



Samah DJEDDI

Phytochimie et activités biologiques des molécules secondaires

Etude phytochimique et biologique des
molécules isolées de *Centaurea pullata* d'Algérie
et *Centaurea grisebachii* ssp. *grisebachii*
de Grèce

Table des Matières

INTRODUCTION	15
BUT DU TRAVAIL	19
I. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	
I.1.Description botanique du genre <i>Centaurea</i>	22
I.1.1. La famille des Asteraceae.....	22
I.1.2. La tribu des Cardueae (Cynareae).....	22
I.1.3. La sous-tribu des Centaureinae.....	22
I.1.4. Le genre <i>Centaurea</i> L.....	23
I.2.Utilisation en médecine traditionnelle	24
I.2.1. Activités biologiques reconnues	25
I.3. Présentation des espèces étudiées.....	26
A.<i>Centaurea pullata</i> L.	26
1.a. Section Seridia (Juss.) DC.....	26
1.b. Section Melanoloma (Cass.) DC.....	27
1.c. Section Pectinastrum (Cass.) DC.....	27
2. Caractéristiques botaniques	27
3. Position systématique.....	27
4. Travaux antérieurs et principaux métabolites secondaires isolés des espèces du groupe Seridia-Melanoloma.....	30
4.1. Sesquiterpènes lactones.....	30
4.1.a. Chez la section Seridia (Juss.) DC.....	31
4.1.b. Chez la section Melanoloma (Cass.) DC.....	37
4.1.c. Activités biologiques des Sesquiterpènes lactones.....	37
4.2. Flavonoïdes.....	32
4.2.a. Chez la section Seridia (Juss.) DC.....	40
4.2.b. Chez la section Melanoloma (Cass.) DC.....	41
4.2.c. Activités biologiques des flavonoïdes.....	42
4.3. Lignanes	43
4.3.a. Chez la section Seridia (Juss.) DC.....	44
4.3.b. Chez la section Melanoloma (Cass.) DC	45

4.4. Huiles essentielles.....	45
4.4.a. Chez la section <i>Seridia</i> (Juss.) DC	46
4.4.b. Chez la section <i>Melanoloma</i> (Cass.) DC	48
4.4.c. Activités anti-microbiennes des huiles essentielles.....	48
B. <i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Heldr. ssp. <i>grisebachii</i>.....	50
1. Section <i>Acrolophus</i> (Cass.) DC.....	50
2. Caractéristiques botaniques.....	51
3. Position systématique.....	51
4. Travaux antérieurs et principaux métabolites secondaires isolés des espèces de la section <i>Acrolophus</i> (Cass.) DC.....	53
4.1. Sesquiterpènes lactones.....	53
4.2. Flavonoïdes.....	61
4.3. Lignanes.....	64
4.4. Huiles essentielles.....	64

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel végétal.....	70
II.1.a. <i>Centaurea pullata</i> L.....	70
II.1.b. <i>Centaurea grisebachii</i> (Nyman) Heldr. ssp. <i>grisebachii</i>	70
II.2. Méthodes.....	73
II.2.1. Extraction des substances.....	73
II.2.1.1. Sesquiterpènes lactones.....	73
II.2.1.2. Flavonoïdes.....	75
II.2.1.3. Huile essentielle.....	75
II.3. Méthodes chromatographiques analytiques.....	75
II.3.1. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	75
II.3.2. Chromatographie en phase gazeuse (CG).....	77
II.3.3. Chromatographie en phase gazeuse couplée au spectre de masse (CG-SM).....	77
II.4. Méthodes chromatographiques préparatives.....	77
II.4.1. Chromatographie liquide basse pression (Vaccum Liquid	

Chromatography VLC).....	77
II.4.2. Chromatographie sur colonne (CC).....	78
II.4.3. Chromatographie en phase liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography, HPLC).....	78
II.5. Méthodes spectroscopiques.....	79
II.5.1. Spectre infra-rouge (IR).....	79
II.5.2. Spectre ultraviolet (UV-Vis).....	79
II.5.3. Spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	80
II.5.4. Spectre de masse (SM).....	82
II.5.5. Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20}$	83
II.6. Méthodes biologiques.....	83
II.6.1. Activité antimicrobienne.....	83
II.6.2. Activité cytotoxique/cytostatique.....	85
II.7. Prédiction des propriétés pharmacologiques.....	87
II.7.1. Introduction.....	87
II.7.2. Méthode Volsurf.....	88
II.8. Recherche ethnobotanique.....	90

III. RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Résultats phytochimiques	93
a) Sesquiterpènes lactones isolées de <i>C. pullata</i>	93
Composé 1: 11 β , 13-dihydrosalonitenolide.....	93
Composé 2: 11 β , 13-dihydrocnicine.....	100
Composé 3: 11 β , 13-dihydro-19 désoxycnicine.....	103
Composé 4: 8 α -O-(4-acétoxy-5-hydroxy-angeloyl)-11 β , 13-dihydrocnicine.....	109
Composé 5: Mélitensine.....	115
Composé 6: 8 α -O-(4-hydroxy-2-méthylène-butanoyloxy) mélitensine.....	120
Composé 7: 8 α -hydroxy-11 β , 13-dihydro-4-épi sonchucarpolide.....	125
Composé 8: 8 α -hydroxy-11 β , 13-dihydro-onopordaldéhyde.....	129
Composé 9: 8 α -O-(4-hydroxy-2-méthylène-butanoyloxy)-11 β ,13-dihydro-4-épi-sonchucarpolide.....	134

Composé 10: 8 α -O-(4-hydroxy-2-méthylène-butanoyloxy)-11 β ,13-dihydro-sonchucarpolide	140
b) Sesquiterpènes lactones isolées de <i>C. grisebachii</i>. ssp. <i>grisebachii</i>	146
Composé 11: Salonitenolide	146
Composé 12: Cnicine	150
Composé 13: 8 α -O-[(4-acétoxy-5-hydroxy)-angeloyl]-salonitenolide.....	157
Composé 14: 11 β , 13-déhydromélitensine.....	160
Composé 15: 8 α -O-(3,4-dihydroxy-2-méthylène-butanoyl)-11 β , 13-déhydromélitensine	165
Composé 16: 8 α -hydroxy-4- <i>épi</i> -sonchucarpolide.....	170
Composé 17: 8 α -O-3,4-dihydroxy-2-méthylène-butanoloxy)-4- <i>épi</i> -sonchucarpolide (Malacitenolide).....	175
Composé 18: 8 α -O-(3, 4 dihydroxy-2-méthylène-butanoyl)-sonchucarpolide (4- <i>épi</i> -malacitenolide).....	177
Composé 19: 8 α -O-(4-acétoxy-3-hydroxy-2-méthylène-butanoyl)-4- <i>épi</i> -sonchucarpolide.....	184
Composé 20: 8 α -O-(4-acétoxy-3-hydroxy-2-méthylène-butanoyl)-sonchucarpolide.....	189
b) Flavonoïdes isolés des deux espèces	192
Composé 21: 5, 7, 4'-trihydroxy-6-diméthoxyflavone (hispiduline).....	192
Composé 22: 5-hydroxy-6, 7, 4'-triméthoxyflavone (salvigénine).....	196
Composé 23: 5, 7, 4'-trihydroxy, 6, 3'-diméthoxyflavone (jacéosidine)	199
Composé 24: 5, 7, 3'-trihydroxy-6, 4'-diméthoxyflavone; (desméthoxycentaureidine).....	203
Composé 25 : 5,4'-dihydroxy-6, 7, 3'-triméthoxyflavone (cirsilinéol)	205
Composé 26: 5, 3'-dihydroxy-6, 7, 4'-triméthoxyflavone (eupatorine).....	210
Composé 27: 5-hydroxy, 6, 7, 3', 4'-tetraméthoxyflavone.....	214
c) Autre composés isolés des deux espèces	219
Composé 28: 6-hydroxy, 7-méthoxy-coumarine (isoscopolétine).....	219
Composé 29: Arctigénine.....	222

Composé 30: Diméthylmatairesinol	228
Composé 31: (3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-loliolide.....	234
Composé 32: 4, 4, 6a, 6b, 8a, 12, 14b-heptaméthyle-11-méthylène-docosa-hydro- pikene-3 β -ol [=taraxast-20 (30) ene-3 β -ol].....	240
III.2. Résultats des huiles essentielles.....	257
III.3. Résultats biologiques.....	257
III.3.1. Activité antimicrobienne.....	257
III.3.1.1. Sesquiterpènes lactones.....	257
III.3.1.2. Huiles essentielles.....	259
III.3.2. Activités cytotoxique/cytostatique.....	262
III.4. Résultats chimiométriques.....	265
III.4.1. Application des méthodes computationnelles sur les sesquiterpène lactones.....	265
Modèle de perméabilité des cellules de la lignée Caco-2.....	267
b) Modèle d'affinité aux plasma-protéines (protein binding model).....	268
c) Modèle de la barrière hémato-encéphalique (BHE).....	270
d) Modèle de la solubilité thermodynamique (Soly).....	271
III.5. Résultats de la recherche ethnobotanique.....	273
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	278
V. BIBLIOGRAPHIE.....	289

Dans le cadre de la recherche de nouveaux composés naturels, les substances naturelles de *Centaurea pullata* L. récoltée en Algérie et de *C. grisebachii* (Nyman) Heldr. ssp. *grisebachii* récoltée en Grèce ont été identifiés. Nous avons isolé de *C. pullata* en plus des lactones sesquiterpéniques (LSs) connues un nouveau gérmacranolide et deux nouveaux eudesmanolides. Les LSs ont montré une activité antimicrobienne modérée, alors que la SL mélitensine a montré une activité cytostatique satisfaisante. Les LSs ont été projetées dans les modèles précalculés ADME, il a été conclu que les composés ne peuvent être transportés par les cellules intestinales épithéliales, ils ont une faible affinité avec le plasma-protéine, ils ne peuvent traverser la BHE et ils sont faiblement solubles dans l'eau. Ces résultats sont en accord avec d'autres études effectuées sur des LSs similaires. L'espèce *C. grisebachii* ssp. *grisebachii* qui n'a jamais fait l'objet d'étude, a révélé la présence de plusieurs LSs, flavonoïdes et lignanes connus. Les structures des différents composés ont été élucidées par SM, IR, UV-Vis et 1D & 2D RMN spectroscopie.



Samah DJEDDI

Maître de conférences "A" au département de biologie, Université Badji Mokhtar Annaba, Algérie. Bourse d'étude à l'Université d'Athènes. Chercheuse au laboratoire d'écobiologie des milieux marins et littoraux. Activités de recherches visant l'étude des molécules bioactives des plantes médicinales de la flore algérienne.



9 786131 570209

978-613-1-57020-9

