

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

ORGANIQUE



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTMENT OF ORGANIC

CHEMISTRY

**Métabolites Secondaires de deux plantes médicinales
Camerounaises à activités antibactériennes : *Celtis tessmannii*
Rendle (Cannabaceae) et *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae).
Structures, transformations chimiques et évaluations de
quelques activités biol**

THESE

Présentée et soutenue publiquement en vue de l'obtention du diplôme
de Doctorat/Ph. D en Chimie Organique

Par : **KAGHO KENOU Donald Ulrich**
Master en Chimie Organique

Sous la direction de
LENTA NDJAKOU Bruno
Maître de conférences
NGOUELA Silvère Augustin
Professeur

Année Académique : 2020



UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
CENTRE DE RECHERCHE ET DE FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET GEOSCIENCES
UNITE DE RECHERCHE ET DE FORMATION DOCTORALE EN
CHIMIE ET APPLICATIONS



THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
POSTGRADUATE SCHOOL OF SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES
RESEARCH AND POSTGRADUATE TRAINING UNIT FOR
CHEMISTRY
AND APPLICATIONS

DEPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE
DEPARTMENT OF ORGANIC CHEMISTRY

ATTESTATION DE CORRECTION

Titre de la thèse : « Métabolites Secondaires de deux plantes médicinales Camerounaises à activités antibactériennes : *Celtis tessmannii* Rendle (Cannabaceae) et *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). Structures, transformations chimiques et évaluations de quelques activités biologiques.»

Nous, Professeurs NKENGFACK Augustin Ephrem, NGO BILONG EWOLA Anastasie épouse GOGHOMU TIH, NGUEFEU Céline épouse NKENFOU, LENTA NDJAKOU Bruno, et NGOUELA Silvère Augustin attestons que le candidat KAGHO KENOU Donald Ulrich (Matricule : 07T165) a bel et bien pris en compte dans la mouture finale toutes les corrections qui lui ont été faites conformément aux recommandations du jury.

En foi de quoi nous lui délivrons cette attestation de correction pour servir et valoir ce que de droit.

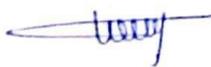
Fait à Yaoundé, le 20 Juillet 2020

Président

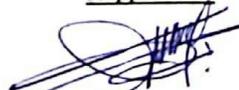

Pr. NKENGFACK Augustin E.
(Professeur)

Membres :


Pr. NGO BILONG EWOLA A.
(Maître de Conférences)


Pr. NGUEFEU Céline
(Maître de Conférences)

Rapporteurs


Pr. LENTA NDJAKOU Bruno
(Maître de Conférences)


Pr. NGOUELA Silvère A.
(Professeur)

LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

Année académique : 2019-2020

(Par Département et par grade)

Date d'actualisation : 12 juin 2020

Administration

Doyen : TCHOUANKEU Jean Claude, *Maître de Conférences*

Vice-Doyen / DPSAA : ATCHADE Alex de Théodore, *Maître de Conférences*

Vice-Doyen / DSSE : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

Vice-Doyen / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Marie C.F., *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Sclolarité et de la Recherche (DAASR) : MBAZE MEVA'A Luc Léonard, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (38)

N°	Noms et Prénoms	Grade	Observations
1	BIGOGA DIAGA Jude	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfried	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
7	NINTCHOM PENLAP V. épse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste
9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE M. C.F.	Maître de Conférences	<i>Chef DAF / FS</i>
13	BOUDJEKO Thaddée	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marcelline	Maître de Conférences	En poste
15	EFFA NNOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste

16	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
17	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
18	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste
19	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
20	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	<i>Inspecteur de Service MINESUP</i>
21	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste
22	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
23	BEBOY EDZENGUELE Sara Nathalie	Chargée de Cours	En poste
24	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
25	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargée de Cours	En poste
26	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
27	EWANE Cécile Anne	Chargée de Cours	En poste
28	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
29	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
30	KOTUE KAPTUE Charles	Chargé de Cours	En poste
31	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
32	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
33	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
34	PECHANGOU NSANGOU Sylvain	Chargé de Cours	En poste
35	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste
36	MBOUCHE FANMOE M. Joëlle	Assistante	En poste
37	OWONA AYISSI Vincent Brice	Assistant	En poste
38	WILFRIED ANGIE Abia	Assistante	En poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (48)

1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>
2	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	<i>Chef de Département</i>
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>Vice-Doyen/FMSB/UIYI</i>
6	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
7	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
8	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
9	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
10	NOLA Moïse	Professeur	En poste
11	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
12	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTÉ</i>
13	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	<i>En poste</i>
14	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16	DZEUFLET DJOMENI Paul Désiré	Maître de Conférences	En poste
17	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHE	Maître de Conférences	En Poste
18	KEKEUNOU Sévilor	Maître de Conférences	En poste
19	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
20	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
21	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
22	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

23	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
26	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
27	BELLET EDIMO Oscar Roger	Chargé de Cours	En poste
28	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
29	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
30	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
31	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
32	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Chargé de Cours	En poste
33	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
34	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
35	MOUNGANG LucianeMarlyse	Chargée de Cours	En poste
36	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
37	NGOATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
38	NGUEMBOK	Chargé de Cours	En poste
39	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	<i>Chef Div. UBA</i>
40	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
41	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
42	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
43	YEDE	Chargé de Cours	En poste
44	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
45	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistante	En poste
46	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
47	LEME BANOCK Lucie	Assistante	En poste
48	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (33)

1	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef Division/UYII</i>
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5	YOUMBI Emmanuel	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste
7	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9	KENGNE NOUMSI Ives Magloire	Maître de Conférences	En poste
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/ MINESUP
12	MBOLO Marie	Maître de Conférences	En poste
13	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	<i>CE / MINRESI</i>
14	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
15	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
16	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
17	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
18	DJEUANI Astride Carole	Chargée de Cours	En poste
19	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste
20	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargée de Cours	En poste
21	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
22	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
23	NGOOU Lucas Vincent	Chargé de Cours	En poste
24	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargée de Cours	En poste

25	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargée de Cours	En poste
26	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste
27	GODSWILL N. NTSEFONG	Assistant	En poste
28	KABELONG B. Louis-Paul-Roger	Assistant	En poste
29	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
30	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
31	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
32	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
33	TEMEGNE NONO Carine	Assistante	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (34)

1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2	ELIMBI Antoine	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	<i>Recteur Univ.Ngaoundere</i>
4	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Miss. PR.</i>
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
7	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>
8	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	<i>Vice-Doyen/ Univ. Bamenda</i>
9	NENWA Justin	Professeur	En poste
10	NGAMENI Emmanuel	Professeur	<i>Doyen FS/UDs</i>
11	BABALE née DJAM DOUDOU	Maître de Conférences	<i>Chargée Mission P.R.</i>
12	DJOUFAC WOUMFO Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
13	EMADACK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
14	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
15	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
16	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
17	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
18	NJIOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
19	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
20	ACAYANKA Elie	Chargé de Cours	En poste
21	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	<i>CS/ ENS Bertoua</i>
22	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
23	KENNE DEDZO Gustave	Chargé de Cours	En poste
24	KOUOTOU Daouda	Chargé de Cours	En poste
25	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
26	MBEY Jean Aime	Chargé de Cours	En poste
27	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
28	NEBA née NDOIRI Bridget NDOYE	Chargée de Cours	<i>CT/ MINFEM</i>
29	NYAMEN Linda Dyorisse	Chargée de Cours	En poste
30	PABOUDAM GBAMBIE A.	Chargée de Cours	En poste
31	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Chargé de Cours	En poste
32	NJANKWA NJABONG N. Eric	Assistant	En poste
33	PATOUOSSA ISSOFA	Assistant	En poste
34	SIEWE Jean Mermoz	Assistant	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (35)

1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen/ <i>DSSE/Fac. SED</i>
2	GHOGOMU TIH Robert Ralph	Professeur	<i>Dir. IBAF/UDA</i>
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Dpt UD</i> s
4	NKENGFAK Augustin Ephrem	Professeur	<i>Chef de Département</i>
5	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
6	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Directeur/ MINESUP</i>
7	WANDJI Jean	Professeur	En poste
8	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DPSAA</i>
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KEUMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>Chef Service/MINESUP</i>
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Sous/Direct. MINRESI</i>
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>Chargé d'Études Ass. n°3/MINESUP</i>
20	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
21	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen/FS/UYI</i>
23	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	Maître de Conférences	En poste
24	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
25	AMBASSA Pantaléon	Chargé de Cours	En poste
26	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
27	MVOT AKAK Carine	Chargée de Cours	En poste
28	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
29	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
30	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
31	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
32	TAGATSING FOTSING Maurice	Chargé de Cours	En poste
33	ZONDENDEGOUNBA Ernestine	Chargée de Cours	En poste
34	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (25)

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef Div. MINESUP</i>
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Chef Dpt ENS/Chef IGA. MINESUP</i>
3	NDOUNAM René	Maître de Conférences	En poste
4	AMINOUE Halidou	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
5	DJAM Xaviera YOUH-KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
6	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
7	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
8	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
9	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste

10	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
11	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
12	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	<i>C/D Enset. Ebolowa</i>
14	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste
15	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
16	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste
17	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
18	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Assistant	En poste
19	EKODECK Stéphane G. Raymond	Assistant	En poste
20	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
22	MAKEMBE S. Oswald	Assistant	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistante	En poste
25	NKONDOCK M. BAHANACK N.	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (30)

1	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	<i>Inspecteur MINESUP</i>
2	AYISSI Raoult Domingo	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
3	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
4	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>Chef service des programmes & Diplômes</i>
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda
7	AGHOUKENG JIOFACK J. Gérard	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINPLAMAT</i>
8	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
9	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
10	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
11	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste
12	KIANPI Maurice	Chargé de Cours	En poste
13	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
14	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
15	MBANG Joseph	Chargé de Cours	En poste
16	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Chargé de Cours	En poste
17	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
18	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
19	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
20	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
21	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
22	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
23	TCHOUNDJA Edgar Landry	Chargé de Cours	En poste
24	TETSADJIO TCHILEPECK M.E.	Chargée de Cours	En poste
25	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargée de Cours	En poste
26	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
27	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
28	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
29	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
30	TCHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (18)			
1	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
3	NWAGA Dieudonné M.	Maître de Conférences	En poste
4	NYEGUE Maximilienne Ascension	Maître de Conférences	En poste
5	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
6	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste
7	ASSAM ASSAM Jean Paul	Chargé de Cours	En poste
8	BODA Maurice	Chargé de Cours	En poste
9	BOUGNOM Blaise Pascal	Chargé de Cours	En poste
10	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
11	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargée de Cours	En poste
12	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste
13	ESSONO Damien Marie	Assistant	En poste
14	LAMYE Glory MOH	Assistant	En poste
15	MEYIN A EBONG Solange	Assistante	En poste
16	NKOUDOU ZE Nardis	Assistant	En poste
17	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistante	En poste
18	TOBOLBAÏ Richard	Assistant	En poste
9- DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (40)			
1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Chef Division. UN</i>
3	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
4	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste
5	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
6	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
7	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
8	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	<i>Sous Directeur/ MINRESI</i>
9	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
10	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen Univ/Bda
11	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
12	WOAFO Paul	Professeur	En poste
13	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
14	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
15	DJUIDJE KENMOE épse ALOYEM	Maître de Conférences	En poste
16	EYEBE FOU DA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
17	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
18	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
19	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
20	NANA NBENDJO Blaise	Maître de Conférences	En poste
21	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
22	SAIDOU	Maître de Conférences	MINERESI
23	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
24	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
25	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
26	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Sous Dir./ MINESUP</i>
27	ZEKENG Serge Sylvain	Maître de Conférences	En poste

28	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
29	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
30	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	Chargée de Cours	En poste
31	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	<i>Chef Cell. MINADER</i>
32	MBINACK Clément	Chargé de Cours	En poste
33	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Chargé de Cours	En poste
34	MELI'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
35	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
36	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	<i>DA/Univ. Inter État/ Sangmalima</i>
37	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste
38	AYISSI EYEBE Guy F. Valérie	Assistant	En poste
39	CHAMANI Roméo	Assistant	En poste
40	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste
10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)			
1	BITOM Dieudonné	Professeur	<i>Doyen / FASA / UDs</i>
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3	KAMGANG Pierre	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	<i>Chef de Département</i>
5	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
6	NGOS III Simon	Professeur	DAAC/Uma
7	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste
9	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
10	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Uma
11	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/ MINIMDT</i>
12	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	<i>CEA/MINRESI</i>
13	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
14	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	<i>Chef service Maintenance & du Matériel</i>
15	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
16	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
17	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
18	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>
23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>

29	LAMILÉN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	CD/Uma
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargée de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargée de Cours	En poste
38	TCHAKOUNTE J. épouse NOUMBEM	Chargée de Cours	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
39	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
40	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
41	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste
42	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
43	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS

Département	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	9 (1)	13 (09)	14 (06)	3 (2)	39 (18)
BPA	13 (1)	09 (06)	19 (05)	05 (2)	46 (14)
BPV	06 (0)	11 (02)	9 (06)	07 (01)	33 (9)
CI	10 (1)	9 (02)	12 (02)	03 (0)	34 (5)
CO	7 (0)	17 (04)	09 (03)	02 (0)	35(7)
IN	2 (0)	1 (0)	13 (01)	09 (01)	25 (2)
MAT	1 (0)	5 (0)	19 (01)	05 (02)	30 (3)
MIB	1 (0)	5 (02)	06 (01)	06 (02)	18 (5)
PHY	12 (0)	15 (02)	10 (03)	03 (0)	40 (5)
ST	8 (1)	14 (01)	19 (05)	02 (0)	43(7)
Total	69 (4)	99 (28)	130 (33)	45 (10)	343 75)

Soit un total de **343 (75)** dont :

Professeurs **68 (4)**

Maîtres de Conférences **99 (28)**

Chargés de Cours **130 (33)**

Assistants **46 (10)**

() = Nombre de Femmes **75**

Le Doyen de la Faculté des Sciences

CERTIFICAT

Les soussignés, NGOUELA Silvère Augustin (Professeur), et LENTA NDJAKOU Bruno (Maître de conférences) co-directeur de thèse de Doctorat/Ph.D. de Monsieur KAGHO KENOU Donald Ulrich, (Master en Chimie Organique, Matricule 07T165) certifions que le présent travail a été effectué par le candidat au Laboratoire des Substances Naturelles et de Synthèse Organique (LSNSO) du Département de Chimie Organique, de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I (Cameroun). Ce travail a été fait en collaboration avec le laboratoire des plantes marines et terrestres du Centre International pour les Sciences Chimiques et Biologiques (ICCBS) de l'Université de Karachi, au Pakistan.

Ce travail n'a encore fait l'objet d'aucune présentation pour l'acquisition de quelque diplôme académique que ce soit.

L'étudiant

les Co-directeurs

KAGHO Donald

LENTA Bruno

NGOUELA Silvère

DEDICACES

À ma chère et tendre épouse

À mon fils et à ma fille

À mes parents

À ma feuë maman

REMERCIEMENTS

Je remercie le Seigneur Dieu Tout Puissant pour toutes les grâces et les bénédictions dont il ne cesse de me combler.

L'achèvement de ce travail n'aurait été possible sans l'aide, la participation et les conseils de certaines personnes. Je tiens de ce fait à exprimer mes remerciements les plus sincères et ma profonde reconnaissance à tous ceux et celles qui de près ou de loin y ont contribué. J'adresse avant tout, mes sincères remerciements :

Au Professeur Emérite Etienne TSAMO, pour m'avoir fait bénéficier de sa grande expérience et de ses connaissances ainsi que de tous les conseils prodigués tout au long de ce travail ;

À mes superviseurs de thèse, les Professeurs Silvère Augustin NGOUELA et Bruno LENTA NDJAKOU pour avoir dirigé de bout en bout ce travail ainsi que pour leurs grandes disponibilités, leurs discussions constructives, leurs multiples conseils, leurs encouragements et leurs soutiens ;

Au Professeur Muhammad SHAIQ ALI de *ICCBS (International Center for Chemical and Biological Sciences)*, Université de Karachi, Pakistan pour m'avoir donné l'opportunité de finaliser ce travail dans son unité de recherche (*Marine and Terrestrial Plants Research Unit*) et pour tous les conseils prodigués et le soutien incommensurable qu'il m'a donné ;

Au Professeur Augustin Ephrem NKENGFACK, Chef de Département de Chimie Organique de l'Université de Yaoundé I, pour son dynamisme, son dévouement et sa disponibilité dans la bonne marche du Département ;

Au Professeur Diderot NOUNGOUE TCHAMO (M.C.), pour sa sympathie, ses multiples conseils, sa disponibilité, son aide tout au long de ces travaux de thèse ;

Aux Docteurs Jean Jules BANKEU KEZETAS et Yannick FONGANG FOTSING, pour l'accompagnement et pour tous les conseils qu'ils m'ont prodigués, leurs soutiens moral et scientifique, leurs amitiés ;

Au Professeur Lateef MEHREEN du *Medical Dental College, Barhia University, Karachi, Pakistan* et au Docteur Rufin Marie TOGHEO de l'Université de Yaoundé I pour la réalisation des tests biologiques ;

Aux Docteurs Ferdinand TANTANGMO, Angelbert AWANTU, Brice MBA'NING, Aimée TCHUENTE, Rosine NGAMGWE, Jules NGATCHOU, Joël ATEBA et Flore ESSOUNG pour leurs multiples conseils, encouragements et soutiens ;

À Louis-Marie KAMDEM pour l'accueil, la formation et ses conseils lors de mon arrivé au sein du laboratoire ;

À mes promotionnaires, amis et camarades du laboratoire Christine Claire WALEGUELE, Maxime THIENEHOM TADJUDJE, Thierry KOAGNE WAFO, Armel François NKOA, Linda MATCHI TOUSSI, Gertrude FOUDDJO MELACHEU, Aristide FIFFEN et Paul TSOPMEDJIO pour les encouragements et les bons moments passés ensemble ;

À mes cadets de laboratoire Sonia DJIKI YANKEP, Clémence DONFACK GOUNI, Suzy Hardo DONFACK CHOUNA, Kevine Johanne JUMETA DONGMO, Jean KOFFI GARBA, Argan Kelly WONKAM et Armelle TSAKOU, Léonel Pierre TAFOKEU TAGUIMJEU, Maxime NANGMO, Ruland NGUENGANG, Ornela MATEFO, Joël MENATCHE pour l'ambiance qu'ils ont amené au laboratoire ;

À mes collègues du CES D'EGONA II, Mme PRAROUN BOUBA et Mr. Florent AMANG A GOUFAN pour ses multiples conseils et sa compréhension à mon égard.

À Monsieur Victor NANA de l'Herbier National du Cameroun pour l'identification du matériel végétal ;

À mon papa, Augustin Walter KENOU qui m'a indiqué la voie à suivre tout au long de ma vie ;

À la famille KEUGUE, pour les conseils qu'ils m'ont prodigués, leur soutien sans nul pareil depuis mon arrivé à Yaoundé jusqu'à ce jour ;

Aux familles KAGHO et NGUENA pour les soutiens multiformes, leurs conseils et leur grande franchise ;

À mes frères et sœurs Bolgi TSAGUE, Alvine LONTSI, Amandine DJIOGO, Merveille MEKENGANG, Ruphile SOKENG, Florine NONGNI, Gildas FEUDJIO, JOEL FEUDJIO, Alvine FEUDJIO, Guylene NGUEDIA, Gwladys KANA et Aude NZONGANG pour leurs soutiens multiformes ;

À la DAAD (*German Academic Exchange Service*) avec le financement du Ministère Fédéral de la Coopération économique et du Développement (BMZ) à travers « *the*

Yaoundé-Bielefeld Graduate School of Natural Products with Antiparasite and Antibacterial activities » (YABINAPA, www.yabinapa.de), N° 57316173 ;

À la TWAS (Third World Academy of Science) et ICCBS (International Center for Chemical and Biological Sciences) pour le financement de mon séjour de six mois passés à Karachi au Pakistan à travers la bourse de mobilité « TWAS-ICCBS Postgraduate Fellowship FR number: 3240293191 » à ICCBS-Karachi Pakistan.

SOMMAIRE

LISTE PROTOCOLAIRE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DES SCIENCES -i	
CERTIFICAT	x
DEDICACES	xi
REMERCIEMENTS	xii
SOMMAIRE	xv
LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES ET SYMBOLES	xvii
LISTE DES TABLEAUX	xix
LISTE DES FIGURES	xxi
LISTE DES SCHEMAS	xxiv
RESUME	xxv
ABSTRACT	xxvii
INTRODUCTION GENERALE	1
I.1. ÉTUDES BOTANIQUES	4
I.1.1. Bref aperçu sur <i>Nauclea latifolia</i> Smith. (Rubiaceae)	5
I.1.2. Bref aperçu sur <i>Celtis tessmannii</i> Rendle (Cannabaceae)	12
I.2. ETUDES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES ANTERIEURES SUR LES ESPECES ETUDIEES	15
I.2.1. Études chimiques antérieures sur le genre <i>Nauclea</i>	16
I.2.2. Études pharmacologiques antérieures sur les espèces du genre <i>Nauclea</i>	20
I.2.3. Études chimiques antérieures sur le genre <i>Celtis</i>	22
I.2.4. Études pharmacologiques antérieures sur les espèces du genre <i>Celtis</i>	28
I.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES ALCALOÏDES INDOLIQUES MONOTERPENIQUES	30
I.3.1. Généralités sur les alcaloïdes	30
I.3.2. Classification des alcaloïdes	30
I.3.3. Activités pharmacologiques des alcaloïdes	31
I.3.4. Les alcaloïdes indoliques	32
I.4. BREF APERCU SUR LES INFECTIONS BACTERIENNES	41
I.4.1. Généralités sur les maladies infectieuses	41
I.4.2. Infections bactériennes	41
I.4.3. Les bactéries	42
I.4.4. Classifications bactériennes	42
I.4.5. L'uréase bactérienne	43
I.4.6. Les antibiotiques : modes d'action, mécanismes de résistance	43
I.4.7. Antibiothérapie	48
I.4.8. Pharmacodynamique des antibiotiques	48
I.4.9. Infection bactérienne et inflammation	49

II.1. ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE <i>Nauclea latifolia</i> Smith et <i>Celtis tessmannii</i>	
Rendle. -----	57
II.1.1. Matériel végétal, extraction et isolement des composés -----	57
II.1.2. Détermination des structures des composés isolés-----	61
II.3. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES COMPOSES PURS ISOLES	
DES PLANTES ETUDIES -----	173
II.3.1. Résultats et discussion -----	174
III.1. GENERALITES SUR LES TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES --	186
III.1.1. Techniques chromatographiques -----	186
III.1.2. Méthodes physico-chimiques et appareillage-----	186
III.1.3. Tests de caractérisation chimique -----	187
III.2. EXTRACTION ET ISOLEMENT DES COMPOSES -----	188
III.2.1. Matériel végétal -----	188
III.2.2. Extraction -----	189
III.2.3. Isolement des composés -----	189
III.3. TRANSFORMATIONS CHIMIQUES DE QUELQUES COMPOSES ISOLES	
-----	200
III.3.1. Acétylation-----	200
III.3.2. Ethérisation -----	200
III.4. EVALUATION DES ACTIVITES BIOLOGIQUES -----	201
III.4.1. Evaluation de l'activité antibactérienne -----	201
III.4.2. Evaluation de l'activité antioxydante -----	202
III.5. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES COMPOSES ISOLES	
-----	204
ANNEXE:-----	227

LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES ET SYMBOLES

AcOEt	Acetate d'éthyle
APG	: <i>Angiosperm Phylogeny Group</i>
BHA	: <i>Butylated HydroxyAnisole</i>
CC	: Chromatographie sur Colonne
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CE ₅₀	Concentration efficace médiane
CI ₅₀	: Concentration Inhibitrice médiane
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
COSY	: <i>Correlation Spectroscopy</i>
δ	: Echelle de déplacement chimique en ppm
d	: doublet
dd	: doublet dédoublé
ddd	: doublet dédoublé dédoublé
ldd	: large doublet dédoublé
DE ₅₀	Dose efficace médiane
DEPT	: <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
DPPH	: Diphenyl-2,2 picryl-1 hydrazyle
ESI	: <i>ElectroSpray Ionization</i> (Ionisation par électrospray)
ESI-HR	: <i>ElectroSpray Ionisation-High Resolution</i>
FAB	: <i>Fast Atom Bombardement</i>
Hex	: Hexane
HMBC	: <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HSQC	: <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	: Hertz
IE	: Ionisation par Impact Electronique
IR	: Infra Rouge
<i>J</i>	: Constante de couplage en Hertz
m	: multiplet
MHz	: MégaHertz
N.D	: Non déterminé
NOE	: <i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	: <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
P/.f.	: point de fusion
ppm	: partie par million
q	: quartet
RMN ¹³ C	: Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone 13
RMN ¹ H	: Résonance Magnétique Nucléaire du Proton
RMN 1D	: Résonance Magnétique Nucléaire à une Dimension
RMN 2D	: Résonance Magnétique Nucléaire à deux Dimensions
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>

s	:	singulet
sl	:	singulet large
SM	:	Spectrométrie de masse
SOD	:	Superoxyde dismutase
t	:	triplet
td	:	triplet de doublets
<i>TFA</i>	:	<i>trifluoroacetic acide</i>
tl	:	triplet large
UV	:	Ultra Violet
<i>WHO</i>	:	<i>World Health Organization</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification phylogénétique du genre <i>Nauclea</i>	7
Tableau 2: Liste de quelques noms vernaculaires de <i>N. latifolia</i>	8
Tableau 3: Différentes parties des espèces du genre <i>Nauclea</i> utilisées contre le paludisme....	9
Tableau 4: Différentes parties des espèces du genre <i>Nauclea</i> utilisées contre les maladies microbiennes	10
Tableau 5: Différentes parties des espèces du genre <i>Nauclea</i> contre les maladies respiratoires	11
Tableau 6: Quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre <i>Nauclea</i>	16
Tableau 7: Quelques acides gras isolés des espèces du genre <i>Nauclea</i>	17
Tableau 8: Quelques alcaloïdes isolés des espèces du genre <i>Nauclea</i>	17
Tableau 9: Quelques triterpènes isolés des espèces du genre <i>Nauclea</i>	19
Tableau 10: Quelques stéroïdes isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	22
Tableau 11: Quelques triterpènes isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	23
Tableau 12 : Quelques acides gras isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	24
Tableau 13: Quelques lignanes isolées des espèces du genre <i>Celtis</i>	25
Tableau 14: Quelques flavonoïdes isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	26
Tableau 15: Quelques amides phénoliques isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	27
Tableau 16: Quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre <i>Celtis</i>	28
Tableau 17: Classification biogénétique des alcaloïdes indoliques.....	35
Tableau 18: Relations entre les maladies et le stress oxydant	54
Tableau 19: Données de RMN ¹³ C et de RMN ¹ H dans la pyridine- <i>d</i> ₅ de BNLND 60-68D..	73
Tableau 20 : Données de RMN ¹³ C, de RMN ¹ H et HMBC de BNLND 37 dans la pyridine- <i>d</i> ₅	80
Tableau 21: Données de RMN ¹³ C, de RMN ¹ H et de HMBC du latifoliaindole B dans le DMSO- <i>d</i> ₆	87
Tableau 22: Données de RMN ¹³ C, de RMN ¹ H de BNLND-55 et de la pobeguinine dans la Pyridine- <i>d</i> ₅	92
Tableau 23 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de BNLND-56 dans la pyridine- <i>d</i> ₅ et de la (+)-nauclofficine D, RMN ¹ H et ¹³ C dans le DMSO- <i>d</i> ₆	95
Tableau 24: Données de RMN ¹³ C, de RMN ¹ H de BNLNC -29 dans la pyridine- <i>d</i> ₅ et du naucleidinal diméthyle acétal dans le CDCl ₃	101
Tableau 25: Données de RMN ¹ H de BNLND 31-37D et du naucleidinal	104
Tableau 26: Données de RMN ¹³ C de BNLND 60-68E et de l'acide 3β,6β,23-trihydroxyoléan-12-èn-28-oïque.....	109
Tableau 27: Données de RMN ¹³ C de BNLND 60-68F et de l'acide 3β,6β,19α,23-tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque	111
Tableau 28: Données de RMN ¹³ C de BNLND 1 et de l'acide quinovique	114
Tableau 29: Données de RMN ¹³ C de BNLND 2 et de l'acide quafrinoïque.....	116
Tableau 30: Données de RMN ¹³ C de BNLND 60-68B et de l'acide quinovique 3- <i>O</i> -α-L-rhamnopyranoside.....	119
Tableau 31: Données de RMN ¹³ C de BNLND 9 et de l'acide pomolique	122
Tableau 32: Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTET4.2 et de la <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine	125
Tableau 33 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTET4.2 et de la <i>trans-N</i> -cafféoyltyramine..	127

Tableau 34 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTR3.1 et de la <i>trans-N</i> -feruloyltyramine....	130
Tableau 35 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTR1 et de la <i>trans-N</i> -feruloyloctopamine	132
Tableau 36 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTR 6-1 et de l'anhydride d'acide <i>p</i> -hydroxybenzoy- <i>p</i> -coumarique.	138
Tableau 37 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTR4.1 et de l'acide glucosyringique	142
Tableau 38 : Données de RMN ¹ H et ¹³ C de CTR4.3 et du 1- <i>O</i> -methyl- <i>cis</i> -inositol.....	146
Tableau 39 : Données de RMN ¹ H de CTR4.2 et de l'acide succinique	148
Tableau 40 : Données de RMN ¹³ C de CTET0 et de la friedéline.....	150
Tableau 41 : Données de RMN ¹³ C de CTET6 et de l'acide bétulinique.....	153
Tableau 42 : Données de RMN ¹³ C de CTET17 et de l'acide platanique.	156
Tableau 43 : Activités antibactériennes des composés isolés de <i>Nauclea latifolia</i> Smith contre <i>H. influenzae</i>	175
Tableau 44 : Propriétés inhibitrices de l'uréase par les composés isolés de <i>C. tessmannii</i> Rendle.	177
Tableau 45 : Activités antioxydantes des composés isolés de <i>C. tessmannii</i> R.	178
Tableau 46 : Activité piégeage du radical superoxyde de quelques composés isolés de <i>C. tessmannii</i> Rendle	179
Tableau 47 : Activités inhibitrices des lipoxygénases de quelques composés isolés de <i>C. tessmannii</i> R.....	180
Tableau 48 : Etude de la fraction neutre de <i>N. latifolia</i> Smith.	189
Tableau 49 : Etude de la fraction F ₁	190
Tableau 50 : Etude de la fraction F ₂	191
Tableau 51 : Etude de la fraction F ₃	192
Tableau 52 : Etude de la fraction F ₄	193
Tableau 53 : Etude de l'extrait des écorces du tronc de <i>C. tessmannii</i> Rendle	195
Tableau 54 : Etude de la fraction F ₁	196
Tableau 55 : Etude de la fraction F ₄	197
Tableau 56 : Etude de la fraction CTRDCM.	199
Tableau 57 : Chromatographie de la fraction CTRn-but	200

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Photos du tronc, le bois du tronc et fleurs de <i>Nauclea latifolia</i> Smith.....	7
Figure 2: Cellule bactérienne	42
Figure 3: Classification des bactéries.....	42
Figure 4: Cellule bactérienne et modes d'action des antibiotiques.....	44
Figure 5: Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques	47
Figure 6: Modèle d'équilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants	52
Figure 7: Représentation schématique des divers activateurs et inhibiteurs de production d'espèces réactives de l'oxygène.	53
Figure 8: Spectre UV de BNLND 60-68D.....	62
Figure 9: Spectre IR de BNLND 60-68D	63
Figure 10: Spectre ESI ⁺ -HR de BNLND 60-68D	63
Figure 11: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68D	69
Figure 12: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND 60-68D	69
Figure 13: Spectre de RMN ¹ H de BNLND 60-68D	70
Figure 14: Spectre de RMN ¹ H élargi (2,40-4,40 ppm) de BNLND 60-68D	70
Figure 15: Spectre de RMN ¹ H élargi (0,80-2,30 ppm) de BNLND 60-68D	71
Figure 16: Spectre HMBC de BNLND 60-68D.....	71
Figure 17: Spectre HMBC élargi de BNLND 60-68D	72
Figure 18: Spectre COSY de BNLND 60-68D.....	72
Figure 19: Spectre COSY élargi de BNLND 60-68D.....	73
Figure 20: Spectre IR de BNLND-37	75
Figure 21: Spectre UV de BNLND-37	75
Figure 22: Spectre de masse en IE-HR de BNLND-37	76
Figure 23: Spectre de masse en IE de BNLND-37	76
Figure 24: Spectre de RMN ¹ H de BNLND-37	77
Figure 25: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND-37	78
Figure 26: Spectre HMBC de BNLND-37	79
Figure 27: Spectre COSY de BNLND-37.....	79
Figure 28: Spectre IR de BNLND 60-68A	82
Figure 29: Spectre UV de BNLND 60-68A.....	82
Figure 30: Spectre de masse à haute résolution en IE de BNLND 60-68A.....	82
Figure 31: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68A	83
Figure 32: Spectre comparatif de RMN ¹ H de BNLND-37 avec le spectre de RMN ¹ H de BNLND 60-68A respectivement	84
Figure 33: Spectre de masse en IE de BNLND-55	88
Figure 34: Spectre de RMN ¹ H de BNLND-55	89
Figure 35: Spectre de RMN ¹ H élargi (4,17-7,63 ppm) de BNLND-55.....	89
Figure 36: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND-55.....	90
Figure 37: Spectre HMBC de BNLND-55.	92
Figure 38: Spectre comparatif de RMN ¹³ C respectivement de BNLND-55 et de BNLND-56	94
Figure 39: Spectre de RMN ¹ H de BNLNC-29	99
Figure 40: Spectre de RMN ¹ H élargi (2,60-3,40 ppm) de BNLNC-29	99
Figure 41: Spectre COSY de BNLNC-29.....	100

Figure 42: Spectre de RMN ¹³ C de BNLNC-29	100
Figure 43: Spectre HMBC de BNLNC-29.....	101
Figure 44 : Spectre comparatif de RMN ¹³ C respectivement de BNLND 31-37D et de BNLNC-29.....	104
Figure 45: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68E.....	107
Figure 46: Spectre de RMN ¹ H de BNLND-60-68E	107
Figure 47: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND-60-68E	107
Figure 48: Spectre NOESY de BNLND-60-68E	108
Figure 49: Spectre comparatif de RMN ¹³ C respectivement de BNLND60-68E et de BNLND 60-68F.....	110
Figure 50: Spectre de masse en IE de BNLND 1	112
Figure 51: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND 1	113
Figure 52: Spectre de RMN ¹ H de BNLND 1	114
Figure 53: Spectre de RMN ¹ H élargi (3,2-6,0 ppm) de BNLND 1	114
Figure 54: Spectre comparatif de RMN ¹³ C respectivement de BNLND 1 et BNLND 2	116
Figure 55: Spectre IE de BNLND 60-68B.....	117
Figure 56: Spectre de RMN ¹ H de BNLND 60-68B	118
Figure 57: Spectre de RMN ¹ H de BNLND 9	121
Figure 58: Spectre de RMN ¹ H élargi (0,85-1,65 ppm) de BNLND 9	121
Figure 59: Spectre de RMN ¹³ C de BNLND 9	122
Figure 60 : Spectre de RMN ¹ H de CTET4.1	124
Figure 61 : Spectre de RMN ¹³ C de CTET 4.1	124
Figure 62: Spectre de RMN ¹ H de CTET4.2	127
Figure 63: Spectre de RMN ¹ H élargi (6,30-7,40 ppm) de CTET4.2.....	127
Figure 64: Spectre de RMN ¹ H complet et élargi (2,75-3,88 ppm) de CTR3	129
Figure 65: Spectre de RMN ¹ H de CTR1.	132
Figure 66: Spectre de RMN ¹ H de CTET19	134
Figure 67: Spectre de RMN ¹ H élargi (6,40-6,95 ppm) de CTET19	135
Figure 68: Spectre de RMN ¹³ C de CTET4.2	135
Figure 69: Spectre de RMN ¹ H de CTR 6-1	137
Figure 70: Spectre de RMN ¹³ C de CTR 6-1	137
Figure 71: Spectre ESI ⁺ de CTR 4.1	139
Figure 72: Spectre de RMN ¹ H de CTR 4.1	140
Figure 73: Spectre de RMN ¹³ C de CTR4.1	141
Figure 74: Spectre de FAB ⁺ de CTR 4.3	143
Figure 75: Spectre de RMN ¹ H de CTR 4.3	143
Figure 76: Spectre COSY de CTR 4.3.....	144
Figure 77: Spectre HMBC de CTR 4.3.....	145
Figure 78: Spectre de NOESY de CTR 4.3	146
Figure 79: Spectre FAB ⁺ de CTR 4.2	148
Figure 80: Spectre de RMN ¹ H de CTR 4.2.....	148
Figure 81: Spectre de RMN ¹ H de CTET0	150
Figure 82: Spectre de RMN ¹³ C de CTET0	150
Figure 83: Spectre IE de CTET 6.....	152
Figure 84: Spectre de RMN ¹ H de CTET 6	153
Figure 85: Spectre de RMN ¹ H élargi (0,80-1,95 ppm) de CTET 6.....	153

Figure 86: Spectre de RMN ¹ H de CTET 17	155
Figure 87: Spectre de RMN ¹³ C de CTET 17	156
Figure 88: Spectre de RMN ¹ H de CTET 16	158
Figure 89: Spectre de RMN ¹³ C de CTET 16	158
Figure 90: Spectre de RMN ¹ H de CTET3	159
Figure 91: Spectre de RMN ¹³ C de CTET3	160
Figure 92: Spectre de RMN ¹ H de CTET 5	160
Figure 93: Spectre IE de CTET 15.....	162
Figure 94: Spectre de RMN ¹ H de CTET 15	162
Figure 95: Spectre COSY de CTET 15.....	163
Figure 96 : Spectre IE de CTR8.....	164
Figure 97: Spectre de RMN ¹ H de CTR8	164
Figure 98: Spectre IE de CTR1A.....	165
Figure 99: Spectre de RMN ¹ H de CTR1A.....	166
Figure 100: Spectre IE de CTR2A.....	167
Figure 101: Spectre de RMN ¹ H de CTR2A.....	167
Figure 102: Spectre IE de CTR3A.....	168
Figure 103: Spectre de RMN ¹ H de CTR3A.....	169
Figure 104: Spectre IE de CTR2P2.....	170
Figure 105: Spectre de RMN ¹ H de CTR2P2	171
Figure 106: Spectre de RMN ¹ H de CTR2P2	171
Figure 107: Spectre IE de CTR2P3.....	172
Figure 108: Spectre de RMN ¹ H de CTR2P3	173
Figure 109: Spectre de RMN ¹³ C de CTR2P3	173
Figure 110 : Composés isolés de <i>Nauclea latifolia</i> évalué contre <i>Haemophilus influenzae</i>	174
Figure 111 : Composés isolés de <i>Celtis tessmannii</i> testés pour leurs propriétés inhibitrices de l'urease.....	177

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Trois squelettes majoritaires d'alcaloïdes indoliques provenant de la loganine ...	34
Schéma 2 : Obtention de plusieurs squelettes d'alcaloïdes indoliques à partir du réarrangement de la corynanthe (Classe I).....	34
Schéma 3 : Voie biosynthétique de la structure de base des alcaloïdes indoliques monoterpéniques	39
Schéma 4 : Proposition de chemin biosynthétique de l'angustine (14), l'angustoline (12), l'angustidine (118) et yohimbine 130	40
Schéma 5 : Voie biosynthétique de la 18,19-dihydroxyangustine.....	41
Schéma 6 : Réaction du DPPH avec une molécule donneuse de proton.....	54
Schéma 7 : Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait méthanolique du bois de <i>N. latifolia</i> Smith	58
Schéma 8 : Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait au méthanol des écorces du tronc de <i>C. tessmannii</i> R.	60
Schéma 9 : Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait au méthanol des racines de C. tessmannii R.	61
Schéma 11 : Proposition de fragmentation de BNLND 60-68D.....	68
Schéma 12 : Proposition de fragmentation de BNLND-37	80
Schéma 13 : Proposition de voies de fragmentation du latifoliaindole B.....	85
Schéma 14 : voie biosynthétique possible du latifoliaindole A et B (129-130) la pobeguinine et la (+)-nauléofficine D.....	86
Schéma 15 : Réaction d'acétylation de la <i>trans-N</i> -feruloyloctopamine	165
Schéma 16 : Réaction d'acétylation du <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine	166
Schéma 17 : Réaction d'acétylation de la <i>trans-N</i> -feruloyltyramine.....	168
Schéma 18 : Réaction d' <i>O</i> -prénylation de la <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine, CTET4.1.....	169

RESUME

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales Camerounaises. Il vise principalement, la recherche de nouveaux agents antibactériens ou inhibiteurs d'uréase, enzyme intervenant dans la virulence et l'antibio-résistance de certaines bactéries (*Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* etc...). Cette thèse rapporte, les résultats des études phytochimiques faites sur deux plantes médicinales du Cameroun *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) et *Celtis tessmannii* Rendle (Cannabaceae) dans le but d'évaluer les propriétés inhibitrices de l'uréase, les activités antibactériennes, anti-inflammatoires et antioxydantes de certains composés isolés et des dérivés d'hémisynthèse. Ces composés ont été isolés à l'aide des méthodes chromatographiques usuelles de séparation. Les structures ont été élucidées grâce aux méthodes spectroscopiques usuelles (UV, IR, SM, RMN 1D et 2D) et par comparaison de certaines données physiques et spectrales avec celles décrites dans la littérature. De ce travail, 30 composés ont été isolés et caractérisés. De l'extrait au méthanol des écorces du tronc et des racines de *Celtis tessmannii* Rendle, 17 composés ont été isolés à l'aide des méthodes chromatographiques usuelles (CC et CCM analytique) et caractérisés. Parmi ceux-ci, on a dénombré 05 amides phénoliques (*trans-N*-coumaroyltyramine, *trans-N*-caffeyltyramine, *trans-N*-feruloyloctopamine, *trans-N*-feruloyltyramine, le mélange de *trans-N*-coumaroyloctopamine et *trans-N*-caffeyltyramine), 01 dérivé d'acide benzoïque (l'acide glucosyringique), 01 anhydride d'acide (anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique), 04 triterpènes pentacycliques (acide bétulinique, acide platanique, la friédelan-3-one, le mélange d'acides ursolique et oléanolique), 01 polyol (1-*O*-méthyl-*cis*-inositol), 01 diacide (l'acide succinique), 01 mélange de stérols, le β -sitostérol 3-*O*- β -*D*-glucoside, et 02 acides gras (acide stéarique et lacéroïque). L'investigation de la fraction neutre de l'extrait au méthanol du bois de *Nauclea latifolia* Smith, a conduit à l'isolement et à la caractérisation de 13 composés dont 06 triterpènes pentacycliques (l'acide pomolique, l'acide 3 β ,6 β ,23-trihydroxyoléan-12-èn-28-oïque, l'acide 3 β ,6 β ,19 α ,23-tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque, l'acide quinovique, l'acide quinovique 3-*O*- β -*L*-rhamnopyranoside, l'acide quafrinoïque) et 07 alcaloïdes [dont trois composés nouveaux (le latifolianine A, le latifoliaindole A et B), le naucleidinal diméthyle acétal, le (+)-naucleofficine D, la pobeginine et le naucleidinal]. Le squelette de le latifolianine A est décrit à notre connaissance pour la première et résulte de la condensation entre le naucleidinal et la forme oxydée de l'acide pomolique. Cinq dérivés d'hémisynthèse ont été préparés par acétylation et par *O*-prénylation dans le but d'étudier la

relation structures activités. Les composés isolés de *Nauclea latifolia* Smith ont été évalués *in vitro* pour leurs propriétés antibactériennes sur la souche *Haemophilus influenzae*. Les concentrations minimales inhibitrices variaient de 3,13 à 50 $\mu\text{g/mL}$; le naucleidinal s'est avéré être le composé le plus actif avec une CMI de 3,13 $\mu\text{g/mL}$. Ces composés ainsi que ceux isolés de *Celtis tessmannii* Rendle ont été évalués pour leurs propriétés inhibitrices de l'uréase. Il ressort que les CI_{50} sont de l'ordre de 14,3-75 μM . Le 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol s'est avéré être le plus actif avec une CI_{50} de 14,3 μM comparée à la thiourée CI_{50} de 21,6 μM utilisée comme référence. L'acide succinique, le *trans-N*-feruloyloctopamine et le *trans-N*-feruloyltyramine ont montré de très bonnes activités antioxydantes avec des CI_{50} de 9,5; 18,5; et 16,5 μM respectivement et étaient 2 à 4 fois plus actives que la référence (BHA, $\text{CI}_{50} = 44,2 \mu\text{M}$). L'acide succinique et l'acide glucosyringique ont montré de très bonne activité inhibitrice des lipoxygénases avec des CI_{50} de 12,9 et 15,1 μM comparées à la baicaleine ($\text{CI}_{50} = 22,6 \mu\text{M}$) utilisée comme référence. Le 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol et le naucleidinal respectivement isolés de *C. tessmannii* et de *Nauclea latifolia* ont montré respectivement une excellente propriété inhibitrice de l'uréase (14,3 μM) et une bonne activité antibactérienne (3,13 $\mu\text{g/mL}$). Ces résultats pourraient valider l'usage de ces plantes en pharmacopée traditionnelle.

Mots-clés : Cannabaceae, Rubiaceae, *Celtis tessmannii* Rendle, *Nauclea latifolia* Smith, Alcaloïdes, amides phénolique, hémisynthèses, activités biologiques

ABSTRACT

This work concerns the valorization of some Cameroonian medicinal plants belonging to traditional pharmacopeia. It's concentrated on the search of new antibacterial compounds or urease inhibitors involved in virulence and resistance of some bacteria (*Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae*...). This result of our studies gives the phytochemical survey of two Cameroonian medicinal plants *Celtis tessmannii* Rendle (Cannabaceae) and *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae), as well as evaluation of the urease inhibitory properties, the antibacterial activities, the anti-inflammatory and the antioxidant activities of isolated compounds and their hemisynthetic derivatives. Compounds were isolated using usual chromatographic methods of separation. The structure of the compounds were established using physical and spectroscopic techniques, including MS, IR, UV, 1 and 2D- NMR (COSY, HSQC, HMBC and NOESY) and by comparison of physical and spectral data with those described in literature. From this survey, 30 compounds were isolated and characterized. The methanol extract of stem bark and roots of *Celtis tessmannii* Rendle, afforded 17 compounds including 05 phenolic amides (*trans-N*-coumaroyltyramine, *trans-N*-caffeoyltyramine, *trans-N*-feruloyloctopamine, *trans-N*-feruloyltyramine, a mixture of *trans-N*-coumaroyloctopamine and *trans-N*-caffeoyltyramine); 01 benzoic acid derivative (glucosyringic acid); 01 polyol (1-*O*-methyl-*cis*-inositol), 01 diacid (succinic acid), 02 fatty acid (lacroic acid and stearic acid), 01 mixture of sterols (stigmasterol and β -sitosterol) and his glycoside (β -sitosterol-3-*O*- β -*D*-glucoside). The neutral fraction of the wood of *N. latifolia* led to the isolation and characterization of 13 compounds, including 06 pentacyclics triterpenes (3 β ,6 β ,19 α ,23-trihydroxy-olean-12-en-28-oic acid, pomolic acid, 3 β ,6 β ,23-trihydroxy-olean-12-en-28-oic acid, quinovic acid, quinovic acid 3-*O*- β -*L*-rhamnopyranoside and quafrinoic acid) and 07 alkaloids, among which three are new (latifolianine A, latifoliaindole A and B) and, four known (naucleidinal dimethyl acetal, (+)-naucleofficine D, pobeginine and naucleidinal). Five derivatives were prepared either by acetylation or *O*-prenylation in order to increase their lipophilic. Compounds isolated from neutral fraction of heartwood of *N. latifolia* were evaluated *in vitro* for their antibacterial properties on *Haemophilus influenzae* strain and minimum inhibition concentrations ranged from 3.13-50 μ g/mL were obtained. Naucleidinal was the most active with a MIC of 3.13 μ g/mL. Compounds from *C. tessmannii* were also tested for their urease inhibiting and antioxidant properties. The compounds tested, showed IC₅₀ > 14.3 μ M. The most potent constituent was 1-*O*-methyl-*cis*-inositol with IC₅₀ = 14.3 μ M compared to thiourea (IC₅₀ = 21.6 μ M) used as reference. Succinic acid, *trans-N*-

feruloyoctopamine and *trans-N*-feruloyltyramine have shown good level of antioxidant activity with IC₅₀ of 18.5, 16.5, 9.5 μM respectively, and are 2 to 4 times more active than the reference BHA (IC₅₀ = 44.2 μM). In reducing of the free radical's assays, *trans-N*-feruloyoctopamine (IC₅₀ = 36.5 μM) and *trans-N*-feruloyltyramine (IC₅₀ = 30.0 μM) were found to be more active than the reference (BHA, IC₅₀ = 49.8 μM). Succinic acid and glucosyringic acid showed good level of lipoxygenase inhibitory activity with IC₅₀ of 12.9 and 15.1 μM respectively, compared to that of baicalein (IC₅₀ = 22.6 μM) used as reference. Best results for inhibitory urease properties and antibacterial activities were obtained for 1-*O*-methyl-*cis*-inositol and naucleidinal respectively from *Celtis tessmannii* Rendle and *Nauclea latifolia* Smith. These results validate the uses of these plants in traditional medicine.

Keywords: Cannabaceae, Rubiaceae, *Celtis tessmannii* Rendle, *Nauclea latifolia* Smith, Alkaloids, phenolic amides, semisynthesis, antibacterial and antioxidant.

INTRODUCTION GENERALE

Les pays en voie de développement font face à plusieurs problèmes de santé publique. Plusieurs cas de décès ont donc été recensés au Cameroun suite aux maladies autant transmissibles que non transmissibles. Les maladies transmissibles ont été responsables d'environ 54 % de décès au Cameroun en 2016 (WHO, 2018a). Parmi toutes ces maladies les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) représentent l'une des principales causes des maladies bactériennes invasives affectant les enfants dans le monde. En effet, plus de 90 % des maladies invasives causées par la bactérie *H. influenzae* surviennent chez les enfants de < 5 ans. En 2009, Hib aurait causé 363 000 cas de décès chez des enfants et 8,13 millions d'épisodes au total chez des enfants la même année (Watt *et al.*, 2009). Hib est une bactérie Gram-négatif à l'origine de méningites et d'infections respiratoires aiguës, principalement chez l'enfant. Dans les pays développés comme en développement, c'est une cause importante de méningite, épiglottite, de bactériémie, de cellulite, d'arthrite septique et de pneumonie (WHO, 2018b ; Collins *et al.*, 2018 ; Whittaker *et al.*, 2017).

Les bactéries comme *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Ureoplasma urealyticum*, *Yersinia enterocolitica* et *Haemophilus influenzae* etc... (Morou-Bermudez *et al.*, 2011 ; Becker *et al.*, 2002 ; Clancy *et al.*, 2000 ; Weeks, 2000 ; Mobley *et al.*, 1995) causent des maladies en sécrétant ou en excréant des toxines qui peuvent être relâchées dans l'organisme lorsque celles-ci se désintègrent. Ces bactéries sécrètent une métalloenzyme appelée uréase qui catalyse l'hydrolyse de l'urée pour donner de l'ammoniac et l'acide carbonique. L'acide carbonique libéré et l'ammoniac provoquent une augmentation du pH de l'environnement qui entoure les microorganismes favorables à l'uréase (Cotter, 2003). Il est donc l'un des principaux facteurs de virulence et de résistance impliqués dans la pathogenèse de nombreuses pathologies cliniques des hommes et des animaux (Mobley *et al.*, 1995 ; Smoot *et al.*, 1990 ; Mobley et Hausinger, 1989).

Cependant, le traitement des infections bactériennes et l'infection en elle-même provoque la génération des radicaux libres à travers le stress oxydatif. La conséquence de tout cela est la rupture de l'équilibre pro- et antioxydant sans oublier l'inflammation provoquée par l'infection et les radicaux. À cela peut s'ajouter l'apparition de certaines maladies métabolites que nous savons responsable de millions de décès dans les pays en voie de développement (Sansonetti, 2019 ; Favier, 2006 ; Cavaillon, 1996).

Les médicaments antimicrobiens ont réduit le taux de morbidité et amélioré considérablement la survie des patients atteints d'infections bactériennes. Ces médicaments restent essentiels pour le traitement de plusieurs types d'infections bactériennes. Malgré la mise au point de vaccins et d'antibiotiques anti-Hib, sa prévention et son éradication n'ont pas encore été réalisées, en raison du coût élevé du vaccin et des antibiotiques présents sur le marché (Lewis *et al.*, 2008). En plus, la durée du traitement, le mauvais usage des médicaments entraînent l'émergence croissante des souches résistantes à *H. influenzae* aux antibiotiques disponibles (chloramphénicol, pénicilline, ampicilline et céphalosporines de troisième génération) (Heinz *et al.*, 2018). A cela s'ajoute, les effets secondaires et les problèmes de toxicité empêchant la mise sur pied des médicaments promoteur inhibant l'uréase. Il est donc urgent de rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques comme l'uréase, non toxique, ne possédant pas d'effet secondaire et ayant de nouveaux mécanismes d'action capables de combattre les infections dues aux bactéries Hib. Les plantes sont habituellement utilisées en médecine traditionnelle pour combattre les maladies. Elles sont une source potentielle de nouveaux agents bioactifs et contiennent des molécules possédant une grande variété structurale et une diversité d'activités pharmacologiques.

L'investigation des plantes médicinales pour leurs constituants bioactifs est d'une importance capitale. C'est sur cette base que dans le cadre de nos travaux de Doctorat Ph/D en Chimie Organique, nous avons entrepris l'étude chimique et pharmacologique de *Celtis tessmannii* Rendle et *Nauclea latifolia* Smith, deux plantes médicinales Camerounaises appartenant respectivement à la famille des Cannabaceae et des Rubiaceae. Ces plantes sont utilisées pour lutter contre les maladies bactériennes et métaboliques (Nole *et al.*, 2016 ; Souare *et al.*, 2013 ; Ndenecho, 2009 ; Betti, 2004).

Le choix de ces plantes a été motivé par le fait qu'elles sont utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les maladies bactériennes, à notre connaissance *C. tessmannii* Rendle n'avait ni fait l'objet d'étude chimique et ni été investigué pour ses propriétés inhibitrices de l'uréase et enfin *N. latifolia* n'avait pas encore été évalué contre Hib.

Ce travail sera principalement basé sur la recherche des composés bioactifs et efficaces qui pourront être utilisés lors de la formulation de nouveaux agents anti-Hib ou des nouveaux inhibiteurs d'uréase pouvant servir de matière première dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

Plus spécifiquement, il s'agissait de :

- Préparer les extraits et les tester ;
- Isoler, purifier, caractériser et élucider les constituants bioactifs des fractions ainsi obtenues ;
- Réaliser les hémisynthèse afin d'augmenter leur propriétés lipophiles
- Evaluer les activités anti-Hib, antioxydantes, antiinflammatoires ainsi que le potentiel inhibiteur des composés isolés et des analogues structuraux préparés.

Dans le premier chapitre, nous avons présenté une étude bibliographique sur la base des connaissances botaniques, phytochimiques et pharmacologiques des espèces étudiées suivi d'une revue sur les alcaloïdes indoliques monoterpéniques et enfin sur les infections bactériennes.

Le second chapitre quant à lui a été consacré à l'étude chimique et pharmacologique de *N. latifolia* Smith et *C. tessmannii* Rendle. Les protocoles de fractionnement et d'identification des composés isolés ainsi que ceux d'hémisynthèse y ont été détaillés, ainsi que les transformations effectuées sur certains des composés purs isolés, suivi des résultats des tests biologiques obtenus *in vitro*.

Ensuite, les résultats obtenus, ont été discutés, suivi d'une conclusion générale et des perspectives dans le troisième chapitre. Finalement, les différents matériels et méthodes de laboratoires employés ont été présentés.

Nous avons terminés le document par une présentation des références bibliographiques consultées.

CHAPITRE I :
ÉTUDES BIBLIOGRAPHIQUES
SUR LES ESPÈCES ETUDIÉES

I.1. ÉTUDES BOTANIQUES

I.1.1. Bref aperçu sur *Nauclea latifolia* Smith. (Rubiaceae)

I.1.1.1. Les Rubiaceae

Les Rubiaceae sont une famille de plantes à fleur, largement répandues dans les régions froides, tempérées, subtropicales ou tropicales. Ce sont généralement des arbres, des buissons, des lianes ou des plantes herbacées. La plupart de ces espèces sont des plantes ligneuses (arbres ou arbustes) (Mongrand *et al.*, 2005 ; Spichiger et Figeat, 2002). C'est l'une des plus grandes familles de plante à fleur après les Orchidaceae, les Compositae, les Leguminosae et les Gramineae.

Dans cette famille les plantes peuvent atteindre 30 m de haut et possèdent des feuilles généralement grandes et persistantes chez les espèces tropicales, et caduques chez les espèces tempérées. Ces feuilles sont opposées, décussées, simples et entières (Spichiger et Figeat, 2002).

Les fleurs souvent discrètes, hermaphrodites, actinomorphes sont parfois solitaires, mais surtout groupées en inflorescence très variable. Les plantes peuvent porter une seule fleur ou plusieurs petites fleurs groupées (Botineau, 2010 ; Hall *et al.*, 1991).

Les racines et les tiges souterraines sont assez souvent rougeâtres (Bonnier, 2015).

Le fruit est très variable : capsule (*Cinchona*) septicide, baie (*Rubia*), akène (*Galium*), ou drupe (*Coffea*). Les graines angulaires sont arrondies, aplaties et/ou ailées ou rarement avec une touffe de trichomes (Spichiger et Figeat, 2002).

Les Rubiaceae se trouvent dans les régions tropicales et subtropicales avec des plantes ligneuses alors que dans les pays tempérés, il n'existe que des espèces herbacées (Botineau, 2010).

Les Rubiaceae sont composées de plus de 10 500 espèces réparties en 650 genres dont le genre *Nauclea* (Rova *et al.*, 2002).

I.1.1.2. Le genre *Nauclea*

Les plantes appartenant au genre *Nauclea* sont des arbres possédant des stipules et un bourgeon fortement comprimé. On les retrouve dans les régions tropicales d'Asie, d'Afrique et d'Océanie (Lamidi *et al.*, 1996 ; Deeni et Hussain, 1991).

Leurs feuilles sont opposées et possèdent généralement une stipule caduque ou persistante (Ridsdale, 1978).

Les fleurs sont bisexuées et monomorphes, généralement fusionnées par leurs ovaires. Elles possèdent une ou plusieurs têtes symétriques et globuleuses (Löfstrand *et al.*, 2014 ; Ridsdale, 1978).

Les fruits sont bacciformes, charnus ou fibreux et possèdent de nombreuses graines. Ils sont généralement formés d'une seule fleur, sont libres et quelques fois emballés sur une structure commune mais pas réellement fusionné (Ridsdale, 1975).

Les graines sont petites, nombreuses et possèdent une forme ovoïde ou ellipsoïde, parfois légèrement comprimées (Löfstrand *et al.*, 2014 ; Ridsdale, 1978).

Une dizaine d'espèces sont repartis en Afrique tropicale, en Asie et en Australie et une espèce en Chine. Le genre *Nauclea* comporte 35 espèces dont *Nauclea latifolia* Smith (Chen et Taylor, 2011).

I.1.1.3. L'espèce *Nauclea latifolia* Smith

Plus connu sous le nom commun de « péché africain », *N. latifolia* Smith est un arbre ou arbuste plus ou moins sarmenteux de 4-9 m de haut, à fût tortueux et pouvant atteindre 30 cm de diamètre (Arbonnier, 2002).

Ses écorces sont fissurées, gris-brun foncé, fibreuses, à tranches fibreuses rougeâtres facilement détachables du tronc (Arbonnier, 2002).

Ses feuilles caduques sont vert-brillant, ovales et arrondies à la base, opposées, mais pointues à l'extrémité, grandes et elliptiques pouvant atteindre 20 cm de longueur et 15 cm de largeur (Arbonnier, 2002).

Les fleurs sont blanc-jaune et peuvent être cuites et consommées comme légumes (Gomis, 1994 ; Hallé, 1966).

Son fruit est globuleux, rouge ou rosé, composé de très petites graines et mesure environ 8 cm de diamètre. Sa pulpe est rouge foncé et a un goût sucré (Arbonnier, 2002 ; Hallé, 1966).



Figure 1: Photos du tronc, le bois du tronc et fleurs de *Nauclea latifolia* Smith (photo prise par Kagho en 2019).

I.1.1.4. Habitat et répartition géographique de *N. latifolia* Smith

N. latifolia Smith est une plante très largement répandue en Afrique tropicale. Elle est très commune dans les savanes arborées, des galeries forestières et des sous-bois de forêts sèches d'Afrique Occidentale (Mali, Guinée, Sénégal, Bénin, Nigeria...) voire Centrale (Congo...). On retrouve la plante le long des pourtours de mares (étangs) et des bas-fonds des savanes Soudano-Guinéennes, sur les sols humides plus ou moins drainés. Elle est très répandue sur la ceinture Ouest, Est et Centre du continent Africain, qui va du Sénégal au Cameroun, jusqu'au Soudan. La répartition est disséminée, commune et localement abondante. La floraison se fait plutôt en première partie de la saison des pluies (Gidado *et al.*, 2005 ; Arbonnier, 2002).

I.1.1.5. Taxonomie de *N. latifolia* Smith

Les Rubiaceae sont classées en quatre sous familles parmi lesquelles : Cinchonoideae, Ixoroideae, Antirheoideae et les Rubiodeae (Ahmad *et al.*, 2010 ; Mongrand *et al.*, 2005). Le genre *Nauclea* appartient à la tribu des Naucleae et à la sous famille des Cinchonoideae (Manns et Bremer, 2010). Le tableau 1 ci-contre représente la classification phylogénétique du genre *Nauclea*

Tableau 1 : Classification phylogénétique du genre *Nauclea* (Ahmad *et al.*, 2010 ; Mongrand *et al.*, 2005)

Règne :	Plantae
Division :	Magnoliophyta
Classe :	Magnoliopsida
Ordre :	Rubiales

Famille :	Rubiaceae
	Cinchonoideae
Sous famille :	Ixoroideae
	Antirheoideae
	Rubioideae
Tribus :	Naucleaeae
Genre	<i>Nauclea</i>
Espèces	<i>Nauclea latifolia</i>

I.1.1.6. Noms vernaculaires

De nombreux noms lui sont attribués dans les localités où il se trouve. Le tableau 2 ci-dessous donne une liste non exhaustive de quelques noms vernaculaires de *N. latifolia*.

Tableau 2: Liste de quelques noms vernaculaires de *N. latifolia*

Langues	Noms vernaculaires	Langues	Noms vernaculaires
Anglais	<i>Pin cushion tree, African peach, Guinea peach, Sierra Leone peach</i>	Igede (Nigeria)	<i>Uche</i>
Français	Scille maritime, oignon marine	Igbo (Nigeria)	<i>Ubulu inu, Uvuru-ilu</i>
Tupuri (Cameroun)	<i>Koumkouma</i>	Yoruba (Nigeria)	<i>Egbesi</i>
Hausa (Cameroun, Nigeria, Niger etc.)	<i>Tafashiya, tashiyaigia, tafiyaigia, Marga, tabashiya, tuwon biri</i>	Ibibio (Nigeria, Ghana, Cameroun, Guinée équatoriale)	<i>Mbom-ibong</i>
Itsekiri (Niger, Nigeria)	<i>Itu</i>	Kilba (Nigeria)	<i>Molsa</i>
Nom Commercial	<i>Opepe</i>		
Références : Arise <i>et al.</i> , 2012			

I.1.1.7. Usages des espèces du genre *Nauclea*

Les espèces du genre *Nauclea* trouvent leurs applications dans plusieurs domaines comme l'artisanat, le commerce, l'agriculture, l'alimentation et la médecine traditionnelle.

I.1.1.7.1. Sur le plan de la pharmacopée traditionnelle

Les plantes du genre *Nauclea* possèdent plusieurs applications en pharmacopée traditionnelle. *N. latifolia* Smith et les autres espèces du même genre sont utilisées en médecine traditionnelle pour soigner diverses affections comme le paludisme, la fièvre, le diabète, l'hypertension artérielle, les douleurs abdominales etc... (Adjanohoun, 1988 ; Adjanohoun, 1982 ; Adjanohoun *et al.*, 1981).

I.1.1.7.1.1. Utilisation des espèces du genre *Nauclea* contre le paludisme

Les différentes parties des plantes appartenant au genre *Nauclea* sont utilisées dans plusieurs pays d'Afrique contre le paludisme. Le tableau ci-contre (**Tableau 3**) regroupe les usages des différentes parties des plantes du genre *Nauclea* contre le paludisme.

Tableau 3: Différentes parties des espèces du genre *Nauclea* utilisées contre le paludisme

Espèces	Partie de la plante	Modes d'extraction	Pays	Références
<i>N. diderrichii</i>	Bois, racines, fruits, écorces du tronc	Décoction	Bénin	Yetein <i>et al.</i> , 2013
			Cameroun	Betti, 2004
			Côte d'Ivoire	Zadou <i>et al.</i> , 2011
<i>N. latifolia</i>	Écorces du tronc, racines	Macération	Cameroun	Tsangang <i>et al.</i> , 2012
	Écorces		Ghana	Asase et Oppong-Mensah, 2009
	Racines, feuilles	Asase <i>et al.</i> , 2005		
	Racines	Asase <i>et al.</i> , 2010		
<i>N. Pobequinii</i>	Feuilles, écorces des racines et bois des racines	Décoction	Guinée	Traore <i>et al.</i> , 2013
	Feuilles, Tronc	Décoction Macération	Mali	Badiaga, 2011
	Feuilles	Décoction		Diarra <i>et al.</i> , 2015
	Feuilles, bois, racines			Nordeng <i>et al.</i> , 2013
	Écorces du tronc, racines, feuilles	Macération	Nigéria	Adebayo et Krettli, 2011

I.1.1.7.1.2. Utilisation des espèces du genre *Nauclea* contre les maladies microbiennes

Les différentes parties des plantes appartenant au genre *Nauclea* sont utilisées dans plusieurs pays d'Afrique contre les maladies microbiennes. Le tableau ci-contre (**Tableau 4**)

regroupe les usages des différentes parties et extractibles des plantes du genre *Nauclea* contre les maladies microbiennes.

Tableau 4: Différentes parties des espèces du genre *Nauclea* utilisées contre les maladies microbiennes

Maladies	Espèces	Partie de la plante	Modes d'extraction	Pays	Références
Maladies sexuellement transmissibles	<i>N. latifolia</i>	Tronc	/	Nigéria	Gbadamosi et Egunyomi, 2014
		Racines, écorces du tronc	Décoction		Uzodimma, 2013
Tronc, racines		Adeyemi <i>et al.</i> , 2010			
Typhoïde		Racines	/	Angola	Göhre <i>et al.</i> , 2016
Gonorrhée			Décoction	Congo	Ahombo <i>et al.</i> , 2012
					Nigéria
Dysenterie/Diarrhée		Feuilles	/	Sierra-Leone	Kanteh et Norman, 2015
		Racines, bois des racines	/	Ouganda	Lamorde <i>et al.</i> , 2010
		Feuilles	/	Sierra - Leone	Kanteh et Norman, 2015
		Racines, bois des racines	/	Ouganda	Lamorde <i>et al.</i> , 2010
	Racines	Décoction	Congo	Ahombo <i>et al.</i> , 2012	
	Tronc	/	Gambie	Madge, 1998	
	Fruits	/	Sierra-Leone	Oliver-Bever, 1983	
Lèpre	Racine, feuilles	/	Burkina Faso	Nadembega <i>et al.</i> , 2011	
Grippe, Abscess, Infection du cuir chevelure	Tronc interne, écorces, sèves, racines, fruits, bois des racines	Décoction	Nigéria	Olowokudejo <i>et al.</i> , 2008 ; Aworinde et Erinoso, 2015	
Gale	<i>N. latifolia</i>	Feuilles	/	Sierra-Leone	Lebbie et Gauries, 1995
Gonorrhée	<i>N. pobeguinii</i>	Racines	/	Nigeria	MacDonald et Olorunfemi, 2000
Typhoïde	<i>N. diderrichii</i>	Écorces, racines, fruits	/	Cameroun	Ndenecho, 2009

I.1.1.7.1.3. Utilisation des Espèces du genre *Nauclea* contre les maladies respiratoires

Les différentes parties des plantes appartenant au genre *Nauclea* sont utilisées dans plusieurs pays d’Afrique contre les maladies respiratoires. Le tableau ci-dessous (**Tableau 5**) regroupe les usages des différentes parties des plantes du genre *Nauclea* contre les maladies respiratoires.

Tableau 5: Différentes parties des espèces du genre *Nauclea* contre les maladies respiratoires

Utilisation en médecine traditionnelle	Espèces	Parties utilisées	Modes d'extraction	Pays	Références
Toux	<i>N. diderrichii</i>	Tronc, racines, fruits	/	Cameroun	Ndenecho, 2009
	<i>N. latifolia</i>	Tronc interne, écorces, sève, racines, fruits, bois des racines	/	Nigeria	Olowokudejo <i>et al.</i> , 2008
Toux	<i>N. latifolia</i>	Tronc interne	/	Sierra Leone	Lebbie et Guries, 1995
Asthme		/	Macération	Nigeria	Fatokun <i>et al.</i> , 2016

I.1.1.7.2. Sur le plan artisanal et commercial

Au Ghana, le bois de *N. diderrichii* est très prisé dans la sculpture des mortiers, mais on s’en sert également pour la confection de poteaux, de mobiliers et de tambours. Au Nigeria, on l’emploie pour fabriquer les portes, les chaises et autres outils. Dans d’autres pays, on s’en sert également pour réaliser des pirogues. Il convient également pour la construction des ponts, des travaux portuaires et les constructions souterraines, les parquets à usage intensif, la menuiserie, les boiseries intérieures, la construction nautique, la charronnerie, les traverses de chemin de fer, les articles de fantaisies, les instruments agricoles. Les racines, l’écorce et le bois sont utilisés pour obtenir un colorant jaune (Opuni-Frimpong N. et Opuni-Frimpong, E., 2012). Il est utilisé comme poteau pour concevoir les barrières dans les fermes. Les feuilles sont utilisées comme pailler (Esimore *et al.*, 2003 ; Burkil, 1985).

I.1.1.7.3. Sur le plan alimentaire

La pulpe de *N. diderrichii* est comestible, les feuilles et les jeunes pousses de *N. latifolia* sont consommées comme fourrage par le bétail (Opuni-Frimpong N. et Opuni-Frimpong, E., 2012). Les fruits de *N. latifolia* sont une source de nourriture pour les babouins, bétails, les reptiles, les oiseaux et les hommes (Omale et Ugbede, 2011).

Au Soudan les fruits mûrs sont consommés et son jus préparé à partir de ses fruits. Les fruits trop mure par contre, sont séchés et la poudre est utilisée comme base pour fabriquer les jus (Abdelmuti, 1991). Les fruits de cette plante sont riches en vitamine C et sont une bonne source pour les jus de fruit (Amoo et Lajide, 1999).

Les sommets des fleurs sont préparés et mangés comme légume. Les babouins mangent et dispersent les graines. Le bétail mange les rejetons et les feuilles (Ogueke *et al.*, 2011). La teinte jaune est obtenue à partir des racines. La racine est aussi mâchée comme bâton à mastiquer (Gill, 1992).

I.1.1.7.4. Sur le plan agricole

Il est aussi utilisé comme arbres d'ombrages et est utilisé pour les cultures ainsi que pour d'autres essences à bois d'œuvre (Opuni-Frimpong N. et Opuni-Frimpong E., 2012).

Le bois de *N. latifolia* est résistant aux termites et est utilisé pour le tuteurage agricole.

Les petites brindilles sont utilisées comme bâtonnet à mâcher (Esimore *et al.*, 2003 ; Burkil, 1985).

N. latifolia est une espèce convenable pour les projets de plantation car très utile pour la conservation et la stabilisation du sol. L'arbre offre un ombrage et agit comme abri.

I.1.2. Bref aperçu sur *Celtis tessmannii* Rendle (Cannabaceae)

I.1.2.1. Les Cannabaceae

La famille des Cannabaceae est constituée d'arbres ou d'arbustes persistants regroupant des plantes dicotylédones et largement répartis dans les zones tempérées et tropicales (Plante et Botanique, 2019 ; Wikipédia, 2019).

Les feuilles sont généralement alternées, rarement opposées, généralement pétiolées et munies de stipules membraneux et caduques (Plante et Botanique, 2019).

Les fleurs sont bisexuées ou plus rarement unisexuées ou polygames. Le fruit est une samare, une drupe, aux stigmates généralement persistants (Plante et Botanique, 2019).

L'embryon est droit chez *Ulmus*, ou courbé chez *Celtis*. Cette famille compte environ 200 espèces réparties en 8-15 genres dont le genre *Celtis* (Wikipédia, 2019).

I.1.2.2. Le genre *Celtis* (Aubreville, 1968)

Encore appelé « micocoulier », *Celtis* est un genre de la famille des Cannabaceae. Les plantes de ce genre sont des arbres à feuilles caducs répandus dans des régions tempérées chaudes. Ce sont parfois des arbres ou des arbustes de grande taille.

Les tranches de ses écorces sont blanchâtres virant plus ou moins rapidement au brunâtre, remarquablement ornementée ; ses cernes sont concentriques brun et foncé.

Elle possède un feuillage caduc et des stipules latérales et libres formant parfois d'écailles germales. C'est un genre très répandu dans toutes les régions tropicales, subtropicales et tempérées.

Ce genre compte environ 60-70 espèces parmi lesquelles : *Celtis tessmannii* Rendle.

I.1.2.3. L'espèce *Celtis tessmannii* Rendle (Aubreville, 1968)

Communément appelé « *Kakala* » ou « *Tékélé* », « *Kékéle* » et « *Odou* » respectivement chez les Ewondo et les pygmées Baka et Bibaya, *Celtis tessmannii* Rendle est un arbre atteignant, 30-40 m de hauteur et jusqu'à 80-100 cm de diamètre.

Son écorce est épaisse, compacte, dure, se pulvérisant sous les coups de machette ; en section oblique cette écorce présente des cernes bruns sur fond blanc crème.

Son aubier est non différencié du bois de cœur, celui-ci est blanc nacré et assez dur.

Ses feuilles sont brièvement pétiolées, son limbe est très asymétrique et elliptique.



I.1.2.4. Habitat et répartition géographique de *Celtis tessmannii* Rendle (Aubreville, 1968)

Celtis tessmannii Rendle est une espèce affectionnant les forêts denses humides formant une transition entre forêt sempervirente et forêt semi-décidue ; elle est localisée au Gabon, au Congo, en République Centrafricaine et au Cameroun.

Au Cameroun, cette espèce a été rencontrée exceptionnellement dans les villes de Douala et de Kribi, mais son aire normale couvre essentiellement le Sud-Est du territoire, avec des avancées en forêt semi-décidue vers Yaoundé et Bertoua.

I.1.2.5. Usages des espèces du genre *Celtis*

Les espèces appartenant aux genres *Celtis* sont utilisées dans plusieurs domaines à savoir : l'artisanat, l'ornement et la médecine naturelle.

I.1.2.5.1. Sur le plan de la pharmacopée traditionnelle

Les décoctions des feuilles et des fruits de *Celtis australis* L., sont utilisées contre la diarrhée, la dysenterie et comme médicament contre les règles douloureuses et les coliques (Chevallier, 1996 ; Chiej, 1988). En Inde cette plante est un important remède pour soigner les fractures osseuses, les contusions, entorses (Gaur, 1999).

Les feuilles de *Celtis africana* sont utilisées en Afrique du Sud pour soigner les indigestions et les œdèmes (Krief *et al.*, 2005 ; Verdoorn, 1956). L'infusion à l'eau ou dans le lait de ses écorces secs et les racines écrasées est prise oralement et tous les jours par les patients pour traiter les cancers en Afrique du Sud (Koduru *et al.*, 2007 ; Krief *et al.*, 2005).

Les décoctions des écorces et du bois de *Celtis occidentalis* L. sont utilisées par les Indiens d'Amérique comme aide dans les menstrues, pour soulager les maux de gorges et pour soigner la jaunice (Lauriault, 1989 ; Moerman, 1986).

L'écorce de *Celtis mildbraedi* possède des propriétés analgésiques. Au Cameroun, les décoctions d'écorces sont utilisées pour laver les bébés gravement affaiblis (Oyen, 2012).

Un thé de racine de *C. mildbraedi* est administré aux enfants en Angola contre la constipation, la diarrhée, la toux (Oyen, 2012).

Les décoctions des écorces du tronc et le bois des racines de *C. madascariensis* Boj. sont utilisées comme fébrifuge (Adinortey *et al.*, 2013).

La décoction du tronc de *Celtis tessmannii* R. est utilisée par les pygmées Baka au Cameroun pour soigner la dysenterie (Ngueyem, 2008). Cette plante est également utilisée pour traiter les symptômes ou les complications du diabète et de l'hypertension artérielle, pour traiter la gangrène généralisée, les faiblesses sexuelles, l'insomnie et les douleurs musculaires (Nole *et al.*, 2016). Les feuilles de *Celtis tessmannii* R. sont utilisées pour soigner le paludisme (F.A.O, 1999).

I.1.2.5.2. Sur le plan économique et commercial (artisanale)

Le bois de *Celtis mildbraedi* est commercialisé sous le nom de « *Celtis d'Afrique* » et est utilisé à diverses fins. Il est utilisé pour la confection des poteaux dans la construction des maisons et pour les pilons, les manches d'outils et les cuillères. Son bois est utilisé pour les constructions lourdes, pour la confection des planchers, en menuiserie, garnitures intérieures, accessoires de mine, traverses de chemin de fer, construction navale, carrosserie, meubles, échelles, article de sport, boîtes, caisses, outils agricoles, placage, contreplaque, panneaux durs et panneaux de particules. C'est un excellent bois de chauffage qui brûle lentement (Oyen, 2012).

Le bois de *Celtis adolphi-friderici* est utilisé pour la fabrication de boîtes d'allumettes (Oyen, 2012).

I.1.2.5.3. Sur le plan ornemental

Celtis mildbraedi est planté comme arbre d'ornement dans les grands jardins, les parcs et le long des rues, principalement en Afrique du Sud (Oyen, 2012).

I.2. ETUDES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES ANTERIEURES SUR LES ESPECES ETUDIEES

Les plantes appartenant aux genres *Celtis* et *Nauclea* sont largement utilisées en pharmacopée traditionnelle. Compte tenu de ce fait, plusieurs chercheurs à travers le monde entier ont entrepris de nombreuses études chimiques et biologiques sur leurs espèces.

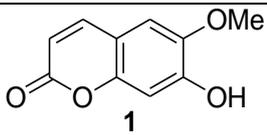
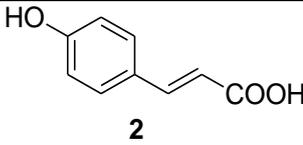
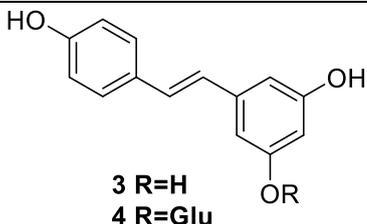
I.2.1. Études chimiques antérieures sur le genre *Nauclea*

Les travaux réalisés sur les espèces appartenant aux genres *Nauclea* ont montré que les composés isolés de ceux-ci possèdent une grande variété structurale. En effet de ces espèces, ont été isolées plusieurs métaboliques secondaires appartenant à plusieurs familles telles que : les acides gras, les stéroïdes, les triterpènes, les alcaloïdes et les composés phénoliques.

I.2.1.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques désignent à la fois les monos, les di et les polyphénols dont les molécules contiennent respectivement une, deux ou plusieurs fonctions phénoliques (Fleuriet *et al.*, 2005). Ce sont les composés naturels les plus répandus dans la nature et de ce fait sont des éléments faisant partie de l'alimentation animale. Ces composés présentent une grande diversité de structure. Toutes les classes de composés phénoliques comportent un grand nombre de structures différentes en fonction du nombre et de la position des groupements hydroxyles sur le squelette de base. Ces structures peuvent également être diversement substituées (glycosylées, estérifiées, acylées) (Robbers *et al.*, 1996). Le **Tableau 6** regroupe quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre *Nauclea*.

Tableau 6: Quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre *Nauclea*

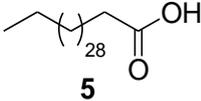
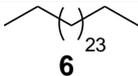
Composés	Noms	Espèces	Références
 <p>1</p>	Scopoletine	<i>N. latifolia</i>	Abreu et Pereira, 2001b
 <p>2</p>	Acide <i>p</i> -Coumarique	<i>N. pobeguinii</i>	Kuete <i>et al.</i> , 2015
 <p>3 R=H 4 R=Glu</p>	3-Resvératrol 4- Glucoside de resvératrol		

I.2.1.2. Les acides gras

En chimie, un acide gras est un acide carboxylique à chaîne aliphatique. Les acides gras naturels possèdent une chaîne carbonée de 4 à 36 atomes de carbone (rarement au-delà de 28)

et typiquement en nombre pair (Moss, 1995). Le **Tableau 7** regroupe quelques acides gras isolés des espèces du genre *Nauclea*.

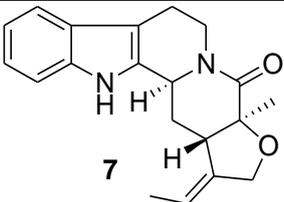
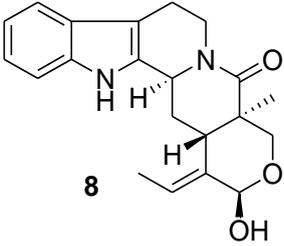
Tableau 7: Quelques acides gras isolés des espèces du genre *Nauclea*

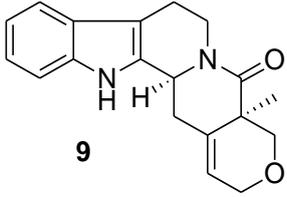
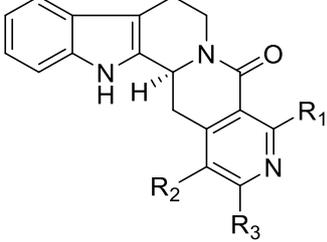
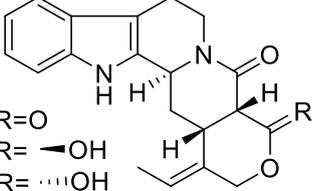
Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p>5</p>	Acide lacéroïque	Écorces du tronc de <i>Nauclea pobeguinii</i>	Bankeu <i>et al.</i> , 2018
 <p>6</p>	<i>n</i> -heptacosane		

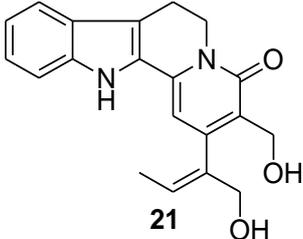
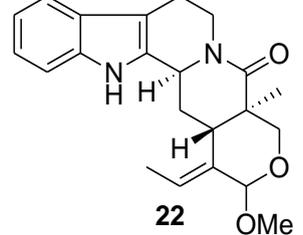
I.2.1.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés de faibles poids moléculaires. Ils possèdent des structures hétérocycliques et se retrouvent dans environ 20% de toutes les espèces de plantes (Zhang et Björn, 2009). Bien que beaucoup d'entre eux soient toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés analgésiques (la morphine, la codéine), dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie, atropine) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens (quinine, chloroquinine) ou agents anticancéreux (taxol, vinblastine, vincristine). Leurs structures moléculaires sont complexes, plus ou moins basiques et douées des propriétés physiologiques prononcées même à faible dose (Zenk et Juenger, 2007). Ils constituent un des groupes de métabolites secondaires contenant entre 10000 à 12000 structures différentes (Stöckigt *et al.*, 2002). Le **Tableau 8** regroupe quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre *Nauclea*.

Tableau 8: Quelques alcaloïdes isolés des espèces du genre *Nauclea*

Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p>7</p>	Latifoliamide A	Écorces et tronc de <i>Nauclea latifolia</i>	Agomuoh <i>et al.</i> , 2013
 <p>8</p>	Latifoliamide B		

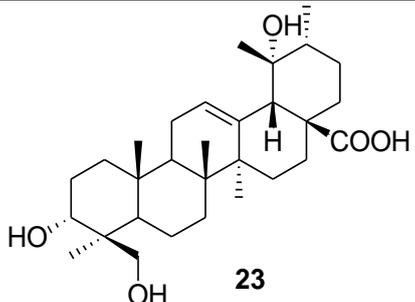
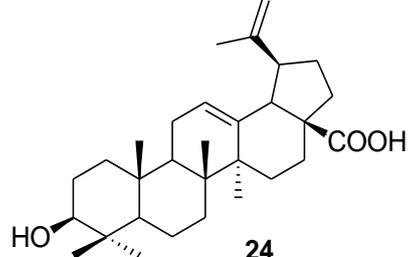
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>Latifoliamide C</p>		
 <p> 10: $R_1=H, R_2=Me, R_3=H$ 11: $R_1=MeCO, R_2=CH_3CHOH, R_3=H$ 12: $R_1=H, R_2=CH_3CHOH, R_3=H$ 13: $R_1=H, R_2=CHO, R_3=Me$ 14: $R_1=H, R_2=CH=CH_2, R_3=H$ </p>	<p>10 : Latifoliamide D</p>	<p>Écorces et tronc de <i>Nauclea latifolia</i></p>	<p>Agomuoh <i>et al.</i>, 2013</p>
	<p>11 : Latifoliamide E</p>		
	<p>12 : Angustoline</p>		
	<p>13 : Substidine</p>		
 <p> 15 $R=O$ 16 $R= \text{OH}$ 17 $R= \text{OH}$ </p>	<p>15: Pobeguinine 16: (-)-naucleofficine D 17: (+)-naucleofficine D</p>	<p>Écorces du tronc de <i>Nauclea pobeguinii</i></p>	<p>Bankeu <i>et al.</i>, 2018</p>
	<p>Naucleidinal</p>	<p>Écorces du tronc de <i>Nauclea pobeguinii</i></p>	<p>Bankeu <i>et al.</i>, 2018</p>
<p style="text-align: center;">18</p>	<p>Naucleamide A</p>		
<p style="text-align: center;">19</p>	<p>Naucleamide C</p>	<p><i>N. latifolia</i></p>	<p>Shigemori <i>et al.</i>, 2003</p>

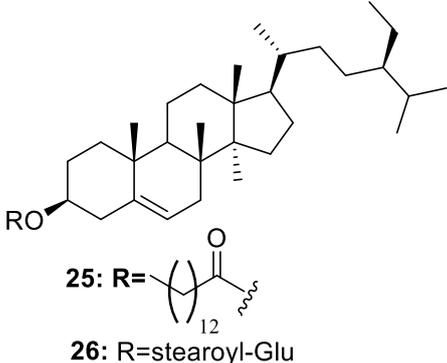
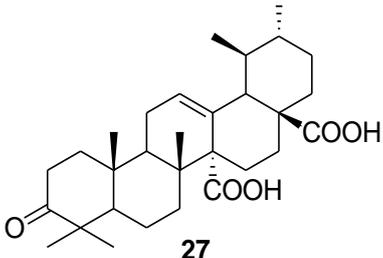
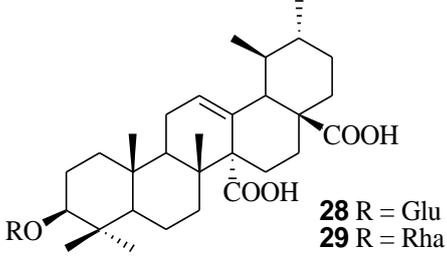
 <p style="text-align: center;">21</p>	Naucleamide D	<i>N. latifolia</i>	Shigemori <i>et al.</i> , 2003
 <p style="text-align: center;">22</p>	Nauclefolinine		Ngnokam <i>et al.</i> , 2003

I.2.1.4- Les triterpénoïdes

Le terme de terpénoïde est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale (Malecky, 2005). Les terpénoïdes désignent un ensemble de substances présentant le squelette des terpènes avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.) (Benaïssa, 2011 ; Malecky, 2005). **Le tableau 9** regroupe quelques composés triterpéniques isolés des espèces du genre *Nauclea*.

Tableau 9: Quelques triterpènes isolés des espèces du genre *Nauclea*

Composés	Noms	Espèces	Références
 <p style="text-align: center;">23</p>	Acide rotundique	<i>N. latifolia</i>	Ngnokam <i>et al.</i> , 2003
 <p style="text-align: center;">24</p>	Acide bétulinique	Écorces du tronc de <i>Nauclea pobeguinii</i>	Bankeu <i>et al.</i> , 2018

 <p>25: R= $\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CO-}$ 26: R=stearyl-Glu</p>	<p>25 : Palmitate de β-sitostérol 26 : β-sitostérol 6'-stearoylglucoside</p>	<p><i>N. diderrichii</i> Racines de <i>N. latifolia</i></p>	<p>Ngnokam <i>et al.</i>, 2003 ; Abreu <i>et al.</i>, 2001</p>
 <p>27</p>	<p>Acide quafrinoïque</p>	<p>Tronc de <i>N. diderrichii</i></p>	<p>Di Giorgio <i>et al.</i>, 2006</p>
 <p>28 R = Glu 29 R = Rha</p>	<p>28 : Acide quinovique 3-<i>O</i>-β-glucopyranoside 29 : Acide quinovique 3-<i>O</i>-α-rhamnopyranoside</p>	<p>Tronc de <i>N. diderrichii</i>, <i>N. pobeguinii</i>, <i>N. latifolia</i></p>	<p>Di Giorgio <i>et al.</i>, 2006; Ngnokam <i>et al.</i>, 2003 ;</p>

I.2.2. Études pharmacologiques antérieures sur les espèces du genre *Nauclea*

Les composés isolés des espèces du genre *Nauclea* ont été évalués pour leurs activités biologiques.

Ainsi la subditine (**13**) isolée de *N. Substida* a montré une bonne activité inhibitrice de la croissance cellulaire et sélective vis-à-vis du LNCaP (*androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma cells*) et de la PC-3 (*human prostate cancer cells line*) avec des CI_{50} de 12,24 μ M et 13,97 μ M respectivement, par rapport à la lignée cellulaire épithéliale normale humaine RWPE (CI_{50} de 30,48 μ M).

L'apoptose induite par les cellules cancéreuses LNCaP et PC-3 a été effectuée grâce aux traitements à la Subditine (**13**) (Liew *et al.*, 2014).

Les latifoliamides A–E (**7-11**) et l'angustoline (**12**) isolés de *N. latifolia* ont montré une faible activité anti-hypertenseur avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 11,3 et 94,5 μ M par rapport à l'aliskiren (CI_{50} de 0,0006 μ M) utilisé comme médicament standard (Agomuoh *et al.*, 2013).

L'acide quafrinoïque (**27**), l'acide bétulinique (**24**), l'acide quinovique 3-*O*- β -L-rhamnopyranoside (**29**), l'acide benzoïque et l'acide lacéroïque (**5**) isolé de *N. pobeguini* ont montré une activité antioxydante avec des CI_{50} variant entre 13,4 $\mu\text{g/mL}$ et 58,9 $\mu\text{g/mL}$ comparée au BHA utilisé comme contrôle positif (CI_{50} de 44,4 $\mu\text{g/mL}$) (Bankeu *et al.*, 2018).

L'acide quafrinoïque (**27**) isolé de *N. pobenguini* a montré une activité inhibitrice de la tyrosinase avec une CI_{50} de 39,4 $\mu\text{g/mL}$ comparé à celle de l'acide kojique utilisé comme référence (CI_{50} de 50,1 $\mu\text{g/mL}$) (Bankeu *et al.*, 2018).

L'acide bétulinique (**24**), l'acide quafrinoïque (**27**), isolés de *N. pobeguini* ont présenté une bonne activité de piégeage de radicaux avec des CI_{50} de 13,4 à 26,3 $\mu\text{g/mL}$ comparée au BHA utilisé comme référence (44,2 $\mu\text{g/mL}$) (Bankeu *et al.*, 2018).

L'angustine (**14**), l'angustoline (**12**), la latifoliamide B (**8**) et la latifoliamide D (**10**) isolés de *N. officinalis* ont montré une activité anti-inflammatoire significative avec des valeurs de CI_{50} de 1,34 à 3,40 μM . Le (+)- et le (-)- naucleoficine D (**16-17**) isolés de la même plante se sont avérés moins actifs (Chen *et al.*, 2016).

Les extraits aqueux des feuilles et des fruits de *N. latifolia* ont montré une activité antioxydante avec des CI_{50} de 20 $\mu\text{g/mL}$ et 120 $\mu\text{g/mL}$ respectivement mesurée grâce à la méthode DDPH (Ayeleso *et al.*, 2014).

L'infusion et la décoction des écorces et des racines de *N. latifolia* ont montré une activité similaire CI_{50} de 3,1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et 3,6 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, respectivement sur les souches chloroquino résistantes de *Plasmodium falciparum* (Benoit-Vical *et al.*, 1998). L'angustoline (**12**) et le naucleidinal (**18**) ont montré une activité modérée contre *Plasmodium falciparum* ($CI_{50} = 20,5$; 26,8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivement) (Sun *et al.*, 2008). Le strictosamide s'est révélé être un inhibiteur actif contre les souches NF54 chloroquino-résistant K1 et chloroquino sensible avec des CI_{50} de 0,90 μM et 0,74 μM , respectivement (Abreu et Pereira, 2001b).

Le naucleamide A (**19**) isolé de *N. latifolia* a montré une faible activité inhibitrice sur *C. albicans* avec des valeurs de CMI entre 16 et 32 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (Ata *et al.*, 2009). Le strictosamide isolé de *N. latifolia* a montré une faible activité anti-anxiolytique et antidépressive par inhibition de la monoamine oxydase A (MAO-A) (CI_{50} entre 141 et 336 μM) tandis que l'angustine (**14**) a montré une activité *in vitro* 100 fois plus élevée ($CI_{50} = 1,10 \mu\text{M}$) (Passos *et al.*, 2013a ; Passos *et al.*, 2013b).

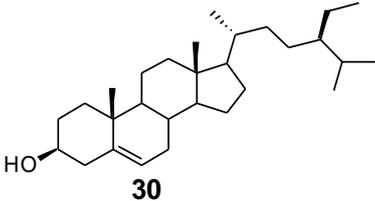
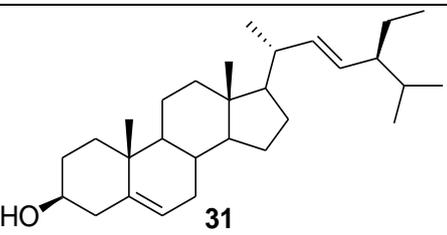
I.2.3. Études chimiques antérieures sur le genre *Celtis*

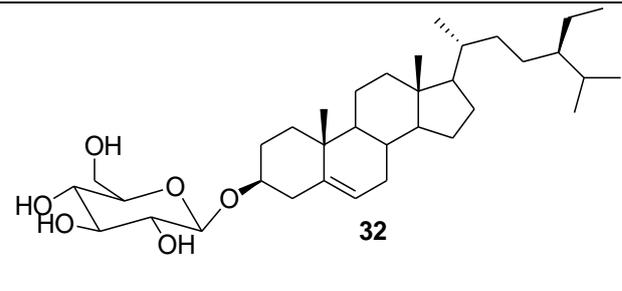
De nombreuses études chimiques ont été effectuées sur les plantes du genre *Celtis* et ont conduit à l'isolement de plusieurs composés appartenant à plusieurs familles notamment : les stéroïdes, les flavonoïdes, les triterpènes, les amides phénoliques, les céramides, les acides gras, les lignanes et les composés phénoliques.

I.2.3.1. Les stéroïdes

Ce sont des dérivés des phytostérols. Ces composés sont naturellement présents dans la fraction lipidique des plantes. Ils ne sont pas synthétisés par l'homme et l'animal, ils ne peuvent être apportés que par l'alimentation. Plusieurs études ont démontré que les phytostérols et les phytostanols réduisent l'absorption du cholestérol dans l'intestin grêle. L'exemple le plus courant de stérol est le : cholestérol. Leur structure générale est composée de 4 cycles dont les trois premiers sont à 6 chaînons et le dernier à 5. Les principaux stérols dans les plantes, les champignons et les algues sont caractérisés par la présence, sur la chaîne latérale, d'un méthyle (ou éthyle) attaché au carbone C-24. Ces différents types de stérols, appelés phytostérols, sont des constituants de membranes cellulaires qui jouent un rôle très important dans la perméabilité de celles-ci et aussi dans la prolifération cellulaire (Kartal, 2005 ; Rahal, 2004 ; Bruneton, 1993). Le **Tableau 10** regroupe quelques stéroïdes isolés des espèces du genre *Celtis*.

Tableau 10: Quelques stéroïdes isolés des espèces du genre *Celtis*

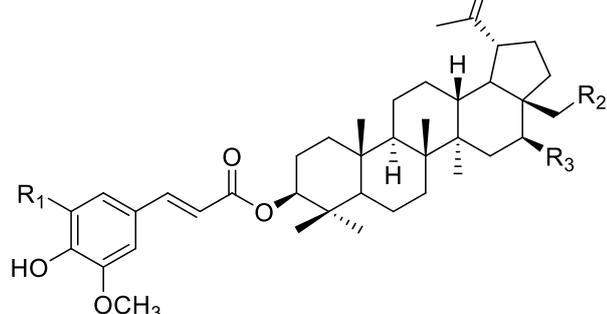
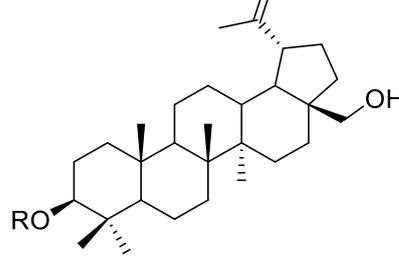
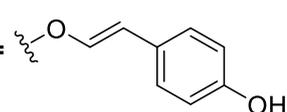
Composés	Noms	Espèces	Références
 <p>30</p>	β -sitostérol	<i>C. australis</i>	Filali-Ansari <i>et al.</i> , 2016
 <p>31</p>	Stigmastérol		

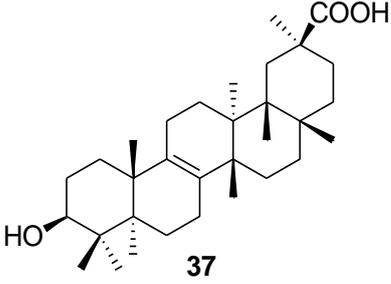
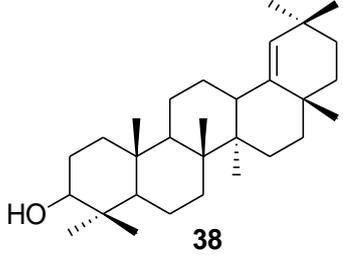
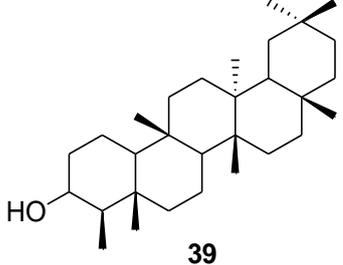
 <p style="text-align: center;">32</p>	<p>β-sitostérol-3-O-glucoside</p>	<p><i>C. australis</i></p>	<p>Filali-Ansari <i>et al.</i>, 2016</p>
--	--	----------------------------	--

I.2.3.2. Les triterpènes

Le **Tableau 11** regroupe quelques triterpènes isolés des espèces du genre *Celtis*.

Tableau 11: Quelques triterpènes isolés des espèces du genre *Celtis*

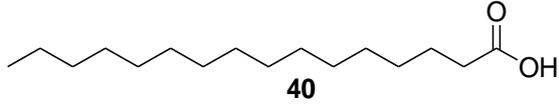
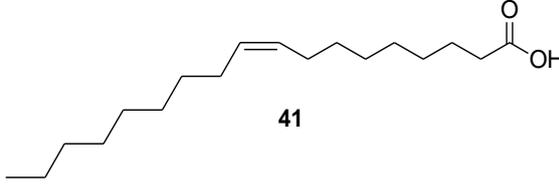
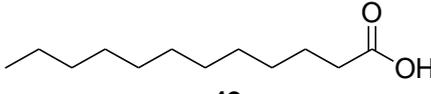
Composés	Noms	Espèces	Références
 <p>33 R₁= OCH₃, R₂=OH, R₃= H 34 R₁= H, R₂=H, R₃=OH</p>	<p>33 : 3β-<i>trans</i>-Sinapoyloxylup-20(29)-èn-28-ol 34 : 3β-<i>trans</i>-Feruloyloxy-16β-hydroxylup-20(29)-ène</p>	<p>Fruits de <i>Celtis phillipensis</i></p>	<p>Hwang <i>et al.</i>, 2003</p>
 <p>35: R=H 36: R= </p>	<p>35 : Bétuline 36 : 3β-O-(E)-coumaroylbetuline</p>	<p>Fruits de <i>Celtis sinensis</i></p>	<p>Kim <i>et al.</i>, 2005</p>

 <p>37</p>	<p>Acide 20-epibryonolique</p>	<p>Fruits de <i>Celtis</i> <i>sinensis</i></p>	<p>Kim <i>et al.</i>, 2005</p>
 <p>38</p>	<p>Germanicol</p>		
 <p>39</p>	<p>Epifriedelanol</p>		

I.2.3.3. Les acides gras

Le **Tableau 12** regroupe quelques acides gras isolés des espèces du genre *Celtis*.

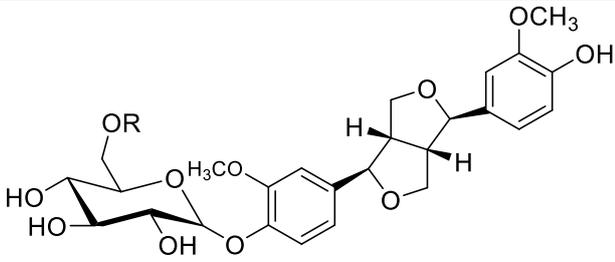
Tableau 12 : Quelques acides gras isolés des espèces du genre *Celtis*.

Composés	Noms	Espèces	Références
 <p>40</p>	<p>Acide palmitique</p>	<p>Partie aérienne de <i>Celtis</i> <i>africana</i></p>	<p>Al-Taweel <i>et al.</i>, 2012</p>
 <p>41</p>	<p>Acide oléique</p>		
 <p>42</p>	<p>Acide laurique</p>		

I.2.3.4. Les lignanes

Les lignanes sont les dimères des unités de phenylpropane (C6-C3) (Benarous, 2009). Les lignanes constituent une classe importante de métabolites secondaires dans le règne végétal. La distribution botanique des lignanes est large : plusieurs centaines de composés ont été isolés dans environ soixante-dix familles. Chez les gymnospermes, Ils sont surtout rencontrés dans les bois alors que chez les Angiospermes, ils ont été identifiés dans tous les tissus, Ils ont été découvert dans toutes les parties des plantes : les racines, les feuilles, les fruits et les graines (Midoun, 2011). Le **Tableau 13** regroupe quelques lignanes isolées des espèces du genre *Celtis*.

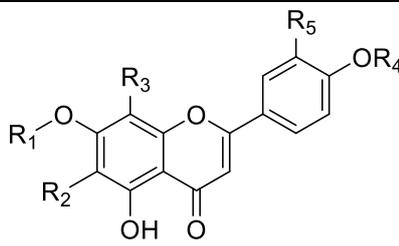
Tableau 13: Quelques lignanes isolées des espèces du genre *Celtis*.

Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p> 43: R=H 44: R=Rha </p>	<p>43 : Pinorésinol-4-<i>O</i>-glucoside</p> <p>44 : Pinorésinol-4-<i>O</i>-rutinoside</p>	Fruits de <i>Celtis sinensis</i>	Kim <i>et al.</i> , 2005

I.2.3.5. Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Bouakaz, 2006). Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Havasteen, 2002) et jouent un rôle important dans la protection des plantes (Bruneton, 1993). Le **Tableau 14** présente quelques flavonoïdes isolés des espèces du genre *Celtis*.

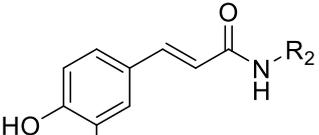
Tableau 14: Quelques flavonoïdes isolés des espèces du genre *Celtis*

Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p> 45 R₁= R₂=H, R₃=4'''-α-L-rhamnosyl-2''-O-β-D-galactosyl, R₄=R₅= H 46 R₁=H, R₂=H, R₃=2''-α-L-rhamnosyl-β-D-glucosyl, R₄=R₅= H 47 R₁=CH₃, R₂=H, R₃=2''-α-L-rhamnosyl-β-D-glucosyl, R₄=R₅= H 48 R₁=H, R₂=H, R₃=β-D-glucosyl, R₄=R₅= H 49 R₁=H, R₂=β-D-glucosyl, R₃=R₄=R₅=H 50 R₁=R₂=H, R₃=β-D-glucosyl, R₄= CH₃, R₅=H 51 R₁=R₂=H, R₃= β-D-glucosyl, R₄=H, R₅=OH 52 R₁= CH₃, R₂=H, R₃= β-D-glucosyl, R₄=H, R₅=OH 53 R₁=CH₃, R₂=H, R₃= β-D-glucosyl, R₄= R₅=H </p>	<p>45 : 4'''-α-rhamnopyranosyl-2''-O-β-D-galactopyranosylvitexine</p>	<p>Feuilles de <i>Celtis Occidentalis</i> et de <i>Celtis australis</i></p>	<p>El-Alfy <i>et al.</i>, 2011</p>
	<p>46 : 2''-α-L-rhamnopyranosylvitexine</p>	<p>Feuilles de <i>celtis australis</i></p>	<p>Kaltenhauser <i>et al.</i>, 2010</p>
	<p>47 : 2''-α-L-rhamnopyranosyl-7-O-methylvitexine</p>		
	<p>48 : Vitexine 49 : Isovitexine 50 : Cytoside</p>		
	<p>51 : Orientine</p>	<p>Partie aérienne de <i>Celtis africana</i></p>	<p>Perveen <i>et al.</i>, 2011</p>
	<p>52 : Isoswertiajaponine</p>		
	<p>53 : Isoswertisine</p>		

I.2.3.6. Les amides phénoliques

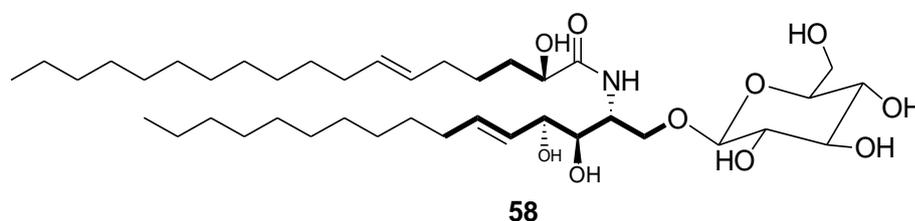
Ils sont classés comme étant des proto-alcaloïdes. Ces derniers sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle, ils ont un caractère basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acide aminé (Bruneton, 1999). Le **Tableau 15** regroupe quelques amides phénoliques isolés des espèces du genre *Celtis*.

Tableau 15: Quelques amides phénoliques isolés des espèces du genre *Celtis*

Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p>54 R₁=H, R₂=</p> <p>55 R₁=OMe, R₂=</p> <p>56 R₁=OH, R₂=</p> <p>57 R₁=H, R₂=</p>	<p>54: <i>trans-N</i>-coumaroyltyramine</p> <p>55 : <i>trans-N</i>-feruloyltyramine</p> <p>56 : <i>trans-N</i>-caffeoyltyramine</p> <p>57: <i>Cis-N</i>-coumaroyltyramine</p>	<p>Feuilles et écorces de <i>C. africana</i>, fruits de <i>C. sinensis</i></p>	<p>Al-Taweel <i>et al.</i>, 2012 ; Kim <i>et al.</i>, 2005</p>

I.2.3.7. Les cérébrosides

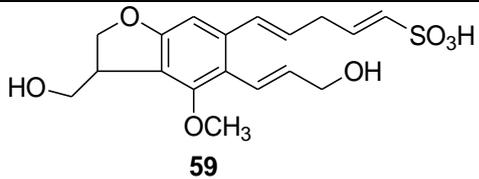
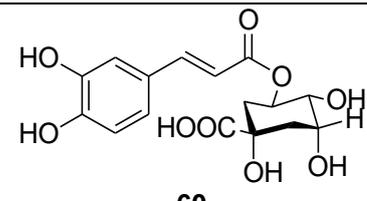
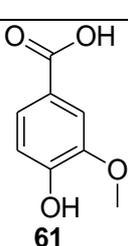
Les cérébrosides font partie de la famille des sphingolipides qui sont des lipides complexes qu'on retrouve dans les lipides à base d'acides gras. Ces cérébrosides sont des glycolipides neutres formés d'une base à longue chaîne (sphingosine ou dihydrosphingosine), d'un acide gras à très longue chaîne et d'un ose lié par une liaison osidique à la fonction alcool primaire de la sphingosine (Perveen *et al.*, 2015).



I.2.3.8. Composés phénoliques

Les composés phénoliques ou les polyphénols (PP) constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal (Yusuf, 2006 ; Fleuriet, 1982). Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétylcoenzyme A et de phénylalanine (Nkhili, 2009). Le **Tableau 16** présente quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre *Celtis*.

Tableau 16: Quelques composés phénoliques isolés des espèces du genre *Celtis*

Composés	Noms	Parties/Espèces	Références
 <p style="text-align: center;">59</p>	Celtisanine	Feuilles de <i>C. australis</i>	
 <p style="text-align: center;">60</p>	Acide chlorogénique	Feuilles de <i>C. australis</i>	
 <p style="text-align: center;">61</p>	Acide vanilique	<i>C. australis</i>	

I.2.4. Études pharmacologiques antérieures sur les espèces du genre *Celtis*

La vitexine (**48**), l'orientine (**51**), l'isoswertiajaponine (**52**), l'isoswertisine (**53**) isolés des parties aériennes de *Celtis africana* ont montré une bonne activité inhibitrice de l'uréase avec des CI_{50s} de 35 ; 28 ; 38 et 43 μM , respectivement comparé à la thio-urée utilisée comme référence ($CI_{50} = 21,5 \mu M$) (Perveen *et al.*, 2011 ; Spitaler *et al.*, 2009).

La *trans-N*-coumaroyltyramine (**54**), la *trans-N*-feruloyltyramine (**55**) et la *trans-N*-caffeyltyramine (**56**), ont montré globalement une bonne activité antioxydante avec respectivement pour CI_{50s} de 62,0 ; 33,2 et 26,3 μM , comparées au BHA utilisé comme référence (CI_{50} de 44,3 μM) (Al-Taweel *et al.*, 2012).

La *trans-N*-coumaroyltyramine, la *trans-N*-feruloyltyramine et la *trans-N*-caffeyltyramine ont montré une activité anti-inflammatoire *in vivo* importante avec des valeurs de 0,26 ; 0,35 et 0,28, respectivement comparées au diclofenaque de sodium utilisé comme contrôle positif 0,22.

La *trans-N*-coumaroyltyramine, la *trans-N*-feruloyltyramine et la *trans-N*-caffeyltyramine ont montré une activité inhibitrice des acétylcholinestérases de faible à modéré avec des valeurs de CI_{50} de 98,3 ; 86,0 et 84,3 μM , respectivement comparées à celle de la galanthamine utilisée comme standard (CI_{50} de 32,3 μM) (Al-Taweel *et al.*, 2012).

L'acide vanilique (**61**), le β -sitostérol-3-*O*-glucoside (**32**) et le β -sitostérol (**30**) isolés de *C. australis* ont montré une très bonne activité antioxydante avec des CI_{50} s de 8,2 ; 9,5 et 10,0 μ M, respectivement comparée à la référence BHT exhibant une CI_{50} de 12,0 μ M. L'acide vanilique isolé de *C. australis* a montré une très bonne activité antimicrobienne contre *Bacille cereus*, *Bacille sp*, *Citrobacter freundii* et *Staphylococcus sp*. avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 25 μ g/mL pour *B. cereus* et 50 μ g/mL pour le reste. Le β -sitostérol-3-*O*-glucoside a montré une forte activité antimicrobienne sur la souche *Bacille sp* avec une CMI de 50 μ g/mL. Une activité modérée (CMI de 100,50 μ g/mL) a été obtenue pour l'acide vanilique contre *L. ivanovii*, *S. aureus*, et *Escherichia coli*, avec le β -sitostérol-3-*O*-glucoside contre *Listeria ivanovii*, *C. freundii* et *S. sp* et avec le sitostérol contre *B. sp*. Une faible activité (CMI de 200 μ g/mL) a été observée avec le β -sitostérol-3-*O*-glucoside contre *B. cereus*, *S. aureus* et *E. coli* et avec le β -sitostérol contre *B. cereus*, *L. ivanovii*, *E. coli* et *S. sp*. (Filali-Ansari *et al.*, 2016).

Le 3 β -*trans*-sinapoyloxy-20(29)-èn-28-ol (**33**) et le 3 β -*trans*-feruloyloxy-16 β -hydroxy-20(29)-ène (**34**) ont montré une activité cytotoxique significative sur un large éventail de cellules humaines cancéreuses (cancer du poumon; cancer du côlon; cancer de la prostate etc..) avec des doses efficaces (DE_{50}) en général comprises entre 5 et 15 μ g/mL alors que la 3 β -*O*-(*E*)-coumaroylbétuline (**36**), la bétuline (**35**) et l'acide 20-épibryonolique (**37**) ont été faiblement ou inactive contre ces cellules cancéreuses (Hwang *et al.*, 2003).

La fraction à l'acétate d'éthyle et la 1-*O*-(β -D-glucopyranosyl)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*E*)-2*N*-([2'*R*,6'*E*]-2'-hydroxyoctadéca-6'-enoylamino)-5-pentadecaène-1,3,4-triol (**58**) isolée de l'extrait à l'éthanol des parties aériennes de *C. africana* ont montré une forte activité cytotoxique avec une CE_{50} de 8,3 μ g/mL et 7,8 μ g/mL, respectivement comparée à la kahalalide F utilisée comme control positif (CE_{50} = 6,3 μ g/mL) (Perveen *et al.*, 2015).

L'extrait au *n*-butanol de *C. australis* et de *C. occidentalis* ont montré tous respectivement de très bonnes activités inhibitrices de la superoxyde dismutase avec des CI_{50} de 27,1 μ M et 38,5 μ M, respectivement.

L'extrait aqueux des feuilles de *C. occidentalis* a montré une forte activité anticancéreuse sur les cellules HEP-G2 (DE_{50} = 18,60 μ g/mL) alors que l'extrait éthanolique est plus actif sur les cellules cancéreuses du colon et gastrique avec des DE_{50} de 24,80 et 15,80 μ g/mL, respectivement (El-alfy *et al.*, 2011).

L'extrait à l'acétone des feuilles de *C. glabrata* a montré une forte activité inhibitrice de la DPPH avec une CI_{50} de 2,50 $\mu\text{g/mL}$. Une forte activité inhibitrice a aussi été observée pour les l'extraits au chloroforme des graines de *C. glabrata* avec une CI_{50} de 2,95 $\mu\text{g/mL}$ (Akin *et al.*, 2016).

L'extrait aqueux des feuilles de *Celtis australis* a montré une très bonne activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses HEP-G2 avec des valeurs de DE_{50} de 18,60 $\mu\text{g/mL}$ alors que l'extrait éthanolique c'est révélé plus active contre les cellules cancéreuses COLO 205 et NCI-N87 avec des valeurs de DE_{50} comprises entre 24,80 et 15,80 $\mu\text{g/mL}$, respectivement (El-alfy *et al.*, 2011).

Compte tenu du fait que les composés nouveaux isolés appartiennent à la classe des alcaloïdes, nous avons entrepris de faire une étude bibliographique sur cette classe de composés et plus spécifiquement sur les alcaloïdes indoliques monoterpéniques.

I.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES ALCALOÏDES INDOLIQUES MONOTERPENIQUES

I.3.1. Généralités sur les alcaloïdes

D'après le livre d'or de l'IUPAC, les alcaloïdes sont définis comme des composés contenant de l'azote le plus souvent hétérocyclique que l'on retrouve majoritairement dans le règne végétal. Les acides aminés, les peptides, les protéines, les nucléotides, les acides nucléiques etc...ne sont pas généralement considérés comme des alcaloïdes (IUPAC, 1997).

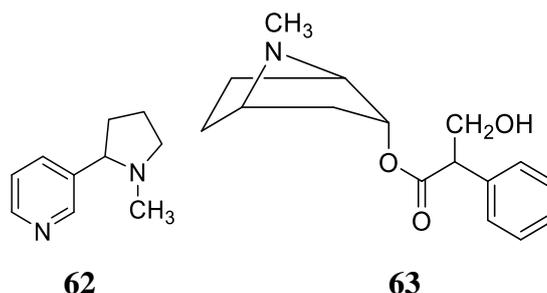
Ils sont généralement distribués parmi les plantes à fleurs. Leur découverte s'est accentuée ces dernières années chez les animaux, les microorganismes marins, les insectes, les champignons, les algues etc. (Cordell, 1981 ; Snieckus, 1968).

I.3.2. Classification des alcaloïdes

Les alcaloïdes peuvent être rangés selon la classification taxonomique, chimique, pharmacologique et biosynthétique (Kar, 2007). Hegnauer en 1963, a différencié les « vrais alcaloïdes » des autres métabolites contenant de l'azote sur la base de leur origine à partir des acides aminés et les a groupés en : alcaloïdes vrais, proto alcaloïdes et pseudo alcaloïdes (Wink et Waterman, 1999).

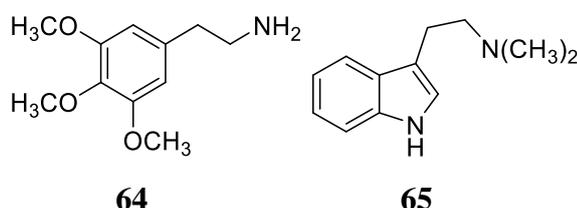
I.3.2.1. Les alcaloïdes vrais

Les alcaloïdes vrais sont des composés dont l'azote provenant d'un amino acide, est situé dans un hétérocycle. Ils sont habituellement trouvés sous forme de sel d'acide organique dans la plante. Exemples de la nicotine (62) et l'atropine (63) (Hesse, 2002).



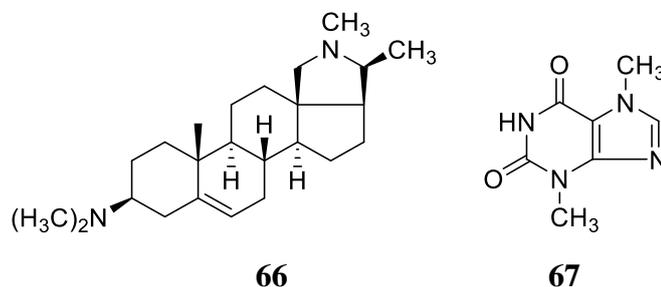
I.3.2.2. Les proto alcaloïdes

Les proto alcaloïdes sont des alcaloïdes dérivés d'acides aminés mais ne contenant pas l'azote de l'acide dans un hétérocycle. Ils sont basiques et les exemples caractéristiques sont la mescaline (**64**) et la *N,N*-diméthyltryptamine (**65**).



I.3.2.3. Les pseudo alcaloïdes

Les pseudo alcaloïdes sont des composés possédant de l'azote dans un hétérocycle mais ne sont pas dérivés d'acides aminés. Les exemples caractéristiques sont la conessine (**66**) (l'alcaloïde stéroïdiques) et la théobromine (purines) (**67**) (Aniszewski, 2007).



I.3.3. Activités pharmacologiques des alcaloïdes

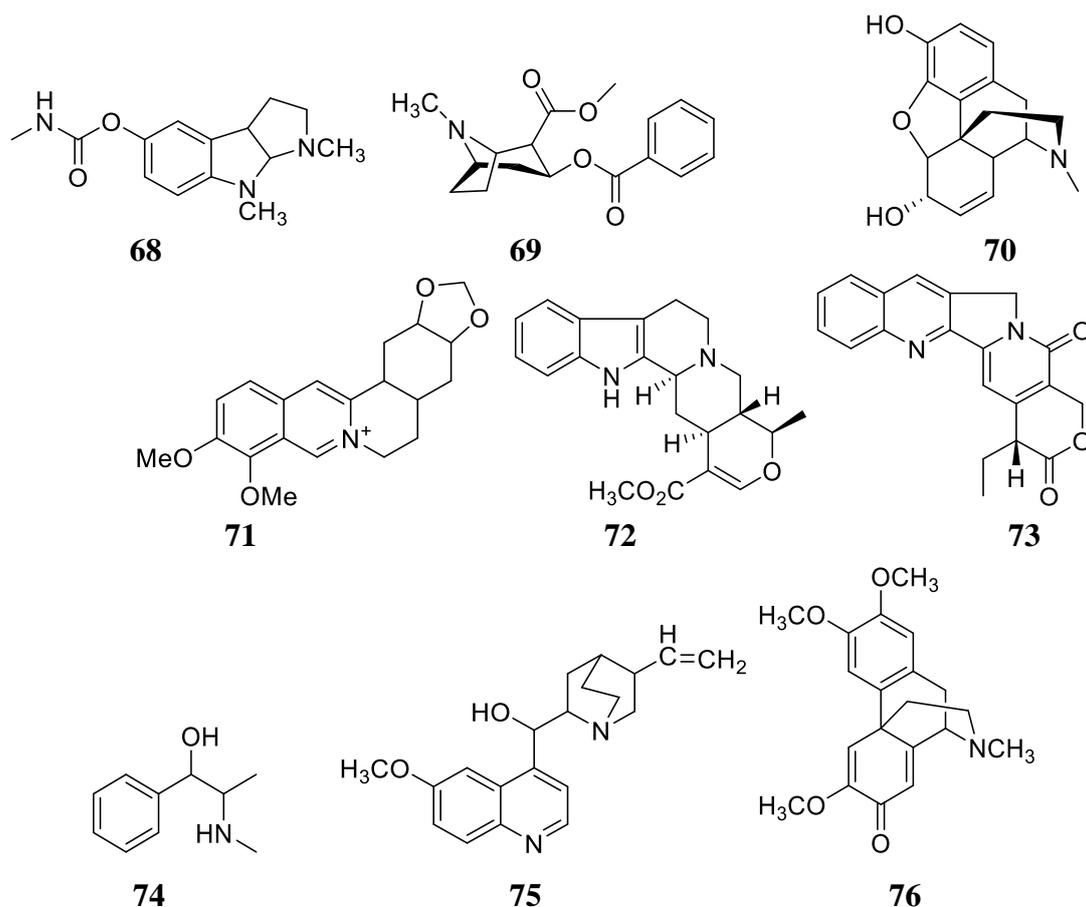
Les alcaloïdes sont l'une des plus importantes familles naturelles des constituants des plantes. De nos jours, plusieurs alcaloïdes provenant de sources naturelles sont utilisés comme médicaments.

Plusieurs alcaloïdes sont bien connus à ce jour ainsi que leurs activités pharmacologiques. La physostigmine (**68**) isolée de *physostigma venenosum* est utilisée comme agent synthétique parasympatholytique ; la cocaïne (**69**) isolée de *Erythroxylon coca* est utilisée comme anesthésique local et la morphine (**70**) isolée de *Papaver somniferum* comme analgésique (Springer, 1998).

La berbérine (**71**) isolée des racines et d'écorces du tronc des espèces du genre *Berberis* comme *B. aristata*, *B. petiolaris*, *B. vulgaris*, *B. aquifolium*, *B. thunbergii* et *B. asiatica*

(Chopra *et al.*, 1996 ; Nadkarni, 1976 ; Watt, 1972) est utilisée comme antiprolifératif, anti-migratoire et antimicrobienne (Singh *et al.*, 2010).

L'ajmalicine (**72**) isolé de *Catharantus roseus* possède des activités hypotensives. La camptothécine (**73**) isolée de *Camptotheca acuminata* est utilisée comme anti-cancéreux. L'éphédrine (**74**) isolé de *Ephedra fragilis* est utilisé comme spasmodique. La quinidine (**75**) isolée de *Remijia sp.* est utilisée comme déstressant cardiaque. La quinine (**76**) isolée de *Cinchona sp.*, est utilisée comme anti-malarique (Cordell, 1981).



Parmi les différentes classes d'alcaloïdes, les alcaloïdes indoliques sont l'une des plus importantes classes. Compte tenu du fait que les composés nouveaux appartiennent à cette classe, nous avons tenu à faire une brève revue.

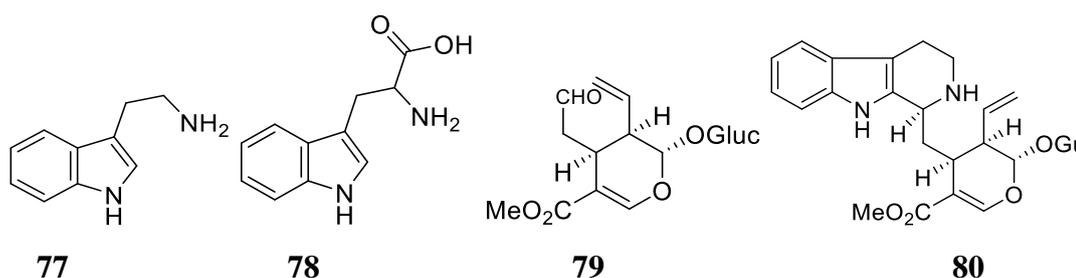
I.3.4. Les alcaloïdes indoliques

Les alcaloïdes indoliques monoterpéniques sont une large famille de plus de 1800 membres avec plusieurs variétés structurales. La plupart de ces produits naturels sont physiologiquement actifs chez les mammifères. Parmi ces alcaloïdes indoliques monoterpéniques pharmaceutiques actuellement commercialisé, certains sont isolés des plantes

: ce sont des médicaments antimalariaux comme la quinine isolée de *C. officinalis*, les médicaments antinéoplasiques comme la camptothécine de *C. acuminata* (Kutchan, 1995).

I.3.4.1. Classification

Selon Atta-Ur-Rahman et Basha en 1982, tous les alcaloïdes indoliques peuvent être classés en cinq classes : classe I, classe II, classe III, classe IV et classe V. Les alcaloïdes indoliques, C_6C_2N sont dérivées de la tryptamine (**77**) [ou du tryptophane (**78**)] et de l'iridoïde (**79**) [(ou la sécologanine (**80**)] (Cordell, 1981).



Les alcaloïdes indoliques de classe I sont dérivés de la sécologanine. Le réarrangement se fera après condensation de la sécologanine avec le tryptophane. La rupture de la liaison (cleavage oxydatif) et la jonction de la nouvelle liaison du squelette de classe I donnera suite à la formation des indoles de classe II (de type *Aspidosperma*) et de classe III (de type *Iboga*) (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982 ; Qureshi et Scott, 1968) (**Schéma 1**). Les indoles de classe I sont de type corynanthe, yohimbe et strychnos où les types yohimbe et strychnos peuvent être formés à travers la rupture de certaines liaisons et la formation des nouvelles (**Schéma 2**) (Nakanishi, 1983).

Le squelette de sécologanine n'est pas dans sa forme originale dans les alcaloïdes indoliques de classe II. Il y a rupture entre les liaisons du carbone C-3 et C-4 et formation d'une nouvelle liaison entre les carbones C-2,6 et C-4 (**Schéma 1**).

Les alcaloïdes indoliques de classe III sont formés à travers la même rupture de liaison-C comme la classe II mais la formation de la nouvelle liaison se fera entre les carbones C-2,6 et C-5 (**Schéma 2**).

Appartiennent à la classe IV, les alcaloïdes indoliques ne contenant pas de tryptophane dans leurs structures et ceux dans lesquelles le tryptophane est présent mais sans isoprènes.

La classe V est constitué d'alcaloïdes indoliques binaires. Les alcaloïdes indoliques provenant des cinq différentes classes de squelette sont schématisés dans le tableau **17** ci-après (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982).

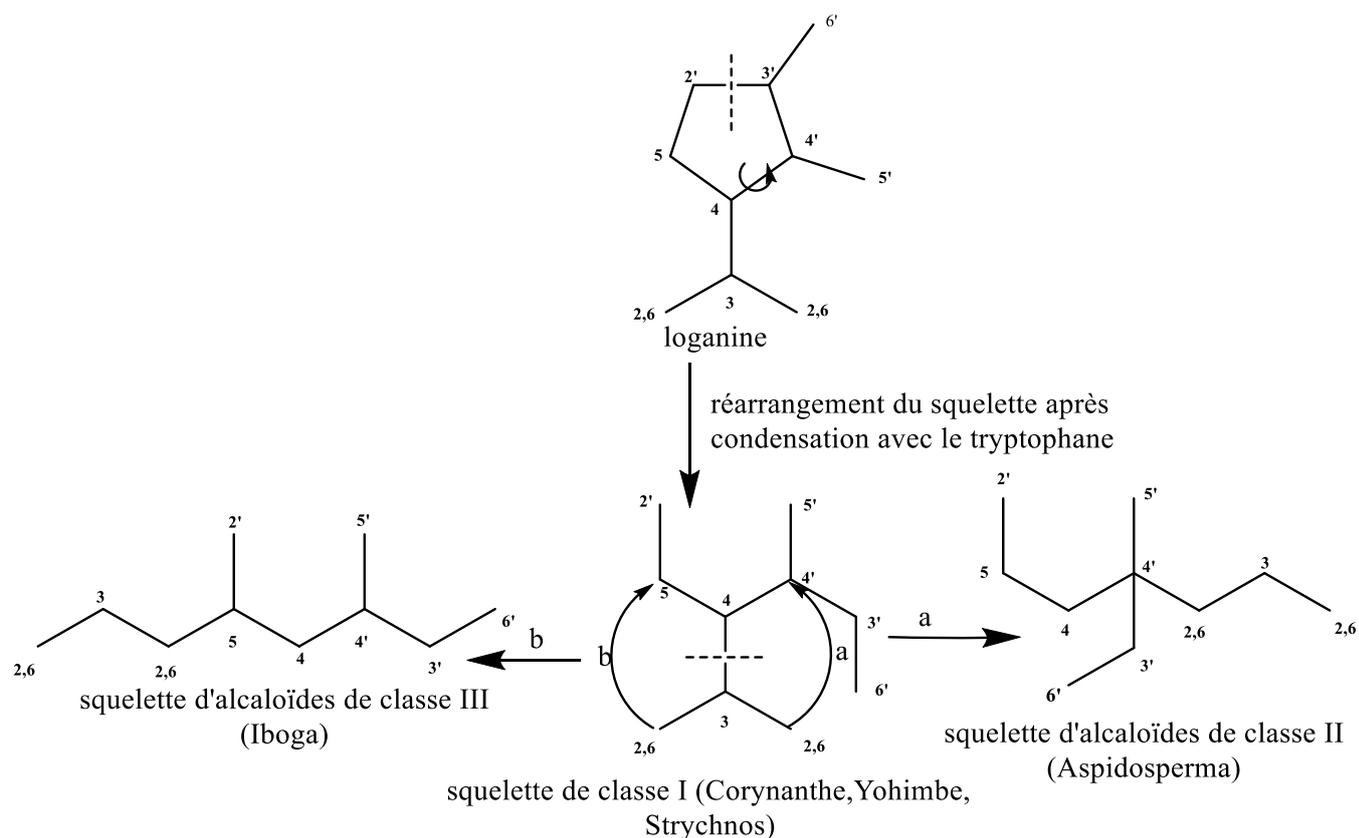


Schéma 1 : Trois squelettes majoritaires d'alcaloïdes indoliques provenant de la loganine (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982 ; Thomas, 1961)

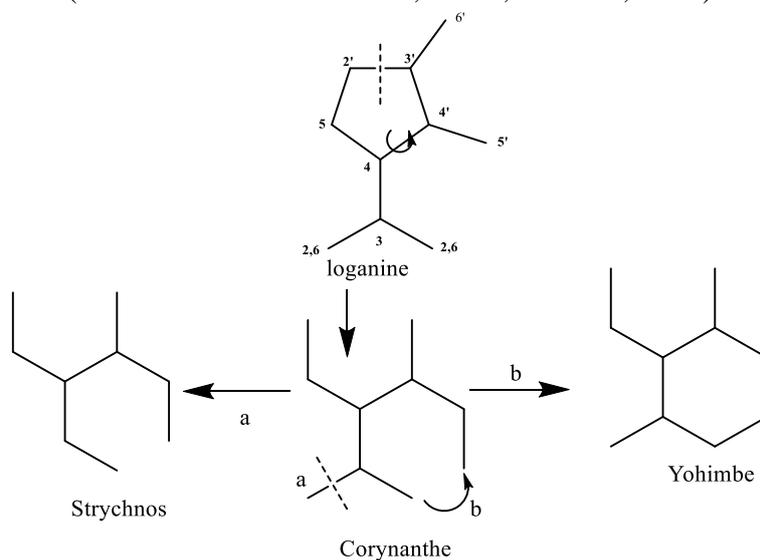
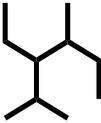
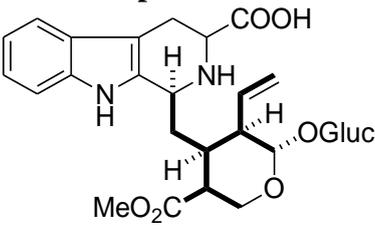
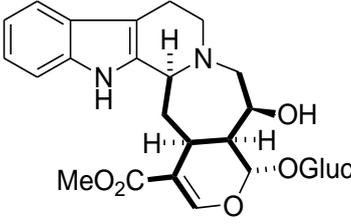
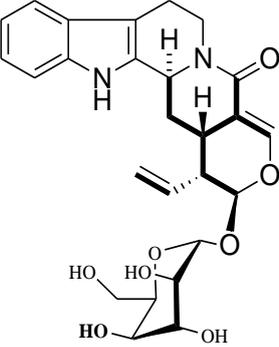
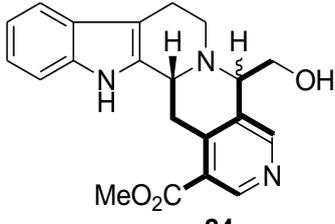
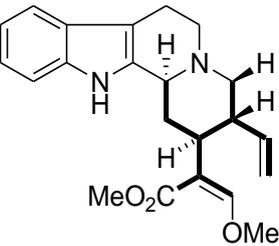
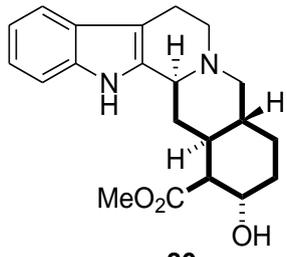
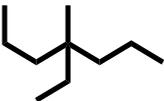
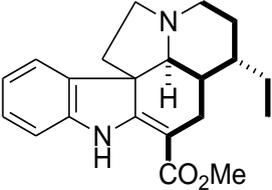
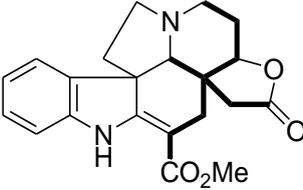
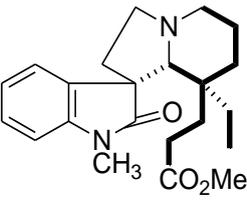
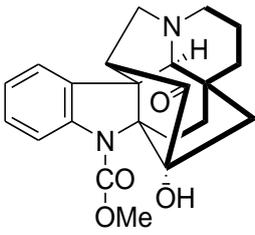
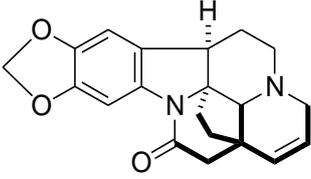
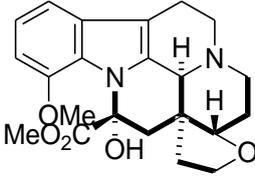
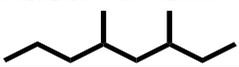
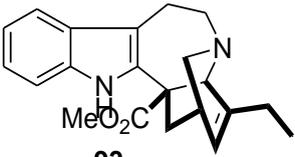
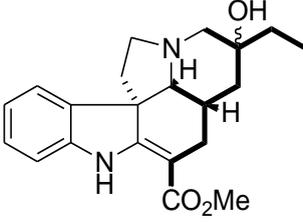
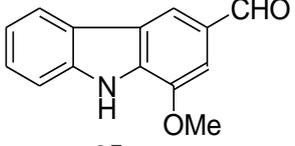
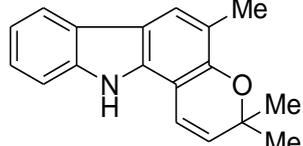
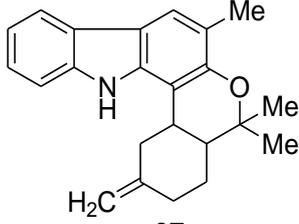
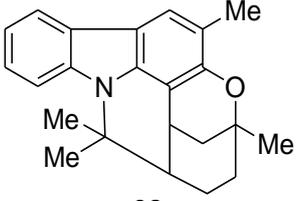
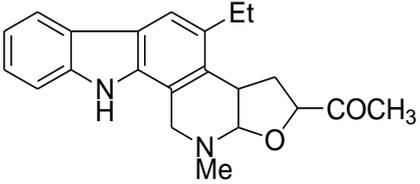
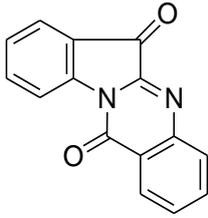
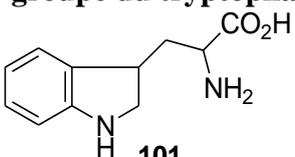
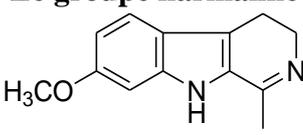
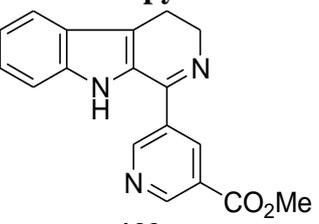
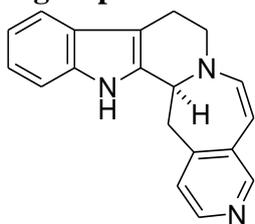
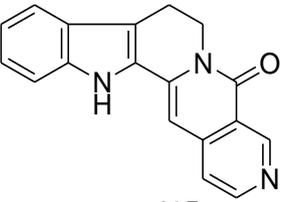
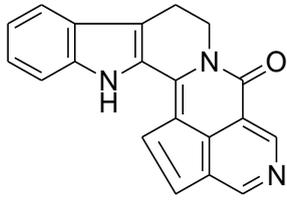


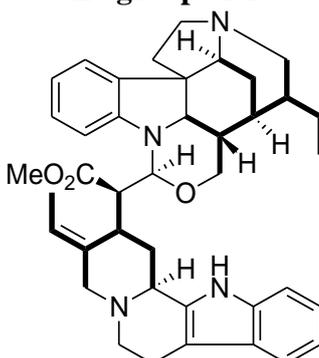
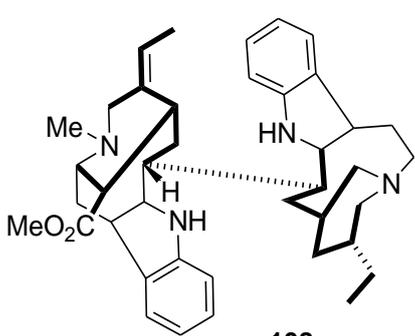
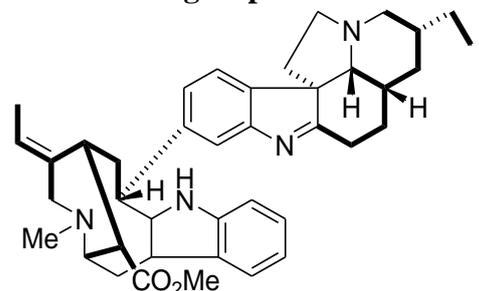
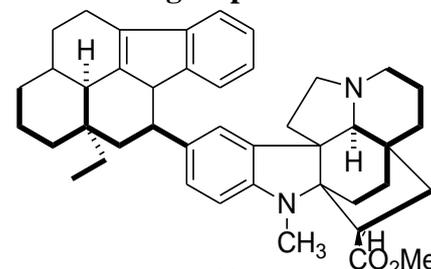
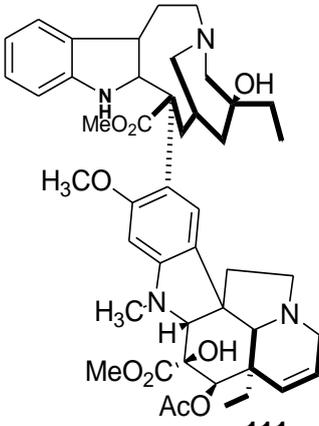
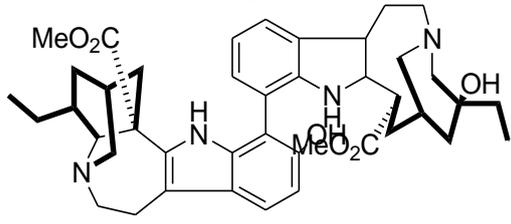
Schéma 2: Obtention de plusieurs squelettes d'alcaloïdes indoliques à partir du réarrangement de la corynanthe (Classe I) (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982)

Tableau 17: Classification biogénétique des alcaloïdes indoliques (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982)

Alcaloïdes de Types I	
	
<p>Groupe Vincoside</p>  <p>81 5α-carboxystrictosidine</p>	<p>Groupe Cadambine</p>  <p>82 3α-dihydrocadambine</p>
<p>Groupe Strictosamide</p>  <p>83 Strictosamide</p>	<p>Le groupe Cadamine</p>  <p>84 Cadamine</p>
<p>Le groupe corynantheine</p>  <p>85 Corynantheine</p>	<p>Le groupe Yohimbine</p>  <p>86 Yohimbine</p>
Alcaloïdes de Classe II	
	

<p>Le groupe Aspidospermine</p>  <p>87 Vincadifformine</p>	<p>Le groupe apodine</p>  <p>88 Apodine</p>
<p>Le groupe Vincatine</p>  <p>89 Vincatine</p>	<p>Le groupe Kopsone</p>  <p>90 Kopsine</p>
<p>Le groupe Schizozygine</p>  <p>91 Schizozygine</p>	<p>Le groupe Cuanzine</p>  <p>92 Cuanzine</p>
<p>Alcaloïdes de classe III</p> 	
<p>Le groupe catharanthine</p>  <p>93 Catharanthine</p>	<p>Le groupe pandoline</p>  <p>94 Pandoline</p>
<p>Alcaloïde de classe IV (Ne dérivant pas de la sécologanine) Alcaloïde indolique ne dérivant pas du tryptophane</p>	
<p>Le groupe Murrayanine</p>  <p>95</p>	<p>Le groupe Girinimbine</p>  <p>96</p>

<p>Le groupe Murrayazolidine</p>  <p>97 Murrayazolidine</p>	<p>Le groupe Mahanimbidine</p>  <p>98 Mahanimbidine</p>
<p>Le groupe de Subincanine</p>  <p>99 Subincanine</p>	<p>Le groupe Courouptine A</p>  <p>100 Courouptine A</p>
<p>Alcaloïdes dérivés du tryptophane sans isoprènes</p>	
<p>Le groupe du tryptophane</p>  <p>101 Tryptophane</p>	<p>Le groupe harmaline</p>  <p>102 Harmaline</p>
<p>Indolopyridine</p>  <p>103 Indolopyridine 'A'</p>	<p>Le groupe Naufoline</p>  <p>104 Naufoline</p>
<p>Le groupe Nauclefine</p>  <p>105 Nauclefine</p>	<p>Le groupe Naulafine</p>  <p>106 Naulafine</p>
<p>Alcaloïdes de Classe V (Alcaloïdes indoliques binaire)</p>	

<p style="text-align: center;">Le groupe I-I</p>  <p style="text-align: center;">107 Geissospermine</p>	<p style="text-align: center;">Le groupe I-III</p>  <p style="text-align: center;">108 Dehydroxycopuvosine</p>
<p style="text-align: center;">Le groupe I-III</p>  <p style="text-align: center;">109 Capuvosidine</p>	<p style="text-align: center;">Le groupe II-II</p>  <p style="text-align: center;">110 Pleiomutine</p>
<p style="text-align: center;">Le groupe II-III</p>  <p style="text-align: center;">111 Visblastine</p>	<p style="text-align: center;">Le groupe III-III</p>  <p style="text-align: center;">112 Bis-12-[11-hydroxycoronaridyl]</p>

I.3.4.2. Biosynthèse des alcaloïdes indoliques

La partie aromatique des alcaloïdes indoliques est dérivée de la décarboxylation du tryptophane pour former la tryptamine. L'unité de base des alcaloïdes indoliques est dérivée de la condensation de Mannich avec un aldéhyde aliphatique à la position α ou β du noyau indolique pour former une base de Schiff (**113**) (Sun *et al.*, 2007 ; Dewick, 2001). L'attaque intramoléculaire du carbone de l'imine à travers le carbone β obtenu lors de la formation de

l'indolenine (**114**) est suivie d'un réarrangement pour former un intermédiaire à six membres (**115**) (**Schéma 3**) (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982).

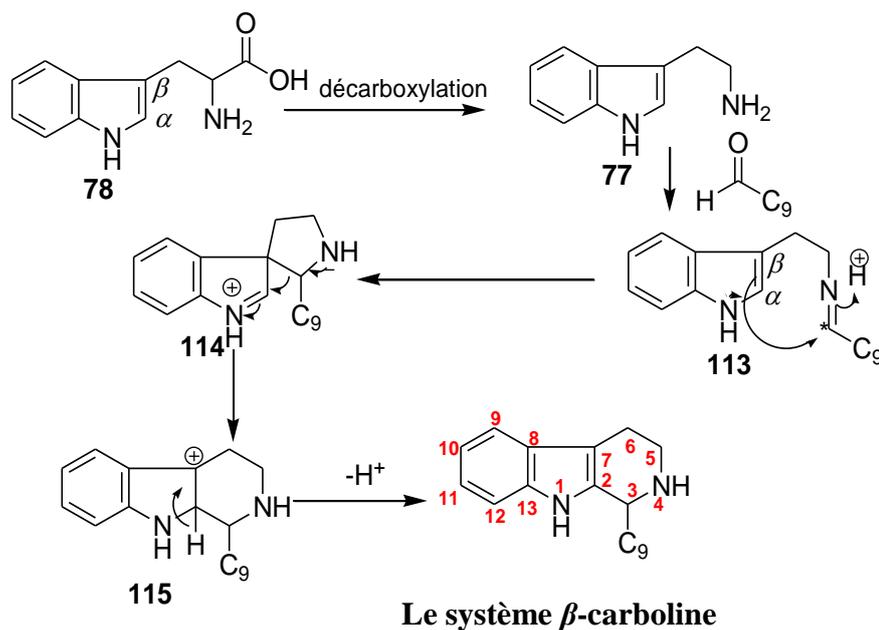


Schéma 3: Voie biosynthétique de la structure de base des alcaloïdes indoliques monoterpéniques (Atta-Ur-Rahman et Basha, 1982)

I.3.4.3. Biogénèse des indoles corynanthe et yohimbe

La tryptamine et la sécologanine sont des précurseurs de la biosynthèse des alcaloïdes indoliques monoterpéniques appartenant aux classes I, II, III, et V (Stöckigt, 1979 ; Stöckigt et Zenk, 1977a; Stöckigt et Zenk, 1977b; Scott *et al.*, 1977). La strictosidine (**116**) pourra être formée à partir de la condensation des deux précurseurs **77** et **79** en présence de la strictosidine synthétase suivi par la réaction de Pictet-Spengler (Treimer et Zenk, 1979). La strictosidine est donc un intermédiaire clé pour la synthèse des alcaloïdes pyridino-indoloquinolizidinone (les alcaloïdes de types corynanthe) (Smith, 1968 ; Battersby, 1967) comme l'angustine **14** et les indoles de type yohimbe comme la yohimbine (**86**). Pour les alcaloïdes indoliques de types corynanthe, la strictosidine (**116**) est transformée en strictosidine lactame (**117**) suivi par la formation de l'angustine (**14**), l'angustoline (**12**) et l'angustidine (**118**). L'azote dans le cycle E pourrait provenir de l'action de l'ammoniac ou de l'acide aminé sur le précurseur glycosidique (Aniszewski, 2007) (**Schéma 5**). D'autre part, la strictosidine est hydrolysée par la β -glucosidase pour former un intermédiaire hémiacétal très réactif **119**, suivi de l'ouverture du cycle lactol pour former un intermédiaire dialdéhyde **120**. Le groupe d'aldéhyde formé en **120** réagit avec une amine secondaire du squelette de strictosidine pour produire la 4,21-déhydrocorynantheine d'aldéhyde **121**. L'énol **122** ou la cétone **123** formé à partir de la

déhydrogeissoschizine peut être produite à travers une isomérisation allylique et une énolisation du composé **121**. La délocalisation de l'électron de la forme cétone de la dehydrogeissoschizine (**123**) permet d'obtenir le composé **124** où l'aldéhyde en retour attaque la diénamine en position γ pour donner α -yohimbine (**125**). L'hydrogénation de l' α -yohimbine **125** conduit à la formation de la yohimbine (**86**) (Schéma 4).

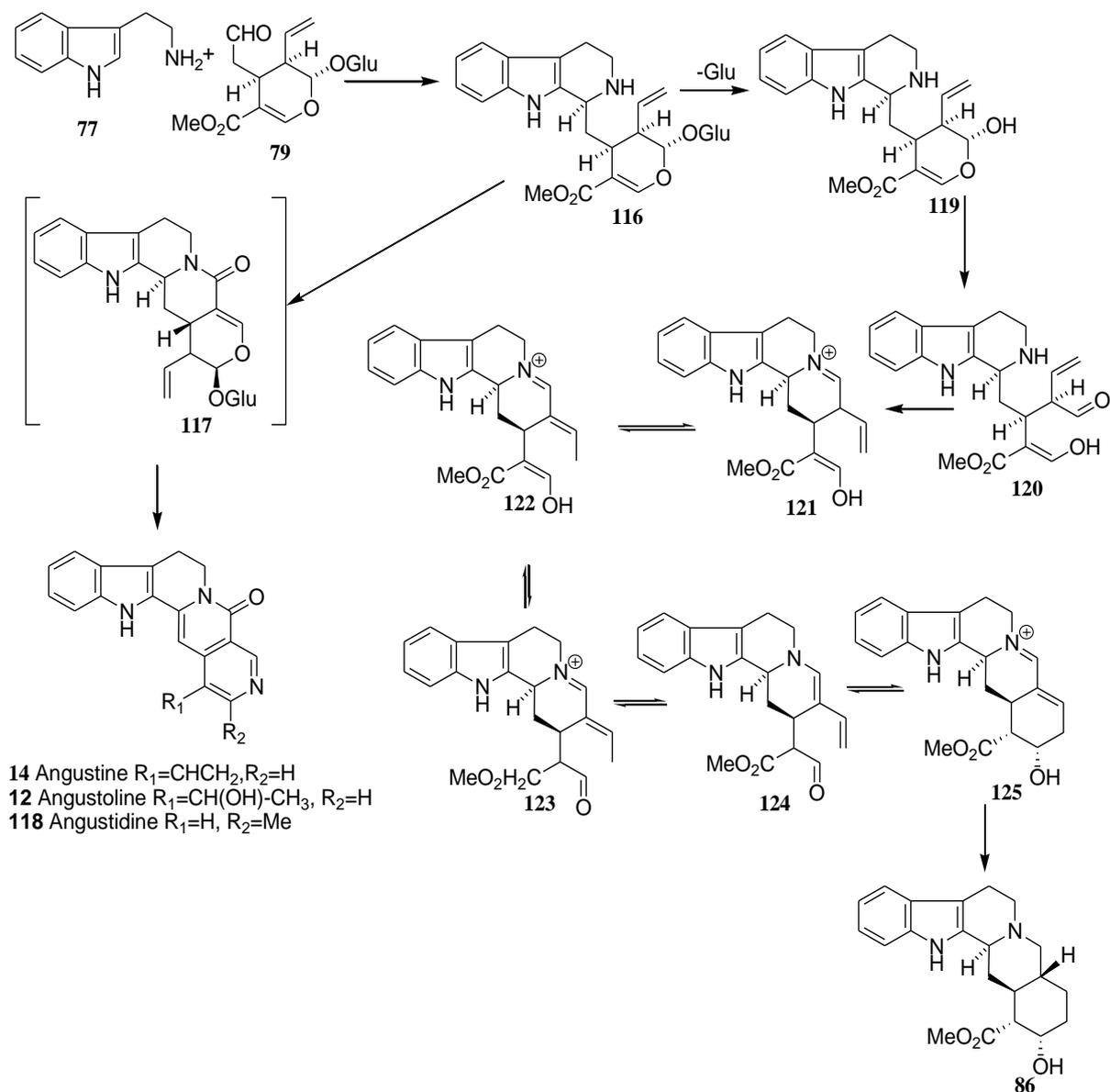


Schéma 4: Proposition de chemin biosynthétique de l'angustine (**14**), l'angustoline (**12**), l'angustidine (**118**) (Phillipson *et al.*, 1980 ; Treimer et Zenk, 1979) et yohimbine (**86**) (O'Connor et Maresh, 2006 ; Cordell, 1981)

En plus, Brown et collaborateurs ont montré à travers la biosynthèse de la 18,19-dihydroangustine (**126**) (Schéma 5) que cet alcaloïde indolique pourrait être formé à travers l'hydrolyse initiale de la 18,19-dihydrovincosamide (**117**) avec la β -glucosidase suivie de la

condensation avec l'ammoniac lequel résulte de la formation de la carbinolamine (**127**). Il pourra bien être transformé en la 18,19-dihydroangustine (**126**) à travers l'oxydation en utilisant le TFA comme agent oxydant.

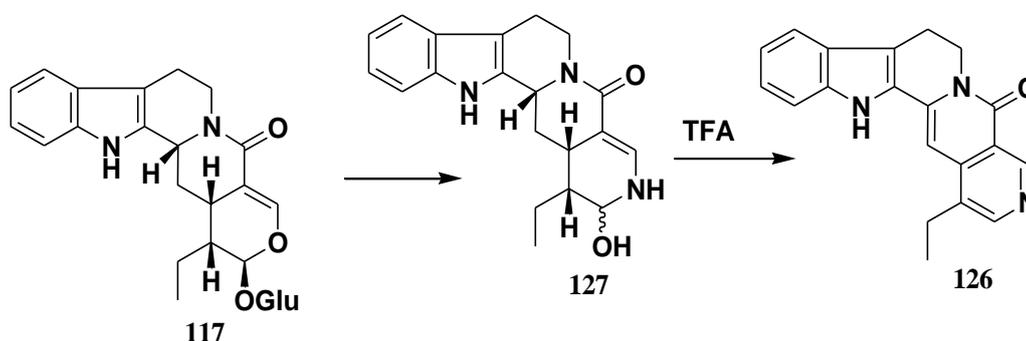


Schéma 5 : Voie biosynthétique de la 18,19-dihydroangustine (Cordell, 1981).

Comme mentionné plus haut, les espèces appartenant aux genres *Celtis* et *Nauclea* sont utilisées en pharmacopée traditionnelle pour lutter contre les infections bactériennes. C'est pour cela que dans le cadre de ce travail nous avons entrepris de donner un bref aperçu sur les infections bactériennes.

I.4. BREF APERCU SUR LES INFECTIONS BACTERIENNES

I.4.1. Généralités sur les maladies infectieuses

Les maladies infectieuses sont les maladies les plus fréquentes ; plus d'un tiers des malades hospitalisés reçoivent au moins un antibiotique. Au début du 21^{ème} siècle, les maladies infectieuses ont été responsables d'environ un quart des décès dans le monde, causant au moins 10 millions de décès par an, principalement dans les pays tropicaux (Global Health Estimates, 2016 ; Dye, 2014). Au Cameroun par exemple, ils ont été responsables d'environ 54% de décès en 2016 (CDC, 2019). Parmi les maladies infectieuses, on distingue les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies parasitaires et fongiques (Labayle, 2001).

I.4.2. Infections bactériennes

Parmi les maladies qui nous touchent, les infections sont des plus courantes. L'appellation pathogène caractérise un agent infectieux qui induit une maladie ; à l'état normal, l'homme héberge sur sa peau, ses muqueuses, dans ses voies respiratoires et son tube digestif un grand nombre de bactéries saprophytes qui ne provoquent pas d'infection. Le pouvoir pathogène d'une bactérie est donc dû à son aptitude propre à envahir les tissus en résistant aux défenses de l'hôte et en se multipliant. Il peut également être dû à l'aptitude du germe à sécréter une macromolécule douée d'une action toxique chez l'homme (Labayle, 2001).

I.4.3. Les bactéries

Les bactéries sont des microorganismes invisibles à l'œil nu, visibles au microscope ; elles sont unicellulaires et n'ont pas de noyau vraie (Lesseur, 2014). Elles ont été découvertes par Anthoni Van Leeuwenhoek, naturaliste Hollandais (Heart et Shears, 2006 ; Flandrois, 2000). Elles sont très nombreuses et ont souvent été considérées comme des agents pathogènes et agressifs, responsables de maladies plus ou moins graves (Goulet, 2009 ; Heart et Shears, 2006). Les bactéries sont constituées :

- D'un cytoplasme contenant un seul chromosome ayant la forme d'un long filament d'ADN pelotonné sur lui-même et non entouré d'une membrane. Le cytoplasme est séparé de l'extérieur par une membrane cytoplasmique elle-même entourée d'une paroi cellulaire, enveloppe rigide qui garde la forme de la bactérie et lui donne sa résistance ;
- De petits fragments d'ADN circulaires (les plasmides),
- Des ribosomes permettant la synthèse des protéines (Lesseur, 2014) (Figure 2).

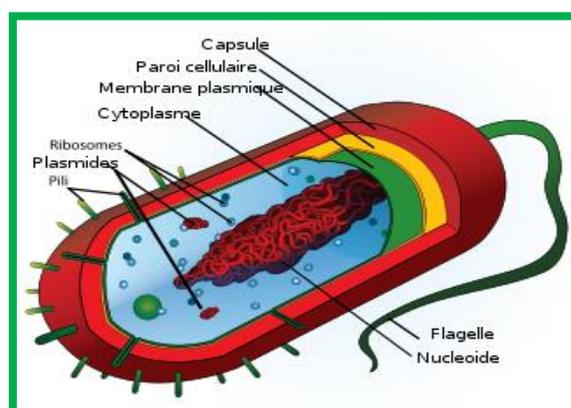


Figure 2: Cellule bactérienne (Futura-Science, 2019)

I.4.4. Classifications bactériennes

Les bactéries peuvent être classées en fonction de leur morphologie : en sphères (coques ou cocci), en bâtonnets (bacilles) et en spirales (tréponèmes, vibrons) (Figure 3) (Campbell, 1995).

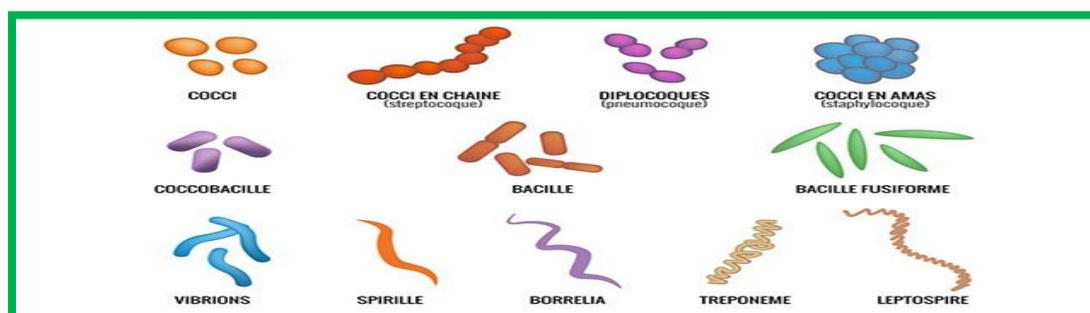


Figure 3: Classification des bactéries (Heart et Shears, 2006 ; Flandrois, 2000)

I.4.5. L'uréase bactérienne

L'uréase est une enzyme qui catalyse la réaction de transformation de l'urée en dioxyde de carbone et ammoniac selon l'équation : $(\text{NH}_2)_2\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2 \text{NH}_3$. C'est une enzyme présente chez des bactéries, des levures et chez certaines plantes. Elle est peut-être utilisée comme critère biochimique de différenciation lors de l'identification bactérienne (Musculus, 1876). Cet enzyme est produite par les bactéries comme *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus influenzae* etc...L'uréase bactérienne permet d'approvisionner les bactéries en azote nécessaire à la synthèse des acides aminés. Elle joue un rôle critique dans la survie, la virulence et la résistance des bactéries qui en secrète cet enzyme qui hydrolyse l'urée permet ainsi la production de l'ammoniac et du carbonate. La production de ces derniers provoque une augmentation de pH et la survie de la bactérie (Ni *et al.*, 2017 ; Mora et Arioli, 2014 ; Clyne *et al.*, 1995).

I.4.6. Les antibiotiques : modes d'action, mécanismes de résistance

I.4.6.1. Généralités sur les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances antibactériennes, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques). Les antibiotiques ont un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections (Konate, 2005 ; Yala *et al.*, 2001). Les antibiotiques sont utilisés en médecine pour lutter contre des infections bactériennes et doivent être choisis en fonction de leur efficacité sur la bactérie responsable de l'infection. Il en existe plusieurs types, répartis en différentes familles. Certains ont la propriété de tuer les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou d'en limiter la multiplication (antibiotiques bactériostatiques). Malheureusement, leur utilisation inadaptée et excessive a conduit à une émergence très inquiétante de bactéries de plus en plus résistantes, il est donc essentiel de prévenir cette résistance (Lesseur, 2014).

I.4.6.2. Origine, mode d'action et classification des antibiotiques

I.4.6.2.1. origine des antibiotiques

Les antibiotiques sont issus des champignons, des bactéries, des végétaux supérieurs mais aussi de la synthèse chimique à partir des molécules naturelles. La pénicilline et l'érythromycine par exemple sont produits respectivement par *Penicillium notatum*

(champignon) et *Streptomyces erythreus* (bactéries). Le chloramphénicol par contre est un antibiotique de synthèse chimique (Labayle, 2001 ; Yala *et al.*, 2001 ; Gherib, 1983).

I.4.6.2.2. Utilisations des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les bactéries ; aussi sur quelques virus, les champignons, et même sur certaines cellules cancéreuses (Gherib, 1983). L'usage extensif des antibiotiques est la cause majeure d'apparition des résistances. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse (Benarous *et al.*, 1999).

I.4.6.2.3. Mode d'action et classification des antibiotiques

Les antibiotiques bloquent sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes. Le mécanisme ciblé par l'antibiotique est le plus souvent spécifique des bactéries. Ainsi, idéalement, l'antibiotique tue ou bloque la multiplication des bactéries mais n'a pas d'impact sur les cellules hôtes.

Les antibiotiques agissent à un niveau précis dans la cellule bactérienne et chaque famille possède son site d'action propre (**Figure 4**) :

- ✓ Action sur la paroi bactérienne;
- ✓ Action sur la structure de la membrane;
- ✓ Action sur la synthèse protéique;
- ✓ Action sur la synthèse de l'ADN;
- ✓ Action sur le métabolisme de l'acide folique (Tissot, 2005).

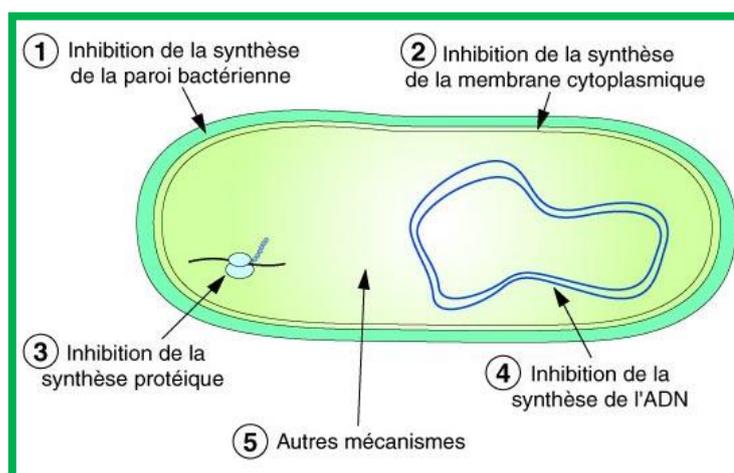


Figure 4: Cellule bactérienne et modes d'action des antibiotiques (Lesseur, 2014)

Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de l'étendue de leurs activités antibactériennes (spectre d'activité), toxicité sélective (mode d'action), activité en milieu organique (pharmacocinétique), bonne absorption et diffusion dans l'organisme (Yala *et al.*, 2001).

I.4.6.2.4. Classifications des antibiotiques en fonction du spectre d'action

En fonction de leurs modes d'action ou de leurs structures moléculaires, il existe deux grandes catégories d'antibiotiques (Yala *et al.*, 2001) :

- Les antibiotiques à spectre étroit : ils ne tuent qu'un nombre limité de bactéries. Ils peuvent cibler et tuer les bactéries à l'origine de la maladie tout en laissant en vie les autres bactéries, qui peuvent être bénéfiques. Ces antibiotiques sont habituellement prescrits lorsque la bactérie à l'origine de l'infection est exactement connue.

- Les antibiotiques à spectre large : ils sont efficaces contre de nombreuses bactéries, y compris certaines bactéries résistantes aux antibiotiques à spectre étroit. Ce type d'antibiotique est prescrit lorsque l'on ne connaît pas exactement quelle est la bactérie à l'origine de l'infection ou lorsque la maladie est causée par plusieurs bactéries différentes.

I.4.6.2.5. Pharmacocinétique des antibiotiques et mode d'action

I.4.6.2.5.1. Résorption

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (Labayle, 2001).

I.4.6.2.5.2. Distribution

La diffusion conditionne les taux sanguins humoraux et tissulaires, elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang. La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques (Labayle, 2001) :

I.4.6.2.5.3. Métabolisme

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme, ils sont éliminés inchangés, sous formes actives, par exemple : pénicilline, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines et polimyxines.

D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peuvent aboutir à leur inactivation totale ou partielle (Labayle, 2001).

I.4.6.2.5.4. Excretion

La voie d'élimination (urinaire ou biliaire) est utile à connaître, d'une part pour le traitement d'une infection urinaire ou biliaire, d'autre part pour adapter la posologie en cas de défaillance (Brion, 1995).

I.4.6.3. La résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. Les bactéries ont un grand pouvoir d'adaptation qui leur permet d'acquérir de nouvelles propriétés (modification de leur génome ou information génétique nouvelle) leur permettant de résister aux antibiotiques (Lesseur, 2014).

I.4.6.3.1. Support génétique de la résistance

On distingue la résistance naturelle et la résistance acquise :

- La résistance naturelle ou intrinsèque : concerne les bactéries dont tous les représentants au sein de l'espèce sont résistants dans la nature à un quelconque antibiotique, indépendamment de la présence de celui-ci. Cette résistance est chromosomique et a un caractère permanent transmissible aux cellules filles lors de la réplication bactérienne (Lesseur, 2014 ; Skurnik et Andremont, 2006).
- La résistance acquise ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques (Lesseur, 2014 ; Courvalin, 2008). L'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance résulte :
 - Soit d'une mutation survenant sur le chromosome bactérien,
 - Soit de l'acquisition d'une information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante

I.4.6.3.2. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante :

L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule, trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène.

Les mécanismes de résistance (**Figure 5**) peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions. Les phénomènes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques:

- Inactivation de l'antibiotique par une enzyme bactérienne ou modification enzymatique de l'antibiotique : c'est la situation la plus fréquente et le mécanisme le mieux connu. Avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes. Le

chromphénicol par exemple est inactivé par l'acétylation (acétyltransférases) des fonctions – OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule (Lesseur, 2014, Konate, 2005).

- Réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique atteignant la cible : l'antibiotique n'est pas modifié, mais il ne peut pas accéder à sa cible au sein de la bactérie :

- Soit parce qu'il ne peut plus y pénétrer en raison de la baisse de perméabilité membranaire ;
- Soit par ce qu'il est expulsé activement vers l'extérieur de la bactérie par des protéines jouant le rôle de pompe (système d'efflux).

C'est le cas en particulier des fluoroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries gram négatif (Lesseur, 2014 ; Konate, 2005).

- Modification de la cible :

- Modifications quantitatives : par exemple, l'absence de paroi chez la bactérie du genre *Mycoplasma* est responsable de leur résistance naturelle aux β -lactamines.
- Modifications qualitatives : la modification de la structure de la cible peut diminuer son affinité pour l'antibiotique. C'est un mécanisme fréquent de résistance acquise.
- Protection de la cible : c'est une protection réversible de la cible (par des protéines empêchant la fixation des quinolones, par exemple).

- Substitution de la cible :

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une « cible alternative » qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible originale (qui elle continue à être synthétisée). Par exemple la résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate-synthétase et celle au triméthoprimine par la production d'une dihydrofolate supplémentaire (Lesseur, 2014, Konate, 2005).

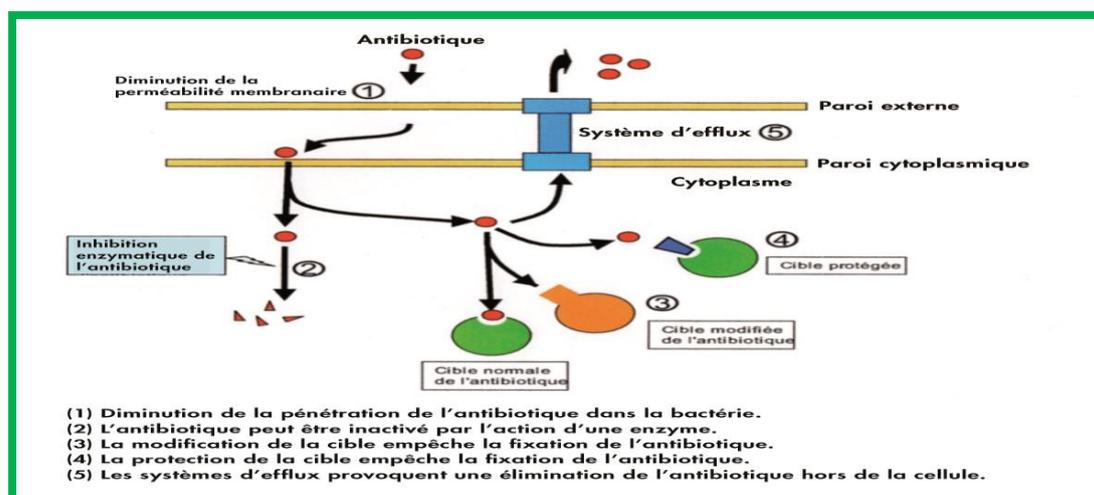


Figure 5: Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (Lesseur, 2014)

I.4.7. Antibiothérapie

Une antibiothérapie peut être préventive, pour éviter par exemple la surinfection des plaies ou le développement d'infection post-opératoire après un acte chirurgical, ou curative pour éradiquer un agent pathogène responsable d'une infection déjà localisée. Dans tous les cas, les concentrations thérapeutiques d'antibiotiques sont définies de sorte à limiter la toxicité chez l'hôte (Cerf *et al.*, 2010). Le choix de l'antibiotique est basé sur la gravité de l'infection et sur les résultats de l'antibiogramme réalisé en laboratoire d'analyse qui renseigne sur le spectre de sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques. Cette sensibilité est déterminée par la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). La CMI est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique entraînant une inhibition de toute croissance bactérienne visible en 24 heures (CA-SFM, 2003).

Expérimentalement, différentes techniques permettent d'estimer les CMI dans les laboratoires d'analyses médicales selon les procédures imposées par les normes nationales et internationales (Woods et Yam, 1988). Il est à noter que selon le protocole adopté (densité de l'inoculum bactérien, temps d'incubation des bactéries en présence de l'antibiotique, etc...) les résultats obtenus peuvent varier de manière significative pour le même couple antibiotique-souche bactérienne (Schuurmans *et al.*, 2009).

I.4.8. Pharmacodynamique des antibiotiques

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques permet aujourd'hui d'envisager leur emploi de façon nettement plus rationnelle qu'auparavant en ce qui concerne leur posologie et leur schéma d'administration.

Les travaux expérimentaux et cliniques ont permis de mettre ces propriétés en évidence et d'en apprécier l'importance. Les β -lactames, les glycopeptides, les macrolides et les tétracyclines sont typiquement des antibiotiques à temps-dépendants et le temps pendant lequel la concentration demeure maintenue au-delà de la CMI du germe combattu est le meilleur paramètre prédictif de leur efficacité. Par contre, les fluoroquinolones et les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. L'étude justifiée d'employer les fluoroquinolones à une dose journalière suffisante tout en répartissant celle-ci en plusieurs administrations. Par contre, les aminoglycosides seront à la fois plus efficaces et moins toxiques si la dose journalière est rassemblée en un nombre limité d'administrations. Ceci conduit à introduire le concept d'administration uni-quotidienne pour ces antibiotiques (Van Bambeke *et al.*, 1999).

I.4.9. Infection bactérienne et inflammation

I.4.9.1. La physiologie de l'inflammation

La réaction inflammatoire correspond à un processus bénéfique dont le but est d'éliminer les agents pathogènes et de réparer les lésions tissulaires. Les causes de l'inflammation sont multiples :

- Les infections par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites) ;
- les lésions dues aux agents physiques (traumatisme, chaleur, froid, irradiation) et chimiques (toxines, venins) ;
- la présence de corps étrangers ;
- les nécroses dues à un défaut de vascularisation ;
- les dérèglements immunitaires (allergies, maladies auto-immunes) (Galanaud et Émilie, 2001).

I.4.9.2. Infections bactériennes et inflammation

Les infections dues aux bactéries et plus précisément certaines bactéries peuvent induire la production des espèces réactives de l'oxygène (Beers et Sizer, 1952). Bien qu'ils constituent une partie importante de la défense de l'hôte contre les bactéries, la génération accrue des espèces réactives de l'oxygène peut favoriser les lésions tissulaires et l'inflammation. Cela peut également contribuer à l'immunosuppression, en particulier chez les patients à capacité antioxydante altérée, tels que les patients infectés par le VIH (Guha *et al.*, 2006 ; Muller *et al.*, 2000 ; Aukrust et Muller, 1999; Favier *et al.*, 1995; Atamna et Ginsburg, 1993). L'inflammation a pour conséquence de mobiliser les acteurs moléculaires et cellulaires impliqués dans la défense de l'organisme contre un processus infectieux. Cette inflammation initiée par les produits microbiens eux-mêmes peut être considérée comme un signal d'alarme pour l'organisme. Deux stratégies s'imposent alors aux agents pathogènes, soit déjouer la production ou les activités des médiateurs de l'hôte impliqués dans la réponse anti-infectieuse, soit mettre à profit le processus inflammatoire.

I.4.9.3. L'inflammation et les lipoxycgénases

I.4.9.3.1. L'inflammation

Les réactions inflammatoires sont induites par les infections microbiennes et virales, l'exposition aux allergènes, les radiations et les produits chimiques toxiques, les maladies auto-immunes et chroniques, l'obésité, la consommation d'alcool, l'utilisation de tabac, et une

alimentation riche en calories (Schetter *et al.*, 2010 ; Aggarwal *et al.*, 2009). Deux stades de l'inflammation existent, l'inflammation aiguë et chronique. L'inflammation aiguë est une étape initiale de l'inflammation (de l'immunité innée), qui se manifeste par l'activation du système immunitaire. Ce type d'inflammation persiste seulement pendant un laps de temps et est généralement bénéfique pour l'hôte. Si l'inflammation dure longtemps, la deuxième étape de l'inflammation ou inflammation chronique s'installe dans l'hôte et peut prédisposer à diverses maladies chroniques, y compris le cancer (Lin et Karin, 2007). Au cours de l'inflammation, les mastocytes et les leucocytes sont recrutés au site de la lésion, ce qui conduit à une "stimulation du métabolisme oxydatif", due à une assimilation accrue de l'oxygène et, par conséquent, une libération et une accumulation accrue d'espèces réactives de l'oxygène sur le site de dommage (Hussain *et al.*, 2003 ; Coussens et Werb, 2002). D'autre part, les cellules inflammatoires produisent également des médiateurs solubles, tels que les métabolites de l'acide arachidonique ou linoléique, des cytokines et des chimiokines, qui agissent par le recrutement de cellules inflammatoires plus loin du site de la lésion et la production de plus d'espèces réactives. Ces médiateurs clés peuvent activer des cascades de signaux de transduction induisant ainsi les changements dans les facteurs de transcription, qui entraîne aussitôt la médiation des réactions de stress cellulaire.

I.4.9.3.2. Les lipoxygénases

Les lipoxygénases sont des protéines enzymatiques qui catalysent l'oxydation des acides gras ou autres alcènes. Les lipoxygénases sont des dioxygénases à atome de fer non hémique largement représentées dans le règne animal et végétal (Siedow, 1991). La régiospécificité concerne différents atomes de carbone à savoir les atomes de carbone en position : 5, 8, 12 et 15, aboutissant ainsi à différents isoformes de lipoxygénases. Du fait de cette régiospécificité des lipoxygénases lors de l'oxydation de l'acide arachidonique, on distingue quatre isoformes. Ces isoformes sont la 5-lipoxygénase, la 8-lipoxygénase, la 12-lipoxygénase et la 15-lipoxygénase (Kawajiri *et al.*, 2002). Ces quatre enzymes distinctes insèrent chacune, un atome d'oxygène soit sur l'atome de carbones 5, 8, 12 ou 15 de l'acide arachidonique.

I.4.9.3.3. Les lipoxygénases et les maladies inflammatoires

Les métabolites dérivés de l'action des lipoxygénases sont impliqués dans divers processus de pathologies inflammatoires : l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, la rhinite allergique, les glomérulonéphrites et les psoriasis (Lewis *et al.*, 1990). En effet, la 5-lipoxygénase est une

enzyme clé dans les troubles inflammatoires tels que l'asthme ou l'athérosclérose (Napagoda *et al.*, 2013). Ces pathologies découlent de l'action des leucotriènes issus du métabolisme de la 5-lipoxygénase (Samuelsson *et al.*, 1987). La 5-lipoxygénase convertit l'acide arachidonique en leucotriènes et est impliquée dans l'inflammation (Hohmann *et al.*, 2013). L'inhibition de la 5-lipoxygénase atténue les réactions inflammatoires aiguës en aval (Awwad *et al.*, 2013). L'inhibition de la voie 12-lipoxygénase empêche la migration des polynucléaires (Bhowmick *et al.*, 2013).

I.4.9.3.4. Les anti-inflammatoires

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement faite par des molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Das *et al.*, 2010). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (COX) (Ortega *et al.*, 2014). Les AINS traditionnels inhibent les deux enzymes capables de synthétiser des prostaglandines : la COX-1 et la COX-2. Les prostaglandines produites par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier la protection gastrique), alors que celles produites par la COX-2 sont surtout produites dans des conditions inflammatoires (Vonkeman *et al.*, 2008). Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes sont des dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tels que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes (Kessel *et al.*, 2014). L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables, le risque d'apparition de ces effets s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement. Conduisant à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et les ulcères gastro-duodénaux (Chung, 2014 ; Henzen, 2003). Les effets anti-inflammatoires des polyphénols, qui peuvent être exercés au niveau moléculaire, sont dépendants de la structure spécifique des composés polyphénoliques. Les fonctions de macrophage, y compris la production de cytokines, peuvent également être affectées par certains flavonoïdes par la modulation de la cyclo-oxygénase inductible (COX-2) et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Plusieurs études expérimentales ont rapporté les effets immunomodulateurs des composés polyphénoliques sur l'immunité humorale et cellulaire (Neyestani, 2008 ; Madhuri *et al.*, 2008).

I.4.9.4. Le stress oxydatif et inflammations

Le déséquilibre entre la production de radicaux libres et de métabolites réactifs, que l'on appelle des oxydants ou des espèces réactives de l'oxygène (ROS), et leur élimination par des mécanismes de protection, dénommés antioxydants est appelé stress oxydatif (Reuter *et al.*, 2010). La balance oxydative définit donc l'équilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les espèces antioxydantes. En médecine la balance oxydative est un concept pour maintenir l'organisme en bonne santé (Davies, 2000 ; Finkel et Holbrook, 2000). Son déséquilibre est sujet de nombreux problèmes comme les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (Heim *et al.*, 2002 ; Noguchi, 2002). Cette balance est dynamique et est maintenue dans son bon équilibre par des mécanismes enzymatiques ou par des apports extérieurs de molécules très actives (Noguchi, 2002).

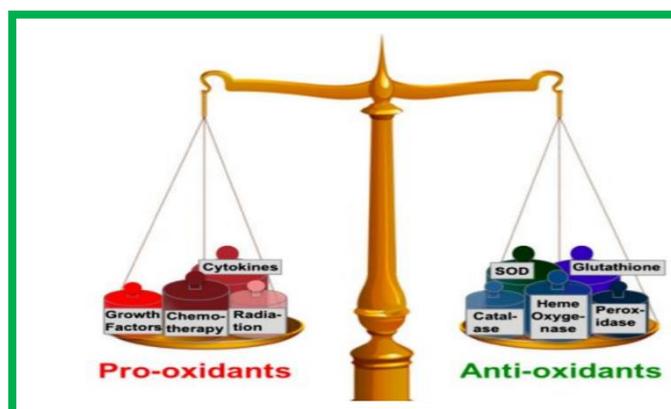


Figure 6: Modèle d'équilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants

Dans les conditions normales, les antioxydants doivent être plus importants que les pro-oxydants, mais en conditions d'oxydation, les pro-oxydants emportent sur les antioxydants, qui peuvent conduire à de nombreuses maladies inflammatoires (Reuter *et al.*, 2010) (**Figure 6**).

I.4.9.4.1. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont omniprésents dans notre corps et sont générés par des processus physiologiques normaux y compris le métabolisme aérobie et de réponses inflammatoires, pour éliminer les microorganismes pathogènes envahisseurs. Les radicaux libres sont des espèces très réactives compte tenu de l'existence d'au moins un électron libre sur leur orbitale électronique externe (Govindarajan *et al.*, 2005). Parce que les radicaux libres peuvent également causer des dommages cellulaires, plusieurs moyens de défense ont évolué pour protéger nos cellules contre les radicaux et pour réparer les dommages de l'ADN (Hussain *et al.*, 2003).

I.4.9.4.2. Mécanisme de production et d'élimination des ROS dans l'organisme

Les espèces réactives de l'oxygène à l'origine de la perturbation de l'homéostasie cellulaire peuvent être produites à la fois par des sources endogènes à travers le cytochrome des mitochondries, les peroxysomes et les cellules inflammatoires, et par des sources exogènes tel que le rayonnement et l'ozone. Les mécanismes de défense contre la toxicité des espèces réactives de l'oxygène sont nombreux (Govindarajan *et al.*, 2005) et proviennent de diverses sources également. La première source est endogène et est composée de protéines enzymatiques (**Figure 7**). Nous avons le complexe enzymatique superoxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase qui jouent un rôle indispensable dans cette défense (Matés et Sánchez-Jiménez, 1999). La seconde source, très importante, est l'alimentation et la médecine à travers lesquelles des petites molécules sont consommées. Ce sont les vitamines, les caroténoïdes, les flavonoïdes, les acides phénols, les coumarines, les quinones, les alcaloïdes. Les parties les plus actives de ces molécules sont les hydroxyles libres, les noyaux aromatiques, les doubles liaisons éthyléniques souvent conjuguées, qui permettent de donner des électrons et de rester stables par mémorisation (Heim *et al.*, 2002).

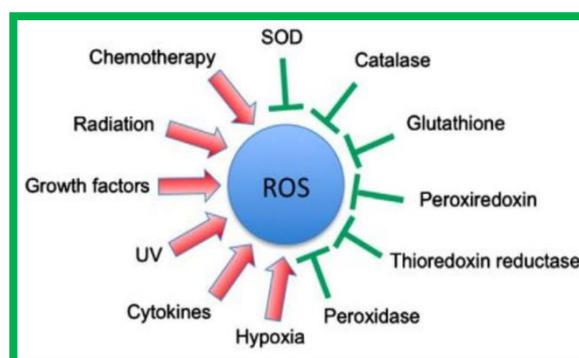


Figure 7: Représentation schématique des divers activateurs et inhibiteurs de production d'espèces réactives de l'oxygène (Reuter *et al.*, 2010).

I.4.9.4.3. Les antioxydants

Un antioxydant peut être défini comme étant toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Berger, 2006). La production excessive des espèces réactives de l'oxygène est responsable de dégâts cellulaires importants notamment l'induction de ruptures et de mutations de l'ADN, la modification de structures protéiques, la peroxydation des lipides, l'inactivation de diverses enzymes et l'oxydation des sucres (Defraigne et Pincemail, 2008). *In vitro*, les méthodes antiradicalaires décrites par Velázquez *et al.*, en 2003 (DPPH) et par Re *et al.*, en 1999 (ABTS) sont les plus souvent utilisées pour évaluer l'activité

antioxydante des molécules. Ainsi, par exemple, l'équation de la réaction du DPPH avec une molécule donneuse de proton peut s'écrire :

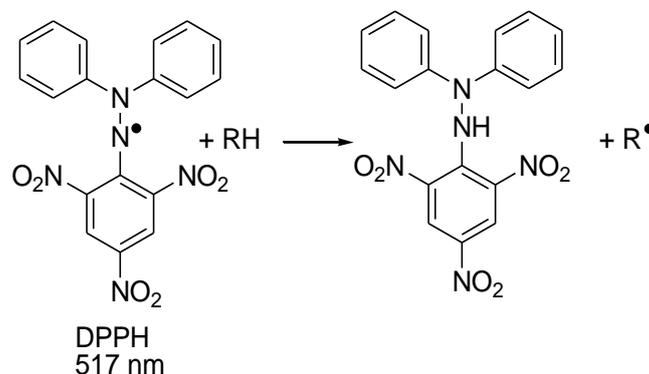


Schéma 6: Réaction du DPPH avec une molécule donneuse de proton

I.9.4.9.4.4. Maladies humaines liées à un stress oxydant.

Comme l'inflammation, le stress oxydant est un phénomène impliqué dans plusieurs maladies. La variété des conséquences médicales ne doit pas surprendre, car ce stress serait, selon les cas, localisé à un tissu et à un type cellulaire particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et s'associera avec d'autres facteurs pathogènes ou des anomalies génétiques spécifiques et individuelles. Par la création de molécules biologiques chimiquement et irréversiblement anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydant sera la cause initiale essentielle de plusieurs maladies (**Tableau 18**) (Pryor, 1987).

Tableau 18: Relations entre les maladies et le stress oxydant

Maladies dues à une production insuffisante de radicaux libres	Maladies où le stress oxydant est la cause primordiale	Maladies où le stress oxydant fait partie des facteurs déclencheurs	Maladies entraînant un stress oxydant secondaire
<ul style="list-style-type: none"> - Agranulomatose septique - Psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancers - Auto-immunité - Cataracte - Dégénérescence maculaire - Sclérose latérale amyotrophique - Photo-vieillessement cutané - Photosensibilisation - Irradiation - Hémochromatose 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Alzheimer - Stérilité masculine - Maladies virales : EBV, HVB - Rhumatismes - Athérome - Asthme - Insuffisance respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète - Insuffisance rénale - Mucoviscidose - Sida - Choc septique - Ischémie - Maladie de Parkinson - Brûlures - Traitements : anticancéreux

Compte tenu des nombreux usages de ces deux plantes en pharmacopée traditionnelle contre les maladies bactériennes, leur richesse en métabolites secondaires et le fait que *C. tessmannii* n'ait pas fait l'objet d'étude chimique, nous avons entrepris leur investigation chimique et pharmacologique. A cela s'ajoute le fait que *Nauclea latifolia* n'ait pas encore été testé pour ses propriétés contre *Haemophilus influenzae* et que les propriétés inhibitrices de l'uréase de certains composés isolés de *C. tessmannii* ne sont pas connues à ce jour.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE *Nauclea latifolia* Smith et *Celtis tessmannii* Rendle.

II.1.1. Matériel végétal, extraction et isolement des composés

II.1.1.1. *Nauclea latifolia* Smith

Le bois de *N. latifolia* a été récolté en mars 2015 à Makenéné dans la région du Centre-Cameroun et identifié par les botanistes Dr Njouonkou André Ledoux et Mr Tacham Walter Ndam de la Faculté des Sciences de l'Université de Bamenda. L'échantillon obtenu a été comparé avec l'échantillon de référence conservé à l'Herbier National de Yaoundé sous le numéro de série HNC 32597.

Le bois de *N. latifolia* a été découpé, séché puis broyé. Une poudre de 4,2 Kg a été obtenue et extraite trois fois au MeOH (3×10 L), à température ambiante (25° C), pendant 72 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, on a obtenu 456,9 g d'extrait. L'extrait obtenu a été acidifié à l'aide d'une solution d'acide sulfurique 5% (1L). La solution obtenue a été extraite au dichlorométhane et la phase organique concentrée pour donner 370,4 g d'une fraction neutre. La solution aqueuse restante a été neutralisée (pH = 7) avec de l'ammoniac (NH₃) et extraite ensuite avec le dichlorométhane pour donner une fraction riche en alcaloïde de 11,9 g après concentration. La fraction neutre (365 g) a subi un dégrossissement sur colonne de gel de silice avec pour éluant les mélanges Hex-EtOAc et EtOAc-MeOH de gradient de polarité croissante. Les fractions F1 à F5 ont ainsi été obtenues. L'investigation de ces fractions a conduit à l'isolement de 13 composés. La fraction alcaloïdique n'a cependant pas été investiguée.

Le protocole d'extraction et d'isolement de ces composés est résumé dans le schéma ci-dessous

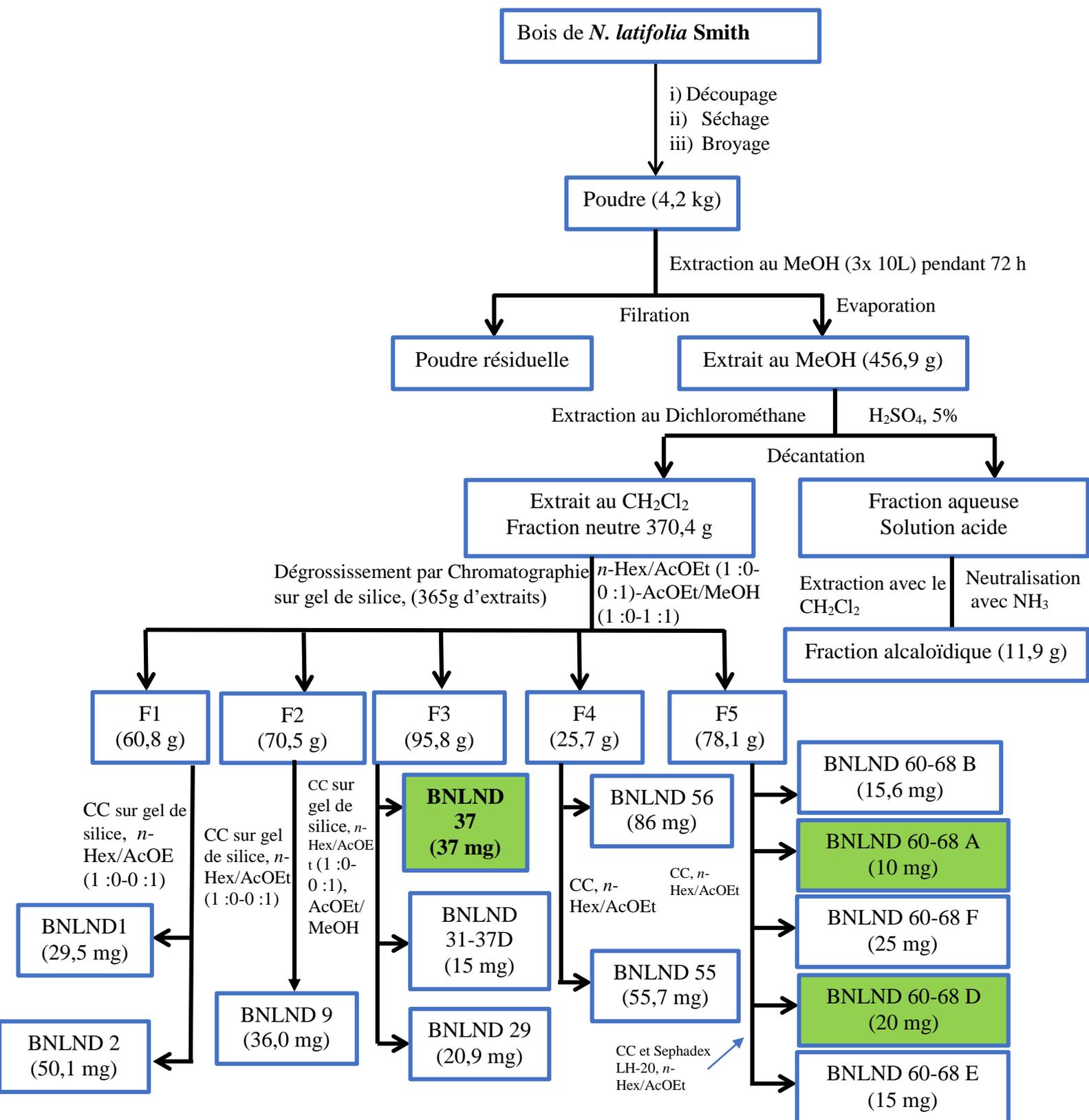


Schéma 7: Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait méthanolique du bois de *N. latifolia* Smith

II.1.1.2. *Celtis tessmannii* Rendle

C. tessmannii Rendle a été récolté en décembre 2013 au mont Eloumdem (Yaoundé, Région du Centre Cameroun). Elle a été identifiée par Monsieur NANA Victor, botaniste à l'Herbier National du Cameroun où un échantillon de référence y a été déposé sous le numéro HNC 41571.

Les écorces du tronc et les racines de cette plante ont été découpées, séchées puis broyées. Les poudres obtenues (1,5 kg de racines et 2,2 kg d'écorces du tronc) ont été soumises à l'extraction au MeOH (2×10 L), à température ambiante ($^{\circ}$ C), pendant 72 heures. Après évaporation sous évaporateur rotatif des différents filtrats, nous avons obtenu respectivement 155,6 et 120,2 g d'extraits. Les écorces du tronc (150,2 g) ont été soumises à un dégrossissement sur chromatographie sur colonne, suivie de chromatographies successives des fractions F1-F5 obtenues. A l'issue de ces chromatographies successives, 09 composés ont été isolés et entièrement caractérisés (**Schéma 8**).

Les racines de cette même plante 110,2 g ont été soumises à un partitionnement liquide-liquide dans le mélange MeOH/H₂O (1 :2). Cinq fractions ont ainsi été obtenues : la fraction hexanique CTRHex (15,9 g), la fraction au chlorure de méthylène CTRDCM (30,5g), la fraction à l'acétate d'éthyle CTRAcOEt (25,5 g), la fraction au *n*-butanol CTR*n*-but (15 g) et la fraction aqueuse F5 (10,6 g). L'étude de ces fractions a donné lieu à l'isolement et à la caractérisation de 08 composés (**Schéma 9**).

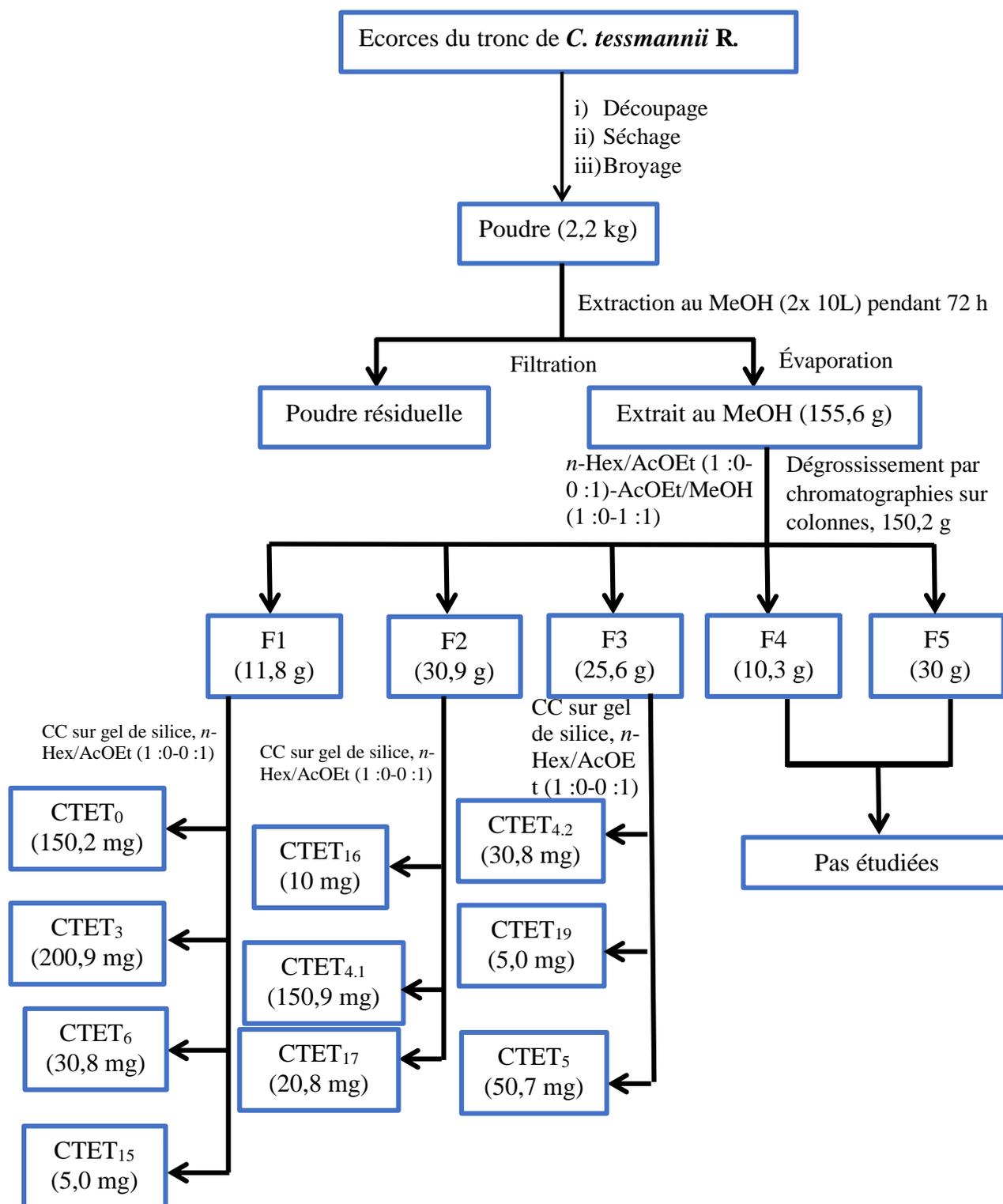


Schéma 8: Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait au méthanol des écorces du tronc de *C. tessmannii* R.

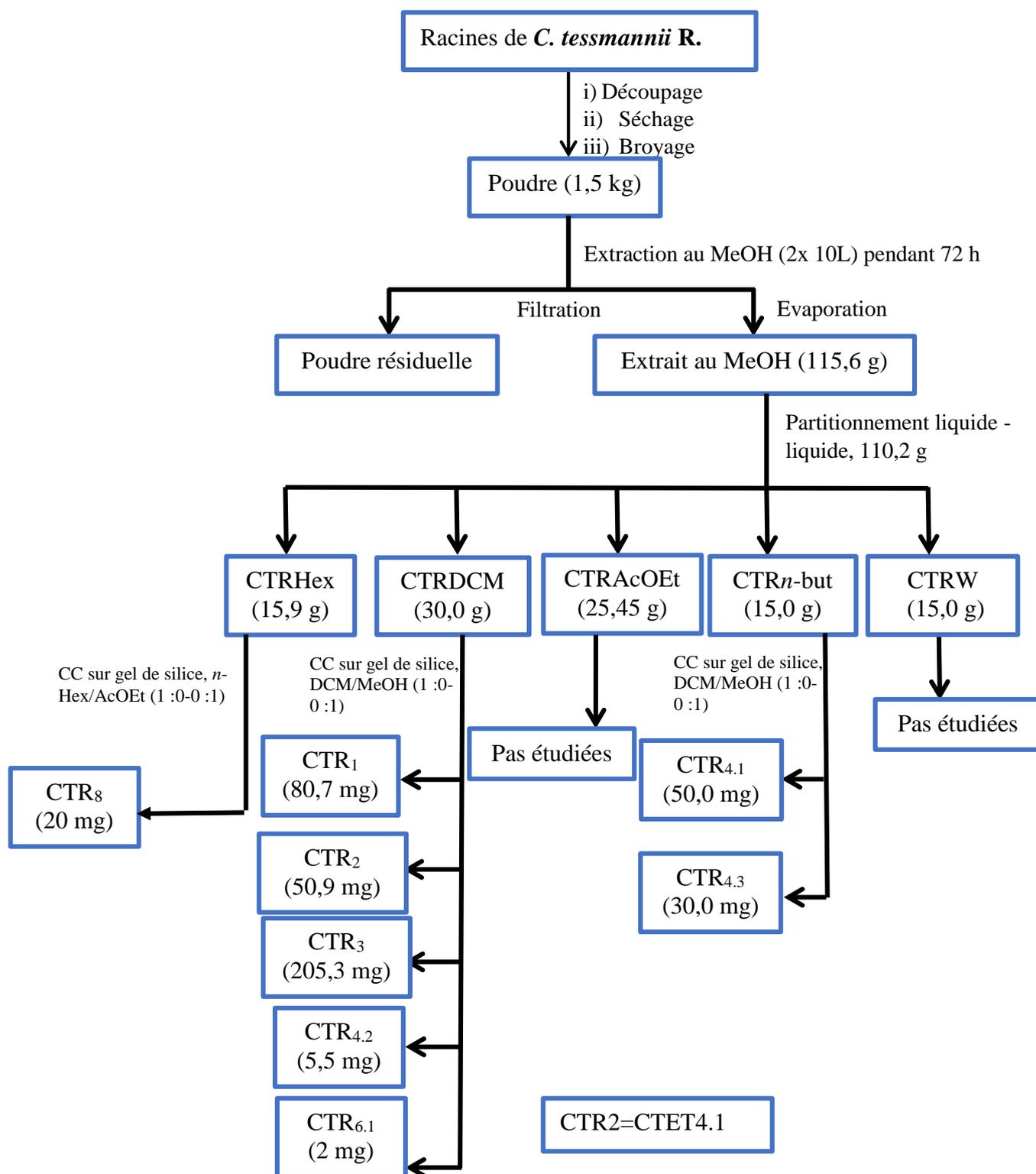


Schéma 9: Protocole d'extraction et d'isolement des composés de l'extrait au méthanol des racines de *C. tessmannii* R.

II.1.2. Détermination des structures des composés isolés

La détermination structurale des composés isolés a été faite par analyse de leurs données spectrales, et pour les composés connus, par comparaison de leurs données spectroscopiques et physiques avec celles décrites dans la littérature.

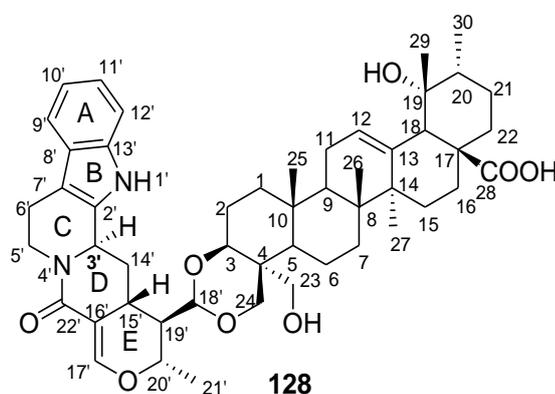
II.1.2.1. Composés isolés de *N. latifolia* Smith

Du bois de *N. latifolia* Smith, 13 composés ont été isolés et entièrement caractérisés dont : 07 alcaloïdes et 06 triterpènes pentacycliques.

II.1.2.1.1. Les alcaloïdes

II.1.2.1.1.1. Détermination de structure de BNLND 60-68 D

Le composé BNLND 60-68 D, $[\alpha]_D^{25} -16,5$ (c 0,07, MeOH) a été obtenu sous forme de poudre blanche amorphe dans le méthanol. Sa formule moléculaire $C_{50}H_{66}N_2O_8$ possédant dix-neuf sites d'insaturations a été déduite de son spectre ESI à haute résolution (**Figure 10**) qui donne le pic de l'ion pseudo moléculaire $[M+H]^+$ à m/z 823,4896 (masse calculée 823,4897 pour $C_{50}H_{66}N_2O_8$).



Son spectre UV (**Figure 8**) enregistré dans le MeOH montre des bandes d'absorption à λ_{max} 214, 229 et 351 nm. Son spectre IR (**Figure 9**) montre des bandes d'absorption caractéristiques des hydroxyles libres (3778 cm^{-1} et 3703 cm^{-1}), des groupes amine (3413 cm^{-1}), d'un cycle à six des lactames (1663 cm^{-1}) et d'une fonction acide carboxylique (1592 cm^{-1}).

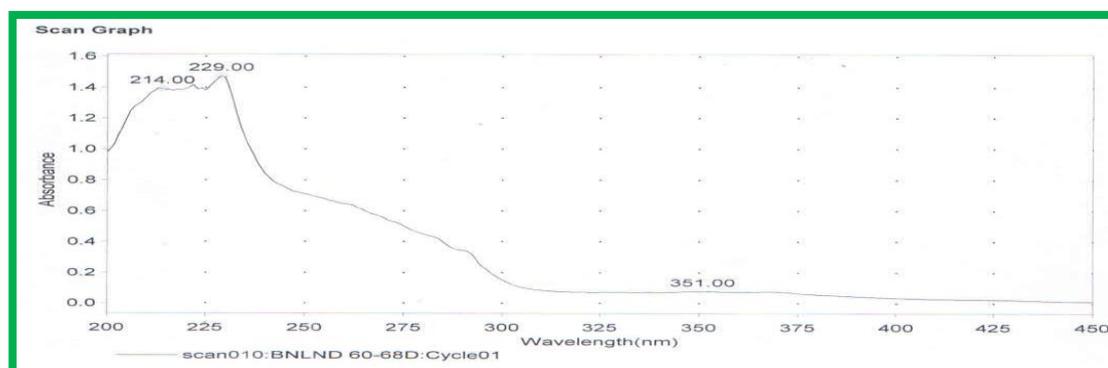


Figure 8: Spectre UV (MeOH) de BNLND 60-68D

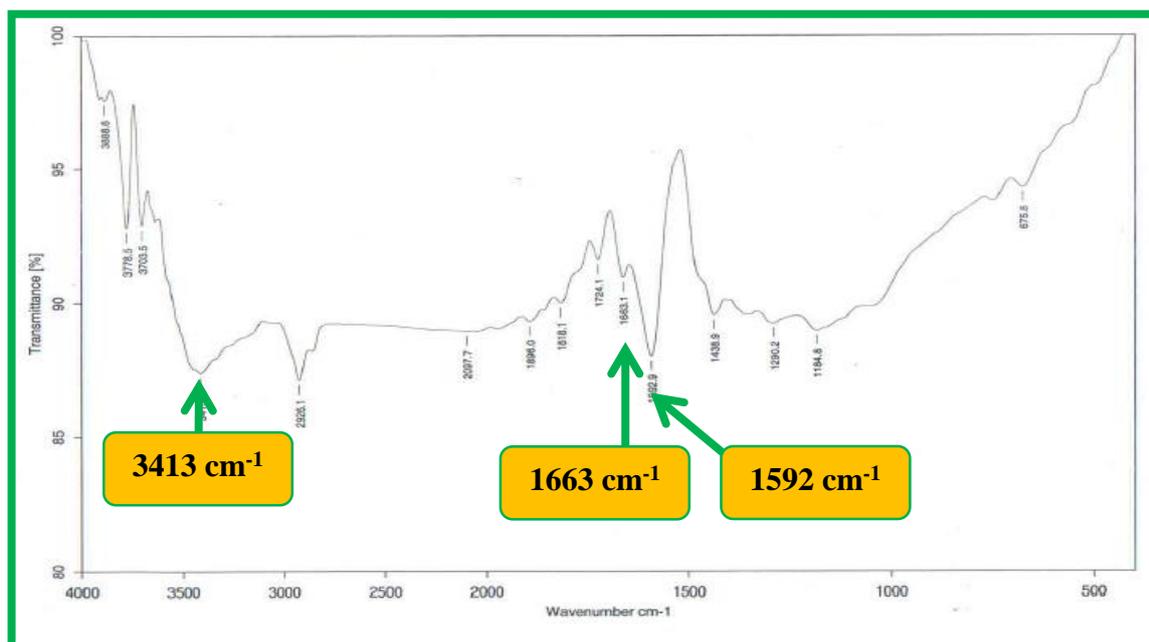


Figure 9: Spectre IR (KBr) de BNLND 60-68D

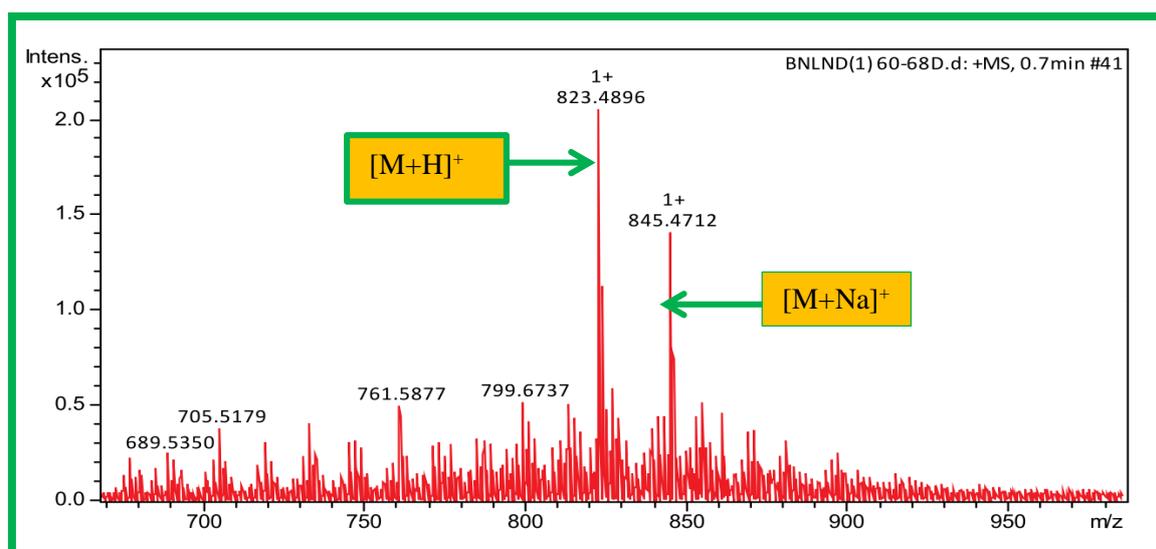
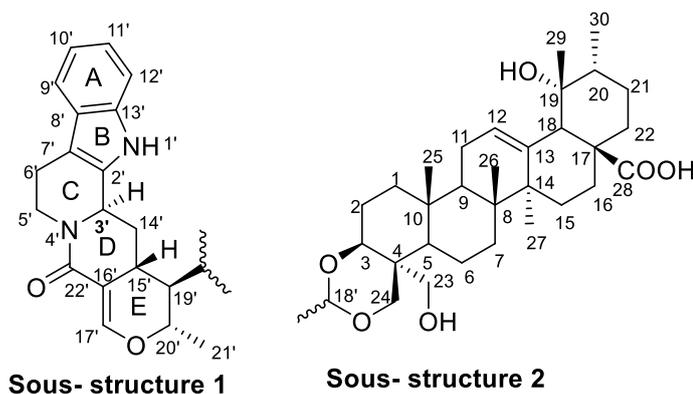


Figure 10: Spectre ESI⁺-HR de BNLND 60-68D

Le spectre de RMN ¹H (Figure 13, 14 et 15) du composé BNLND 60-68D a montré les résonances caractéristiques des protons aromatiques repartis en deux doublets d'un proton chacun à δ_H 7,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-9') et 7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H-12'), deux triplets d'un proton chacun à δ_H 7,27 (1H, t, $J = 6,8$ Hz, H-11') et 7,20 (1H, t, $J = 7,2$ Hz, H-10'). On observe également un singulet d'un proton à δ_H 10,96 (1'-NH). Ces données sont caractéristiques des protons d'un noyau indolique à cycle A non substitué (Bankeu *et al.*, 2018 ; Agomuoh *et al.*, 2013 ; Sichaem *et al.*, 2012). En outre, nous observons les signaux des protons de méthylènes caractéristiques d'un squelette d'alcaloïde indolique de type tétrahydro- β -carboline (Cycle A,

B, C) à δ_H 5,29 (1H, dd, $J = 12,4$ et $5,6$ Hz, H-5'a) ; 3,08 (1H, m, H-6'a), 2,87 (1H, td, $J = 12,4$ et $4,4$ Hz, H-5'b); 2,59 (1H, dd, $J = 15,2$ et $3,6$ Hz, H-6'b) (Bankeu *et al.*, 2018; Agomuoh *et al.*, 2013; Sichaem *et al.*, 2012) (**Sous-structure 1**). Sur ce spectre, nous observons en plus, six signaux correspondant aux protons des groupements méthyle à δ_H 1,47 (3H, s, H-27); 1,41 (3H, s, H-29); 1,40 (3H, s, $J = 4,4$ Hz, H-21'); 0,99 (3H, s, H-26); 0,82 (3H, s, H-25) et un doublet à 1,07 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H-30). Parmi ces signaux, cinq sont caractéristiques des méthyles des triterpènes pentacycliques (**Sous-structure 2**) et le sixième signal est attribuable aux protons situés sur le carbone 21' (à δ_H 1,40) de la partie indolique. La classe du triterpène a été déduite à partir du doublet de protons appartenant au groupe méthyle à δ_H 1,07 (H-30), du singulet observé à δ_H 2,99 (H-18) et du large triplet à δ_H 5,54 (H-12) (Tao *et al.*, 2012).

Ces données font penser à l'existence dans notre molécule d'une partie triterpénique et d'une partie alcaloïdique (**Sous-structures 1 et 2**).



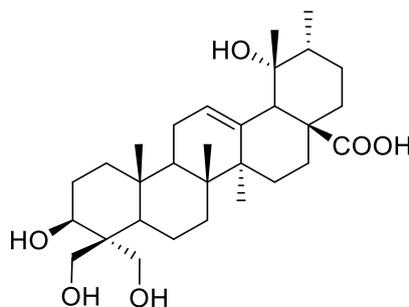
La présence de ces deux parties a été davantage confirmée à travers l'étude de son spectre de RMN ^{13}C .

Ainsi, son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 12**) fait ressortir 50 signaux de carbones regroupés grâce aux techniques HSQC et DEPT en :

- Quatorze atomes de carbone quaternaires ;
- Seize méthines ;
- Quatorze méthylènes ;
- Six méthyles ;

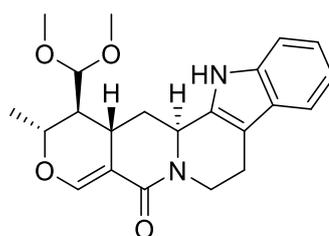
Parmi ces signaux, ceux à δ_C 180,6 et 165,1 sont caractéristiques des carbonyles C-28 (acides carboxyliques) et C-22' (lactames) (Bankeu *et al.*, 2018 ; Tao *et al.*, 2012). Les signaux à δ_C 140,0 (C-13) et 127,7 (C-12) sont caractéristiques des triterpénoïdes de type ursane où le

carbone C-28 a été oxydé en fonction acide carboxylique (δ_C 180,6) (Tao *et al.*, 2012). De plus, les signaux de carbones observés à δ_C 73,7 (C-3) ; 62,3 (C-23) ; 66,9 (C-24) ; 48,0 (C-5); 41,2 (C-4) et 20,5 (C-2) sont agencés similairement à ceux de l'acide $3\beta,19\alpha,23,24$ -tétrahydroxyurs-12-èn-28-oïque (Tao *et al.*, 2012) (**voir structure ci-dessous**) mais avec cependant quelques différences observées, probablement dues au cycle acétal.



Structure de l'acide $3\beta,19\alpha,23,24$ -tétrahydroxyurs-12-èn-28-oïque (Tao *et al.*, 2012)

En plus des signaux ci-dessus, nous observons également ceux des carbones caractéristiques du cycle A des alcaloïdes indoliques monoterpéniques non substitué à δ_C 137,2 (C-13'); 135,1 (C-2'); 128,4 (C-8'); 121,8 (C-11'); 119,6 (C-10'); 118,5 (C-9'); 112,1 (C-12'); 110,4 (C-7'); 54,1 (C-3'); 43,2 (C-5') et 21,6 (C-6') (Bankeu *et al.*, 2018; Agomuoh *et al.*, 2013; Sichaem *et al.*, 2012). D'autre part les signaux des carbones des cycles D et E d'un alcaloïde indolique monoterpénique ont été observés à δ_C 110,7 (C-16') ; 94,8 (C-18') ; 73,4 (C-19') ; 47,2 (C-20') ; 31,9 (C-14') ; 28,3 (C-15') et 19,7 (C-21'). Ces données sont similaires et ont été agencés comme dans le naucleidinal diméthyle éther (Sichaem *et al.*, 2012) (**Voir la structure ci-dessous**).



Structure du naucleidinal diméthyle éther (Sichaem *et al.*, 2012)

Toutes ces données nous permettent d'affirmer que BNLND 60-68D possède une partie alcaloïdique et une partie triterpénique de type urs-12-ène. Ce squelette a été confirmé à travers les corrélations HMBC (**Figure 16 et 17**). Ce spectre nous a permis également de relier les deux parties sus mentionnées. Ainsi sur ce spectre nous observons les corrélations entre les protons :

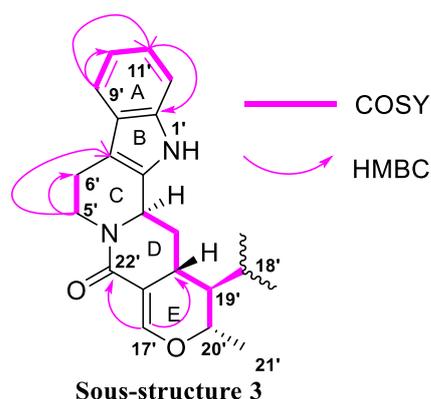
- H-5' et les carbones C-3' (54,1), C-6' (21,6), C-7' (110,4), et C-22' (165,1) ;
- H-6' et les carbones C-2' (135,1), C-5' (43,2), C-7' (110,4) et C-8' (128,4) ;
- H-9' et H-11' et le carbone C-13' (137,2) ;

- H-10' et le carbone C-8'.

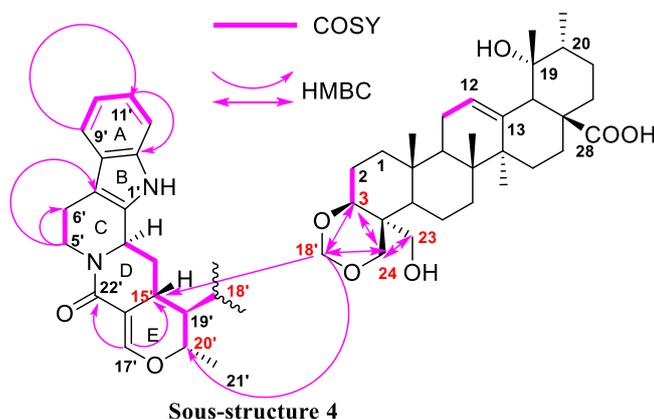
De même, nous observons des corrélations entre les protons :

- H-3' et les carbones C-2' (134,0), C-7' (110,4), C-14' (31,4) et C-22' (165,1) ;
- H-14' et les carbones C-2' (134,0), C-3' (52,6) et C-15' (30,9) ;
- H-15' et les carbones C-14', C-17' (169,9) et C-22' ;
- H-17' et les carbones C-14', C-15', C-16', C-20' et C-22' ;

Ces données confirment aussi la présence d'un cycle à six membres des lactames (cycle D) (**Sous-structure 3**).

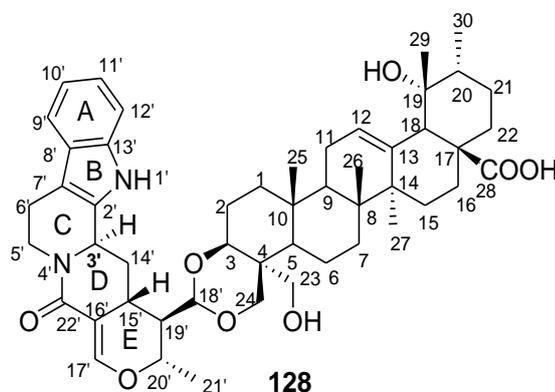


La condensation unique entre la partie urs-12-ène et la partie alcaloïdique a été confirmée à travers les corrélations observées entre les protons H-18' et les carbones C-15', C-20' et C-24 ; H-24b et H-3 et le carbone C-18' (**Sous-structure 4**).



Les configurations relatives des centres asymétriques autour des carbones C-3, C-4, et C-19' ont été déduites par comparaison de leur déplacement chimique proton et leur constance de couplage avec ceux de l'acide β 3,19 α ,23,24-tétrahydroxyurs-12-èn-28-oïque et du naucleidinal respectivement (Sichaem *et al.*, 2012, Tao *et al.*, 2012).

Sur la base de ces données la structure **128** a été assignée au composé BNLND 60-68 D. il s'agit d'un composé nouveau présentant un squelette nouveau et auquel nous avons attribué le nom trivial, latifolianine A.



L'origine biosynthétique de BNLND 60-68D pourrait être due à la condensation du naucleidinal et de l'acide $3\beta,19\alpha,23,24$ -tétrahydroxyurs-12-èn-28-oïque.

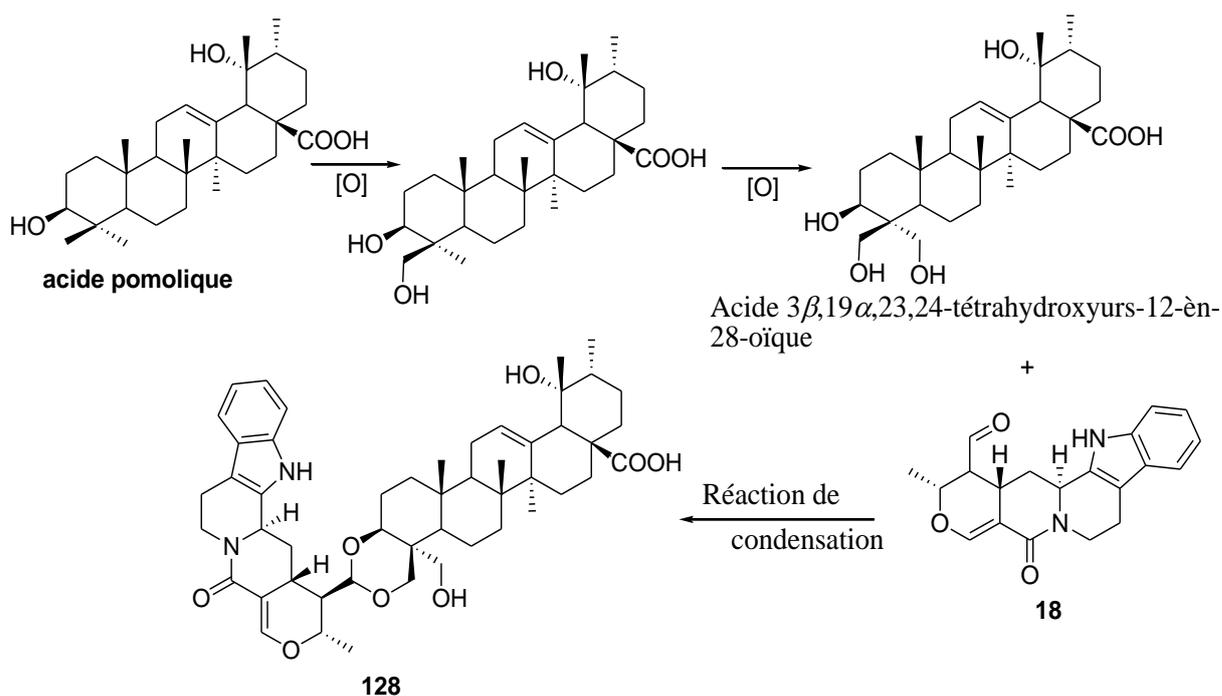


Schéma 10: voie biosynthétique possible du composé latifolianine A

À partir du spectre en impact électronique (**Figure 11**) de ce composé, nous avons pu obtenir les différents fragments possibles (**Schéma 11**).

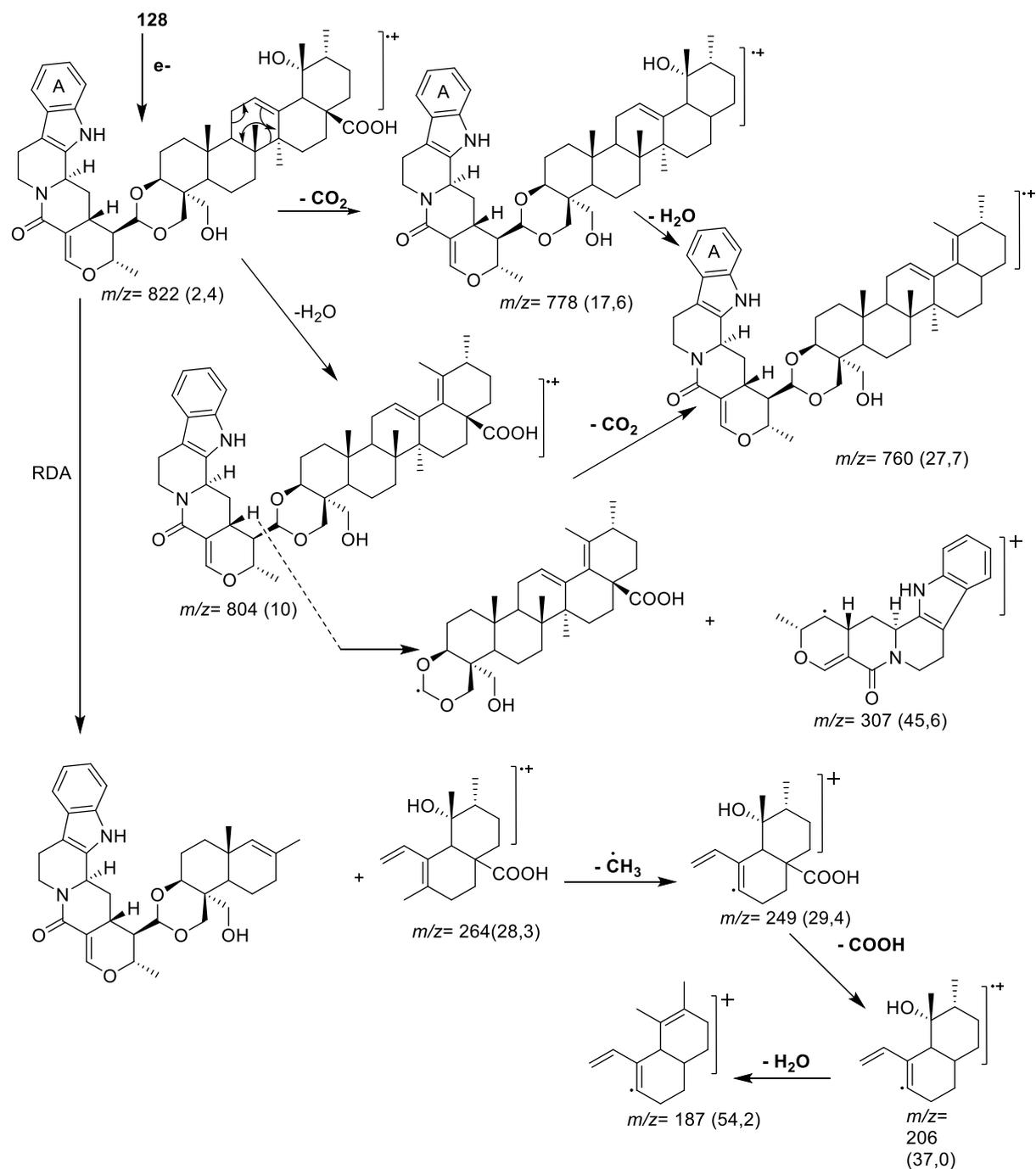


Schéma 11: Proposition de fragmentation de BNLND 60-68D

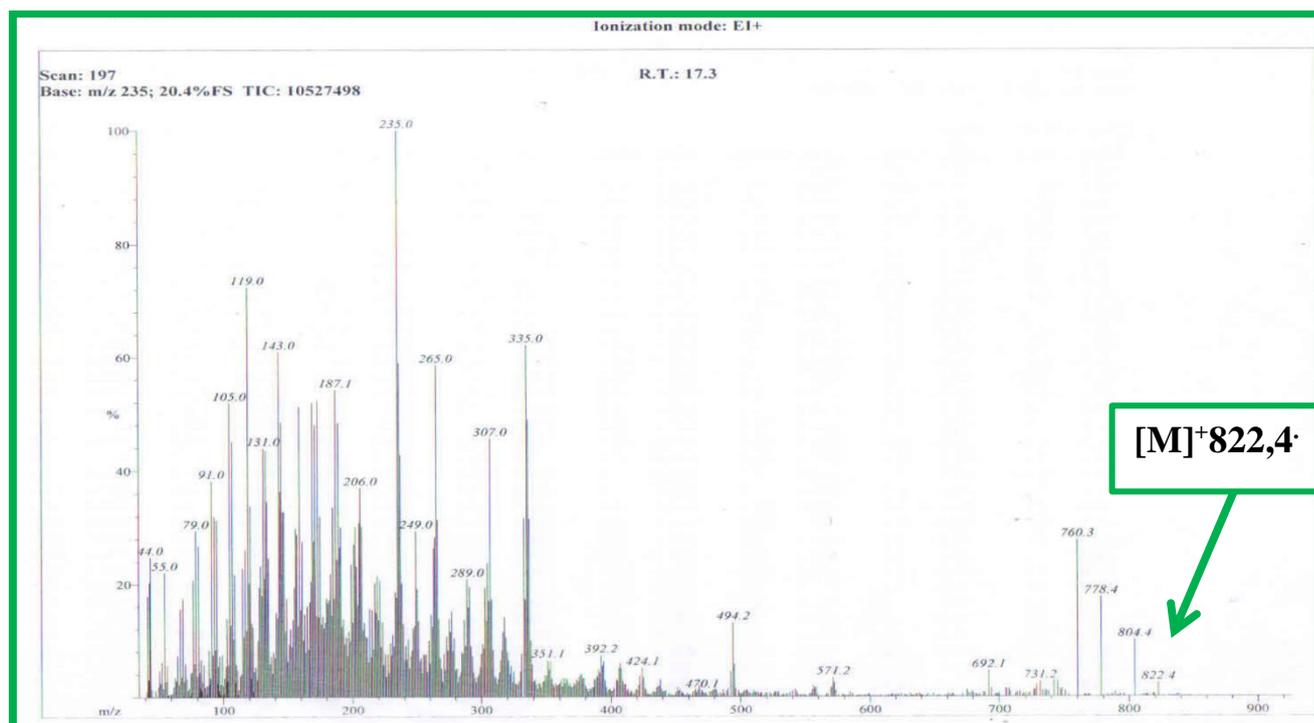


Figure 11: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68D

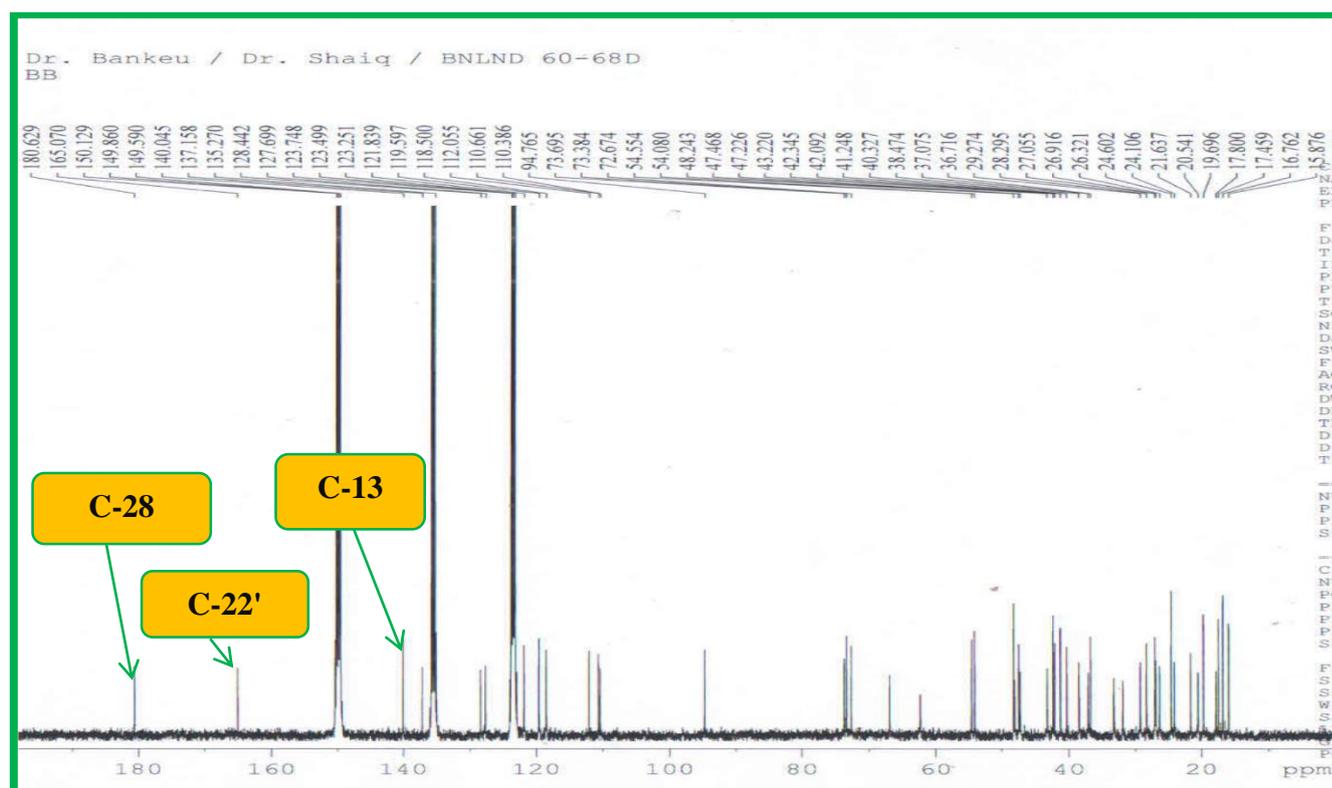


Figure 12: Spectre de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND 60-68D

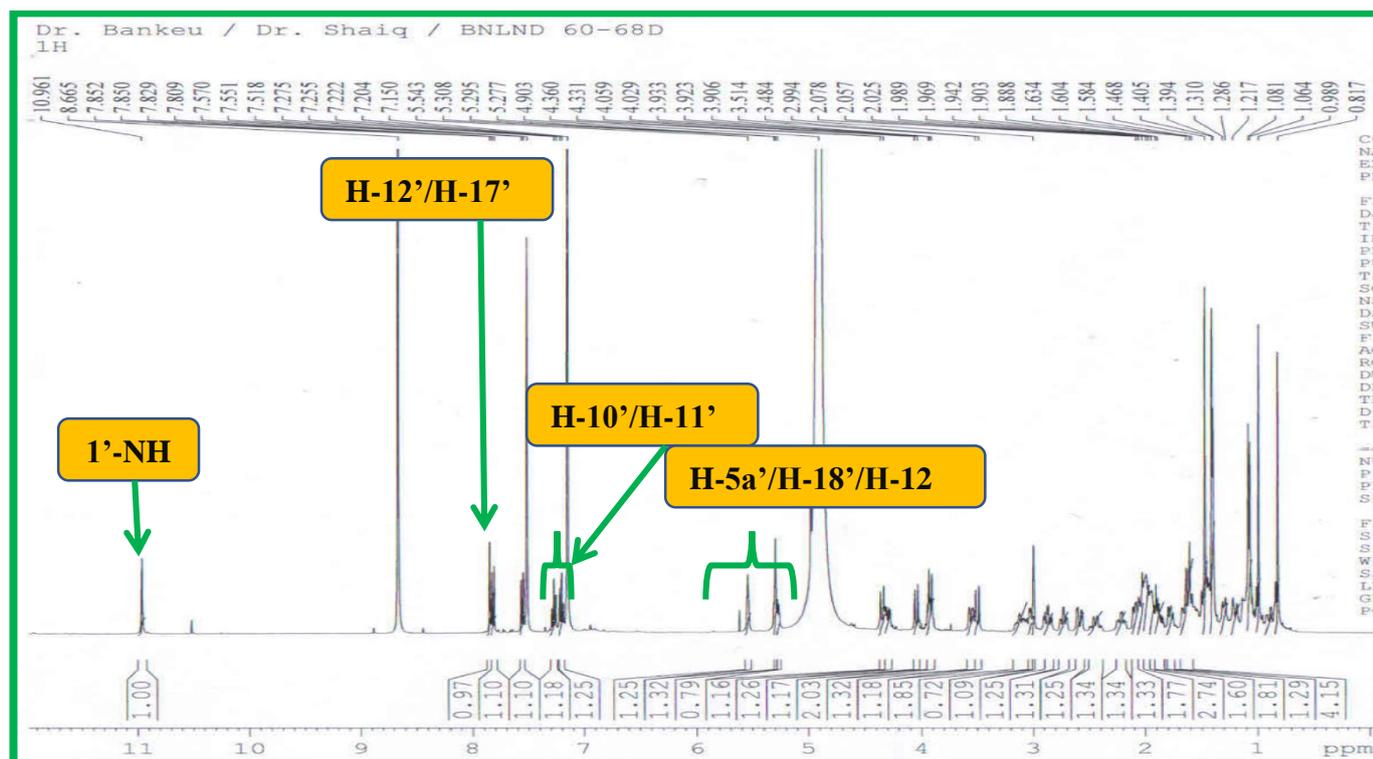


Figure 13: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND 60-68D

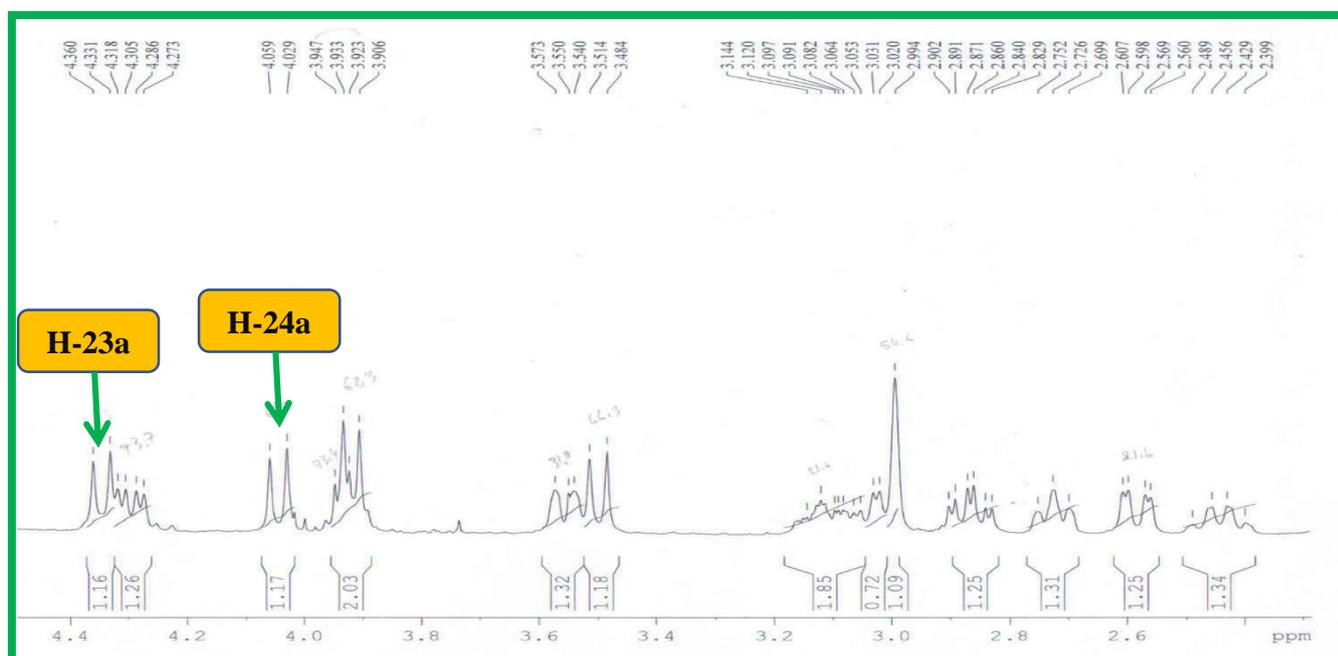


Figure 14: Spectre de RMN ^1H élargi (2,40-4,40 ppm) (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND 60-68D

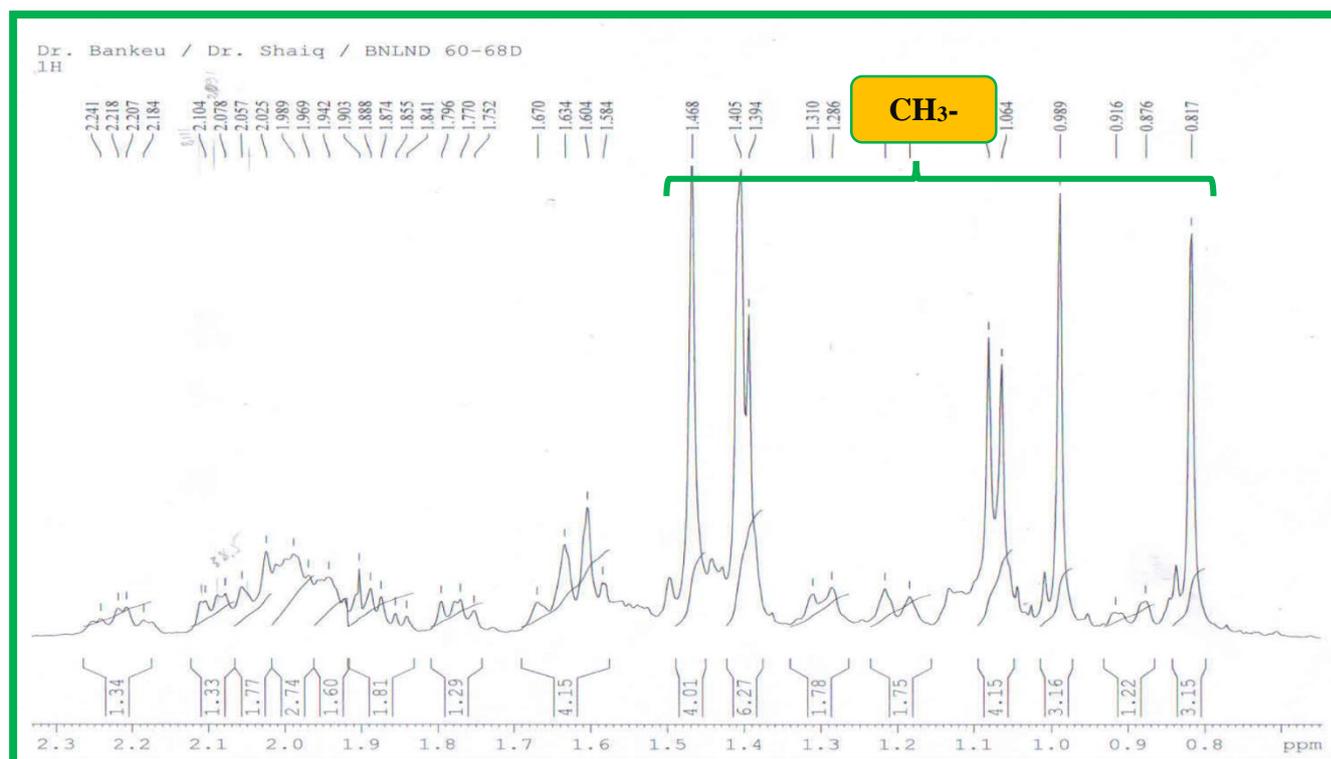


Figure 15: Spectre de RMN ^1H élargi (0,80-2,30 ppm) (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND 60-68D

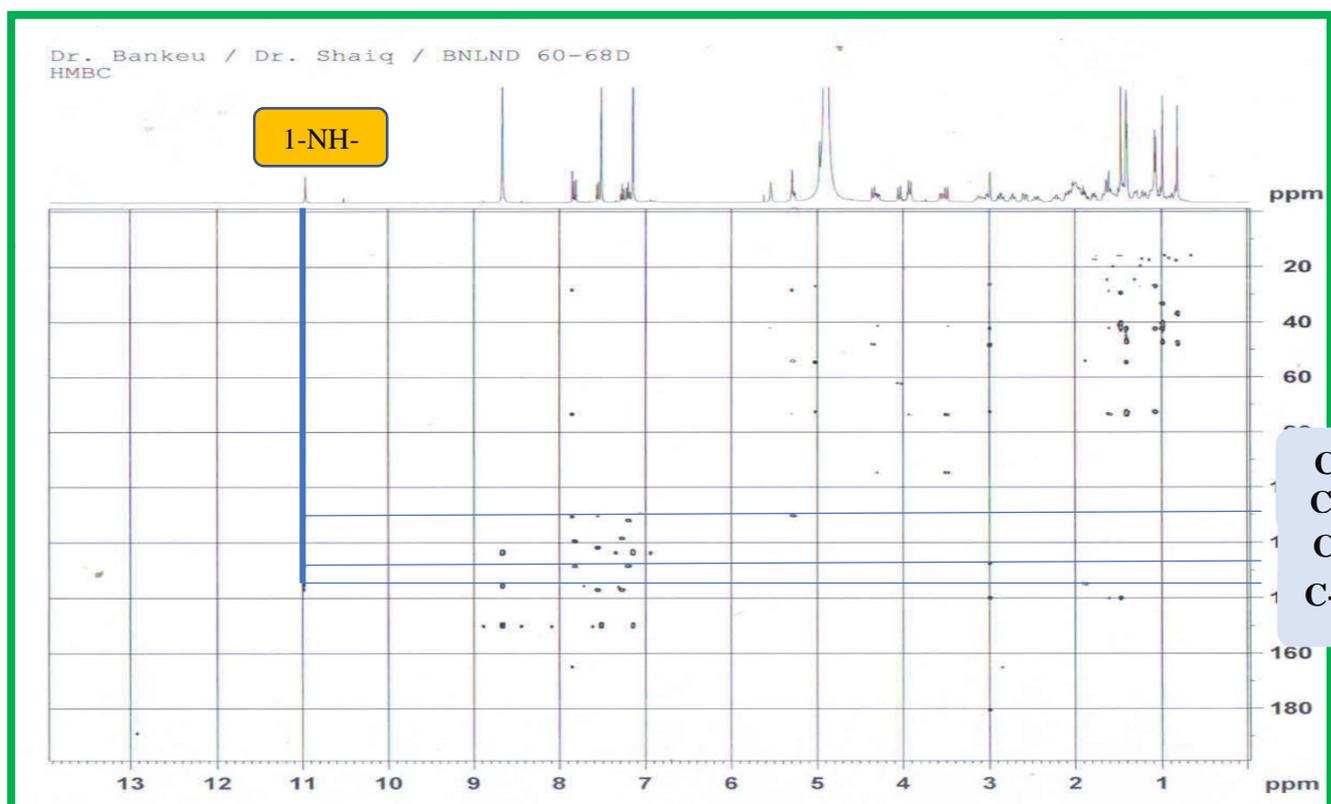


Figure 16: Spectre HMBC de BNLND 60-68D

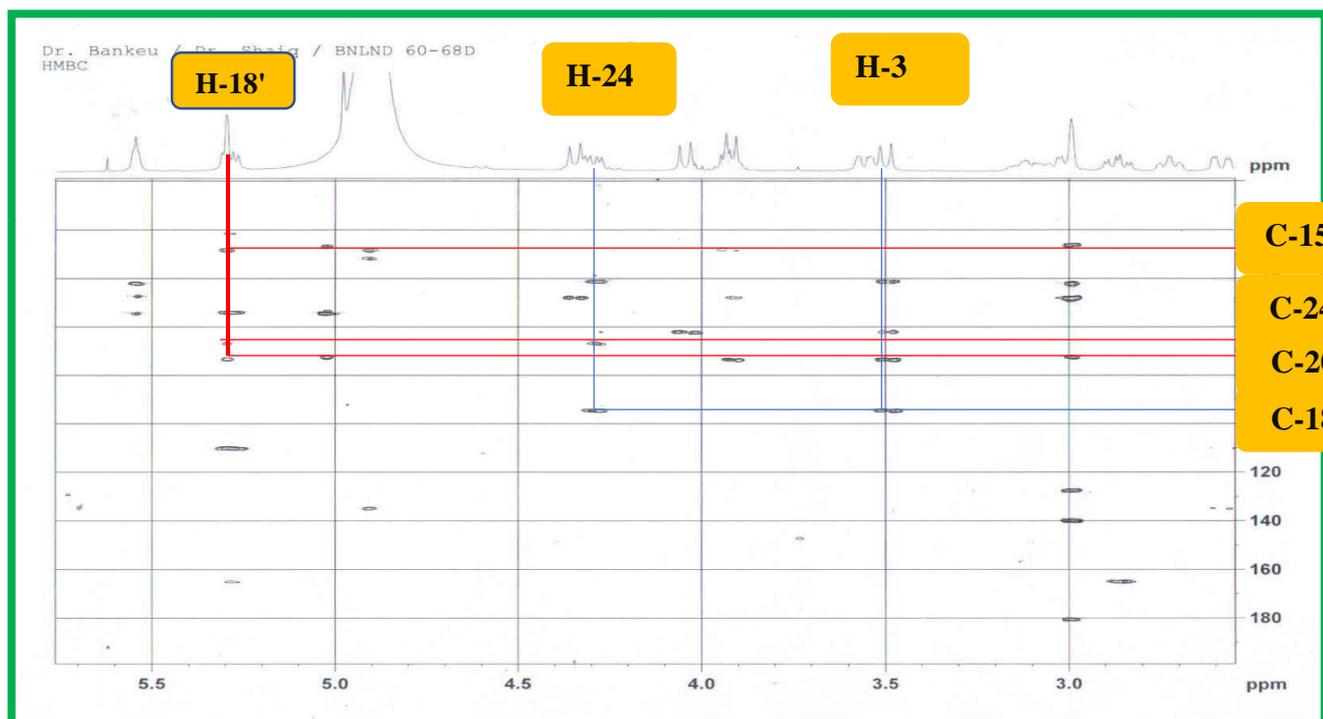


Figure 17: Spectre HMBC élargi de BNLND 60-68D

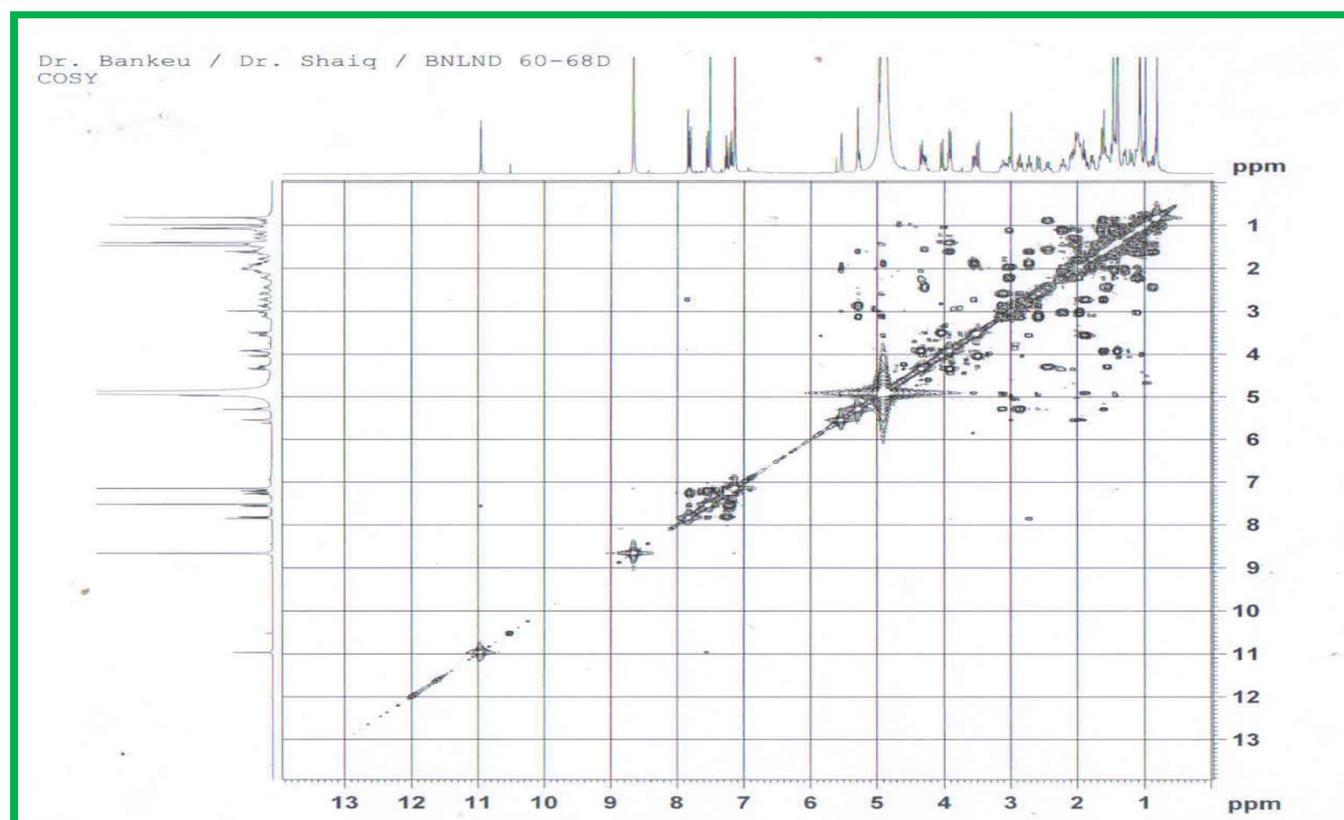


Figure 18: Spectre COSY de BNLND 60-68D

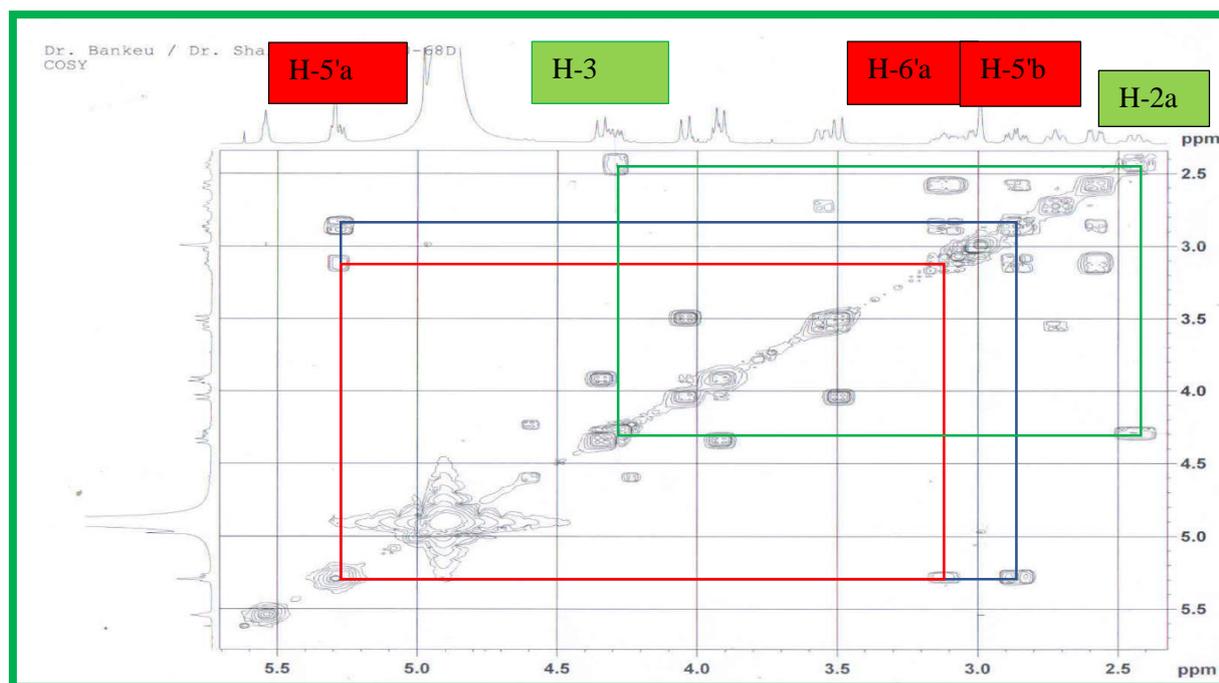


Figure 19: Spectre COSY élargi de BNLND 60-68D

Tableau 19: Données de RMN ^{13}C (100 MHz) et de RMN ^1H (400 MHz) dans la pyridine- d_5 de BNLND 60-68D

Position	δ_{C} , type	δ_{H} (nH, m, J in Hz)	Position	δ_{C} , type	δ_{H} (nH, m, J in Hz)
1a	37,1; CH ₂	1,61 (1H, m)	25	15,9; CH ₃	0,82 (3H, s)
1b	-	0,85 (1H, m)	26	17,5; CH ₃	0,99 (3H, s)
2a	20,5; CH ₂	2,49 (1H, ddd, $J = 15,6; 13,0$ et 3,0 Hz)	27	24,6; CH ₃	1,47 (3H, s)
2b	-	1,53 (1H, m)	28	180,6; C	-
3	73,7; CH	4,30 (1H, dd, $J = 12,8$ et 5,2 Hz)	29	27,1; CH ₃	1,41 (3H, s)
4	41,2; C	-	30	16,8; CH ₃	1,07 (3H, d, $J = 6,8$ Hz)
5	48,0; CH	1,47 (1H, m)	NH (1')	-	10,96, s
6	17,8; CH ₂	1,64 (2H, m)	2'	135,1; C	-
7a	33,3; CH ₂	1,41 (1H, m)	3'	54,1; CH	4,90 (1H, overlapped)
7b		1,20 (1H, brdt, $J = 13,2$ Hz)	5'a	43,2; CH ₂	5,29 (1H, dd, $J = 12,4$ et 5,6 Hz)
8	40,3; C	-	5'b		2,87 (1H, td, $J = 12,4$ et 4,4 Hz)
9	47,5; CH	1,77 (1H, dd, $J = 10,4$ et 7,2 Hz)	6'a	21,6; CH ₂	3,08 (1H, m)

Tableau 19 : Données de RMN ^{13}C (100 MHz) et de RMN ^1H (400 MHz) dans la pyridine- d_5 de BNLND 60-68D (suite et fin)

Position	δ_{C} , type	δ_{H} (nH, J in Hz)	Position	δ_{C} , type	δ_{H} (nH, J in Hz)
10	36,7; C	-	6'b	-	2,59 (1H, dd, $J = 15,2$ et $3,6$ Hz)
11	24,1; CH_2	1,95 (2H, m)	7'	110,4; C	-
12	127,7; CH	5,54 (1H, brt)	8'	128,4; C	-
13	140,0; C	-	9'	112,1; CH	7,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)
14	42,1; C	-	10'	119,6; CH	7,20 (1H, t, $J = 7,2$ Hz)
15a	29,3; CH_2	2,21 (1H, td, $J = 13,6$ et $4,4$ Hz)	11'	121,8; CH	7,27 (1H, t, $J = 6,8$ Hz)
15b		1,10 (1H, m)	12'	118,5; CH	7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz)
16a	26,9; CH_2	2,01 (1H, m)	13'	137,2; C	-
16b		1,30 (1H, m)	14'a	31,9; CH_2	3,55 (1H, brdd, $J = 13,2$ et $4,0$ Hz)
17	48,2; C	-	14'b	-	1,87 (1H, m)
18	54,6; CH	2,99 (1H, s)	15'	28,3; CH	2,73 (1H, brtd, $J = 10,4$ Hz)
19	72,7; C	-	16'	110,7; C	-
20	42,3; CH	1,47 (1H, m)	17'	150,4; CH	7,85 (1H, d, $J = 0,8$ Hz)
21a	26,3; CH_2	3,04 (1H, dd, $J = 13,2$ et $4,4$ Hz)	18'	94,8; CH	5,30 (1H, d, $J = 5,2$ Hz)
21b	-	1,96 (1H, m)	19'	47,2; CH	1,59 (1H, m)
22	38,5; CH_2	2,08 (2H, m)	20'	73,4; CH	3,94 (1H, d, $J = 9,6$ Hz)
23a	62,3; CH_2	4,35 (1H, d, $J = 11,6$ Hz)	21'	19,7; CH_3	1,40 (1H, d, $J = 4,4$ Hz)
23b	-	3,92 (1H, d, $J = 10,8$ Hz)	22'	165,1; C	-
24a	66,9; CH_2	4,04 (1H, d, $J = 12,0$ Hz)	-	-	-
24b	-	3,50 (1H, d, $J = 12,0$ Hz)	-	-	-

II.1.2.1.1.2. Détermination de structure de BNLND-37

Le composé BNLND-37 $[\alpha]_D^{25} +18,9$ (c 0,07, MeOH) a été obtenu sous forme de poudre jaune amorphe dans le mélange dichlorométhane-méthanol (24-1). Il répond positivement au test de Dragendoff traduisant sa nature alcaloïdique.

Son spectre IR (KBr) (**Figure 20**) montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupes hydroxyles liés (3245 cm^{-1}), des groupes amines (3311 cm^{-1}), des fonctions aldéhydes conjuguées (1597 cm^{-1}), d'un cycle à six membres des lactames (1630 cm^{-1}).

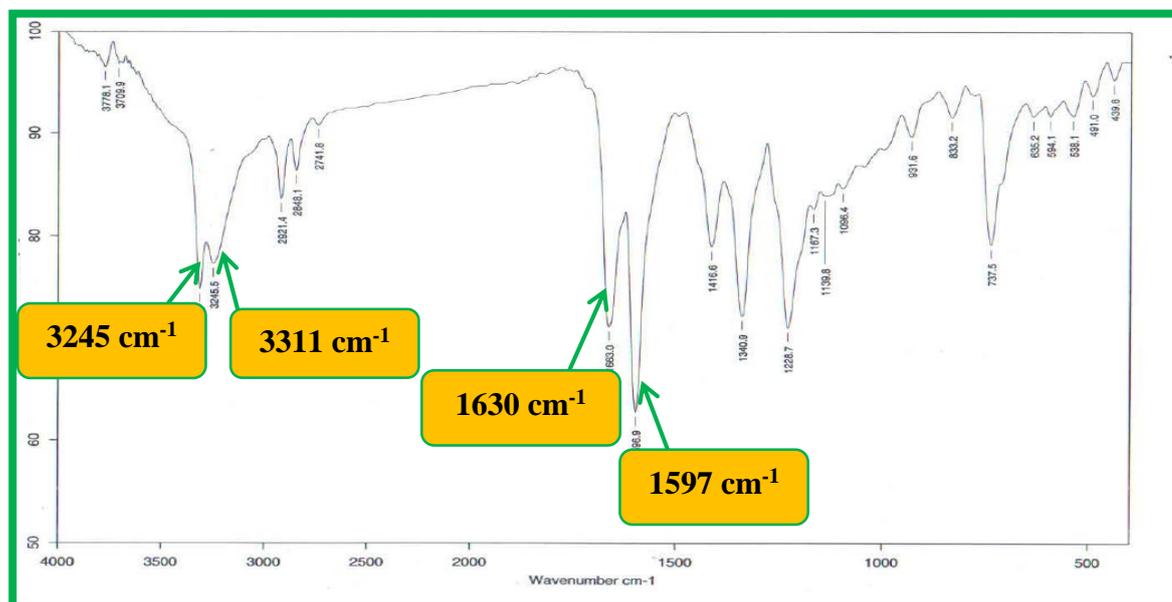


Figure 20: Spectre IR (KBr) de BNLND-37

Son spectre UV enregistré dans le MeOH (**Figure 21**) montre les bandes d'absorption à λ_{max} 210, 305 et 368 nm, caractéristiques d'un squelette alcaloïdique de type indolique (Shigemori *et al.*, 2003).

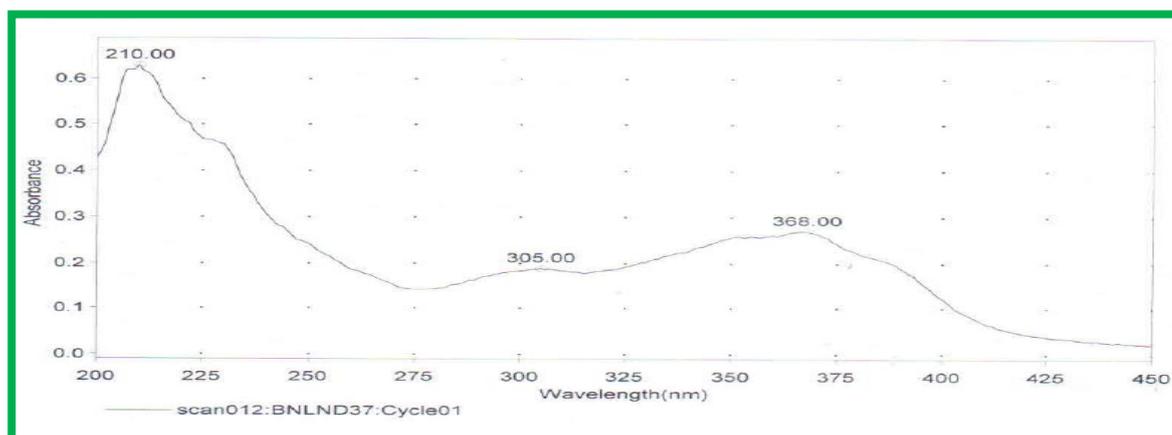
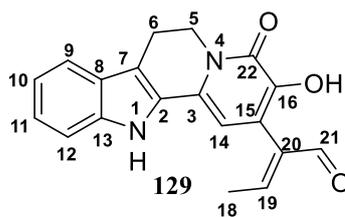


Figure 21: Spectre UV (MeOH) de BNLND-37

Son spectre de masse à haute résolution en impact électronique (**Figure 22**) montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 320,1164 (calculée pour 320,1161) correspondant à la formule brute $C_{19}H_{16}O_3N_2$ renfermant 13 insaturations.



319.1116	3.0	319.1123	-2.1	-0.7	17.5	C ₂₄ H ₁₅ O ₁
		319.1083	10.5	3.3	13.5	C ₁₉ H ₁₅ O ₃ N ₂
		319.1208	-28.9	-9.2	13.0	C ₂₀ H ₁₇ O ₃ N ₁
320.1164	18.4	320.1161	0.8	0.3	13.0	C ₁₉ H ₁₅ O ₃ N ₂
		320.1201	-11.7	-3.8	17.0	C ₂₄ H ₁₅ O ₁
		320.1075	27.5	8.8	17.5	C ₂₃ H ₁₄ C ₁ N ₁

Figure 22: Spectre de masse en IE-HR de BNLND-37

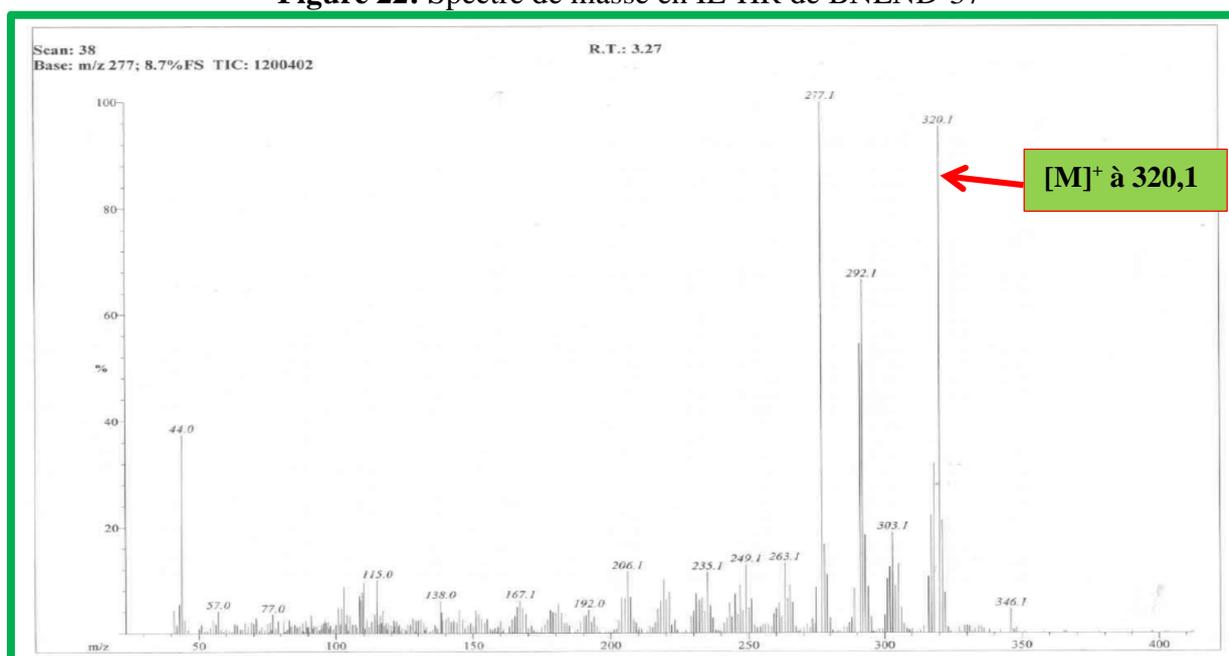


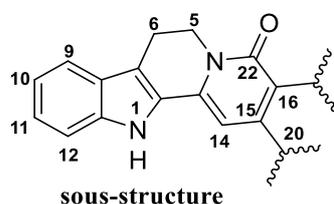
Figure 23: Spectre de masse en IE de BNLND-37

Son spectre de RMN ¹H proton (**Figure 24**) dans la pyridine montre des champs faibles vers des champs fort les signaux correspondant à :

- Un singulet d'un proton à δ_H 12,45 (1-NH) ;
- Deux doublets d'un proton chacun à δ_H 7,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz ; H-9) ; 7,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz ; H-12) ;
- Deux triplets de doublets d'un proton chacun à δ_H 7,30 (1H, td, $J = 7,2$ et $1,2$ Hz ; H-11) et 7,23 (1H, td, $J = 7,6$ et $1,2$ Hz ; H-10) ;
- Deux triplets de deux protons chacun à δ_H 4,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz ; H-5) and δ_H 2,98 (2H, t, $J = 6,8$ Hz ; H-6).

Sur son spectre COSY nous observons les connectivités entre les protons portés par les atomes de carbone C-9 et C-10 ; C-11 et C-12, C-10 et C-11, C-5 et C-6.

Toutes ces données sur les protons suggèrent que notre molécule possède un noyau d'alcaloïde indolique monoterpénique ayant un squelette de type tétrahydro- β -carboline (cycle A, B et C) (Bankeu *et al.*, 2018 ; Sun *et al.*, 2008) (**sous-structure**).



Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 25**) totalement découplé large bande montre les signaux de 19 atomes de carbone. Cette technique associée aux techniques DEPT et HSQC nous a permis de répartir ces signaux en :

- Neuf atomes de carbone quaternaires à δ_{C} 144,9 (C-16) ; 139,1 (C-13) ; 129,6 (C-2) ; 127,7 (C-3) ; 126,9 (C-8) ; 110,8 (C-7) ; 119,5 (C-15) ; 140,9 (C-20) et 158,9 (C-22) parmi lesquels, celui d'un carbonyle des lactames à δ_{C} 158,9 (Sun *et al.*, 2008) ;
- Sept méthines tous oléfiniques à δ_{C} 152,8 (C-19) ; 120,1 (C-10) ; 119,3 (C-9) ; 112,0 (C-12) ; 103,0 (C-14) ; 123,5 (C-11) et 192,6 (C-21) parmi lesquels celui d'un carbonyle des aldéhydes à δ_{C} 192,6 ;
- Deux méthylènes à δ_{C} 41,6 (C-5) et 19,8 (C-6) ;
- Un méthyle à δ_{C} 16,5 (C-18).

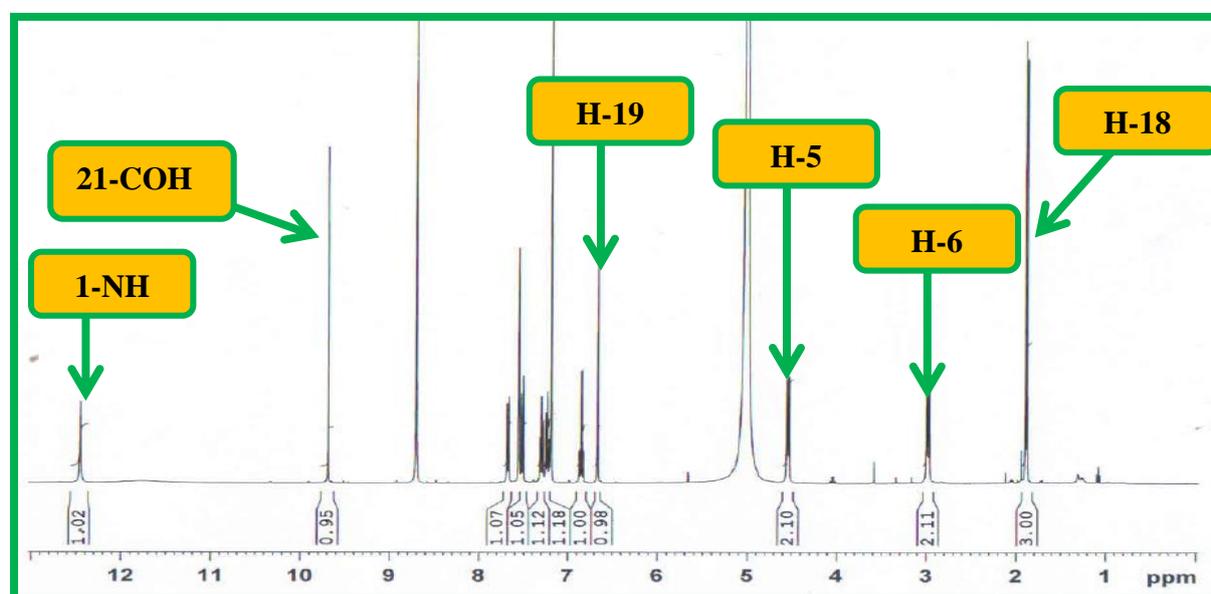


Figure 24: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND-37

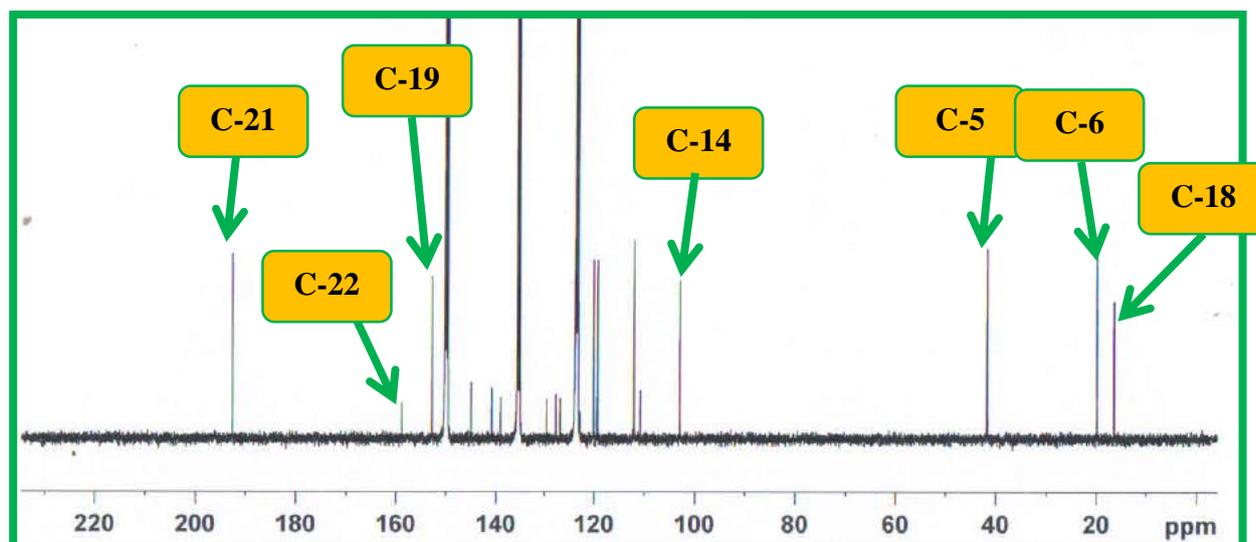
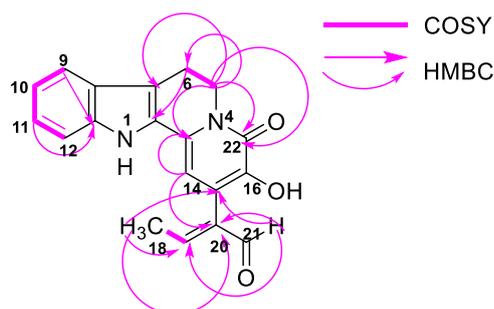


Figure 25: Spectre de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND-37

Le squelette de type tétrahydro- β -carboline a été confirmé grâce aux corrélations observées sur son spectre HMBC (**Figure 26**) entre le proton :

- H-5 et les carbones C-7 (110,8), C-6 (19,8), C-3 (127,7) et C-22 (158,9) ;
- H-6 et les carbones C-2 (129,6), C-5 (41,6), C-7 (110,8) et C-8 (126,9) ;
- H-9 et les carbones C-7, C-11 (123,5) et C-13 (139,1) ;
- H-10 et les carbones C-12 (111,6) et C-8 ;
- H-11 et les carbones C-12, C-9 (119,3) et C-13.

Les corrélations entre le proton H-14 et les carbones C-2, C-3 et C-16 (144,9) ; H-18 et les carbones C-19 (152,8), C-15 (119,5) et enfin les corrélations entre le proton H-19 et les carbones C-21 (192,6), C-15 et C-18 permettent de confirmer la présence d'un squelette de type tétrahydro- β -carboline et d'un cycle à six membres des lactames (cycle D). De même, les corrélations entre les protons H-14 et les carbones C-3, C-20 ; H-21 et les carbones C-15, C-20 et C-19, H-18 et les carbones C-15, C-19, et C-20 nous suggèrent que le cycle E qui existe dans BNLND 60-68D, est absent dans BNLND 37. Il a plutôt été remplacé par le groupe but-2-éнал lié à travers une liaison formée entre le carbone numéro 2 de ce groupe (C-20) et le carbone C-15 du cycle D.



Sur la base de ces données, BNLND 37 est un composé nouveau décrit ici pour la première fois et auquel nous avons donné le nom trivial latifoliaindole A.

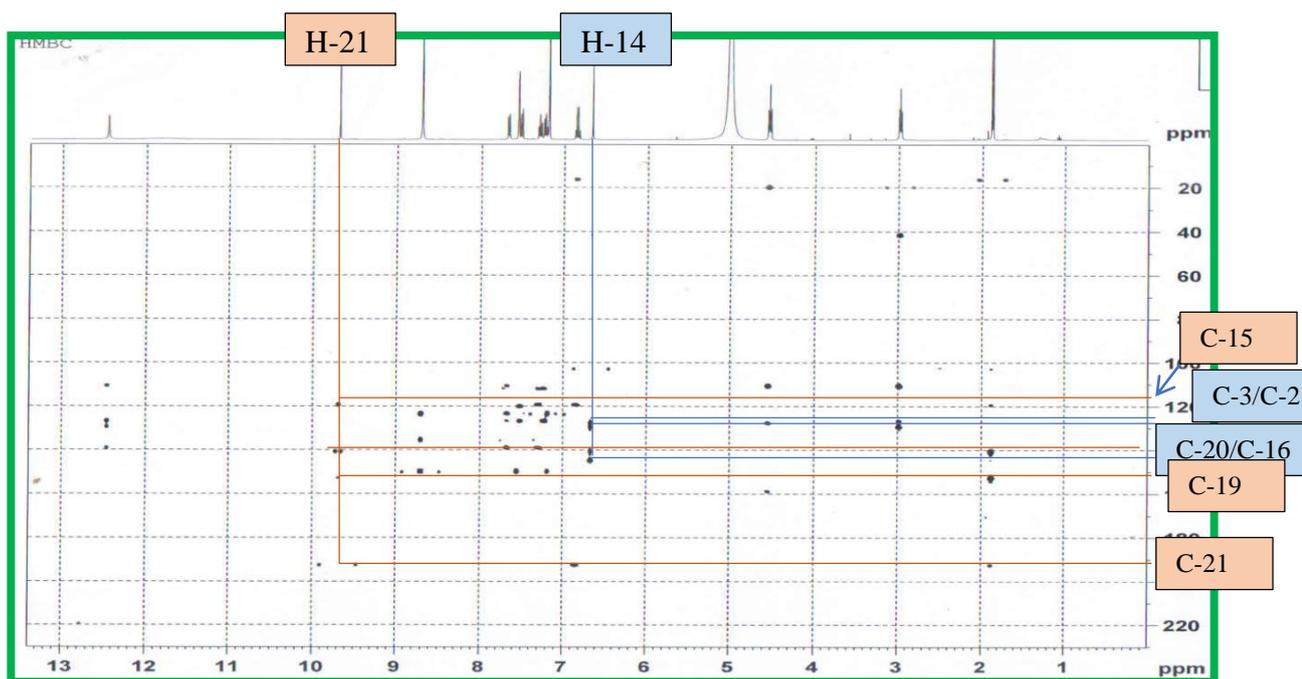
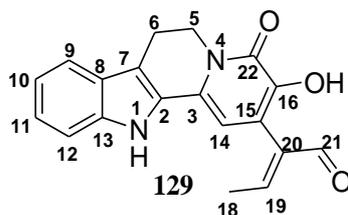


Figure 26: Spectre HMBC de BNLND-37

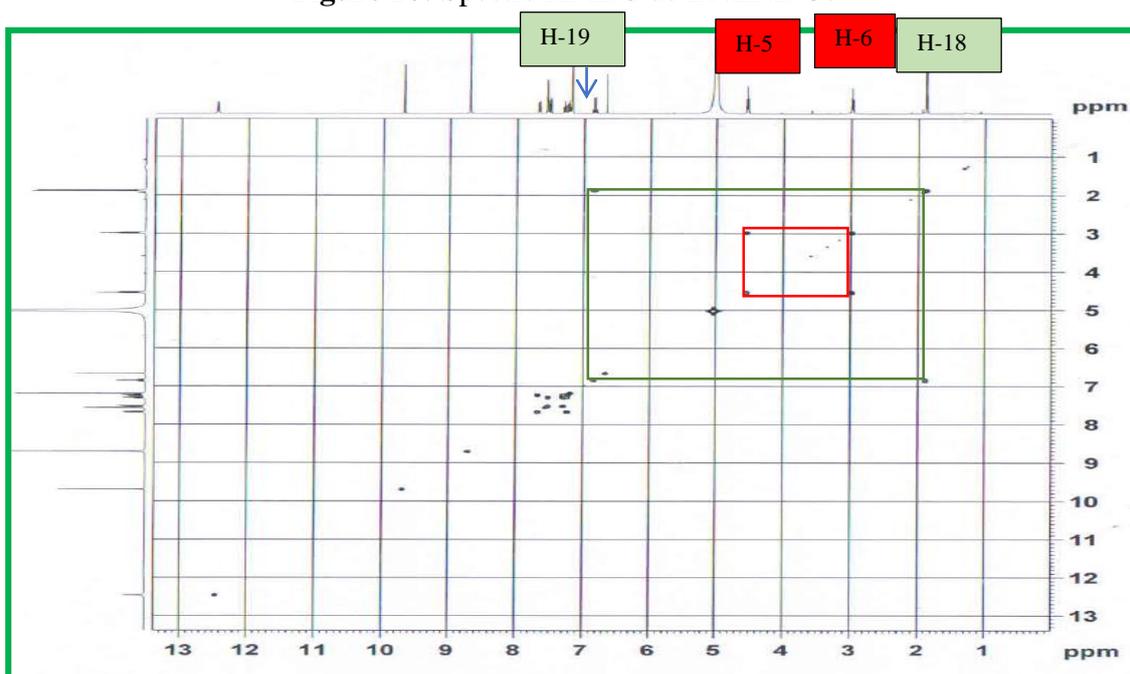


Figure 27: Spectre COSY de BNLND-37

En utilisant le spectre en impact électronique de BNLND 37, nous avons pu obtenir les fragments suivants :

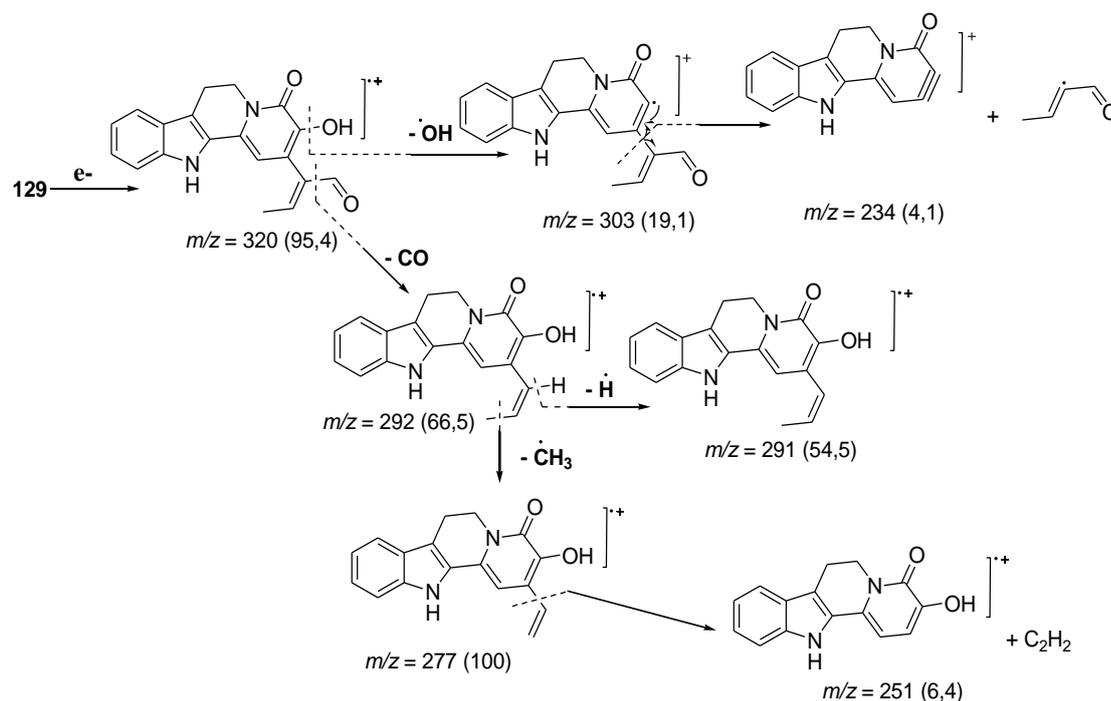


Schéma 12: Proposition de fragmentation de BNLND-37

Tableau 20 : Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) et HMBC de BNLND 37 dans la pyridine- d_5 .

Position	BNLND 37			
	δ_{C}	DEPT	δ_{H} (nH, m, J en Hz)	δ_{C} (ppm)
1-NH	-	-	12,45 (1H, s)	2, 7, 8, 13
2	129,6	C	-	-
3	127,7	C	-	-
4	-	-	-	-
5	41,6	CH ₂	4,54 (2H, t, J = 6,8 Hz)	3, 6, 7, 22
6	19,8	CH ₂	2,98 (2H, t, J = 6,8 Hz)	2, 5, 7, 8
7	110,8	C	-	-
8	126,9	C	-	-
9	119,3	CH	7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz)	7, 11, 13
10	120,1	CH	7,23 (1H, td, J = 7,6 et 1,2 Hz)	8, 12
11	123,5	CH	7,30 (1H, td, J = 7,2 et 1,2 Hz)	9, 12, 13

Tableau 20 : Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) et HMBC de BNLND 37 dans la pyridine- d_5 . (Suite et fin)

Position	BNLND 37			
	δ_C	DEPT	δ_H (nH, m, J en Hz)	δ_C (ppm)
12	112,0	CH	7,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	8, 10
13	139,1	C	-	-
14	103,0	CH	6,66 (1H, s)	2, 3, 16, 20
15	119,5	C	-	-
16	144,9	C	-	-
17	-	-	-	-
18	16,5	CH ₃	1,88 (3H, d, $J = 7,2$ Hz)	15,19, 20, 21
19	152,8	CH	6,85 (1H, q, $J = 7,2$ Hz)	14, 15, 18, 21
20	140,9	C	-	-
21	192,6	CH	9,69 (1H, s)	15, 18, 19, 20, 21
22	158,9	C	-	-

II.1.2.1.1.3. Détermination de structure de BNLND 60-68A

Le composé BNLND-60-68A [α]_D²⁵ +36,9 (c 0,04 ; MeOH) a été obtenu sous forme de poudre jaune amorphe dans le mélange dichlorométhane-méthanol (19 : 1). Il répond positivement au test de Dragendoff traduisant sa nature alcaloïdique.

Son spectre IR (KBr) (**Figure 28**) montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupes amines (3145 cm^{-1}), d'un cycle à six membres des lactames (1660 cm^{-1}).

Son spectre UV (**Figure 29**) enregistré dans le MeOH montre les bandes d'absorption à λ_{max} 228, 299; 309; 351 et 367 nm.

Son spectre de masse à haute résolution en impact électronique (**Figure 30**) montre le pic de l'ion moléculaire à m/z 320,1142 correspondant à la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ (masse calculée 320,1161) renfermant 13 sites d'insaturation.

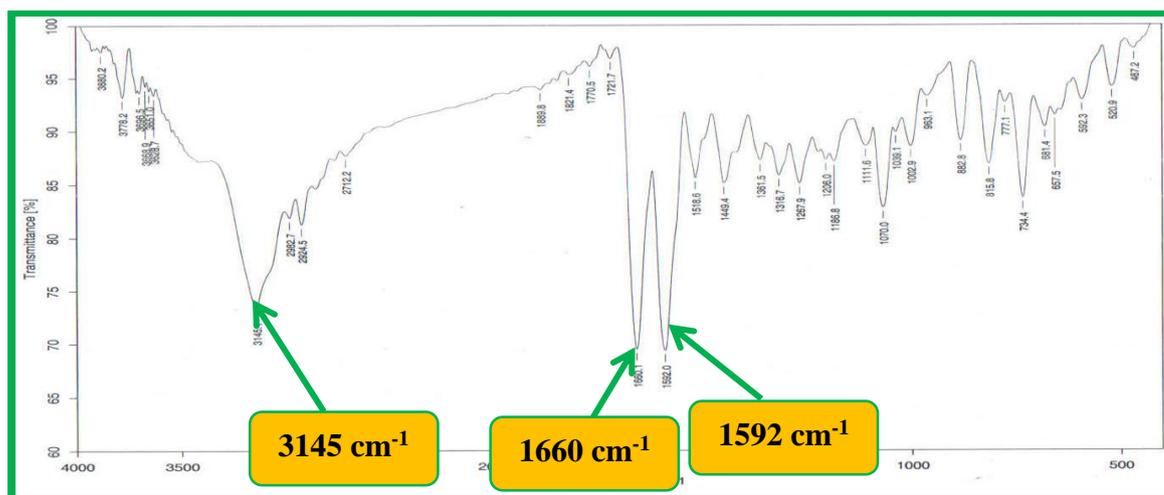


Figure 28: Spectre IR (KBr) de BNLND 60-68A

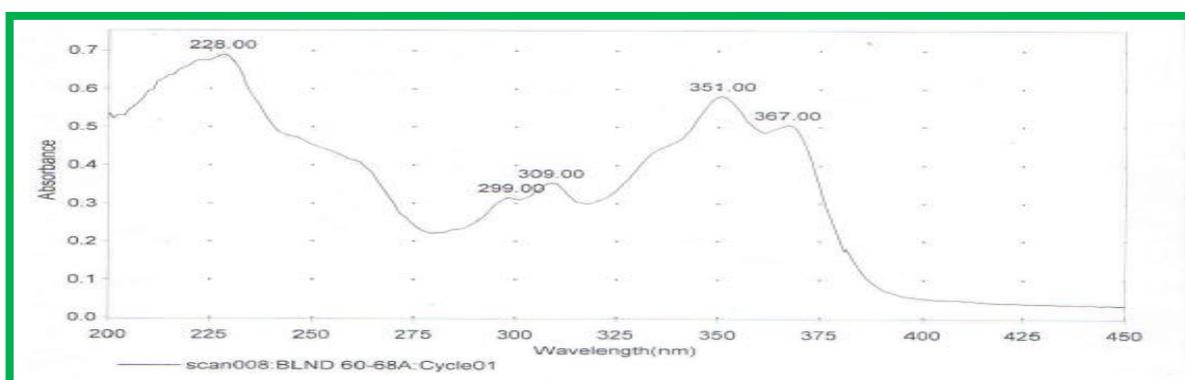


Figure 29: Spectre UV (MeOH) de BNLND 60-68A

L'ensemble des données précédentes et des données spectroscopiques a permis d'attribuer à BNLND 60-68A la structure suivante :

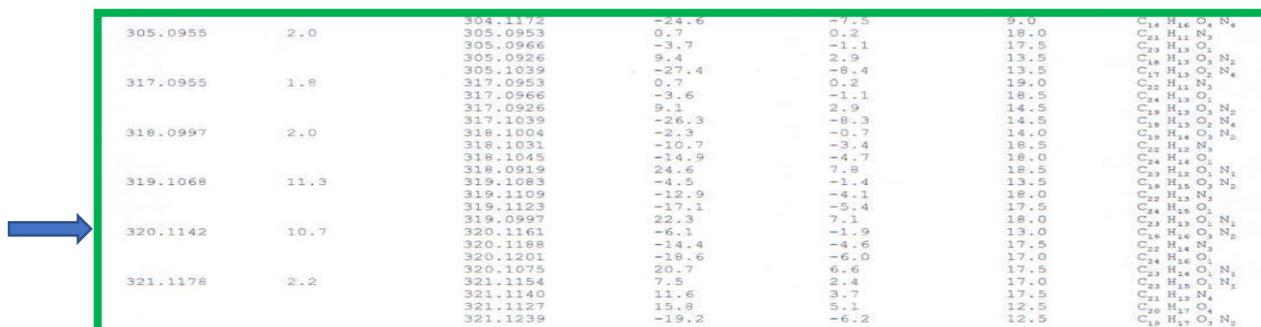
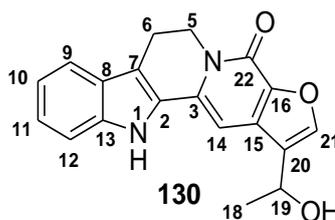


Figure 30: Spectre de masse à haute résolution en IE de BNLND 60-68A

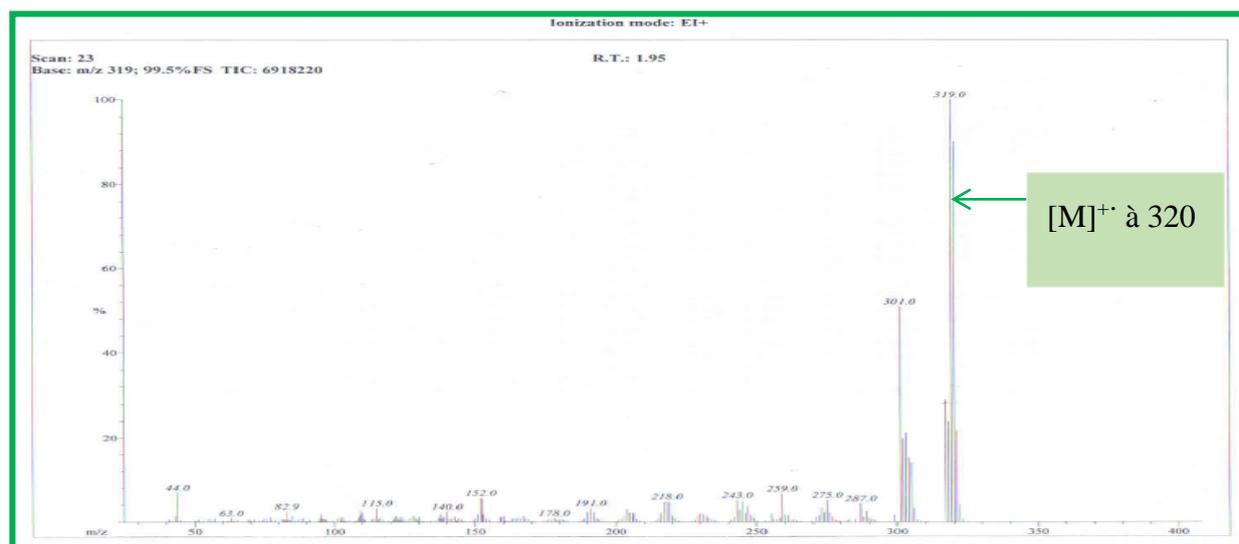


Figure 31: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68A

L'exploitation du spectre de masse de BNLND 60-68A nous indique qu'il serait isomère de BNLND 37 avec la même formule brute ($C_{19}H_{16}N_2O_3$) mais présente ce pendant quelques différences notables.

La plupart de ces différences ont été observées après l'exploitation du spectre de RMN 1H (**Figure 32**) de BNLND 60-68A. Sur ce spectre, les signaux correspondant aux protons de l'aldéhyde à δ_H 9,69 (1H, s, H-21) et celui de l'oléfine à δ_H 6,85 (1H, q, $J = 7,2$ Hz, H-19) de BNLND 37 ont été remplacés par deux protons d'oxyméthine à 7,94 (1H, s, H-21) et 4,91 (1H, t, $J = 5,6$ Hz, H-19), respectivement. De même, sur son spectre de RMN ^{13}C découplé large bande, des différences de déplacements chimiques notables ont été observées pour les carbones C-19 et C-21 du latifoliaindole A et ceux du composé BNLND 60-68A. En effet, le signal correspondant au déplacement chimique du carbone C-19 du composé BNLND 37 est à δ_C 152,8 alors que celui du composé BNLND 60-68A est observé à 60,9 ppm ; le signal du carbone C-21 a été observé à δ_C 192,6 pour le composé BNLND 37 alors qu'il se situe à 144,7 ppm pour le composé BNLND 37.

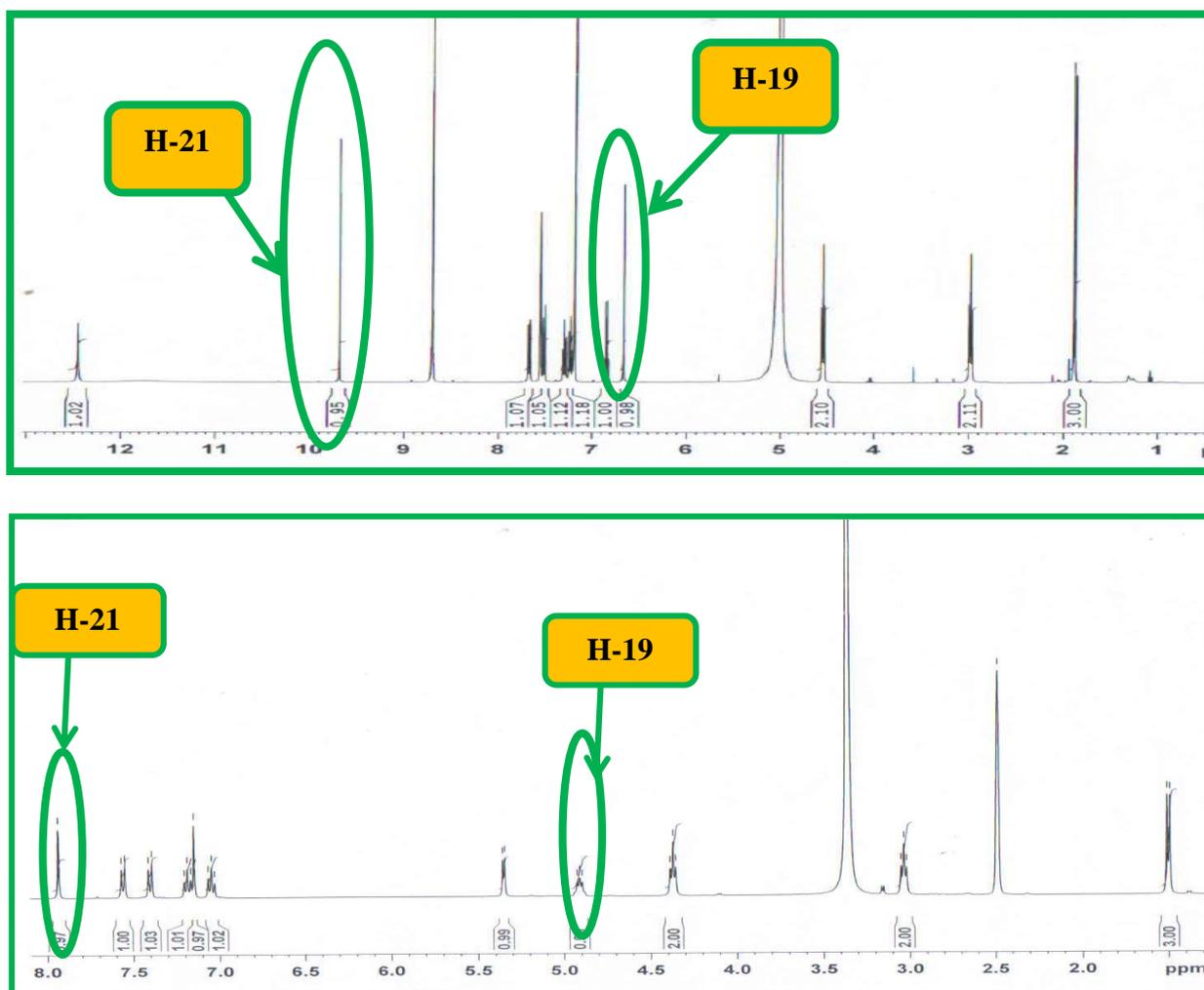
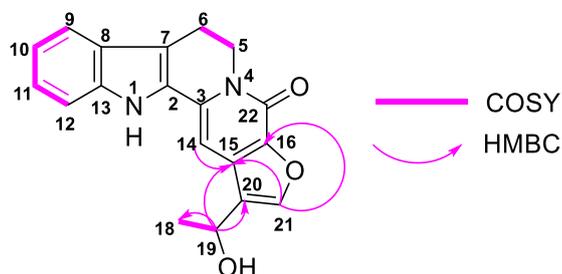


Figure 32: Spectre comparatif de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND-37 avec le spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de BNLND 60-68A respectivement

En plus, le spectre HMBC de BNLND 60-68A a montré les corrélations entre le proton H-21 et les carbones C-15, C-16 et le proton H-19 et les carbones C-15, C-20 nous indiquant l'existence d'un cycle additionnel qui est le cycle furanique (cycle E) dans BNLND 60-68A.



Le composé BNLND 60-68A a été identifié comme étant un isomère nouveau du latifoliaindole A auquel nous avons donné le nom trivial latifoliaindole B.

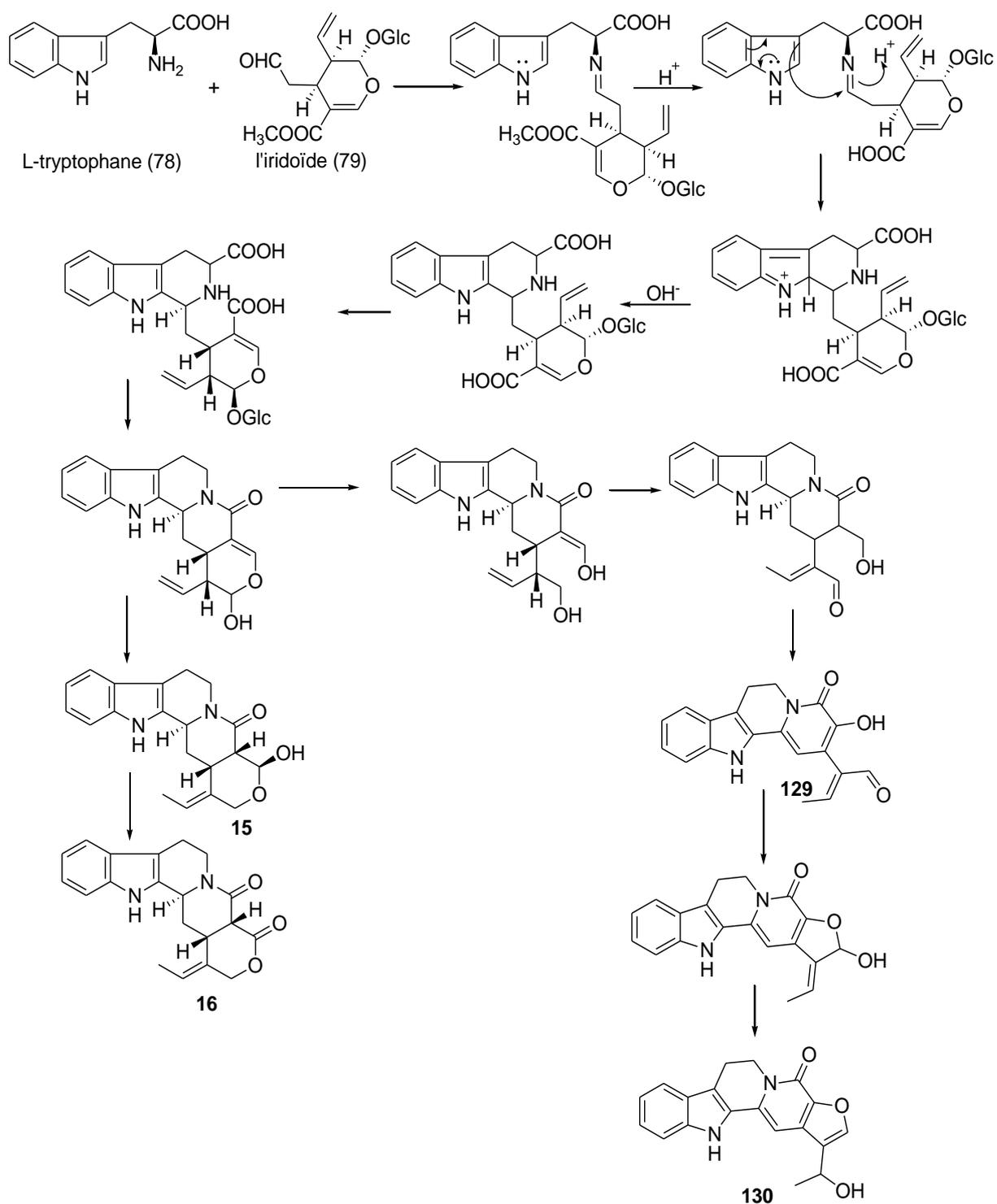


Schéma 14: voie biosynthétique possible du latifoliaindole A et B (**129-130**) la pobeguinine et la (+)-nauléofficine D.

Tableau 21: Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) et de HMBC du latifoliaindole B dans le DMSO- d_6 .

Position	Latifoliaindole B			
	δ_{C}	DEPT	δ_{H} (nH, J in Hz)	HMBC
1-NH	-	-	11,70 (1H, s)	2, 7, 8, 13
2	128,5	C	-	-
3	132,9	C	-	-
4	-	-	-	-
5	40,2	CH ₂	4,37 (2H, t, $J = 6,4$ Hz)	3, 6, 7, 22
6	19,2	CH ₂	3,04 (2H, t, $J = 6,4$ Hz)	2, 5, 7, 8
7	111,6	C	-	-
8	125,5	C	-	-
9	119,1	CH	7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz)	7, 11, 13
10	119,5	CH	7,05 (1H, t, $J = 7,6$ Hz)	8, 12
11	123,3	CH	7,19 (1H, t, $J = 7,2$ Hz)	13
12	111,6	CH	7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	8, 10
13	137,9	C	-	-
14	93,8	CH	7,15 (1H, s)	2, 3, 16
15	130,7	C	-	-
16	142,4	C	-	-
17	-	-	-	-
18	24,0	CH ₃	1,51 (3H, d, $J = 6,8$ Hz)	19, 20
19	60,9	CH	4,91 (1H, t, $J = 5,6$ Hz)	15, 18, 20, 21
20	127,2	C	-	-
21	144,7	CH	7,94 (1H, s)	15, 16, 20, 22
22	152,5	C	-	-
-	-	-OH	5,35 (1H, d, $J = 4,4$ Hz)	18, 19, 20

II.1.2.1.1.4. Identification de BNLND-55 (la pobeguine)

Le composé BNLND-55, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +37$ (C 0,001, MeOH) a été obtenu sous forme de cristaux blancs dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (19 :1). Il fond entre 299,9-300,7°C. Il répond positivement au test de Dragendoff traduisant sa nature alcaloïdique (Bankeu *et al.*, 2018).

Son spectre IR (KBr) montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupes amines (3326 cm^{-1}), d'un cycle à six membres des lactones (1731 cm^{-1}), d'un cycle à six membres des lactames (1645 cm^{-1}) (Bankeu *et al.*, 2018).

Son spectre UV enregistré dans le MeOH montre les bandes d'absorption à λ_{max} 229 et 281 nm (Bankeu *et al.*, 2018).

Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 33**) montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 336,1. L'analyse des spectres RMN 1D et 2D ont permis de lui attribuer la formule brute $C_{20}H_{20}N_2O_3$, renfermant 12 insaturations et la structure suivante :

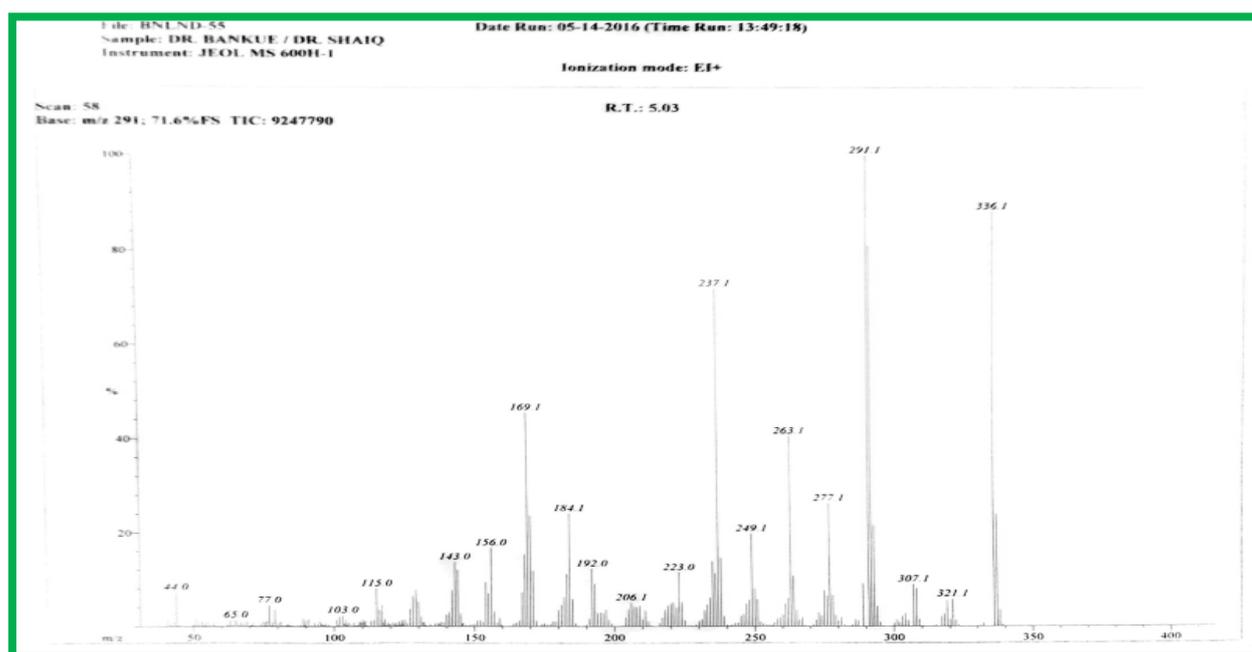
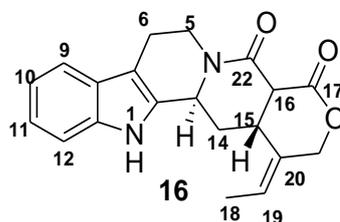


Figure 33: Spectre de masse en IE de BNLND-55

Sur le spectre de RMN 1H (**Figure 34 et 35**) proton de BNLND-55 nous observons des systèmes de protons suivants:

- Un singulet d'un proton à δ_H 11,98 (1-NH) ;
- Deux triplets de doublets d'un proton chacun à δ_H 7,26 (1H, dd, $J = 8,0$ et $4,0$ Hz, H-10) et 7,29 (1H, dd, $J = 4,0$ Hz ; H-11) ;
- Deux doublets larges d'un proton chacun à δ_H 7,51 (1H, ld, $J = 8,0$ Hz, H-12) et 7,62 (1H, ld, $J = 8,0$ Hz ; H-9). Ces données permettent d'affirmer que BNLND-55 possède un noyau indolique à cycle A non substitué (Sichaem *et al.*, 2010).

Sur ce même spectre, nous observons également :

- Quatre groupes de signaux intégrant pour un proton chacun à δ_H 5,49 (1H, q, $J = 4,0$ Hz, H-19) ; 4,96 (1H, ls, H-3); 4,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-16) et 3,18 (1H, ls, H-15) attribuables aux protons d'un squelette d'alcaloïde indolique (Shigemori *et al.*, 2003) ;

- Quatre méthylènes à δ_H 5,28 (1H, ddd, $J = 4,0; 12,0$ Hz, H-5a); 4,70 (2H, s, H-21); 2,97 (1H, tdd, $J = 4,0; 8,0$ Hz, H-6a); 2,90 (1H, ddd, $J = 16,0; 12,0$ et $4,0$; Hz, H-5b); 2,69 (1H, dd, $J = 12,0$ et $4,0$ Hz, H-6a); 2,55 (1H, m, H-14a) et 2,39 (1H, qd, $J = 4,0$ Hz, H-14b) où H-5a, H-5b, H-6a et H-6b sont caractéristiques d'un squelette d'alcaloïde indolique monoterpénique possédant un noyau de type tétrahydro- β -carboline (cycle A, B, et C) (Bankeu *et al.*, 2018 ; Shigemori *et al.*, 2003) (**sous-structure 1**).

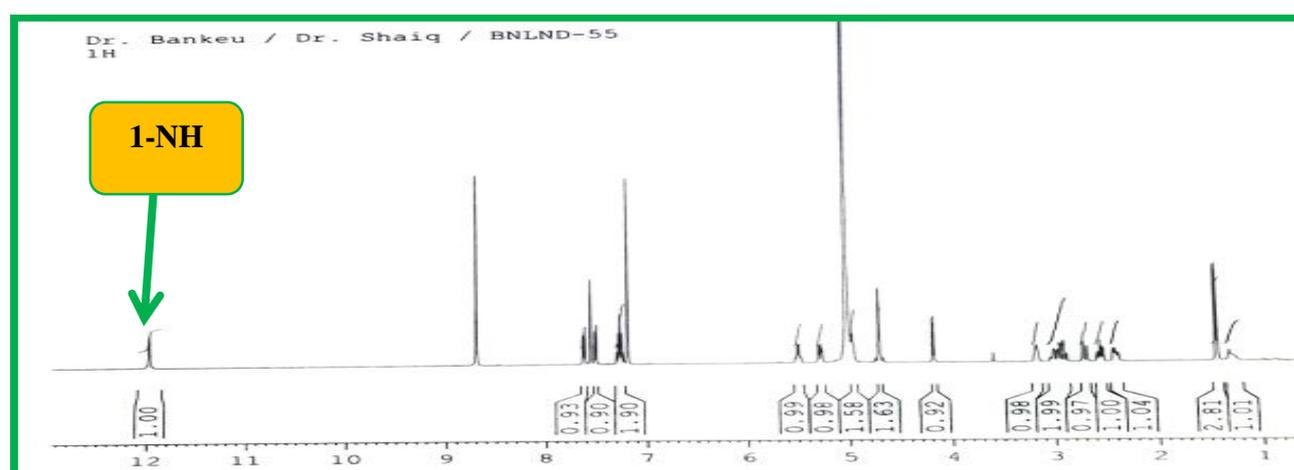
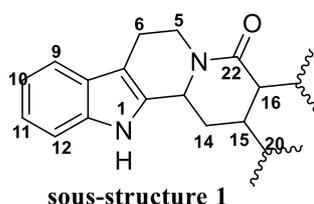


Figure 34: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND-55

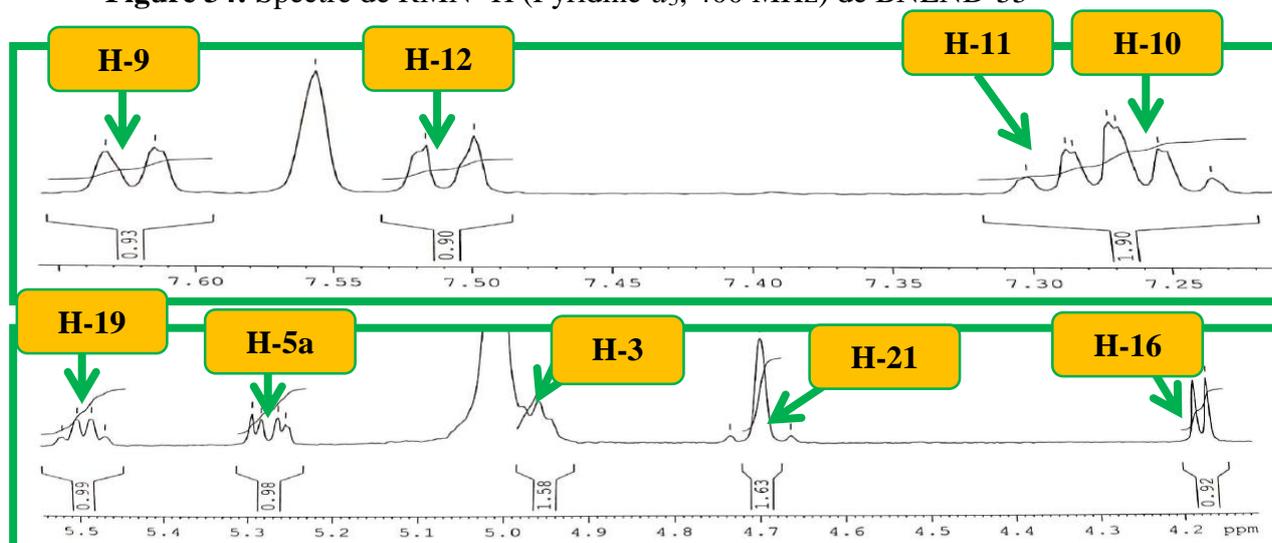


Figure 35: Spectre de RMN ^1H élargi (4,17-7,63 ppm) (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND-55.

Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 36**) découplé large bande montre 20 signaux de carbones. Cette technique associée aux techniques DEPT et HSQC ont permis de répartir ces signaux en :

- Sept atomes de carbone quaternaires dont deux à δ_{C} 169,9 (C-17) et 164,1 (C-22) appartenant respectivement aux carbonyles des lactones et des lactames ;
- Sept méthines dont cinq carbones oléfiniques à δ_{C} 118,6 (C-9), 119,7 (C-10), 122,1 (C-11), 111,8 (C-12) et 125,7 (C-19) ;
- Quatre méthylènes à δ_{C} 21,2 (C-6), 31,3 (C-14), 41,7 (C-5) et 72,5 (C-21) ;
- Un méthyle à δ_{C} 13,6 (C-18).

Tous ces signaux de carbone, nous laissent suggérer que BNLND-55 serait un dérivé d'alcaloïde monoterpénique indolique possédant un noyau de type tétrahydro β -carboline (Bankeu *et al.*, 2018).

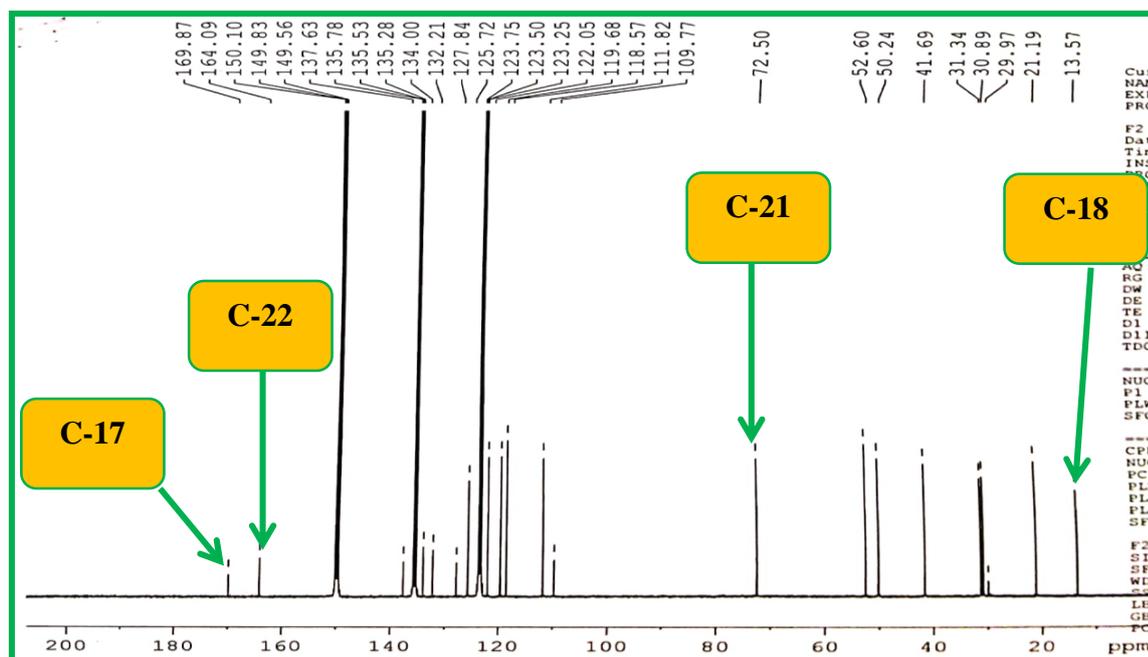


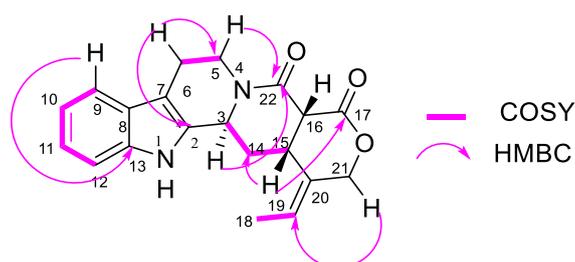
Figure 36: Spectre de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND-55.

Ce noyau (tétrahydro- β -carboline) a davantage été confirmé grâce aux corrélations observées en HMBC (**Figure 37**) entre :

- H-5 et les carbones C-3 (52,6), C-6 (21,2) et C-7 (109,8) ;
- H-6 et les carbones C-2 (134,0), C-5 (41,7), C-7 (109,9) et C-8 (127,6) ;
- H-9 et H-11 et le carbone C-13 (137,6) ;
- H-10 et le carbone C-8 ;
- H-3 et les carbones C-2 (134,0), C-7 (109,8), C-14 (31,4) et C-22 (164,1).

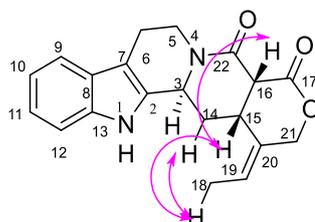
Les corrélations précédentes confirment la présence d'un cycle à six membres des lactames (cycle D). De plus, ce spectre présente les corrélations entre les protons H-18 et les carbones C-15 (30,9), C-19 (125,7), C-20 (132,2) et C-21 (72,5) ; H-19 et les carbones C-15, C-18 (13,6) et C-21, attribuables aux signaux d'un cycle à six des lactones (cycle E) et d'une oléfine trisubstituée à C-20 (132,2).

La plupart de ces corrélations a été davantage confirmées grâce aux corrélations 3J COSY qui montrent les connectivités entre les protons des carbones C-5 et C-6 ; C-9 et C-10 ; C-3 et C-14 ; C-15 et C-14 et C-16 et enfin C-18 et C-19.

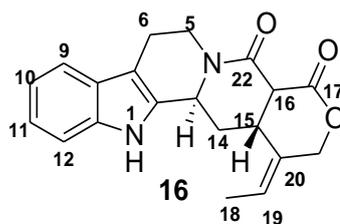


La configuration relative de ce composé a été déduite à travers son spectre NOESY. Sur ce spectre nous observons les corrélations entre les protons :

- H-18 du méthyle et les protons H-14 et H-15 indiquant que la géométrie de notre oléfine trisubstituée est *E* ;
- H-15 et H-16 avec la constante de couplage $J = 6,0$ Hz indiquant une relation *cis* entre ces différents protons.



L'ensemble de toutes ces données comparées à celle décrite dans la littérature nous a permis d'attribuer à BNLND-55 la structure **16** qui est celle de la pobeguinine précédemment isolée de *Nauclea pobeguinii* par Bankeu *et al.*, en 2018



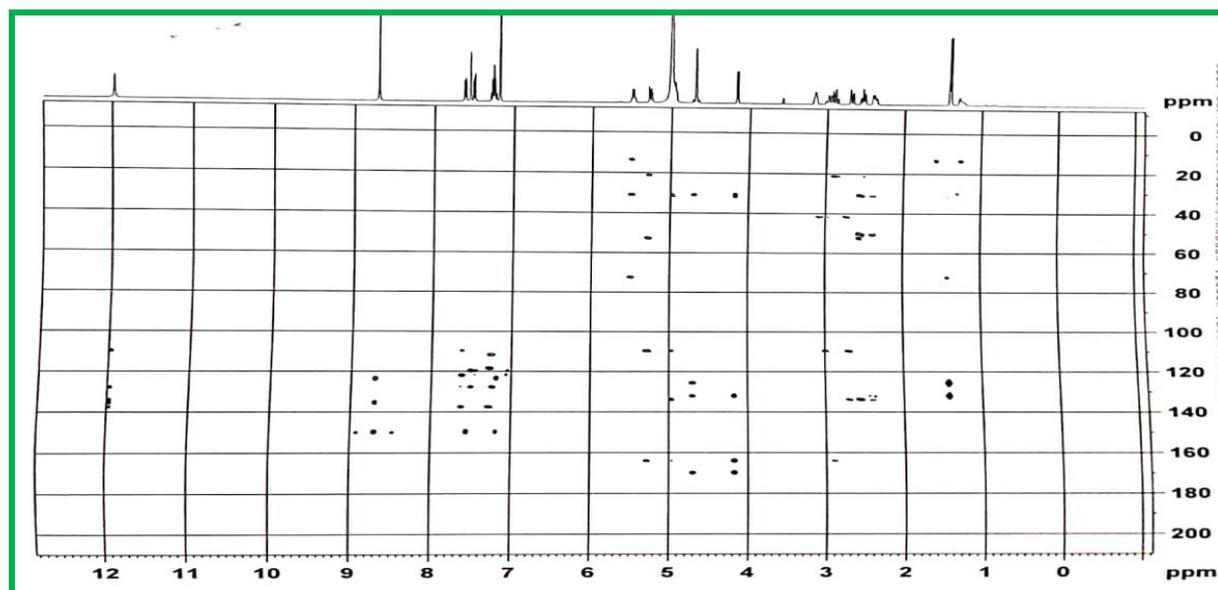


Figure 37: Spectre HMBC de BNLND-55.

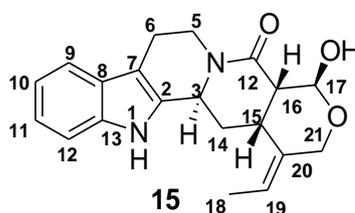
Tableau 22: Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) de BNLND-55 et de la pobeguinine (125 MHz et 500 MHz) (Bankeu *et al.*, 2018) dans la Pyridine-*d*₅.

Position s	BNLND-55		Pobeguinine (Bankeu <i>et al.</i> , 2018)	
	δ_{H} (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_{C} (m)
1-NH	11,98 (1H, s)	-	11,98 (1H, s)	-
2	-	134,0	-	134,0
3	4,96 (1H, t)	52,6	4,96 (1H, dd, <i>J</i> = 6,5 et 5,5 Hz)	52,6
4	-	-	-	-
5	5,28 (1Ha, dd, <i>J</i> = 12,0 et 4,0 Hz)	41,7	5,28 (1H, ddd, <i>J</i> = 13,5 ; 5,0 et 1,5 Hz)	41,7
	2,90 (1Hb, ddd, <i>J</i> = 16,0 ; 12,0 et 4,0 Hz)		2,91 (1H, ddd, <i>J</i> = 16,0 ; 12,0 et 4,0 Hz)	
6	2,97 (1H, tdd, <i>J</i> = 12,0 ; 8,0 et 4,0 Hz)	21,2	3,00 (1H, tdd, <i>J</i> = 12,0 ; 5,0 et 2,0 Hz)	21,2
	2,69 (1H, dd, <i>J</i> = 12,0 et 4,0 Hz)		2,69 (1H, ddd, <i>J</i> = 14,5 ; 3,5 et 2,0 Hz)	
7	-	109,8	-	109,8
8	-	127,8	-	127,6
9	7,62 (1H, ldd, <i>J</i> = 8,0 Hz)	118,6	7,63 (1H, dd, <i>J</i> = 7,0 ; 1,0 Hz)	118,6
10	7,26 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0 et 4,0 Hz)	119,7	7,25 (1H, td, <i>J</i> = 7,0 et 1,0 Hz)	119,7
11	7,29 (1H, dd, <i>J</i> = 4,0 Hz)	122,1	7,29 (1H, td, <i>J</i> = 7,0 et 1,5 Hz)	122,1
12	7,51 (1H, ldd, <i>J</i> = 8,0 Hz)	111,8	7,50 (1H, dd, <i>J</i> = 7,5 et 1,0 Hz)	111,8

13	-	137,6	-	137,6
14	2,55 (1H, m)	31,3	2,54 (1H, ddd, $J = 13,5 ; 8,0$ et $5,0$ Hz)	31,4
	2,39 (1H, qd, $J = 4,0$ Hz)		2,39 (1H, ddd, $J = 10,5 ; 7,0$ et $3,0$ Hz)	
15	3,18 (1H, ls)	30,9	3,16 (1H, ltd)	30,9
16	4,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	50,2	4,18 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)	50,2
17	-	169,9	-	169,9
18	1,42 (3H, d, $J = 8,0$ Hz)	13,6	1,40 (3H, d, $J = 7,0$ Hz)	13,6
19	5,49 (1H, q, $J = 4,0$ Hz)	125,7	5,49 (1H, qd, $J = 7,0$ et $1,5$ Hz)	125,7
20	-	132,2	-	132,2
21	4,70 (2H, s)	72,5	4,70 (2H, ls)	72,5
22	-	164,1	-	164,1

II.1.2.1.1.5. Identification de BNLND-56 (+)-nauléofficine D

Le composé BNLND 56 a été obtenu sous forme de poudre jaune dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (46-1). Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire à m/z 338,2. L'ensemble de toutes les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C combinées à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la respectivement, la formule et la structure suivante $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ renfermant onze degrés d'insaturation.



Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 38**) découplé large bande montre 19 signaux de carbones. Cette technique associée aux techniques DEPT et HSQC ont permis de répartir ces signaux en :

- Sept atomes de carbone quaternaires dont un à δ_{C} 169,4 (C-22) appartenant respectivement au carbonyle des lactames ;
- Huit méthines dont cinq carbones oléfiniques à δ_{C} 118,4 (C-9), 119,6 (C-10), 121,8 (C-11), 111,8 (C-12) et 120,6 (C-19) ;
- Quatre méthylènes à δ_{C} 21,5 (C-6), 28,5 (C-14), 43,5 (C-5) et 61,6 (C-21) ;
- Un méthyle à δ_{C} 11,9 (C-18).

Ces données nous indiquent que la structure de BNLND 56 est globalement similaire à celle de BNLND 55. Cependant, nous observons la disparition du signal du carbonyle à δ_{H} 169,9

(C-17) se trouvant sur le cycle E et l'apparition du signal d'un oxyméthine à δ_H 92,7 (C-17) suggérant que la fonction cétone se trouvant sur le cycle lactonique dans BNLND 55 aurait été réduite en fonction alcool dans BNLND 56.

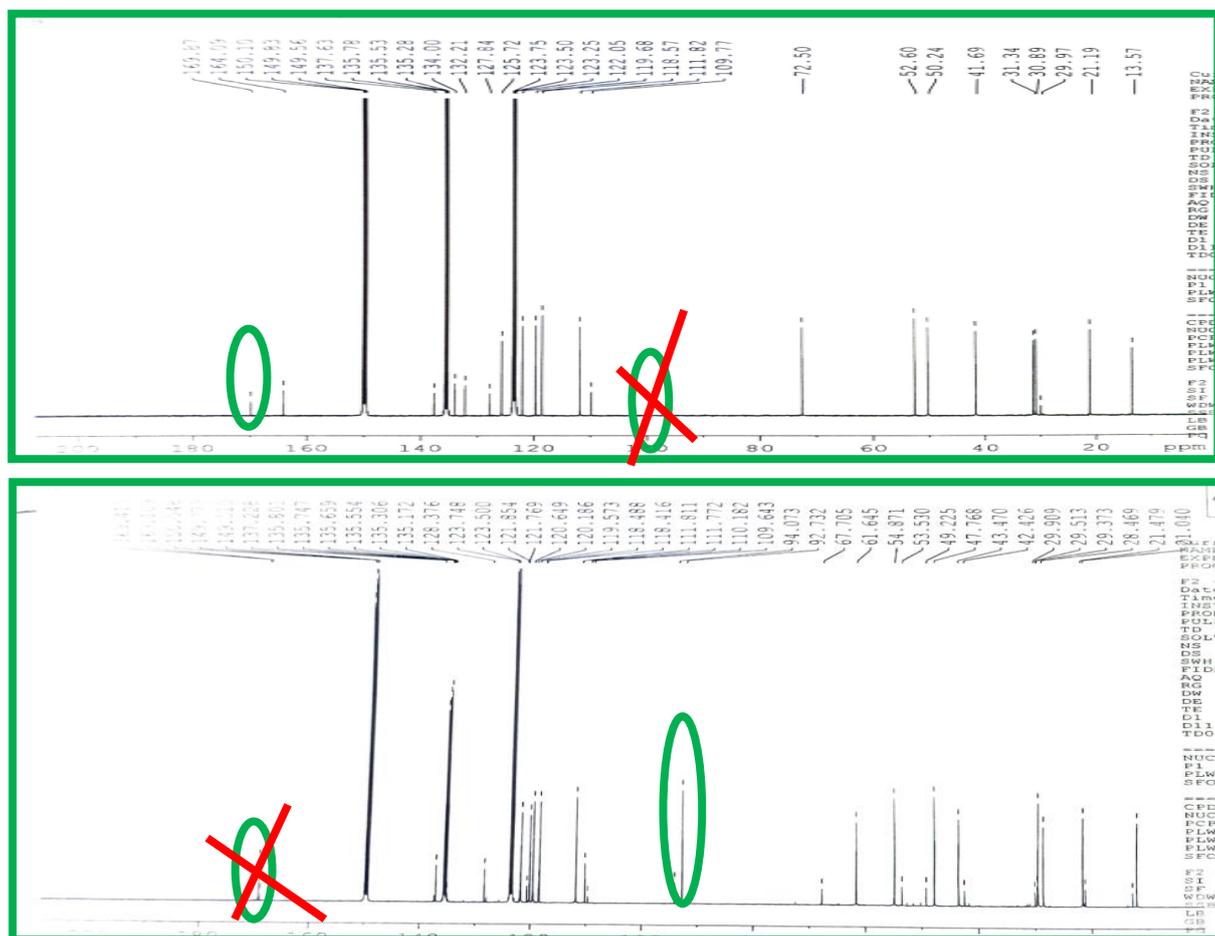


Figure 38: Spectre comparatif de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) respectivement de BNLND-55 et de BNLND-56

Toutes ces données comparées à celles décrites dans la littérature nous a permis d'attribuer à BNLND-56 la structure **(15)** qui est celle de la (+)-nauclofficine D isolée de *Nauclea officinalis* par Fan *et al.*, 2010.

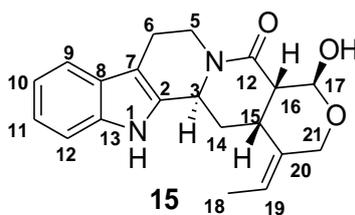
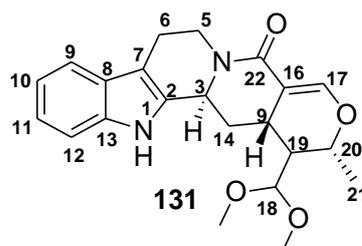


Tableau 23 : Données de RMN ¹H (400 MHz) et ¹³C (100 MHz) de BNLND-56 dans la pyridine-*d*₅ et de la (+)-nacléofficine D, RMN ¹H (400 MHz) et ¹³C (100 MHz) dans le DMSO-*d*₆ (Fan *et al.*, 2010)

Positi ons	BNLND-56		(+) -nacléofficine D (Fan <i>et al.</i> , 2010)	
	δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)	δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)
1-NH	11,99 (1H, s)	-	11,01 (1H, s)	-
2	-	135,7	-	135,0
3	5,21 (1H, ld, <i>J</i> = 6,0 Hz)	54,9	5,04 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz)	53,7
4	-	-	-	-
5	5,29 (1Ha, m)	43,5	4,78 (1H, dd, <i>J</i> = 12,2 et 5,2 Hz)	42,4
	2,94 (1H, td, <i>J</i> = 16,4 ; 12,0 et 4,4 Hz)		2,98-2,87 (1H, m)	
6	3,2 (1H, m)	21,5	2,80 (1H, m)	20,8
	2,66 (1H, dd, <i>J</i> = 14,8 et 4,0 Hz)		2,59 (1H, dd, <i>J</i> = 9,0 et 4,2 Hz)	
7	-	110,2	-	108,7
8	-	128,4	-	127,1
9	7,63 (1H, m)	118,4	7,37 (1H, d, <i>J</i> = 7,9 Hz)	117,6
10	7,26 (1H, m)	119,6	6,97 (1H, t, <i>J</i> = 7,9 Hz)	118,7
11	7,27 (1H, m)	121,8	7,04 (1H, t, <i>J</i> = 7,9 Hz)	121,0
12	7,55 (1H, m)	111,8	7,32 (1H, d, <i>J</i> = 7,9 Hz)	111,3
13	-	137,2	-	135,9
14	3,56 (1H, td, <i>J</i> = 13,2 et 6,4 Hz)	28,5	2,98-2,87 (1H, m)	27,0
	2,59 (1H, ldd)		2,25 (1H, d, <i>J</i> = 10,2 Hz)	
15	3,15 (1H, m)	29,4	2,72 (1H, m)	28,4
16	3,10 (1H, m)	47,8	2,41 (1H, t, <i>J</i> = 4,8 Hz)	46,4
17	-	92,7	5,29 (1H, t, <i>J</i> = 4,1 Hz)	91,1
18	1,41 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz)	11,9	1,45 (3H, d, <i>J</i> = 6,7 Hz)	11,6
19	5,30 (1H, m)	120,6	5,40 (1H, q, <i>J</i> = 6,5 Hz)	119,7
20	-	135,7	-	134,9
21	5,12 (1H, m)	61,6	4,64 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)	60,4
	3,88 (1H, d, <i>J</i> = 12,8 Hz)		3,67 (1H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)	
22	-	169,4	-	168,1
-OH	-		6,53 (1H, d, <i>J</i> = 4,3 Hz)	-

II.1.2.1.1.6. Identification de BNLND-29 (naucleidinal diméthyle acétal)

Le composé BNLND-29 a été obtenu sous forme de poudre jaune dans le mélange dichlorométhane-méthanol (47-3). Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 39**) montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 382,2 ; ce qui combinées à l'ensemble des données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C nous a permis de lui attribuer la formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ renfermant onze sites d'insaturations. D'où la structure suivante :



Sur son spectre de RMN ^1H (**Figure 40 et 41**) nous observons :

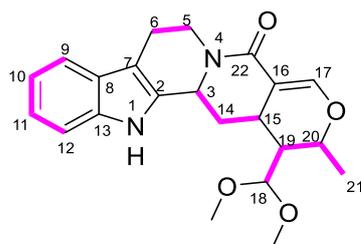
- Un singulet d'un proton à δ_{H} 11,85 (1-NH) ;
- Deux triplets d'un proton chacun à δ_{H} 7,25 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-11) et 7,21 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-10) ;
- Deux doublets de doublets larges d'un proton chacun à δ_{H} 7,58 (1H, ldd, H-9) et 7,54 (1H, ldd, H-12).

Ces données indiquent que notre molécule possède un noyau indolique à cycle A non substitué (Sichaem *et al.*, 2010).

Sur ce même spectre nous observons également les signaux correspondant :

- Aux protons des méthines à δ_{H} 5,04 (1H, d, $J = 5,2$ Hz, H-3) ; 4,25 (1H, d, $J = 6,8$ Hz, H-18) ; 4,50 (1H, dt ; $J = 10,8$ et 6,4 Hz, H-20) ; 2,12 (1H, ddd, $J = 10,8$; 6,8 et 4,4 Hz, H-19) et entre 2,54-2,57 (1H, m, H-15) ;
- Aux protons des méthylènes à δ_{H} 5,34 (1H, dd, $J = 16$ et 8,0 Hz, H-5a), 2,93 (1H, td, $J = 12,4$ et 4,4 Hz, H-5b) ; 3,34 (1H, ldd, H-14a) ; 1,93 (1H, m, H-14b) ; 2,64 (1H, ldd, $J = 15,2$ et 4,4 Hz, H-6a) et entre 3,12-3,32 (1H, m, H-6b). Ces déplacements chimiques sont caractéristiques d'un squelette de type tétrahydro- β -carboline (Cycle A, B et C) (Shigemori *et al.*, 2003).

La nature du squelette (tétrahydro- β -carboline) a été confirmée grâce aux corrélations ^3J COSY (**Figure 42**) qui montre les connectivités entre les protons des carbones C-5 et C-6 ; C-9 et C-10, C-3 et C-14, C-15 et C-14 et C-16 et enfin C-18 et C-19 (**Voir la structure ci-dessous**).



Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 43**) découplé large bande montre 20 signaux d'atomes de carbone. Cette technique associée aux techniques DEPT et HSQC nous a permis de répartir ces signaux en :

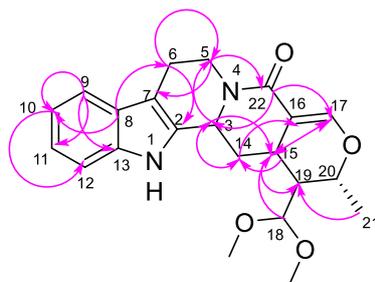
- Sept atomes de carbone quaternaires à δ_{C} 108,8 (C-16) ; 110,5 (C-7) ; 128,5 (C-8) ; 135,3 (C-2) ; 137,4 (C-13) et 164,8 (C-22). Parmi ces signaux, le signal à 164,8 est attribuable à celui du carbonyle des lactames ;
- Dix méthines à δ_{C} 26,3 (C-15) ; 42,0 (C-19) ; 54,0 (C-3) ; 71,8 (C-20) ; 105,2 (C-18) ; 111,9 (C-12) ; 118,5 (C-9) ; 119,6 (C-10) ; 121,8 (C-11) et 149,3 (C-17) ;
- Trois méthylènes à δ_{C} 21,7 (C-6) ; 30,4 (C-14) et 43,4 (C-5) ;
- Trois méthyles à δ_{C} 14,8 (C-21) ; 52,2 (-OMe) et 54,0 (-OMe).

Les signaux à δ_{C} 52,2 ; 54,0 et 105,2 sont attribuables aux carbones du groupement diméthyl acétal $[(-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2)]$ (Sichaem *et al.*, 2012).

L'étude de son spectre HMBC nous a permis de relier le groupement diméthyl acétal au squelette de type tétrahydro- β -carboline. Ainsi, sur ce spectre (**Figure 44**), nous observons les corrélations entre le proton :

- H-5 et les carbones C-3 (54,0) ; C-6 (21,7) ; C-7 (110,5) et C-22 (164,8) ;
- H-6 et les carbones C-2 (135,3) ; C-5 (43,4) ; C-7 (110,5) et C-8 (128,5) ;
- H-9 et H-11 et les carbones C-8 (128,5) ; C-10 (119,6) ; C-11 (121,8) et C-13 (137,4) ;
- H-10 et les carbones C-8 (128,5) et C-12 ;
- H-3 et les carbones C-2 (135,3) ; C-14 (30,4) ; C-15 (26,3) ; C-22 (164,8).

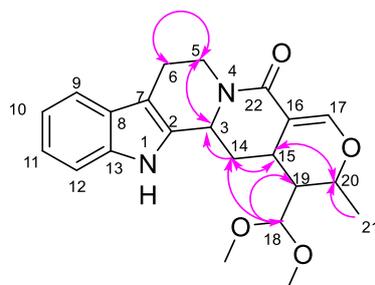
Le cycle à six membres des lactames (cycle D) et le cycle E ont été confirmés grâce aux corrélations observées entre les protons H-5 et le carbone C-22 ; H-14 et les carbones C-2, C-3, C-15, C-16 et C-20 ; H-15 et les carbones C-14, C-16, C-17, C-18 et C-19, H-17 et les carbones C-16 et C-22 et enfin H-19 et les carbones C-15, C-20 et C-21 (**Voir la structure ci-dessous**).



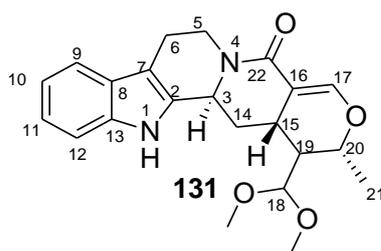
La configuration relative des carbones C-3, C-15, C-19 et C-20 du composé BNLND-29 a été déduite à travers son spectre NOESY.

En fait sur ce spectre nous observons les corrélations entre le proton :

- H-3 et les protons H-5, H-14a, et H-14b ;
- H-15 et les protons H-14a, H-14b et H-20 ;
- H-18 et les protons H-14a, H-14b et H-19 ;
- H-20 et H-21.



L'ensemble de toutes ces données spectrales comparées à celles décrites dans la littérature nous a permis d'attribuer à BNLND 29 la structure **131** qui est celle du naucleidinal diméthyle acétal isolé des racines de *Nauclea orientalis* par Sichaem *et al.*, en 2012.



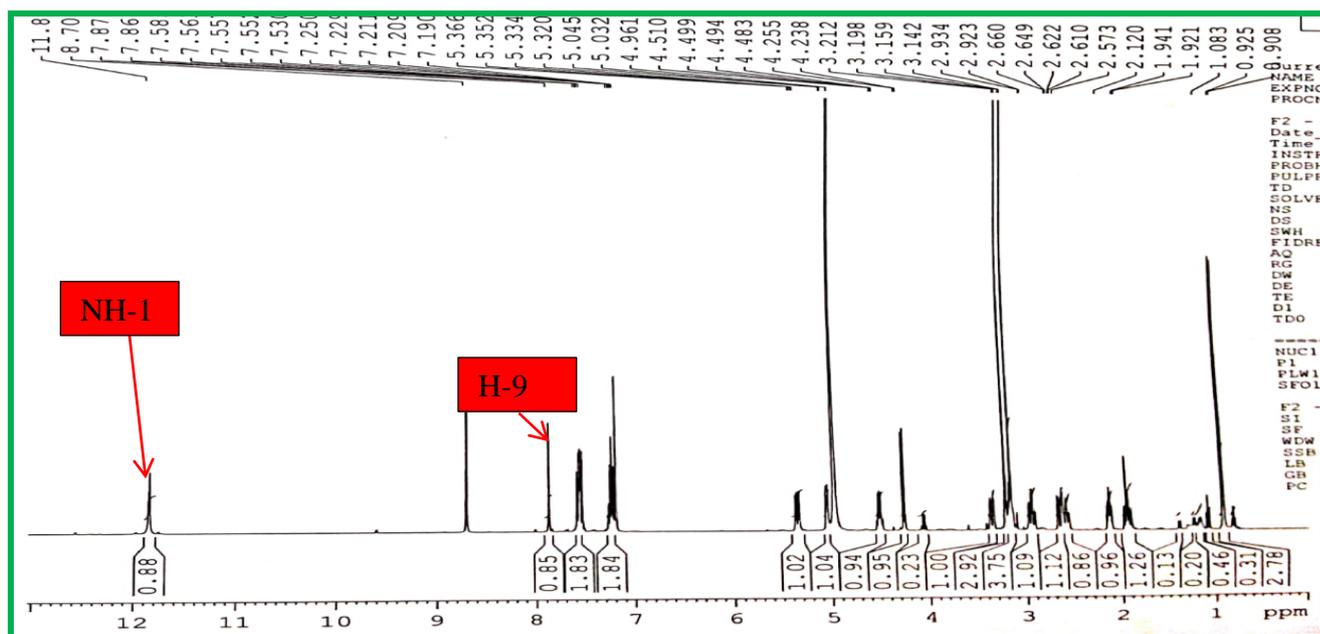


Figure 39: Spectre de RMN ^1H (pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLNC-29

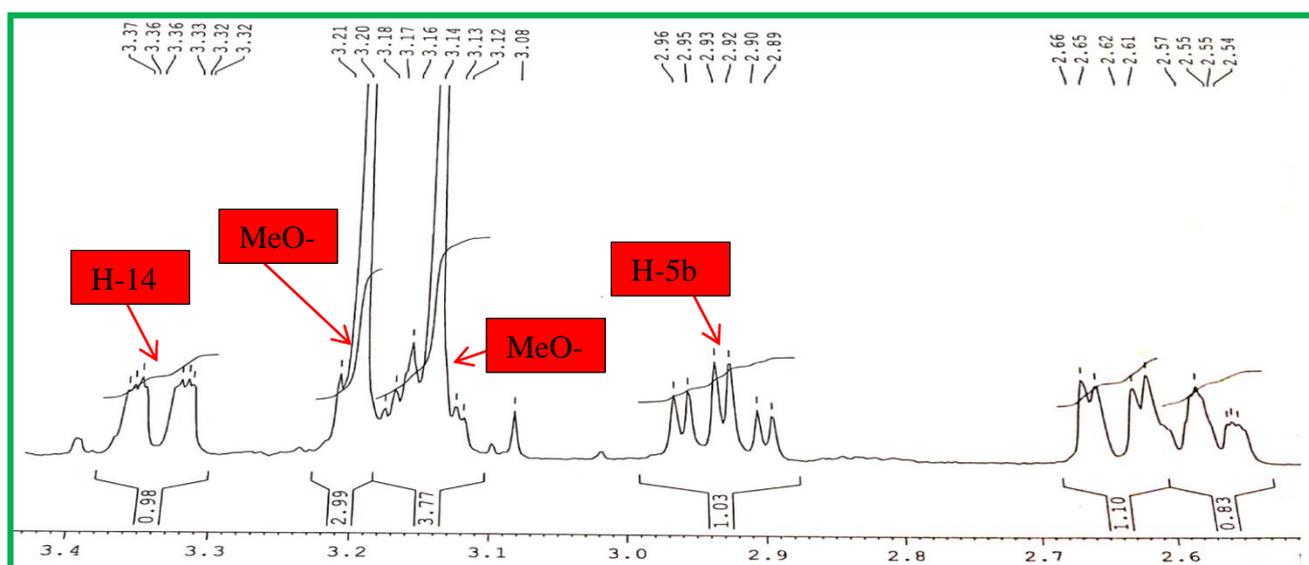


Figure 40: Spectre de RMN ^1H élargi (2,60-3,40 ppm) (pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLNC-29

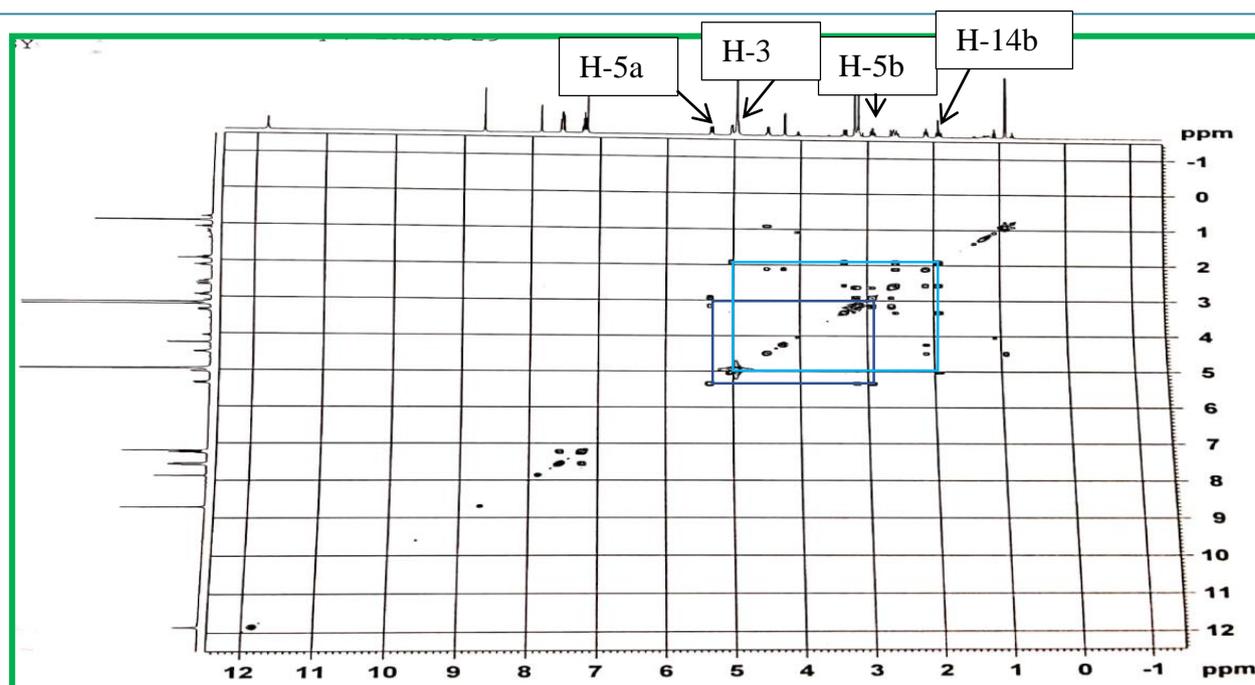


Figure 41: Spectre COSY de BNLNC-29

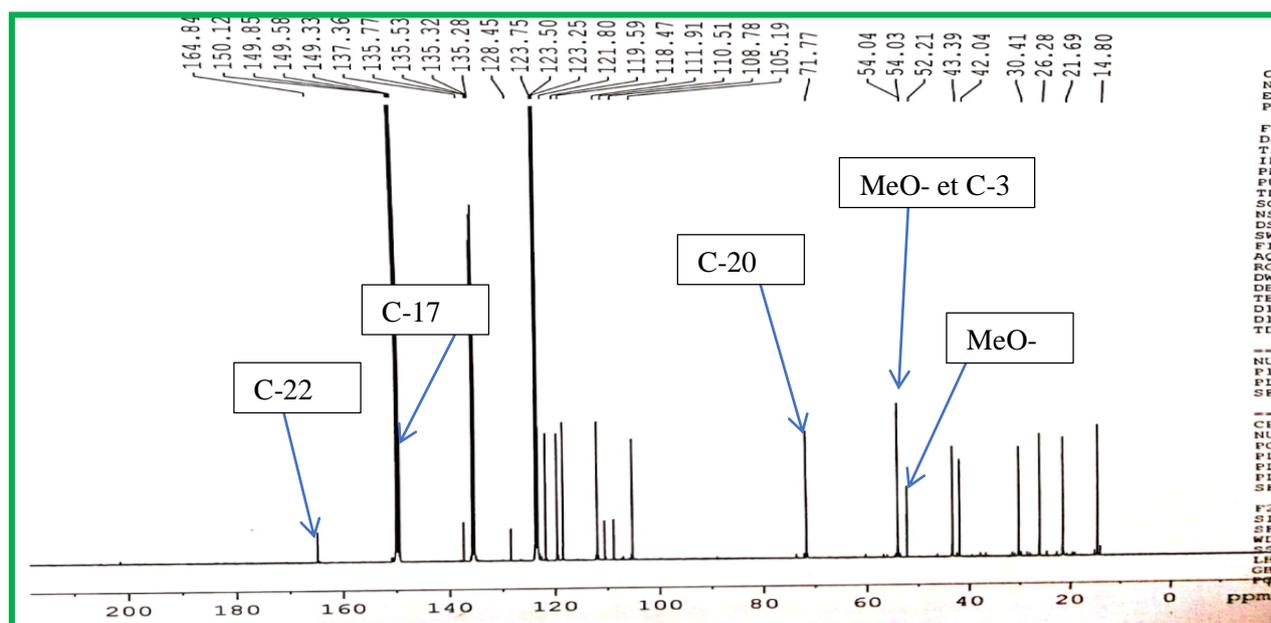


Figure 42: Spectre de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLNC-29

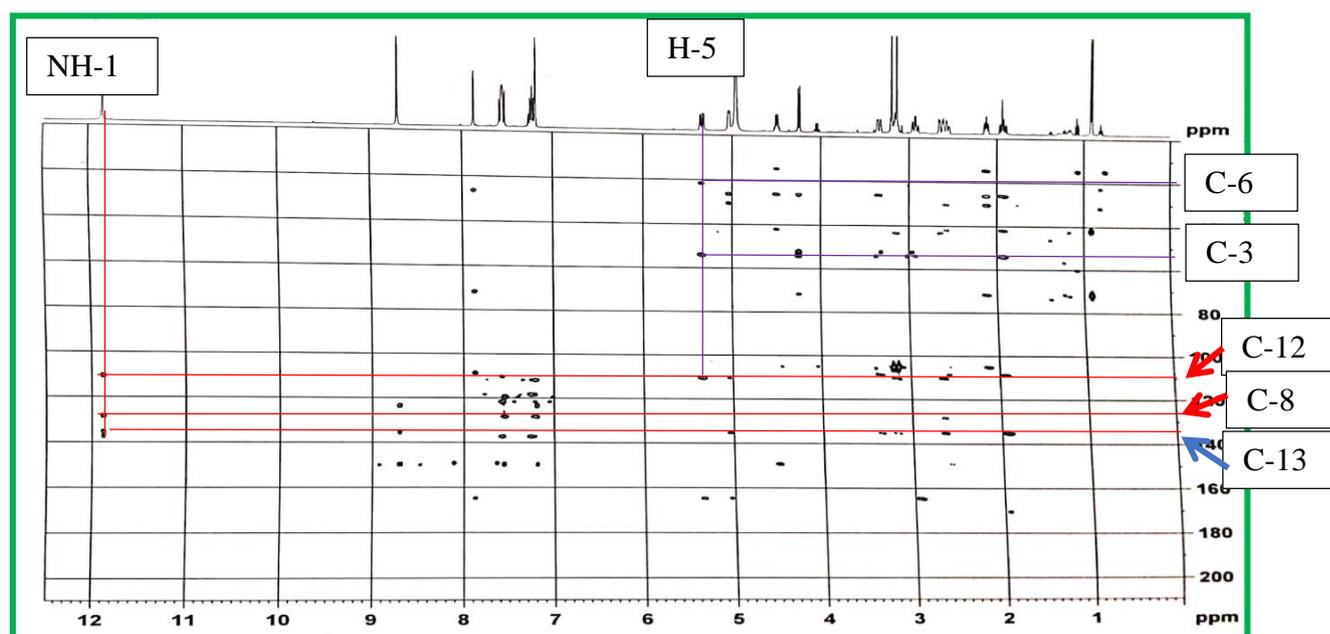


Figure 43: Spectre HMBC de BNLNC-29

Tableau 24: Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) de BNLNC -29 dans la pyridine- d_5 et du naucleidinal diméthyle acétal (100 et 400 MHz) dans le CDCl_3 , (Sichaem *et al.*, 2012)

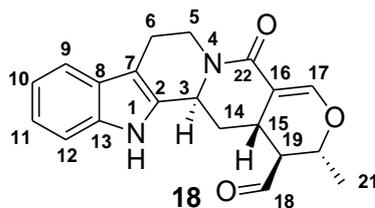
Positions	BNLNC-29		Naucleidinal diméthyle acétal (Sichaem <i>et al.</i> , 2012)	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
1-N-H	11,9 (1H, s)	-	7,94 (1H, ls)	-
2	-	135,3	-	132,0
3	5,04 (1H, ld, J = 5,2 Hz)	54,0	4,93 (1H, dd, J = 5,4 et 2,0 Hz)	53,2
4	-	-	-	-
5	5,34 (1Ha, dd, J = 16,0 et 8,0 Hz)	43,4	5,10 (1H, m)	42,9
-	2,93 (1Hb, td, J = 12,0 et 4,0 Hz)	-	2,69-3,05 (1H, m)	-
6	3,12-3,18 (1H, m)	21,7	2,69-3,05 (2H, m)	21,2
-	2,64 (1H, ldd, J = 16,0 et 4,0 Hz)	-	-	-
7	-	110,5	-	108,2
8	-	128,5	-	127,5
9	7,58 (1H, m)	118,5	7,49 (1H, d, J = 7,6 Hz)	118,3
10	7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz)	119,6	7,13 (1H, t, J = 7,6 Hz)	119,9
11	7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz)	121,8	7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz)	122,0

Tableau 24: Données de RMN ^{13}C (100 MHz), de RMN ^1H (400 MHz) de BNLNC -29 dans la pyridine- d_5 et du naucleidinal diméthyle acétal (100 et 400 MHz) dans le CDCl_3 , (Sichaem *et al.*, 2012) (Suite et fin)

Positi ons	BNLNC-29		Naucleidinal diméthyle acétal (Sichaem <i>et al.</i> , 2012)	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
10	7,21 (1H, t, $J = 8,0$ Hz)	119,6	7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz)	119,9
11	7,25 (1H, t, $J = 8,0$ Hz)	121,8	7,19 (1H, t, $J = 7,6$ Hz)	122,0
12	7,54 (1H, ldd)	111,9	7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz)	111,1
13	-	137,4	-	136,0
14	3,34 (1H, m)	30,4	2,90 (1H, ddd, $J = 13,6 ; 13,4$ et 5,6 Hz)	29,6
	1,93 (1H, ddd, $J = 19,2 ; 7,2$ et 6,0 Hz)		1,90 (1H, ddd, $J = 13,6 ; 13,4$ et 5,6 Hz)	
15	2,54-2,57 (1H, m)	26,3	Pas cité dans la littérature	25,8
16	-	108,8	-	108,0
17	7,87 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)	149,3	7,43 (1H, s)	149,3
18	4,25 (1H, d, $J = 6,8$ Hz)	105,2	4,22 (1H, d, $J = 7,2$ Hz)	105,0
19	2,12 (1H, ddd, $J = 10,8 ; 6,8$ et 4,4 Hz)	42,0	2,10 (1H, m)	40,7
20	4,50 (1H, dt, $J = 6,4 ; 10,8$ Hz)	71,8	4,42 (1H, m)	71,4
21	0,92 (3H, d, $J = 6,8$ Hz)	14,8	1,02 (3H, d, $J = 6,4$ Hz)	14,5
22	-	164,8	-	165,0
OCH ₃	3,20 (3H, s)	54,0	3,41 (3H, s)	53,8
OCH ₃	3,14 (3H, s)	52,2	3,36 (3H, s)	51,9

II.1.2.1.1.7. Identification de BNLND 31-37D

Le composé BNLND 31-37D a été obtenu sous forme de poudre jaune dans le système chlorure de méthylène-méthanol (47-3). Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire à m/z 336,1. Cette valeur combinée à l'ensemble de toutes les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C nous a permis d'attribuer à BNLND 31-37D la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ renfermant douze sites d'insaturation. D'où la structure **18**



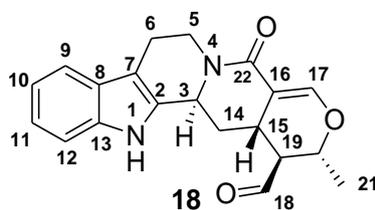
Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 44**) découplé large bande montre 19 signaux de carbones. Cette technique associée aux techniques DEPT et HSQC nous a permis de répartir ces signaux en :

- Six atomes de carbone quaternaires à δ_{C} 108,0 (C-16) ; 110,4 (C-7) ; 128,3 (C-8) ; 134,8 (C-2) ; 137,4 (C-13) et 164,3 (C-22). Parmi ces signaux, le signal à 164,3 est attribuable à celui du carbonyle des lactames ;
- Neuf méthines à δ_{C} 23,7 (C-15) ; 54,0 (C-3) ; 69,9 (C-20) ; 112,0 (C-12) ; 118,5 (C-9) ; 119,6 (C-10) ; 121,9 (C-11), 149,0 (C-17) et 200,7 (C-18). Le signal à δ_{C} 200,7 est attribuable à celui du carbonyle des aldéhydes ;
- Trois méthylènes à δ_{C} 21,6 (C-6) ; 30,0 (C-14) et 43,5 (C-5) ;
- Un méthyle à δ_{C} 15,5 (C-21).

Ces données comparées à celles de BNLND 31-37 D, montrent qu'elles sont similaires à celle de BNLNC 29 mais avec quelques différences :

- La disparition du signal correspondant aux oxyméthyles du groupement diméthyle acétal à 54 ppm ;
- L'apparition du signal correspondant à celui du carbonyle des aldéhydes à δ_{C} 200,7.

Toutes ces données comparées à celles décrites par la littérature ont permis d'attribuer à BNLND 31-37D la structure **18** qui est celle du naucleinal isolé des écorces du tronc de *Nauclea pobeguinii* par Hotellier *et al.*, 1980.



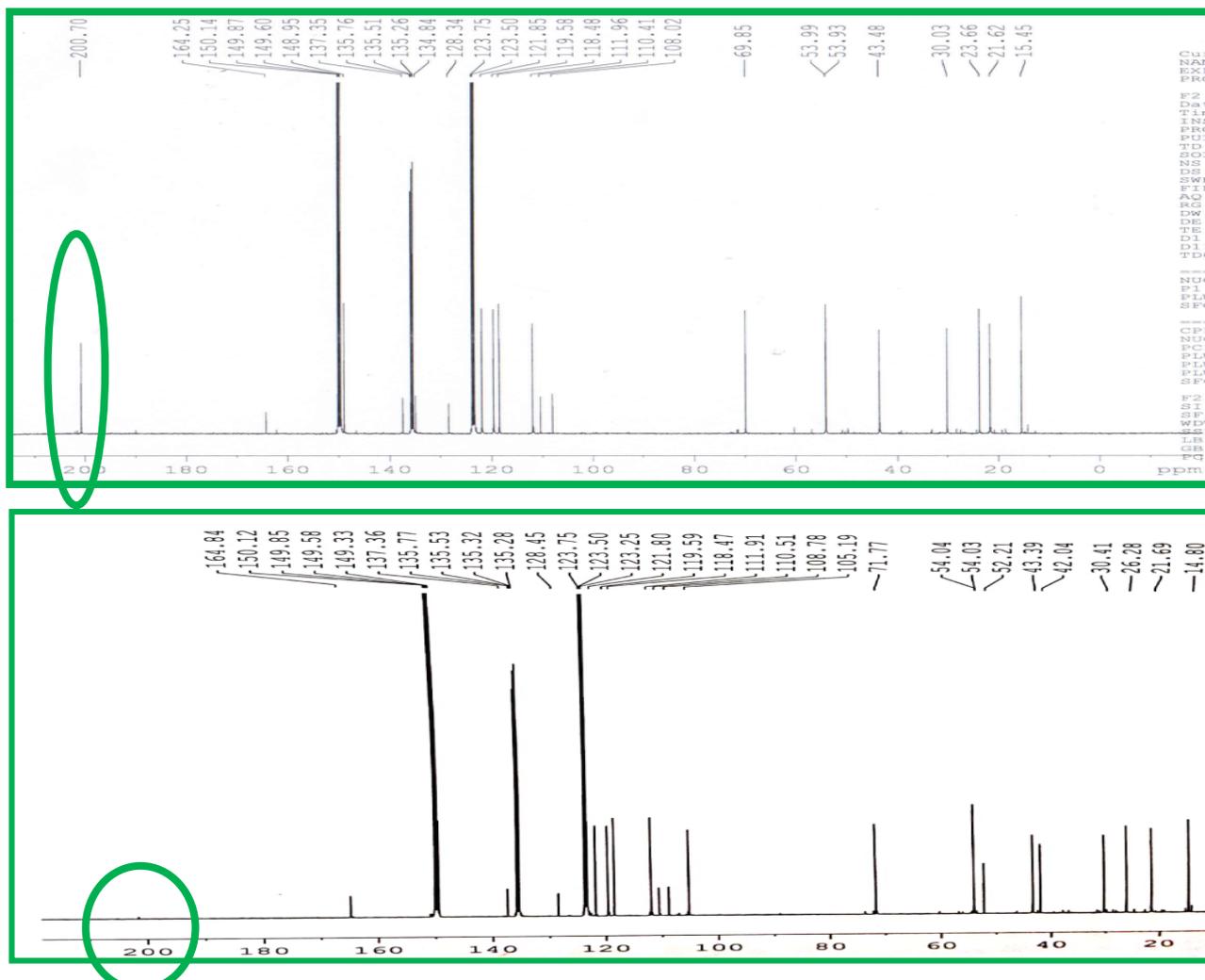


Figure 44 : Spectre comparatif de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) respectivement de BNLND 31-37D et de BNLNC-29

Tableau 25: Données de RMN ^1H (400 MHz, pyridine- d_5) de BNLND 31-37D et du naucleidinal (270 MHz, CDCl_3) (Hotellier *et al.*, 1980)

Positi ons	BNLND 31-37D	Naucleidinal (Hotellier <i>et al.</i> , 1980)
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{H} (nH, m, J (Hz))
1-N-H	12,10 (1H, s)	8,20 (1H, s)
2	-	-
3	5,06 (1H, ld, $J = 4,0$ Hz)	4,94 (1H, m, $J = 5,0$ et 2,0 Hz)
4	-	-
5	5,34 (1Ha, dd, $J = 12,0$ et 4,0 Hz)	5,05 (1H, m)
	2,95 (1Hb, td, $J = 16,0$; 12,0 et 4,0 Hz)	3,00 (1H, m)
6	3,13-3,20 (1H, m)	2,66 (1H, m)
	2, 65 (1H, ldd, $J = 12,0$ et 4,0 Hz)	3,00 (1H, m)

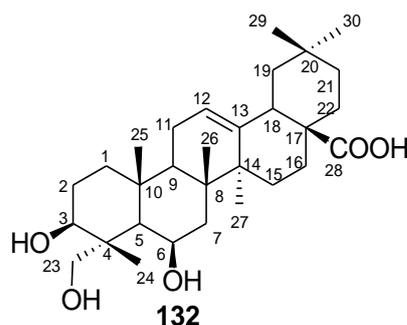
Tableau 25 : Données de RMN ^1H (400 MHz, pyridine- d_5) de BNLND 31-37D et du naucleidinal (270 MHz, CDCl_3) (Hotellier *et al.*, 1980) (Suite et fin)

Positi ons	BNLND 31-37D	Naucleidinal (Hotellier <i>et al.</i> , 1980)
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{H} (nH, m, J (Hz))
7	-	-
8	-	-
9	7,58 (1H, m)	7,00-7,50 (m)
10	7,20 (1H, m)	7,00-7,50 (m)
11	7,21 (1H, m)	7,00-7,50 (m)
12	7,43 (1H, m)	7,00-7,50 (m)
13	-	-
14	3,08 (1Ha, ld, $J = 4,0$ Hz)	2,48 (1H, m, $J = 13,0$ et $4,0$ Hz)
	1,87 (1Hb, td, $J = 20,0$; $12,0$ et $4,0$ Hz)	1,83 (1H, m, $J = 13,0$; $5,0$ et $1,0$ Hz)
15	2,97 (1H, m)	2,66 (1H, m, $J = 10,0$; $4,0$ et $1,0$ Hz)
16	-	-
17	7,82 (1H, d)	7,50 (1H, s)
18	9,70 (1H, s)	9,75 (1H, d, $J = 3,0$ Hz)
19	4,75 (1H, m)	3,86 (1H, dd, $J = 10,0$ et $6,5$ Hz)
20	2,72 (1H, m)	2,31 (1H, m, $J = 10,0$ et $3,0$ Hz)
21	0,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	1,45 (1H, d, $J = 6,5$ Hz)

II.1.2.1.2. Les triterpenoïdes

II.1.2.1.2.1. Identification de BNLND 60-68E (l'acide $3\beta,6\beta,23$ -trihydroxyléan-12-èn-28-oïque)

Le composé BNLND 60-68E a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système chlorure de méthylène méthanol (99,5-0,5). Il répond positivement au test de Liebermann – Buchard indiquant sa nature triterpénique. Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 45**) montre le pic d'un ion $[\text{M}-36]^+$ à m/z 452,3 correspondant à la perte de deux molécules d'eau. L'analyse de ses spectres ^1H et ^{13}C combinée à son spectre de masse, nous a permis de lui attribuer la formule $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5$ renfermant sept degrés d'insaturation.



Sur son spectre de RMN ^1H (**Figure 46**), nous observons :

- Les signaux d'un proton oléfinique à δ_{H} 5,27 (1H, lt) attribuables aux protons H-12 des triterpènes de type oléan-12-ène et urs-12-ène ;
- Les signaux des protons d'un oxyméthylène à δ_{H} 3,59 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H-23a) et 3,46 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H-23b) attribuables aux protons du carbone C-23 ;
- Les signaux des protons compris entre 0,90-1,32 attribuables aux protons des méthyles.
- Les signaux des protons de deux oxyméthines à δ_{H} 3,54 (1H, dd, $J = 12,0$ et 4,0 Hz) ; 4,38 (1H, sl) attribuables respectivement aux protons H-3 et H-6 des carbones C-3 (73,6) et C-6 (68,6) (Khan et Sticher, 1993); la configuration β du proton du carbone C-3 a été déduite grâce aux valeurs de son déplacement chimique et de sa constante de couplage avec le proton $\text{H}_{2\text{ax}}$ ($J = 11,0$ et 4,0 Hz).

L'observation de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 47**) découpé large bande combinée à ses spectres DEPT et HSQC nous a permis de ressortir 27 signaux de carbones. Ces signaux ont été repartis en :

- Six méthyles à δ_{C} 14,1 (C-24) ; 17,7 (C-25) ; 18,8 (C-26) ; 24,0 (C-29) ; 26,5 (C-27) ; 33,6 (C-30) ;
- Neuf méthylènes à δ_{C} 24,1 (C-16) ; 24,5 (C-11) ; 28,8 (C-2) ; 33,9 (C-22) ; 34,9 (C-21) ; 41,2 (C-1) ; 41,7 (C-18) ; 47,3 (C-19) ; 66,3 (C-23) dont celui d'un oxyméthylène à δ_{C} 66,3 ;
- Six méthines à δ_{C} 42,6 (C-14) ; 49,1 (C-5) ; 49,6 (C-9) ; 68,6 (C-6) ; 73,6 (C-3), 123,9 (C-12) parmi lesquels deux oxyméthines (68,6; 73,6) et un carbone oléfinique (123,9) ;
- Sept carbones quaternaires à δ_{C} 31,7 (C-20) ; 37,4 (C-10) ; 39,7 (C-8) ; 43,4 (C-7) ; 44,2 (C-4) ; 144,6 (C-13) ; 182,2 (C-28) dont un carbone oléfinique à δ_{C} 144,6 et un carbonyle à 182,2 caractéristique des fonctions acides carboxyliques.

Les signaux à δ_C 123,9 et 144,6 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type oléan-12-ène (Doddrell *et al.*, 1974).

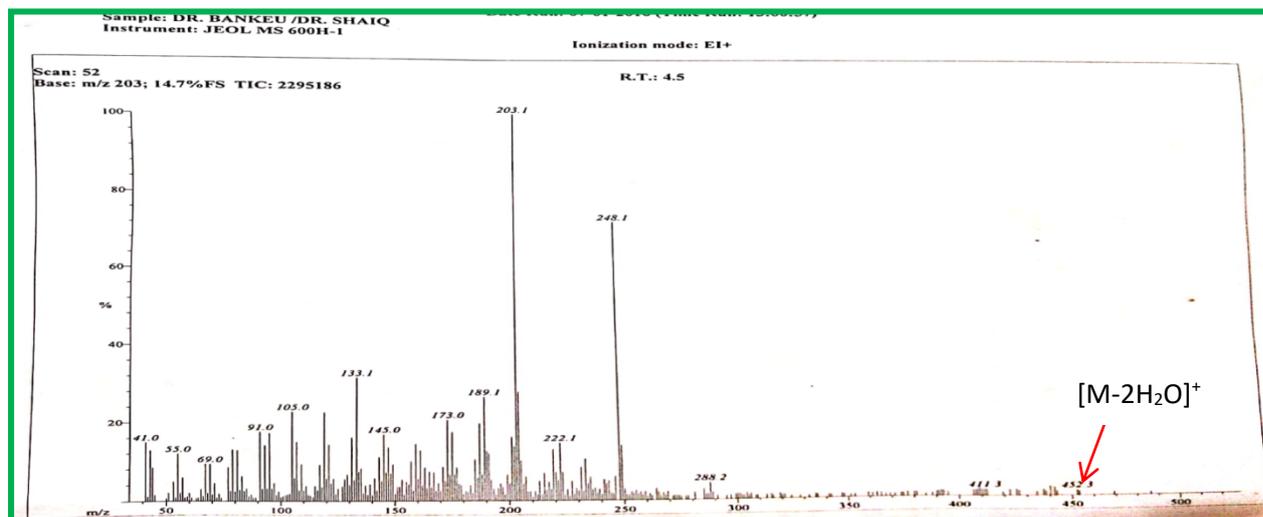


Figure 45: Spectre de masse en IE de BNLND 60-68E

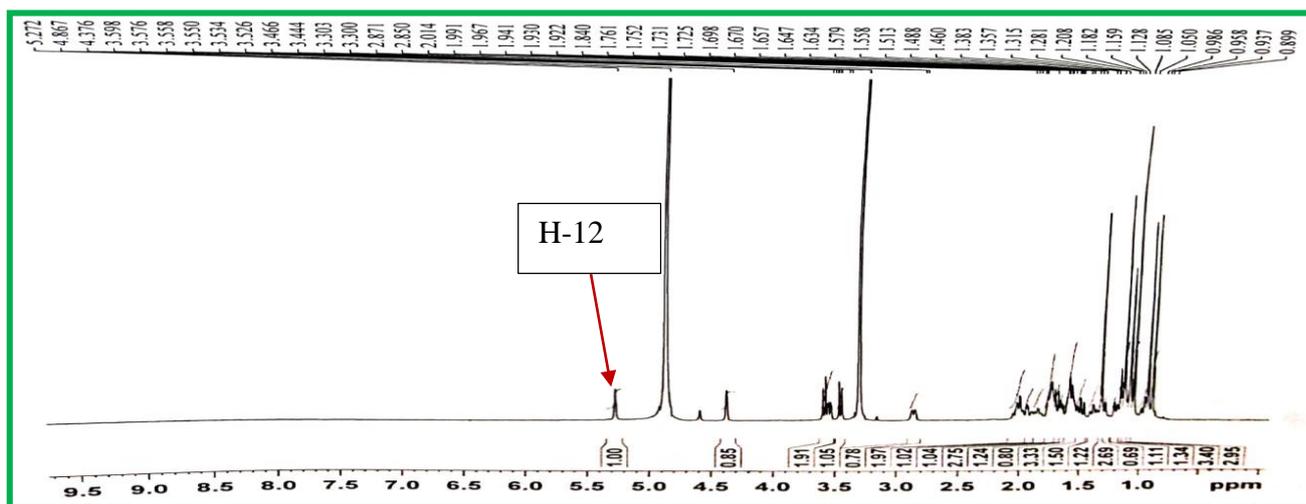


Figure 46: Spectre de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 500 MHz) de BNLND-60-68E

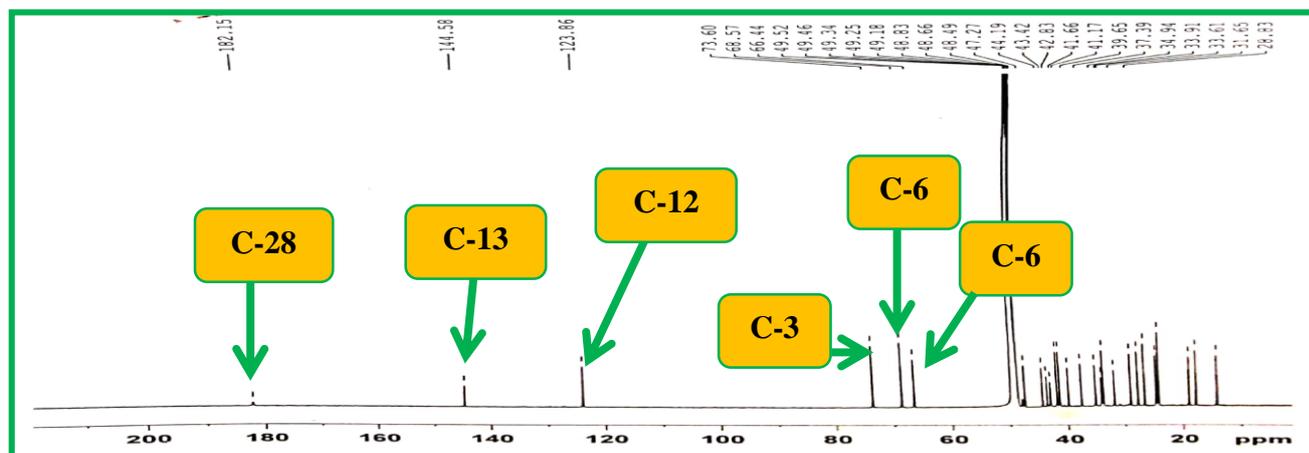
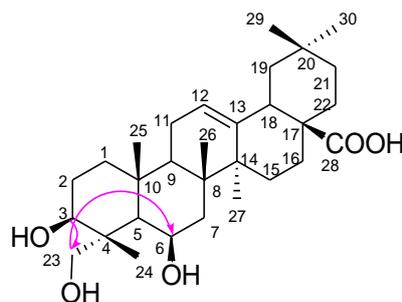


Figure 47: Spectre de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz) de BNLND-60-68E

- La configuration en β du proton du carbone C-6 a été déduite à l'aide des données fournies par la littérature et de son spectre NOESY (**Figure 48**) qui montre une corrélation spatiale entre le proton H-6 et le proton H-23b ; ce qui indique que les protons du carbone C-23 et C-6 sont proche dans l'espace. Sur ce même spectre NOESY nous observons aussi une corrélation entre le proton du carbone C-3 et un des protons du carbone C-23 (Khan et Sticher, 1993).



Toutes ces données spectrales comparées à celles décrites dans la littérature, nous a permis d'attribuer à BNLND 60-68E la structure suivante qui est celle de l'acide $3\beta,6\beta,23$ -trihydroxyoléan-12-èn-28-oïque communément appelé uncargenine C isolé des feuilles de *Timonius timon* (Speng.) Merr. par Khan et Sticher en 1993.

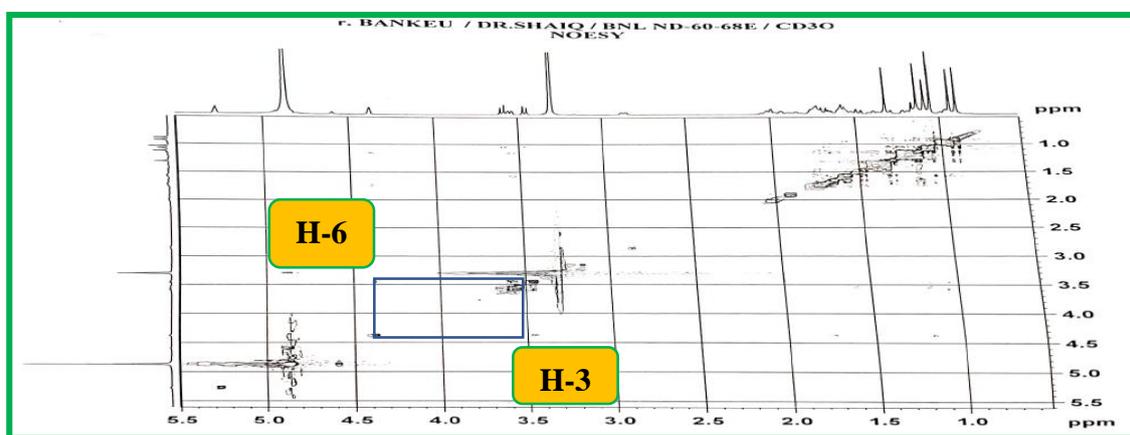
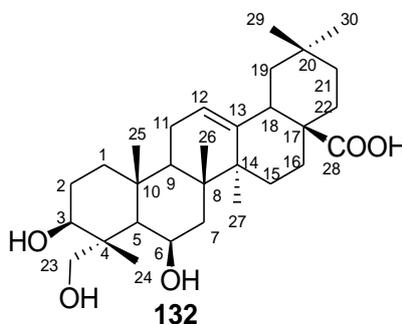


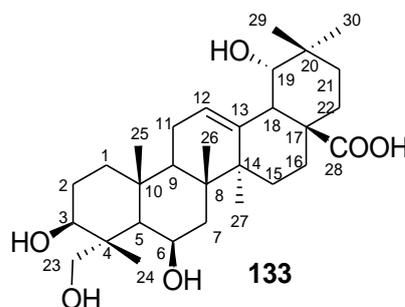
Figure 48: Spectre NOESY de BNLND-60-68E

Tableau 26: Données de RMN ¹³C (MeOH-*d*₄, 125 MHz) de BNLND 60-68E et de l'acide 3β,6β,23-trihydroxyléan-12-èn-28-oïque (Pyridine-*d*₅, 75 MHz) (Khan et Sticher, 1993)

Position	BNLND 60-68 ^E	Acide 3β,6β,23-trihydroxyléan-12-èn-28-oïque (Khan et Sticher, 1993)	Position	BNLND 60-68E	Acide 3β,6β,23-trihydroxyléan-12-èn-28-oïque (Khan et Sticher, 1993)
	δ _c	δ _c		δ _c	δ _c
1	41,7	41,1	16	24,1	23,9
2	28,8	28,3	17	44,2	46,6
3	73,6	73,3	18	42,8	42,0
4	44,2	44,0	19	47,3	46,4
5	49,6	49,3	20	31,7	30,9
6	68,6	67,5	21	34,9	34,2
7	41,2	41,1	22	33,9	33,2
8	39,7	39,2	23	66,4	67,1
9	49,1	48,7	24	14,1	14,7
10	37,4	36,9	25	17,7	17,4
11	24,5	23,7	26	18,8	18,6
12	123,9	122,9	27	26,5	26,2
13	144,6	144,2	28	182,2	180,2
14	43,4	42,7	29	24,0	23,7
15	28,8	28,3	30	33,6	33,2

II.1.2.1.2.2. Identification de BNLND 60-68F (l'acide 3β,6β,19α,23-tétrahydroxyléan-12-èn-28-oïque)

Le composé BNLND 60-68F a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système dichlorométhane-méthanol (49-1). Il répond positivement au test de Liebermann–Buchard indiquant sa nature triterpénique. Son spectre de masse en impact électronique montre un important pic [M-H₂O]⁺ à *m/z* 486,1. L'analyse de ses spectres de RMN ¹H et ¹³C combinées à son spectre de masse, nous a permis de lui attribuer la formule suivante C₃₀H₄₈O₆ renfermant sept degrés d'insaturation. D'où la structure proposée ci-contre :



L'observation de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 49**) découplé large bande combinée à son spectre DEPT et HSQC nous a permis de ressortir 30 signaux de carbones. Ces signaux ont été repartis en :

- Six méthyles à δ_{C} 14,1 (C-24) ; 17,5 (C-25) ; 18,5 (C-26) ; 25,0 (C-277) ; 25,2 (C-27) ; 28,7 (C-30) ;
- Huit méthylènes à δ_{C} 24,7 (C-11) ; 28,6 (C-2) ; 29,5 (C-16) ; 29,6 (C-21) ; 34,1 (C-22) ; 41,4 (C-1) ; 45,2 (C-18) 66,6 (C-23) dont le signal à δ_{C} 66,3 appartenant à celui d'un oxyméthylène.
- Six méthines à δ_{C} 43,1 (C-14) ; 49,7 (C-5) ; 49,7 (C-9) ; 66,6 (C-6) ; 73,8 (C-3) ; 82,5 (C-19) ; 125,0 (C-12) parmi lesquels les signaux de deux oxyméthines (66,6; 73,8) et celui d'un carbone oléfinique (125,0) ;
- Sept atomes de carbone quaternaires à δ_{C} 36,1 (C-20) ; 37,6 (C-10) ; 39,8 (C-8) ; 41,3 (C-7) ; 44,2 (C-4) ; 144,0 (C-13) ; 182,8 (C-28) dont le signal appartenant à celui d'un carbone oléfinique 144,0 et celui d'un carbonyle à 182,8 caractéristique des fonctions acides carboxyliques.

Les signaux à δ_{C} 125,0 et 144,0 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type oléan-12-ène (Doddrel *et al.*, 1974).

L'étude comparées des deux spectres de RMN ^{13}C (**Figure 49**) et DEPT du composé précédent (BNLND 60-68E) avec celui du composé BNLND 60-68F nous indique la présence d'un oxyméthine en plus à δ_{C} 82,5 (C-19).

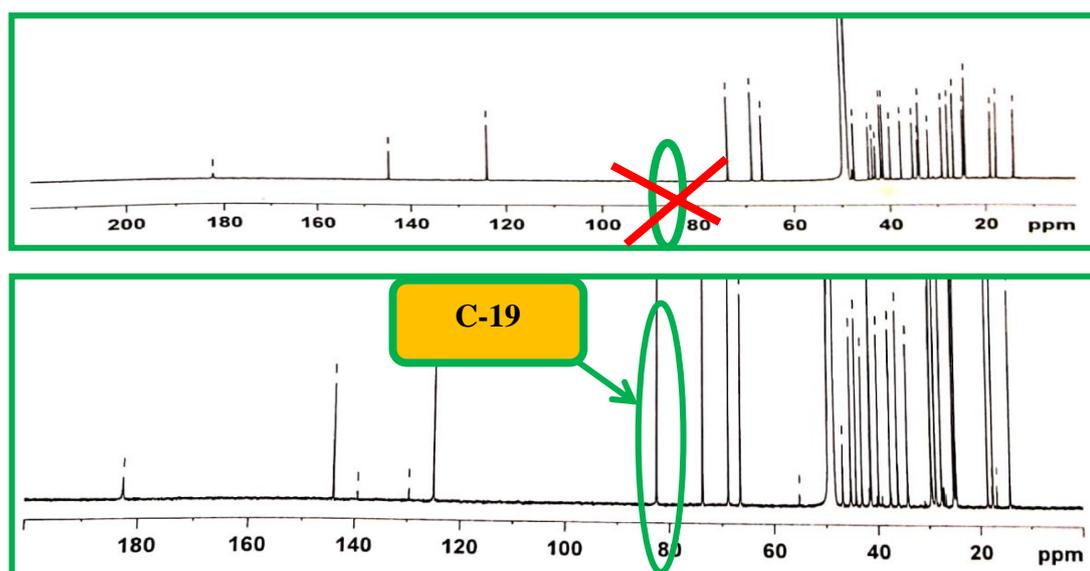


Figure 49: Spectre comparatif de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 MHz) respectivement de BNLND60-68E et de BN LND 60-68F

L'ensemble de toutes ces données comparées à celle décrite dans la littérature nous a permis d'attribuer à BNLND 60-68F la structure **133** qui est celle de l'acide $3\beta, 6\beta, 19\alpha, 23$ -tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque isolé des feuilles de *Timonius timon* par Khan et Sticher en 1993.

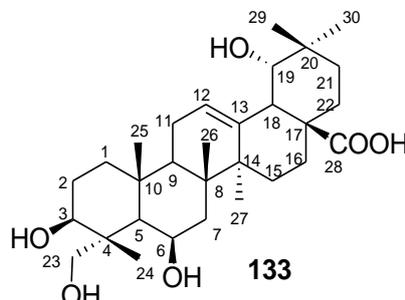


Tableau 27: Données de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 MHz) de BNLND 60-68F et de l'acide $3\beta, 6\beta, 19\alpha, 23$ -tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque (Pyridine- d_5 , 75 MHz) (Khan et Sticher, 1993)

Position	BNLND 60-68F	Acide $3\beta, 6\beta, 19\alpha, 23$ -tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque (Khan et Sticher, 1993)	Position	BNLND 60-68F	Acide $3\beta, 6\beta, 19\alpha, 23$ -tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque (Khan et Sticher, 1993)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	41,4	41,3	16	29,5	27,9
2	28,6	28,6	17	46,8	46,3
3	73,8	73,4	18	45,2	45,0
4	44,2	43,9	19	82,5	81,6
5	49,7	49,7	20	36,1	35,7
6	66,6	67,9	21	29,6	29,2
7	41,3	40,8	22	34,1	33,9
8	39,8	39,3	23	66,6	67,3
9	49,7	49,0	24	14,1	14,6
10	37,6	37,1	25	17,5	17,3
11	24,7	24,7	26	18,5	18,4
12	125,0	123,8	27	25,0	24,8
13	144,0	144,7	28	182,8	180,0
14	43,1	42,6	29	25,2	25,0
15	29,6	28,7	30	28,7	28,8

II.1.2.1.2.3. Identification de BNLND1 (l'acide quinovique)

Le composé BNLN1 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système hexane/acétate d'éthyle (7-3). Il répond positivement au test de Liebermann-Buchard indiquant sa nature triterpénique. Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 50**) montre le pic de l'ion moléculaire $[\text{M}]^{+}$ à m/z 486,3. L'analyse de ses spectres ^1H et ^{13}C combinée à son spectre

de masse nous a permis de lui attribuer la formule suivante $C_{30}H_{46}O_5$ renfermant huit degrés d'insaturation.

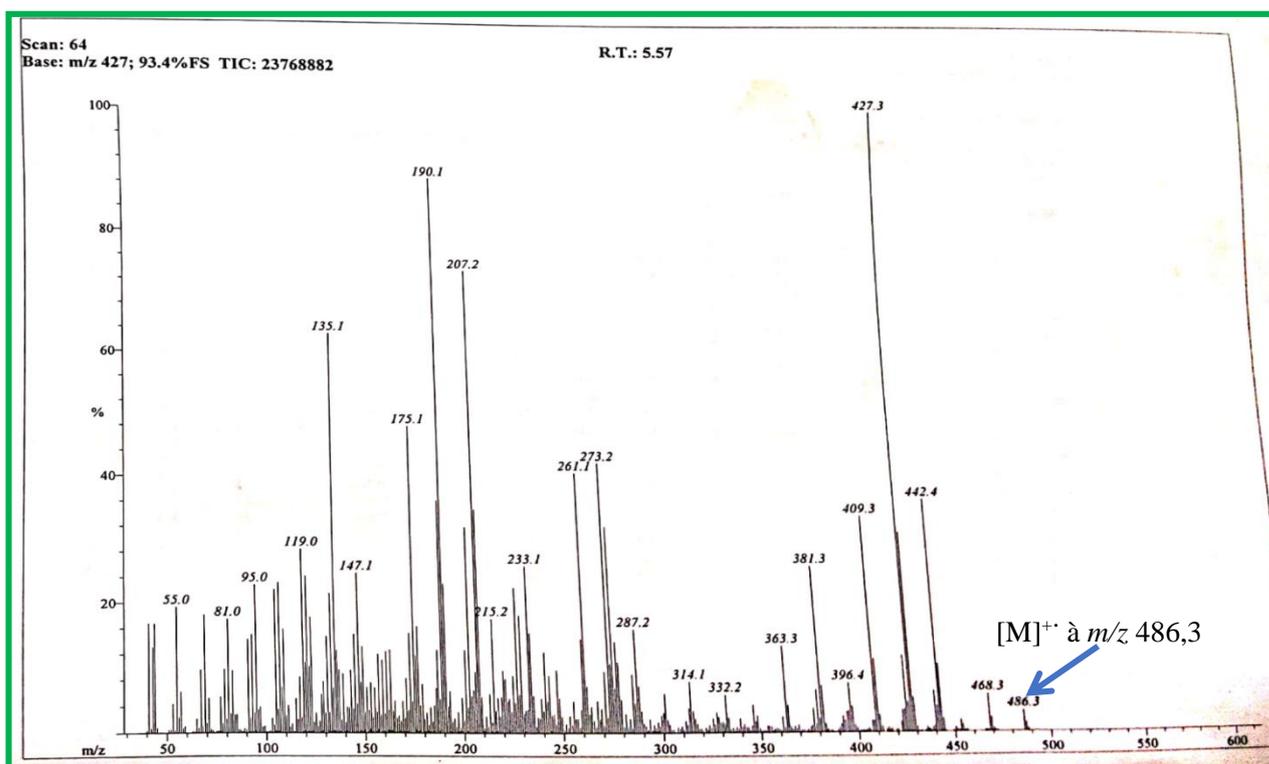
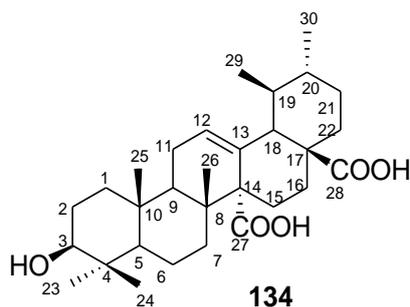


Figure 50: Spectre de masse en IE de BNLND 1

L'observation de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 51**) découplé large bande combinée à ses spectres obtenus par la technique DEPT et HSQC nous a permis de ressortir 30 signaux de carbone. Ces signaux ont été repartis en :

- Six méthyles à δ_C 16,56 ; 16,58 ; 18,2 ; 18,9 ; 21,3 et 28,6 ;
- Neuf méthylènes à δ_C 18,9 ; 23,4 ; 25,5 ; 26,4 ; 28,2 ; 30,6 ; 37,1 ; 37,6 et 39,2 ;
- Sept méthines à δ_C 37,7 ; 39,4 ; 47,3 ; 54,9 ; 55,7 ; 77,9 (C-3) et 129,0 (C-12) dont un oxyméthine (δ_C 77,9) et un carbone oléfinique (δ_C 129,0) ;

- Sept carbones quaternaires à δ_C 37,3 ; 39,3 ; 40,0 ; 48,7 ; 56,8 ; 134,1 (C-13) ; 178,0 (C-27) et 180,1 (C-28). Parmi lesquelles, on récence deux carbonyles des fonctions acide carboxylique (δ_C 178,0 et 180,1) et un carbone oléfinique (δ_C 134,1).

Les signaux à δ_C 129,0 et 139,9 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type urs-12-ène (Doddrel *et al.*, 1974). Le déplacement chimique du carbone C-13 est dû à la présence du carbonyle en position C-27 (178,0).

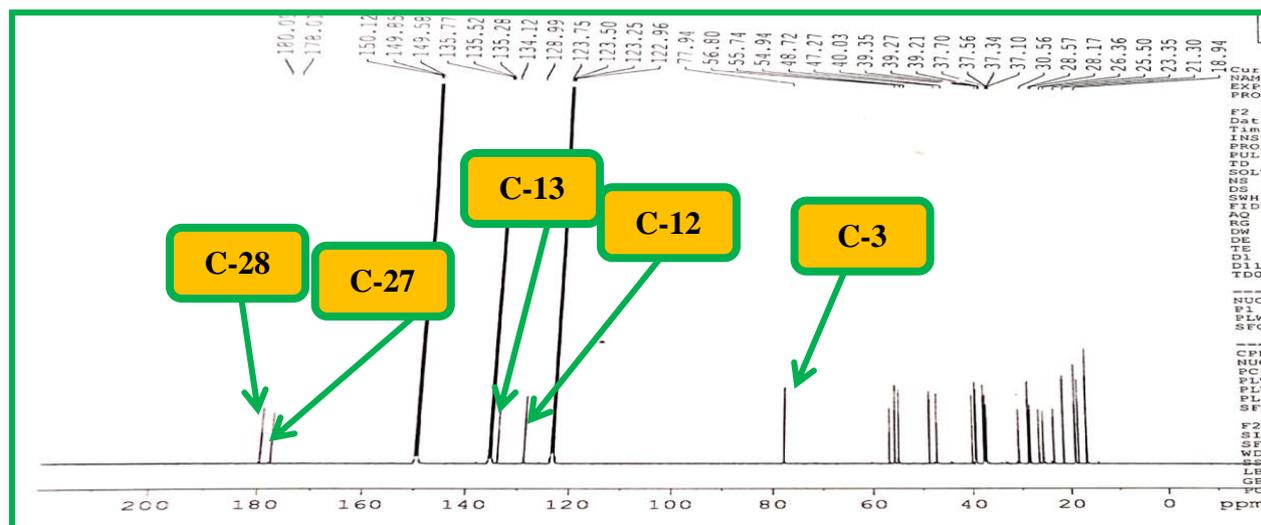
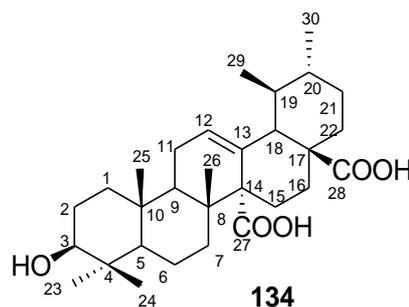


Figure 51: Spectre de RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND 1

Toutes ces données spectrales comparées à celles décrites dans la littérature, nous ont permis d'attribuer à BNLND1 la structure **134** qui est celle de l'acide quinovique décrit par Miana et Al-Hazimi en 1986.



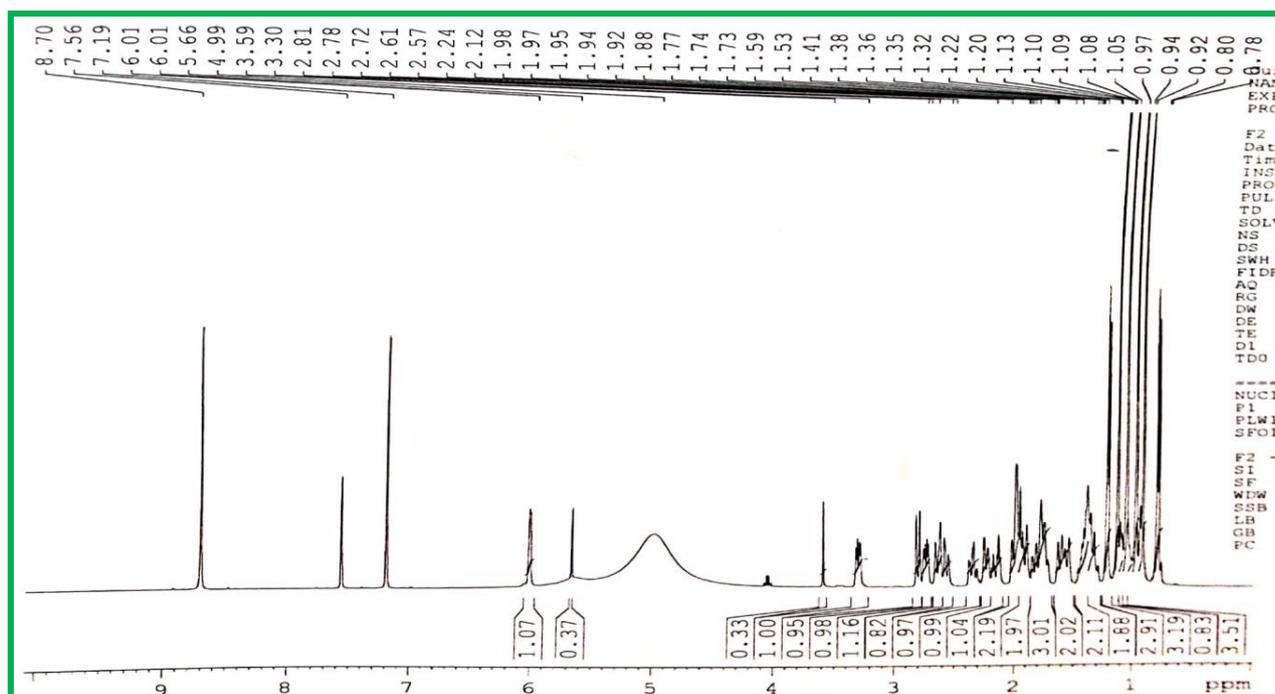


Figure 52: Spectre de RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz) de BNLND 1

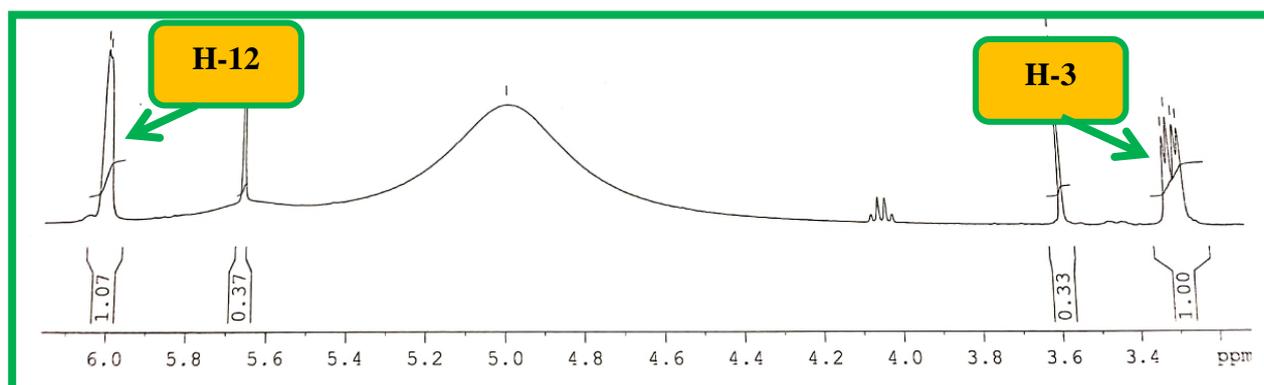


Figure 53: Spectre de RMN ¹H élargi (3,2-6,0 ppm) (MeOH-*d*₄, 400 MHz) de BNLND 1

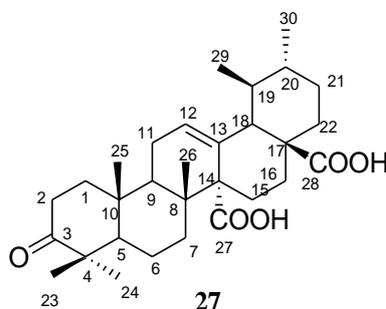
Tableau 28: Données de RMN ¹³C (Pyridine-*d*₅, 100 MHz) de BNLND 1 et de l'acide quinovique (Pyridine-*d*₆, 25 MHz) (Miana et Al-Hazimi, 1986)

Position	BNLND 1	Acide quinovique (Miana et Al-Hazimi, 1986)	Position	BNLND 1	Acide quinovique (Miana et Al-Hazimi, 1986)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	39,2	39,0	16	25,5	25,2
2	26,4	26,1	17	48,7	47,0
3	77,9	77,8	18	54,9	54,6
4	39,3	39,0	19	37,7	37,1
5	55,7	55,5	20	39,4	37,2
6	18,9	18,7	21	30,6	30,3
7	37,1	36,9	22	37,6	36,9
8	40,0	39,7	23	28,6	27,8

9	47,3	48,4	24	16,56	16,1
10	37,3	37,2	25	16,58	16,4
11	23,4	23,1	26	18,2	18,0
12	129,0	128,6	27	178,0	177,7
13	134,1	133,7	28	180,1	179,9
14	56,8	56,5	29	18,9	18,7
15	28,2	28,8	30	21,3	21,2

II.1.2.1.2.4. Identification de BNLND 2 (l'acide quafrinoïque)

Le composé BNLND 2 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système hexane/acétate d'éthyle (7-3). Il répond positivement au test de Liebermann–Buchard indiquant sa nature triterpénique. L'analyse de ses spectres ^1H et ^{13}C combinés à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule suivante $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5$ renfermant huit sites d'insaturation.



L'observation de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 54**) totalement découplé large bande combinée à ses spectres obtenus par la technique DEPT et HSQC nous a permis de ressortir 24 signaux de carbone. Ces signaux ont été repartis en :

- Six méthyles à δ_{C} 16,1 ; 18,7 ; 18,2 ; 21,3 21,4 et 26,3 ;
- Neuf méthylènes à δ_{C} 20,6 ; 23,5 ; 23,5 ; 25,4 ; 30,6 ; 36,6 ; 37,2 ; 34,2 et 39,4 ;
- Six méthines à δ_{C} 38,8 ; 40,5 ; 47,4 ; 56,0 ; 56,1 et 128,7 (C-12) dont un carbone oléfinique (δ_{C} 128,7) ;
- Sept carbones quaternaires à δ_{C} 36,8; 39,3 ; 40,5 ; 47,1 ; 48,7 ; 56,6 ; 134,3 (C-13) ; 177,9 (C-27) et 180,1 (C-28). Parmi ces signaux, on recense deux carbonyles des fonctions acide carboxylique (δ_{C} 177,9 et 180,1) et le signal d'un carbone oléfinique (δ_{C} 134,3).

Les signaux à δ_{C} 128,7 et 134,3 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type urs-12-ène (Doddrel *et al.*, 1974). Le déplacement chimique du carbone C-13 est dû à la présence du carbonyle en position C-27 (177,9).

La structure de BNLND 2 est similaire à celle de BNLND 1 à la seule différence que l'hydroxyle porté par le carbone C-3 de BNLND 1 a été oxydé en fonction cétone.

Toutes ces données spectrales comparées à celles décrites dans la littérature, nous ont permis d'identifier BNLND 2 à l'acide quafrinoïque **27**, isolé du tronc de *Salacia impressifolia* par Ripardo Filho *et al.*, en 2015.

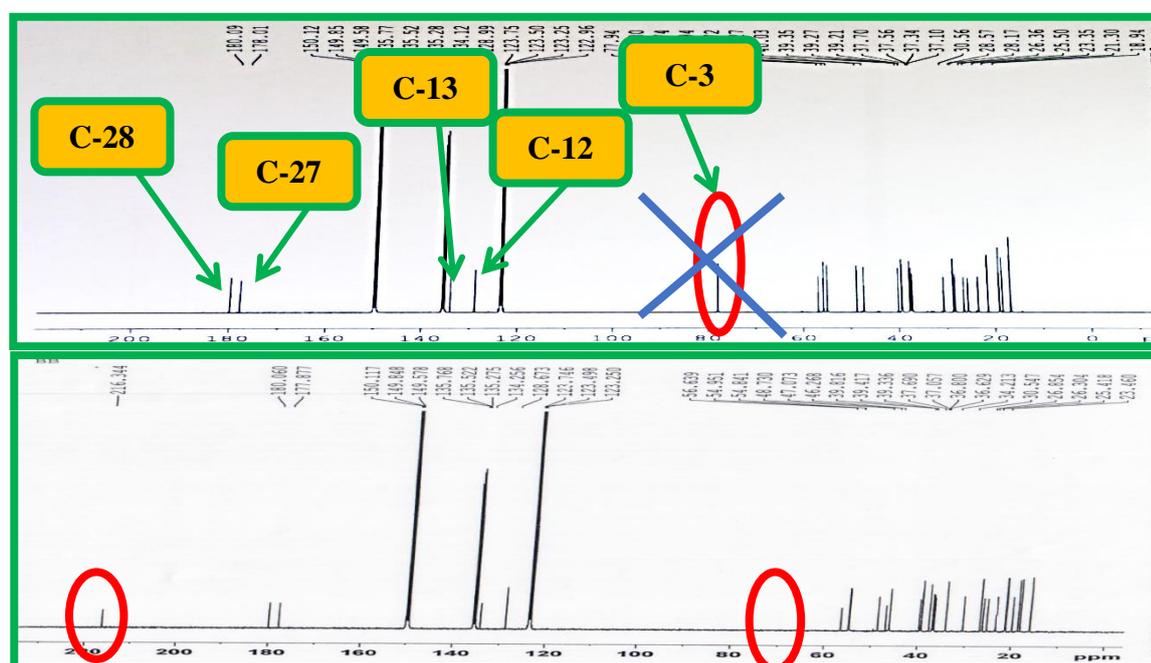
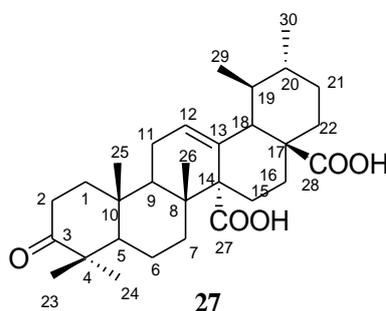


Figure 54: Spectre comparatif de RMN ^{13}C respectivement de BNLND 1 (MeOH- d_4 , 100 MHz) et BNLND 2 (Pyridine- d_5 , 100 MHz)

Tableau 29: Données de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND 2 et de l'acide quafrinoïque (Pyridine- d_5 , 75 MHz) (Ripardo Filho *et al.*, 2015)

Position	BNLND 2	Acide quafrinoïque (Ripardo Filho <i>et al.</i> , 2015)	Position	BNLND 2	Acide quafrinoïque (Ripardo Filho <i>et al.</i> , 2015)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	39,4	39,7	16	23,5	23,4
2	34,2	34,2	17	48,7	48,7
3	216,3	216,3	18	56,1	54,9
4	47,1	47,0	19	40,5	37,7
5	56,0	54,7	20	38,8	39,3
6	20,0	19,9	21	30,6	30,5
7	37,2	40,0	22	36,6	36,7
8	39,3	39,2	23	26,3	26,8

9	47,4	46,2	24	16,1	16,1
10	36,8	37,0	25	21,4	21,4
11	23,5	23,3	26	18,7	18,7
12	128,7	128,6	27	177,9	177,9
13	134,3	134,2	28	180,1	180,0
14	56,6	56,6	29	18,2	18,2
15	25,4	25,4	30	21,3	21,3

II.1.2.1.2.5. Identification de BNLND 60-68B (l'acide quinovique 3-O- α -L-rhamnopyranoside)

Le composé BNLND 60-68B a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système hexane/ acétate d'éthyle (1-4). Il répond positivement au test de Liebermann –Buchard et de Molish indiquant sa double nature triterpénique et osidique. Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 55**) montre le pic d'un ion à $[M-60]^+$ à m/z 588,3. L'analyse de ses spectres de RMN 1H et ^{13}C combinée à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule brute suivante $C_{36}H_{56}O_{10}$ renfermant neuf sites d'insaturation.

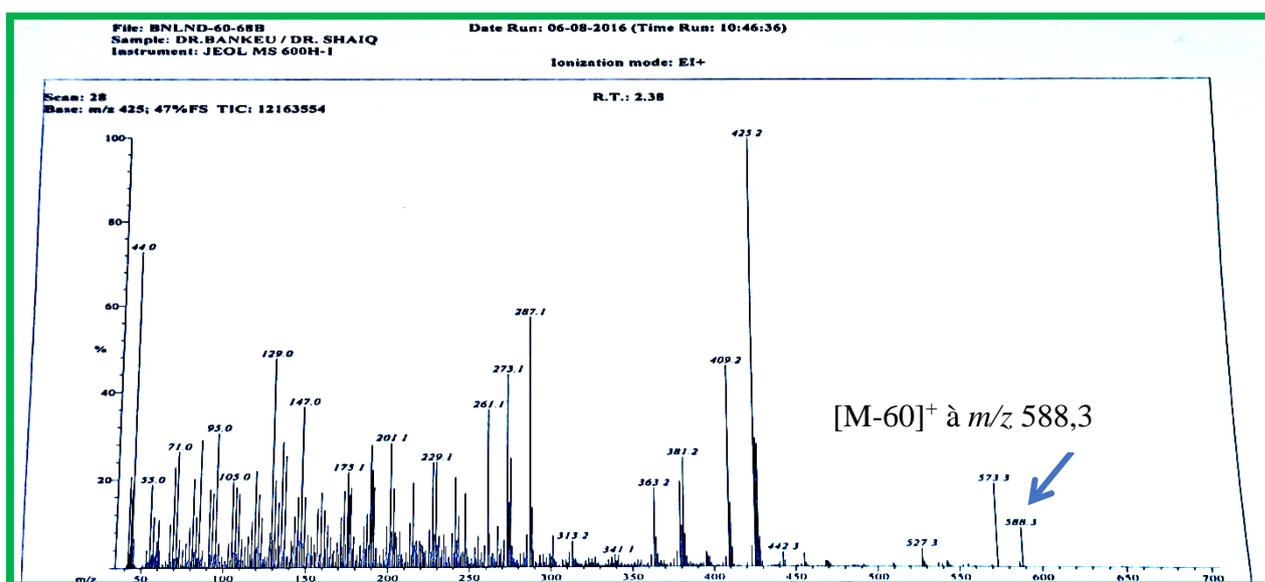
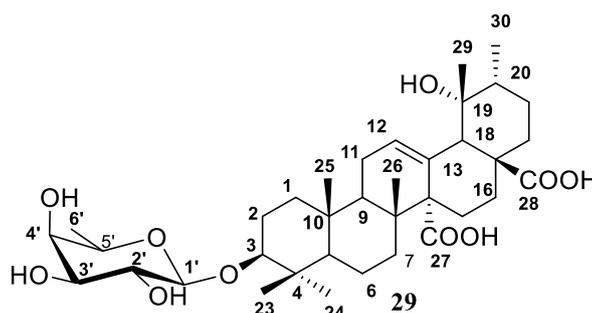


Figure 55: Spectre IE de BNLND 60-68B

L'observation de son spectre de RMN 1H proton (**Figure 56**), montre :

- Les signaux d'un proton oléfinique à δ_H 5,60 (1H, m) attribuable aux protons H-12 des triterpènes de types urs-12-ène et oléan-12-ène;

- Les signaux des protons à δ_H 3,35 (1H, t, $J = 9,5$ et $2,0$ Hz,); 3,62 (1H, dd, $J = 9,5$ et $3,5$ Hz); 3,69 (1H, m); 3,81(1H, lm); 4,70 (1H, ld, $J = 1,0$ Hz) et 1,22 (3H, d, $J = 6,0$ Hz) sont attribuables aux protons du α -L-rhamnose à cause de leurs constante de couplage et de leurs déplacements chimiques (4,70, H-1') (Mostafa *et al.*, 2006). En effet, sur ce spectre le doublet à δ_H 1,22 (3H, d, $J = 6,0$ Hz) attribuable aux protons des méthyles du α -L-rhamnose confirmé grâce à sa constante de couplage.

Sur ce même spectre apparaissent également :

- Un signal d'un proton à δ_H 3,05 (1H, dd, $J = 11,0$ et $4,5$ Hz, H-3);
- Un ensemble de signaux entre 0,78-1,22 attribuable aux protons des méthyles.

L'analyse de son spectre de RMN ^{13}C découplé large bande associée à ses spectres DEPT et HSQC nous a permis de ressortir 34 signaux de carbone. Ces signaux ont été repartis en :

- Sept méthyles à δ_C 16,9 ; 17,0 ; 17,8 ; 18,2 ; 19,1 ; 21,5 et 28,7 ;
- Neuf méthylènes à δ_C 19,4 ; 23,8 ; 25,7 ; 26,5 ; 26,7 ; 31,2 ; 37,6 ; 38,0 et 39,8 ;
- Onze méthines à δ_C 38,3 ; 40,4 ; 48,0 ; 55,5 ; 56,7 ; 69,9 ; 72,5 ; 74 ; 90,3 ; 104,4 et 130,4. Parmi lesquelles, cinq sont attribuables aux oxyméthines (69,9 ; 72,5 ; 74 ; 90,3 ; 104,4-carbone anomérique), et un au carbone oléfinique (130,4) ;

- Sept carbones quaternaires à δ_C 37,6 ; 40,0 ; 40,7 ; 57,3 ; 133,9 ; 179,0 ; 181,6 dont un carbone oléfinique (133,9) et les deux carbonyles (179,0 ; 181,6) caractéristiques des fonctions acides carboxyliques.

Les signaux à 130,4 et 133,9 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type urs-12-ène portant une fonction acide carboxylique en position C-14 (Doddrel *et al.*, 1974).

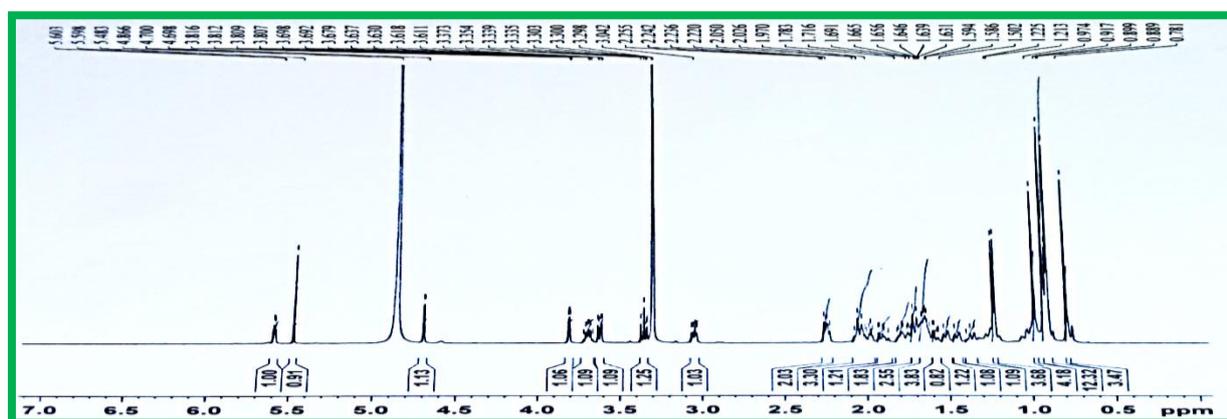


Figure 56: Spectre de RMN 1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) de BNLND 60-68B

Toutes ces données spectrales comparées à celle décrite par la littérature, nous ont permis d'attribuer à BNLND 60-68B la structure **29** qui est celle de l'acide quinovique 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside isolé de *Bridelia ndellensis* par Mostafa *et al.*, en 2006.

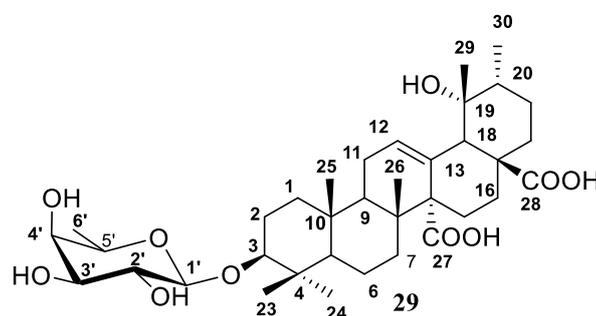


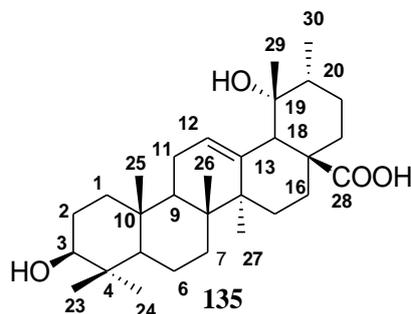
Tableau 30: Données de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz) de BNLND 60-68B et de l'acide quinovique 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside (MeOH- d_4 , 100 MHz) (Mostafa *et al.*, 2006)

Position	BNLND 60-68B	L'acide quinovique 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside (Mostafa <i>et al.</i> , 2006)	Position	BNLND 60-68B	L'acide quinovique 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside (Mostafa <i>et al.</i> , 2006)
	δ_{C}	δ_{C}		δ_{C}	δ_{C}
1	38,0	38,0	19	39,8	40,4
2	26,5	26,5	20	38,3	38,4
3	90,3	90,4	21	31,2	31,3
4	37,9	37,9	22	39,8	39,8
5	56,7	56,7	23	28,7	28,8
6	19,4	19,5	24	17,0	17,0
7	37,6	37,7	25	16,9	16,9
8	40,0	40,0	26	18,2	18,1
9	48,0	48,1	27	179,0	179,0
10	37,9	38,0	28	181,6	181,0
11	23,8	23,9	29	19,1	19,1
12	130,4	130,4	30	21,5	21,5
13	133,9	134,0	1'	104,4	104,4
14	57,3	57,4	2'	72,5	72,6
15	26,7	26,7	3'	72,5	72,5
16	25,7	25,8	4'	74,1	74,1
17	49,5	49,6	5'	69,9	70,0
18	55,5	55,6	6'	17,8	17,8

II.1.2.1.2.6. Identification de l'acide pomolique, BNLND 9

Le composé BNLND 9 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système *n*-hexane/acétate d'éthyle (3-1). Il répond positivement au test de Liebermann–Buchard indiquant sa nature triterpénique. Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion

moléculaire à $[M]^{+}$ à m/z 472,2. L'analyse de ses spectres ^1H et ^{13}C et 2D nous a permis de lui attribuer la formule suivante $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ renfermant sept degrés d'insaturation.



Sur son spectre de RMN ^1H (**Figure 57 et 58**), nous observons les signaux d'un proton oléfinique à δ_{H} 5,60 (1H, t, $J = 3,2$ Hz) attribuables au proton H-12 caractéristique des triterpènes de type urs-12-ène et oléan-12-ène; d'un proton d'oxyméthine à δ_{H} 3,42 (1H, m); attribuables aux protons du carbone C-3 (73,6). Sur ce même spectre apparaissent des signaux entre 0,90-1,71 attribuables aux protons des méthyles parmi lesquelles, un large doublet à δ_{H} 1,11 (3H, ld, $J = 6$ Hz) caractéristique du méthyle C-30 et un singulet à δ_{H} 1,71 (3H, s) attribuable aux protons du méthyle C-29. Son déplacement chimique s'explique grâce au groupe hydroxy situé sur son pied.

L'analyse de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 59**) découplé large bande combinée au spectre DEPT nous a permis de ressortir 30 signaux de carbones. Ces signaux ont été repartis en :

- Sept méthyles à δ_{C} 15,5 ; 16,5 ; 16,7 ; 17,2 ; 24,6 ; 27,1 et 28,7 ;
- Neuf méthylènes à δ_{C} 18,9 ; 24,0 ; 26,4 ; 26,9 ; 28,1 ; 29,3 ; 33,6 ; 38,5 et 39,0 ;
- Six méthines à δ_{C} 42,3 ; 47,7 ; 54,6 et 55,8 ; dont un oxyméthine (78,2); et celui un carbone oléfinique (128,0) ;
- Huit atomes de carbone quaternaires à δ_{C} 37,3 ; 39,3 ; 40,3 ; 42,1 ; 48,3 ; 72,7 ; 139,9 et 180,7 ; parmi lesquelles un carbone oléfinique (δ_{C} 139,9) et un carbonyle d'acide carboxylique (δ_{C} 180,7).

Les signaux à δ_{C} 128,0 et 139,9 sont caractéristiques des triterpènes pentacycliques de type urs-12-ène (Doddrel *et al.*, 1974).

La position de l'hydroxyle en β a été confirmée grâce aux déplacements chimiques et la valeur de la constante de couplage du proton H-3.

Toutes ces données spectrales nous ont permis d'attribuer à BNLND 9 la structure **135** qui est celle de l'acide pomolique isolé par Cheng et Cao en 1992.

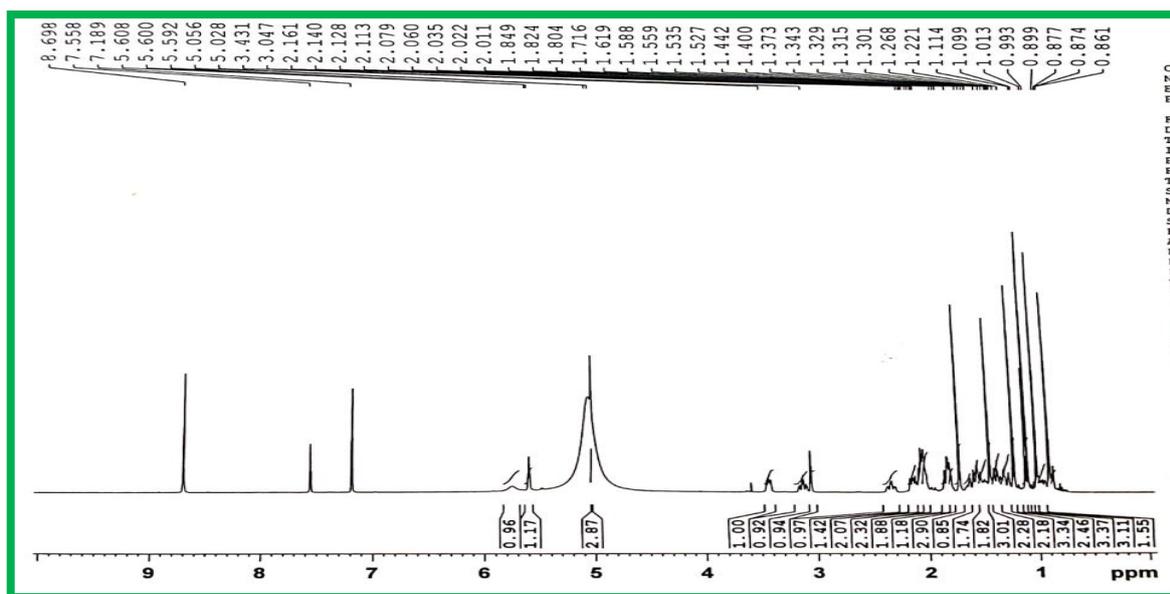
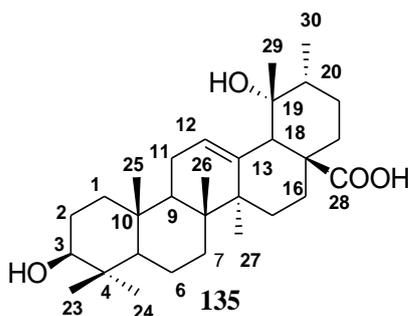


Figure 57: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND 9

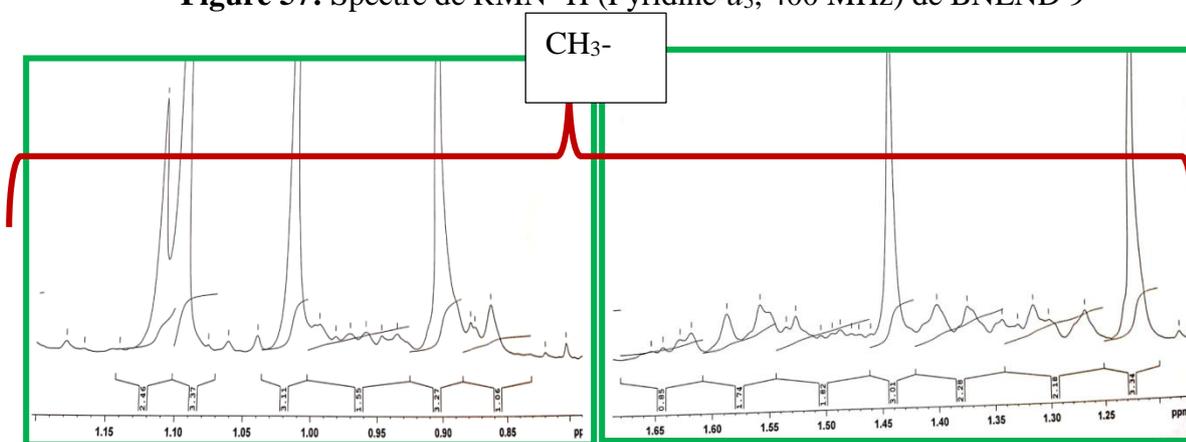


Figure 58: Spectre de RMN ^1H élargi (0,85-1,65 ppm) (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de BNLND 9

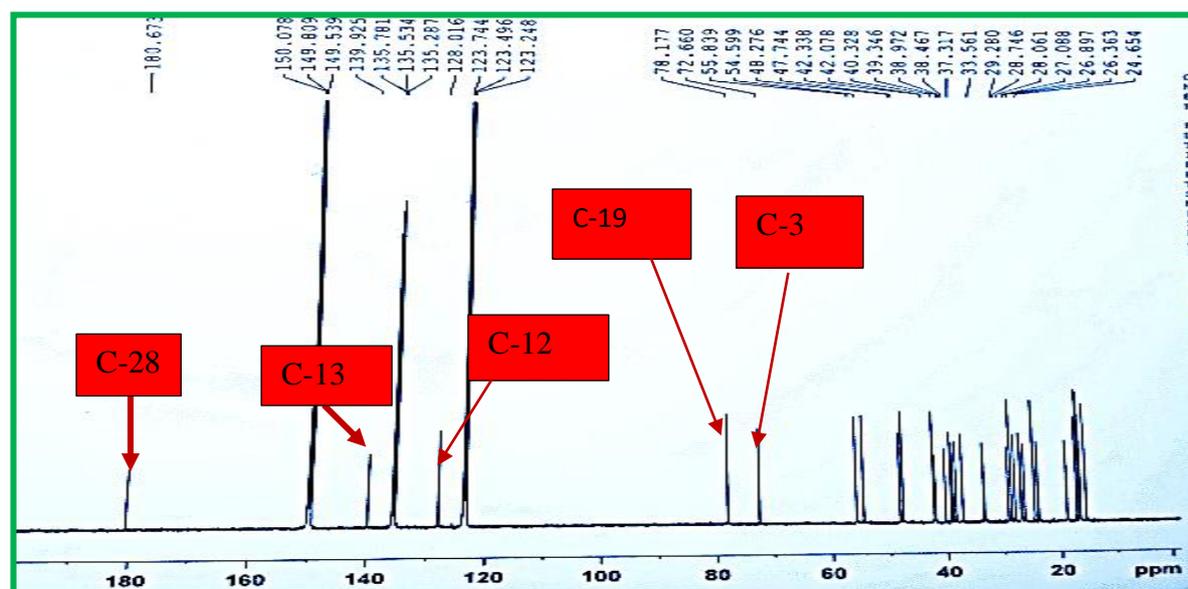


Figure 59: Spectre de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND 9

Tableau 31: Données de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de BNLND 9 et de l'acide pomolique (CDCl_3 , 100 MHz) (Cheng et Cao, 1992)

Position	BNLND 9	Acide pomolique (Cheng et Cao, 1992)	Position	BNLND 9	Acide pomolique (Cheng et Cao, 1992)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	39,0	38,7	16	26,4	25,5
2	28,1	27,5	17	48,3	47,9
3	78,2	79,1	18	54,6	53,2
4	39,3	38,5	19	72,7	73,1
5	55,8	55,3	20	42,3	41,1
6	18,9	18,4	21	26,9	26,0
7	33,6	32,8	22	38,5	37,5
8	40,3	40,0	23	28,7	28,2
9	47,7	47,3	24	15,5	15,2
10	37,3	36,9	25	16,5	15,5
11	24,0	23,7	26	16,7	16,6
12	128,0	129,1	27	24,6	24,6
13	139,9	138,0	28	180,7	180,6
14	42,1	41,1	29	27,1	27,3
15	28,1	28,2	30	17,2	16,2

Toujours dans l'optique d'isoler les phytoconstituants biologiquement actifs contre les bactéries, nous avons investigué *C. tessmannii*. Les résultats de cette étude sont les suivants :

II.1.2.2- Composés isolés de *Celtis tessmannii* Rendle.

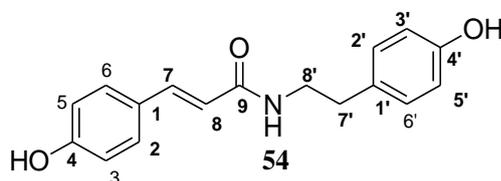
A partir des écorces du tronc de *C. tessmannii*, ont été isolés 10 composés et des racines, 07 soit au total 17 composés. Ces composés ont été regroupés en 05 amides phénoliques, 04 triterpènes, 02 composés phénoliques, 01 sucre, 01 diacides, 02 acides gras, 02 stéroïdes.

II.1.2.2.1. Les amides phénoliques

II.1.2.2.1.4. Identification de CTET4.1 (*trans*-*N*-coumaroyltyramine)

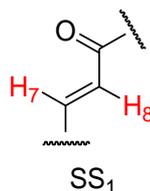
Le composé CTET4.1 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système chlorure de méthylène – méthanol (66-1). Il est soluble dans le méthanol et répond positivement au test au chlorure ferrique caractéristique des composés phénoliques.

Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire à m/z 283,1. La combinaison de ses données RMN 1D, 2D et de masse, nous a permis de lui attribuer la formule brute $C_{17}H_{17}NO_3$ renfermant neuf insaturations. L'exploitation de toutes ces données nous a permis d'attribuer à CTET 4.1 la structure suivante :



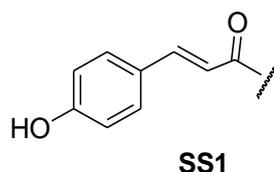
Son spectre de RMN 1H (**Figure 60**) fait ressortir :

- Deux doublets d'un proton chacun à δ_H 7,37 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) ; 6,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) attribuables aux protons H-7 et H-8 d'un oléfine *trans* conjugué à une fonction carbonyle du fait de sa constance de couplage (Al-Taweel *et al.*, 2012) ;



- Deux systèmes AA'BB' à δ_H 7,38 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2, H-6) ; 7,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2', H-6'), 6,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3, H-5) ; 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ;

Ces données nous font penser à l'existence dans notre molécule d'une unité coumaroyl (SS1).



- Deux triplets de deux protons chacun à δ_H 3,45 (2H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 2,74 (2H, t, $J = 7,2$ Hz) attribuables respectivement aux protons H-8' et H-7' d'un azométhylène et d'un méthylène ;

Toutes ces données nous laissent penser que CTET 4.1 est un amide phénolique.

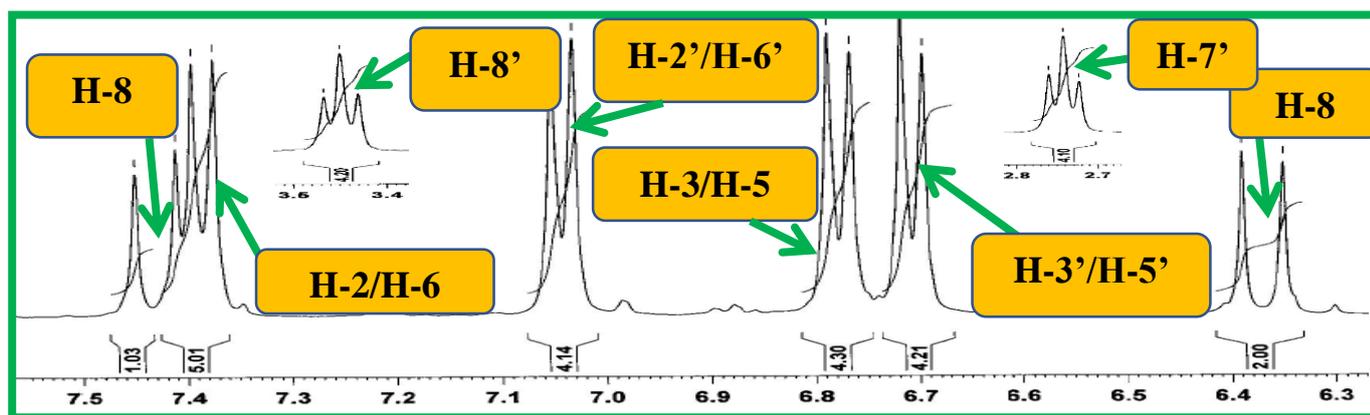


Figure 60 : Spectre de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) de CTET4.1

Sur son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 61**) nous observons douze signaux de carbone au lieu de dix sept signaux. Ces signaux ont été repartis en:

- 05 carbones quaternaires dont celui d'un carbonyle des amides à δ_c 169,2 ;
- 05 méthines dont deux signaux caractéristiques d'une double liaison (δ_c 141,8 et 118,4) positionner en α d'un carbonyle d' amide. Les autres sont attribuables aux carbones des noyaux aromatiques;
- 02 méthylènes à δ_c 42,6 et 35,8.

Toutes ces données (SM, RMN) comparées à celles décrites dans la littérature, nous ont permis d'attribuer sans ambiguïté à CTET4.1 la structure de la *trans*-*N*-coumaroyltyramine isolée des parties aériennes de *C. africana* par Al-Taweel *et al.*, en 2012.

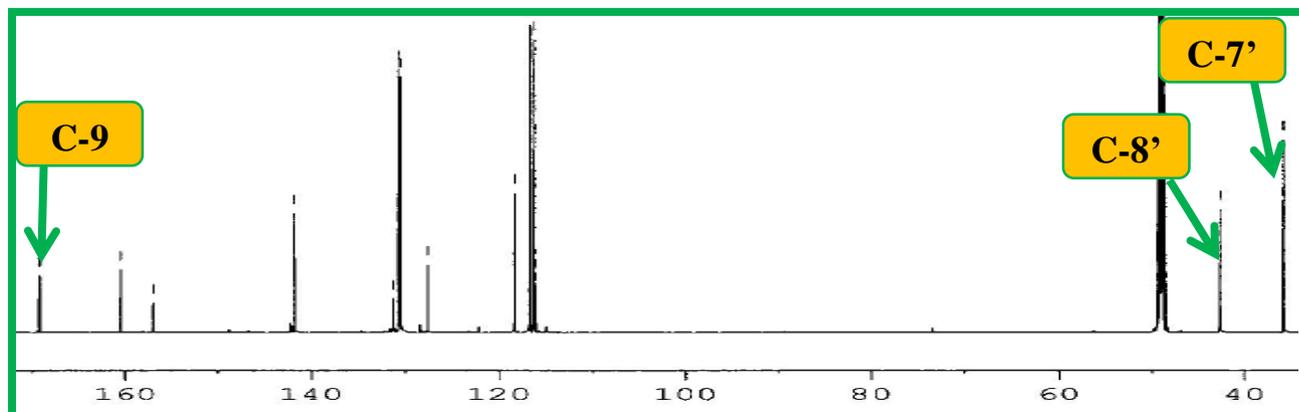
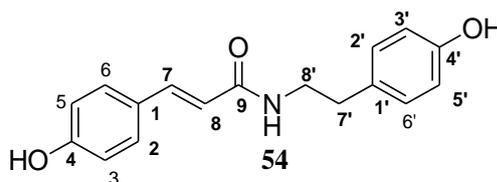


Figure 61 : Spectre de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 150 MHz) de CTET 4.1

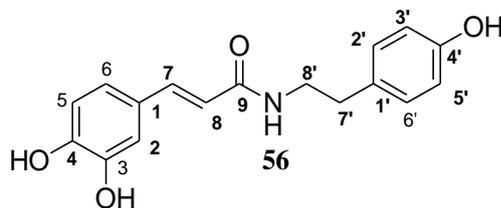
Tableau 32: Données de RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz) et ¹³C (MeOH-*d*₄, 150 MHz) de CTET4.2 et de la *trans*-*N*-coumaroyltyramine (MeOH-*d*₄, 500 MHz et 125 MHz) (Al-Taweel *et al.*, 2012).

Position	CTET4.1		<i>Trans</i> - <i>N</i> -coumaroyltyramine (Al-Taweel <i>et al.</i> , 2012).	
	δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)	δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)
1	-	127,7	-	127,7
2/6	7,38 (2H, d, <i>J</i> = 8,4Hz)	130,6	7,41(2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	130,5
3/5	6,78 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	116,2	6,80 (2H, d, <i>J</i> = 8,4Hz)	116,2
4	-	160,6	-	160,5
7	7,37 (1H, d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	141,8	7,44 (1H, d, <i>J</i> = 15,5 Hz)	141,8
8	6,32 (1H, d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	118,3	6,38 (1H, d, <i>J</i> = 15,5 Hz)	118,4
9	-	169,2	-	169,2
1'	-	131,3	-	131,3
2'/6'	7,04 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	130,7	7,06 (2H, d, <i>J</i> = 8,6 Hz)	130,5
3'/5'	6,71 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	116,7	6,73 (2H, d, <i>J</i> = 8,6 Hz)	116,7
4'	-	156,9	-	156,9
7'	2,74 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz)	35,8	2,75 (2H, t, <i>J</i> = 7,5 Hz)	35,8
8'	3,45 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz)	42,6	3,46 (2H, t, <i>J</i> = 7,5 Hz)	42,5

II.1.2.2.1.3. Identification de CTET 4.2 (*trans*-*N*-cafféoyltyramine)

Le composé CTET 4.2 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange chlorure de méthylène –Méthanol (49-1). Il répond positivement au test au FeCl₃ caractéristique des composés phénoliques. Il est soluble dans le MeOH.

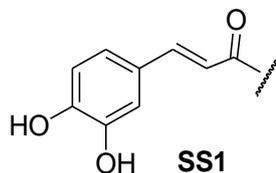
Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire [M]⁺ à *m/z* 299,1. L'exploitation des données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C de CTET 4.2 combinée à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule brute C₁₇H₁₇NO₄ renfermant neuf sites d'insaturation.



L'analyse de son spectre de RMN ¹H (**Figure 62 et 63**) fait ressortir :

- Deux doublets d'un proton chacun à δ_H 7,37 (1H, d, *J* = 15,6 Hz) ; 6,32 (1H, d, *J* = 15,6 Hz) attribuables aux protons H-7 et H-8 d'un oléfine *trans* conjugué à une fonction carbonyle du fait de sa constance de couplage (Al-Taweel *et al.*, 2012) ;

- Deux doublets et un doublet dédoublé d'un proton chacun respectivement à δ_H 6,98 (1H, d, $J = 1,6$ Hz) ; 6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 6,88 (1H, dd, $J = 8,0 ; 1,6$ Hz) attribuables aux protons H-2, H-5 et H-6 caractéristiques d'un système aromatique 1,3,4-trisubstitué (ABX) ;
Ces données nous font penser à l'existence dans notre molécule d'une unité caffeoyl (SS1).



- Deux doublets de deux protons chacun respectivement à δ_H 7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) attribuables respectivement aux protons H-2', H-6', H-3' et H-5' d'un système AA'BB' ;

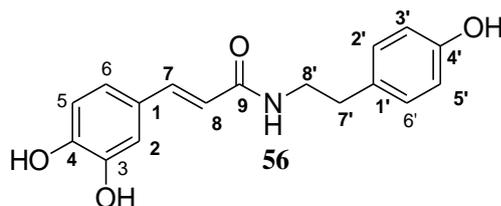
- Deux triplets de deux protons chacun à δ_H 3,44 (2H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) attribuables respectivement aux protons H-8' et H-7' d'un azométhylène et d'un méthylène ;

Toutes ces données présentent des similitudes avec celui de CTET 4.1. Une étude comparée de ces deux spectres permet d'observer :

- L'absence sur le spectre de RMN 1H de CTET 4.2 de l'un des systèmes AA'BB' marquant ainsi l'apparition du signal de l'hydroxyle en position 3 ;
- L'apparition sur ce même spectre d'un système ABX confirmant la présence disparition du groupe hydroxyde sur le carbone C-3.

Ainsi, CTET 4.2 est un amide phénolique possédant un système ABX ([à δ_H 6,98 (1H, d, $J = 1,6$ Hz) ; 6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 6,88 (1H, dd, $J = 8,0 ; 1,6$ Hz)] et un système AA'BB' [à δ_H 7,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)] (Al-Taweel *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces signaux combinés aux données HSQC, HMBC et COSY ont permis de confirmer et d'attribuer à CTET4.2 la structure de la *trans-N*-caffeoyltyramine isolée précédemment de *Celtis africana* par Al-Taweel *et al.* en 2012.



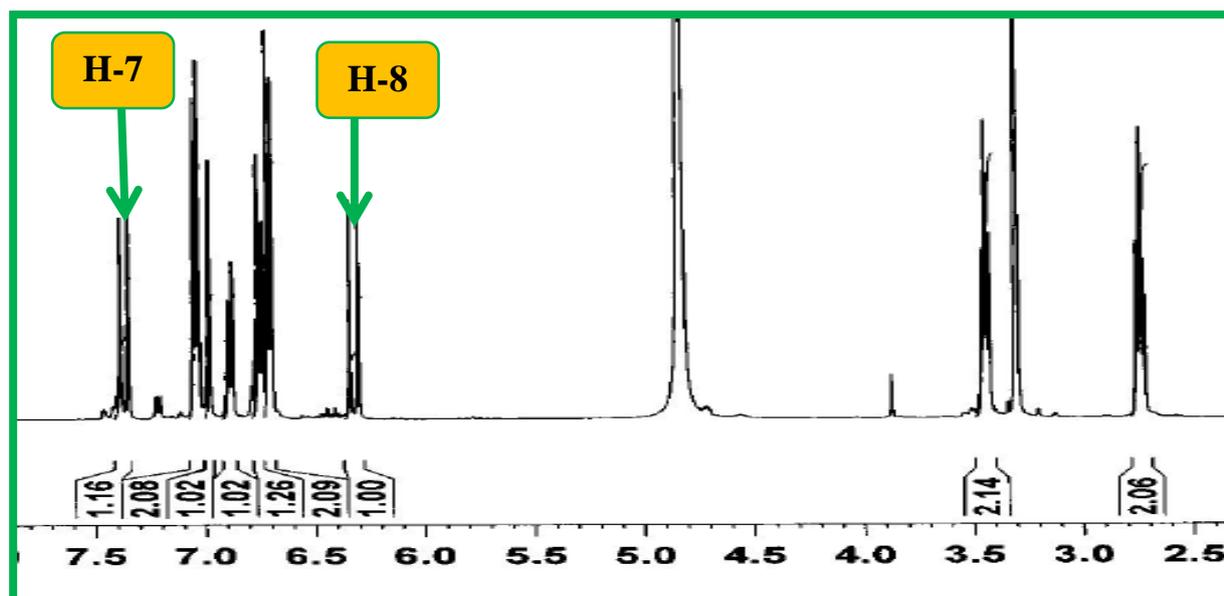


Figure 62: Spectre de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) de CTET4.2

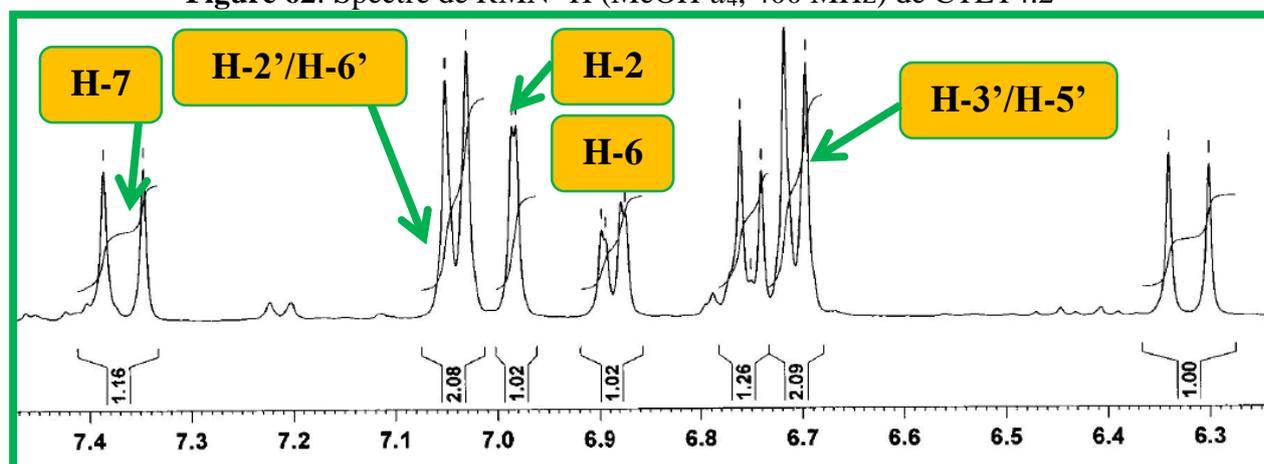


Figure 63: Spectre de RMN ^1H élargi (6,30-7,40 ppm) (MeOH- d_4 , 400 MHz) de CTET4.2

Tableau 33 : Données de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) et ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz) de CTET4.2 et de la *trans-N*-cafféoyltyramine (MeOH- d_4 , 500 MHz et 125 MHz) (Al-Taweel *et al.*, 2012).

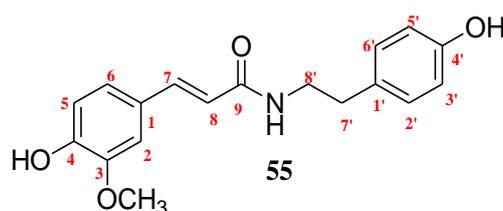
Position	CTET4.2		<i>Trans-N</i> -cafféoyltyramine (Al-Taweel <i>et al.</i> , 2012)	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
1	-	128,5	-	127,1
2	6,98 (1H, d, $J = 1,6$ Hz)	115,0	7,06 (1H, d, $J = 1,0$ Hz)	114,5
3	-	146,7	-	147,7
4	-	148,7	-	148,5
5	6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	116,5	6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	116,3
6	6,88 (1H, dd, $J = 8,0$ et 1,6 Hz)	122,1	6,98 (1H, dd, $J = 8,4$ et 1,0 Hz)	122,1
7	7,37 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	142,2	7,41 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	141,6
8	6,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	118,4	6,40 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	118,5

9	-	169,3	-	169,3
1'	-	131,3	-	131,0
2'/6'	7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)	130,7	7,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)	130,7
3'/5'	6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	116,5	6,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)	116,4
4'	-	156,9	-	156,7
7'	2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz)	35,8	2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz)	35,7
8'	3,44 (2H, t, $J = 7,2$ Hz)	42,5	3,47 (2H, t, $J = 7,5$ Hz)	42,4

II.1.2.2.1.2. Identification de CTR3 (*trans*-*N*-feruloyltyramine)

Le composé CTR3 a été obtenu sous forme de poudre jaune dans le système chlorure de méthylène méthanol (39-1). Il est soluble au MeOH et répond positivement aux tests au chlorure ferrique caractéristique des composés phénoliques.

Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^{+}$ à m/z 313,2. L'analyse de ses spectres RMN 1H et ^{13}C combinée à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule $C_{18}H_{19}NO_4$ renfermant neuf sites d'insaturation.



Le spectre de RMN 1H (**Figure 64**) fait ressortir :

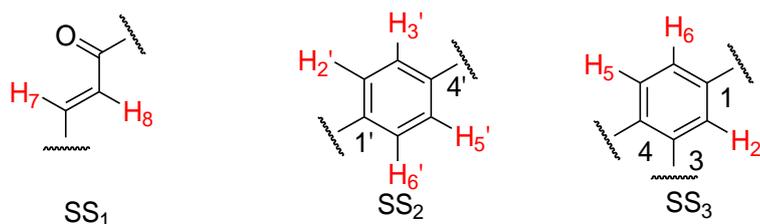
Deux doublets à δ_H 7,42 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) ; 6,39 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) attribuables aux protons H-7 et H-8 d'un système oléfiniques *trans* conjugué et positionné en α d'une fonction carbonyle (Al-Taweel *et al.*, 2012) (SS1).

- Deux doublets de deux protons chacun respectivement à δ_H 7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) attribuables aux protons H-2' et H-6' ; H-3' et H-5' d'un système AA'BB' sur un noyau aromatique 1,4-disubstitué (SS2).

- Un système ABX à δ_H 7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz) ; 7,00 (1H, dd, $J = 8,0$ et 1,6 Hz) ; 6,78 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) attribuable aux protons H-2, H-6, H-5 d'un noyau aromatique 1,3,4-trisubstitué (Ge *et al.*, 2014) (SS3).

- Deux triplets de deux protons chacun à δ_H 3,45 (2H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) attribuable respectivement aux protons H-7'; H-8'

- Un singulet à δ_H 3,87 (3H, s) attribuable aux protons d'un oxyméthyle.



Une étude comparative des spectres de RMN ¹H protons des composés (CTR3 et CTET 4.1) montre de nombreuses similitudes. On observe sur ces deux spectres les signaux caractéristiques d'un squelette d'amide phénolique. Les seules différences observées entre ces deux composés résident au niveau de :

- L'apparition sur le spectre de CTR3 d'un singlet de trois protons à δ_H 3,87 (3H, s) attribuable à un oxyméthyle.

La disparition sur ce même spectre d'un des systèmes AA'BB' et l'apparition d'un système ABX.

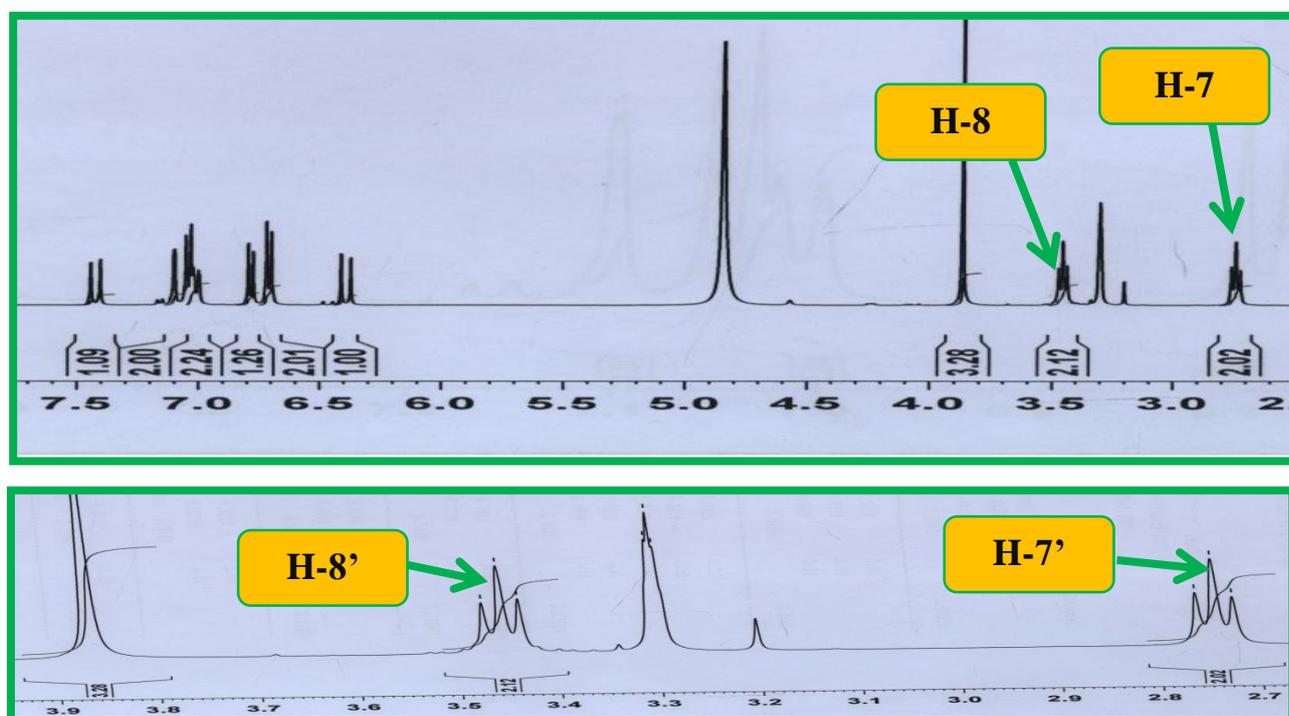


Figure 64: Spectre de RMN ¹H complet et élargi (2,75-3,88 ppm) (MeOH-*d*₄, 400 MHz) de CTR3

Sur la base de ces données spectroscopiques, la structure ci-dessous connue sous le nom de *trans-N-feruloyltyramine* a été attribuée au composé CTR3 (Al-Taweel *et al.*, 2012).

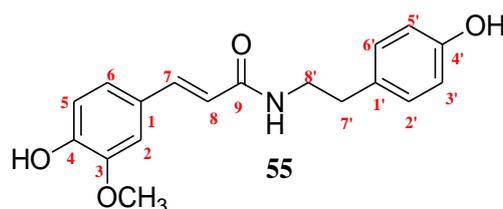


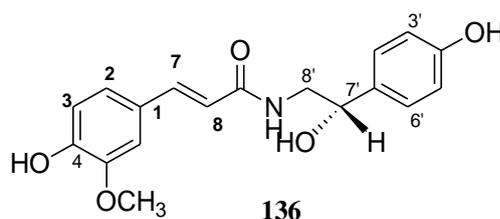
Tableau 34 : Données de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) et ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz) de CTR3.1 et de la *trans-N*-feruloyltyramine (MeOH- d_4 , 500 MHz et 125 MHz) (Al-Taweel *et al.*, 2012).

Position	CTR3		<i>Trans-N</i> -feruloyltyramine (Al-Taweel <i>et al.</i> , 2012).	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
1	-	128,3	-	128,2
2	7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)	111,5	7,13 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)	111,5
3	-	149,3	-	149,3
4	-	149,8	-	149,8
5	6,78 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	116,5	6,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz)	116,4
6	7,00 (1H, dd, $J = 8,0$ et $1,6$ Hz)	123,2	7,05 (1H, dd, $J = 8,5$ et $1,2$ Hz)	123,2
7	7,42 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	142,0	7,44 (1H, d, $J = 15,5$ Hz)	142,0
8	6,39 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	118,7	6,41 (1H, d, $J = 15,5$ Hz)	118,7
9	-	169,2	-	169,2
1'	-	131,3	-	131,3
2'/6'	7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)	130,7	7,07 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	130,7
3'/5'	6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	116,3	6,73 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	116,2
4'	/	156,9	-	156,9
7'	2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz)	35,8	2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz)	35,8
8'	3,45 (2H, t, $J = 7,2$ Hz)	42,5	3,47 (2H, t, $J = 7,5$ Hz)	42,5
OCH ₃	3,87 (3H, s)	56,4	3,85 (3H, s)	56,4

II.1.2.2.1.1. Identification de CTR1 (la *trans-N*-feruloyloctopamine)

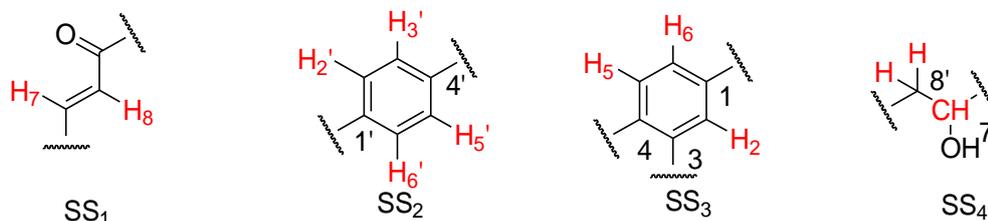
Le composé CTR1 a été obtenu sous forme de cristaux jaune-orangé dans le mélange dichlorométhane-méthanol (49 :1). Il répond positivement au test au chlorure ferrique, caractéristique des phénols. Il est soluble dans le MeOH.

Son spectre de masse en impact électronique (IE) présente le pic de l'ion moléculaire $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^{+}$ à m/z 311,1. L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C et IE ont permis de lui attribuer la formule $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ renfermant neuf insaturations.



Le spectre de RMN ^1H (**Figure 65**) fait ressortir :

- Deux doublets à δ_{H} 7,44 (1H, d, $J = 16,0$ Hz) ; 6,45 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) attribuables aux protons H-7 et H-8 d'un système d'oléfine *trans* conjugué et positionné en α d'une fonction carbonyle (Ge *et al.*, 2014) (**SS1**).
- Un doublet et un triplet de deux protons chacun respectivement à δ_{H} 7,22 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 6,77 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) attribuable aux protons H-2' et H-6' ; H-3' et H-5' d'un système AA'BB' sur un noyau aromatique 1,4-disubstitué (**SS2**).
- Un système ABX à δ_{H} 7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz) ; 7,01 (1H, dd, $J = 8,4$ et 1,2 Hz) ; 6,77 (1H, t, $J = 6,8$ Hz) attribuable aux protons H-2, H-6, H-5 d'un noyau aromatique 1,3,4-trisubstitué (Ge *et al.*, 2014) (**SS3**).
- Sur ce même spectre nous observons un quartet à δ_{H} 4,72 (1H, q, $J = 4,8$ Hz) attribuable aux protons H-7' d'un oxyméthine (**SS4**) ;
- Un singulet à δ_{H} 3,85 (3H, s) attribuable aux protons d'un oxyméthyle.
- Enfin deux doublets de doublets à 3,53 (1H, dd, $J = 13,6$ et 4,8 Hz) et 3,43 (1H, dd, $J = 13,6$ et 8,0 Hz) attribuable aux protons H-8'a et H-8'b d'un azométhylène (**SS4**).



Une étude comparative des spectres de RMN ^1H protons des composés (CTR3 et CTR1) montre de nombreuse similitude. On observe sur ces deux spectres les signaux caractéristiques d'un squelette d'amide phénolique. Les seules différences observées entre ces deux composés résident au niveau de :

- L'apparition sur le spectre de RMN ^1H (**Figure 65**) de CTR1 du quartet d'un proton à δ_{H} 4,72 (1H, q, $J = 4,8$ Hz) de l'oxyméthine ;
- L'apparition dans ce même spectre d'un triplet de deux protons à δ_{H} 2,74 (2H, t, $J = 7,2$ Hz) attribuable à un méthylène.

Toutes ces données, comparées à celle décrite par la littérature nous ont permis d'obtenir la structure **136** qui est celle de la *trans-N*-feruloyloctopamine précédemment isolé de *Acorus tatarinowii* Schott par Ge *et al.*, en 2014.

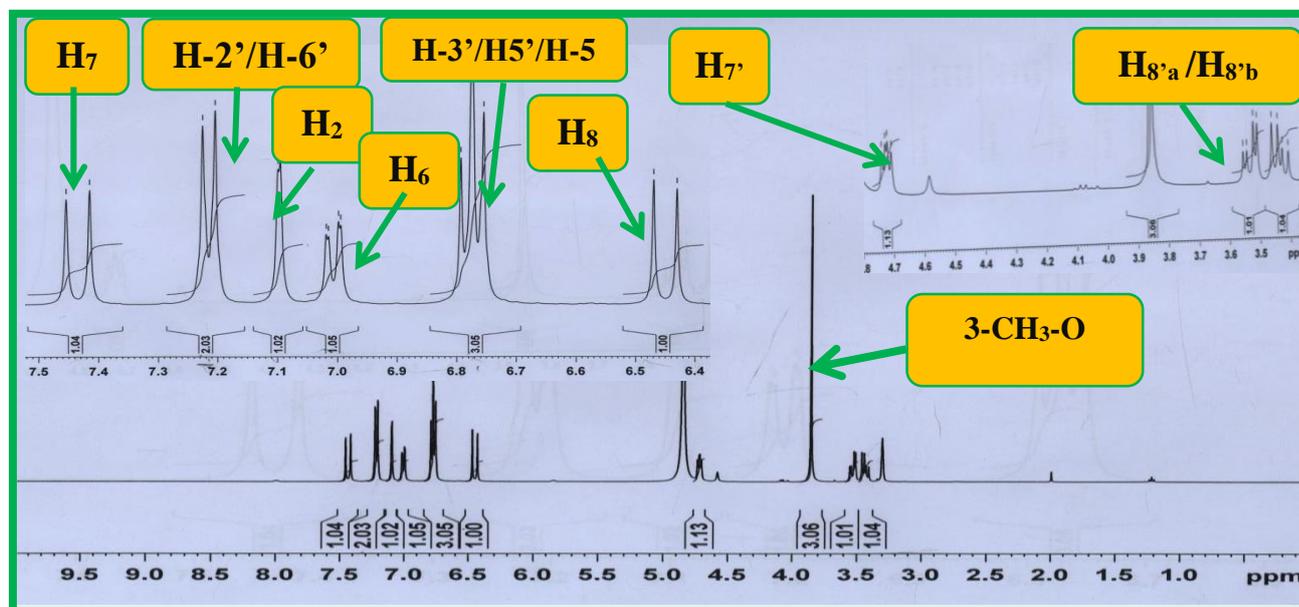
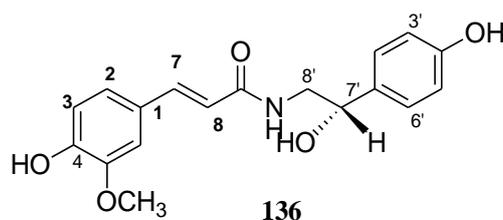


Figure 65: Spectre de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) de CTR1.

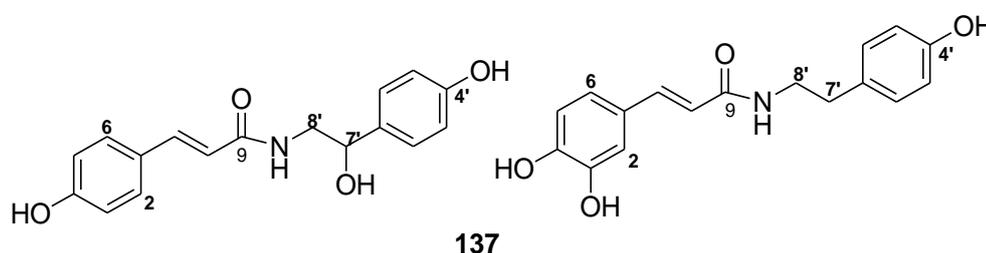
Tableau 35: Données de RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz) et ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 MHz) de CTR1 et de la *trans-N*-feruloyloctopamine (CD $_3$ COCD $_3$, 400 MHz et 100 MHz) (Ge *et al.*, 2014)

Position	CTR1		<i>Trans-N</i> -feruloyloctopamine (Ge <i>et al.</i> , 2014)	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
1	-	128,2	-	134,4
2	7,10 (1H, d, $J = 1,2$ Hz)	111,5	7,22 (1H, t)	110,4
3	-	149,8	-	147,7
4	-	142,3	-	156,6
5	6,77 (1H, t, $J = 6,8$ Hz)	116,4	6,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	115,2
6	7,01 (1H, dd, $J = 8,4$ et 1,6 Hz)	123,3	7,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	127,1
7	7,44 (1H, d, $J = 16,0$ Hz)	142,3	7,45 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	139,9
8	6,45 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	118,6	6,57 (1H, d, $J = 15,6$ Hz)	118,8
9	-	169,5	-	166,5
1'	-	134,7	-	121,8
2',6'	7,22 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	128,5	7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz)	127,3

3', 5'	6,77 (2H, t, $J = 6,8$ Hz)	116,1	6,78 (2H, d, $J = 8,2$ Hz)	114,9
4'	-	158,1	-	148,3
5'	-	-	-	-
6'	-	-	-	-
7'	4,72 (1H, q, $J = 4,8$ Hz)	73,4	4,73 (1H, s)	72,7
8'	3,53 (1H _{8'a} , dd, $J = 13,6$ et 4,8 Hz) 3,43 (1H _{8'b} , dd, $J = 13,6$ et 8,0 Hz)	48,3	3,36 (1H _{8'b} , d) 3,30 (1H _{8'a} , d)	47,8
O-CH ₃	3,85 (3H, s)	56,4	3,87 (3H, s)	55,3

II.1.2.2.1.5- Identification de CTET19 (mélange (1 :1) de *trans*-*N*-coumaroyloctopamine et *trans*-*N*-cafféoyltyramine)

CTET 19 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange chlorure de méthylène méthanol (49-1). Il répond positivement au test au chlorure ferrique caractéristique des composés phénoliques. Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 299,1. L'exploitation des données spectroscopiques de RMN ¹H et ¹³C de CTET 19 combinée à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule brute C₁₇H₁₇NO₄ renfermant neuf degrés d'insaturations.



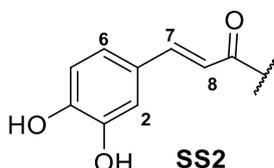
Son spectre de RMN ¹H (**Figure 66 et 67**) fait ressortir les signaux correspondant à :

- Quatre doublets d'un proton chacun à δ_H 7,48 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) ; 7,39 (1H, d, $J = 16,0$ Hz) ; 6,55 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) ; 6,41 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) attribuables aux protons H-7 et H-8 de deux double liaisons oléfines *trans*, conjugués à des fonctions carbonyles du fait de leur constance de couplage (Al-Taweel *et al.*, 2012) (**SS1**) ;

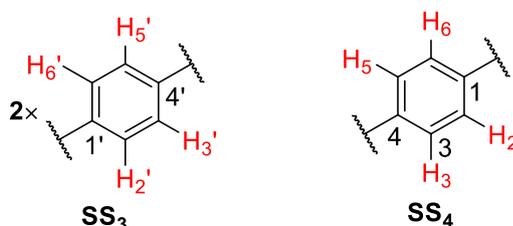


- Deux doublets et un doublet dédoublé d'un proton chacun respectivement à δ_H 7,05 (1H, t, $J = 8,4$ Hz) ; 6,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) et 6,91 (1H, dd, $J = 8,4$ et 2,0 Hz) attribuables aux protons H-5, H-2 et H-6 caractéristiques d'un système aromatique 1,3,4-trisubstitué (ABX) ;

Ces données nous font penser à l'existence dans notre molécule d'une unité caffeoyl (SS2).



- Quatre doublets de deux protons chacun respectivement à δ_H 7,43 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 7,05 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 6,85 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) ; 6,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) et 6,75 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) attribuables respectivement aux protons H-2 et H-6, H-3 et H-5, H-2' et H-6', H-3' et H-5' des systèmes AA'BB' ;



- Deux quartets et deux multiplets à δ_H 4,73 (1H, q, $J = 4,0$ Hz) ; 2,73 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 3,47 (2H, q, $J = 6,4$ Hz) ; 3,60 (1H, m) et 3,38 (1H, m) attribuables respectivement aux protons H-7' (les deux premiers) et H-8' (les trois derniers) d'un oxyméthine, méthylène et des azométhylènes.

Toutes ces données nous font penser que CTET 19 est un mélange de deux amides phénoliques possédant un système ABX et trois systèmes AA'BB'.

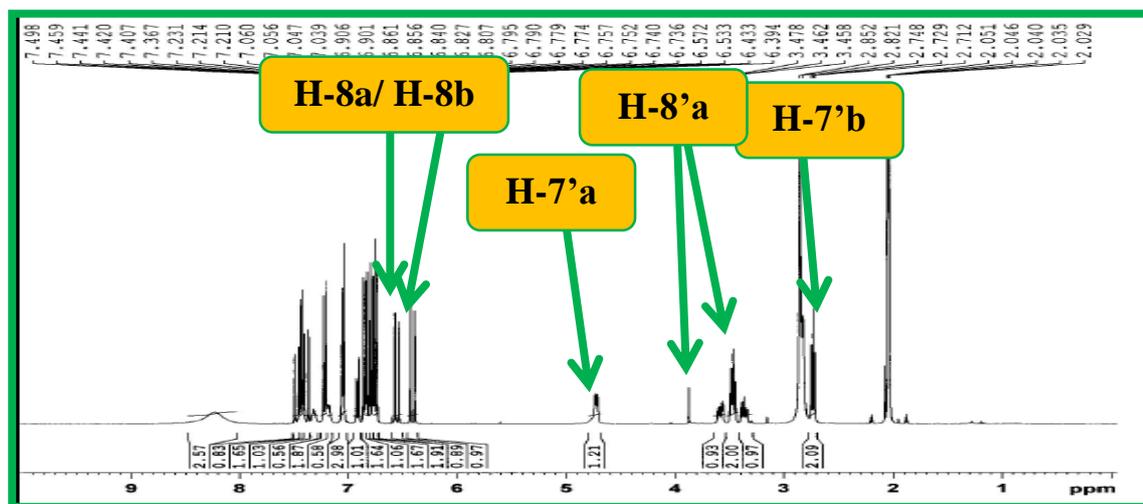


Figure 66: Spectre de RMN ^1H (Acetone- d_6 , 400 MHz) de CTET19

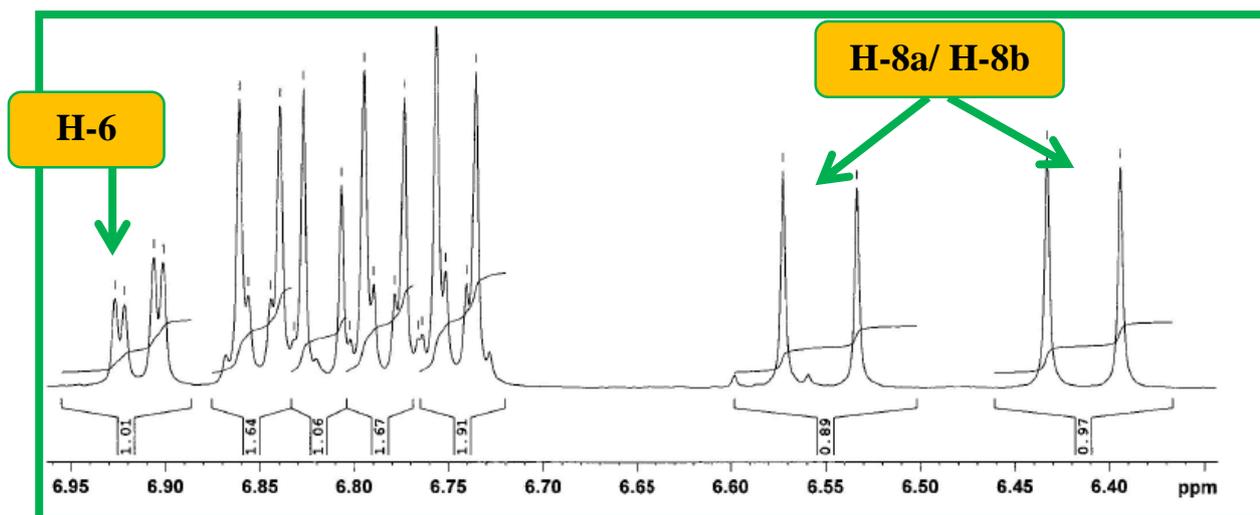


Figure 67: Spectre de RMN ^1H élargi (6,40-6,95 ppm) (Acetone- d_6 , 400 MHz) de CTET19

Son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 68**) totalement découplé large bande, révèle 24 signaux de carbones répartis en :

- Sept signaux de carbone quaternaires dont ceux des carbonyles des amides à δ_c 167,5 et 166,4 ;
- Quatorze méthines dont celui correspondant à un oxyméthine à δ_c 73,6 ;
- Trois méthylènes respectivement à δ_c 48,7 ; 41,9 et 35,7.

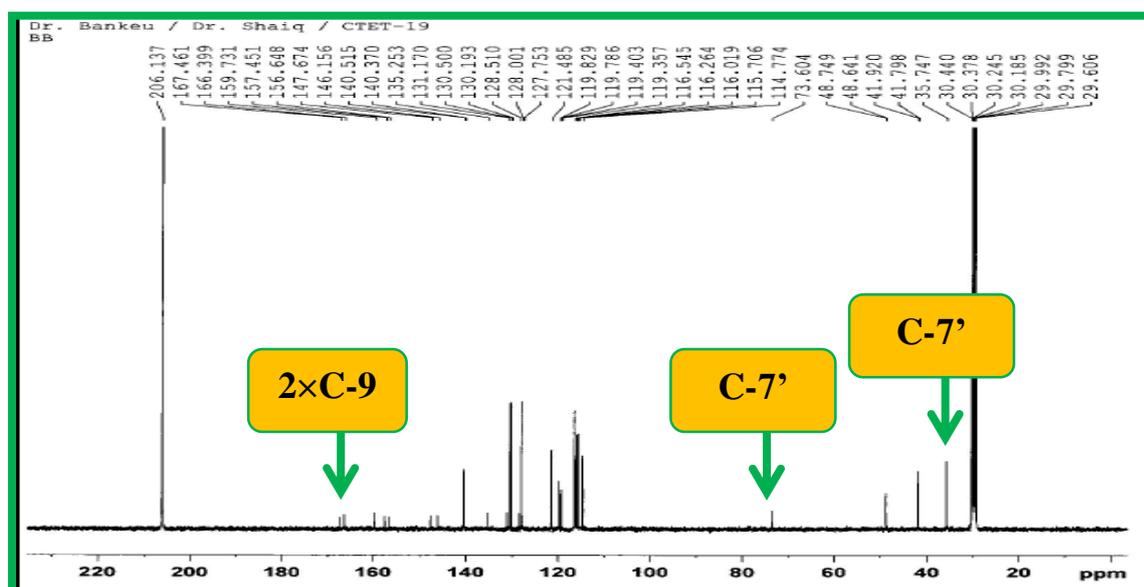
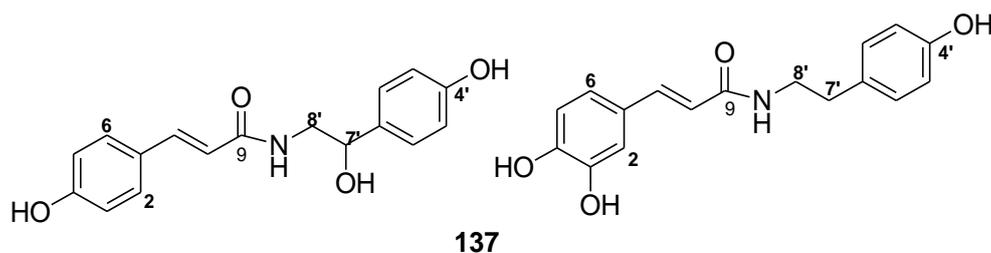


Figure 68: Spectre de RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz) de CTET4.2

L'analyse de ses données ont permis d'identifier CTET19 comme étant un mélange 50-50 de *trans-N*-coumaroyloctopamine et de *trans-N*-cafféoyltyramine.

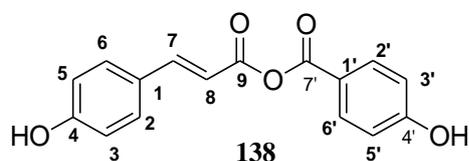


II.1.2.2.3. Les composés phénoliques

II.1.2.2.3.2. Identification de CTR6.1 (l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique)

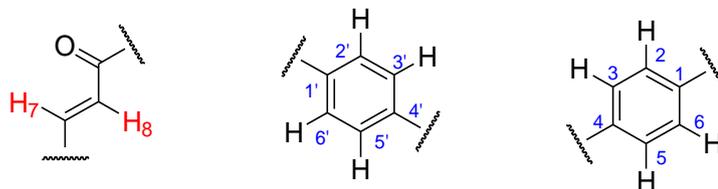
Le composé CTR6.1 a été obtenu sous forme de poudre orange dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (49-1). Il est soluble dans l'acétone et répond positivement au test au chlorure ferrique caractéristique des composés phénoliques.

Son spectre de masse en impact électronique montre le pic d'un ion $[M-90]^{+}$ à m/z 194,1. L'analyse des spectres de RMN 1D et 2D combinée à son spectre de masse nous a permis de lui attribuer la formule $C_{16}H_{12}O_5$ renfermant 11 sites d'insaturations.



Le spectre de RMN 1H (**Figure 69**) fait ressortir :

- Quatre doublets dont deux à δ_H 7,90 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) attribuables aux protons H-2', H-6' et H-2 et H-6 des systèmes AA'BB' de deux noyaux aromatiques 1,4-disubstitué et deux à δ_H 7,60 (1H, d, $J = 15,6$ Hz); 6,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz) dus aux protons H-7 et H-8 d'une double liaison *trans* conjuguée avec une fonction carbonyle ;



- Un triplet de quatre protons à δ_H 6,89 (4H, d, $J = 8,0$ Hz) attribuable aux protons H-3, H-5 et H-3', H-5' de deux noyaux aromatiques 1,4-disubstitué.

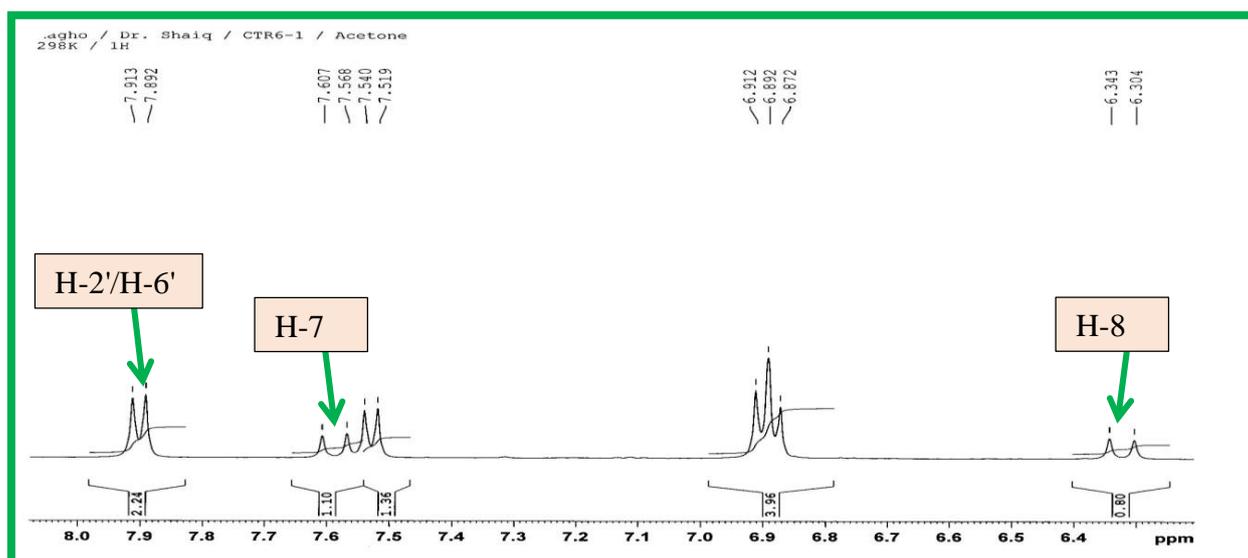
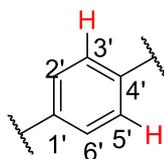


Figure 69: Spectre de RMN ^1H (400 MHz, Acétone- d_6) de CTR 6-1

Le spectre de RMN ^{13}C (**Figure 70**) totalement découplé large bande fait ressortir 12 signaux des 16 carbones ce qui suggère qu'il existe dans CTR6-1 au moins un élément de symétrie. L'analyse de ce spectre couplée à ceux obtenus par les techniques DEPT et HSQC permet de regrouper ces 12 signaux comme suit :

- Six méthines à δ_{C} 145,06 ; 132,4 ; 130,5 ; 116,31 ; 115,7 et 115,6 ;
- Six carbones quaternaires à δ_{C} 167,9 ; 167,3 ; 162,15 et 160,12.

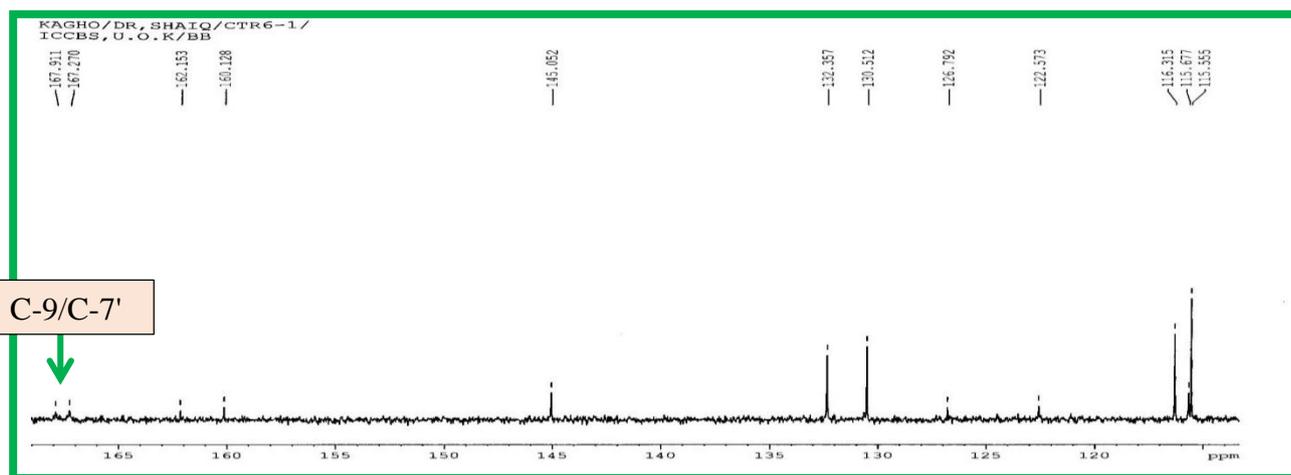


Figure 70: Spectre de RMN ^{13}C (100 MHz, Acetone- d_6) de CTR 6-1

L'observation de son spectre HMBC combinée à son spectre COSY nous a permis non seulement de relier les sous structures entre elles mais aussi de confirmer la structure du composé.

En effet sur le spectre HMBC on observe les corrélations entre les protons :

- H-7 et les carbones C-8 (δ_C 115,7), C-9 (δ_C 167,9) ; C-2 et C- 6 (δ_C 130,5) permettant ainsi de relier l'oléfine conjugué au noyau aromatique contenant le système AA'BB' ;
- H-2', H-6' et les carbones C-4' (δ_C 162,2) et C-7' (δ_C 167,3) ;
- H-2, H-6 et les carbones C-8 (δ_C 145,1) et C-4 (δ_C 160,1) ;
- H-8 et les carbones C-1 (δ_C 126,8) et C-9 ;
- H-3', H-5' et les carbones C-4' (δ_C 162,2) et C-1' (122,6) ;

Toutes ces données ont permis d'obtenir la structure **138** qui est celle de l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique isolée par Ge *et al.*, en 2005.

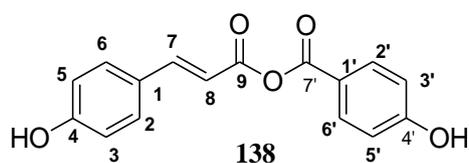


Tableau 36: Données de RMN ^1H (Acétone- d_6 , 400MHz) et ^{13}C Acétone- d_6 , 100 MHz) de CTR 6-1 et de l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique (MeOH- d_4) (Ge *et al.*, 2005).

Positi on	CTR6-1		Positi on	Anhydride d'acide <i>p</i> -hydroxybenzoyl- <i>p</i> -coumarique (Ge <i>et al.</i> , 2005)	
	δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)		δ_H (nH, m, <i>J</i> (Hz))	δ_C (m)
1	-	126,8	1	-	123,3
2/6	7,53 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	130,5	2/6	7,42 (2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz)	131,2
3/5	6,89 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz)	116,3	3/5	6,83(2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz)	116,2
4	-	160,1	4	-	161,1
7	7,60 (1H, d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	145,1	7	7,61 (1H, d, <i>J</i> = 16,0 Hz)	146,5
8	6,32 (1H, d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	115,7	8	6,31 (1H, d, <i>J</i> = 16,0 Hz)	116,5
9	-	167,9	9	-	172,0
1'	-	122,6	1'	-	127,6
2'/6'	7,90 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz)	132,4	2'/6'	7,91 (2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz)	133,2
3'/5'	6,89 (2H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz)	116,3	3'/5'	6,86 (2H, d, <i>J</i> = 9,0 Hz)	117,0
4'	-	162,2	4'	-	163,3
7'	-	167,3	7'	-	170,9

II.1.2.2.3.1. Identification de CTR4.1 (l'acide glucosyringique)

Le composé CTR4.1 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (23 :2). Il est soluble dans le DMSO et répond positivement au test de Molish et des acides carboxyliques, révélant ainsi sa double nature glycosidique et acide.

Sa formule brute $C_{15}H_{20}O_{10}$ renfermant six insaturations, a été déduite grâce aux données de RMN et de son spectre ESI⁺ basse résolution (**Figure 71**) qui montre le pic de l'adduit sodique $[M+Na]^+$ à m/z 383,1.

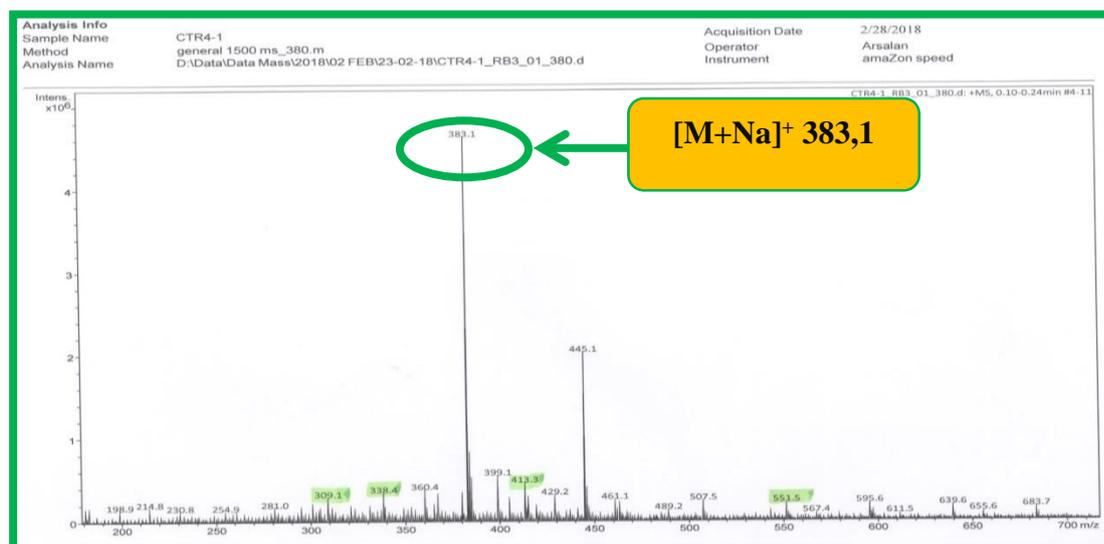
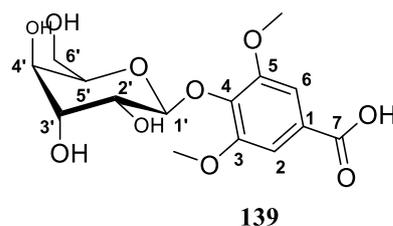


Figure 71: Spectre ESI⁺ de CTR 4.1

L'analyse de son spectre de RMN ¹H (**Figure 72**) fait ressortir :

- Deux singulets de deux et de trois protons à δ_H 7,21 (2H, s) et à δ_H 3,78 (2x3H, s) attribuables respectivement aux protons H-2 et H-6 d'une part et à ceux de deux oxyméthyles d'autre part appartenant tous à un système benzénique 3,5-diméthoxy-1,4-disubstitué (Wang *et al.*, 2010) ;
- Un doublet à δ_H 5,10 (1H, d, $J = 7,2$ Hz) attribuable au proton anomérique caractéristique des β -glucoses à la vue de sa constante de couplage $J = 7,2$ Hz (Bubb, 2006) ;

- Quatre singulet large à δ_H 12,56 (1H, ls, -COOH) ; 5,07 (1H, ls) ; 4,97 (1H, ls) ; 4,91 (1H, ls) et un triplet à δ_H 4,30 (1H, t, $J = 5,2$ Hz) correspondant aux protons de la fonction acide carboxyliques et à ceux des hydroxyles du sucre ;
- Un ensemble de signaux compris entre à δ_H 3,05-3,57 attribuables aux protons d'un sucre.

L'ensemble de toutes ces données nous laisse penser que CTR4-1 possède une partie acide 4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzoïque communément appelée acide syringique et une partie β -glucosidique.

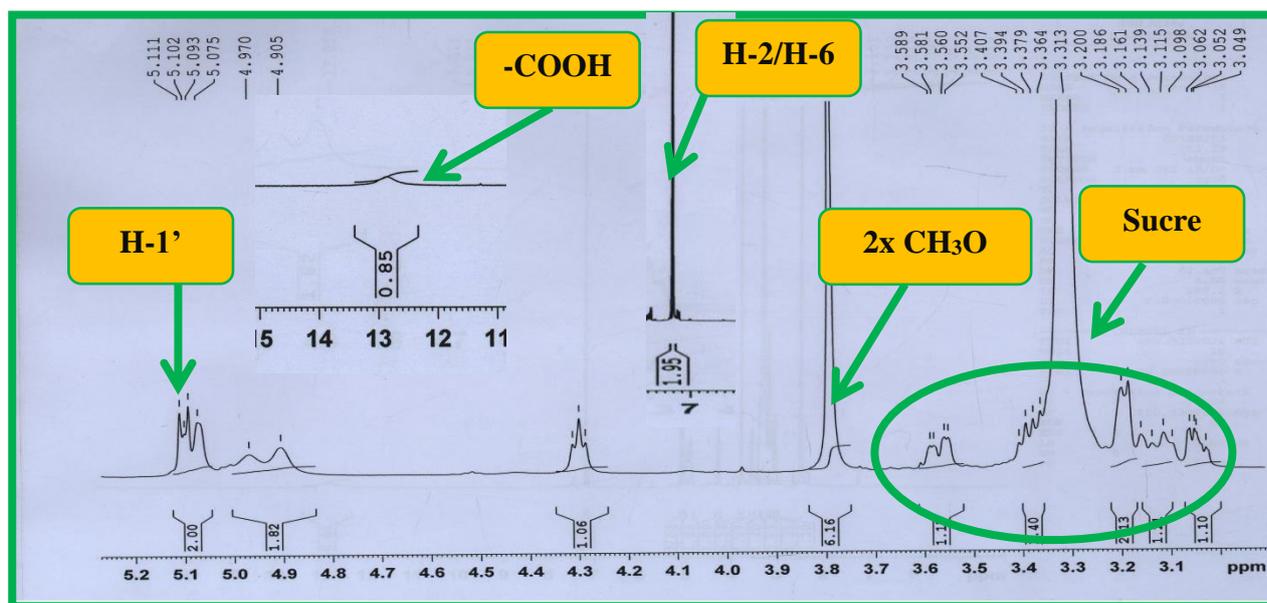


Figure 72: Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) de CTR 4.1

Le spectre de RMN ^{13}C (**Figure 73**) totalement découplé large bande fait ressortir 12 carbones. Ce nombre de carbones, inférieur à celui contenu dans sa formule brute laisse entrevoir la présence d'un élément de symétrie dans la molécule. Une analyse approfondie de ce spectre, associé aux spectres obtenus par les techniques DEPT et HSQC permet de regrouper ces 12 signaux comme suit :

- Cinq atomes de carbone quaternaires à δ_C 166,9 ; 152,2 ; 138,1 ; 125,6 ;
- Six méthines à δ_C 62,16 ; 69,8 ; 74,1 ; 76,6 ; 77,3 et 107,3 ;
- Un méthylène à δ_C 60,8 ;
- Deux méthyles à δ_C 56,3 attribuable aux groupements oxyméthyles.

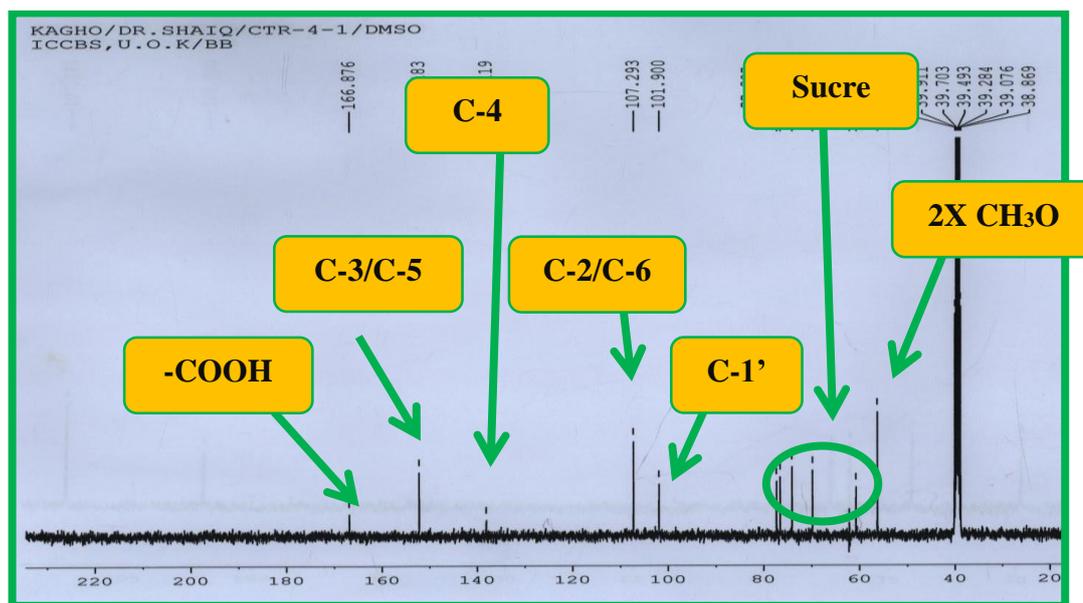


Figure 73: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) de CTR4.1

L'observation de son spectre HMBC nous a permis non seulement de relier la partie acide syringique avec le sucre mais aussi de confirmer la structure du composé proposée plus haut.

Ainsi, sur ce spectre, nous observons les corrélations entre les protons :

- H-2 et les carbones C-6 (δ_{C} 107,3), C-3 (δ_{C} 152,2), C-4 (δ_{C} 138,1) et C-1 (δ_{C} 125,6) ;
- H-6 et les carbones C-2 (δ_{C} 107,3), C-5 (δ_{C} 152,2), C-4 (δ_{C} 138,1) et C-1 (δ_{C} 125,6).

Ces observations permettent de positionner les deux oxyméthyles en position 3 et 5, le sucre en position 4 et la fonction acide à la position 1. La jonction entre la partie acide syringique et le β -glucose à travers la liaison éther C-4-O-C-1' a été confirmée grâce à la corrélation observée entre le proton H-1' (δ_{H} 5,10) et le carbone C-4 (δ_{C} 138,1).

Toutes ces données ont permis d'identifier CTR4.1 à l'acide benzoïque 3,5-diméthoxy-4- O - β -D-glucopyranoside **139** communément appelé acide glucosyringique isolé par Sung *et al.*, en 2008.

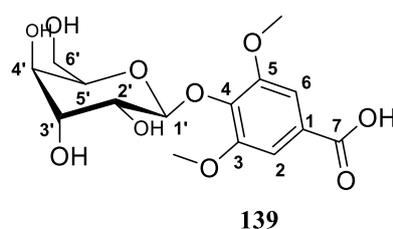


Tableau 37: Données de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) et ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de CTR4.1 et de l'acide glucosyringique (MeOH-*d*₄, 500MHz et 125 MHz) (Sung *et al.*, 2008).

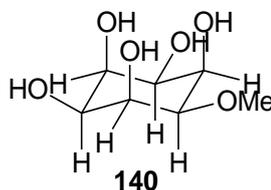
Position	CTR 4-1		L'acide glucosyringique (Sung <i>et al.</i> , 2008).	
	δ_H (nH, m, J (Hz))	δ_C (m)	δ_H (nH, m, J (Hz))	δ_C (m)
1	-	125,6	-	127,6
2/6	7,21 (2H, s)	107,3	7,39 (2H, s)	108,8
3/5	-	152,2	-	153,8
4	-	138,1	-	139,8
7	-	166,9	-	169,7
1'	5,10 (1H, d, J = 7,2 Hz)	101,9	5,09 (1H, d, J = 7,5 Hz)	104,3
2'	3,19 (1H, d, J = 5,6 Hz)	74,1	3,56 (1H, m)	75,3
3'	3,19 (1H, d, J = 5,6 Hz)	76,6	3,52 (1H, m)	77,3
4'	3,13 (1H, m)	69,8	5,52 (1H, m)	70,9
5'	3,06 (1H, m)	77,3	3,33 (1H, m)	77,9
6'	3,57 (1H, dd, J = 11,6 et 3,2 Hz) 3,39 (1H, q, J = 5,2 Hz)	60,9	3,72 (2H, dd, J = 11,5 et 4,9 Hz)	62,1
3/5-OCH ₃	3,78 (3H, s)	56,3	3,92 (2x3H, s)	57,3
-COOH	12, 86 (1H, s)	-	-	-
-OH-sucre	5,07 (1H, sl), 4,97 (1H, sl) ; 4,91 (1H, sl), 4,30 (1H, t, J = 5,2 Hz)	-	-	-

II.1.2.2.4. Le polyalcool

II.1.2.2.4.1. Identification de CTR4.3 (1-*O*-methyl-*cis*-inositol)

Le composé CTR 4.3 a été obtenu sous forme de cristaux blancs dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (22-3). Il est soluble dans l'eau.

Son spectre de masse FAB en mode négatif (**Figure 74**) montre le pic de l'ion pseudo moléculaire [M-H]⁺ à *m/z* 193,1. L'analyse des spectres RMN 1D et 2D combinée à son spectre de masse a permis de lui attribuer la formule C₇H₁₄O₆ renfermant un degré d'insaturation.



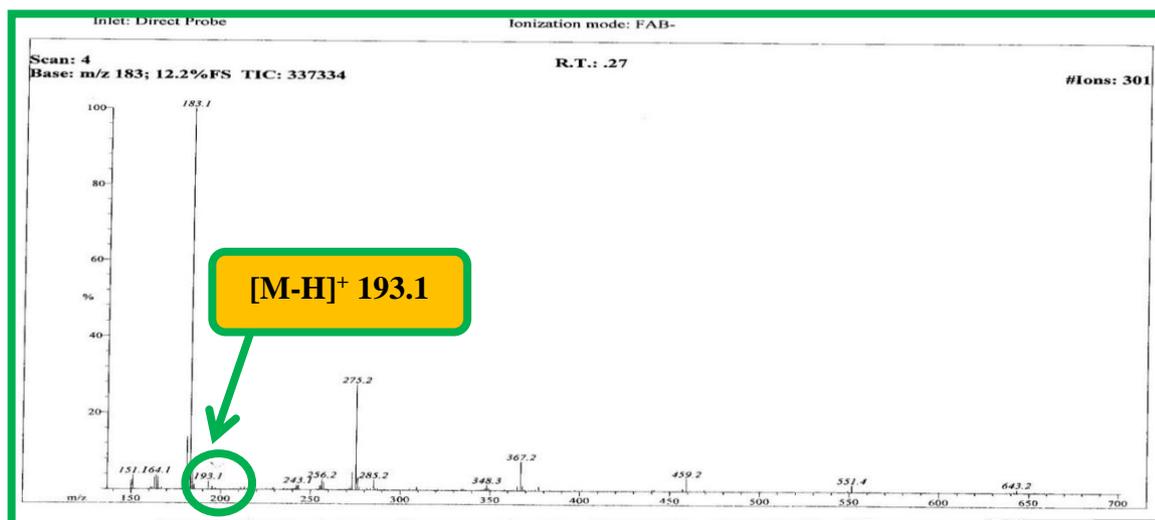


Figure 74: Spectre de FAB⁺ de CTR 4.3

L'analyse de son spectre de RMN ¹H (Figure 75) fait ressortir :

- Deux triplets d'un proton chacun à δ_H 4,17 (1H, t, $J = 4,0$ Hz) et 3,96 (1H, t, $J = 4,0$ Hz) attribuables aux protons H-3 et H-2 positionnés en *cis* sur un noyau d'inositol du fait de leurs constantes de couplage (Almeida *et al.*, 2012) ;
- Deux quintuplets à δ_H 3,65 (1H, qt, $J = 6,8$ et 3,2 Hz), 3,31 (1H, qt, $J = 3,2$ et 6,8 Hz) dus aux protons H-1, H-4 couplant avec des protons en position *cis* et *trans* ;
- Un multiplet à δ_H 3,52 (2H, m) attribuable aux protons H-5 et H-6 ;
- Un singulet à δ_H 3,36 (3H, s) attribuable aux protons d'un oxyméthyle.

L'ensemble de toutes ces données nous laisse penser que CTR4-3 est un dérivé de l'inositol (Almeida *et al.*, 2012).

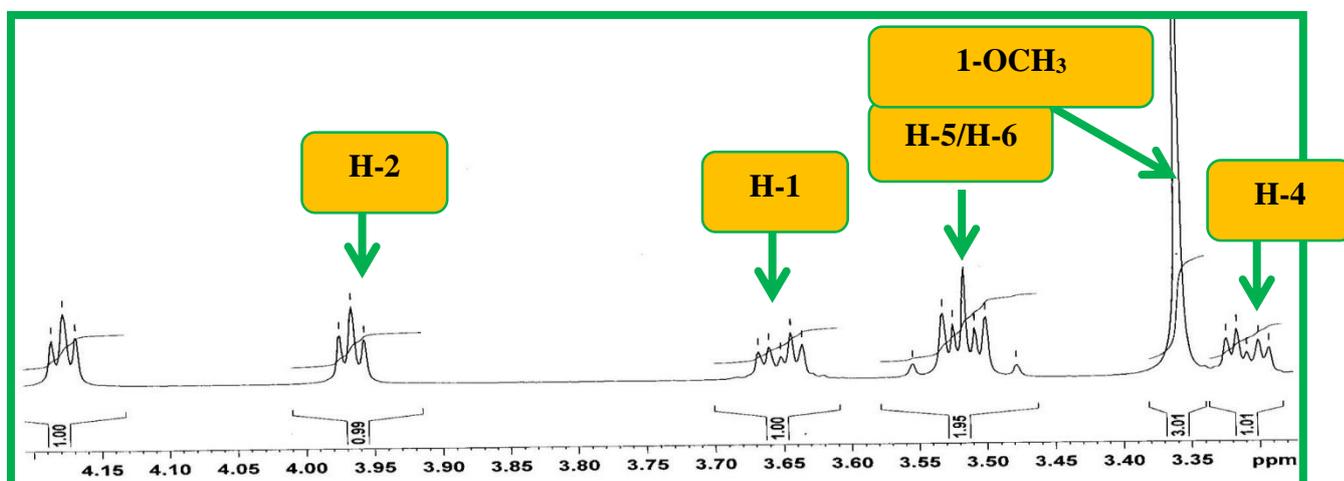


Figure 75: Spectre de RMN ¹H (400 MHz, D₂O) de CTR 4.3

L'étude de son spectre COSY (**Figure 76**) nous a permis non seulement de relier les signaux protons entre eux mais aussi de ressortir la structure du composé CTR4.3.

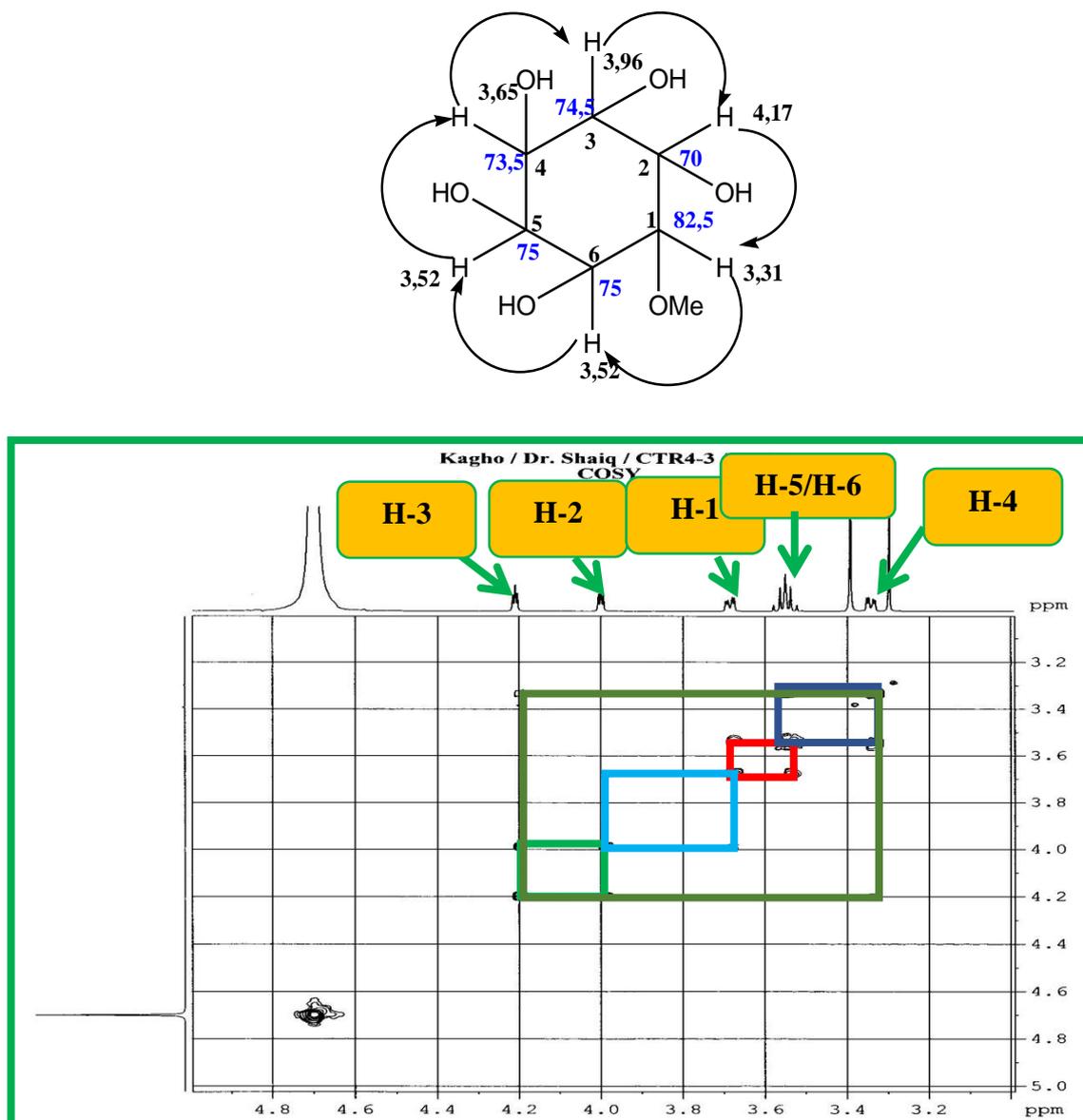


Figure 76: Spectre COSY de CTR 4.3

L'exploitation de son spectre HMBC (**Figure 77**) nous a permis de positionner l'oxyméthyle.

En effet, nous observons des corrélations entre :

- Les protons de l'oxyméthyle et les carbones C-6 et C-1 ;
- H-2 et les carbones C-3, C-6 et C-1 ;
- H-3 et les carbones C-2, C-1, C-4 et C-5.

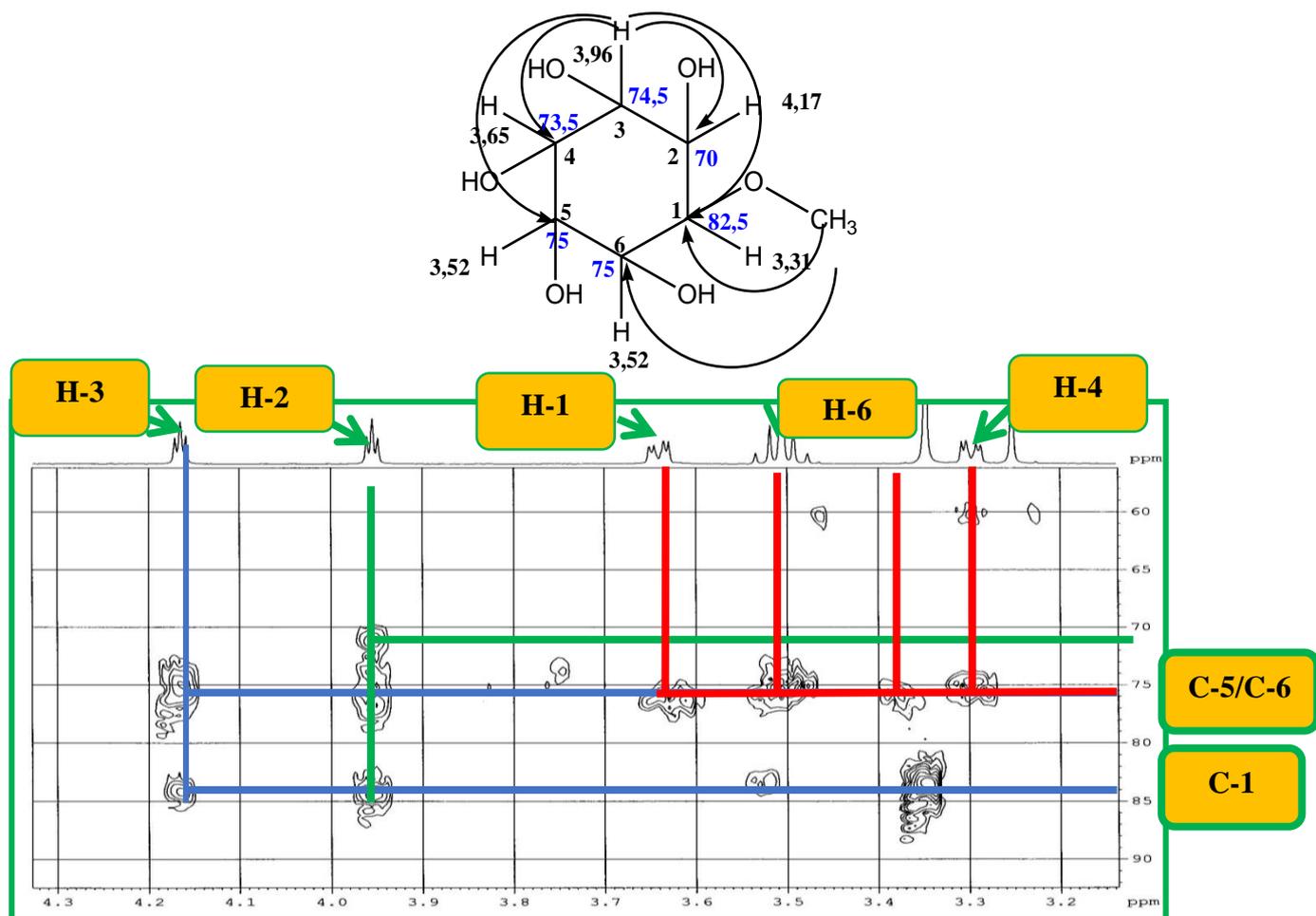
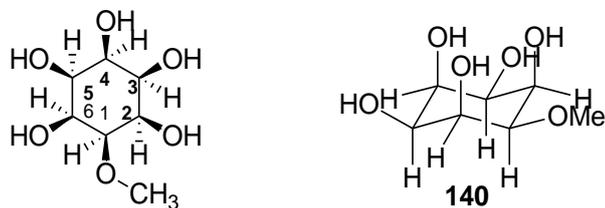


Figure 77: Spectre HMBC de CTR 4.3

L'exploitation de son spectre NOESY (Figure 84) révèle des corrélations découlant des couplages spatiaux entre les protons. H-3 et H-2 ; H-2 et H-1 ; H-1 et H-6 ; H-6 et H-5 ; H-5 et H-4 ; H-4 et H-3 respectivement. Cette information permet de déduire que tous les protons du cycle sont du même côté.



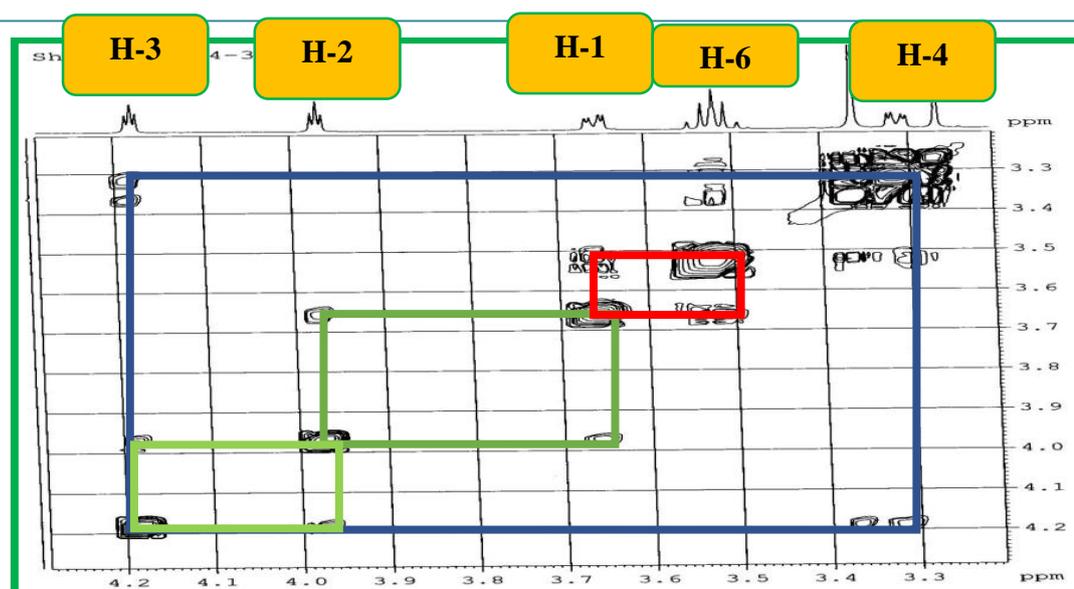


Figure 78: Spectre de NOESY de CTR 4.3

Toutes ces données ont permis d'obtenir la structure suivante qui est celle de la 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol isolée par Mehmood et Malik en 2011.

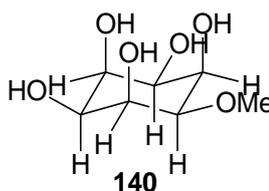
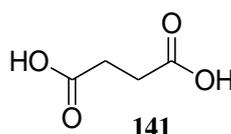


Tableau 38: Données de RMN ^1H et ^{13}C (D_2O , 400 MHz, 100 MHz) de CTR4.3 et du 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol (D_2O , 400MHz et 100 MHz) (Mehmood et Malik, 2011).

Position	CTR4.3		1- <i>O</i> -méthyl- <i>cis</i> -inositol (Mehmood et Malik, 2011)	
	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)	δ_{H} (nH, m, J (Hz))	δ_{C} (m)
1	3,31 (1H, qt, $J = 6,8$ et $3,2$ Hz)	82,5	3,23 (1H, lt, $J = 3,0$ Hz)	81,1
2	4,17 (1H, t, $J = 4,0$ Hz)	70	3,88 (1H, ddl, $J = 3,6$ et $3,0$ Hz)	72,1
3	3,96 (1H, t, $J = 4,0$ Hz)	74,5	3,39-3,46 (1H, lm)	73,4
4	3,65 (1H, qt, $J = 6,8$ et $3,2$ Hz),	73,5	3,57 (1H, ldd, $J = 3,0$ et $2,4$ Hz)	70,5
5	3,52 (1H, m)	75	3,39-3,46 (1H, lm)	72,3
6	3,52 (1H, m)	75	4,09 (1H, ldd, $J = 3,6$ et $3,0$ Hz)	68,1
OCH ₃	3,36 (3H, s)	60	3,27 (3H, s)	57,1

II.1.2.2.1- Identification de CTR4.2 (l'acide succinique)

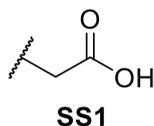


Le composé CTR4.2 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (47-3). Il est soluble dans le DMSO et répond positivement aux test des acides carboxyliques.

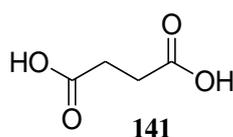
Son spectre de masse FAB en mode positif (**Figure 79**) montre le pic de l'ion pseudo moléculaire $[M+H]^+$ à m/z 119,1. L'analyse de ses données de RMN couplée à la masse nous a permis de lui attribuer la formule brute $C_4H_6O_4$ renfermant deux degrés d'insaturation.

L'analyse de son spectre de RMN 1H (**Figure 80**) présente :

- Un singulet d'un proton à δ_H 12,2 (1H, s) attribuable aux protons d'une fonction acide carboxylique ;
- Un autre singulet de deux protons à δ_H 2,40 caractéristique d'un méthylène en α d'un carbonyle.
- Des méthylènes en α d'un carbonyle.



Compte tenu du peu d'information que nous procure le spectre proton, nous pensons que cette molécule possède un plan de symétrie. De plus, la masse de la **sous structure 1** est en réalité la moitié de la masse globale de notre molécule. Mises ensemble, ces données nous ont permis d'attribuer à CTR4.2 la structure **141** qui est celle de l'acide butan-1,4-dioïque communément appelé acide succinique, isolé de la biomasse de *Agave sisala* par Santos *et al.*, en 2015.



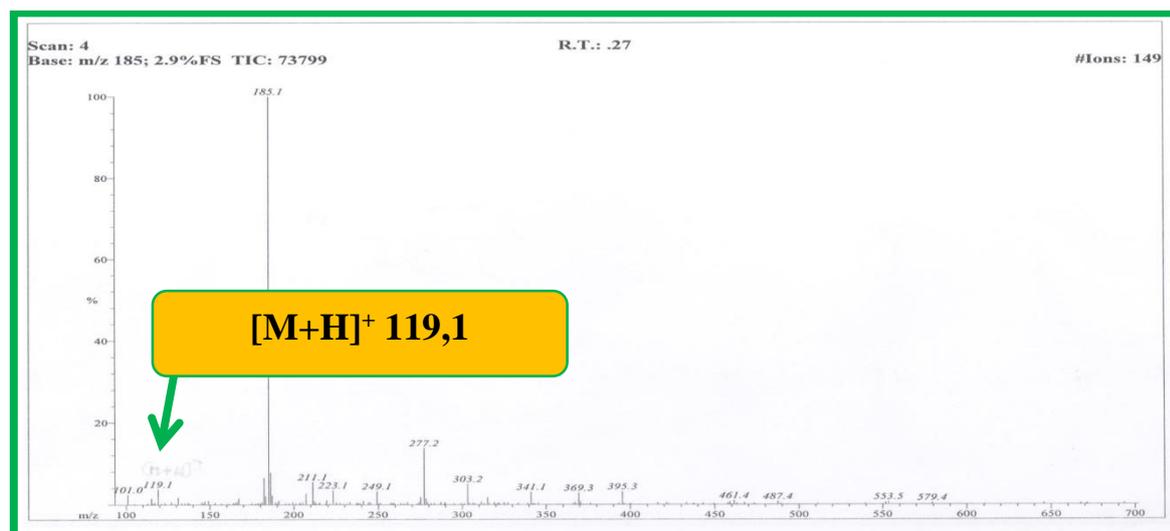


Figure 79: Spectre FAB⁺ de CTR 4.2



Figure 80: Spectre de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) de CTR 4.2

Tableau 39: Données de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) de CTR4.2 et de l'acide succinique (Santos *et al.*, 2015).

Position	CTR4.2	Acide succinique (Santos <i>et al.</i> , 2015)
	δ_H (nH, m)	δ_H (nH, m)
1	12,15 (2H, s)	12,15 (2H, s)
2	2,49 (4H, s)	Pas de valeur dans la littérature

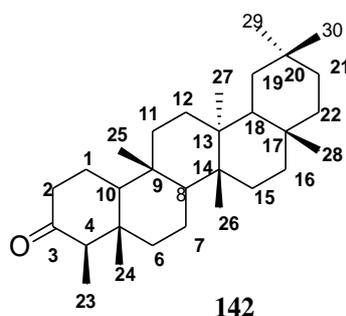
II.1.2.2.5. Les triterpénoïdes

II.1.2.2.5.1. Identification de CTET0 (friedéline)

Le composé CTET0 a été obtenu sous forme de poudres blanches dans le système Hex/AcOEt (49-1). Il est soluble dans le chloroforme et fond entre 258,7 et 260,0 °C. Il répond

positivement au test de Liebermann-Burchard en donnant une coloration rouge violacé caractéristique des triterpènes.

Sur son spectre de masse en impact électronique, on observe le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 426,2. Les données de ce spectre, combinées à celles de RMN ^1H et ^{13}C permettent d'attribuer à CTET0 la formule brute $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$, comportant six insaturations.



Son spectre de RMN ^1H (**Figure 81**) fait ressortir, huit méthyles à δ_{H} 0,71 (3H, s, H-24); 0,85 (3H, s, H-25); 0,86 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, H-23); 0,93 (3H, s, H-29); 0,99 (6H, s, H-30, 26); 1,03 (3H, s, H-27) et 1,16 (3H, s, H-28). Le doublet à δ_{H} 0,86 est caractéristique des protons appartenant au méthyle 23 des triterpènes pentacycliques de la série friedélane (Patra *et al.*, 1990). Cette affirmation est confirmée par l'observation sur le spectre COSY de CTET0 d'une corrélation entre le signal de ce doublet de trois protons à δ_{H} 0,86 (3H, d, $J = 6,0$ Hz ; CH_3 -23) et celui d'un quadruplet d'un proton à δ_{H} 2,31 (1H; q; $J = 7,2$ Hz, H-4)

Toujours sur ce spectre, on observe entre 1,18 et 2,40 ppm des signaux attribuables à des méthylènes, dont celui à δ_{H} 2,39 (1H, dd, $J = 13,6$ et 1,6 Hz) correspondant au proton H-2a, ainsi qu'un multiplet intégrant pour un proton à δ_{H} 2,23 (H-2b).

L'analyse de son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 82**) couplé aux spectres DEPT 90 et 135 fait ressortir 30 signaux de carbones regroupés en :

- Sept atomes de carbone quaternaires dont un carbonyle de cétone à δ_{C} 213,2 ;
- Quatre méthines ;
- Onze méthylènes ;
- Huit méthyles dont celui à δ_{C} 6,8 caractéristique du méthyle 23 de la série friedélane (Mahato et Kundu, 1994).

Toutes ces données comparées à celles dans la littérature permettent d'attribuer à CTET0 la structure **142**, qui est celle de la friedéline, (Sousa *et al.*, 2012 ; Klass *et al.*, 1992).

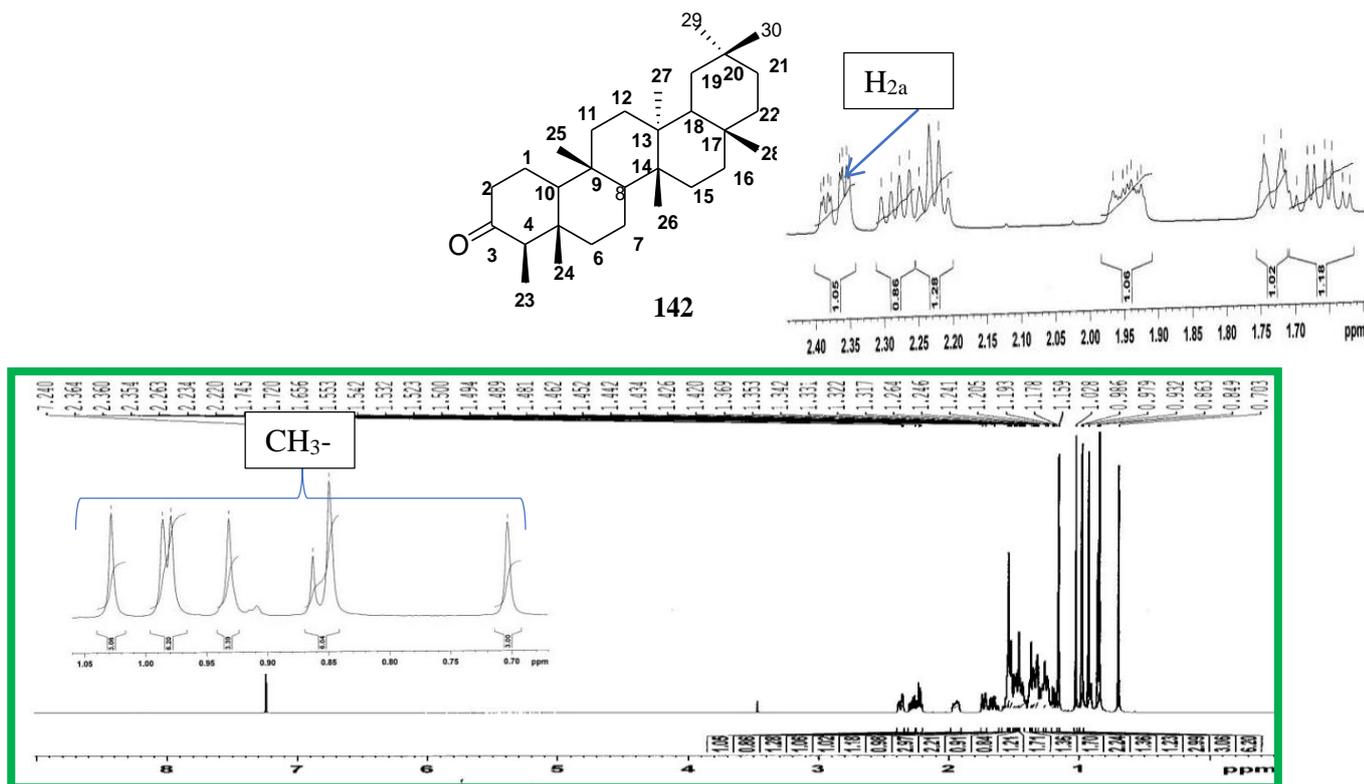


Figure 81: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de CTET0

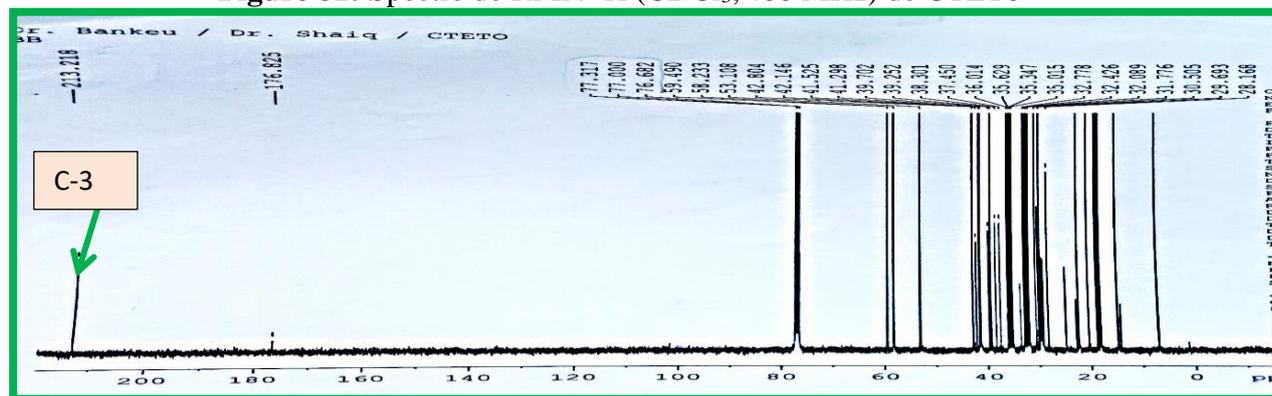


Figure 82: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de CTET0

Tableau 40 : Données de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de CTET0 et de la friedéline (CDCl_3 , 100 MHz) (Sousa *et al.*, 2012)

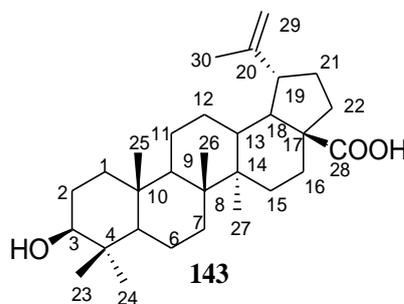
Position	CTET 0	Friedéline (Sousa <i>et al.</i> , 2012)	Position	CTET 0	Friedéline (Sousa <i>et al.</i> , 2012)
	δ_c (m)	δ_c (m)		δ_c (m)	δ_c (m)
1	22,3	22,3	16	36,0	36,0
2	41,5	41,5	17	29,7	30,0
3	213,2	212,9	18	42,8	42,9
4	58,2	58,3	19	35,3	35,3

5	42,1	42,8	20	28,2	28,2
6	41,3	41,3	21	32,8	32,7
7	18,2	18,3	22	39,3	39,2
8	53,1	52,9	23	6,8	6,8
9	37,5	37,5	24	14,7	14,7
10	59,5	59,5	25	17,9	17,9
11	35,6	35,7	26	20,3	20,2
12	30,5	30,5	27	18,7	18,7
13	39,7	39,7	28	32,1	31,9
14	38,3	38,3	29	35,0	35,0
15	32,4	32,4	30	31,8	31,7

II.1.2.2.5.2. Identification de CTET6 (l'acide bétulinique)

Le composé CTET 6 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange Hex/AcOEt (47-3). Il est soluble dans la pyridine et répond positivement au test de Libermann-Burchard, caractéristique des triterpènes.

Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 83**) montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 456,3, compatible avec la formule brute $C_{30}H_{48}O_3$, comportant sept insaturations.



Sur son spectre de RMN 1H (**Figure 84** et **85**), on observe un signal correspondant à celui des protons oléfiniques à δ_H 4,76 (2H, ls) caractéristiques d'un groupe isoprényle terminal et attribuables aux protons H-29 de la double liaison des triterpènes de la série lup-20(29)-ène (Siddiqui *et al.*, 1988).

On observe également sur ce spectre deux multiplets d'un proton chacun à δ_H 3,44 (1H, m) et 3,52 (1H, m) attribuables respectivement au proton H-3 de l'oxyméthine et au proton H-19 portant l'isoprène.

La présence de six groupements méthyles à δ_H 1,21 (3H, s, CH₃-25), 1,06 (3H, s, CH₃-28), 1,05 (3H, s, CH₃-23), 0,99 (3H, s, CH₃-24), 0,80 (3H, s, CH₃-26), 1,78 (3H, s, CH₃-30) dont le méthyle d'un groupement isoprénique confirmant ainsi le squelette de type lupane.

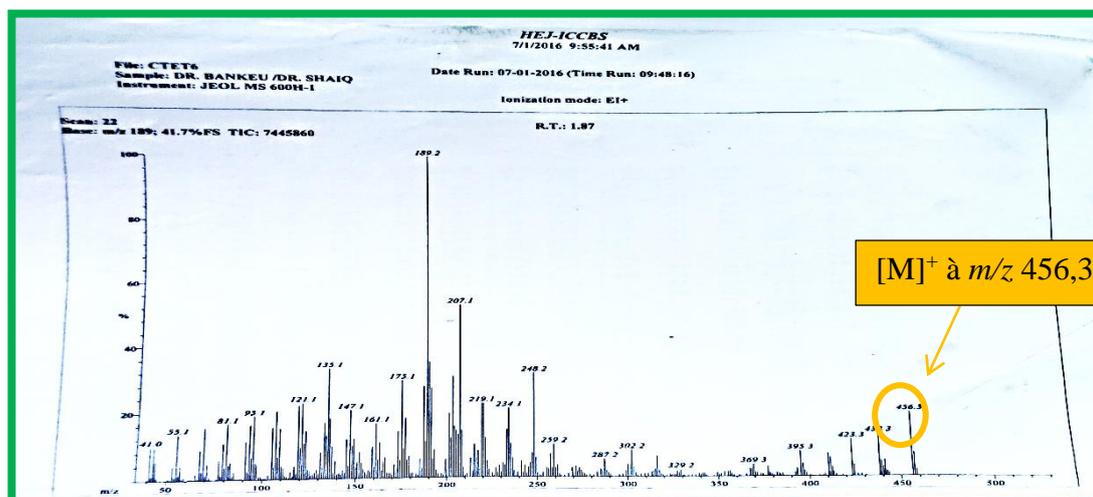
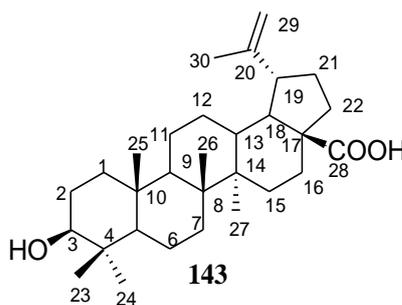


Figure 83: Spectre IE de CTET 6

Son spectre de RMN ¹³C totalement découplé large bande fait ressortir 30 signaux de carbones repartis grâce à la technique DEPT et HSQC en 6 méthyles, 11 méthylènes, 6 méthines et 6 carbones quaternaires. Les déplacements chimiques à δ_H 109,9 ; 140,0 sont caractéristiques des carbones des triterpènes pentacycliques de type lup-20 (29)-ène (Siddiqui *et al.*, 1988).

Ces informations, comparées à celles de la littérature, permettent d'attribuer à CTET6 la structure **143**, qui est celle de l'acide 3 β -hydroxy-lup-20(29)-en-28-oïque communément appelé l'acide bétulinique.



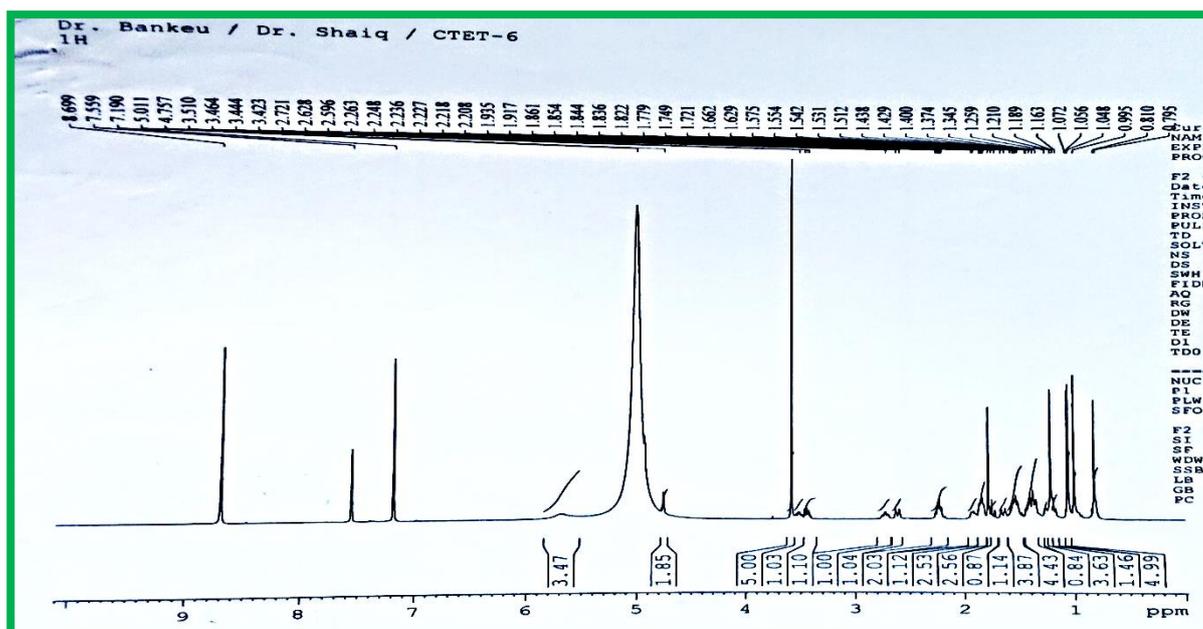


Figure 84: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de CTET 6

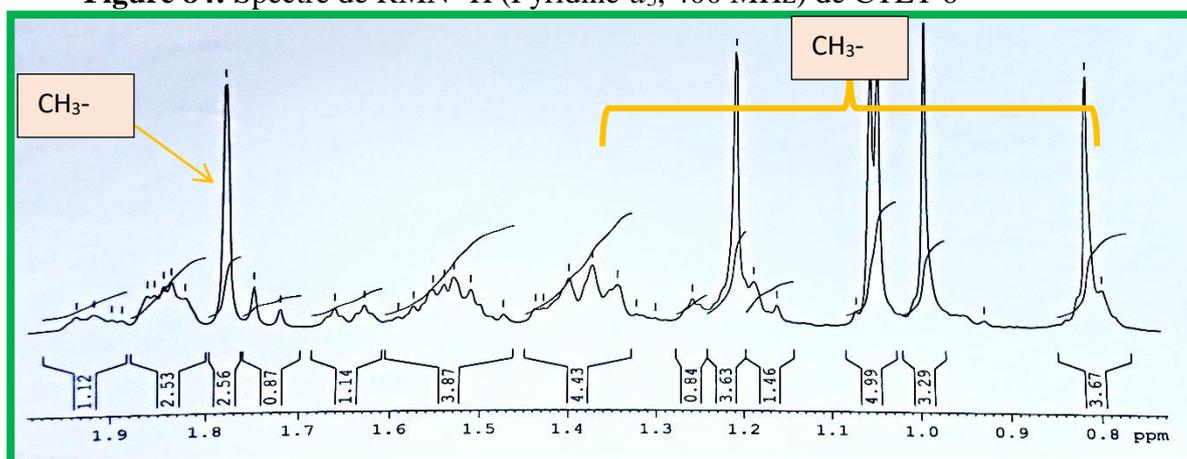


Figure 85: Spectre de RMN ^1H élargi (0,80-1,95 ppm) (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de CTET 6

Tableau 41: Données de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de CTET6 et de l'acide bétulinique (CDCl_3 , 75 MHz) (Siddiqui *et al.*, 1988)

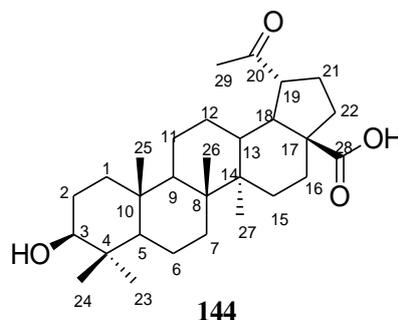
Position	CTET6	Acide bétulinique (Siddiqui <i>et al.</i> , 1988)	Position	CTET6	Acide bétulinique (Siddiqui <i>et al.</i> , 1988)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	39,3	38,7	16	32,8	32,1
2	28,3	27,4	17	55,9	56,3
3	78,1	78,9	18	47,7	46,8
4	39,5	38,8	19	49,7	49,2
5	55,9	55,3	20	150,7	150,3

6	18,7	18,3	21	30,2	29,7
7	34,8	34,3	22	37,6	37,0
8	41,0	40,7	23	28,6	27,9
9	50,9	50,5	24	16,3	15,3
10	37,5	37,2	25	16,4	16,0
11	21,2	20,8	26	16,4	16,1
12	26,1	25,5	27	14,9	14,7
13	38,6	38,4	28	179	180,5
14	42,6	42,4	29	109,9	109,6
15	31,2	30,5	30	19,4	19,4

II.2.2.5.3. Identification de CTET 17 (l'acide platanique)

Le composé CTET17 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système Hex/AcOEt (49-1). Il est soluble dans la pyridine et répond positivement au test de Liebermann-Burchard en donnant une coloration rouge violacé caractéristique des triterpènes.

Sur son spectre de masse en impact électronique, on observe le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 458,35. Les données de ce spectre, combinées à celles de RMN 1H et ^{13}C permettent d'attribuer à CTET17 la formule brute $C_{29}H_{46}O_4$, renfermant sept sites d'insaturation.



Son spectre de RMN 1H (**Figure 86**) réalisé dans la pyridine fait ressortir entre autre, six signaux de méthyles tous singulet à δ_H 0,77 (3H, s, H-24), 0,99 (3H, s, H-25), 1,01(3H, s, H-26), 1,08 (3H, s, H-27), 1,2 (3H, s, H-23) et 2,21 (3H, s, H-29), un triplet à δ_H 3,43 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H-3) et un doublet de triplet à 3,70 (1H, td, $J = 11,2$ et 4,0 Hz, H-19) (Roque et Olea, 1980).

L'analyse de son spectre de RMN ^{13}C couplé (**Figure 87**) aux spectres DEPT et HSQC fait ressortir trente signaux de carbone regroupés en :

- Sept carbones quaternaires dont un carbonyle de cétone et un carbonyle d'acide carboxylique à δ_C 211,7 ; 178,7 respectivement.
- Quatre méthines dont un oxyméthine à δ_C 78,0 ;
- Onze méthylènes ;
- Six méthyles dont celui à δ_C 52,2 attribuable au carbone C-29.

Toutes ces données comparées à celles de la littérature permettent sans ambiguïté d'attribuer à CTET17 la structure, qui est celle de l'acide platanique isolé par Fujioka *et al.*, en 1994.

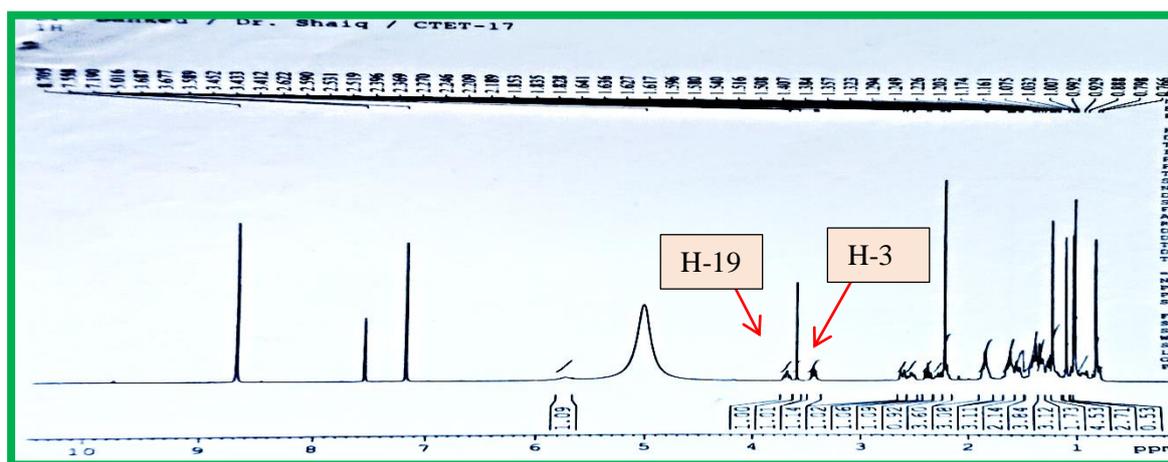
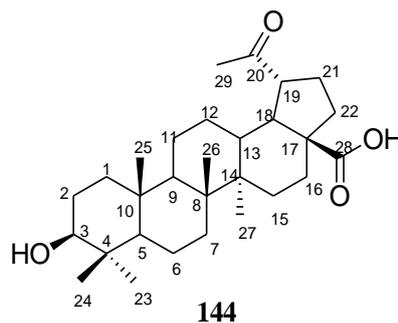


Figure 86: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 400 MHz) de CTET 17

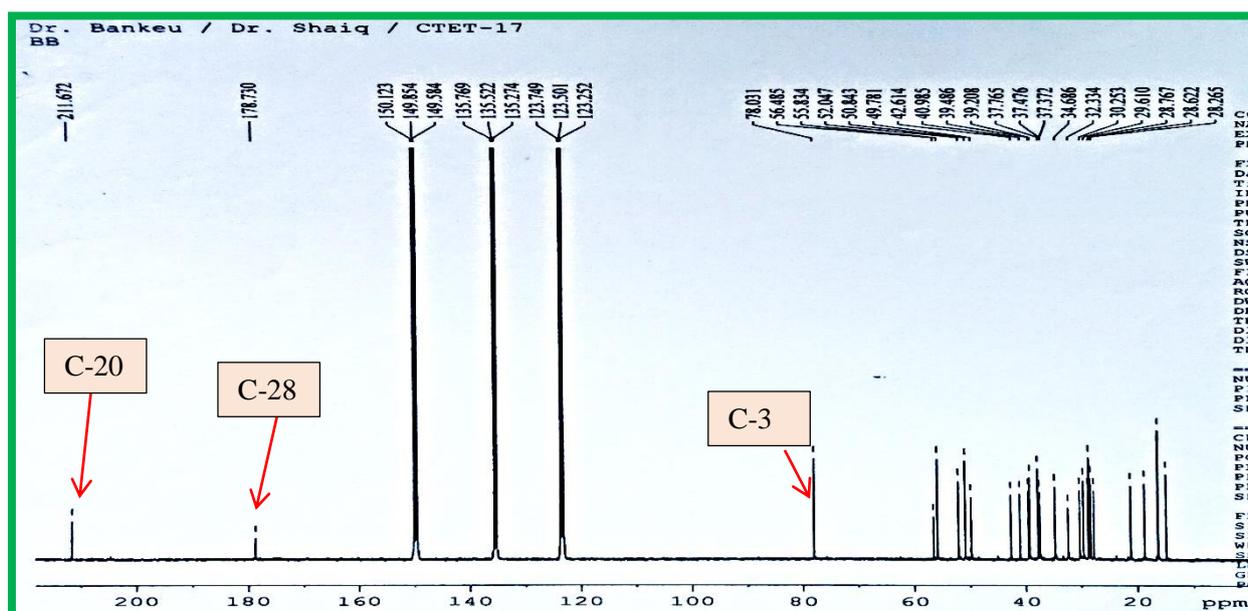


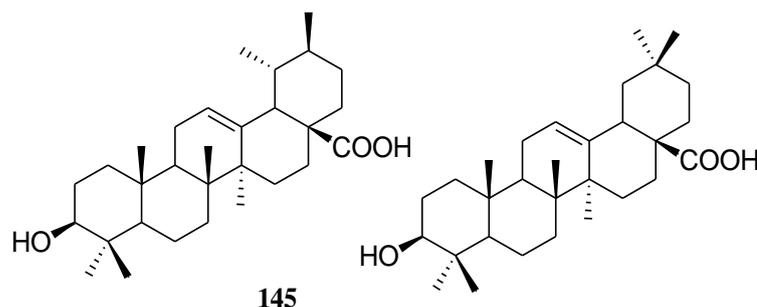
Figure 87: Spectre de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de CTET 17

Tableau 42: Données de RMN ^{13}C (Pyridine- d_5 , 100 MHz) de CTET17 et de l'acide platanique (CHCl_3-d_1 , 75 MHz) (Fujioka *et al.*, 1994).

Position	CTET17	Acide platanique (Fujioka <i>et al.</i> , 1994)	Position	CTET17	Acide platanique (Fujioka <i>et al.</i> , 1994)
	δ_c	δ_c		δ_c	δ_c
1	39,2	38,6	16	32,3	31,4
2	28,3	27,3	17	56,5	56,2
3	78,0	78,9	18	52,0	51,2
4	39,2	38,8	19	49,8	49,2
5	55,8	55,3	20	211,7	212,2
6	18,7	18,2	21	30,3	29,7
7	34,7	34,2	22	37,4	36,7
8	41,0	40,6	23	28,3	28,0
9	50,8	50,3	24	16,4	16,1
10	37,5	37,3	25	16,3	15,9
11	21,2	20,8	26	16,3	15,3
12	27,7	27,2	27	14,9	14,7
13	37,8	37,5	28	178,7	181,1
14	42,6	42,2	29	29,6	30,1
15	28,8	28,3	30	-	-

II.2.2.5.4. Identification de CTET 16 (mélange 59-41 d'acide oléanolique et ursolique)

Le composé CTET 16 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le système *n*-hexane/acétate d'éthyle (4-1). Il est soluble dans le CHCl₃ et réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, ce qui suggère que CTET 16 est un triterpénoïde. Son spectre de masse en impact électronique présente le pic de l'ion moléculaire [M]⁺ à *m/z* 456, 2 compatible avec la formule brute C₃₀H₄₈O₃ renfermant sept sites d'insaturation.



Son spectre de RMN ¹H (**Figure 88**) montre les signaux des protons oléfiniques à δ_H 5,26 (1H, sl) ; 5,22 (1H, sl) caractéristiques des triterpènes de type olean-12-ène et urs-12-ène, Un signal à 3,21 (2H, dd, *J* = 3,2 Hz) caractéristique du proton H-3 géminé à un hydroxyle. La présence de ces deux valeurs nous suggère que CTET 16 serait un mélange des acides ursolique et oléanolique.

Ses spectres de RMN ¹³C (**Figure 89**) totalement découplé large bande et de DEPT permettent de déceler plus de 30 carbones, dont ceux à δ_C 79,0 et 78,7 attribuables aux carbones C-3.

Les signaux à δ_C 125,8 et 137,9 ; 122,6 et 143,6 sont respectivement caractéristiques des carbones C-12 et C-13 des urs-12-ène et olean-12-ène (Mahato et Kundu, 1994).

L'existence de la fonction acide carboxylique a été confirmée par l'observation sur le spectre de RMN ¹³C de CTET16 d'un signal à δ_C 182,8.

L'analyse de toutes ces données spectrales ainsi que leurs comparaisons avec les données de la littérature (Mahato et Kundu, 1994) permettent d'identifier CTET16 comme étant le mélange 59-41 d'acide ursolique et oléanolique (**145**).

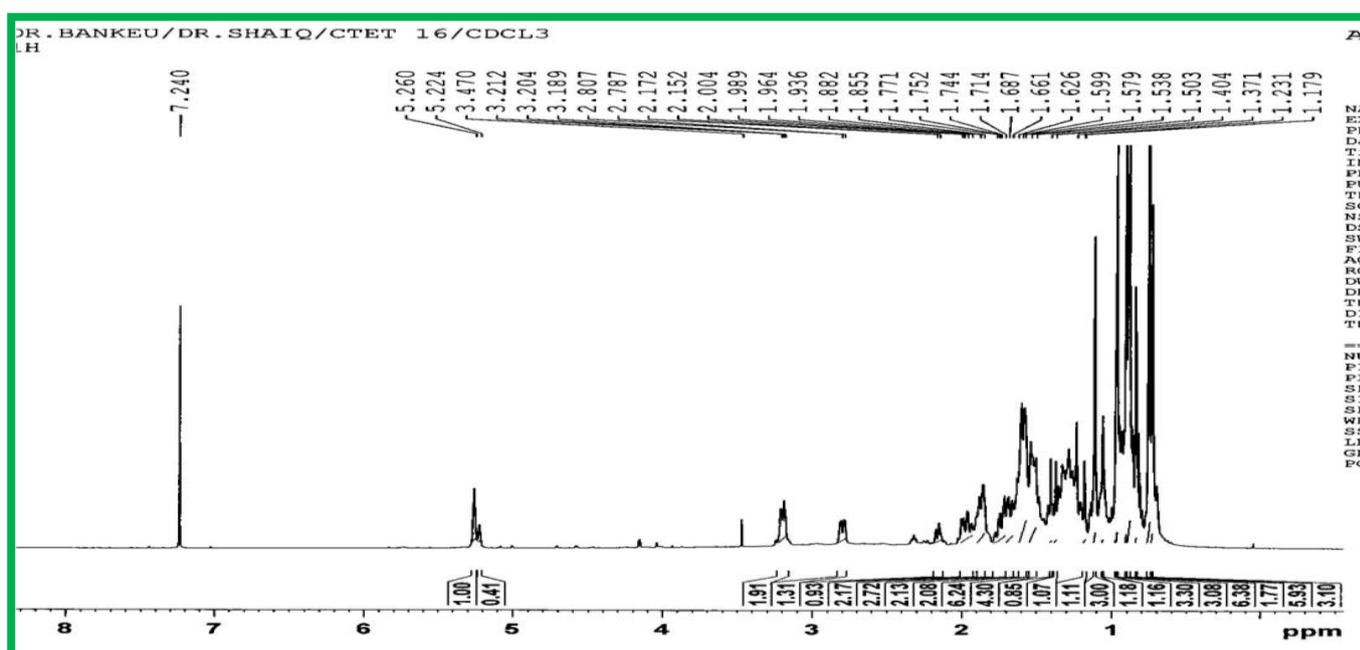
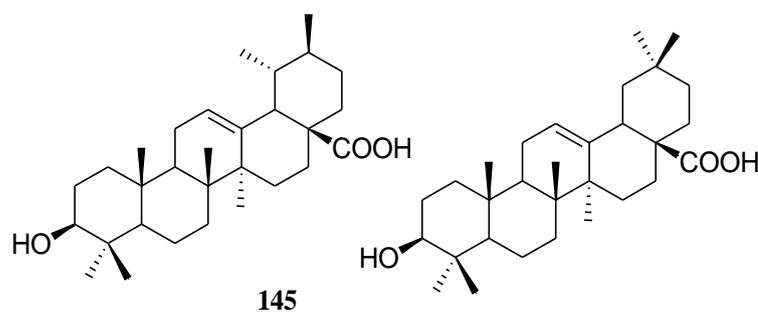


Figure 88: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de CTET 16

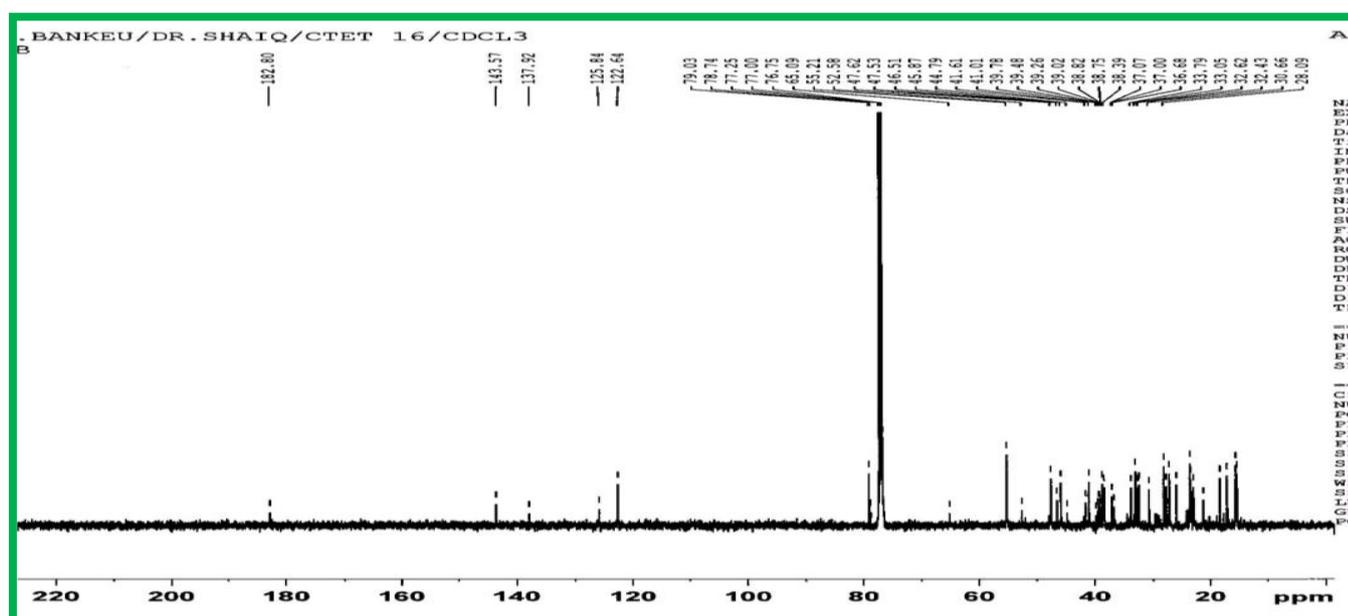


Figure 89: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de CTET 16

II.1.2.2.6. Identification des stérols

II.1.2.2.6.1- Identification du mélange de phytostérols, CTET3

Le composé CTET3 cristallise sous forme de paillettes blanches dans le mélange *n*-hexane/acétate d'éthyle (9-1). Il est soluble dans le chloroforme et réagit positivement au test de Liebermann-Burchard, donnant une coloration bleue qui vire rapidement au vert foncé, caractéristique des stérols.

Sur son spectre de masse en IE, on observe deux pics d'ions moléculaires $[M]^+$ à m/z 412,3 et 414,3 compatibles respectivement avec les formules brutes $C_{29}H_{46}O$ et $C_{29}H_{48}O$.

CTET3 a été identifié à un mélange de phytostérols constitué de stigmastérol et de β -sitostérol (Kovganko *et al.*, 1999) grâce à ses données de RMN 1H et ^{13}C (Figure 90 et 91) et une CCM comparative avec un échantillon de référence disponible au laboratoire.

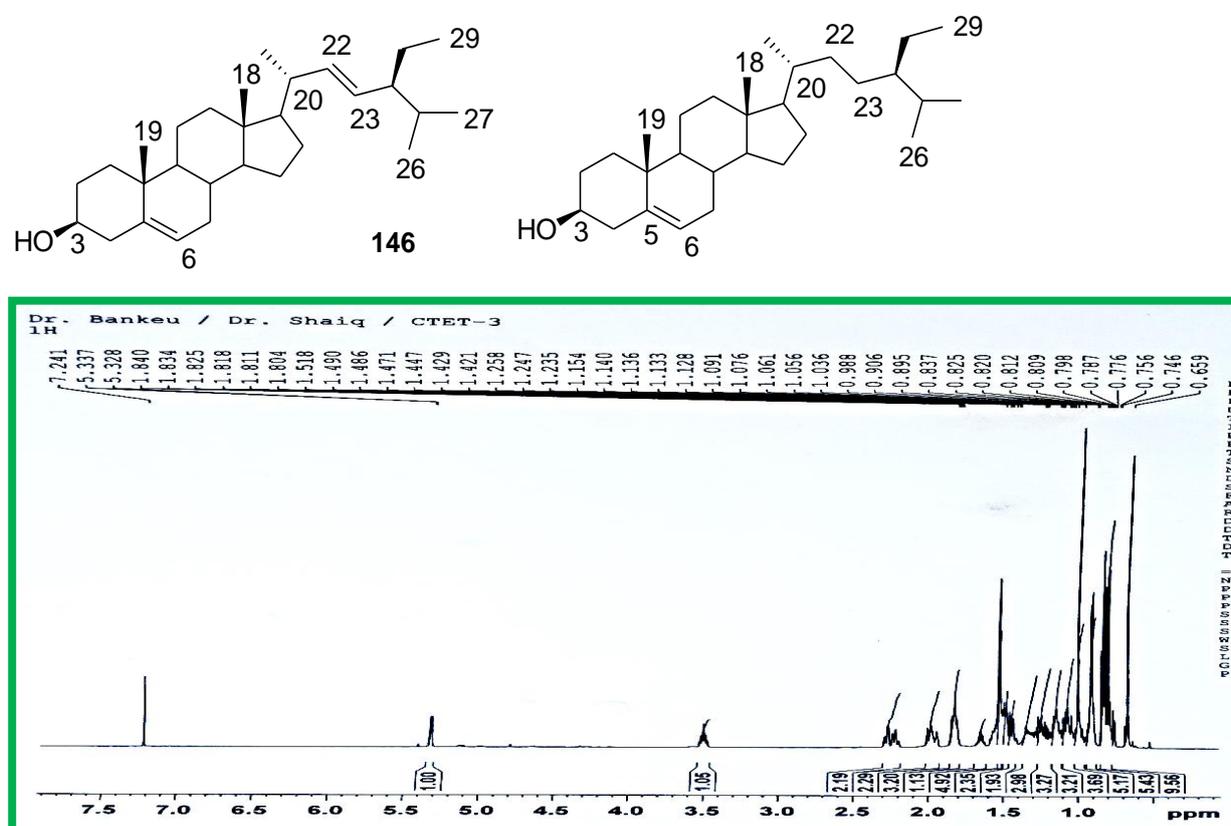


Figure 90: Spectre de RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz) de CTET3

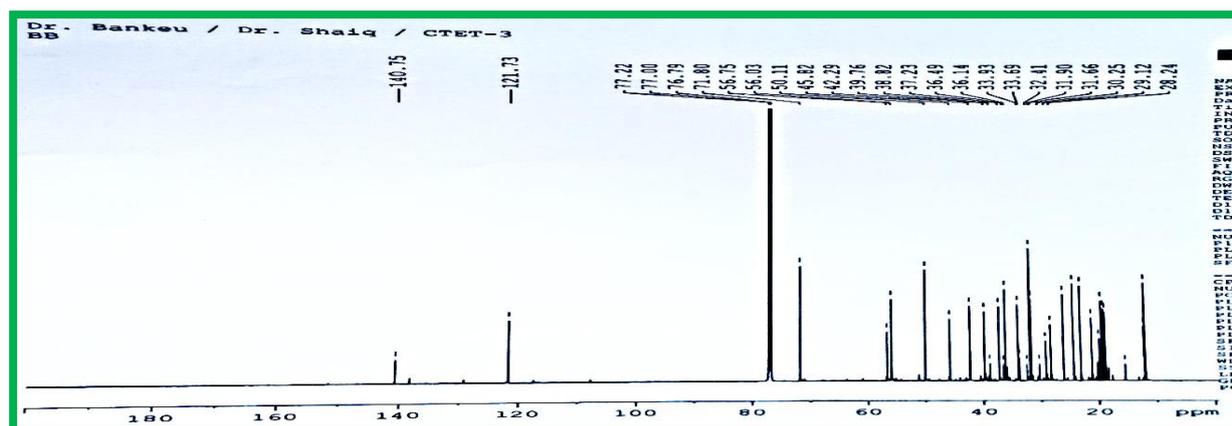


Figure 91: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) de CTET3

II.1.2.2.6.2. Identification de CTET5 (β -sitostérol 3-O- β -D-glucopyranoside)

Le composé CTET5 se présente sous forme de solide compact de couleur beige dans le mélange *n*-hexane/acétate d'éthyle (3-7). Il est soluble dans la pyridine et fond entre 275 -277 °C. Il réagit positivement aux tests de Molish et de Liebermann-Burchard, indiquant à la fois la nature glycosidique et stéroïdique.

Le composé CTET5 a été identifié au β -sitostérol 3-O- β -D-glucopyranoside (**66**) par CCM comparative avec un échantillon authentique disponible dans notre laboratoire d'une part et par ses données de RMN ^1H (Figure 92) d'autre part.

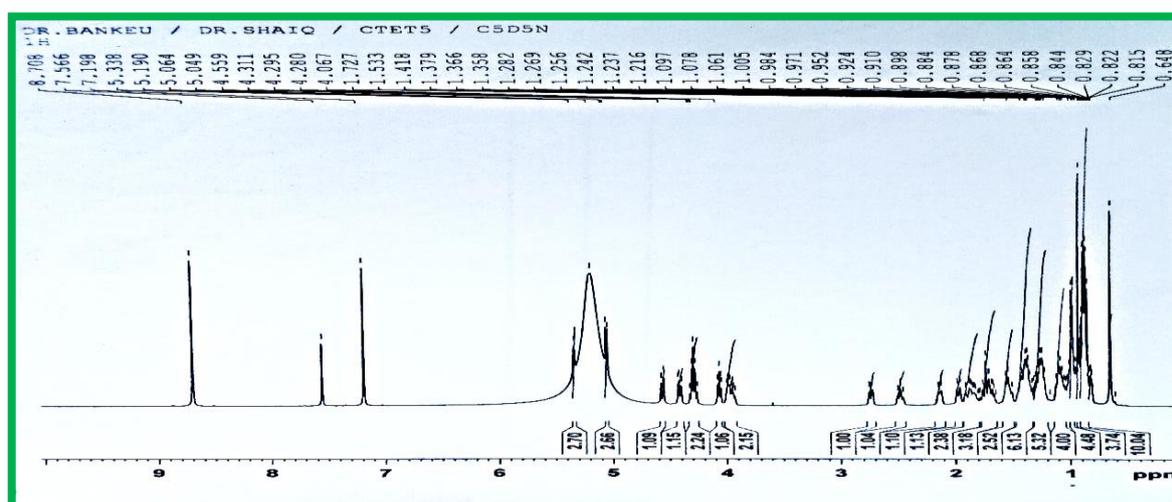
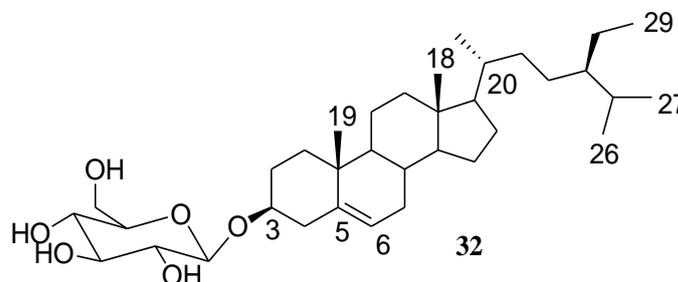


Figure 92: Spectre de RMN ^1H (Pyridine- d_5 , 500 MHz) de CTET 5

II.1.2.2.7. Les acides gras

II.1.2.2.7.1. Identification de CTET 15 (l'acide lacéroïque)

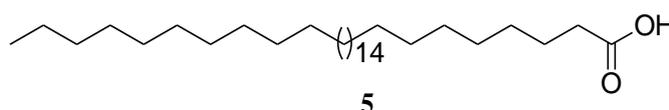
Le composé CTET15 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange *n*-hexane/acétate d'éthyle (9,8-0,2) et se solubilise dans le chloroforme.

Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire (**Figure 93**) $[M]^+$ à m/z 480,3. Sa formule moléculaire a été déduite suite à l'analyse de son spectre proton et 2D.

Sur son spectre de RMN 1H (**Figure 94**), nous observons cinq familles de protons repartis-en :

- Un large singulet d'un proton à δ_H 8,9 (1H, ls) ;
- Un triplet à δ_H 2,33 (2H, t, $J = 7,5$ Hz) attribuable à un proton proche d'une fonction carbonyle ;
- Un quadruplet à δ_H 1,62 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) ;
- Un ensemble de signaux attribuable aux signaux des protons des méthylènes entre 1,33-1,23 ;
- Un triplet à δ_H 0,86 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

L'interprétation des données COSY (**Figure 95**) nous montre les couplages 3J entre les protons H-2 et H-3, H-3 et H-4 et enfin entre les méthylènes de la longue chaîne et le méthyle terminal. Toutes ces données nous ont permis d'attribuer à CTET 15 la structure suivante qui est celle de l'acide lacéroïque



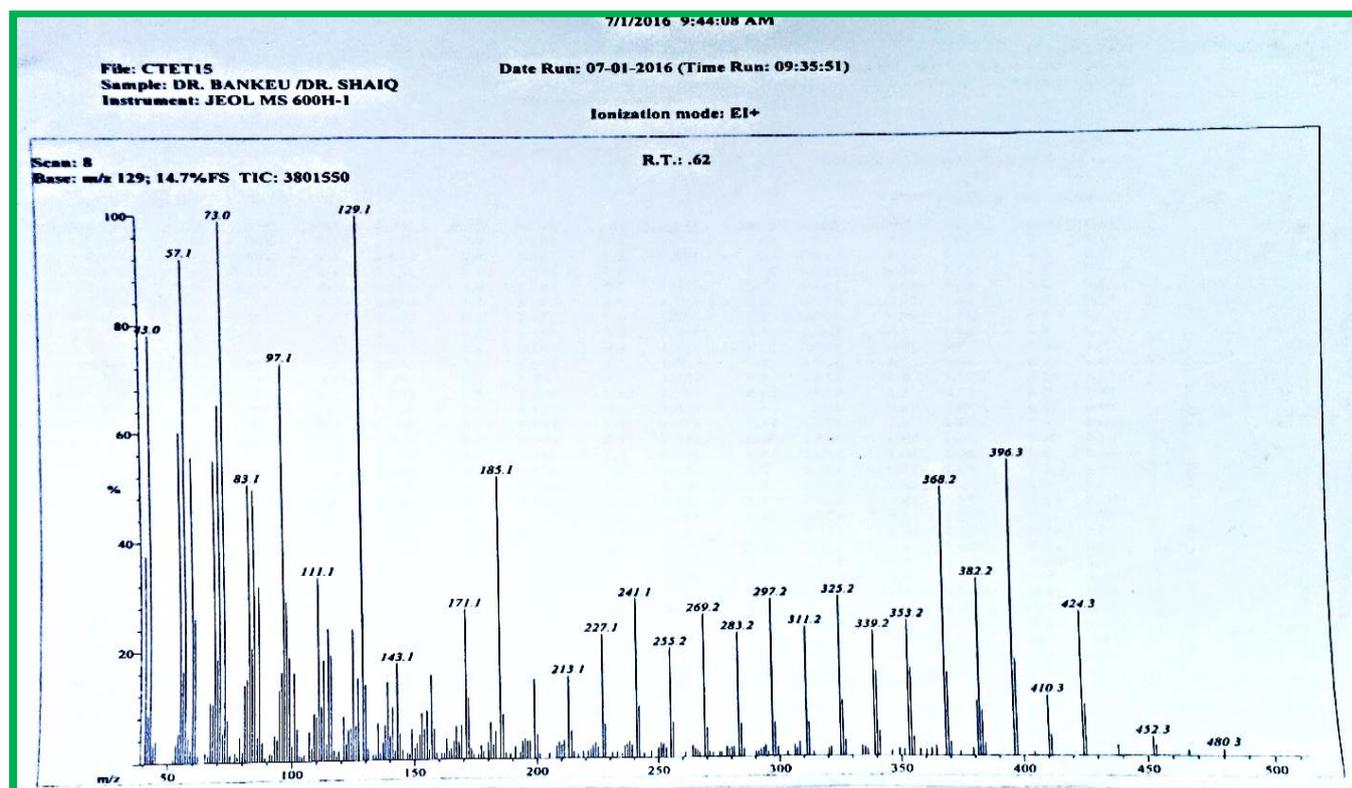


Figure 93: Spectre IE de CTET 15

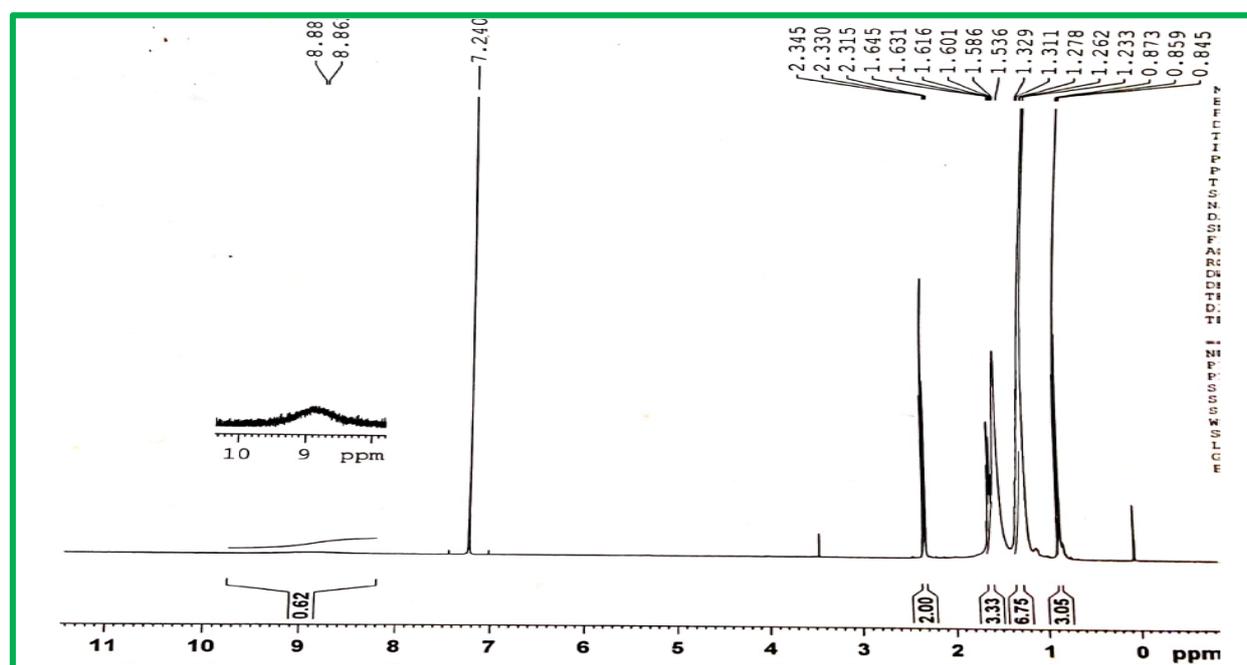


Figure 94: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de CTET 15

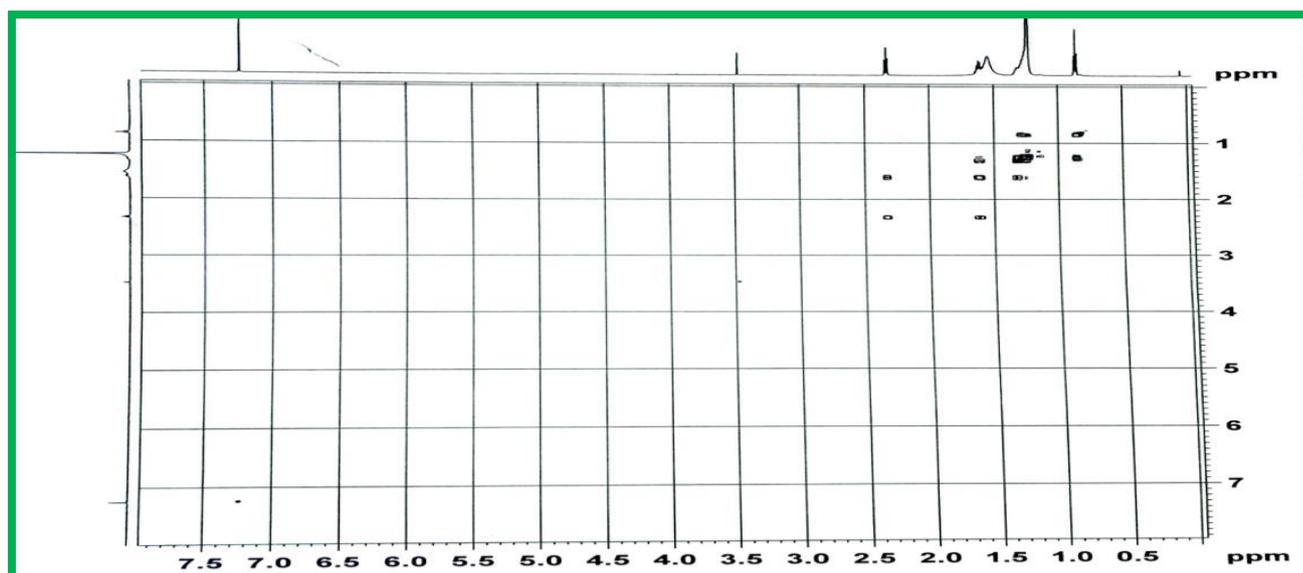


Figure 95: Spectre COSY de CTET 15

II.1.2.2.7.2. Identification de CTR 8 (l'acide stéarique)

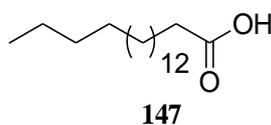
Le composé CTR8 a été obtenu sous forme de poudre blanche dans le mélange *n*-hexane/acétate d'éthyle (1-0) et se solubilise dans le chloroforme.

Son spectre de masse en impact électronique (Figure 96) montre le pic de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 284,1. Sa formule moléculaire a été déduite suite à l'analyse de son spectre proton et IE.

Sur son spectre de RMN 1H (Figure 97) nous observons quatre familles de protons repartis-en :

- Un triplet à δ_H 2,32 (2H, t, $J = 7,5$ Hz) attribuable à un proton porté par un carbone lié à un carbonyle ;
- Un quintuplet à δ_H 1,61 (2H, qt, $J = 7,5$ Hz) ;
- Un ensemble de signaux attribuable aux méthylènes entre 1,31-1,23 ;
- Un triplet à δ_H 0,86 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

L'interprétation de ses données nous a permis d'attribuer à CTR8 la structure 147 ci-dessous qui est celle de l'acide stéarique.



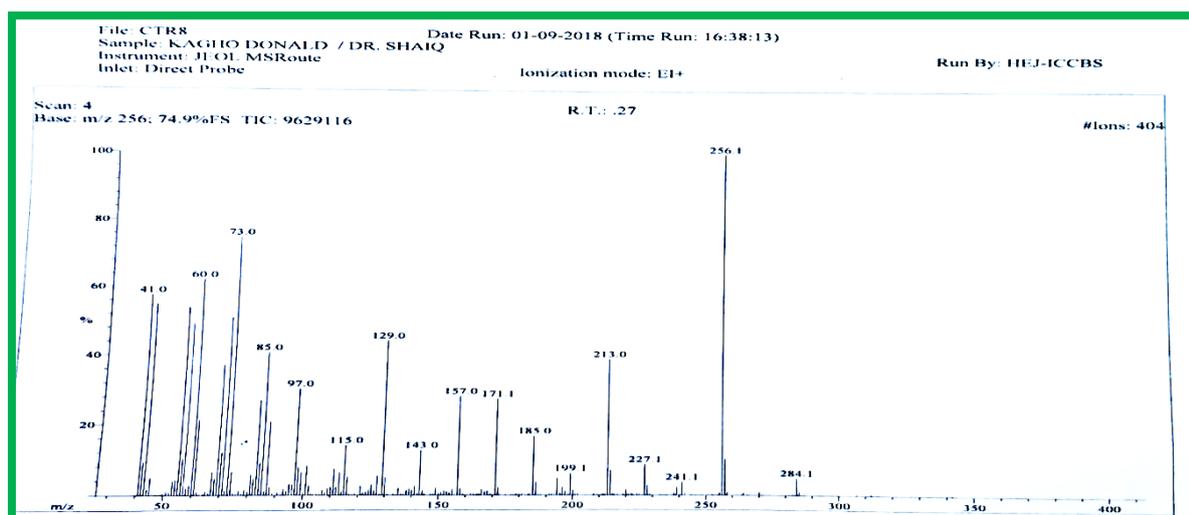


Figure 96 : Spectre IE de CTR8

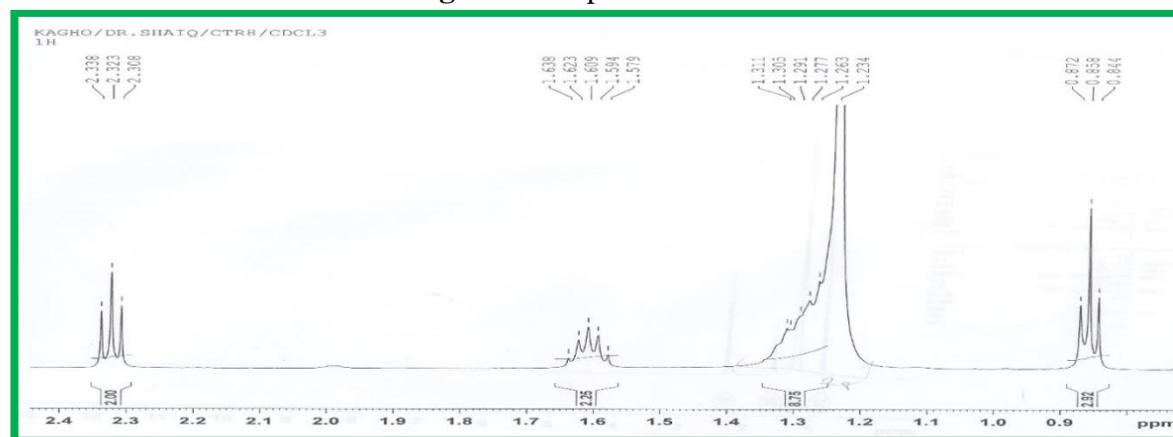


Figure 97: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de CTR8

II.2. TRANSFORMATIONS CHIMIQUES SUR QUELQUES COMPOSES ISOLES

Pour ces réactions de modifications structurales le choix des substrats (composés isolés) a été guidé par la présence des sites réactionnels, la similitude des squelettes, les quantités des produits. La disponibilité des réactifs et les activités biologiques ont motivé le choix des réactions. Le but de ces modifications est d'initier une étude de la relation structure/activité.

Différentes transformations chimiques ont été faites sur CTET 4.1 (**54**), CTR3 (**56**) et CTR1 (**136**) sur la base des critères énoncés plus haut. En effet, ces composés possèdent dans leur structure des groupements hydroxyles (sites réactionnels) en position C-4, C-4' et C-7'.

II.2.1. Réactions d'estérification

Les composés CTR1, CTR3 et CTET4.1 ont été soumis à des réactions d'acétylation en présence de l'anhydride acétique et de la pyridine. Nous avons ainsi obtenu les composés CTR1A (**148**), CTR2A (**149**) et CTR3A (**150**) respectivement.

II.2.1.1. Acétylation de CTR1

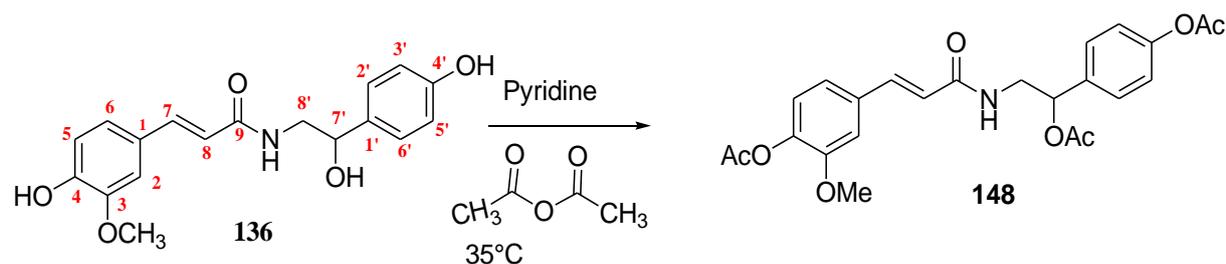


Schéma 15: Réaction d'acétylation de la *trans-N*-feruloyloctopamine

Le composé **148** a été obtenu sous forme de poudre jaune. Sa formule moléculaire $C_{24}H_{25}NO_8$ a été établie sous la base du pic $[M-Ac-H_2O]^+$ à m/z 395,2 (67,9) observé sur son spectre de masse obtenu par impact électronique et les données de RMN 1H .

Le spectre de RMN 1H de CTR1A comparé à celui de la *trans-N*-feruloyloctopamine (**136**) a montré en plus, les signaux appartenant à trois singulets de trois protons chacun à δ_H 2,3 (3H, s) ; 2,29 (3H, s) ; 2,1 (3H, s) attribuables aux méthyles des groupements acétyles. On peut constater aussi sur ce spectre la présence d'un signal à δ_H 5,77 (1H, lt, $J = 4,0$ Hz ; N-H) correspondant au proton fixé sur l'azote de la fonction amide. Ces données spectrales comparées à celles décrites dans la littérature nous ont permis d'attribuer à CTR1A la structure **148** qui est celle du triacétyl de *trans-N*-feruloyloctopamine.

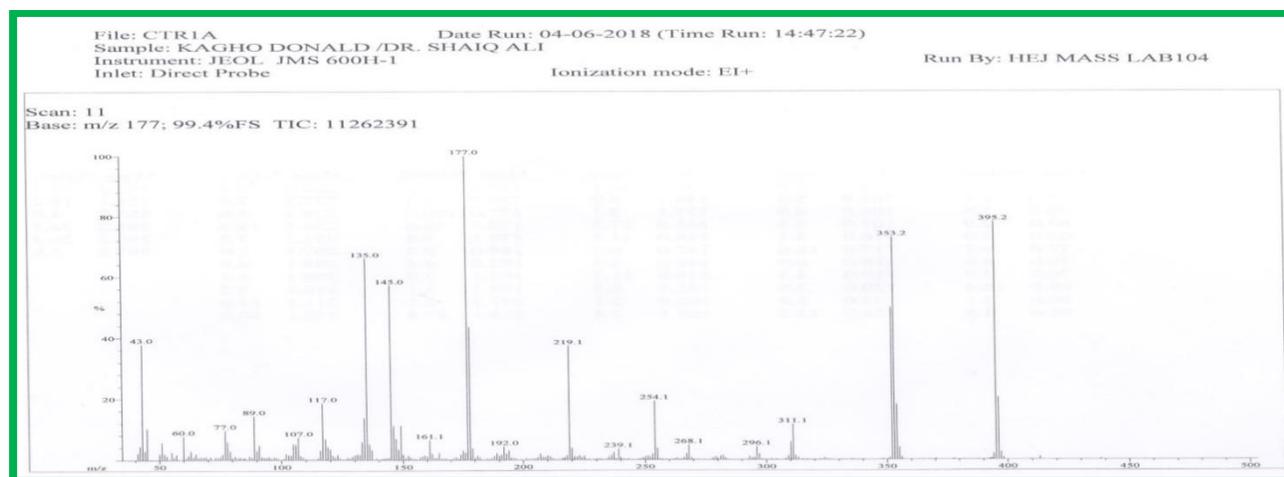
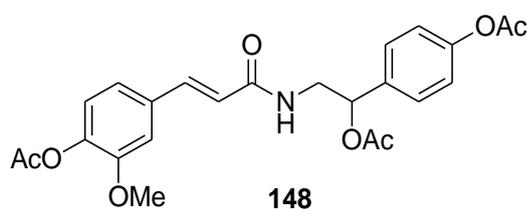


Figure 98: Spectre IE de CTR1A

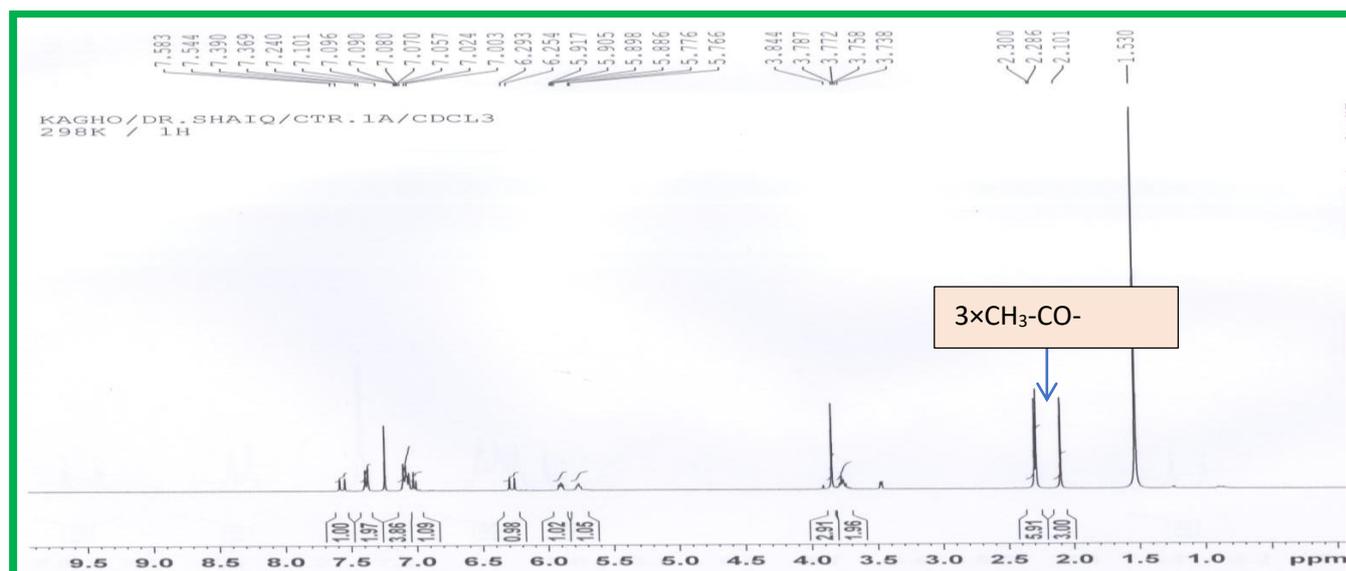


Figure 99: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de CTR1A

II.2.1.2. Acétylation de CTET4.1

Le composé **149** (CTR2A) a été obtenu sous forme de poudre beige après précipitation et lavage à l'eau distillée. Il est soluble dans le chloroforme. Son spectre de masse en impact électronique montre le pic de l'ion moléculaire $[\text{M}]^+$ à m/z 367,2 (**Figure 103**). Cette valeur de m/z comparée à celle de la molécule de départ ($[\text{M}]^+$ à m/z 283,1) nous suggère que le composé **149** serait diacétylé.

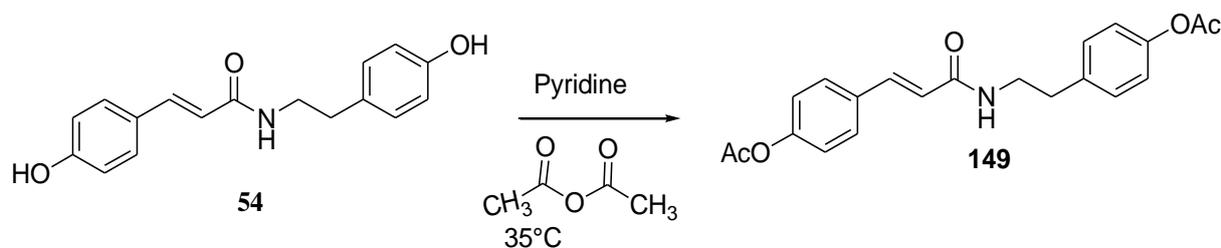


Schéma 16: Réaction d'acétylation du *trans-N*-coumaroyltyramine

Son spectre de RMN ^1H (**Figure 100**) comparé à celui du composé initial (CTET 4.1), nous montre en plus, la présence des signaux correspondant à de deux groupes méthyles liés à des carbonyles à δ_{H} 2,28 (2x3H, s) et un signal à δ_{H} 5,70 (1H, s) attribuable au proton fixé sur l'azote de la fonction amide. Toutes ces données nous permettent d'attribuer sans ambiguïté au composé CTR2A la structure **149** ci-dessous qui n'est rien d'autre que le diacétyl de *trans-N*-coumaroyltyramine.

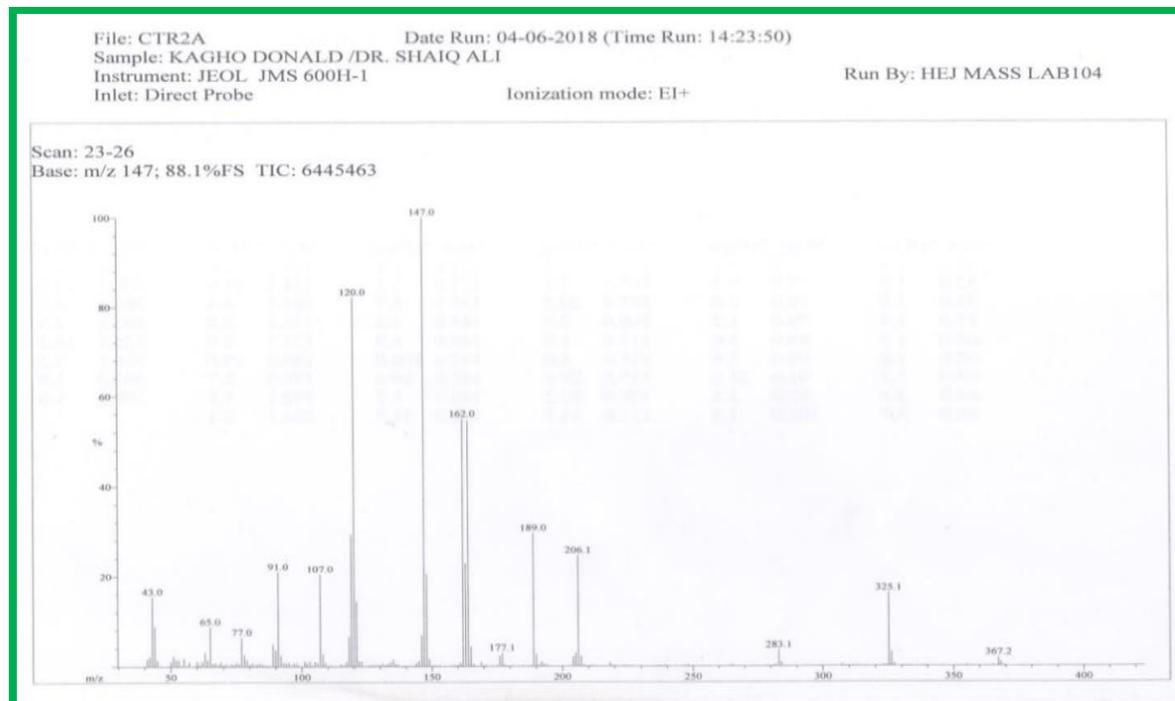
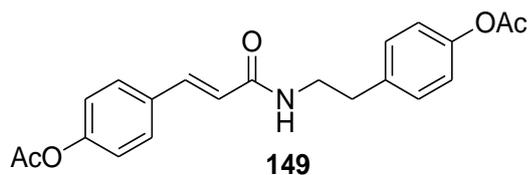


Figure 100: Spectre IE de CTR2A

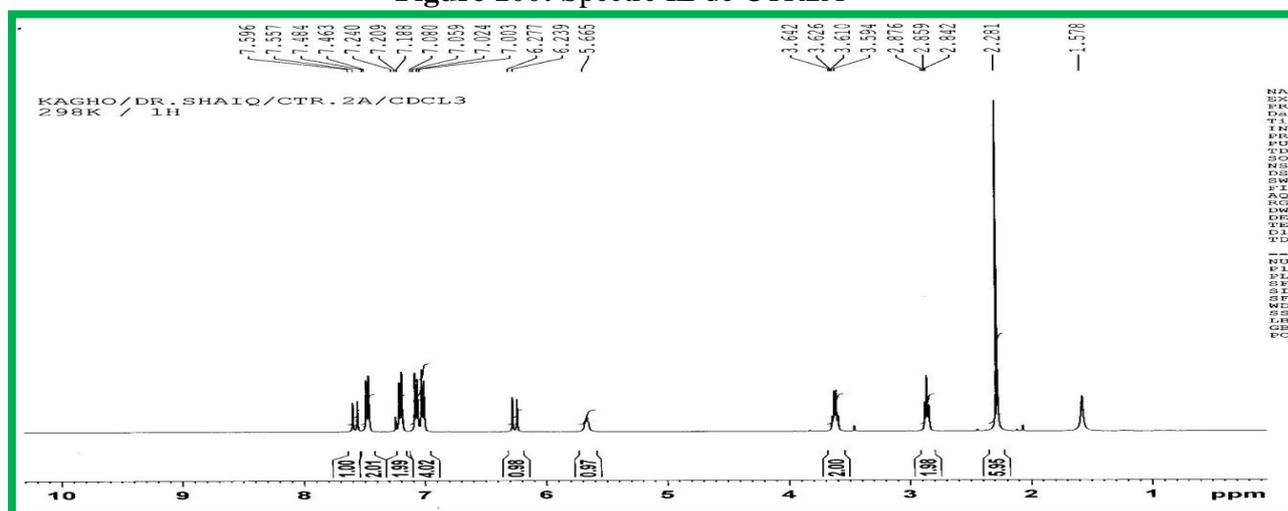


Figure 101: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de CTR2A

II.2.1.3. Acétylation de CTR3

Le composé **150** a été obtenu sous forme de paillettes blancs brillants après lavage à l'eau distillé. Il est soluble dans le chloroforme. Son spectre de masse en impact électronique (**Figure 105**) montre le pic de l'ion moléculaire $[\text{M}]^+$ à m/z 397,2. Les données de ce spectre

comparées aux données de CTR3 (**56**) nous indiquent que notre molécule est un composé diacétylé à cause des pics à m/z 355,2 (54,7) et 397,2 (5,9).

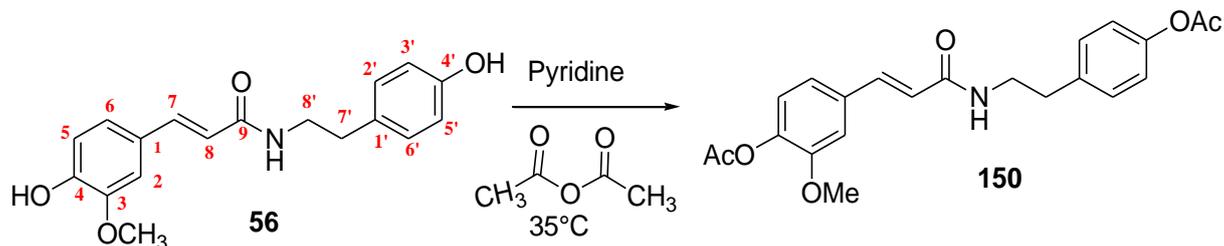


Schéma 17: Réaction d'acétylation de la *trans*-*N*-feruloïltyramine

Son spectre de RMN ^1H (**Figure 102**) comparé à celui de CTR3 révèle en plus, la présence de deux groupes méthyles à δ_{H} 2,3 (3H, s) ; 2,28 (3H, s) et du proton fixé sur l'azote de la fonction amide à δ_{H} 5,58 (1H, s).

Toutes ces données ont permis sans ambiguïté d'attribuer à CTR3A la structure **150** qui est celle du diacétyl de *trans*-*N*-feruloïltyramine (**150**).

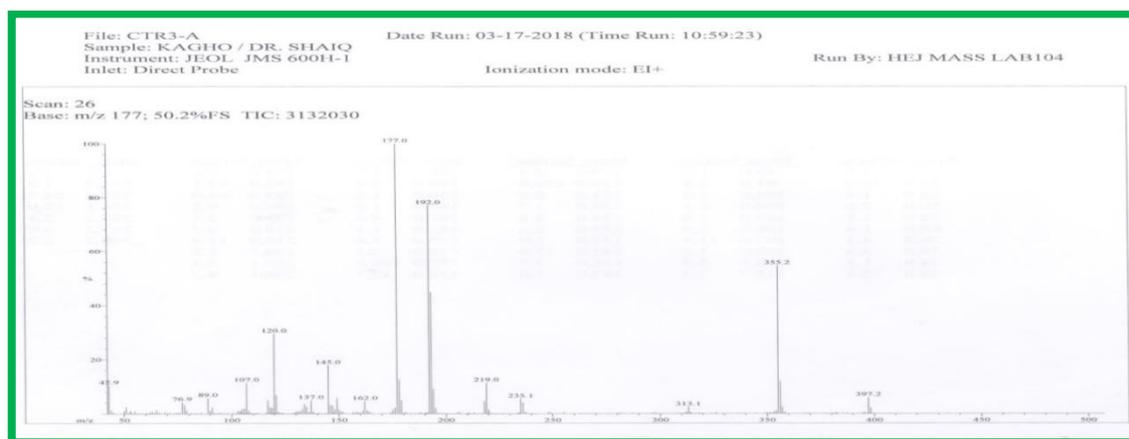
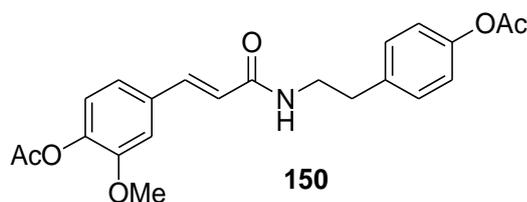


Figure 102: Spectre IE de CTR3A

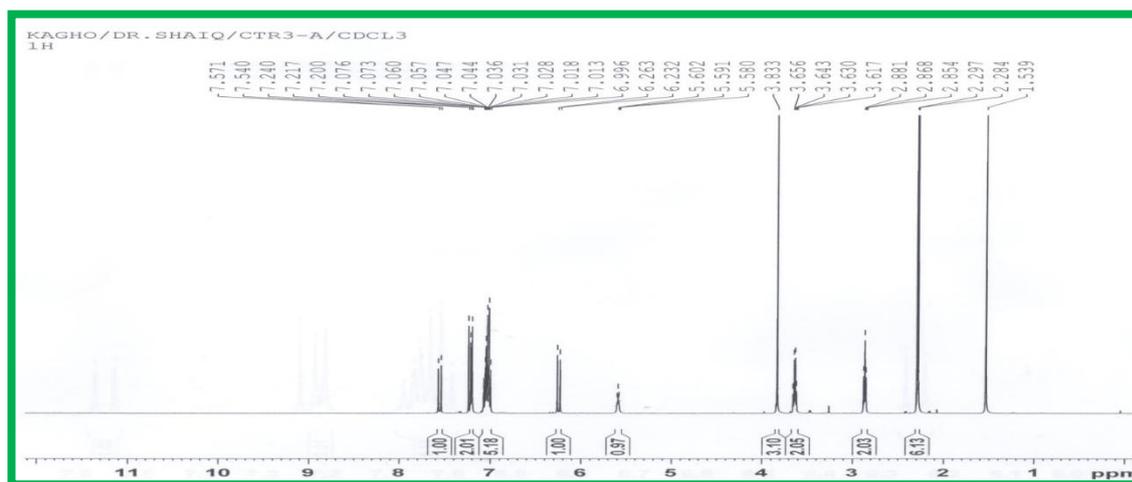


Figure 103: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de CTR3A

II.2.2. Réactions d'éthérisation

Le composé CTET 4.1 (**54**) a été soumis à une réaction d'*O*-prénylation en utilisant le bromure de 3,3-diméthylallyle, le carbonate de potassium comme base et la cétone comme solvant à 40°C. Après séparation par chromatographie sur colonne, deux produits de prénylations ont été obtenus : un mono- (**151**) et un diprénylé (**152**).

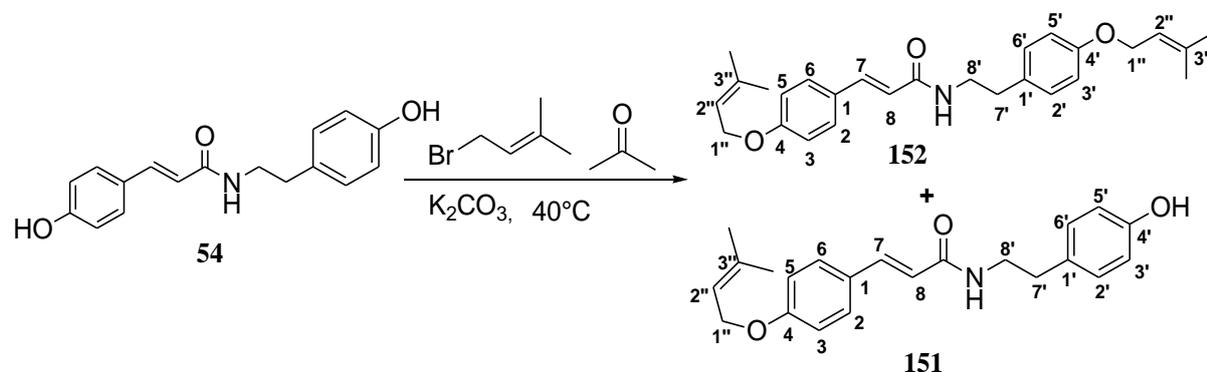
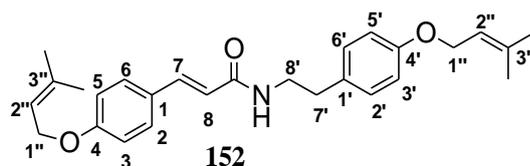


Schéma 18: Réaction d'*O*-prénylation de la *trans*-*N*-coumaroyltyramine, CTET4.1

II.2.2.1. Elucidation de CTR2P2

Le composé CTR2P2 (**152**) a été obtenu sous forme de poudre blanche. Il est soluble dans le chloroforme. Sa formule moléculaire $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ a été établie sur la base du pic $[\text{M}]^+$ à m/z 420,2 observé sur le spectre obtenu en impact électronique (Figure 104). La présence sur ce spectre des pics à m/z 283,1 (15,5), 351,1 (12,1) et 420,2 (2,8) nous suggère l'existence de deux groupes prényles dans notre molécule.



Le spectre de RMN ^1H (**Figure 105**) du composé CTR2P2 comparé à celui de CTET 4.1 a montré en plus, les signaux de :

- Quatre groupes méthyles à δ_{H} 1,72 (2x3H, s) ; 1,78 (2x3H, s) ;
- Deux méthylènes oxyallylique à δ_{H} 4,47 (2x2H, m);
- Deux protons oléfiniques à δ_{H} 5,47 (2x1H, m) ;
- Un proton à δ_{H} 5,47 (1H, N-H) attribuable aux protons de la fonction amide phénolique.

Toutes ces données protons sont attribuables à ceux des groupements prényles.

Sur son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 106**) les signaux des groupements prényles ont été observés à δ_{C} 18,2 ; 25,8 ; 64,8 ; 64,9 ; 119,7 ; 119,3 ; 138,2 ; 138,6.

Toutes ces données nous ont permis d'attribuer à CTR2P2 la structure **152**. Il s'agit d'un nouveau dérivé au quel nous avons donné le nom de diprénylcoumaroyltyramine (diprényl de *trans-N*-coumaroyltyramine) il est décrit ici pour la première fois.

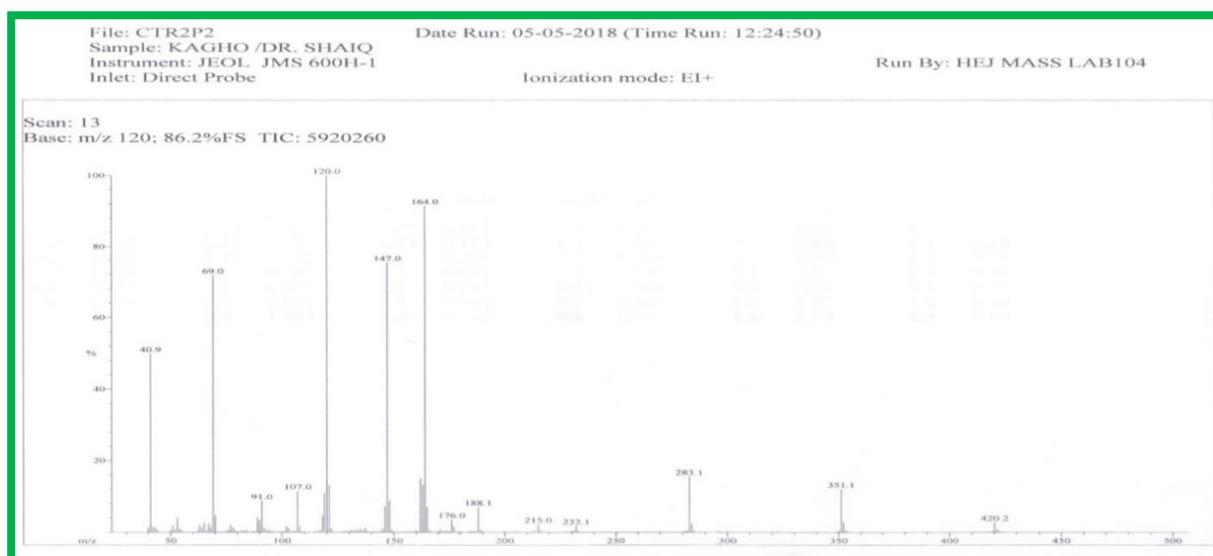
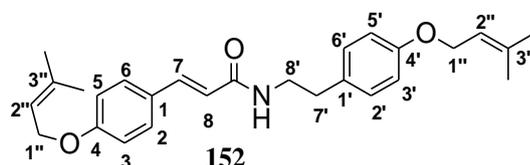


Figure 104: Spectre IE de CTR2P2

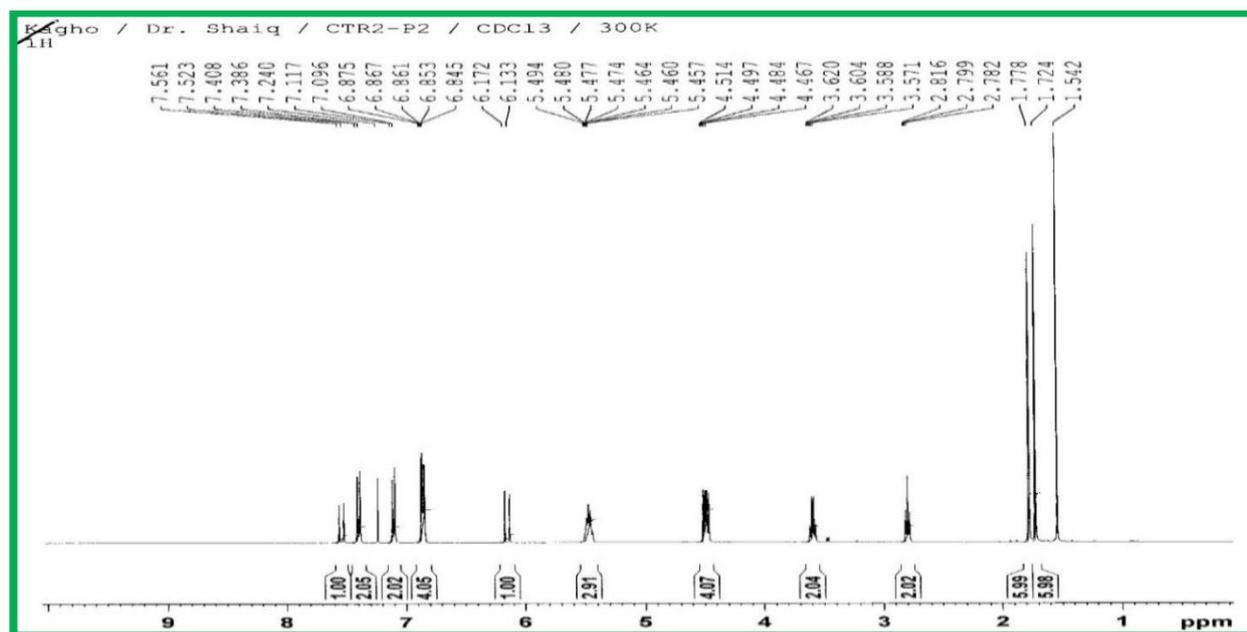


Figure 105: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de CTR2P2

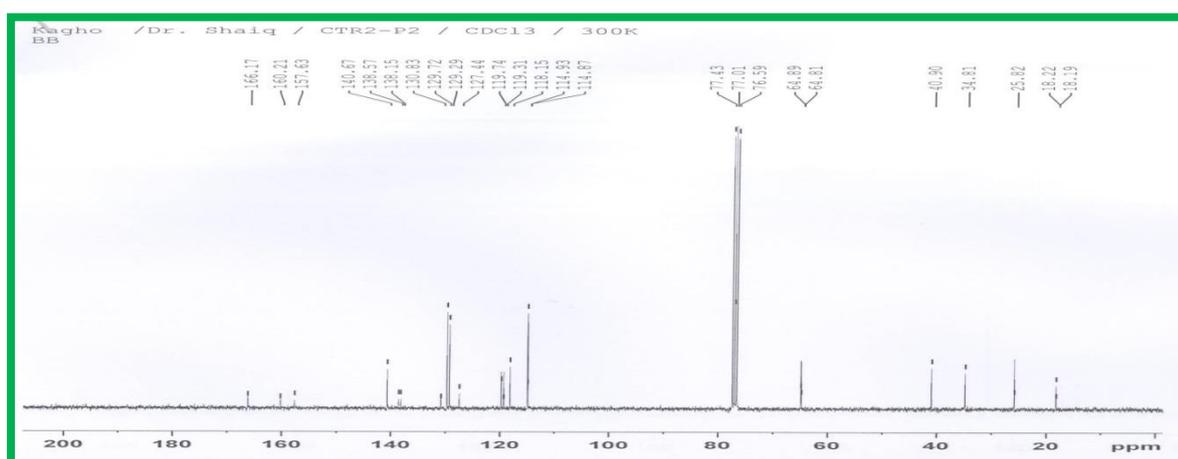
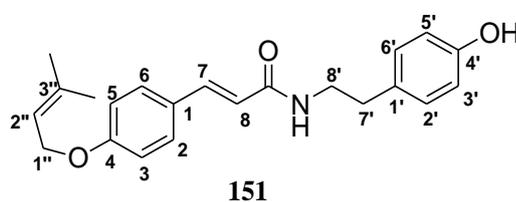


Figure 106: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de CTR2P2

II.2.2.2. Identification de CTR2P3 (prényl de *trans*-*N*-coumaroyltyramine)



Le composé CTR2P3 (**151**) a été obtenu sous forme de poudre blanche. Sa formule moléculaire $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ a été établit en exploitant les données obtenues en impact électronique (**Figure 107**) sur la base du pic $[\text{M}]^+$ à m/z 351,2. La présence des pics à m/z 283,1 (14,6), 351,1 (9,9) nous suggère l'addition d'un groupement prényle dans sa structure.

Cette information a été confirmée grâce à la présence sur le spectre de RMN ^1H (**Figure 108**) des signaux attribuables aux groupes méthyles à δ_{H} 1,78 (3H, s) et 1,72 (3H, s) ; à un groupement méthylène oxyallylique à δ_{H} 4,50 (2H, d, $J = 6,8$ Hz) et à un proton oléfinique à δ_{H} 5,45 (1H, t, $J = 6,8$ Hz).

Les signaux à δ_{H} 5,53 (1H, tl, $J = 4,8$ Hz) ; 5,35 (1H, s) sont ceux des protons de la fonction amide et du groupement hydroxyles.

La position du groupement prényle a été déterminée en exploitant son spectre de RMN ^{13}C (**Figure 109**) et la 2D. En effet les déplacements chimiques de certains carbones ont été considérablement modifiés dû à la présence du substituant prényle sur le carbone C-4 du composé **151**. Le déplacement chimique du carbone C-7 du composé **151** a été observé à δ_{C} 140,1 alors que dans le composé CTET4.1 il est à δ_{C} 145 ppm.

Cette observation qui s'explique probablement par la présence du groupe prényle dans la proximité de ce carbone, nous a amené à positionner le groupement prényle sur la partie coumaroyle. Ces données nous ont permis de proposer pour CTR2P3 la structure **151** à laquelle nous avons donné le nom de prénylcoumaroyltyramine (prényl de *trans-N*-coumaroyltyramine).

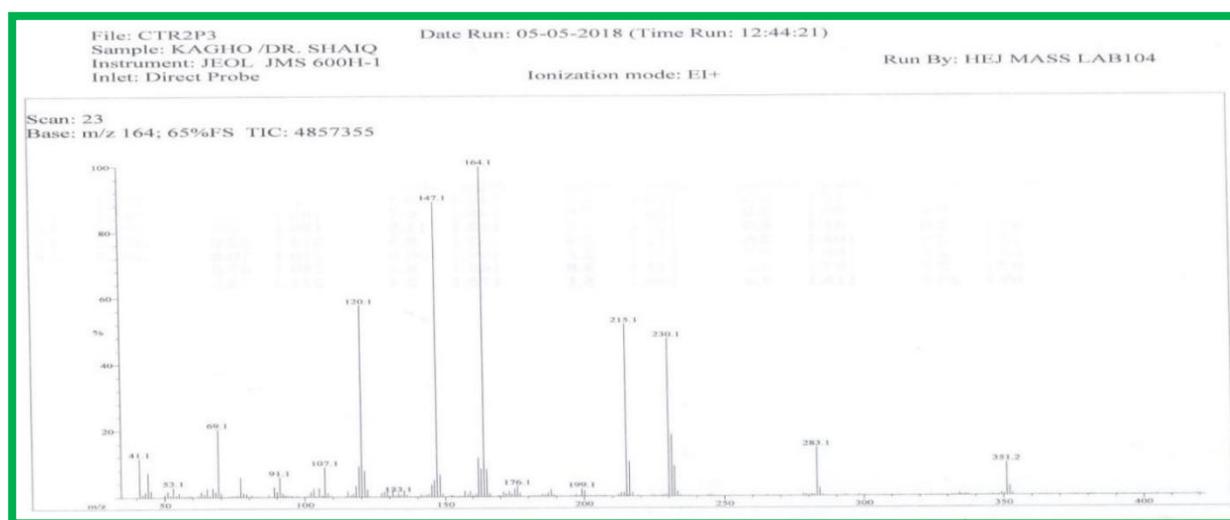
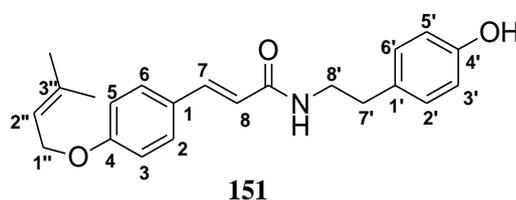


Figure 107: Spectre IE de CTR2P3

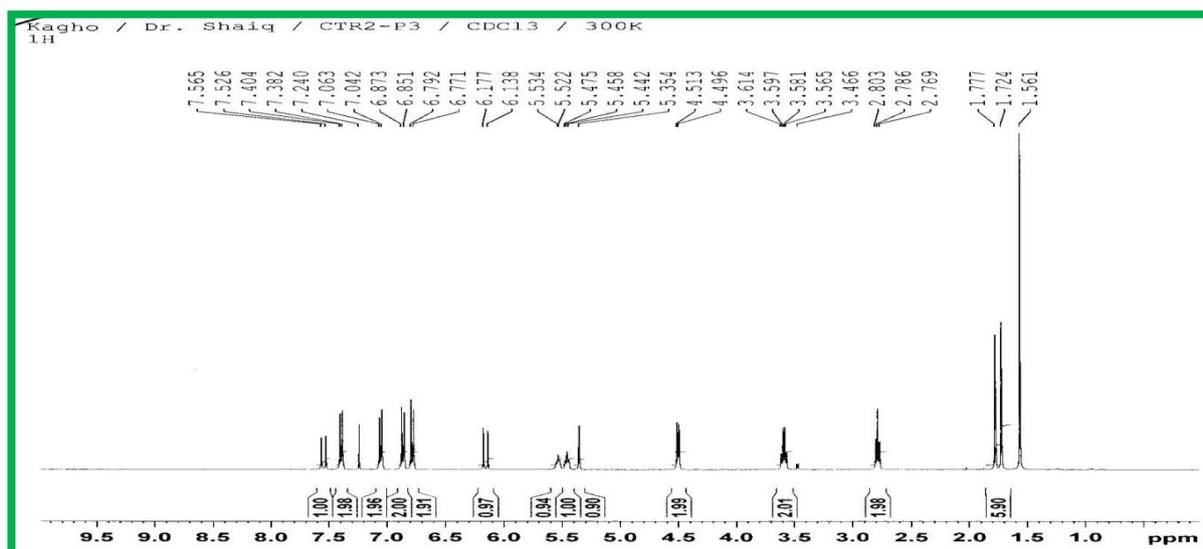


Figure 108: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de CTR2P3

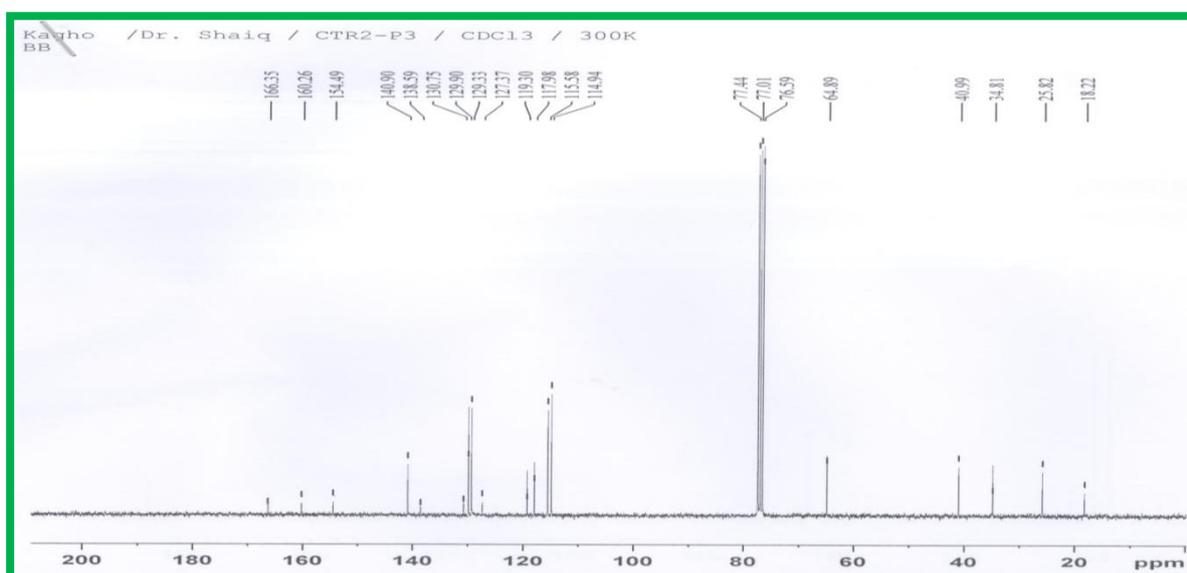


Figure 109: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de CTR2P3

Compte tenu de l'usage de ces plantes en pharmacopée traditionnelle contre les bactéries, nous avons évalué les composés isolés de ceux-ci contre Hib et comme inhibiteur d'uréase. Compte tenu du fait que les infections du aux bactéries sont la source d'un stress oxydatif, nous avons ensuite évalué l'activité antioxydante et antiinflammatoire.

II.3. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES COMPOSES PURS ISOLES DES PLANTES ETUDIES

Les composés isolés de *Nauclea latifolia* ont été évalués contre *H. influenzae*. Comme *Helicobacter pylori* et certaines bactéries déjà citées, *H. influenzae* est une bactérie produisant l'uréase que nous savons être l'enzyme clé responsable de la virulence et de la résistance de ces

bactéries. Aussi, les infections dues à ces bactéries génèrent un stress oxydatif et l'inflammation. C'est dans cette optique que certains composés isolés de *C. tessmannii* Rendle ont été évalués contre l'uréase, ainsi que leurs activités antioxydantes et inhibitrices des lipoxgénases.

II.3.1. Résultats et discussion

II.3.1.1. Activité anti-*Haemophilus influenzae*

Tous les composés isolés de *Nauclea latifolia* ont été évalués *in vitro* pour leurs potentiels antibactériens contre le développement des souches d'*H. influenzae* ATCC 49247.

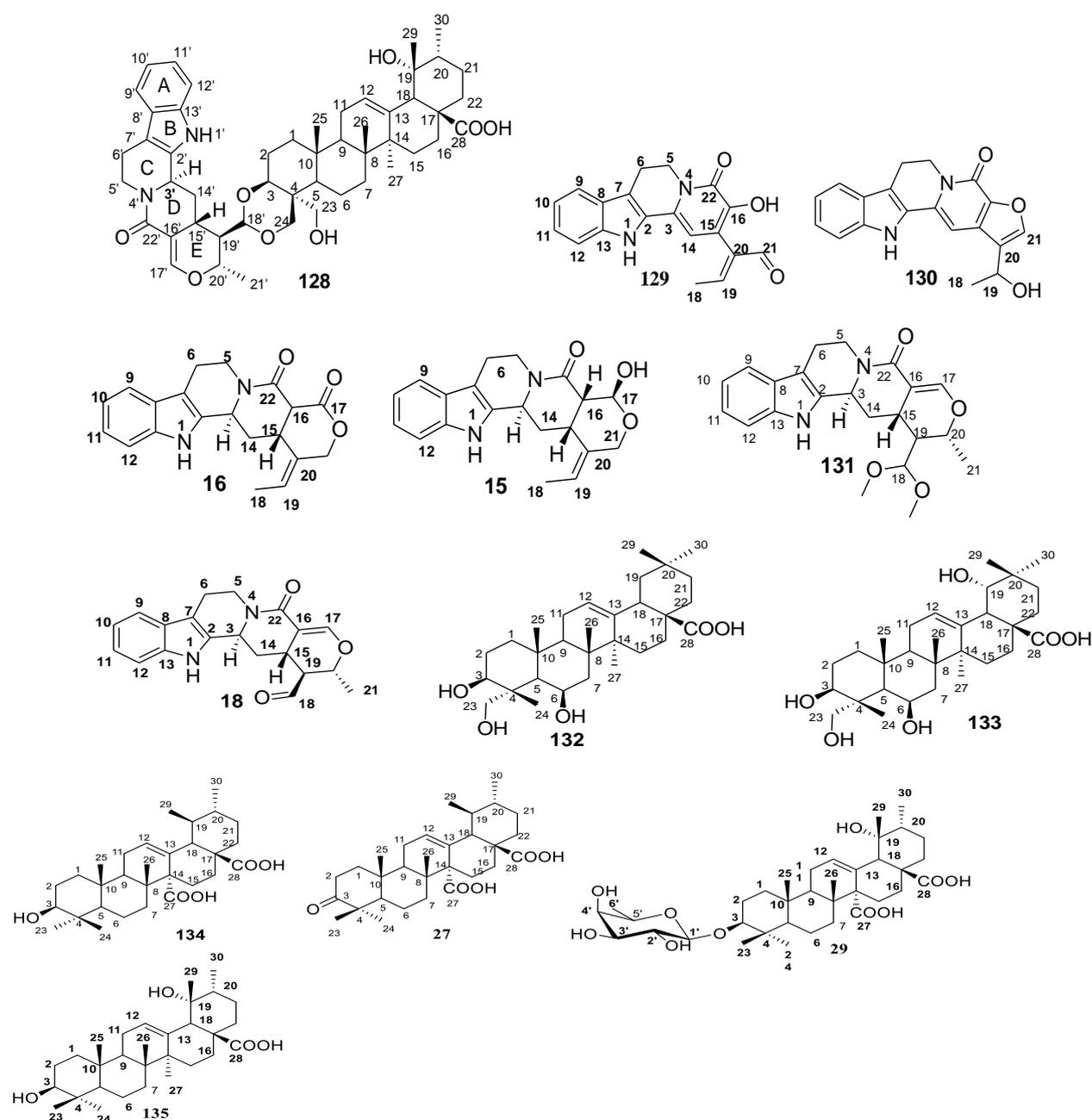


Figure 110 : Composés isolés de *Nauclea latifolia* évalué contre *Haemophilus influenzae*

Tableau 43: Activités antibactériennes des composés isolés de *Nauclea latifolia* Smith contre *H. influenzae*

Molécules	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)	CMB/CMI
Latifolianine A (128)	25	50	2
Latifoliaindole A (129)	50	> 50	> 1
Latifoliaindole B (130)	25	50	2
Naucleidinal diméthyle acétal (131)	50	> 50	> 1
(+)-nauléofficine D (15)	4,69	12,5	2,66
Pobeguinine (16)	4,69	12,5	2,66
Naucleidinal (18)	3,13	12,5	4
Acide 3 β ,6 β ,23-trihydroxyoléan-12-èn-28-oïque (132)	18,75	50	2,67
Acide 3 β ,6 β ,19 α ,23-tétrahydroxyoléan-12-èn-28-oïque (133)	18,75	50	2,67
Acide pomolique (135)	18,75	50	2,67
Acide quinovique (134)	25	> 50	> 2
Acide quinovique 3-O- α -L-rhamnopyranoside (29)	12,5	50	4
Acide quafrinoïque (27)	166	50	2,67
Ciprofloxacine	1,6	1,6	1

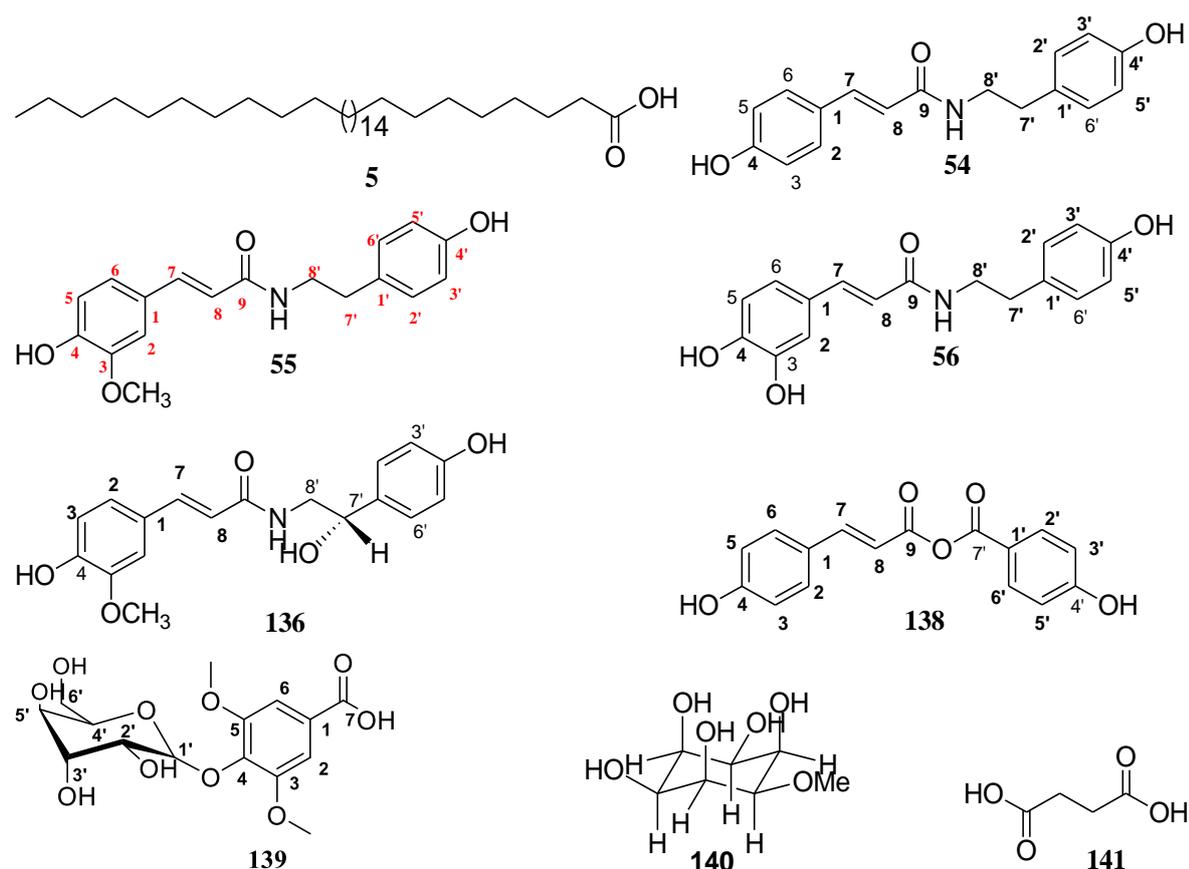
Molécule de référence 

Molécules actives 

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de tous les composés étaient de l'ordre de 3,13 $\mu\text{g/mL}$ à 50 $\mu\text{g/mL}$ en fonction du composé testé. Le naucleidinal s'est avéré être plus actif avec une CMI = 3,13 $\mu\text{g/mL}$. La pobeguinine, la (+) -nauléofficine D et le naucleidinal ont montré une bonne activité (CMI \leq 5 $\mu\text{g/mL}$). La latifolianine A, le latifoliaindole B, l'acide 3 β ,6 β ,23-trihydroxy-oléan-12-èn-28-oïque, l'acide 3 β ,6 β ,19 α ,23-tétrahydroxy-oléan-12-èn-28-oïque, l'acide pomolique, l'acide quinovique, l'acide quinovique 3-O- α -L-rhamnopyranoside et l'acide quafrinoïque ont montré une activité modérée (avec des valeurs de CMI comprise 10 et 25 $\mu\text{g/mL}$) alors que le latifoliaindole A et le naucleidinal diméthyle acétal se sont montrés inactifs (CMI > 25 $\mu\text{g/mL}$) (Tableau 43). Au regard des structures et des activités, il est à noter que le naucleidinal diméthyle acétal et le naucleidinal possèdent un squelette identique mais montrent des activités différentes respectivement 50 $\mu\text{g/mL}$ et 3,13 $\mu\text{g/mL}$. Cette différence d'activité significative pourrait probablement être due à la réduction de la fonction aldéhyde se

trouvant dans le naucleidinal. La fonction aldéhyde pourrait probablement être un facteur d'activité. Aussi, la pobeguinine est la forme oxydée de (+) -naucleofficine D, cependant, son oxydation ne semble pas influencer l'activité et de plus les deux inhibent le développement de *H. influenzae* avec les mêmes valeurs de CMI 4,69 $\mu\text{g/mL}$. Aussi, parmi les composés décrits pour la première fois, ceux possédant le cycle E sont les plus actifs. La pobeguinine, la (+) -naucleofficine D et le naucleidinal ont montré dans la littérature une faible activité inhibitrice de l'uréase (Bankeu *et al.*, 2018 ; Modolo *et al.*, 2015 ; Hussain *et al.*, 2015 ; Ahmad *et al.*, 2008). *Haemophilus influenzae* (Hib) est connu pour être une bactérie possédant l'uréase comme facteur important de développement et de résistance (Zhang *et al.*, 2013). En accord avec la littérature nous pouvons dire que l'activité anti-Hib ne serait pas due à l'inhibition de l'uréase. Par contre l'acide quafriñoïque et quinoïque ont montrées de très bonnes activités antioxydantes deux fois plus actives que la référence (Bankeu *et al.*, 2018), une faible activité anti-Hib et inhibitrice de l'uréase.

II.3.1.2 Activité inhibitrice de l'uréase



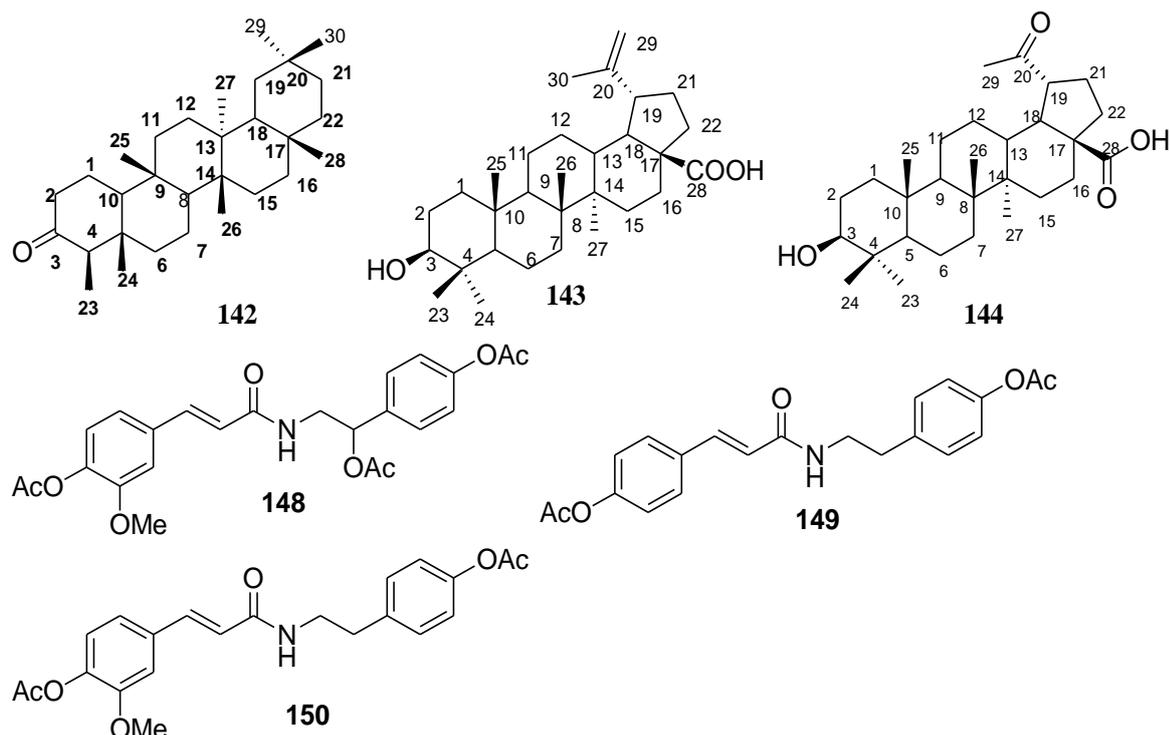


Figure 111 : Composés isolés de *Celtis tessmannii* testés pour leurs propriétés inhibitrices de l'uréase

Les composés isolés de *C. tessmannii* ont été soumis à un test d'inhibition de l'uréase et les résultats ont été consignés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 44 : Propriétés inhibitrices de l'uréase par les composés isolés de *C. tessmannii*
Rendle.

Molécules	Inhibition de l'uréase CI_{50} (μM)
1- <i>O</i> -methyl- <i>cis</i> -inositol (140)	14,3 \pm 0,14
Anhydride d'acide <i>p</i> -hydroxybenzoyl- <i>p</i> -coumarique (138)	29,5 \pm 0,29
<i>trans</i> - <i>N</i> -cafféoyltyramine (56)	33,5 \pm 0,26
<i>trans</i> - <i>N</i> -coumaroyltyramine (54)	45,8 \pm 0,46
Acide glucosyringique (139)	55,2 \pm 0,31
Acide succinique (140)	59,2 \pm 0,28
Diacétyle de <i>trans</i> - <i>N</i> -feruloyltyramine (151)	65,6 \pm 0,41
Acide lacéroïque (5)	75,9 \pm 0,32
Friedéline (142)	> 200
Diacétyl de <i>trans</i> - <i>N</i> -coumaroyltyramine (148)	Pas actif
Triacétyl de <i>trans</i> - <i>N</i> -feruloyloctopamine (149)	Pas actif
Acide bétulinique (143)	Pas actif
Acide platanique (144)	Pas actif
Thiourée	21,6 \pm 0,12

Molécule de référence 

Molécules actives 

Une excellente activité a été observée pour le composé **140** avec une CI_{50} de $14,3 \pm 0,14 \mu M$, comparée à la thiourée utilisée comme composé standard (CI_{50} de $21,6 \pm 0,12$). Une comparaison de l'activité du composé **54** avec celle de son analogue acétylé (**148**) obtenu par synthèse nous indique que la présence du groupement hydroxyle est nécessaire pour l'activité de ces dérivés. En effet, le composé **54** a une CI_{50} de $45,8 \pm 0,46 \mu M$ alors que le composé **148** s'est avéré inactif. A notre connaissance, les composés testés n'ont jamais été évalué pour leur propriété inhibitrice de l'uréase.

II.3.1.3. Activités antioxydantes

II.3.1.3.1. DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)

Tableau 45 : Activités antioxydantes des composés isolés de *C. tessmannii* R.

Molécules	Activité antioxydante CI_{50} (μM)
Acide succinique (141)	$9,5 \pm 0,66$
<i>Trans-N</i> -feruloyltyramine (55)	$16,5 \pm 0,25$
<i>Trans-N</i> -feruloyloctopamine (136)	$18,5 \pm 0,17$
Acide glucosyringique (139)	$25,2 \pm 0,85$
Mélange de <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine et de <i>trans-N</i> -caffeyltyramine (137)	$32,5 \pm 0,72$
Diacétyl de <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine (149)	$35,2 \pm 0,28$
Triacétyl de <i>trans-N</i> -feruloyloctopamine (148)	$39,4 \pm 0,14$
Diacétyl de <i>trans-N</i> -feruloyltyramine (150)	$41,6 \pm 0,31$
Anhydride d'acide <i>p</i> -hydroxybenzoyl- <i>p</i> -coumarique (138)	$42,3 \pm 0,21$
1- <i>O</i> -méthyl- <i>cis</i> -inositol (140)	$44,2 \pm 0,14$
<i>trans-N</i> -coumaroyltyramine (54)	$55,6 \pm 0,12$
<i>trans-N</i> -caffeyltyramine (56)	$66,3 \pm 0,02$
Acide bétulinique (143)	$68,3 \pm 0,08$
Acide lacéroïque (5)	$78,8 \pm 0,11$
Acide platanique (144)	$86,1 \pm 0,65$
Friedéline (142)	>200
BHA	$44,2 \pm 0,09$

Molécule de référence 

Molécules actives 

Les activités antioxydantes des composés isolés ont été mesurées par la méthode au DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl). L'acide succinique (**141**) a montré la meilleure activité avec une CI_{50} de $9,5 \pm 0,66$ donc environ 4 fois plus actifs que la référence BHA ($CI_{50} = 44,2 \mu M$).

La *trans-N*-feruloyloctopamine (**136**) et la *trans-N*-feruloyltyramine (**55**) et l'acide glucosyringique (**139**) se sont avérés être environ 2 fois plus actifs que la référence avec des valeurs de CI_{50} de 16,5 ; 18,5 et 25,2 μM respectivement. L'activité antioxydante de la *trans-N*-feruloyltyramine est supérieure à celle de la *trans-N*-feruloyloctopamine probablement à cause de la présence d'un hydroxyle à la position C-7' sur le composé **136**. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (Al-Taweel *et al.*, 2012).

Quand nous comparons les activités des composés **55** et **136** avec celles des composés **54** et **56**, nous constatons que dans cette série, les groupements oxyméthyles sont un facteur déterminant de l'activité antioxydante. En effet, les amides phénoliques ayant des groupes oxyméthyles sont plus actifs que ceux possédant des hydroxyles libres. Les activités des composés acétylés sont globalement inférieures à celles des composés dont-ils dérivent, même si elles restent meilleures que celle de la référence.

II.3.1.3.2. Activité de piégeage du radical superoxyde (SOD)

Tableau 46 : Activité piégeage du radical superoxyde de quelques composés isolés de *C. tessmannii* Rendle

Composés	Activité piégeage du radical superoxyde
<i>Trans-N</i> -coumaroyltyramine (54)	$38,8 \pm 0,23$
<i>Trans-N</i> -feruloyloctopamine (136)	$56,5 \pm 0,36$
<i>Trans-N</i> -feruloyltyramine (55)	$61,1 \pm 0,23$
BHA	$36,2 \pm 0,09$

Molécule de référence 

Molécule active 

Parmi les composés testés, la *trans-N*-coumaroyltyramine (**54**) a présenté une meilleure activité avec une CI_{50} de 38,8 μM . La présence des groupes oxyméthyles à la position C-3 des composés **136** et **55** a réduit considérablement l'activité avec des valeurs de CI_{50} de 56,5 et de 61,1 μM respectivement. La présence du groupement hydroxy sur le carbone C-7' du composé **136** augmente l'activité comparée à celle du composé **55**. Donc le groupe hydroxy est probablement responsable de l'augmentation de l'activité (**Tableau 46**).

II.3.1.4. Activités antiinflammatoires

Tableau 47 : Activités inhibitrices des lipoxygénases de quelques composés isolés de *C. tessmannii* R.

Molécules	Inhibition des lipoxygénases CI_{50} (μ M)
Acide succinique (141)	12,9 \pm 0,46
Acide glucosyringique (139)	15,1 \pm 0,41
<i>Trans-N</i> -feruloyloctopamine (136)	26,8 \pm 0,66
<i>Trans-N</i> -feruloyltyramine (55)	29,4 \pm 0,12
Triacétyl de <i>trans-N</i> -feruloyloctopamine (148)	39,5 \pm 0,31
Diacétyl de <i>trans-N</i> -coumaroyltyramine (149)	45,6 \pm 0,36
Diacétyl de <i>trans-N</i> -feruloyltyramine (150)	59,2 \pm 0,29
1- <i>O</i> -méthyl- <i>cis</i> -inositol (140)	69,9 \pm 0,41
Anhydride d'acide <i>p</i> -hydroxybenzoyl- <i>p</i> -coumarique (138)	75,2 \pm 0,29
<i>Trans-N</i> -coumaroyltyramine (54)	> 500
Baicaleine	22,6 \pm 0,08

Molécule de référence 

Molécules actives 

Les composés se trouvant dans le tableau ci-dessous ont été évalués pour leurs activités antiinflammatoires à travers leur propriété inhibitrice des lipoxygénases. L'acide succinique (**141**) et l'acide glucosyringique (**139**) ont montré une très bonne activité avec des valeurs de CI_{50} de 12,9 et 15,1 μ M respectivement comparé à la baicaleine (CI_{50} = 22,6 μ M) utilisée comme référence. Les composés **136** et **55** ont montré une activité anti-inflammatoire significative avec des CI_{50} de 26,8 et 29,4 μ M. Les activités des composés **139** et **141** pourraient être probablement dues à la présence des fonctions acides carboxyliques. Les activités anti-inflammatoires des composés acétylés **148-150** faible par rapport aux composés naturels de départ (**Tableau 47**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le présent travail avait pour objectif l'étude phytochimique et l'évaluation de l'activité antibactérienne des métabolites secondaires isolés de *Nauclea latifolia* Smith et *Celtis tessmannii* Rendle, deux plantes médicinales Camerounaises appartenant respectivement aux familles des Rubiaceae et Ulmaceae. Ces plantes ont été choisies pour diverses raisons :

- Leurs usages en médecine traditionnelle
- L'absence d'étude phytochimique (*Celtis tessmannii* Rendle)
- La variété structurale de métabolites secondaires des espèces du genre *Nauclea* (*Nauclea latifolia* Smith)

Cette étude a abouti du point de vue phytochimique, à l'isolement et à la purification de trente composés entièrement caractérisés. Ils appartiennent à sept classes principales de métabolites secondaires à savoir :

✓ Les alcaloïdes (07) parmi lesquels trois dérivés nouveaux dont un présentant un squelette nouveau et auxquels les noms triviaux de latifolianine A, latifoliaindole A et B ont été assignés. Les quatre autres sont connus, il s'agit de : la (+)-naucleofficine D, le naucleidinal, le naucleidinal diméthyle acétal et la pobeguinine ;

✓ Les triterpènes pentacycliques (10) : l'acide quinovique, l'acide pomolique, l'acide quinovique 3-*O*- β -L-rhamnopyranosyl, l'acide platanique, l'acide bétulinique, la friedéline, l'acide quafrinoïque, l'acide 3 β ,6 β ,19 α ,23-tétrahydroxyolean-12-én-28-oïque, l'acide 3 β ,6 β ,23-trihydroxyolean-12-én-28-oïque et le mélange d'acide ursolique et oléanolique ;

✓ Les composés phénoliques (02) : l'acide glucosyringique et l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique ;

✓ Les phytostérols (02) : le β -sitostérol 3 β -*O*-glucopyranoside, le mélange de β -sitostérol et de stigmastérol ;

✓ Les amides phénoliques (05) : la *trans-N*-coumaroyltyramine, la *trans-N*-cafféoyltyramine, la *trans-N*-feruloyloctopamine, la *trans-N*-feruloyltyramine, le mélange de *trans-N*-coumaroyloctopamine et *trans-N*-cafféoyltyramine ;

✓ Un diacide : l'acide succinique ;

✓ Un polyalcool : 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol ;

✓ Deux acides gras : l'acide lacéroïque et stéarique ;

Du point de vue de l'hémisynthèse, dans le but d'initier une étude de la relation structure-activité, des dérivés ont été préparés par modification structurale de certains composés isolés. La *trans-N*-coumaroyltyramine a conduit par *O*-prénylation à la formation de deux dérivés nouveaux respectivement mono- et diprénylé. Les réactions d'acétylation ont aussi été

effectuées sur la *trans-N-feruloyloctopamine*, la *trans-N-feruloyltyramine* et la *trans-N-coumaroyltyramine* a et ont conduit à l'obtention de trois dérivés d'acétylation.

La détermination des structures de tous ces composés a été rendue possible grâce à une analyse de leurs données spectrales (RMN 1- et 2-D, masse).

Du point de vue biologique, certains composés isolés ainsi que les produits modifiés ont été évalués *in vitro*, pour leur potentiel antibactérien sur l'uréase et sur la souche *Haemophilus influenzae*, pour leurs activités antioxydantes et antiinflammatoires.

✓ Inhibition de l'uréase : les composés isolés de *Celtis tessmannii* ont été évalués pour leur propriété inhibitrice de l'urease. Six de ces composés, l'acide glucosyringique, l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique, la *trans-N-coumaroyltyramine*, la *trans-N-caffeoyltyramine*, le diacétyl de *trans-N-coumaroyltyramine*, et le 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol se sont montrés actifs. Ce dernier composé a présenté la meilleure activité avec une CMI de $14,3 \pm 0,14$ supérieure à celle de la thiourée (CMI= $26,6 \pm 0,12$) prise comme composé de référence.

✓ *Haemophilus influenzae* : l'activité *in vitro* des composés obtenus de *Nauclea latifolia* a été évaluée sur la souche *H. influenzae* ATCC 49247 par détermination de leur CMI. Le naucleidinal (**18**), la (+) -nauclofficine D (**15**) et la pobeginine (**16**) ont été les composés les plus actifs en inhibant le développement d'*Haemophilus influenzae* avec des CMI respectivement de 3,13 et 4,69 $\mu\text{g/mL}$ proches de celle de la ciprofloxacine (CMI = 1,6 $\mu\text{g/mL}$) utilisée comme référence.

✓ Activités antioxydantes : parmi les composés soumis au test d'activité antiradicalaire, l'acide glucosyringique (**139**), l'anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique (**138**), le diacétyl de *trans-N-coumaroyltyramine* (**149**), le mélange de *trans-N-caffeoyltyramine* et de *trans-N-coumaroyloctopamine* (**137**), la *trans-N-feruloyloctopamine* (**136**), le triacétyl de *trans-N-feruloyloctopamine* (**148**), la *trans-N-feruloyltyramine* (**96**), le diacétyl de *trans-N-feruloyltyramine* (**15**), le 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol (**140**) et l'acide succinique (**141**) ont montré de très bonnes activités avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 9,5-44,2 μM comparées au BHA utilisé comme référence (CI_{50} de 44,2 μM). L'acide succinique (**141**) avec une CI_{50} de 9,5 μM présente une activité de piégeage des radicaux libres 4 fois plus importante que la référence (BHA).

Seul le composé **54** a montré une bonne activité de piégeages du radical superoxyde avec une CI_{50} de 38,8 μM comparé au BHA (CI_{50} =36,2) utilisé comme référence.

✓ Activité antiinflammatoire : les composés **139** et **141** ont montré une excellente activité inhibitrice des lipoxgénases avec des CI_{50} de 15,1 et 12,9 μ M environ deux fois plus actives que la baicaleine ($CI_{50} = 22,6 \mu$ M) utilisée comme référence.

Il ressort de ces travaux que le 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol (**140**) pourrait être un bon point de départ pour l'élaboration d'un médicament antibactérien car ce composé est en même temps capable d'inhiber l'uréase et de piéger les radicaux libres. Il est aussi intéressant de constater que l'acide succinique (**141**) et l'acide glucosyringique (**139**) développent en même temps une capacité à piéger les radicaux libres et à bloquer l'inflammation.

L'ensemble des résultats obtenus peut contribuer à valider l'usage de *Nauclea latifolia* Smith et *Celtis tessmannii* Rendle dans la pharmacopée traditionnelle pour le traitement des maladies bactériennes.

Au vu des résultats sortis de ce travail, nous pouvons estimer que les objectifs que nous nous sommes assignés ont été globalement atteints.

Nous envisageons dans nos futures investigations de :

✓ Soumettre les composés isolés aux tests antiplasmodiaux et sur d'autres souches de bactéries ;

✓ Etudier la cytotoxicité des extraits et composés actifs;

✓ Poursuivre l'étude phytochimique sur les feuilles et les fruits de *C. tessmannii* ;

✓ Envisager des combinaisons avec les composés isolés présentant d'excellente activité (l'acide succinique, l'acide glucosyringique, 1-*O*-méthyl-*cis*-inositol et le naucleidinal)

✓ Envisager des tests *in vivo* pour les composés les plus promettant.

Tout cela en vue de trouver des candidats présentant un profil adéquat pour la formulation ou l'élaboration d'un médicament antimicrobien

CHAPITRE III- MATERIELS ET METHODES

III.1. GENERALITES SUR LES TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES

III.1.1. Techniques chromatographiques

L'obtention des composés s'est faite grâce aux techniques chromatographiques, à savoir : la chromatographie sur colonne, la HPLC et la CCM.

III.1.1.1. Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck, 20 cm × 20 cm) sur feuilles d'aluminium de 0,2 mm d'épaisseur, ou SIL G/UV₂₅₄ (POLYGRAM, 40 x 80 mm) sur feuilles de plastique de 0,2 mm d'épaisseur. Les plaques de CCM ont été révélées, soit par utilisation de la lumière ultra violette (254 et 366 nm), soit par traitement (pulvérisation) avec une solution du révélateur, qui peut être soit une solution d'acide sulfurique diluée à 50 % ou une solution de sulfate de cérium [Solution saturée de sulfate de cérium (10 %) dans l'acide sulfurique (15 %) et 75 % (eau + glace)], de vanilline (1g de vanilline en poudre dissout dans 100 mL d'éthanol, y ajouter goutte à goutte 2 mL d'acide sulfurique concentré).

III.1.1.2. Chromatographie sur colonne

Pour les chromatographies sur colonne, le gel de silice de granulométrie 70-230 μm ou 230-400 μm (Merck) a été utilisé comme phase stationnaire. Le diamètre de la colonne et la hauteur de la silice ont été choisis en fonction de la quantité d'extrait ou de produit à traiter.

III.1.2. Méthodes physico-chimiques et appareillage

III.1.2.1. Spectres de masse

Les spectres de masse en impact électronique (énergie d'ionisation : 70 eV) basse et haute résolution ont été obtenus sur des spectromètres de types JOEL JMS-600H-1.

III.1.2.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils : Bruker opérant à 400 ; 600 MHz pour la RMN ¹H et 75 MHz pour le ¹³C, Bruker Avance-III AV-400 MHz opérant à 400 MHz (¹H) et 100 MHz (¹³C), Bruker Avance AV-400 MHz à 400 MHz (¹H) et à 100 MHz (¹³C), Bruker Avance AV-III HD 400 MHz opérant à 400 MHz (1H) et 100 MHz (13C), Bruker Avance 500 MHz Cryo-probe opérant à 500 MHz (¹H) et 125 MHz (¹³C), Bruker Avance AV-500 opérant à 500 MHz (¹H) et 125 MHz (¹³C). Les produits ont été dissouts dans

du chloroforme, de l'acétone, du méthanol, du diméthylsulfoxyde, de la pyridine et de l'eau deutérié. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm en prenant comme référence interne dans tous les cas, le tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

III.1.2.3. Spectrométrie infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre de type JASCO 320-A (ν_{\max} en cm^{-1}) en utilisant des disques de KBr.

III.1.2.4. Spectrométrie ultraviolette.

Les spectres ultraviolets ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Hitachi UV 3200 (λ_{\max} en nm) en utilisant le méthanol comme solvant.

III.1.2.5. Pouvoir rotatoire.

L'activité optique des composés a été mesurée sur des polarimètres JASCO DIP-360 en solubilisant le produit dans le méthanol.

III.1.2.6. Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide de l'appareil Büchi (Büchi melting point M-560).

III.1.3. Tests de caractérisation chimique

III.1.3.1. Test au chlorure ferrique

À une solution méthanolique de produit, ajouter quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique. La présence des phénols se manifeste par un changement de coloration suite à la formation d'un ion complexe $[\text{Fe}(\text{ArO})_6]^{3-}$ de couleur violette ou bleue.

III.1.3.2. Test de Liebermann-Burchard

Quelques milligrammes de produit sont dissouts dans le dichlorométhane (1 mL) et à la solution obtenue, on a ajouté quelques gouttes d'anhydride acétique, puis d'acide sulfurique concentré. Les terpénoïdes se manifestent par une coloration rouge violacée et les stéroïdes donnent une coloration vert bleuâtre.

III.1.3.3. Test de Molish

Dans un tube à essai, dissoudre quelques milligrammes de produit à l'aide d'une solution d'éthanol- α -naphtol 1 %. Laisser ensuite couler sur les parois du tube quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. La présence des sucres se manifeste par l'apparition d'un anneau rouge violacé à l'interphase.

III.1.3.4. Test de Dragendoff

Dans un tube à essai, dissoudre quelques milligrammes de produit à l'aide d'une solution diluée d'acide chlorhydrique et y ajouter quelques gouttes du réactif de Dragendoff. Les alcaloïdes se manifestent par la formation d'un précipité brun orangé.

III.1.3.5. Test des acides pour identifier les acides carboxyliques

Dans un tube à essai, nous avons dissout quelques milligrammes de produit à l'aide d'une solution NaHCO_3 (carbonate de sodium). La présence d'acide carboxylique a été observée après dissolution complète du produit suivi d'une effervescence avec dégagement d'un gaz qui trouble l'eau de l'eau de chaux (CO_2).

III.2. EXTRACTION ET ISOLEMENT DES COMPOSES

III.2.1. Matériel végétal

III.2.1.1 *Nauclea latifolia* Smith

Le bois de *N. latifolia* a été récolté en Mars 2015 par Dr. Bankeu Kezetas à Makénéne dans la région du Centre-Cameroun et identifié par les botanistes Dr Njouonkou André Ledoux et Mr Tacham Walter Ndam de la Faculté des Sciences de l'Université de Bamenda. L'échantillon obtenu a été comparé avec l'échantillon de référence gardé à l'Herbier National sous le numéro de série 20144/SFR/Cam.

III.2.1.2. *Celtis tessmannii* Rendle

Les écorces du tronc et les racines de *C. tessmannii* Rendle ont été récoltées en Décembre 2013 au mont Eloumdem (Yaoundé, Région du Centre Cameroun) par Kagho Donald. Elles ont été identifiées par Monsieur NANA Victor, botaniste à l'Herbier National du Cameroun où un échantillon de référence a été déposé sous le numéro HNC 41571.

III.2.2. Extraction

III.2.2.1. Préparation des extraits de *Nauclea latifolia* Smith

Le bois de *N. latifolia* a été découpé, séché puis broyé. Une poudre de 4,2 Kg a été obtenue et extraite trois fois au MeOH (3×10 L), à température ambiante, pendant 72 heures. Après évaporation à l'évaporateur rotatif, nous avons obtenu 456,9 g d'extraits. L'extrait obtenu a été acidifié dans 1L d'une solution d'acide sulfurique 5%. La solution obtenue a été extraite au dichlorométhane et la phase organique lavée plusieurs fois à l'eau et séchée ($MgSO_4$). Après filtration et évaporation de la solution, 370,35 g de fraction neutre ont été obtenus. La solution acide restante a été neutralisée ($pH = 7$) avec de l'ammoniac (NH_3) et extraite avec le dichlorométhane. La phase organique a été lavée, séchée ($MgSO_4$) et concentrée pour donner une fraction riche en alcaloïde de 11,9 g.

III.2.2.2. Préparation des extraits de *C. tessmannii* Rendle

Les racines et les écorces du tronc de cette plante ont été découpées, séchées puis broyées. Les poudres obtenues (1,5 kg de racines, 2,2 kg d'écorces du tronc) ont été respectivement soumises à l'extraction au MeOH (2×10 L), à température ambiante ($26^\circ C$), pendant 72 heures. Après évaporation sous évaporateur rotatif des différents filtrats, nous avons obtenu respectivement 155,6 ; 120,2 g d'extraits.

III.2.3. Isolement des composés

III.2.3.1. Isolement des composés de la fraction neutre de *N. latifolia* Smith.

La fraction neutre (365,4 g) a subi un dégrossissement sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant des mélanges *n*-hexane/AcOEt, AcOEt et AcOEt /MeOH de polarités croissantes. Environ 200 fractions de 500 mL chacune ont été collectées et regroupées sur la base de leur profile CCM pour donner 5 grandes fractions indexées de F1-F5. L'étude des différentes fractions a conduit à l'isolement de 13 composés (**Tableau 48**).

Tableau 48: Etude de la fraction neutre de *N. latifolia* Smith.

Eluant	Fractions	Remarques	Regroupement
Hex-Hex/AcOEt (9:1)	1-10	Mélange d'au moins 07 produits	F ₁ (60,8 g)
	11-25		
Hex/ AcOEt (7:3)	26-40	Mélange d'au moins 12 produits dont 6 fluorescents	F ₂ (70,5 g)
	41-55		

Hex/ AcOEt (1:1)	56-75	Mélange d'au moins 9 produits dont 3 fluorescents	F ₂ (70,5 g)
	76-90	Mélange d'au moins 6 produits	
Hex/ AcOEt (2,5:7,5)	91-110	Mélange d'au moins 6 produits	F ₃ (95,8 g)
	111-130	Mélange d'au moins 8 produits	
AcOEt	131-145	Mélange d'au moins 5 produits	F ₄ (25,7 g)
	146-160	Mélange complexe avec des traînées	
AcOEt/MeOH (1:1)	161-175	Mélange de composés complexes dont 2 fluorescents	F ₅ (78,1 g)
	176-180	Mélange de composés complexes dont 1 fluorescent	
	181-195	Mélange complexe	
	196-200	Mélange complexe	

III.2.3.1.1. Chromatographie de la fraction F₁

La fraction F₁ a été dissoute dans un minimum de dichlorométhane et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre obtenue a été chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies, par élution au système *n*-hexane/ AcOEt de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques. Les résultats sont consignés dans le **tableau 49**.

Tableau 49: Etude de la fraction F₁.

Eluant	Fractions	Remarques
Hex	1-15	Mélange huileux
	16-33	Mélange huileux + 2 produits fluorescents
Hex/AcOEt (9:1)	34-41	Mélange d'au moins 3 produits dont 1 fluorescent
	42-46	Mélange de quatre taches + traînées
	62-68	Mélange d'au moins 3 produits dont BNLND 9 (36,0 mg) qui cristallise + traînées
Hex/ AcOEt (4:1)	69-77	Mélange d'au moins 3 produits dont BNLND 9 qui cristallise + traînées
	78-85	Mélange d'au moins 3 produits + traînées
	86-102	Mélange de plusieurs produits dont un qui cristallise + traînées

Hex/ AcOEt (7:3)	103-110	Mélange de 4 produits + traînées
Hex/ AcOEt (3:2)	111-125	Mélange de plusieurs produits + traînées
	126-138	Mélange de plusieurs produits + traînées
Hex/ AcOEt (1:1)	139-146	Mélange de plusieurs produits dont + traînées
	147-158	Mélange d'au moins 3 produits dont + traînées

Par filtration simple et lavage au solvant, le composé BNLND 9 (36,0 mg) a été obtenu sous forme de poudre blanche des sous-fractions 62-68 et 69-77.

III.2.3.1.2. Purification de la fraction F₂

La fraction F₂ a été dissoute dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution est faite avec le mélange Hex/ AcOEt de polarité croissante. Au terme de cette élution, les produits indexés BNLND 2 (50,1 mg), BNLND 1 (29,5 mg) ont été obtenus par filtration simple. Ces produits se présentent tous sous forme de poudre blanchâtre dans le mélange Hex/ AcOEt (7 :3), Hex/ AcOEt (13:7) (**Tableau 50**).

Tableau 50 : Etude de la fraction F₂

Eluant	Fractions	Remarques
Hex/ AcOEt (4:1)	1-8	Mélange d'au moins 4 produits dont 1 fluorescent
	9-17	Mélange d'au moins 3 produits dont 2 fluorescents
	18-23	Mélange de 4 produits
Hex/ AcOEt (3:1)	24-28	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent
	29-38	Mélange de 4 produits dont BNLND 2 qui précipite
	39-51	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent + traînées
Hex/ AcOEt (13:7)	52-61	Mélange de 3 produits + traînées
	62-73	Mélange de plusieurs produits dont 1 fluorescent + traînées
Hex/ AcOEt (3:2)	74-78	Mélange de 4 produits dont BNLND 1 + traînées
	79-83	Mélange d'environ 5 produits + traînées
Hex/ AcOEt (1:1)	84-91	Mélange de plusieurs produits + traînées
	92-97	Mélange de plusieurs produits + traînées
	98-103	Mélange de 3 produits + traînées
Hex/ AcOEt (2:3)	104-109	Mélange de plusieurs produits dont 2 fluorescents +
	110-116	traînées

Les composés BNLND 2 et BNLND 1 ont respectivement été obtenus après filtration et précipitation dans les sous fractions 29-38, 74-78

III.2.3.1.3. Purification de la fraction F₃

La fraction F₃ a été dissoute dans un mélange de solvant et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre résultante a été chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies, par élution au système CH₂Cl₂/MeOH de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques (**Tableau 51**).

Tableau 51: Etude de la fraction F₃.

Eluant	Fractions	Remarques
CH ₂ Cl ₂	1-15	Mélange d'au moins 3 produits tous fluorescents
	16-25	Mélange d'au moins 4 produits dont 2 fluorescents
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (99 : 1)	26-30	Mélange de 4 produits fluorescents dont BNLND 37 qui précipite
	31-38	Mélange de 5 produits dont 3 fluorescents+ BNLND 37
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (49 : 1)	39-50	Mélange de 3 produits + traînées
	51-60	Mélange de plusieurs produits dont 1 fluorescent + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (97 : 3)	61-78	Mélange de 4 produits dont BNLND 29 + traînées
	79-83	Mélange d'environ 5 produits fluorescents dont BNLND 31-37 + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9 : 1)	84-91	Mélange de plusieurs produits + traînées
	92-105	Mélange de plusieurs produits+ traînées
	106-120	Mélange de 3 produits + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1 : 1)	121-135	Mélange de plusieurs produits dont 2 fluorescents + traînées
	136-145	Mélange de plusieurs produits

III.2.3.1.4. Purification de la fraction F₄

La fraction F₄ a été dissoute dans le méthanol et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies par élution au système CH₂Cl₂/ MeOH de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques (**Tableau 52**).

Tableau 52: Etude de la fraction F₄.

Eluant	Fractions	Remarques
CH ₂ Cl ₂	1-12	Mélange de 4 produits dont 2 fluorescents
	13-21	Mélange de 5 produits dont 2 fluorescents
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,9 :0,1)	22-28	Mélange de 6 produits dont BNLND 55 qui précipite
	29-34	Mélange de 5 produits dont BNLND 55
	35-42	Mélange de 3 produits dont BNLND 56
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,8:0,2)	43-48	Mélange de 5 produits dont BNLND56
	49-55	Mélange de 4 produits dont 2 fluorescents
	56-63	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent +
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,7:0,3)	64-70	Mélange de 4 produits + traînées
	71-77	Mélange de 4 produits + traînées
	78-83	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,5:0,5)	84-88	Mélange de plusieurs produits dont 1 fluorescent + traînées
	89-93	Mélange de 4 produits + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1)	94-97	Mélange de 4 produits + traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (4:1)	98-110	Mélange de 3 produits tous fluorescents +traînées
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (7:3)	111-120	Lavage

Les composés BNLND 55 (55,7 mg) et 56 (86 mg) précipitent après lavage et précipitation

III.2.3.1.4. Purification de la fraction F₅

La fraction F₅ a été dissoute dans le méthanol et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice pour donner 5 sous fractions indexées de Fa-Fe. Les fractions de 50 mL recueillies par élution au système CH₂Cl₂/MeOH de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques (**Tableau 53**).

Tableau 53: Etude de la fraction F₄.

Eluant	Fractions	Remarques	Sous-fractions
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,5:0,5)	1-7	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent + BNLND 60-68 D (10 mg)	Fa
	8-21	Mélange de 5 produits dont 1 fluorescent	Fb
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,3:0,7)	22-32	Mélange de 5 produits dont BNLND 60-68B qui précipite	
	33-40	Mélange de 5 produits	
	41-50	Mélange de 3 produits	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9,1:0,9)	51-65	Mélange de 4 produits dont BNLND 60-68 E, BNLND 60-68F	Fc
	66-72	Mélange de 5 produits dont 2 fluorescents	Fd
	73-82	Mélange de 3 produits dont 1 fluorescent +	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9:1)	83-94	Mélange de plusieurs produits + traînées	
	95-103	Mélange de plusieurs produits + traînées	
	104-114	Mélange de 5 produits dont 1 fluorescent + traînées	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2,2:0,3)	115-125	Mélange de plusieurs produits dont 1 fluorescent + traînées	Fe
	126-136	Mélange de 4 produits + traînées	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1,7:0,5)	137-146	Mélange de 4 produits + traînées	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (4:1)	147-153	Trainées	
CH ₂ Cl ₂ /MeOH (7:3)	154-165	Lavage	

III.2.3.1.4.1. Traitement des sous fractions Fa

La sous fraction Fa a été dissoute au MeOH et réchromatographiée isochratiquement au méthanol sur une colonne de séphadex LH-20 pour donner le composé BNLND 60-68 D (10 mg).

III.2.3.1.4.2. Traitement de la sous fraction Fb

La sous fraction Fb a été dissoute dans 1mL de MeOH et réchromatographiée isochratiquement au méthanol sur une colonne de séphadex LH-20 pour donner le composé BNLND 60-68B (15,6 mg).

III.2.3.1.4.3. Traitement de la sous fraction Fc

Cette fraction a été également dissoute au MeOH et réchromatographiée isochratiquement au méthanol sur une colonne de séphadex LH-20 pour donner un mélange de deux composés. Le mélange de composés obtenu a été soumis à un HPLC préparative en phase normale en utilisant un mélange isochratique de solvant CH₂Cl₂/MeOH (1,9 :0,1) pour donner les composés BNLND 60-68F (25 mg) et BNLND 60-68E (15 mg).

III.2.3.2. Isolement des composés de l'extrait au méthanol des écorces du tronc de *C. tessmannii* R.

Les écorces du tronc 150,2 g ont été soumises directement à un dégrossissement sur colonne de gel de silice. L'élution a été faite en utilisant les mélanges Hex/ AcOEt, AcOEt /MeOH de polarités croissantes. Un total de 150 fractions de 500 mL chacune ont été recueillies et regroupées sur la base de la CCM analytique (**Tableau 53**) pour donner 5 fractions indexées de F₁ à F₅.

Tableau 53: Etude de l'extrait des écorces du tronc de *C. tessmannii* Rendle

Eluant	Fractions	Remarques	Regroupement
Hex-Hex/ AcOEt (9:1)	1-5	Mélange d'huiles + CTET 0	F ₁ (11,8 g)
	6-17	Mélange d'huiles + traînées en fuseaux+ CTET 3	
Hex/ AcOEt (9:1- 1:3)	18-42	Mélange d'au moins 7 produits dont 3 fluorescents+ CTET 5	F ₂ (30,9 g)
Hex/ AcOEt (1:3- 0:1)	43-45	Mélange d'au moins 5 produits dont 2 fluorescents	F ₃ (25,6 g)
Hex/ AcOEt (0:1)- AcOEt /MeOH (9:1)	46-75	Mélange d'au moins 7 produits + traînées	F ₄ (10,3 g)
AcOEt /MeOH (9 : 1)/ AcOEt /MeOH (0 : 1)	76-100	Mélange très complexes	F ₅ (30 g)

III.2.3.2.1. Purification de la fraction F₁

La fraction F₁ a été dissoute dans un mélange de solvant et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre résultante est chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies, par élution au système Hex/ AcOEt de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques puis consignées dans le chromatogramme ci-après (**Tableau 54**).

Tableau 54: Etude de la fraction F₁

Eluant	Fractions	Remarques
Hex	1-10	Mélange d'huileux
Hex/ AcOEt (9,9:0,1)	11-34	Mélange de 6 composés dont CTET 0 qui cristallise
	35-56	Mélange de 6 produits qui cristallisent dans un mélange d'huile+ CTET 0 (150,2 mg)
Hex/ AcOEt (9,7:0,3)	57-68	Mélange de 4 produits + CTET 0
Hex/ AcOEt (19:1)	69-81	Mélange de 3 produits qui cristallisent dans un mélange d'huile
Hex/ AcOEt (9:1)	57-72	Mélange de 3 produits + CTET 3 (200,9 mg)
Hex/ AcOEt (4:1)	73-86	Lavage

Le composé CTET 15 (5 mg) a été obtenu après lavage et filtration dans la sous fraction 1-10.

III.2.3.2.3. Purification de la fraction F₂

La fraction F₂ a été dissoute dans un mélange de solvant et ensuite fixée sur de la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre obtenue a été chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies, par élution avec le système Hex/ AcOEt de gradient de polarité, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques (**Tableau 54**).

Tableau 55: Etude de la fraction F₄

Eluant	Fractions	Remarques	Regroupement
Hex/ AcOEt (19:1-17:3)	1-19	Mélange d'au moins 6 produits	F2A
	20-27	Mélange d'au moins 6 produits dont CTET 3, CTET6	
Hex/ AcOEt (17:3-1:1)	28-58	Mélange d'au moins 8 produits +CTET6 (30,8 mg)	F2B
Hex/ AcOEt (1:1-2:3)	59-85	Mélange d'au moins 5 produits	F2C
Hex/ AcOEt (2:3)-AcOEt /MeOH (9:1)	86-115	Mélange d'au moins 5 produits	F2D
AcOEt /MeOH (9:1)-MeOH	116-135	Lavage	F2E

III.2.3.2.3.1. Purification de la sous fraction F2A (1-27)

La sous fraction F2A a été dissoute et chromatographiée sous colonne de gel de silice en utilisant le système hexane/DCM de gradient de polarité croissante. A l'issue de cette chromatographie sur colonne le composé CTET 1 a été obtenu. Une étude minutieuse des sous fractions issues de F2A a également conduit à l'obtention du composé CTET 16 (10 mg).

III.2.3.2.3.2. Purification de la sous fraction F2B (28-58)

La sous fraction F2B a été dissoute dans le MeOH et chromatographiée sous colonne de gel de silice en utilisant le système hexane/acétone à gradient de polarité croissante. Les sous fractions obtenues ont à leur tour subi des chromatographies successives en utilisant le système hexane/DCM nous avons ainsi obtenu le composé CTET 17 (20,8 mg).

III.2.3.2.3.3. Purification de la sous fraction F2C (59-85)

La sous fraction F2C obtenue a été dissoute et chromatographiée sur colonne à gel de silice en utilisant le système hexane/acétone de gradient de polarité croissante. A l'issue de cette colonne chromatographique nous avons obtenu les composés CTET 4.1 (100,8 mg), CTET 4.2 (30,8 mg).

III.2.3.2.3.4. Purification de la sous fraction F2D (86-115)

La sous fraction F2D a été chromatographiée sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange DCM/MeOH de gradient de polarité croissante. A l'issue de cela nous avons obtenu en plus du composé CTET 4.1, le composé CTET 19 (5,0 mg).

III.2.3.2.4. Purification de la fraction F₃

La fraction F₃ a été dissoute dans un minimum de dichlorométhane-méthanol et fixée sur la silice. Après évaporation complète du solvant, la poudre obtenue a été chromatographiée sur colonne de gel de silice. Les fractions de 50 mL recueillies par élution avec le système DCM/MeOH de gradient de polarité croissante, ont été concentrées et regroupées sur la base des CCM analytiques. Seul les composés CTET 4.1, CTET 5 ont été obtenus.

III.2.3.3. Isolement des composés des racines de *C. tessmannii* Rendle.

L'extrait des racines (110,2 g) de *C. tessmannii* R. a été dissous dans le mélange méthanol/eau (1:2) et soumis à un partitionnement liquide-liquide avec différents solvants: Hexane, DCM, AcOEt, *n*-Butanol. Après évaporation complète du solvant, nous avons obtenu 5 fractions indexées de F₁ à F₅ représentant respectivement, les fractions à l'hexane (15,9 g), DCM (30 g), AcOEt (25,45 g), *n*-butanol (15 g) et le résidu aqueux (15 g).

III.2.3.3.1. Chromatographie de la fraction CTRHex

La fraction CTRHex a été dissoute dans le dichlorométhane, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution aux systèmes Hex/DCM puis DCM/AcOEt et enfin AcOEt /MeOH de gradient de polarité croissante et a conduit à un produit pur CTR 8.

III.2.3.3.2. Chromatographie de la fraction CTRDCM

La fraction CTRDCM a été dissoute dans un mélange de solvant, puis fixée sur la silice et rechromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution a été faite avec le système Hex/Acétone de polarité croissante, et a conduit à cinq sous fractions CTRDCM F1, CTRDCM F2, CTRDCM F3, CTRDCM F4, CTRDCM F5 (**Tableau 56**).

Tableau 56 : Etude de la fraction CTRDCM.

Eluant	Fractions	Remarques	Regroupement
Hex- Hex/Acétone (9:1)	1-13	Mélange d'au moins 4 produits	CTRDCM F1
	14-20	Mélange d'au moins 6 produits dont CTET 3, CTET1	CTRDCM F2
Hex/Acétone (9:1-7:3)	21-50	Mélange d'au moins 5 produits	CTRDCM F3
Hex/Acétone (7:3-2,5:7,5)	51-80	Mélange d'au moins 5 produits dont	CTRDCM F4
Hex/Acétone (2,5:7,5)- Hex/Acétone/Eau (2,5:7,5:1)	81-112	Mélange d'au moins 3 produits+trainées	CTRDCM F5

III.2.3.3.2.1. Purification de la sous fraction CTRDCMF3

La fraction CTRDCMF3 a été dissoute dans le méthanol, puis fixée sur la silice et réchromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution a été faite avec le système DCM/MeOH de polarité croissante, et a conduit à deux produits pur CTR2= CTET 4.1 et CTR 1 (80,7 mg).

III.2.3.3.2.2. Purification de la sous fraction CTRDCMF4

Cette fraction a été dissoute dans un mélange de solvant, puis fixée sur la silice et réchromatographiée sur colonne de gel de silice. L'élution a été faite avec le système Hexane/Acétate d'éthyle (6,5-3,5) de polarité croissante. A l'issue de celle-ci, CTR 3 (205 mg) a été obtenu.

III.2.3.3.3. Chromatographie de la fraction CTRAcOEt

L'étude de la fraction CTRAcOEt a donné les composés CTR 3 et CTET 4.1.

III.2.3.3.4. Chromatographie de la fraction CTR*n*-but

La fraction au *n*-butanol de CTR a été dissoute dans un mélange de solvant et chromatographiée sous colonne de gel de silice en utilisant le mélange DCM/MeOH de polarité croissante. Les résultats ont été consignés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 57**).

Tableau 57 : Chromatographie de la fraction CTR_n-but

Eluant	Fractions	Remarques
DCM-DCM/MeOH (9,8:0,2)	1-14	Mélange d'au moins 4 produits
	15-17	Mélange d'au moins 3 produits
DCM-MeOH (9,8:0,2-9,6:0,4)	18-25	Mélange d'au moins 5 produits
DCM-MeOH (9,6:0,4-9,4:0,6)	26-51	Mélange d'au moins 3 produits dont CTR 4.2 (5,5 mg)
DCM-MeOH (9,4:0,6-9,2:0,8)	52-79	Mélange d'au moins 4 produits dont CTR 4.1 (50 mg) et CTR 4.3 (30 mg)
DCM-MeOH (9,2:0,8-8,8:1,2)	80-130	Trainées + une tache fluorescente
DCM-MeOH (8,8:1,2-8:2)	131-150	Trainées
DCM-MeOH (8:2-0:10)	151-160	Lavage

III.3. TRANSFORMATIONS CHIMIQUES DE QUELQUES COMPOSES ISOLES

III.3.1. Acétylation

Le substrat [70,5 mg (0,225 mmol) de *trans-N*-feruloyltyramine (**55**)] a été dissous dans 2 mL de pyridine et de l'anhydride acétique en excès. Le mélange réactionnel a été laissé pendant 24 heures, sous agitation magnétique à température ambiante, l'évolution de la réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel a été mélangé à de l'eau distillée et un précipité s'est formé. Ce précipité a été filtré et abondamment lavé à l'eau distillée et séché sous hotte pour donner 67,07 mg d'un dérivé diacétylé (**148**), rendement 75%. Le produit obtenu se présente sous forme paillète blanche et est soluble dans le chloroforme.

Un traitement similaire a été effectué avec le *trans-N*-coumaroyltyramine 20 mg (0,071 mmol) et le *trans-N*-feruloyloctopamine 15 mg (0,046 mmol), pour conduire aux composés **149** (11,73 mg, 45%) et **150** (6,3 mg, 30%).

III.3.2. Ethérisation

Le substrat [30,08 mg (0,106 mmol) de *trans-N*-coumaroyltyramine] a été dissout dans 10 mL d'acétone. Le bromure de diméthylallyle a été ajouté, puis le K₂CO₃. Le mélange réactionnel a été laissé à reflux sous agitation dans un bain-marie pendant 8 heures, à 40 °C. L'évolution de la réaction a été contrôlée par CCM. La réaction a été stoppée en utilisant de l'eau distillée et le mélange obtenu a été extrait au dichlorométhane, la phase organique séchée au MgSO₄ anhydre, filtrée et évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu obtenu (32,65 mg) a été chromatographié sur colonne de gel de silice de granulométrie 70-230 mesh. L'élution

s'est faite avec le mélange DCM/MeOH de polarité croissante pour donner successivement 15,6 mg de dérivé diprénylé (47,78%) et 5,05 mg de monoprénylé (15,47%) (**152 et 151**) soit un rendement global de 40%. Le produit obtenu se présente sous forme de poudre blanche dans le DCM et est soluble dans le chloroforme.

III.4. EVALUATION DES ACTIVITES BIOLOGIQUES

III.4.1. Evaluation de l'activité antibactérienne

III.4.1.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par microdilution

L'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de microdilution. Cette méthode pouvant être effectuée en milieu liquide ou en milieu solide, consiste à mettre un inoculum microbien au contact de concentrations décroissantes des composés. Le degré d'inhibition de la croissance antibactérienne détermine le pouvoir antibactérien des substances testées.

Les concentrations minimales inhibitrices ont été déterminées par la méthode de microdilution M7-A9 « *Clinical and Laboratory Standards Institute* » (CLSI) (CLSI, 2006) en utilisant un format de plaque de microtitration à 96 puits sur *H. influenzae* ATCC 49247. Les solutions mères de composés testés et de la ciprofloxacine (Sigma) utilisées comme control positif ont été préparés dans le DMSO. Des témoins positifs ont été préparés dans du DMSO à la concentration 2 mg/mL. Les concentrations requises dans ce test ont été atteintes par série de double dilution allant de 50 à 0,1 $\mu\text{g/mL}$ avec milieu de culture Muller Hinton Broth (Lab M Limited Topley House). Quatre μL de chaque composé dilué deux fois ont été pipetés à l'intérieur des puits en triple de plaques de culture tissulaire à fond plat à 96 puits (Corning), puis 96 μL de l'inoculum bactérien normalisé à 0,5 Macfarland sont ajoutés à chaque puits contenant les substances à tester, sauf pour la colonne vide pour le contrôle de la stérilité. Après une incubation de 24 heures à 37 °C, la turbidité a été observée comme une indication de la croissance, et la concentration la plus basse inhibant la croissance visible des bactéries a été enregistrée en tant que CMI. La CMB a été déterminée en transférant des aliquotes de 50 μL des puits clairs dans 150 μL de milieu de bouillon fraîchement préparé et en les incubant à 37 °C pendant 24 heures. La CMB a été considérée comme la concentration la plus faible de l'échantillon à tester ne produisant pas de turbidité comme ci-dessus, indiquant l'absence de croissance microbienne. Toutes les expériences ont été effectuées trois fois.

III.4.1.2. Evaluation de l'activité antibactérienne par inhibition enzymatique : inhibition de l'Uréase

Les mélanges réactionnels comprenant 25 μL de solution d'enzyme (uréase de haricot) et 55 μL de tampon contenant 100 mM d'urée ont été incubés avec 5 μL de composés à tester (concentration 1 mM) à 30 °C pendant 15 min dans des plaques à 96 puits. L'activité de l'uréase a été déterminée en mesurant la production d'ammoniac à l'aide de la méthode à l'indophénol décrite par Weatherburn en 1967. En bref, 45 μL de réactif au phénol (1% w / v de phénol et 0,005% w / v de nitroprussiate de sodium) et 70 μL de réactif alcalin (0,5% w / v de NaOH et 0,1% de chlorure actif NaOCl) ont été ajoutés à chaque puits. L'augmentation de l'absorbance à 630 nm a été mesurée au bout de 50 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaques (Molecular Device, USA). Toutes les réactions ont été effectuées en triple dans un volume final de 200 μL . Les résultats (variation de l'absorbance par minute) ont été traités à l'aide du logiciel SoftMax Pro (Molecular Device, USA). Tous les tests ont été effectués à pH 8,2 ($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 0,01 M, EDTA 1 mM et LiCl_2 0,01 M). Les pourcentages d'inhibition ont été calculés à partir de la formule $100 - (\text{OD}_{\text{testwell}} / \text{OD}_{\text{control}}) \times 100$. La thiourée a été utilisée comme inhibiteur standard de l'uréase.

III.4.2. Evaluation de l'activité antioxydante

III.4.2.1. Détermination de l'activité de balayage radical de DPPH :

L'activité de piégeage des radicaux libres a été mesurée par le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazil (DPPH) en utilisant le procédé décrit par Gulcin *et al.*, en 2005. La solution de DPPH à 0,3 mM a été préparée dans l'éthanol. Cinq microlitres de chaque échantillon de concentration différente (62,5 μg - 500 μg) ont été mélangés à 95 μL de solution de DPPH dans l'éthanol. Le mélange a été dispersé dans des plaques à 96 puits et incubé à 37 °C pendant 30 min. L'absorbance à 515 nm a été mesurée par un lecteur de plaque de microtitration (Spectramax plus 384 Molecular Device, USA) et le pourcentage d'activité de balayage radicalaire a été déterminé en comparaison avec le témoin traité au méthanol. Le BHA est utilisé en standard.

$$\text{Effet de balayage de DPPH (\%)} = \frac{A_c - A_s}{A_c} \times 100$$

Où

A_c = Absorbance du contrôle (traité au DMSO)

A_s = Absorbance de l'échantillon

III.4.2.2. La capacité antioxydante totale

La capacité antioxydante totale (CAT) des composés et des fractions a été déterminée par spectrophotométrie par le dosage du phosphomolybdène en utilisant le procédé décrit par Prieto *et al.* (Lopez-Alarcon *et al.*, 2011). En bref, 0,3 mL d'une solution d'extrait à 100 μg / mL dans du méthanol a été mélangé avec 2,7 mL de réactif phosphomolybdène (phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM dans de l'acide sulfurique 0,6 M) dans des tubes à essai bouchés. L'incubation a ensuite été effectuée pendant 90 minutes dans un bain d'eau à 95 °C. Après refroidissement à la température ambiante, l'absorbance des solutions a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 695 nm contre un blanc (0,3 mL de méthanol sans extrait de plante). Les résultats du TAC ont été exprimés en pourcentage d'activité. De l'hydroxytoluène butylé (BHT; Sigma-Aldrich, USA) a été utilisé comme témoin de référence.

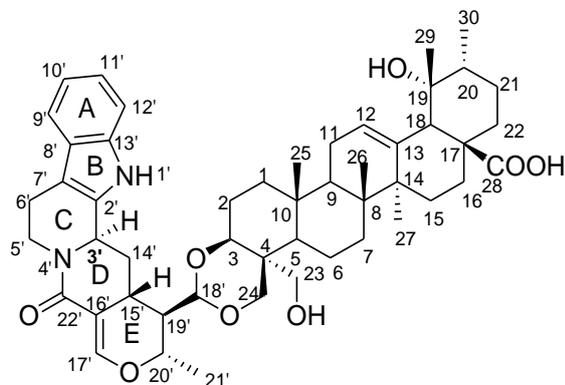
III.4.3. Activité inhibitrice des lipoxygénases

L'activité inhibitrice de la lipoxygénase a été mesurée en modifiant la méthode spectrophotométrique mise au point par Tappel en 1962. Une solution enzymatique de lipoxygénase a été préparée de sorte que la concentration en enzyme dans le mélange réactionnel soit ajustée pour donner des taux d'absorption de 0,05 / min. Le mélange réactionnel contient 160 μL (100 mM) de tampon phosphate de sodium (pH 8), 10 μL de la solution à tester et 20 μL de solution de LOX dans le tampon. Les contenus ont été mélangés et incubés pendant 10 min à 25 °C. La réaction a ensuite été initiée par addition de 10 μL de solution de substrat (acide linoléique 0,5 mM, tween 20 à 0,12% w / v dans un rapport de 1:2) et l'évolution de l'absorbance à 234 nm a été suivie pendant 6 min. La concentration du composé d'essai inhibant de 50% l'activité de la lipoxygénase (CI_{50}) a été déterminée en contrôlant l'effet des concentrations croissantes de ces composés dans les tests sur le degré d'inhibition. Les valeurs CI_{50} ont été calculées à l'aide du programme EZ-Fit, Enzyme kinetics (Perrella Scientific In., Amherset, USA).

III.5. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES COMPOSES ISOLES

BNLND 60-68D, latifolianine A (128)

Poudre Blanche amorphe (20 mg)

 $[\alpha]_D^{25}$ -16.5 (c 0,007, MeOH);UV (MeOH) λ_{\max} 214, 229 and 351 nm;IR (proche) ν_{\max} 3778, 3703, 3413, 1663, 1592 cm^{-1} ;

IE-SM m/z 822 (int. Rel.) $[M]^+$ (2,4), 804 (10,0), 778 (17,6), 760 (27,7), 335 (62,1), 307 (456), 265 (58,6), 264 (28,3), 249 (29,4), 235 (100,0), 206 (37,0), 187 (54,2), 119 (72,4);

HRIE-SM m/z 823,4896 $[M+H]^+$ (calc 823,4897 pour $\text{C}_{50}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_8$)

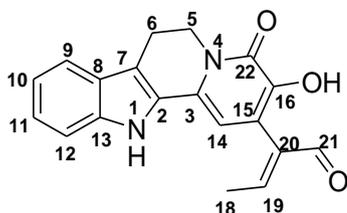
RMN ^1H (pyridine- d_5 , 400 MHz): δ_H 10,96 (1H, s, NH-1'); 7,85 (1H, d, $J = 0,8$ Hz, H-17); 7,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-12'); 7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H-9'); 7,27 (1H, t, $J = 6,8$ Hz, H-11'); 7,20 (1H, t, $J = 7,2$ Hz, H-10'); 5,54 (1H, lt, H-12); 5,30 (1H, d, $J = 5,2$ Hz, H-18'); 5,29 (1H, dd, $J = 12,4; 5,6$ Hz, H-5'a); 4,90 (1H, overlapped); 4,35 (1H, d, $J = 11,6$ Hz, H-24b), 4,30 (1H, dd, $J = 12,8; 5,2$ Hz, H-3); 4,04 (1H, d, $J = 12,0$ Hz, H-23a); 3,94 (1H, d, $J = 9,6$ Hz, H-20'); 3,92 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H-24b); 3,55 (1H, ldd, $J = 13,2; 4,0$ Hz, H-14'a); 3,50 (1H, d, $J = 12,0$ Hz, H-23b); 3,10-3,05 (1H, m, H-6'a); 3,04 (1H, dd, $J = 13,2; 4,4$ Hz, H-21a); 2,99 (1H, s, H-18); 2,87 (1H, td, $J = 12,4; 4,4$ Hz, H-5'b); 2,73 (1H, ltd, $J = 10,4$ Hz, H-15'); 2,59 (1H, dd, $J = 15,2; 3,6$ Hz, H-6'b); 2,44-2,40 (1H, m, H-2a); 2,21 (1H, td, $J = 13,6; 4,4$ Hz, H-15a); 2,10-2,06 (2H, m, H-22); 2,03-1,98 (1H, m, 16a); 2,00-1,90 (2H, m, H-11); 1,99-1,92 (1H, m, H-21b); 1,90-1,84 (1H, m, H-14'b); 1,77 (1H, dd, $J = 10,4; 7,2$ Hz, H-9); 1,67-1,61 (2H, m, H-6); 1,64-1,58 (1H, m, H-1a); 1,63-1,55 (1H, m, H-19'); 1,56-1,50 (1H, m, H-2b); 1,50-1,43 (1H, m, H-5/ H-20); 1,47 (3H, s, H-27); 1,44-1,38 (1H, m, H-7a); 1,41 (3H, s, H-29); 1,40 (1H, d, $J = 4,4$ Hz, H-21'); 1,31-1,29 (1H, m, H-16b); 1,20 (1H, ltd, $J = 13,2$ Hz, H-7b); 1,12-1,07 (1H, m, H-15b); 1,07 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H-30); 0,99 (3H, s, H-26); 0,88-0,82 (1H, m, H-1a); 0,82 (3H, s, H-25);

RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz): δ_C 180,6 (C-28), 165,1 (C-22'), 150,4 (C-17'), 140,0 (C-13), 137,2 (C-13'), 135,1 (C-2'), 128,4 (C-8'), 127,7 (C-12), 121,8 (C-11'), 119,6 (C-10'), 118,5 (C-9'), 112,1 (C-12'), 110,7 (C-16'), 110,4 (C-7'), 94,8 (C-18'), 73,7 (C-3), 73,4 (C-20'), 72,7 (C-19), 66,9 (C-23), 62,3 (C-24), 54,6 (C-18), 54,1 (C-3'), 48,2 (C-4/C-17), 48,0 (C-5); 47,5 (C-9), 47,2 (C-19'), 43,2 (C-5'); 42,3 (C-20), 42,1 (C-14), 40,3 (C-8), 38,5 (C-22); 37,1 (C-1); 36,7 (C-10), 33,3 (C-7), 31,9 (C-14'), 29,3 (C-15), 28,3 (C-15'), 26,9 (C-16), 26,3 (C-

21), 24,6 (C-7), 24,1 (C-11), 21,6 (C-6'), 20,5 (C-2), 19,7 (C-21'), 17,8, (C-6); 17,5 (C-26), 15,9 (C-25)

BNLND 37, latifoliaindole A (129)

Poudre jaune amorphe (37 mg)



$[\alpha]_D^{25} +18.9$ (c 0,007, MeOH);

UV (MeOH) λ_{\max} 210, 305 and 368 nm

IR ν_{\max} 3311, 3245, 1630, 1597 cm^{-1}

IE-SM m/z 320 (int. rel.) $[M]^+$ (9,4), 303 (19,1), 292 (66,5), 291 (54,5), 277 (100,0), 251 (6,4), 234 (4,1);

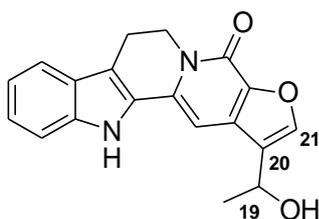
HRIE-SM m/z 320,1164 $[M]^+$ (calc 320,1161 pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$)

RMN ^1H (pyridine- d_5 , 400 MHz): 12,45 (1H, s, N-H); 9,69 (1H, s, H-21); 7,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-9); 7,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-12); 7,30 (1H, td, $J = 7,2; 1,2$ Hz, H-11); 7,23 (1H, td, $J = 7,6; 1,2$ Hz, H-10); 6,85 (1H, q, $J = 7,2$ Hz, H-19); 6,66 (1H, s, H-14); 4,54 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, H-5); 2,98 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, H-6); 1,88 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, H-18).

RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 100 MHz): 192, 6 (C-21) ; 158,9 (C-22) ; 152,8 (C-19) ; 144,9 (C-16) ; 140,9 (C-20) ; 139,1 (C-13) ; 129,6 (C-2) ; 127,7 (C-3) ; 126,9 (C-8) ; 123,5 (C-11) ; 120,1 (C-10) ; 119,5 (C-15) ; 119,3 (C-9) ; 112,0 (C-12) ; 110,8 (C-7) ; 103,0 (C-14) ; 41,6 (C-5) ; 19,8 (C-6) ; 16,5 (C-18) ;

BNLND 60-68A, latifoliaindole B (130)

Poudre jaune amorphe (10 mg)



$[\alpha]_D^{25} -36.9$ (c 0,004, MeOH).

UV (MeOH) λ_{\max} 228, 299, 309, 351, and 367 nm;

IR : 3145, 1660, 1592 cm^{-1}

IESM m/z 320 (int. rel.) $[M]^+$ (90,2), 319 (100,0), 318 (24,0), 317 (29,2), 303 (21,4), 302 (19,9), 301 (50,9)

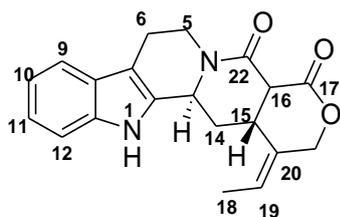
HRIE-SM m/z 320,1142 $[M]^+$ (calc. 320,1161 pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$)

RMN ^1H (pyridine- d_5 , 400 MHz): 11,70 (1H, s, N-H); 7,94 (1H, s, H-21); 7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, H-9); 7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-12); 7,19 (1H, t, $J = 7,2$ Hz, H-11); 7,15 (1H, s, H-14); 7,05 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H-10); 5,35 (1H, d, $J = 4,4$ Hz, -OH) ; 4,91 (1H, t, $J = 5,6$ Hz, H-19); 4,37 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, H-5); 3,04 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, H-6); 1,51 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H-18)

RMN ¹³C (pyridine-*d*₅, 100 MHz): 152,5 (C-22) ; 144,7 (C-21) ; 142,4 (C-16) ; 137,9 (C-13) ; 132,9 (C-3) ; 130,7 (C-15) ; 128,5 (C-2) ; 127,2 (C-20) ; 125,5 (C-8) ; 123,3 (C-11) ; 119,5 (C-10) ; 119,1 (C-9) ; 60,9 (C-19) ; 111,6 (C-7/C-12) ; 93,8 (C-14) ; 40,2 (C-5) ; 24,0 (C-18) ; 19,2 (C-6).

BNLND-55, Pobeginine (16),

Cristaux blancs (55,7 mg), (Bankeu *et al.*, 2018)



[α]_D²⁴⁺³⁷ (C 0,001, MeOH)

P. F. : 299,9–300,7 °C

UV λ_{max} (MeOH) nm: 229, 256, 263, 281, 313, 417.

IR (KBr) cm⁻¹: 3326 (NH), 1731 (ester), 1645 (amide);

IE-MS: *m/z* (%) 336 (100) [M]⁺, 307 (14), 291 (81), 277 (17), 263 (29), 249 (15), 237 (82), 184 (22), 169 (37), 144 (16), 115 (10).

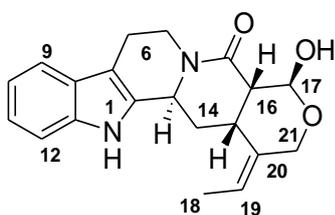
HRIE-MS: *m/z* 336,1481 (calc 336,1474 pour C₂₀H₂₀N₂O₃)

RMN ¹H (pyridine-*d*₅, 400 MHz): 11,98 (1H, s, N-H); 7,62 (1H, ldd, *J* = 8,0 Hz, H-9); 7,51 (1H, ldd, *J* = 8,0 Hz, H-12); 7,29 (1H, dd, *J* = 4,0 Hz, H-11); 7,26 (1H, dd, *J* = 8,0 et 4,0 Hz, H-10); 5,49 (1H, q, *J* = 4,0 Hz, H-19); 5,28 (1H, dd, *J* = 12,0 et 4,0 Hz, H-5a); 4,96 (1H, ls, H-3) ; 4,70 (2H, s, H-21); 4,17 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-16) ; 3,18 (1H, ls, H-15) ; 2,97 (1H, tdd, *J* = 12,0 ; 8,0 et 4,0Hz, H-6a); 2,90 (1H, ddd, *J* = 16,0 ; 12,0 et 4,0; Hz, H-5b) ; 2,69 (1H, dd, *J* = 12,0 et 4,0; Hz, H-6b), 2,55 (1H, m, H-14a); 2,39 (1H, qd, *J* = 4 Hz, H-14b) ; 1,42 (3H, d, *J* = 8 Hz, H-18).

RMN ¹³C (pyridine-*d*₅, 100 MHz): 169,9 (C-17) ; 164,1 (C-22) ; 137,6 (C-13) ; 134,0 (C-2) ; 132,2 (C-20) ; 127,8 (C-8) ; 125,7 (C-19) ; 122,1 (C-11) ; 119,7 (C-10) ; 118,6 (C-9) ; 111,8 (C-12) ; 109,8 (C-7) ; 72,5 (C-21) ; 52,6 (C-3) ; 50,2 (C-16) ; 41,4 (C-5) ; 31,3 (C-14) ; 30,9 (C-15) 21,2 (C-6) ; 13,6 (C-18).

BNLND-56, (+) -nauléofficine D (15)

Poudre jaune (86 mg) (Fan *et al.*, 2010)



P.F. : 247 ~249 °C.

UV (CH₃OH) λ_{max}: 205, 224, 280 nm.

IR (KBr) : 3 277, 1 728, 1 617, 1 470, 740 cm⁻¹.

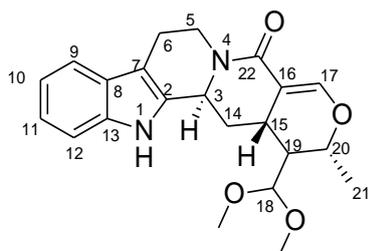
ESI-SM : [M+Na]⁺ à *m/z*: 361.

RMN ¹H (pyridine-*d*₅, 400 MHz): 11,99 (1H, s, N-H); 7,63 (1H, m, H-9); 7,55 (1H, m, H-12); 7,27 (1H, m, H-11); 7,26 (1H, m, H-10); 5,30 (1H, m, H-19); 5,29 (1H, m, H-5a); 5,21 (1H, ld, *J* = 6,0 Hz, H-3), 5,12 (1H, m, H-21a); 3,88 (1H, d, *J* = 12,8 Hz, H-21b); 3,56 (1H, td, *J* = 13,2 et 6,4 Hz, H-14a); 3,2 (1H, m, H-6a); 3,15 (1H, m, H-15) ; 3,10 (1H, m, H-16) ; 2,94 (1H, td, *J* = 16,4 ; 12,0 et 4,4 Hz, H-5b) ; 2,66 (1H, dd, *J* = 14,8 et 4,0 Hz, H-6b), 2,59 (1H, ldd, H-14b) ; 1,41 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, H-18),

RMN ¹³C (pyridine-*d*₅, 100 MHz): 169,4 (C-22) ; 137,2 (C-13) ; 135,7 (C-2/C-20) ; 128,4 (C-8) ; 121,8 (C-11) ; 120,6 (C-19) ; 119,6 (C-10) ; 118,4 (C-9) ; 111,8 (C-12) ; 110,2 (C-7) ; 92,7 (C-17), 61,6 (C-21) ; 54,9 (C-3) ; 47,8 (C-16) ; 43,5 (C-5) ; 29,4 (C-15) ; 28,5 (C-14) ; 21,5 (C-6) ; 11,9 (C-18)

BNLNC-29, naucleidinal diméthyle acétal (131)

Poudre jaune (20,9 mg) (Sichaem *et al.*, 2012)



P.F.: 206–208°C;

[α]_D²⁰ –12 (c 0,005, MeOH).

UV (MeOH_l): 225, 251 nm.

IR (KBr): 3458, 2925, 1721, 1659, 1622, 1382, 1059, 673, cm⁻¹.

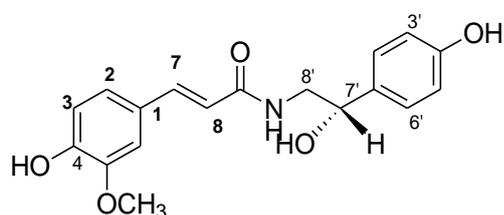
HR-ESI-SM: *m/z* [M + H]⁺ 383,1960 (calc pour C₂₂H₂₇N₂O₄, 383,1972).

RMN ¹H (pyridine-*d*₅, 400 MHz): 11,9 (1H, s, N-H); 7,87 (1H, d, *J* = 1,2 Hz) ; 7,58 (1H, m, H-9); 7,54 (1H, ldd, H-12); 7,25 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, H-11); 7,21 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, H-10); 5,34 (1H, dd, *J* = 8,0 et 16,0 Hz, H-5a); 5,04 (1H, ld, *J* = 5,2 Hz, H-3) ; 4,50 (1H, dt, *J* = 10,8 et 6,4 Hz, H-20) ; 4,25 (1H, d, *J* = 6,8 Hz, H-18) ; 3,34 (1H, m, H-14a); 3,20 (3H, s, OCH₃) ; 3,18-3,12 (1H, m, H6a); 3,14 (3H, s, OCH₃) ; 2,93 (1H, td, *J* = 12,0 et 4,0 Hz, H-5b) ; 2,64 (1H, ddl, *J* = 16,0 et 4,0 Hz, H-6b) ; 2,57-2,54 (1H, m, H-15) ; 2,12 (1H, ddd, *J* = 10,8 ; 6,8 et 4,4 Hz, H-19); 1,93 (1H, ddd, *J* = 19,2 ; 7,2 et 6,0 Hz, H-14b) ; 0,92 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, H-21);

RMN ¹³C (pyridine-*d*₅, 100 MHz): 164,8 (C-22) ; 149,3 (C-17) ; 137,4 (C-13) ; 135,3 (C-2) ; 128,5 (C-8) ; 121,8 (C-11) ; 119,6 (C-10) ; 118,5 (C-9) ; 111,9 (C-12) ; 110,5 (C-7) ; 108,8 (C-16) ; 105,2 (C-18) ; 71,8 (C-20) ; 54,0 (C-3) ; 54,0 (OCH₃) ; 52,2 (OCH₃) ; 43,4 (C-5) ; 42,0 (C-19) ; 30,4 (C-14) ; 26,3 (C-15) ; 21,7 (C-6) ; 14,8 (C-21)

CTR1, *trans*-N-feruloyloctopamine, (136)

Cristaux jaune orange, (80,7 mg) (Ge *et al.*, 2014)



RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz): 7,44 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, H-7); 7,22 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, H-2'/H-6'); 7,10 (1H, d, *J* = 1,2 Hz, H-2); 7,01 (1H, dd, *J* = 8,4 et 1,6 Hz, H-6); 6,77 (2H, t, *J* = 6,8 Hz, H-3'/H-5', H-5); 6,45 (1H, d, *J* = 15,6 Hz, H-8); 4,72 (1H, q, *J* = 4,8 Hz, H-7'); 3,85 (3H, s, OCH₃) ; 3,53 (1H, dd, *J* = 4,8 Hz, H-8'a); 3,43 (1H, dd, *J* = 19,2 Hz, H-8'b);

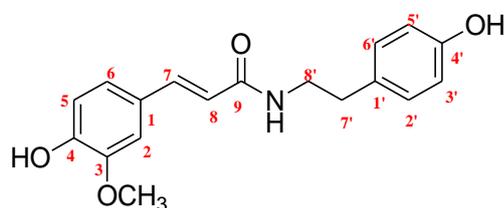
RMN ¹³C (MeOH-*d*₄, 125 MHz): 169,5 (C-9) ; 158,1 (C-4'); 149,8 (C-3) ; 142,3 (C-4/C-7); 134,7 (C-1'); 128,5 (C-2'/C-6'); 128,2 (C-1); 123,3 (C-6); 118,6 (C-8) ; 116,4 (C-5); 116,1 (C-3'/C-5'); 111,5 (C-2); 73,4 (C-7'); 56,4 (O-CH₃) 48,3 (C-8');

CTR3, *trans*-N-feruloyltyramine (55)

Poudre jaune (205,3 mg), (Al-Taweel *et al.*, 2012).

P.F: 145–147 °C;

EI-SM (int. rel.): *m/z* 313 [M]⁺ (15), 177 (100), 145 (22), 120 (18), 107 (19);

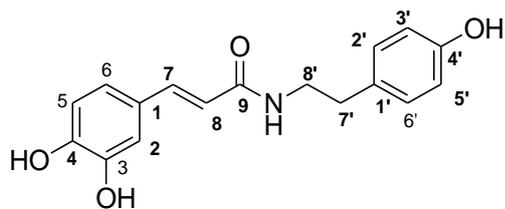


RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz): 7,42 (1H, d, *J* = 15,6 Hz, H-7); 7,10 (1H, d, *J* = 1,2 Hz, H-2); 7,04 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2'/H-6'); 7,00 (1H, dd, *J* = 8,0 et 1,6 Hz, H-6); 6,78 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, H-5); 6,71 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, H-3'/H-5'); 6,39 (1H, d, *J* = 15,6 Hz, H-8); 3,87 (3H, s, OCH₃) ; 3,45 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, H-8'); 2,74 (2H, t, *J* = 7,6 Hz, H-7');

RMN ¹³C (MeOH-*d*₄, 100 MHz): 169,2 (C-9) ; 156,9 (C-4'); 149,8 (C-4); 149,3 (C-3) ; 142,0 (C-7) ; 131,3 (C-1'); 130,7 (C-2'/C-6'); 128,3 (C-1); 123,2 (C-6); 118,7 (C-8) ; 116,5 (C-5); 116,3 (C-3'/C-5'); 111,5 (C-2); 56,4 (O-CH₃) ; 42,5 (C-8'); 35,8 (C-7');

CTET4.2, *trans*-N-caffeoyltyramine (56),

Poudre jaune (30,8 mg) (Al-Taweel *et al.*, 2012).



P.F. 215–217 °C

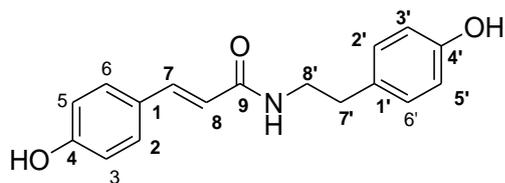
EI-SM (int. rel.): m/z 299 $[M]^{+}$ (25), 180 (48), 163 (100), 120 (17);

RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz): 7,37 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-7); 7,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-2'/H-6'); 6,98 (1H, d, $J = 1,6$ Hz, H-2); 6,88 (1H, dd, $J = 8,0$ et 1,6 Hz, H-6); 6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 6,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-8); 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'); 3,44 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, H-8'); 2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, H-7');

RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz): 169,3 (C-9) ; 156,9 (C-4'); 148,7 (C-4); 146,7 (C-3), 142,2 (C-7), 131,3 (C-1'); 130,7 (C-2'/C-6'); 128,5 (C-1); 122,1 (C-6); 118,4 (C-8) ; 116,5 (C-5, C-3'/C-5'); 115,0 (C-2); 42,5 (C-8') ; 35,8 (C-7');

CTET4.1, *trans*-N-coumaroyltyramine (54)

Poudre blanche (150,9 mg), (Al-Taweel *et al.*, 2012).



P.F.: 255–256 °C;

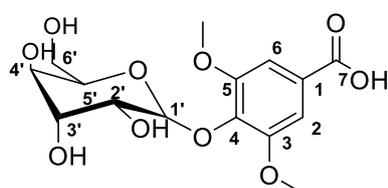
IE-SM (m/z): 283 $[M]^{+}$ (16), 176, 164, 147 (100);

RMN ^1H (MeOH- d_4 , 400 MHz): 7,38 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,37 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-7); 7,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2'/H-6'); 6,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'); 6,71 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3'/H-5'); 6,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-7); 3,45 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, H-8'); 2,74 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, H-7');

RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 100 MHz): 169,2 (C-9) ; 160,6 (C-4); 156,9 (C-4'); 141,8 (C-7) ; 131,3 (C-1'); 130,7 (C-2'/C-6'); 130,6 (C-2'/C-6'); 127,7 (C-1); 118,3 (C-8) ; 116,7 (C-3'/C-5'); 116,2 (C-3'/C-5'), 42,6 (C-8'); 35,8 (C-7');

CTR4.1, l'acide glucosyrique (139)

Poudre blanche (30,5 mg), (Sung *et al.*, 2008)

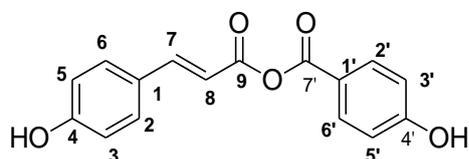


RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,86 (1H, s, COOH) ; 7,21 (2H, s, H-2/H-6); 5,10 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, H-1'); 5,07 (1H, ls); 4,97 (1H, ls); 4,91 (1H, ls); 4,30 (1H, t, *J* = 5,2 Hz) ; 3,78 (2x3H, s, OCH₃); 3,57 (1H, dd, *J* = 3,2; 11,6 Hz, H-6'a); 3,39 (1H, q, *J* = 5,2 Hz, H-6'b); 3,19 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, H-2'/H-3'); 3,13 (1H, m, H-4'); 3,06 (1H, m, H-5');

RMN ¹³C (DMSO -*d*₆, 100 MHz): 166,9 (C-7) ; 152,2 (C-3/C-5), 138,1 (C-4); 125,6 (C-1); 107,3 (C-2/C-6); 101,9 (C-1'), 77,3 (C-5'); 76,6 (C-3'); 74,1 (C-2), 69,8 (C-4); 60,9 (C-6'); 56,3 (2x OCH₃).

CTR6.1, anhydride d'acide *p*-hydroxybenzoyl-*p*-coumarique (138),

Poudre orange (2 mg) (Ge *et al.*, 2005)



RMN ¹H (Acetone-*d*₆, 400MHz): 7,90 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, H-2'/ H-6'); 7,60 (1H, d, *J* = 15,6 Hz, H-7); 7,53 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, H-2/H-6); 6,89 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, H-3/H-5, H-3'/H-5'); 6,32 (1H, d, *J* = 15,6 Hz, H-8);

RMN ¹³C (Acetone-*d*₆, 100MHz): 167,9 (C-9) ; 167,3 (C-7) ; 162,2 (C-4'); 160,1 (C-4); 145,1 (C-7) ; 132,4 (C-2'/C-6'); 130,5 (C-2/C-6); 125,8 (C-1); 122,6 (C-1'); 116,3 (C-3/C-5, C-3'/C-5'), 115,7 (C-8);

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdelmuti, O.M., 1991. Biochemical and nutritional evaluation of famine foods of Sudan. Ph.D Thesis in Biochemistry and Nutrition, Faculty of Agriculture, University of Khartoum, Sudan, Unpublished Thesis.
- Abreu, P., Pereira, A., 2001. New indole alkaloids from *Sarcocephalus latifolius*. *Natural Product Letters*, **15** : 43–48. Doi:10.3390/molecules17032675.
- Abreu, P., Pereira, A., Relva, A., 2001. Characterization of a sugar fraction from *Sarcocephalus latifolius* stems bark extract. *Carbohydrate Polymers*, **45**: 155–160.
- Adeyemi, A.A., Gbolade, A.A., Moody, J.O., Ogbole, O.O., Fasanya, M.T., 2010. Traditional anti-fever phytotherapies in Sagamu and Remo north districts in Ogun State, Nigeria. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, **16**: 203–218.
- Adinortey, M.B., Galyuon, I.K., Asamoah N.O., 2013. *Trema orientalis* Linn. Blume: A potential for prospecting for drugs for various uses. *Pharmacognosy Reviews*, **13** : 67-72. Doi: 10.4103/0973-7847.112852.
- Adjanohoun, E., 1988. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques en république populaire du Congo. ACCT. Paris, p 605.
- Adjanohoun, E., 1982. L'homme et la plante médicinale en Afrique, In Aménager le milieu naturel. Notre librairie. N double 66-67 :51-57
- Adjanohoun, E., Ahri, M.R.A., Floret, J.J., Guinko, S., Koumare, M., Ahyi, A.M.R., Raynal J., 1981. Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali. Agence de Coopération Culture et Technique, (A.C.C.T), Paris, p 291.
- Aggarwal, B.B., Vijayalekshmi, R.V., Sung, B. 2009. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical Cancer Research*, **15**: 425–430. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0149.
- Agomuoh, A.A., Ata, A., Udenigwe, C.C., Aluko, R.E., Irenus, I., 2013. Novel indole alkaloids from *Nauclea latifolia* and their renin-inhibitory activities. *Chemistry and Biodiversity*, **10**: 401–410.
- Ahmad, R., Mahbob, E. N. M., Noor, Z.M., Ismail, N.H., Lajis, N.H., Shaari, K., 2010. Evaluation of antioxidant potential of medicinal plants from Malaysian Rubiaceae (subfamily Rubioideae). *African Journal of Biotechnology*, **9**: 7948-7954.
- Ahmad, I., Fatima, I., Afza, N., Malik, A., Lodhi, M.A., Choudhary, M.I., 2008. Urease and serine protease inhibitory alkaloids from *Isatis tinctoria*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**:918–21.
- Ahombo, G., Raoul, Ampa, Diatewa, M., Mpati, J., Abena, A.A., Ouamba, J.M., 2012. Investigating on related diabetes therapeutic plants used in traditional medicine at Brazzaville. *Journal of Medicinal Plants Research*, **6**: 5630–5639.
- Ajibesin, K.K., Bala, D.N., Umoh, U.F., 2012. Ethno medicinal survey of plants used by the indigenes of Rivers State of Nigeria. *Pharmaceutical Biology*, **50**: 1123–1143.
- Ajibesin, K.K., Ekpo, B.A., Bala, D.N., Essien, E.E., Adesanya, S.A., 2008. Ethnobotanical survey of Akwa Ibom State of Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, **115**: 387–408.
- Akin, D., Durak, Y., Uysal, A., Gunes, E., Aladag M.O., 2016. Assessment of antimutagenic action of *Celtis glabrata* Steven ex Planch. (Cannabaceae) extracts against base pair exchange and frame shift mutations on *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 strains by Ames test. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-10. Doi: 10.3109/01480545.2015.1121273.
- Almeida, M.V.D., Couri, M.R.C., Assis, J.V.D., Anconi, C.P.A., Santos, H.F.D., Almeida W.B.D., 2012. ¹H NMR analysis of *O*-methyl-inositol isomers: a joint experimental and theoretical study. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **50**: 608–614.

- Al-Taweel, A.M., Perveen, S., El-Shafae, A.M., Fawzy, G.A., Malik, A., Afza, N., Iqbal, L., Latif, M., (2012). Bioactive Phenolic Amides from *Celtis africana*. *Molecules*, **17**: 2675-2682; doi: 10.3390/molecules17032675.
- Amoo, I.A., Lajide, L., 1999. Chemical composition and nutritive significance of the Fruits of *Nauclea latifolia*. *La Rivista Italiana Delle Sostanze Grasse*, **76**: 331-332.
- Aniszewski, T., 2007. Chapter 1 - Definition, Typology and Occurrence of Alkaloids. In *Alkaloids - Secrets of Life*, Elsevier: Amsterdam pp 1-59.
- Arbonnier, M., 2002. Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. CIRAD, MNHN. Edition 2. Revue et augmentée.
- Arise, R.O., Akintola, A.A., Olarinoye, J.B., Balogun, E.A., 2012. Effects of aqueous extract of *Nauclea latifolia* stem on lipid profile and some enzymes of rat liver and kidney. *International Journal of Pharmacology*, **8**: 389-395.
- Asase, A., Akwetey, G.A., Achel, D.G., 2010. Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, **129**: 367-376.
- Asase, A., Oppong-Mensah, G., 2009. Traditional antimalarial phytotherapy remedies in herbal markets in southern Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, **126**: 492-499.
- Asase, A., Oteng-Yeboah, A.A., Odamten, G.T., Simmonds, M.S.J., 2005. Ethnobotanical study of some Ghanaian anti-malarial plants. *Journal of Ethnopharmacology*, **99**: 273-279.
- Atamna, H., Ginsburg, H., 1993. Origin of reactive oxygen species in erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **61**: 231-242.
- Atta-Ur-Rahman, Basha, A., 1982. Biosynthesis of Indole Alkaloids.
- Aubréville, A., 1968. Flore du Cameroun 8. Umacées, Urticacées. Mus. Natl. Hist. Nat., Paris, p. 222.
- Aukrust, P., Müller, F., 1999. Glutathione redox disturbances in human immunodeficiency virus infection: immunologic and therapeutic consequences. *Nutrition*, **15**: 165-7.
- Aworinde, D.O., Erinoso, S.M., 2015. Ethnobotanical investigation of indigenous plants used in the management of some infant illnesses in Ibadan, South-Western Nigeria. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **12**: 9-16.
- Awwad, K., Steinbrink, S.D., Frömel, T., Lill, N., Isaak, J., Häfner, A.-K., Roos, J., Hofmann, B., Heide, H., Geisslinger, G., Steinhilber, D., Freeman, B., Maier, T.J., Fleming, I., 2013. Electrophilic fatty acid species inhibit 5-lipoxygenase and attenuate sepsis induced pulmonary inflammation. *Antioxidants & Redox Signaling*, **20**: 2667-80. doi:10.1089/ars.2013.5473.
- Ayeleso, A.O., Oguntibeju, O.O., Brooks, N.L., 2014. In vitro study on the antioxidant potentials of the leaves and fruits of *Nauclea latifolia*. *The Scientific World Journal*, p 1-8.
- Badiaga, M., 2011. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II, France.
- Badoni, R., Semwal, D.K., Badoni, P.P., Kothiyal, S.K., Rawat, U., 2010. A novel bacterioplanoid from *Celtis australis* L. bark. *Chinese Chemical Letters*, **22**: 81-84.
- Bankeu, J.J.K., Madjouka, S., Feuya, G.R.T., Fongang, Y.S.F., Siddiqui, S., Iftikhar, A., Mehreen, L., Lenta, B.N., Sammer, Y., Nougoué, D.T., Ngouela, A.S. Shaiq, M.A., 2018. Pobeguine: a monoterpene indole alkaloid and other bioactive constituents from the stem bark of *Nauclea pobeguinii*. *Zeitschrift für Naturforschung*, **C73**: 335-344. <https://doi.org/10.1515/znc-2017-0127>.
- Battersby, A.R., 1967. Biosynthesis of the indole and Colchicum alkaloids. *Pure and Applied Chemistry*, **14**: 117-36.

- Becker, M.R., Paster, B.J., Leys, E.J., Moeschberger, M.L., Kenyon, S.G., Galvin, J.L., Bosches, S.K., Dewhirst, F.E., Griffen, A.L. 2002. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**: 1001–1009.
- Beers, R.F., Sizer, J.W., 1952. Spectrophotometric method for measuring breakdown of hydrogen peroxide catalase. *Journal of Biological Chemistry*, **195** :133-140.
- Benaissa, O., 2011. Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium*. Activité Biologique, Thèse Doctorat, université Mentouri Constantine. 63p.
- Benarous, K., 2009. Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes : amylase, trypsine et lipase ; université Amar Telidji Laghouat, Mémoire de fin d'étude d'Ingénieur d'état en génie biologique.
- Benarous, J.G., Todeschi, N. E., Ladam, P., Bertho, G., Delaforge M., Girault, J. P., 1999. Conformational analysis of josamycin, a 16-membered macrolide free in solution and bound to bacterial ribosomes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 2*, **2** : 529-543.
- Benoit-Vical, F., Valentin, A., Cournac, V., Pelissier, Y., Mallie, M., Bastide, J.M., 1998. In vitro antiplasmodial activity of stem and root extracts of *Nauclea latifolia* S.M. (Rubiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, **61** : 173–178.
- Berger, M.M., 2006. Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **20** : 48–53. doi:10.1016/j.nupar.2005.12.005.
- Betti, J.L., Yongo, O.D., Mbomio, D.O., Iponga, D.M., Ngoye, A., 2013. An ethnobotanical and floristical study of medicinal plants among the Baka Pygmies in the periphery of the Ipassa-Biosphere reserve, Gabon. *European Journal of Medicinal Plants*, **3**: 174–205.
- Betti, J.L., 2004. Impact of Forest Logging in the dja Biosphere Reserve, Cameroon. Ministry of Environment and Forestry, Cameroon (Unpublished context study report).
- Bhowmick, R., Tin Maung, N.H., Hurley, B.P., Ghanem, E.B., Gronert, K., McCormick, B.A., Leong, J.M., 2013. Systemic disease during *Streptococcus pneumoniae* acute lung infection requires 12-lipoxygenase-dependent inflammation. *Journal of Immunology*, **191** : 5115–5123. doi:10.4049/jimmunol.1300522.
- Bonnier, G., 2015. La Grande Flore, Humensis, p. 62.
- Botineau, M., 2010. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Ed. tec & doc, Paris.
- Bouakaz, I., 2006. Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*. Mémoire de magister, Batna.
- Brion, J.P., 1995. Pharmacologie ; cour DC1; antibiotiques: règles d'utilisation.
- Bruneton, J., 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème édition : Paris, Lavoisier Tech. et Doc, p. 915
- Bruneton J., 1993. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales 2ème Ed. 915 pages Tec. et Doc. Lavoisier, Paris.
- Bubb, W.A., 2006. NMR Spectroscopy in the Study of Carbohydrates: Characterizing the Structural Complexity. *School of Molecular and Microbial Biosciences, University of Sydney, New South Wales 2006, Australia*
- Burkil, H.M., 1985. The useful plants of West Africa- Whiferrers Press Limited, London. Pp. 401-415.
- Campbell, N.A., 1995. «Biology», *Deboeck Université*, 3ème Ed, Canada, 515.
- CA-SFM, 2003. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, Communiqué. *Société Française de Microbiologie*, 1-47.
- Cavaillon J.M., 1996. Inflammation d'origine bactérienne. *Revue française d'Allergologie*, **36** : 914-924.

- Cerf, O., Carpentier, B., Sanders, P., 2010. Tests for determining in-use concentrations of antibiotics and disinfectants are based on entirely different concepts: "resistance" has different meanings. *International Journal of Food Microbiology*, **136**: 247-254.
- Chen, D.-L., Ma, G.-X., He, M.-J., Liu, Y.-Y., Wang, X.-B., Yang, W.-Q., 2016. Anti-inflammatory activity of two new indole alkaloids from the stems of *Nauclea officinalis*. *Helvetica Chimica Acta*, **99**: 742–746.
- Chen, T., Taylor, C.M., 2011. *Nauclea Linnaeus*, Sp. P1. *Flora of China*, **19**: 249.
- Cheng D-L., Cao X-P., 1992. Pomolic acid derivatives from the root of *Sanguisorba officinalis*. *Phytochemistry*, **31**: 1317-1320.
- Chevallier, A., 1996. The Encyclopedia of Medicinal Plants. New York: DK Publishing Inc., 183.
- Chiej, R., 1988. The Macdonald Encyclopedia of Medicinal Plants. Macdonald and Co (Publishers) Ltd: London and Sydney pp 240
- Chopra, R.N., Nayar, S.L., Chopra, I.C., 1996. *Glossary of Indian medicinal plants*. Council of Scientific and Industrial Research.
- Chukwuma, E.C., Soladoye, M.O., Feyisola, R.T., 2015. Traditional medicine and the future of medicinal Plants in Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Studies*, **3**: 23–29.
- Chung, W.J., 2014. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clinical and Molecular Hepatology*, **20**: 1-5.
- Clancy, K.A., Pearson, S., Bowen, W.H., Burne, R.A. 2000. Characterization of recombinant, ureolytic *Streptococcus mutans* demonstrates an inverse relationship between dental plaque ureolytic capacity and cariogenicity. *Infection and Immunity*, **68**: 2621–2629.
- Collins, S., Litt, D., Almond, R., Findlow, J., Linley, E., Ramsay, M., Borrow, R., Ladhani, S., 2018. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) seroprevalence and current epidemiology in England and Wales. *Journal of Infection*, **76**: 335-341. Doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.010.
- Cordell, G.A., 1981. Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach. John Wiley & Sons.
- Cotter, P.D, Hill, C., 2003. Surviving the acid test: responses of Gram-positive bacteria to low pH. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **67** : 429–453.
- Courvalin, P., 2008. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bacterial antibiotic resistance: combinations of biochemical and genetic mechanisms. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire*. France- Tome 161 - N°1: 7-12.
- Coussens, L.M., Werb, Z., 2002. Inflammation and cancer. *Nature*, **420** : 860–867. doi:10.1038/nature01322.
- Das, K., Tiwari, R.K.S., Shrivastava, D.K., 2010. Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, **4**: 104-111.
- Davies, K.J., 2000. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life*, **50**: 279–289. doi:10.1080/713803728.
- Deeni, Y.Y., Hussain, H.S.N., 1991. Screening for antimicrobial activity and for alkaloids of *Nauclea latifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, **35** : 91–96.
- Defraigne, J.O., Pincemail, J., 2008. Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *RMLG Revue Médicale de Liège*, **63** : 10–19.
- Dewick, P. M., Alkaloids. In *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Ltd: 2001; pp 291-403.
- Di Giorgio, C., Lamidi, M., Delmas, F., Balansard, G., Ollivier, E., 2006. Antileishmanial activity of quinovic acid glycosides and cadambine acid isolated from *Nauclea diderrichii*. *Planta Medica*, **72**:1396–1402.

- Diarra, N., Klooster, C.V., Jong, J., de, Togola, A., Diallo, D., Willcox, M., 2015. Ethnobotanical study of plants used against malaria in Selingue subdistrict, Mali. *Journal of Ethnopharmacology*, **166**: 352–360.
- Doddrell, D.M., Khong, P.W., Lewis, K.G., 1974. The stereochemical dependence of ¹³C chemical shifts in Olean-12-enes and Urs-12-enes as an aid to structural assignment. *Tetrahedron Letters*, **27**: 2381 – 2384.
- Dye, C., 2014. after 2015: infectious diseases in a new era of health and development. *Philosophical Transaction of the Royal Society B Biological Sciences*, **369**: 20130426.
- El-Alfy, T.S., El-Gohary, H.M.A., Sokkar, N.M., Hosny, M., Al-Mahdy, D.A., 2011. A New Flavonoid C-Glycoside from *Celtis australis* L. and *Celtis occidentalis* L. Leaves and Potential Antioxidant and Cytotoxic Activities. *Scientia Pharmaceutica*, **79**: 963–975
- Esimore, C.O, Ebebe, I. M, Chah, K.F., 2003. Comparative antibacterial effect of *Psidium guajava* aqueous extract. *Journal of Tropical Medicinal Plants*, **4** :185-189.
- F.A.O., 1999. Données statistiques des produits forestiers non-ligneux du Cameroun. Rapport du Programme de partenariat CE-FAO (1998-2001) – GCP/INT/679/EC Collecte et analyse de données pour l'aménagement durable des forêts – joindre les efforts nationaux et internationaux. Pp 12-20. published on the web site: <http://www.fao.org/DOCREP/003/X6699F/X6699F03.htm>.
- Fan, L., Fan, C-L., Wang, Y., Zhang, X-Q., Zhang, Q-W., Zhang, J-Q., Ye, W-C., 2010. Alkaloids from the leaves of *Nauclea officinalis*. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **45**: 747-751.
- Fatokun, O.T., Wojuola, T.E., Esievo, K.B., Kunle, O.F., 2016. Medicinal plants used in the management of asthma: a review. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, **3**: 82–92.
- Favier A., 2006. Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **64** : 390-396.
- Favier, A., Cadet, J., Kalaryanaman, R., Fontecave, M., Pierre, J.L., 1995. Analysis of Free Radicals in Biological Systems. NewYork: Birkhauser.
- Filali-Ansari, N., El Abbouyi, A., Kijjoa, A., El Maliki, S., El Khyari, S., 2016. Antioxidant and antimicrobial activities of chemical constituents from *Celtis australis*. *Der Pharma Chemica*, **8**: 338-347.
- Finkel, T., Holbrook, N.J., 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, **408** : 239–247. doi:10.1038/35041687.
- Flandrois, J.P., 2000. Bactériologie Médicale. Coll Azay. Puf.
- Fleuriet, A., Jay-Allemand, C., Macheix, J.J., 2005. Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. *Presses polytechniques et universitaires romandes* pp 121-216.
- Fleuriet, A., 1982. Thèse Doc. Etat, Montpellier.
- Fujioka, T., Kashiwada, Y., Kilkuskie, R.E., Cosentino, L.M., Balias, L.M., Jiang, J.B., Janzen, W.P., Chen, I.-S., Lee, K.-H., 1994. Anti-AIDS agents 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzigium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *Journal of Natural Products*, **57** : 243 -247.
- Futura-Science, 2019. Bactérie. En ligne sur <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-membrane-plasmique-780/>. Consulté le 03/09/2019.
- Galanaud P., Emilie D., 2001. Physiology and pathophysiology of inflammation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, **30** : 1-8.
- Gaur, R.D., 1999. Flora of district Garhwal North West Himalaya. Srinagar: Trans Media, Media House, 84.

- Gbadamosi, I.T., Egunyomi, A., 2014. Ethnobotanical Survey of Plants Used for the Treatment and Management of Sexually Transmitted Infections in Ibadan, Nigeria. *Ethnobotany Research and Applications*, **12**: 659–669.
- Ge, L-L., Liao, M-C., Yang, F.-Y., Xiong, S-Y., 2014. Amide Alkaloids from *Acorus Tatarinowii* Schott. *Advances in Biomedical Engineering Research*, **2**: 1-4.
- Ge, Z., Mei, G., Ying, Li., Hanming, Z., 2005. Study on chemical constituents of *Flos carthami* (II). *Academic Journal of Second Military Medical University*, 220-221
- Gherib, A., 1983. « Chimie Thérapeutique », *Office de Publication Universitaire*, Alger, 1.
- Gidado, A., Ameh, D.A., Atawodi, S.E., 2005. Effect of *Nauclea latifolia* leaves aqueous extracts on blood glucose levels of normal and alloxan-induced diabetic rats. *African Journal of Biotechnology*, **4**: 91–93.
- Gill, L.S., 1992. Ethnomedical Uses of Plants in Nigeria. Uniben Press. pp. 276.
- Global Health Estimates, 2016. Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Göhre, A., Toto-Nienguesse, Á.B., Futuro, M., Neinhuis, C., Lautenschläger, T., 2016. Plants from disturbed savannah vegetation and their usage by Bakongo tribes in Uíge, Northern Angola. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedecine*, **12** : 42.
- Gomis E., 1994. Contribution à l'étude chimique et pharmacologique de *Nauclea latifolia* Sm (Rubiaceae). Thèse : Pharm.: Dakar; 17.
- Goulet, O., 2009. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, **22** :102—106.
- Govindarajan, R., Vijayakumar, M., Pushpangadan, P., 2005. Antioxidant approach to disease management and the role of “Rasayana” herbs of Ayurveda. *Journal of Ethnopharmacology*, **99**: 165–178. doi:10.1016/j.jep.2005.02.035
- Guha, M.; Kumar, S.; Choubey, V.; Maity, P.; Bandyopadhyay, U., 2006. Apoptosis in liver during malaria: Role of oxidative stress and implication of mitochondrial pathway. *FASEB Journal*, **20** : E439–E449.
- Gulcin, I., Alici, H.A., Cesur, M., 2005. Determination of *in vitro* antioxidant and radical scavenging activities of *propofol*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **53**: 281-285.
- Hall, D., Vandiver, V., Sellers, B., 1991. Brazil Pusley, *Richardia brasiliensis* (Moq.). Weeds in Florida, University of Florida, pp 1-2.
- Hallé, N., 1966. Flore du Gabon. Famille des Rubiaceae. 1^{ère} partie. Muséum Nat. D'hist. Nat., Paris.
- Havasteen, B.H., 2002. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, **96** : 67– 202.
- Heart, T., Shears, P., 2006. Atlas de poche de microbiologie. Médecine-Sciences-Flammarion.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J., 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **13** : 572–584.
- Heinz, E. 2018. The return of Pfeiffer’s bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microbial Genomics*, **4**:1-8. DOI 10.1099/mgen.0.000214.
- Henzen, C., 2003. Traitement aux glucocorticoides : risques et effets secondaires. *Forum médical suisse*, **19**: 442-446.
- Hesse, M., 2002. Chapter 2 Classification of Alkaloids. In *Alkaloids: Nature's Curse Or Blessing?*, Verlag Helvetica Chimica Acta p 400.
- Hohmann, M.S.N., Cardoso, R.D.R., Pinho-Ribeiro, F.A., Crespigio, J., Cunha, T.M., Alves Filho, J.C., da Silva, R.V., Pinge-Filho, P., Ferreira, S.H., Cunha, F.Q., Casagrande, R., Verri, W.A., Jr, 2013. 5-lipoxygenase deficiency reduces acetaminophen-induced hepatotoxicity and lethality. *BioMed Research International*, 627046. doi:10.1155/2013/627046.

- Hotellier, F., Delaveau, P., Pousset, J.L., 1980. Naucleidinal and epinaucleidinal, alkaloids of *Nauclea latifolia*. *Phytochemistry*, **19**: 1884–1885.
- Hussain, J., Khan, H., Ali, L., Khan, A.L., Ur Rehman, N., Jahangir, S., 2015. A new indole alkaloid from *cleome droserifolia*. *Helvetica Chimica Acta*, **98**:719–23.
- Hussain, S.P., Hofseth, L.J., Harris, C.C., 2003. Radical causes of cancer. *Natural Reviews Cancer*, **3**: 276–285. doi:10.1038/nrc1046.
- Hwang, B.Y., Chai, H.B., Kardono, L.B., Riswan, S., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., 2003. Cytotoxic triterpenes from the twigs of *Celtis philippinensis*. *Phytochemistry*, **62**:197–201.
- IUPAC, 1997. Compendium of Chemical Terminology-the Gold Book. (2nd ed.). Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Kaltenhauser M., Ellmerer, E.P., Zidorn, C., 2010. Rhamnopyranosylvitexin derivatives from *Celtis australis*. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **75**: 733–738.
- Kanteh, S.M., Norman, J.E., 2015. Diversity of plants with pesticidal and medicinal properties in southern Sierra Leone. *Biological Agriculture and Horticulture*, **31**: 18–27.
- Kar, A., 2007. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. 2 ed.; New Age International (P) Limited Publishers.
- Kartal, M., Mitaine-Offer, A.C., Abu-Asaker, M., Miyamoto, T., Calis, I., Wagner, Kawajiri, H., Hsi, L.C., Kamitani, H., Ikawa, H., Geller, M., Ward, T., Eling, T.E., Glasgow, W.C., 2002. Arachidonic and linoleic acid metabolism in mouse intestinal tissue: evidence for novel lipoxygenase activity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **398**: 51–60. doi:10.1006/abbi.2001.2685.
- Kawajiri, H., Hsi, L.C., Kamitani, H., Ikawa, H., Geller, M., Ward, T., Eling, T.E., Glasgow, W.C. 2002. Arachidonic and Linoleic Acid Metabolism in Mouse Intestinal Tissue: Evidence for Novel Lipoxygenase Activity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **398**: 51–60
- Kessel, L., Tendal, B., Jorgensen, K.J., Erngaard, D., Flesner, P., Andresen, J.L., Hjortdal, J., 2014. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops. *Ophthalmology*, **121**: 1915-1924
- Khan, I.A., Sticher, O., 1993. New triterpenes from the leaves of *Timonius timon*. *Journal of Natural Product*, **56**: 2163-2165. Doi: 10.1021/np50102a019.
- Kim, D.K., Lim, J.P., Kim, J.W., Park, H.W., Eun, J.S., 2005. Antitumor and antiinflammatory constituents from *Celtis sinensis*. *Archives of Pharmacal Research*, **28**: 39–43.
- Klass, J., Tinto, W.F., McLean, S., Reynolds, W.F., 1992. Friedelane Triterpenoids from *Peritassa compta*: Complete ¹H and ¹³C Assignments by 2D NMR Spectroscopy. *Journal of Natural Products*, **55**: 1626-1630.
- Koduru, S., Grierson, D.S., Afolayan, A.J., 2007. Ethnobotanical information of medicinal plants used for treatment of cancer in the Eastern Cape Province, South Africa. *Current Science*, **92** : 906-8.
- Konate, N.D. A., 2005. Thèse de doctorat, Université de Bamako.
- Kovganko, N.V., Kashkan, Z.N., Borisov, E.V., Batura, E.V., 1999. ¹³C NMR spectra of β -sitosterol derivatives with oxidized rings A and B. *Chemistry of Natural Compounds*, **35**: 646-649.
- Krief, S., Hladik, C.M., Haxaire, C., 2005. Ethnomedicinal and bioactive properties of plants ingested by wild chimpanzees in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**: 1-15.
- Kuete, V., Sandjo, L.P., Mbaveng, A.T., Seukep, J.A., Ngadjui, B.T., Efferth, T., 2015. Cytotoxicity of selected Cameroonian medicinal plants and *Nauclea pobeguini* towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *BMC Complement and Alternative Medecine*, **15**: 1.
- Labayle, D., 2001. Guide Pharmaco'', édition lamare, Paris, 568.

- Lamidi, M., Gasquet, M., Ollivier, E., Nze-Ekekang, L., Balansard, G., Boudon, G., 1996. Antiparasitic studies of *Nauclea diderrichii* bark. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, **6**: 31–33.
- Lamorde, M., Tabuti, J.R.S., Obua, C., Kukunda-Byobona, C., Lanyero, H., Byakika-Kibwika, P., Bbosa, G.S., Lubega, A., Ogwal-Okeng, J., Ryan, M., Waako, P.J., Merry, C., 2010. Medicinal plants used by traditional medicine practitioners for the treatment of HIV/AIDS and related conditions in Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, **130**: 43–53.
- Lauriault, J., 1989. Identification Guide to the Trees of Canada. Toronto: National Museum of Natural Sciences and Fitzhenry & Whiteside, <http://www.pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Celtis+occidentalis>.
- Lebbie, A.R., Gauries, R.P., 1995. Ethnobotanical value and conservation of sacred groves of the Kpaa Mende in Sierra Leone. *Economic Botany*, **49** : 297–308.
- Lesseur, 2014. Modes d'action, mécanismes de la résistance. Développement et santé. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>.
- Lewis, R.A., Austen, K.F., Soberman, R.J., 1990. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *New England Journal of Medicine*, **323**: 645–655. Doi:10.1056/NEJM199009063231006.
- Lewis, R.F., Kisakye, A., Gessner, B.D., Duku, C., Odipio, J.B., Iriso, R., Nansera, D., Braka, F., Makumbi, I., Kekitiinwa, A. 2008. Action for child survival: elimination of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Uganda. *Bulletin of the World Health Organization*, **86**: 292–301.
- Liew, S.Y., Looi, C.Y., Paydar, M., Cheah, F.K., Leong, K.H., Wong, W.F., Mustafa, M.R., Litaudon, M., Awang, K., 2014. Subditine, a new monoterpenoid indole alkaloid from bark of *Nauclea subdita* (Korth.) Steud. induces apoptosis in Human prostate cancer cells. *PLoS One*, **9**: e87286. doi:10.1371/journal.pone.0087286.
- Liew, S.Y., Mukhtar, M.R., Hadi, A.H.A., Awang, K., Mustafa, M.R., Zaima, K., Morita, H., Litaudon, M., 2012. Naucline, a new indole alkaloid from the bark of *Nauclea officinalis*. *Molecules*, **17**: 4028–4036.
- Lin, W.-W., Karin, M., 2007. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **117**: 1175–1183. Doi:10.1172/JCI31537.
- Löfstrand, S.D., Krüger, A., Razafimandimbison, S.G., Bremer, B., 2014. Phylogeny and generic delimitations in the sister tribes Hymenodictyeae and Naucleaeae (Rubiaceae). *Systematic Botany* **39**, 307–315.
- Lopez-Alarcon, C., Ortiz, R., Benavides, J.; Mura, E.; Lissi, E., 2011. Use of ORAC-pyrogallol red/ORAC-fluorescein ratio to assess the quality of antioxidants in Chilean wines. *Journal of the Chilean Chemical Society*, **56**: 764–767.
- MacDonald, I., Olorunfemi, D.I., 2000. Plants used for medicinal purposes by the Koma people of Adamawa State, Nigeria. *Indigenous Knowledge and Development Monitor*, **8**: 18.
- Madge, C., 1998. Therapeutic landscapes of the Jola, The Gambia, West Africa. *Health Place* **4**: 293–311.
- Madhuri, V., Darshan, S.K., Kent, L.E., 2008. Health effects of foods rich in polyphenols. In: Wild-type food in health promotion and disease prevention. *Humana Press Inc., Totowa*, pp: 393-412.
- Magassouba, F.B., Diallo, A., Kouyaté, M., Mara, F., Mara, O., Bangoura, O., Camara, A., Traoré, S., Diallo, A.K., Zaoro, M., 2007. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **114**: 44–53.
- Mahato, S.B., Kundu, A.P., 1994. ¹³C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids, a compilation and some salient features. *Phytochemistry*, **37** :1517-1575.

- Malecky, M., 2005. Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech. p9, 13-19, 20, 27.
- Manns, U., Bremer, B., 2010. Towards a better understanding of intertribal relationships and stable tribal delimitations within Cinchonoideae s.s. (Rubiaceae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, **56**: 21-39.
- Matés, J.M., Sánchez-Jiménez, F., 1999. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiological processes. *Frontiers in Bioscience Journal: A Virtual Library of Medicine*, **4**: D339–345.
- Mehmood, R., Malik, A., 2011. New Secondary Metabolites from *Croton sparsiflorus*. *Zeitschrift für Naturforschung*, **66b**: 857 – 860.
- Mesia, K., Tona, G.L., Penge, O., Manzo, M.L., Nanga, T.M., Cimanga, R.K., Apers, S., Van Miert, S., Totte, J., Pieters, L., 2005. Antimalarial activities and toxicities of three plants used as traditional remedies for malaria in the Democratic Republic of Congo: *Croton mubango*, *Nauclea pobeguinii* and *Pyrenacantha staudtii*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **99**: 345–357.
- Miana, G. A., Al-Hazimi, H.M.G. 1986. Assignment of the ¹³C NMR spectrum of quinovic acid. *Phytochemistry*, **26** : 225–227. doi:10.1016/s0031-9422(00)81517-4.
- Midoun, T., 2011. Extraction Des Composés Phénoliques Et Etude Leurs Activités Antioxydante Par La Voltamétrie Cyclique. Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de Master, Spécialité : chimie appliquée. *Université Kasdi Merbah Ouargla*. 53p.
- Mobley, H.L., Island, M.D., Hausinger, R.P., 1995. Molecular biology of ureases. *Microbiological Reviews*, **59**: 451-480.
- Mobley, H.L., Hausinger, R.P. 1989. Microbial urease: Significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiological Reviews*, **53**: 85-108.
- Modolo, L.V., De Souza, A.X., Horta, L.P., Araujo, D.P., De Fátima, A. 2015. An overview on the potential of natural products as ureases inhibitors: a review. *Journal of Advanced Research*, **6** :35–44.
- Moerman, D.E., 1986. Native American Ethnobotany. Portland, Oregon, USA: Timber Press. Inc.
- Mongrand, S., Badoc, A., Patouille, B., Lacomblez, C., Chavent, M., Bessoule, J.-J. 2005. Chemotaxonomy of Rubiaceae family based on leaf fatty acid composition. *Phytochemistry*, **66**: 549–559.
- Mora, D., Arioli, S., 2014. Microbial Urease in Health and Disease. *PLOS Pathogens*, **10** : 1-4. e1004472
- Morou-Bermudez, E., Elias-Boneta, A., Billings, R.J., Burne, R.A., Garcia-Rivas, V., Brignoni-Nazario, V., Suarez-Perez. 2011. Urease activity as a risk factor for caries development in children during a three-year study period: A survival analysis approach. *Archives of Oral Microbiology*, **56**: 1560–1568.
- Moss, G.P., 1995. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995), (Doi:10.1351/pac199567081307, lire en ligne [archive]), p1335.
- Mostafa, M., Nahar, N., Mosihuzzaman, M., Sokeng, S.D., Fatima, N., Atta-ur-Rahman, Choudhary, M.I., 2006. Phosphodiesterase-I inhibitor quinovic acid glycosides from *Bridelia ndellensis*. *Natural Product Research*, **20**: 686–692.
- Musculus, 1876. Sur le ferment de l'urée », *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, **82** : 333-336.
- Nadembega, P., Boussim, J.I., Nikiema, J.B., Poli, F., Antognoni, F., 2011. Medicinal plants in Baskoure, Kourittenga Province, Burkina Faso: an ethnobotanical study. *Journal of Ethnopharmacology*, **133**: 378–395.

- Nadkarni, A.K., 1976. *Nadkarni's Indian Materia Medica Popular Prakashan*. Pvt. Ltd. Bombay.
- Nakanishi, K., 1983. *Natural Products Chemistry*. Kodansha.
- Napagoda, M., Gerstmeier, J., Wesely, S., Popella, S., Lorenz, S., Scheubert, K., Svatoš, A., Werz, O., 2013. Inhibition of 5-lipoxygenase as anti-inflammatory mode of action of *Plectranthus zeylanicus* Benth and chemical characterization of ingredients by a mass spectrometric approach. *Journal of Ethnopharmacology*, **151**: 80-809. doi:10.1016/j.jep.2013.11.004.
- Ndenecho, E.N., 2009. Herbalism and resources for the development of ethnopharmacology in Mount Cameroon region. *African Journal of pharmacy and Pharmacology*, **3**: 078–086.
- Neyestani, T.R., 2008. Polyphenols and immunity. In: Wild-type food in health promotion and disease prevention. *Humana Press Inc., Totowa*, pp; 413-434.
- Ngnokam, D., Ayafor, J.F., Connolly, J.D., Nuzillard, J.M., 2003. Nauclefolinine: a new alkaloid from the roots of *Nauclea latifolia*. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, **17**: 173–176.
- Ngueyem, D.T.A., 2008. Ethnobotany and traditional medicine of pygmies baka. *Scientifica Acta 2*, **2**: 129 – 133.
- Ni, J., Shen, T-C.D., Chen, E.Z., Bittinger, K., Bailey, A., Roggiani, M., Sirota-Madi, A., Friedman, E.S., Chau, L., Lin, A., Nissim, I., Scott, J., Lauder, A., Hoffmann, C., Rivas, G., Albenberg, L., Baldassano, R.N., Braun, J., Xavier, R.J., Clish, C.B., Yudkoff, M., Li, H., Goulian, M., Bushman, F.D., Lewis, J.D., Wu, G.D., 2017. A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease. *Science translational Medicine*, **9** : 1-11.
- Nkhili, E.-z., 2004. Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Diplôme de Doctorat, Spécialité : Sciences des Aliments. Université Cadi Ayyad. Marrakech Université D'avignon Et Des Pays De Vaucluse Ecole Doctorale 306 – SPSA, Montpellier. 378p.
- Noguchi, N., 2002. Novel insights into the molecular mechanisms of the antiatherosclerotic properties of antioxidants: the alternatives to radical scavenging. *Free Radical Biology and Medicine*, **33**: 1480–1489.
- Nole, T., Lionel, T.D.W., Cedrix, T.F.S., Gabriel, A.A., 2016. Ethnomedical and ethnopharmacological study of plants used for potential treatments of diabetes and arterial hypertension by indigenous people in three phytogeographic regions of Cameroon. *Diabetes Case Report*, **1**: 110–119. doi: 10.4172/2572-5629.1000110.
- Nordeng, H., Al-Zayadi, W., Diallo, D., Ballo, N., Paulsen, B.S., 2013. Traditional medicine practitioners' knowledge and views on treatment of pregnant women in three regions of Mali. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, **9**: 67–76.
- O'Connor, S.E., Maresh, J.J., 2006. Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Natural Product Reports*, **23**: 532-547.
- Ogueke, C.C, Chikwendu, C.I, Iwouno, J.O, Ogbulie, J.N., 2011. Effect of Crude Ethanol Extract of *Nauclea Latifolia* On Some Clinical Isolates of Food Importance And Its Toxicological Potentials. *Report and Opinion.*, **3**: 44-52.
- Oliver-Bever, B., 1983. Medicinal plants in tropical West Africa II. Plants acting on the nervous system. *Journal of Ethnopharmacology*, **7**: 1–93.
- Olorunniyi, O.F., Morenikeji, O.A., 2013. The extent of use of herbal medicine in malaria management in Ido/Osi Local Government Area of Ekiti State, Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, **7**: 3171–3178.
- Olowokudejo, J.D., Kadiri, A.B., Travih, V.A., 2008. An ethnobotanical survey of herbal markets and medicinal plants in Lagos State of Nigeria. *Ethnobotanical Leaflets*, **12**: 851-865.

- Omale, J., Ugbede, H.H. (2011). Hypocholesterolemic Effects of *Nauclea latifolia* Smith Fruit Studied in Albino Rats. *American Journal of Tropical Medicine & Public Health*. **1**: 11-21.
- Opuni-Frimpong, N.Y., Opuni-Frimpong, E., 2012. *Nauclea diderrichii* (De Wild. Et T. Durang) Merr. In:Lemmens, R.H.M.J., Louppe, D. et Oteng-Amoako, A.A. (Editeurs). *Prota* (Plant Resources of Tropical Africa/Ressources vegetales de l’Afrique tropicale), Wageningen, Pays Bas. Consulté le 26 décembre 2018.
- Ortega, N., Doña, I., Moreno, E., Audicana, M.T., Barasona, M.J., Berges-Gimeno, M.P., Blanca-Lopez, N., Lobera, T., Padial, A., Rosado, A., Torres, M.J., 2014. Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **24**: 308-323.
- Oyen, L.P.A., 2012. *Celtis mildbraedii* Engl. [Internet] Record fro; PROTA4U. Lemmens, R.H.M.J., Louppe, D et Oteng-Amoako, A.A. (Editors). *PROTA* (Plant Resources of Tropical Africa/Ressources végétales de l’Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. <http://www.prota4u.org/search.asp>. Accessed 24 april 2019.
- Passos, C.S., Simões-Pires, C., Nurisso, A., Soldi, T.C., Kato, L., de Oliveira, C.M.A., de Faria, E.O., Marcourt, L., Gottfried, C., Carrupt, P.-A., Henriques, A.T., 2013a. Indole alkaloids of *Psychotria* as multifunctional cholinesterases and monoamine oxidases inhibitors. *Phytochemistry*, **86**: 8–20.
- Passos, C.S., Soldi, T.C., Abib, R.T., Apel, M.A., Simões-Pires, C., Marcourt, L., Gottfried, C., Henriques, A.T., 2013b. Monoamine oxidase inhibition by monoterpene indole alkaloids and fractions obtained from *Psychotria suterella* and *Psychotria laciniata*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **28**: 611–618.
- Patra, A., Chaudhuri, S. K., Acharyya, A. K., 1990. Applications of two-dimensional NMR in spectral assignments of some friedelanes and secofriedelanes. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **28**: 85–89. doi:10.1002/mrc.1260280116.
- Perveen, S., Al-Taweel, A.M., Fawzy, G.A., El-Shafae, A.M., Khan, A., Proksch, P., 2015. Cytotoxic glucosphingolipid from *Celtis Africana*. *Pharmacognosy Magazine*, **11**: 1-5. Doi: 10.4103/0973-1296.157662.
- Perveen, S., El-Shafae, A. M., Al-Taweel, A., Fawzy, G. A., Malik, A., Afza, N., Iqbal, L., 2011. Antioxidant and urease inhibitory C-glycosyl flavonoids from *Celtis africana*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **13**: 799–804. doi:10.1080/10286020.2011.593171.
- Perveen, S., El-Shafae, A. M., Al-Taweel, A., Fawzy, G. A., Malik, A., Afza, N., Iqbal, L., 2011. Antioxidant and urease inhibitory C-glycosyl flavonoids from *Celtis africana*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **13**: 799–804. doi:10.1080/10286020.2011.593171.
- Phillipson, J.D., Zenk, H., Europe, P.S., 1980. Indole and biogenetically related alkaloids. Academic Press.
- Plantes et botanique, 2019. Famille des Cannabaceae. En ligne « https://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae. Consulté le 04 juillet 2019.
- Pryor, W.A., 1987. The involvement of free radicals in chemical carcinogenesis in: Anti carcinogenesis and radiation protection. New-York: Plenum Press: 71-80.
- Qureshi, A.A., Scott, A.I., 1968. Interconversion of Corynanthe, aspidosperma, and Iboga alkaloids. A model for indole alkaloid biosynthesis. *Chemical Communications (London)*, **16**: 945-946.
- Rahal, S., 2004. Chimie des Produits Naturels et des Etres Vivants, 39-44.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, **26**: 1231–1237.

- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, **49**: 1603–1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- Ridsdale, C.E., 1975. A synopsis of the African and Madagascan Rubiaceae – Naucleaeae. *Blumea*, **22**: 541–553.
- Ridsdale, C.E., 1978. A revision of the tribe Naucleaeae s.s. (Rubiaceae). *Blumea*, **24**: 307–366.
- Ripardo Filho, H.S., Costa, N.L.S., Pacheco, L.C., Andrade, E.S., Araújo, R.N.M., Mourão, R.H.V., Guilhon, G.M.S.P., Santos, L.S., 2015. Chemical constituents of the stem of *salacia impressifolia* (MIERS) A. C. SMITH. *Ewemen Journal of Natural Product Research*, **1**: 1- 4.
- Robbers, J.E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., 1996. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Roque, N.F.; Olea, G.S.R., 1990. Analise de misturas de triterpenos por RMN de ¹³C *Química Nova*, **13** : 278-281.
- Rova, T.H.E.; Delprete, P.G.; Andersson, L.; Albert, V.A.A., 2002. trnL-F cpDNA sequence study of the condamineae-rondeletiae-sipaneeae complex with implications on the phylogeny of the Rubiaceae. *American Journal of Botany*, **89**: 145–159.
- Sam, G.H., Adu, F., Annan, K., 2013. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diarrhoea and skin ulcer in the Brong Ahafo region of Ghana. *Journal of Medicinal Plants Research*, **73**: 280–3285.
- Samuelsson, B., Dahlén, S.E., Lindgren, J.A., Rouzer, C.A., Serhan, C.N., 1987. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*, **237**: 1171–1176.
- Sansonetti P., 2019. Infection chroniques et récurrentes. Cours de Microbiologie et de maladie infectieuses du Collège de France p 1-45.
- Santos, J.D.G., Vieira, I.J.C., Braz-Filho, R., Branco, A., 2015. Chemicals from *Agave sisalana* Biomass: Isolation and identification. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**: 8761-8771. Doi: 10.3390/ijms 16048761.
- Schetter, A.J., Heegaard, N.H.H., Harris, C.C., 2010. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*, **31**: 37–49. doi:10.1093/carcin/bgp.
- Schuermans, J.M.; Hayali, N.A.S., Koenders, B.B., Kuile, T.B.H., 2009. Variations in MIC value caused by differences in experimental protocol. *Journal of Microbiological Methods*, **79** :44-7. doi: 10.1016/j.mimet.2009.07.017.
- Scott, A.I., Lee, S.-L., De Capite, P., Culver, M.G., Hutchinson, C.R., 1977. The Role of Isovincoside (Strictosidine) in the Biosynthesis of the Indole Alkaloids. *Heterocycles*, **7**: 979-984.
- Shigemori, H., Kagata, T., Ishiyama, H., Morah, F., Ohsaki, A., Kobayash, J., 2003. Nucleamides A-E, new monoterpene indole alkaloids from *Nauclea latifolia*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **51**:58-61.
- Sichaem, J., Worawalai, W., Tip-pyang, S., 2012. Chemicals constituents from the roots of *Nauclea orientalis*. *Chemistry of Natural Compounds*, **48**: 737-739. Doi:10.1007/s10600-012-0393-z.
- Sichaem, J., Surapinit, S., Siripong, P., Khumkratok, S., Jong-aramruang, J., Tip-pyang, S., 2010. Two new cytotoxic isomeric indole alkaloids from the roots of *Nauclea orientalis*. *Fitoterapia*, **81**:830-3. doi: 10.1016/j.fitote.2010.05.004.
- Siddiqui, S., Hafeez, F., Begum, S., Siddiqui, B.S., 1988. Oleanderol, a New Pentacyclic Triterpene from the leaves of *Nerium oleander* L. *Journal of Natural Products*, **51**: 229-233.

- Siedow, J.N., 1991. Plant Lipoxygenase: Structure and Function. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, **42**: 145–188. doi:10.1146/annurev.pp.42.060191.00104.
- Singh, A., Duggal, S., Kaur, N., Singh, J., 2010. Berberine: Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities *Journal of Natural Products*, **3**: 64-75.
- Skurnik, D., Andremont, A., 2006. Antibiothérapie sélectionnant : de la théorie à la pratique. *Réanimation*, **15**: 198–204.
- Smith, G.N., 1968. Strictosidine: a key intermediate in the biogenesis of indole alkaloids. *Chemical Communications (London)*, **15**: 912-914.
- Smoot, D.T., Mobley, H.L., Chippendale, G.R., Lewison, J.F., Resau, J.H. 1990. Helicobacter pylori urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infection and Immunity*, **58**: 1992-1994.
- Snieckus, V., 1968. The Alkaloids: Chemistry and Physiology. New York: Academic Press Inc.
- Souare, K., Bernard-Aloys, N., Gilbert, T., Roger-Corneille, F., Bernard, F., Elvire- Hortense, B., Tchobsala, T., 2013. Use of wild trees and shrubs as fodder and traditional veterinary medicine in Cameroon: ecological impacts and conservation. *International Journal of Forest, Soil and Erosion*, **3**: 87–91.
- Sourabié, T.S., Some, N., Bognonou, O., Ouattara, Y., Ouédraogo, J.B., 2013. Ethnobotanical and ethnopharmacognostical survey on medicinal plants of Malon village and surrounding in the Cascades Region (Burkina Faso). *Iosr Journal of Pharmacy*, **3**: 11–15.
- Sousa, G., Duarte, L., Alcântara, A., Silva, G., Vieira-Filho, S., Silva, R., Oliveira, D., Takahashi, J., 2012. New Triterpenes from *Maytenus robusta*: Structural Elucidation Based on NMR Experimental Data and Theoretical Calculations. *Molecules*, **17** :13439-13456.
- Spichiger, R.-E., Figeat, M., 2002. Botanique systématique des plantes à fleurs, Presses polytechniques et universitaires romandes, p. 89.
- Spitaler, R., Gurschler, S., Ellmerer, E., Schubert, B., Sgarbossa, M., Zidorn, C., 2009. Flavonoids from *Celtis australis* (Cannabaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **37**: 120–121.
- Springer, 1998. Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications. (1 ed.).
- Stöckigt, J., 1979. Enzymatic formation of intermediates in the biosynthesis of ajmalicine: Strictosidine and cathenamine. *Phytochemistry*, **18**: 965-971.
- Stöckigt, J., Sheludko, Y., Unger, M., Gerasimenko, I., Warzecha, H., Stöckigt, D., 2002. High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic- electrospray ionization mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups. *Journal of chromatography*, **A 967**: 85-113.
- Stöckigt, J., Zenk, M.H., 1977a. Isovincoside (strictosidine), the key intermediate in the enzymatic formation of indole alkaloids. *FEBS Letters*, **79**: 233-237.
- Stockigt, J., Zenk, M.H., 1977b. Strictosidine (isovincoside): the key intermediate in the biosynthesis of monoterpenoid indole alkaloids. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **18**: 646-648.
- Sun, J., Lou, H., Dai, S., Xu, H., Zhao, F., Liu K., 2008. Indole alkaloids from *Nauclea officinalis* with weak antimalarial activity. *Phytochemistry*, **69**: 1405-1410. Doi:10.1016/j. phytochem.2008.01.008.
- Sun, J.Y., Lou, H.X., Xu, H., Dai, S.J., Liu, K., 2007. Two new indole alkaloids from *Nauclea officinalis*. *Chinese Chemical Letters*, **18**:1084-1086.
- Sung, T.V., Cuong, N.H., Thuy, T.T., Ninh, P.T., Nhung, L.H.N., 2008. Isolation and structural characterization of phenolic glycoside and triterpenes in *Celastrus Hindsii* Benth. *Journal of Chemistry*, **46**: 224-228.

- Tabuti, J.R.S., Lye, K.A., Dhillon, S.S., 2003. Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: plants, use and administration. *Journal of Ethnopharmacology*, **88**: 19–44.
- Taïta, P., 2003. Use of woody plants by locals in Mare aux Hippopotames Biosphere Reserve in western Burkina Faso. *Biodiversity and Conservation*, **12**: 1205–1217.
- Tao, J-Y., Dai, S-J., Zhao, F., Liu, J-F., Fang, W-S. Liu, K., 2012. New ursane-type triterpene with NO production suppressing activity from *Nauclea officinalis*. *Journal of Asian Natural Product Research*, **14**: 97-104. <http://dx.doi.org/10/1080/10286020.2011.628839>.
- Tappel, A.L., 1962. Methods of enzymology. NewYork: Academic Press; Vol 5. p 539-542.
- Thomas, R., 1961. A possible biosynthetic relationship between the cyclopentanoid monoterpenes and the indole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, **2**: 544-553.
- Thomas, R., 1961. A possible biosynthetic relationship between the cyclopentanoid monoterpenes and the indole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, **2** : 544-553.
- Tissot, P., 2005. Antibiothérapie 1 & 2. I F S I Année 2004– 2005. Pharmacien- Hyères U/. Sur le lien : ifsi.chhyeres.fr/IMG/pdf/Antibiotherapie.pdf.
- Tittikpina, N.K., Ejike, C.E., Estevam, E.C., Jawad, M., 2016. Togo to go: products and compounds derived from local plants for the treatment of diseases endemic in Sub-Saharan Africa. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **13**: 85–94.
- Traore, M.S., Baldé, M.A., Diallo, M.S.T., Baldé, E.S., Diané, S., Camara, A., Diallo, A., Balde, A., Keïta, A., Keita, S.M., 2013. Ethnobotanical survey on medicinal plants used by Guinean traditional healers in the treatment of malaria. *Journal of Ethnopharmacology*, **150**: 1145–1153.
- Treimer, J.F., Zenk, M.H., 1979. Purification and properties of strictosidine synthase, the key enzyme in indole alkaloid formation. *European Journal of Biochemistry*, **101**: 225-233.
- Tsabang, N., Fokou, P.V.T., Tchokouaha, L.R.Y., Noguem, B., Bakarnga-Via, I., Nguempi, M.S.D., Nkongmeneck, B.A., Boyom, F.F., 2012. Ethnopharmacological survey of Annonaceae medicinal plants used to treat malaria in four areas of Cameroon. *Journal of Ethnopharmacology*, **139**: 171–180.
- Uzodimma, D., 2013. Medico-Ethnobotanical inventory of Ogi, Okigwe Imo State, South Eastern Nigeria-I. *Global Advanced Research Journal of Medicinal Plants*, **2**: 030–044.
- Van Bambeke, F., Tyteca, D., Ouadhriri, Y., Tulkens, P. M., 1999. Optimisation des traitements antibacteriens sur base de propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques *Louvain Médical*, **118** : 43.
- Velázquez, E., Tournier, H.A., Mordujovich de Buschiazzi, P., Saavedra, G., Schinella, G.R., 2003. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. *Fitoterapia*, **74**: 91–97.
- Verdoorn, I.C., 1956. *Celtis Africana*: The Flowering Plants of Africa. Vol. 31. South Africa: Botanical Research Institute p. 1210.
- Vonkeman, H.E., Braakman-Jansen, L.M., Klok, R.M., Postma, M.J., Brouwers, J.R., Van de Laar, M.A., 2008. Incremental cost effectiveness of proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers: a pharmaco-economic analysis linked to a casecontrol study. *Arthritis Research Therapy*, **10**: 1-7.
- Wahl, B.; O'Brien, K.L.; Greenbaum, A.; Majumder, A.; Liu, L.; Chu, Y.; Luksic, I.; Nair, H.; McAllister, D.A.; Campbell, H.; Rudan, I.; Black, R.; Knoll, M.D. 2018. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*, **6**: e744-57.
- Wang, Y.-L., Li, Y.-J., Wang, A.-M., He, X., Liao, S.-G., Lan, Y., 2010. Two new phenolic glycosides from *Inula cappa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **12**: 765-769. Doi: 10.1080/10286020.2010.503188.

- Watt, J.P., Wolfson, L.J., O'Brien, K.L., Henkle, E. Deloria-Knoll, M.; Mc Call, N., Lee, E., Levine, O.S., Hajjeh, R., Mulholland, K., Cherian, T. 2009. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, **374**: 903-911.
- Watt, G., Thurston, E., Mukhopadhyaya, T., 1972. Dictionary of Economic Products of India. Volume 1, pp188
- Weatherburn, M.W., 1967. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Analytical Chemistry*, **39**: 971–974. doi:10.1021/ac60252a045.
- Weeks, D.I., Eskandari, S., Scott, D.R., Sachs, G., 2000. AH⁺ - gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science*, **287** : 482–485.
- Whittaker, R., Economopoulou, A., Dias, J.G., Bancroft, E., Ramliden, M., Celentano, L.P. 2017. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*, **23**: 396-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>.
- WHO, 2018a. Noncommunicable Diseases (NCD) Country profiles. Consulté le 22 novembre 2019.
- WHO, 2018b. *Haemophilus influenzae* : Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Consulté le 22 novembre 2019.
- Wikipedia, 2019. Cannabaceae : famille de plantes. En ligne sur « <https://www.wikipedia.org/wiki/Cannabaceae>. Consulté le 04 juillet 2019.
- Wink, M., Waterman, P.G., 1999. Chemotaxonomy in relation to molecular phylogeny of plants. Sheffield Academic Press and CRC Press.
- Woods, G.L., Yam, P., 1988. Evaluation of MicroScan MIC panels for detection of oxacillin-resistant staphylococci. *Journal of clinical microbiology*, **26**: 816-820.
- Yala, D., Merad, A.S., Mohamedi, D., Ouar Korich, M.N., 2001. Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Medicine du Maghreb*, 91 pp 13-14.
- Yetein, M.H., Houessou, L.G., Lougbégnon, T.O., Teka, O., Tente, B., 2013. Ethnobotanical study of medicinal plants used for the treatment of malaria in plateau of Allada, Benin (West Africa). *Journal of Ethnopharmacology*, **146**: 154–163.
- Yusuf, Y., 2006. Novel uses of catechins in foods. *Trends in Food Science and Technology*, p17, 64-71.
- Zadou, D.A., Kone, I., Mouroufie, V.K., Adou, Y.C.Y., Gleanou, E.K., Kablan, Y.A., Coulibaly, D., Ibo, J.G., 2011. Valeur de la Forêt des Marais Tanoé-Ehy (Sud-Est de la Côte d'Ivoire) pour la conservation : dimension socio-anthropologique. *Tropical Conservation Science*, **4**: 373–385.
- Zenk, M.H., Juenger, M., 2007. Evolution and status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry Review*, **68**: 2757 – 2772.
- Zhang, L., Patel, M., Xie, J., Davis, G.S., Marrs, C.F., Gilsdorf, J.R. 2013. Urease Operon and Urease Activity in Commensal and DiseaseCausing Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of Clinical Microbiology*, **51**: 653–65.
- Zhang, W.J., Björn, L.O., 2009. The effect of ultraviolet radiation on the accumulation of medicinal compounds in plants *Fitoterapia* FITOTE-01795; No of Pages 12.

ANNEXE:

PUBLICATION ISSUE DE CE TRAVAIL

Bankeu, J.J.K., **Kagho, D.U.K.**, Fongang, Y.S.F., Toghueo, R.M.K., Mba'ning, B.M., Feuya, G.R.T. Fekam, F.B., Tchouankeu, J.C., Ngouela, S.A., Sewald, N., Lenta, B.N., Ali, M.S., **2019**. Constituents from *Nauclea latifolia* with Anti-*Haemophilus influenzae* Type b Inhibitory Activities. *Journal of Natural products*, 82: 2580-2585. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.9b00463](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00463).