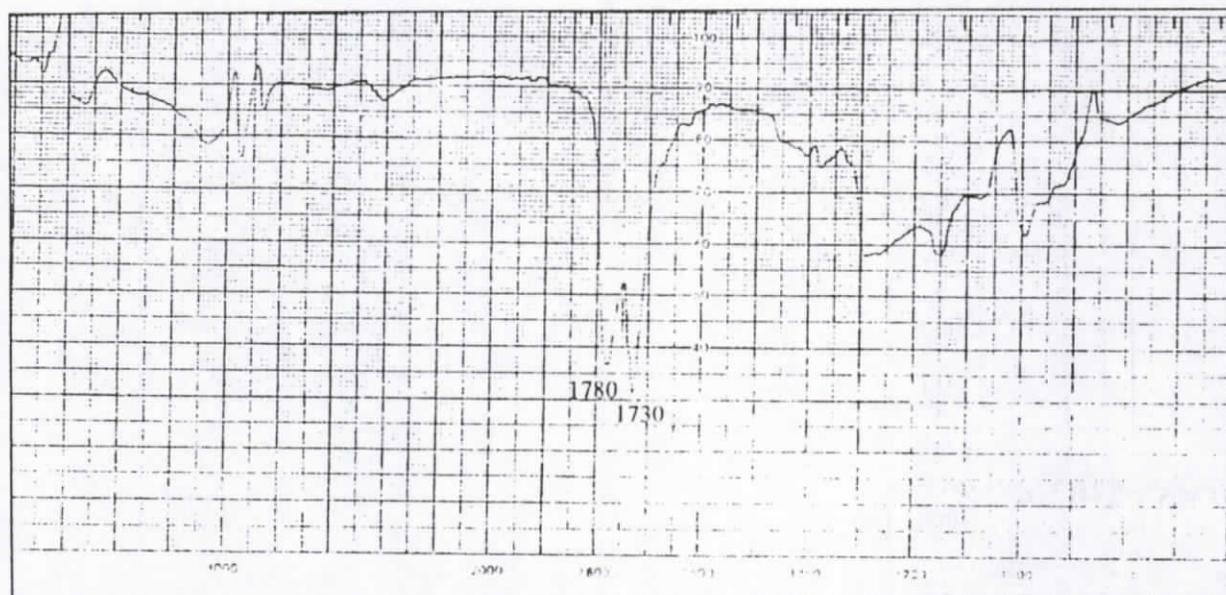
Spectre n° 54 : SMDIC/NH₃ du produit G₅

Le spectre SMDIE (spectre n°55) donne les pics $m/z = 267$ $[\text{MH}]^+$; $m/z = 266$ $[\text{M}]^{++}$; $m/z = 238$ $[\text{M} - \text{CO}]^{++}$; et $m/z = 220$ $[\text{M} - \text{CO} - \text{H}_2\text{O}]^{++}$. Ces données mènent d'une part à une formule brute de $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ et d'autre part à la présence de cinq insaturations, une fonction aldéhyde et une fonction hydroxyle.



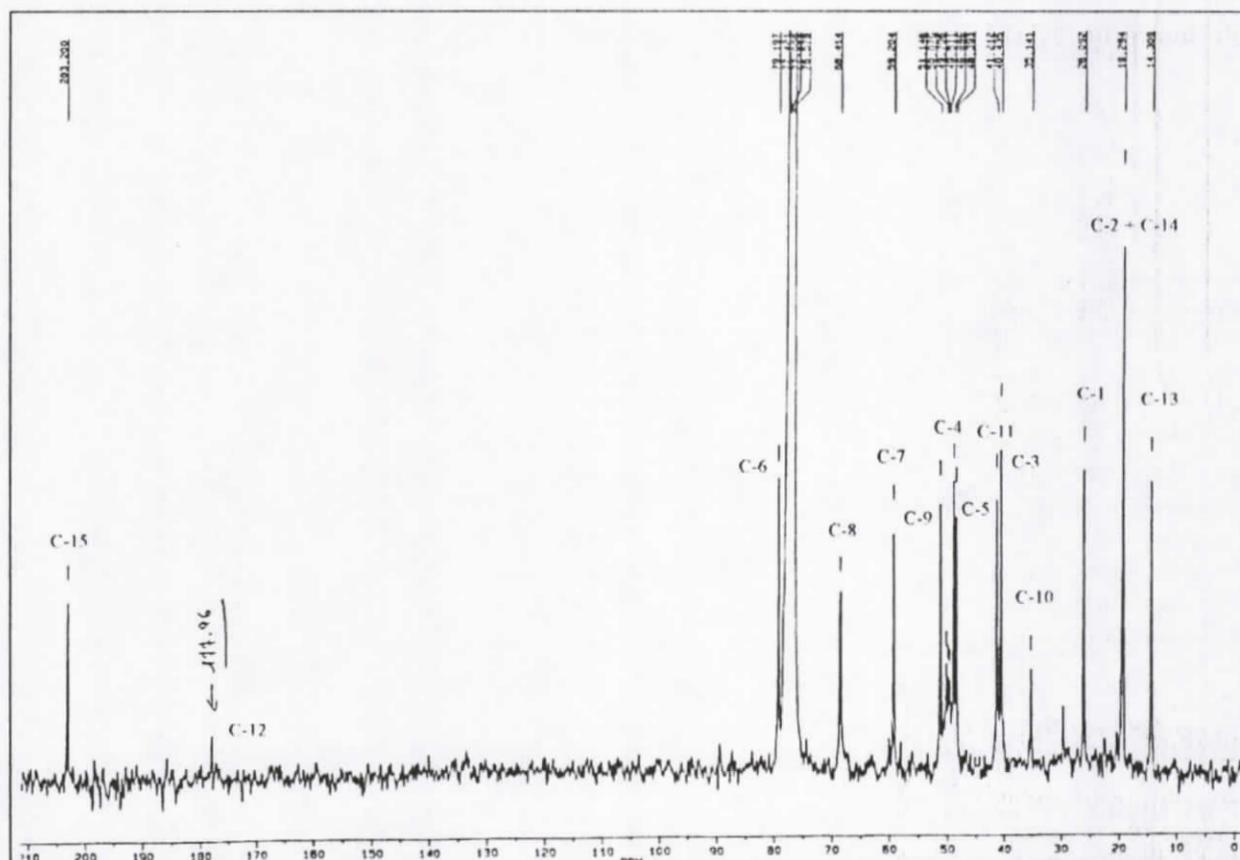
Spectre n° 55 : SMDIE du produit G₅

Le spectre IR (spectre n°56) montre des bandes d'absorption relatives aux vibrations de valence d'une fonction hydroxyle à 3600 cm^{-1} , une fonction carbonyle d'une lactone α, β saturée à 1780 cm^{-1} et une fonction carbonyle d'un aldéhyde à 1730 cm^{-1} .



Spectre n° 56 : IR du produit G₅

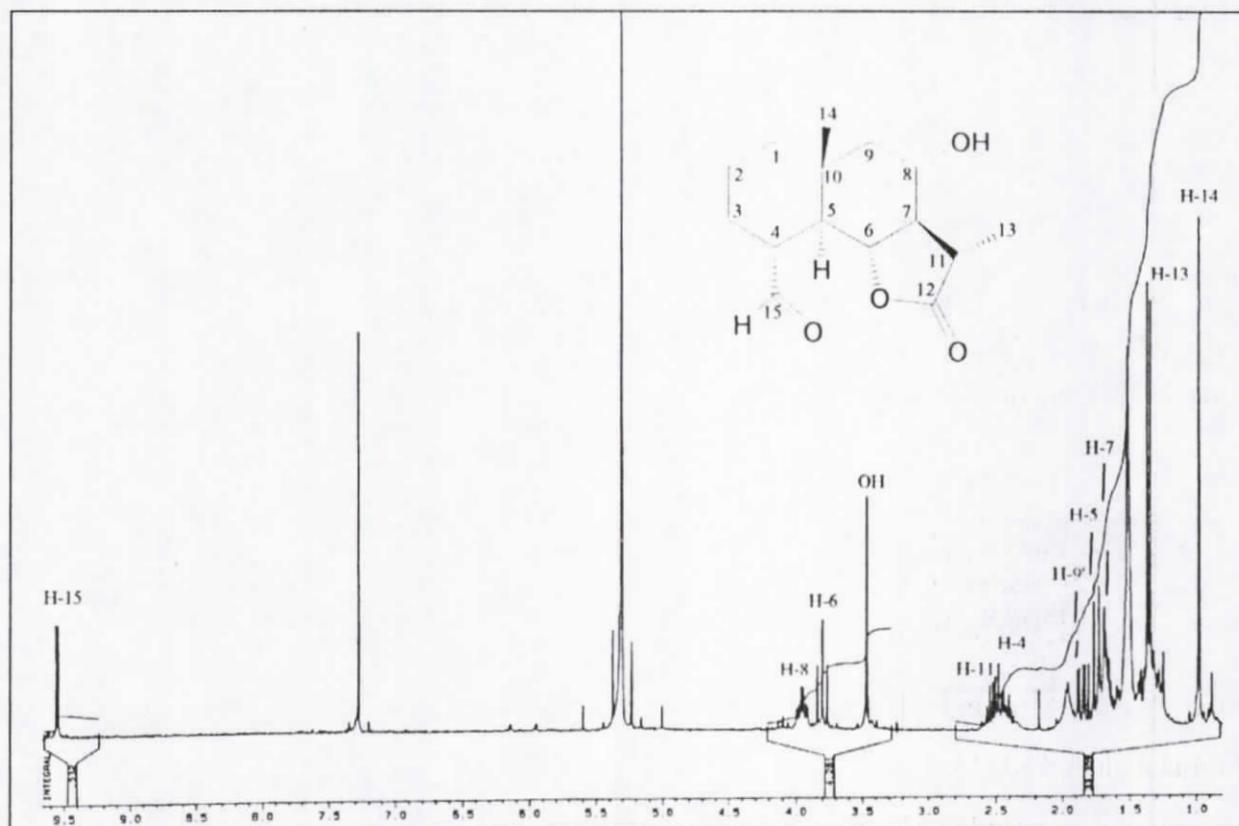
Le spectre R.M.N- ^{13}C (spectre n°57), confirme la présence des deux carbonyles :
 $\delta = 203,2$ (aldéhyde) et $\delta = 178$ (lactone avec liaison $\text{C}_{(11)} - \text{C}_{(13)}$ saturée).



Spectre n° 57 : R.M.N- ^{13}C du produit G_5

Un décompte des insaturations montre que l'on a utilisé trois des cinq attendues. L'examen des déplacements chimiques sur le spectre R.M.N- ^{13}C montre qu'à l'exception des deux carbonyles engagés dans les fonctions carbonyles, tous les carbonyles sont saturés. De ces données, les deux insaturations restantes ne peuvent être engagées que dans un squelette sesquiterpénique à deux cycles.

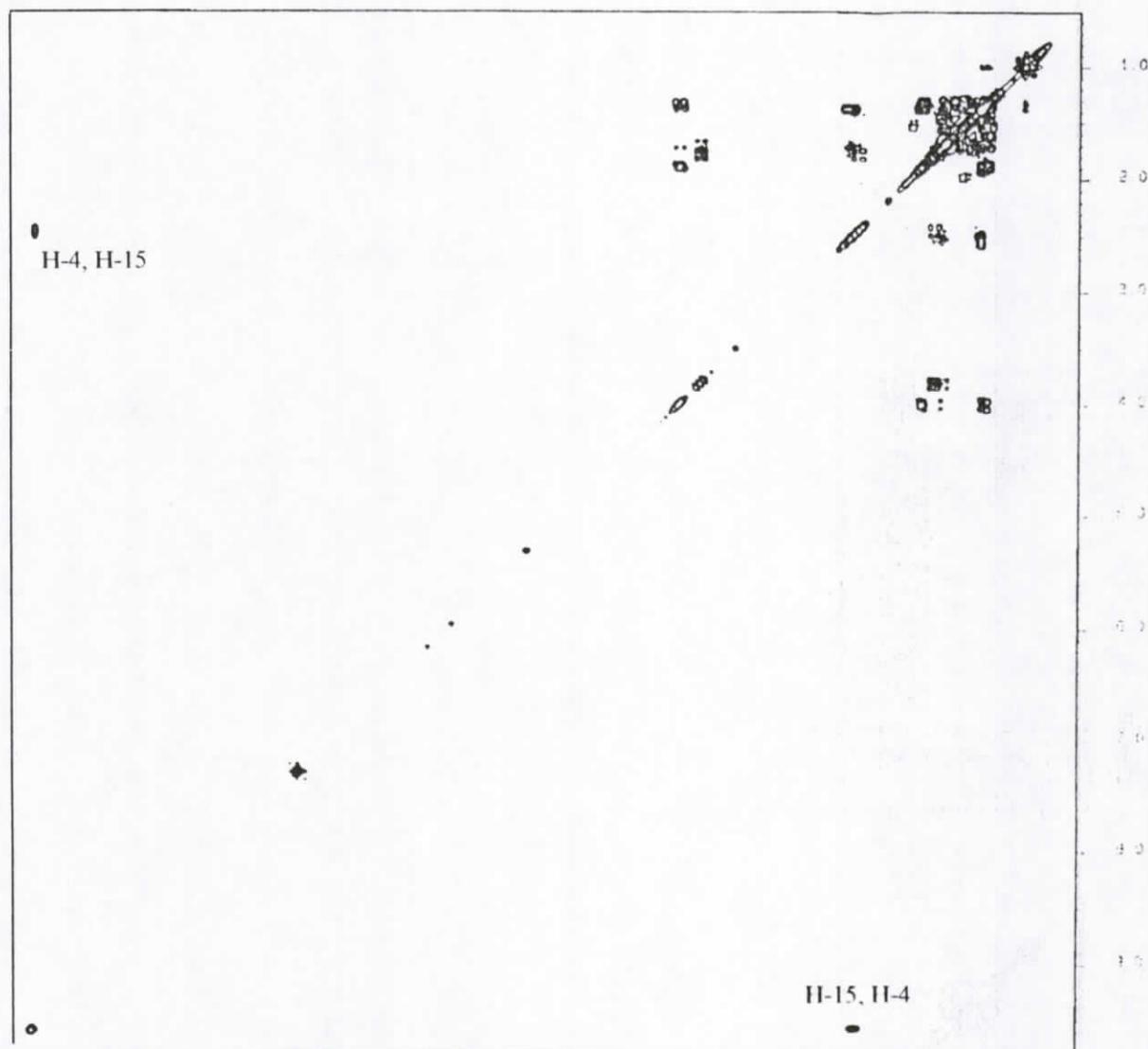
Le spectre R.M.N- ^1H (spectre n°58) montre un singulet d'intensité 3H à $\delta = 0,98$ caractéristique d'une lactone de type eudesmanolide. Le triplet à $\delta = 3,79$ attribuable à H-6 et le doublet de triplet à $\delta = 3,95$ assigné à H-8 confirment cette hypothèse[34].



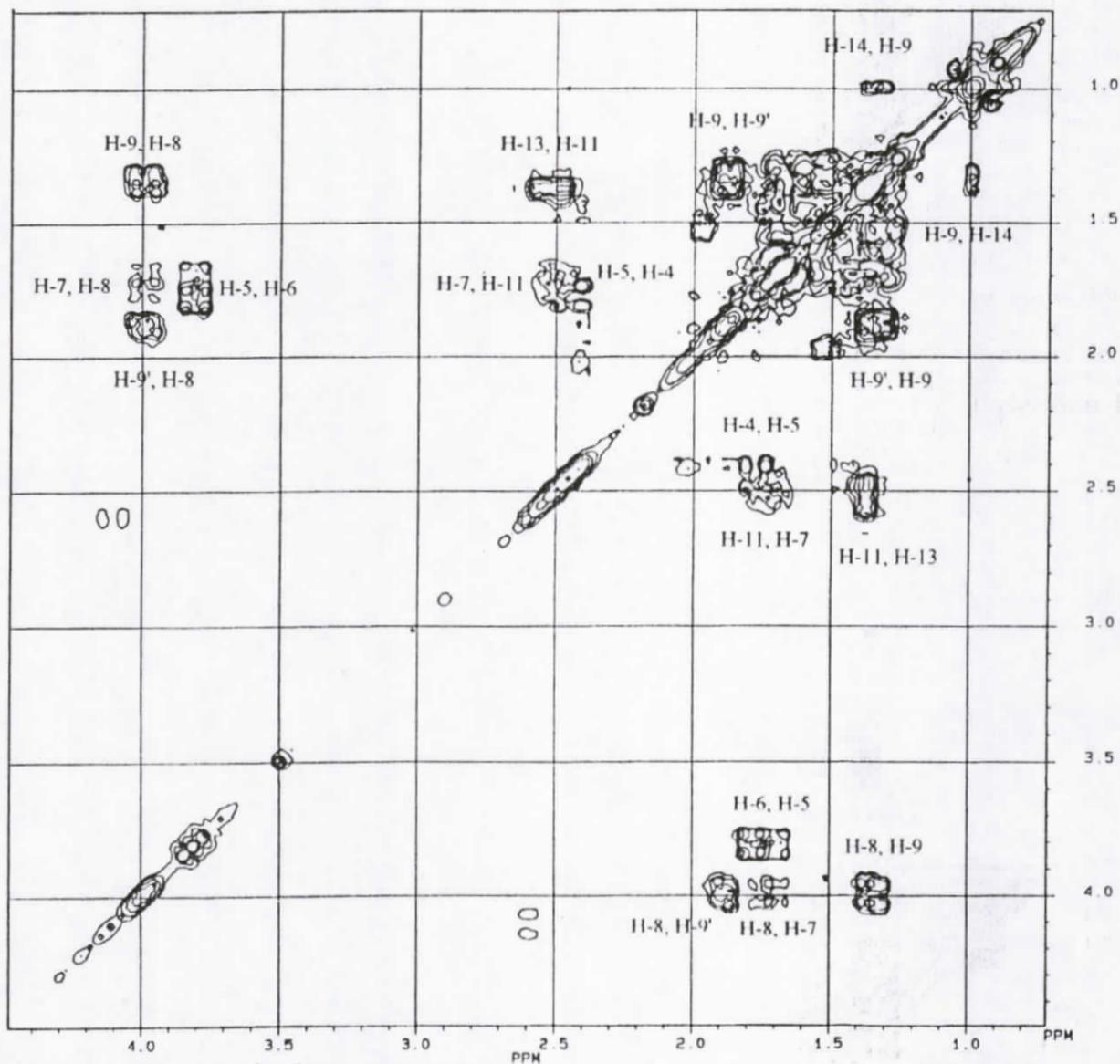
Spectre n° 58 : R.M.N- ^1H du produit G_5

L'attribution de H-6 permet grâce au spectre $\text{cosy}^1\text{H}-^1\text{H}$ (spectre n°59) de localiser H-5 (t à $\delta = 1,75$) lequel mène à H-4 (m à $\delta = 2,45$) dont la corrélation avec le proton aldéhyde (d à $\delta = 9,55$; $J = 4\text{Hz}$) est nette sur ce même spectre. Cette constatation placerait le groupe aldéhyde en $C_{(4)}$, l'orientation α de ce groupe est déduite de la valeur de la constante de couplage $J_{4,15} = 4\text{Hz}$ [35]. Cette stéréochimie est également justifiée par l'allure du signal de H-5 sur forme d'un triplet de constante de couplage 11Hz, montrant des orientations trans H-4/H-5 et H-5/H-6.

L'orientation trans H-6/H-7 quant à elle est claire d'après le signal de H-6.
L'orientation trans H-7/H-11 est donnée par la valeur de la constante de couplage $J_{7,11}=12\text{Hz}$.



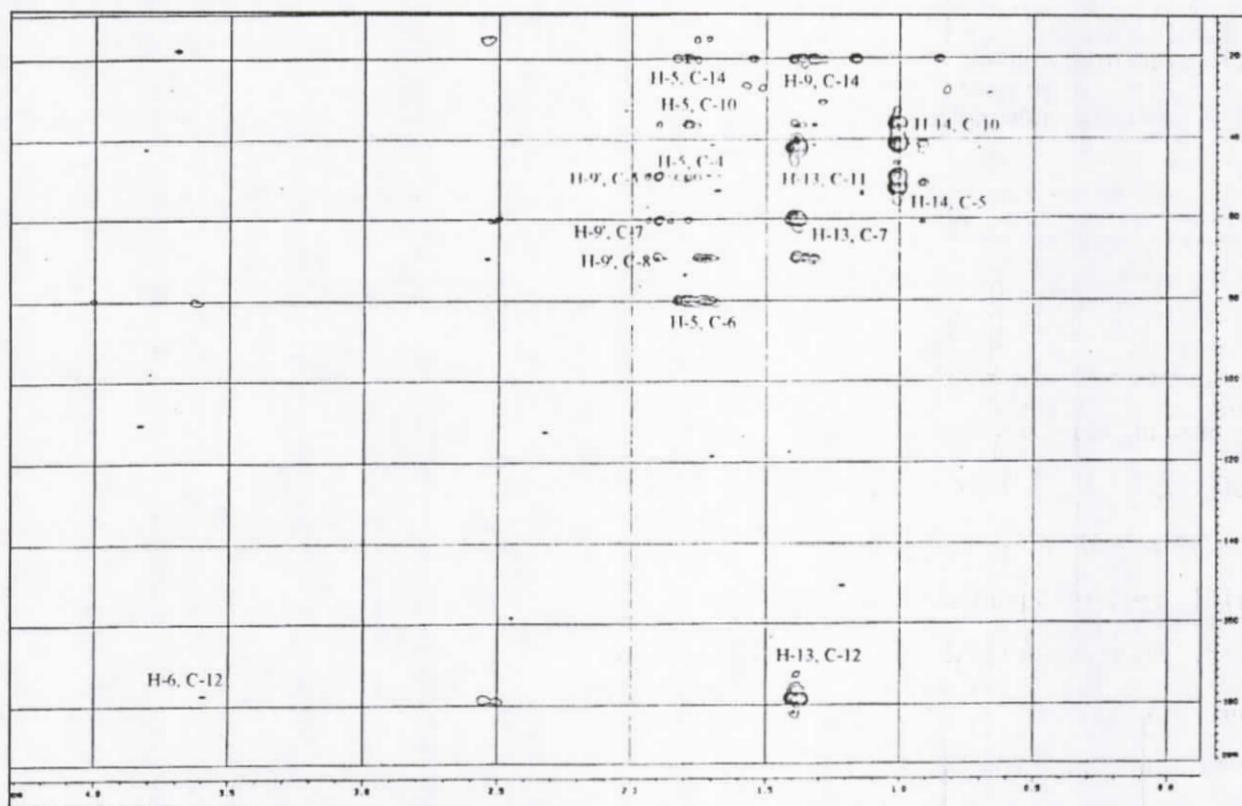
Spectre n° 59 : Cosy¹H-¹H du produit G₅



Spectre n° 59 : cosy ^1H - ^1H du produit G_5

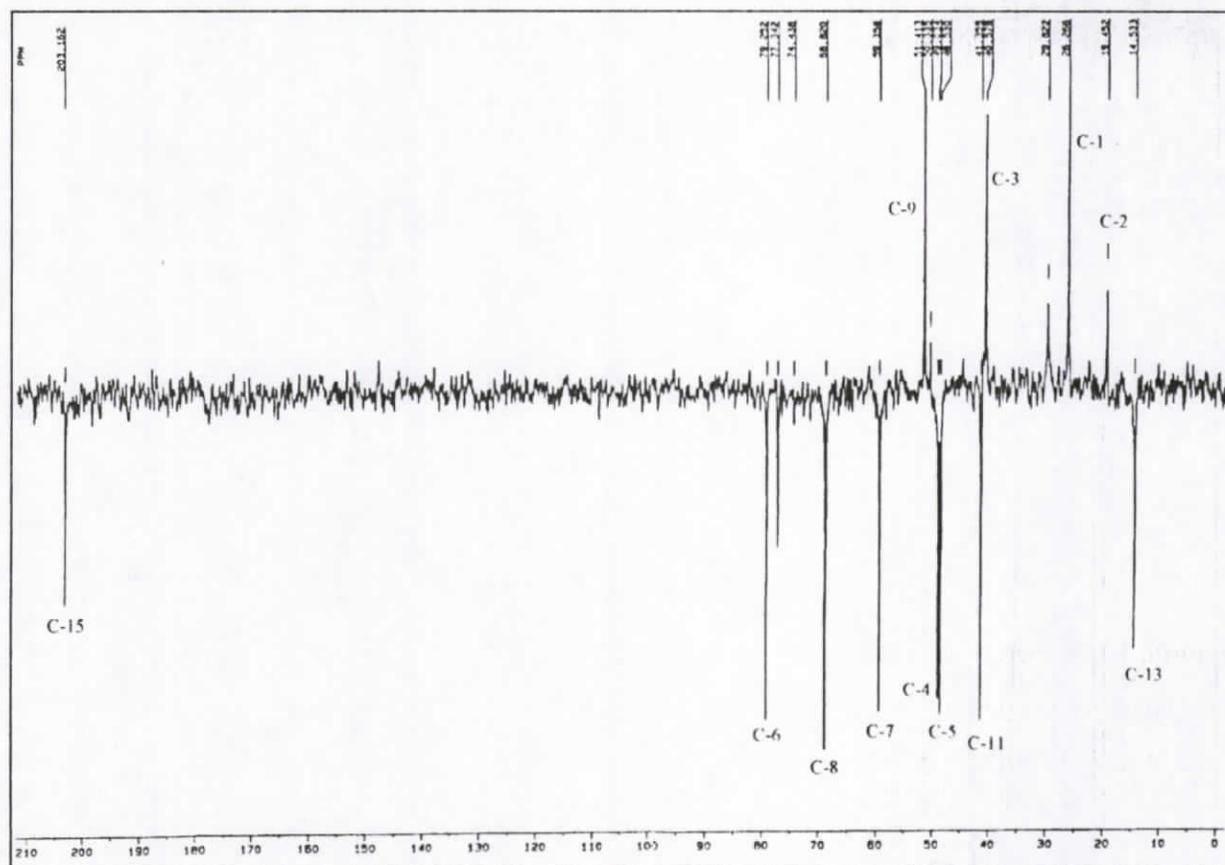
La multiplicité de H-11, dq ($\delta = 2,52$; $J = 12$; 7Hz) localisée par l'intermédiaire de H-7 sur le spectre cosy ^1H - ^1H , montre qu'il est voisin d'un groupement méthyle. Soit le carbone $C_{(13)}$ qui apparaît par ailleurs sous forme d'un doublet à $\delta = 1,36$; $J = 7\text{Hz}$.

Le déplacement chimique de H-8 à $\delta = 3,95$ (dt, $J = 11 ; 4$ Hz) localisé par l'intermédiaire de H-7 sur le spectre cosy¹H-¹H montre que ce proton est porté par un atome de carbone oxygéné. Le signal de ce carbone à $\delta = 68,3$ dans le spectre de R.M.N-¹³C justifie cette hypothèse. La disposition trans H-7/H-8 est déduite de la valeur de la constante de couplage $J_{7,8} = 11$ Hz. Les attributions de H-8 et H-14 permettent grâce au spectre cosy¹H-¹H de localiser H-9ax (m, $\delta = 1,38$) et H-9eq (dd, $\delta = 1,86 ; J = 13 ; 4$ Hz). Le spectre HMBC (spectre n° 60) montre une corrélation entre le proton H-6 et le carbone C₍₁₂₎. Cette corrélation et les déplacements chimiques de H-6, H-8, C₍₆₎ ($\delta = 79,2$) et C₍₈₎ ($\delta = 68,4$) concluent à une fermeture en C₍₆₎ [36].



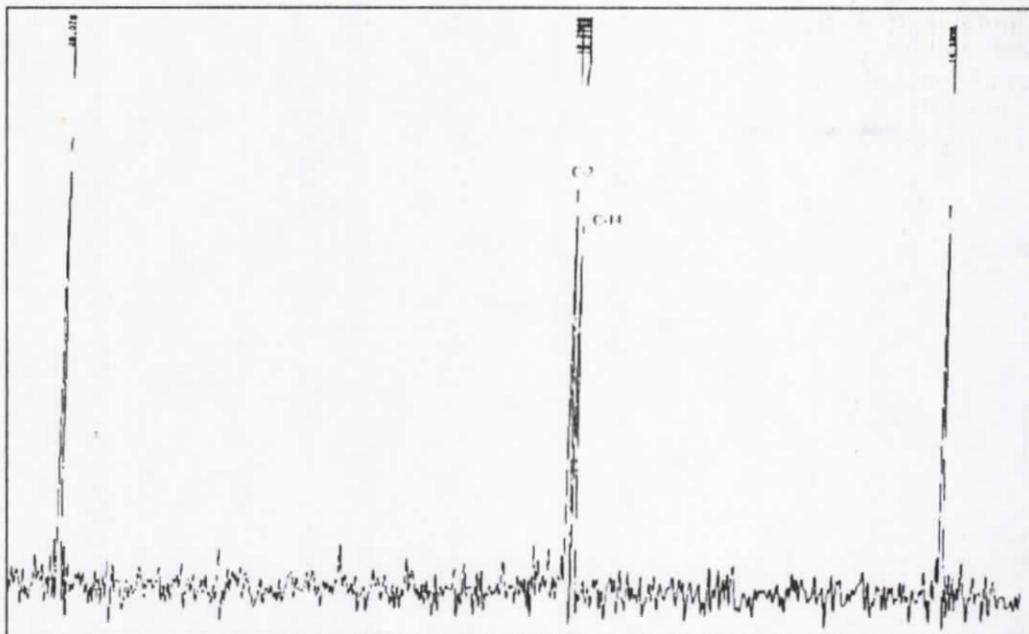
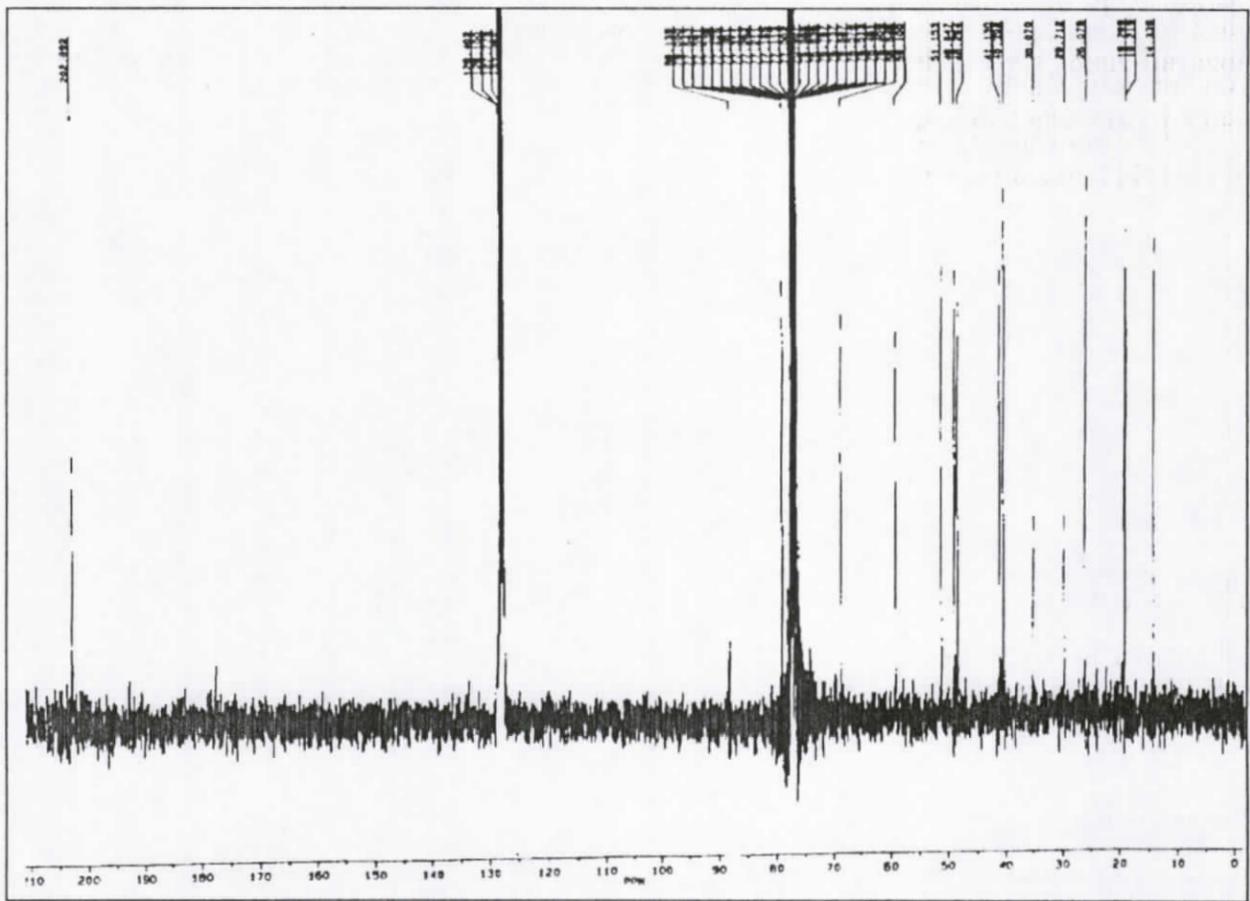
Spectre n° 60 : HMBC du produit G₅

Les spectres R.M.N- ^{13}C et DEPT (spectre n° 61) indiquent la présence de 14 atomes de carbone dans la molécule qui, en principe doit renfermer 15. Cela laisse envisager la superposition des signaux de deux atomes de carbone en l'occurrence le carbone $\text{C}_{(2)}$ et $\text{C}_{(14)}$.



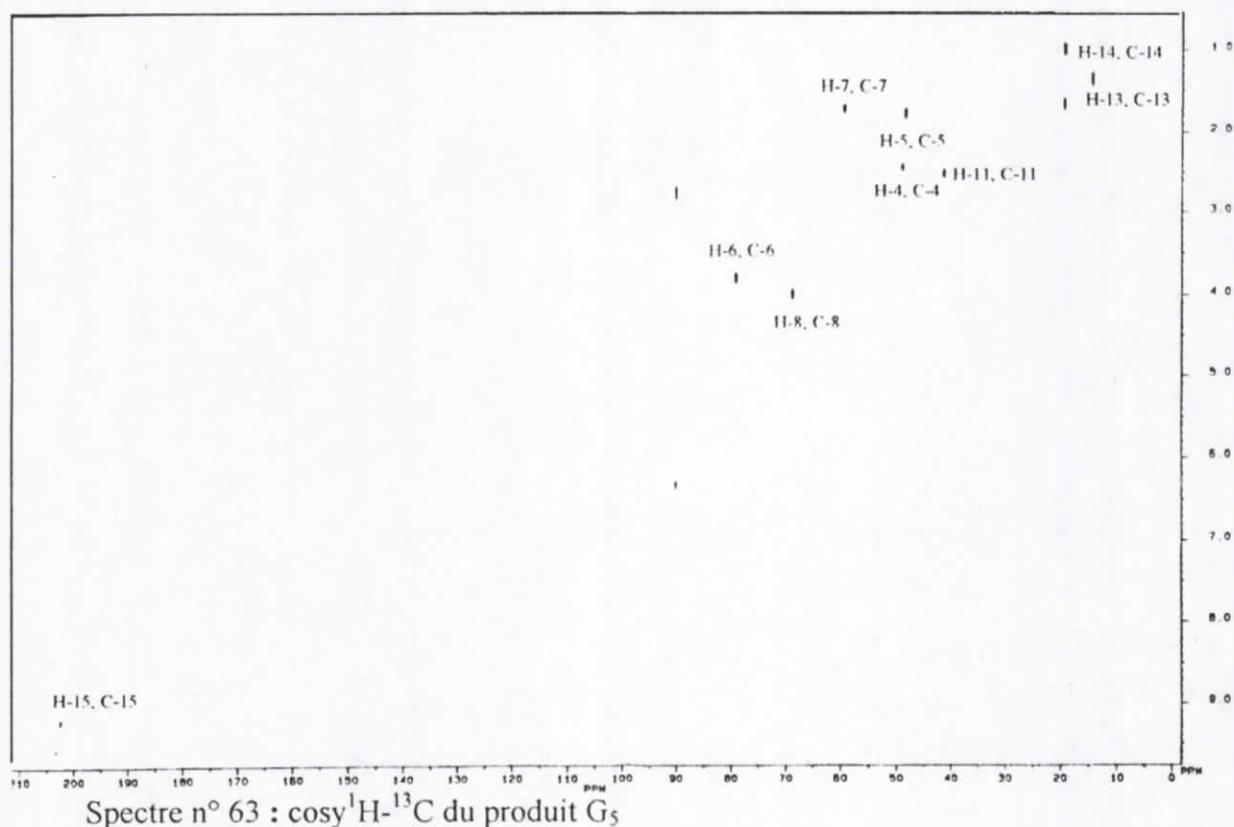
Spectre n° 61 : DEPT du produit G_5

La séparation de ces deux signaux a été possible par l'enregistrement du spectre R.M.N- ^{13}C dans le mélange $\text{CDCl}_3 - \text{C}_6\text{D}_6$ (3 : 1) (spectre n° 62).

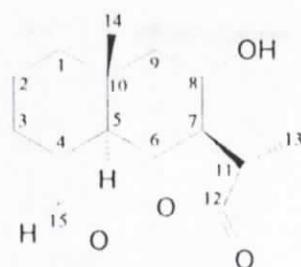


Spectre n° 62 : R.M.N-¹³C du produit G₅

L'attribution des différents signaux aux différents noyaux repose sur une étude approfondie des spectres R.M.N 2D, $\text{cosy}^1\text{H}-^1\text{H}$, $\text{cosy}^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (spectre n° 63) et HMBC qui sont en bon accord avec ceux donnés par la littérature pour des eudesmanolides analogues [37-42].



L'ensemble de ces éléments qui sont résumés dans les tableaux 39 et 40 nous a conduit à la structure du composé G_5 . Ce composé est totalement original, nous lui avons attribué le nom de "8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydroonopordaldéhyde" par analogie aux structures similaires décrites dans la littérature[43]. Ce travail a fait l'objet d'une publication [44].



Structure du composé G₅ : 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydroonopordaldéhyde

Tableau 39 : R.M.N-¹H [300MHz, CDCl₃ + 1goutte de MeOH (d₄)],
cosy¹H-¹H, HMBC (400MHz) du composé G₅.

H	δ (ppm)	Cosy ¹ H- ¹ H	HMBC
1	*		
1'	*		
2	*		
2'	*		
3	*		
3'	*		
4	2,45 m	H-5	
5	1,75 t	H-4, H-6	C-4, C-6, C-10, C-14
6	3,79 t	H-5	C-12
7	1,68 m	H-8	
8	3,95 dt	H-7, H-9, H-9'	
9	1,38 m	H-8, H-9', H-14	C-14
9'	1,86 dd	H-8, H-9	C-5, C-7, C-8
11	2,52 dq	H-13	C-7, C-12, C-13
13	1,36 d	H-11	C-7, C-11, C-12
14	0,98 s	H-9	C-5, C-10
15	9,55 d		
OH	3,47		

J(Hz) : 4, 15 = 8, 9' = 4 ; 4, 5 = 5, 6 = 6, 7 = 7, 8 = 8, 9 = 11 ; 7, 11 = 12 ;
9, 9' = 13 ; 11, 13 = 7

Tableau 40 : R.M.N-¹³C (75MHz), DEPT, et Cosy¹H-¹³C du composé G₅.

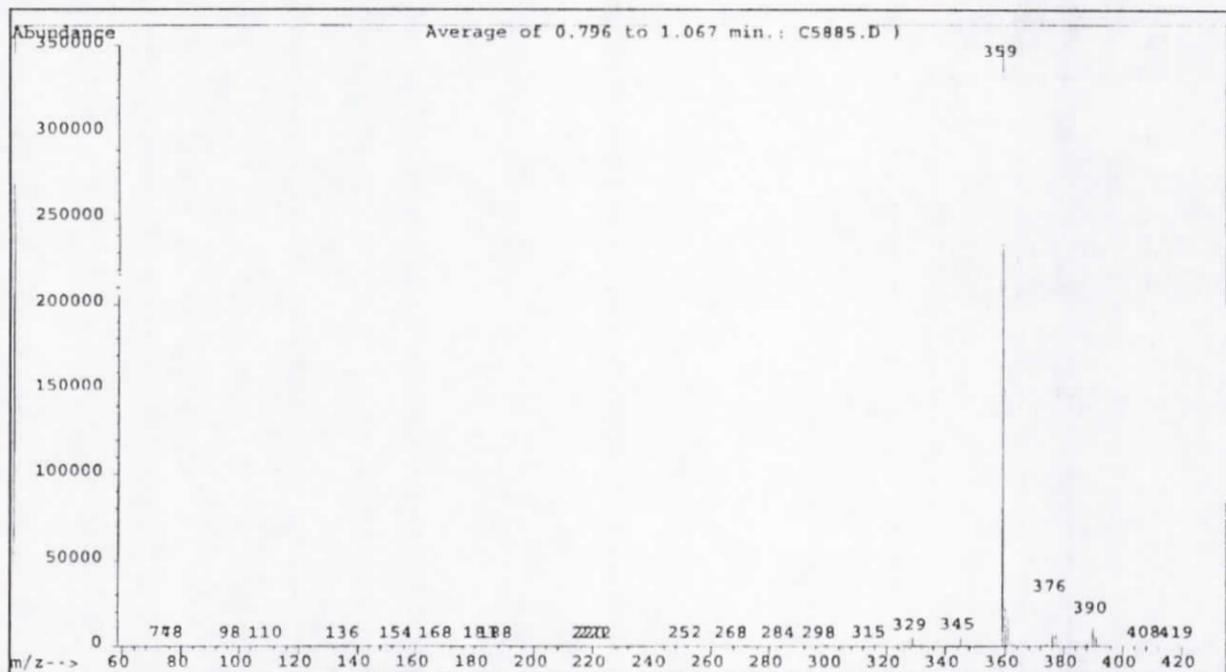
C	δ (ppm)	δ (ppm)	DEPT	Cosy ¹ H- ¹³ C
	[CDCl ₃ + 1goutte de MeOH (d ₄)]	[CDCl ₃ + C ₆ D ₆] 3 : 1		
1	26,1	25,1	CH ₂	
2	19,3 ^a	19,3 ^b	CH ₂	
3	40,4	40,4	CH ₂	
4	48,9	48,8	CH	H-4
5	48,4	48,3	CH	H-5
6	79,2	79	CH	H-6
7	59,2	59,1	CH	H-7
8	68,4	68,5	CH	H-8
9	51,1	51,1	CH ₂	
10	35,1	35	C	
11	41,2	41,1	CH	H-11
12	178	178	C	
13	14,3	14,3	CH ₃	H-13
14	19,3 ^a	19,2 ^b	-	H-14
15	203,2	202,1	CH	H-15

^a Superposition de C-2 et C-14

^b les attributions peuvent être échangées

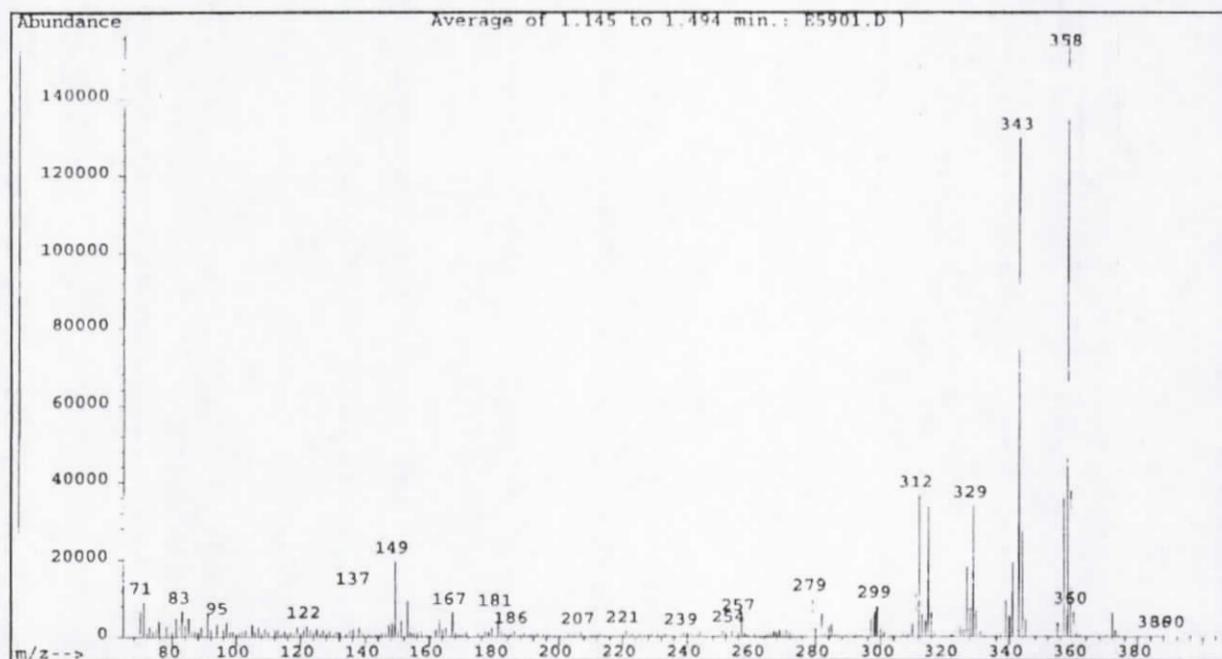
IV. 2. 2. Identification du produit G₂.

Le spectre SMDIC/NH₃ (spectre n° 64) montre un pic quasi-moléculaire à $m/z = 376$ correspondant à $[\text{MNH}_4]^+$ et un pic à $m/z = 359$ correspondant à $[\text{MH}]^+$ résultant de la perte d'une molécule d'ammoniac.



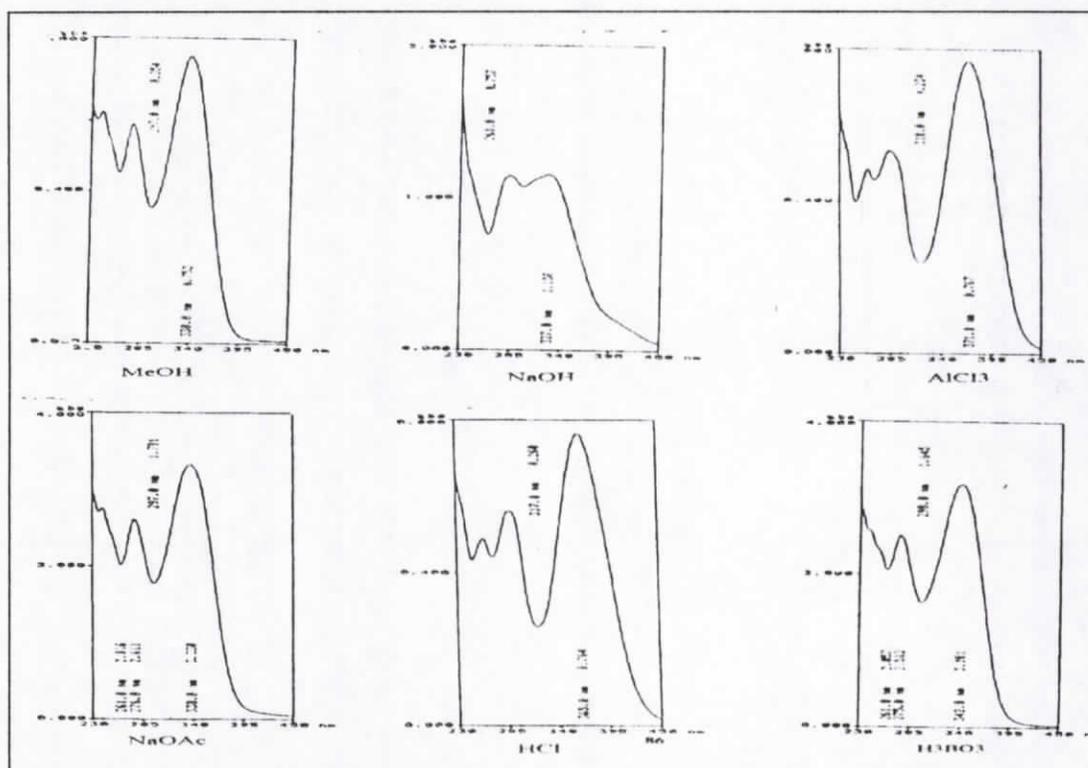
Spectre n° 64 : SMDIC/NH₃ du produit G₂

Le spectre SMDIE (spectre n° 65) donne un pic moléculaire à $m/z = 358$ comme pic de base et des fragmentations à $m/z = 343$ $[\text{M}-15]^+$; 329 $[\text{M}-\text{H}-28]^+$; 315 $[\text{M}-15-28]^+$; 312 $[\text{M}-28-\text{H}_2\text{O}]^+$. Ces données ainsi que les intensités des pics à $M+1$ et $M+2$ par rapport à celle du pic relatif à M suggèrent la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ [45].



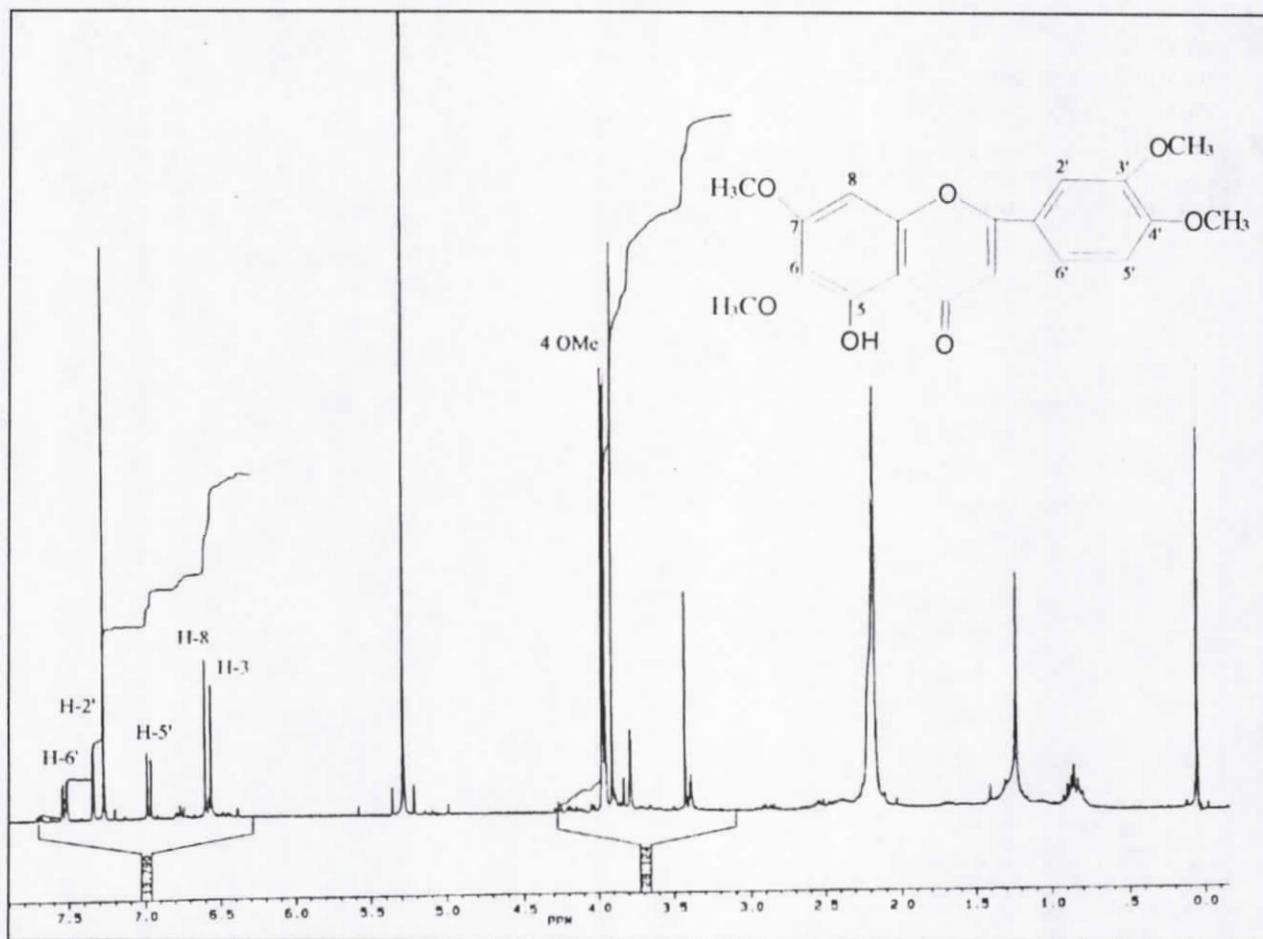
Spectre n° 65 : SMDIE du produit G₂

Le spectre UV (spectre n° 66) enregistré dans le méthanol montre la présence de deux bandes l'une à 275 nm et l'autre à 339 nm caractéristique des composés flavoniques et notamment d'une flavone (bande I = 339 nm). La série spectrale UV, avec addition de réactifs montre une flavone portant un OH libre en position 5 et substituée en position 6, 7, 3' et 4' [46].



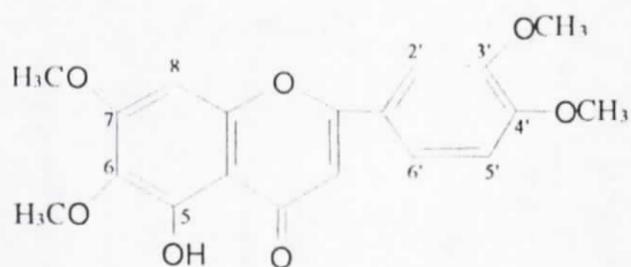
Spectre n° 66 : UV du produit G₂

Le spectre R.M.N-¹H (spectre n° 67) indique la présence de quatre groupements méthoxyles et des signaux relatifs aux protons : H-6', $\delta = 7,55$ (dd, $J = 8 ; 2$ Hz) ; H-2', $\delta = 7,35$ (d, $J = 2$ Hz) ; H-5', $\delta = 6,98$ (d, $J = 8$ Hz) ; H-8, $\delta = 6,58$ (s) et H-3, $\delta = 6,55$ (s) [47].



Spectre n° 67 : R.M.N- ^1H du produit G_2

L'ensemble de ces données résumé dans les tableaux 41 et 42 nous a conduit à la structure de la 5-hydroxy-3', 4', 6, 7-tetraméthoxyflavone.



Structure du composé G₂ : 5-hydroxy-3', 4', 6, 7-tetraméthoxyflavone.

Tableau 41 : UV (λ_{max} , nm) du produit G₂.

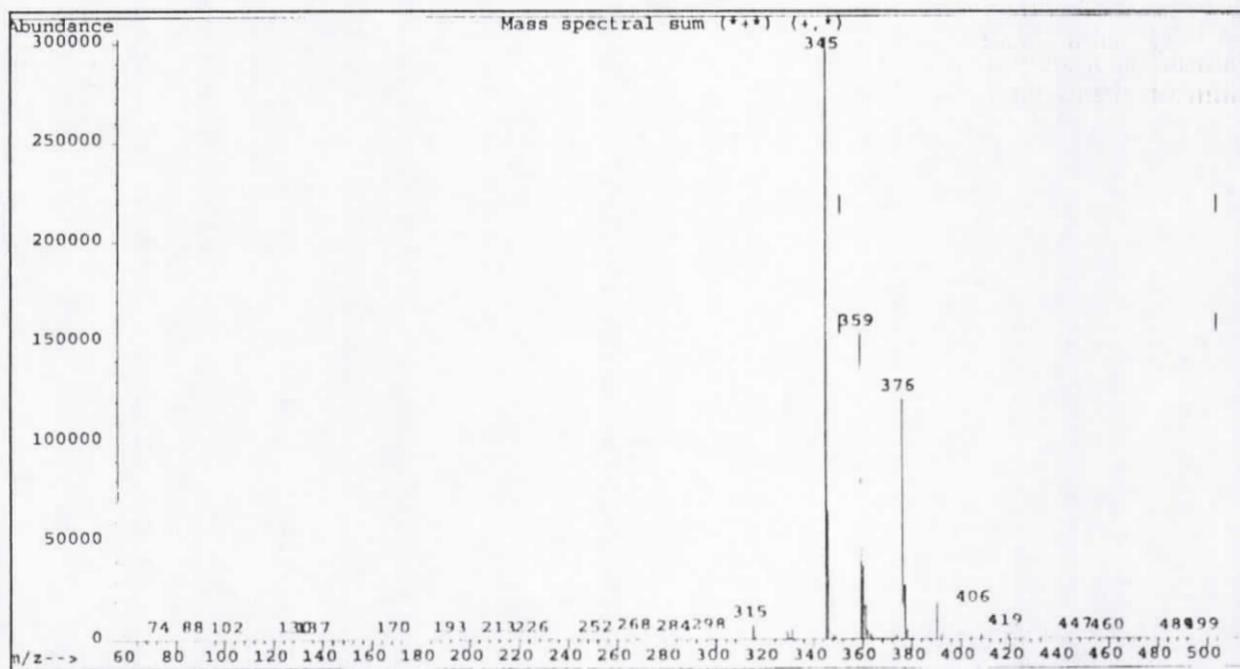
Réactifs	Bande II	Bande I
MeOH	275	339
+NaOH	284	327
+AlCl ₃	286	371
+AlCl ₃ +HCl	288	365
+NaOAc	276	338
+NaOAc+H ₃ BO ₃	275	342

Tableau 42 : R.M.N-¹H (300 MHz, CDCl₃) du produit G₂.

H	δ (ppm)	J (Hz)
2 OCH ₃	3,92 s	
2 OCH ₃	3,98 s	
H-2'	7,35 d	2
H-5'	6,98 d	8
H-6'	7,55 dd	2 ; 8
H-3	6,55 s	
H-8	6,58 s	

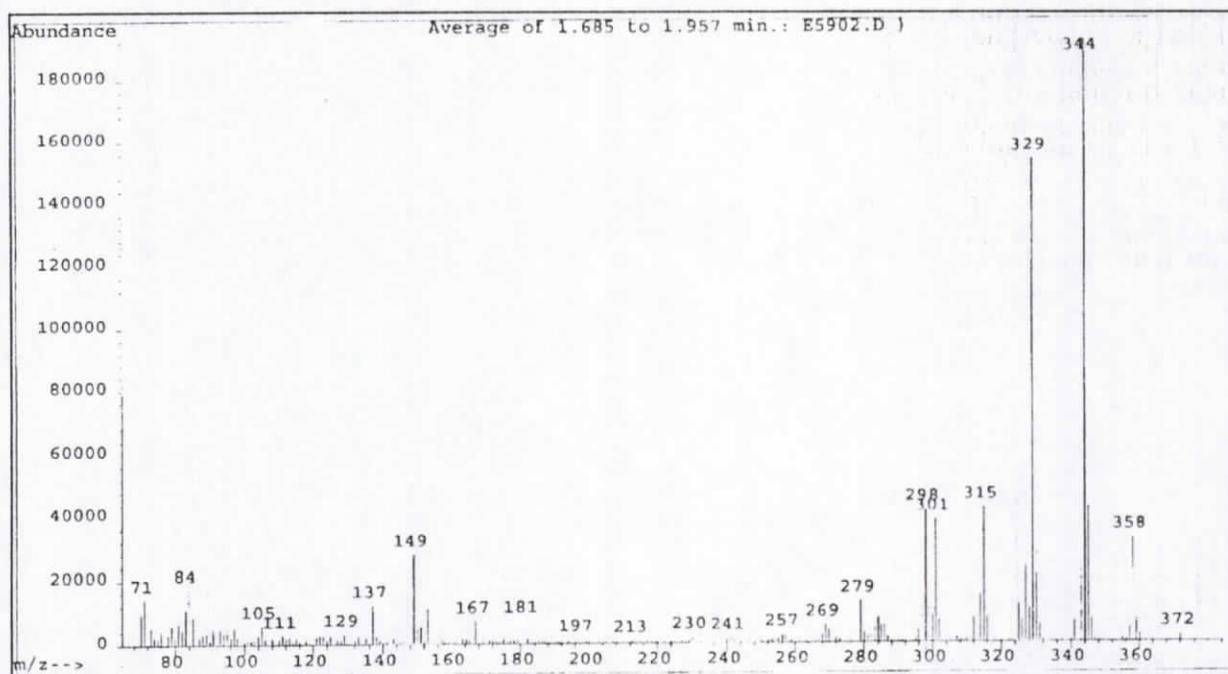
IV. 2. 3. Identification du produit G₃.

Le spectre SMDIC/NH₃ (spectre n° 68) montre un pic quasi-moléculaire à m/z = 345 correspondant à [MNH₄]⁺.



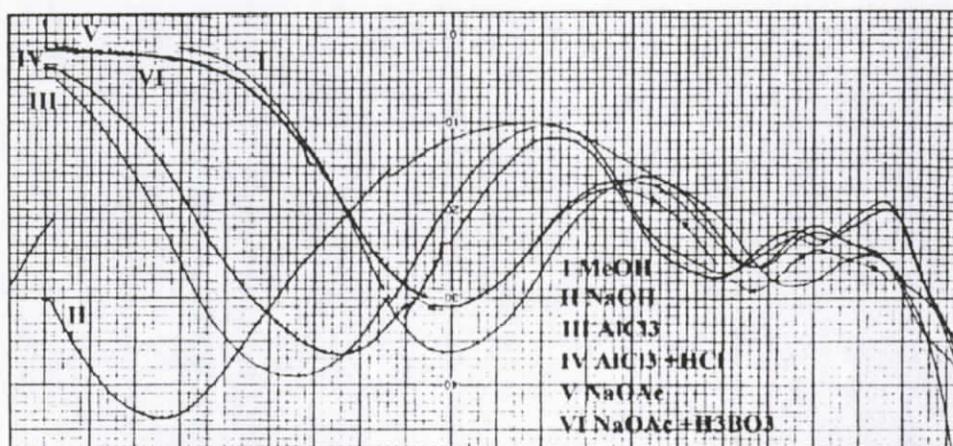
Spectre n° 68 : SMDIC/NH₃ du produit G₃

Le spectre SMDIE (spectre n° 69) donne un pic moléculaire à m/z = 344 comme pic de base et des fragmentations à m/z = 329 [M-15]⁺; 326 [M-18]⁺; 315 [M-1-28]⁺; 301 [M-15-28]⁺; 298 [M-18-28]⁺; 181 [A₁-15]⁺; 149 [B₁+1]⁺. Ces données ainsi que les intensités des pic à M+1 et M+2 par rapport à celle du pic relatif à M suggèrent la formule brute C₁₈H₁₆O₇ [45].



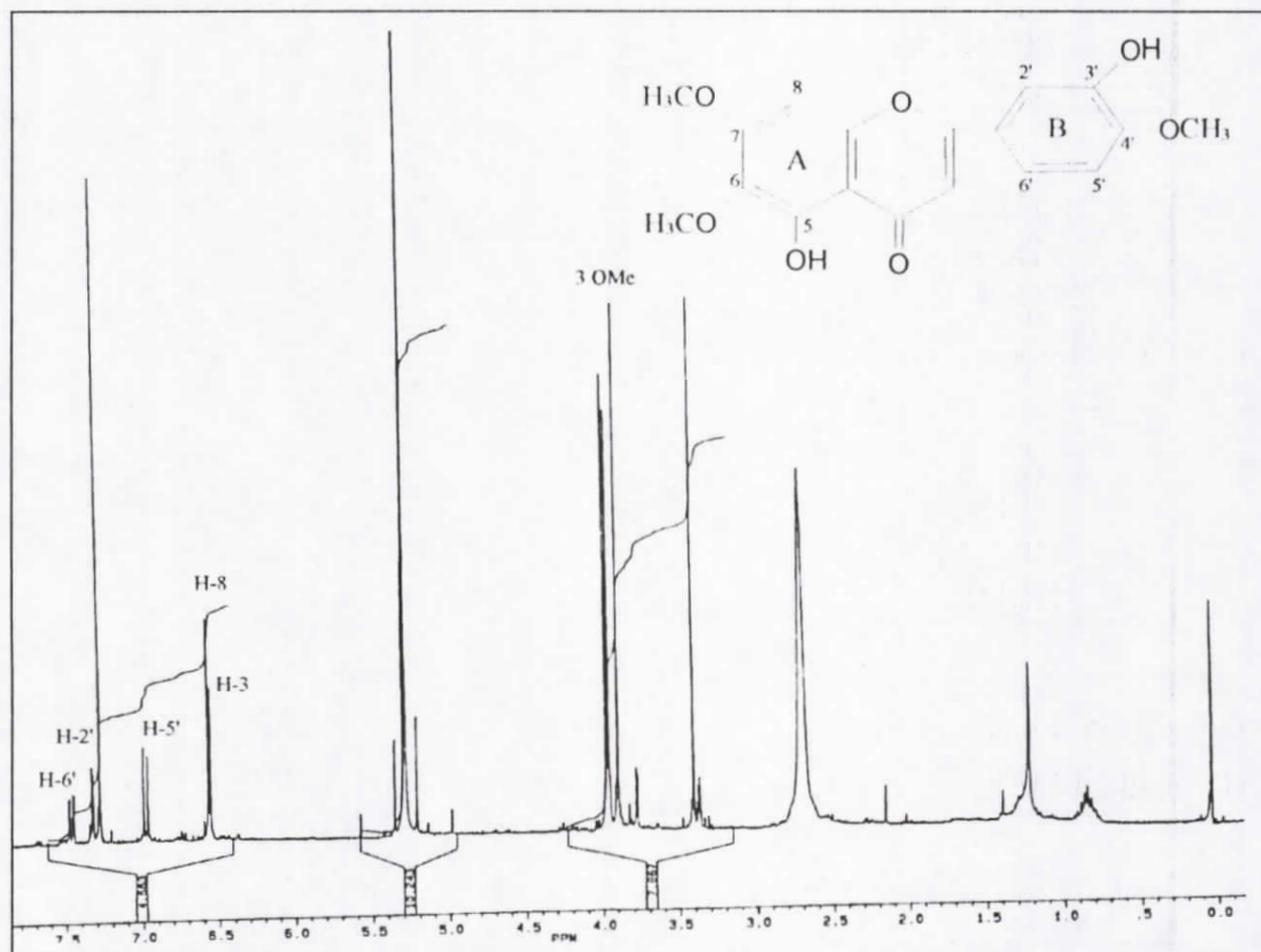
Spectre n° 69 : SMDIE du produit G₃

Le spectre UV (spectre n° 70) enregistré dans le méthanol montre la présence de deux bandes l'une à 274 nm et l'autre à 340 nm caractéristique des composés flavoniques et notamment d'une flavone (bande I = 340 nm). La série spectrale UV, avec addition de réactifs montre une flavone portant un OH libre en position 5 et substituée en position 6, 7, 3' et 4' [46].



Spectre n° 70 : UV du produit G₃

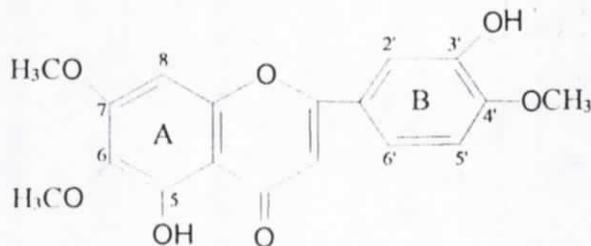
Un retour vers la formule brute montre que les quatre substituants prévus en 6, 7, 3' et 4' sont en fait trois groupements méthoxyles observés sur le spectre R.M.N-¹H (spectre n° 71) et un groupement hydroxyle.



Spectre n° 71 : R.M.N-¹H du produit G₃

L'étude du spectre SMDIE ayant permis la mise en évidence de l'ion [A₁-15]⁺ à 181, il est donc clair que le noyau A de cette flavone est diméthoxylé. De cette constatation il vient que le noyau B est monométhoxylé et monohydroxylé en 3' et 4'. Un retour au spectre UV enregistré après addition d'acétate de sodium montre que la bande I n'a subi aucun déplacement notable ($\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$) par rapport au spectre enregistré dans le méthanol ($\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$), ceci est caractéristique de l'absence d'un OH libre en 4' [46].

De l'ensemble de ces données résumé dans les tableaux 43 et 44, la structure de G₃ est la 3',5 dihydroxy-4', 6, 7-triméthoxyflavone (euparotine).



Structure du composé G₃ : 3',5 dihydroxy-4', 6, 7-triméthoxyflavone.

Tableau 43 : UV (λ_{max} , nm) du G₃

Réactifs	Bande II	Bande I
MeOH	274	340
+NaOH	264	404
+AlCl ₃	282	374
+AlCl ₃ +HCl	284	364
+NaOAc	274	340
+NaOAc+H ₃ BO ₃	273	340

Tableau 44 : R.M.N-¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OCD₃) du G₃

H	δ (ppm)	J (Hz)
2 OCH ₃	3,92 s	
OCH ₃	3,99s	
H-2'	7,33 d	2
H-5'	6,98 d	8
H-6'	7,45 dd	2 ; 8
H-3	6,56 s	
H-8	6,57 s	

Ainsi l'étude phytochimique, de *Centaurea granata L* a permis la mise au point structurale de deux flavones polyméthoxylées et d'un eudesmanolide original. La mise en évidence d'autres structures sesquiterpéniques n'a pas été possible à cause de l'indisponibilité du matériel végétal.

Références bibliographiques.

1. Nowak, G., *J. Chromatographia*, 1990, **505**, 417.
2. Pyysalo, H., Seppa, E-L. and Widen, K-G., *Journal Of Chromatography*, 1980, **190**, 466.
3. Picman, A.K., Panfil, I. and Towers, G.H.N., *Journal Of Chromatography*, 1981, **212**, 379.
4. Drożdż, B. and Bloszyk, E., *Planta Med*, 1978, **33**, 379.
5. Picman, A.K., Ranieri, R.L., Towers, G.H.N. and Lam, J., *Journal Of Chromatography*, 1980, **189**, 187.
6. Fernandez, I., Garcia, B., Grancha, F.J. and Pedro, J.R., *Phytochemistry*, 1987, **26**, 2403.
7. Appendino, G., Gariboldi, P. and Belliardo, F., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 2163.
8. Gonzalez, A.G., Bermejo, J. and Rodriguez, R.M., *An.Quim*, 1972, **68**, 333.
9. Bohlmann, F. and Le Van, N., *Phytochemistry*, 1977, **37**, 487.
10. Halim, A.F., Zaghloul, A.M. and Bohlmann, F., *Phytochemistry*, 1980, **19**, 2767.
11. Das, S., Baruah, R.N., Sharma, R.P., Baruah, J.N., Kulanthaivel, P. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1983, **22**, 1989.
12. Bruno, M., Diaz, J.G. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1991, **30**, 4165.
13. Kisiel, W., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 328.
14. Kisiel, W., Jakupovic, J. and Huneck, S., *Phytochemistry*, 1994, **35**, 269.
15. Rustaiyan, A., Niknejad, A., Zdero, C. and Bohlmann, F., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 2427.
16. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Amaro, J.M., Massanet, G.M., Galindo, A. and Cabrera, I., *Can. J. Chem*, 1978, **56**, 491.
17. Öksüz, S. and Topcu, G., *Phytochemistry*, 1994, **37**, 487.
18. Öksüz, S., Clark, R.J. and Herz, W., *Phytochemistry*, 1981, **33**, 1267.
19. Spring, O., Buschmann, H., Vogler, B., Schillig, E., Spraul, M. and Hoffmann, M., *Phytochemistry*, 1995, **39**, 609.

20. Gonzalez, C., Macias, F.A., Massanet, G.M. and Rodriguez Luis, F., *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2107.
21. Alberto Marco, J., Sanz, J.F., Albiach, R., Rustaiyan, A. and Habibi, Z., *Phytochemistry*, 1993, **32**, 395.
22. Alberto Marco, J., Sanz, J.F., Garcia-Lliso, V., Sussanna, A. and Garcia-Jacas, N., *Phytochemistry*, 1994, **37**, 1101.
23. Stevens, K.L., *Phytochemistry*, 1982, **21**, 1093.
24. Massiot, G., Morfaux, A.M, Le Men-Olivier, L., Bouquant, J., Madaci, A., Mahmoud, A., Chopova, M. and Aclinou, P., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 258. Marco, J.A., Sanz, J.F.,
25. Fernandez, I., Pedro, J.R. and Polo, E., *Phytochemistry*, 1995, **38**, 655.
26. Youssef, D. and Frahm, A.W., *Planta Med*, 1994, **60**, 267.
27. Jakupovic, J., Jia, Y., Pathak, V.P., Bohlmann, F. and King, R.M., *Planta Med*, 1986, 399.
28. Merrill, G.B. and Stevens, K.L., *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2013.
29. Hamburger, M., Wolfender, J.L. and Hostettmann, K., *Natural toxins*, 1993, **31**, 316.
30. Öksüz, S. and Putun, E., *Phytochemistry*, 1983, **22**, 2615.
31. Stevens, K.L., Riopelle, R.J. and Wong, R.Y., *J.Nat.Prod*, 1990, **53**, 218.
32. Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Khalfallah, N. and Aclinou, P., *Phytochemistry*, 1997, **45**, 1449.
33. Cheng, C.H.K., Costall, B., Hamburger, M., Hostettmann, K., Naylor, R.J., Xang, Y., Jenner, P., *Neuropharmacology*, 1992, **31**, 271.
34. Alberto Marco, J., Sanz-Cervera, J.F., Pareja, J.M., Sancenon, F. and valles-xirau, J., *Phytochemistry*, 1994, **37**, 477.
35. Rustaiyan, A., Ahmadi, B., Jakupovic, J. and Bohalmann, F., *Phytochemistry*, 1986, **25**, 1659.
36. Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Méndez, J.T., Lopèz Sanchez, M. and Eiroa Martinez, J.L., *Phytochemistry*, 1992, **31**, 1821.
37. Shimizu, S., Miyaze, T., Ueno, A. and Usmanghani, K., *Phytochemistry*, 1989, **28**, 3399.
38. Miski, M., Meriçli, A.H. and Mabry, T.J., *Phytochemistry*, 1988, **27**, 1417.
39. Mahmoud, Z., El-Masry, S., Amer, M., Ziesche, J. and Bohalmann, F., *Phytochemistry*, 1983, **22**, 1290.

40. Da silva, A.J.R., Garcia, M., Baker, P.M. and Rabi, J.A., *Organic Magnetic Resonance*, 1981, **16**(3), 234.
41. Da silva, A.J.R., Garcia, M., Baker, P.M. and Rabi, J.A., *Organic Magnetic Resonance*, 1981, **16**(3), 234.
42. Rustaiyan, A., Nazarians, L. and Bohalmann, F., *Phytochemistry*, 1979, **18**, 879.
43. Drożdż, B. and Piotrowski, J., *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 1973, **25**, 91.
44. Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Kaabeche, M., Tillequin, F. and Seguin, E., *Phytochemistry*, 1998, **49**(8), 2425.
45. Goudard, M., favre-Bonvin, J., Lebreton, P. and Chopin, J., *Phytochemistry*, 1978, **17**, 145.
46. Voirin, B., *Phytochemistry*, 1983, **22**, 2107.
47. Markham, K. R., *Techniques of Flavonoid Identification*. Academic Press. London, 1982.

CHAPITRE V

CONCLUSION

Conclusion.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux lactones sesquiterpéniques en général, notamment l'activité biologique et l'intérêt thérapeutique.

Notre intérêt à ces molécules a été beaucoup orienté vers celles issues du genre *Centaurea* (compositae). Ainsi une étude bibliographique soutenue a permis de faire une analyse structurale approfondie de ces composés.

Nous avons, en effet, pu mettre en évidence, la présence d'élémanolides, d'eudesmanolides, d'héliangolides et de germacranolides à côté de la prédominance des guaianolides dans le genre *Centaurea* et établir un recueil de structures connues. Cette étude peut servir comme élément de base aux chercheurs débutant dans ce domaine.

Notre travail expérimental a porté sur l'étude phytochimique de deux espèces algériennes dont une endémique. Orienté vers la séparation des lactones sesquiterpéniques, ce travail a permis l'isolation, la purification et la détermination structurales en combinant les méthodes spectroscopiques et, notamment les expériences les plus sophistiquées de R.M.N de quatre guaianolides acétylés et de sept guaianolides à l'état natif dont un original de l'espèce endémique, soit *Centaurea musimomum*. La deuxième espèce étudiée soit *Centaurea granata* L., a mené à un eudesmanolide original et deux flavones polyméthoxylés.

Ce travail a porté également sur l'étude de l'activité biologique, notamment les activités cytotoxique et antiparasitaire de quatre centaurees dont celles investiguées. Les résultats ont montré que *Centaurea musimomum* est douée d'une activité cytotoxique remarquable sur cellules KB avec une inhibition de croissance de 89% à 10µg/ml et d'une activité antiparasitaire importante sur *Plasmodium falsiparum* (IC = 3,16µg/ml). Ces activités sont en accord avec la composition en lactones sesquiterpéniques de cette plante dont l'activité à l'état isolé est reconnue. Les résultats obtenus pour les trois autres espèces sont excellents pour *Centaurea furfuracea* et moins bons pour *Centaurea granata* L. et *Centaurea maroccana*. Concernant les produits isolés purs, un seul produit a été testé dans le cadre de ce travail, le résultat n'est pas significatif.

Ce travail constituant, un ensemble assez bien soudé d'études faisant ainsi partie des objectifs de notre laboratoire n'est qu'à ses débuts. D'autres études complémentaires sont en cours de réalisation au sein de notre équipe.

PARTIE
EXPERIMENTALE

Partie expérimentale.

Les spectres R.M.N-1H, 13C et 2D sont réalisés sur des appareils bruker (fréquences 200, 300, 400 et 500 MHz). Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre Nermag R10-10 masse 1000.

Analyse du 4 β , 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacétate (F₃). Cristal, pf 143 –144°, UV λ_{\max}^{MeOH} nm : 214 ; IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3410 (OH), 1770 (γ -lactone), 1730 (cyclopentanone), 1720 et 1240 (OAc), 1640 (C=C). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 322,1631 [M]⁺ (24,44) ; SMIC (NH₃), m/z (ret. int) : 340 [MNH₄]⁺ (100), 323 [MH]⁺ (7,13), 305 [MH – H₂O]⁺ (0,8), 263 [MH – C₂H₄O₂]⁺ (0,8) ; $[\alpha]_D^{27} + 124 - 125^\circ$ (CHCl₃) ; c = 0,1)

Analyse du 4 β , 15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A (F₈). Cristal, pf 154 –155°, UV λ_{\max}^{MeOH} nm : 214 ; IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3400(OH), 1770 (γ -lactone), 1730 (cyclopentanone), 1640 (C=C). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 280,1181 [M]⁺ (1,32) ; 262,1166 [M – H₂O]⁺ (1,37) ; 252,1275 [M – CO]⁺ (17,65) ; 250,1136 [M – CH₂O]⁺ (100) ; 249,1056 [M – CH₂OH]⁺ (6,95) ; SMIC (NH₃), m/z (ret. int) : 298 [MNH₄]⁺ (100) ; 281 [MH]⁺ (9,05) ; $[\alpha]_D^{27} + 145^\circ$ (CHCl₃) ; c = 0,04)

Analyse de l'aguérine B (26₂). Huile, IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹ : 3450(OH), 1762 (γ -lactone), 1720 (ester), 1640 (C=C). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 330, 3596 [M]⁺ (1,94) ; 244,3408 [M – C₄H₆O₂]⁺ (15,20) ; 226,3331 [244 – H₂O]⁺ (10,68) ; 69,1883 [C₄H₅O]⁺ (100).

$$[\alpha]_{23}^{\lambda} = \frac{589}{+63,9} \frac{578}{+68,5} \frac{546}{+78,0} \frac{436}{+134,4} \frac{365}{+211,5} \text{ (CHCl}_3 \text{ ; c = 0,24).}$$

Analyse de la 17,18-désoxyrépine (36). Huile. SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 260,1013 [M – C₄H₆O₂]⁺ (17,44) ; 242,0923 [262 – H₂O]⁺ (6,48) ; 230,0873 [262 – CH₂O]⁺ (7,57) ; 214,0945 [242 – CO]⁺ (6,94).

Analyse de la 19-désoxy-15-chlorojanérine (19). Huile. SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 296,0901 $[M - C_4H_6O_2]^+$ (9,53); 298,0819 $[M - C_4H_6O_2]^+$ (3,40); 278,0915 $[296 - H_2O]^+$ (4,85); 280,0921 $[298 - H_2O]^+$ (2,05); 260,1162 $[296 - HCl]^+$ (33,17); 247,1114 $[296 - CH_2Cl]^+$ (3,20); 242,1075 $[278 - HCl]^+$; 229,1000 $[278 - CH_2Cl]^+$; 211,0955 $[229 - H_2O]^+$ (2,12); 69,0441 $[C_4H_5O]^+$ (100).

Analyse de la chlorojanérine (108₁). Huile. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3496 (OH), 1749 (γ -lactone), 1709 et 1250 (ester), 1650 (C=C). $[\alpha]_D^{25} + 73^\circ$ (MeOH, c = 5,2). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 296,0777 $[M - C_4H_6O_3]^+$ (9,15); 298,0760 $[M - C_4H_6O_2]^+$ (2,68); 278,0641 $[296 - H_2O]^+$ (11,19); 280,0603 $[298 - H_2O]^+$ (4,38); 260,0945 $[296 - HCl]^+$ (9,40); 229,0806 $[278 - CH_2Cl]^+$; 211,0703 $[229 - H_2O]^+$ (4,92); 85,0262 $[C_4H_5O_2]^+$ (100); 57,0331 $[C_4H_5O_2 - CO]^+$ (22,41).

Analyse de la centaurepensine (51₁). Cristal. pf 209 – 211° (mélangé avec son épimère 51₂). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3460 (OH), 1745 (γ -lactone), 1720 (ester), 1650 (C=C). $[\alpha]_D^{20} + 81^\circ$ (MeOH, c = 0,41). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 364,1479 $[M - Cl_2]^+$ (9,7); 322,1426 $[364 - C_2H_2O]^+$ (6,77); 304,1201 $[322 - H_2O]^+$ (18,00); 292,1166 $[322 - CH_2O]^+$ (17,74); 262,1118 $[364 - C_4H_6O_3]^+$ (57,19); 244,1051 $[262 - H_2O]^+$ (100); 85,0498 $[C_4H_5O_2]^+$ (24,35).

Analyse de l'épicentaurepensine (51₂). Cristal. pf 209 – 211° (mélangé avec son épimère 51₁). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3460 (OH), 1745 (γ -lactone), 1720 (ester), 1650 (C=C). $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$ (MeOH, c = 0,20). SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 364,1479 $[M - Cl_2]^+$ (9,7); 322,1426 $[364 - C_2H_2O]^+$ (6,77); 304,1201 $[322 - H_2O]^+$ (18,00); 292,1166 $[322 - CH_2O]^+$ (17,74); 262,1118 $[364 - C_4H_6O_3]^+$ (57,19); 244,1051 $[262 - H_2O]^+$ (100); 85,9498 $[C_4H_5O_2]^+$ (24,35).

Analyse de la linichlorine B diacétate (51₂₁). Huile, SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 466,1321 [M]⁺ (1,76) ; 424,1186 [M - C₂H₂O]⁺ (42,82) ; 244,1055 [424 - C₆H₉O₄Cl]⁺ (64,32) ; 226,0964 [244 - H₂O]⁺ (100) ; 163,0137 [C₆H₈O₃Cl]⁺ (82,15) ; 135,0186 [163 - CO]⁺ (62,70).

Analyse de la répine monoacétate (51₂₂). Huile, SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 404,1136 [M]⁺ (1,40) ; 332,1092 [M - C₂H₂O - C₂H₂O]⁺ (17,28) ; 302,1003 [M - C₄H₆O₃ - C₂H₂O - H₂O]⁺ (6,05) ; 230,0816 [M - C₄H₆O₃ - C₂H₂O - CH₂O]⁺ (35,87) .

Analyse de la cynaropicrine diacétate (81₁). Huile, SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 430,1611 [M]⁺ (1,03) ; 387,1357 [M - C₂H₃O]⁺ (27,67) ; 244,1035 [M - C₂H₂O - C₆H₈O₄]⁺ (33,70) ; 226,1016 [244 - H₂O]⁺ (38,62) ; 127,0394 [C₆H₇O₃]⁺ (100).

Analyse de la janérine diacétate (108₃₁). Huile.

$$[\alpha]_{27^\circ}^{\lambda} = \frac{589}{+80,6} \frac{578}{+84,2} \frac{546}{+95,5} \frac{436}{+162,3} \frac{365}{+253,3} \quad (\text{CHCl}_3 ; c = 0,64).$$

SMHR 70 ev, m/z (ret. int) : 446,1597 [M]⁺ (2,08) ; 387,1511 [M - C₂H₃O₂]⁺ (1,08) ; 302,1190 [M - C₆H₈O₄]⁺ (3,15) ; 259,1044 [302 - C₂H₃O]⁺ (3,39) ; 242,0979 [C₁₅H₁₄O₄]⁺ (33,17) ; 224,0898 [242 - H₂O]⁺ (10,10) ; 127,0434 [C₆H₇O₃]⁺ (100).

Analyse du 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydroonopordaldéhyde (G₅). Cristal. pf 235° ;

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 3600 (OH), 1780 (γ -lactone), 1730 (aldéhyde). EIMS, $m/z = 267$ [MH]⁺ (2) ; 266 [M]⁺ (0,5) ; 238 [M - CO]⁺ (20) ; 220 [M - CO - H₂O]⁺ (100) ; DIC/NH₃, $m/z = 284$ [MNH₄]⁺ (100) ; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm : 273 (97) ; $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$ (MeOH, c = 0,1).

ANNEXE

Les données cristallographiques de F₃ :

Table 1. Crystal data and structure refinement for F₃

Identification code	ul1222
Empirical formula	C17 H22 O6
Formula weight	322.35
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 9.2270(10) Å alpha = 90 deg. b = 11.932(2) Å beta = 90 deg. c = 14.697(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1618.1(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.323 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.100 mm ⁻¹
F(000)	688
Crystal size	? x ? x ? mm
Theta range for data collection	2.20 to 25.86 deg.
Limiting indices	-4<=h<=11, -5<=k<=14, -18<=l<=6
Reflections collected / unique	1842 / 1813 [R(int) = 0.0040]
Completeness to theta = 25.86	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1813 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	0.965
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0411, wR2 = 0.0863
R indices (all data)	R1 = 0.1598, wR2 = 0.1122
Absolute structure parameter	3(2)
Extinction coefficient	0.015(2)
Largest diff. peak and hole	0.195 and -0.130 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ull222. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	7124(8)	10967(3)	4529(3)	168(3)
O(2)	9723(3)	7371(2)	6226(2)	59(1)
O(3)	11436(4)	6325(3)	6875(2)	92(1)
O(4)	9568(3)	6390(2)	8466(2)	66(1)
O(5)	8046(4)	5046(2)	6507(2)	75(1)
O(6)	8769(5)	3306(3)	6628(2)	100(1)
C(1)	6753(5)	9512(3)	6647(3)	59(1)
C(2)	6590(5)	10586(4)	6083(3)	76(2)
C(3)	7198(7)	10340(4)	5174(4)	89(2)
C(4)	7950(6)	9218(3)	5171(3)	57(1)
C(5)	8064(5)	8938(3)	6195(3)	47(1)
C(6)	8217(4)	7700(3)	6404(3)	48(1)
C(7)	7936(5)	7363(3)	7394(3)	51(1)
C(8)	6352(5)	7089(4)	7583(3)	70(1)
C(9)	5322(5)	8087(4)	7565(4)	80(2)
C(10)	5425(5)	8776(4)	6723(3)	64(1)
C(11)	9027(5)	6424(3)	7567(2)	52(1)
C(12)	10215(6)	6670(4)	6873(3)	65(1)
C(13)	8525(6)	5224(4)	7432(3)	77(2)
C(14)	4407(5)	8739(4)	6075(4)	86(2)
C(15)	9340(6)	9200(5)	4631(3)	90(2)
C(16)	8219(5)	4025(4)	6184(3)	55(1)
C(17)	7636(6)	3849(4)	5267(3)	79(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for ull222.

O(1)-C(3)	1.210(6)
O(2)-C(12)	1.345(5)
O(2)-C(6)	1.467(4)
O(3)-C(12)	1.199(5)
O(4)-C(11)	1.413(4)
O(4)-H(4)	0.8200
O(5)-C(16)	1.318(5)
O(5)-C(13)	1.445(5)
O(6)-C(16)	1.191(5)
C(1)-C(10)	1.512(6)
C(1)-C(2)	1.534(6)
C(1)-C(5)	1.542(5)
C(1)-H(1)	0.9800
C(2)-C(3)	1.477(7)
C(2)-H(2A)	0.9700
C(2)-H(2B)	0.9700
C(3)-C(4)	1.508(6)
C(4)-C(15)	1.509(6)
C(4)-C(5)	1.544(5)
C(4)-H(4A)	0.9800
C(5)-C(6)	1.516(5)
C(5)-H(5)	0.9800
C(6)-C(7)	1.532(5)
C(6)-H(6)	0.9800
C(7)-C(8)	1.523(6)
C(7)-C(11)	1.528(6)
C(7)-H(7)	0.9800
C(8)-C(9)	1.524(6)
C(8)-H(8A)	0.9700
C(8)-H(8B)	0.9700
C(9)-C(10)	1.489(6)
C(9)-H(9A)	0.9700
C(9)-H(9B)	0.9700
C(10)-C(14)	1.338(6)
C(11)-C(13)	1.517(6)
C(11)-C(12)	1.526(6)
C(13)-H(13A)	0.9700
C(13)-H(13B)	0.9700
C(14)-H(14A)	0.9300
C(14)-H(14B)	0.9300
C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-C(17)	1.467(6)
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(12)-O(2)-C(6)	111.1(3)
C(11)-O(4)-H(4)	109.5
C(16)-O(5)-C(13)	115.9(4)
C(10)-C(1)-C(2)	116.5(4)
C(10)-C(1)-C(5)	114.2(3)
C(2)-C(1)-C(5)	102.3(4)
C(10)-C(1)-H(1)	107.8
C(2)-C(1)-H(1)	107.8
C(5)-C(1)-H(1)	107.8

C(3)-C(2)-C(1)	106.7(4)
C(3)-C(2)-H(2A)	110.4
C(1)-C(2)-H(2A)	110.4
C(3)-C(2)-H(2B)	110.4
C(1)-C(2)-H(2B)	110.4
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.6
O(1)-C(3)-C(2)	124.4(5)
O(1)-C(3)-C(4)	125.0(5)
C(2)-C(3)-C(4)	110.7(4)
C(3)-C(4)-C(15)	113.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)	102.8(4)
C(15)-C(4)-C(5)	116.8(4)
C(3)-C(4)-H(4A)	107.6
C(15)-C(4)-H(4A)	107.6
C(5)-C(4)-H(4A)	107.6
C(6)-C(5)-C(1)	114.7(3)
C(6)-C(5)-C(4)	114.5(3)
C(1)-C(5)-C(4)	105.7(3)
C(6)-C(5)-H(5)	107.2
C(1)-C(5)-H(5)	107.2
C(4)-C(5)-H(5)	107.2
O(2)-C(6)-C(5)	108.2(3)
O(2)-C(6)-C(7)	105.0(3)
C(5)-C(6)-C(7)	115.6(3)
O(2)-C(6)-H(6)	109.2
C(5)-C(6)-H(6)	109.2
C(7)-C(6)-H(6)	109.2
C(8)-C(7)-C(11)	116.4(4)
C(8)-C(7)-C(6)	113.1(4)
C(11)-C(7)-C(6)	103.8(3)
C(8)-C(7)-H(7)	107.8
C(11)-C(7)-H(7)	107.8
C(6)-C(7)-H(7)	107.8
C(9)-C(8)-C(7)	115.3(4)
C(9)-C(8)-H(8A)	108.5
C(7)-C(8)-H(8A)	108.5
C(9)-C(8)-H(8B)	108.5
C(7)-C(8)-H(8B)	108.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.5
C(10)-C(9)-C(8)	114.0(4)
C(10)-C(9)-H(9A)	108.8
C(8)-C(9)-H(9A)	108.8
C(10)-C(9)-H(9B)	108.8
C(8)-C(9)-H(9B)	108.8
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.7
C(14)-C(10)-C(9)	121.9(5)
C(14)-C(10)-C(1)	122.4(5)
C(9)-C(10)-C(1)	115.7(4)
O(4)-C(11)-C(13)	101.7(3)
O(4)-C(11)-C(12)	112.1(4)
C(13)-C(11)-C(12)	108.3(4)
O(4)-C(11)-C(7)	114.1(3)
C(13)-C(11)-C(7)	118.0(4)
C(12)-C(11)-C(7)	102.8(3)
O(3)-C(12)-O(2)	122.1(5)
O(3)-C(12)-C(11)	127.4(4)
O(2)-C(12)-C(11)	110.4(4)
O(5)-C(13)-C(11)	110.8(3)
O(5)-C(13)-H(13A)	109.5
C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
O(5)-C(13)-H(13B)	109.5

C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.1
C(10)-C(14)-H(14A)	120.0
C(10)-C(14)-H(14B)	120.0
H(14A)-C(14)-H(14B)	120.0
C(4)-C(15)-H(15A)	109.5
C(4)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(4)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(6)-C(16)-O(5)	121.3(4)
O(6)-C(16)-C(17)	123.9(4)
O(5)-C(16)-C(17)	114.7(4)
C(16)-C(17)-H(17A)	109.5
C(16)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(16)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for u11222.
 The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	318(8)	88(3)	99(3)	23(3)	-3(4)	78(4)
O(2)	61(2)	68(2)	50(2)	8(2)	6(2)	21(2)
O(3)	84(3)	107(3)	83(2)	17(2)	5(2)	51(2)
O(4)	87(2)	63(2)	49(2)	10(2)	-16(2)	-13(2)
O(5)	111(3)	46(2)	67(2)	-4(2)	-39(2)	6(2)
O(6)	132(3)	72(2)	94(3)	-6(2)	-24(3)	33(2)
C(1)	66(3)	52(3)	58(3)	-13(2)	-1(3)	6(3)
C(2)	65(4)	56(3)	105(4)	-16(3)	-8(3)	14(3)
C(3)	135(5)	58(3)	76(4)	0(3)	-14(4)	17(4)
C(4)	78(3)	49(3)	44(3)	0(2)	-7(3)	5(3)
C(5)	52(3)	42(2)	48(2)	-6(2)	1(2)	-2(2)
C(6)	55(3)	50(2)	40(2)	-4(2)	-2(2)	0(2)
C(7)	61(3)	48(2)	45(2)	-1(2)	0(2)	-6(3)
C(8)	60(3)	91(4)	59(3)	16(3)	2(3)	-15(3)
C(9)	53(3)	104(4)	84(4)	-2(3)	24(3)	-2(3)
C(10)	48(3)	70(3)	73(3)	-14(3)	3(3)	10(3)
C(11)	71(3)	49(3)	37(2)	6(2)	-6(2)	-5(3)
C(12)	85(4)	58(3)	50(3)	2(2)	-5(3)	19(3)
C(13)	111(4)	61(3)	60(3)	4(3)	-29(3)	-5(3)
C(14)	57(3)	76(4)	125(5)	-10(4)	-17(3)	12(3)
C(15)	111(5)	87(4)	71(3)	15(3)	27(3)	4(4)
C(16)	55(3)	45(3)	66(3)	4(3)	-4(3)	6(2)
C(17)	102(4)	63(3)	72(3)	-11(3)	-18(3)	4(3)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ull222.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	9994	6978	8578	99
H(1)	7040	9730	7264	70
H(2A)	5577	10794	6033	91
H(2B)	7114	11198	6366	91
H(4A)	7287	8674	4895	68
H(5)	8937	9310	6425	57
H(6)	7571	7272	6005	58
H(7)	8205	7999	7781	61
H(8A)	6027	6547	7135	84
H(8B)	6287	6735	8176	84
H(9A)	4336	7814	7626	96
H(9B)	5525	8561	8086	96
H(13A)	9315	4715	7569	93
H(13B)	7735	5063	7847	93
H(14A)	3607	8273	6143	104
H(14B)	4501	9179	5556	104
H(15A)	9765	8466	4664	135
H(15B)	10003	9740	4877	135
H(15C)	9137	9381	4007	135
H(17A)	7253	4543	5038	118
H(17B)	6877	3299	5289	118
H(17C)	8395	3592	4872	118

ملخص :

إنصب إهتمامنا في إطار هذا العمل على المركبات اللاكتونية السييكويترينية. هذه الجزيئات معروفة بنشاطاتها البيولوجية المختلفة وهي متمركزة في الشعيرات المفترزة للأقسام العليا و تشكل الأيضات الثانوية الأساسية للعائلة المركبة. تمحور عملنا على المركبات اللاكتونية السييكويترينية المنحدرة من جنس سنثوريا حيث أعمال كثيرة قد أنجزت. قمنا بدراسة مرجعية معمقة سمحت لنا بإيجاد علاقة بين جنس سنثوريا و بنية المركبات اللاكتونية السييكويترينية. بينت هذه الدراسة إلى غاية 1998 أن 116 جنس قد تم بحثها كما أظهرت هذه الأعمال أن 139 بنية قد فصلت و كلها من نوع guaianolides, germacranolides, elemanolides, eudesmanolides و heliangolides مع تفضيل واضح لهيكل guaiane و من جهة أخرى أن القسم الأكبر لهذه الجزيئات لها نشاطات بيولوجية معتبرة.

سمحت أعمالنا التجريبية من جهة بالوصول إلى الصيغة البنوية لثمانية لاكتونات في حالتها الطبيعية من بينها مركبين يذكران لأول مرة في المراجع و أربع بنيات مخلفة و مركبين فلافونيين متعددة الميثوكسيل من جنس *(Centaurea granata L و Centaurea musimumom)* منها جنس ينبت في الجزائر فقط *(Centaurea musimumom)* و من جهة أخرى إظهار الفاعلية سواء كانت سامة أو ضد الطفيليات لمستخلصات كلوروفرمية للجنسين السابقين و لجنسين آخرين ينبتان فقط في الجزائر *(Centaurea maroccana و Centaurea fuefuracea)*. أظهرت هذه التحاليل نشاطات بيولوجية جد هامة تخص *Centaurea musimumom æ Centaurea fuefuracea* و أخرى أقل أهمية تخص *Centaurea granata L و Centaurea maroccana*. فيما يتعلق بالمركبات المفصولة مركب واحد فقط من نوع guaianolide قد أخضع للتحليل في إطار هذا العمل.

إن تحديد الصيغ البنوية قد تم بالإعتماد على الطرق التحليلية الطيفية الأكثر تطورا لرنين النووي المغنطيسي متعدد النبضات أحادي و ثنائي البعد. إن الطبيعية البلورية لبعض المركبات المفصولة سمحت للجوء إلى تقنية إنكسار الأشعة السينية لمركبين منها.

Summary :

In this Work, We have been interested by sesquiterpene lactones. These molecules are known for their various biological activities. Located in the secretary hairs in the aerial parts, they constitute the principal secondary metabolites of the family of the compositae. Our interest has been on the sesquiterpene lactones descended from the genus of *Centaurea* where many works were realised. Thus a deep biographic study has permitted the relationship "genus of *Centaurea*-structures of sesquiterpene lactones". This study led till the end of 1998 showed on the one hand 116 species have been investigated. These works mention 139 structures of guaianolides type, germacranolides, eleanolides, eudesmanolides and heliangolides with an accentuated preference for the guaiane skeleton. On the other hand the majority these molecules presents significant biological activities.

Our experimentation permitted on one hand the establishment of the structures of eight lactones in the native state whose two original, four structures acetylated and two polymethoxylated flavones from two Algerian species (*Centaurea musimomum* and *Centaurea granata L*) of which one endemic (*Centaurea musimomum*). On the other hand the working up of the cytotoxic activity and antiparasitic of the chloroformic extracts of the two former species and the two other endemic species (*Centaurea furfuracea* and *Centaurea maroccana*). These tests have been shown interesting activities of *Centaurea musimomum* and *Centaurea furfuracea* and less important activities for *Centaurea granata L* and *Centaurea maroccana*. Concerning isolated principles, only one guaianolide was tested in this work.

The determination of structures has been realised by combining the results of spectroscopic methods and particularly the most preferment sequences of N.M.R multi-impulsion mono and bidimensionnels. The crystalline aspect of some products has permitted to have recourse to the technique of diffraction of RX for two of them.

Résumé :

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux lactones sesquiterpéniques. Ces molécules sont connues pour leurs activités biologiques diverses. Localisées dans les poils sécréteurs dans les parties aériennes, elles constituent les principaux métabolites secondaires de la famille des composées. Notre intérêt a porté sur les lactones sesquiterpéniques issues du genre *Centaurea* où beaucoup de travaux ont été réalisés. Ainsi une étude bibliographique approfondie a permis la mise au point de relation " genre *Centaurea* – structures de lactones sesquiterpéniques". Cette étude menée jusqu'à fin 1998 a montré d'une part que 116 espèces ont été investiguées. Ces travaux mentionnent 139 structures toutes de type guaianolides, gremacranolides, élémanolides, eudesmanolides et héliangolides avec une préférence marquée pour le squelette guaiane. D'autre part, la majeure partie de ces molécules présentent des activités biologiques significatives.

Notre expérimentation a permis d'une part l'établissement de la structure de huit lactones sesquiterpéniques à l'état natif dont deux originales, quatre structures acétylées et deux flavones polyméthoxylées à partir de deux espèces algériennes (*Centaurea musimomum* et *Centaurea granata* L) dont une endémique (*Centaurea musimomum*). D'autre part la mise en évidence de l'activité cytotoxique et antiparasitaire des extraits chloroformiques des deux espèces précédentes et de deux autres espèces endémiques (*Centaurea furfuracea* et *Centaurea maroccana*). Ces tests ont montré des activités intéressantes de *Centaurea musimomum* et *Centaurea furfuracea* et des activités moindre pour *Centaurea granata* L et *Centaurea maroccana*. Concernant les principes isolés, seul un guaianolide a été testé dans le cadre de ce travail.

La détermination de structure a été réalisée par la combinaison des résultats des méthodes spectroscopiques et notamment des séquences les plus performantes de R.M.N multi-impulsionnelles mono et bidimensionnelles. L'aspect cristallin de quelques produits a permis le recours à la technique de diffraction de RX pour deux d'entre eux.