

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de  
Doctorat en Sciences  
en Chimie organique  
Option Phytochimie

### Intitulé

ISOLEMENT ET DETERMINATION DE METABOLITES  
SECONDAIRES A ACTIVITE BIOLOGIQUE  
POTENTIELLE DE PLANTES DE LA FAMILLE DES  
COMPOSEES

Sous la direction du professeur :

M<sup>me</sup> BENAYACHE Fadila

Par :

M<sup>me</sup> BICHA Sabrina

Epouse LAOUBI

Devant les jury :

M <sup>r</sup> BENAYACHE Samir	Pr. Université Mentouri	Président
M <sup>me</sup> BENAYACHE Fadila	Pr. Université Mentouri	Rapporteur
M <sup>r</sup> BENKHALED Mohamed	Pr. Université El Hadj Lakhdar Batna	Examineur
M <sup>r</sup> LEGSEIR Brahim	Pr. Université Badji Mokhtar Annaba	Examineur
M <sup>r</sup> BENKOUIDER Abdelhamid	M.C. Université El Hadj Lakhdar Batna	Examineur
M <sup>r</sup> BENTAMENE Ali	Pr. Université Mentouri	Examineur

## **DÉDICACES**

*À MON PAPA ET MA MAMAN POUR LEUR AMOUR, LEUR  
PRÉSENCE À  
CHAQUE INSTANT, LEUR SOUTIEN, QUE DIEU LES  
PROTÈGE*

*À MA TANTE*

*À MES FRÈRES ET MES SŒURS*

*À MON MARI*

*À MES AMIES POUR LEUR SOUTIEN MORAL*

*JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL.*

**SABRINA**

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens particulièrement à remercier ma directrice de thèse, Madame le professeur Benayache Fadila , professeur à l'université Mentouri de Constantine, pour m'avoir accueillie dans son groupe de recherche, pour ses encouragements, pour ses précieux conseils, ses critiques constructives. Je la remercie également pour son dynamisme pour la recherche des produits naturels qui a été pour moi une source de motivation. Recevez ici ma profonde gratitude.

Un grand merci à monsieur le professeur Samir Benayache, Professeur à l'université de Constantine, pour sa disponibilité, ses précieux conseils et pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de soutenance.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur Ali Bentamene, Professeur à l'université Mentouri de Constantine qui m'a guidée au cours de mon travail, aidée par ses connaissances, ses conseils précieux et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail

Je suis très sensible à l'honneur que me font Messieurs Benkhaled Mohamed Professeur et Benkouider Abdelhamid Maitre de conférences à l'université El Hadj Lakhdar de Batna, en acceptant d'examiner ce travail.

Je suis très honorée de la présence en tant qu'examineur de Monsieur Legseir Belkacem Professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba, je le remercie sincèrement.

Mes remerciements vont à Monsieur Jaime Bermejo Professeur à l'université de La Laguna Tenerife, Espagne et les docteurs Ignacio Brouard, Victor P.Garcia et Juan Francisco León de l'université de La Laguna Tenerife, Espagne, pour leur accueil et leur aide précieuse durant mes stages dans leur laboratoire et pour l'enregistrement des spectres RMN mono et bidimensionnelle.

Je remercie mon amie Mademoiselle Ouahiba Benaissa Maitre assistant à l'université El Hadj Lakhdar de Batna pour son amitié, ses encouragements, les moments inoubliables que nous avons passé ensemble ainsi que son aide précieuse.

Je voudrai également remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur disponibilité, pour avoir su me soutenir et m'encourager au cours de ce travail. Je cite en particulier : monsieur Ramdane Seghiri, madame Ouahiba Boumaza, mademoiselle Ratiba Mekkiou, madame Samia Mezhoud, mademoiselle Hanane Zaater, monsieur El Hadj Kolli madame Wissaf Bentabet et mademoiselle Leila Hammoud

Je remercie également Madame Zama Djamila maître de conférences à l'université de Mentouri de Constantine pour son aide

Je remercie spécialement madame Fouzia Hamriche, Ingénieur et mademoiselle Halima Chenini Maitre- Assistante à l'université El Hadj Lakhdar de Batna.

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

# Les Abréviations

**CHCl<sub>3</sub>** : Chloroforme  
**CDCl<sub>3</sub>** : Chloroforme deutéré  
**EtOH** : Ethanol  
**MeOH** : Méthanol  
**CD<sub>3</sub>OD** : Méthanol deutéré  
**CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>** : Acétone deutérée  
**SiO<sub>2</sub>** : Silice  
**NaOH** : Hydroxyle de sodium  
**NaOAc** : Acétate de sodium  
**H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>** : Acide borique  
**HCl** : Acide chlorhydrique  
**AlCl<sub>3</sub>** : Chlorure d'aluminium  
**CCM** : Chromatographie sur couche mince  
**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire  
**<sup>13</sup>C** : carbone 13  
**<sup>1</sup>H** : Proton  
**Glc** : Glucose  
**Glur** : Glucoronide  
**DEPT**: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer  
**HSQC**: Heteronuclear Single Quantum Coherence  
**HMBC**: Heteronuclear Multiple Bonding Connectivity  
**COSY**: Correlated Spectroscopy  
**ppm** : Partie par million  
**δ** : Déplacement chimique  
**J** : Constante de couplage  
**s** : Singulet  
**d** : Doublet  
**dd** : doublet de doublets  
**m** : Multiplet  
**t** : triplet  
**SMIE** : Spectrométrie de masse sous impact électronique  
**ESI** : Electro-spray ionisation  
**m/z** : Masse / charge électrique  
**UV** : ultra -violet

# SOMMAIRE

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

## Chapitre I : Lactones Sesquiterpéniques et flavonoïdes du genre *Centaurea*

I.1.Lactones sesquiterpéniques du genre <i>Centaurea</i> .....	03
I.1.1Introduction.....	03
I.1.2.Les germacranolides du genre <i>Centaurea</i> .....	07
I.1.3.Les élemanolides du genre <i>Centaurea</i> .....	17
I.1.4. Les eudesmanolides du genre <i>Centaurea</i> .....	20
I.1.5. Les guaianolides du genre <i>Centaurea</i> .....	24
I.1.6. Les héliangolides du genre <i>Centaurea</i> .....	38
I.2.Les flavonoïdes du genre <i>Centaurea</i> .....	40
I.3.Intérêt biologiques du genre <i>Centaurea</i> de ses lactones sesquiterpéniques et de ces flavonoïdes.....	66
I.4. Conclusion.....	68

## Chapitre II : Partie expérimentale

II.1. Critère de choix des deux espèces.....	69
II.2. Place dans la systématique.....	69
II.3. Description botanique.....	69
II.3.1. <i>Centaurea maroccana</i> Vahl.....	69
II.3.2. <i>Centaurea acaulis</i> L.....	70
II.4. Les travaux antérieurs.....	70
II.4.1.Les travaux antérieurs sur <i>Centaurea acaulis</i> L. ....	70
II.4.2.Les travaux antérieurs sur <i>Centaurea maroccana</i> Vahl.....	71
II.4.3.L'activité biologique de <i>Centaurea acaulis</i> L. et <i>Centaurea maroccana</i> .....	73
II.4.3.1. Effet hépatoprotecteur et néphroprotecteur des extraits <i>n</i> -butanol de <i>Centaurea acaulis</i> L. et <i>Centaurea maroccana</i> Vahl.....	73
II.4.3.2. effet des extraits butanoliques (C.acaulis et C, maroccana) sur le Stress oxydant par l'évaluation des paramètres hématologiques Chez les rats traités	

par le plomb.....	73
II.5.Extraction de <i>Centaurea acaulis</i> L.....	75
II.6. Etude des extraits de <i>Centaurea acaulis</i> L.....	77
II.6.1.Fractionnement de l'extrait acétate d'éthyle.....	77
II.6.1.1. Etude de la fraction AF1 .....	79
II.6.1.2. Etude de la fraction AF5 .....	79
II.6.1.3. Etude de la fraction AF12.....	79
II.6.1.4. Etude de la fraction AF17 .....	79
II.6.1.5. Etude de la fraction AF19.....	80
II.7. Extraction de <i>Centaurea maroccana</i> Vahl.....	80
II.7.1. Fractionnement de l'extrait chloroforme de <i>Centaurea maroccana</i> .....	81
II.7.1.1. Etude de la fraction MF10.....	84
II.7.1.2. Etude de la fraction MF11.....	84
II.7.1.3. Etude de la fraction MF21.....	84
II.7.1.4. Etude de la fraction MF26.....	84
II.7.1.5. Etude de la fraction MF27 .....	84
II.7.1.6. Etude de la fraction MF37.....	85
II.7.1.7. Etude de la fraction MF40.....	85
II.7.1.8. Etude de la fraction MF41.....	85
II.8. Conclusion.....	86

### **Chapitre III : Résultats et discussion**

III.1.Identification des produits isolés de <i>Centaurea maroccana</i> Vahl.(phase chloroforme).....	87
III.1.1. Elucidation structurale du composé M-1 (MF102).....	87
III.1.2.Elucidation structurale du composé M-2(MF111).....	98
III.1.3. Elucidation structurale du composé M-3(MF113).....	103
III.1.4. Elucidation structurale du composé M-4(MF211).....	109
III.1.5.Elucidation structurale du composé M-5(MF212).....	114
III.1.6. Elucidation structurale du composé M-6(MF213).....	119
III.1.7. Elucidation structurale du composé M-7(MF26-3).....	125
III.1.8. Elucidation structurale du composé M-8(MF271).....	128
III.1.9. Elucidation structurale du composé M-9(MF272).....	142
III.1.10. Elucidation structurale du composé M-10(MF372).....	151
III.1.11. Elucidation structurale du composé M-11(MF4032).....	155

III.1.12. Elucidation structurale du composé M-12(MF4142).....	169
III.2. Identification des composés isolés de <i>centaurea acaulis</i> L. ( phase acétate d'éthyle).....	183
III.2.1. Elucidation structurale du composé A-1(AF1).....	183
III.2.2. Elucidation du composé A-2(AF53).....	186
III.2.3. Elucidation du composé A-3(AF121).....	190
III.2.4. Elucidation du composé A-4(AF172).....	193
III.2.5. Elucidation du composé A-5(AF191).....	195
III.3. Conclusion.....	199

## **Conclusion**

**générale.....200**

**Références bibliographiques.....202**



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le développement de nouveaux agents thérapeutiques s'avère indispensable pour pallier au problème d'insuffisance des traitements médicamenteux face aux fléaux tels que le cancer, le sida, les infections virales et bactériennes....

Parmi les sources prometteuses dans ce domaine, l'investigation des plantes en général et celles reconnues d'intérêt médicinal en particulier, représente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances. La famille des astéracées ou des composées qui constitue une des plus importantes du règne végétal compte un nombre impressionnant d'espèces utilisées en médecine traditionnelle et en phytothérapie.

Le genre *Centaurea*, tribu Cyanareae, de la famille des composées, compte environ 700 espèces. En Algérie, il est représenté par 45 espèces dont 7 au sud [1-2]. Certaines espèces de ce genre sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour leurs activités antimicrobienne, antivirale [3-4], antifongique [5], cytotoxique [6], anticancéreuse [7]. Les études chimiques des espèces de ce genre ont montré leur richesse en lactones sesquiterpéniques [8-10], stéroïdes [11] et en flavonoïdes [12-14].

Dans notre laboratoire plusieurs centaurées ont été étudiées, ces travaux ont mené à des résultats conformes à ceux de la littérature. En effet, ils ont montré des composantes sesquiterpéniques [15-18] et flavoniques [19-23] très importantes.

Ce travail est une continuité de nos investigations sur des espèces de ce genre. Dans ce cadre nous avons entrepris la poursuite des travaux entamés dans notre programme de recherche sur *Centaurea acaulis* et *Centaurea maroccana* deux espèces endémiques au Maghreb.

Ce travail est axé sur trois points essentiels :

- Une bibliographie sur les lactones sesquiterpéniques et les flavonoïdes isolés du genre *Centaurea* et leurs propriétés biologiques.
- Les travaux antérieurs sur ces les deux espèces étudiées.
- L'extraction, la séparation et la purification de la composante de la phase chloroforme de l'extrait hydro-alcoolique de *Centaurea maroccana* Vahl. et de la composante de la phase acétate d'éthyle de *Centaurea acaulis* L. de l'extrait hydro-alcoolique.
- Dans la troisième partie, nous reportons les résultats obtenus suivis de discussions et d'une conclusion générale.

## I.1 Lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea*

### I.1.1 Introduction

Le genre *Centaurea* fait partie de la famille des astéracées. Il 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 [24].

Dans la nouvelle flore d'Algérie, Quezel et Santa ont reporté et décrit 45 espèces du genre *Centaurea* sur le sol Algérien [25].

Il semblerait néanmoins que les composés chimiques en l'occurrence, les lactones sesquiterpéniques constituent un trait chimio-taxonomique dans la famille des composées [26-27]. Cet apport résulte des investigations phytochimiques qui ont été menées à l'intérieur du genre *Centaurea* et des genres apparentés [28-30].

Les investigations phytochimiques menées sur des espèces du genre *Centaurea* du point de vue composition en lactones sesquiterpéniques ont montré que ce genre présente une grande variabilité structurale tant du côté du squelette sesquiterpénique, que du côté de la nature des substituants. En effet, ces études ont permis l'isolement et la détermination de lactones sesquiterpéniques de types : guaianolide, germacranolide, élémanolide, eudesmanolide et héliangolide. On peut néanmoins affirmer que les guaianolides et les germacranolides sont les plus prédominants.

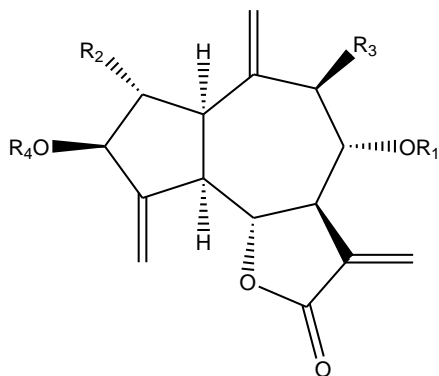
Ces études ont montré également que les lactones sesquiterpéniques du type guaianolide les plus prédominantes sont : la cynaropicrine **1**, la répine **2**,

la janérine **3**, l'acroptiline **4**, la centaurepénsine **5**, la chlorojanérine **6**, la cébelline D **7**, la déacylcynaropicrine **8**, la linichlorine B **9**, la 15-déoxyrépine **10**, et

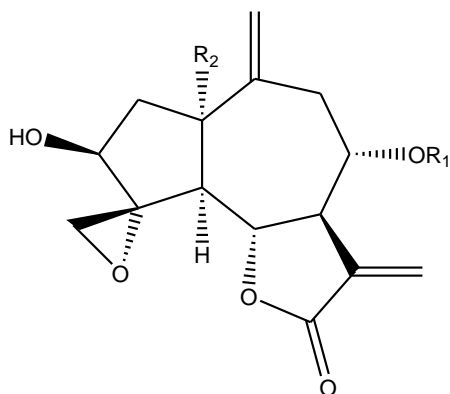
l'aguérine B **11**. Celles de type germacranolide les plus rencontrées sont : la salonitenolide **12**, la cnicine **13** et l'acétoxycnicine **14**. Pour les lactones du type élémanolide les plus fréquemment trouvées sont : la mélitensine **15**, la 11, 13-déhydromélitensine **16** et

la 15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1, 3,11(13)-trien-6,12-olide **17**.

Les structures des lactones sesquiterpéniques es plus prédominantes dans le genre *Centaurea* de **1** à **17** sont représentées ci-après.



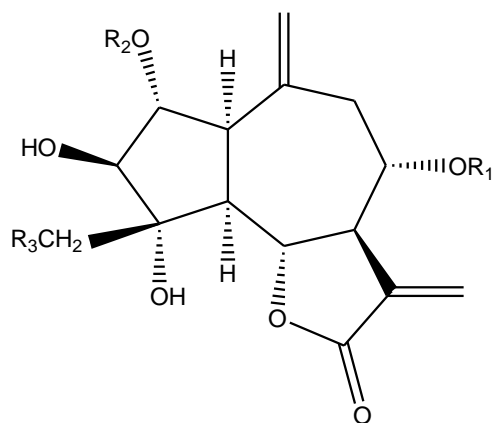
**1** Cynaropicrine; R<sub>1</sub>= 4'-hydroxymethacrylate, R<sub>2</sub>= R<sub>3</sub>= R<sub>4</sub>= H



**2** Répine; R<sub>1</sub> = epoxyméthacrylate, R<sub>2</sub> = H

**3** Janérine; R<sub>1</sub> = 4'- OH macrylate, R<sub>2</sub> = H

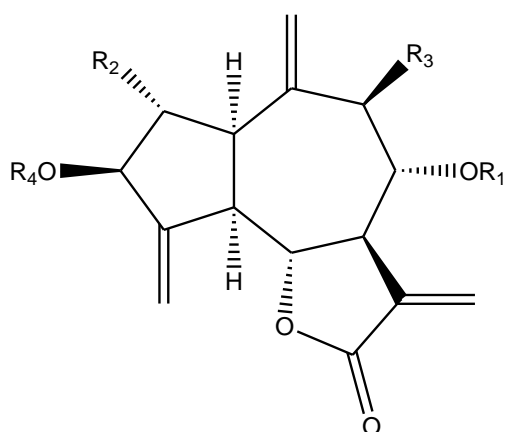
**4** Acroptiline (Chlorohyssopifoline C); R<sub>1</sub>= 2'-OH-4'-Cl )isobutyrate, R<sub>2</sub> = H



5 Centaurépinsine; R<sub>1</sub> = (2'-β-OH-4'-Cl) isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

6 Chlorojanérine; R<sub>1</sub> = 4'-OH-macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

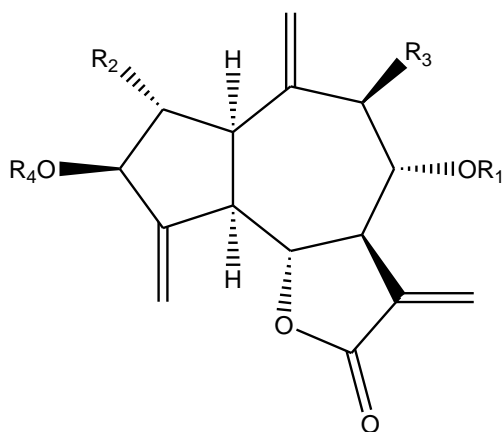
7 Cébelline D; R<sub>1</sub> = 4'-OH-Tiglate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl



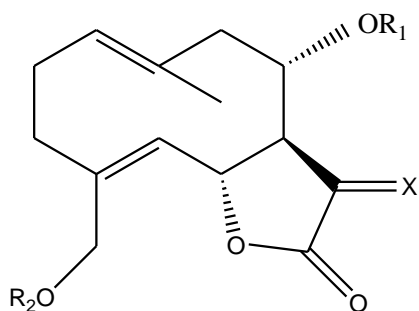
8 Déacylcynaropicrine; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H

9 Linichlorine B; R<sub>1</sub> = (2'-OH- 4'-Cl) isobutyrate, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H

10 15-déoxyrépine; R<sub>1</sub> = epoxymethacrylate, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H



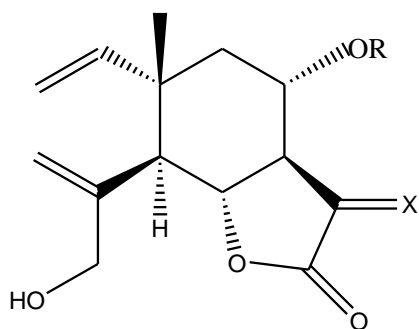
- 11** 8-*O*-[(*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate]deacylcynaropicrine;  
 $R_1 = 4'$ -hydroxyisobutyrate,  $R_2 = R_3 = R_4 = H$



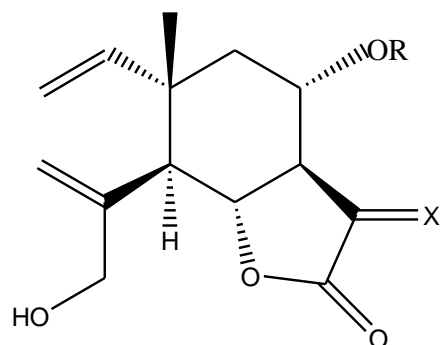
- 12** Salonitenolide;  $R_1 = R_2 = H$ ,  $X = CH_2$

- 13** Cnicine;  $R_1 = (1',2'$ -dihydroxyethyl) acrylate,  $R_2 = H$ ,  $X = CH_2$

- 14** Acétoxyenicine;  $R_1 = (1'$ acetoxy-2'-hydroxyethyl) acrylate,  $R_2 = H$ ,  $X = CH_2$



15 Mélitensine; R= H, X =  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me



16 11, 13-dehydroméltensine; R= H, X= CH<sub>2</sub>

17 15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide;  
R = (1',2'-OH-Et) acrylate, X= CH<sub>2</sub>

### I.1.2. Les germacranolides du genre *Centaurea*

Les lactones sesquiterpéniques de type germacranolide ont comme squelette de base un cycle à dix atomes de carbone (Figure 1).

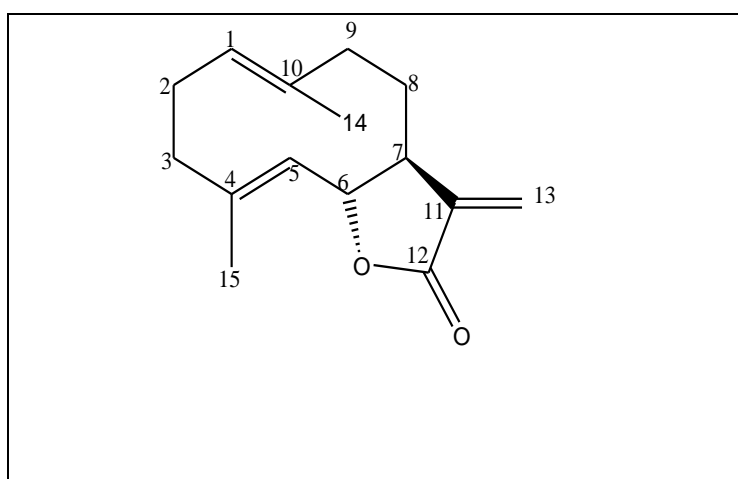


Figure 1 : Squelette de base des lactones sesquiterpéniques de type germacranolide

La plupart de ces structures 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. 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 de ce type, isolés du genre *Centaurea* le carbone C-4 porte le groupement CH<sub>2</sub>OH. D'après notre étude concernant ce type de structures issues du genre *Centaurea*, la lactonisation se fait 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  $\alpha$ . Les hydrogènes H-6 et H-7 ont toujours des stéréochimies  $\beta$  et  $\alpha$  respectivement. En général, les carbones C-9 et C-3 ne sont pas substitués à l'exception de quelques composés. Quelques lactones sesquiterpéniques de ce type, isolées du genre *centaurea* sont reportées dans le tableau I-1.



Tableau I-1 : Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de type germacranolide isolées du genre *Centaurea*

Espèces	Structures	références
<i>Centaurea aspera</i> L. Subsp. <i>stenophylla</i>	<b>12, 13,18,25,26,33,30,31</b>	[31-32]
<i>Centaurea adjarica</i> Alb.	<b>24</b>	[33]
<i>Centaurea aspera</i> L. Subsp. <i>aspera</i>	<b>13</b>	[34]
<i>Centaurea benedictus</i>	<b>13</b>	[35]
<i>Centaurea aggregata</i>	<b>13</b>	[36]
<i>Centaurea alba</i> L. Subsp <i>caliacrae</i> (Pordan) Dostat syn. : <i>C. caliacrae</i>	<b>12</b>	[34]
<i>Centaurea alba</i> L. Subsp. <i>deusta</i> (Ten) Nyman syn.: <i>C. deustaten</i> Ten.	<b>12</b>	[37]
<i>Centaurea alba</i> L.	<b>12, 13,14,26</b>	[38]
<i>Centaurea amara</i> L.	<b>20, 23</b>	[39]
<i>Centaurea americana</i> Nutt.	<b>19</b>	[29,40]
<i>Centaurea aplolepa</i> Moretii subsp. <i>aplolepa</i>	<b>13</b>	[37]
<i>Centaurea aplolepa</i> Moretii subsp. <i>lunensis</i>	<b>13</b>	[37]
<i>Centaurea</i> <i>arbutifolia</i> Svent	<b>28, 29</b>	[41]
<i>Centaurea arenaria</i> Bieb.	<b>13</b>	[37]

Tableau I-1 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea calcitrapa</i> L.	<b>12,13,14,26,27</b>	[37,42-43]
<i>Centaurea bruguierana</i>	<b>13</b>	[34]
<i>Centaurea attica</i> Nyman subsp. <i>ossaea</i> (Halaesy) Dostal	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea attica</i> Nyman subsp. <i>drakiensis</i> (Frey.,Sint.) Dostal syn.: <i>C. drakiensis</i> (Frey.,Sint.)	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea balsamifera</i>	<b>44</b>	[44]
<i>Centaurea balsamita</i> Lam.	<b>39, 43,44</b>	[45]
<i>Centaurea calvescens</i> Panic.	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea castellana</i> Boiss.	<b>35</b>	[46]
<i>Centaurea cineraria</i> L. Subsp. <i>cineraria</i>	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea cineraria</i> L. Subsp. <i>umbrosa</i>	<b>13,14</b>	[47]
<i>Centaurea coronopifolia</i> Lam.	<b>39,40,41,42</b>	[47]
<i>Centaurea crithmifolia</i> Vis.	<b>12</b>	[37]

Tableau I-1 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea cuneifolia</i> Subite SM. Subsp. <i>pallida</i> (Friv) Hayek	<b>13</b>	[28-33]
<i>Centaurea diffusa</i> Lam.Var. <i>brevispina</i> Boiss. Syn.: <i>C.</i> <i>bovina</i> Velen	<b>13</b>	[28,48]
<i>Centaurea eriophora</i> L.	<b>13</b>	[37]
<i>Centaurea eriophora</i> L.	<b>12</b>	[37]
<i>Centaurea exarta</i> Boiss. ex Cosson	<b>13</b>	[28,49]
<i>Centaurea friderici</i> Vis.	<b>12</b>	[37]
<i>Centaurea glomerata</i>	<b>12,19,26</b>	[50]
<i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Form. subsp. <i>grisebachii</i>	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Form. subsp. <i>confusa</i> (Halacsy) Dostal syn. <i>C.</i> <i>confusa</i> Halacsy	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea iberica</i> (Trev.)	<b>13</b>	[43]
<i>Centaurea maculosa</i>	<b>13</b>	[51]

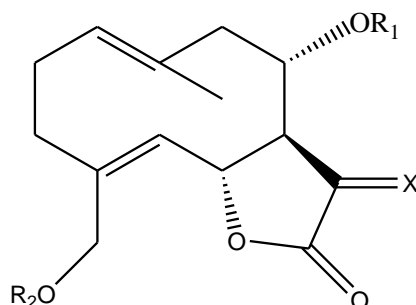
Tableau I -1 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea moesiaca</i>	<b>13,25,45,46</b>	[52]
<i>Centaurea mantoudii</i> Georg	<b>27</b>	[28]
<i>Centaurea mieranthos</i> S.G.	<b>27</b>	[53]
<i>Centaurea napifolia</i> L.	<b>27,28</b>	[31,54]
<i>Centaurea nicaensis</i> All. Scop.	<b>27,32,34,36,37</b>	[55]
<i>Centaurea orphanidea</i> Heldr. Sart. ex Boiss.	<b>27</b>	[28]
<i>Centaurea ovina</i> (Pall)	<b>27</b>	[43]
<i>Centaurea pallescens</i> Del.	<b>27</b>	[56]
<i>Centaurea pallidior</i> Halacsy subsp. <i>pallidior</i> syn. <i>C. affinis</i> subsp. <i>pallidior</i> (Halacsy) Hayek	<b>27</b>	[28]
<i>Centaurea paniculata</i> L.	<b>26</b>	[37]
<i>Centaurea paui</i> Lascos ex Willk.	<b>26,27,28</b>	[57]

Tableau I-1 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea pullata</i> L.	<b>22,24,27</b>	[42,58-59]
<i>Centaurea rehenana</i> Boreau subsp. <i>savranica</i> (Klokow) Dostal Syn. <i>C. savranica</i> (Klokow) Dostal.	<b>13</b>	[28]
<i>Centaurea rocheliana</i> (Heuffel) Dostal Syn. <i>C. jacea</i> subsp. <i>banatica</i>	<b>13</b>	[37]
<i>Centaurea rothmalerana</i> (Arènes) Dostal.	<b>13</b>	[60]
<i>Centaurea salonitana</i> Vis.	<b>12,36</b>	[61]
<i>Centaurea serdis</i> L.	<b>34,35,37</b>	[62]
<i>Centaurea solstitialis</i>	<b>39</b>	[63]
<i>Centaurea squarrosa</i>	<b>13</b>	[64,65]
<i>Centaurea stoche</i> L.	<b>13</b>	[66]
<i>Centaurea sulphurea</i> Willd.	<b>13</b>	[67]
<i>Centaurea sphaerocephala</i>	<b>12,14,38</b>	[68]

Les structures des lactones sesquiterpéniques de type germacranolide **18** à **46** isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont représentées ci-après.



**18** Onopordopicrine;  $R_1 = 4\text{'-hydroxymethacrylate}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \text{CH}_2$

**19** 11,13-dihydropordopicrine;  $R_1 = 4\text{'-hydroxymethacrylate}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

**20** Amarine ;  $R_1 = 4\text{'-acetoxymethacrylate}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \text{CH}_2$

**21** Cébelline M ;  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Ac}$ ,  $X = \text{CH}_2$

**22** 11 $\beta$ ,13-dihydrocnicine ;  $R_1 = (1', 2'\text{-OH-Et})$  acrylate,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

**23** Dihydromarine ;  $R_1 = 4\text{'-acetoxymethacrylate}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

**24** 11 $\beta$ , 13-dihydro19-désoxycnicine ;  $R_1 = (1'\text{-hydroxyethyl})$  acrylate,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

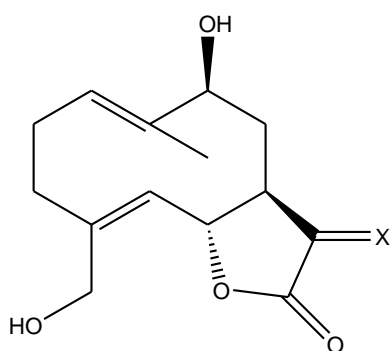
**25** 8-O-(4'-acetox-5'-hydroxyangeloyl)salonitenolide;  $R_1 = (4'\text{-OAc-5'-OH})$  Tiglate,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \text{CH}_2$

**26** 11 $\beta$ , 13-dihydrosalonitenolide ;  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

**27** 11 $\alpha$ , 13-dihydrosalonitenolide ;  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $X = \alpha\text{-H}, \beta\text{-Me}$

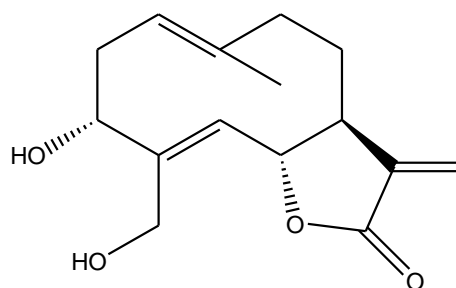
**28** Arbutifoline ;  $R_1 = \text{isovalerate}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $X = \text{CH}_2$

**29** 11,13-dihydroarbutifoline ;  $R_1 = \text{isovalerate}$ ,  $X = \beta\text{-H}, \alpha\text{-Me}$

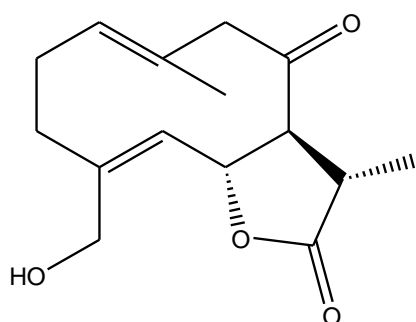


**30** Sténophylloide ; X= CH<sub>2</sub>

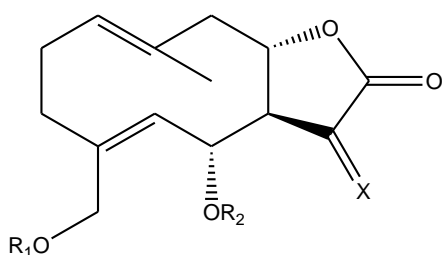
**31** Dihydrosténophylloide ; X= β-H, α-Me



**32** 3α,15-dihydrocostunolide



**33** 8-oxo-15-hydroxygermacra-1(10), E, 4Z- dien-11 β-H-12, 6-α-olide

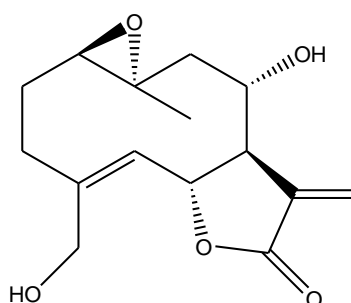


**34** Artémisifoline; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= H, X = CH<sub>2</sub>

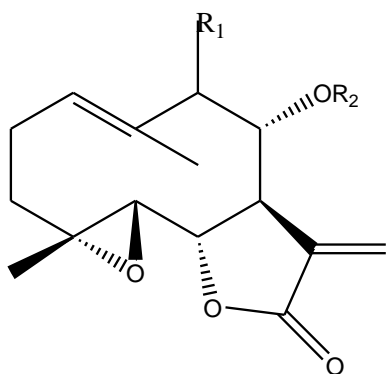
**35** Acétylartémisifoline; R<sub>1</sub>=Ac, R<sub>2</sub>= H, X= CH<sub>2</sub>

**36** Scabiolide ; R<sub>1</sub>=Ac, R<sub>2</sub>= 2',4'-OH isobutyrate, X = CH<sub>2</sub>

**37** Salonitolide ; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= H, X= α-H, β-Me



**38** 1-(10)-epoxy-15-hydroxy-germacr-4-ene-6,12-olide



**39** Stizolicine ; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub> = 4',5'-dihydroxytiglate

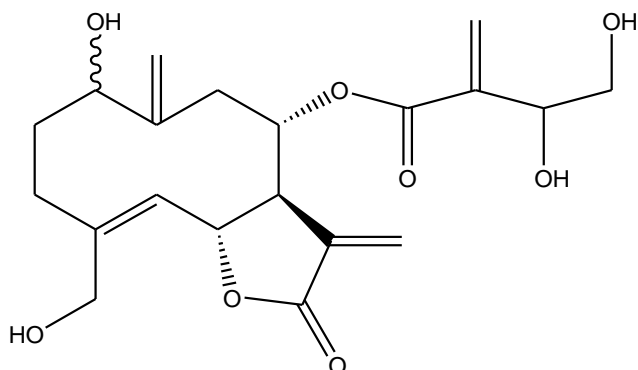
**40** 8 $\alpha$ ,4'-hydroxysenecioloxy-9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide ; R<sub>1</sub>=  $\alpha$ -OH, R<sub>2</sub>= 4'-hydroxysenecioate

**41** 8 $\alpha$ ,senecioloxy-9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide ; R<sub>1</sub>=  $\alpha$ -OH, R<sub>2</sub> = senecioate

**42** 8 $\alpha$ ,4'-hydroxysenecioloxyparthenolide ; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub> = 4'-hydroxysenecioate

**43** Balzamine ; R<sub>1</sub>=  $\beta$ -OH, R<sub>2</sub>= senecioate

**44** Stizoline ; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= H



**45** 1 $\beta$ ,15-dihydroxy-8 $\alpha$ -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-4Z,10(14),11(13)-germacatrien-12,6 $\alpha$ -olide

**46** 1 $\alpha$ ,15-dihydroxy-8 $\alpha$ -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-4Z,10(14),11(13)-germacatrien-12,6 $\alpha$ -olide



### I.1.3. Les élémanolides du genre *Centaurea*

Les lactones sesquiterpéniques de type élémanolide ont comme squelette de base un monocycle comme le montre la figure 2.

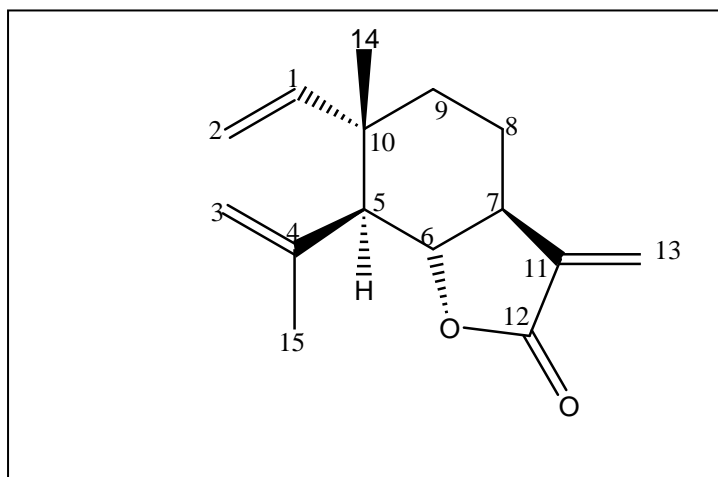


Figure 2 : Squelette de base des lactones sesquiterpéniques de type élémanolide

L'ossature principale est caractérisée par la stéréochimie  $\alpha$  de la liaison C-1 - C-10 et  $\beta$  de la liaison C-4 - C-5,  $\alpha$  de l'hydrogène porté par le carbone C-5 et  $\beta$  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 11  $\beta$ -H, 13  $\alpha$ -Me ou 11  $\beta$ -OH, 13  $\alpha$ -Me.

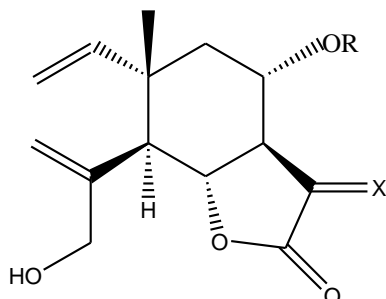
Le carbone C-4 porte souvent le groupement  $\text{CH}_2\text{OH}$ , mais ce groupement peut être oxydé et donner un CHO.

La lactonisation se fait normalement en C-6, cependant elle se fait également en C-8, quel que soit le carbone de lactonisation, les carbones C-6 ou C-8 portent souvent des groupes esters ou hydroxyles avec une stéréochimie  $\alpha$ . Quelques lactones sesquiterpéniques de type élémanolide, isolées du genre *Centaurea* sont reportées dans le Tableau I-2.

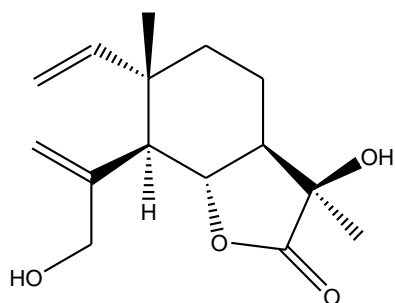
Tableau I-2 : Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de type élemanolide isolées du genre *Centaurea*

Espèces	structures	références
<i>Centaurea amara</i> L.	<b>15,16</b>	[39]
<i>Centaurea arbutifolia</i> Svent	<b>56, 57</b>	[41]
<i>Centaurea aspera</i> L. Var. <i>stenophylla</i>	<b>15,16</b>	[69]
<i>Centaurea aspera</i> L. <i>subinermis</i> DC	<b>15,16,62</b>	[70]
<i>Centaurea bruguierana</i>	<b>54</b>	[34]
<i>Centaurea calcitrapa</i> L.	<b>15,17</b>	[34]
<i>Centaurea castellana</i> Boiss.	<b>16,58</b>	[46]
<i>Centaurea chilensis</i>	<b>52,53</b>	[71]
<i>Centaurea cineraria</i> L. Subsp. <i>umbrosa</i>	<b>17</b>	[47]
<i>Centaurea melitensis</i> L.	<b>15, 48,50</b>	[72-73]
<i>Centaurea moesiaca</i>	<b>55</b>	[52]
<i>Centaurea napifolia</i> L.	<b>15,16,17,51</b>	[54]
<i>Centaurea nicaensis</i> All. Scop.	<b>49</b>	[55]
<i>Centaurea ornata</i> Will.	<b>50,52</b>	[74]
<i>Centaurea paui</i> Loscos ex Willk.	<b>16,59,60,61</b>	[57]
<i>Centaurea pullata</i> L.	<b>15, 47,16</b>	[75,59]
<i>Centaurea sphaerocephala</i> L.	<b>16, 17,51</b>	[76]

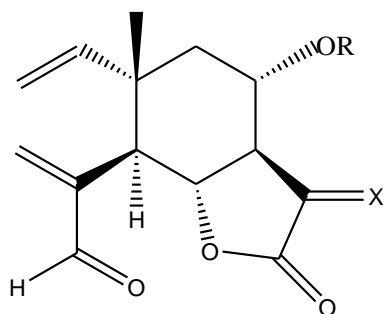
Les structures des lactones sesquiterpéniques de type élémanolide **47** à **62** isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont représentées ci-après.



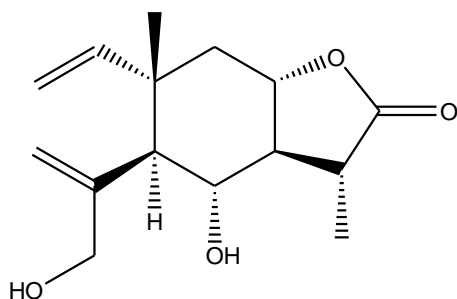
- 47** 8 $\alpha$ -O-(4-hydroxy-2-methylenebutanoyloxy) mélitensine;  
R = 4-hydroxy-2-methylenebutanoyloxy, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 48**  $\beta$ - hydroxyisomaslanmélitensine; R= 4'-OH isobutyrate, X= $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 49** 5R,6R,7R,8S,11S-15-hydroxy-8-(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-elema-1,3-dien-6,12-olide; R = (1',2'-OH-Et) acrylate, X= $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 50**  $\beta$ - hydroxyisomaslane 11,13-dehydromélitensine; R = 4'-OH isobutyrate, X= CH<sub>2</sub>
- 51** (5R\*,6R\*,7R\*,8S\*,10S\*)-15-hydroxy-8-(2'-[ $\alpha$ -hydroxy, $\beta$ -acetoxyethyl]-acryloxy)-elema-1,3 dien-6,12olide; R= (1'-OAc-2'-OH-Et) acrylate, X= CH<sub>2</sub>
- 52** 2'-méthylpropanoate 11,13-dehydromélitensine; R = isobutyrate, X = CH<sub>2</sub>
- 53** 2'-méthyl-2'-propenoate 11,13-dehydroméltensine;R= methacrylate, X = CH<sub>2</sub>
- 54** 8 $\alpha$ -acétate 11,13-dehydroméltensine;R= acrylate, X= CH<sub>2</sub>
- 55** 8 $\alpha$ -(3,4-dihydroxy-2 methylenebutanoyloxy)-dehydromélitensine, R = 3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy, X= CH<sub>2</sub>
- 56** Isoarbutifoline; R= isovalerate, X= CH<sub>2</sub>
- 57** 11,13-dihydroisoarbutifoline; R= isovalerate, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me



**58** 11 $\beta$ ,15-dihydroxysanssurealactone



- 59** 8 $\alpha$ -hydroxy-15-oxo-5,7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,11 $\beta$ H-elema-1,3-dien-6,12-olide; R= H,  
X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 60** 8 $\alpha$ -hydroxy-15-oxo-5,7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide; R= H,  
X= CH<sub>2</sub>
- 61** 8 $\alpha$ -(1',2'-dihydroxy-ethyl)-acryloxy-15-oxo-5-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olide;  
R= (1',2'-OH-Et) acrylate, X=CH<sub>2</sub>



**62** Isomélitensine

#### I.1.4. Les eudesmanolides du genre *Centaurea*

Les eudesmanolides ont comme squelette de base deux cycles hexagonaux comme le montre la figure 3.

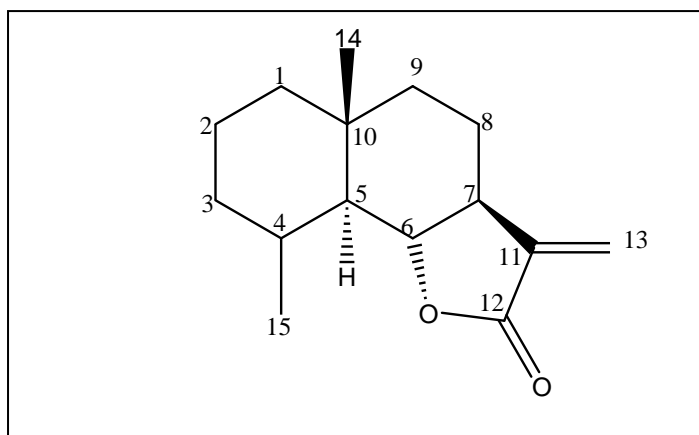


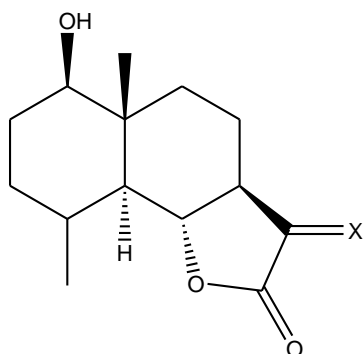
Figure 3 : Squelette de base des lactones sesquiterpéniques de type eudesmanolide

Ils se distinguent par la stéréochimie  $\alpha$  de l'hydrogène H-5 et par la stéréochimie  $\beta$  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 ou des hydroxyles, leur stéréochimie est  $\alpha$ . Quelques lactones sesquiterpéniques de type eudesmanolide, isolées du genre *Centaurea* sont reportées dans le Tableau I-3.

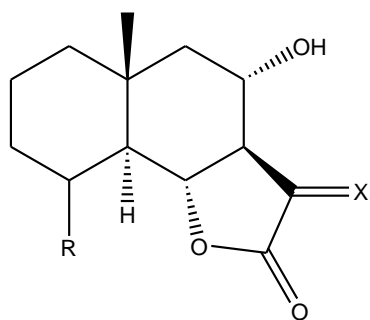
Tableau I-3 : Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de type eudesmanolide isolées du genre *Centaurea*

Espèces	structures	références
<i>Centaurea aspera</i> L.  <i>subinermis</i> DC	<b>63,69,70</b>	[70]
<i>Centaurea cadmea</i>	<b>67</b>	[77]
<i>Centaurea granata</i> L.	<b>66</b>	[15]
<i>Centaurea linifolia</i>  Vahl.	<b>68</b>	[78]
<i>Centaurea ornata</i> Will.	<b>63,65</b>	[74]
<i>Centaurea uniflora</i> Turra	<b>63,64</b>	[38]

Les structures des lactones sesquiterpéniques de type eudesmanolide **63** à **70** isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont représentées ci-après.

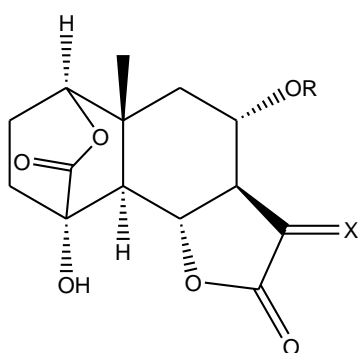


- 63** Santamarine;  $\Delta^{3,4}$ , X = CH<sub>2</sub>  
**64** Reynosine;  $\Delta^{4,15}$ , X = CH<sub>2</sub>  
**65** 11-*epi*-dihydroreynosine;  $\Delta^{4,15}$ , X =  $\alpha$ -H,  $\beta$ -Me



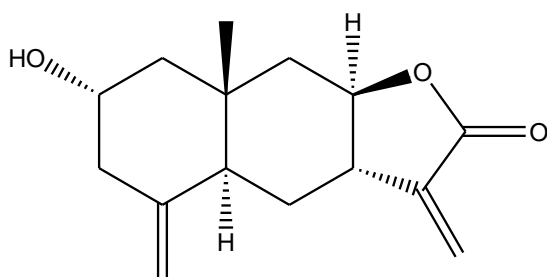
**66** 8 $\alpha$ -hydroxy-11  $\beta$ ,13-dihydroonopordaldéhyde; R=  $\alpha$ -CHO, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me

**67** Stoebenolide; R=  $\beta$ -CHO, X = CH<sub>2</sub>



**68** 15-carboxy-4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -dihydroxy-eudesma-6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H,11 $\beta$ H-6,12-olide;  
R= H, X=  $\beta$ H,  $\alpha$ Me

**69** 15-carboxy-4 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(4'-acétoxy-5'-hydroxy)-angeloxy-eudesma-  
6 $\beta$ ,7 $\alpha$ H,11(13)-ene- 6,12-olide; R= (4'-OAc-5'-OH)Tiglate, X= CH<sub>2</sub>



**70** Ivaline

### I.1.5. Les guaianolides du genre *Centaurea*

Les lactones sesquiterpéniques de type guaianolide ont comme squelette de base un cycle pentagonal et un autre heptagonal comme le montre la figure 4.

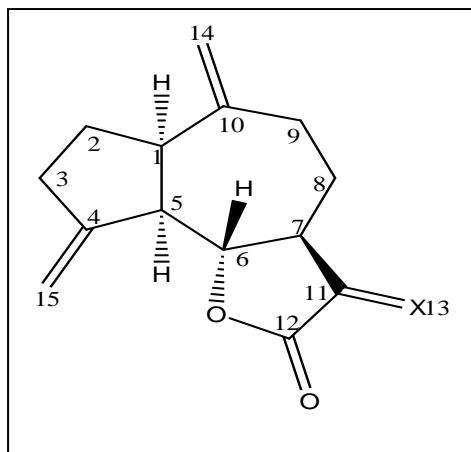


Figure 4 : Squelette de base des lactones sesquiterpéniques de type guaianolide

Les guaianolides du genre *Centaurea* se distinguent par la stéréochimie  $\alpha$  des protons H-1, H-5 et H-7 et la stéréochimie  $\beta$  des protons H-6 et H-8. Dans la plupart des cas, ils renferment une substitution en C-8 et présentent une lactonisation en C-6.

Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de type guaianolide isolées du genre *Centaurea* sont regroupées dans le tableau I-4.



Tableau I-4 : Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de type guaianolide isolées du genre *Centaurea*

Espèces	structures	références
<i>Centaurea adjarica</i> Alb.	<b>1, 72,73,102, 2,3, 4,104, 5, 6, 7, 118</b>	[79]
<i>Centaurea aegyptica</i>	<b>1, 102, 2, 3, 5, 6</b>	[17]
<i>Centaurea arbutifolia</i> Svent.	<b>76</b>	[41]
<i>Centaurea babylonica</i>	<b>127, 3,2</b>	[81]
<i>Centaurea behen</i> L. Syn. <i>C. alata</i> Lam.	<b>11,126,129</b>	[29,82]
<i>Centaurea behen</i> L.	<b>126</b>	[83]
<i>Centaurea bella</i> Trauv. Subg. <i>Hyalinella</i> (Tzvel.) Tzvel.	<b>102,2,3</b>	[37]
<i>Centaurea bella</i> Trauv. Subg. <i>Hyalinella</i> (Tzvel.) Tzvel.	<b>10,71,72,73,102,2,3,4, 107,5,6,106,108,109</b>	[36]
<i>Centaurea bella</i> Trauv. subg. <i>Microlophus</i> (Cass.) Dostal.	<b>1,10,71,72,73,87,88,102,2,3, 4,104,107,5,6,7,108, 109,117,118</b>	[79]
<i>Centaurea canariensis</i> Brouss. Var. <i>subexpinnata</i> Bruch.	<b>90,91,92,93</b>	[84]
<i>Centaurea canariensis</i> Willd.	<b>1,76,11</b>	[85,86]

Tableau I-4 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea canariensis</i> Brouss. Var. <i>subexpinnata</i> Bruch.	<b>92,93,94,95</b>	[84]
<i>Centaurea canariensis</i> Willd.	<b>1,76,11</b>	[85,86]
<i>Centaurea canariensis</i> Brouss. Var. <i>subexpinnata</i> Bruch.	<b>1,80,81,90,91</b>	[87]
<i>Centaurea carniolica</i> Host.	<b>1</b>	[88]
<i>Centaurea carthalinia</i> (Sosn.) Sosn. Syn.: <i>Psephellus carthalinicus</i> Sosn.	<b>1,8,9,102,2,3,</b> <b>107</b>	[49,29]
<i>Centaurea chilensis</i> Hooker	<b>101</b>	[89]
<i>Centaurea chilensis</i> Arnold	<b>101</b>	[89]
<i>Centaurea clementi</i> Boiss. ex DC	<b>8</b>	[49]
<i>Centaurea clementi</i>	<b>1,8,79</b>	[90]
<i>Centaurea colchica</i> (Sosn.) Sosn. syn.: <i>Psephellus colchicus</i> , <i>P. dealbatus</i> Var. <i>humilior</i> Alb.	<b>8,9,102,2,3,</b> <b>107</b>	[29]
<i>Centaurea collina</i> L. Subsp. <i>collina</i>	<b>8,9,89,90</b>	[91]

Tableau I-4(suite)

Espèces	Structures	références
<i>Centaurea conifera</i> <i>Leusa conifera</i> (L.) DC	<b>107,5,113</b>	[38]
<i>Centaurea dealbata</i> Willd. syn.: <i>Psephellus dealbatus</i> (Willd.) C. Koch	<b>1,8,9,102,2,3,107</b>	[49,29]
<i>Centaurea debeauxii</i> Gren. et Gordon subsp. <i>thuillieri</i> Dostal.	<b>1</b>	[37,49]
<i>Centaurea declinata</i> Mb. syn. : <i>Psephellus declinatus</i> (MB) C. Koch	<b>1,8,9</b>	[49,29]
<i>Centaurea exurgens</i> Sosn. syn.: <i>Psephellus daghestanicus</i> Sosn.	<b>8,9,102,2,3,107</b>	[29]
<i>Centaurea glastifolia</i> L. Syn.: <i>Chartolepis glastifolia</i> (L.) Cass.	<b>11,103,107,112,113,114,115,116,117,118,119,120</b>	[92]
<i>Centaurea hermannii</i> F. Hermann	<b>1,2,5,109,112,120,121,123</b>	[93]
<i>Centaurea hypoleuca</i> DC.	<b>1,8,9</b>	[29]
<i>Centaurea hyrcanica</i> Bornm.	<b>102,3</b>	[94,95]
<i>Centaurea hyssopifolia</i> Vahl.	<b>11,3,107,110,111,112</b>	[96,97]

Tableau I-4 (suite)

Espèces	Structures	Références
<i>Centaurea imperialis</i>	<b>1,102,2,3,5</b>	[98]
<i>Centaurea incana</i> Desf.	<b>102, 2, 3,103, 118, 119</b>	[99]
<i>Centaurea janeri</i> Graells.	<b>1,102,2,3,5,6</b>	[100]
<i>Centaurea kandavanensis.</i>	<b>74,75</b>	[98]
<i>Centaurea karabaghensis</i> (Sosn.) Sosn. syn.: <i>Psephellus karabaghensis</i> Sosn.	<b>8,9,102,2,3,107</b>	[29]
<i>Centaurea kotschy</i> (Boiss.)	<b>1,8,9,77</b>	[101]
<i>Centaurea leucophylla</i> MB. syn.: <i>Psephellus leucophyllus</i> (MB) CAM : B section	<b>1,8,9</b>	[49,29]
<i>Centaurea linifolia</i> L.	<b>1,8,9,11,3,107, 110,111,112</b>	[49,85]
<i>Centaurea linifolia</i> Vahl.	<b>9,11,3,107,110,111,112,113,124,</b>	[78]
<i>Centaurea lippii</i> L.	<b>129,131,132,133</b>	[39]
<i>Centaurea macrocephla</i>	<b>129</b>	[102]

Tableau I-4 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea marshaalliana</i> Spreng subg. <i>Hyalinella</i> (Tzvel.) Tzvel.	<b>102,3,5,6</b>	[33]
<i>Centaurea muricata</i> DC.	<b>1,133,134</b>	[103]
<i>Centaurea musimomum</i>	<b>1,85,11,102,103,107,5,112,113, 126,127</b>	[104]
<i>Centaurea nigra</i>	<b>102,2,3,107</b>	[75]
<i>Centaurea ornata</i> Will.	<b>77,130</b>	[74]
<i>Centaurea lippii</i> L.	<b>129,130,132,134,136,135</b>	[39]
<i>Centaurea macrocephla</i>	<b>129</b>	[102]
<i>Centaurea phacopappoides</i> Bordz subg. <i>Seridia</i>	<b>1,2, 5</b>	[49]
<i>Centaurea phacopappoides</i> Bordz.	<b>2</b>	[49]
<i>Centaurea picris</i>	<b>102,3</b>	[103]
<i>Centaurea ptosimopappoides</i> Wagenus.	<b>1,107</b>	[105]
<i>Centaurea repens</i> L.	<b>1,2,107, 5,112</b>	[106-108]
<i>Centaurea salonitana</i> Vis.	<b>9,74,75,76,85</b>	[109]

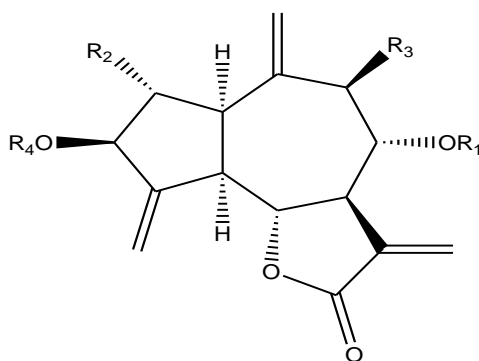
Tableau I-4 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea scabiosa</i> Sieh.	<b>1,8,2,5,6,110,122, 125</b>	[110-113]
<i>Centaurea scaparia</i> Syn./ <i>Phaeopappus scaparia</i> Sieb.	<b>8,72,97,98,99,104,105,107,</b> <b>6,110</b>	[114]
<i>Centaurea sinaica</i>	<b>1,102,2,3,5,6</b>	[115]
<i>Centaurea solstitialis</i> Ssp. <i>Schouwii</i>	<b>127</b>	[83,116]
<i>Centaurea solstitialis</i> L.	<b>1,8,9,82,83,84,102,2,3,103,</b> <b>105,107,5,6,118</b>	[75,108, 63,117]
<i>Centaurea somchetica</i> (Sosn.) Sosn..syn.: <i>Psephellus somcheticus</i> Sosn. <i>P.dealbatus</i> Var. <i>Simplicaulis</i>	<b>8,9,102,2,3,6</b>	[29]
<i>Centaurea sventenii</i>	<b>80</b>	[85]
<i>Centaurea tagananensis</i> Svent.	<b>1</b>	[49,67]
<i>Centaurea taochia</i> (Sosn.) Sosn. syn.: <i>Psephellus taochicus</i> Sosn.	<b>8,9,102,2,3,107</b>	[29]
<i>Centaurea thracica</i> (Janka) Hayek subg. <i>Odontolophopsis</i> Tzvel.	<b>1,2,5</b>	[49,33]

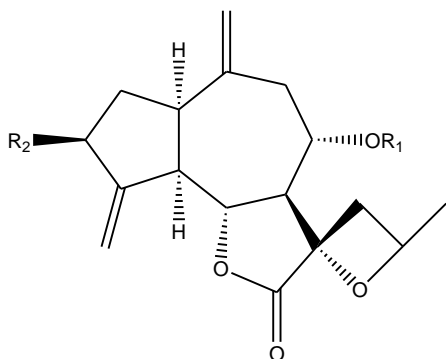
Tableau I-4 (suite)

Espèces	structures	références
<i>Centaurea uniflora</i> Turra	<b>2,104,105</b>	[118]
<i>Centaurea zangezuri</i> (Sosn.) Sosn. syn.: <i>Psephellus</i> <i>zangezuri</i> Sosn.	<b>1,8,9,102,2,3,</b> <b>107</b>	[49]

Les structures des lactones sesquiterpéniques de type guaianolide **71** à **136** isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont représentées ci-après.



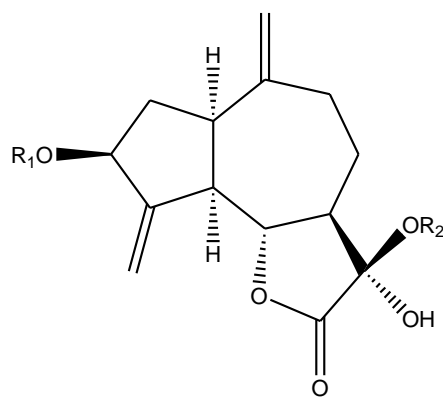
- 71** Cébelline A ;  $R_2 = O\text{-}2\text{-Methylbutyrate}$ ,  $R_1 = R_3 = R_4 = H$
- 72** Cébelline B;  $R_2 = O\text{-isobutyrate}$ ,  $R_1 = R_3 = R_4 = H$
- 73** Cébelline F;  $R_1 = 4'\text{-hydroxytiglate}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 74** Répidiolide;  $R_1 = \text{methacrylate}$ ,  $R_2 = OH$ ,  $R_3 = R_4 = H$
- 75** Salograviolide A ;  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = OH$ ,  $R_4 = \text{acrylate}$
- 76** Kandavanolide;  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = \text{acrylate}$
- 77** Aguérine A;  $R_1 = \text{isobutyrate}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 78** Aguérine C;  $R_1 = 2',4'\text{-hydroxyisobutyrate}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = H$
- 79** Aguérine B;  $R_1 = \text{methacrylate}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = H$



**80** Clémenteine;  $R_1 = 4'$ -hydroxymethacrylate,  $R_2 = \text{OH}$

**81** Subexpinnatine B;  $R_1 = 4'$ -hydroxymethacrylate,  $R_2 = \text{H}$

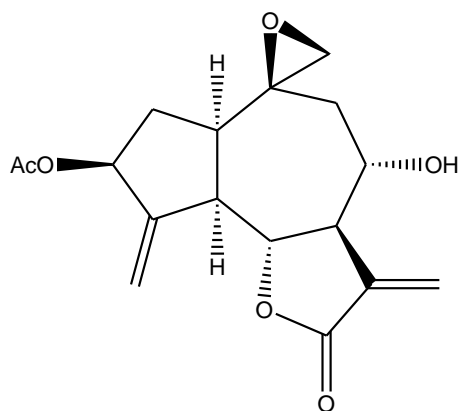
**82** Subexpinnatine C;  $R_1 = R_2 = \text{H}$



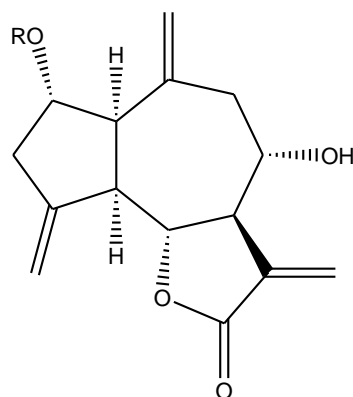
**83** Solstitialine A;  $R_1 = R_2 = \text{H}$

**84** 3-acétate solstitialine A;  $R_1 = \text{acétyle}$ ,  $R_2 = \text{H}$

**85** 13-acétate solstitialine A;  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{acétate}$

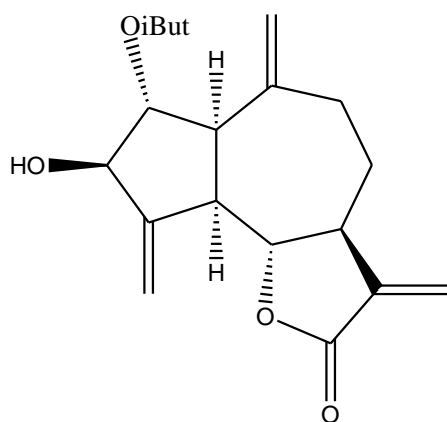


**86** Salograviolide B



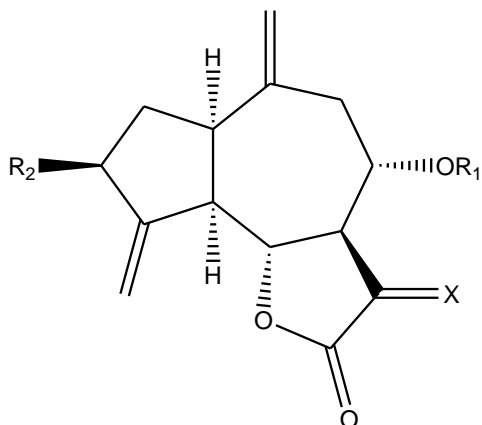
**87** Cébelline N;  $R = \text{isobutyrate}$

**88** Cébelline K;  $R = 2\text{-Me isobutyrate}$

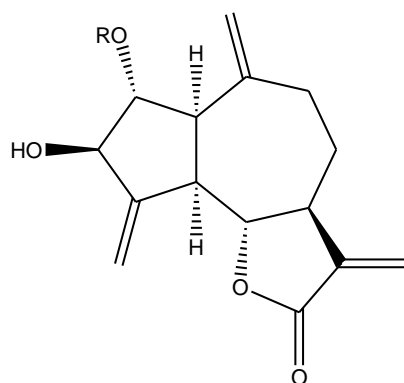


**89** Cébelline O

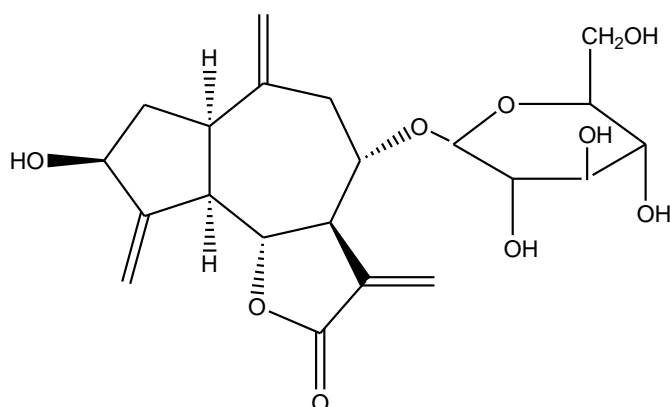




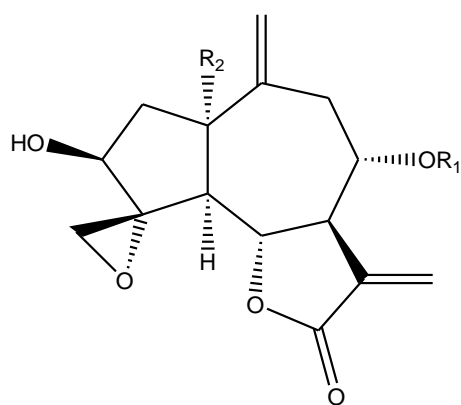
- 90** 3 $\beta$ -hydroxy-8 $\alpha$ -epoxymethylacryloyloxy- 4(15),10(14)-dien(1 $\alpha$ H), (5 $\alpha$  H)-11 $\beta$ H-guai- 6,12-olide; R<sub>1</sub> = epoxymethacrylate, R<sub>2</sub> = OH, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 91** 11,13-dihydrodéacylcynaropicrine; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= OH, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 92** 3-*epi*-11,13-dihydrodéacylcynaropicrine; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= $\beta$ -H, $\alpha$ -OH, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 93** 8 $\alpha$ -hydroxydehydrocostuslactone; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>= H, X= CH<sub>2</sub>
- 94** 8 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ ,13-dihydrocostuslactone; R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub> = H, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 95** 8 $\alpha$ -méthacryloyloxydehydrocostuslactone; R<sub>1</sub>= méthacrylate, R<sub>2</sub> = H, X= CH<sub>2</sub>
- 96** 3-déoxycynaropicrine; R<sub>1</sub>= 4'-OH- méthacrylate, R<sub>2</sub> = H, X= CH<sub>2</sub>
- 97** 3 $\beta$ ,8 $\alpha$ -O-di(4-hydroxytigloyl)-1 $\alpha$  H, 5 $\alpha$  H,6 $\beta$ H, 7  $\alpha$  H-guai-4(15),10(14), 11(13)- trien-6,12-olide; R<sub>1</sub>= 4'-OH tiglate, R<sub>2</sub> = O- 4'-OH tiglate, X= CH<sub>2</sub>
- 98** 8 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ , 13-dihydrozaluzanine C; R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= OH, X=  $\beta$ -H,  $\alpha$ -Me
- 99** 3 $\beta$ -hydroxy-8 $\alpha$ -tigloyloxy-1 $\alpha$  H, 5 $\alpha$  H,6 $\beta$ H, 7  $\alpha$  H-guai-4(15),10(14), 11(13)- trien-6,12-olide; R<sub>1</sub>= tiglate, R<sub>2</sub>= OH, X= CH<sub>2</sub>



**100** Cébelline L; R = 2-methylbutyrate



**101** 11β-H,13-dihydrodésacylcynaropicrine-8-β-D-glucoside

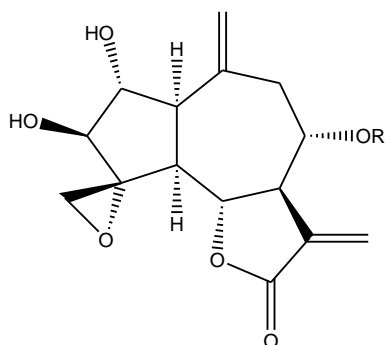


**102** Cébilline I; R<sub>1</sub> = macrylate, R<sub>2</sub> = OH

**103** Désoxyrépine; R<sub>1</sub> = macrylate, R<sub>2</sub> = H

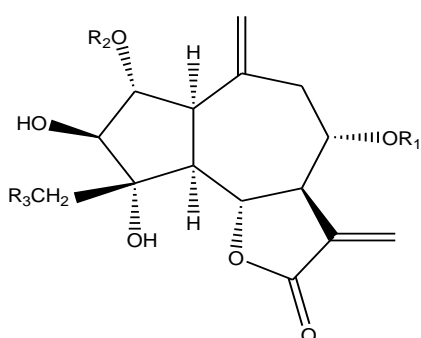
**104** 8α,4'-hydroxytiglate-8-désacyloxy-subluteolide;  
R<sub>1</sub> = 4'-hydroxytiglate, R<sub>2</sub> = H

**105** Désacylrépine; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H



**106** 8 $\alpha$ -Tigloyloxy-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihydroxy-4 $\alpha$ -époxydehydrocostuslactone;  
R = Tiglate

**107** Epoxyrépdiolide; R = macrylate



**108** Cébelline E; R<sub>1</sub> = Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**109** Cébelline G; R<sub>1</sub> = 4'-OH-Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OAc

**110** Cébelline H; R<sub>1</sub> = 3'-OH-Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OAc

**111** Chlorohyssopifoline B; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**112** Chlorohyssopifoline D; R<sub>1</sub> = (2'-OEt-4'-OH) isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**113** Chlorohyssopifoline E; R<sub>1</sub> = 2',4'-OH isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**114** 19-désoxy-15-chlorojanérine (Linichlorine A); R<sub>1</sub> = Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**115** Epicentaurépsine; R<sub>1</sub> = (2'- $\alpha$ -OH-4'-Cl) isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**116** 19-désoxypicrolide; R<sub>1</sub> = Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = *O*-parahydroxybenzoate

**117** 15-déschloro-15-hydroxyépisolstioldide; R<sub>1</sub> = epoxymacrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH

**118** *Epicébelline* J ; R<sub>1</sub> = (2'- $\alpha$ -OH-4'-Cl) isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH

**119** Cébelline J; R<sub>1</sub> = (2'- $\beta$ -OH-4'-Cl) isobutyrate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH

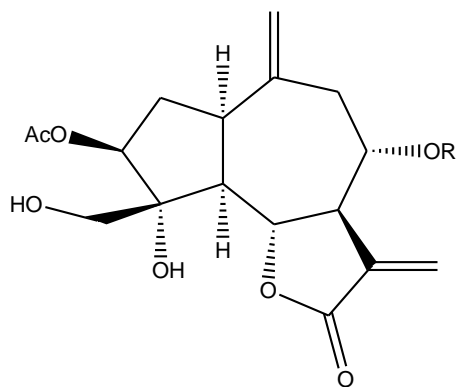
**120** *Epi* solstioldide; R<sub>1</sub> = epoxymacrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

**121** Répdiolidetriol (ptero cauline); R<sub>1</sub> = Macrylate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH

**122** 15-déschloro-15-hydroperoxychlorojanérine; R<sub>1</sub> = 4'-OH-macrylate, R<sub>2</sub> = H,  
R<sub>3</sub> = OOH

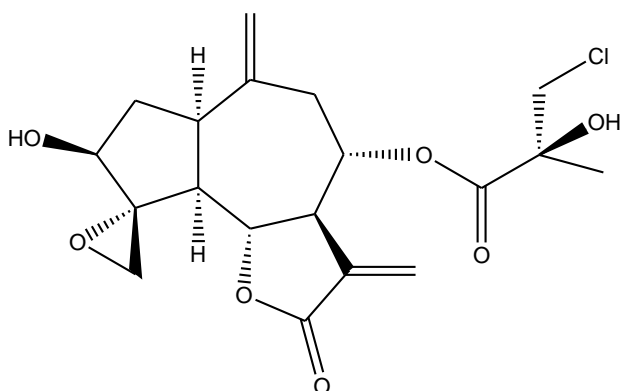
**123** 15-déschloro-15-hydroperoxychlorohyssopifoline B; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OOH

**124** Chloroscoparine; R<sub>1</sub> = (4'-OH-5'-OAc) Tiglate, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl

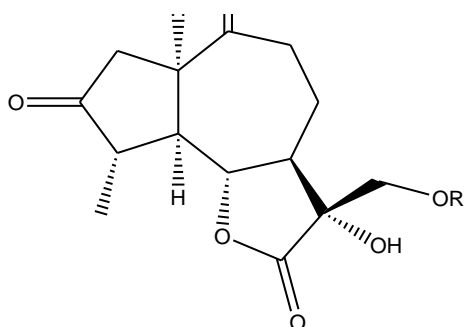


**125** 15-déschloro-3β-acétyl-15-hydroperoxychlorojanérine; R = 4'-hydroxymétacrylate

**126** Linichlorine C ; R = (2'- OH- 4'-Cl) isobutyrate

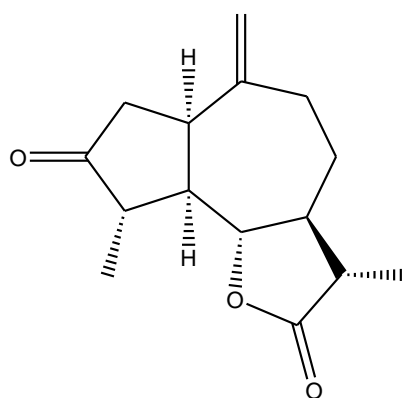


**127** Chlorohyssopifoline

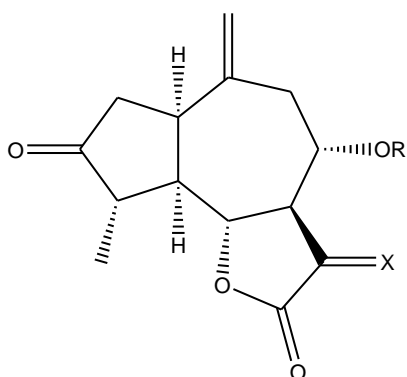


**128** 4β,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A; R = H

**129** 4β,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacetate; R = Ac



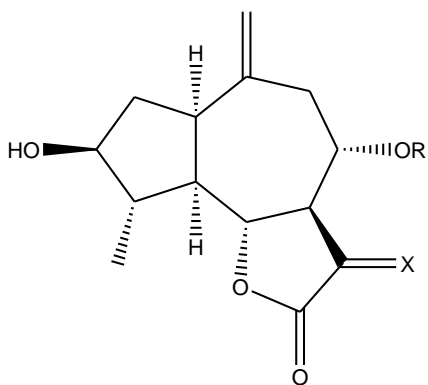
**130** Dihydroestafiatone



**131** Grossheimine; R = H, X = CH<sub>2</sub>

**132** α,β-dihydroxyisobutyrategrossheimine; R = (2',4'-OH)isobutyrate, X = CH<sub>2</sub>

**133** Amberbeine; R = H, X = α-H,β-Me



**134** Lippidiol; R = H, X = α-H, β-Me

**135** Isolippidiol; R = H, X = β-H, α-Me

**136** Muricatine; R = 4'-OH macrylate, X = CH<sub>2</sub>

### I.1.6. Les héliangolides du genre *Centaurea*

Ce sont des germacranolides avec des doubles liaisons de configuration E pour C-1, C-10 et Z pour C-4, C-5. Le squelette de base de ce type de composés est représenté dans la figure 5.

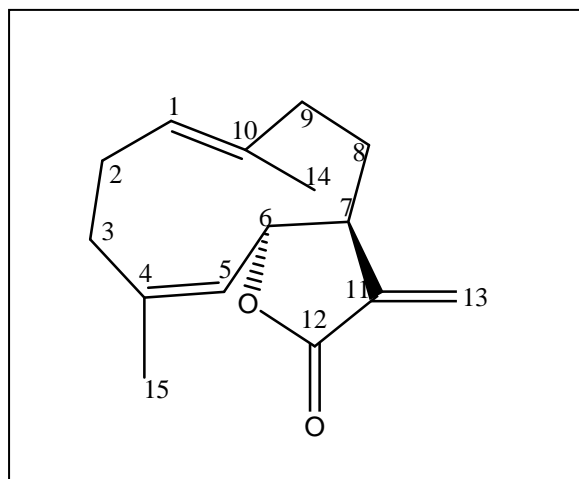


Figure 5 : Squelette de base des lactones sesquiterpéniques de type héliangolide

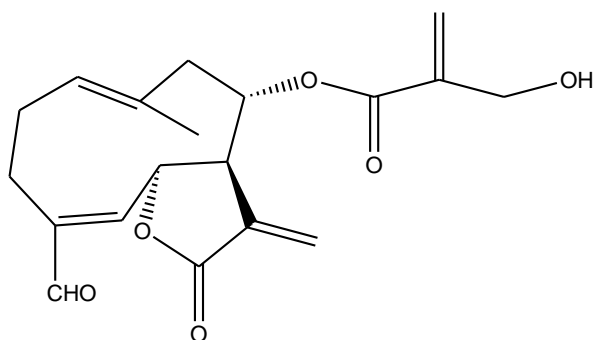
Les structures isolées de ce genre sont toutes fermées en C-6, présentent une stéréochimie  $\beta$  H-6,  $\alpha$  H-7,  $\beta$  H-8, le substituant  $\text{CH}_2\text{OAc}$  en C-4 et une double liaison exocyclique en C-11. La double liaison C-4 et C-5 est permanente dans toutes les structures, par contre celle entre C-1 et C-10 peut être transformée en  $1\beta$ ,  $10\alpha$  -époxyde ou substituées par un  $\beta$ -OH ou un  $\beta$ -OOH en C-1 avec une double liaison exocyclique en C-10. Toutes ces structures sont substituées en C-8. Ce substituant est souvent soit un hydroxyle, soit un (1',2'-dihydroxyethyl) acrylate, soit un

(1'-acetoxy-2'-hydroxyethyl) acrylate. Quelques molécules ayant le squelette héliangolide isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont reportées dans le tableau I-5

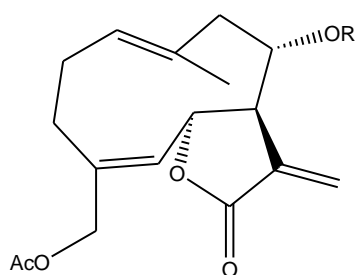
Tableau1-5 Quelques structures de lactones sesquiterpéniques de du type héliangolide isolées du genre *Centaurea*

Espèces	structures	références
<i>Centaurea tweediei</i>	<b>137</b>	[252]
<i>Centaurea paui</i> Lascos ex Willk	<b>138,139,140,141,142,143,144</b>	[57]

Les structures des lactones sesquiterpéniques de type heliangolide **137** à **144** isolées d'espèces du genre *Centaurea* sont représentées ci-après.



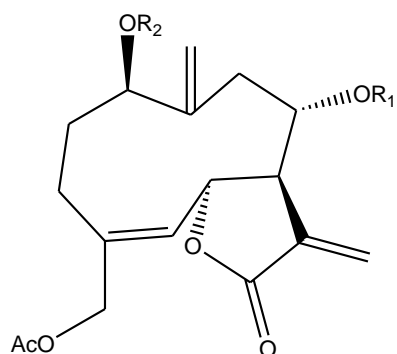
**137** (6*S*\*,7*R*\*,8*S*\*)-8-(4'-Hydroxy methacryloxy)-15-oxohelianga-1(10),4,11(13)-trien 6,12-olide



**138** 15-acétoxy- 8 $\alpha$ -hydroxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ -germacr-4E,11(13)-trien-6,12-olide; R = H

**139** 15-acétoxy-8 $\alpha$ -(1',2'-dihydroxy-éthyl)-acryloxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-germacr-4E,1(10),11(13)-trien-6,12-olide; R = (1'-OAc-2'-OH-Et) Acrylate

**140** 15-acétoxy-8 $\alpha$ -(1'-acétoxy-2'-hydroxy-éthyl)-acryloxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-germacr- 4E,1(10),11(13)-trien-6,12-olide; R = (1'-OAc-2'-OH-Et) Acrylate



- 141** 15-acétoxy- 8 $\alpha$ - (3',4'-dihydroxy-2'-méthylenebutanoyloxy)-1 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$  H-germacr- 4E,10(14),11(13)-trien- 6,12-olide; R<sub>1</sub> = (1',2'-OH-Et)Acrylate, R<sub>2</sub> = H
- 142** 15-acétoxy- 8 $\alpha$ -(3',4'-dihydroxy-2'-méthylenebutanoyloxy)-1 $\beta$ -hydroperoxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-germacr-4E,10(14),11(13)-trien- 6,12-olide; R<sub>1</sub>= (1',2'-OH-Et)Acrylate, R<sub>2</sub> = OH
- 143** 15-acétoxy-1 $\beta$ ,8 $\alpha$ -dihydroxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-germacr- 4E,10 (14),11 (13)-trien- 6,12-olide; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H
- 144** 15-acétoxy-1 $\beta$ -hydroperoxy-8 $\alpha$ -hydroxy-7 $\alpha$ H,6 $\beta$ H-germacr-4E,10(14),11(13)-trien- 6,12-olide; R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH

## I.2. Les flavonoïdes isolés du genre *Centaurea* :

Le terme flavonoïde rassemble une très large gamme de composés naturels. Leur fonction principale semble être la coloration des plantes. Ils possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux noyaux benzéniques (A et B) reliés par une chaîne en C-3. (Figure I-6).

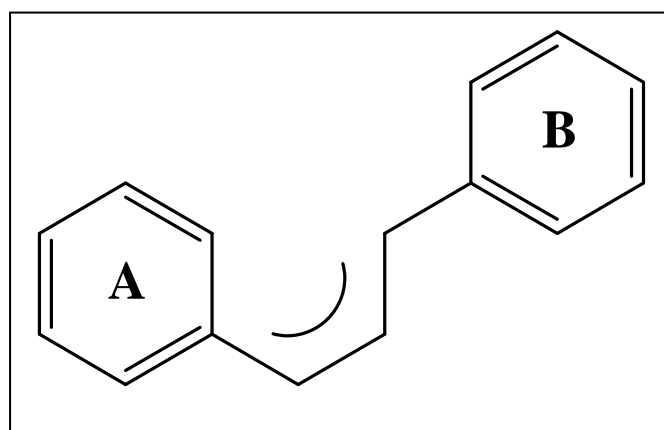


Figure I-6 : Squelette de base des flavonoïdes



Les espèces du genre *Centaurea* sont riches en flavonoïdes, elles ont permis l'isolement d'un bon nombre d'entre eux. Parmi les flavones les plus répandues dans ce genre l'apigénine **145b**, l'hispiduline **153a** et la jaceosidine **155i**.

Concernant les flavonols, c'est la quercétine **157b** qui est la plus accumulée par ce genre suivie du kaempférol **157a** et de la centaureidine **156c**.

Notant que les flavonoïdes *O*-glycosylés sont les plus rencontrés dans ces espèces à l'inverse les *C*-glycosylés sont moins abondants dans ce genre. Les flavonoïdes glucosylés sont très majoritaires par rapport aux autres. Quelques flavonides isolés de ce genre sont regroupés dans le tableau I-6.

Tableau I-6: Les flavonoïdes isolés du genre *Centaurea*

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurees</i>	Réf.
Acacétine	<b>145a</b>	<i>C. cuneifolia</i>	[119]
		<i>C. pallescens</i>	[120]
Acacétine 6-méthylether	<b>156s</b>	<i>C. aspera</i>	[121]
Apigénine	<b>145b</b>	<i>C. alexandrina</i>	[122]
		<i>C. affinis</i>	[123]
		<i>C. aspera</i>	[124]
		<i>C. calcitrapa</i>	[122]
		<i>C. depressa</i>	[125]
		<i>C. furfuracea</i>	[126]
		<i>C. glomerata</i>	[122]
		<i>C. horrida</i>	[128]
		<i>C. inermis</i>	[127]
		<i>C. kilea</i>	[127]
		<i>C. kotschy</i>	[127]
		<i>C. pallescens</i>	[120, 129]
		<i>C. orphanida</i>	[130]
		<i>C. schischkinii</i>	[131]
		<i>C. scoparia</i>	[132]
		<i>C. urvillei</i>	[127]
		<i>C. virgata</i>	[127]
Apigénine-7- <i>O</i> -éthylglucuronide	<b>145n</b>	<i>C. aspera</i>	[133]
Apigénine-7- <i>O</i> -méthylglucuronide	<b>145e</b>	<i>C. alexandrina</i>	[134]
		<i>C. calcitrapa</i>	[134]
		<i>C. furfuracea</i>	[126]
		<i>C. glomerta</i>	[134]
		<i>C. incana</i>	[20]
		<i>C. pallescens</i>	[122]
		<i>C. triumfe</i>	[135]
Apigénine 3- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucuronide	<b>157t</b>	<i>C. horrida</i>	[137]
Apigénine-7- <i>O</i> -glucoside	<b>145d</b>	<i>C. alexandrina</i>	[122, 145]
		<i>C. chilensis</i>	[136]
		<i>C. furfuracea</i>	[126]
		<i>C. horrida</i>	[128]
		<i>C. montana</i>	[137]
		<i>C. pallescens</i>	[122]
Apigénine 6-hydroxy 7- <i>O</i> -glucuronide	<b>153m</b>	<i>C. urvillei</i>	[138]
		<i>C. triumfe</i>	[135]
		<i>C. montana</i>	[139]
Apigénine-4'- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucoside 7- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucuronide	<b>145f</b>	<i>C. cyanus</i>	[120,140,141]
		<i>C. horrida</i>	[128]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurees</i>	Réf
Apigénine-4'- <i>O</i> -glucuronide	<b>145g</b>	<i>C. cyanus</i>	[142-143]
Apigénine 7- <i>O</i> -glucuronide	<b>145j</b>	<i>C. aspera</i> <i>C. bracteata</i> <i>C. horrida</i>	[142-143] [144] [128]
Apigénine 4'- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -malonylglucoside) 7- <i>O</i> -glucuronide	<b>145k</b>	<i>C. cyanus</i>	[141,145]
Apigénine 4'- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -malonyl-8-glucoside)7- <i>O</i> -glucuronide	<b>145l</b>	<i>C. cyanus</i>	[145]
Apigénine 8-methylether	<b>153j</b>	<i>C. chilensis</i>	[136]
Apigénine 4'- <i>O</i> -glucoside	<b>145h</b>	<i>C. montana</i> <i>C. triumfe</i>	[151] [135]
Apigénine 7- <i>O</i> -di-glucoside	<b>145i</b>	<i>C. montana</i>	[151]
Apigénine 6- <i>C</i> -arabinoside	<b>153k</b>	<i>C. horrida</i>	[128]
Apigénine 8- <i>C</i> -arabinoside	<b>153l</b>	<i>C. horrida</i> <i>C. macrocephala</i>	[128] [146]
Apigénine 6- <i>C</i> -glucoside	<b>155d</b>	<i>C. montana</i> <i>C. triumfe</i>	[146] [135]
Apigénine 6,8-di- <i>C</i> -glucoside (vicenin-2)	<b>153e</b>	<i>C. horrida</i> <i>C. incana</i> <i>C. militensis</i> <i>C. montana</i> <i>C. nicaensis</i> <i>C. triumfe</i>	[128] [20] [147] [151,138] [148] [135]
Apiine	<b>145m</b>	<i>C. cyanus</i> <i>C. scabiosa</i>	[122] [122]
Astragaline	<b>157s</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. schischkinii</i> <i>C. ruthenica</i>	[134] [134] [134] [134] [131] [149]
Axillarine	<b>156k</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Axillarine 7- <i>O</i> -galactoside	<b>156n</b>	<i>C. ruthenica</i>	[149]
Axillarine 7- <i>O</i> -glucoside	<b>156o</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaureés</i>	Réf
Beicaleine		<i>C. scabiosa</i>	[122]
Beicaleine-7- O-glucoside		<i>C. scabiosa</i>	[122]
Baicaleine 6-methylether-7-O-β-galgalactopyranoside		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[152]
Bracteoside		<i>C. bracteata</i>	[144]
Centaflavona A		<i>C. senegalensis</i>	[153]
Centaflavona B		<i>C. senegalensis</i>	[153]
Centaureidine		<i>C. bracteata</i>	[144]
		<i>C. corenbionensis</i>	[122]
		<i>C. glomerata</i>	[154]
		<i>C. jacea</i>	[144]
		<i>C. nigrescens</i>	[154]
		<i>C. phrygia</i>	[155]
Centaureine		<i>C. alexandrina</i>	[122]
		<i>C. calcitrapa</i>	[122]
		<i>C. corenbionensis</i>	[156]
		<i>C. isaurica</i>	[157]
		<i>C. glomerata</i>	[122]
		<i>C. jacea</i>	[122,158,155,159]
		<i>C. pallescens</i>	[122]
Centabraceine		<i>C. bracteata</i>	[144]
Centradixine		<i>C. bracteata</i>	[144]
Chrysine		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]
Chrysine 7-O-glucuronide		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]
Chrysine -7-O-glucuronide Methylester		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]
Chrysine -6-C-glucoside		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]
Chrysine -8-C-glucoside		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]
Chrysine-7-O-βgalactopyranoside		<i>C. pseudoscabiosa</i>	[153]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurées</i>	Réf.
Chrysoériol	<b>152b</b>	<i>C. arbutifolia</i> <i>C. chilensis</i> <i>C. floccosa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. regia</i>	[122,160] [161] [162] [162] [163]
Chrysoériol 7- <i>O</i> -glucoside	<b>152d</b>	<i>C. chilensis</i> <i>C. montana</i>	[161] [139]
Chrysoériol 6- <i>C</i> -glucoside (Isoscoparine)	<b>155y</b>	<i>C. montana</i> <i>C. triumfe</i>	[139] [135]
Cirsilinéol	<b>155f</b>	<i>C. bruguierana</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. nicaensis</i>	[164] [21] [148]
Cirsiliol	<b>154d</b>	<i>C. nicaensis</i> <i>C. phyllocephala</i> <i>C. sinaica</i> <i>C. urivillei</i>	[148] [165-166] [167] [138]
Cirsimaritine	<b>153b</b>	<i>C. bruguierana</i> <i>C. behen</i> <i>C. furfuracea</i> <i>C. kotschy</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. pullata</i> <i>C. orphanidea</i> <i>C. scoparia</i> <i>C. urivillei</i>	[164] [168] [126] [129] [21] [22] [169] [132] [138]
Corymbosine	<b>147</b>	<i>C. incana</i>	[20]
Dihydroquercétine	<b>163</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i>	[122] [122] [122] [122]
Eriodictyol	<b>167</b>	<i>C. floccosa</i> <i>C. glomerata</i>	[162] [162]
Eupafoline	<b>156p</b>	<i>C. arguta</i> <i>C. aspera</i>	[170] [121]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurees</i>	Réf.
Eupatiline	<b>155h</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. arguta</i> <i>C. cineraria</i> <i>C. cuneifolia</i> <i>C. rothmalerana</i> <i>C. virgata</i>	[134] [170] [171] [172] [173] [127]
Eupatorine	<b>155c</b>	<i>C. affinis</i> <i>C. aggregata</i> <i>C. cuneifolia</i> <i>C. inermis</i> <i>C. pseudomaculosa</i> <i>C. virgata</i>	[123] [174] [172] [127] [122,124] [127]
Fisetine	<b>164</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i>	[122] [122] [162] [122]
Genkawanine	<b>145c</b>	<i>C. cyanus</i> <i>C. urvillei</i>	[175] [139]
Helichrysine	<b>152g</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i>	[122] [122] [162] [122]
Hesperidine	<b>155g</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i>	[122] [122] [162] [122]
Hispiduline	<b>153a</b>	<i>C. arguta</i> <i>C. aspera</i> <i>C. bracteata</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. chilensis</i> <i>C. clementei</i> <i>C. coronopifolia</i> <i>C. floccosa</i> <i>C. furfuracea</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. inermis</i> <i>C. incana</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. pullata</i> <i>C. phyllocephala</i> <i>C. scoparia</i> <i>C. thessala</i> <i>C. urvillei</i>	[122,126,156] [142] [144] [122] [151] [176,177] [178] [162] [21,126] [162] [127] [20] [22] [22] [166] [179,180] [181] [138],[127]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	Les centaureés	Réf.
Hispiduline 7- <i>O</i> -glucoside	<b>153c</b>	<i>C. furfuracea</i> <i>C. incana</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. niceansis</i> <i>C. pullata</i>	[126] [20] [21] [148] [22]
Hispiduline 7- <i>O</i> -methylglucuronoside	<b>153h</b>	<i>C. furfuracea</i>	[182]
Hispiduline 7- <i>O</i> -rutinoside	<b>153i</b>	<i>C. bruguierana</i> <i>C. militensis</i>	[164] [147]
Hispiduline 7-sulphate	<b>160</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Homoorientine	<b>154c</b>	<i>C. solistitialis</i>	[183]
Horridine	<b>157h</b>	<i>C. horrida</i>	[184]
Isokaempferide	<b>157d</b>	<i>C. arbutifolia</i> <i>C. arguta</i> <i>C. clementei</i> <i>C. nervosa</i> <i>C. nigrens</i> <i>C. phrygia</i> <i>C. bracteata</i>	[160] [170] [176-177] [185] [186] [155] [144]
Isorientine	<b>155q</b>	<i>C. montana</i>	[137]
Isorientine 6- <i>C</i> -diglucoside	<b>154e</b>	<i>C. niceansis</i>	[148]
Isorientine 7- <i>O</i> -glucoside	<b>154g</b>	<i>C. niceansis</i>	[148]
Isorhamnetine	<b>156c</b>	<i>C. kotschy</i> <i>C. sinaica</i>	[129] [167]
Isoquercitrine	<b>156q</b>	<i>C. macrocephala</i>	[188] [129]
Isorhamnétine 3- <i>O</i> -galactoside	<b>156n</b>	<i>C. kotschy</i> <i>C. macrocephala</i>	[188] [129]
Isorhamnétine 7- <i>O</i> -glucoside	<b>156o</b>	<i>C. kotschy</i>	[129]
Isorhamnétine 3- <i>O</i> -methylether	<b>156p</b>	<i>C. sinaica</i>	[167]
Isoschaftoside	<b>155z</b>	<i>C. virgata</i>	[127]
Isoscoparine	<b>145n</b>	<i>C. montana</i>	[137]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaureés</i>	Réf.
Isovitéxine 4'- <i>O</i> -rhamnosyl	<b>155d</b>	<i>C. inermis</i> <i>C. thracica</i>	[127] [191]
Isovitéxine glucoside 2''- <i>O</i> -caffeoyl- <i>O</i>	<b>155v</b>	<i>C. montana</i>	[139]
Jacéidine	<b>156b</b>	<i>C. amara</i> <i>C. bracteata</i> <i>C. hyssopifolia</i> <i>C. kotschyi</i> <i>C. nigrescens</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. phrygia</i>	[192] [144] [156] [127] [154] [120] [154]
Jacéine	<b>156d</b>	<i>C. calcitrapa</i> <i>C. hyssopifolia</i> <i>C. jacea</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. isaurica</i>	[122] [156] [122,156,158,159] [122] [157]
Jacéoside	<b>155e</b>	<i>C. jacea</i> <i>C. ruthenica</i>	[155,159] [152]
Jacéosidine	<b>155i</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. arguta</i> <i>C. aspera</i> <i>C. behen</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. cineraria</i> <i>C. cuneifolia</i> <i>C. inermis</i> <i>C. jacea</i> <i>C. kilea</i> <i>C. malcitana</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. phyllocephala</i> <i>C. rothmalerana</i> <i>C. ruthenica</i> <i>C. senegalensis</i> <i>C. thessala</i> <i>C. urvillei</i> <i>C. virgata</i>	[122] [170] [142,121] [127] [134,189] [192] [171] [190] [127] [156] [193] [120] [194] [127] [149] [154] [181] [127] [127]



Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurées</i>	Réf.
Kaempférol	<b>157a</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. collina</i> <i>C. chilensis</i> <i>C. floccosa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pullata</i>	[133] [122,134] [122,134] [195] [136] [162] [162] [22]
Kaempférol-7- <i>O</i> -glucoside	<b>173a</b>	<i>C. cyanus</i>	[120,140,141]
Kaempférol-3- <i>O</i> -glucoside	<b>173b</b>	<i>C. calcitrapa</i> <i>C. isaurica</i>	[134,122,196] [157]
6-hydroxy kaempférol-6-methylether-7- <i>O</i> -glucoside	<b>173c</b>	<i>C. calcitrapa</i>	[134,122]
6-hydroxy kaempférol-6-methylether-3- <i>O</i> -glucoside	<b>173d</b>	<i>C. calcitrapa</i> <i>C. pullata</i>	[196] [21]
Kaempférol -3- <i>O</i> -rutinoside	<b>173e</b>	<i>C. calcitrapa</i> <i>C. lippii</i>	[197] [198]
6-methoxy-kaempférol	<b>156h</b>	<i>C. incana</i> <i>C. senegalensis</i> <i>C. ruthenica</i> <i>C. orphanide</i> <i>C. calcitrapa</i>	[20] [153] [149] [130] [197]
Kaempférol 3-methylether	<b>173f</b>	<i>C. furfuracea</i>	[22]
Kaempférol 4'-methylether	<b>173g</b>	<i>C. acaulis</i>	[148]
6-hydroxy-kaempférol dimethylether	3,6- <b>173h</b>	<i>C. collina</i> <i>C. inermis</i> <i>C. jacea</i> <i>C. nervosa</i> <i>C. solistitialis</i> <i>C. vitgata</i>	[171] [127] [185] [185] [183] [127]
Kaempférol-3-methylether-7- <i>O</i> -rutinoside	<b>156j</b>	<i>C. arbutifolia</i> <i>C. arguta</i>	[160] [170]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurees</i>	Réf.
Ladanéine	<b>151</b>	<i>C. clementei</i> <i>C. pseudoscabiosa</i>	[176,177] [153]
Lutéoline	<b>152a</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. bracteata</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. cheirantifolia</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. scoparia</i> <i>C. orphanidea</i>	[122,134] [144] [122,134] [177] [122,134] [122,134] [179,180] [130]
6-methoxy Lutéoline	<b>152f</b>	<i>C. bracteata</i>	[144]
Lutéoline- 7- <i>O</i> -glucoside	<b>152c</b>	<i>C. militensis</i> <i>C. montana</i> <i>C. pseudoscabiosa</i>	[147] [139] [152]
Lutéoline 4'- <i>O</i> -arbinoside	<b>155v</b>	<i>C. militensis</i> <i>C. montana</i>	[147] [139]
Lutéolin 4'- <i>O</i> -glucoside	<b>155w</b>	<i>C. montana</i> <i>C. triumfe</i>	[139] [135]
Lutéoline 7-di- <i>O</i> -glucoside	<b>152e</b>	<i>C. montana</i> <i>C. triumfe</i>	[139] [135]
Lutéoline 8- <i>C</i> -glucoside	<b>155x</b>	<i>C. militensis</i> <i>C. macrocephala</i>	[147] [146]
Lutéoline 6- <i>C</i> -glucoside (Isooriéntine)	<b>153d</b>	<i>C. lippii</i> <i>C. macrocephala</i> <i>C. militensis</i> <i>C. montana</i> <i>C. virgata</i> <i>C. triumfe</i>	[147] [187] [147] [139] [127] [135]
Morine	<b>158</b>	<i>C. calcitrapa</i> <i>C. pallescens</i>	[196] [122]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaureés</i>	Réf.
Myricétine 3-methylether 7-O-glucoside	<b>174</b>	<i>C. incana</i>	[20]
Naringénine	<b>161</b>	<i>C. alexandria</i> <i>C. arguta</i> <i>C. behen</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glometaria</i> <i>C. pallescens</i>	[122] [170] [127] [122,134] [122,134] [122]
Néglétéine	<b>155j</b>	<i>C. clementei</i>	[176,177]
Népétine	<b>154a</b>	<i>C. aspera</i> <i>C. bruguierana</i> <i>C. bracteata</i> <i>C. cineraria</i> <i>C. niceansis</i> <i>C. iberia</i> <i>C. incana</i> <i>C. inermis</i> <i>C. malcitana</i> <i>C. phyllocephala</i> <i>C. pseudmaculosa</i> <i>C. urvillei</i> <i>C. virgata</i> <i>C. militensis</i>	[142,143] [164] [150] [178] [149] [148,199,200] [20] [127] [193] [138,201] [122,124] [138] [127]
Népétine 7-O-glucoside	<b>154b</b>	<i>C. bracteata</i>	[147] [144]
Népétine 7-sulphate	<b>154h</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Népétine 3',4',7-trimethylether	<b>148</b>	<i>C. brugurana</i> <i>C. granata</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. nicaensis</i> <i>C. kilae</i> <i>C. chilensis</i> <i>C. incana</i>	[164] [139] [21] [148] [127] [202,203]
Onopordine	<b>155t</b>	<i>C. incana</i>	[20]
Myrécétine 3,5'-dimethylether 7-glucoside	<b>165</b>	<i>C. militensis</i>	[20]
Myrécétine 3-methylether 7-glucoside	<b>166</b>		[147]
Orientine	<b>155a</b>	<i>C. solistialis</i>	[183]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaureés</i>	Réf.
Patulétine	<b>156a</b>	<i>C. colina</i> <i>C. incana</i> <i>C. nicaensis</i> <i>C. ruthenica</i> <i>C. solistitialis</i>	[203] [20] [148] [149] [197]
Patulétine 7- <i>O</i> -glucoside	<b>156f</b>	<i>C. colina</i> <i>C. furfuracea</i> <i>C. incana</i> <i>C. nicaensis</i> <i>C. pullata</i> <i>C. ruthenica</i> <i>C. solistitialis</i>	[203] [21] [204] [148] [22] [149] [183]
Patulétine 3,7-di- <i>O</i> -glucoside	<b>156q</b>	<i>C. ruthenica</i>	[149]
Patulétine 7-sulphate	<b>156r</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Péctolinargénine	<b>156p</b>	<i>C. calcitrapa</i>	[203]
Pinocembrine 7-di- <i>O</i> -glucoside	<b>168</b>	<i>C. ragusina</i>	[205]
Querciméritrine	<b>157f</b>	<i>C. cheiranthefolia</i> <i>C. ciscausiea</i> <i>C. cyanus</i> <i>C. deperssa</i> <i>C. micranthos</i> <i>C. nigrifimbria</i> <i>C. ruthenica</i> <i>C. solistialis</i> <i>C. sumensis</i> <i>C. apiin</i>	[122,206] [206] [122,206] [187] [206] [206] [149] [183] [206] [205]
Quercétagétine	<b>173j</b>	<i>C. ruthenica</i>	[149]
Quercétagétine-6-méthylether 7-glucoside	<b>156f</b>	<i>C. kotschyi</i>	[129]
Quercétagétine-3',6-diméthylether	<b>156g</b>	<i>C. cornopifolia</i>	[168]
Quercétagétine-3',6-diméthylether 7- <i>O</i> -glucoside	<b>156j</b>	<i>C. cornopifolia</i> <i>C. kotschyi</i> <i>C. nicaensis</i>	[168] [129] [148]
Quercétagétine-3',6-diméthylether 7-glucoside	<b>156i</b>	<i>C. cornopifolia</i>	[168]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurées</i>	Réf.
Quercétagine-3'-methylether 7-O-glucoside	<b>173k</b>	<i>C. kotschy</i> <i>C. ruthenica</i>	[129] [149]
Quercétagine 7-O-glucoside	<b>173l</b>	<i>C. kotschy</i> <i>C. ruthenica</i>	[129] [149]
Quercétine	<b>157b</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. chilensis</i> <i>C. collina</i> <i>C. floccosa</i> <i>C. furfuracea</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. kotschy</i> <i>C. solistitialis</i>	[122] [134] [161] [186] [161] [182] [21] [122,134] [129] [183]
Quercétine 3,7-disulfate	<b>157r</b>	<i>C. alexandrina</i>	[136]
Quercétine 3,3'-disulfate	<b>157s</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Quercétine 3-glucoside 3'-sulfate	<b>157v</b>	<i>C. bracteata</i>	[150]
Quercétine 7-O-β-D-glucopyranoside	<b>157x</b>	<i>C. aspera</i> <i>C. montana</i> <i>C. napifolia</i>	[142,143] [137] [21]
Quercétine 3-O-β-D-glucopyranoside	<b>157w</b>	<i>C. isaurica</i> <i>C. ruthenica</i>	[157] [149]
Quercétine 3-O-glucoside		<i>C. calcitrapa</i>	[187]
Quercétine 3-O-rhamnoside	<b>157y</b>	<i>C. lippii</i> <i>C. horrida</i>	[147] [128]
Rhamnétine	<b>157e</b>	<i>C. collina</i>	[195]
Rutine	<b>157g</b>	<i>C. alexandrina</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. incana</i> <i>C. napifolia</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. sempervivens</i>	[122,134] [122,134] [122,134] [204] [21] [122] [207]

Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaurees</i>	Réf
Salvigénine	<b>155k</b>	<i>C. affinis</i> <i>C. cineraria</i> <i>C. cuneifolia</i> <i>C. scoparia</i> <i>C. sinaica</i> <i>C. urivillei</i>	[123] [178] [119] [208] [138] [209]
3'-Ethoxy Salvigénine	<b>155b1</b>	<i>C. granata L.</i> <i>C. napifolia</i>	[182] [21]
3'-Hydroxyl salvigénine	<b>157c1</b>	<i>C. granata L.</i>	[182]
Schaftoside	<b>153n</b>	<i>C. militensis</i> <i>C. solistialis</i>	[147] [183]
Scoparine	<b>155o</b>	<i>C. montana</i>	[139]
Scutellareine	<b>153f</b>	<i>C. apiin</i> <i>C. deperssa</i> <i>C. scabiosa</i>	[210] [187] [122]
4',7-Dimethoxy scutellarine	<b>155y</b>	<i>C. clementei</i> <i>C. cuneifolia</i>	[109,211] [119]
Scutéllarine-5- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucuronide	<b>175</b>	<i>C. deperssa</i>	[187]
Scutéllarine-7- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -glucuronide	<b>153k</b>	<i>C. deperssa</i>	[187]
Scutéllarine-7- <i>O</i> -glucoside	<b>153o</b>	<i>C. horrida</i>	[128]
Spinacétine	<b>154g</b>	<i>C. kotschyi</i>	[129]
Spinacétine-7-glucoside	<b>154l</b>	<i>C. solistialis</i>	[183]
Swertisine	<b>153g</b>	<i>C. Montana</i>	[139]

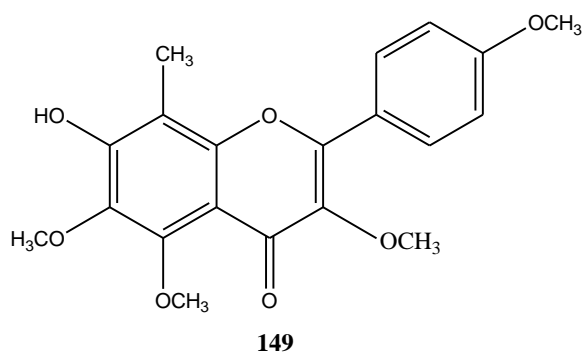
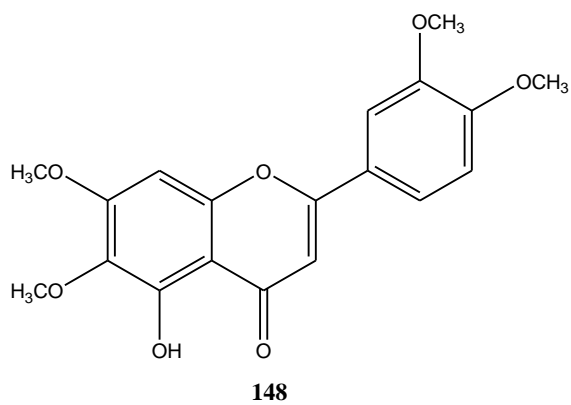
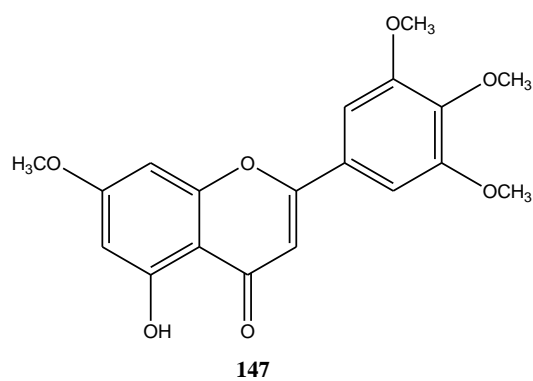
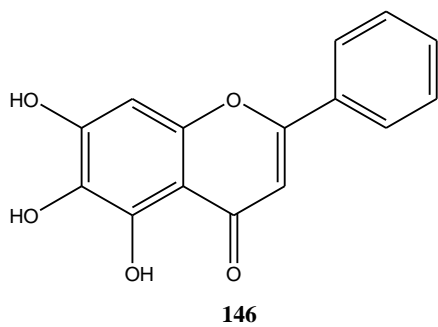
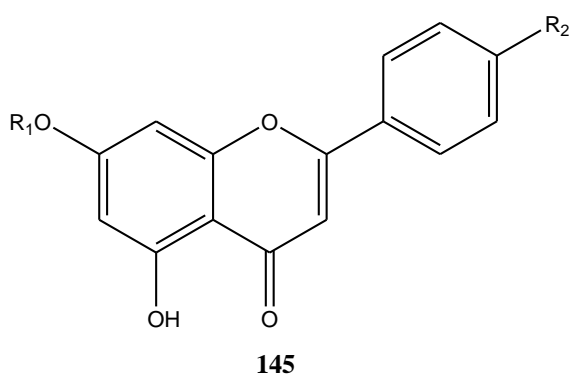
Tableau I-6: (suite)

Les flavonoïdes isolés	Les structures	<i>Les centaureés</i>	Réf.
3',5,7-trihydroxy-4',6-diméthoxyflavone	<b>155r</b>	<i>C. nigrescens</i> <i>C. phrygia</i>	[122] [155]
3',4',7-tetrahydroxy-3,6-diméthoxyflavone	<b>156k</b>	<i>C. jacea</i>	[144,156,157,159]
4',5,7-trihydroxy-3',6-diméthoxyflavone	<b>155s</b>	<i>C. arguta</i> <i>C. aspera</i> <i>C. jacea</i>	[122,124] [142,143] [144,156,158,159]
4',5,7-trihydroxy-3,6-diméthoxyflavone 7-O-β-D-glucoside	<b>156m</b>	<i>C. jacea</i>	[144,566]
Tamarixétine 7-O-glucoside	<b>157l</b>	<i>C. montana</i>	[139]
Taxifoline	<b>159</b>	<i>C. chilensis</i> <i>C. floccosa</i> <i>C. glomerata</i>	[161] [162] [122]
Tricétine 7,3',5'-triméthylether	<b>162</b>	<i>C. incana</i>	[204]
Vitexine	<b>155b</b>	<i>C. alexandrin</i> <i>C. calcitrapa</i> <i>C. cyanus</i> <i>C. glomerata</i> <i>C. montana</i> <i>C. pallescens</i> <i>C. ragusina</i> <i>C. regia</i> <i>C. thracica</i> <i>C. triumfe</i>	[122] [122] [142,143] [122] [139] [122] [205] [163] [212] [135]

Les structures des différents flavonoïdes isolés des espèces du genre *Centaurea* cités dans le tableau I-6 sont présentées dans les figures suivantes :

Tableau I-7 : Les structures des flavonoïdes de **145a-145n**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
a	H	OCH <sub>3</sub>
b	H	OH
c	CH <sub>3</sub>	OH
d	glc	OH
e	Met-glur	OH
f	glur	O-glc
g	H	O-glur
h	H	O-glc
i	di-glc	OH
j	glur	OH
k	glur	6-mal-glc
l	glur	6-O-malonyl-8-glc
m	apioglc	OH
n	ethylglur	OH





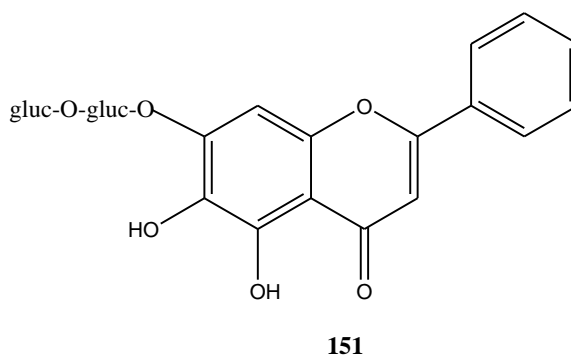
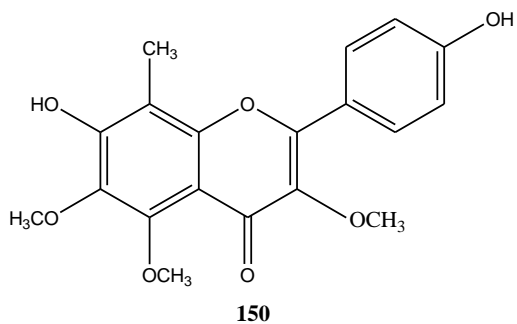


Tableau I-8 : Les structures des flavonoïdes de **152a-152g**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	H	H	H
b	H	H	CH <sub>3</sub>
c	H	glc	H
d	H	glc	CH <sub>3</sub>
e	H	diglc	H
f	OH	H	H
g	OCH <sub>3</sub>	H	H

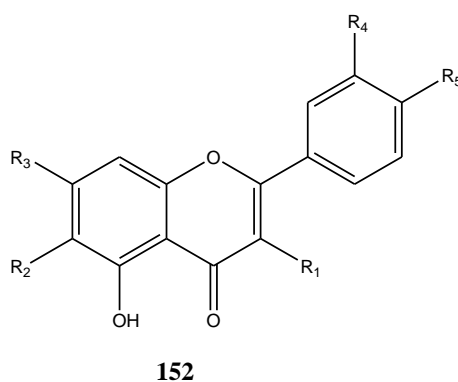


Tableau I-9 : Les structures des flavonoïdes de **153a-153m**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	OCH <sub>3</sub>	H	H
b	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
c	OCH <sub>3</sub>	glc	H
d	C-glc	H	H
e	C-glc	H	C-glc
f	OH	H	H
g	C-glc	CH <sub>3</sub>	H
h	OCH <sub>3</sub>	meglur	H
i	OCH <sub>3</sub>	rut	H
j	H	H	OCH <sub>3</sub>
k	C-arab	H	H
l	H	H	C-arab
m	OH	glur	H

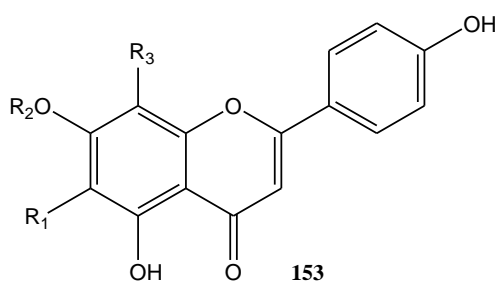
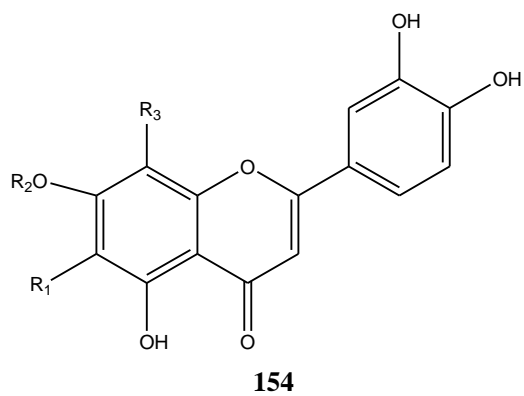


Tableau I-10 : Les structures des flavonoïdes de **154a-154h**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	OCH <sub>3</sub>	H	H
b	OCH <sub>3</sub>	glc	H
c	glc	H	H
d	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
e	di-glc	H	H
f	glc	H	arab
g	glc	glc	H
h	OCH <sub>3</sub>	HSO <sub>3</sub>	H



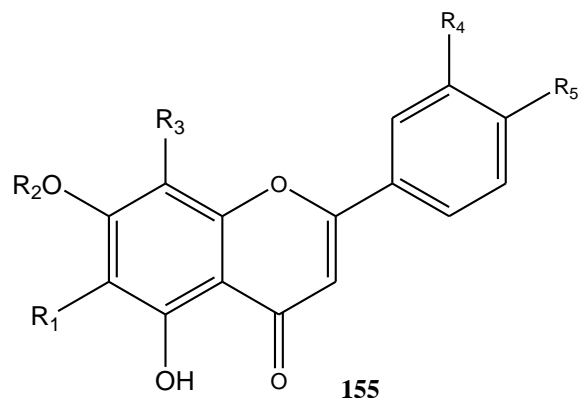
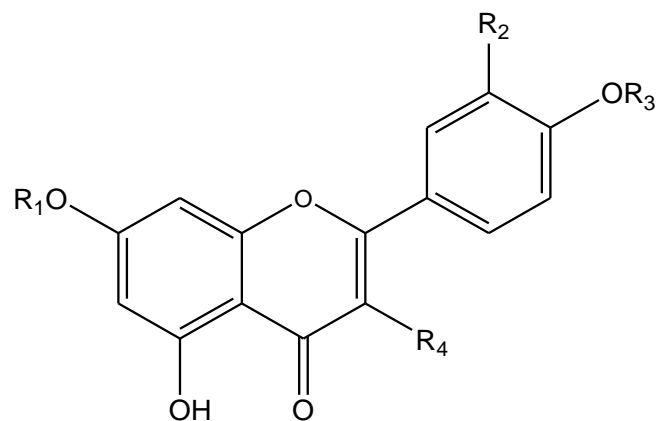


Tableau I-11 : Les structures des flavonoïdes de **155a-155c1**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
a	H	H	glc	OH	OH
b	H	H	glc	H	OH
c	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>
d	Oglc	H	H	H	OH
e	OCH <sub>3</sub>	glc	H	OCH <sub>3</sub>	OH
f	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH
g	H	rha-glc	H	OH	OCH <sub>3</sub>
h	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
i	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH
j	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	H
k	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
l	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
m	C-glc	glc	H	OH	OH
n	C-glc	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH
o	H	H	C-glc	OCH <sub>3</sub>	OH
p	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
q	C-glc	H	H	OH	OH
r	OCH <sub>3</sub>	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>
s	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH
t	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
u	glc	H	H	H	Orha
v	H	H	H	OH	Oarab
w	H	H	H	OH	Oglc
x	H	H	glc	OH	OH
y	glc	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH
z	arab	H	glc	H	OH
a1	OCH <sub>3</sub>	gal	H	H	H
b1	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OEt	OCH <sub>3</sub>
c1	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>

Tableau I-12 : Les structures des flavonoïdes de **156a-156s**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
a	H	OH	H	OH
b	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
c	H	OH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
d	glc	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
e	glc	OH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
f	glc	OH	H	OH
g	H	OCH <sub>3</sub>	H	OH
h	H	H	H	OH
i	glc	OH	H	OCH <sub>3</sub>
j	glc	OCH <sub>3</sub>	H	OH
k	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>
l	glc	OCH <sub>3</sub>	H	OH
m	glc	H	H	OCH <sub>3</sub>
n	H	OH	H	O-gal
o	H	OH	H	O-glc
p	H	H	H	H
q	glc	OH	H	Oglc
r	HSO <sub>3</sub>	OH	H	OH
s	H	H	CH <sub>3</sub>	H



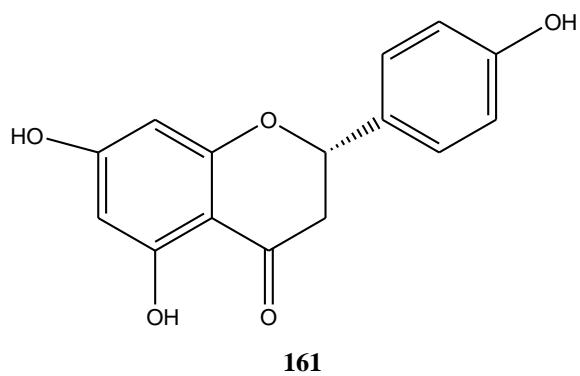
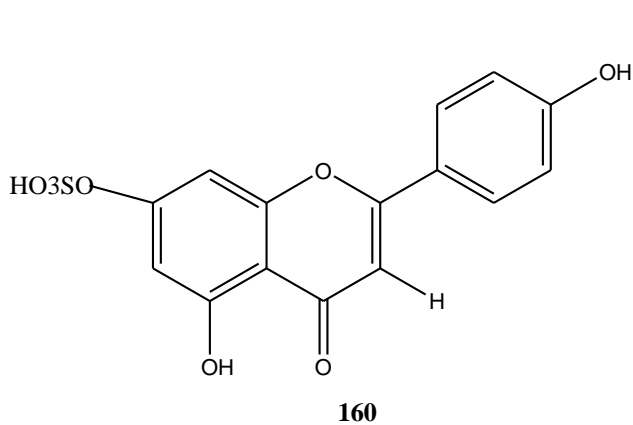
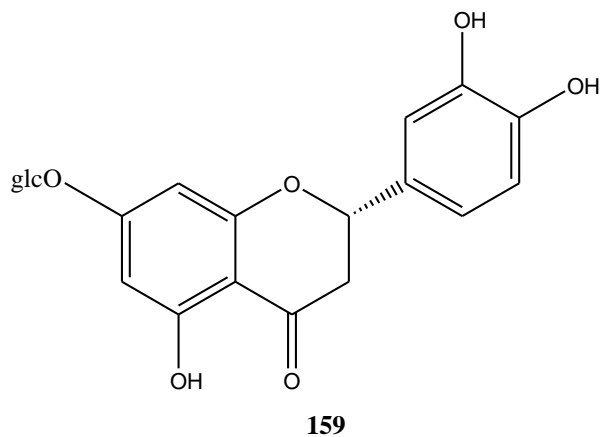
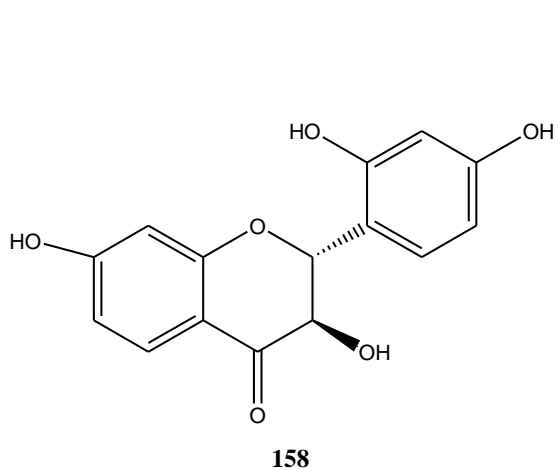
157

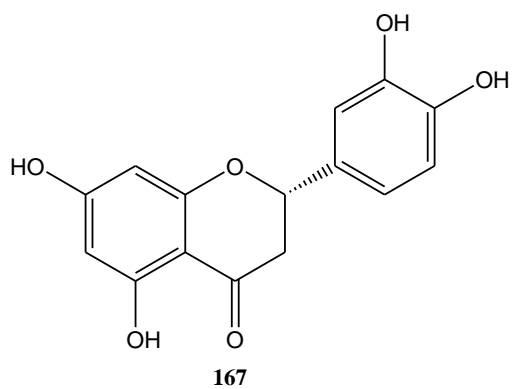
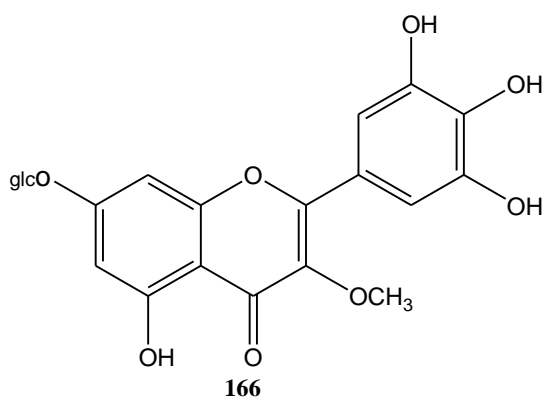
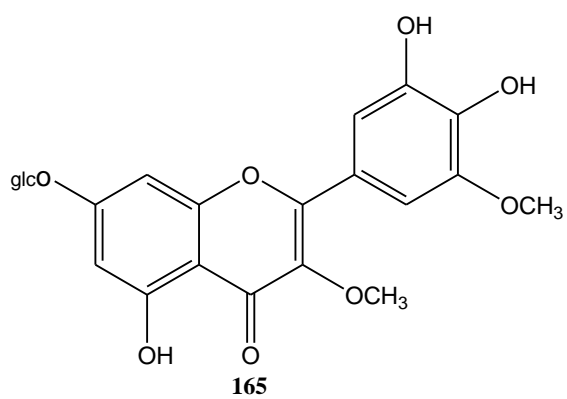
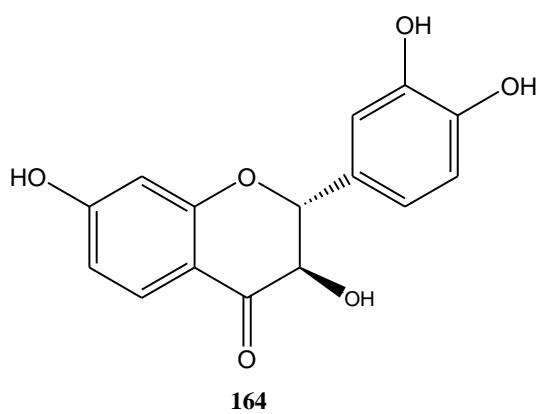
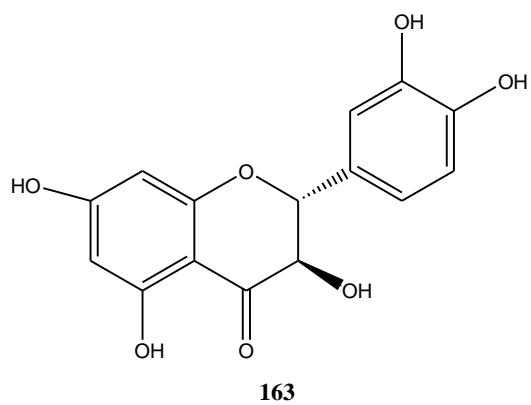
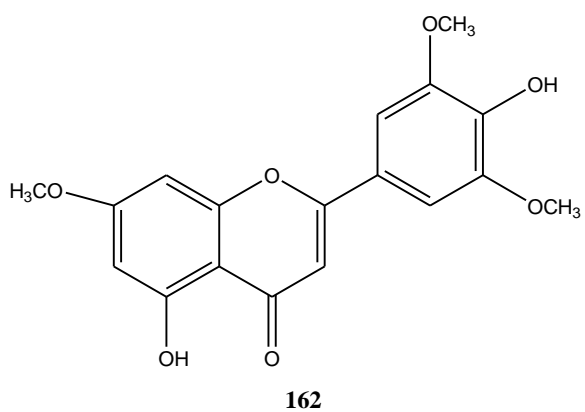
Tableau I-13 : Les structures des flavonoïdes de **157a-157y**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
a	H	H	H	OH
b	H	OH	H	OH
c	H	OCH <sub>3</sub>	H	OH
d	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
e	CH <sub>3</sub>	OH	H	OH
f	glc	OH	H	OH
g	H	OH	H	Orut
h	H	OH	H	Orha-rha
i	glc	H	H	OCH <sub>3</sub>
j	rut	H	H	OCH <sub>3</sub>
k	rha	OH	H	Oglc
l	glc	OH	CH <sub>3</sub>	OH
m	H	OH	CH <sub>3</sub>	Oglc
n	H	OCH <sub>3</sub>	H	Ogal
o	glc	OCH <sub>3</sub>	H	OH

Tableau I-13 (suite)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
p	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
q	H	OH	H	Oglc
r	HSO <sub>3</sub>	OH	H	OHSO <sub>3</sub>
s	OH	OHSO <sub>3</sub>	H	OHSO <sub>3</sub>
t	H	glur	H	OH
u	H	H	H	Oglc
v	H	OHSO <sub>3</sub>	H	Oglc
w	glc	OH	H	OH
x	H	OH	H	Oglc
y	H	OH	H	Orha





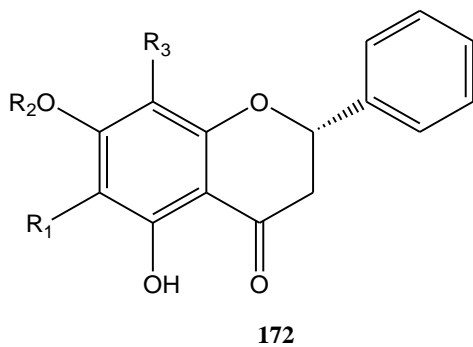
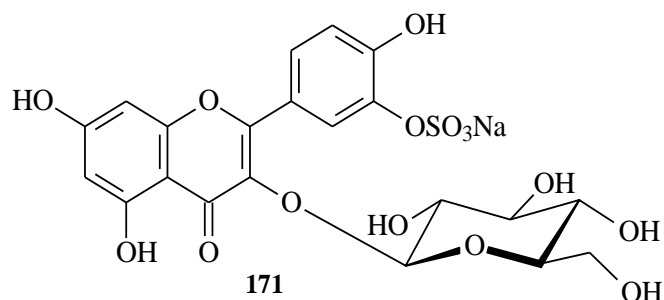
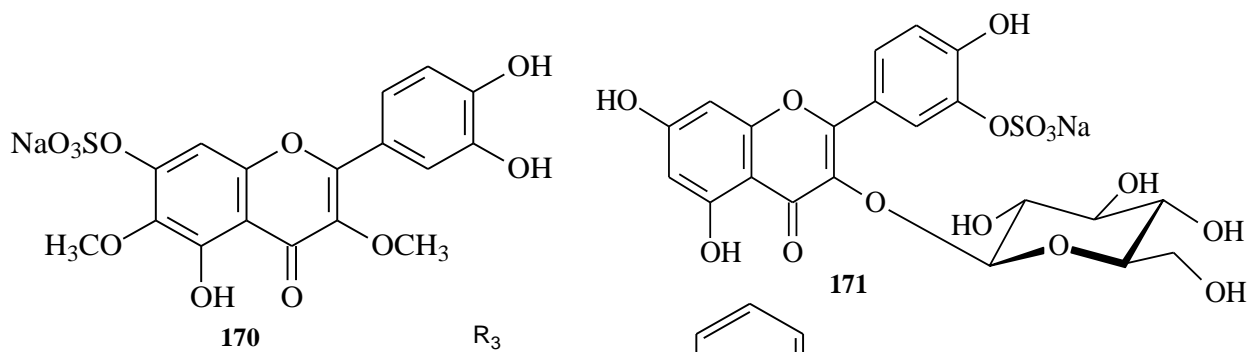
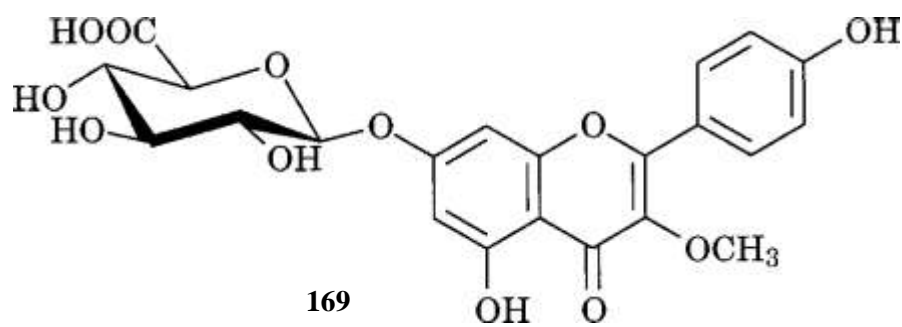
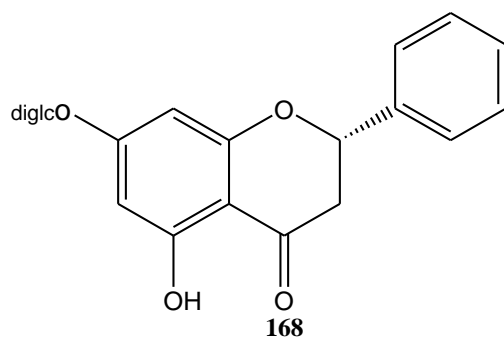
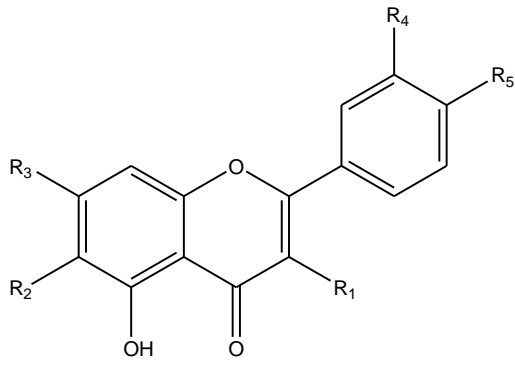


Tableau I-14 : Les structures des flavonoïdes de 172a-172f

	a	b	c	d	e	f
R1	H	H	H	glc	H	H
R2	H	glur	meglur	H	H	gal
R3	H	H	H	H	glc	H

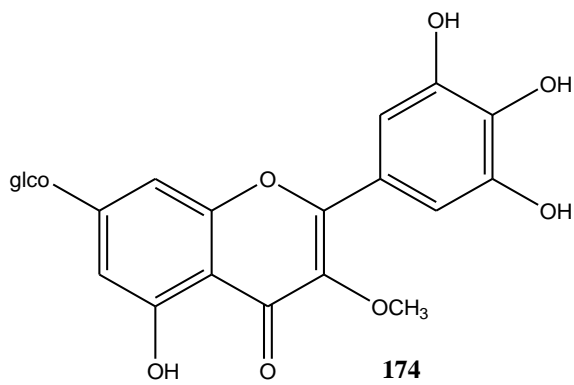




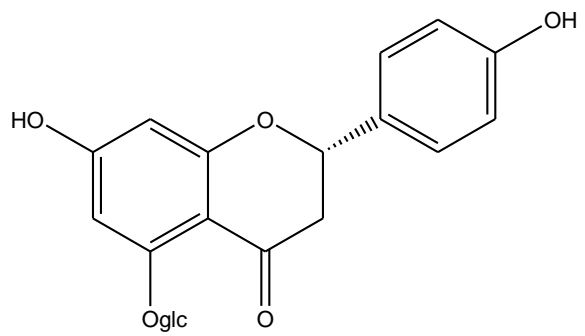
**173**

Tableau I-15 : Les structures des flavonoïdes de **173a-173l**

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>
a	OH	H	Oglc	H	OH
b	Oglc	H	OH	H	OH
c	OH	OCH <sub>3</sub>	Oglc	H	OH
d	Oglc	OCH <sub>3</sub>	OH	H	OH
e	Orut	H	OH	H	OH
f	OCH <sub>3</sub>	H	OH	H	OH
g	OH	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>
h	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	H	OH
i	OCH <sub>3</sub>	H	Oglc	H	OH
j	OH	OH	OH	OH	OH
k	OH	OH	Oglc	OCH <sub>3</sub>	OH
l	OH	OH	Oglc	OH	OH



**174**



**175**

### I.3 Intérêts biologiques du genre *Centaurea*, de ses lactones

#### sesquiterpéniques et de ses flavonoïdes :

Les centaurees sont connues pour leurs activités antidiabétique, antidiarrhéique, anti-inflammatoire, diurétique, antipyrétique, hypotensive et antirhumatismale [213-217].

Dans la médecine traditionnelle turque, les fleurs séchées de *Centaurea cyanus* sont utilisées sous forme d'infusion pour calmer la diarrhée, celles de *Centaurea calcitrapa* et *Centaurea jacea* sont utilisées pour leur effet antipyrétique [218].

En Chine *Centaurea uniflora* est utilisée pour ses propriétés antipyrétiques et dans les cas d'intoxication. Par ailleurs, il a été montré que l'extrait acétate d'éthyle de cette centauree inhibe la peroxydation lipidique membranaire et montre des effets anti-athérosclérotique [219]. L'extrait aqueux de *Centaurea chilensis* est utilisé pour son effet antipyrétique et antirhumatismal [220-222].

Les infusions de certaines centaurees comme *C. aspera*, *C. seridis* var. *maritima* et *C.*

*melitensis*, sont utilisées en Espagne pour traiter l'hypoglycémie [123].

Parmi les lactones sesquiterpéniques isolées des espèces du genre *Centaurea*, on peut citer les travaux reportés sur les neuf lactones sesquiterpéniques : Cnicine, onopordopicrine, tulipaline B, monoacetylcnicine, salonitenolide, stenofilloite et trois élemanolides, isolés de *C. malacitana*, *C. melitensis*, *C. aspera* subsp. *aspera*, *C. aspera* subsp. *Scorpiurifolia* et *C. aspera* subsp. *Stenophylla*, où, testés sur les cellules Cancéreuses (P-388, A-549 et HT-29) ont donné une activité cytotoxique importante [207].

La lactone sesquiterpénique : 13-acetyl solstitialine isolée des parties aériennes de *Centaurea solstitialis* présente une activité antifongique importante sur les microorganismes *S. aureus* (IC<sub>50</sub>=16 µg/ml) et une activité antivirale contre le DNA virus HSV-1 [208].

La molécule : 8 $\alpha$ -O-(4-hydroxy-2-méthylbutanoyl-oxy) melitensine isolée de *Centaurea pullata* possède une activité anti-microbienne et prévoit une propriété pharmacocinétique [209].

L'extrait chloroforme de *Centaurea musimomum* testé sur *Plasmodium falciparum* a présenté une activité antiparasitaire ( $IC_{50}=3,16 \mu\text{g/ml}$ ). En cytotoxicologie, sur cellules KB, on a enregistré des inhibitions de l'ordre de 89% à  $10 \mu\text{g/ml}$  et de 26% à  $1 \mu\text{g/ml}$  [210]. L'extrait méthanol de *Centaurea calcitrapa*, présente une activité antimicrobienne sur les microorganismes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Salmonella typhimurium* [212].

Les flavonoïdes : 5,7,4'-trihydroxy-6,3'-diméthoxyflavone et 5,7,4'-trihydroxy-6-méthoxyflavone, isolés des parties aériennes de *C. malacitana* ont montré une activité cytotoxique élevée [213].

L'extrait éthanol de *C. solstitialis* donne un effet cytotoxique contre les lymphocytes leucémiques ainsi que sur les cellules 9KB [224].

Le flavonoïde algérien isolé de *Centaurea africana* a donné une activité cytotoxique sur les cellules humaines myéloïde de leucémie (HL-60) ( $IC_{50}=26,1 \mu\text{M}$ ) [225].

L'extrait chloroforme de *Centaurea furfuracea* a été testé sur *Plasmodium falciparum*, il a montré une activité antiparasitaire ( $IC_{50}=7,94 \mu\text{g/ml}$ ) aussi une activité cytotoxique sur les cellules KB avec une inhibition de 90% à  $10 \mu\text{g/ml}$  et de 26% à  $1 \mu\text{g/ml}$  [20].

Les flavonoïdes : isoquercitrine, cirsiol, isoorientine, 2''-(4''-hydroxybenzoyl)-isoorientine et l'acide chlorogénique ont été testés sur les cellules cancéreuses du colon CaCo-2, et ont montré une activité anticancéreuse significative [226].

L'extrait alcoolique de *Centaurea rupestris* L., ainsi que la quercétagine 3'-méthyl éther isolé de cet extrait ont donné une activité antiphytovirale potentielle [227].

Les lactones sesquiterpéniques : la répine, la solstitialine A, la janérine et la cynaropicrine isolés de *C. solstitialis* ont montré un effet antipyrétique important [228]. Une étude a montré que les sesquiterpènes lactones de type eudesmanolide, germacranolide et guaïanolide provoquent une déformation morphologique s'ils sont utilisés comme insecticides [229].

Les triméthoxyflavones : jaceïne et centaureïne séparées de *Centaurea nigra* possèdent un effet antiviral potentiel [230].

L'investigation de six espèces de ce genre et leurs lactones sesquiterpéniques comme le costunolide, la dehydrocostuslactone, le licnopholide et l'eremantolide ont donné un effet antifongique contre *Cunninghemalla echinulata* [231].

## **I.4. Conclusion**

Ce survol bibliographique sur la composition chimique du genre *Centaurea* confirme bien la richesse des espèces de ce genre en métabolites secondaires de type lactone sesquiterpénique et de type flavonoïde. Les activités biologiques reconnues pour les espèces de ce genre en phytothérapie sont probablement dues à cette composante très diversifiée. En effet, il a été prouvé que les lactones sesquiterpéniques sont douées d'activités biologiques remarquables. Ces activités sont accentuées par la présence du groupe  $\alpha$ -méthylène- $\gamma$ -lactone qui leur confère une activité 10 à 100 fois plus importante que celles où la double liaison C-11 – C-13 est réduite. Ces activités sont également accentuées dans le cas des lactones sesquiterpéniques possédant un cyclopentyle, si ce cycle comporte un atome de chlore. Les lactones sesquiterpéniques qui n'en possèdent pas sont 10 à 20 fois moins actives.

Concernant les flavonoïdes, on peut invoquer leur réputation pour protéger contre les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives...Il faut retenir qu'un bon nombre de molécules flavoniques extraites des plantes entrent dans la composition de médicaments.

C'est la richesse du genre *Centaurea* en ces types de métabolites secondaires qui nous a incités à entreprendre le screening phytochimique de *Centaurea maroccana* et *Centaurea acaulis*, deux espèces endémiques au Maghreb qui n'ont fait l'objet d'étude qu'au sein de notre laboratoire.

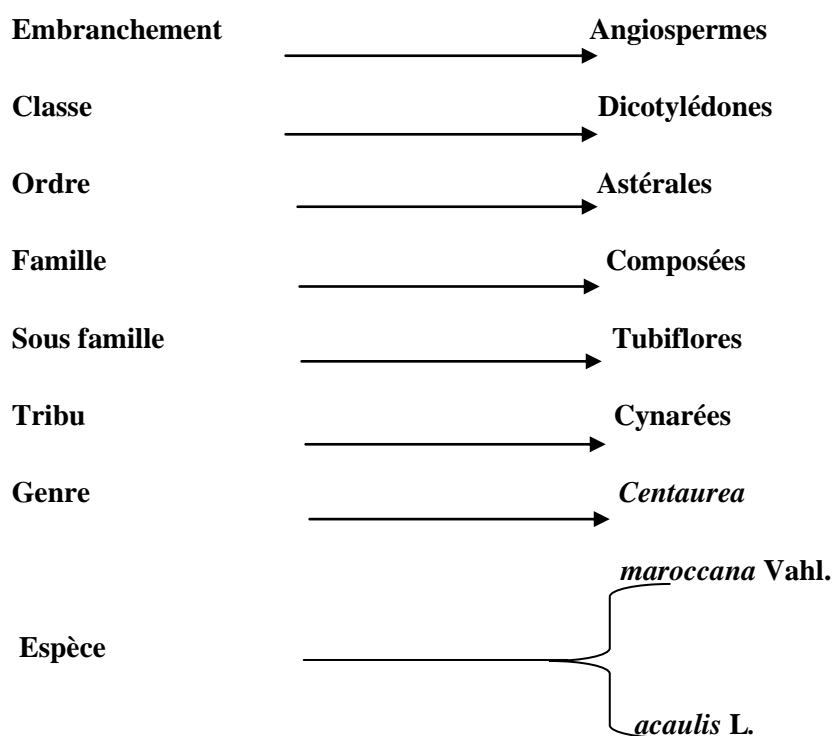
## II.1. Critère de choix des deux espèces :

Les critères de choix des deux espèces, *Centaurea acaulis* et *Centaurea maroccana* reposent sur le fait que :

- Les espèces de ce genre sont réputées pour l'accumulation des métabolites secondaires de types flavonoïdes et lactones sesquiterpéniques.

- Les résultats des investigations phytochimiques obtenus sur ces deux espèces dans notre laboratoire, nous ont encouragés à entreprendre cette étude à la recherche de nouvelles molécules.

## II.2. Place dans la systématique :



## II.3. Description botanique :

### II.3.1. *Centaurea maroccana* Vahl. :

Involucre à bractées moyennes portant plusieurs épines, dont la médiane plus forte. Epine médiane très longue, de 2 à 3 cm, barbelée au moins dans son tiers inférieur par des épines secondaires. Fleurs jaunes ; plantes à tiges dressées, à capitules bien dégagés des feuilles ; involucre d'un jaune fauve. Bractées de l'involucre non ciliées sur leurs bords, terminées par une épine unique portant des barbes

sur presque toute sa longueur ; feuilles sessiles, à limbe longuement prolongé sur la tige qui est ainsi ailée, la plupart entières, celles de la base un peu dentées. Commun dans le nord du Sahara, du Maroc oriental à la Tripolitaine, au sud jusqu'au Mزاب. C'est une plante endémique [232].

### II.3.2. *Centaurea acaulis* L.

C'est une plante vivace à bractées moyennes de l'involucre à appendice très ample, triangulaire, de 1 cm de largeur, à nombreuses laciniures latérales, acaule ou caulescente. Feuilles pubescentes. Souvent pinnatifides, non décurrentes sur la tige. Gros capitules (3-4 cm de large sur 4-4,5 cm de long) à fleurs jaune citron. Akènes gros (4-5 mm de long), à aigrette brune égalant le corps de l'akène [25].

## II.4. Les travaux antérieurs :

### II.4.1. Les travaux antérieurs sur *Centaurea acaulis* L. :

Une étude sur *Centaurea acaulis* effectuée au sein de notre laboratoire, a permis d'isoler six lactones sesquiterpéniques [18].

-14-chloro-10 $\beta$ -hydroxy-10(14)-dihydrozaluzanine D ou (3 $\beta$ -acetoxy-14-chloro-10 $\beta$ -hydroxy-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H-guaia-4(15),11(13)-dien-6,12-olide) **176**.

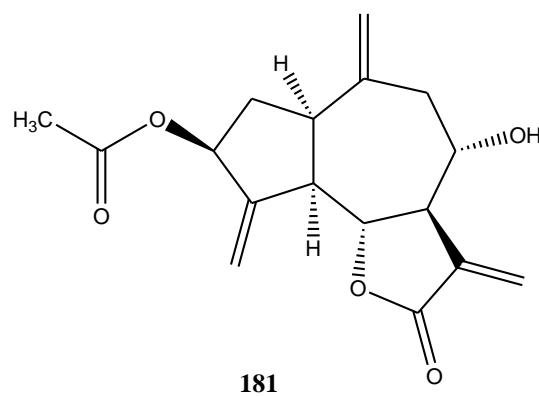
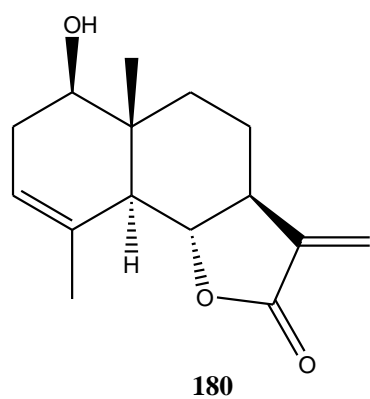
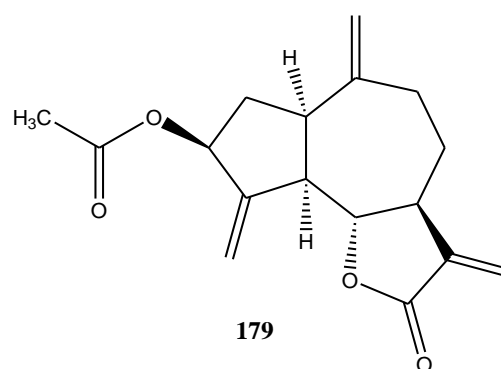
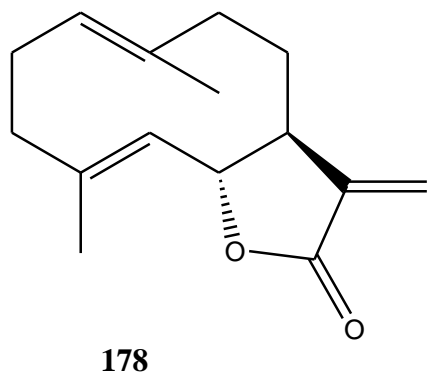
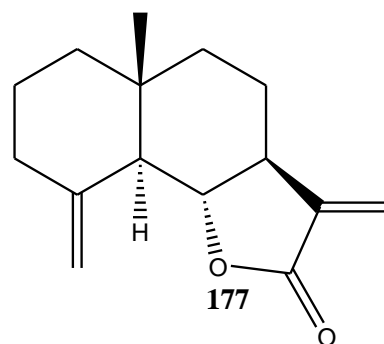
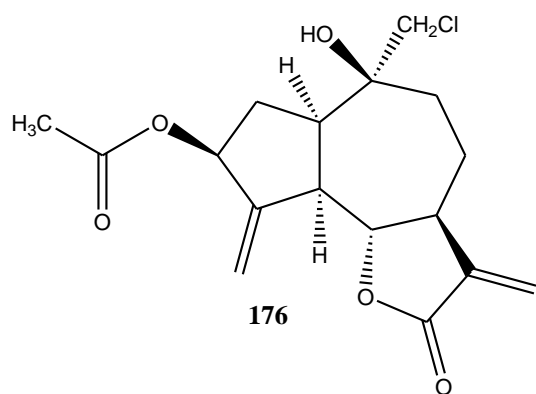
-  $\beta$ -cyclocostunolide ou (5 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H,10 $\beta$ CH<sub>3</sub>-eudesma-4(15),11(13)-dien-6,12-olide) **177**.

- costunolide ou (6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H-germacra-1(10),4(5)-dien-6,12-olide) **178**.

- zaluzanine D ou (3 $\beta$ -acetoxy-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H-guaia-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olide) **179**.

- santamarine ou (1 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H-10 $\beta$ CH<sub>3</sub>-eudesma-3(4),11(13)-dien-6,12-olide) **180**.

- kandavanolide ou (3 $\beta$ -acetoxy-8 $\alpha$ -hydroxy-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H,6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olide) **181**.



#### II.4.2. Les travaux antérieurs sur *Centaurea maroccana* :

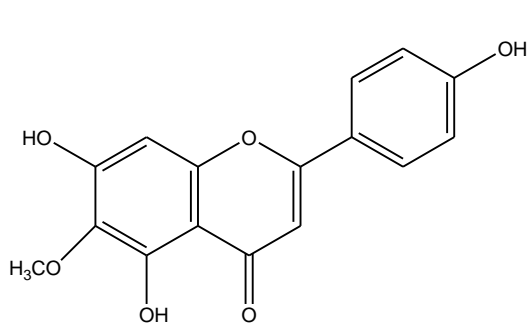
Deux études sur *Centaurea maroccana* ont été menées au sein de notre laboratoire. La première a permis d'isoler six composés, parmi lesquels deux lactones sesquiterpéniques, deux flavonoïdes et un composé phénolique [17,233]. Il s'agit de :

- hispiduline **182**
- apigénine **183**

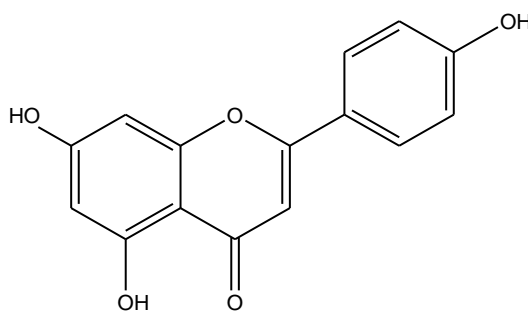
- 3-(3'-methoxy-4', 5'-dihydroxyphenyl) propan-1-ol **184**

- 5 $\alpha$ H, 6 $\beta$ H,7 $\alpha$ H,15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1',2'-dihydroxyethyl)acryloxyelema1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olide **185**

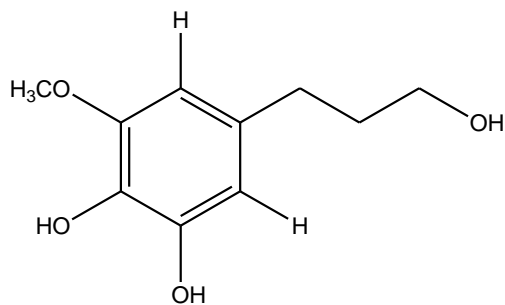
-nicine **186**



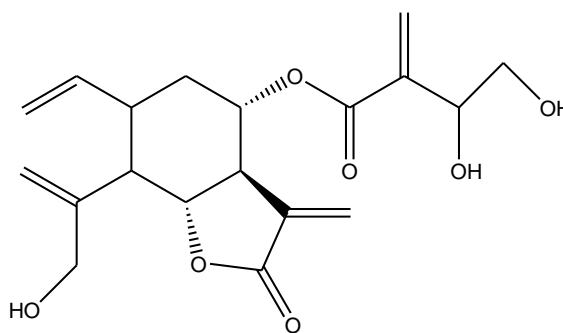
**182**



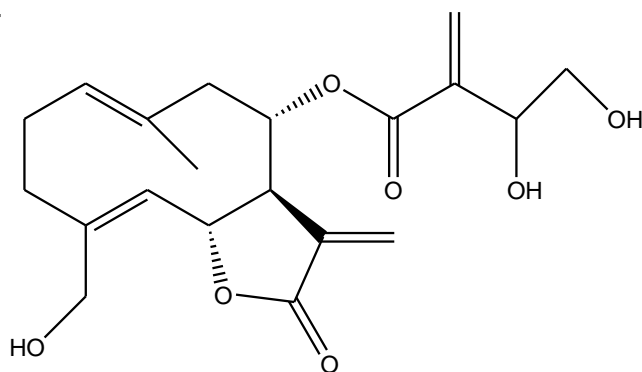
**183**



**184**



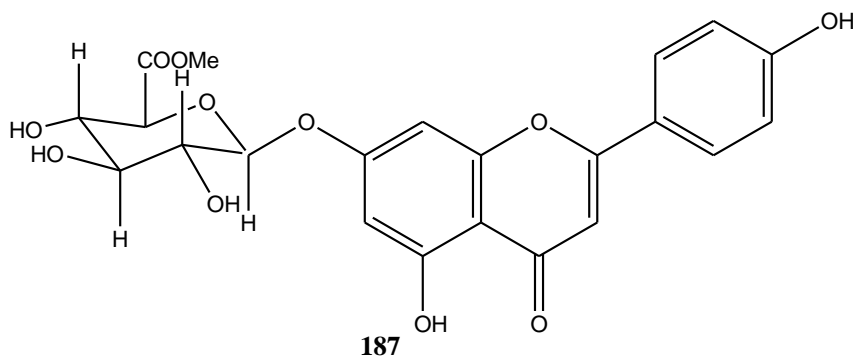
**185**



**186**



La deuxième étude également effectuée sur *Centaurea maroccana* reporte l'isolement d'un flavonoïde [234]. Il s'agit de la 7-O-Methylglucuronyl apigénine **187**



#### II.4.3. L'activité biologique de *Centaurea acaulis* L. et *Centaurea maroccana* Vahl.

##### II.4.3.1. Effets hépatoprotecteur et néphroprotecteur des extraits *n*-butanol de

##### *Centaurea acaulis* L. et *Centaurea maroccana* Vahl.

Les extraits *n*-butanol de *Centaurea acaulis* et *Centaurea maroccana* ont montré une protection importante contre l'effet du CCl<sub>4</sub> sur les rats mâles *Albino wistar* en induisant la réduction du statut antioxydant hépatique et rénal ainsi qu'une augmentation de l'activité des enzymes, avec une élévation de la bilirubine, de l'acide urique, de la créatinine, des triglycérides hépatique et de l'urée [235].

##### II.4.3.2. Effet des extraits butanoliques *C. acaulis*, et *C. maroccana* sur le stress

##### oxydant par l'évaluation des paramètres hématologiques chez les rats traités par le plomb

Le plomb est considéré comme un pro-oxydant dont l'effet est observé vis à vis du système hématopoïétique. Il est considéré comme un agent favorable à l'augmentation du LPO (péroxydation lipidique) et à la réactivité des espèces oxygénées provoquant ainsi des interactions moléculaires au

niveau des macromolécules notamment les protéines des membranes érythrocytaires. Il est connu que la vitamine E est un antioxydant, le travail qui a été mené est une étude comparative des effets des extraits de plantes reconnues d'intérêt médicinal notamment *C. acaulis*, *C. pullata* et *C. maroccana* sur les rats traités par l'acétate de plomb pour rechercher le rôle antioxydant de la composante phénolique de ces extraits.

Cette étude a montré que le traitement par l'acétate de plomb durant sept semaines a provoqué une hémolyse significative qui s'est traduite par une anémie pour le lot concerné par ce traitement. Cette anémie est confirmée par les valeurs de GR, Hb, VGM et Ht dont l'augmentation est stimulée par l'apparition de cette anémie.

La vitamine E a apporté une nette correction à ces paramètres. Contrairement aux autres extraits, l'extrait butanolique de *C. acaulis* a donné des résultats encourageants à l'encontre de la toxicité par le plomb. Ces résultats montrent par ailleurs que l'extrait de *C. acaulis* pourrait avoir un effet antioxydant.

Ces résultats laissent supposer une relation entre la diversité flavonique et cette activité biologique. En effet l'examen des cartes phénoliques de ces deux espèces montre que *C. acaulis* présente une diversité nettement plus importante [236].

## II.5. Extraction de *Centaurea acaulis* L.

Après la cueillette en période de floraison, les différents organes des parties aériennes du matériel végétal (fleurs, feuilles, tiges) sont séparés et séchés dans un endroit frais et aéré à l'abri des rayons solaires et de l'humidité. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux fleurs d'où 2,6 kg sont mises à macérer à température ambiante dans un mélange hydro alcoolique (Ethanol/Eau ; 70/30 ; v/v). Cette macération est répétée 3 fois avec renouvellement du solvant. Après concentration à une température n'excédant pas 35°C, la solution alcoolique réduite à environ 600 ml est diluée avec de l'eau distillée à raison de 400 ml par kg de matière sèche puis additionnée d'acétate de plomb  $[(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{Pb}]$  pour éliminer la chlorophylle par précipitation. Après filtration, la solution devenue brune a subi des extractions successives de type liquide-liquide en utilisant des solvants de polarité croissante en commençant par le chloroforme, puis l'acétate d'éthyle et en dernier le *n*-butanol. Les trois phases organiques ainsi obtenues (chloroforme, acétate d'éthyle et *n*-butanol) sont séchées par du sulfate de sodium anhydre, puis filtrées, concentrées à sec sous pression réduite donnant les extraits correspondants dont les masses et les rendements évalués par rapport au poids du matériel végétal sec sont reportés dans le tableau II-1. La figure II-1 résume les différentes étapes de l'extraction jusqu'à l'obtention des extraits bruts.

Tableau II-1 : Masses et Rendements des extraits de *Centaurea acaulis*

Matériel végétal	Extrait	Masse (g)	Rendement
2600g	Chloroforme	3,5	0,13%
	Acétate d'éthyle	10	0,35%
	<i>n</i> -butanol	14	0,54%

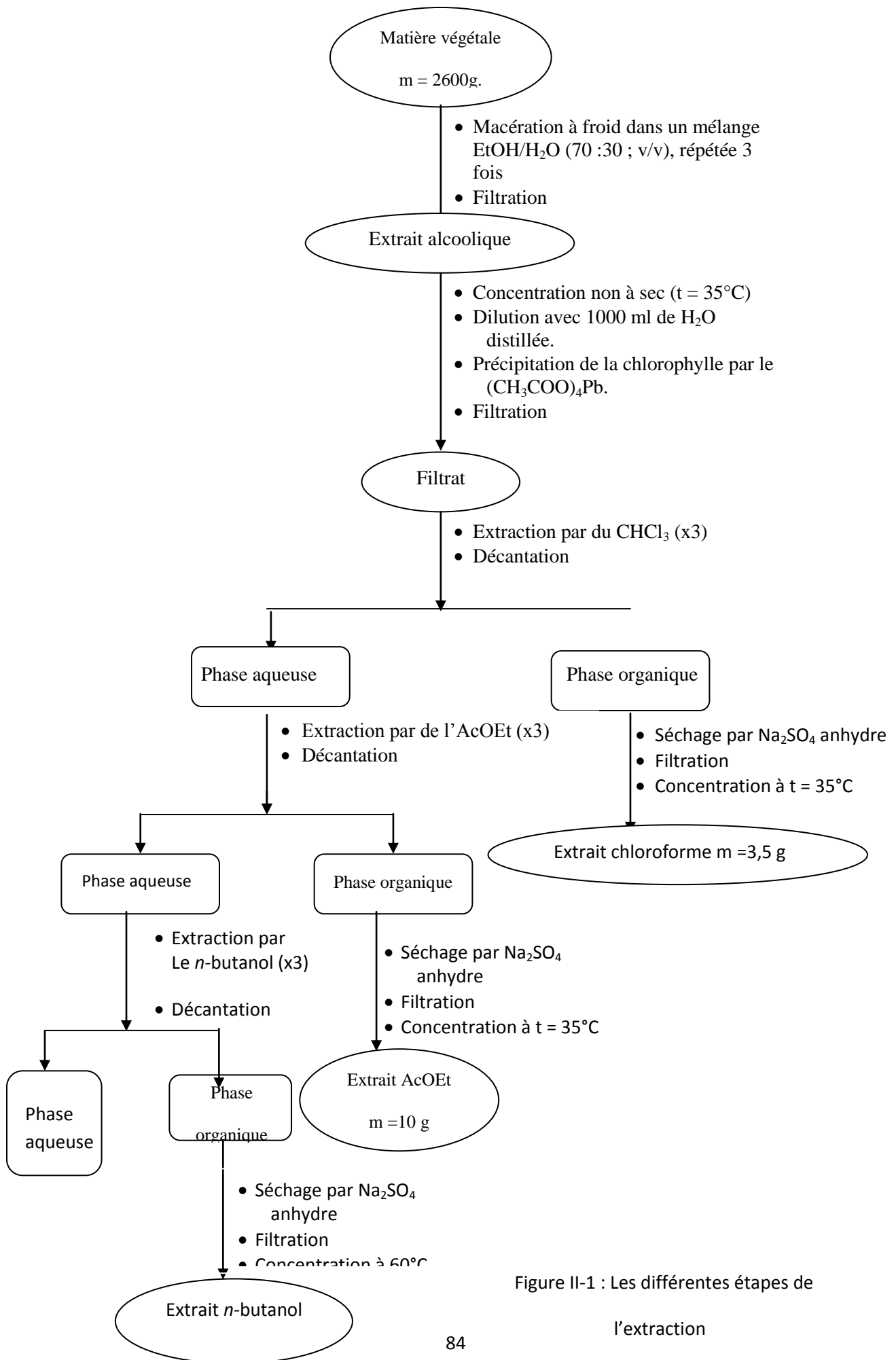


Figure II-1 : Les différentes étapes de l'extraction

## **II.6. Etude des extraits de *Centaurea acaulis* L. :**

Pour l'ensemble des extraits, nous avons débuté le traitement par une chromatographie analytique sur couche mince pour mettre au point l'éluant ou le système d'élution qui donnerait les meilleurs résultats. Les résultats de nos travaux analytiques nous ont poussés à sélectionner l'extrait acétate d'éthyle pour nos investigations dans le cadre de ce travail. Ainsi, nous reportons uniquement les résultats de nos études concernant cet extrait.

### **II.6.1. Fractionnement de l'extrait acétate d'éthyle**

Environ 9,5g de l'extrait acétate d'éthyle sont dissouts dans du méthanol et mélangés à une petite quantité de gel de silice, l'ensemble est séché sous vide, puis pulvérisé jusqu'à obtention d'une poudre homogène. Cette dernière est déposée sur une colonne confectionnée avec 352g de gel de silice (type 60, 230-400 mesh, Merck) préparée dans un mélange Hexane/Acétate d'éthyle dans les proportions 70/30. L'élution débute avec la même polarité puis elle sera augmentée par addition d'acétate d'éthyle.

Des fractions de 25 ml sont recueillies et analysées par chromatographie sur couche mince (C.C.M). Les plaques sont examinées sous UV (254 et 365nm), puis révélées à l'acide sulfurique et chauffées à 100°C, pendant quelques minutes.

Les pots présentant la même composition sont réunis donnant ainsi 23 fractions. Les résultats de l'opération sont regroupés dans le tableau II-2.

Tableau II-2 : Résultats de la séparation par chromatographie sur colonne de l'extrait acétate d'éthyle de *Centaurea acaulis*

Pots	N° de la fraction	Système d'élution (%)			Poids de la fraction (mg)
		Hexane	AcOEt	MeOH	
1-20	AF1	70	30	-	50,1
21-35	AF2	60	40	-	25,9
36-40	AF3	50	50	-	54
41-50	AF4				50
51-61	AF5				45,6
62-85	AF6				130
86-90	AF7				100
91-120	AF8	40	60	-	90
121-130	AF9	30	70	-	140
131-140	AF10				170
141-155	AF11	20	80	-	130
156-165	AF12				100
166-171	AF13				90
172-179	AF14				80
180-198	AF15				120
199-232	AF16				180
233-247	AF17				10
248-265	AF18	200			
266-306	AF19	210			
307-358	AF20	1000			
359-362	AF21	250			
363-400	AF22	0	100		2513,4
401-417	AF23	-	-	100	3471

### **II.6.1.1. Etude de la fraction AF1**

Montrant un spot unique après élution sur une plaque analytique de gel de silice normale, la fraction AF<sub>1</sub> (50,1 mg) recristallisée dans du chloroforme a mené à l'obtention du composé AF1 sous forme de cristaux blancs (13 mg). Nous reportons ce composé sous le code **A-1**.

### **II.6.1.2. Etude de la fraction AF5**

La fraction AF<sub>5</sub> (45,6 mg) montrant quatre spots sur une plaque analytique de gel de silice normale avec une intensité plus marquée pour le spot N°3, a subi une séparation sur plaques préparatives de gel de silice HF254 éluées par le système Chloroforme/MeOH (4/1), pour donner après purification de la troisième bande dans le même système (deux éluions), le composé AF531 (6 mg) à l'état pur que nous reportons sous le code **A-2**.

### **II.6.1.3. Etude de la fraction AF12**

La fraction AF<sub>12</sub> (100 mg) a subi une séparation sur plaques préparatives de gel de silice HF254 éluées par le système Chloroforme/MeOH (4/1), pour donner le produit AF121 (10mg) à l'état pur que nous reportons sous le code **A-3**.

### **II.6.1.4. Etude de la fraction AF17**

Après analyse sur une plaque analytique de gel de silice, la fraction AF17 (45 mg) a subi une séparation sur plaques préparatives de gel de silice HF254 avec le système Chloroforme/MeOH (3/1), pour donner cinq bandes avec une intensité plus marquée pour la deuxième bande. La purification de cette deuxième bande dans le même système a permis l'obtention du produit AF172 (7 mg) à l'état pur que nous reportons sous le code **A-4**.

### II.6.1.5. Etude de la fraction AF19

Après analyse sur plaque analytique, la fraction AF<sub>19</sub> (210 mg) a subi une séparation sur plaque de gel de silice HF254 avec le système éluant Chloroforme/MeOH (3/1), pour donner cinq bandes. La purification de la première bande dans le même système a permis l'obtention du produit AF191 (10 mg) à l'état pur que nous reportons sous le code **A-5**.

En résumé, la séparation et la purification des fractions issues du fractionnement par chromatographie sur colonne de gel de silice normale de l'extrait acétate d'éthyle des fleurs de *Centaurea acaulis* L. a permis la séparation et la purification de cinq produits : AF1 que nous avons noté **A-1**, AF531 que nous avons noté **A-2**, AF121 que nous avons noté **A-3**, AF172 que nous avons noté **A-4** et AF191 que nous avons noté **A-5**.

## II.7. Extraction de *Centaurea maroccana* :

Les parties aériennes de *Centaurea maroccana* Vahl. (feuilles et fleurs) cueillies en période de floraison sont séchées dans un endroit frais et aéré à l'abri des rayons solaires. De ce matériel végétal 2,7 kg sont pulvérisés et mis à macérer à température ambiante dans un mélange hydro alcoolique (Méthanol/Eau ; 80/20 ; v/v). Cette macération est répétée 3 fois avec renouvellement du solvant. Après concentration à une température n'excédant pas 35°C, l'extrait alcoolique dilué avec de l'eau distillée à raison de 400 ml par kg de matière sèche, est additionné d'acétate de plomb [(CH<sub>3</sub>COO)<sub>4</sub> Pb] pour éliminer la chlorophylle par précipitation. Après filtration, la solution devenue brune subit des affrontements successifs au chloroforme. Après séchage au sulfate de sodium, la phase organique donne après concentration à sec un extrait chloroforme de masse 12 g. Le calcul du rendement de cette extraction par rapport à la matière sèche est reporté dans le tableau II-4.



Tableau II-4 : Rendement de l'extrait chloroforme de *Centaurea maroccana*

Matériel végétal	Extrait	Masse (g)	Rendement
2700 g	Chloroforme	12	0,44%

Ce protocole expérimental a été étendu aux affrontements à l'acétate d'éthyle et au *n*-butanol. Dans cette étude nous n'évoquerons que les travaux réalisés sur l'extrait chloroforme, les autres extraits ont fait l'objet d'autres études réalisées au sein de notre laboratoire.

#### II.7.1. Fractionnement de l'extrait chloroforme de *Centaurea maroccana*

Environ 9 g de l'extrait chloroforme sont dissouts dans un minimum de chloroforme. La solution est introduite à l'aide d'une pipette sur une colonne confectionnée avec 416 g de gel de silice, (type60, 230-400 mesh, Merck) préparée dans le chloroforme. L'élution débute avec le même solvant dont la polarité sera augmentée par addition progressive d'acétone et terminée par du méthanol pur. Des pots de 25 ml sont recueillis et analysés par chromatographie sur couche mince (C.C.M). Les plaques sont examinées sous UV (254 et 365 nm), puis révélées à l'acide sulfurique et chauffées à 100°C, pendant quelques minutes. Les fractions présentant le même profil chromatographique sont réunies donnant ainsi 50 fractions. Les résultats de cette opération sont regroupés dans le tableau II-5.

Tableau II-5 : Résultats de la séparation par chromatographie sur colonne de l'extrait chloroforme de *Centaurea maroccana*

Lots des fractions réunies	Nom de la fraction	Système d'élution (%)			Poids (mg)
		CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	MeOH	
1-5	MF1				100
6-19	MF2				55
20-27	MF3	100	0	0	80,5
28-29	MF4				67,2
30-31	MF5				30,5
32-39	MF6				20
40-54	MF7				50
55-63	MF8				60,2
64-70	MF9	99	1	0	36,8
71-78	MF10				67,3
79-85	MF11				45,5
86-93	MF12				90
94-105	MF13	98	2	0	88,5
106-109	MF14				56,3
110-130	MF15				100
131-143	MF16				65,9
144-146	MF17				55
147	MF18				10
148	MF19	95	5	0	12
149-151	MF20				55
152-160	MF21				450
161-187	MF22				58,9

Tableau II-5 : (suite)

Lots des fractions réunies	Nom de la fraction	Système d'éluion (%)			Poids (mg)
		CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	MeOH	
188-195	MF23	90	10	0	55,9
196-203	MF24				80,5
204-211	MF25				97,6
212-213	MF26				88,9
214-217	MF27				37,3
218-220	MF28				25,6
221-224	MF29				85
225-227	MF30				100
228-233	MF31				136
234-242	MF32				85
243-246	MF33	168			
247-252	MF34	189,3			
253-260	MF35	100,9			
261-281	MF36	100			
282-294	MF37	80	20	0	89,9
295-300	MF38				49,3
301-308	MF39				150,2
309-330	MF40				200,1
331-337	MF41	70	30	0	150,5
338-349	MF42				120,3
350-359	MF43				179,4
360-369	MF44				169,5
370-379	MF45	60	40	0	180,6
380-387	MF46				108,9
388-393	MF47	40	60	0	100,8
394-398	MF48				190,9
399-450	MF49	0	100	0	1500
451-600	MF50	0	0	100	2700

#### **II.7.1.1. Etude de la fraction MF10**

Après analyse sur plaque analytique, environ 60 mg de la fraction MF10 sont déposés sur des plaques préparatives de gel de silice HF254 éluées par le système benzène/AcOEt (5/1), pour donner cinq bandes. La purification de la première bande dans le même système après trois migrations, a permis l'obtention du produit MF102 (7 mg) à l'état pur, que nous notons **M-1**.

#### **II.7.1.2. Etude de la fraction MF11**

Environ 45 mg de la fraction MF11 ont subi une séparation sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par le système Chloroforme/Acétone (9/1), pour donner deux produits purs et un mélange complexe entre les deux. Le premier MF111 (15mg) à l'état pur que nous notons **M-2**, le mélange MF112 et le produit pur MF113 (20mg) que nous notons **M-3**.

#### **II.7.1.3. Etude de la fraction MF21**

La fraction MF21 de masse 450 mg a été soumise à la chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par le système chloroforme/acétone dont les proportions 9/1. Après trois éluions, trois produits purs ont été obtenus MF211 (100 mg) que nous notons **M-4**, MF212 (90 mg) que nous notons **M-5** et MF213 (220 mg) que nous notons **M-6**.

#### **II.7.1.4. Etude de la fraction MF26**

La fraction MF26 de masse 88,9 mg a été purifiée sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par le système chloroforme/acétone (9/1). Après deux éluions, le produit MF263 (20mg) que nous notons **M-7** a été obtenu à l'état pur.

#### **II.7.1.5. Etude de la fraction MF27**

Environ 37 mg de la fraction MF27 ont été soumis à la chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par le système Chloroforme/Acétone (6/1). Des quatre bandes présentes sur ces plaques, la première et la deuxième bandes qui sont les plus significatives, ont été grattées éluées, et filtrées.

Les filtrats sont concentrés et rechromatographiés sur plaques de gel de silice éluées par le système Chloroforme/Acétone (5/1) pour mener à deux produits purs MF271 (6,1mg) que nous notons **M-8** et M272 (13,2mg) que nous notons **M-9** respectivement.

#### **II.7.1.6. Etude de la fraction MF37**

La fraction MF37 de masse 89,9 mg a été purifiée sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par un mélange chloroforme/acétone dans les proportions 8/2 (trois éluions), pour donner un produit pur MF373 (25mg) que nous notons **M-10**.

#### **II.7.1.7. Etude de la fraction MF40**

De masse 200 mg, la fraction MF40 a été rechromatographiée sur une colonne de gel de silice (type60, 230-400 mesh, Merck) éluée en mode isocratique par le système CHCl<sub>3</sub> /CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (4/1) pour donner quatre fractions. La chromatographie de la troisième fraction (40mg) sur plaques préparatives de gel de silice HF<sub>254</sub> éluées par le mélange benzène/acétone dans les proportions 1/1 (deux éluions), a montré trois bandes. Après éluion et purification sur plaques préparatives de gel de silice éluées par le même système, la deuxième bande a mené au produit pur MF4032 (10mg) que nous notons **M-11**.

#### **II.7.1.8. Etude de la fraction MF41**

La fraction MF41 de masse 150,5 mg a été rechromatographiée sur une colonne de gel de silice (type60, 230-400 Mesh, Merck) éluée par le système CHCl<sub>3</sub>/ACOEt (3/1) en mode isocratique pour donner cinq fractions. La quatrième fraction, moins complexe et plus abondante que les trois autres, a été chromatographiée sur plaques de gel de silice normale HF<sub>254</sub> éluées par le système benzène/acétate d'éthyle (2/1). Après trois éluions, quatre bandes ont été obtenues. Eluée et purifiée sur plaque de gel de silice par le même système, la deuxième bande a permis l'obtention du produit pur M4142 (20mg) que nous notons **M-12**.

En résumé, l'étude phytochimique de l'extrait chloroforme de *Centaurea maroccana* Vahl. a permis l'obtention de douze produits purs (**M-1** à **M-12**).

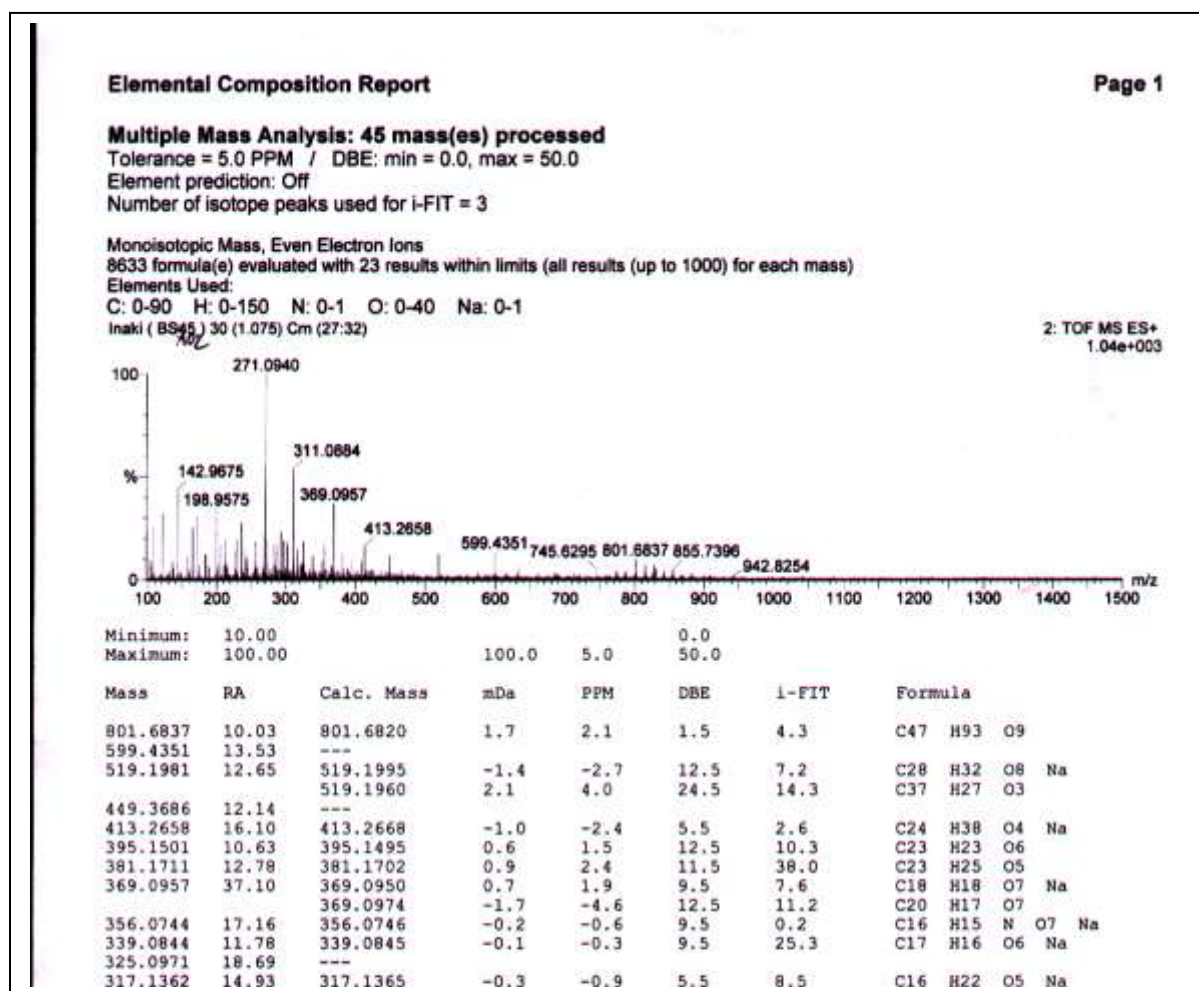
## **II.8. Conclusion**

La mise à profit des techniques chromatographiques sur les fractions les moins complexes issues des colonnes de gel de silice 60, de la phase acétate d'éthyle de l'extrait hydro alcoolique des fleurs de *Centaurea acaulis* L. et de la phase chloroforme de l'extrait hydro alcoolique parties aériennes (feuilles et fleurs) de *Centaurea maroccana* Vahl. a mené à la séparation et la purification de 17 produits en quantité appréciable. Tous ces produits ont été soumis aux analyses physico-chimiques afin d'en établir les structures. Les résultats et discussions de ces analyses seront développés au chapitre III.

### III.1. Identification des produits isolés de *Centaurea maroccana*

#### III.1.1. Elucidation structurale du composé M-1 (MF102)

Ce composé a été obtenu sous forme d'une huile. L'examen de son spectre de masse à haute résolution enregistré en mode électronébulisation positive (TOF-HRESI-MS positive) (Spectre III-10-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  271,0940 correspondant à la formule  $C_{14}H_{16}O_4Na$  (calculée 271,0946), indiquant une formule brute  $C_{14}H_{16}O_4$  pour cette molécule soit une structure de masse 248 Da comportant 7 insaturations.



Spectre III-1-1 : Spectre MS ES(+) du composé M-1

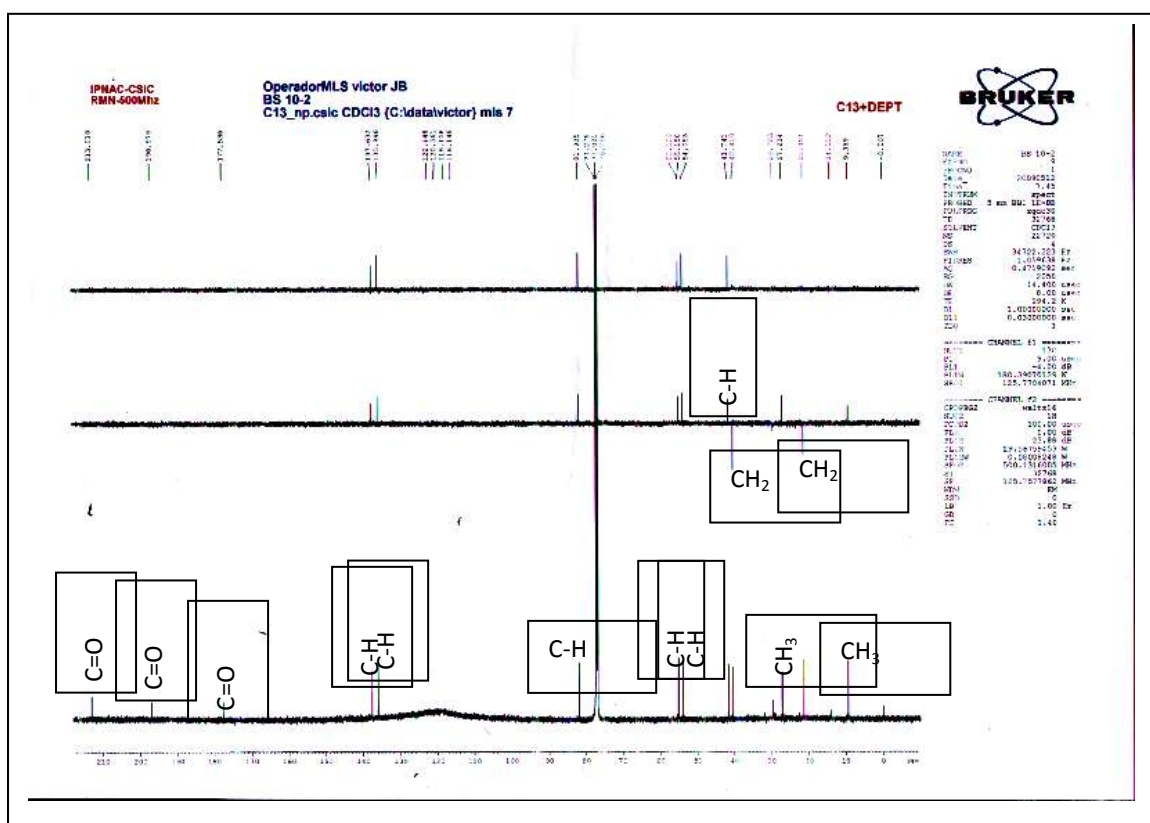
L'examen simultané des spectres de RMN<sup>13</sup>C, DEPT135 et 90° (Spectre III- 1-2), spectre RMN<sup>1</sup>H (Spectre III-1-3) et HSQC (Spectre III-1-4) confirme la présence des 14 atomes de carbone que nous pouvons répartir comme suit :

- 2 CH<sub>3</sub>

- 2 CH<sub>2</sub>

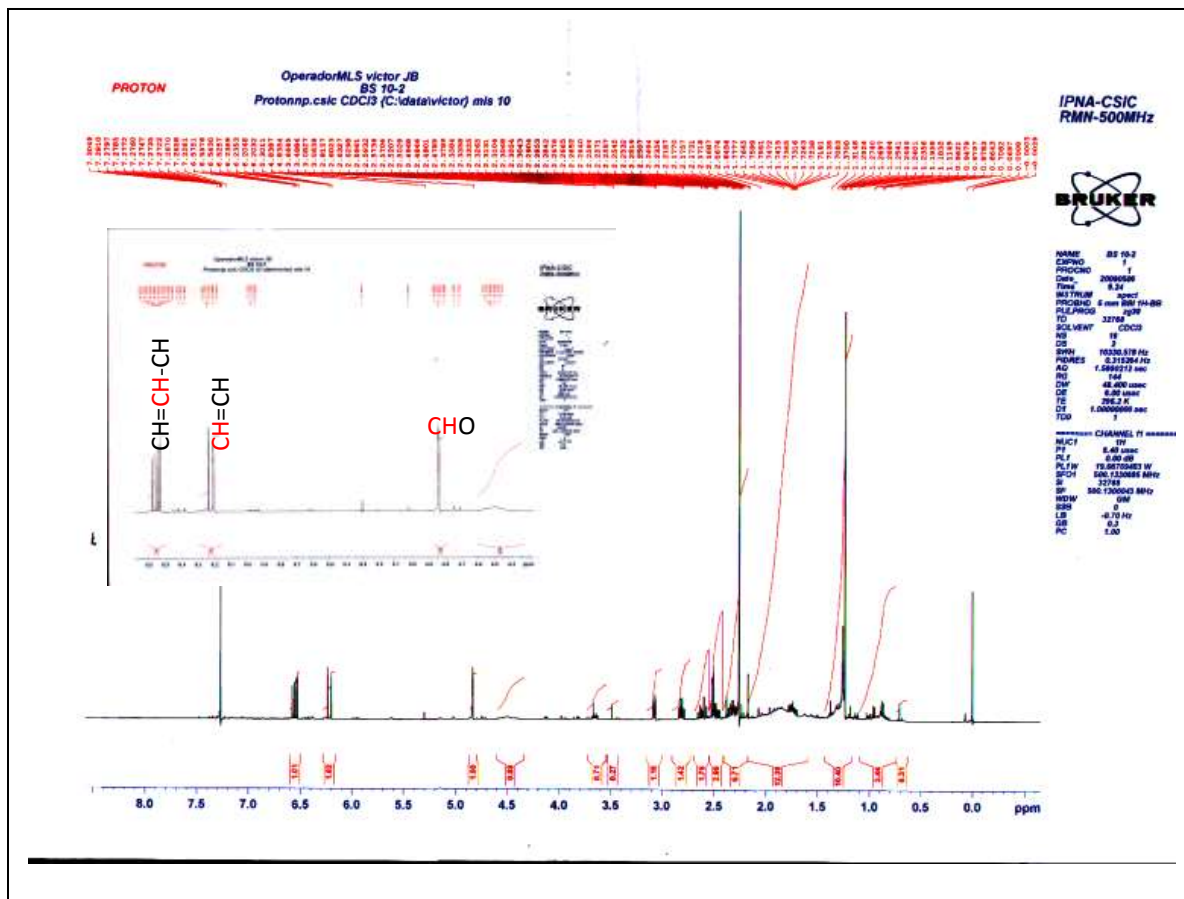
- 6 CH parmi lesquels 2 éthyliques et 1 hybridé sp<sup>3</sup> et oxygéné à  $\delta_C$  81,93 ppm ( $\delta_H$  4,8 ; d ; J = 1,5 Hz)

- 4 carbones quaternaires parmi lesquels un carbonyle de cétone à  $\delta_C$  213,01 ppm ; un carbonyle d'une cétone conjuguée à  $\delta_C$  196,98 ppm et un carbonyle caractéristique d'une  $\alpha$ -lactone à  $\delta_C$  177,53 ppm.

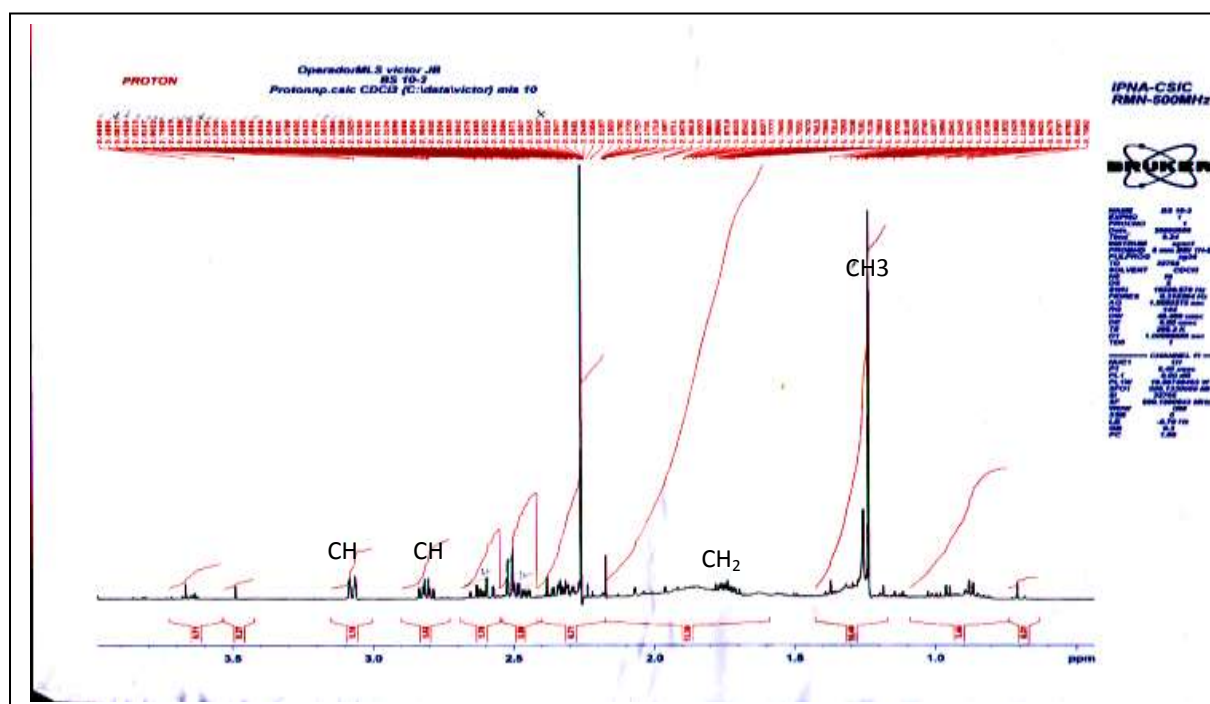


Spectre III-1-2 : spectres de RMN<sup>13</sup>C, DEPT 135 et 90° (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz) du composé M-1

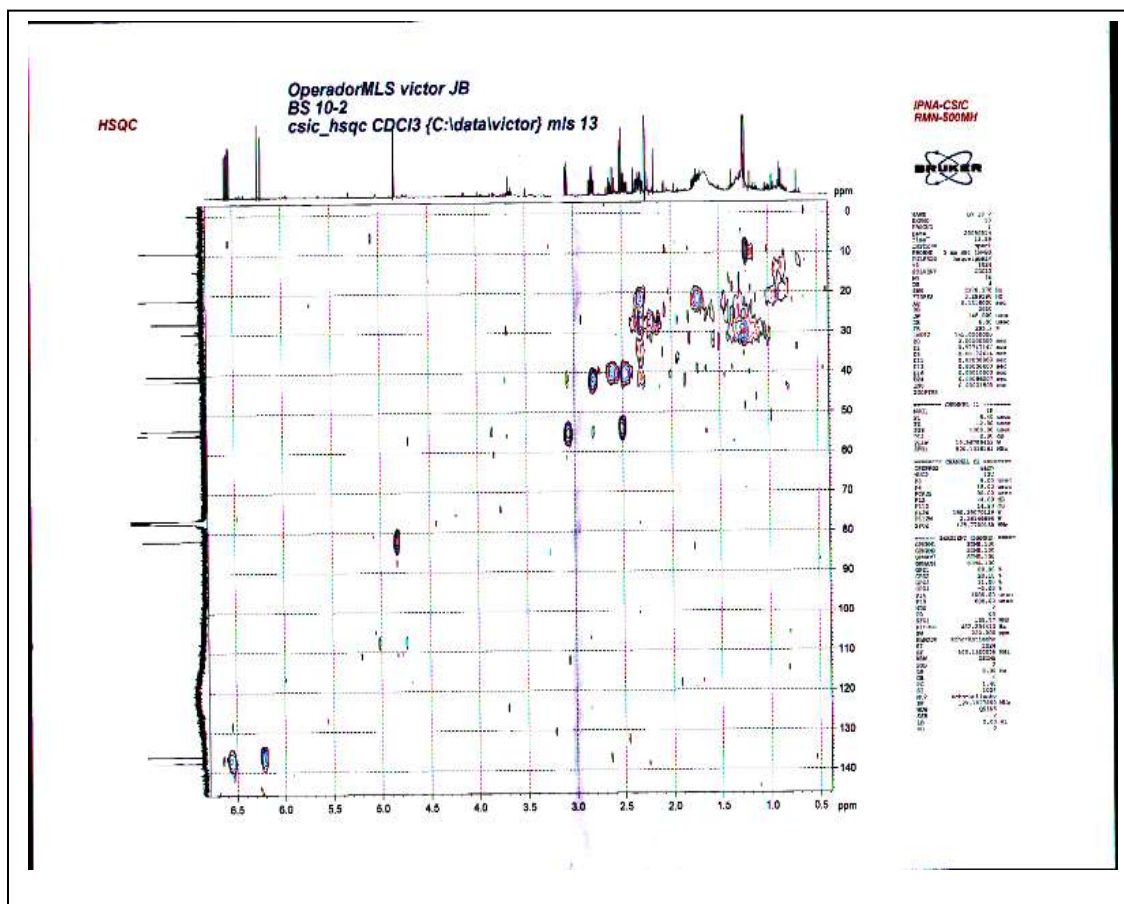




Spectre III-1-3 : spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1



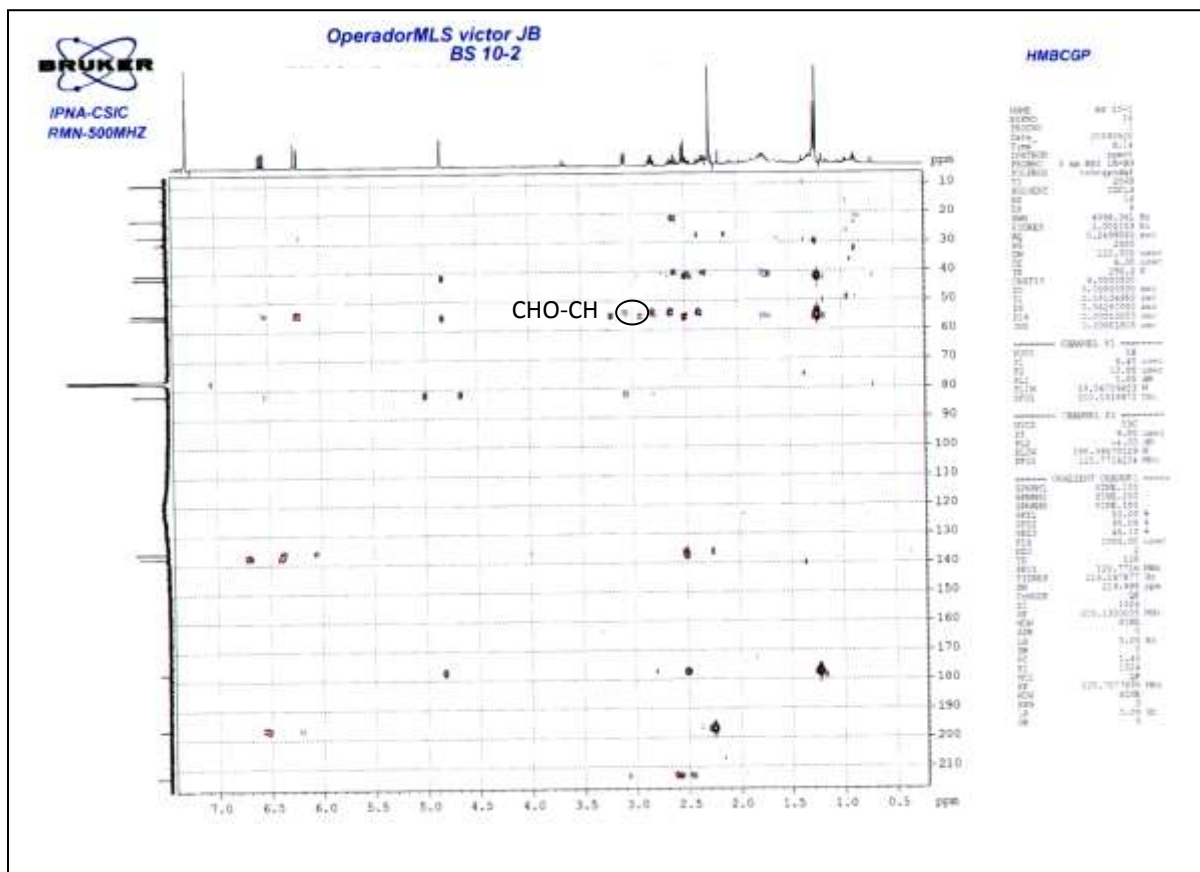
Spectre III-1-3 : spectre de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1, étalé



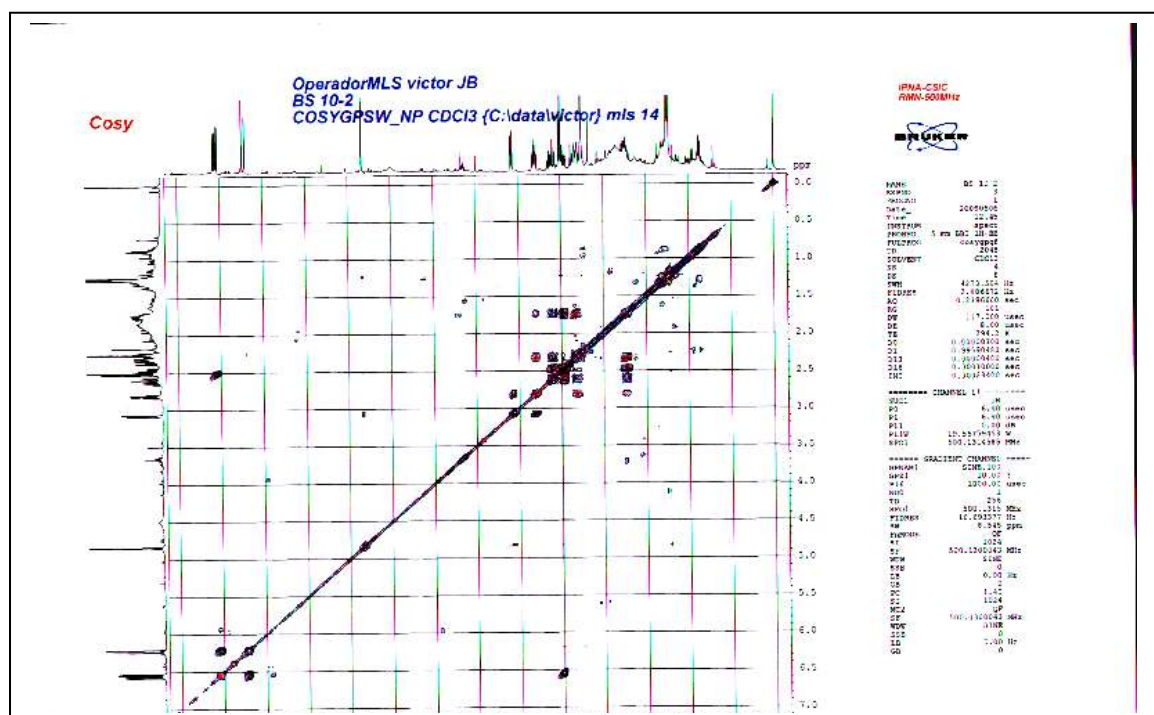
**Spectre III-1-4 : spectre HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1**

La présence du cycle  $\gamma$ -lactonique dans ce composé est confirmée par la présence sur le spectre HMBC (Spectre III -1-5) d'une tache de corrélation entre le carbone du carbonyle à  $\delta$  177,53 ppm et le proton du groupement CH oxygéné à  $\delta_H$  4,83 ppm ( $\delta_C$  81,93 ppm)

- la corrélation observée entre le proton de ce groupement CH oxygéné et le proton du groupement CH à  $\delta_H$  3,07 ppm (dd,  $J = 9,4 ; 1,5$  Hz ;  $\delta_C$  55,16 ppm) sur le spectre COSY (Spectre III 1-6)



Spectre III-1-5 : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1



Spectre III-1-6 : Spectre COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1

- les corrélations observées sur le spectre HMBC entre ce dernier proton et d'une part le carbone du carbonyle de la lactone et d'autre part celui du groupement méthyle à  $\delta_C$  9,39 ppm (s ;  $\delta_H$  1,27 ppm). Ces corrélations additionnées à la multiplicité du signal du méthyle (singulet) sont en faveur de la présence d'un carbone quaternaire entre le groupement CH en question, ce groupement méthyle et le groupement carbonyle. En effet le signal de ce carbone quaternaire apparaît à  $\delta_C$  55,25 ppm.

A ce stade de la recherche de la structure du composé, nous pouvons proposer la présence de l'entité représentée dans la figure 1-1

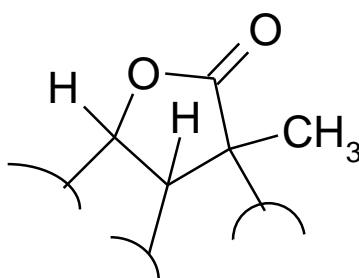


Figure 1-1 : Entité lactonique du composé **M-1**

Sur le spectre COSY le proton à  $\delta_H$  3,07 ppm (CH non oxygéné) montre une corrélation avec le proton du groupement CH résonant sous forme d'un quadruplet large ( $J = 9,4$  Hz) à  $\delta_H$  2,81 ppm ( $\delta_C$  41,74 ppm). Sur le même spectre (COSY) ce proton corrèle avec les deux protons du groupement CH<sub>2</sub> résonant sous forme d'un multiplet chacun à  $\delta_H$  2,26 et 2,25 ppm ( $\delta_C$  21,45 ppm). Ces deux protons montrent également des taches de corrélation avec les deux protons de l'autre groupement CH<sub>2</sub> résonant également sous forme de deux multiplets chacun à  $\delta_H$  2,52 et 2,33 ppm ( $\delta_C$  40,43 ppm). Ces observations permettent de proposer à ce stade de notre analyse l'entité reportée dans la figure 1-2

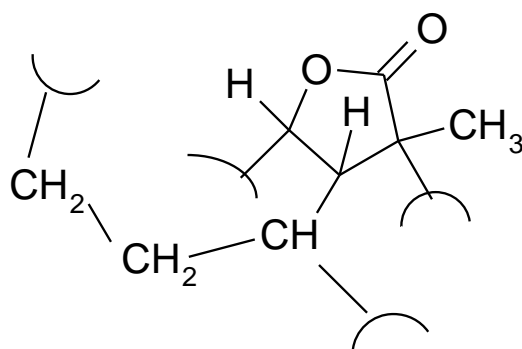


Figure 1-2: entité faisant partie la structure du composé **M-1**

Sur le spectre HMBC, les protons de ce dernier groupement  $\text{CH}_2$  et le proton voisin du proton de la fermeture de la lactone, montrent des taches de corrélation nettes avec le carbone du carbonyle de la cétone à  $\delta_{\text{C}}$  213,01 ppm. Cette observation permet de relier ce groupement  $\text{CH}_2$  au carbone de fermeture de la lactone par l'intermédiaire d'un groupement carbonyle. Ainsi à ce stade de notre analyse, le composé comporte une cyclohexanone lactonisée en position 2 comme représenté dans la figure 1-3.

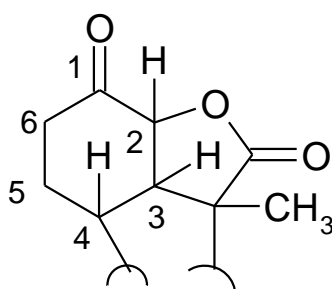


Figure 1-3 : Structure partielle du composé **M-1**

Par ailleurs sur le spectre HMBC, les deux protons H-5, le proton H-4 et le proton H-3, montrent des taches de corrélation avec le carbone du groupement CH à  $\delta_{\text{C}}$  54,05 ppm ( $\delta_{\text{H}}$  2,51 ppm ; doublet large ;  $J = 6,1$  Hz). Ces observations indiquent que ce groupement CH est relié au carbone C-4. Le proton de ce dernier groupement CH, que nous notons H-7, montre sur le spectre HMBC, des taches de corrélations nettes avec :

- le carbone du carbonyle de la lactone, indiquant une jonction entre le C-7 et le carbone quaternaire (C-8) à  $\delta$  55,25ppm signalé plus haut, voisin du carbonyle lactonique que nous notons C-9, de ce fait, le carbone du méthyle en C-8 sera noté C-10 ( $\delta_{\text{C}} = 9,39$ )

- Le carbone éthylénique à  $\delta_C$  135,10 ( $\delta_H$  6,22 ppm ; dd ;  $J = 16,1 ; 0,8$  Hz). Cette donnée, additionnée à celle du spectre COSY où H-7 montre une tache de corrélation nette avec le proton éthylénique résonnant sous forme d'un doublet de doublets ( $J = 16,1 ; 6,1$  Hz), que nous notons H-11. ( $\delta_C$  137,63 ppm) permet de placer le groupement -CH=CH- en C-7. Comme nous avons annoncé une cétone conjuguée dans cette structure, ce groupement éthylénique sera lié au carbonyle restant ( $\delta_C$  196,98 ppm), ceci est d'ailleurs confirmé par la corrélation observée sur le spectre HMBC entre le carbone de ce carbonyle et le proton éthylénique H-11. Le carbone de ce carbonyle que nous notons C-13, montre également une corrélation avec les protons du méthyle résonant sous forme d'un singulet à  $\delta_H$  2,24 ppm ( $\delta_C$  27,23). Ceci suppose que ce méthyle est relié au carbonyle de la cétone conjuguée.

L'ensemble de cette analyse mène à la structure plane reportée dans la figure 1-4.

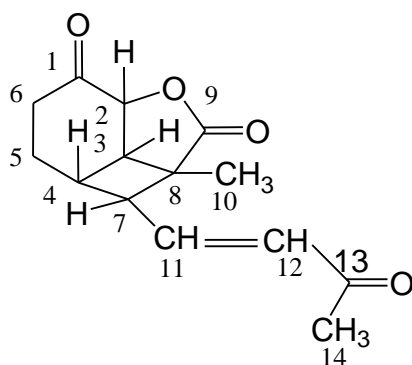
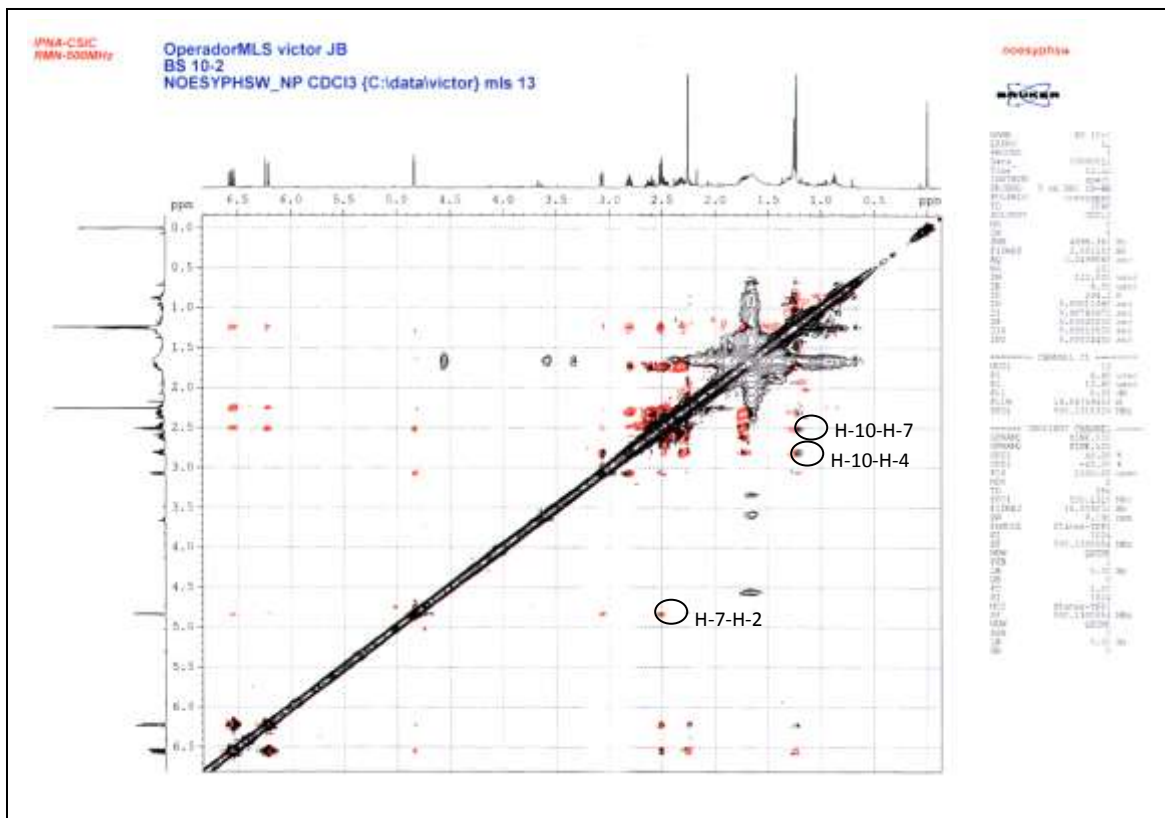


Figure 1-4: Structure plane du composé **M-1**

La stéréochimie des centres chiraux a été établie grâce à l'étude du spectre NOESY (Spectre III-1-7) qui montre :

- des corrélations NOE entre le méthyle-10 (proton du méthyle en C-8) les protons H-3, H-4 et H-7, indiquant une même orientation pour l'ensemble de ces noyaux.
- une corrélation NOE entre le proton H-2 et le proton H-7 indiquant que H-2 admet la même orientation que les noyaux précédents (Figure 1-5).

L'ensemble de ces données mènent à la structure finale du composé **M-1** reportée dans la figure 1-5. Cette molécule est totalement nouvelle, nous la reportons pour la première fois dans la littérature. Nous l'avons nommée maroccanine.



Spectre III-1-7 : Spectre NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-1

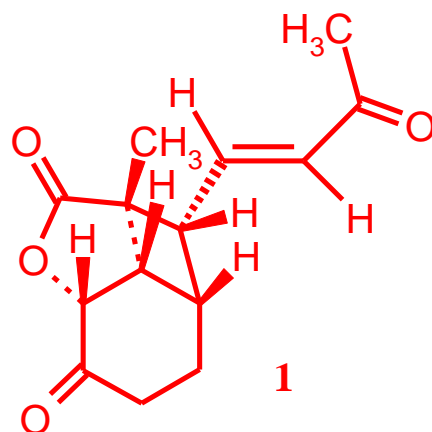


Figure 1-5 : structure du composé M-1 : Maroccanine

Les corrélations les plus significatives relevées du spectre NOESY sont reportées dans la figure 1-6.

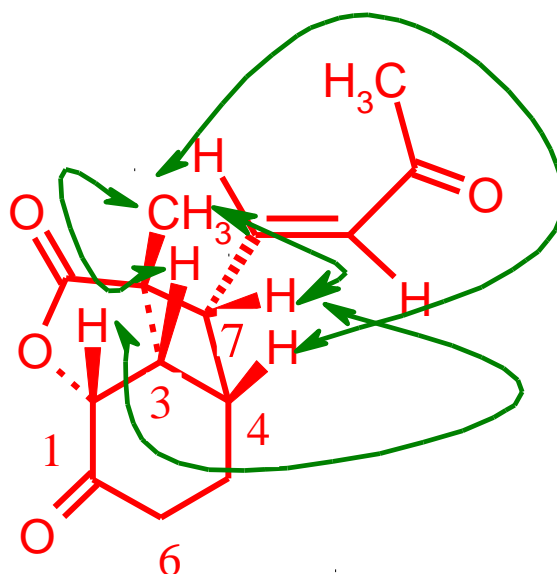


Figure 1-6 : Les corrélations Noé du composé **M-1**

Les corrélations les plus significatives relevées du spectre HMBC sont reportées dans la figure 1-7.

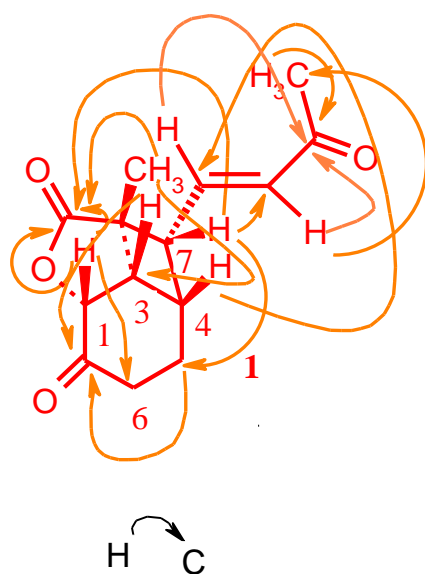


Figure 1-7 : Les corrélations HMBC du composé **M-1**



Cette molécule admet une structure très apparentée aux intermédiaires de synthèse de squelette de type taxane, un groupe de diterpènes dont certains possèdent des activités antileucémique et antitumorale prononcées. Ils sont utilisés comme agents chimiothérapeutiques.

Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la fonction des microtubules [237-239]. Cette molécule admet également une structure apparentée aux intermédiaires de synthèse des triquinanes angulaires et linéaires, molécules reconnues pour diverses activités biologiques [240-242].

Les données spectroscopiques relatives à cette molécule sont rassemblées dans les tableaux III-1-1 et III-1-2.

Tableau III-1-1 : Données de la spectroscopie de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 et 90°

( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-1**

C	$\delta$ (ppm)	DEPT et HSQC
1	213,01	C
2	81,93	CH
3	55,61	C
4	41,47	CH
5	21,45	$\text{CH}_2$
6	40,43	CH
7	54,05	CH
8	69,01	CH
9	177,53	C
10	9,39	$\text{CH}_3$
11	137,63	CH
12	135,10	CH
13	196,98	C
14	27,23	$\text{CH}_3$

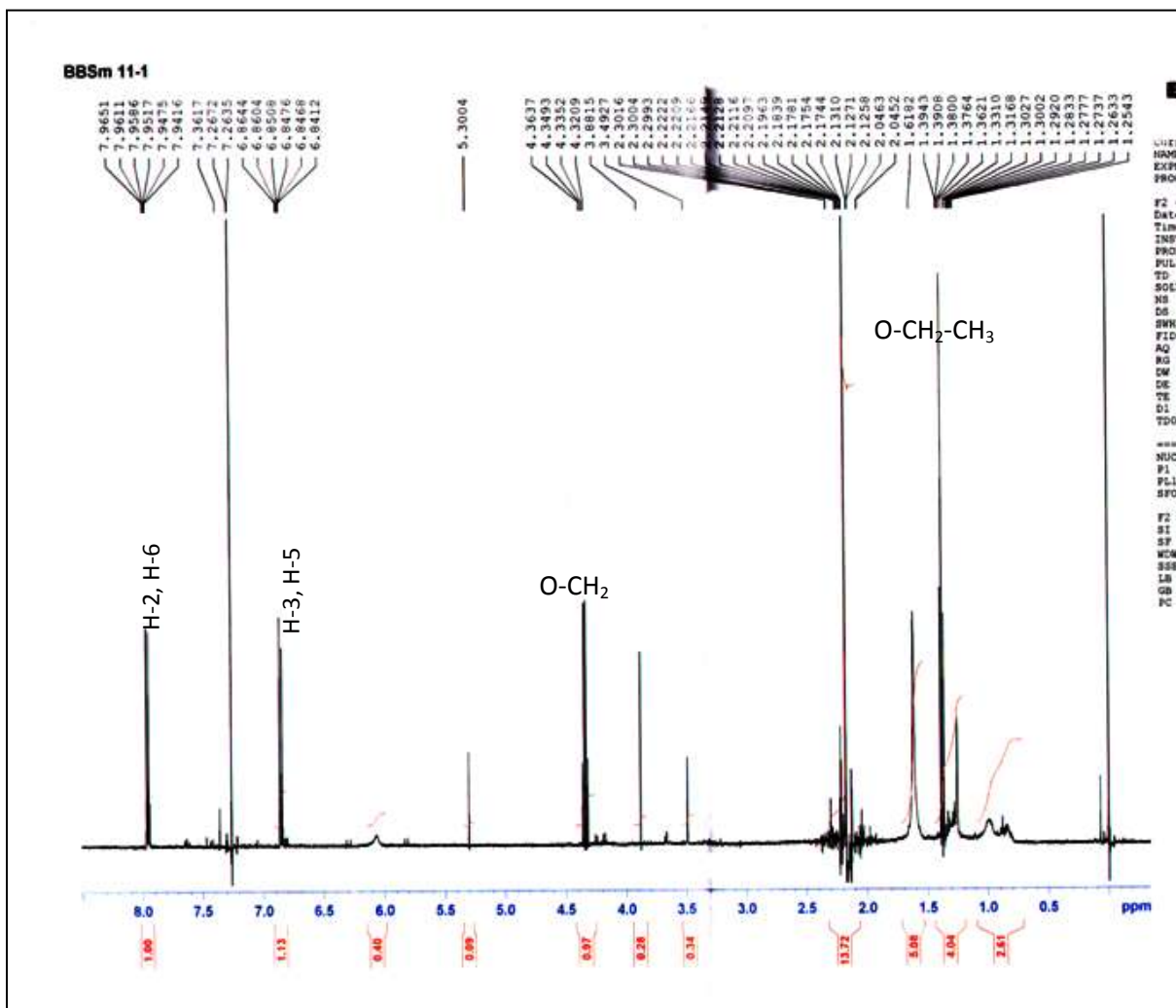
Tableau III-1-2 : Données de la spectroscopie de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé

**M-1**

1H	$\delta$ (ppm)	Multiplicité	$J$ [Hz]
2	4,83	d	1,5
3	3,07	dd	9,4;1,5
4	2,81	ql	9,4
5	2,25	m	
5'	1,87	m	
6	2,29	m	
6'	2,26	m	
7	2,51	dl	6,1
10	1,27	s	
11	6,54	dd	16,1;6,1
12	6,22	dd	16,1; 0,8
14	2,24	s	

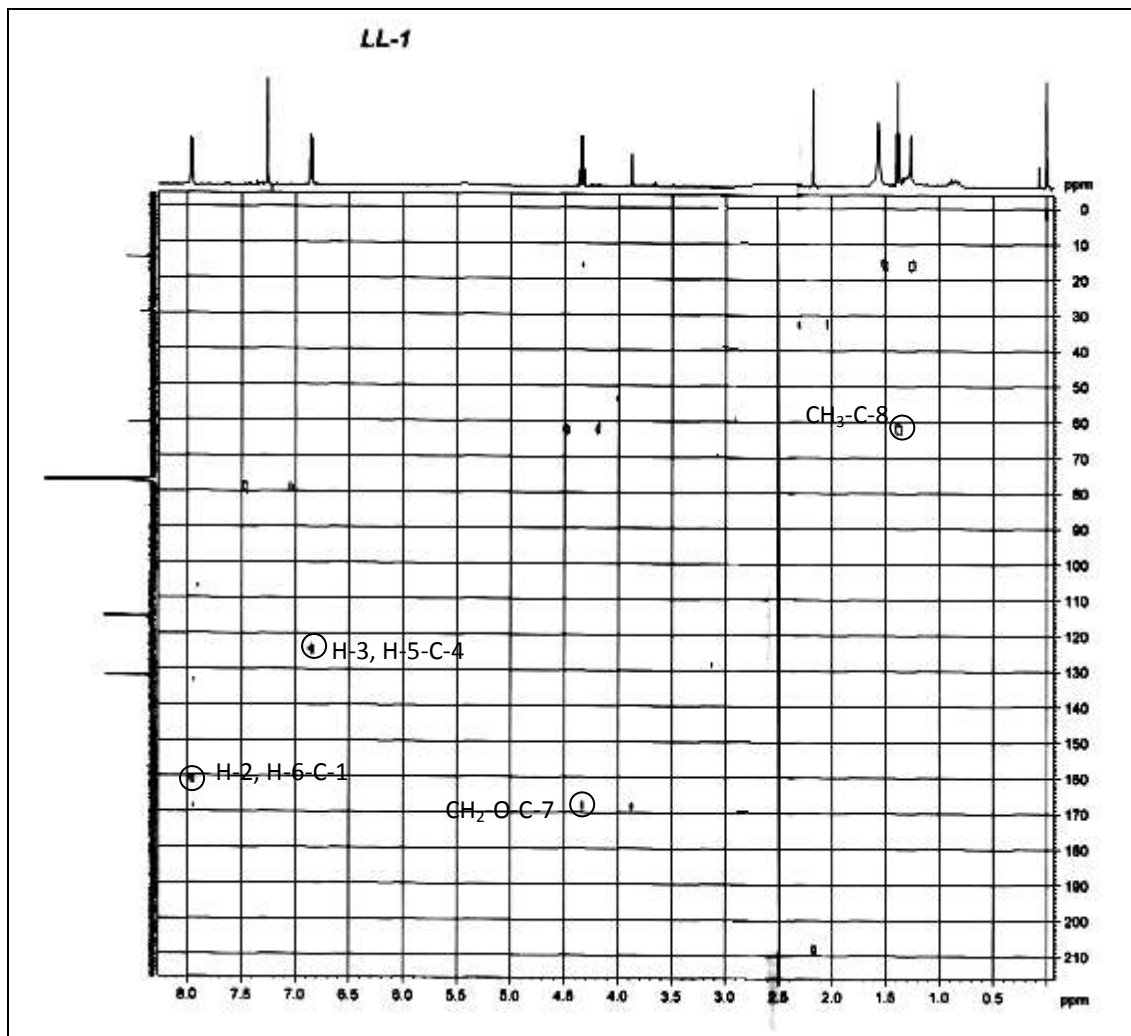
**III.1.2.Elucidation structurale du composé M-2 (MF111)**

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  (Spectre III-2-1) montre la présence d'un noyau aromatique para disubstitué. En effet, les quatre protons de ce cycle aromatique résonnent sous forme de deux doublets de même intensité à  $\delta$  7,95 et  $\delta$  6,90 ppm ( $J = 6,0$  Hz) correspondant à un couplage ortho. Ce spectre montre également un quadruplet d'intégration de 2H à  $\delta$  4,40 ppm ( $J = 7,2$  Hz) correspondant à un groupement O-CH<sub>2</sub> et un triplet d'intégration 3H à  $\delta$  1,40 ppm ( $J = 7,2$  Hz). La multiplicité et la valeur des déplacements chimiques de ces deux signaux indiquent la présence d'un groupement éthoxyle dans cette molécule.



**Spectre III-2-1** : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-2**

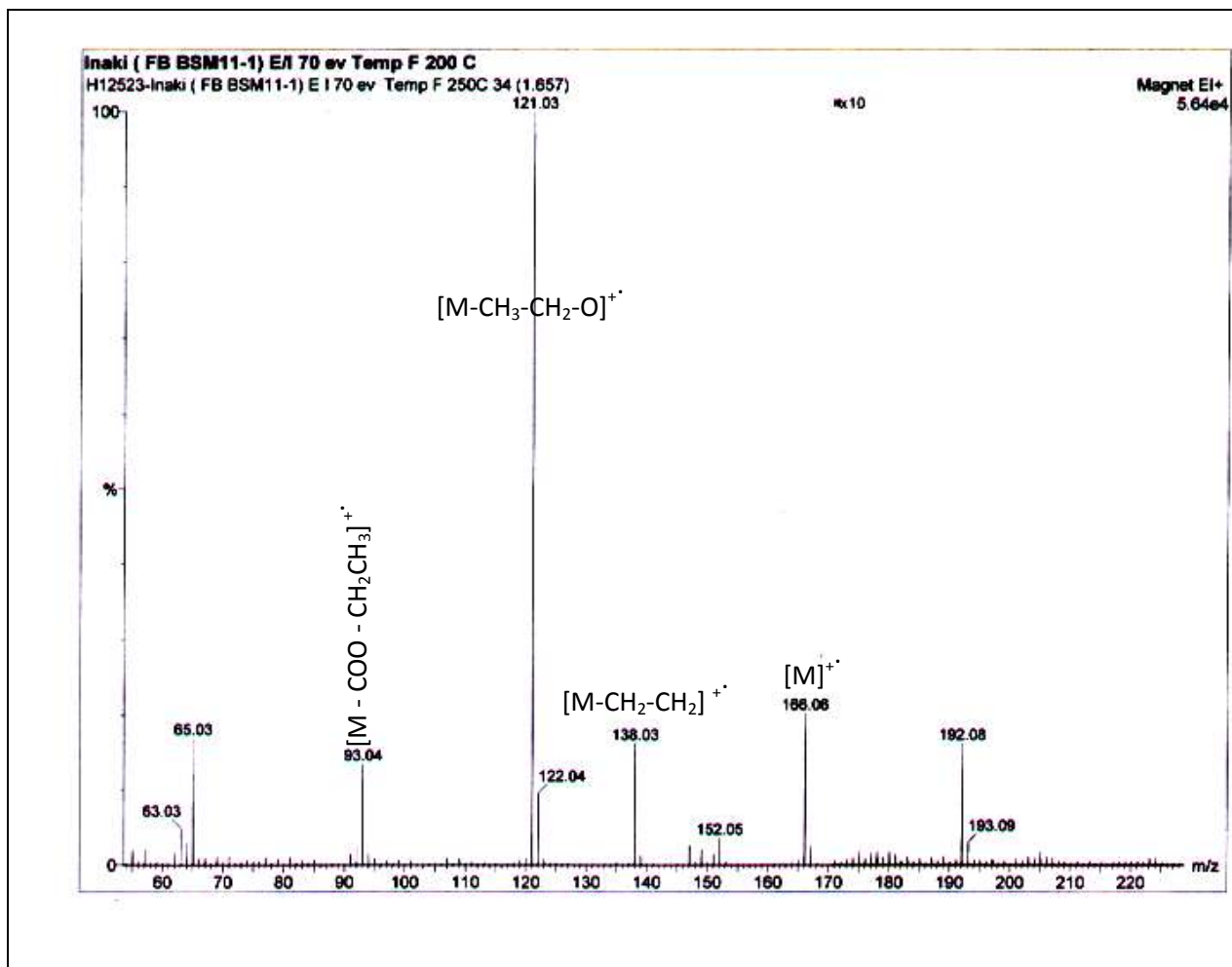
Le spectre relatif à l'expérience HMBC (Spectre III-2-2) montre une tache de corrélation entre les protons du groupement CH<sub>2</sub> (δ 4,40 ppm) et un carbone à δ 169 ppm. Cette corrélation et la valeur du déplacement chimique de ce dernier carbone sont en faveur de la présence d'un groupement ester d'éthyle dans cette molécule. Par ailleurs, ce spectre montre des taches de corrélation entre les protons à δ 6,90 et 7,95 ppm et les carbones quaternaires résonants à δ 126,00 et 160,00 ppm respectivement. La présence de ces corrélations permet d'une part d'attribuer ces deux carbones quaternaires aux carbones C-1 et C-4 respectivement du noyau aromatiques et d'autre part de substituer la position C-4 par un groupement oxygéné notamment un groupement hydroxyle vu la valeur de son déplacement chimique et l'absence d'autres atomes de carbone. Ainsi le carbone C-1 est substitué par le groupement carboéthoxyle.



**Spectre III-2-2** : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M--2

Ces hypothèses sont amplement justifiées par le spectre SMIE (Spectre III-2-3) qui montre en particulier un ion moléculaire à  $m/z$  166 correspondant à la formule brute C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> soit une structure à 5 insaturations. Ce spectre montre également :

- un ion radical à  $m/z$  138 correspondant à la perte d'une molécule d'éthylène, résultant d'un réarrangement de Mac Lafferty relatif à un ester d'éthyle  $[M - CH_2-CH_2]^+$ .
- Un ion à  $m/z$  121 correspondant à la perte du groupement éthoxyle par rupture simple en □□ du carbonyle de l'ester et/ou par une rupture benzylique  $[M - CH_3-CH_2-O]^+$ .
- Un ion à  $m/z$  93 correspondant à une rupture inductive relative au carbonyle, la valeur 93 Da indique bien un noyau aromatique substitué par un hydroxyle.



Spectre III-2-3: Spectre SMIE du composé M-2

Sur la base de l'ensemble de ces données, le composé M-2 est identifié comme étant le parahydroxybenzoate d'éthyle ou l'éthylparabène reporté sur la figure 2.

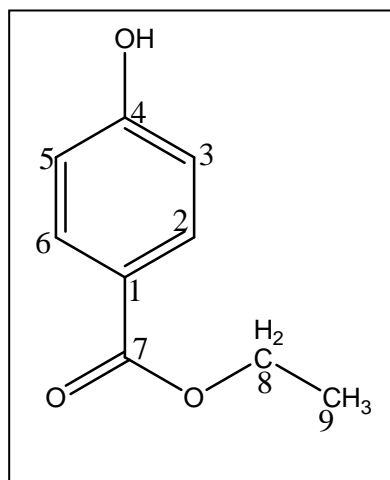


Figure 2 : Structure du composé M-2, éthylparabène

L'ensemble des données des résultats de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire est reporté dans le tableau III-2

C'est une molécule très simple d'accès par voie synthétique car elle peut résulter de la condensation de l'acide parahydrobenzoïque avec l'éthanol. C'est également une molécule naturelle accumulée comme d'autres parabènes par certains fruits et légumes comme la mûre, l'orge, la fraise, le cassis, la vanille, la carotte et l'oignon. On les trouve naturellement, également dans le corps humain (précurseur du coenzyme Q10) où ils sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés. Comme d'autres parabènes, l'éthylparabène est utilisée sous forme moléculaire (code E214) ou sous forme de sel de sodium (code E215) du fait de son activité antibactérienne et antimycosique, comme conservateur dans les aliments, les boissons, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques.

Tableau III-2 : Résultats de la RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) et  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé M-

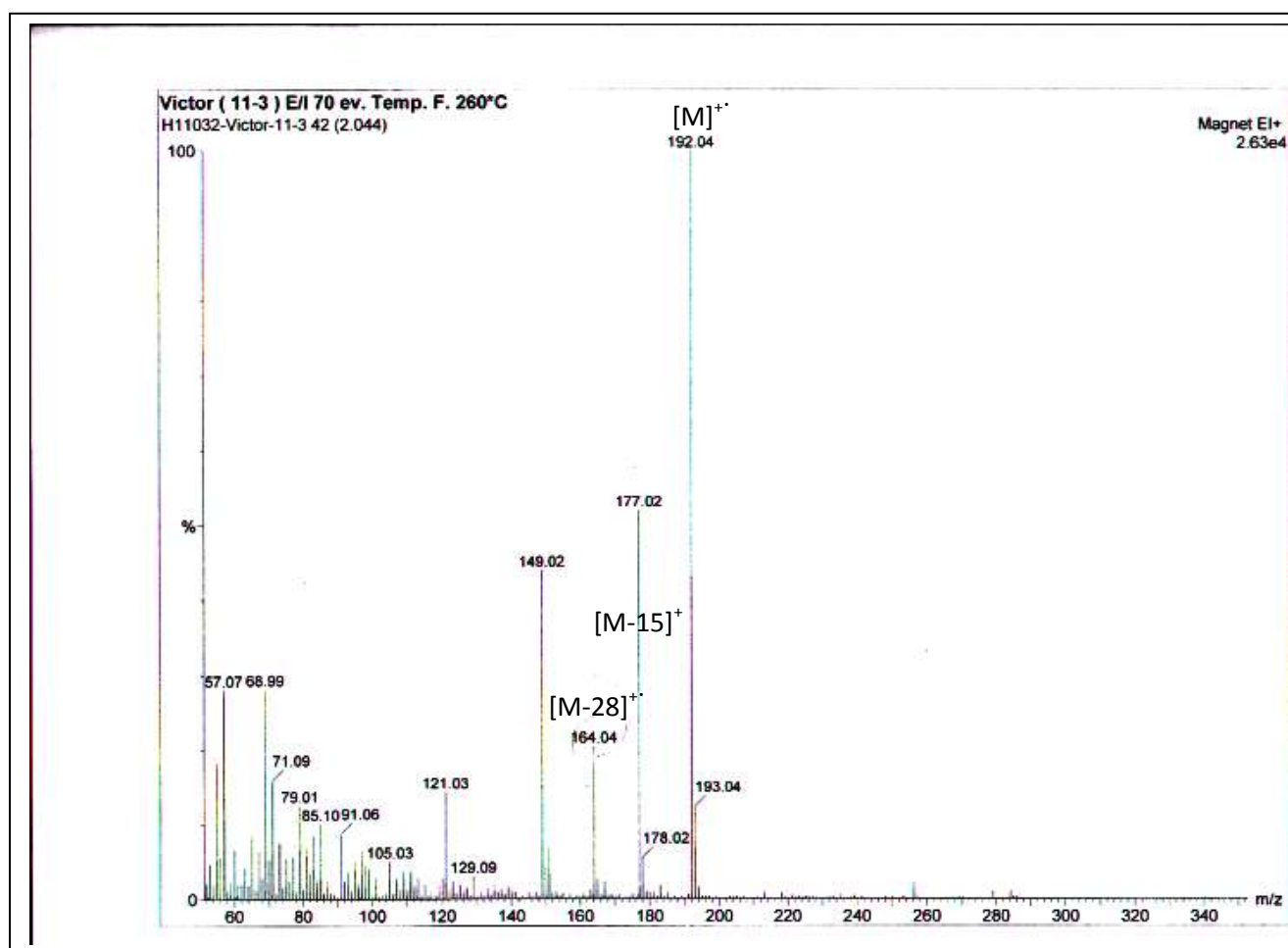
2

Position	$^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J(\text{Hz})$	$^{13}\text{C}$
1	-	126,00
2 et 6	7,95 ; d ; 6,0	132,00
3 et 5	6,90 ; d ; 6,0	114,00
4	-	150,40
7	-	160,00
8	4,40 ; q ; 7,2	60,00
9	1,40 ; t ; 7,2	15,00

### III.1.3. Elucidation structurale du composé M-3 (MF113) :

Le spectre de masse (SMIE) de ce composé (Spectre III-3-1) donne un pic moléculaire à  $m/z$  192 correspondant à une formule brute  $C_{10}H_8O_4$ , soit un composé à sept insaturations. Ce spectre montre également des ions fragments à  $m/z$  177  $[M-15]^+$ ,

164  $[M-28]^+$ .

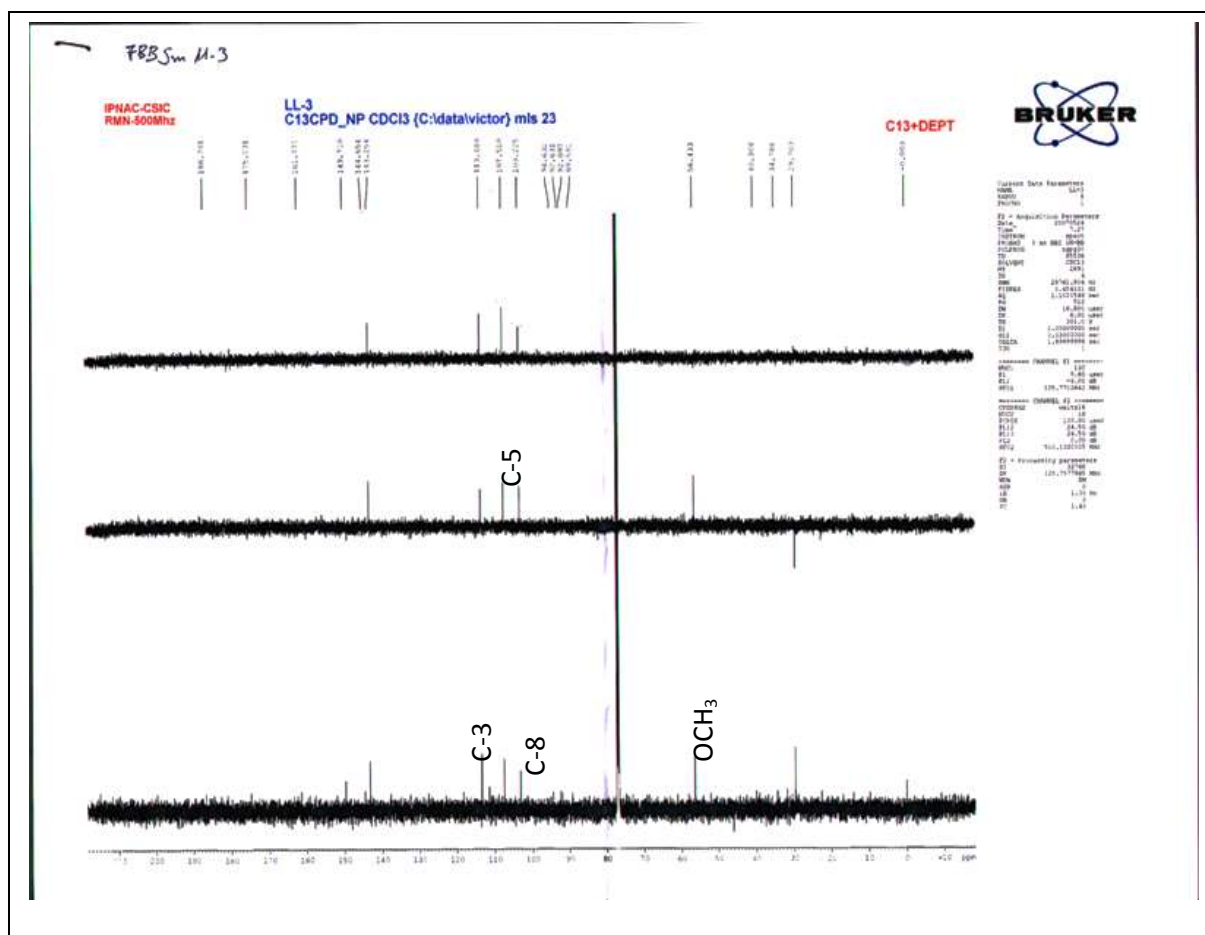


Spectre III-3-1 : Spectre SMIE du composé M-3

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  et ses séquences DEPT 135 et 90° (Spectre III-3-2) montre la présence d'un signal relatif à un groupement  $\text{CH}_3$  à  $\delta$  56,43 attribuable à un groupement méthoxyle et neufs atomes de carbone dans la zone aromatique orientant vers un squelette de type coumarine. Ces neufs atomes de carbone peuvent être répartis comme suit :

- quatre groupements CH

- cinq carbones quaternaires dont le  $\text{C}=\text{O}$  à  $\delta$  161,77 et les C-4a et C-8a à  $\delta$  122,7 et 149,71 ppm respectivement, de la coumarine. Les deux carbones restant résonnent à  $\delta$  132,20 et 144,65 ppm indiquant d'après les valeurs de leurs déplacements chimiques la présence de deux groupements oxygénés sur le squelette de la coumarine dont le groupement méthoxyle. L'absence d'autres atomes de carbone sur le spectre et les valeurs des déplacements chimiques orientent vers un groupement hydroxyle comme second substituant oxygéné.



**Spectre III-3-2** : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  et les séquences DEPT 135 et 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-3**



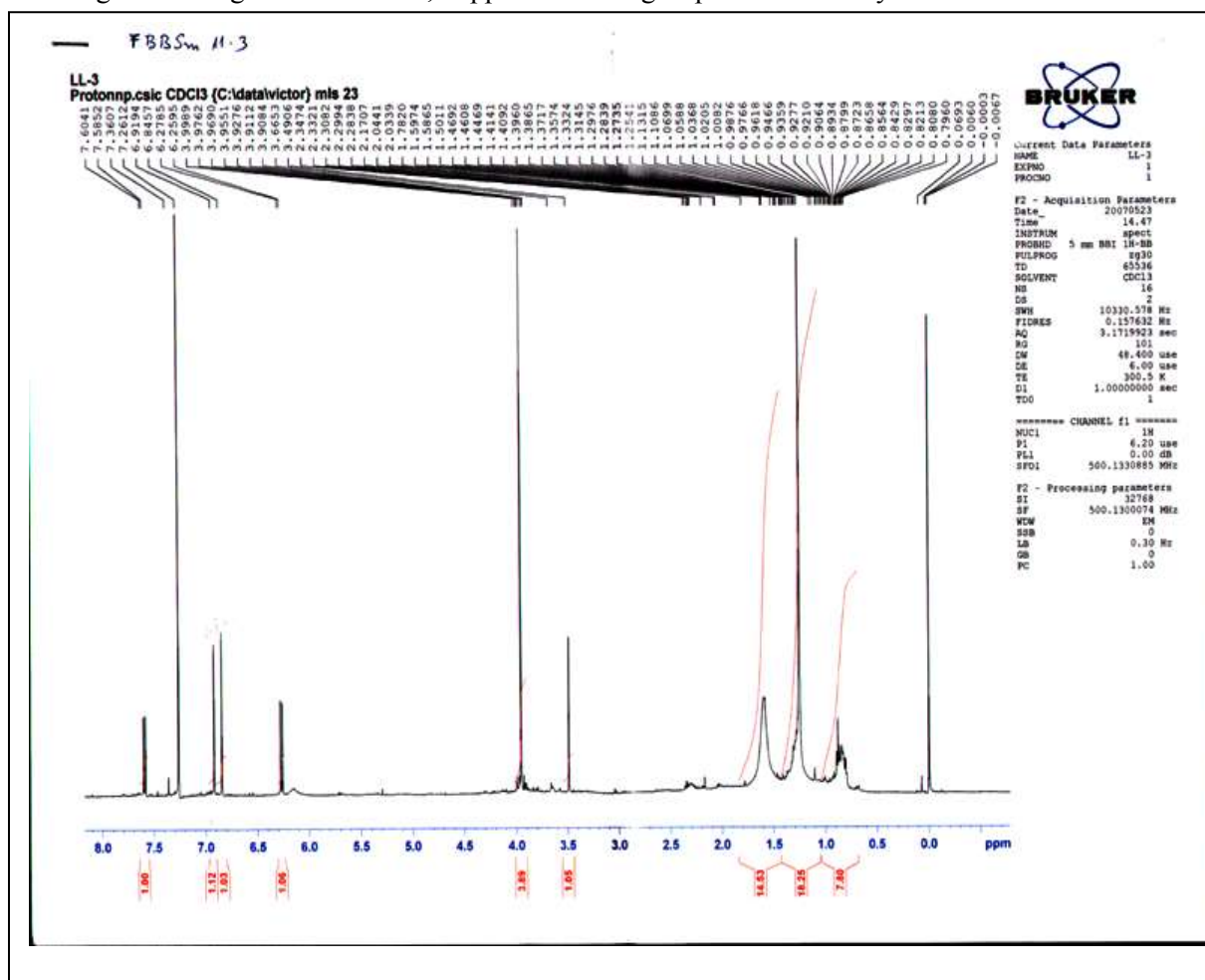
L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H (Spectre III-3-3) montre la présence de :

- un système AB à δ 6,26 et 7,59 ppm (*J* = 9,5 Hz) caractéristique des protons H-3 et H-4 de la coumarine respectivement

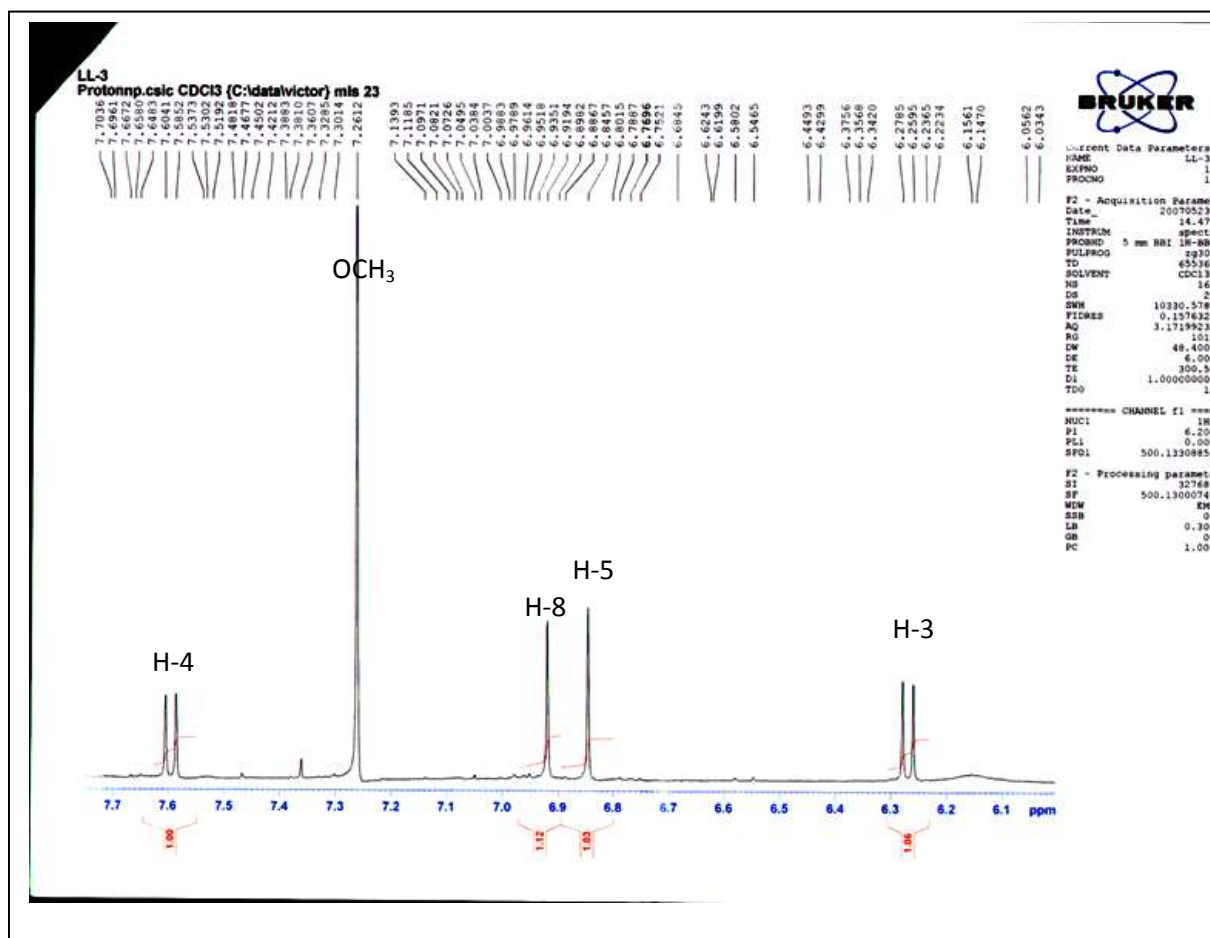
- deux singulets d'intégration 1H chacun à δ 6,91 et 6,84 ppm, attribuables aux protons H-8 et H-5 de la coumarine respectivement grâce d'une part au fait qu'ils ne présentent pas de couplage décelable (position para) et d'autre part, grâce à l'analyse du spectre relatif à

l'expérience NOESY (Spectre III-3-4). En effet, sur ce spectre le proton attribué à H-4 montre clairement une tache de corrélation avec le proton résonant à δ 6,84 ppm ce qui justifie son attribution à H-5, en conséquence le proton résonant à δ 6,91 est attribué à H-8.

- un singulet d'intégration 3H à δ 4,00 ppm relatif au groupement méthoxyle.

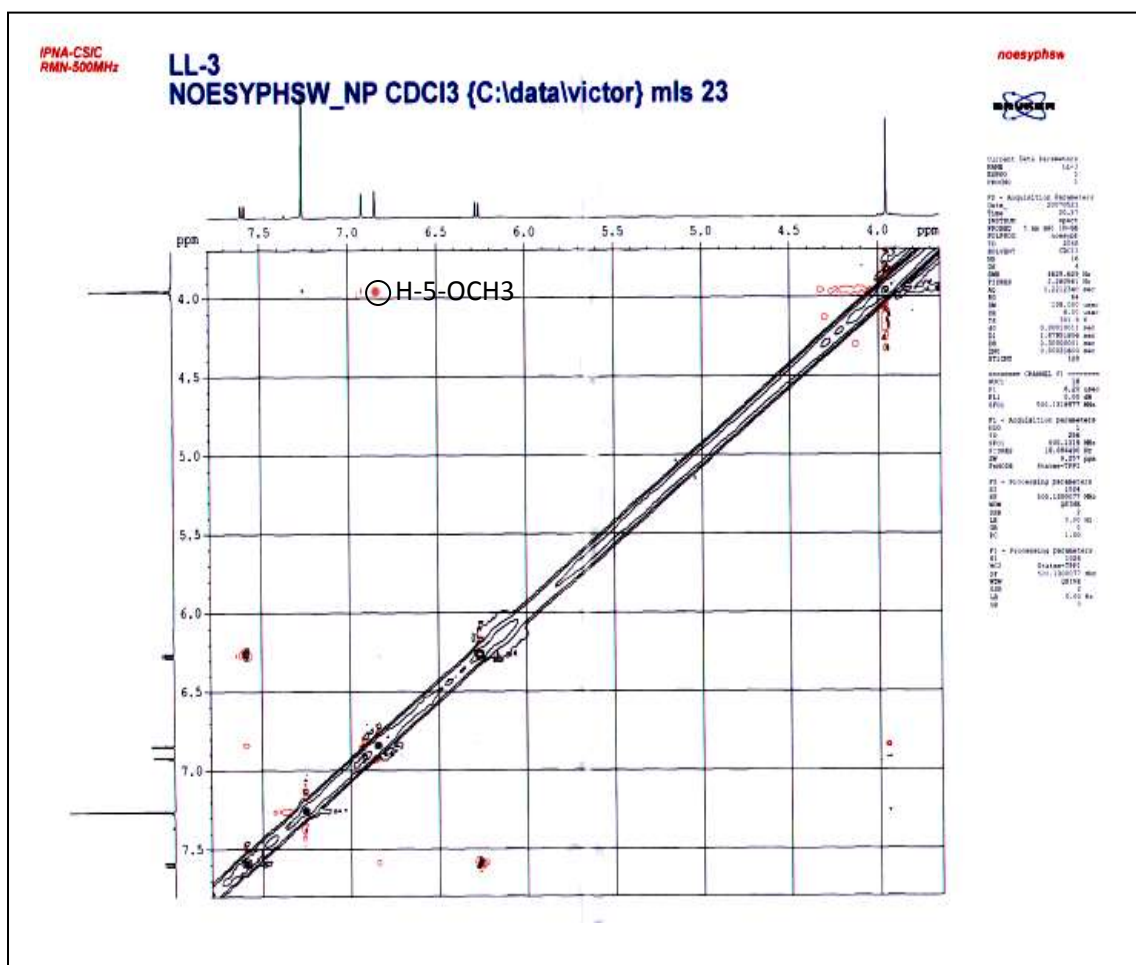


Spectre III-3-3 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-3



**Spectre III-3-3:** Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-3**, étalement

Pour placer les groupements méthoxyle et hydroxyle dans les positions C-6 et C-7, nous avons réexaminé le spectre NOESY, lequel montre une tache de corrélation entre les protons du groupement méthoxyle et le proton H-5 ( $\delta$  6, 84 ppm), ceci indique que le méthoxyle est porté par le carbone C-6. En conséquence le groupement hydroxyle est en C-7.



Spectre III-3-4 : Spectre NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-3**

Toutes ces données mènent à la 7-hydroxy-6-méthoxycoumarine connue sous le nom de scopolétine reportée dans la figure 3 [243].

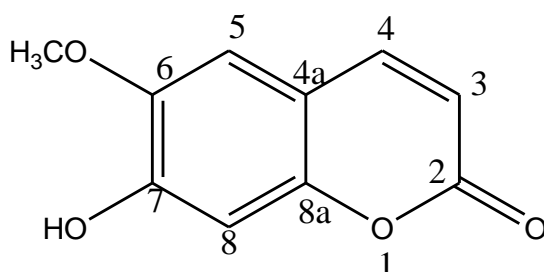


Figure 3 : Structure du composé **M-3**, scopolétine

La scopoletine admet une activité bactériostatique contre divers espèces de bactéries. Elle a également une activité anti-inflammatoire et peut être employée pour traiter des maladies et l'asthme bronchiques. La scopolétine règle la sérotonine d'hormone, qui aide à réduire l'inquiétude et la dépression [244].

Les données de la spectroscopie de RMN sont reportées dans le tableau III-3-1 et III-3-2.

Tableau III-3-1 : Résultats de la RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **M-3**

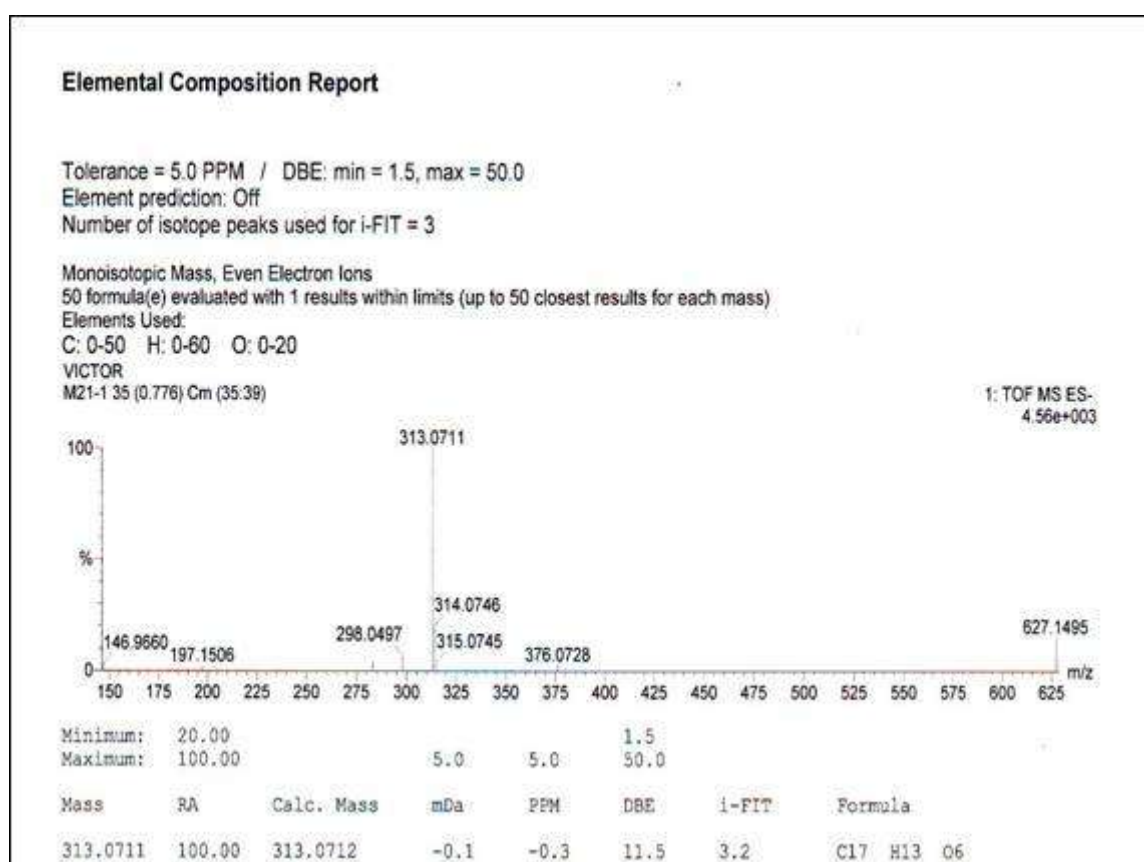
C	$\delta$ (ppm)	DEPT 90	DEPT135
2	161,77	-	C
3	113,46	CH	CH
4	143,25	CH	CH
4a	122,7	-	C
5	107,51	CH	CH
6	144,65	-	C
7	132,20	-	C
8	103,22	CH	CH
8a	149,71	-	C
6-OMe	56,43	-	CH <sub>3</sub>

Tableau III-3-2 : Résultats de la RMN  $^1\text{H}$  du composé **M-3**

H	$\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité <i>J</i> (Hz)
H-3	6,26	1H	d (9,5)
H-4	7,59	1H	d, (9,5)
H-5	6,84	1H	s
H-8	6,91	1H	s
6-OMe	4,00	3H	s

### III.1.4. Elucidation structurale du composé M-4 (MF211) :

Le spectre de masse (Spectre III-4-1) enregistré en mode électrospray négative à haute résolution montre les ions à  $m/z$  627,1495  $[2M-H]^-$  et 313,0711  $[M-H]^-$  calculé  $C_{17}H_{13}O_6$ : 313,0711. Ces données permettent de déduire la formule brute  $C_{17}H_{14}O_6$  pour cette molécule soit une structure comportant 11 insaturations.

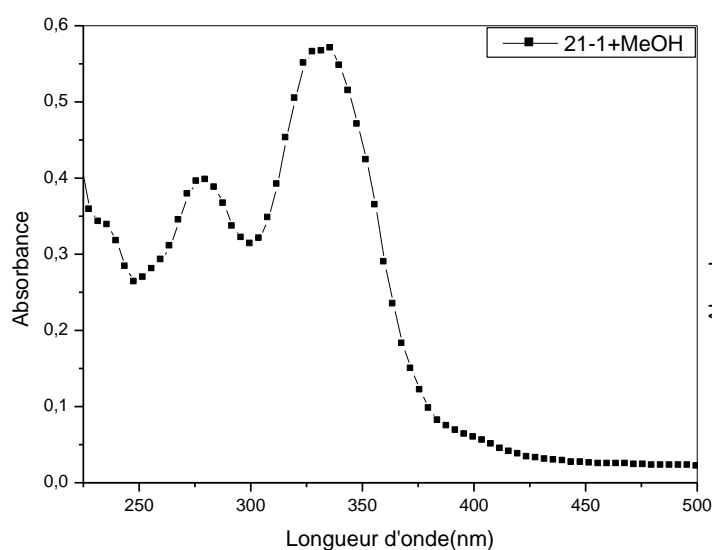


Spectre III-4-1 : Spectre SIE du composé M-4

La fluorescence noir-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

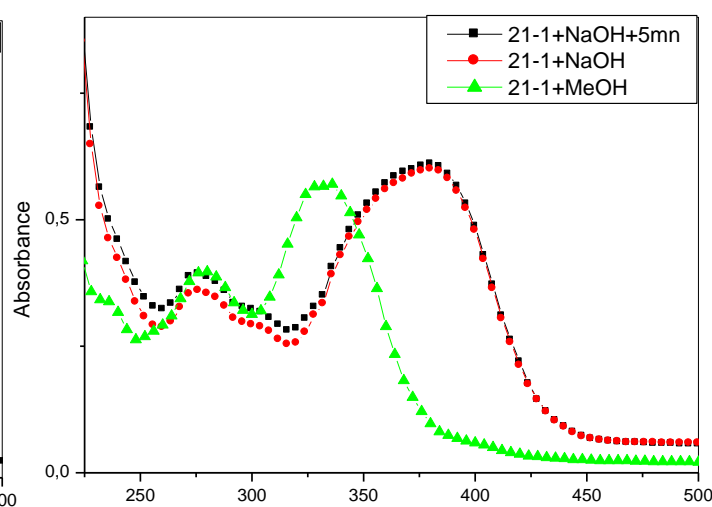
Le spectre d'absorption ultraviolette enregistré dans le méthanol (Spectre III-4-2a) donnant la valeur de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bande I à 332nm, oriente vers la structure d'une flavone. En présence de réactifs spécifiques les spectres d'absorption UV-Vis permettent de relever les points suivants :

- L'addition de NaOH (Spectre III-4-2b) provoquant un déplacement bathochrome de la bande I ( $\Delta\lambda=+44\text{nm}$ ) avec augmentation d'intensité, révèle la présence d'un OH libre en C-4'.
- Un effet bathochrome de la bande I dans le spectre enregistré en présence de  $\text{AlCl}_3+\text{HCl}$  (Spectre III-4-2c) comparativement à celui enregistré dans le MeOH ( $\Delta\lambda=+24\text{nm}$ ) indiquant la présence d'un OH libre en C-5 avec une oxygénation en position C-6.
- L'addition de NaOAc (Spectre III-4-2d) n'influant pas sur la position de la longueur d'onde maximale de la bande II comparativement au spectre enregistré dans le MeOH indique un OR en position C-7.



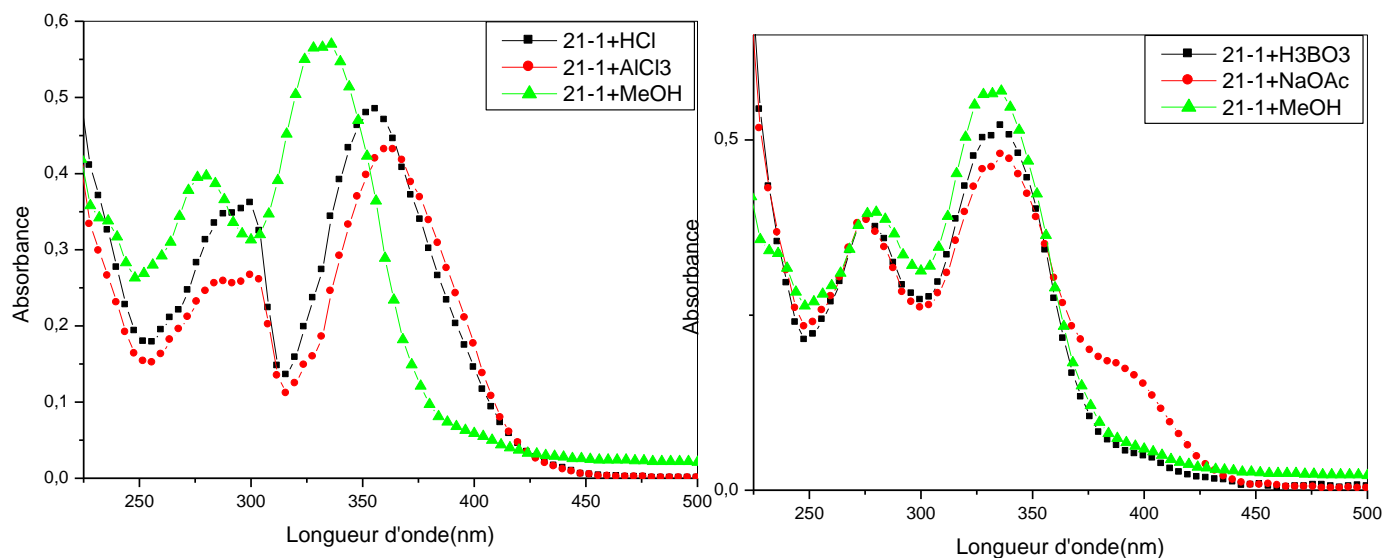
Spectre III-4-2a : Spectre d'absorption UV-Vis

MeOH du composé **M-4**



Spectre III-4-2b: d'absorption UV-Vis

MeOH (+NaOH ) du compsé **M-4**



Spectre III-4-2c : spectre d'absorption UV-Vis Spectre III-4-2d: spectre d'absorption UV-

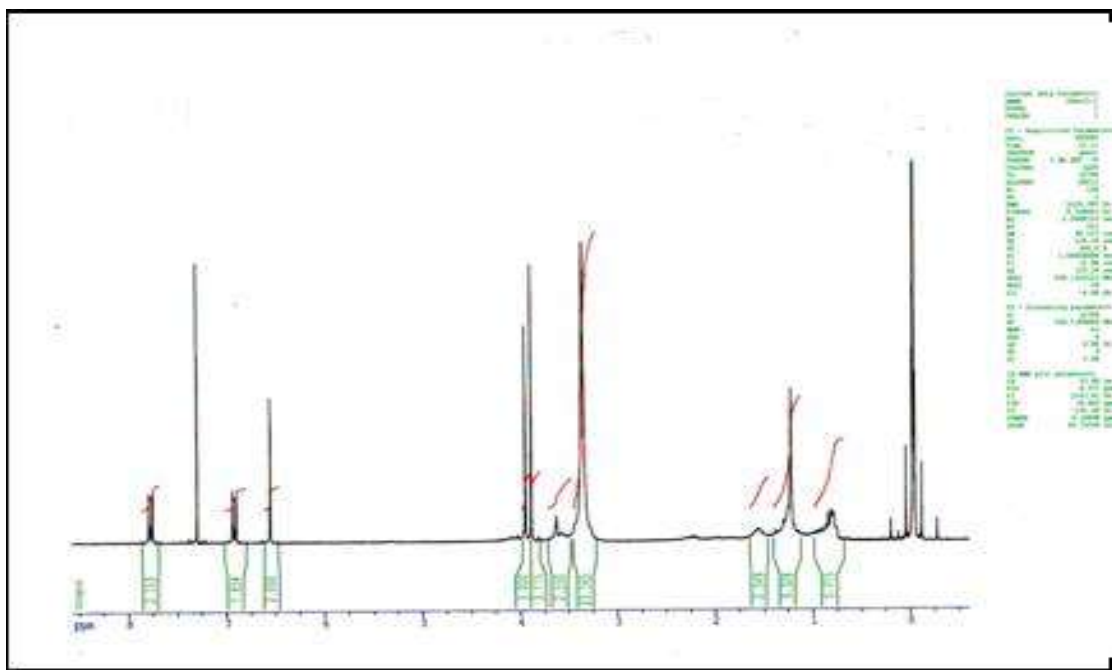
MeOH (+AlCl<sub>3</sub> et +AlCl<sub>3</sub>,HCl) du composé **M-4** vis MeOH(+NaOAc et +NaOAc +H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)

du composé **M-4**

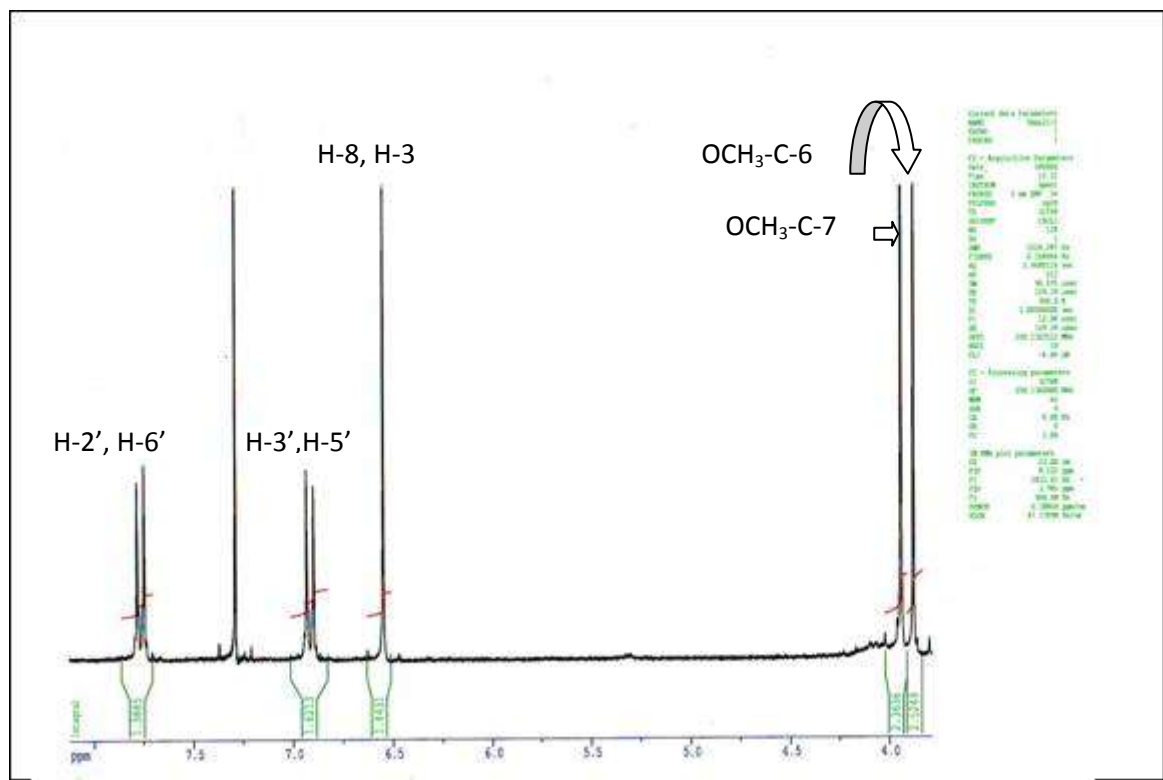
L'étude du spectre RMN-<sup>1</sup>H (Spectre III-4-3) donne les indications suivantes :

- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,80 ppm ( $J = 8,8$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  6,90 ppm ( $J = 8,8$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un singulet d'intégration 2H à  $\delta$  6,60 ppm attribuable à H-3 et H-8
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  3,97 ppm attribuables à un groupement OCH<sub>3</sub>
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  3,85 ppm attribuables à un autre groupement OCH<sub>3</sub>

Ces données de la RMN <sup>1</sup>H additionnées à celles de la série spectrale UV-Vis permettent de placer les deux groupements méthoxyles dans les positions C-6 et C-7. L'ensemble de ces résultats résumés dans les tableaux III-4-1 et III-4-2 mène à la structure de la cirsimaritrine reportée dans la figure 4 [21].



Spectre III-4-3 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) du composé M-4



Spectre III-4-3 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) du composé M-4, étalement



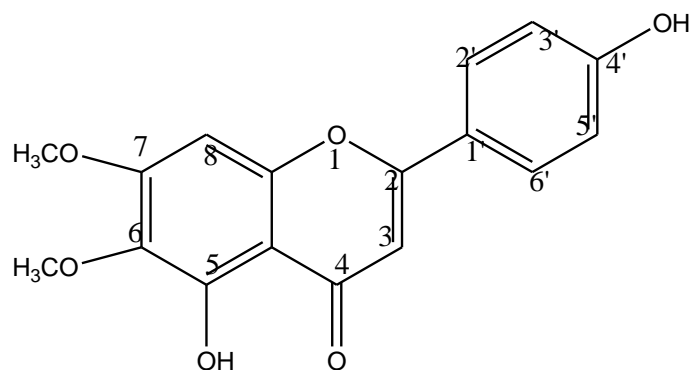


Figure 4 : Structure du composé **M-4**: 4',5-dihydroxy-6,7-diméthoxyflavone ou cirsimaritrine

La cirsimaritrine a été isolée de plusieurs centaures, on peut citer *Centaurea napifolia* [4].

Concernant son activité biologique, les dernières études ont montré que ce flavonoïde possède un pouvoir anticancéreux [245].

Tableau III-4-1 : Données de la série spectrale UV-Vis du composé **M-4**

Réactifs	Bandel	Bandell	commentaires
MeOH	332	277	flavone
+NaOH	376	276	OH en C-4'
+AlCl <sub>3</sub>	360	300	OH en C-5 et OR en C-6
+AlCl <sub>3</sub> +HCl	356	300	
+NaOAc	336	276	OCH <sub>3</sub> en C-7
+NaOAc+H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	336	276	
Spectre stable avec NaOH après 5mn			

Tableau III-4-2: Données de la spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) du composé **M-4**

δ (ppm)	intégration	Multiplicité	<i>J</i> (Hz)	attribution
7,80	2H	d	8,8	H-2' et H-6'
6,90	2H	d	8,8	H-3' et H-5'
6,60	2H	s	-	H-3 et H-8
3,95	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> en C-7
3,85	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> en C-6

### III.1.5. Elucidation structurale du composé **M-5** (MF212) :

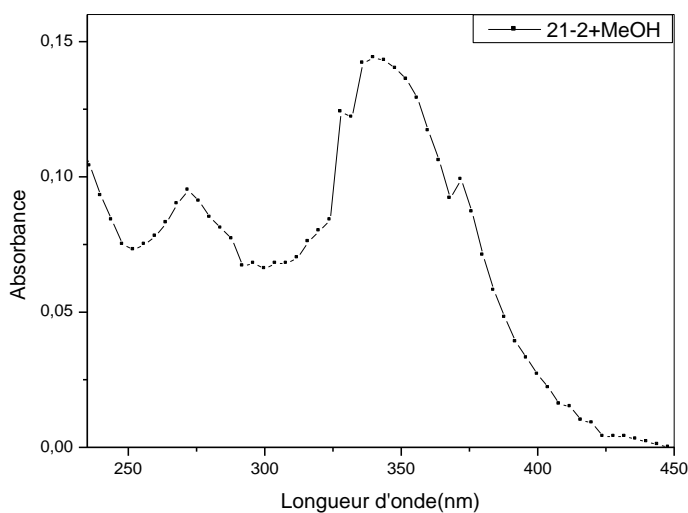
La fluorescence noir-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

Le spectre d'absorption ultraviolette (Spectre III-5-1a) enregistré dans le méthanol donnant la valeur de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bande I à 344 nm, confirme la structure d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR. En présence des réactifs spécifiques on observe les effets :

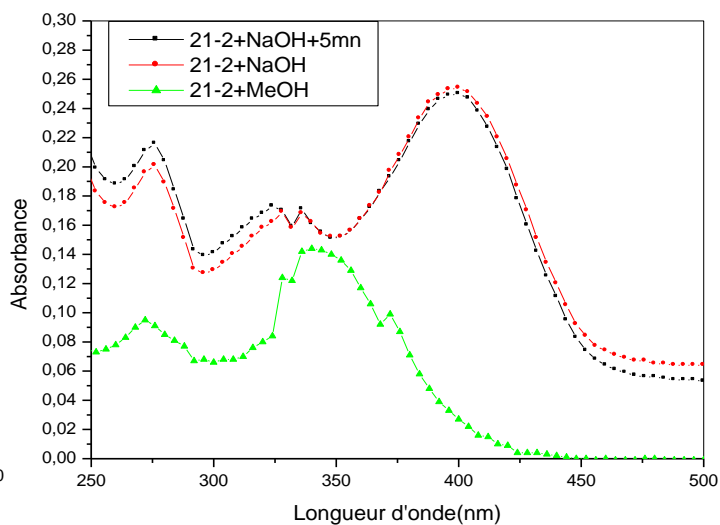
-L'addition de NaOH (Spectre III-5-1b) provoquant un déplacement bathochrome de la bande I ( $\Delta\lambda = +56\text{nm}$ ) avec un effet hyperchrome révèle la présence d'un OH libre sur C-4'.

- L'apparition d'une nouvelle bande à  $\lambda_{\text{max}}$  324 nm dans ce spectre indique la présence d'un hydroxyle libre sur C-7

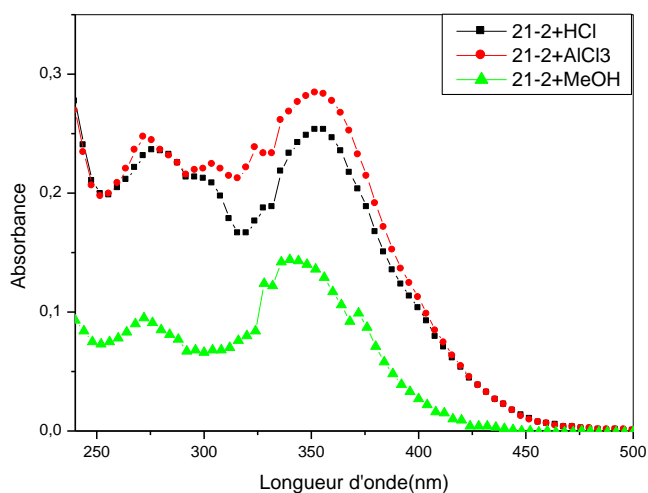
-Un effet bathochrome de la bande I dans le spectre enregistré en présence de AlCl<sub>3</sub>+HCl (Spectre III-5-1c) comparativement à celui enregistré dans le MeOH ( $\Delta\lambda = +12\text{nm}$ ) indique la présence d'un OH libre en C-5 et la présence d'un groupement oxygéné en C-6.



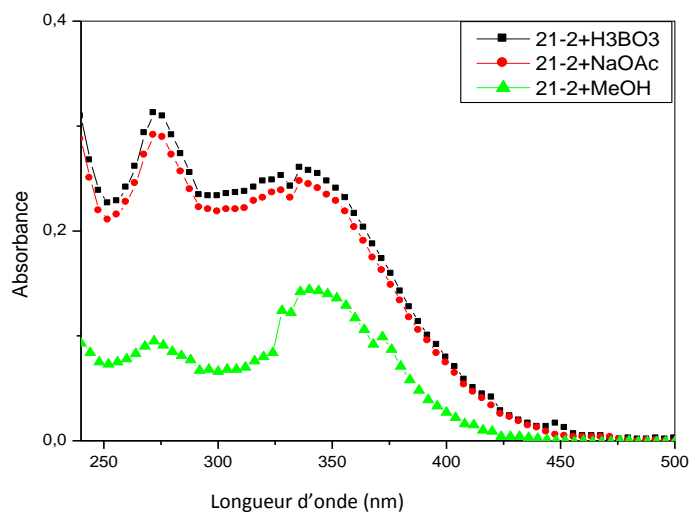
Spectre III-5-1a : Spectre d'absorption Visible MeOH du composé **M-5**



Spectre III-5-1b : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOH) du composé **M-5**

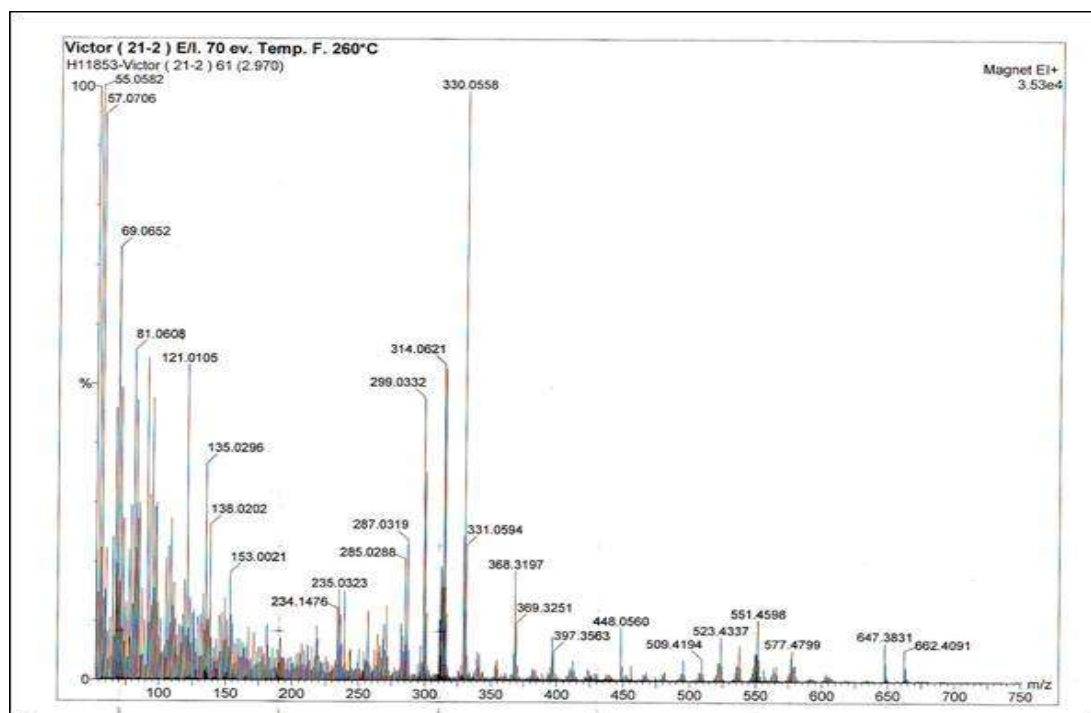


Spectre III-5-1c : Spectre d'absorption Visible MeOH (+AlCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub>+HCl) du composé **M-5**



Spectre III-5-1d : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOAc et +NaOAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) du composé **M-5**

Le spectre SMIE (Spectre III-5-2) de ce composé donne un pic moléculaire à  $m/z$  330 (100%) correspondant à la formule brute  $C_{17}H_{14}O_7$ , des fragmentations à  $m/z$  315  $[M-15]^+$  et 287  $[M-15-28]^+$ . Ces données confirment la présence d'un squelette flavonique et suggèrent la présence de deux groupements méthoxyles dans cette molécule.

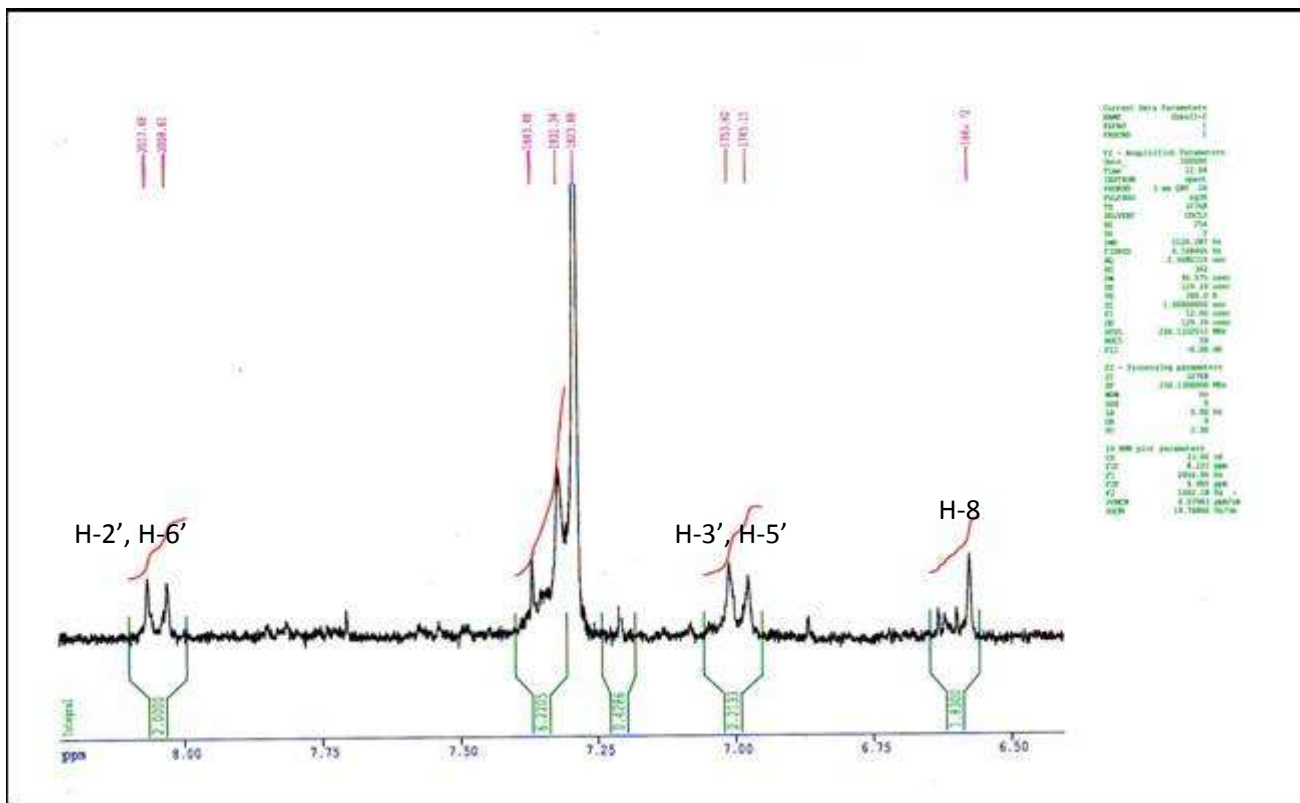


**Spectre III-5-2** : Spectre SMIE du composé **M-5**

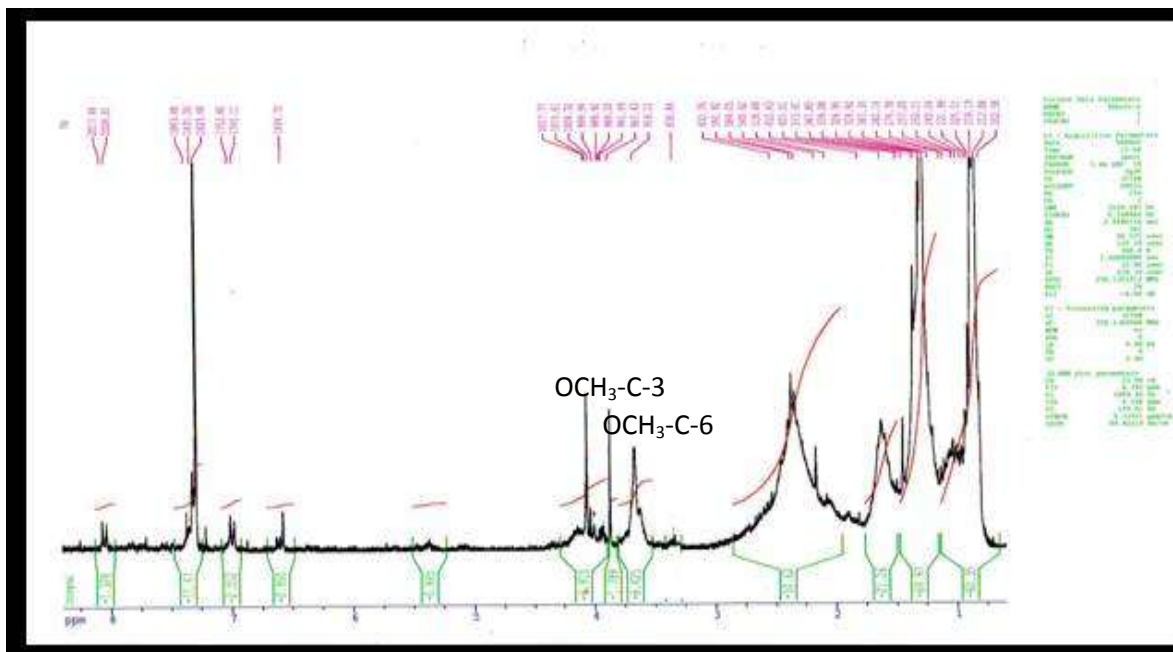
L'étude du spectre RMN- $^1H$  (Spectre III-5-3) donne les indications suivantes :

- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  8,1 ppm ( $J = 8,4$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,0 ppm ( $J = 8,4$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un singulet d'intégration 1H à  $\delta$  6,60 ppm attribuable à H-8
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  4,12 ppm attribuables à un groupement  $OCH_3$
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  3,87 ppm attribuables à un autre groupement  $OCH_3$

La présence de deux groupements méthoxyles sur le squelette flavonique de cette molécule additionnée aux résultats de la spectroscopie d'absorption ultraviolette en matière d'hydroxyles libres suggère la substitution de la position C-3 par un groupement méthoxyle et oriente par conséquent vers un flavonol 3- $OCH_3$ .



Spectre III-5-3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) du composé M-5, étalément



Spectre III-5-3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) du composé M-5

Ainsi la combinaison de toutes ces données spectrales mène à la structure du 6-méthoxyisokaempferide reportée dans la figure 5.

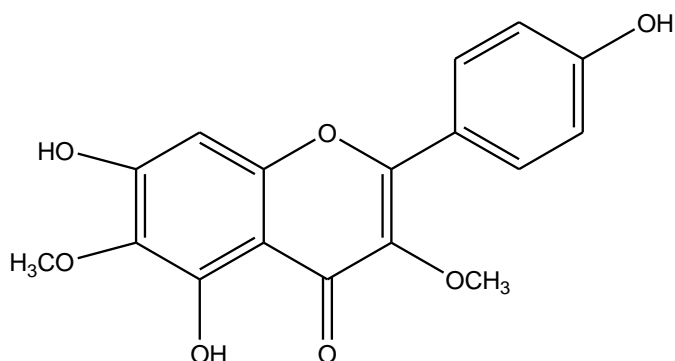


Figure 5: Structure du composé **M-5** : 4,5,7-trihydroxy-3,6-méthoxyflavone ou 6-méthoxyisokaempferide

C'est un flavonol dérivé du kaempférol. Cette molécule est connue pour son activité anti oxydante, celle-ci a été mise en évidence par le rôle protecteur qu'il joue lors de l'hémolyse des globules rouges du sang induite par des radicaux libres [246].

Les données spectroscopiques relatives à cette molécule sont reportées dans les tableaux III-5-1 et III-5-2.

Tableau III-5-1 : Données de la série spectrale UV-Vis du composé **M-5**

Réactifs	Bande I	Bande II	Nouvelle bande	commentaires
MeOH	344	272		Flavonol 3-OCH <sub>3</sub>
+NaOH	400	276	324	OH en C-4' OH en C-7
+AlCl <sub>3</sub>	352	272	304	OH en C-5 et OR en C-6
+AlCl <sub>3</sub> +HCl	356	280	300	
+NaOAc	336	272		
+NaOAc+H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	340	272		
Spectre stable avec NaOH après 5mn				

Tableau III-5-2: Données de la spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) du composé **M-5**

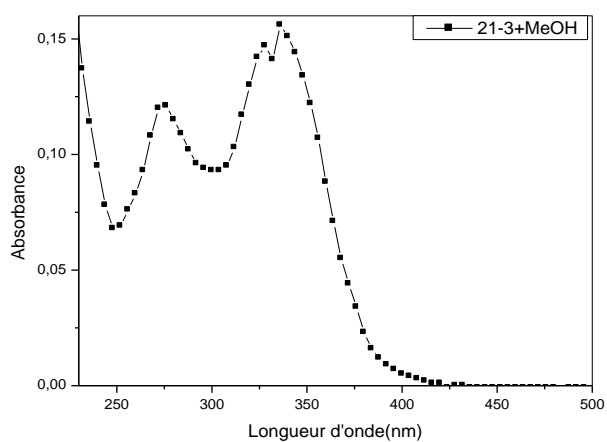
δ (ppm)	intégration	Multiplicité	<i>J</i> (Hz)	attribution
8,1	2H	d	8,4	H-2', H-6'
7,0	2H	d	8,4	H-3', H-5'
6,60	1H	s	-	H-8
4,12	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-3
3,87	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-6

### III.1.6. Elucidation structurale du composé **M-6 (MF213)** :

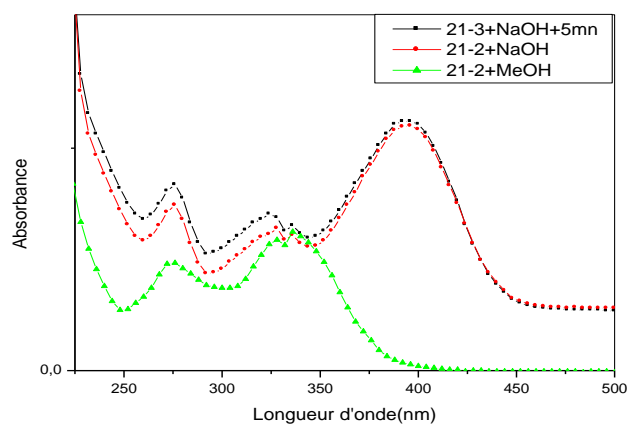
La fluorescence noir-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

Le spectre d'absorption ultraviolette enregistré dans le méthanol (Spectre III-6-1a) donnant la valeur de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bande I à 336 nm, oriente vers la structure d'une flavone. L'utilisation des réactifs spécifiques permet les observations suivantes :

- l'addition de NaOH (Spectre III-6-1b) provoquant un déplacement bathochrome de la bande I ( $\Delta\lambda = +60$  nm) avec un effet hyperchrome, révèle la présence d'un OH libre en position C-4'.
- l'apparition d'une nouvelle bande à  $\lambda_{\max}$  328 nm dans ce spectre indique la présence d'un hydroxyle libre en position C-7
- le spectre enregistré dans le méthanol avec addition de AlCl<sub>3</sub>+HCl (Spectre III-6-1c) montrant un effet bathochrome de la bande I comparativement à celui enregistré dans le MeOH ( $\Delta\lambda = +20$  nm) indique la présence d'un OH libre en C-5 et une oxygénation en C-6.
- le spectre enregistré après addition de NaOAc (Spectre III-6-1d), montrant un déplacement bathochrome de la bande II ( $\Delta\lambda = +24$  nm) confirme la présence d'un OH libre en position C-7.

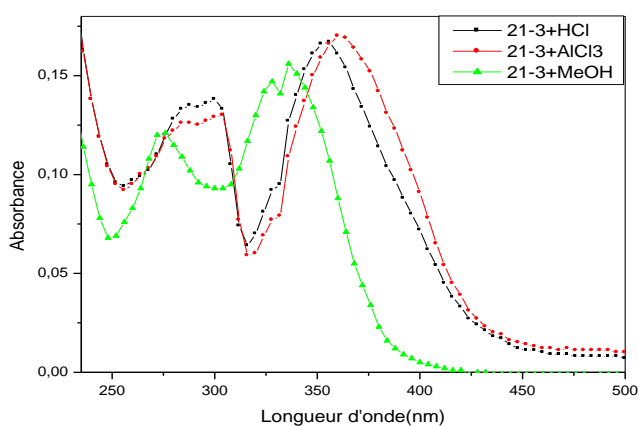


Spectre III-6-1a: Spectre d'absorption Visible MeOH du composé **M-6**

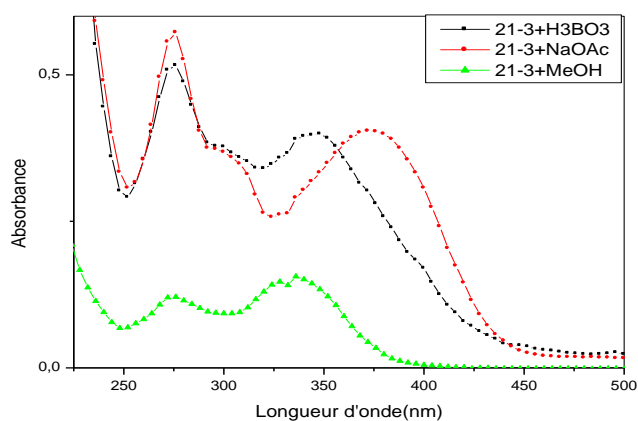


Spectre III-6-1b : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOH) du

composé **M-6**



Spectre III-6-1c: Spectre d'absorption Visible MeOH (+AlCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub>+HCl) du composé **M-6**



Spectre III-6-1d : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH

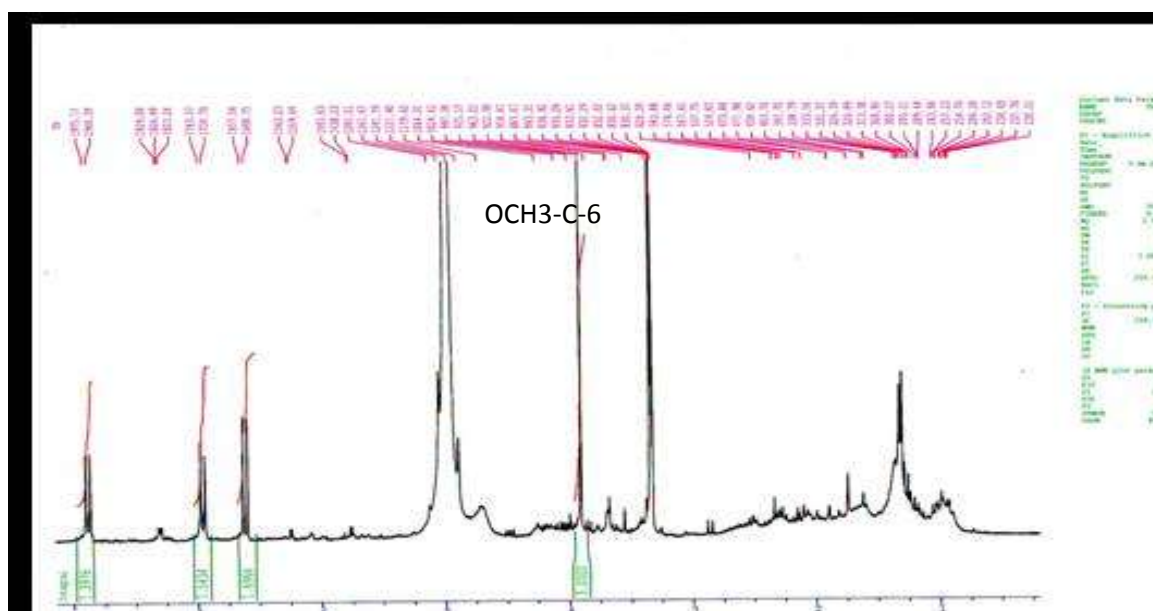
(+NaOAc et NaOAc +H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) du

composé **M-6**

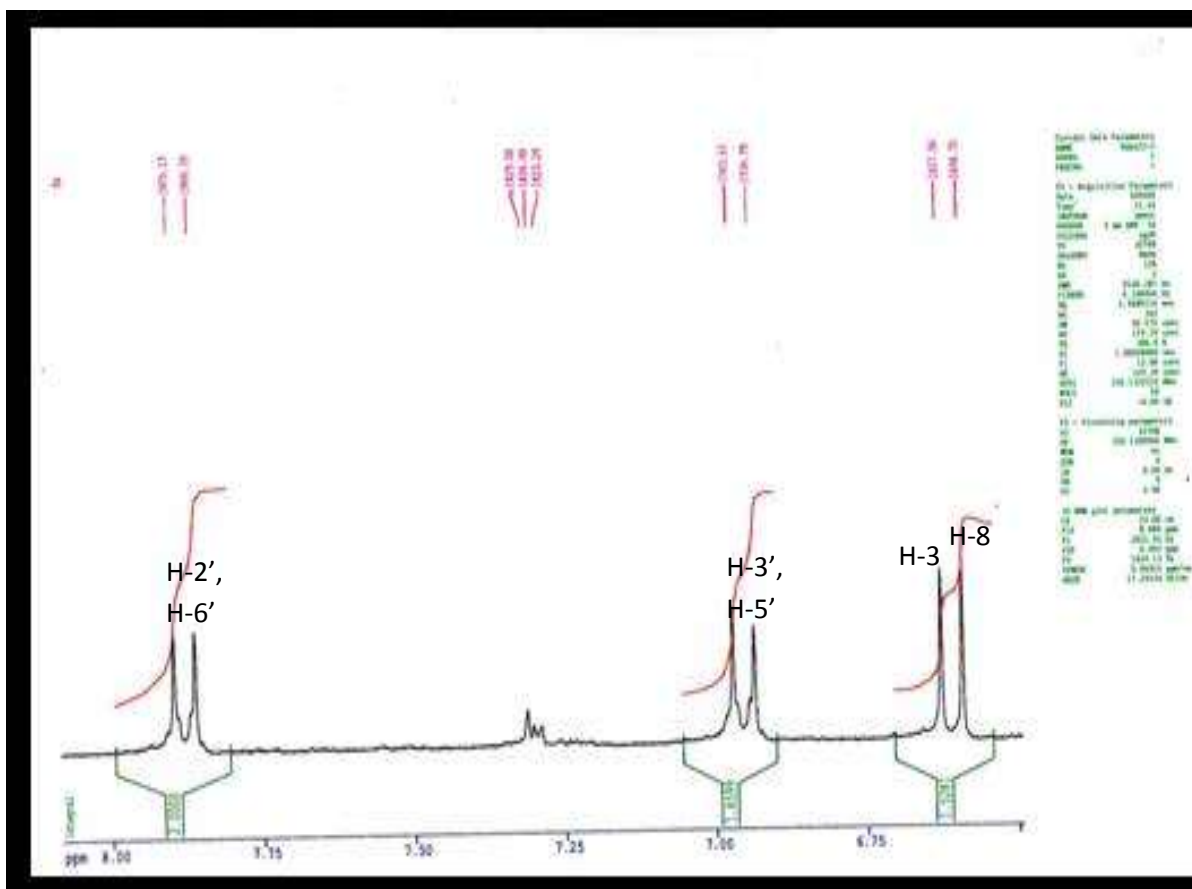


L'étude du spectre RMN-<sup>1</sup>H (Spectre III-6-2) donne les indications suivantes :

- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,87 ppm ( $J = 8,8$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  6,97 ppm ( $J = 8,8$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un singulet d'intégration 1H à  $\delta$  6,75 ppm attribuable à H-3
- un singulet d'intégration 1H à  $\delta$  6,60 ppm attribuable à H-8
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  3,95 ppm attribuables à un groupement OCH<sub>3</sub>

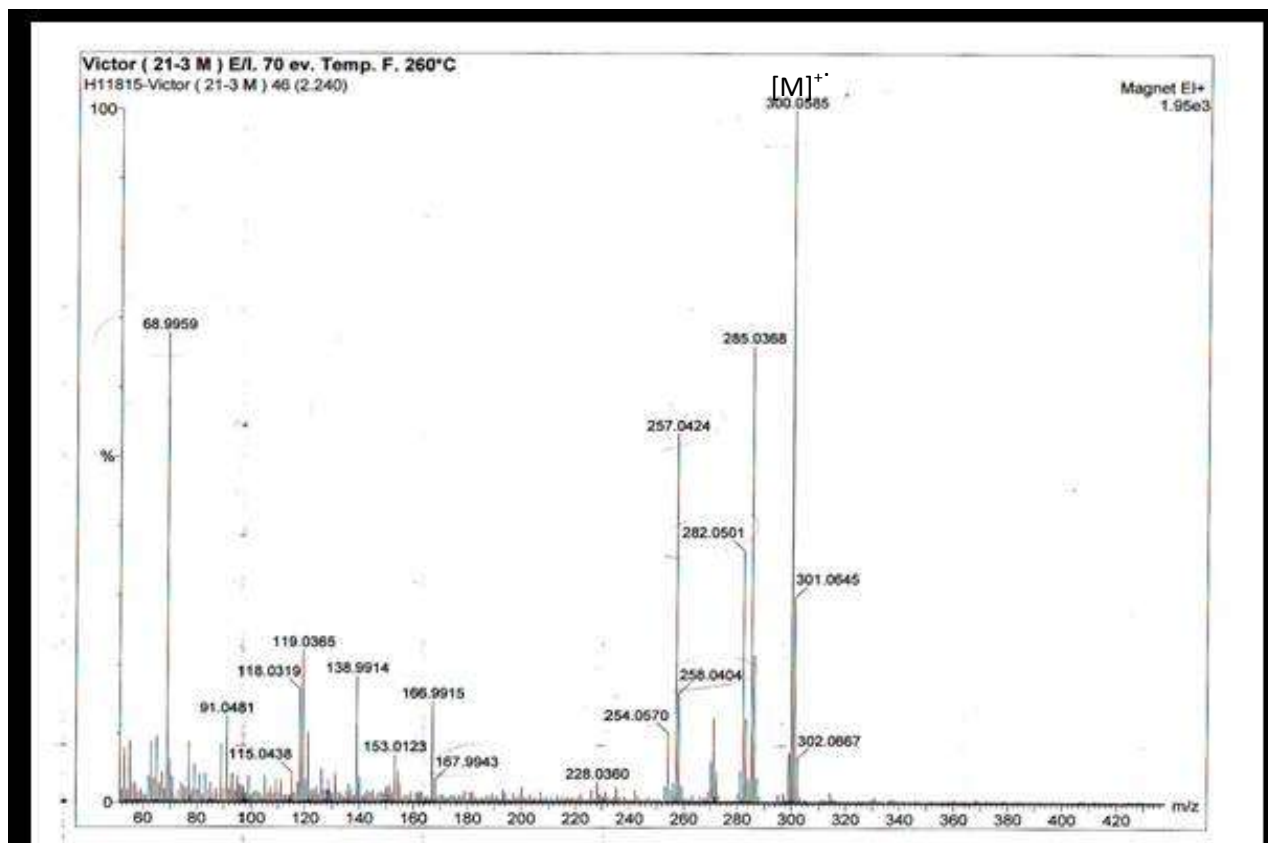


Spectre III-6-2 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) du composé M-6



**Spectre III-6-2** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz) du composé **M-6**, étalément

Le spectre SMIE (Spectre III-6-3) donne un pic moléculaire à  $m/z$  300 (100%) correspondant à la formule brute  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$  et montre des fragmentations à  $m/z$  285  $[\text{M}-15]^+$  et  $m/z$  257  $[\text{M}-15-28]^+$  confirmant un squelette flavonique trihydroxylé et monométhoxylé. Vu les données de spectroscopie UV-Vis et de RMN le groupement méthoxyle ne peut être qu'en position C-6.



**Spectre III-6-3** : Spectre SMIE du composé **M-6**

La combinaison de l'ensemble de ces données mènent à la structure de 4',5,7-trihydroxy-6-methoxyflavone (hispiduline) reportée dans la figure 6 [247].

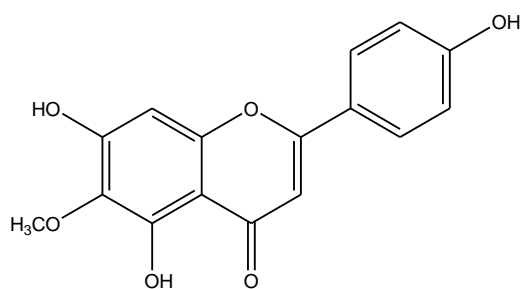


Figure 6:-Structure du composé **M-6** : 4',5,7-trihydroxy-6-methoxyflavone ou hispiduline

L'hispiduline, est une méthoxyflavone que l'on trouve en abondance dans le genre *Centaurea*.

Elle possède des effets anti inflammatoires, elle diminue par exemple l'agrégation plaquettaire en augmentant les taux intracellulaires en AMPc à la suite d'une inhibition des phosphodiésterases [248].

Les résultats des études par spectrophotométrie UV-Vis et par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-6-1 et III-6-2.

Tableau III-6-1 : Données de la série spectrale UV-Vis du composé **M-6**

Réactifs	BandeI	BandeII	Nouvelle bande	commentaires
MeOH	336	276		Flavone
+NaOH	396	276	328	OH en C-4' OH en C-7
+AlCl <sub>3</sub>	364	300		OH en C-5 et OR en C-6
+AlCl <sub>3</sub> +HCl	356	300		
+NaOAc	372	300		
+NaOAc+H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	348	304		
Spectre stable avec NaOH après 5mn				

Tableau III-6-2 : Données de la spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) du composé **M-6**

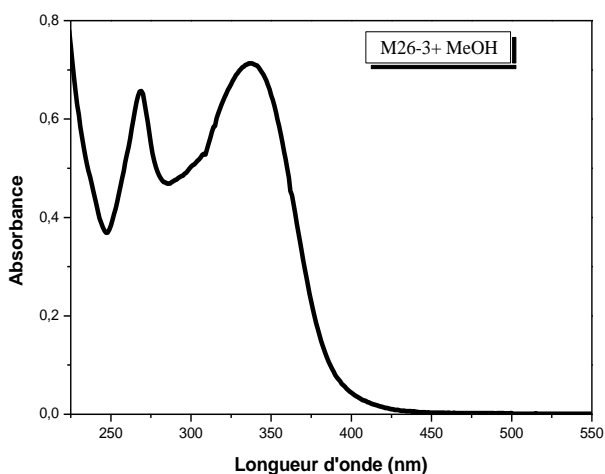
δ (ppm)	intégration	Multiplicité	J (Hz)	attribution
7,87	2H	d	8,8	H-2',H-6'
6,97	2H	d	8,8	H-3', H-5'
6,75	1H	s	-	H-3
6,60	1H	s	-	H-3
3,95	3H	s	-	6-OCH <sub>3</sub>

### III.1.7. Elucidation structurale du composé M-7 (MF263) :

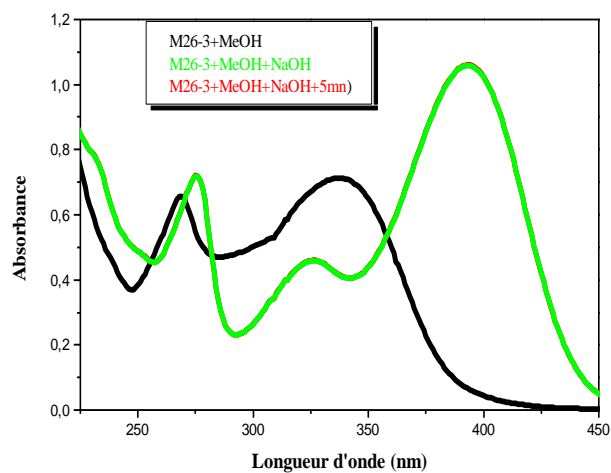
La fluorescence noir-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

Le spectre d'absorption ultraviolette enregistré dans le méthanol (Spectre III-7-1a) donnant la valeur de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bande I à 335 nm, oriente vers la structure d'une flavone. En présence de réactifs spécifiques on observe :

l'addition de NaOH (Spectre III-7-1b) fait apparaître une nouvelle bande à  $\lambda_{\max} = 324$  nm indiquant la présence d'un hydroxyle sur C-7.



Spectre III-7-1a : Spectre d'absorption  
Visible MeOH du composé **M-7**

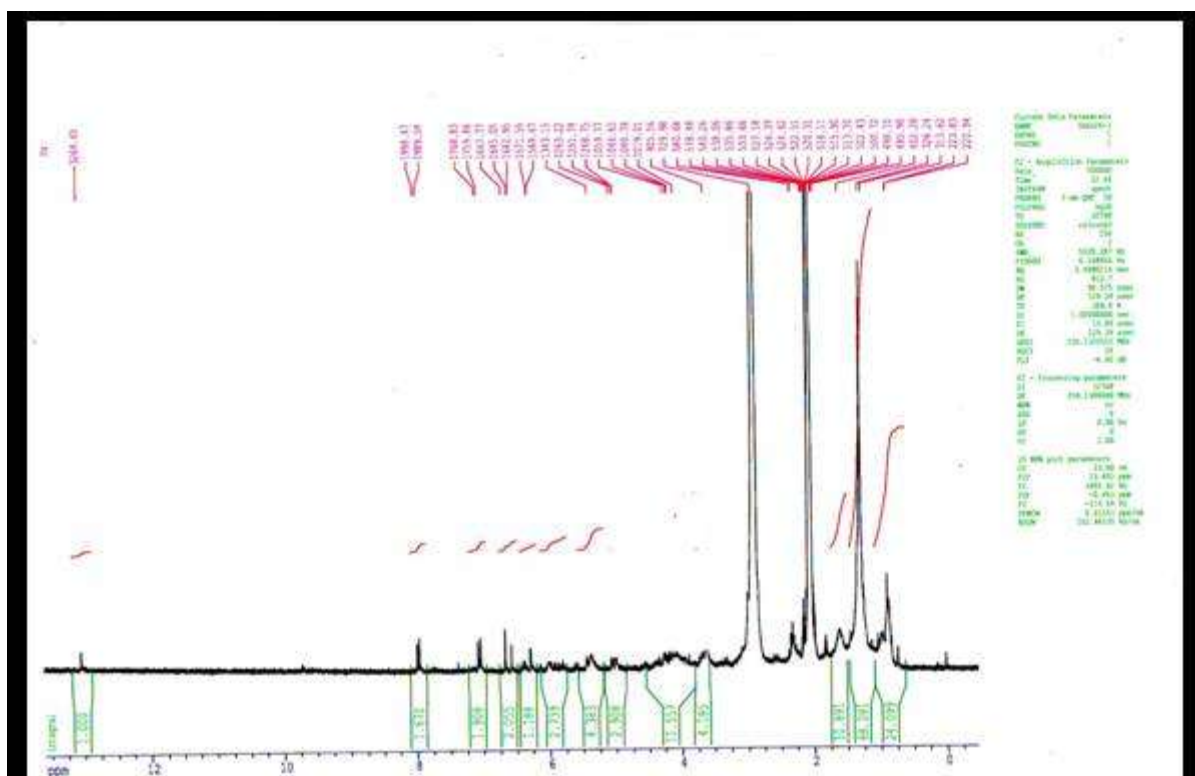


Spectre III-7-1b : Spectre d'absorption UV-  
UV-Visible MeOH (+NaOH) du  
composé **M-7**

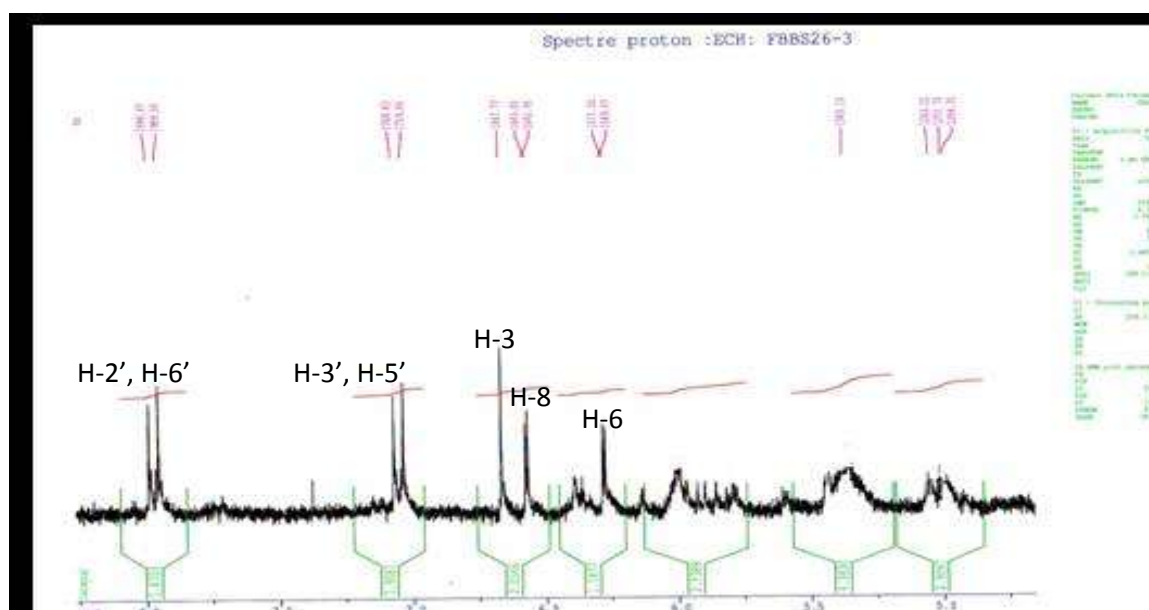
L'étude du spectre RMN-<sup>1</sup>H (Spectre III-7-2) donne les indications suivantes

- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,90 ppm ( $J = 8,9$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,06 ppm ( $J = 8,9$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un singulet d'intégration 1H à  $\delta$  6,65 ppm attribuable à H-3
- un doublet d'intégration 1H à  $\delta$  6,55 ppm ( $J = 2,1$  Hz) attribuable à H-8
- un doublet d'intégration 1H à  $\delta$  6,25 ppm ( $J = 2,1$  Hz) attribuable à H-6.

-un singulet d'intégration 1H à  $\delta$  12,5 ppm attribuable à OH-5



Spectre III-7-2 : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-7**



Spectre III-7-2 : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-7**, étalé

La combinaison de l'ensemble de ces données mènent à la structure de la 4',5,7-trihydroxy flavone connue sous le nom apigénine reportée dans la figure 7 [21]. Les résultats des études par spectrophotométrie UV-Vis et par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-7-1 et III-7-2.

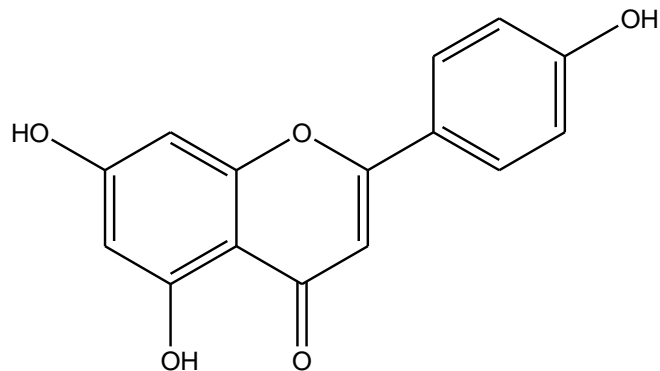


Figure7 : Structure du composé **M-7** : 4',5,7-trihydroxyflavone ou apigénine

L'apigénine ou apigénol est une flavone qui a des propriétés anti inflammatoires. Elle est très répandue chez le genre *Centaurea*. L'apigénine est un potentiel inhibiteur du Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) [249].

Tableau III-7-1 : Données de la série spectrale UV-Vis du composé **M-7**

Réactifs	BandeI	BandeII	Nouvelle bande	commentaires
MeOH	335	268		Flavone
+NaOH	392	274	324	OH en C-4' OH en C-7
+AlCl <sub>3</sub>	382	274	300,348	OH libre en C-5
+AlCl <sub>3</sub> /HCl	380	274	300,334	
+NaOAc	380	276	306	
+NaOAc/H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	348	304		
Spectre stable avec NaOH après 5mn				

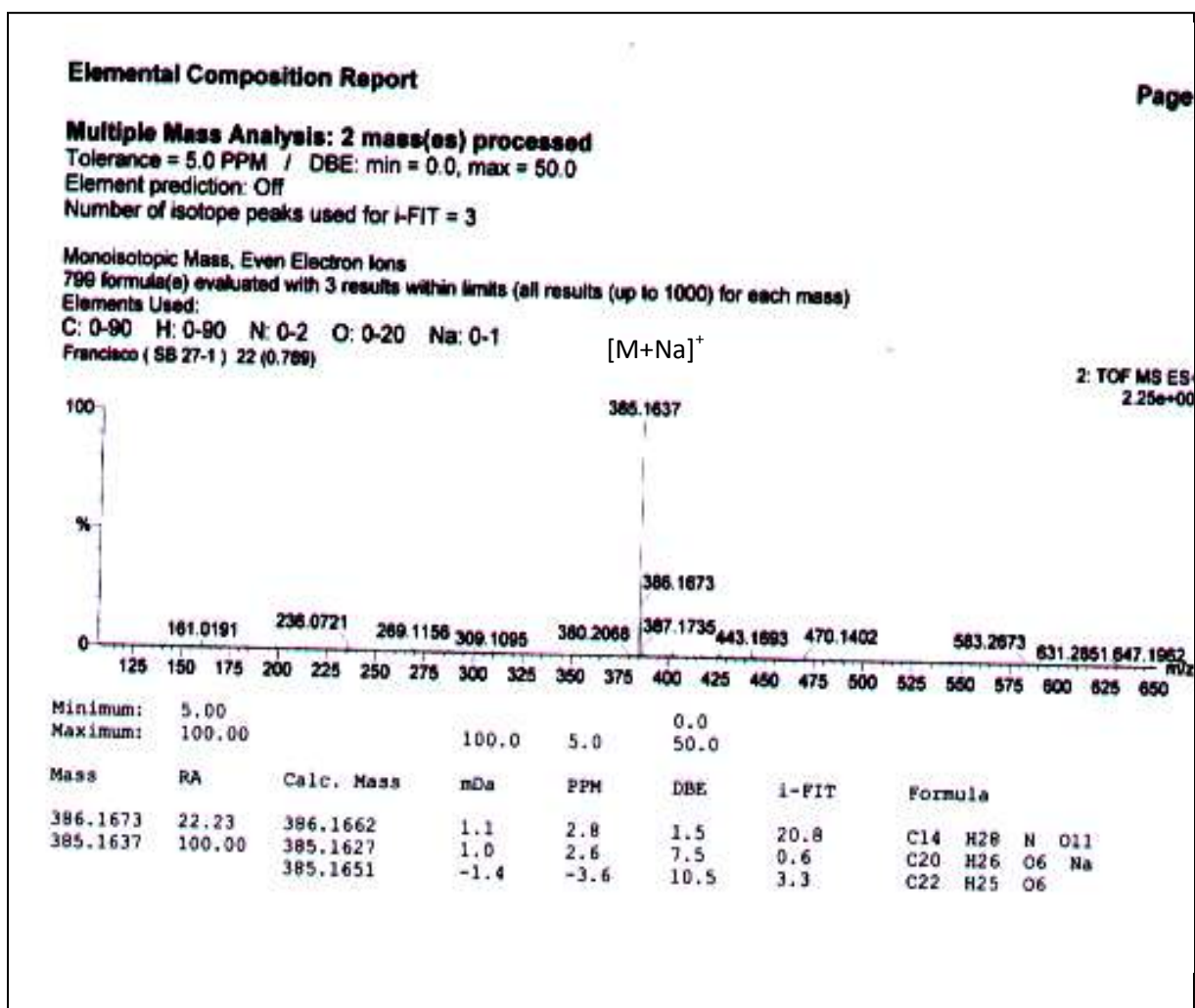
Tableau III-7-2 : Données de la spectroscopie de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-7**

$\delta$ (ppm)	intégration	Multiplicité	$J$ (Hz)	attribution
7,90	2H	d	8,9	H-2',H-6'
7,06	2H	d	8,9	H-3',H-5'
6,65	1H	s	-	H-3
6,55	1H	d	2,1	H-8
6,25	1H	d	2,1	H-6
12,50	1H	s	-	OH-5

### III.1.8.Elucidation structurale du composé M-8 (MF271) :

L'examen du spectre de masse à haute résolution enregistré en mode électronebulisation positive (TOF-HRESI-MS positive) (Spectre III-8-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  385,1637 correspondant à la formule  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$  (calculée 385,1627), indiquant une formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$  pour cette molécule soit une structure de masse 362 Da comportant 8 insaturations.





**Spectre III-8-1 : Spectre TOF-HRESI-MS(+) du composé M-8**

L'examen des spectres de RMN<sup>13</sup>C, DEPT 135 et 90° (Spectre III-8-2) confirme la présence des 20 atomes de carbone que nous pouvons répartir comme suit :

Six carbones quaternaires dont :

-2 CO, l'un à  $\delta$  169,32 ppm caractéristique d'un carbonyle d'une  $\gamma$ -lactone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée et l'autre à  $\delta$  166,12 ppm caractéristique d'un carbonyle d'ester  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé.

-3 Cq à  $\delta$  143,73 ; 136,36 ; 131,43 ppm attribuables à trois carbones éthyléniques.

-1 Cq à  $\delta$  41,98 ppm attribuable à un carbone hybridé sp<sup>3</sup> et non oxygéné.

Six groupements CH dont :

-2 CH éthyléniques à  $\delta$  145,73 ppm et à  $\delta$  142,08 ppm.

-1 carbone oxygéné à  $\delta$  78,78 ppm caractéristique d'un CH de fermeture d'une  $\gamma$ -lactone

-1 CH oxygéné à  $\delta$  69,01 ppm

- 2 CH non oxygénés à  $\delta$  52,46 et 50,64 ppm

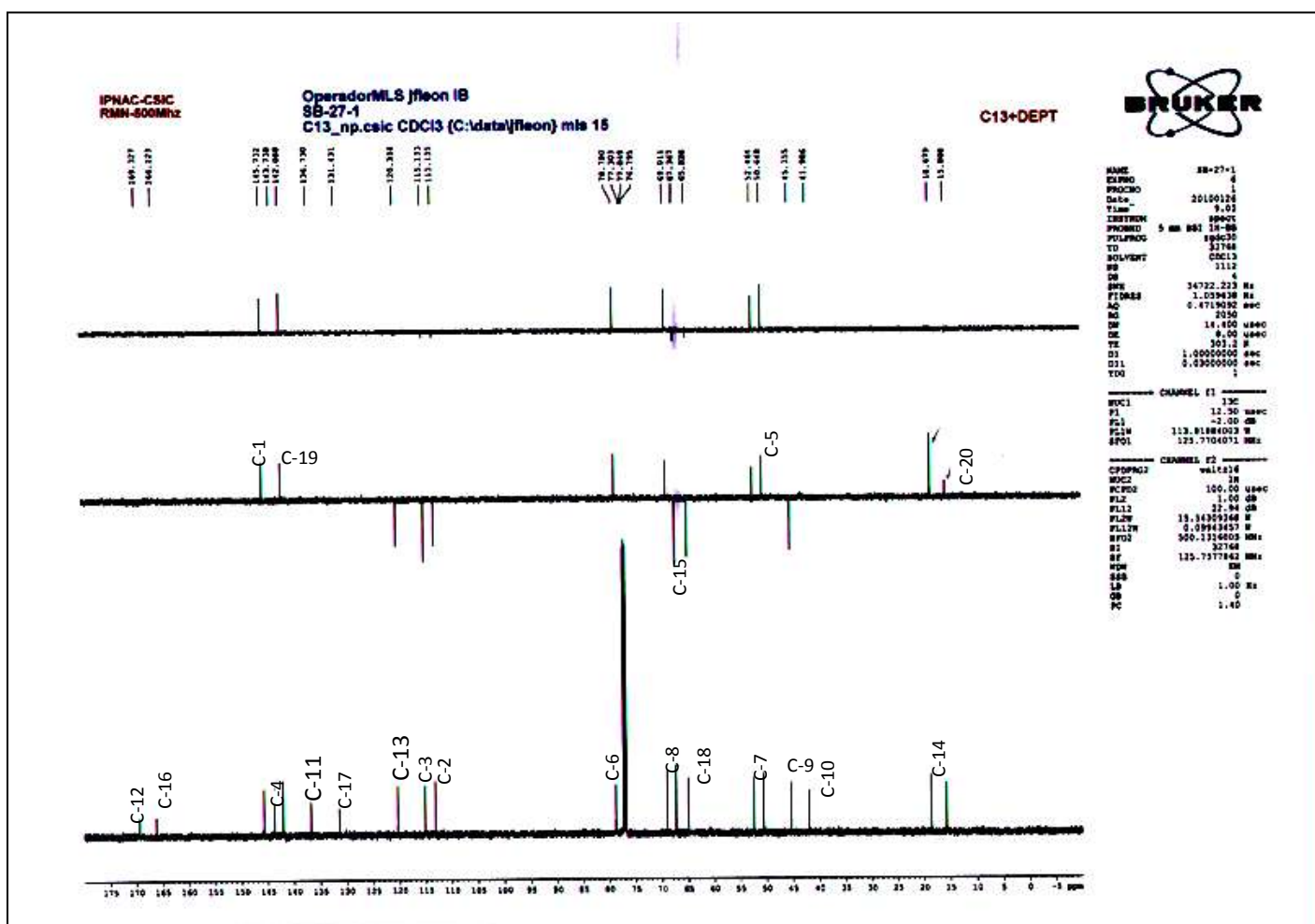
Six groupements  $\text{CH}_2$  dont :

-3  $\text{CH}_2$  éthyléniques à  $\delta$  120,33 ; 115,13 et 113,13 ppm.

-2  $\text{CH}_2$  oxygénés à  $\delta$  67,36 et 65,02 ppm.

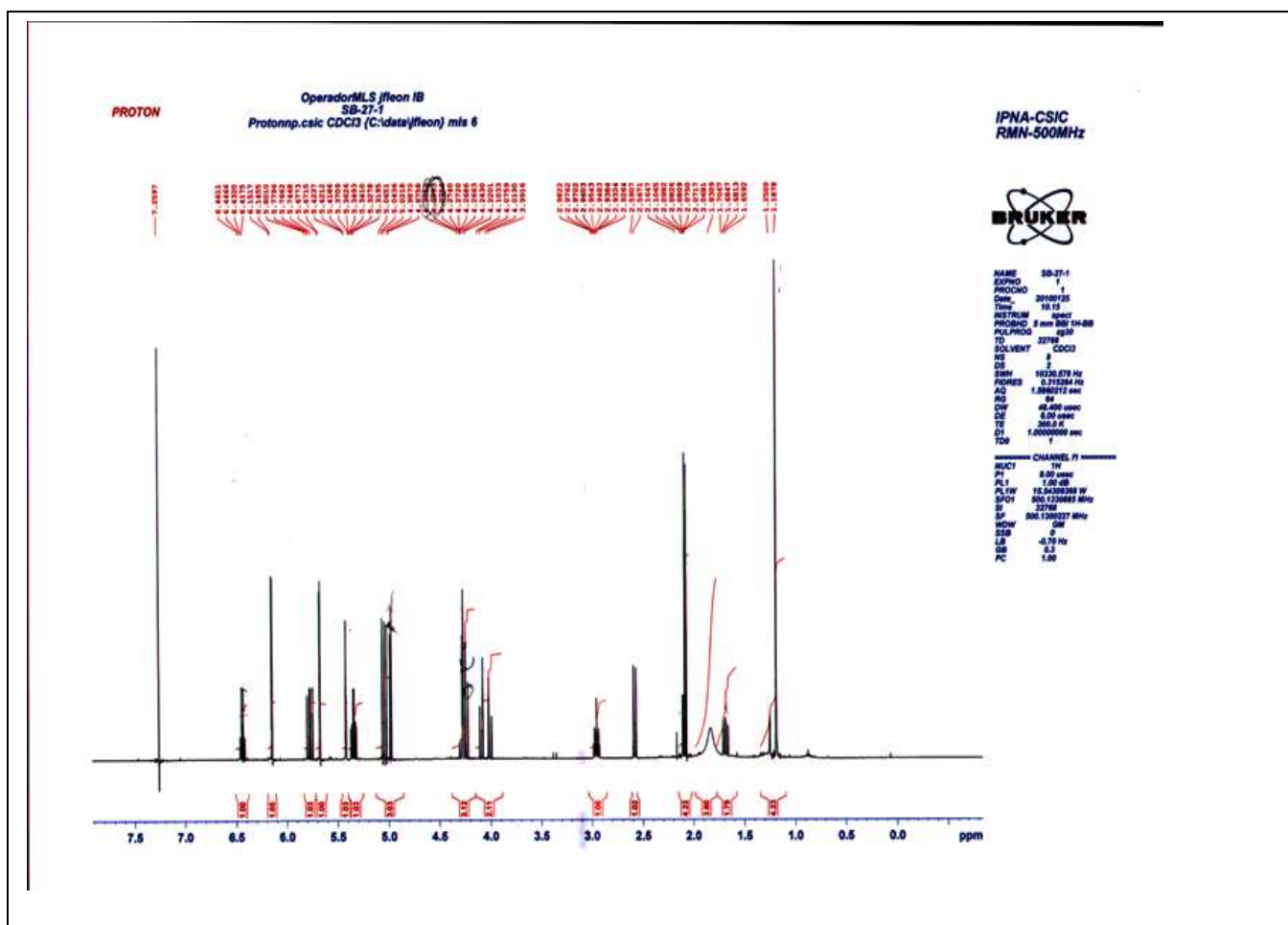
-1  $\text{CH}_2$  non oxygéné à  $\delta$  45,35 ppm.

Deux groupements méthyles à  $\delta$  18,67 et 15,80 ppm.

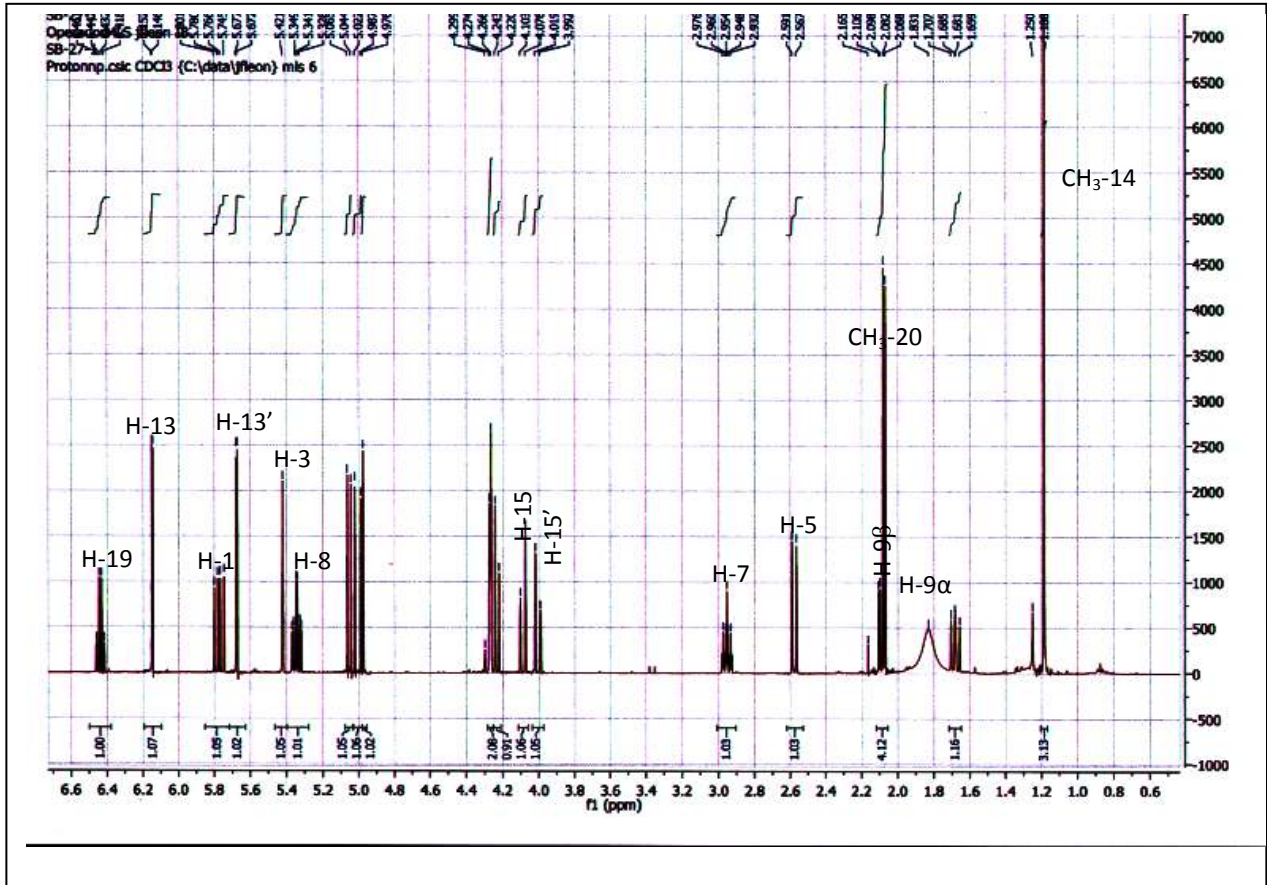


Spectre III-8-2 : Spectres de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 et 90° ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé

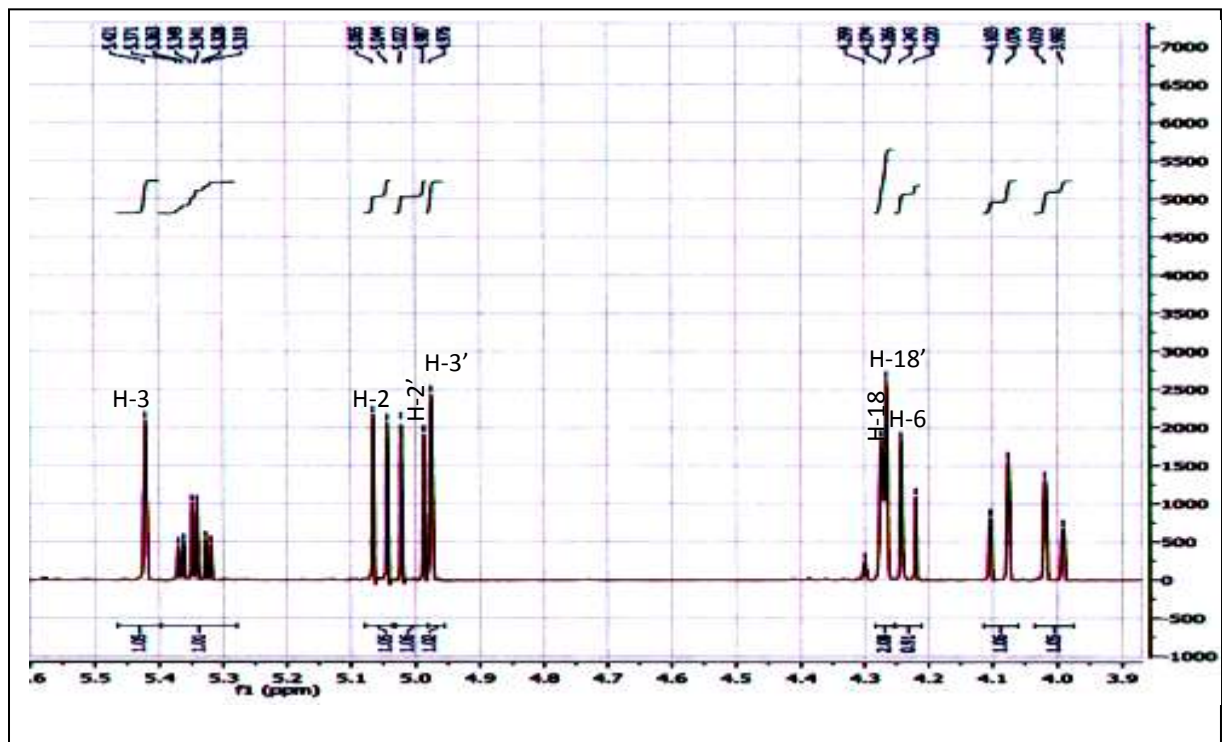
L'examen simultané des spectres RMN  $^1\text{H}$  (Spectre III-8-3) et HSQC (Spectre III-8-4) montre une corrélation entre le groupement  $\text{CH}_2$  éthylénique à  $\delta_{\text{C}}$  120,33 et les deux protons résonant à  $\delta$  6,15 ppm (d ;  $J = 3,1$  Hz) et  $\delta$  5,67 ppm (d ;  $J = 2,9$  Hz) indiquant un couplage allylique caractéristique d'un groupement  $\text{CH}_2$  conjuguée avec le carbonyle d'une  $\gamma$ -lactone sesquiterpénique. Ces deux protons sont par conséquent attribuables respectivement à H-13 et H-13' de la double liaison exocyclique C-11 - C-13, le carbone du groupement  $\text{CH}_2$  est attribué au C-13.



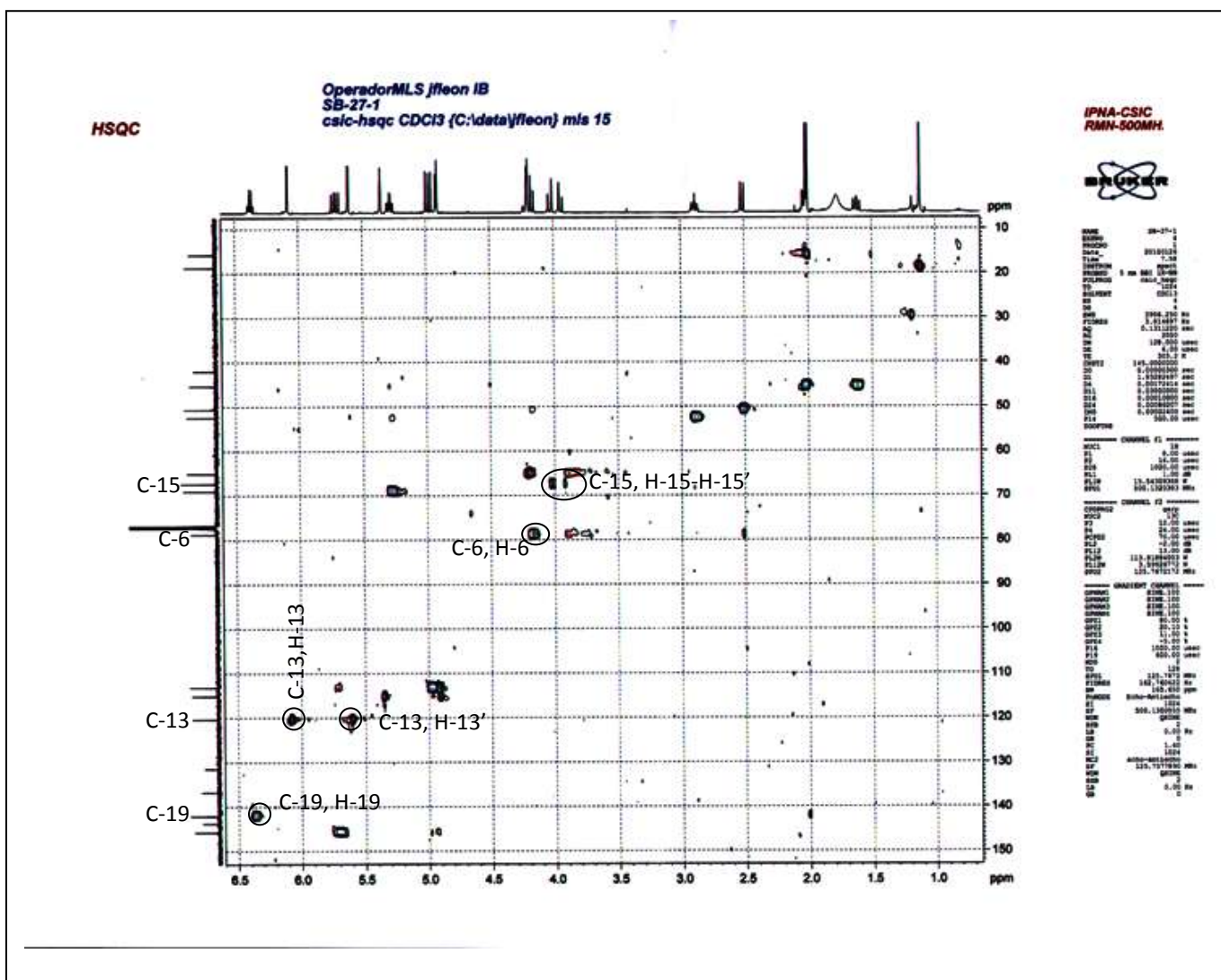
Spectre III-8-3 : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé M-8



Spectre III-8-3 : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-8, étalement



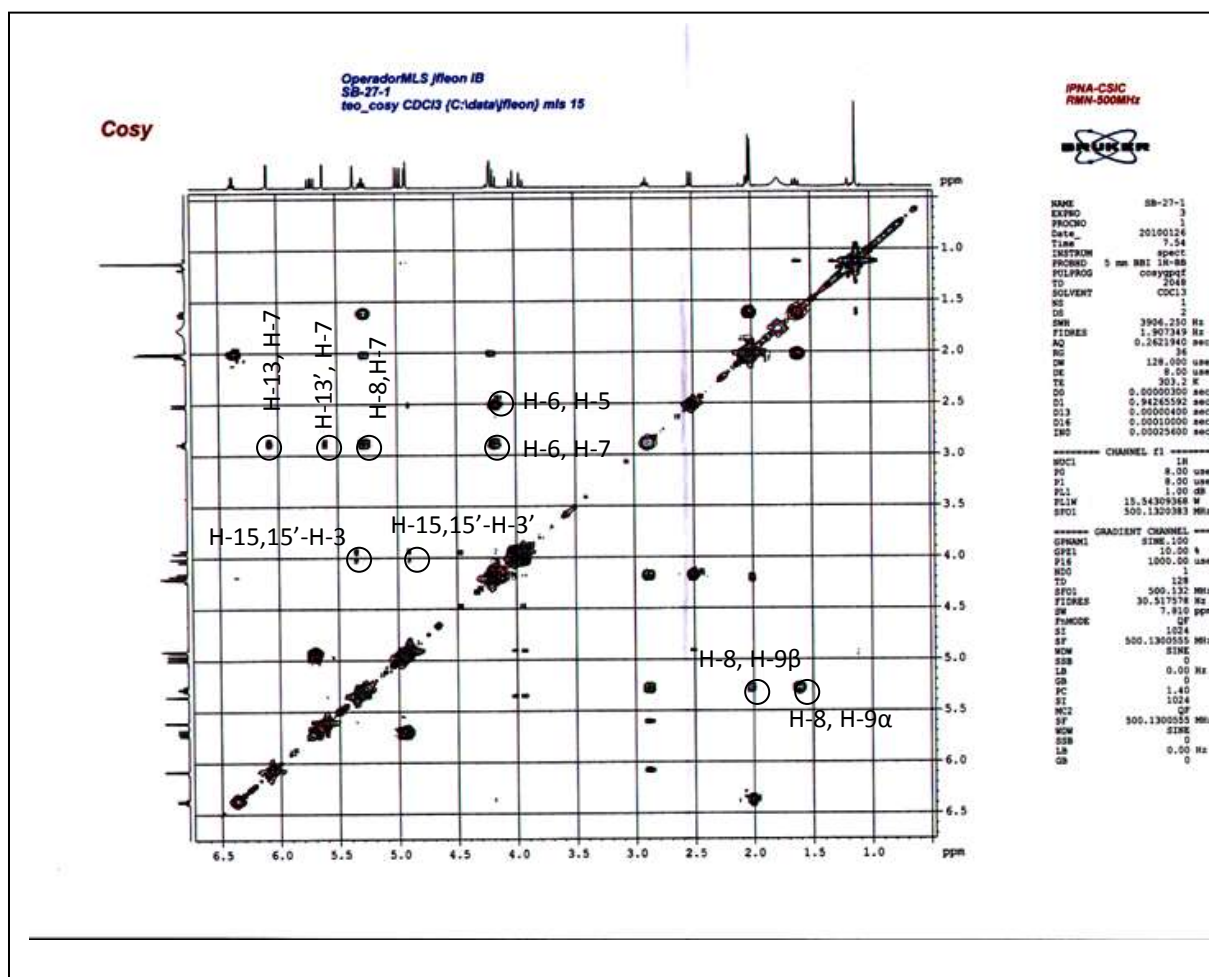
Spectre III-8-3 : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-8, étalement



**Spectre III-8-4 : Spectre HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-8**

L'examen du spectre COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) (Spectre III-8-5) et la connaissance de H-13 et H-13' permettent la localisation de H-7 résonant sous forme d'un tdd ( $J = 11,2 ; 3,1 ; 2,9$  Hz) à  $\delta$  2,95 ppm. Ce dernier corrèle avec deux protons résonant à  $\delta$  5,35 ppm (td ;  $J = 11,2 ; 4,5$  Hz) et  $\delta$  4,27 ppm (t ;  $J = 11,2$  Hz). Ces deux protons corrélant avec deux carbones différents ( $\delta_c$  69,01 et 78,78 ppm respectivement) sur le spectre HSQC (Spectre III-8-4), portés par des carbones oxygénés d'après les valeurs de leurs déplacements chimiques, ayant des signaux de multiplicité triplet de doublets et triplet, sont attribuables à H-8 et H-6 respectivement. Ces attributions permettent de tirer deux informations. D'une part la corrélation de H-6 sur le spectre HSQC (Spectre III-8-4) avec le carbone du CH à  $\delta$  78,78 ppm dont la valeur du déplacement chimique est caractéristique du point de fermeture d'une  $\gamma$ -lactone, indique que cette lactone sesquiterpénique est fermée en C-6.

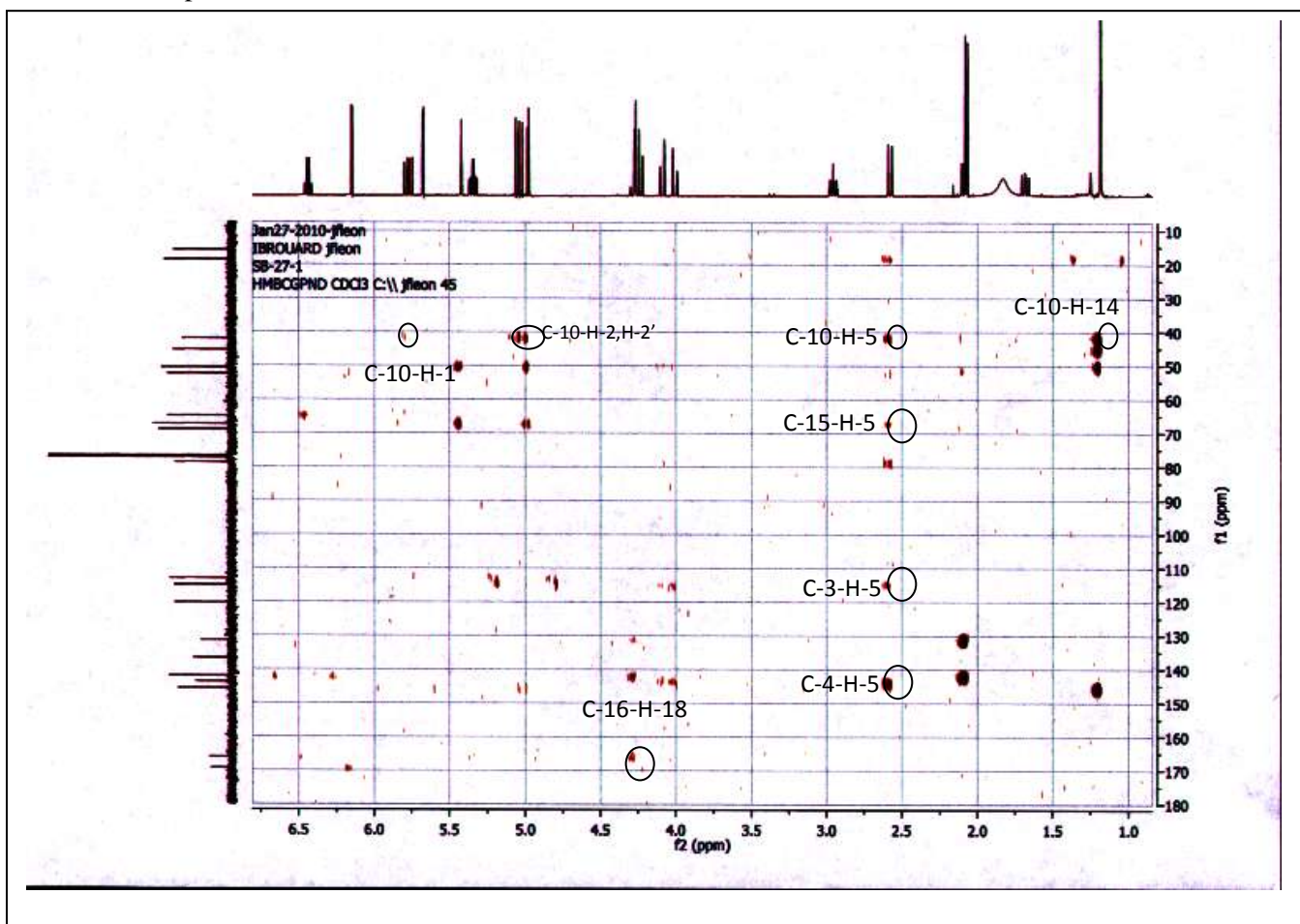
D'autre part, la multiplicité du signal de H-8 permet de déduire l'absence de substituants en C-9. En effet, le spectre COSY (Spectre III-8-5) permet aisément de localiser le proton H-9 $\beta$  (équatorial) à  $\delta$  2,10 ppm (dd ;  $J = 13,0 ; 4,5$  Hz) et le proton H-9 $\alpha$  (axial) à  $\delta$  1,68 ppm (dd ;  $J = 13,0 ; 11,2$  Hz)



Spectre III-8-5 : Spectre COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé M-8

La multiplicité des signaux de ces deux protons indique que la carbone C-10 est quaternaire. Grace aux protons H-9 et à l'analyse du spectre HMBC (Spectre III- 8-6) le carbone C-10 est localisé à  $\square$  41,98 ppm. Toujours sur le spectre HMBC, le carbone C-10 montre des corrélations avec les protons suivants :

- le proton résonant à  $\delta$  2,58 ppm (d ;  $J = 11,2$  Hz) attribuable à H-5 ( $\delta_C$  50,64), cette attribution est justifiée par la corrélation de ce proton avec H-6 sur le spectre COSY.
- les protons du méthyle résonant sous forme d'un singulet à  $\delta$  1,18 ppm ( $\delta_C$  18, 67) permettant son attribution au C-14, cette attribution est appuyée par le couplage longue distance observé sur le spectre COSY entre les protons de ce méthyle et le proton H-9 $\alpha$ .
- le proton éthylénique résonant sous forme d'un doublet de doublets ( $J = 10,5$  ; 7,0 Hz) à  $\delta$  5,77 ppm ( $\delta_C$  145,73) attribuable à H-1.
- les deux protons du CH<sub>2</sub> éthylénique résonant sous forme d'un doublet chacun à  $\delta$  5,04 ( $J = 10,5$  Hz) et  $\delta$  4,98 ( $J = 7,0$  Hz) attribuables à H-2 et H-2' ( $\delta_C$  113,13). Cette attribution est confortée par les corrélations observées entre ces deux noyaux et le proton éthylénique H-1 sur le spectre COSY.



Spectre III-8-6 : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-8

Ainsi à ce stade de la recherche de la structure du composé **M-8**, la localisation du C-10 a permis de mettre en évidence un squelette sesquiterpénique comportant une jonction C-10 – C-5, un groupement vinyle et un groupement méthyle en C-10. Ce squelette est par conséquent de type élémanolide.

Par ailleurs, toujours sur le spectre HMBC, le proton H-5 montre :

- une corrélation avec le carbone du groupement CH<sub>2</sub> éthylénique à  $\delta_C$  115,13 ppm attribuable au carbone C-3 ( $\delta_{H-3}$  5,42 et  $\delta_{H-3'}$  4,97 ; un singulet chacun)
- une corrélation avec le carbone éthylénique quaternaire à  $\delta_C$  143,73 ppm attribuable au C-4.
- une corrélation avec le carbone du groupement CH<sub>2</sub> oxygéné à  $\delta_C$  67,36 ppm attribuable au carbone C-15 ( $\delta_{H-15}$  5,42 et  $\delta_{H-15'}$  4,97 un doublet chacun,  $J$  13,7 Hz)

La synthèse de l'ensemble de ces données mène à ce stade de notre étude structurale à un élémanolide fermé en C-6 et comportant deux substituants oxygénés, un en C-15 et l'autre en C-8. Comme signalé plus haut grâce à l'analyse du spectre de RMN <sup>13</sup>C, ce composé comporte un ester conjugué, la valeur du déplacement chimique de H-8 (5,34 ppm) est en faveur de la présence de ce groupement en position C-8. L'ensemble de ces données mène à la structure partielle reportée dans la figure 8-1

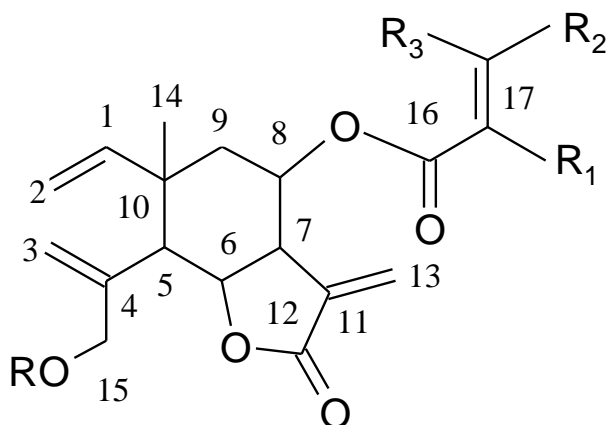


Figure 8-1: Structure partielle du composé **M-8**



La détermination des substituants de la double liaison sera réalisée comme suit :

Sur le spectre relatif à l'expérience HMBC (Spectre III-8-6), le carbone du carbonyle de l'ester (C-16) à  $\delta$  166,12 ppm montre une tache de corrélation nette avec les protons du groupement CH<sub>2</sub> oxygéné résonant sous forme d'un singulet à  $\delta$  4,27 ppm ( $\delta_C$  65,02 ppm). Cette observation permet d'une part, de placer ce groupement CH<sub>2</sub> oxygéné sur le carbone éthylénique quaternaire ( $\delta_C$  131,43 ppm) voisin du carbonyle et, d'autre part, d'attribuer le carbone quaternaire éthylénique au C-17 et le carbone du groupement CH<sub>2</sub> oxygéné au

C-18. Cette hypothèse est confirmée par la présence de la corrélation observée sur ce même spectre (HMBC) entre les protons de ce groupement CH<sub>2</sub> oxygéné et le dernier carbone éthylénique présent dans cette molécule et correspondant à un CH à  $\delta_C$  142,08 ppm. Ce carbone ne pouvant par conséquent être que le deuxième carbone de la double liaison conjuguée avec le carbonyle de l'ester est attribué au C-19. Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, le signal de H-19 apparaît sous forme d'un quadruplet à  $\delta$  6,44 ppm ( $J = 7,2$  Hz). La multiplicité de ce signal et la valeur de la constante de couplage indiquent un couplage vicinal avec les protons d'un groupement méthyle. En effet, l'examen du spectre COSY montre une tache de corrélation nette entre ce proton H-19 et ceux du méthyle résonant sous forme d'un doublet ( $J = 7,2$  Hz) à  $\delta$  2,07 ppm ( $\delta_C$  15,80 ppm). Ce carbone est attribué au C-20.

Sachant que la formule brute de cette molécule est C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>, il apparaît clairement que tous les atomes de carbone de cette molécule sont répartis sur le squelette sesquiterpénique (15 carbones) et sur le substituant en C-8 (5 carbones de C-16 à C-20). Ces résultats sont largement confirmés par l'étude du spectre de masse en mode impact électronique (Spectre III-8-7) où l'ion radical à  $m/z$  246 indique la perte d'une molécule de formule brute C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> correspondant à l'acide 2-(hydroxyméthyl)but-2-énoïque.

L'ensemble de ces analyses permet de faire deux déductions :

- le substituant oxygéné signalé en C-15 ne peut être qu'un hydroxyle.
- le substituant oxygéné signalé en C-18 ne peut être qu'un hydroxyle.

Ces derniers résultats complètent la formule brute de ce composé et permettent à ce stade de proposer la structure plane représentée dans la figure 8-2.

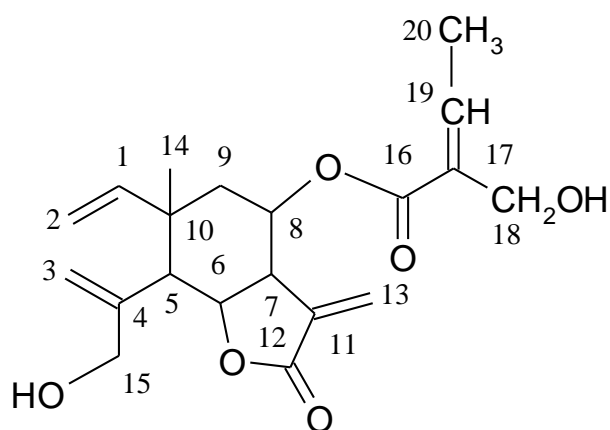
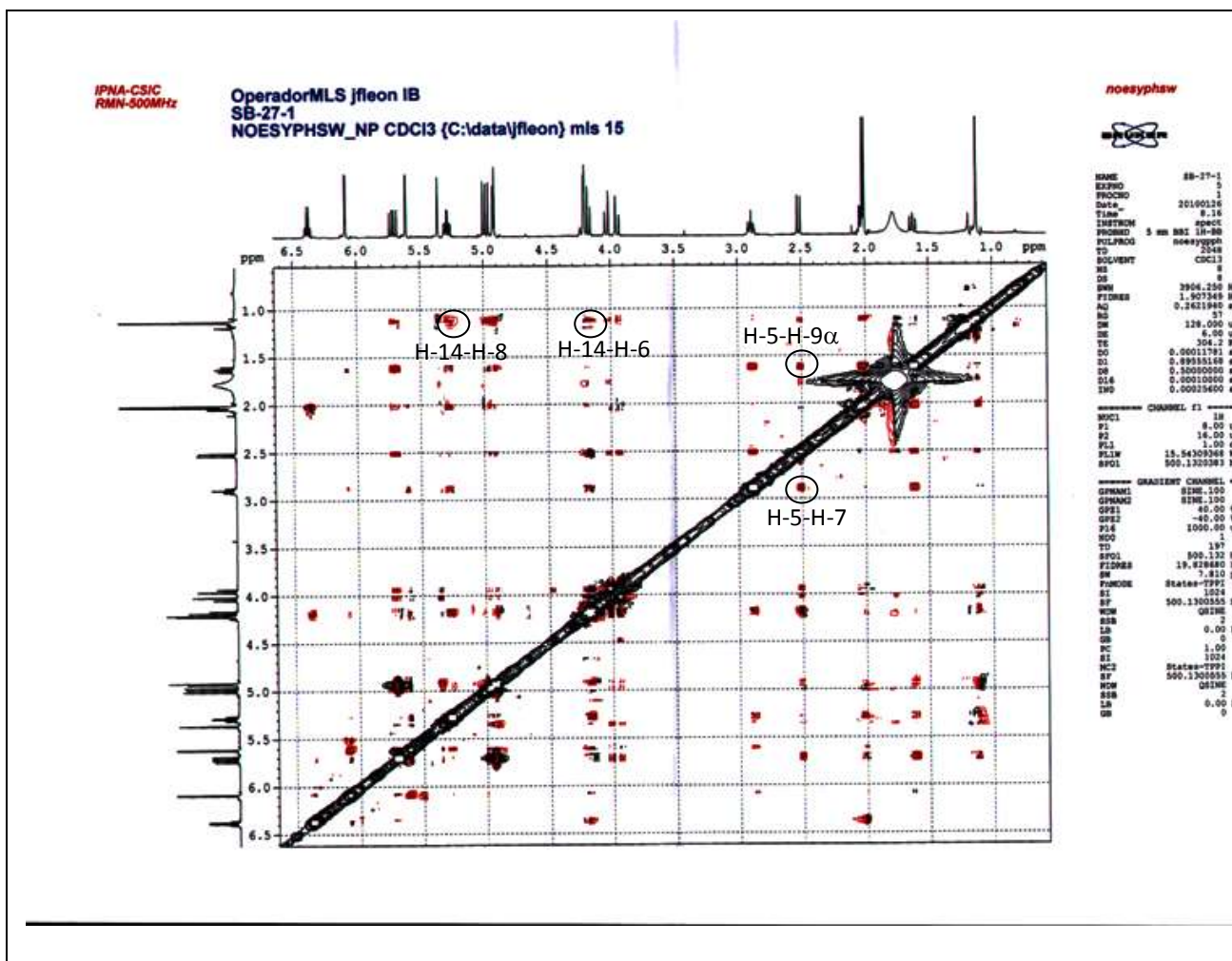


Figure 8-2: Structure partielle du composé **M-8**

La stéréochimie des centres asymétriques du squelette sesquiterpénique est établie selon les constatations suivantes :

- le carbone C-10 : Pour les élémánolides, la biogénese impose une orientation  $\alpha$  à la liaison C-10 – C-1, les liaisons C-10 - C-9 et C-10 – C-5, faisant partie du cycle à six chaînons, le méthyle (C-14) aura une orientation  $\beta$  (axiale).
- Les protons H-5, H-6, H-7 et H-8 montrent tous des interactions de couplage de type axial-axial ( $J_{H-5, H-6} = J_{H-6, H-7} = J_{H-7, H-8} = 11,2$  Hz). Cette observation confère une orientation  $\alpha$  au proton H-5, une orientation  $\beta$  au proton H-6, une orientation  $\alpha$  au proton H-7 et une orientation  $\beta$  au proton H-8. Ces stéréochimies sont toutes confirmées par le spectre NOESY (Spectre III-8-8) qui montre en particulier : des taches de corrélation NOE entre H-5, H-7 et H-9 $\alpha$ , et également entre les protons du méthyle-14, H-6 et H-8.

Concernant le substituant en C-8 qui consiste en une chaîne latérale en C<sub>5</sub>, la stéréochimie de la double liaison est établie Z grâce à la corrélation observée sur le spectre NOESY entre les protons H-18 et le proton H-19 et surtout l'absence de corrélation sur le même spectre entre les protons H-18 et H-20. Les deux doubles liaisons (carbonyle et éthylénique) sont placées en position trans car cette situation représente la conformation la plus stable.



**Spectre III-8-8** : Spectre NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-8**

L'ensemble de ces données mènent à la structure du  $\delta\alpha$ -(2'-hydroxyméthyl-2'-butenoyloxy) dehydromelitensine reportée dans la figure 8-3 [250]. Il est à noter que la littérature reporte sans le prouver toutefois, une configuration E pour la double liaison de cette chaîne latérale.

Il est important de signaler que nous reportons pour la première fois ce composé du genre *Centaurea*. Les résultats des études par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-8-1 et III-8-2.

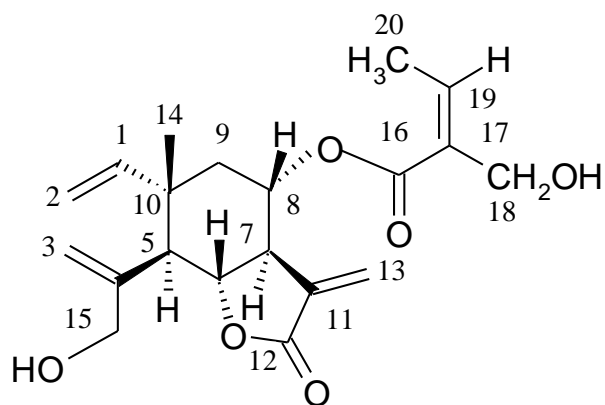


Figure 8-3 : Structure du composé **M-8** : 8 $\alpha$ -(2'-hydroxymethyl-2'-butenoyloxy) dehydromelitensine

Tableau III-8-1 : Données de la spectroscopie de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT135 et 90°

( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-8**

C	$\delta$ (ppm)	DEPT et HSQC	HMBC C avec H
1	145,73	CH	2, 2', 5, 9', 14
2	113,13	$\text{CH}_2$	14
3	115,13	$\text{CH}_2$	5, 15, 15'
4	143,73	C	3,3', 5,5,6,15,15'
5	50,64	CH	1, 3, 3', 6, 9, 14, 15, 15'
6	78,78	CH	5
7	52,46	CH	5, 8,9, 9', 13,13'
8	69,01	CH	6, 9, 9'
9	45,35	$\text{CH}_2$	1,14
10	41,98	C	1, 2, 2', 3, 3', 5,6,9,9', 14
11	136,73	C	6, 8,9, 13
12	169,32	C	13
13	120,33	$\text{CH}_2$	
14	18,67	$\text{CH}_3$	1, 5, 9, 9'
15	67,36	$\text{CH}_2$	3,3', 5
16	166,12	C	8, 19,20
17	131,43	C	19, 20
18	65,02	$\text{CH}_2$	19, 20
19	142,05	$\text{CH}_2$	18
20	15,20	$\text{CH}_3$	18

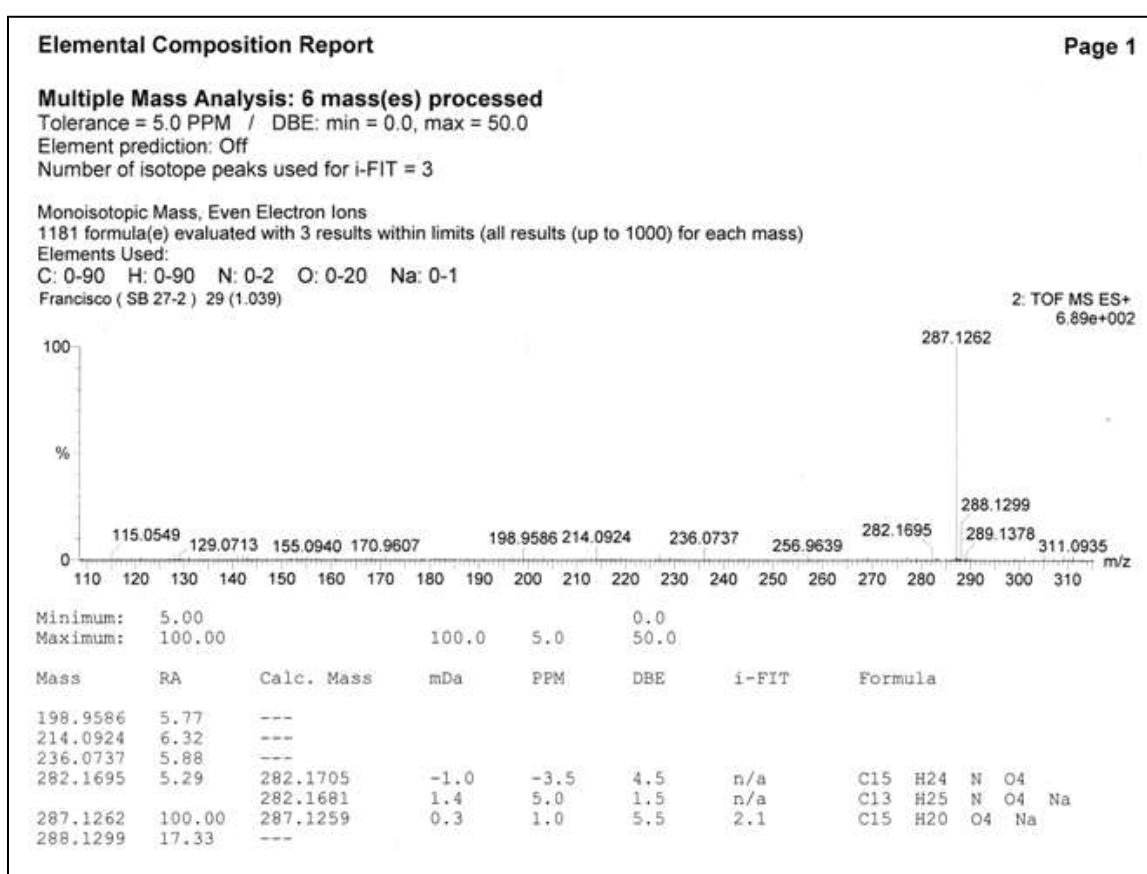
Tableau III-8-2 : Données de la spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé

**M-8**

1H	δ (ppm)	Multiplicité	J [Hz]	les protons couplés
1	5,77	dd	10,5 ; 7,0	2, 2'
2	5,04	d	10,5	1,2'
2'	4,98	d	7,0	1,2
3	5,42	s		15,15'
3'	4,97	s		15,15'
5	2,58	d	11,2	6
6	4,27	t	11,2	5,7
7	2,95	tdd	11,2 ; 3,1 ; 2,9	6,8,13,13'
8	5,35	td	11,2 ; 4,5	7,9,9'
9'	2,10	dd	13,0 ; 4,5	8,9,14
9	1,68	dd	13,0 ; 11,2	8,9'
13	6,15	d	3,1	7
13'	5,67	d	2,9	7
14	1,18	s		9'
15	5,42	d	13,7	3,3',15'
15'	4,97	d	13,7	3,3'15
18	4,27	s		
19	6,44	q	7,2	19
20	2,07	d	7,2	18

### III.1.9. Elucidation structurale du composé M-9 (MF272) :

Le spectre de masse à haute résolution enregistré en mode électrobulbion positif (HRESI-MS positive) (Spectre III-9-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  287,1262 correspondant à la formule  $C_{15}H_{20}O_4Na$  (calculée 287,1259), indiquant une formule brute  $C_{15}H_{20}O_4$  pour ce composé soit une molécule de masse 264 Da comportant 6 insaturations



Spectre III-9-1 : Spectre HRESI-MS(+) du composé M-9

L'examen des spectres de RMN<sup>13</sup>C, DEPT 135 et 90° (Spectre III-9-2) montre la présence de quinze atomes de carbone que nous pouvons répartir comme suit :

Quatre carbones quaternaires dont :

- 1C à  $\delta$  169,97 ppm caractéristique d'un carbonyle d'une  $\gamma$ -lactone sesquiterpénique  $\alpha,\beta$ -insaturée.
- 2C à  $\delta$  144,01 ; 137,54 ppm attribuables à deux carbones éthyléniques.
- 1C à  $\delta$  41,97 ppm attribuable à un carbone hybridé  $sp^3$  et non oxygéné.

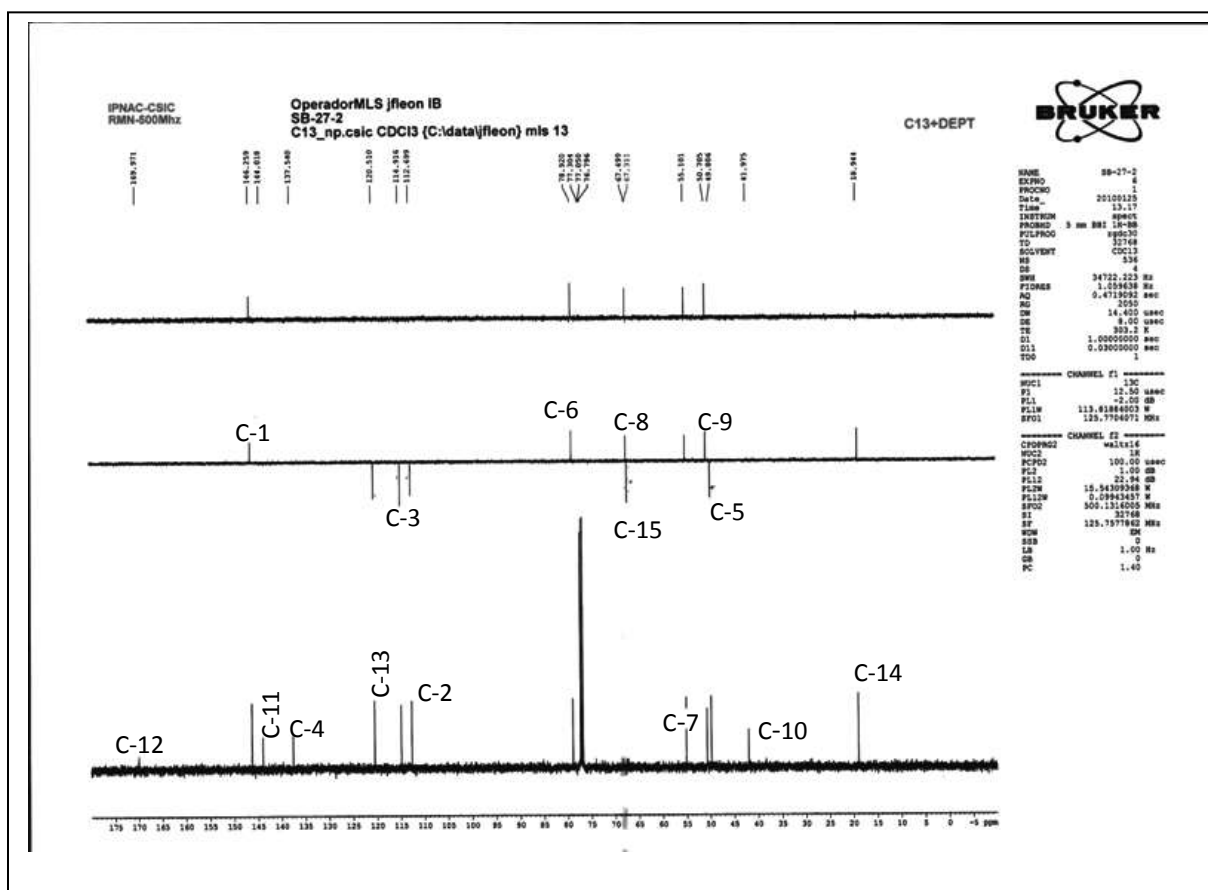
Cinq groupements CH dont :

- 1 CH éthylénique à  $\delta$  146,25 ppm
- 1CH carbone oxygéné à  $\delta$  78,92 ppm caractéristique d'un CH de fermeture d'une  $\gamma$ -lactone
- 1 CH oxygéné à  $\delta$  67,49 ppm
- deux CH non oxygénés à  $\delta$  55,10 et 49,80 ppm

Cinq groupements CH<sub>2</sub> dont :

- 3 CH<sub>2</sub> éthyléniques à  $\delta$  120,51 ; 114,91 et 112,69 ppm.
- 1CH<sub>2</sub> oxygéné à  $\delta$  67,31 ppm.
- 1 CH<sub>2</sub> non oxygéné à  $\delta$  50,70 ppm.

Un groupement méthyle à  $\delta$  18,94 ppm.



**Spectre III-9-2** : Spectres de RMN<sup>13</sup>C, DEPT 135 et 90° (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) du composé

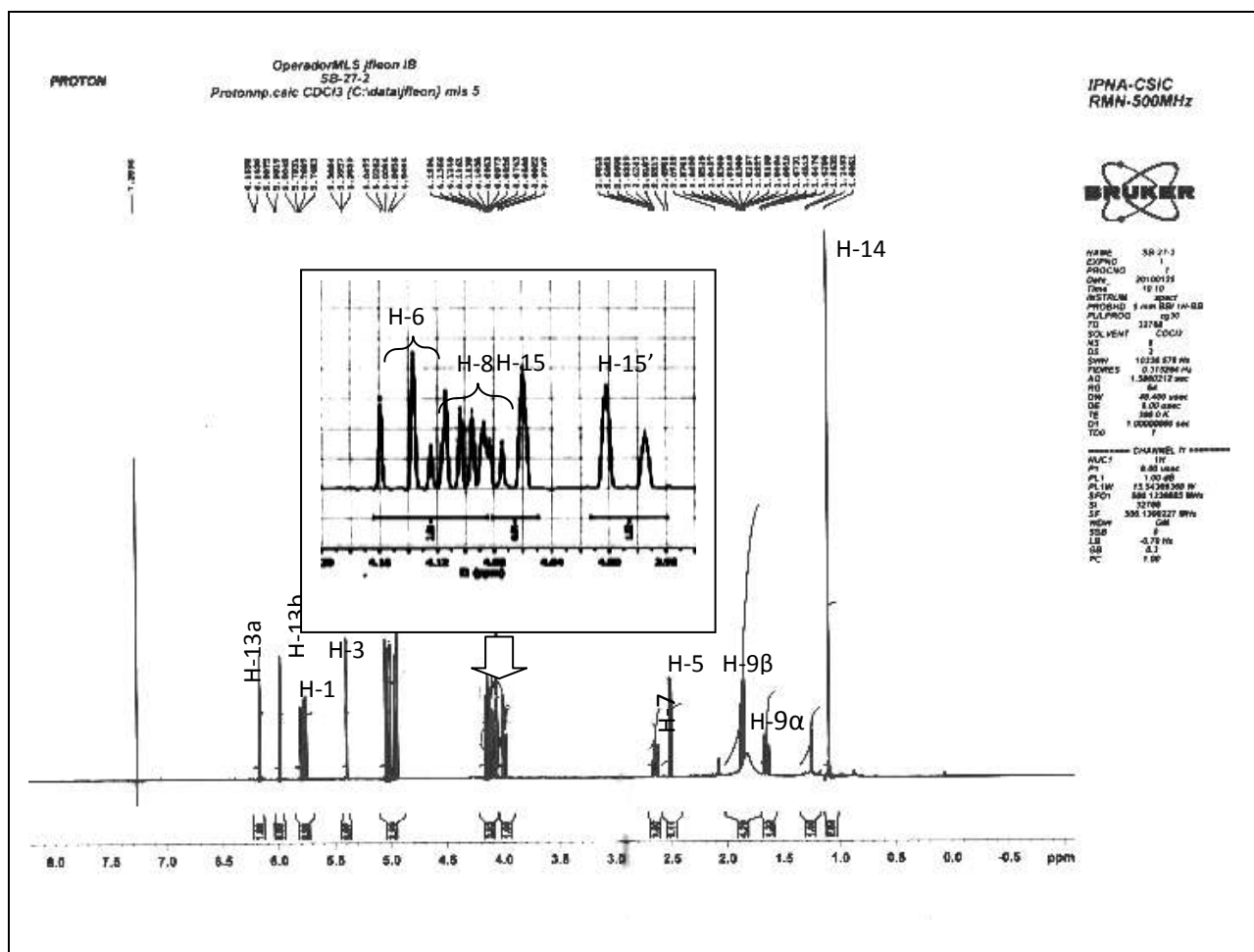
### M-9

La comparaison des spectres <sup>13</sup>C de ce composé à ceux du composé **M-8** montre une parfaite similitude entre ces deux structures. La différence entre ces spectres, consiste en la disparition des signaux relatifs à la chaîne latérale, ce qui mène une molécule ayant le même squelette sesquiterpénique que celui du composé **M-8** avec absence du groupement ester en C-8. L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H (Spectre III-9-3) confirme la disparition des signaux de la chaîne latérale et la parfaite similitude des deux squelettes sesquiterpéniques à l'exception du signal du proton H-8, repéré grâce à son couplage avec les protons H-7, H-9 $\alpha$  et H-9 $\beta$  sur le spectre COSY (Spectre III-9-4), qui se retrouve à un déplacement chimique plus petit dans ce composé **M-9** (4,10 au lieu 5,34 ppm dans le composé **M-8**). Cette observation et la valeur du déplacement chimique de ce proton indiquent bien une oxygénation en C-8 qui ne peut être un ester.

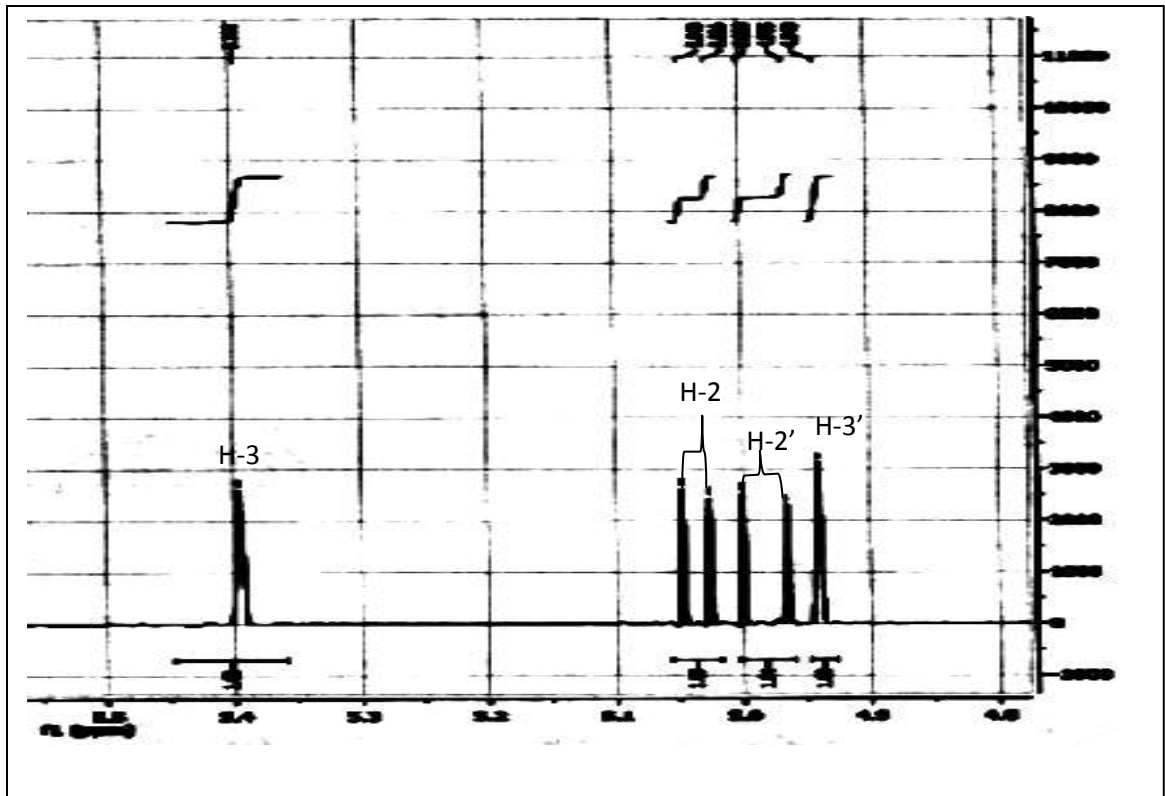


Cette oxygénation ne peut également être due à la fermeture du cycle lactonique en C-8 car sur le spectre relatif à l'expérience HSQC (Spectre III-9-5), le proton qui corrèle avec le carbone caractérisant la fermeture d'une lactone sesquiterpénique ( $\delta_C$  78,9 ppm) est celui résonant à 4,13 ppm sous forme d'un triplet ( $J = 11,0$  Hz) attribué à H-6 grâce à sa multiplicité et sa corrélation avec H-5 observée sur le spectre COSY. En tenant compte de la formule brute  $C_{15}H_{20}O_4$  de ce composé le groupement oxygéné en C-8 ne peut être qu'un hydroxyle. Ainsi de l'ensemble des résultats de nos analyses des spectres de résonance magnétique nucléaire notamment les valeurs des constantes de couplage relevées dans les signaux de H-5, H-6, H-7 et H-8

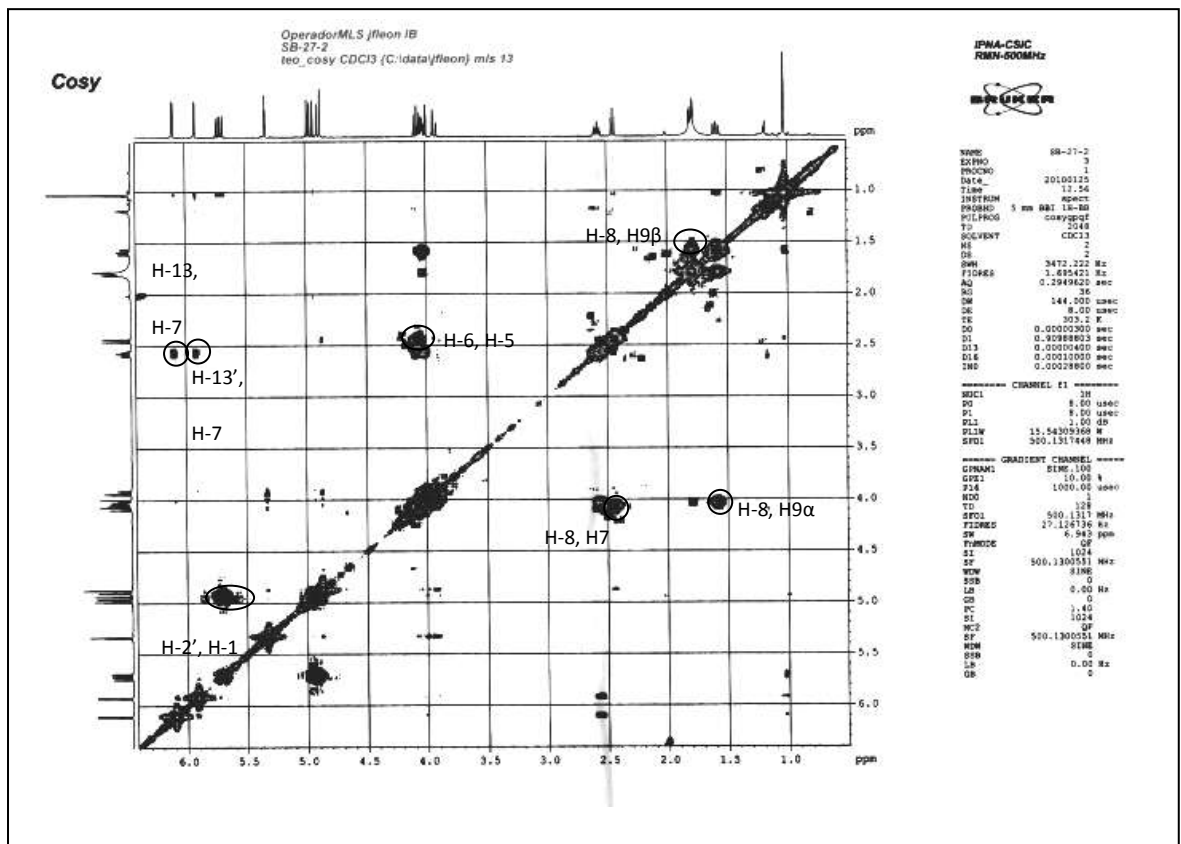
( $J_{H-5, H-6} = J_{H-6, H-7} = 11,0$  Hz ;  $J_{H-7, H-8} = 10,5$  Hz) et l'étude du spectre relatif à l'expérience HMBC



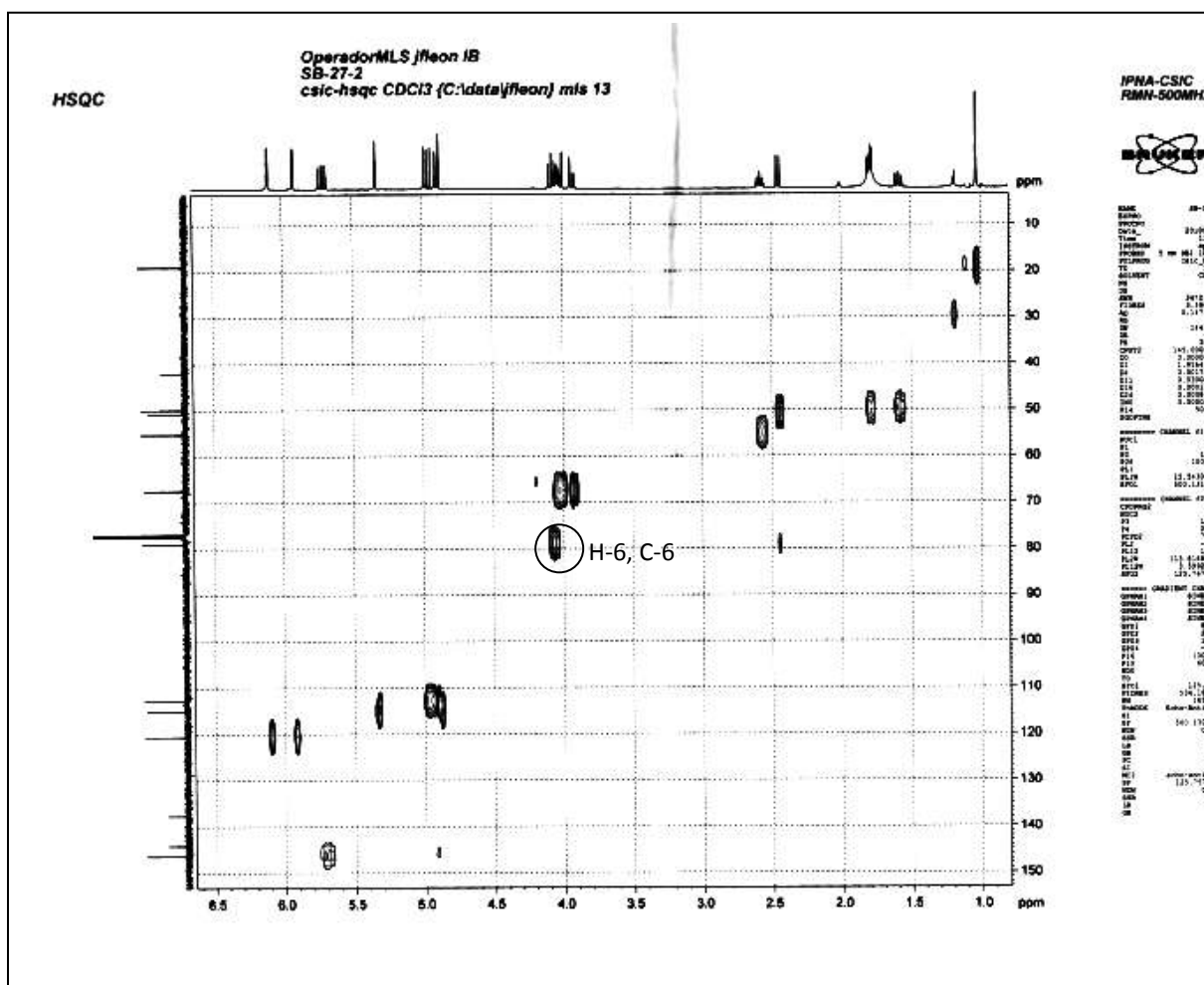
Spectre III-9-3 : Spectre de RMN<sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-9



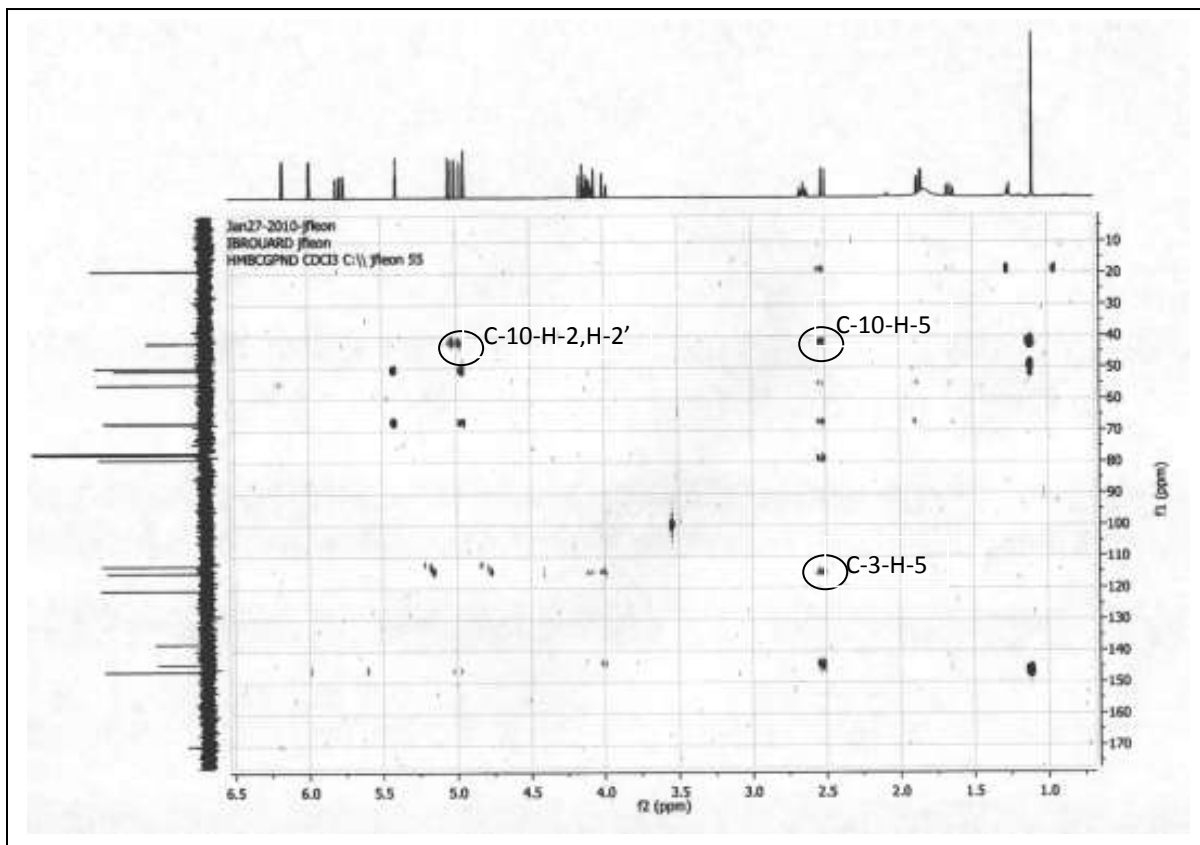
Spectre III-9-3 : Spectre de RMN<sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-9, étalement



Spectre III-9-4 : Spectre COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-9



Spectre III-9-5 : Spectre HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-9



Spectre III-9-6 : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) du composé **M-9**

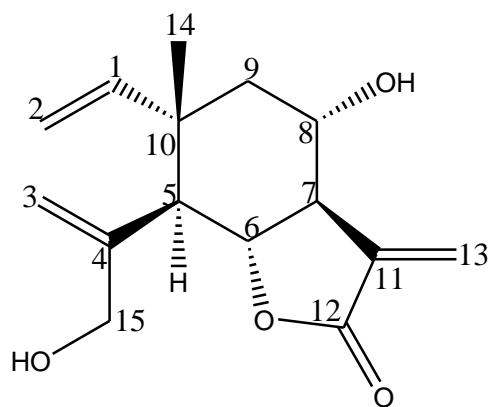


Figure 9 : Structure du composé **M-9** : dehydromelitensine

Ce composé a été également isolé de *Centaurea aspera*, *Centaurea cuneifolia* et *Centaurea sphaerocephala* ssp [251-254]. Les résultats des études par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-9-1 et III-9-2.

Tableau III-9-1 : Données de la spectroscopie de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 et 90°, HSQC et

HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-9**

C	$\delta$ (ppm)	DEPT et HSQC (500MHz)	HMBC (C avec H)
1	146,25	CH	2, 2', 5, 9', 14
2	112,69	CH <sub>2</sub>	14
3	114,91	CH <sub>2</sub>	5, 15, 15'
4	137,54	C	3,3', 5,5,6,15,15'
5	49,80	CH	1, 3, 3', 6, 9, 14, 15, 15'
6	78,92	CH	5
7	55,10	CH	5, 8,9, 9', 13,13'
8	67,49	CH	6, 9, 9'
9	50,70	CH <sub>2</sub>	1,14
10	41,97	C	1, 2, 2', 3, 3', 5,6,9,9', 14
11	144,01	C	6, 8,9, 13
12	169,97	C	13
13	120,51	CH <sub>2</sub>	-----
14	18,94	CH <sub>3</sub>	1, 5, 9, 9'
15	67,31	CH <sub>2</sub>	3,3', 5

Tableau III-9-2 : Données de la spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-9**

1H	δ (ppm)	Multiplicité	J [Hz]	Protons couplés
1	5,78	dd	11,0 ; 7,0	2, 2'
2	5,03	d	11,0	1,2'
2'	4,98	d	7,0	1,2
3	5,39	s		15,15'
3'	4,94	s		15,15'
5	2,51	d	11,8	6
6	4,13	t	11,0	5,7
7	2,62	tdd	11,0 ; 3,1 ; 2,8	6,8,13,13'
8	4,09	td	11,0 ; 4,0	7,9,9'
9'	1,83	dd	12,9 ; 4,5	8,9,14
9	1,82	dd	12,9 ; 11,0	8,9'
13	6,16	d	3,1	7
13'	5,98	d	2,8	7
14	1,0	s		9'
15	4,06	d	13,5	3,3',15'
15'	3,98	d	13,5	3,3'15

### III.1.10. Elucidation structurale du composé M-10 (MF372)

La fluorescence noire-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

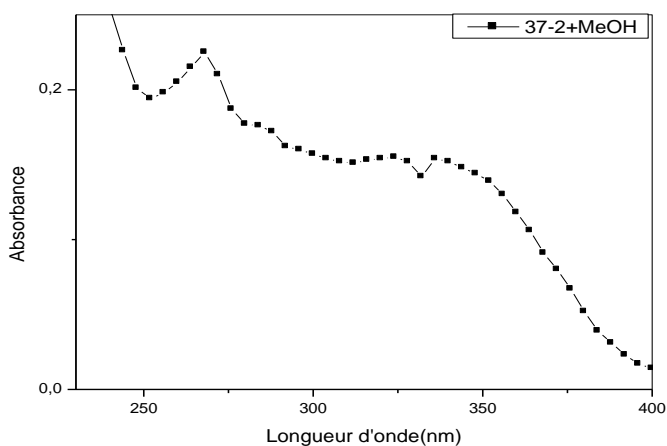
Le spectre d'absorption ultraviolette enregistré dans le méthanol (Spectre III-10-1a) donnant la valeur de la longueur d'onde d'absorption maximale de la bande I à 344nm, oriente vers la structure d'un flavonol 3-OR.

- l'addition de NaOH (Spectre III-10-1b) provoquant un déplacement bathochrome de

la bande I ( $\Delta\lambda = +52\text{nm}$ ) avec augmentation d'intensité, révèle la présence d'un OH libre sur C-4'.

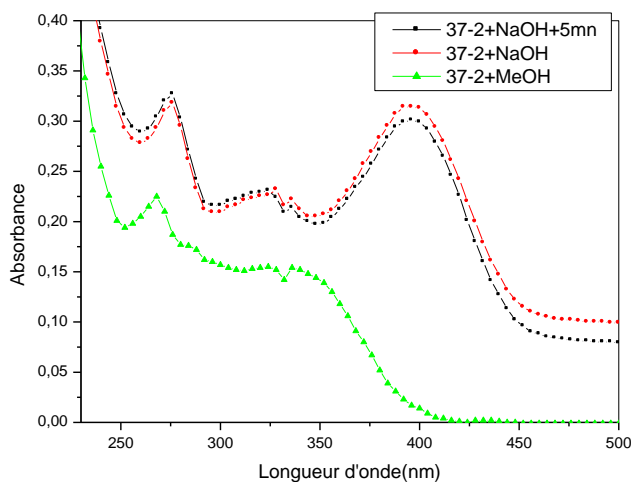
- l'apparition d'une nouvelle bande indique la présence d'un hydroxyle sur C-7

- un effet hypsochrome de la bande I dans le spectre enregistré dans le milieu  $\text{AlCl}_3+\text{HCl}$  (Spectre III-10-1c) comparativement à celui enregistré dans le HCl ( $\Delta\lambda = -2\text{nm}$ ) confirme la présence d'un OH libre en C-4.



Spectre III-10-1a : Spectre d'absorption UV-Vis

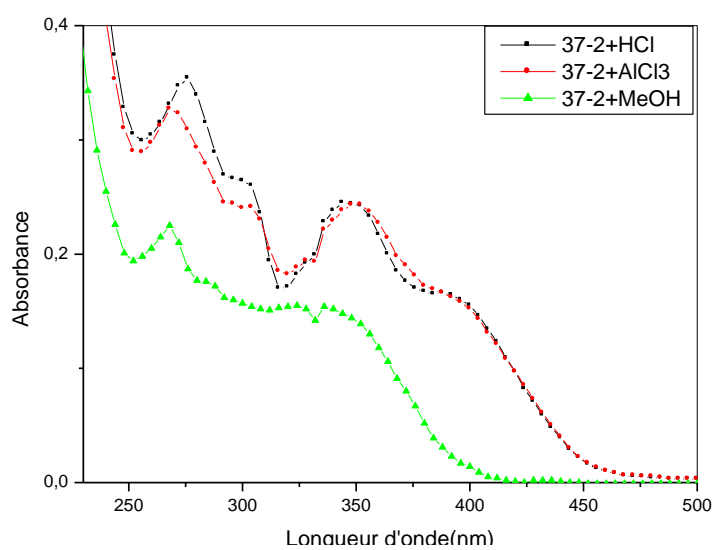
MeOH du composé **M-10**



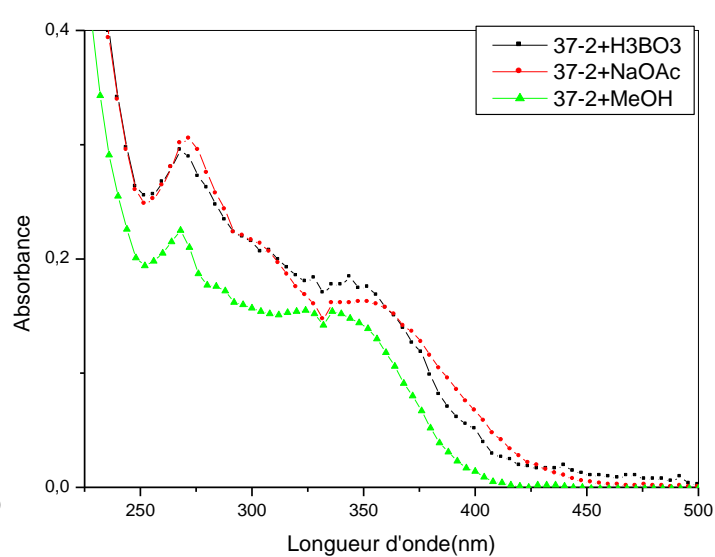
Spectre III-10-1b: Spectres

d'absorption UV-Vis

MeOH (+NaOH) du composé **M-10**



Spectre III-10-1c : Spectres d'absorption Visible MeOH (+AlCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub>+HCl) du composé **M-10**



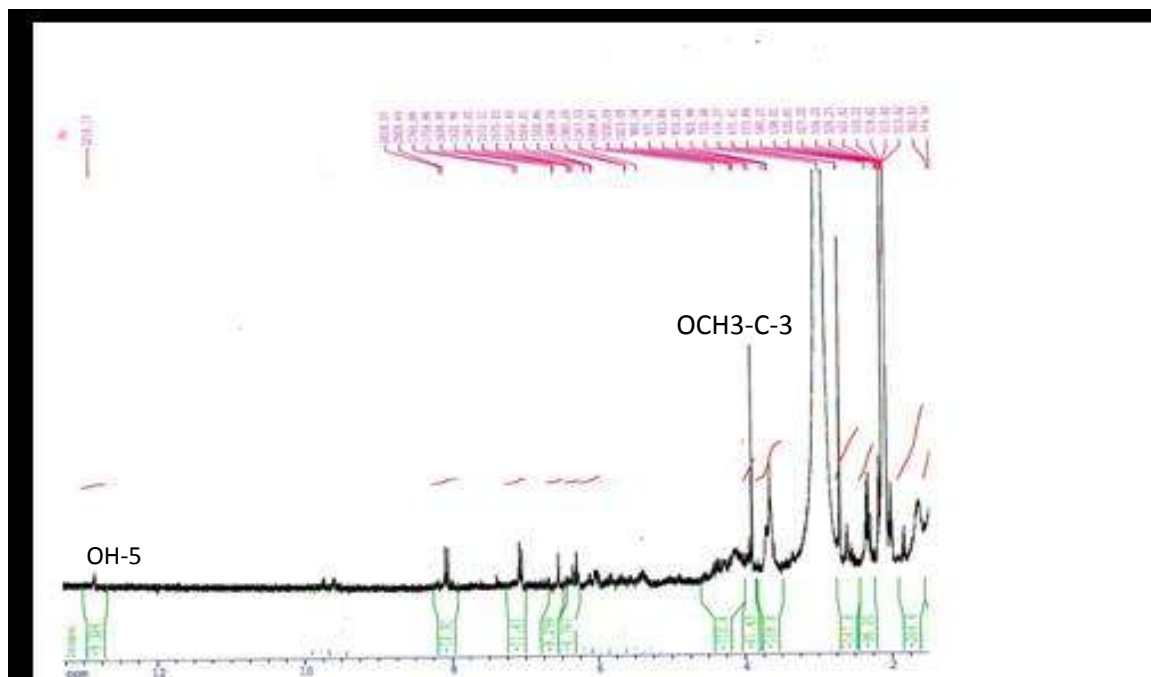
Spectre III-10-1d : Spectres d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOAc et NaOAc + H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) du composé

### M-10

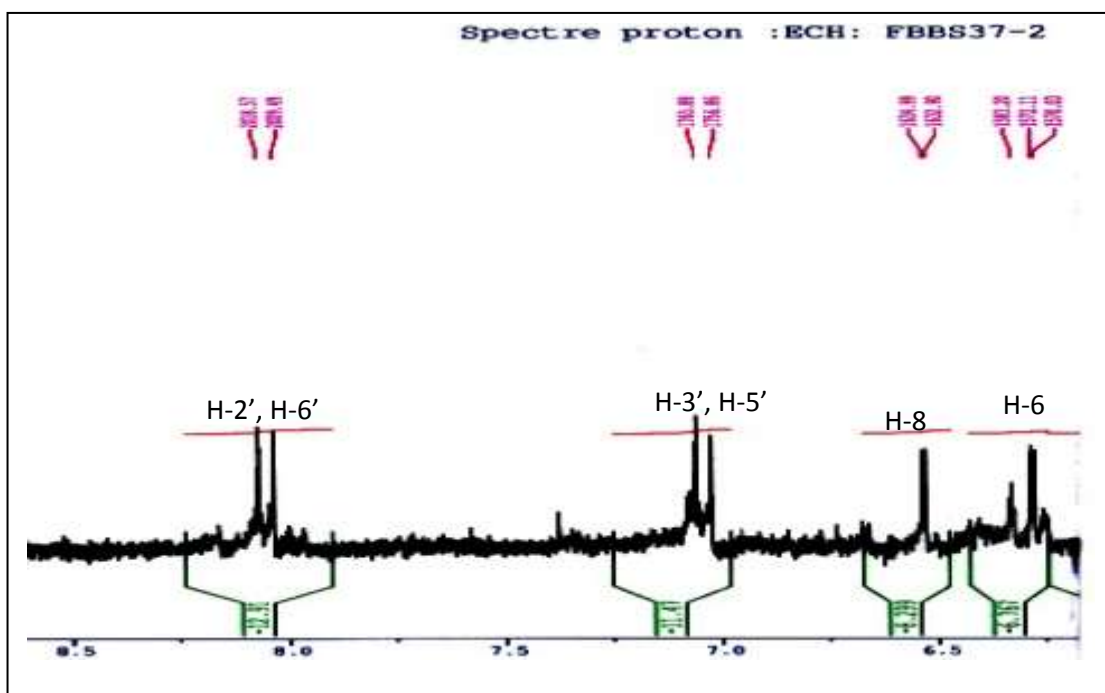
L'étude du spectre RMN <sup>1</sup>H (Spectre III-10-2) donne les indications suivantes

- un doublet d'intégration 2H à δ 8,0 ppm ( $J = 9,1$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à δ 7,0 ppm ( $J = 9,1$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un doublet d'intégration 1H à δ 6,55 ppm ( $J = 2,2$  Hz) attribuable à H-8
- un doublet d'intégration 1H à δ 6,25ppm ( $J = 2,2$  Hz) attribuable à H-6
- un singulet d'intégration 3H à δ 3,80 ppm attribuables à OCH<sub>3</sub>-C-3
- un singulet d'intégration 3H à δ 12,80 ppm attribuables à OH-C-5





Spectre III-10-2 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-10**



Spectre III-10-2 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-10**, étalement

L'ensemble de ces données suggère la structure 4',5,7-trihydroxy-3-méthoxyflavone ou

Kaempferol 3-méthylether ou isokampferide reporté dans la figure 10 [253]. Les résultats des études par spectrophotométrie UV-Vis et par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-10-1 et III-10-2.

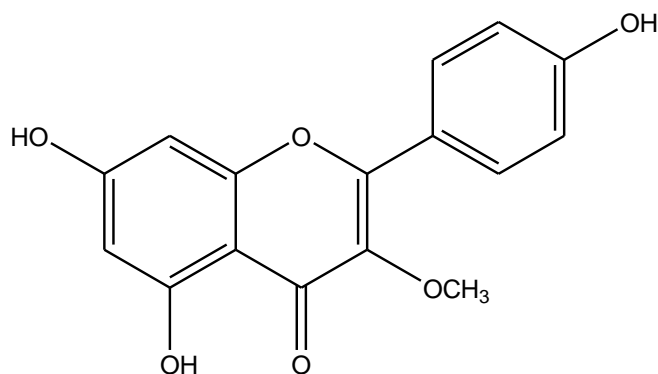


Figure 10 : Structure du composé **M-10** : isokampferide

Tableau III-10-1 : Données de la série spectrale UV-Visible du composé **M-10**

Réactifs	BandeI	BandeII	Nouvelle bande	commentaires
MeOH	344	268		Flavonol 3-OCH <sub>3</sub>
+NaOH	396	276	328	OH en C-4' OH en C-7
+AlCl <sub>3</sub>	396	268	348	OH libre en C-5
+AlCl <sub>3</sub> /HCl	392	276	348	
+NaOAc	352	272		
+NaOAc/H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	344	268		
Spectre stable avec NaOH après 5mn				

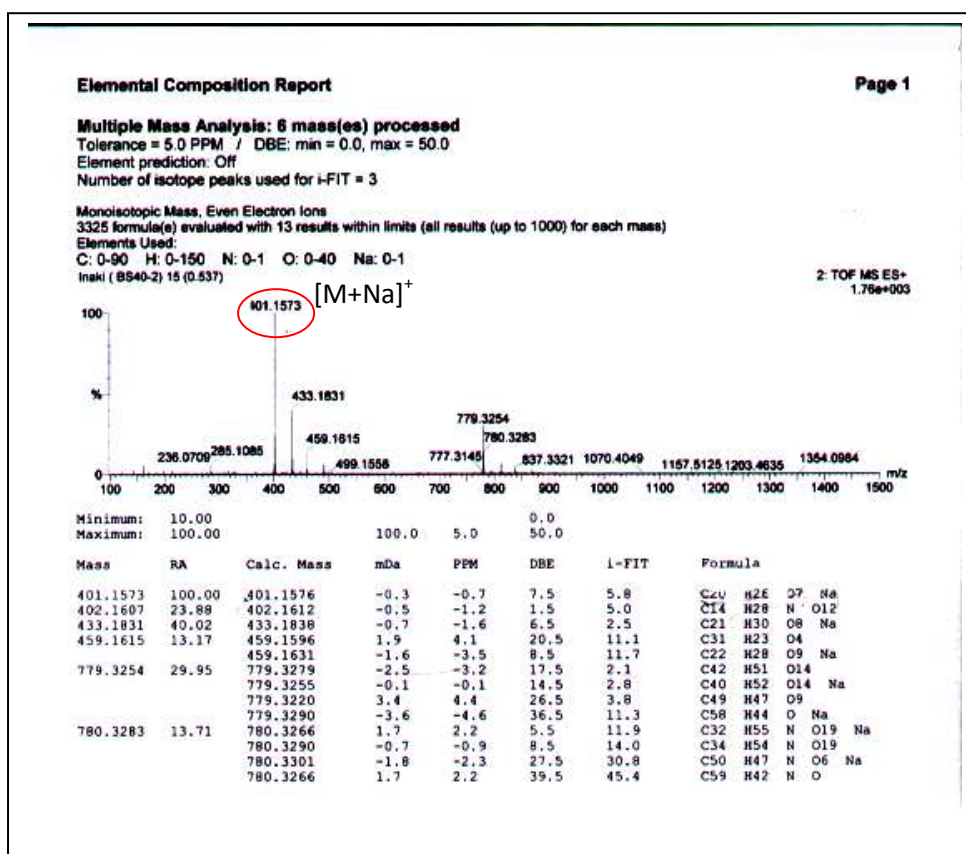
Tableau III-10-2 : Données de la spectroscopie de RMN  $^1\text{H}$

( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 250 MHz) du composé **M-10**

$\delta$ (ppm)	intégration	Multiplicité	$J$ (Hz)	attribution
8,0	2H	d	9,1	H-2',H-6'
7,0	2H	d	9,1	H-3', H-5'
6,55	1H	d	2,2	H-8
4,0	1H	d	2,2	H-6
3.80	3H	s	-	$\text{OCH}_3\text{-C-3}$
12,80	1H	s	-	$\text{OH-C-5}$

### III.1.11. Elucidation structurale du composé M-11 (MF 4032):

L'examen du spectre de masse à haute résolution enregistré en mode électro-nébulisation positive (TOF-HRESI-MS positive) (Spectre III-11-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  401,1573 correspondant à la formule  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{Na}$  (calculée 401,1576) indiquant une formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$  pour cette molécule soit une structure de masse 378 Da comportant 8 insaturations.



**Spectre III-11-1 : Spectre TOF-HRESI-MS(+) du composé M-11**

Le spectre de RMN <sup>13</sup>C et le spectre relatif à l'expérience DEPT 135° (spectre III-11-2) montre la présence de 20 atomes de carbone que nous pouvons répartir comme suit :

5 carbones quaternaires dont :

-2 CO, l'un à δ 168,52 ppm caractéristique d'un carbonyle d'une γ-lactone sesquiterpénique α, β-insaturée. L'autre à δ 166,04 ppm caractéristique d'un carbonyle d'ester α, β-insaturé

- 2 C à δ 136,04 et 131,38 ppm attribuables à deux carbones éthyléniques.

- 1 C à δ 40,86 ppm attribuable à un carbone hybridé sp<sup>3</sup> non oxygéné.

8 groupements CH dont :

-1CHO à δ 202,39 ppm caractéristique d'un carbonyle d'aldéhyde

-1 CH éthylénique à δ 142,08 ppm.

-1 CH oxygéné à δ 78,76 ppm caractéristique d'un CH de fermeture d'une γ-lactone

-2 CH oxygénés à  $\delta$  77,03 et  $\delta$  68,93 ppm

-3 CH non oxygénés à  $\delta$  52,81 ; 48,29 et 47,61 ppm

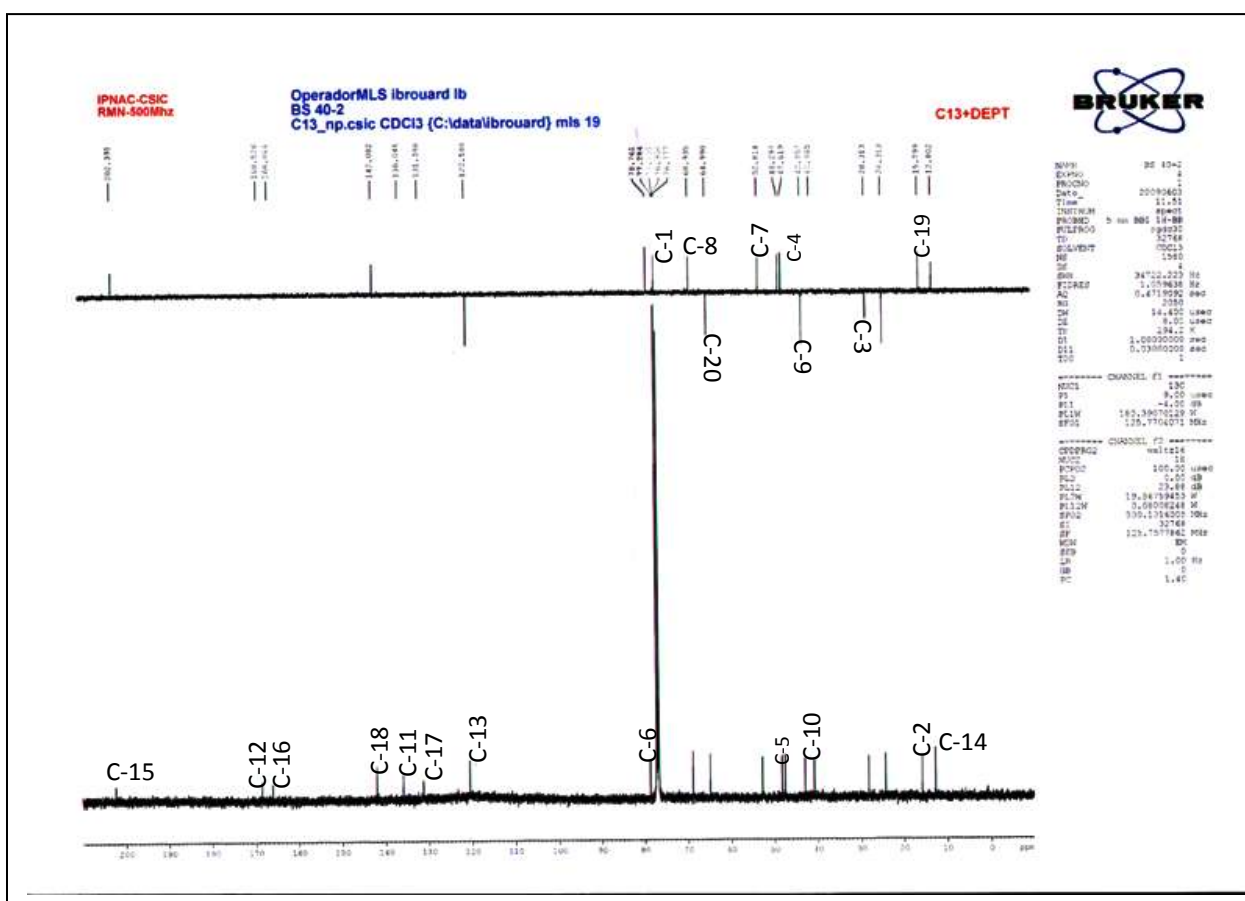
5 groupements  $\text{CH}_2$  dont :

-1  $\text{CH}_2$  éthylénique à  $\delta$  120,58 ppm.

-1  $\text{CH}_2$  oxygéné à  $\delta$  64,99 ppm.

-3  $\text{CH}_2$  non oxygénés à  $\delta$  42,95 ; 28,31 et 24,34 ppm.

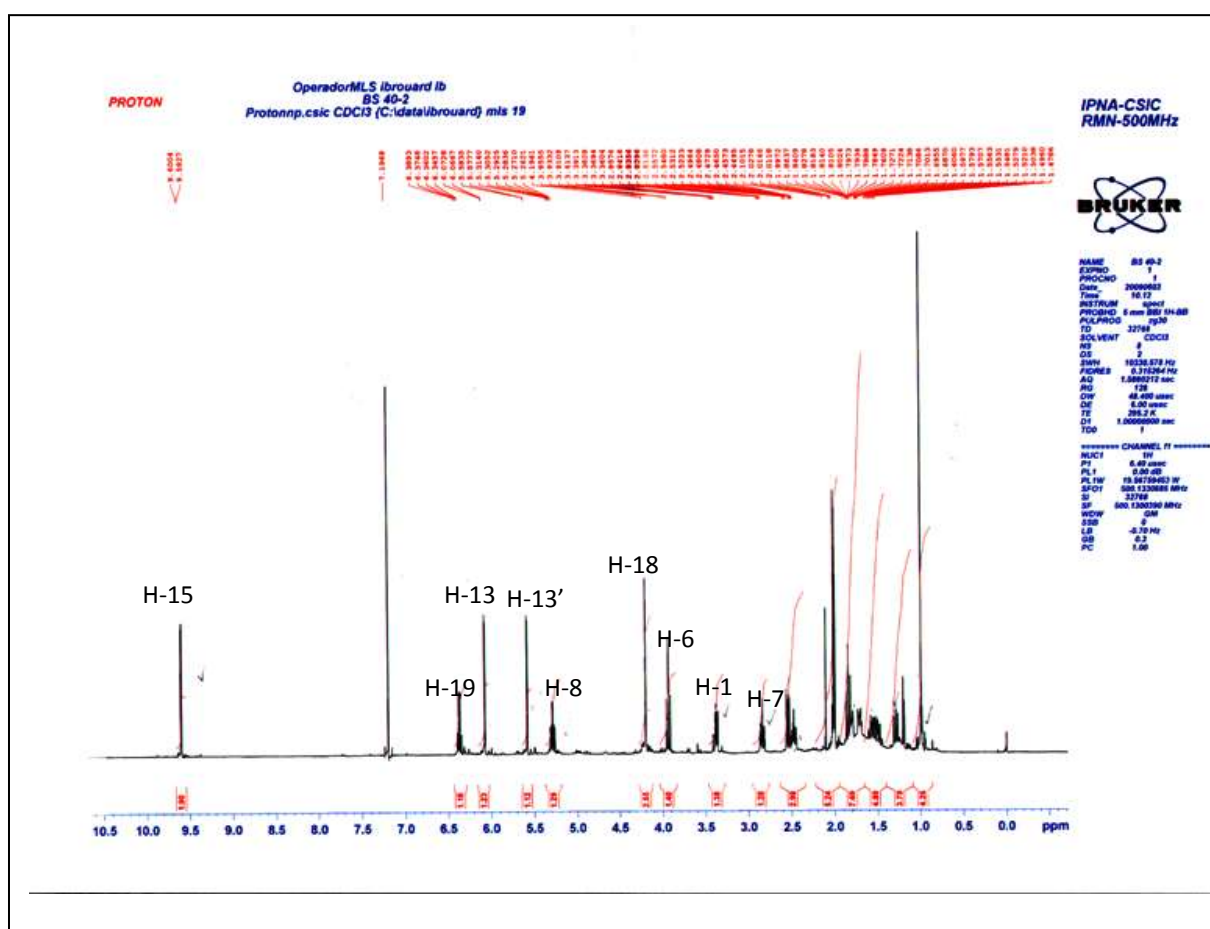
2 groupements méthyles à  $\delta$  15,79 et 12,80 ppm.



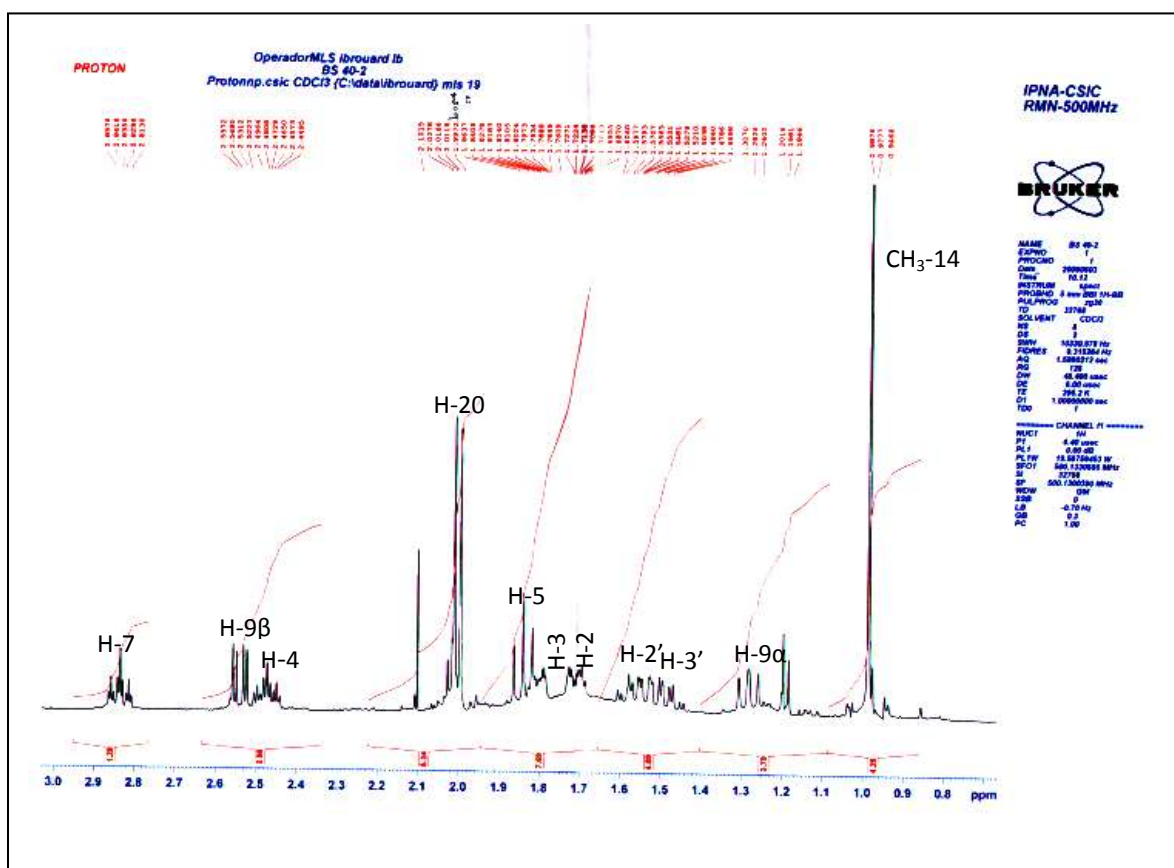
**Spectre III-11-2** : Spectres de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , DEPT  $135^\circ$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-11**

L'examen du spectre  $\text{RMN}^1\text{H}$  (Spectre III-11-3) montre la présence de deux doublets d'intégration 1H chacun à  $\delta$  6,07 ( $J = 3,1$  Hz) et  $\delta$  5,58 ppm ( $J = 2,9$  Hz) montrant un couplage allylique caractéristique d'un groupement exométhylène conjugué avec le carbonyle d'une lactone sesquiterpénique correspondants aux protons H-13 et H-13'.

Ce spectre montre également un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  0,98 ppm. La multiplicité de ce signal et la valeur de son déplacement chimique orientent vers un méthyle angulaire caractéristique du CH<sub>3</sub>-14 d'un eudesmanolide. Cette hypothèse est confirmée par la présence d'un carbone quaternaire à  $\delta$  40,86 ppm, attribuable par conséquent au carbone de la position C-10.



Spectre III-11-3 : Spectre de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), du composé M-11



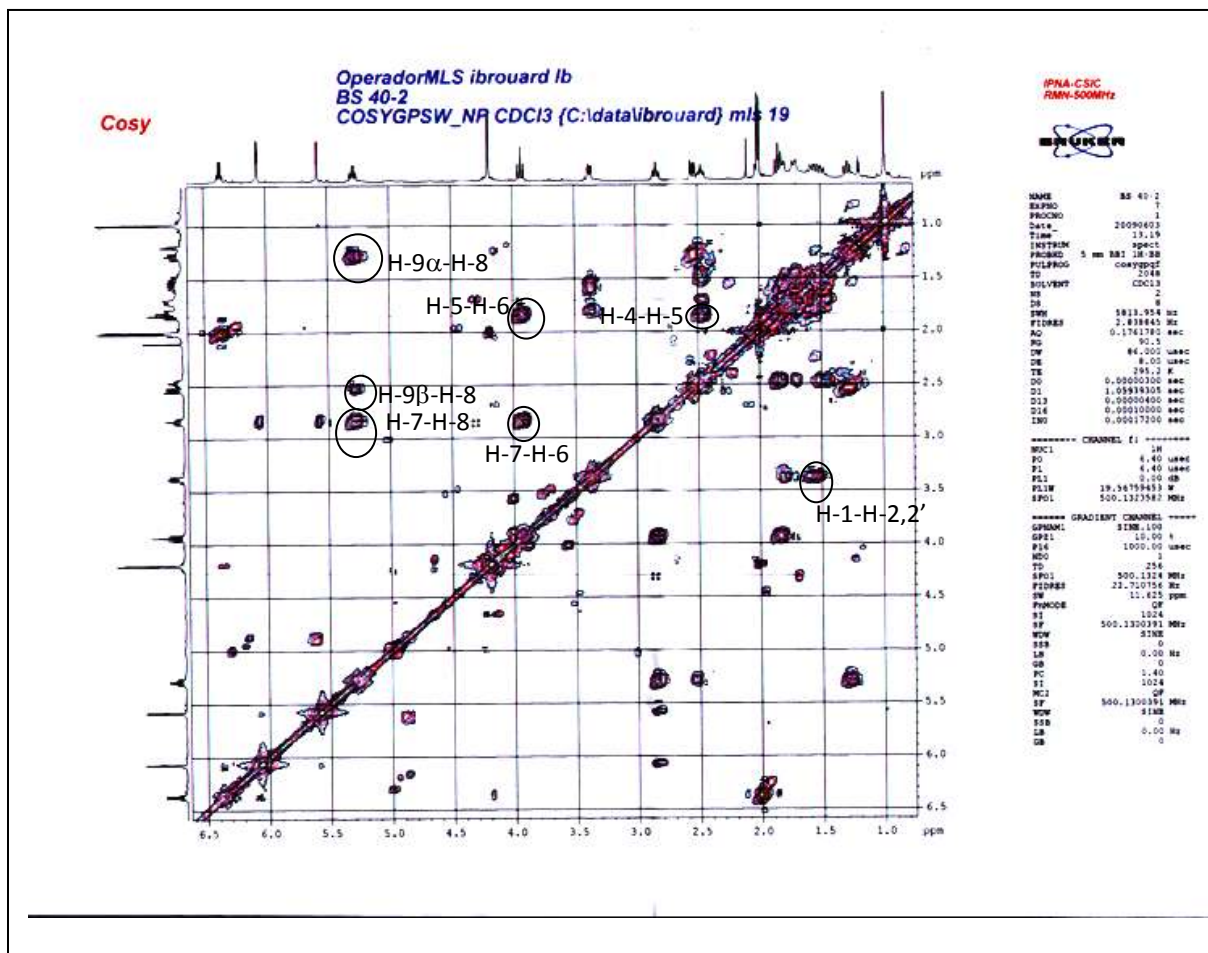
**Spectre III-11-3** : Spectre de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), du composé **M-11**, étalement

L'examen du spectre COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) (Spectre III-11-4) et connaissant H-13 et H-13' permet de localiser le proton H-7 du squelette sesquiterpénique à  $\delta$  2,83 ppm, sous forme d'un tdd

( $J = 11,1 ; 3,1 ; 2,9$  Hz). Ce dernier noyau corrèle avec deux protons à  $\delta$  3,93 ppm

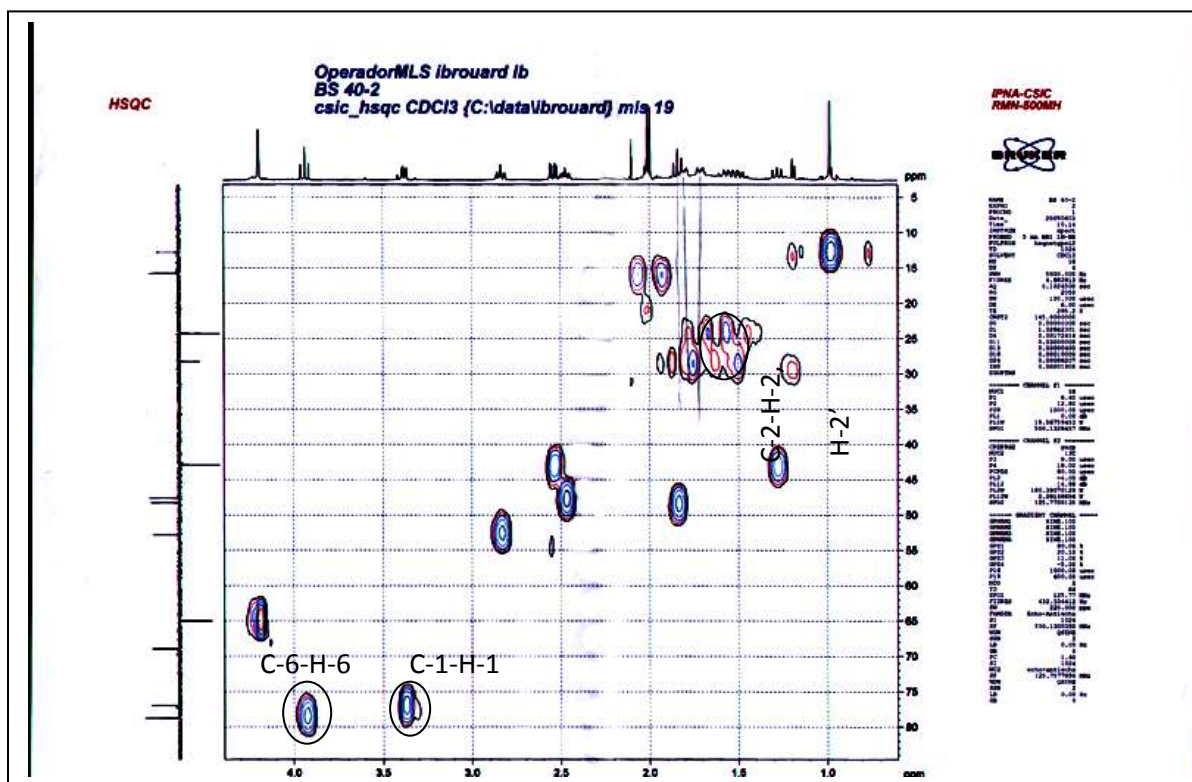
(t,  $J = 11,1$  Hz) et  $\delta$  5,29 ppm (td,  $J = 11,1 ; 4,4$  Hz). D'après la multiplicité des signaux de ces noyaux, le premier est attribuable à H-6, le second est attribuable à H-8. Les valeurs de déplacements indiquent que cette lactone est fermée en C-6 et substituée par un groupement ester en C-8. Le point de fermeture C-6 est confirmé par le spectre HSQC (Spectre III-11-5) qui montre en effet, une corrélation entre le proton à  $\delta$  3,93 ppm et le carbone dont la valeur de déplacement chimique 78,76 ppm est caractéristique du point de fermeture d'une lactone sesquiterpénique.

La multiplicité triplet de doublets du proton H-8 indique que le carbone C-9 est un groupement CH<sub>2</sub>. En effet sur le spectre COSY, le proton H-8 permet la localisation des deux protons H-9 $\beta$  (équatorial) à  $\delta$  2,54 ppm (dd,  $J = 12,0 ; 4,4$  Hz) et H-9 $\alpha$  (axial) à  $\delta$  1,19 ppm (dd,  $J = 12,0 ; 11,1$  Hz) ( $\delta_C$  42,95)



**Spectre III-11-4** : Spectre COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé **M-11**

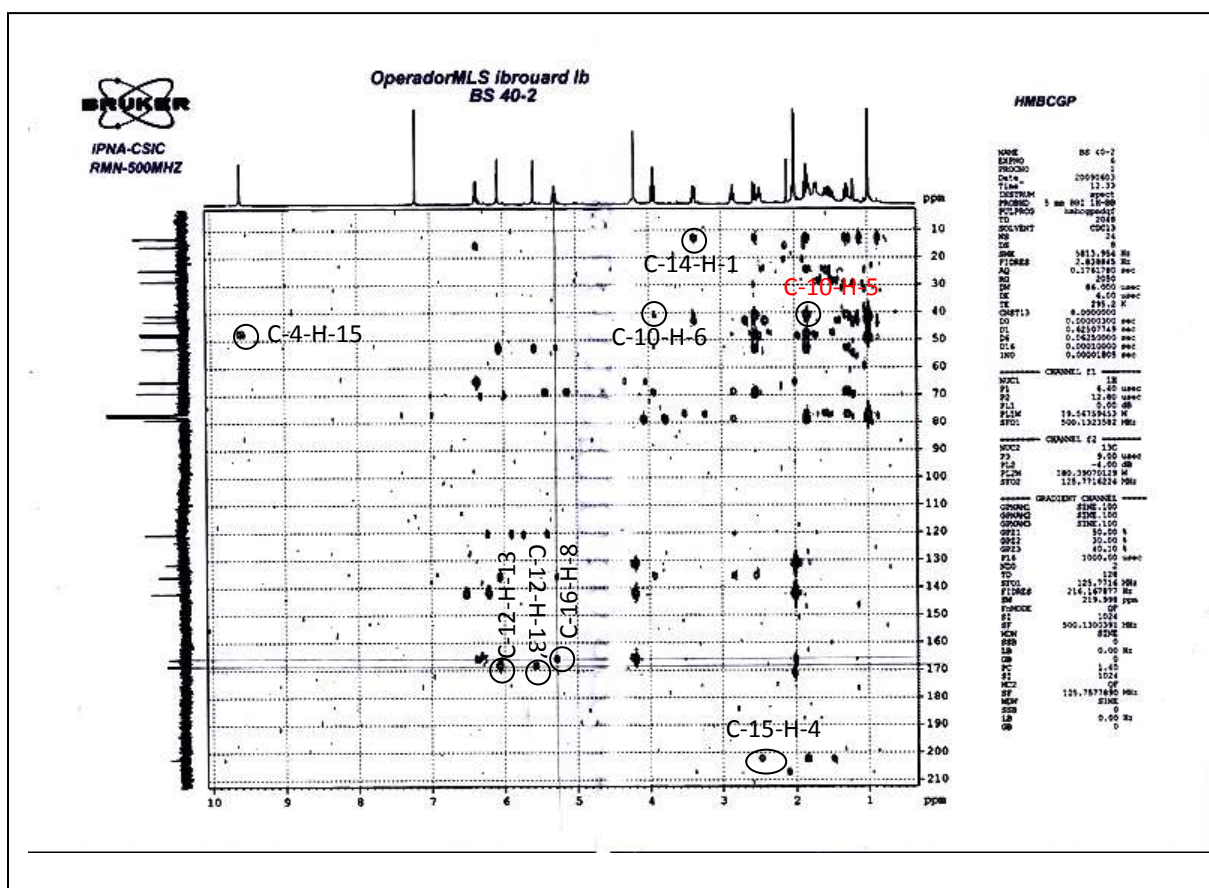




**Spectre III-11-5 :** Spectre HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-11

Le spectre HMBC (Spectre III-11-6) et l'attribution des protons H-9 confirment par des taches de corrélation nettes, l'attribution du carbone C-10 au carbone quaternaire à  $\delta$  40,86 ppm et celui du C-14 au méthyle à  $\delta$  12,80 ppm ( $\delta_H$  0,98 ppm). Par ailleurs et toujours sur le spectre HMBC, la jonction C-10 – C-5 est confirmée par les corrélations entre C-10 et H-6 et H-5. Le proton H-5 étant repéré sous forme d'un triplet ( $J = 11,1$  Hz) à  $\delta$  1,79 ppm ( $\delta_C$  48,29) grâce à sa corrélation avec H-6 sur le spectre COSY. Toujours sur le spectre COSY, H-5 montre une corrélation avec le proton résonant sous forme d'un triplet de triplets ( $J = 11,1 ; 3,9$  Hz) à  $\delta$  2,48 ppm ( $\delta_C$  47,61 ppm) attribuable à H-4. De son côté H-4 corrèle avec en plus du H-5, trois autres protons dont celui du CH à  $\delta$  9,59 ppm (d ;  $J = 3,9$  Hz ;  $\delta_C$  202,39 ppm) attribuable au groupement aldéhyde signalé plus haut et qui ne peut être que le H-15, et les deux protons du groupement CH<sub>2</sub>, résonant sous forme d'un multiplet à  $\delta$  1,81 et un triplet de doublets ( $J = 11,1 ; 3,9$  Hz) à 1,52 ppm. Ces deux protons ne peuvent être attribués qu'aux H-3 $\beta$  (équatorial) et H-3 $\alpha$  (axial) respectivement. Le C-3 est alors localisé à  $\delta$  28,31 ppm.

Par ailleurs et toujours sur le spectre COSY les deux protons H-3 montrent des taches de corrélation avec les deux protons résonant, l'un sous forme d'un multiplet à  $\delta$  1.70 ppm et l'autre sous forme d'un quadruplet de doublets ( $J = 11,1 ; 3,9$  Hz). Ces deux protons ne peuvent être attribués qu'aux H-2  $\square$  (équatorial) et H-2  $\square$  (axial) respectivement. Ces deux protons H-2 montrent sur le même spectre, des corrélations avec le proton du groupement CH oxygéné résonant sous forme d'un doublet de doublets ( $J = 11,1 ; 4,5$  Hz) à  $\delta$  3,37 ppm. Ce proton est attribuable à H-1. Sur le spectre HSQC, les carbones C-2 et C-1 sont localisés à  $\delta$  24,34 et 76,95 ppm respectivement. La valeur du déplacement chimique de C-1, indique une oxygénation en cette position. L'attribution du proton H-1 est confirmée par la tache de corrélation observée sur le spectre HMBC entre ce proton et le carbone C-14 et celle observée entre les protons du CH<sub>3</sub>-14 et le carbone C-1.



Spectre III-11-6 : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-11

Ainsi à ce stade de l'établissement de la structure du composé **M-11**, notre analyse indique une lactone sesquiterpénique de type eudesmanolide, portant un groupement oxygéné en C-8 et un autre en C-1 avec un C-15 sous forme de groupement formyle, comme reporté sur la figure 11-1

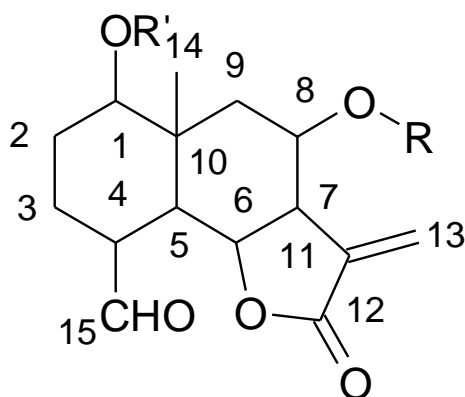


Figure 11-1: Structure partielle du composé **M-11**

Un réexamen du spectre HMBC, montre une corrélation entre le proton H-8 et le carbone du carbonyle de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturée ( $\delta_C$  168,52) signalé plus haut. Ce carbone sera attribué au C-16. Toujours sur le même spectre le carbone C-16 montre une tache de corrélation nette avec les protons du groupement  $\text{CH}_2$  oxygéné résonant sous forme d'un singulet à  $\delta$  4,19 ppm ( $\delta_C$  64,99). Cette observation permet d'une part, de placer ce groupement  $\text{CH}_2$  oxygéné sur le carbone éthylénique quaternaire ( $\delta_C$  131,38) voisin du carbonyle car il est prévu conjugué d'après les résultats de l'analyse du spectre  $^{13}\text{C}$  et d'autre part, d'attribuer le carbone quaternaire éthylénique au C-17 et le carbone du groupement  $\text{CH}_2$  oxygéné au C-18. Cette hypothèse est confirmée par la présence de la corrélation observée sur ce même spectre (HMBC) entre les protons de ce groupement  $\text{CH}_2$  oxygéné et le dernier carbone éthylénique présent dans cette molécule et correspondant à un CH à  $\delta_C$  142,08 ppm. Ce carbone ne pouvant par conséquent être que le deuxième carbone de la double liaison conjuguée avec le carbonyle de l'ester est attribué au C-19. Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , le signal de H-19 apparaît sous forme d'un quadruplet à  $\delta$  6,37 ppm ( $J = 7,3$  Hz). La multiplicité de ce signal et la valeur de la constante de couplage indiquent un couplage vicinal avec un groupement méthyle.

En effet, l'examen du spectre COSY montre une tache de corrélation nette entre ce proton H-19 et ceux du méthyle résonant sous forme d'un doublet ( $J = 7,3$  Hz) à  $\delta$  2,01 ppm ( $\delta_C$  15,80). Ce carbone est attribué au C-20. Sachant que la formule brute de cette molécule est  $C_{20}H_{26}O_7$ , il apparaît clairement que tous les atomes de carbone de cette molécule sont répartis sur le squelette sesquiterpénique (15 carbones) et sur le substituant en C-8 (5 carbones de C-16 à

C-20). Ainsi le groupement R de la structure partielle précédente admet comme formule brute  $C_5H_7O_2$ .

L'ensemble de ces analyses permet de déduire que le groupement oxygéné en C-1 est un hydroxyle. Ces derniers résultats complètent la formule brute de ce composé et permettent à ce stade de proposer la structure plane représentée dans la figure 11-2.

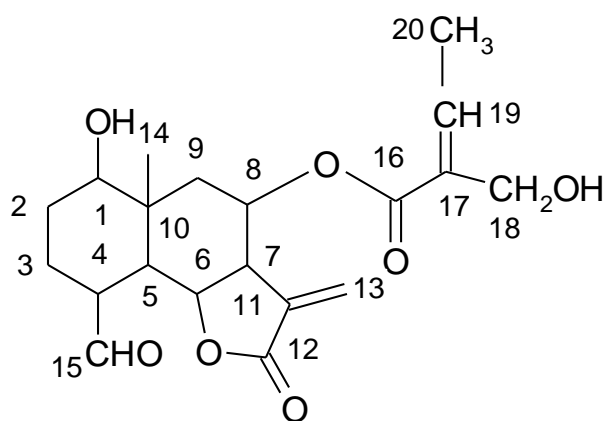


Figure 11-2: Structure plane du composé **M-11**

La stéréochimie des centres asymétriques du squelette sesquiterpénique est établie selon les observations suivantes:

- le carbone C-10 : La valeur du déplacement chimique des protons du méthyle-14 (0,98 ppm) indique une position axiale de ce méthyle soit une orientation  $\beta$  de la liaison

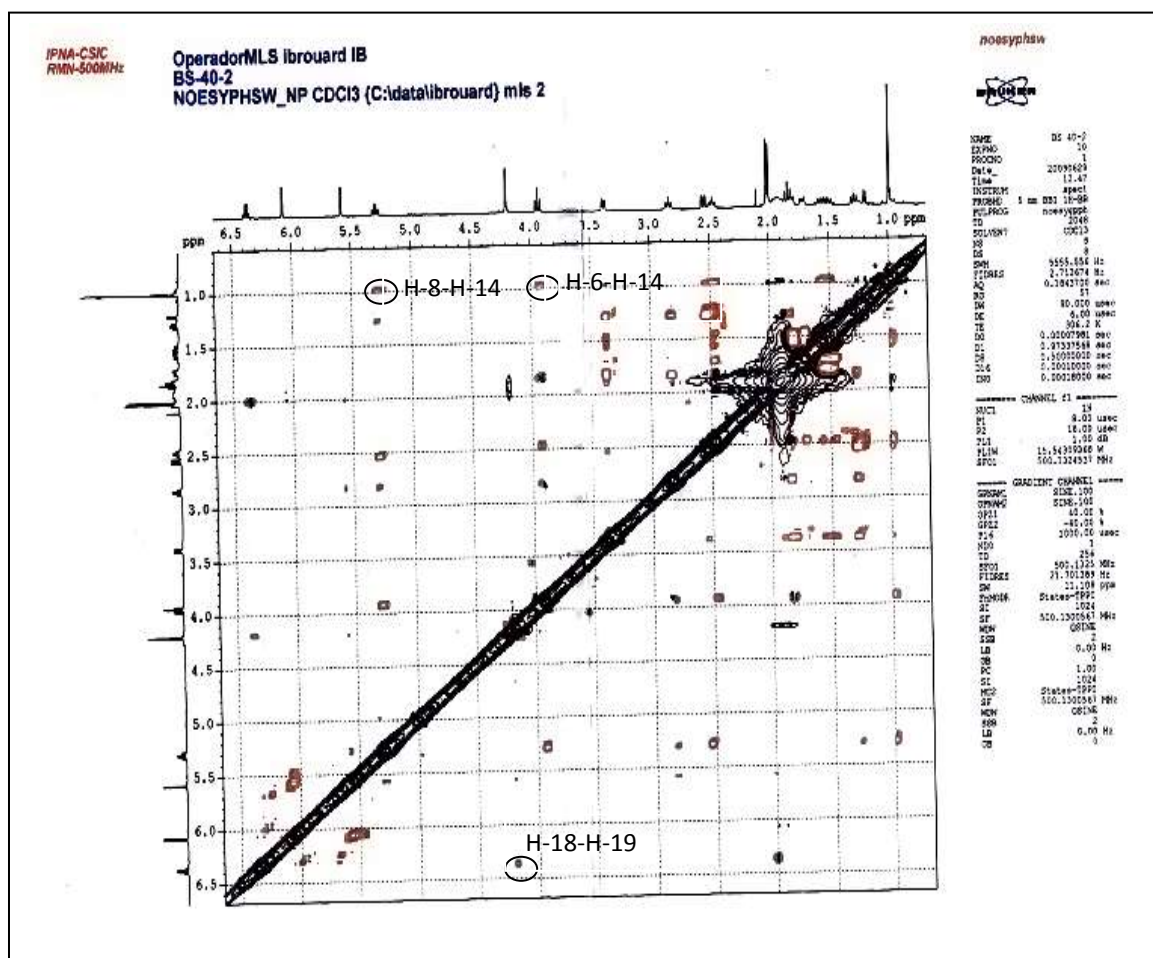
C-10 – C-14.

- les protons H-4, H-5, H-6, H-7 et H-8 montrent tous des interactions de couplage de type axial-axial ( $J_{H-4, H-5} = J_{H-5, H-6} = J_{H-6, H-7} = J_{H-7, H-8} = 11,1$  Hz). Cette observation confère une orientation  $\beta$  au proton H-4 et par conséquent une orientation  $\alpha$  au groupement formyle, une orientation  $\alpha$  au proton H-5, une orientation  $\beta$  au proton H-6, une orientation  $\alpha$  au proton H-7 et une orientation  $\beta$  au proton H-8.

- la stéréochimie du carbone C-1 est établie grâce à la valeur de la constante de couplage relevée dans le signal de H-1. En effet le signal de H-1 apparaît sous forme d'un doublet de doublets  $J = 11,1 ; 4,5$  Hz, comme ce proton est couplé aux deux protons de la position C-2, il est clair que la valeur 11,1 Hz résulte d'une interaction de couplage axial-axial, qui ne peut exister que si H-1 est en position axiale soit une orientation  $\alpha$ . Par conséquent le groupement OH-1 admet une orientation  $\beta$ .

Ces stéréochimies sont toutes confirmées par le spectre NOESY (Spectre III-11-7) qui montre en particulier : des taches de corrélation NOE entre H-5 et H-7 et également entre les protons du méthyle-14, H-6 et H-8.

Concernant le substituant en C-8 qui consiste en une chaîne latérale en C<sub>5</sub>, la stéréochimie de la double liaison est établie Z grâce à la corrélation observée sur le spectre NOESY entre les protons H-18 et le proton H-19 et surtout l'absence de corrélation sur le même spectre entre les protons H-18 et H-20. Les deux doubles liaisons (carbonyle et éthylénique) sont placées en position trans car cette situation représente la conformation la plus stable. Il est à noter que la littérature reporte sans le prouver toutefois, une configuration E pour la double liaison de cette chaîne latérale.



Spectre III-11-7 : Spectre NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-11

L'ensemble de ces données mènent à la structure du 8 $\alpha$ -(2'-hydroxymethyl-2'-butenoyloxy)-sonchucarpolide reportée dans la figure 11-3 [250].

Il est important de signaler que nous reportons pour la première fois ce composé du genre *Centaurea*. Les résultats des études par spectroscopie de RMN sont résumés dans les tableaux III-11-1 et III-11-2.

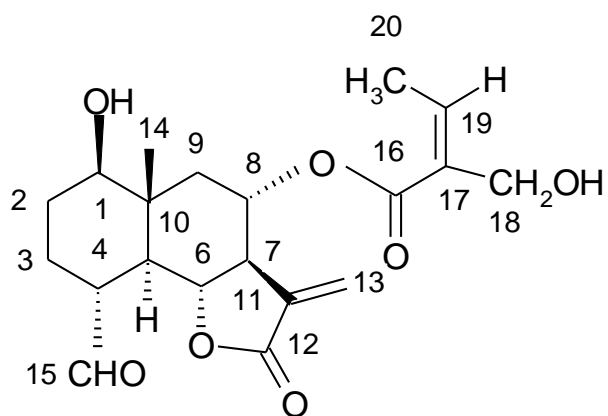


Figure 11-3 : Structure du composé **M-11** : 8 $\alpha$ -(2'-hydroxymethyl-2'-butenoyloxy)-sonchucarpolide

Tableau III-11-1 : Données de la spectroscopie de RMN  $^{13}\text{C}$ , Dept 135 $^\circ$ , HSQC et HMBC

(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) du composé M-11

C	$\delta$ (ppm)	DEPT et HSQC (500MHz)	HMBC (C avec H)
1	77,03	CH	9',14
2	24,34	CH <sub>2</sub>	
3	28,31	CH <sub>2</sub>	15
4	47,61	C	15
5	48,29	CH	1, 9, 14, 15
6	78,76	CH	
7	52,81	CH	8,9, 9',13,13'
8	68,93	CH	6, 9'
9	42,95	CH <sub>2</sub>	1,14
10	40,86	C	8,14
11	136,04	C	13
12	168,52	C	13,13'
13	120,58	CH <sub>2</sub>	-----
14	12,80	CH <sub>3</sub>	1, 9'
15	202,39	CH	5,7
16	166,04	C	8, 19, 20
17	131,36	C	19, 20
18	64,99	CH <sub>2</sub>	19,20
19	142,08	CH	20,18
20	15,79	CH <sub>3</sub>	19

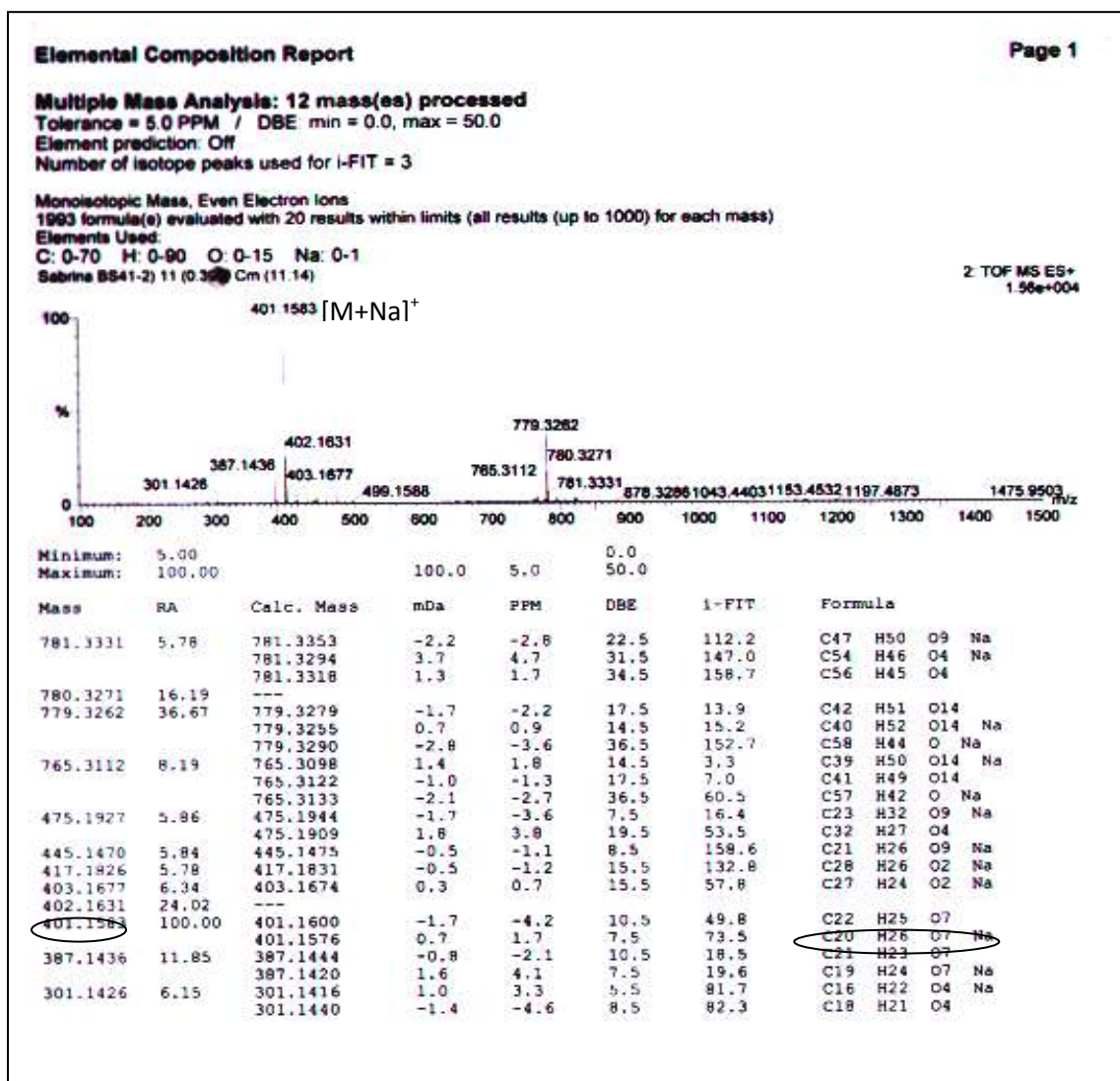
Tableau III-11-2 : Données de la spectroscopie de RMN  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé M-11

$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	Multiplicité	$J$ [Hz]	Protons couplés
1	3,37	dd	11,1; 4,5	2, 2'
2	1,70	m	-	1,2',3,3'
2'	1,55	qd	11,1;3,9	1,2,3,3'
3	1,76	m		2,2',4,15
3'	1,72	m		2,2',4,15
5	1,82	t	11,1	6,4
6	3,93	t	11,1	5,7
7	2,83	tdd	11,1 ; 3,1;2,9	6,8,13,13'
8	5,29	td	11,1 ;4,4	7,9,9'
9'	2,54	dd	12,0 ; 4,4	8,9,14
9	1,19	dd	12,0 ;11,1	8,9'
13	6,06	d	3,1	7
13'	5,58	d	2,9	7
14	0,98	d	4,9	9'
15	9,59	d	3,9	5
18	4,19	s		
19	6,37	q	7,25	20
20	2,02	d	5,6	19



### III.1.12. Elucidation structurale du composé M-12 ( MF4142) :

Le spectre de masse à haute résolution enregistré en mode électroébulisaison (electrospray) positive (HRESI-MS positive) (Spectre III-12-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  401,1583 correspondant à la formule  $C_{20}H_{26}O_7Na$  (calculée 401,1600), indiquant une formule brute  $C_{20}H_{26}O_7$  pour cette molécule soit une structure de masse 378 Da comportant 8 insaturations.



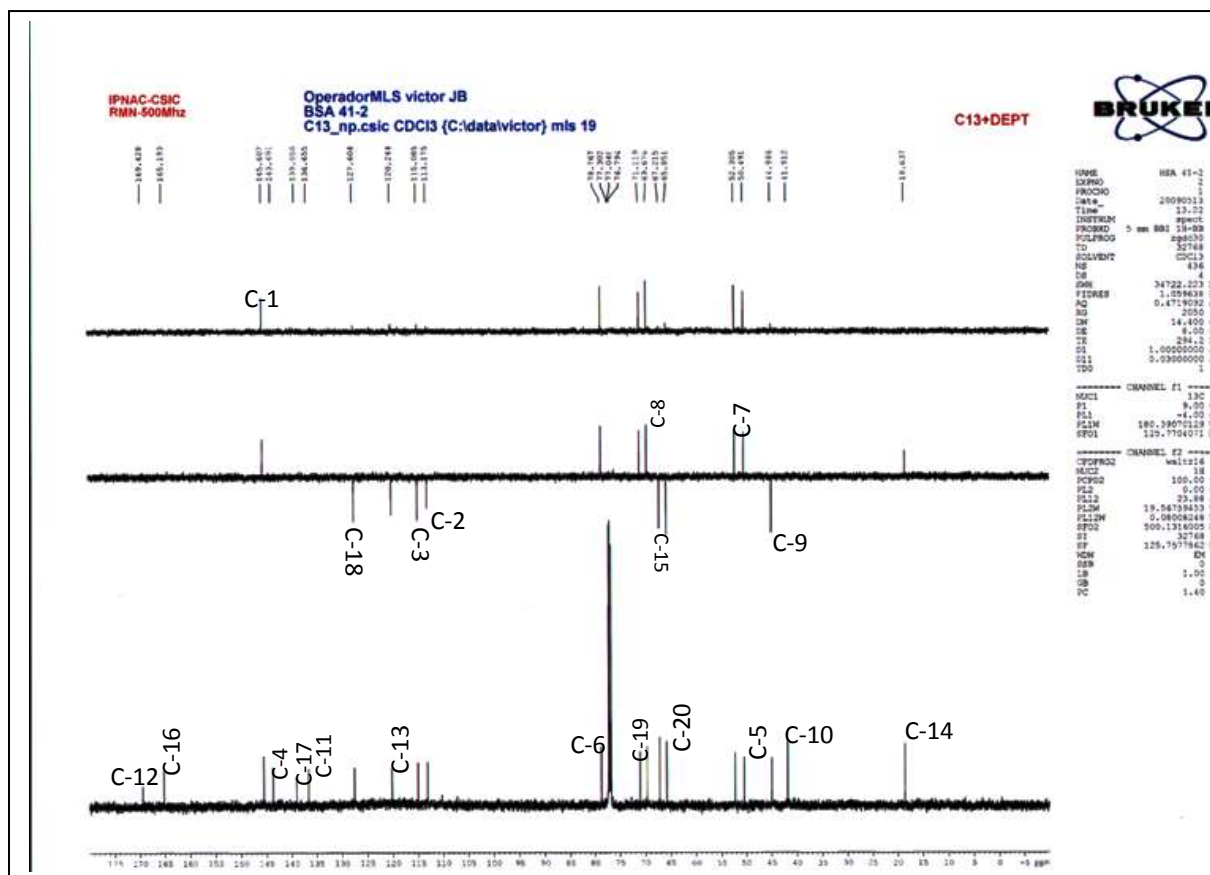
Spectre III-12-1 : Spectre HRESI-MS(+) du composé M-12

Le spectre RMN  $^{13}C$  et les spectres relatifs aux expériences DEPT 135 et  $90^\circ$

(Spectre III-12-2) montrent la présence de :

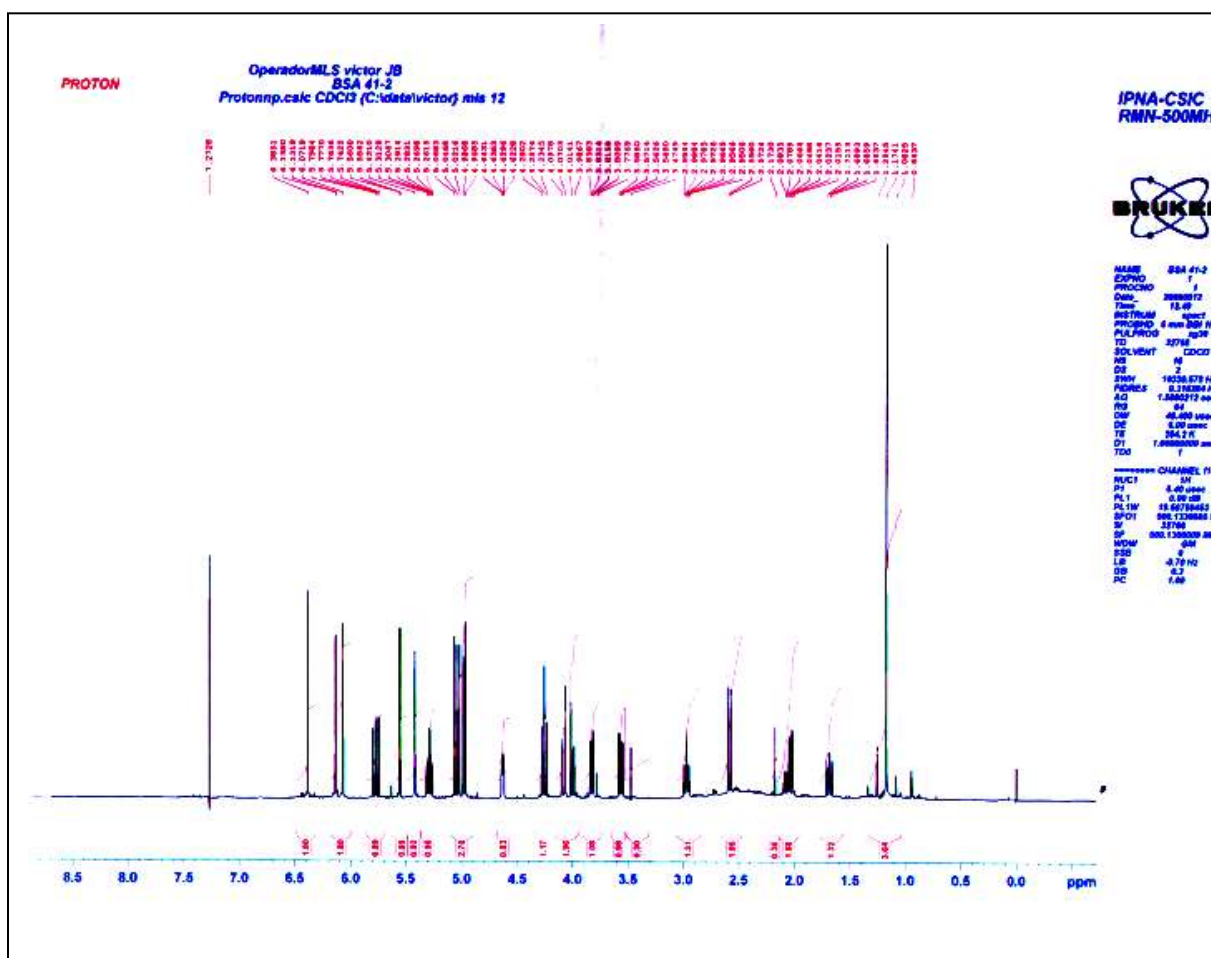
- 1 groupement méthyle à  $\delta$  18,64 ppm
- 7 groupements méthylènes dont 4 éthyléniques à  $\delta$  127,60 ; 120,24 ; 115,08 ; 113,17 ppm et 3 hybridés  $sp^3$  et oxygénés à  $\delta$  65,85 et  $\delta$  67,21 ppm
- 6 groupements méthynes dont 1 éthylénique à  $\delta$  145,60 et 5 hybridés  $sp^3$  dont trois oxygénés à  $\delta$  69,67 ; 71,12 et 78,76 ppm et deux non oxygénés à  $\delta$  50,49 et 52,30 ppm.
- 6 carbones quaternaires dont deux carbonyles à  $\delta$  169,42 ppm ( $\gamma$ -lactone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée) l'autre à  $\delta$  165.19 ppm (ester  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé) ; 3 éthyléniques à  $\delta$  143,69 ; 139,05 ; 136,65 ppm et 1 hybridé  $sp^3$  et non oxygéné à  $\delta$  41,91 ppm.

A ce stade de l'établissement de la structure de ce composé, il se trouve que nous avons utilisé 7 insaturations (2 carbonyles, le cycle lactonique et 4 doubles liaisons), il en reste donc 1, qui ne peut exister qu'à travers la présence d'un cycle. Par conséquent, cette lactone sesquiterpénique a un squelette sesquiterpénique monocyclique.

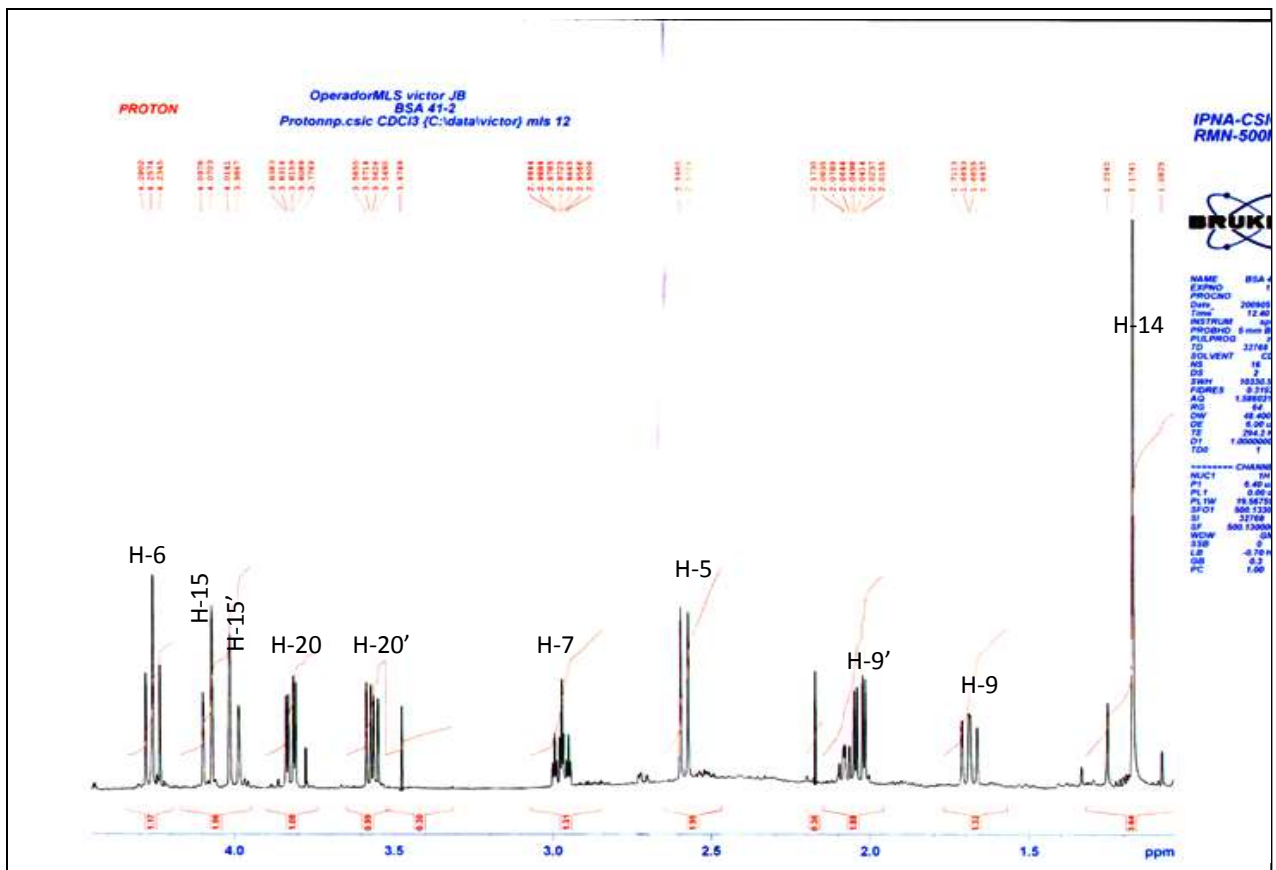


Spectre III-12-2 : Spectre  $^{13}C$ , DEPT 135 et 90° ( $CDCl_3$ , 125 MHz) du composé M-12

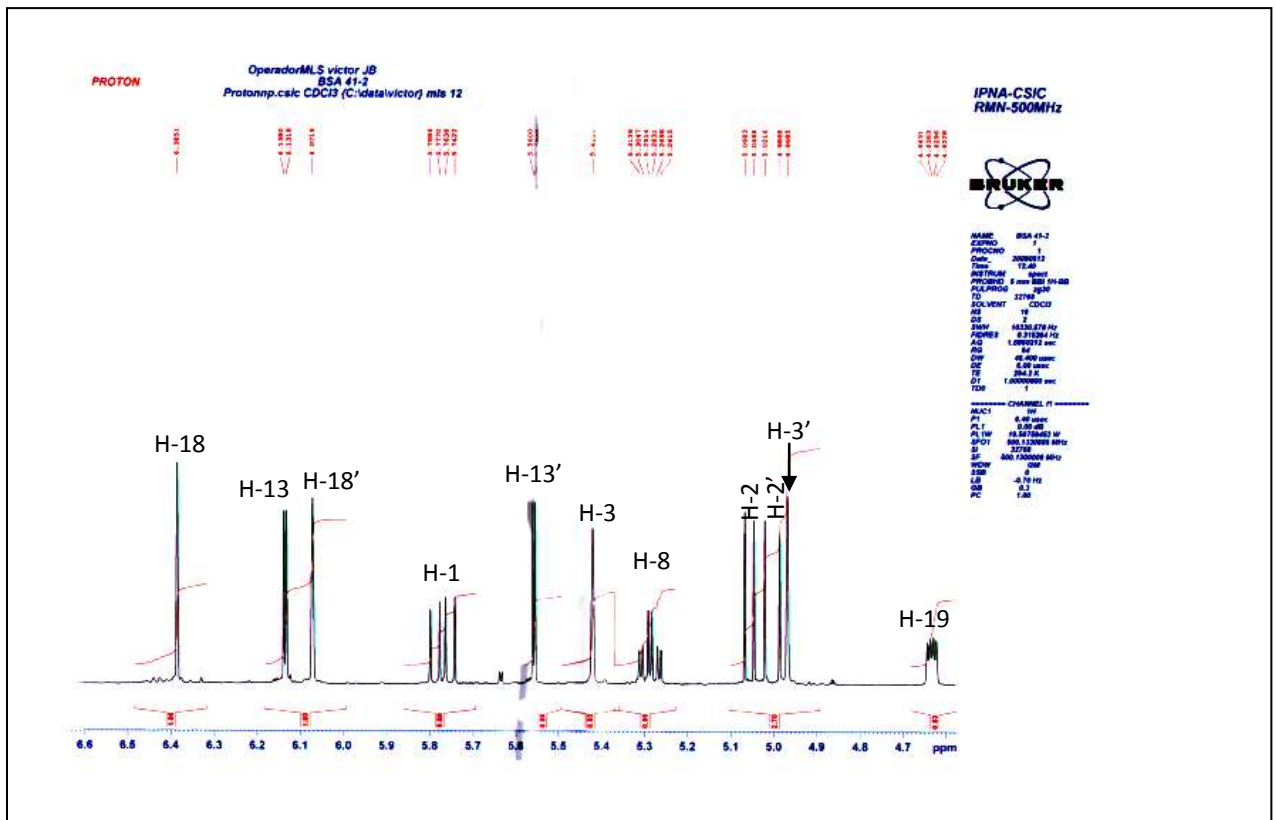
La nature lactone sesquiterpénique de ce composé est largement justifiée par le spectre de RMN<sup>1</sup>H (Spectre III-12-3) où les signaux des protons du groupement CH<sub>2</sub> de la double liaison à δ 6,13 ppm (d ; J = 3,1Hz) et δ 5,55 ppm (d ; J = 2,9 Hz) montrent l'existence d'un couplage allylique caractéristique du groupement CH<sub>2</sub> conjugué avec le carbonyle d'une lactone sesquiterpénique. Ces protons sont attribués à H-13 et H-13' respectivement.



Spectre III-12-3 : Spectre RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12

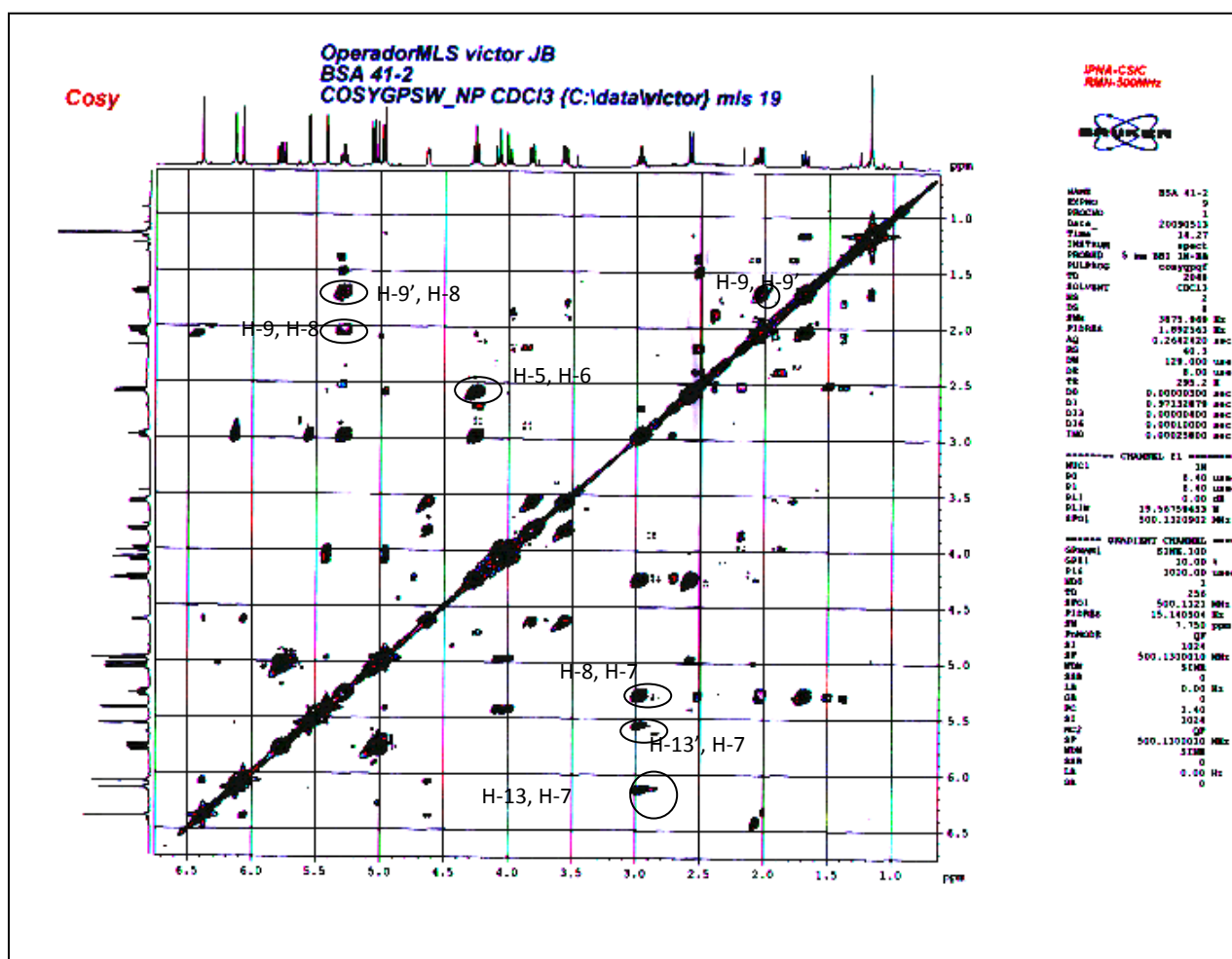


Spectre III-12-3 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12, étalement



Spectre III-12-3 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12, étalement

L'examen du spectre COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) (Spectre III-12-4) et en connaissant H-13 et H-13' permet la localisation de H-7 à  $\delta$  2,97 ppm (tdd,  $J = 11,2 ; 3,1 ; 2,9$  Hz) ce dernier corrèle avec deux protons à  $\delta$  4,25 (t ;  $J = 11,2$  Hz) et  $\delta$  5,29 ppm (td ;  $J = 11,2 ; 4,1$  Hz) ces valeurs de déplacement indiquent que ces deux protons sont portés par deux carbones oxygénés, quant à leur multiplicité, elle permet leur attribution aux protons H-6 et H-8 respectivement.



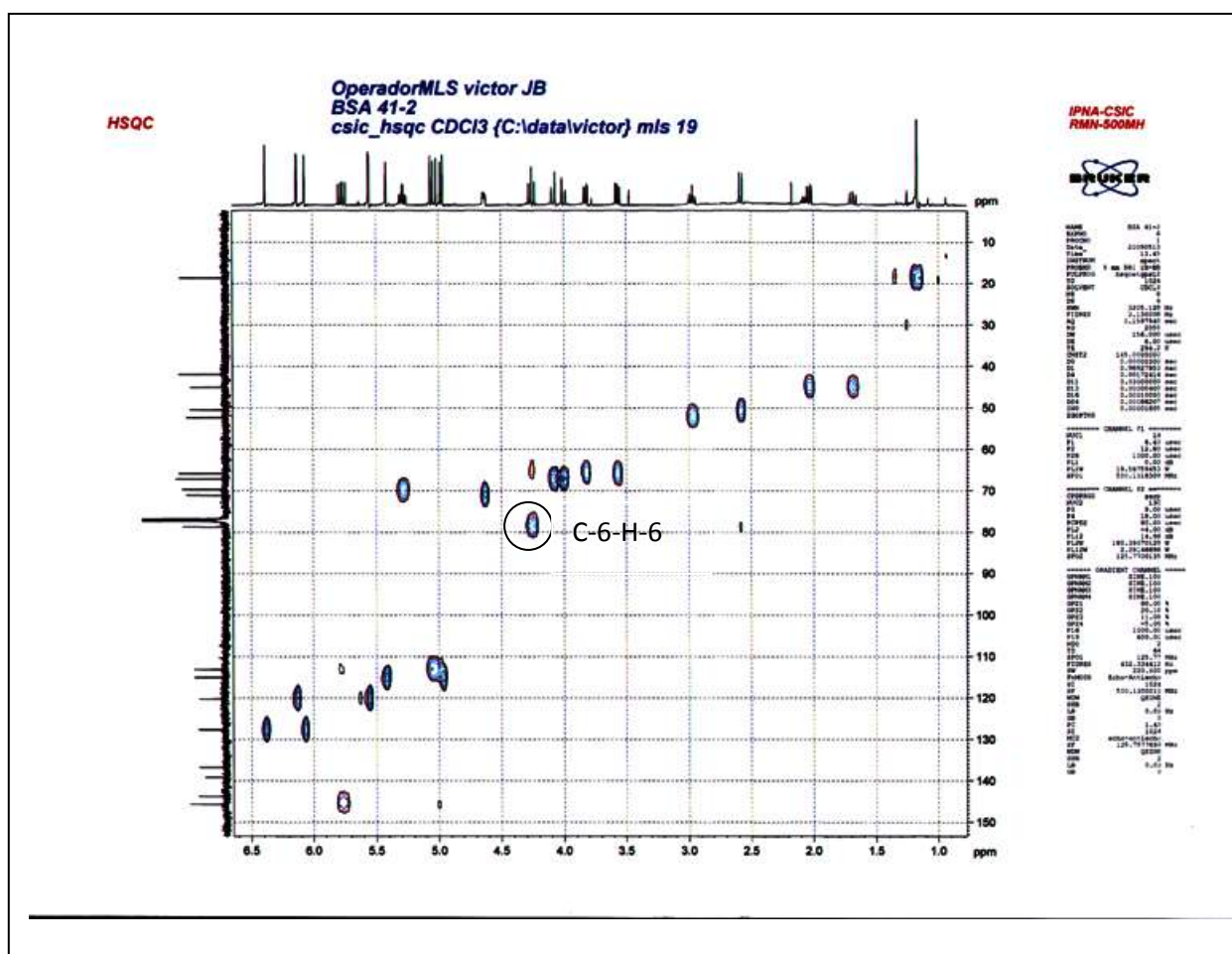
Spectre III-12-4 : Spectre COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé M-12

L'attribution de H-6 et sa corrélation sur le spectre HSQC (Spectre III-12-5) avec le carbone du CH à  $\delta$  78,76 ppm dont la valeur du déplacement chimique est caractéristique du point de fermeture d'une  $\gamma$ -lactone, indique que cette lactone sesquiterpénique est fermée en C-6. D'autre part, la multiplicité du signal de H-8 permet de déduire l'absence de substituants en C-9. En effet, le spectre COSY permet aisément de localiser le proton H-9 $\beta$  (équatorial) à  $\delta$  2,03 ppm (dd,  $J = 13,0 ; 4,1$  Hz) et le proton H-9 $\alpha$  (axial) à  $\delta$  1,68 ppm (dd,  $J = 13,0 ; 11,2$  Hz). La multiplicité des signaux de ces deux protons indique que le carbone C-10 est quaternaire. En effet, grâce aux protons H-9 et à l'analyse du spectre HMBC (Spectre III-12-6) le carbone C-10 est localisé à  $\delta$  41,91 ppm. Toujours sur le spectre HMBC, le carbone C-10 montre des corrélations avec les protons suivants :

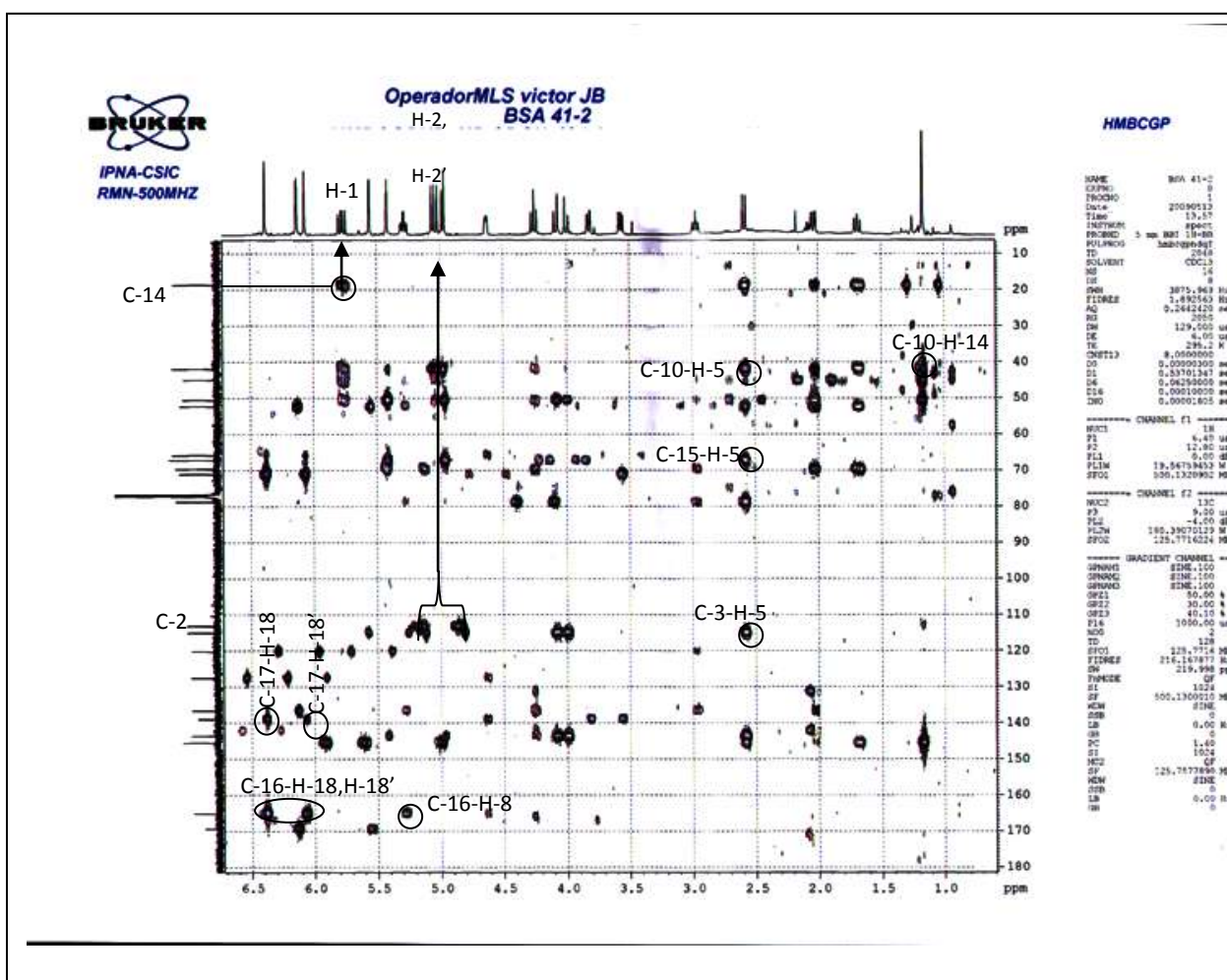
- le proton résonant à  $\delta$  2,58 ppm (d,  $J = 11,2$  Hz) attribuable à H-5 ( $\delta_C$  50,49), cette attribution est justifiée par la corrélation de ce proton avec H-6 sur le spectre COSY.
- les protons du méthyle résonant sous forme d'un singulet à  $\delta$  1,17 ppm ( $\delta_C$  18, 64 ppm) permettant son attribution au CH<sub>3</sub>-14, cette attribution est appuyée par le couplage longue distance observé sur le spectre COSY entre les protons de ce méthyle et le proton H-9 $\alpha$ .
- le proton éthylénique résonant sous forme d'un doublet de doublets ( $J = 17,4 ; 10,7$  Hz) à  $\delta$  5,77 ppm ( $\delta_C$  145,61) attribuable à H-1.
- les deux protons du CH<sub>2</sub> éthylénique résonant sous forme d'un doublet chacun à  $\delta$  5,05 ( $J = 10,7$  Hz) et  $\delta$  4,75 ppm ( $J = 17,4$  Hz) attribuables à H-2 et H-2' ( $\delta_C$  113,17 ppm). Cette attribution est appuyée par les corrélations observées entre ces deux noyaux et le proton éthylénique H-1 sur le spectre COSY.

A ce stade de la recherche de la structure du composé **M-12**, ces dernières données de l'étude des spectres de RMN, notamment la présence de la jonction C-10 – C-5 et l'absence de la jonction C-2 – C-3, additionnées au fait que le squelette sesquiterpénique comme nous l'avons montré plus haut, est monocyclique, indiquent que ce composé est de type élémanolide. Ce squelette élémanolide est appuyé par les corrélations observées sur le spectre HMBC où le proton H-5 montre :

- une corrélation avec le carbone du groupement CH<sub>2</sub> éthylénique à δ<sub>C</sub> 115,08 ppm attribuable au carbone C-3 (δ<sub>H-3</sub> 5,42 et δ<sub>H-3'</sub> 4,97 ppm ; un singulet chacun)
- une corrélation avec le carbone éthylénique quaternaire à δ<sub>C</sub> 143,73 ppm attribuable au C-4.
- une corrélation avec le carbone du groupement CH<sub>2</sub> oxygéné à δ<sub>C</sub> 67,21 ppm attribuable au carbone C-15. Les protons H-15 résonnent sous forme d'un système AB à δ 4,08 et 4,00 ppm, J = 13,7 Hz.



**Spectre III-12-5 :** Spectre HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12



Spectre III-12-6 : Spectre HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12

La synthèse de l'ensemble de ces données mène à ce stade de notre étude structurale à un élémantolide fermé en C-6 et comportant deux substituant oxygénés, un en C-15 et l'autre en C-8. Comme signalé plus haut grâce à l'analyse du spectre de RMN <sup>13</sup>C, ce composé comporte un ester α,β-insaturé, la valeur du déplacement chimique de H-8 (5,29 ppm) est en faveur de la présence de ce groupement en position C-8. L'ensemble de ces données mène à la structure partielle reportée dans la figure 12-1



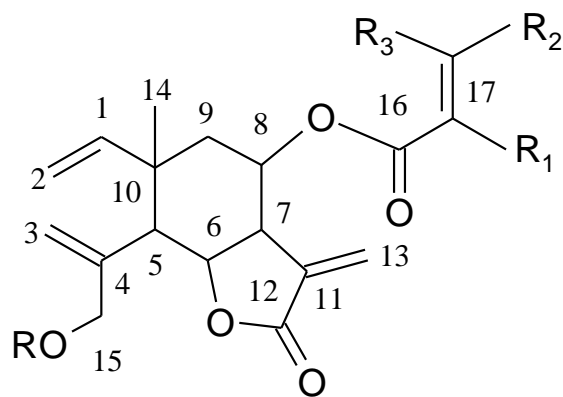


Figure 12-1: Structure partielle du composé **M-12**

Il nous reste à déterminer les substituants oxygénés portés par les carbonnes C-8 et C-15. En effet, sur le spectre HMBC, le proton H-8 montre une tache de corrélation nette avec le carbonyle de l'ester à  $\delta$  165,19 ppm confirmant ainsi la présence du groupement ester en C-8. Le carbonne de ce carbonyle est attribué au C-16. Sur le même spectre (HMBC) le carbonne C-16 montre des taches de corrélation avec les protons du groupement CH<sub>2</sub> éthylénique résonant sous forme d'un singulet chacun à  $\delta$  6,38 et 6,07 ppm. Ces deux protons sont attribuables à H-18 et H-18' ( $\delta_{C-18}$  127,60 ppm). Ces deux protons montrent également des taches de corrélation avec le carbonne éthylénique quaternaire à  $\delta$  139,05 ppm. Cette observation confirme bien que le carbonyle de cette entité est  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé.

Ce carbonne est attribué au C-17. Le carbonne C-17, montre des taches de corrélation avec les trois protons résonant sous forme d'un système AMX à  $\delta$  4,63 (dd,  $J = 6,8 ; 3,4$  Hz) ; 3,82 (dd,  $J = 11,2 ; 3,4$  Hz) et 3,56 ppm (dd,  $J = 11,2 ; 6,8$  Hz). Grâce à ces corrélations sur le spectre HMBC et à celle observées sur le spectre HSQC où le premier corrélant avec le carbonne du groupement CH à  $\delta$  71,12 ppm est attribué au H-19, les deux derniers corrélant avec le carbonne du groupement CH<sub>2</sub> à  $\delta$  65,85 ppm sont attribués à H-20 et H-20'. Les déplacements chimiques des carbonnes C-19 et C-20 indiquent qu'ils sont oxygénés. Vu, la formule brute de ce composé C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>, ces positions ne peuvent être qu'hydroxylées. Cette analyse mène à la présence de l'entité reportée dans la figure 12-2 comme substituant en C-8.

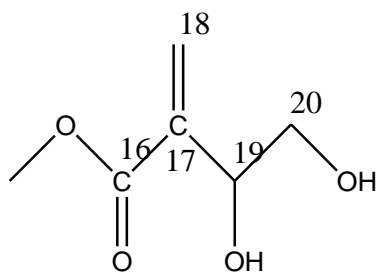


Figure 12-2: Structure du substituant en position C-8 du composé **M-12**

En ôtant les noyaux de ce substituant et ceux du squelette sesquiterpénique préalablement défini, à la formule brute, il ne nous restera qu'un groupement hydroxyle à placer en C-15.

L'ensemble de ces analyses mène à la formule plane reportée dans la figure 12-3.

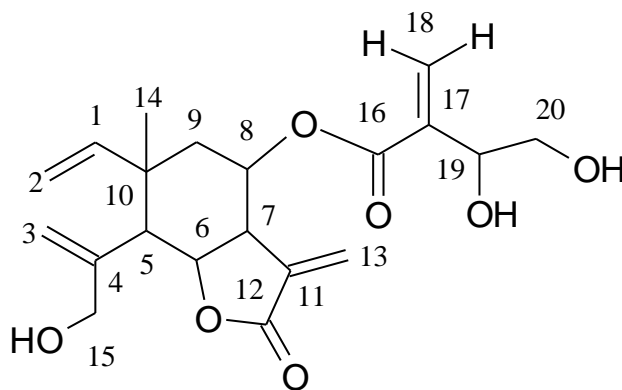
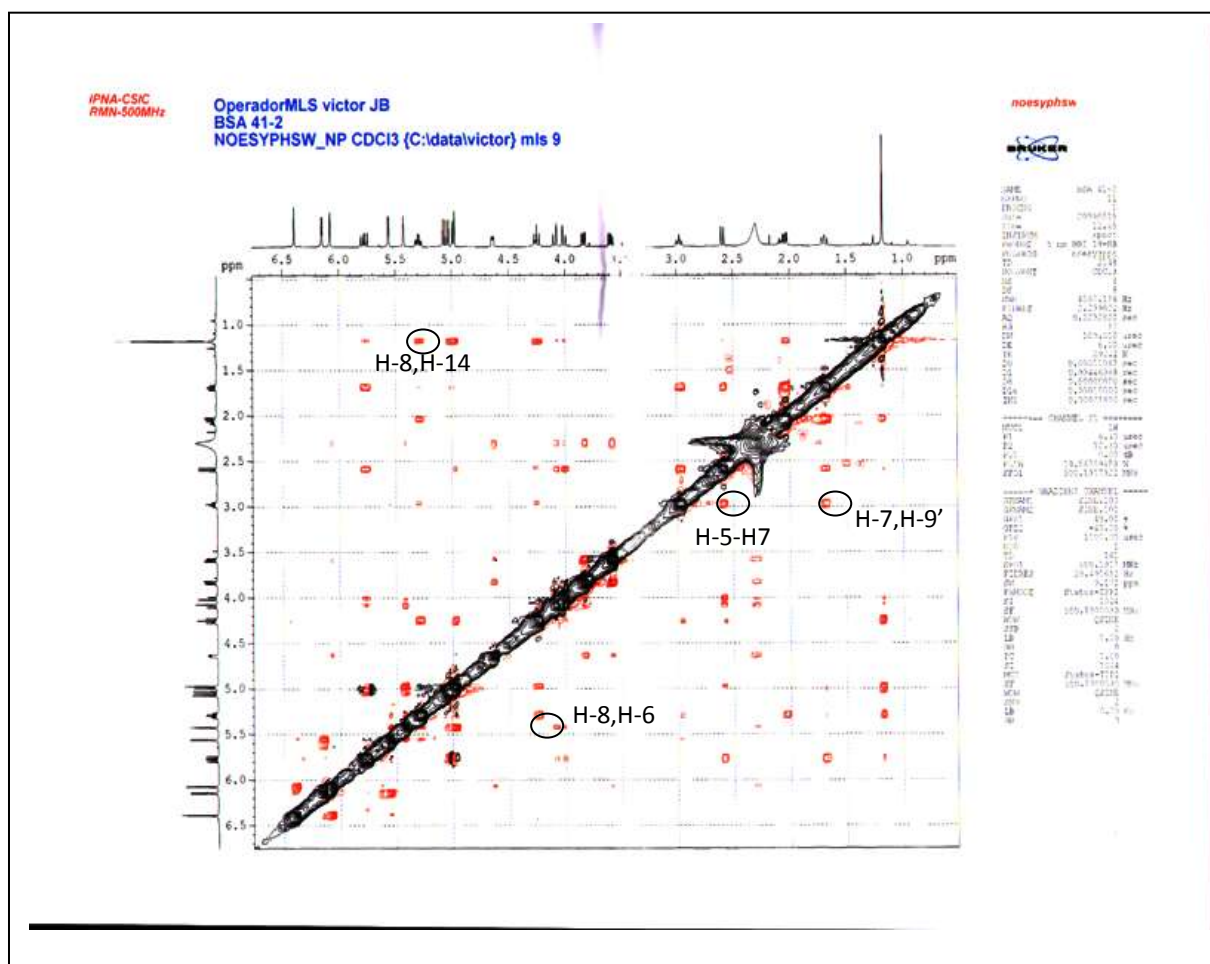


Figure 12-3: Structure plane du composé **M-12**

La stéréochimie des centres chiraux du squelette sesquiterpénique est établie selon les observations suivantes :

- a) le carbone C-10 : Pour les élémanolides, la biogénèse impose une orientation  $\alpha$  à la liaison C-10 – C-1, les liaisons C-10 - C-9 et C-10 – C-5, faisant partie du cycle à six chaînons, le méthyle (C-14) aura une orientation  $\beta$  (axiale).
- b) les protons H-5, H-6, H-7 et H-8 montrent tous des interactions de couplage de type axial-axial ( $J_{H-5, H-6} = J_{H-6, H-7} = J_{H-7, H-8} = 11,2$  Hz). Cette observation confère une orientation  $\alpha$  au proton H-5, une orientation  $\beta$  au proton H-6, une orientation  $\alpha$  au proton H-7 et une orientation  $\beta$  au proton H-8. Ces stéréochimies sont toutes confirmées par le spectre NOESY (Spectre III-12-7) qui montre en particulier : des taches de corrélation NOE entre H-5, H-7 et H-9 $\alpha$ , et également entre les protons du méthyle-14, H-6 et H-8.

A ce stade de notre travail, nous n'avons pas pu établir la stéréochimie du carbone C-19. Elle n'est pas non plus définie dans la bibliographie.



**Spectre III-12-7** : Spectre NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) du composé M-12

Toutes les données de la RMN et de la spectrométrie de masse convergent vers la structure du : 5H $\alpha$ , 6H $\beta$ , 7H $\alpha$ -15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1', 2'-dihydroxyethyl-acryloxy)-elema-1(2), 3(4), 11(13)-trien-6, 12-olide reportée dans la figure 12-4. Ce composé commun pour le genre *Centaurea* est connu pour son activité antifongique [255-256]. Les données spectroscopiques sont rassemblées dans les tableaux III-12-1 et III-12-2.

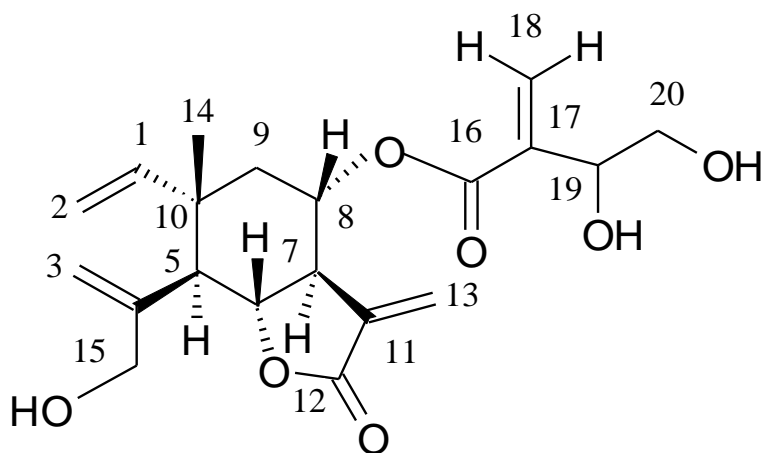


Figure 12-4: Structure du composé **M-12**,

5H $\alpha$ , 6H $\beta$ , 7H $\alpha$ , -15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1', 2'- dihydroxyethyl- acryloxy)-elema-1(2), 3(4), 11(13)-  
trien-6, 12-olide

Tableau III-12-1 : Données de la spectroscopie de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 et 90°, HSQC et HMBC  
( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) du composé **M-12**

C	$\delta$ (ppm)	DEPT et HSQC (500 MHz)	HMBC (C avec H)
1	145,60	CH	2, 2', 5, 9', 14
2	113,17	$\text{CH}_2$	14
3	115,08	$\text{CH}_2$	5, 15, 15'
4	143,69	C	3,3', 5, 5, 6, 15, 15'
5	50,49	CH	1, 3, 3', 6, 9, 14, 15, 15'
6	78,76	CH	5
7	52,30	CH	5, 8, 9, 9', 13, 13'
8	69,67	CH	6, 9, 9'
9	44,98	$\text{CH}_2$	1, 14
10	41,91	C	1, 2, 2', 3, 3', 5, 6, 9, 9', 14
11	136,65	C	6, 8, 9, 13
12	169,42	C	13
13	120,24	$\text{CH}_2$	
14	18,63	$\text{CH}_3$	1, 5, 9, 9'
15	67,21	$\text{CH}_2$	3, 3', 5
16	165,19	C	8, 18, 18'
17	139,05	C	18, 18', 19, 20
18	127,6	$\text{CH}_2$	
19	71,1	CH	18, 18', 20'
20	65,8	$\text{CH}_2$	18, 18', 19

Tableau III-12-2 : Données de la spectroscopie de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) du composé **M-12**

1H	$\delta$ (ppm)	Multiplicité	$J$ [Hz]	Protons couplés
1	5,77	dd	10,7;17,4	2, 2'
2	5,05	d	10,7	1,2'
2'	4,75	d	17,4	1,2
3	5,42	s		15,15'
3'	4,96	s		15,15'
5	2,58	d	11,2	6
6	4,25	t	11,4	5,7
7	2,97	tdd	10,9 ; 3,1 ; 2,9	6,8,13,13'
8	5,29	td	11,2 ; 4,1	7,9,9'
9	2,03	dd	13,0 ; 4,1	8,9'
9'	1,68	dd	13,0;11,2	8,9,14
13	6,13	d	3,1	7
13'	5,55	d	2,9	7
14	1,17	s		9'
15	4,08	d	13,6	3,3',15'
15'	3,99	d	13,6	3,3'15
18	6,38	s		18'
18'	6,07	s		18
19	4,63	dd	3,4 ; 6,8	20;20'
20	3,81	dd	3,4 ; 11,5	19,20'
20'	3,56	dd	7,3 ; 11,5	19,20

## III.2. Identification structurale des composés isolés de la phase acétate

### d'éthyle de *Centaurea acaulis*

#### III.2.1. Elucidation structurale du composé A-1 (AF1):

Le spectre de masse de ce composé, enregistré sous impact électronique (Spectre III-13-1) montre la présence d'un ion à  $m/z$  138  $[M]^+$ , correspondant à la formule brute  $C_7H_6O_3$  et indiquant une molécule comportant 5 insaturations. Ce spectre montre également des ions caractéristiques de la présence d'un noyau aromatique dans cette molécule, notamment :

- l'ion à  $m/z$  93 qui révèle la présence d'un noyau aromatique substitué par un atome d'oxygène.
- l'ion à  $m/z$  91 qui révèle la présence d'un noyau aromatique substitué par un atome de carbone.
- l'ion à  $m/z$  65, qui résulte du réarrangement de l'ion  $m/z$  91 (perte d'acéthylène) et qui par conséquent, confirme la présence d'un noyau aromatique substitué par un atome de carbone dans cette molécule.

Par ailleurs, ce spectre montre comme pic de base, le signal à  $m/z$  121 correspondant à

$[M-OH]^+$ . Vu l'intensité de ce pic, cette rupture ne peut correspondre qu'à la rupture la plus favorisée des composés aromatiques soit la rupture benzylique.

L'ensemble de ces observations est en faveur d'un composé comportant un phényle substitué par un carbone relié à un groupement hydroxyle et par un groupement oxygéné. Vu la formule brute de ce composé ( $C_7H_6O_3$ ), il apparaît clairement que le groupement oxygéné relié au phényle par un atome d'oxygène, ne peut être qu'un hydroxyle et que le carbone relié à ce phényle ne peut être qu'un groupement carboxyle. Ces données mènent à un acide hydroxy benzoïque (Figure 13-1).

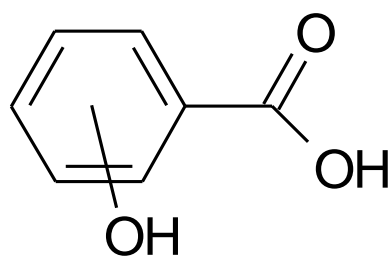
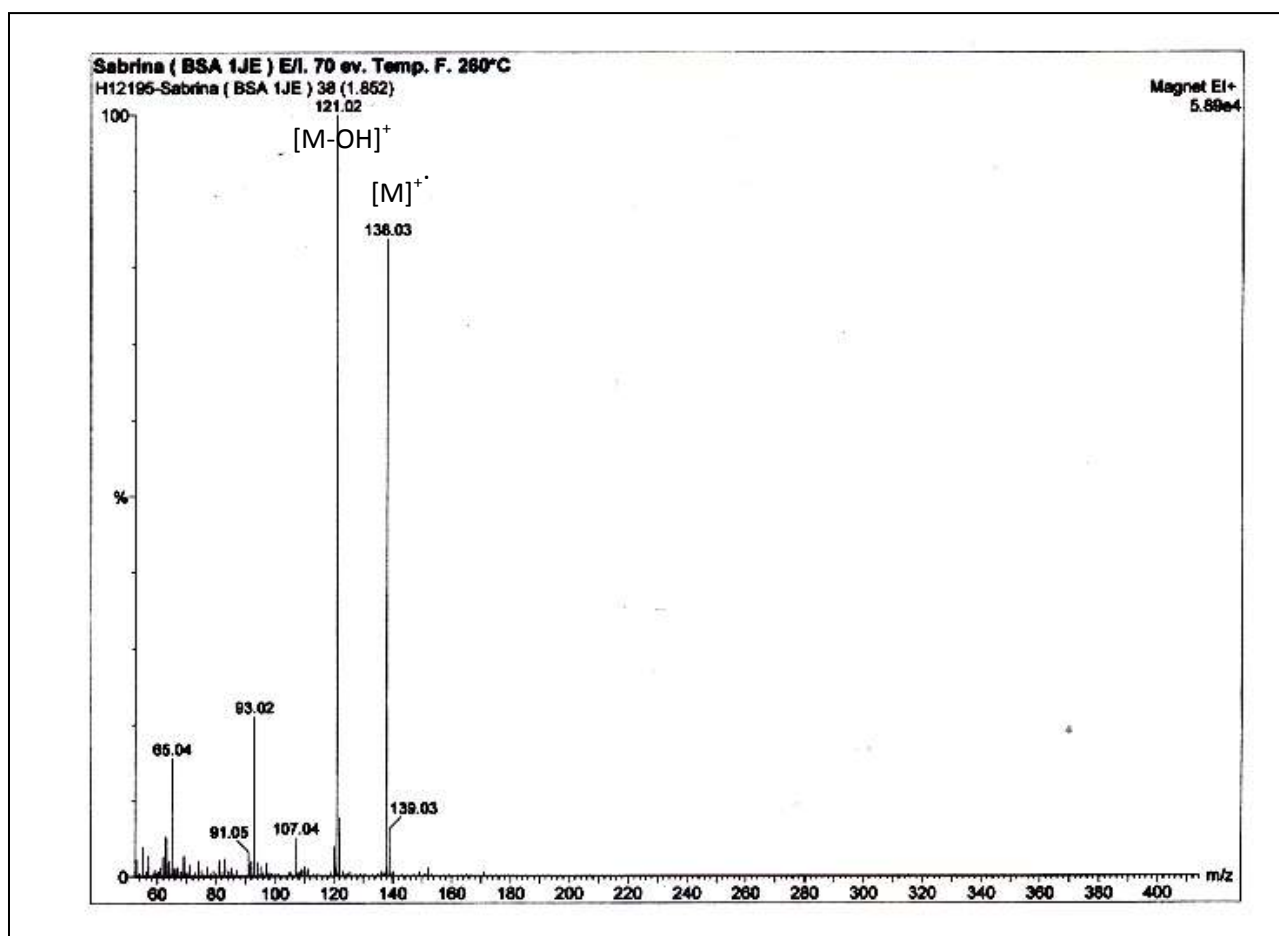


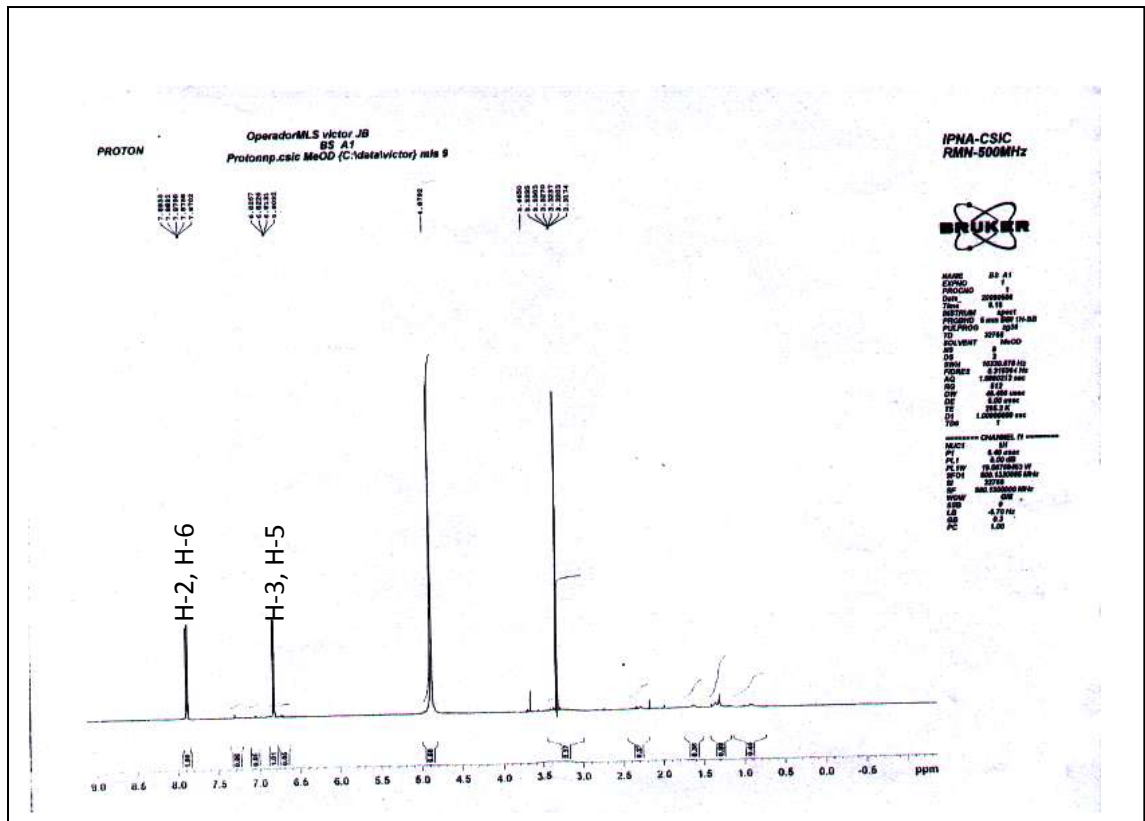
Figure 13-1 Structure partielle du composé A-1



Spectre III-13-1 : Spectre SMIE du composé A1

Pour placer le groupement hydroxyle sur le noyau aromatique, nous avons examiné le spectre proton (Spectre III-13-2) de ce composé. Ce spectre montre la présence du noyau aromatique *para*-substitué. En effet, les quatre protons aromatiques du spectre résonnent sous forme de deux doublet ( $J = 6$  Hz) d'intégration 2H chacun à  $\delta$  7,87 ppm et  $\delta$  6,82 ppm.





Spectre III-13-2 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz) du composé **A-1**

La combinaison de l'ensemble de ces résultats mène à l'acide 4-hydroxybenzoïque (Figure 13-2). Les données de la RMN  $^1\text{H}$  sont rassemblées dans le tableau III-13-1.

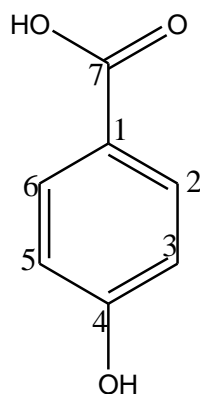


Figure 13-2 : Structure du composé **A-1** : acide 4-hydroxy benzoïque

Tableau III-13-1 : Les données spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) du composé

**A-1**

δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	J (Hz)	Attribution
7,87	2H	d	6	H-2, H-6
6,82	2H	d	6	H-3, H-5

**III.2.2. Elucidation structurale du composé A-2 (AF53) :**

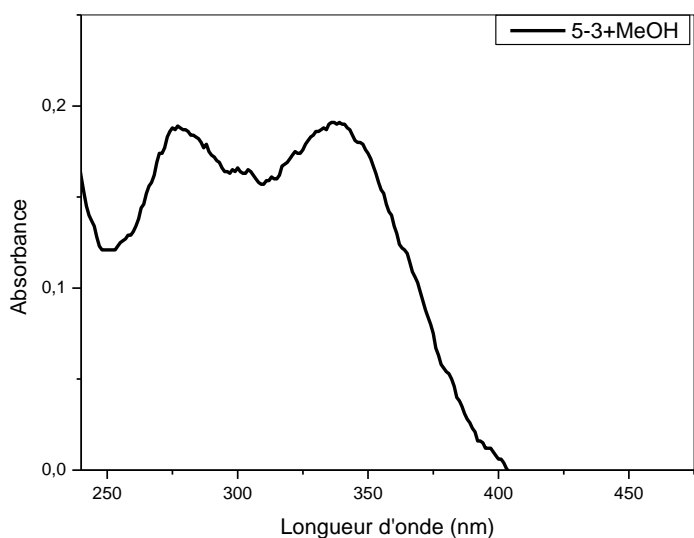
La fluorescence noir-violette de ce composé sous la lumière de Wood est caractéristique d'une flavone ou d'un flavonol substitué en C-3 (3-OR). La longueur d'onde d'absorption maximale de la première bande (337 nm) du spectre enregistré dans le méthanol (Spectre III-14-1a) oriente vers une flavone.

Les données de la série spectrale UV permettent les observations suivantes :

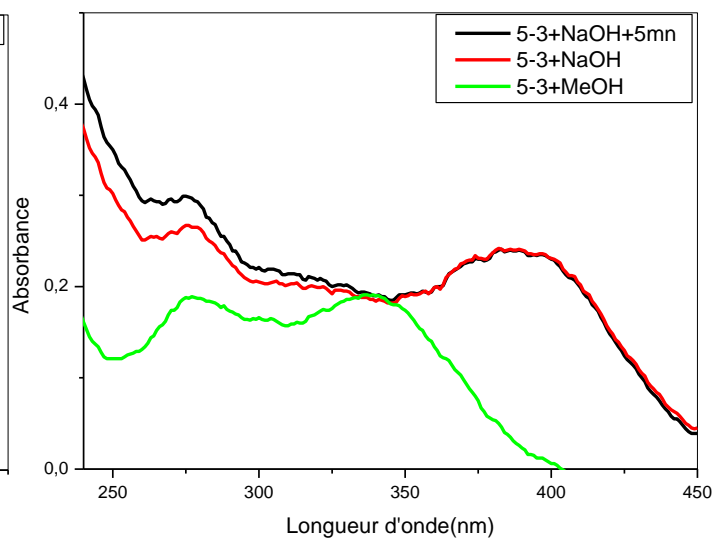
- L'addition de NaOH (Spectre III-14-1b) provoquant un déplacement bathochrome de la bande I ( $\Delta\lambda = +50\text{nm}$ ) avec augmentation de l'intensité optique indique la présence d'un hydroxyle libre en position 4'. L'absence d'une nouvelle bande dans ce spectre dans l'intervalle 320-335 nm, indique la présence d'un groupement OR en position C-7.

- L'absence de déplacement bathochrome de la bande I enregistré dans le milieu (AlCl<sub>3</sub>+HCl) (Spectre III-14-1c) comparativement à celui enregistré dans le méthanol indique l'absence d'un OH libre en C-5.

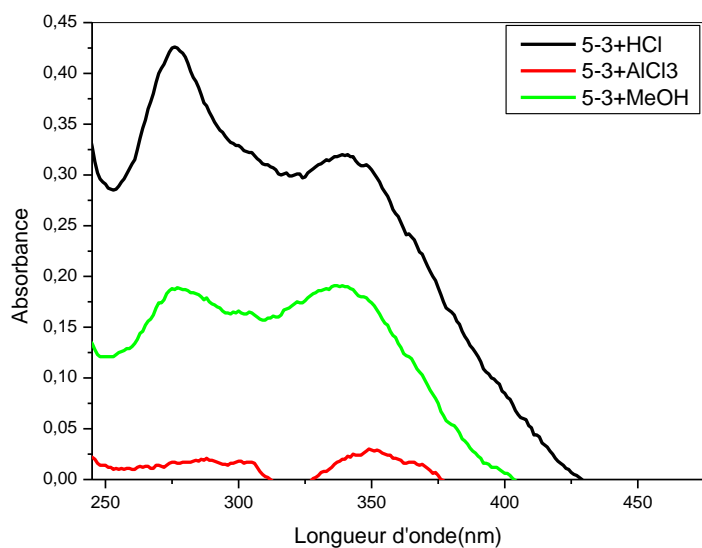
-Le spectre enregistré en présence de NaOAc (Spectre III-14-1d) montre l'absence de déplacement bathochrome de la bande II, ce qui confirme l'absence d'un hydroxyle en position C-7.



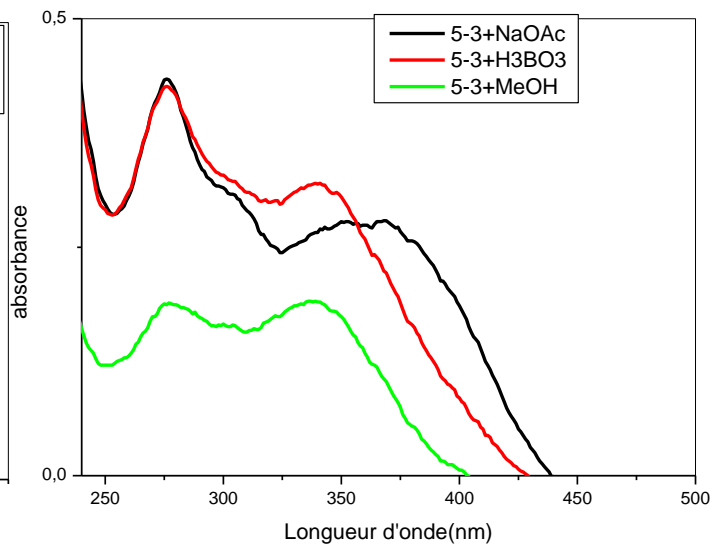
Spectre III-14-1a : Spectre d'absorption Visible MeOH du composé **A-2**



Spectre III-14-1b : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOH) du composé **A-2**



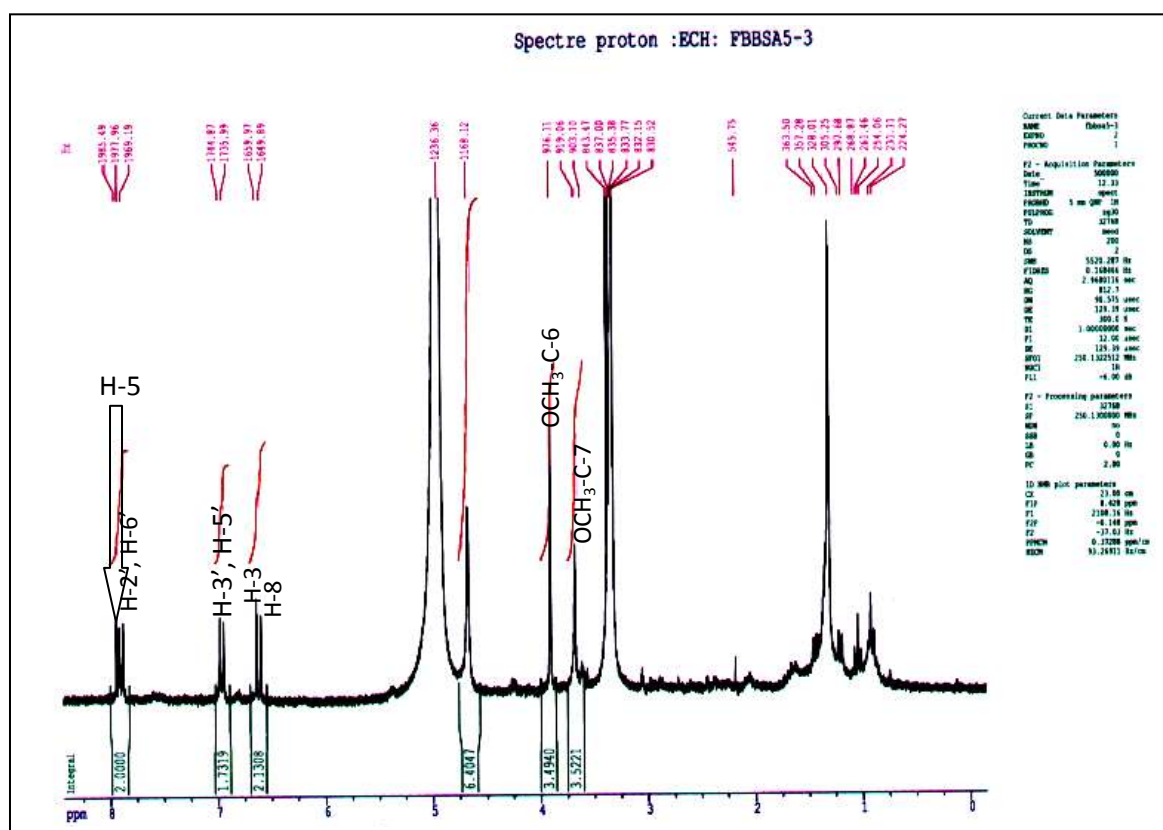
Spectre III-14-1c : Spectre d'absorption Visible MeOH (+AlCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub> +HCl) du composé **A-2**



Spectre III-14-1d : Spectre d'absorption UV-Visible MeOH (+NaOAc et NaOAc +H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) du composé **A-2**

L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H (Spectre III-14-2) montre la présence de :

- un singulet d'intégration 1H à δ 8.00 ppm attribuables à H-5. La multiplicité de ce signal indique que le carbone C-6 est occupé par un substituant.
- un doublet d'intégration 2H à δ 7,80 ppm (*J* = 8,8 Hz) attribuables à H-6' et H-2'.
- un doublet d'intégration 2H à δ 7,00 ppm (*J* = 8,8 Hz) attribuables à H-5' et H-3'
- un singulet d'intégration 1H à δ 6,60 ppm attribuable à H-3.
- un singulet d'intégration 1H à δ 6,55 ppm attribuable à H-8.
- un singulet d'intégration 3H à δ 3,90 ppm attribuables à OCH<sub>3</sub>.
- un singulet d'intégration 3H à δ 3,60 ppm attribuables à OCH<sub>3</sub>.



**Spectre III-14-2 :** Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) du composé **A-2**

Ces données mènent à la structure reportée dans la figure 14. Cette molécule est un dérivé de l'isopratoI (méthoxylé en C-6), nous la nommons : 6-méthoxyisopratoI. A notre meilleure connaissance cette molécule n'est pas signalée dans la littérature. Toutes les données spectrales sont reportées dans les tableaux III-14-1 et III-14-2.

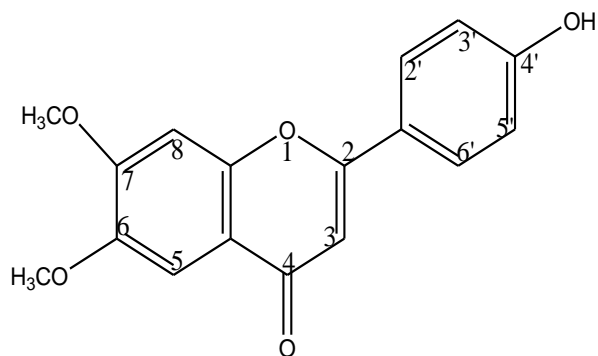


Figure 14 : Structure du composé **A-2**: 6-methoxyisopratol

TableauIII-14-1 : Données de la série spectrale UV-Visible du composé **A-2**

Réactifs	BandeI	BandeII	commentaires
MeOH	337	278	flavone
+NaOH	387	278	OH en C-4'
+AlCl <sub>3</sub>	350	277	Absence d'un OH libre en 5
+AlCl <sub>3</sub> /HCl	341	277	
+NaOAc	365	277	OR en C-7
+NaOAc/H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	339	277	
Spectre stable avec NaOH après 5mn			

Tableau III-14-2 : Données de la spectroscopie RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250MHz) du composé **A-2**

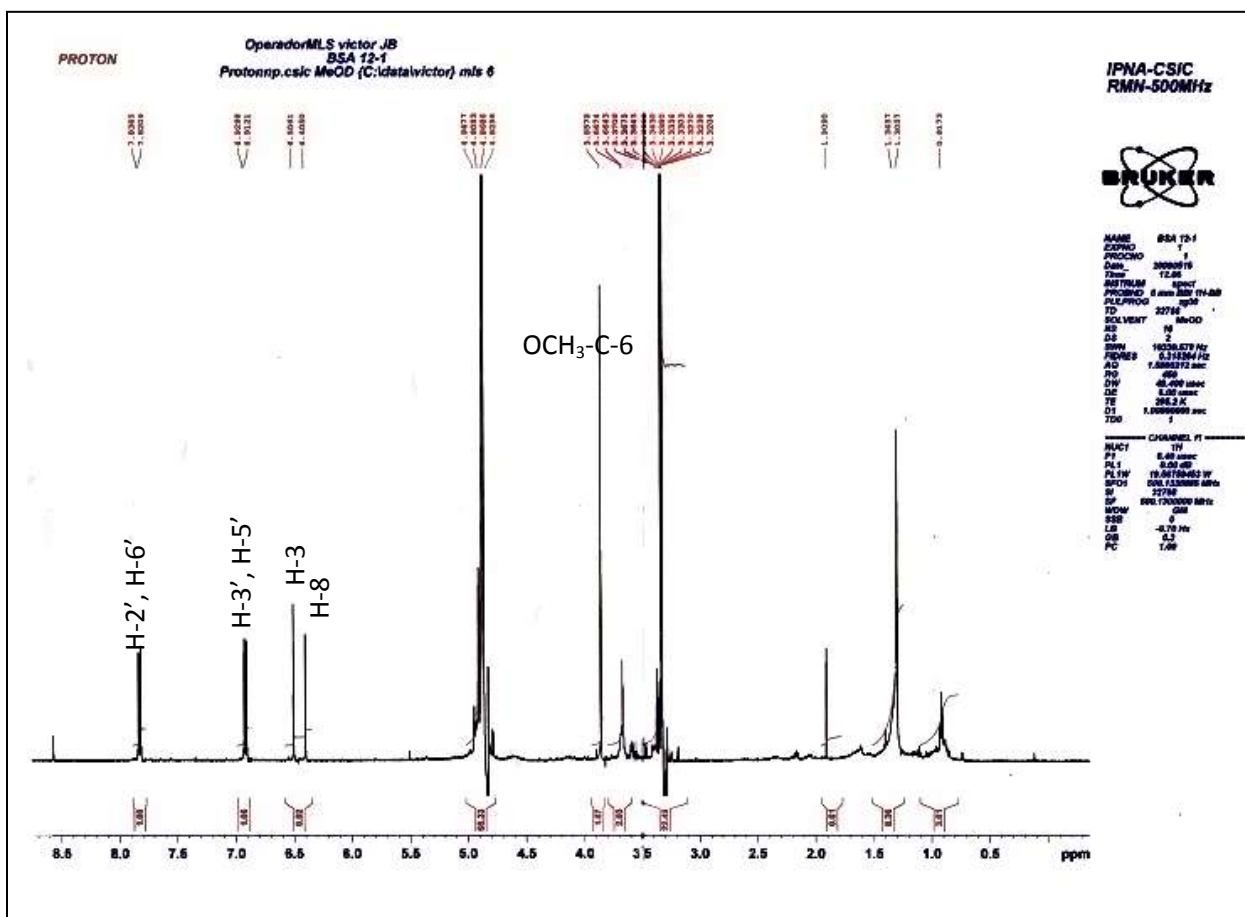
δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	<i>J</i> (Hz)	Attribution
8,00	1H	s	-	H-5
7,80	2H	d	8,8	H-2', H-6'
7,0	2H	d	8,8	H-5', H-3'
6,60	1H	s	-	H-3
6,55	1H	s	-	H-8
3,90	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-6
3,60	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-7

### III.2.3.Elucidation structurale du composé A-3 (AF121) :

Déposé sur une plaque de polyamide DC-6-6 et exposé à la lumière de Wood, ce composé montre une fluorescence noir-violette, orientant vers une flavone ou un flavonol 3-OR.

L'étude de son spectre RMN-<sup>1</sup>H (Spectre III-15-1) donne les indications suivantes :

- un doublet d'intégration 2H à δ 7,83 ppm (*J* = 8,0 Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à δ 6,92 ppm (*J* = 8,0 Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un singulet d'intégration 1H à δ 6,50 ppm attribuable à H-3
- un singulet d'intégration 1H à δ 6,40 ppm attribuable à H-8
- un singulet d'intégration 3H à δ 3,85 ppm attribuables à OCH<sub>3</sub>



Spectre III-15-1 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) du composé A-3

Co-chromatographie sur une plaque de polyamide DC-6-C, avec la molécule M-6, ce composé donne le même R<sub>f</sub>. Cette donnée additionnée à celles obtenues par l'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H mènent à la structure hispiduline [4,7] reportée dans la figure 15. Ce composé a été également isolé de *Centaurea maroccana* dans le cadre de ce travail.

Les résultats de l'analyse par RMN sont reportés dans le tableau III-15-1.

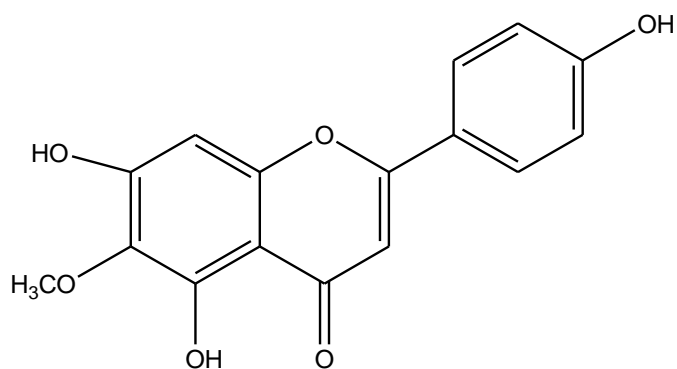


Figure 15 : Structure du composé **A-3** : Hispiduline

Tableau III-15-1 : Les données spectroscopiques RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) du composé

**A-3**

$\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité	$J$ (Hz)	Attribution
7,83	2H	d	8,0	H-2', H-6'
6,92	2H	d	8,1	H-5', H-3'
6,50	1H	s	-	H-3
6,40	1H	s	-	H-8
3,85	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-6

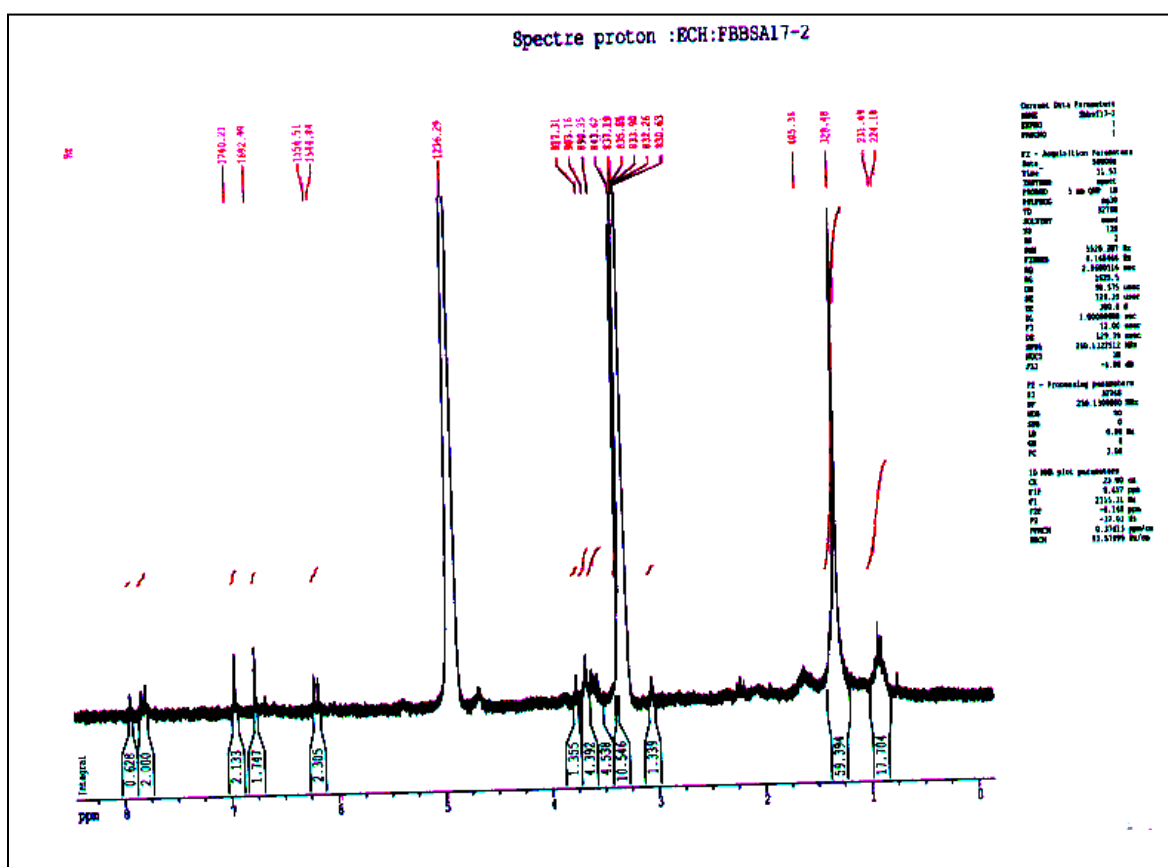


### III.2.4.Elucidation structurale du composé A-4 (AF172) :

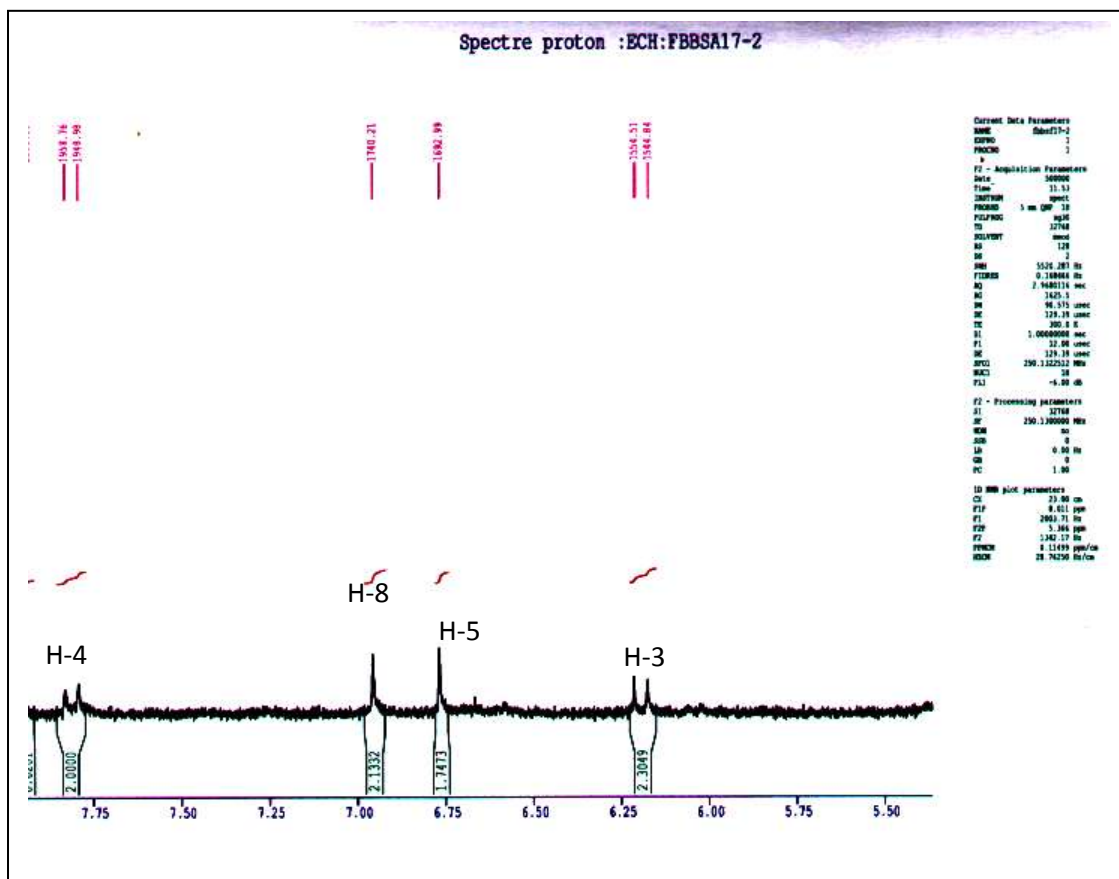
L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  (spectre III-16) montre :

Un système AB à  $\delta$  6,20 et 7,40 ppm ( $J = 9,5$  Hz) caractéristique des protons H-3 et H-4 respectivement d'une coumarine.

Deux singulets d'intégration 1H chacun à  $\delta$  6,80 et 6,95 ppm, attribuables aux protons H-5 et H-8. La position *para* de ces noyaux repose sur le fait qu'ils ne présentent aucun couplage décelable. Ce spectre ne montrant aucun autre substituant, oriente vers une dihydroxylation en C-6 et C-7.



Spectre III-16 : Spectre RMN $^1\text{H}$  (CD $_3$ OD, 250 MHz) du composé A-4



**Spectre III-16** : Spectre RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) du composé **A-4**, étalément

L'ensemble des données de la résonance magnétique nucléaire du proton regroupées dans le tableau III-16 est en faveur de 6,7-dihydroxycoumarine connue sous le nom d'esculétol (Figure 16).

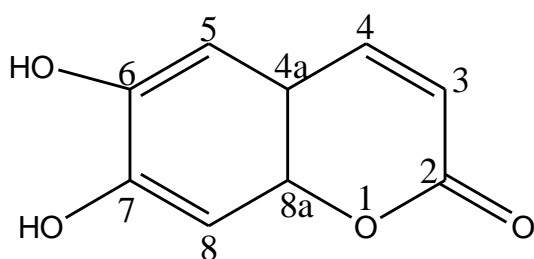


Figure 16 : Structure du composé **A-4** : Esculétol

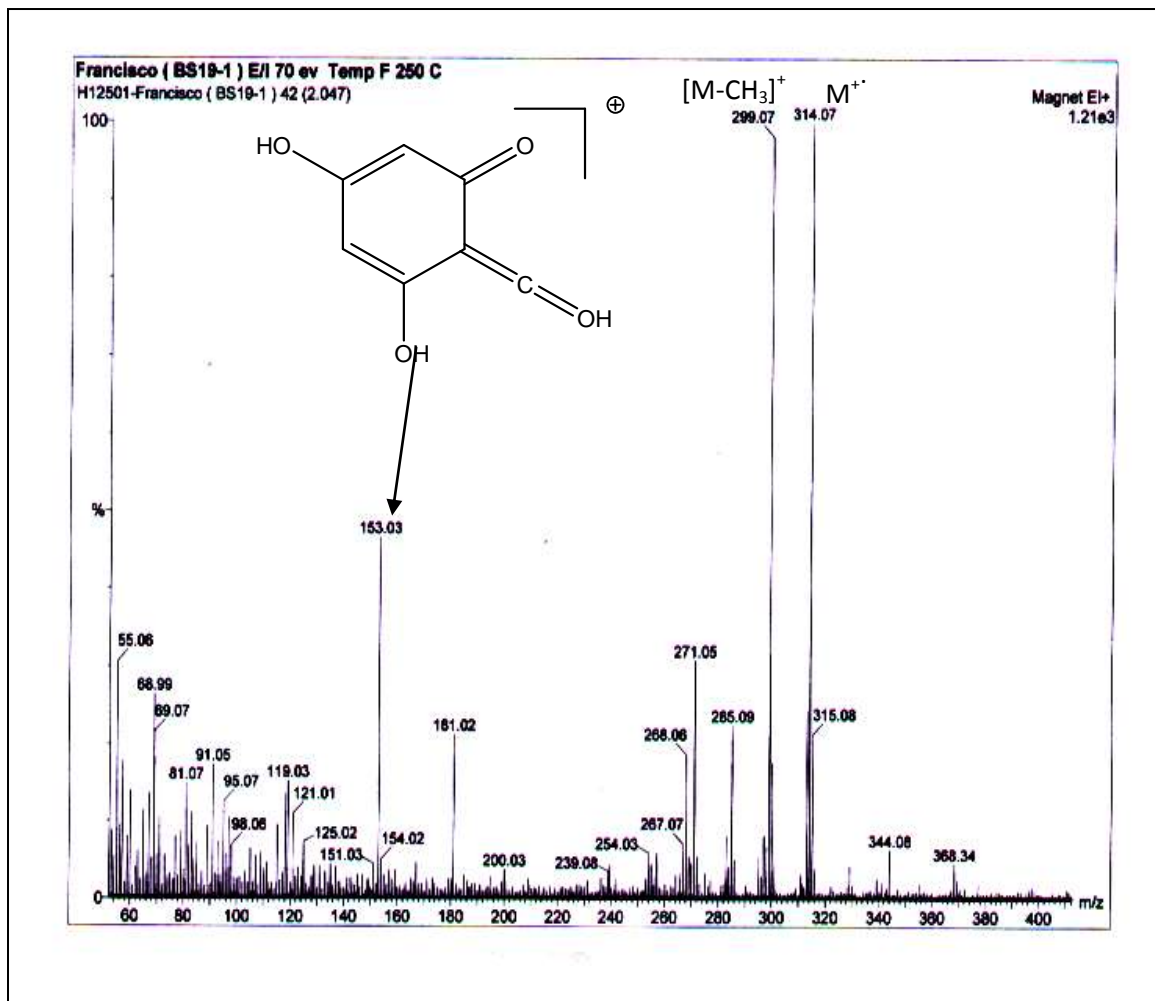
Tableau III-16 : Les données spectroscopiques de la RMN1H (CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) du composé **A-4**

δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	<i>J</i> (Hz)	Attribution
7,40	1H	d	6,2	H-4
6,20	1H	d	6,2	H-3
6,95	1H	s	-	H-8
6,80	1H	s	-	H-5

### III.2.5. Elucidation structurale du composé **A-5 (AF191)** :

La fluorescence noir-violette de ce composé sous lumière de Wood indique qu'il s'agit d'une flavone ou d'un flavonol 3-OR.

Le spectre SMIE (Spectre III-17-1) montre la présence du pic moléculaire  $m/z$  314 (99,46 %) correspondant à une formule C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>. Cette formule brute révèle la présence de deux groupements méthyles dans cette molécule. Le fragment à  $m/z$  153 (44,67 %) correspondant à [A<sub>1</sub>+H]<sup>+</sup> indique la présence de deux hydroxyles sur le cycle A.



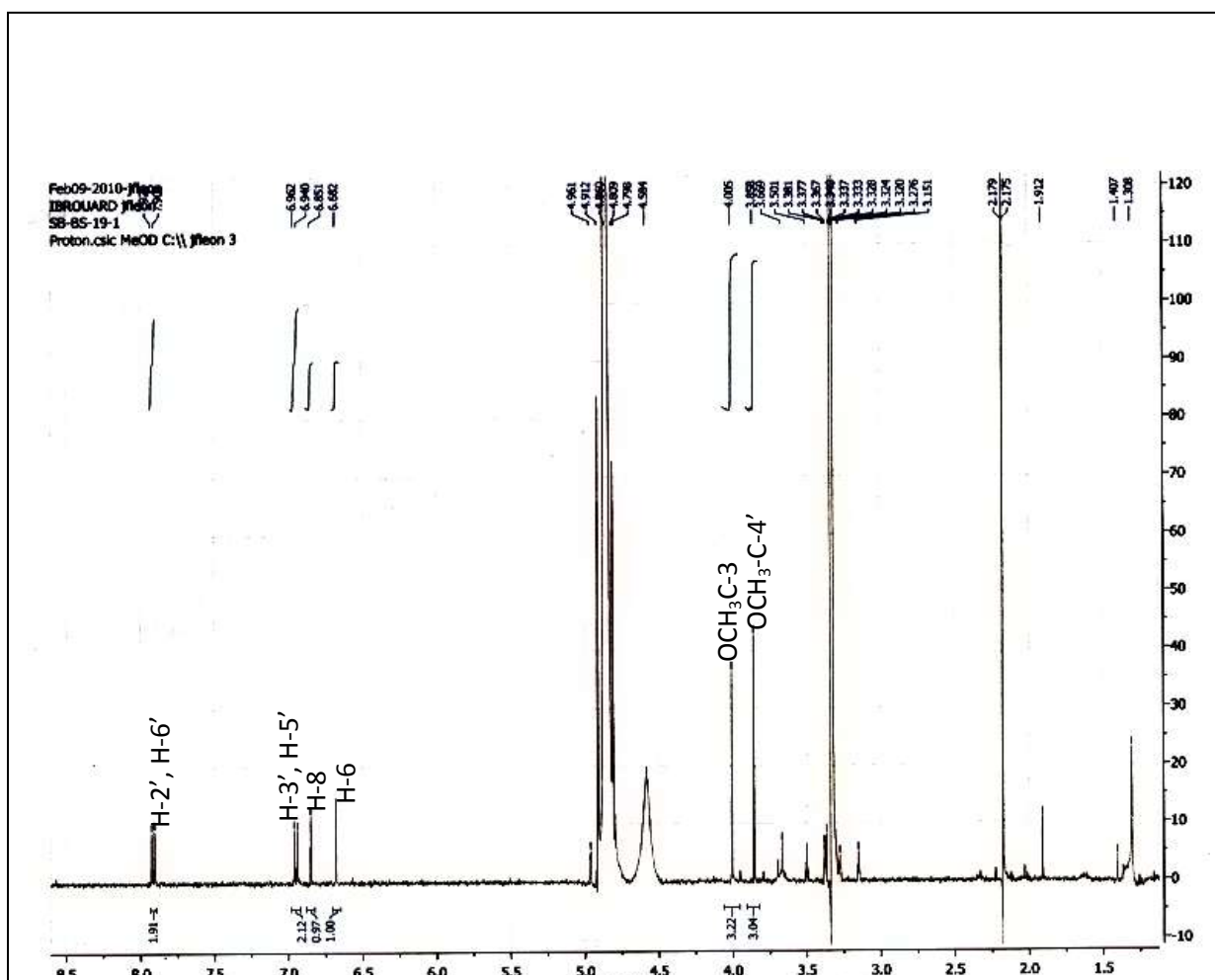
Spectre III-17-1 : Spectres SMIEHR du composé A-5

L'étude du spectre RMN-<sup>1</sup>H (Spectre III-17-2) donne les indications suivantes :

- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  7,92 ppm ( $J = 8,2$  Hz) attribuables à H-6' et H-2'
- un doublet d'intégration 2H à  $\delta$  6,96 ppm ( $J = 8,2$  Hz) attribuables à H-3' et H-5'
- un doublet d'intégration 1H à  $\delta$  6,85 ppm ( $J = 2,5$  Hz) attribuable à H-8
- un doublet d'intégration 1H à  $\delta$  6,68 ppm ( $J = 2,5$  Hz) attribuable à H-6
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  4,00 ppm attribuables à un OCH<sub>3</sub>
- un singulet d'intégration 3H à  $\delta$  3,85 ppm attribuables à un OCH<sub>3</sub>

Les deux doublets d'intégration 2H chacun indiquent un noyau B *para*-substitué, cette observation supposant une oxygénation du noyau B uniquement en C-4' permet de placer un méthoxyle en cette position.

Le deuxième méthoxyle ne peut pas par conséquent être placé qu'en position C-3. Ceci est appuyé par la couleur de la fluorescence (noir-violet) de ce composé sous lumière de Wood.



**Spectre III-17-2** : Spectre RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) du composé **A-5**

D'après toutes ces données, la structure du composé **A-5** reportée dans la figure 17 est le kaempferol 3,4'-diméthyl ether connue également sous le nom de : ermanine. Ces données sont reportées dans le tableau III-17.

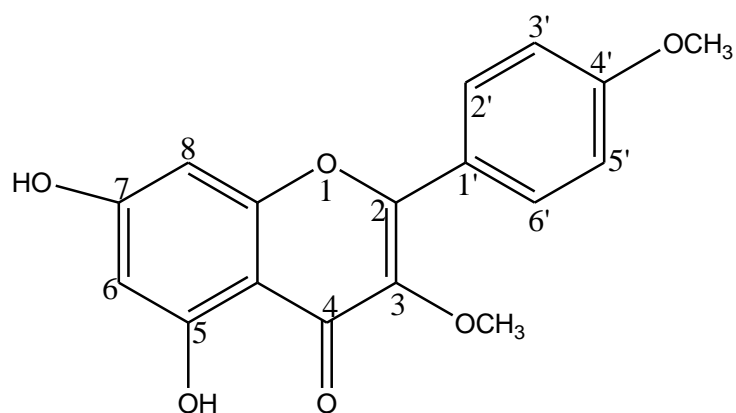


Figure 17 : Structure du composé **A-5** : Ermarine

Tableau III-17 : Données de la RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) du composé **A-5**

$\delta$ (ppm)	Intégration	Multiplicité	$J$ (Hz)	Attribution
7,92	2H	d	8,3	H-2', H-6'
6,96	2H	d	8,2	H-5', H-3'
6,85	1H	d	2,5	H-8
6,68	1H	d	2,5	H-5
4,00	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-3
3,85	3H	s	-	OCH <sub>3</sub> -C-4'

### III-3 Conclusion :

Les criblages phytochimique de la phase acétate d'éthyle de l'extrait hydro alcoolique des fleurs de *Centaurea acaulis* L. et de la phase chloroforme de l'extrait hydro alcoolique des parties aériennes (feuilles et fleurs) de *Centaurea maroccana* Vahl., ont mené à la séparation et la purification de 17 produits.

L'investigation phytochimique de la phase chloroforme de l'extrait hydro alcoolique des parties aériennes (feuilles et fleurs) de *Centaurea maroccana* Vahl., a permis l'isolement et la détermination structurale d'une nouvelle lactone **M-1** que nous avons nommé maroccanine, deux nouvelles lactones sesquiterpéniques pour le genre *Centaurea* : 8 $\alpha$ -(2'-hydroxymethyl-2'-butenoyloxy)-sonchucarpolide **M-11** et 8 $\alpha$ -(2'-hydroxymethyl-2'-butenoyloxy) dehydromelitensine **M-8** ainsi que 9 produits naturels connus: éthylparabène **M-2**, scopolétine **M-3**, cirsimaritine **M-4**, 6-méthoxyisokaempferide **M-5**, hispiduline **M-6**, apigénine **M-7**, dehydromelitensine **M-9**, isokaempferide **M-10** et 5H $\alpha$ ,6H $\beta$ ,7H $\alpha$ ,15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1,2'-dihydroxyethyl-acryloxy-elema-1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olide **M-12**. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication internationale [257] et d'une autre en cours de soumission.

La deuxième partie de ce travail a porté sur l'investigation phytochimique de la phase acétate d'éthyle de l'extrait hydro alcoolique des fleurs de *Centaurea acaulis* L. Cette étude a permis l'isolement de plusieurs produits mais la détermination structurale d'uniquement cinq d'entre eux. Il s'agit de: acide *para*-hydroxy benzoïque **A-1**, 6-méthoxyisopratol **A-2**, hispiduline **A-3**, esculétol **A-4** et ermanine **A-5**.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif de notre travail était, d'une part la recherche et la détermination de nouvelles molécules présentant des sites à activité biologique potentielle et d'autre part, pouvant servir de modèles moléculaires à la synthèse et à l'hémi-synthèse de molécules bioactives. Pour cela, nous avons sélectionné des espèces du genre *Centaurea* (Asteraceae) sur la base de la richesse de ce genre en molécules à activité biologique reconnue.

Après extraction hydro-alcoolique des parties aériennes de *Centaurea maroccana* Vahl. et *Centaurea acaulis* L., concentration et affrontements par des solvants de polarité croissante (chloroforme, acétate d'éthyle et *n*-butanol), nos analyses ont débuté par l'utilisation des techniques chromatographiques classiques pour le fractionnement des extraits chloroforme de *C. maroccana* et acétate d'éthyle de *C. acaulis*.

Nos travaux de séparation et de purification ont conduit à l'isolement de 12 composés natifs de *C. maroccana*. Il s'agit de :

- une nouvelle lactone bicyclique que nous avons nommée maroccanine dont le squelette est très apparenté aux intermédiaires de synthèse des squelettes taxanes et triquinanes linéaire et angulaire.
- deux nouvelles lactones sesquiterpéniques pour le genre *Centaurea* : 8 $\alpha$ -(2'-hydroxyméthyl-2'-butenoyloxy)-sonchucarpolide et 8 $\beta$ -(2'-hydroxyméthyl-2'-butenoyloxy) dehydromelitensine
- 9 produits naturels connus: éthylparabène, scopolétine, cirsimaritrine, 6-méthoxyisokaempferide, hispiduline, apigénine, dehydromelitensine, isokaempferide et la lactone sesquiterpénique de type élémanolide : 5H $\alpha$ ,6H $\beta$ ,7H $\alpha$ ,15-hydroxy-8 $\alpha$ -(1,2' dihydroxyethyl)-acryloxy-elema-1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olide.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication internationale, une autre en cours de soumission et d'une communication internationale dans un congrès de spécialité.



Quant à l'extrait acétate d'éthyle de *C. acaulis*, il a permis l'isolement et la détermination structurale de 5 composés natifs. Il s'agit de : acide *para*-hydroxy benzoïque, trois flavonoïdes : 6-methoxyisopratoïl, hispiduline, ermanine et une coumarine l'esculétol.

La détermination des structures a été réalisée par les techniques de mesures physiques d'analyses notamment la spectrométrie de masse à haute et basse résolution sous impact électronique et en mode d'ionisation par électronébulisation, la spectroscopie d'absorption ultraviolette en présence de réactifs, la RMN du proton, RMN du carbone treize et les expériences de RMN bidimensionnelles (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

Ces travaux confirment la richesse des espèces du genre *Centaurea* en terpénoïdes notamment les lactones sesquiterpéniques, flavonoïdes (flavones et flavonols) qui sont marqueurs chimiotaxonomiques pour la famille des composées en général et le genre *Centaurea* en particulier.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Harborne, J.B. and Williams, C.A., (2000), advances in flavonoid research since 1992, *Phytochemistry*, 55, 481-504.
- [2] Ibn-ElBitar, (1980), mofradat Al Adwiah Wa Al-Agzia, Al Zharia, Press Cairo, 148.
- [3] Toribio, M.S., Oriani, D.S., Skliar, M.I., (2004), actividad antimicrobiana de *Centaurea solstitialis*, *Ars. Pharm*, 45(4), 335-341.
- [4] Berrin, O., Ilhan, G., Taner, K., Erdem, Y., (2007), antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L., *Microbiol. Res*, 1-8.
- [5] Skaltsa, H., Lazari, D., Panagouleas, C., Georgiadou, E., Garcia, B., Sokovic, M., (2000), sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. antifungal activity, *Phytochemistry*, 55(8), 903-908.
- [6] Medjroubi, K., Benayache, F., Bermejo, J., (2005), sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. antiplasmodial and cytotoxic activities, *Fitoterapia*, 76, 744-746.
- [7] Shoeb, M., Jaspars, M., MacManus, S.M., Celik, S., Nahar, L., Thoo-Lin, P.K., Sarker, S.D., (2007), anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the arial parts of *Centaurea gigantea* (Asteraceae), *Journa of Naural Medicines*, 61, 164-169.
- [8] Trendafilova, A., Todorova, M., Bancheva, S., (2007), secondary metabolites from *Centaurea moesiaca*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 35, 544-548
- [9] Gadeschi, E., Jorge, D.Z., Massanet, G.M. and Luis, F.R., (1989), two Derivatives of costic acid from *Centaurea arguta*, *Phytochemistry*, 28(8), 2204-220
- [10] Karamenderes, C., Bedir, E., Pawar, R., Baykan, S., Khan, I.A., (2007), elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*, *Phytochemistry*, 68, 609-615.

- [11] Djeddi, S., Argyropoulou, C., Skaltsa, H., (2008), secondary metabolites from *Centaurea grisebachii* ssp. *grisebachii*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 36, 336-339.
- [12] Flamin, G., Paridini, M., and Morelli, I., (2001), a flavonoid sulphate and other compounds from roots of *Centaurea bracteata*, *Phytochemistry*, 58, 1229-1233.
- [13] Aslan, Ü., Oksuz, S., (1999), Chemical constituents of *Centaurea cuneifolia*, *Turkish Journal of Chemistry*, 23, 15-20.
- [14] Flamini, G., Paridini, M., Morelli, I., Ertugrul, K., Dural, H., Bagci, Y., Kargioglu, M., (2002), flavonoid glycosides from *Centaurea pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* from Turkey, *Phytochemistry*, 61, 433-437.
- [15] Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Kaabeche, M., Tillequin, F. and Seguin, E., (1998), eudesmanolide from *Centaurea Granata*, *Phytochemistry*, 49(8), 2425-2427.
- [16] Medjroubi, K., Bouderdara, N., Benayache, F., Akkal, S. and Tillequin, F., (2003), sesquiterpene lactones of *Centaurea nicaensis*, *Chemistry of Natural Compounds*, 39(5), 506-507.
- [17] Bentamene, A., Benayache, S., Creche, J., Bermejo, J. and Benayache, F., (2007), sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*, *Chemistry of Natural Compounds*, 43(6), 749-750.
- [18] Bentamene, A., Benayache, S., Creche, J., Geneviève, P., Bermejo, J., Leon, F. and Benayache, F., (2005), a new guaianolides and other sesquiterpene lactones from *Centaurea acaulis* L. (Asteraceae), *Biochemical Systematics and Ecology*, 33, 1061-1065.
- [19] Seghiri, R., Mekkiou, R., Boumaza, O., Benayache, S., Bermejo, J., Benayache, F., (2006), phenolic compounds from *Centaurea africana*, *Chemistry of Natural Compounds*, 42(6), 491-492.

- [20] Akkal, S., Benayache, F., Medjroubi, K. and Tillequin, F., (2007), flavonol glycosides from *Centaurea furfuracea* antiplasmodial and cytotoxic activities, *Chemistry of Natural Compounds*, 43(3), 319-320.
- [21] Akkal, S., Benayache, F., Bentamene, A., Medjroubi, K., Seguin, E. and Tillequin, F., (2003), flavonoids aglycones from *Centaurea napifolia*, *Chemistry of Natural Compounds*, 39(2), 165-166.
- [22] Medjroubi, K., Mezhoud, S., Benayache, F., Seguin, E. and Tillequin, F., (2005), flavonoids of the aerial parts of *Centaurea pullata*, *Chemistry of Natural Compounds*, 41(2), 226-227.
- [23] Mezaache, N., Bendjeddou, D., Satta, D., Mekkiou, R., Benayache, S., Benayache, F., (2010), secondary metabolites from *Centaurea lippii*, *Chemistry of Natural Compounds*, 46 (5), 801-802.
- [24] Mabberley, D.J, *The plant book*, Combridge University Press, (1987), 110.
- [25] Quezel, P., Santa, S., *nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales* tome II.
- [26] Hegnauer, R., *Chemotaxonomie der pflanzen*, birkhäuser verlag, basel-stuttgart, (1964).
- [27] Herout, V., Sorm, F., *sesquiterpenoids in the Compositae*, Harborne, J. and Swain, T., (eds), Academic press. London-Newyork, (1969).
- [28] NOWak, G., Drozd, B., Georgiadis, T., (1984), sesquiterpene lactones XXIX cnicin in species of the subgenus acrolophus(cass) Dobroc, *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 53, 199-205.
- [29] NOWak, G., Drozd, B., Kroszezynski, W. and Holub, M., (1986), new guaianolides in *Centaurea bella* Trauty and *Centaurea adjarica* Alb, *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55, 17.

- [30] Seaman, F.C., (1982), sesquiterpene lactone as taxonomic characters in the asteraceae, *The botanical Review*, 48(2), 121-594.
- [31] Alberto Marco, J., Sanz-Cervera, J., Yuste, A., Sancenón,F., Carda,M., (2005), sesquiterpenes from *Centaurea aspera*, *Phytochemistry*, 66, 1644-1650.
- [32] Maurizio, B., Caterina, F., Salvatore, P., Maria,P.,P.,Jesus,G. and Werner H., (1994), Sesquiterpenes from *Centaurea Sphaerocephala* SSP *Sphaerocephala*, *Phytochemistry*, 35, 1371-1372.
- [33] Aslan, U., Oksuz, S., (1999), Chemical constituents of *Centaurea cuneifolia*, *Turkish Journal of Chemistry* , 23, 15-20.
- [34] Harraz, F.M., Kassem, F.f. and El-Shaher, N., Alex,J., (1994), sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea bruguierana*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 219.
- [35] Drozd, B., (1966), isolation of cnicin from the herbs of *Centaurea diffusa* Lam., *Diss.Pharm.Pharmacol*, 18, 281.
- [36] NOWAK, G., Drozd, B., Holub, M., Budesinsky, M., S'Man, D., (1986), lactones isolated from species of genera *centaurea*, *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55,277.
- [37] Geppert, B., Drozd, B., Kielezewki, M., Holub, M., (1983), sesqui terpene lactones 23. isolation of sesquiterpene lactones from *Centaurea*-Spp, *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 52, 23-34
- [38] Fernandez, I., Pedro, J.R. and Palo, E., (1995), sesquiterpene lactones from *Centaurea alba* and *C. Conifera*, *Phytochemistry*, 38, 655-675.
- [39] Gonzalez, A.G., Marrero, B.G., Breton, J.L., (1976), *Anal.Quim*, 66,799.
- [40] Ohino, N., Hirai, H.,Yoshioka, H., Dominguez, X.A., Mabry, T.J., (1973), cynaropicrin:

A sesquiterpene lactone from *Centaurea Americana*, *Phytochemistry*, 12, 221-222

- [41] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Taledo, F. and Rosa Daza, L., (1981), sesquiterpene lactones from *Centaurea arbutifolia*, *Phytochemistry*, 20, 1895-1897.
- [42] Medjroubi, K., *Thèse de Magister*, Université Mentouri de Constantine, (1991).
- [43] Drozd, B., (1967), the occurrence of cnicin in the herbs *Centaurea calcitrapa* L., *Diss. Pharm. Pharmacol*, 19, 223.
- [44] Murkhmetzhanov, M.N., Scheichenko, V., Bankovskii, L.A., Rybalko, K.S. and Bori, K., (1969), *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 5, 567.
- [45] Rybajko, K.S., Muchametzanow, M.N., Szejezenkow, I., Konowalowa, O.A., (1976), *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 4, 467.
- [46] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Zaragoza, T. and Estevezrosas, F., (1984), sesquiterpene lactones from *Centaurea* species, *Phytochemistry*, 23, 2071-2072.
- [47] Öksüz, S. and Ayyildiz, H., (1986), sesquiterpene lactones from *Centaurea coronopifolia*, *Phytochemistry*, 25, 535-537.
- [48] Drozd, B., (1966), isolation of cnicin from the herbs of *Centaurea diffusa* L., *Diss. Pharm. Pharmacol*, 18, 281
- [49] Nowak, G., Drozd, B., Holub, M., Lagodzinska, A., (1986), *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55, 629.
- [50] El-Masry, S., Darwish, F.A., Abou Donia, A., Abou Karm, M. A., Grenz, M., sesquiterpene lactones from *Centaurea glomerata*, *Phytochemistry*, (1985), 24, 999-1001.
- [51] Landau, I., Mullersharer, H., Ward, P.I., (1994), influence of cnicin, a sesquiterpene lactone of *Centaurea maculosa*, *Journal of Chemical Ecology*, 20, 929-942.
- [52] Trendafilova, A., Todorova, M. and Bancheva, S., (2007), Secondary metabolites from *Centaurea moesiaca*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 35, 544-548.
- [53] Drozd, B., (1968), sesquiterpene lactones. Isolation of cynarolide. *new*

- sesquiterpenic lactone from the leaves of cynara Scolymus-D, *Diss. Pharm. Pharmacol*, 20, 217-219.
- [54] Bruno, M., Fazio, C., Pipaternostro, M., Diaz, J. G. and Herz, W., (1995), sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea napifolia*, *Planta Medica*, 61, 374-375.
- [55] Bruno, M., Nostro, M.P, Cedris, T.E and Herz, W., (1996), Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea nicaensis*, *Phytochemistry*, 41, 335-336.
- [56] Youssef, E.A., Omar, A., Sarg, T.M. and Slatkin, D. J., (1987), chemical constituents of *Centaurea pallescens*, *Planta Medica*, 5, 503.
- [57] Cardona, L., Garcia, B., Munoz, M.C., Navarro, F.I. and Pedro, J.R., (1997), new sesquiterpene lactones and other constituents from *Centaurea paui*, *Leibigs Annalen Recueil*, 527.
- [58] Benayache, F., Benayache, S., Medjroubi, K., Massiot, G., Aclinou, P., Drozd, B. and Nowak, G., (1992), sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata*, *Phytochemistry*, 31, 4359- 4360.
- [59] Djeddi, S., Karioti, A., Sokovic, M., Koukoulitsa, C. and Skaltsa, H., (2008), a novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: Structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 3725-3731.
- [60] Rustaiyan, A., Shirin, A., (1984), new guaianolides from *Centaurea kandavanensis*, *Planta Medica*, 50(4), 363-364.
- [61] Daniewski, W., Nowak, G., Routsis, E., Rychlewska, U., Szezepanska, B. and Piotrski, B., (1992), salograviolide A, a sesquiterpene from *Centaurea Salonitana*, *Phytochemistry*, 31 (8), 2891-2893.
- [62] Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.L., (1973), germacranolides from *Centaurea*

- seridis*, *Phytochemistry*, 12, 1333.
- [63] Glory, B.M. and Kennet, L.S., (1985), sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis*, *Phytochemistry*, 24(9), 2013-2018.
- [64] Tarasow, W.A., Kasymow, Z., Sibiakin, G.P., (1973), *Khim. Prir.Sojed*, 3437.
- [65] Samek, Z., Holub, M., Herout, V., (1969), sesquiterpene lactones from *Centaurea* species, *Tetrahedron. Letters*, 2931.
- [66] Suchy, M. and Herout, V., (1968), identity of the bitter principle from *Centaurea stoeche*, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 33, 2238.
- [67] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Zargoza, T. and Estevezrosas, F., (1984), sesquiterpene lactones from *Centaurea* species, *Phytochemistry*, 23, 2071-2072.
- [68] Maurizio, B., Caterina, F., Salvatore, P., Maria, P., Jesus, G. and Werner H., (1994), sesquiterpenes from *Centaurea Sphaerocephala* SSP *Sphaerocephala*, *Phytochemistry*, 35, 1371-1372.
- [69] Picher, M.T., Seoane, E. and Tortajada, A., (1984), two new antiinflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*, *Phytochemistry*, 23, 1995-1998.
- [70] Luz cardona, M., Fernandez, I., Pedro, J.R and Perez, B., (1991), sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea aspera*, *Phytochemistry*, 30, 2331-2333.
- [71] Negrete, R.E., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B.K., Breitmaier, E., Eckhardt, G., (1993), two new anti inflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*, *Journal of ethnopharmacology*, 40, 149-153.
- [72] Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.L., (1970), sesquiterpene lactones from *Centurea melitensis*, *Anales de Quimica*, 70,158.
- [73] Gonzalez, A.G., Artega, J.M., Breton, J.L., (1975), elemanolides from *Centaurea melitensis*, *Phytochemistry*, 14, 2039-2041.
- [74] Navarro, J., Caballero, M.C., Moran, J.R., Medarde, M. and Grande, M., (1990), guaianolides and eudesmanolides from *Centaurea ornate*, *Journal of Natural Products*,



53, 573-578.

- [75] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Cabrera, J. and Massanet, G.M., (1974), *Anales de Quimica*, 70,107.
- [76] Bruno, M., Nostro, M.P., Gedris, T.E and Herz, W., (1996), sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea nicaensis*, *Phytochemistry*, 41(1), 335-336.
- [77] Karamenderes, C., Bedir, E., Abou-Gazar, H. and Khan, I., (2007), chemical constituents of *Centaurea cadmea*, *Chemistry of Natural compounds*, 43(6), 694-695.
- [78] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Amaro, J.M., Massanet, G.M., Galindo, A. and Cabrera, I., (1978), sesquiterpene lactones from *Centaurea linifolia* Vahl., *Canadian Journal of Chemistry*, 56,491.
- [79] Nowak, G., (1992), a chemotaxonomic study of sesquiterpene lactones from subtribe centaureinae of the compositae, *Phytochemistry*, 31, 2363-2368.
- [80] El Dahmy, S., Bohlmann, F., Sarg, T.M., Ateya, A. and Ferrag, N., (1985), new Guaianolides from *Centaurea aegyptica*, *Planta. Medica*, 51, 176-177.
- [81] Maurizio, B., Sergio, R., Antonelle, M., Rosa Angela, R., Nelly A, A., (2005) guaianolides from *Centaurea babylonica*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 33, 817-825.
- [82] Rustaiyan, A., Niknejad, A., Zdero, C. and Bohlmann, F., (1981), a guaianolide from *Centaurea behen*, *Phytochemistry*, 20, 2427.
- [83] Öksüz, S., Clark, R. and Herz, W., (1993), a guaianolide diol monoacetate from *centaurea behen* and *C. Solstitialis* ssp. *Schouwii*, *Phytochemistry*, 33, 1267.
- [84] Bohlmann, F. and Gupta, R.K., (1981), [Guaianolides from \*Centaurea canariensis\*](#), *Phytochemistry*, 20, 2773.
- [85] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Cabrera, L., Massanet, G.M, Mansilla, H., Galindo, A., (1978), two sesquiterpene lactones from *Centaurea canariensis*, *Phytochemistry*, 17, 955-

956.

- [86] Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N., Feria, M., (1978), cytostatic activity of sesquiterpene lactones from Compositae of the Canary Islands, *Planta.Medica*, 33(4), 356-359.
- [87] Collado, G., Macias, F.A., Massanet, G.M. and Rodriguez luis, F., (1985), Guainolides From *Centaurea canariensis*, *Phytochemistry*, 24, 2107-2109.
- [88] Geppert, B., *Ph.D.Dissertation*, Medical academy of Poznan,Poland,(1979).
- [89] Negrete, R.E., Latorre, I., Backhouse, N., Pesa, R.,Delporte,C., (1988), guaianolides from *Centaurea chilensis* and *Centaurea floccose*, *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 112, 144-146.
- [90] Bruno, M. and Herz, W., (1988), sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea cineraria subsp.Umbrosa*, *Phytochemistry*, 27, 1873-1875.
- [91] Fernandez, I., Garcia, B., Grancha, F. and Pedro, J.R., (1989), sesquiterpene lactones, flavonoids and coumarins from *Centaurea collina*, *Phytochemistry*, 28(9), 2405-2407.
- [92] Öksüz., S. and Topçu,G.,(1994), guaianolides from *Centaurea glastifolia*, *Phytochemistry*, 37, 487-490.
- [93] Öksüz., S., Serin, S. and Topçu, G., (1994), sesquiterpene lactones from *Centaurea Hermannii*, *Phytochemistry*, 35(2), 435-438.
- [94] Jewstratowa, R.I., Szejezenkow, I., Rybalko, K.S., (1973), structure of sesquiterpene lactone in *Centaurea hrcanica*, *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2, 161.
- [95] Jewstratowa, R.I., Muchametzanow, M.N., Szejezenkow, I., Szretera, I., Pakaen, D.A., (1969), *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 3,186.
- [96] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Breton, J.L., (1972), Constituents of compositaeXV. Chlorophysopifolin A and B, two new sesquiterpene lactones isolated from *Centaurea*

*Hyssopifolia* Vahl., *Tetrahedron. Letters*, 13(20), 2017-2020.

- [97] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B., Breton, J.L., Massanet, G.M., Triana, J., (1974), chlorohyssopifolin C, D, E and vahlenine, four new sesquiterpene lactones from *Centaurea*, *Phytochemistry*, 13, 1193-1197.
- [98] Rustaiyan, A., Sharif, Z., Tajoredi, A., Ziesche, J. and Bohlmann, F., (1984), neve guaianolide aus *Centaurea imperialis*, *Planta Medica*, 193-194.
- [99] Massiot, G., Morfaux, A.M, Le Men-Olivier, L., Bouquant, J., Madaci, A., Mahamoud, A., Chopova, M. and Aclinou, P., (1986), guaianolides from the leaves of *Centaurea incana*, *Phytochemistry*, 25, 258-261.
- [100] Gonzalez, A.G., Bermejo, J.B. and Massanet, G.M., (1977), chemistry of plant compounds XXIX. Active principles of *Centaurea janeri*, *Revista Latinoamericana de Quimica*, 8,176.
- [101] Öksüz., S. and Putun, E., (1983), guaianolide from *Centaurea kotschyi*, *Phytochemistry*, 22, 2615-2616.
- [102] Rybalko, K.S., Bankovskii, A.I. and Kibalcicz, P.N., (1964), *Anales de Quimica*, 34, 1358.
- [103] Fvsiratova, R.I., Scheichenko, V.I. and Rybalko, K.S., (1973), *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 9,161.
- [104] Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Khalfallah, N. and Aclinou, P., (1997), guaianolides from *Centaurea musimomum*, *Phytochemistry*, 45, 1449-1451.
- [105] Öksüz., S. and Serin, S., (1997), triterpenes of *Centaurea ptosimopappoides*,

- Phytochemistry*, 46, 545-548.
- [106] Stevens, K.L., (1982), sesquiterpene lactones from *Centaurea repens*, *Phytochemistry*, 21, 1093-1098.
- [107] Santos, S.M.B.P., Britopalma, F.M.S., Grande, M., (1995), constituents of *Centaurea rothmalerana*, *Fitoterapia*, XVI, 285.
- [108] Jakupovic, J., Jia, Y., Pathak, V.P., Bohlmann, F. and King, R.M., (1986), bisabolone derivatives and sesquiterpene lactones from *Centaurea* species, *Planta Medica*, 52, 399-401.
- [109] Daniewski, W., Nowak, G., Pankowska, E., Giaadis, T., Routsis, E., Rychlewska, U. and Szezepanska, B., (1993), sesquiterpene lactones from *Centaurea salonitana*, *Phytochemistry*, 34(2), 445-447.
- [110] Youssef, D. and Frahm, A.W., (1993), chlorine-containing guaianolides from the aerial parts of *Centaurea scoparius*, *Planta Medica*, 59(7), 603.
- [111] Youssef, D. and Frahm, A.W., (1994), Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*, chlorinated guaianolides of the aerial parts, *Planta Medica*, 60(3), 267-271.
- [112] Youssef, D. and Frahm, A.W., (1993), *Planta Medica*, 60, 572.
- [113] Youssef, D. and Frahm, A.W., (1996), circular dichroism of C-7, C-6 transfused guaianolides of *Centaurea scoparia*, *Phytochemistry*, 41, 1107-1111.
- [114] Helal, A.M., Nakamura, N., Meselhy, M. R., El-Fishawy, A.M., Hahori, M. and Mahran, G. H., (1997), guaianolides from *Centaurea scoparia*, *Phytochemistry*, 45, 551-554.
- [115] Starg, T.M., El-Dahmy, S., El-Domiaty, S. and Ateya, A., (1988), guaianolides and other constituents from *Centaurea sinaica*, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 58, 129-134.
- [116] Bruno, M., Diaz, J.G and Herz, W., (1991), guaianolides and lignans from *Centaurea*

- solstitialis, *Phytochemistry*, 30, 4165-4166.
- [117] Hambarde, M., Wang, Y., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.I., Jenner, P. and Hostettman, K., (1991), *Planta Medica*, 57, A8.
- [118] Appendino, G., Gariboldi, P. and Belliardo, F., (1986), sesquiterpene lactones from *Centaurea uniflora* subsp *Nervosa*, *Phytochemistry*, 25, 2163-2165.
- [119] Oksuz, S., B. Halfon, and B. Terem, (1988), flavonoids of *Centaurea cuneifolia*, *Planta Medica*, 54(1), 89.
- [120] Ali, Y. E., Omar. A. A., Sarg.T.M and Slatkin. D. J, (1987), chemical constituents of *Centaurea pallescens*, *Planta Medica*, 53(5), 503-504
- [121] Cardona, M. L., Fernandez, I. Jo& Pedro, R. and Beatriz,P., (1991), sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea aspera*, *Phytochemistry*, 30(7), 2331-2333.
- [122] Ahmed, Z. F., Rimpler, H., Hamouda, F. M., Rizk, A. M and Ismail, S. I, (1970), the flavonoid constituents of certain *Centaurea* species grown in Egypt , *Phytochemistry*, 9(7), 1595-1601.
- [123] Pedja, J. k., Vele, T., Slobodan, M., Vlatka V. and Petar, D., (2004), *Marin Biochemical Systematics and Ecology*, 32, 355–357.
- [124] Picher, M. T., Seon, E. and Tortadjada, A., (1984), 9 $\alpha$ ,15-dihydroxygermacra-1(10)-dien-11 $\beta$ ,13-dihydro-6 $\alpha$ ,12-olide, a germacranolide isolated from *Centaurea aspera* subsp *stenophylla*, *Phytochemistry*, 23(9), 2956-2958.
- [125] Bandyukova, V. A., Khalmatov, Kh. Kh. and Alimov, Kh. I., (1969), *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 5(4), 324-325
- [126] Akkal, S., Benayache, F., Medjroubi, K., Tillequin, F. and Seguin, E., (2003), flavonoid aglycones from *Centaurea napifolia*, *Biochemical Systematics and*

- Ecology*, 31, 641–643.
- [127] Oksuz, S. and Johansson, C., (1984), 6-metoxylated and C-glycosyl flavonoids from *Centaurea* species, *Journal of Natural Products*, 47(5) , 902-903.
- [128] Flamini, G., Bulleri, C. and Morelli, I., (2002), secondary constituents from *Centaurea horrida* and their evolutionary meaning, *Biochemical Systematics and Ecology*, 30, 1051-1054.
- [129] Oksuz, S. and Putun, E., (1987), sesquiterpene lactones from an unspecified variety of *Centaurea*, *Doga. Kim.Ser.*, 11(2), 66-71.
- [130] Gousiadou, C. and Skaltsa, H., (2003), secondary metabolites from *Centaurea Orphanidea*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 31, 389-396.
- [131] Shoeb, M., Celik, S., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., M. MacManus, S. M., Nahar, L., Thoo-Lind, P. K. and Sarkere, S. D., (2005), isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkini*, *Tetrahedron Letters* , 61, 9001-9006
- [132] Youssef, D. and August, W. F., (1995), constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*, III. phenolic constituents of the aerial parts, *Planta Medica*, 61, 570-573
- [133] Ferreres, F., and Tomas, F., (1980), derivados uronicos de la apigenina en la *Centaurea aspera* (Compositae), *Anales de Quimica Series C*, 76(1), 92-93.
- [134] Amer, M.M.A., Salama, O.M., Omar, A.A., (1984), methylated flavonoid aglycones from *Centaurea alexandrina*, *Acta Pharmaceutica Jugosavial*, 34, 257-259.
- [135] Gonnet, J. F., (1993), flavonoid glycoside variation in wild specimens of *Centaurea triumfetti* (Compositae) and comments on its relation ships with *centaurea Montana*

- based on flavonoid fingerprints, *Biochemical Systematics and Ecology*, 21(3), 389-396.
- [136] Mansour, R. M. A., Abdalla, M. F, and Salah, N. A. M, (1988), Quercetin 3,7-disulfate from *Centaurea alexandrina*, *Bulletin of Chemical Society of Ethiopia*, 2(1), 45-46.
- [137] Gonnet, J. F., These de Doctorat, Université Lyon I., (1989).
- [138] Ulubelen, A. and Oksuz, S., (1982), cytotoxic flavones from *Centaurea urvillei*, *Journal of Natural Products*, 45(3), 373.
- [139] Gonnet, J. F., (1996), flavonoid variation in wild specimens of *Centaurea Montana*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 24(5), 447-460.
- [140] Asen, S., and Horowitz.R. M., (1974), apigenin-4'-O- $\beta$ -glucoside 7-O- $\beta$ -glucuronide: the copigment in the blue pigment of *Centaurea cyanus*, *Phytochemistry*., 13(7), 1219-1223.
- [141] Tamura, H., Kondo, T., Kato, Y. and Goto, T., (1983), structures of succinyl anthocyanin and a malonyl flavone two constituents of the complex blue pigment of cornflower *Centaure cyanus*, *Tetrahedron. Letters*, 24 (51), 5749- 5752.
- [142] Ferreres, F. and Tomas, F., (1980), flavonoids of the *Centaurea aspera* (Compositae), *Liaison-Groupe polyphenol*, 9, 294-301.
- [143] Ferreres, F. and Tomas, F., (1980), derivados urònicos de la apigenina en la *Centaurea aspera* (Compositae), *Anales de Quimica Series C*, 76(1), 92-93.
- [144] Flamini, G., Antognoli, E. and Morelli, I., (2001), two flavonoids and other compounds from the aerial parts of *Centaurea bracteata* from Italy, *Phytochemistry*, 57, 559–564.

- [145] Takeda, K., Akiko, O. A., Saito, S., Furuyama, D., Tomita, A., Kojima, Y., Yamadera, M. and Sakuta, M., (2005), components of protocyanin, a blue pigment from the blue flowers of *Centaurea cyanus*, *Phytochemistry*, 66, 1607–1613.
- [146] Ribeiro, N.L., Nahar, L., Kumarasamy, Y., Mir-Babayev, N. and Sarker, S.D., (2002), flavonoid C-glucosides and lignans from *Centaurea macrocephala*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 30, 1097–1100
- [147] Kamanzi, K., Raymond, J. and Voirin, B., (1983), the C-glycosyl flavonoids from flowers of *Centaurea malitensis*, *Plantes Medicinal et Phytotherapie.*, 17(1), 47-51.
- [148] Athmani, G., Benayache, F., Benayache, S. and Dendougui, H., (1998), *Journal de la Societe Algerienne de Chimie*, 8(1), 29-36
- [149] Mishio, T., Honma, T. and Iwashina, T., (2006), yellow flavonoids in *Centaurea ruthenica* as flower pigments, *Biochemical Systematics and Ecology*, 34, 180-184.
- [150] Flamini, G., Pardini, M. and Morelli, I., (2001), a flavonoid sulphate and other compounds from the roots of *Centaurea bracteata*, *Phytochemistry*, 58, 1229–1233.
- [151] Negrett, R. E., Lator, I., Backhouse, N., Pena, R. and Delporte, C., (1988), flavonoides et lactones de *Centaurea chilensis* Hook et Arn, *Plantes Medicinal et Phytotherapie*, 22(1), 1-10.
- [152] Flaminia, G., Pardinia, M., Morellia, I. and Ertugrulb, K., (2002), a flavonoid sulphate and other compounds from the roots of *centaurea bracteata*, *Phytochemistry*, 61, 433–437
- [153] Aqil, M., Khan, I. Z. and Goni, A. D., (1998), chemical investigation of the methanolic



- extract of *Centaurea senegalensis* Dc, *Bulletin of Chemical Society of Ethiopia*, 12 (2), 177-180.
- [154] Bohlmann, F. and Zdero, C., (1967), isolation of Centaureidin from *Centaurea* species, *Tetrahedron Letters*, (33), 3239-3242.
- [155] Roesler, H., Star, A E. and Mabry, T. J., (1971), new 6- methoxyflavonols from *Centaurea jacea*, *Phytochemistry*, 10(2), 450-451.
- [156] Gonzales, A. G., Bermejo, J., Breton, J. L. and Triana, J., (1971), flavonoids of *Centaurea hyssopifolia*, *Anales de Quimica*, 67(8), 795-799.
- [157] Flamini, G., Giuseppe Stoppelli, G., Morelli, I., Ertugrul, K., Dural, H., Osman Tugay, O. and Demirelma, H., (2004), secondary metabolites from *Centaurea isaurica*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 32, 553–557.
- [158] Farkas, L., Horhammer, L., Wagner, H., Roesler, H. and Grniak. R., (1964), *Magyar Kémiai Folyóirat*, 70(7), 310-312
- [159] Wagner, H., Hoer, R., Murkami, T. and Farkas, L., (1973), studies on the glycosides of *Centaurea jacea* L.IV isolation, structure analysis and synthesis of 4',5,7 trihydroxy 3'-6-dimethoxy flavones-7-mono beta-D- glucopyranoside (jaccosid), a new flavones glycoside from the root of *Centaurea jacea* L., *Chemische Berichte*, 106(1), 20-27.
- [160] Breton, G. l., Gonzales, A. G. and Rodriguez, M. R., (1969), flavonoids from *Centaurea rothmalerana*, *Anales de Quimica*, 64(2) , 297- 301.
- [161] Negrett, R. E., Lator. I., Backhouse, N., Pena, R., and Delporte, C., (1988), some flavonoids of *Centaurea floccose* Hook and Arn, *Plantas Medicinal et Phytotherapie*, 22(1), 1-10.

- [162] Negrett, R. E., Backhouse, N., Pravo, B., Erazo, S., Garcia, R. and Avendano, S., (1987), *Plantas Medicinal et Phytotherapie.*, 22(2), 168-172.
- [163] Ulubelen, A., Oksuz, S. and Mercilli, A. H., (1988), palmitic acid ester of sitosteril-3- $\beta$  glucoside from *Centaurea regia*, *Phytochemistry*, 27(12), 3964-3965.
- [164] Fathallah, H. M., Kassem, F. F., El-Shaer, N. S., (1994), *Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(3), 219-222.
- [165] Kery, A., Tawaij, H. A. and El-Khazraji, N. K., (1985), methylated flavones from *Centaurea phyllocephala*, *Herba Hungarica*, 24(23), 183-194.
- [166] Tawaij, H. A. A., Kery, A. and El-Khazraji, N. K., (1983), some pharmacological, toxicological and phytochemical investigations on *Centaurea phyllocephala*, *Journal of Ethnopharmacology*, 9(23), 299-314.
- [167] Al-Easa, H. S., Phd. D., Thesis, University of Reading, Reading England, (1990).
- [168] Oksuz, S., Ulubelen, A., Aynechi, Y., and Wagner, H., (1982), *Centaurea alexandrina*. Egypte activité cytotoxique methylated flavonoids, *Phytochemistry.*, 21(11), 2747-2749.
- [169] Gousiadou, C. and Skaltsa, H., (2003), secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(4), 389– 396.
- [170] Gadeschi, E., Jorge, Z. D., Massanet, G. M. and Lurs, F. R., (1989), two derivatives of cistic acid from *Centaurea arguta*, *Phytochemistry.*, 28(8), 2204-2206.
- [171] Bruno, M., and Herz, W., (1988), sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea*

- cineraria* subsp *umbrosa*, *Phytochemistry*, 27(6), 1873-1875.
- [172] Oksuz, S., Halfon, B, and Terem, B., (1988), flavonoids of *Centaurea cuneifolia*, *Planta Medica*, 54(1), 89.
- [173] Santos, M.B.P., Broti Balma, F., Grande, M.B., (1992), flavonoids from *Centaurea rothmalerana*, *Groupe Polyphenol*, 153-156.
- [174] Kupchan, S.M. et al., (1965), flavonoids from *Centaurea rothmalerana*, *Groupe Polyphenol*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 929
- [175] Asen, S. and Horowitz, R. M., (1974), apigenin-4'-O-b-D-glucoside-7-O-b-D-glucuronide, The copigment in the blue pigment of *Centaurea cyanus*, *Phytochemistry*, 13(7), 1219-1223.
- [176] Collado, I.G, Macias, F. A., Massanet, G .M., Lius, F. R., (1985), flavonoids from *Centaurea clemente* L., *Journal of Natural Products*, 48(5), 819-822.
- [177] Collado, I. G, Macias, F. A., Massanet, G. M., Lius, F. R., (1986), structure chemistry and stereochemistry of clementeins, Sesquiterpene lactones from *Centaurea clementei*, *Tetrahedron letters*, 42(13), 3611-3622.
- [178] Oksuz, S. and Ayyildiz, H., (1986), sesquiterpene lactones from *Centaurea cornopifolia*, *Phytochemistry*, 25(2), 535-537.
- [179] Hieu-Hong Chou, Masood Parvez, M., Muhammad Shaiq Ali, M., Shakeel, A. and Waqar, A., (2002), cirsimaritin, *Acta Crystallographica Section E*, 58 (3), 285–287.
- [180] Yan, X. and Liang J.Y., (2005), composition chimique des aliments *Sonchus oleraceus* L., *Journal of China Pharmaceutical University* , 36(5) 411-413.
- [181] Georgiadou, E., (1999), phytochemical investigation of *Centaurea thessala*, *Georg.M. Sc. Athens*.

- [182] Akkal, S., Benayache, F., Benayache, S. Medroubi, K., Jay, M., Tillequin, F., Seguin, E., (1999), a new flavones glycoside from *Centaurea furfuracea*, *Fitoterapia*, 70, 368-370.
- [183] Kamanzi, K., Raymond, J. and Voirin, B., (1982), flavone glycosides of *Centaurea melitensis* (Compositae), *Die Pharmazie*, 38(7), 494-495.
- [184] Flamini, G., Bulleri, C., Morelli, I. and Manunta, A., (2000), a new flavonoid glycoside from *Centaurea horrida*, *Journal of Natural Products*, 63, 662-663.
- [185] Christensen, L. P. and Lam, J., (1991), flavones and other constituents from *Centaurea* species, *Phytochemistry*, 30, 2663-2665.
- [186] Bohlmann, F., and Gupta, R. K., (1981), guaianolides from *centaurea canariensis*, *Phytochemistry*, 20(12), 2773-2775.
- [187] Ribeiro, N.L., Nahar, L., Kumarasamy, Y., Mir-Babayev, N. and Sarker, S.D., (2002), Flavonoid glucosides and lignan from *Centaurea macrocephala*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 30, 1097–1100.
- [188] Zapesochonaya, G.G., Evstratova, R.I., Muthan, M.N., (1977), *Khimiya Prirodnykh Soedinii*, 5, 705-707.
- [189] Pegel, K.H, (1997), The importance of sitosterol and sitosterolin in human and animal nutrition, *South Africa Journal of Science*, 93, 263-268.
- [190] Jones, P.J, MacDougall, D.E., Ntanios, F., Vanstone C.A., (1997), dietary phytosterol as cholesterol lowering agents in humans, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 75,217-27.
- [191] Gavina, F., Delgado, J. Gonzalles, M.and Villar, E., (1974), *Quimica*, 70(12) 1035-

1036.

- [192] Bruno, M. and Herz, W., (1988), sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea cineraria* subsp. *Umbroa*, *Phytochemistry*, 27(6),1837-1875
- [193] Barrero, F. A., Sanchez, J.F. and Rodriguez, I., (1989), germacranolides from *Centaurea melitensis*, *Phytochemistry*, 28, 1975.
- [194] Santos, M.B.P., Broti Balma, F., Grande, M.B., (1992), flavonoids from *Centaurea rothmalerana*, *Groupe Polyphenol*, 153-156.
- [195] Kamanzi, K., Raymond, J. and Voirin, B., (1982), *Planta Medica*, 16(1), 30-33
- [196] Akkal, S., Thèse de doctorat d'état, Université de Constantine, (2001),
- [197] Kamanzi, K., Raymond, J. and Voirin, B., (1983), *Plantes Medicinal et Phytotherapie*, 17(1), 47-51.
- [198] Ahmed, N. and Bibi, R., (1979), chemical investigation of *Centaurea iberica*, *Fitoterapia*, 50(5), 199-200.
- [199] Gonzales, A. G., Arteaga, G. M. , and Breton, J. L., (1973), germacranolide from *Centaurea eridis*, *Phytochemistry*, 12 ,2997-2999.
- [200] Kery, A., Tawaij, H. A. A and El-Khazraji, N. K., (1985), *Herba. Hungarica* , 24(23), 183- 194.
- [201] Wei, H.X., Gao, W.Y., Tian, Y.K., Guan, Y.K. Huang, M.H., Cheng, D.L., (1997), new eudesmane sesquiterpene and thiophene derivatives from the Roots of *Rhaponticum uniflorum* , *Die Pharmazie*, 52(3), 245-247.
- [202] Orallo, F., Lamella, M. and Carnica, M., (1988), two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*, *Planta Medica*, 64, 116-119.
- [203] Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B., (1982), flavone glycosides of *Centaurea*

- melitensis* Compositae, *Die Pharmazie*, 37, 454-455.
- [204] Kamanzi, K., Voirin, B. and Raynaud, J., (1983), the C-glycosyl flavonoids from flowers of *Centaurea malitensi*, *Plantes Medicinal et Phytotherpie.*, XVII (1), 47- 51.
- [205] Bandyukova, V.A., (1967), *Khimiya Prirodnikh Soedinii*, 3(1), 58-59.
- [206] Mahmoud, Z. F., Kasem, F. F. and Abdessalam, N. A., (1986), phytochemical study of *centaurea calcitrapa*, *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 27(1-4), 283-289.
- [207] Barrero, A.F., Oltra, J.E., Rodriguez, I., Barragan, A., Gravalos, D.G., Ruiz, P., (1995), lactones from species of *Centaurea*. cytotoxic and antimicrobial activities, *Fitoterapia*, 66(3), 227-230
- [208] Özçelik,B., Gübüz,I., Karaoglu,T. and Yeşilada,E., (2007), antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *centaurea solstitialis* L., *Microbiological Research*, 10, 1016.
- [209] Djeddi,S., Karioti,A.,Sokovic,M.,Koukoulitsa,C. and Skaltsa,H.,(2008), a novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata* structure elucidation, antimicrobial activity and prediction of pharmacokinetic properties, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 3725-3731.
- [210] Medjroubi,K., Benayache,F., Bermejo,J.B., (2005), sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. antiplasmodial and cytotoxic activities, *Fitoterapia*, 76,744-746.
- [211] Suchy,M., Samek, Z., Herout, V., and Sorm, F., (1968), isolation of repin from *Centaurea hyrcanica*, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 33, 2238.
- [212] Toribio, M.S., Oriani, D.S. and Skliar, M.I., (2004), actividad antimicrobiana de *Centaurea solstitialis* y *Centaurea calcitrapa*, antimicrobial activity of *Centaurea solstitialis* and *Centaurea calcitrapa*, *Ars Pharmae*, 45(4), 335-341.

- [213] Barrero, A.F., Herrador, M.M, Arteaga, P., Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I., Garcia-Moreno, M., Gravalos, D.G., (1997), cytotoxic activity of flavonoids from *Carthamus arborescens*, *Ononis natrix ssp.ramosissima* and *Centaurea malacitana* , *Fitoterapia*, 68(3), 281-283.
- [214] Farrag, N.M., Abd El Aziz, E.M., El-Domiaty, M.M, El Shafea, A.M., (1993), phytochemical investigation of *Centaurea araneosa* growing in Egypt, *Zag. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 29-45.
- [215] Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Öksüz, S., (1998), cytotoxicity assay of some plants from *Asteracea*, *Fitoterapia*, 69(1), 81-82.
- [216] Kaj-A-Kamb, M., Amoros, M., Girre, L., (1992), chemical and biological activity of the Genus *Centaurea*, *Pharmceutica Acta Helvetiae*, 67(7), 178-188.
- [217] Orallo, F., Lamela, M., Camina, M., Uriatre, E., Calleja, M., (1998), preliminary study of the potential vasodilator effects on rat aorta of Centaurein and Centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis* , *Planta Medica*, 64(2), 116-119.
- [218] Baytop, T., Türkiye de *Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*, *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, (1999), 316.
- [219] Negrete, R., Backhouse, N., Avendano, S., San Martin, A., (1984), dehydrocostus lactone and 8 $\beta$ -hydroxydehydrocostus lactone in *Centaurea chilensis* Hook. and Arn., *Plantas Medicinales et Phytotherapie*, 18(4), 226-232.
- [220] Negrete, R., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B.K., Breitmaier, E., Eckhardt, G., (1993), two new antiinflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*, *Journal of Ethnopharmacology*, 40(3), 149-153.
- [221] Sepulveda, S., Delhvi, S., Koch, B., Zilliken, F., (1994), constituents of *Centaurea chilensis* , *Fitoterapia*, 65(1), 88-89.
- [222] Chucla, M.T., Lamela, M., Gato, A., Cadavid, I., (1988), *Centaurea corcubionensis*: A Study of its Hypoglycemic activity in Rats, *Planta Medica*, 107-109.

- [223] Lonergan, G., Routsis, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Larsen, L.K., Caolan, F.R., (1992), isolation, NMR Studies and biological activities of Onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*, *Journal of Natural Products*, 55(2),
- [224] Seghiri, R., Boumaza, O., Mekkiou, R., Benayache, S., Mosset, P., Quintana, J., Estevez, F., Leo, N. F., Bermejo, J.B. and Benayache, F., (2009), a flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*, *Phytochemistry Letters*, 77, 5.
- [225] Mohammad, S., Marcel, J., Stephen, M.M.M., Sezgin, C., Lutfun, N., Paul, K.T.L. and Stayajit, S., (2007), anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the aerial parts of *Centaurea gigantean*, *Journal of Natural Medicines*, 61, 164-169.
- [226] Gordana, R., Mladen, K., Nada, P., (1997), *Antiviral Research*, 36, 125-129.
- [227] Akbar, S., Fries, D.S., Malone, M.H., (1995), effect of various pretreatments on the hypothermic activity of repin in naive rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 49(2), 91-99.
- [228] Maymo, A.C., Cervera, A., Garcera, M.D., Martinez, R., (1999), sesquiterpene-related compounds as endocrine disruptors in *Oncopeltus fasciatus*, and potential reduced glutathione synthesis modifiers, *Science of the Total Environment*, 233(1-3), 163-166.
- [229] Kaj-A-Kamb, M., Amoros, M., Chulia, A.J., Kaouadji, M., Mariotte, A.M., Girre, L., (1991), screening of invitro antiviral activity from brittany plants, specially from *Centaurea nigra* L., *Journal de Pharmacie de Belgique*, 46(5), 325-326
- [230] Sathiyamoorthy, P., Lugasi-Evgi, H., Schlesinger, P., Kedar, I., Gopas, J., Pollack, Y., Golan-Goldhirsh, A., (1999), screening for cytotoxic and antimalarial activities in desert plants of the Negev and Bedouin market plants products, *Pharmaceutical Biology*, 37(3), 188-195.
- [231] Arif, R., Küpelí, E., Ergun, F., (2004), the biological activity of *Centaurea* species,



- Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 17(4), 149-164.
- [232] Ozenda, Flore du Sahara, edition CNRS, (1983), 450.
- [233] Bentamène, A., *Thèse de doctorat d'Etat*, Université Mentouri de Constantine, (2005).
- [234] Bensouissi, C., *Thèse de magister*, Université Mentouri de Constantine, (2008).
- [235] Baali, N., *Thèse de magister*, Université de Mentouri de Constantine, (2003).
- [236] Dekdouk, N., *Thèse de magister*, Université de Mentouri de Constantine, (2003)
- [237] Gordon L. Lange and Moses Lee Asymmetric induction in mixed [2 + 2] photoadditions employing a chiral auxiliary in the alkene component, 1985, *Tetrahedron Letters*, 26 (50), 6163-6166.
- [238] Frederick, E. Z, Renata, X. K and Nathan N. K. Yee (2000), Studies directed toward the synthesis of FS-2: observations on the fragmentation of cyclobutylcarbonyl radicals, *Tetrahedron Letters*, 41, 5155- 5159
- [239] Shojiro, M., Kunihiro, T.T.M., Seiji, K. and Shosuke Y., (1994), facile Synthesis of both linear and angular triquinanes from the Tricycle [5.4.0.0<sup>15</sup>] -undec-9-ene-8,11-dione efficiently produced by a combination of electro- and photochemical reactions. *Tetrahedron Letters*, 35(27), 4817-4818.
- [240] Parameswaran, P. S., Naik, C. G., Kamat, S. Y., Puar, M. S., Das, P., Hegde, V. R., (1998), studies on the secondary metabolites from the Indian gorgonian subergorgia suberosa: isolation and characterization of four analogues of the cardiotoxin subergorgic acid, *Journal of Natural Products*, 61, 832-834.
- [241] Chen, B.H., Jiao, K.F., Ji Q.E. and Song, H.Q, (1989), studies on the relationship between the MO indices and anticholinesterase activity of subergorgin, *Journal of Molecular Structure*, 188, 167-174.
- [242] Tan, X., Ye, H., Zeng, L., Cui, Z., He, S., (1990), an organophosphorus (Soman) antidote from gorgonian coral, *Subergorgia Suberosa. Zhongguo Haiyang Yaowu*, 9,

- 11-12.
- [243] Giesemann, A., Bichland, B., Lieberei, R., (1986), identification of scopoletin a phytoalexin of the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Journal of Phytopathology*, 117, 373– 376.
- [244] Yanjing, C., Jinghe, Y., Zhiling, W., Xia Wu and Feiwang, (2007), scopoletine as fluorescence probe for determination of protein, *Spectro chemical acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 66, 686-690.
- [245] Zhiwei, Q., Jun, G., Ping, D., Jianhu, Lu., Xiaozhou, F., Songgang, Li., Yong, W., Jianwei, W. and Yingbin, L., (2010), reactive oxygen species mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction contribute to cirsimaritin induced apoptosis in human gallbladder carcinoma GBC-SD, *Cells cancer letters*, 295, 252-259.
- [246] Fang Dai, Q.M., Bozhou Li lyang and Zhongli, L., (2006), protective effects of flavonol and their glycosides against free radical induced oxidative hemolysis of red blood cells, *Life Sciences*, 78(21).
- [247] Seghiri, R., Mekkiou, R., Boumaza, O., Benayache, S., Bermejo, J., Benayache, F., 2006, Phenolic compounds from *Centaurea Africana*, *Chemistry of Natural Compounds*, 42 (5).
- [248] Roengsumran, S., Petsom, A., Ngamrojanavanich, N., Rugsilp, T., Sittiwicheanwong, P., Khorphueng, P., Cherdshewasart, W., Chaichantipyuth, C., (2000), flavonoid and Flavonoid glycoside from *Butea superba* Roxb. and their cAMP phosphodiesterase inhibitory activity, *Journal of Scientific Research of Chulalongkorn University*, 25(1), 169-176.
- [249] Dayong, W, Y., Zhou, Y.H, Guoy, Wang, J., Zhou, H., Fawcett, J.P., (2009), mechanism of

- CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols, *Drug Metabolism and Disposition*, 31, 629-634.
- [250] Lazari, D., Garcia, B., Skaltsa, H., José R. P. and Harvala, C., (1998), sesquiterpene lactones from *Onopordon laconicum* and *O. sibthorpiatum*, *Phytochemistry*, 47(3), 415-422.
- [251] Gonzalez, G., A., Bermejo, J., Toledo, F., Daza, R., L., (1985), sesquiterpene lactones from *Centaurea arbutifolia*, *Phytochemistry*, 20(8), 1895-1897.
- [252] Alberto Marco, J., Juan F. S. C., Yuste, A., Sancenón, F., Carda, M., (2005), sesquiterpenes from *Centaurea aspera*, *Phytochemistry*, 66, 1644-1650.
- [253] Aslan, U., Öksüz, S., (1999), chemical constituents of *Centaurea cuneifolia*, *Turkish Journal of Chemistry*, 23, 15-20.
- [254] Bruno, M., Fazio, C., Passanati, S., Paternostro, M. P., Diaz, J. G., Herz, W., (1994), sesquiterpene lactones from *Centaurea sphaerocephala* SSP. *sphaerocephala*, *Phytochemistry*, 35(5), 1371-1372.
- [255] Skaltsa, H., Lazari, D., Panagouleas, C., Georgiadou, E., Garcia, B., Sokovic, M., (2000), sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. Antifungal activity, *Phytochemistry*, 55, 903-908.
- [256] Antonio M. Fortuna, Elmira C. de Riscal, Cesar A. N. Catalana, Thomas E. Gedris, Werner Herz, (2001), sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 967-971.
- [257] Bicha, S., Bentamene, A., Benaissa, O., Benayache, S., Garcia, V. P., Leon, F., Brouard, I., Bermejo, J. and Benayache, F., (2011), flavonoid aglycones from *Centaurea maroccana*, *Chemistry of Natural Compounds*, 47(1)

## Résumé

Notre travail fait partie du programme de recherche de notre laboratoire qui porte sur l'étude phytochimique des plantes du genre *Centaurea* (Compositae). Les espèces de ce genre sont des réservoirs potentiels de métabolites secondaires bioactifs.

Ce travail est consacré à l'étude de la composition chimique de deux espèces endémiques au Maghreb, *Centaurea maroccana* et *Centaurea acaulis*. L'étude de la phase chloroforme de l'extrait hydro-alcoolique des parties aériennes de *Centaurea maroccana*, par chromatographie sur colonne de gel de silice suivie de purification sur colonne et/ou sur plaques préparatives de gel de silice 60 a permis l'obtention à l'état pur et natif d'une  $\gamma$ -lactone bicyclique nouvelle que nous avons nommée maroccanine. Cette investigation a également permis l'isolement et l'établissement de structures de quatre lactones sesquiterpéniques dont deux nouvelles pour le genre *Centaurea* ainsi que cinq flavonoïdes, une coumarine et un ester aromatique. L'étude de la phase acétate d'éthyle de l'extrait hydro-alcoolique des parties aériennes de *Centaurea acaulis* a mené après fractionnement sur une colonne de gel de silice normale et purification par chromatographie sur couches minces de gel de silice 60, à l'isolement et l'établissement de structures de 5 produits purs. Il s'agit de trois flavonoïdes, d'une coumarine et d'un acide aromatique.

Les produits isolés et déterminés dans le cadre de ce travail sont :

La maroccanine, le  $8\alpha$ -(2'-hydroxyméthyl-2'-butenoyloxy)-sonchucarpolide, la  $8\alpha$ -(2'-hydroxyméthyl-2'-butenoyloxy) dehydromelitensine, l'éthylparabène, la scopolétine, la cirsimaritrine, le 6-méthoxyisokaempferide, l'hispiduline, l'apigénine, la dehydromelitensine, l'isokaempferide, la  $5H\alpha,6H\beta,7H\alpha,-15$ -hydroxy- $8\alpha$ -(1,2' dihydroxyéthyl)-acryloxy-elema-1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olide, l'acide *para*-hydroxy benzoïque, le 6-méthoxyisopratol, l'ermanine et l'esculétol.

Les structures ont été élucidées par les techniques spectroscopiques notamment la spectroscopie UV-Vis, la RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ , les expériences de RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) et par spectrométrie de masse (HREI-MS, HRESI-MS).

A ce stade, ce travail a fait l'objet d'une publication internationale, d'une communication internationale et d'une autre publication internationale en cours de soumission.