

Joséphine K. NTUMBA⁽¹⁾⁽²⁾, Kalulu M. TABA⁽²⁾,
Raphaël ROBIETTE^{(1)*}

⁽¹⁾ Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences (IMCN),
Université catholique de Louvain, Place Louis Pasteur 1 bte L4.01.02,
B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique.
Tél: +32 (0)10 47 91 76, Fax: +32 (0)10 47 42 68,
raphael.robiette@uclouvain.be
<http://www.uclouvain.be/raphael.robiette>

⁽²⁾ Département de Chimie, Université de Kinshasa, P. O. Box 190, Kinshasa
XI, République Démocratique du Congo.

L'huile d'Ongokea Gore (isano) : Analyse de sa composition chimique et valorisation par dérivatisation

Résumé

L'Ongokea gore est un arbre de la forêt équatoriale dont les graines contiennent une grande quantité d'huile (60 %). Cependant, malgré son important tonnage annuel potentiel, aucun usage industriel de cette huile n'a été développé à ce jour. Les analyses de sa composition chimique ont montré que ses acides gras constitutifs ont la particularité de contenir deux triples liaisons conjuguées. Dans ce travail, nous avons exploré les applications potentielles de cette huile en transformant ses acides gras constitutifs en dérivés potentiellement biologiquement actifs. Pour ce faire, les triples liaisons ont été transformées en dérivés pyrrole, pyrone, pyridine, triazole, benzénique, ou encore hydrogénées ou impliquées dans une réaction de dimérisation. L'activité antibactérienne et antifongique des composés ainsi synthétisés a été mise en évidence et mesurée. Les résultats obtenus démontrent que l'huile d'Ongokea gore est une excellente source de matière première pour la synthèse de nouveaux agents antimicrobiens.

Mots-clefs

Ongokea gore, huile d'isano, acide gras, composition chimique, dérivatisation, bactéricide, fongicide.

Ongokea Gore (isanic) oil: analysis of its chemical composition and valorisation by derivatisation

Abstract

Ongokea gore is a tree of the equatorial forest whose seeds are rich in oil (60%). However, although an important potential production

capacity, no industrial application of this oil has been developed so far. Analysis of its chemical composition showed that its constitutive fatty acids have two conjugated triple bonds. In this work, we have explored potential applications of this oil by transforming its constitutive fatty acids into pyrrole, pyrone, pyridine, triazole and benzenic derivatives. They also have been hydrogenated or involved in a dimerization reaction. Antibacterial and antifungal activities of synthesized compounds were measured and evidenced. Obtained results show that Ongokea gore seed oil is an excellent source of raw material for the synthesis of new antimicrobial agents.

Keywords

Ongokea gore, isanic oil, fatty acid, chemical composition, derivatisation, antibacterial activity, anti-fungal activity

1. Introduction

Les huiles et graisses végétales naturelles sont de plus en plus utilisées dans l'industrie alimentaire, cosmétique, pharmaceutique et chimique. Elles sont en effet une source d'énergie, de vitamines et d'acides gras indispensables pour le corps [1]. En outre, sous forme de cosmétique, elles protègent la peau et, à travers les pommades et les essences, elles transportent les vertus curatives des médicaments.

Les différents acides gras qui composent les huiles et les graisses en déterminent la qualité et les applications

potentielles. En particulier, le taux d'insaturation et la nature de ces dernières (doubles ou triples liaisons) sont des facteurs importants. Dans ce cadre, les huiles contenant des acides gras ayant au moins deux triples liaisons conjuguées (polyynes conjugués) constituent une classe de composés uniques présentant un éventail intéressant d'activités biologiques telles que des propriétés antibactériennes, antimicrobiennes, antifongiques, anti-HIV, pesticides, antiprotozoaires, etc. [2, 3] Cette classe de polyynes contient plusieurs familles dont l'une, la famille des Olacacées, est constituée d'un genre, *Ongokea*, particulièrement intéressant pour ses diynes conjugués, mais peu étudié.

L'*Ongokea gore* est un arbre de la forêt tropicale humide rencontrée au Cameroun, au Ghana et en République Démocratique du Congo. C'est un arbre de grande dimension atteignant jusqu'à 40 mètres de hauteur et 1 mètre de diamètre (Figure 1). Son bois est jaunâtre, dur et homogène, son écorce grisâtre et rugueuse et sa graine sphérique, oléagineuse, comestible et recouverte d'une coque assez dure [4-6]. Ces graines ont été rapportées pour contenir 60 % d'huile (appelée communément huile d'isano ou encore huile de Boleko) ; la capacité de production totale en cette huile étant estimée à plus de 10.000 tonnes par an [6]. Malheureusement, à cause de sa composition chimique particulière, cette

huile a déçu plus d'un industriel qui essaya d'en tirer parti. En effet, malgré son excellent pouvoir détersif, le savon mou obtenu par saponification potassique de cette huile se révèle être inutilisable à cause de sa couleur rougeâtre, de la difficulté de sa décoloration et de son odeur très désagréable [5]. Ainsi, à part une utilisation pour la toilette par les femmes habitant aux alentours de la forêt équatoriale où poussent les arbres d'*Ongokea*, aucun usage bien déterminé de cette huile n'a été trouvé jusqu'ici.

L'huile d'isano a cependant fait l'objet de plusieurs études quant à sa caractérisation structurale dans les années 50, 60 et 70 [7-11]. De ces travaux, il ressort que cette huile est riche en acides gras insaturés. En effet, les analyses UV et IR ont montré que les triglycérides de l'huile d'isano sont principalement composés d'acides gras possédant un motif diyne conjugué. Au total, plus de dix composés acétyléniques différents constituant ces triglycérides ont été détectés. Cependant, dû à la complexité de cette huile, seul quelques-uns de ces acides gras ont pu être isolés (sous forme de méthyl ester). Certains ont pu être clairement identifiés : l'acide isanique (1), quatre acides possédant une fonction alcool adjacente au motif diyne ainsi que deux contenant un groupement carbonyle conjugué (Figure 2) [9].



Figure 1 : L'arbre *Ongokea gore* (gauche) et son fruit (droite)

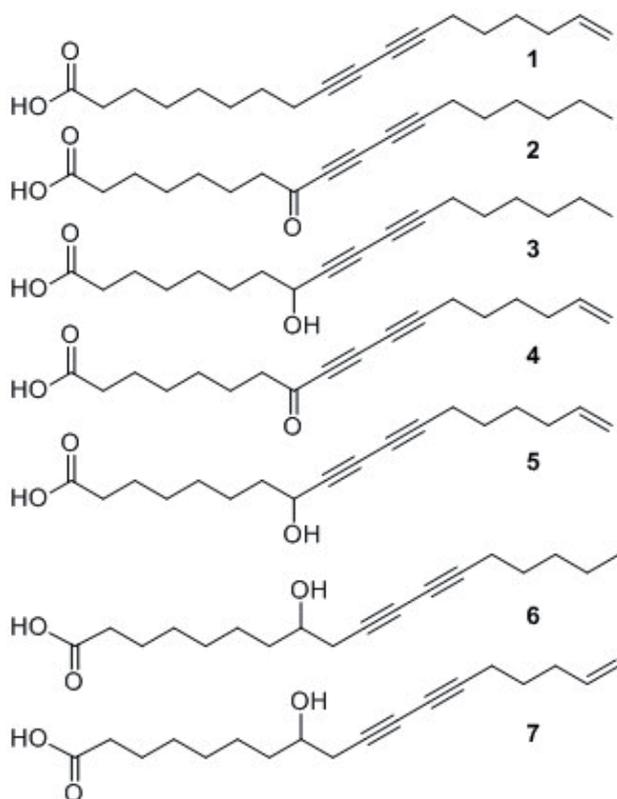


Figure 2 : Structure des acides gras de l'huile d'isano isolés et identifiés par Morris (1-7) [9].

En raison de l'importance économique que peut représenter cet oléagineux pour l'industrie chimique, notre attention s'est portée sur les développements possibles de cette huile sous-utilisée qu'est l'huile d'isano. Le premier objectif de notre étude a été d'extraire l'huile des graines d'*Ongokea gore* et de compléter sa caractérisation physico-chimique et structurale [14]. Nous avons ensuite entrepris d'explorer les applications potentielles de l'huile d'isano en évaluant les activités antimicrobienne et antifongique de ses acides gras constitutifs ainsi qu'en transformant ces derniers en dérivés pouvant être biologiquement actifs.

2. Séparation et caractérisation

Notre étude sur la caractérisation physico-chimique de l'huile d'isano nous a confirmé que les graines d'*Ongokea gore* sont riches en huile (environ 55%) [12]. Elle nous a également montré que cette huile a des propriétés physico-chimiques comparables à certaines huiles qui sont déjà utilisées comme matières premières dans l'industrie du vernis, du shampoing, du savon ou du biodiesel.

Nous sommes également parvenus à isoler une série d'acides gras constitutifs de l'huile par chromatographie sur colonne de silice flash et HPLC semi-préparative. Après purification, sous forme d'esters éthyliques, la structure chimique de six acides gras (1,8-12, Figure 3) a pu être déterminée par IR, (HR) MS, RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC, HMBC). Ces analyses nous ont permis de montrer que cinq de ces acides gras ont deux triplets de liaisons conjuguées, tandis que le sixième est un époxyde de configuration *cis*. Le premier de ces acides gras, l'acide isanique (1), fait partie des acides précédemment isolés et caractérisés par Morris (voir ci-dessus) [9]. Les cinq autres acides (8-12) n'avaient, eux, jusqu'à présent, jamais été identifiés dans l'huile d'isano. Nos méthodes de séparation ne nous ont pas permis d'isoler les autres acides gras décrits par Morris (2-7); l'ester éthylique de l'acide 7 a cependant pu être observé dans le brut de réaction. Comme signalé par Miller [11], nous avons trouvé que l'acide gras le plus abondant dans l'huile (38%) est l'acide isanique (1); la proportion relative des acides gras 1/8/9/10/11/12/acides non-identifiés étant 38/2/4/2/3/3/16/32 (déterminé par RMN ^{13}C quantitative).

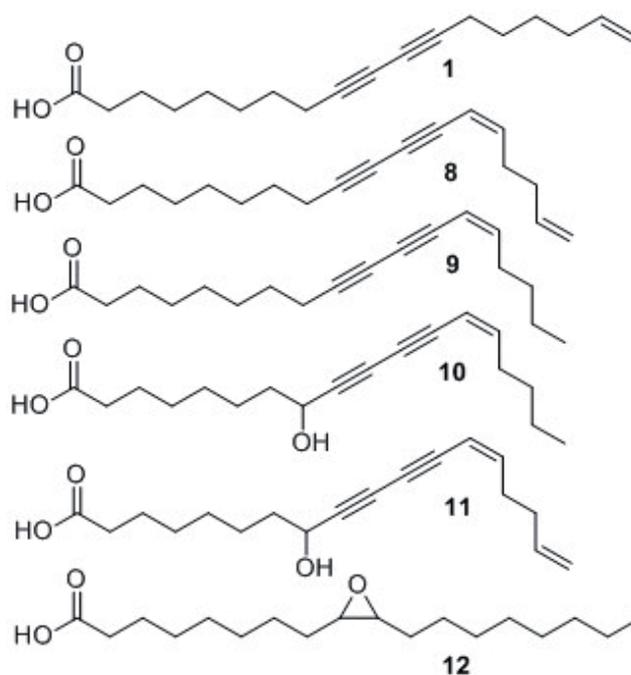


Figure 3 : Structure des acides gras de l'huile d'isano que nous avons isolés (sous forme d'ester éthylique) et identifiés (1,8-12).

3. Dérivatisation

L'exploitation industrielle des huiles et des graisses pour les produits alimentaires et l'oléochimie est surtout basée sur la modification chimique du motif ester [13]. Les modifications chimiques des insaturations présentes dans les chaînes d'acides gras sont plus rares. Etant donné la particularité des acides gras de l'huile d'isano de posséder des motifs diyne, c'est cependant sur la modification de l'une ou des deux triples liaisons de ce motif que nous nous sommes basés pour synthétiser de nouveaux dérivés. En effet, la grande diversité de transformations que peut subir le motif diyne permet de conduire, à partir de ce dernier, à une grande variété de composés différents pouvant être potentiellement biologiquement actifs.

Tous les dérivés d'acide gras synthétisés dans le cadre de ce travail ont pour matériel de départ l'ester éthylique d'acide isanique (**1'**). Le choix de cette fraction est simplement basé sur le fait que l'acide isanique est le constituant majoritaire de l'huile d'isano. Les transformations décrites ci-après devraient cependant être applicables aux autres composés diyne constituant l'huile.

Toutes les transformations effectuées sur l'ester éthylique de l'acide isanique (**1'**) sont reprises dans le Schéma 1. Il est à noter que tous les composés synthétisés ont été totalement caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC et HMBC), IR et (HR)MS.

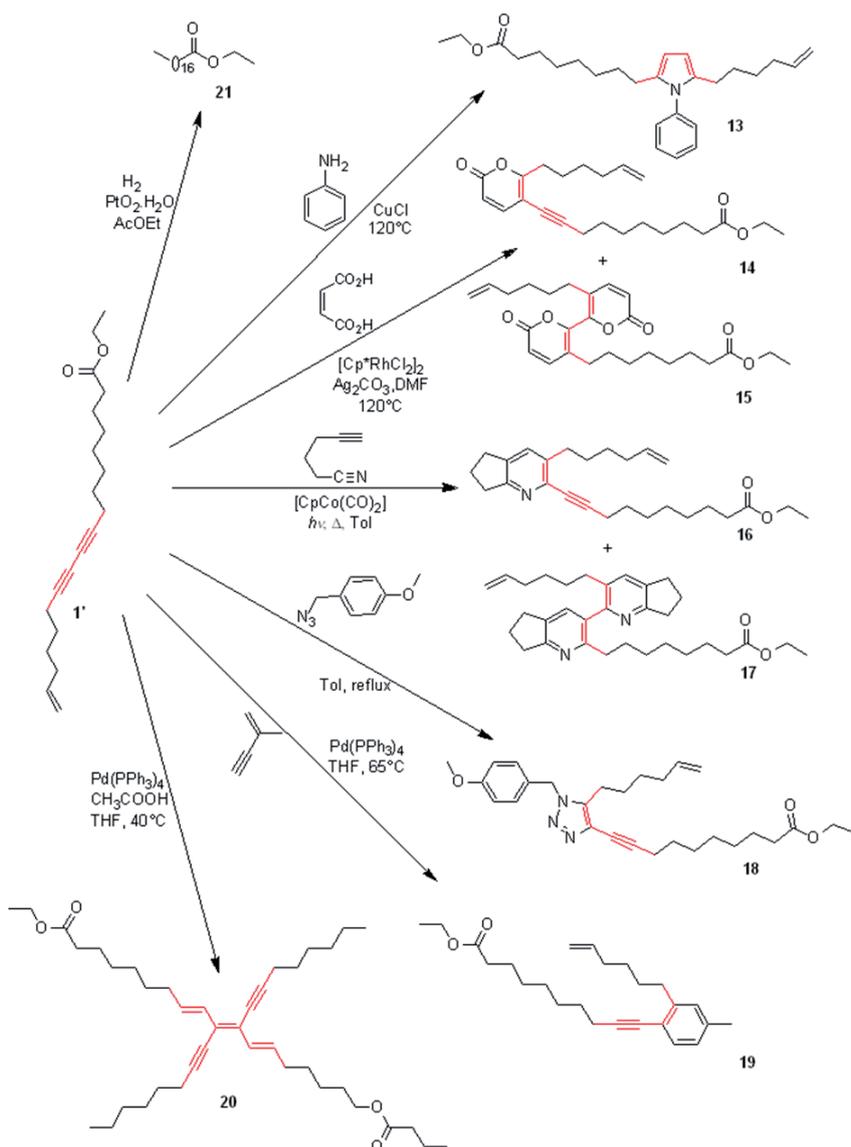


Schéma 1 : Réactions de dérivatisation de l'ester éthylique de l'acide isanique (**1'**)

- Formation de pyrrole (13) :

Les pyrroles sont des composés hétérocycliques importants ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes telles que des propriétés antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires, antitumorales et antioxydantes [14]. Le groupement pyrrole est également présent dans de nombreux composés naturels, tels que l'hème, la chlorophylle, et la vitamine B12.

Compte tenu de sa grande importance, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour la synthèse du noyau pyrrole. Parmi celles-ci, la méthode développée par Qingwei [15] permet la formation de pyrrole à partir d'aniline et d'un diyne en présence de CuCl. L'application de cette méthode à **1'** nous a permis d'obtenir le dérivé pyrrole correspondant (**13**) avec un rendement de 64 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

- Formation de 2H-pyran-2-ones (14 et 15) :

Le motif 2H-pyran-2-one consiste en un ester cyclique (lactone) insaturé à six chaînons. Ces composés présentent tout un éventail d'activités biologiques, se révélant être antifongiques, antibiotiques, cytotoxiques, neurotoxiques et phytotoxiques [16].

Miura a récemment montré que le motif diyne pouvait être transformé en noyau 2H-pyran-2-one par couplage avec l'acide maléique et décarboxylation en présence de carbonate d'argent et d'un catalyseur au rhodium [17]. L'application de cette méthode à **1'** a conduit à l'observation d'un seul produit (**14**) par analyse RMN ¹H. Un prolongement du temps de chauffage (de 24h à 72h) a cependant permis d'obtenir aussi la bis 2H-pyran-2-one **15**. Les composés **14** et **15** ont été isolés avec des rendements de 42% et 19%, respectivement.

- Formation de pyridines (16 et 17) :

La pyridine est un hétérocycle présent dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques [18]. D'abondantes méthodes de synthèse des dérivés pyridine ont été rapportées, certaines faisant intervenir un composé alcyne comme réactif. Nous avons retenu, dans le cadre de ce travail, la cyclotrimérisation [2+2+2] cobalt-catalysée décrite par Saá *et al.* [19]. L'application de cette méthodologie à **1'** nous a

permis d'isoler, avec une régiosélectivité totale, la monopyridine **16** ainsi que la bipyridine **17**, avec un rendement de 29 et 18 %, respectivement.

- Formation d'un 1,2,3-triazole (18) :

Les triazoles possèdent non seulement une valeur thérapeutique (activités antimicrobiennes, antifongiques, antimitotiques, anti-inflammatoires, anticonvulsives, etc.), mais sont aussi des intermédiaires dans la préparation de nombreux composés d'intérêt dans l'industrie chimique [20]. La méthode de préparation la plus répandue et la plus efficace pour former le cycle 1,2,3-triazole est la réaction de Huisgen [21]. Elle consiste en une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne. La réaction de l'azide de paraméthoxybenzyle avec **1'** au reflux du toluène a conduit au triazole **18** avec un rendement de 41% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

- Formation d'un composé benzénique (19) :

Les composés benzéniques sont trouvés dans une grande variété de composés d'origine naturelle [22]. En conséquence, notre attention a été portée vers la synthèse d'un composé benzénique par cross-benzannulation [4+2] pallado-catalysée entre diyne et ényne [23]. L'application de cette méthodologie au diyne **1'** nous a permis d'isoler le dérivé aromatique **19** avec un rendement de 70% après purification.

- Dimérisation (20) :

Les matériaux et polymères organiques conjugués comme les 1,2-divinyl-1,2-diéthynyl éthène (DVDEE) sont des unités de base pour la construction de matériaux plus importants qui ont des applications électroniques, optiques et photochimiques [24]. Leurs propriétés intéressantes trouvent leur origine dans leur arrangement π -conjugué unique. Dans cette étude, le diyne conjugué **1'** a subi une dimérisation en présence d'acide acétique et de palladium tétrakis pour donner le DVDEE correspondant avec un rendement de 65% après purification.

- Hydrogénation (21) :

La plupart des huiles végétales importantes contiennent un taux élevé en acides gras insaturés, et nécessitent par

conséquent une stabilisation contre l'auto-oxydation [25]. Une méthode de choix pour la conversion partielle ou totale des acides gras polyinsaturés instables en acides gras plus stables est l'hydrogénation catalytique. Nous avons donc envisagé l'hydrogénation du diyne **1'** via la méthode proposée par Trost et *al.* (H_2 , PtO_2 , H_2O) [26]. Ceci nous a permis d'obtenir l'ester hydrogéné **21** avec un rendement de 98%. Cette même méthode d'hydrogénation a également été appliquée directement sur l'huile avec succès (95% en rendement).

4. Evaluation des activités antibactérienne et antifongique

Les activités antimicrobienne et antifongique *in vitro* des composés **1'**, **10'** et **13** à **21** ont été évaluées par la méthode de diffusion des disques de Kirby-Bauer ainsi que par la méthode de microdilution, selon les recommandations du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [27, 28]. Un panel de cinq bactéries et de deux champignons pathogènes de référence fourni par l'Institut National de Recherche Bio-médicale (INRB) de Kinshasa (République Démocratique du Congo) a été utilisé dans cette étude. Il s'agit de : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (bactéries gram-négatif), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* résistante à la Méthycilline ATCC 33591 (bactéries gram-positif),

Candida albicans ATCC 10231 (levure), *Geotricum candidum* ATCC 34614 (levure).

4.1. Méthode de diffusion des disques

Cette méthode est un test préliminaire qui permet de déterminer qualitativement la sensibilité des bactéries et des champignons pathogènes de référence vis-à-vis des produits testés. Elle consiste en la diffusion de nos agents potentiellement antimicrobien ou anti-fongique (20 μ L d'une solution de 200 μ g/ml) à partir de disques dans un milieu de culture solide (boîte de Petri), qui a étéensemencé avec l'inoculum (la bactérie ou le champignon). L'activité est déterminée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (diamètre du disque inclus) après 24 heures d'incubation à 37°C; la taille de cette zone étant proportionnelle à la sensibilité bactérienne ou fongique vis-à-vis du composé. Les valeurs rapportées constituent la moyenne de trois répétitions. Les activités antimicrobienne et antifongique ont été considérées au-delà d'un diamètre de 6,4 mm, et ont été classées comme suit: (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm.

L'activité antimicrobienne des dérivés **1'**, **10'**, et **13** à **21** a été évaluée contre cinq espèces bactériennes (Tableau 1). A titre de contrôle positif, ces tests ont également été réalisés avec un antibiotique de référence, la gentamycine. Les résultats obtenus indiquent l'absence de toute activité antimicrobienne pour les composés **1'**,

Dérivés ^{b,c}	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> ATCC 33591
1'	-	-	-	-	-
10'	-	-	-	-	-
13	-	-	++	++	-
14	+	+	-	+	+
15	+	-	+	-	-
16	+	-	-	+	+
17	+	-	+	++	-
18	+	+	-	-	+
19	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-
Gentamycine	++	++	+	++	++

Tableau 1. Activité antibactérienne *in vitro* de deux acides gras (sous forme d'ester éthylique) de l'huile d'isano et des produits de synthèse par la méthode de diffusion des disques^a

^a Les résultats ont été interprétés en termes de diamètre de la zone d'inhibition (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm. ^b Tous les composés sont de concentration 200 μ g/disque (sauf la gentamycine; 10 μ g/disque). ^c **1'** et **10'** sont, respectivement, les esters éthyliques correspondant aux composés **1** et **10**.

10' et **19-21** alors que les composés **13-18** montrent une activité antimicrobienne significative. De manière générale, les bactéries à Gram positif (*S. aureus* ATCC 25923 et ATCC 33591) se sont révélées plus sensibles à nos composés que celles à Gram négatif (*E. coli*, *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae*), particulièrement *E. Coli* qui est sensible vis-à-vis de tous les dérivés montrant une activité, excepté **13**. Le dérivé **13** est, en effet, actif uniquement envers deux lignées, *K. pneumoniae* et *S. aureus* ATCC 25923. Il a cependant montré l'efficacité la plus élevée contre ces deux cultures.

Le dérivé **14** est le seul à avoir une activité sur quatre des cinq bactéries étudiées, seul *K. pneumoniae* lui a manifesté une résistance. Le composé **15** possède, quant à lui, une activité antimicrobienne relativement faible contre *Escherichia coli* et *K. pneumoniae*.

L'activité antifongique des dérivés **1'**, **10'**, et **13** à **21** a été évaluée envers deux champignons (Tableau 2). A titre de contrôle positif, ces tests ont également été réalisés avec un antifongique commercial de référence, le fluconazole. Les résultats obtenus montrent que les composés **13-18** présentent une activité inhibitrice significative sur les deux souches, *Candida albicans* et *Geotricum candidum*, tandis que les composés **1'**, **10'** et **19-21** ne présentent, à nouveau, aucune activité inhibitrice. L'inhibition observée des dérivés **13-18** est systématiquement plus efficace pour *Geotricum candidum*.

4.2. Méthode de microdilution en milieu liquide

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

et la Concentration Minimale Fongicide (CMF) des composés **13-18** ont été déterminées par la méthode de microdilution pour la CMI suivit d'un ensemencement en stries sur gélose pour la CMB et la CMF [27, 28]. La méthode de microdilution consiste en une incubation des microbes dans une microplaque en polystyrène en présence d'une solution de concentration variable de nos composés (série de dilutions de manière à obtenir une gamme de concentration allant de 100 µg à 0,39 µg/ml). Après 24h d'incubation à 37°C, l'activité est évaluée par un test colorimétrique MTT.

La CMI a été considérée comme la concentration la plus faible pour laquelle une inhibition complète de la croissance visible d'un microbe est observée. La CMB et la CMF sont la plus faible concentration permettant de tuer complètement les bactéries et les levures, respectivement [29, 30]. Le rapport CMB/CMI ou CMF/CMI permet de préciser le caractère bactéricide/fongicide ou bactériostatique/fongistatique du composé concerné, c.-à-d. si le dérivé tue la bactérie/levure (effet cytotoxique) ou inhibe sa croissance (effet cytostatique). En effet, lorsque ce rapport est supérieur à 4, le composé est dit bactério- ou fongistatique alors que si ce rapport est inférieur ou égale à 4, il est dit bactéri- ou fongicide [30].

Quatre bactéries pathogènes ont été utilisées dans cette étude, deux bactéries à Gram Positif, *Staphylococcus aureus* sensible et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthycilline et deux à Gram négatif *E. coli* et *K. pneumoniae*. Cette évaluation a été réalisée uniquement sur les composés **13** à **18** ayant présentés une activité lors du test de sensibilité (voir 4.1).

Dérivés ^{b,c}	<i>C. albicans</i> ATCC 10233	<i>G. candidum</i> ATCC 34614
1'	-	-
10'	-	-
13	+	++
14	+	+
15	+	+
16	+	++
17	+	++
18	+	++
19	-	-
20	-	-
21	-	-
Fluconazole	++	++

Tableau 2. Activité antifongique de deux acides gras (sous forme d'ester éthylique) de l'huile d'isano et des produits de synthèse par la méthode de diffusion des disques^a

^a Les résultats ont été interprétés en termes de diamètre de la zone d'inhibition (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm.

^b Tous les composés sont de concentration 200 µg/disque (sauf le fluconazole: 15 µg/disque). ^c **1'** et **10'** sont, respectivement, les esters éthyliques correspondant aux composés **1** et **10**.

Les valeurs de CMI obtenues par cette méthode sont en bon accord avec les résultats qualitatifs obtenus par la méthode de diffusion des disques (Tableau 3). Les résultats confirment que le pyrrole **13** est le composé le moins efficace contre *E. coli* (CMI 100 µg/ml) mais le plus actif contre les bactéries *K. pneumonie* et *S aureus* ATCC 25923. La mono pyridine **16** ne présente, elle, pas d'activité inhibitrice significative contre *K. pneumonie* mais révèle une bonne activité contre les bactéries *S. aureus* résistantes à la méthycilline. Les composés **14** et **18** révèlent, eux, une activité inhibitrice plus faible que les autres.

Les valeurs de R (rapport CMB/CMI) confèrent le caractère bactéricide ($R \leq 4$) à tous les dérivés testés (**13-18**) face aux quatre lignées de bactéries considérées (Tableau 3). Seul l'antibiotique de référence, la gentamycine, est caractérisé par une activité bactériostatique dans le cas de *K. pneumonie* ($R = 16$)

L'étude a également été faite sur les deux levures utilisées dans la méthode de diffusion des disques, *Candida albicans* et *Geotricum candidum* (Tableau 4). Il en ressort que tous les dérivés présentent une activité antifongique plus importante que leurs activités antibactériennes. En effet, les CMI des dérivés sont comprises entre 50 et 6,25 µg/ml contre *Candida* et 6,25 et 1,56 µg/ml contre *Geotricum* alors que les activités inhibitrices contre *E. coli*, la bactérie la plus sensible aux composés de cette étude, sont comprises entre 100 et 12,5 µg/ml. De manière générale, les souches *Geotricum candidum* ont une plus grande sensibilité vis-à-vis de nos composés (**13-18**) que celles de *Candida albicans*. Tous les dérivés testés se sont révélés être fongistatiques contre les 2 levures considérées, mis à part les dérivés **14** et **15** qui montrent une activité fongicide contre *G. candidum*.

Cmpd	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>K. pneumonie</i> ATCC 1388			<i>S. aureus</i> ATCC 25923			<i>S. aureus</i> ATCC 33591		
	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R
	13	100	100	1	6,25	25	4	12,5	12,5	1	100	>100
14	25	50	2	100	100	1	25	50	2	50	>100	-
15	12,5	12,5	1	25	100	4	50	50	1	50	50	-
16	25	25	1	>100	>100	-	25	100	4	12,5	>100	-
17	50	100	2	25	50	2	12,50	50	4	100	>100	-
18	50	100	2	100	100	1	≥100	≥100	-	100	100	1
Genta.	≤0,12	0,23	2	0,94	15	16	≤0,12	0,12	≥1	≤0,12	0,12	1

Tableau 3. Activité antibiotique exprimée en CMI (µg/ml), CMB (µg/ml) et CMB/CMI (R) des produits actifs^a

^a Tous les composés ont été testés aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78 et 0,39 µg/ml. Sauf la gentamycine (Genta.) qui a été testée aux suivantes : 30, 15, 7,5, 3,75, 1,88, 0,94, 0,47, 0,23, 0,12 µg/ml.

Cmpd	<i>C. albicans</i> ATCC 10233			<i>G. candidum</i> ATCC 34614		
	CMI	CMF	R	CMI	CMF	R
13	25	>100	-	1,56	25	16
14	12,5	>100	-	12,5	25	2
15	50	>100	-	6,25	25	4
16	6,25	>100	-	1,56	25	16
17	50	>100	-	3,12	100	32
18	6,25	>100	-	6,25	100	16
Fluconaz.	≤0,12	0,94	-	1,88	3,75	2

Tableau 4. Activité antifongique exprimée en CMI (µg/ml), CMF (µg/ml) et CMF/CMI (R) des produits actifs^a

^a Tous les composés ont été testés aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78 et 0,39 µg/ml. Sauf le fluconazole qui a été testé aux concentrations suivantes : 30, 15, 7,5, 3,75, 1,88, 0,94, 0,47, 0,23, 0,12 µg/ml.

5. Conclusion

Nous avons synthétisé une série de dérivés à partir de l'acide gras diacétylénique majoritaire contenu dans l'huile d'*Ongokea gore*, l'acide isanique. L'évaluation des activités antibactérienne et antifongique de l'acide isanique et des produits de dérivatisation a ensuite été réalisée. Il ressort des résultats obtenus que les esters d'acides gras **1'** et **10'** ne présentent aucune activité antibiotique ou antifongique vis-à-vis des bactéries et levures étudiées. Il en est de même pour les dérivés **19**, **20** et **21**. En ce qui concerne les autres composés (**13-18**), leurs activités antibiotiques sont évidentes vis-à-vis de nombreuses bactéries pathogènes. Ce sont cependant leurs activités fongostatiques qui sont les plus remarquables, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 50 à 6,25 µg/ml. Ce travail établit ainsi l'utilisation potentielle de l'huile d'*Ongokea gore* dans le domaine pharmaceutique. Certains des dérivés synthétisés dans cette étude (**13-18**) peuvent en effet potentiellement servir comme lead intéressant pour la conception de médicaments et le développement de nouveaux antibiotiques ou antifongiques.

Références

- [1] F.D. Gunstone, "Vegetable oil in food technology: composition, properties and uses" (1st édition), Ed. Oxford: Blackwell Publishing, **2002**.
- [2] A.L.K. Shi Shun, R.R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1034.
- [3] M. Senn, S. Gunzenhauser, R. Brun, U. Séquin, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1565.
- [4] E.-L. Adrians, "Les oléagineux du Congo Belge" (2^e édition), Ed. Bruxelles, **1951**.
- [5] E. De Vries, *Oléagineux* **1957**, 12, 427.
- [6] J.A. Kneeland, D. Kyriacou, R.H. Purdy, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1958**, 35, 361.
- [7] R.C. Badami, F.D. Gunstone, *J. Sci. Food Agric.* **1963**, 14, 863.
- [8] F.D. Gunstone, A.J. Sealy *J. Chem. Soc.* **1963**, 5772.
- [9] L.J. Morris, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5779.
- [10] R.W. Miller, D. Weisleder, R. Kleiman, R.D. Plattner, C.R. Smith, *Phytochemistry* **1977**, 16, 947.
- [11] R.W. Miller, D. Weisleder, R.D. Plattner, C.R. Smith, *Lipids* **1977**, 12, 669.
- [12] J.K. Ntumba, L. Collard, K.M. Taba, R. Robiette, *Lipids* **2014**, soumis.
- [13] C. Scrimgeour, "Chemistry of Fatty Acids" (6th édition), Ed. Fereidoon Shahidi: Bailey's Industrial Oil and Fat Products, **2005**.
- [14] A. Rahmatpour, *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, 712, 15.
- [15] Q. Zheng, R. Hua, China Patent 201010034393, **2011**.
- [16] I.J.S. Fairlamb, L.R. Marrison, J.M. Dickinson, F.-J. Lua, J.P. Schimida, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4285.
- [17] M. Itoh, M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11427.
- [18] X. Xin, D. Wang, X. Li, B. Wan, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10245.
- [19] J.A. Varela, L. Castedo, M. Maestro, J. Mahia, C. Saa, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5203.
- [20] A.R. Katritzky, Y. Zhang, S.K. Singh, P.J. Steel, *Arkivoc* **2003**, xv, 47.
- [21] L. Liang, D. Astruc, *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, 255, 2933.
- [22] M.D. Watson, A. Fechtenkötter, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1267.
- [23] V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 232.
- [24] D.H. Camacho, S. Saito, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 924.
- [25] A. Philippaerts, P.A. Jacobs, B.F. Sels, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5220.
- [26] B.M. Trost, M.J. Bartlett, A.H. Weiss, A.J. von Wangelin, V.S. Chan, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16498.
- [27] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), "Reference method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts", Approved Standard - Third Edition, M27-A3, Wayne, PA, USA **2008**.
- [28] National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically", Approved Standard - Third Edition, M100-S12, Wayne, PA, USA **2002**.
- [29] G.A. Pankey, L.D. Sabath, *Clinical Infections Disease* **2004**, 38, 864.
- [30] M.A. Pfäller, D.J. Sheehan, J.H. Rex, *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, 17, 268.